

AKUT KORONER SENDROMLARDA PERKÜTAN KORONER GİRİŞİM SONRASI KISA SÜRELİ DAPT'A KARŞI YOĞUNLUK AZALTICI TEDAVİ "DE-ESKALASYON"

Dr. Ersin Çağrı Şimşek

Yorumlayan: Dr. Ersin Çağrı Şimşek

Makale: Short Duration of DAPT Versus De-Escalation After Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndromes

Link: Laudani C, Greco A, Occhipinti G, Ingala S, Calderone D, Scalia L, Agnello F, Legnazzi M, Mauro MS, Rochira C, Buccheri S, Mehran R, James S, Angiolillo DJ, Capodanno D. Short Duration of DAPT Versus De-Escalation After Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndromes. JACC Cardiovasc Interv. 2022 Feb 14;15(3):268-277. doi: 10.1016/j.jcin.2021.11.028. PMID: 35144783.

AKUT KORONER SENDROMLARDA PERKÜTAN KORONER GİRİŞİM SONRASI KISA SÜRELİ DAPT'A KARŞI YOĞUNLUK AZALTICI TEDAVİ

"DE-ESKALASYON"

GİRİŞ

Akut koroner sendrom sonrası (AKS) perkütan koroner girişim (PKG) ile tedavi edilen hastalarda, trombüs riskini azaltmak için aspirin ve bir P2Y₁₂ inhibitörü ile ikili anti-trombosit tedavi (DAPT) tipik olarak 12 ay boyunca önerilir. DAPT, artmış mortalite ile ilişkili majör kanama riskini artırdığından, DAPT süresinin kısaltılması (yani, aspirin veya P2Y₁₂ inhibitörünü keserek) ve prasugrel/tikagrelor'un klopidogrel veya daha düşük bir doza düşürülmesi (de-eskalasyon) gibi stratejiler öne sürülmüştür. Bununla birlikte en son Avrupa kılavuzlarında AKS'de kısa DAPT ve de-eskalasyon için tavsiye sınıfları, sırasıyla Sınıf 2a ve 2b idi.

Ağ meta analizi (Network meta-analysis), bir çalışma ağı içinde birden fazla stratejinin eşzamanlı karşılaştırmasını sağlar. Bir Bayes çerçevesi içinde (Bayesian framework), her tedavi için en iyi olma olasılığı veya daha genel olarak, belirli bir sıraya sahip olma olasılığı değerlendirilebilir. Bu çalışmada, PKG uygulanan AKS'li hastalar için kısa DAPT'ın ve deeskalasyonun nispi yararlarını "multiple-treatment network frequentist and Bayesian frameworks" aracılığıyla değerlendirilmiştir.

METOD

Kısa DAPT (yani, 1-6 ayda P2Y₁₂ inhibitörü veya aspirinin kesilmesi) veya de-eskalasyon (klopidogrel veya azaltılmış dozda prasugrel veya tikagrelor) ile standart DAPT'ın (çalışma kolunda 12 ay veya daha uzun süre) karşılaştırıldığı aşağıdaki kriterleri karşılayan çalışmalar taranmış: 1) Hastaların %75'inden fazlasının AKS olduğu veya AKS subgrup analizi olan randomize kontrollü çalışma; 2) Hastaların %75'inden fazlasında ilaç kaplı stent implantasyonu ile yapılmış PKG; 3) 6 aydan daha uzun klinik sonuçları raporlanması. Dışlama kriterleri ise hastaların %75'inden fazlasının oral antikoagülasyon alması veya DAPT tedavisinde oral P2Y₁₂ inhibitörlerinden farklı ilaçların kullanılmasıdır. Bilgi kaynakları, 1 Ocak 2009-30 Ekim 2021 tarihleri arasında MEDLINE, Cochrane ve Web of Science veritabanlarını içermektedir.

Birincil ve ikincil sonlanım noktaları, mevcut en uzun takip süresinde: 1- Tüm nedenlere bağlı ölüm (birincil sonlanım) ve çalışmaya tanımlı net olumsuz kardiyovasküler olaylar (NACE); dahil olmak üzere *net fayda ölçümleri* 2- çalışma tanımlı majör advers kardiyovasküler olaylar (MACE), kardiyovasküler ölüm, miyokard enfarktüsü, felç ve stent trombozu dahil olmak üzere *trombotik sonlanım noktaları*; 3- klinik olarak anlamlı kanama, majör kanama ve minör kanama dahil olmak üzere *kanama son noktaları*.

