

Aspirin in Patients with Chronic Coronary Syndrome Receiving Oral Anticoagulation (AQUATIC Çalışması)

Çalışmanın adı: Aspirin in Patients with Chronic Coronary Syndrome Receiving Oral Anticoagulation (AQUATIC Çalışması)

Yayınlandığı kongre: ESC Congress 2025 Madrid

Hazırlayan: Dr. E.Şeyma Destici

Giriş

Kronik koroner sendrom (KKS), önceden stabil koroner arter hastalığı olarak adlandırılan ve toplumda sık görülen bir klinik tablodur. Bu hastalarda tekrarlayan aterotrombotik olayları (miyokard enfarktüsü, inme, akut ekstremité iskemisi vb.) önlemek amacıyla uzun dönem tekli antitrombosit tedavi —çoğunlukla aspirin— standart bir yaklaşımdır. Bununla birlikte, KKS hastalarının önemli bir kısmı eşlik eden atriyal fibrilasyon, mekanik protez kapak veya venöz tromboemboli gibi nedenlerle uzun süreli oral antikoagülan (OAK) kullanmak zorundadır. Bu iki tedavi mekanizması, tromboz ve emboli riskini azaltırken, kombine kullanıldığında kanama riskini belirgin şekilde artırmaktadır.

Son yedi yıl içinde yapılan bazı randomize çalışmalar, tam doz oral antikoagülan ile tekli antitrombosit tedaviyi birlikte kullanmanın kanama riskini anlamlı biçimde yükselttiğini, buna karşın aterotrombotik olayları önlemede belirgin bir fayda sağlamadığını ortaya koymuştur. Ancak bu çalışmalar genellikle açık etiketli, daha düşük riskli hasta popülasyonlarında yapılmış ve stent öyküsü olan yüksek riskli KKS hastalarına odaklanmamıştır. Dolayısıyla, özellikle stent implantasyonu yapılmış ve rezidüel aterotrombotik riski yüksek olan KKS hastalarında en uygun antitrombotik strateji hâlen belirsizliğini korumaktadır. Bu klinik boşluk, günlük pratikte “oral antikoagülan + aspirin” kombinasyonunun ne kadar gerekli olduğu sorusunu gündemde tutmaktadır.

Amaç

AQUATIC (Assessment of Quitting versus Using Aspirin Therapy in Patients with Stabilized Coronary Artery Disease after Stenting Who Require Long-Term Oral Anticoagulation) çalışmasının amacı, kronik koroner sendromu olan, stent implantasyonu öyküsü bulunan ve uzun dönem oral antikoagülan tedavisi kullanan yüksek riskli hastalarda, aspirin eklenmesinin etkinlik ve güvenliğini yalnızca oral antikoagülan tedavi ile karşılaştırmaktır. Çalışma, mevcut literatürdeki boşluğu doldurmayı ve bu hasta grubunda en uygun antitrombotik stratejiye dair çift kör, plasebo kontrollü ilk geniş ölçekli veriyi sunmayı hedeflemiştir.

Yöntemler

AQUATIC, Fransa’da 51 merkezde yürütülen, çok merkezli, çift kör, randomize ve plasebo kontrollü bir çalışmadır. En az 18 yaşında olan, en az altı ay önce stent implantasyonu yapılmış, diyabet, multivessel hastalık, kronik böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <50 ml/dk), önceki stent trombozu, periferik arter hastalığı veya kompleks PCI gibi yüksek rezidüel aterotrombotik risk faktörlerinden en az birine sahip olan ve uzun süreli oral antikoagülan tedavisi almakta olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Oral antikoagülan tipi ve dozu, klinik endikasyon ve ruhsatlara uygun şekilde araştırmacıların takdirine bırakılmış, ancak doğrudan oral antikoagülan (DOAK) kullanımı teşvik edilmiştir.

Katılımcılar birer bir oranında aspirin (100 mg/gün) artı OAK veya plasebo artı OAK almak üzere randomize edilmiştir. Randomizasyon; merkez, kullanılan OAK tipi (vitamin K antagonisti veya DOAK) ve başlangıçtaki antitrombotik rejime göre tabakalandırılmıştır. Primer etkinlik sonlanımı, kardiyovasküler ölüm, miyokard enfarktüsü, inme, sistemik emboli, koroner revaskülarizasyon veya akut ekstremité iskemisinin birleşik sonlanımıdır. Ana güvenlik sonlanımı, International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) kriterlerine göre majör kanama olarak tanımlanmıştır. Tüm hastalar en az 24 ay takip edilmiştir ve medyan takip süresi 2,2

yıl olarak gerçekleşmiştir. Sonuçlar, çok merkezli Cox frailty modeliyle ve rastgele veri kaybını önlemek için çoklu imputasyon yöntemleriyle analiz edilmiştir.

