

10-year follow-up of clopidogrel vs aspirin monotherapy in stable coronary artery disease after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent

Dr. Behice Hande Şişman Uzunođlan

Dr. Behice Hande Şişman Uzunođlan

10-year Follow-up of Clopidogrel vs Aspirin Monotherapy in Stable Coronary Artery Disease After Percutaneous Coronary Intervention With Drug-Eluting Stent

Amaç

Çalışmanın amacı perkütan koroner girişim (PKG) sonrası uzun dönem klopidogrel monoterapisinin aspirine kıyasla etkinlik ve güvenliğini değerlendirmektir. Özellikle antiplatelet tedavinin çoğu hastada ömür boyu devam etmesi nedeniyle, 10 yıl gibi uzun bir takip süresinde hangi ajanın daha avantajlı olduğunun ortaya konması hedeflenmiştir.

Metodoloji

Çalışma Güney Kore'de 37 merkezde, araştırmacılar tarafından başlatılmış, prospektif, randomize, açık-etiketli bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Perkütan koroner girişim sonrası stabil faza geçmiş hastalarda, idame antiplatelet tedavi stratejilerinin karşılaştırılması planlanmıştır.

Dahil edilme kriterleri:

-20 yaş ve üzeri ilaç salınlı stent (DES) ile PKG uygulanmış, **işlem sonrası 6-18 ay süreyle** dual antiplatelet tedavisini (DAPT) herhangi klinik olay olmaksızın tamamlamış klinik olarak stabil durumdaki hastalar.

Dışlama kriterleri:

- Aspirin veya klopidogrelle karşı aşırı duyarlılık (hipersensitivite) öyküsü
- Aspirin veya klopidogrel kullanımına kontrendikasyon öyküsü
- Aktif patolojik kanama varlığı (örneğin peptik ülser, tümör kanaması veya intrakraniyal kanama)
- Son 3 ay içinde antiplatelet tedavinin kesilmesine neden olan majör kanama öyküsü (BARC tip ≥ 3)
- Kanama diyatezi
- Bilinen koagülopati veya kan transfüzyonunu reddetme durumu
- Randomizasyondan itibaren yaşam beklentisi ≤ 2 yıl olan kardiyak dışı komorbidite varlığı
- Antiplatelet tedavinin ≥ 3 ay kesilmesini gerektirecek planlı cerrahi girişim
- Doğurganlık potansiyeli olan veya emziren kadınlar
- Araştırma komiteleri tarafından değerlendirildiğinde protokole uyumsuzluğa yol açabilecek durumların varlığı
- Aşağıdaki kontraendike ilaçların eş zamanlı kullanımı:
 - Diğer P2Y12 inhibitörleri (prasugrel veya tikagrelor)
 - Antikoagülanlar (varfarin, yeni oral antikoagülanlar veya kronik heparin tedavisi)
 - Sitokrom P450 2C19 inhibitörleri (fluksetin, moklobemid veya vorikonazol) şeklinde belirlenmiştir.

Uygun hastalar, merkezi bir randomizasyon sistemi aracılığıyla 1:1 oranında 2 gruba ayrılmıştır. Klopidogrel grubu günde 75 mg, aspirin grubu günde 100 mg olarak tedavi almıştır. Çalışma açık etiketli olarak tasarlandığından hastalar ve araştırmacılar verilen tedaviden haberdardır. Ancak sonlanım noktalarının değerlendirilmesi, bağımsız ve kör bir klinik komite tarafından yapılmıştır.

Hastalar düzenli aralıklarla (yıllık viziteler veya telefon görüşmeleri ile) takip edilmiştir. Medyan takip süresi 10.5 yıldır. Takip sırasında klinik olaylar sistemik olarak kaydedilmiş, hastane başvuruları ve medikal kayıtlar doğrulanmış, tedaviye uyum ve ilaç değişiklikleri izlenmiştir.