SONUÇLAR

Toplam 50.602 hastayı kapsayan 29 çalışma seçilerek meta-analize dahil edilmiş. Şekil 1, üç ve beş düğümlü tedavi ağlardaki çalışmaların geometrisini göstermektedir. 3 düğümlü analizde, 19 kısa DAPT çalışması ve 10 de-eskalasyon çalışması vardır. 5 düğümlü analizde ağ, P2Y₁₂ inhibitörünün kesilmesiyle birlikte 13 kısa DAPT çalışması, aspirinin kesilmesiyle birlikte 5 kısa DAPT çalışması, klopidogrel'e de-eskalasyon yapılan 6 çalışma ve azaltılmış bir prasugrel veya tikagrelor dozuna de-eskalasyon yapılan 4 çalışmadan oluşturulmuştur. Her iki ağda da, kısa DAPT ve de-eskalasyonu doğrudan karşılaştırmalarının olmaması nedeniyle kapalı döngüler yoktur. Tamamen AKS kohortlarında gerçekleştirilen 15 çalışma ve tüm PKG kohortlarında gerçekleştirilen çalışmalardan elde edilen 14 AKS alt grup analizleri vardır. Vakaların

çoğunda PKG ile 12 ay arasında takiplere ulaşılabilmektedir.

3 dđğümlü analizi; Tablo 1'de, 3 dđğümlü Frequentist Network Meta-analizinin sonuçlarını görmektedir.

- Kısa DAPT ve de-eskalasyonun dolaylı olarak karşılaştırılmasında (Şekil 2), tüm nedenlere bağılı ölüm riski benzerdi. Tersine, de-eskalasyonun NACE riskini azaltırken (RR: 0.87; %95 GA: 0.70- 0.94) ve majör kanama riskini önemli ölçüde artırmıştır (RR: 1.54; %95 CI:1.07-2.21). Diğer tüm ikincil sonuçlarda önemli risk farklılıkları gözlenmedi.
- Referans olarak standart DAPT alındığında, de-eskalasyon ve kısa DAPT için MACE ve klinik olarak anlamlı kanamanın iki değışkenli analizinde; de-eskalasyon, MACE' deki en büyük azalma ile ilişkilendirilirken, klinik olarak anlamlı kanamadaki azalma benzerdir (Şekil 3).
- Bayes olasılığına dayalı rankogramlarda; De-eskalasyon, NACE, miyokard enfarktüsü, felç, stent trombozu ve minör kanama için en iyi tedavi stratejisi olarak sıralanma olasılığı >%95 ile ilk sırada ilişkilendirilirken, kısa DAPT'ın majör kanama da en iyi tedavi stratejisi olarak sıralanma olasılığı >%95 idi.

5 dđğümlü frekans analizi; Tablo 2, 5 dđğümlü frekans analizinin sonuçlarını göstermektedir.

- MACE ve klinik olarak anlamlı kanamanın iki değışkenli analizinde, yarı doza indirilen de-eskalasyon, hem MACE'de hem de klinik olarak anlamlı kanamada en büyük azalma ile ilişkilendirilmiştir (Şekil 3).
- P2Y₁₂ inhibitörünün kesilmesiyle birlikte kısa DAPT ile karşılaştırıldığında, hem klopidogrel dozunun düşürülmesi hem de dozun yarıya düşürülmesi NACE riskini azaltmıştır.
- Dozun yarıya indirilmesi ile de-eskalasyon, aspirinin kesilmesiyle birlikte kısa DAPT ile karşılaştırıldığında minör kanama riskini azaltmıştır.
- Bayes olasılığına dayalı rankogramlarda; dozun yarıya düşürülmesi ile de-eskalasyon, tüm nedenlere bağılı ölüm, NACE, MACE, kardiyovasküler ölüm, miyokard enfarktüsü, stent trombozu ve minör kanama açısından ilk sırada yer alan en olası stratejydi.
- Tersine, klopidogrelle de-eskalasyon, inme açısından en olası stratejydi ve aspirinin kesilmesiyle birlikte kısa DAPT, klinik olarak anlamlı kanama ve majör kanamaya açısından en olası stratejydi.