Bulgular

Toplam 872 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve randomize edilmiştir; 433 hasta aspirin artı OAK grubuna, 439 hasta plasebo artı OAK grubuna atanmıştır. Katılımcıların ortalama yaşı 71,7 yıl olup yüzde 85'i erkekti ve yüzde 72'sinde miyokard enfarktüsü öyküsü mevcuttu. Tüm hastalar önceden PCI geçirmiş, son PCI ile randomizasyon arasındaki medyan süre 3 yıl (IQR 1–6) olmuştu. Hastaların yüzde 89'u atriyal fibrilasyon nedeniyle OAK kullanıyor ve medyan CHA₂DS₂-VASc skoru 4'tü. DOAK kullanım oranı yüzde 89,7 olup en sık apiksaban ve rivaroksaban tercih edilmişti.

Bağımsız veri ve güvenlik izleme kurulu, aspirin grubunda tüm nedenlere bağlı ölümlerde artış saptanması üzerine Nisan 2024'te kaydı erken durdurmuştur. Medyan takip 2,2 yıl, medyan tedavi süresi 1,7 yıl olmuştur. Primer etkinlik sonlanımı aspirin grubunda yüzde 16,9, plasebo grubunda yüzde 12,1 oranında gerçekleşmiş (HR 1,53; %95 GA 1,07–2,18; p=0,02). Net advers klinik olay (herhangi bir nedenden ölüm, aterotrombotik olay veya majör kanama) aspirin grubunda yüzde 28,6, plasebo grubunda yüzde 17,3 olmuş (HR 1,85; p<0,001). Tüm nedenlere bağlı ölüm aspirin grubunda yüzde 13,4, plasebo grubunda yüzde 8,4 (HR 1,72; p=0,01); kardiyovasküler ölüm oranı aspirin grubunda yüzde 7,6, plasebo grubunda yüzde 4,3 (HR 1,90) bulunmuştur. Güvenlik açısından majör kanama aspirin grubunda yüzde 10,2, plasebo grubunda yüzde 3,4 olarak kaydedilmiş (HR 3,35; %95 GA 1,87–6,00; p<0,001). Stent trombozu ise her iki grupta da son derece düşük olup birer vaka ile sınırlı kalmıştır. Genel olarak aspirin grubunda ciddi advers olay sayısı daha yüksek bulunmuştur.

Sonuçlar

Kronik koroner sendromu olan ve uzun süreli oral antikoagülan tedavisi kullanan yüksek riskli hastalarda aspirinin eklenmesi, kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı ölüm riskini artırmış, aynı zamanda majör kanama oranlarını da belirgin biçimde yükseltmiştir. AQUATIC çalışmasının sonuçları, stent öyküsü olsa bile bu hasta grubunda aspirinin oral antikoagülasyona eklenmesinin fayda sağlamadığını, aksine klinik sonuçları kötüleştirdiğini ortaya koymaktadır.

Yorum

AQUATIC çalışması, yüksek aterotrombotik risk taşıyan ve uzun süreli oral antikoagülan kullanan kronik koroner sendrom hastalarında aspirinin eklenmesinin yarardan çok zarar getirdiğini gösteren ilk çift kör, plasebo kontrollü çalışmalardan biridir. Özellikle stent öyküsü olan bu grupta aspirin eklenmesi aterotrombotik olayları azaltmamış; aksine kardiyovasküler ölüm, tüm nedenlere bağlı ölüm ve majör kanama riskini anlamlı şekilde artırmıştır. Bulgular, günlük pratikte sıkça uygulanan “oral antikoagülan + aspirin” stratejisinin sorgulanması gerektiğini ortaya koymaktadır. Çalışmanın erken sonlandırılması etkinlik açısından daha geniş sonuçlar elde etmeyi engellemiş olsa da, mortalite ve kanama oranlarındaki belirgin artış klinik karar açısından güçlü bir mesaj vermektedir. Dolayısıyla AQUATIC sonuçları, stent implantasyonu öyküsü olsa bile bu yüksek riskli hasta grubunda oral antikoagülasyona aspirin eklenmemesi gerektiğini düşündürmektedir.