Primer sonlanım noktası; tüm nedenlere bağlı ölüm, non-fatal miyokard enfarktüsü, inme, akut koroner sendrom nedeniyle

hastaneye yatış ve BARC≥3 majör kanama olaylarının birleşiminden oluşturulmuştur.

Sekonder sonlanım noktaları ise; trombotik olayların bileşenleri, BARC≥2 kanama olayları ile primer ve sekonder sonlanım noktalarının ayrı ayrı incelenmesi şeklinde belirlenmiştir.

İstatiksel Analiz

Analizler öncelikli olarak intention-to-treat prensibine göre gerçekleştirilmiştir. Ek olarak, tedaviye uyumun etkisini değerlendirmek amacıyla per-protokol analizleri de yapılmıştır. Zamanla değişen olay oranlarını değerlendirmek için Kaplan-Meier eğrileri kullanılmış, gruplar arası farklar log-rank testi ile karşılaştırılmıştır. Hazard ratio (HR) ve %95 güven aralıkları Cox regresyon analizi ile hesaplanmıştır. Alt grup analizleri ile tedavi etkisinin farklı hasta alt gruplarında tutarlılığı incelenmiş ve sonuçların zamana bağlı değişimi değerlendirilmiştir.

Temel Bulgular

Çalışmaya 5530 hasta dahil edilmiş, 3438 hasta DAPT'yi sorunsuz tamamladıktan sonra randomize edilmiştir. Ortalama takip süresi 10,5 yıl (IQR 9,4-11,4) olup, hastaların %92,8 i takibi tamamlanmıştır. Primer kompozit sonlanım noktaları klopidogrel grubunda 646 hastada (%25,4), aspirin grubunda 739 hastada (%28,5) görülmüştür. Klopidogrel kullanımı, primer bileşik sonlanımı anlamlı şekilde azaltmış ve HR 0,86 [95% CI 0,77–0,96]; $p = 0,005$ olarak hesaplanmıştır. Bu sonuç, 10 yıllık dönemde primer bir olayı önlemek için yaklaşık 33 hastanın klopidogrel ile tedavi edilmesi gerektiğini göstermektedir (NNT:32,7).

Kompozit trombotik olay oranı klopidogrel grubunda %17,3 (418 hasta), aspirin grubunda %20,0 (506 hasta) olarak bulunmuştur (HR: 0,82 [95% CI 0,72–0,93]; $p = 0,0024$). Bu etki özellikle non-fatal inme (%3,6 vs %4,3) ve akut koroner sendrom nedeniyle yeniden yatış (%8,7 vs %11,0) açısından belirginleşmiş, non-fatal miyokard enfarktüsü açısından fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Kanama olayları incelendiğinde, herhangi bir kanama (BARC ≥2) klopidogrel grubunda %9,1, aspirin grubunda %10,8 olarak saptanmıştır (HR: 0,81 [95% CI 0,68–0,97]; $p = 0,020$). Majör kanama (BARC ≥3) ise klopidogrel grubunda %5,6, aspirin grubunda %7,7 olmuştur (HR: 0,71 [95% CI 0,57–0,88]; $p = 0,0019$). Kanama farkı özellikle BARC tip 3 ve intrakraniyal kanamalarda belirginleşmiştir. Tüm nedenlere bağlı mortalite açısından klopidogrel ve aspirin grupları arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (klopidogrel %13,4, aspirin %12,5; HR: 1,07 [95% CI 0,92–1,24]; $p = 0,40$). Alt grup analizlerinde klopidogrel etkinliği, tüm alt gruplarda genel olarak tutarlı bulunmuş olup, sadece kronik böbrek hastalığı olanlarda klopidogrel faydasının daha belirgin olduğu görülmüştür.