TARTIŞMA

Standart DAPT referans olarak kullanıldığında kısa DAPT ve de-eskalasyonun dolaylı karşılaştırmasının sonuçları aşağıdaki gibi özetlenebilir: 1- kısa DAPT ve de-eskalasyon, ölüm ve kardiyovasküler ölüm için benzer bir risk taşıyordu; 2- kısa DAPT, majör kanama riskini önemli ölçüde azalttı, bu son noktaya göre Bayes tedavi stratejileri sıralamasında ilk sırada yer aldı ve NACE riskini artırdı. 3- de-eskalasyon, NACE riskini önemli ölçüde azalttı, majör kanama riskini artırdı ve MACE, miyokard enfarktüsü, felç ve stent trombozu açısından Bayes tedavi stratejileri sıralamasında ilk sırada yer aldı.

Kısa DAPT ve de-eskalasyonu AKS'li hastalarda karşılaştıran Kuno ve ark. ve Shoji ve arkadaşları tarafından yapılan 2 farklı ağ meta-analizinde; kısa DAPT ve de-eskalasyon standart DAPT'a göre trombotik olaylarda anlamlı bir fark olmaksızın kanamayı azalttığı gösterilmiştir.

De-eskalasyon ile kastedilen, AKS'den sonraki ilk dönemde prasugrel veya tikagrelor kullanarak daha yüksek trombotik koruma elde etmek ve ardından daha düşük etkinlikte bir antitrombotik stratejisine geçerek kanamayı azaltmaktır. Kısa DAPT ile karşılaştırıldığında, de-eskalasyon ile majör kanama riski daha yüksekti. Bu nedenle kısa DAPT, yüksek PRECISE-DAPT skoruna sahip kanama riski yüksek hastalarda daha iyi bir yaklaşımı temsil edebilir. Bununla birlikte, de-eskalasyon, tek antitrombotik tedavi ile karşılaştırıldığında daha büyük net fayda ile sonuçlanmıştır. Daha yüksek kanama riski bağlamında bu tür bir fayda, iskemik olaylarda olası bir azalma anlamına gelir. Bu çalışmanın birincil analizi, muhtemelen kalıntı tip II hatanın (yani düşük güç) bir sonucu olarak iskemik uç noktalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılıkları ortaya çıkarmada başarısız olmuş.

AKS'li hastaların mevcut AKS kılavuzlarına göre 12 aylık DAPT almaları önerilir, ancak DAPT süresinin trombotik ve kanama komplikasyonları için bireysel risklere göre uyarlanması da bir seçenektir. Güncel kılavuzlarda DAPT ve de-eskalasyon için tavsiye sınıfları, sırasıyla Sınıf 2a ve 2b dir. Bu çalışmanın sonuçları kısa DAPT ile karşılaştırıldığında, DAPT'ın de-eskalasyonu, ölüm için benzer bir risk ve NACE için daha düşük bir risk (toplam net faydanın 2 ölçütü) gösterdiğinden, bu öneri sıralamasına meydan okumaktadır. Çalışmanın yazarları bu 2 tedavi seçeneğı için öneri sınıfının en azından aynı olması gerektiğini ileri sürmektedirler.

SONUÇLAR

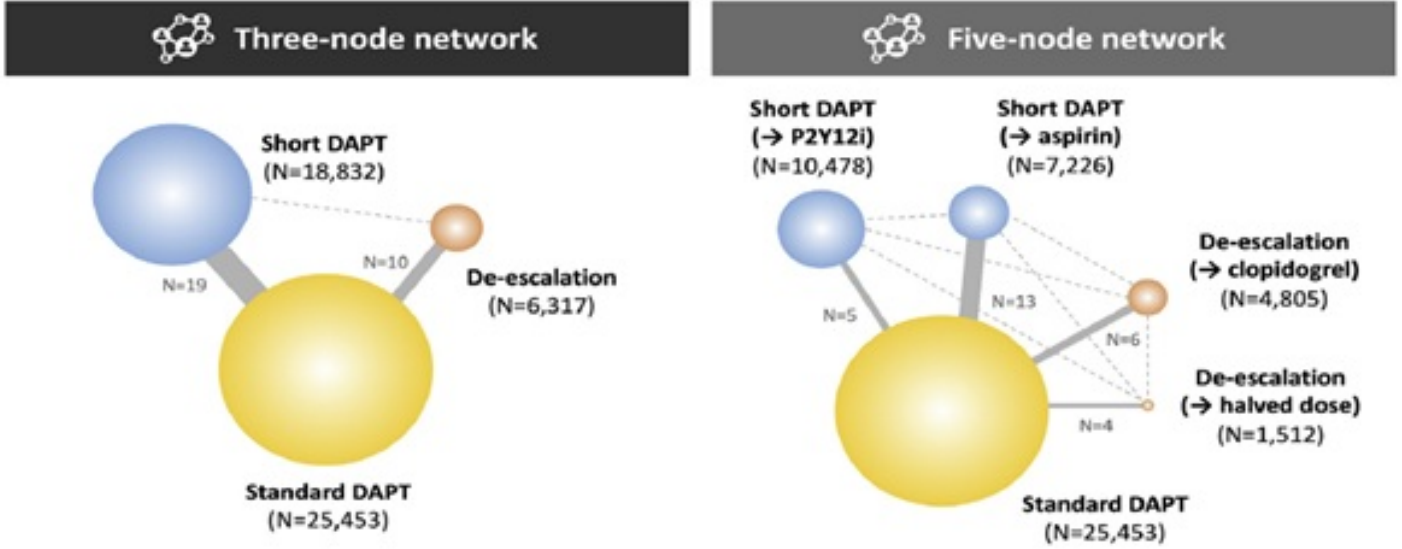
PKG uygulanan AKS'li hastalar için DAPT modülasyonu stratejileri arasında, kısa DAPT ve de-eskalasyon arasında ölüm riskinde hiçbir fark bulunmamış. De-eskalasyon, NACE riskinin azalmasıyla, kısa DAPT ise majör kanama riskinin azalmasıyla ilişkilidir. Bu iki DAPT stratejisini doğrudan karşılaştıran randomize çalışmalar yoktur. Bu çalışmanın verileri klinisyenleri 2 çağdaş DAPT stratejisinin göreceli sonuçları hakkında bilgilendiricidir. Tromboz ve kanama riskleri arasındaki denge temelinde kişiselleştirilmiş tedavi kararlarını desteklemektedir.

Tablo 1. Frequentist Network Meta-analizinin Sonuçları (3 Dđğüm)