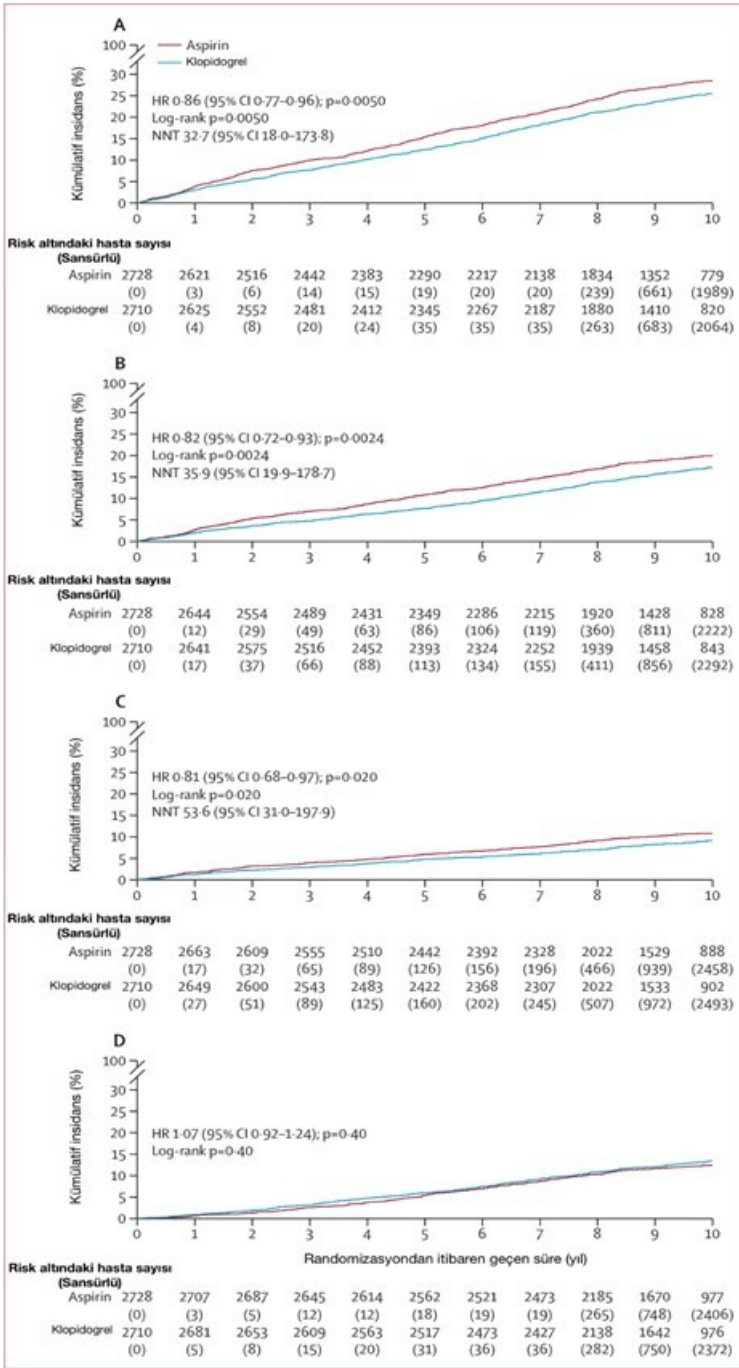
Per-protokol analizinde protokole uyumlu 4.179 hasta değerlendirilmiş, bu hastalar arasında klopidogrel grubunda fayda daha da belirginleşmiştir. Primer bileşik oranı %24,0 vs %29,8 (HR: 0,76; $p < 0,0001$), trombotik kompozit %15,5 vs %21,0 (HR: 0,69; $p < 0,0001$), kanama kompoziti %8,6 vs %11,3 (HR: 0,73; $p < 0,001$) olarak bulunmuştur.