	Versus Short DAPT	Versus De-Escalation	Versus Standard DAPT
All-cause death ($I^2 = 0\%$)			
Short DAPT		1.02 (0.70-1.48)	0.87 (0.72-1.04)
De-escalation	0.98 (0.68-1.43)		0.85 (0.62-1.18)
Standard DAPT	1.15 (0.96-1.39)	1.17 (0.85-1.62)	
NACE ($I^2 = 43\%$)			
Short DAPT		1.23 (1.06-1.42) ^a	0.94 (0.85-1.03)
De-escalation	0.87 (0.70-0.94) ^b		0.76 (0.68-0.85) ^b
Standard DAPT	1.07 (0.97-1.17)	1.31 (1.17-1.47) ^a	
MACE ($I^2 = 0\%$)			
Short DAPT		1.15 (0.93-1.43)	0.96 (0.86-1.07)
De-escalation	0.87 (0.70-1.07)		0.83 (0.69-1.00)
Standard DAPT	1.04 (0.94-1.16)	1.20 (1.00-1.45)	
Cardiovascular death ($I^2 = 0\%$)			
Short DAPT		1.13 (0.68-1.86)	0.87 (0.59-1.28)
De-escalation	0.89 (0.54-1.47)		0.78 (0.56-1.07)
Standard DAPT	1.15 (0.78-1.68)	1.29 (0.93-1.78)	
Myocardial infarction ($I^2 = 0\%$)			
Short DAPT		1.41 (0.99-2.01)	1.13 (0.96-1.32)
De-escalation	0.71 (0.50-1.01)		0.80 (0.58-1.09)
Standard DAPT	0.89 (0.76-1.04)	1.25 (0.92-1.71)	
Stroke ($I^2 = 0\%$)			
Short DAPT		1.42 (0.83-2.41)	1.05 (0.79-1.40)
De-escalation	0.71 (0.41-1.20)		0.74 (0.47-1.16)
Standard DAPT	0.95 (0.71-1.27)	1.35 (0.86-2.11)	
Stent thrombosis ($I^2 = 0\%$)			
Short DAPT		1.66 (0.78-3.52)	1.23 (0.91-1.67)
De-escalation	0.60 (0.28-1.28)		0.74 (0.37-1.47)
Standard DAPT	0.81 (0.60-1.10)	1.35 (0.68-2.68)	
Clinically relevant bleeding ($I^2 = 64\%$)			
Short DAPT		1.03 (0.74-1.44)	0.67 (0.54-0.84) ^b
De-escalation	0.97 (0.70-1.35)		0.65 (0.51-0.84) ^b
Standard DAPT	1.49 (1.20-1.84) ^a	1.53 (1.20-1.97) ^a	
Major bleeding ($I^2 = 3\%$)			
Short DAPT		0.65 (0.45-0.93) ^b	0.57 (0.46-0.71) ^b
De-escalation	1.54 (1.07-2.21) ^a		0.88 (0.66-1.17)
Standard DAPT	1.75 (1.41-2.18) ^a	1.14 (0.85-1.53)	
Minor bleeding ($I^2 = 21\%$)			
Short DAPT		1.26 (0.97-1.63)	0.80 (0.64-0.98) ^b
De-escalation	0.80 (0.61-1.04)		0.63 (0.54-0.74) ^b
Standard DAPT	1.26 (1.02-1.55) ^a	1.58 (1.35-1.84) ^a	

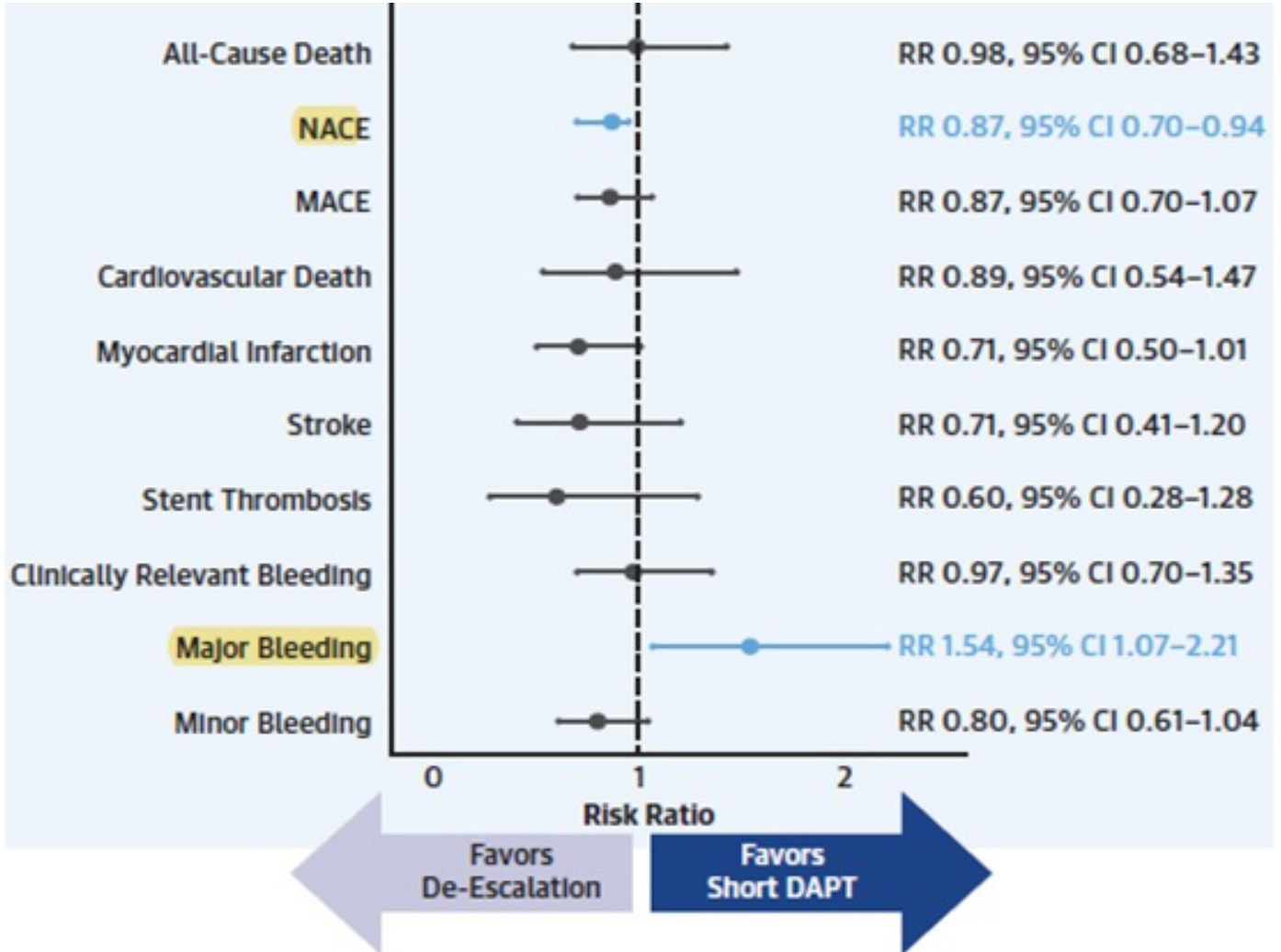
^a Tedavi 1'in (sıra) tedavi 2'den (sütun) daha kötü olduğu anlamlı sonuçlar. ^b Tedavi 1'in (sıra) tedavi 2'den (sütun) daha iyi olduğu anlamlı sonuçlar.