Ayrıca tedaviye uyum klopidogrel grubunda daha yüksek iken, gastrointestinal intolerans aspirin grubunda daha sık gözlenmiştir. Zamanla olay eğilimleri Kaplan-Meier analizleri ile değerlendirildiğinde, ilk iki yılda gruplar arasındaki fark sınırlı kalmış, ancak 5–10 yıllık dönemde klopidogrel lehine belirgin bir ayrışma görülmüştür. Kümülatif fayda, uzun dönem tedavi boyunca artış göstermektedir ve klopidogrel uzun vadeli koruyucu etkisini sürdürmektedir.

Klinik Pratiğe Katkısı

Bu çalışma, HOST-EXAM randomize çalışmasının 10 yıllık takip sonuçlarını sunmakta olup, DES sonrası antiplatelet monoterapinin bugüne kadarki en uzun randomize karşılaştırmasını sağlamaktadır. Klopidogrel monoterapisi, aspirin monoterapisi ile karşılaştırıldığında, 10 yıl boyunca birincil bileşik sonlanım noktalarında kalıcı bir azalma ile ilişkilendirilmiştir. Uzun dönem kümülatif fayda, 10 yılda tedavi edilmesi gereken hasta sayısının (NNT) 2 yıla kıyasla daha düşük olmasıyla yansıtılmıştır. Tedaviye uyum, klopidogrel grubunda aspirin grubuna göre daha yüksek bulunmuş; aspirin grubunda gastrointestinal rahatsızlıklar tedavinin bırakılmasının yaygın bir nedeni olarak öne çıkmış ve bu durum uzun dönem tedavide tolere edilebilirliğin önemini vurgulamıştır.

Önceki randomize çalışmalar ve meta-analizlerden elde edilen verilerle birlikte değerlendirildiğinde, sonuçlar PKG sonrası uzun dönem sekonder korunmada klopidogrel monoterapisinin aspirin monoterapisine üstünlüğünü destekleyen kanıtları güçlendirmektedir. Olay eğrilerinin zamanla giderek daha fazla ayrışması ve gerekli tedavi sayısının azalması, klopidogrel klinik faydasının kümülatif olduğunu düşündürmektedir. Güncel kanıtların bütünü, özellikle klopidogrel erişilebilir ve ucuz olduğu sağlık sistemlerinde, PKG sonrası ömür boyu birinci basamak antiplatelet tedavi olarak aspirinin rolünün yeniden değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.



Resim 1: Intention-to-treat popülasyonunda primer bileşik sonlanım, sekonder bileşik sonlanımlar ve tüm nedenlere bağlı mortalitenin kümülatif insidansı

Kaynaklar:

1. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al, and the ESC Scientific Document Group. 2024 ESC guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2024; 45: 3415–537.
2. Koo BK, Kang J, Park KW, et al, and the HOST-EXAM investigators. Aspirin versus clopidogrel for chronic maintenance monotherapy after percutaneous coronary intervention (HOST-EXAM): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, multicentre trial.
3. Watanabe H, Morimoto T, Natsuaki M, et al, and the STOPDAPT-2 Investigators. Clopidogrel vs aspirin monotherapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2024; 83: 17–31.
4. Choi KH, Park YH, Lee JY, et al, and the SMART-CHOICE 3 investigators. Efficacy and safety of clopidogrel versus aspirin monotherapy in patients at high risk of subsequent cardiovascular event after percutaneous coronary intervention (SMART-CHOICE3): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet* 2025; 405: 1252–63
5. Lee H, Koo BK, Park KW, et al, and the HOST-EXAM investigators. A randomized clinical trial comparing long-term clopidogrel vs aspirin monotherapy beyond dual antiplatelet therapy after drug-eluting coronary stent implantation: design and rationale of the harmonizing optimal strategy for treatment of coronary artery stenosis-extended antiplatelet monotherapy (HOST-EXAM) trial. *Am Heart J* 2017; 185: 17–25.
6. Kang J, Park KW, Lee H, et al. Aspirin versus clopidogrel for long-term maintenance monotherapy after percutaneous coronary intervention: the HOST-EXAM extended study. *Circulation* 2023;147: 108–17.
7. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic

events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329–39.