Şekil-1. 3 Döğümlü ve 5 Döğümlü Ağlar



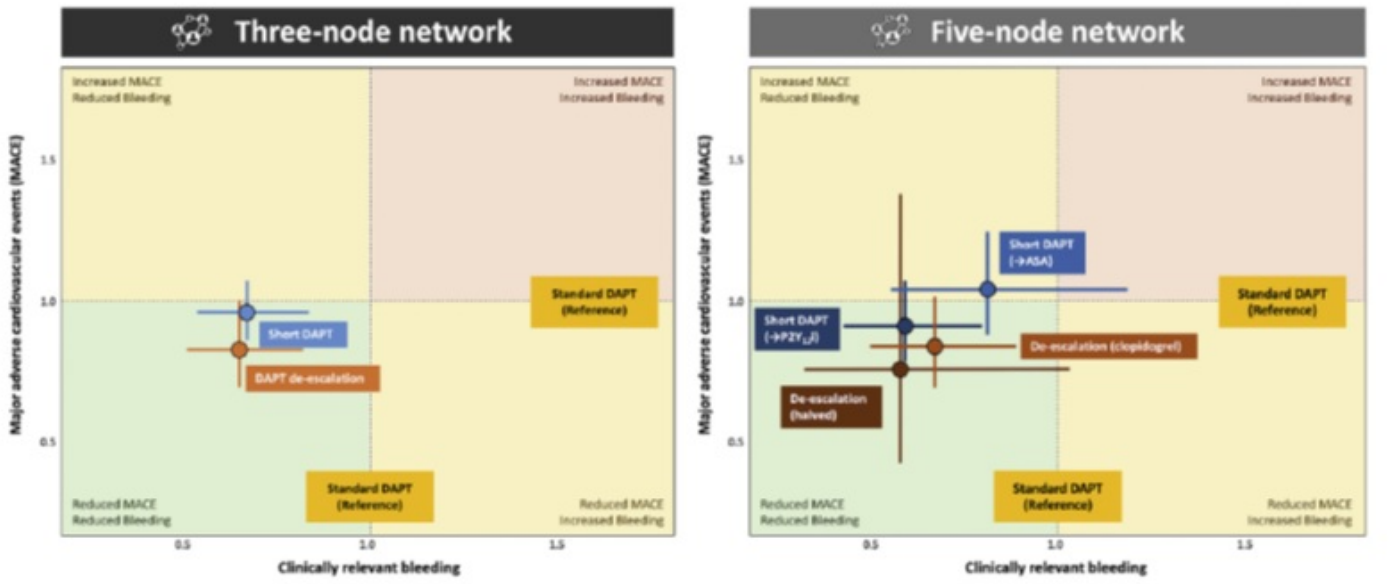
Her strateji, müdahaleyi alan toplam hasta sayısı ile orantılı olarak boyutlandırılmış bir döğüm tarafından çizilmiştir. Stratejilerin karşılaştırmaları döğümler arasındaki çizgilerle gösterilmiştir ve çizgi kalınlığı bu özel ikili karşılaştırma için çalışmaların sayısı ile orantılıdır. *Düz kenarlar* doğrudan karşılaştırmaları temsil eder. *Kesikli kenarlar* dolaylı karşılaştırmaları temsil eder.

Şekil 2. De-eskalasyon ve Kısa İkili Antiplatelet Tedavisinin 3-Döğümlü Frequentist indirekt karşılaştırılması



NACE; net advers (olumsuz) kardiyovasküler olaylar

Şekil 3. Majör Advers Kardiyovasküler Olaylar (MACE) ve Klinik Olarak Anlamlı Kanama Açısından Farklı Stratejilerin Tedavi Etkilerinin İki Değişkenli Analizleri



3 düğümlü ve 5 düğümlü ağlardaki tedavi etkileri, referans olarak standart DAPT kullanılarak karşılaştırıldı. Kırmızı ve yeşil kutular sırasıyla hem trombotik hem de kanama risklerinin arttığı veya azaldığı alanları belirtir. Sarı kutular, majör advers kardiyovasküler olaylar (MACE) ve kanama için tedavi etkilerinin uyumsuz olduğu alanları belirtir.

Tablo 2. Frequentist Network Meta-analizinin Sonuçları (5 Düğüm)

	Versus Short DAPT (→ Aspirin)	Versus Short DAPT (→ P2Y ₁₂)	Versus De-Escalation (Clopidogrel)	Versus De-Escalation (Halved Dose)	Versus Standard DAPT
All-cause death (I² = 0%)					
Short DAPT (→ aspirin)		1.11 (0.76-1.63)	1.05 (0.66-1.67)	1.30 (0.55-3.07)	0.93 (0.69-1.25)
Short DAPT (→ P2Y ₁₂)	0.90 (0.61-1.31)		0.94 (0.62-1.44)	1.17 (0.50-2.71)	0.83 (0.66-1.05)
De-escalation (clopidogrel)	0.95 (0.60-1.51)	1.06 (0.69-1.62)		1.24 (0.51-2.99)	0.88 (0.62-1.26)
De-escalation (halved dose)	0.77 (0.33-1.82)	0.86 (0.37-1.99)	0.81 (0.34-1.95)		0.71 (0.32-1.60)
Standard DAPT	1.08 (0.80-1.45)	1.20 (0.95-1.53)	1.13 (0.80-1.62)	1.40 (0.63-3.14)	
NACE (I² = 45%)					
Short DAPT (→ aspirin)		1.22 (1.00-1.48)	1.33 (1.11-1.60) ^a	1.46 (1.08-1.97) ^a	1.03 (0.90-1.18)
Short DAPT (→ P2Y ₁₂)	0.82 (0.68-1.00)		1.09 (0.91-1.32)	1.20 (0.88-1.63)	0.85 (0.73-0.98) ^b
De-escalation (clopidogrel)	0.75 (0.63-0.90) ^b	0.91 (0.76-1.10)		1.10 (0.81-1.48)	0.77 (0.68-0.88) ^b
De-escalation (halved dose)	0.69 (0.51-0.93) ^b	0.83 (0.61-1.13)	0.91 (0.68-1.23)		0.71 (0.54-0.93) ^b
Standard DAPT	0.97 (0.85-1.11)	1.18 (1.02-1.36) ^a	1.29 (1.14-1.46) ^a	1.42 (1.08-1.86) ^a	
MACE (I² = 0%)					
Short DAPT (→ aspirin)		1.13 (0.90-1.44)	1.24 (0.95-1.61)	1.36 (0.73-2.54)	1.04 (0.87-1.24)
Short DAPT (→ P2Y ₁₂)	0.88 (0.70-1.12)		1.09 (0.85-1.40)	1.20 (0.65-2.22)	0.91 (0.78-1.06)
De-escalation (clopidogrel)	0.81 (0.62-1.06)	0.92 (0.72-1.78)		1.10 (0.59-2.06)	0.84 (0.69-1.02)
De-escalation (halved dose)	0.73 (0.39-1.37)	0.83 (0.45-1.54)	0.91 (0.49-1.70)		0.76 (0.42-1.38)
Standard DAPT	0.96 (0.81-1.16)	1.09 (0.94-1.27)	1.19 (0.98-1.45)	1.31 (0.72-2.38)	
Clinically relevant bleeding (I² = 64%)					
Short DAPT (→ aspirin)		1.37 (0.84-2.25)	1.21 (0.74-1.96)	1.39 (0.69-2.80)	0.81 (0.55-1.19)
Short DAPT (→ P2Y ₁₂)	0.73 (0.45-1.20)		0.88 (0.58-1.35)	1.02 (0.53-1.96)	0.59 (0.43-0.80) ^b
De-escalation (clopidogrel)	0.83 (0.51-1.34)	1.13 (0.74-1.73)		1.16 (0.60-2.21)	0.67 (0.50-0.89) ^b
De-escalation (halved dose)	0.72 (0.36-1.44)	0.98 (0.51-1.89)	0.87 (0.45-1.65)		0.58 (0.32-1.03)
Standard DAPT	1.24 (0.84-1.82)	1.70 (1.25-2.31) ^a	1.50 (1.12-2.00) ^a	1.73 (0.97-3.08)	
Major bleeding (I² = 0%)					
Short DAPT (→ aspirin)		1.71 (0.87-3.33)	1.08 (0.54-2.18)	0.81 (0.29-2.25)	0.91 (0.49-1.71)
Short DAPT (→ P2Y ₁₂)	0.59 (0.30-1.14)		0.63 (0.43-0.93) ^b	0.48 (0.21-1.10)	0.54 (0.43-0.67) ^b
De-escalation (clopidogrel)	0.92 (0.46-1.86)	1.58 (1.07-2.32) ^a		0.75 (0.32-1.77)	0.84 (0.62-1.15)
De-escalation (halved dose)	1.23 (0.44-3.41)	2.10 (0.91-4.84)	1.33 (0.56-3.15)		1.12 (0.50-2.51)
Standard DAPT	1.10 (0.58-2.05)	1.87 (1.48-2.35) ^a	1.19 (0.87-1.62)	0.89 (0.40-1.98)	
Minor bleeding (I² = 25%)					
Short DAPT (→ aspirin)		0.72 (0.21-2.52)	0.87 (0.25-3.00)	1.10 (0.31-3.91)	0.58 (0.17-1.99)
Short DAPT (→ P2Y ₁₂)	1.38 (0.40-4.80)		1.19 (0.90-1.58)	1.52 (1.04-2.22) ^a	0.80 (0.65-0.99) ^b
De-escalation (clopidogrel)	1.16 (0.33-4.00)	0.84 (0.63-1.11)		1.27 (0.89-1.83)	0.67 (0.56-0.80) ^b
De-escalation (halved dose)	0.91 (0.26-3.22)	0.66 (0.45-0.96) ^b	0.79 (0.55-1.13)		0.53 (0.39-0.72) ^b
Standard DAPT	1.72 (0.50-5.87)	1.25 (1.01-1.54) ^a	1.49 (1.24-1.78) ^a	1.89 (1.38-2.59) ^a	

^a Tedavi 1'in (sıra) tedavi 2'den (sütun) daha kötü olduğu anlamlı sonuçlar. ^b Tedavi 1'in (sıra) tedavi 2'den (sütun) daha iyi olduğu anlamlı sonuçlar.