

I. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

Η βέλτιστη διάρκεια της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής

Κ. Φακιολάς, MD, FESC

Αιμοδυναμικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο «Τζάνειο», Πειραιάς.

(Επιστημονικά Χρονικά 2013;18(2):73-75)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η εισαγωγή της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής [Dual Antiplatelet Therapy – DAPT] έχει μειώσει δραματικά την επίπτωση θρομβωτικών επεισοδίων μετά από εμφύτευση stent· εν τούτοις, πολλά χρόνια μετά, η βέλτιστη διάρκεια αυτής της θεραπείας αποτελεί ακόμα αντικείμενο συζήτησης, καθώς ο κίνδυνος όψιμης και πολύ όψιμης θρόμβωσης των stent πρέπει να ζυγιστεί απέναντι στην επίπτωση αιμορραγικών επεισοδίων.

Τα τρέχοντα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η παράταση της DAPT πέραν των 12 μηνών μετά από εμφύτευση stent προσθέτει –αν προσθέτει– ελάχιστο όφελος, με όχι αμελητέο κίνδυνο αιμορραγίας. Η 6μηνη DAPT φαίνεται, αντίθετα, ασφαλής μετά από εμφύτευση DES νέας γενιάς. Εξαίρεση ίσως, αποτελούν οι διαβητικοί ασθενείς, στους οποίους η 12μηνη τουλάχιστον DAPT έχει συνδυασθεί με μείωση των θρομβωτικών επιπλοκών. Βασικό, βέβαια, μειονέκτημα των προσφάτων μελετών είναι η βραχεία περίοδος παρακολούθησης, αυτό δε σημαίνει ότι, στην κλινική πράξη, η εκτίμηση του θρομβωτικού και αιμορραγικού κινδύνου για κάθε μεμονωμένο ασθενή παραμένει εξόχως σημαντική.

Λέξεις ευρετηρίου: διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, θρόμβωση.

Η εισαγωγή της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής [Dual Antiplatelet Therapy – DAPT] έχει μειώσει δραματικά την επίπτωση θρομβωτικών επεισοδίων μετά από εμφύτευση stent[1]· εν τούτοις, πολλά χρόνια μετά, η βέλτιστη διάρκεια αυτής της θεραπείας αποτελεί ακόμα αντικείμενο συζήτησης, καθώς ο κίνδυνος όψιμης και πολύ όψιμης θρόμβωσης των stent πρέπει να ζυγιστεί απέναντι στην επίπτωση αιμορραγικών επεισοδίων. Εκτός αυτού, αξίζει να τονισθεί ότι η αναστολή των αιμοπεταλίων δεν έχει μόνο προστατευτικό ρόλο εναντίον της θρόμβωσης, αλλά μπορεί επίσης να μειώσει τον κίνδυνο οξέων στεφανιαίων συνδρόμων.

Στις μελέτες CURE και CREDO, η αγωγή με κλοπιδογρέλη πριν από την αγγειοπλαστική των στεφανιαίων [Percutaneous Coronary Artery Intervention – PCI] ακολουθούμενη από μακροχρόνια DAPT [12 μήνες] συνδυάστηκε με καλύτερη εξέλιξη συγκριτικά με βραχυχρόνια DAPT η οποία άρχισε μετά την επέμβαση. Με βάση αυτά τα δεδομένα, συνιστάται γενικά DAPT για 1 χρόνο μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ανεξάρτητα από τον τύπο του εμφυτευθέντος stent[2-4].

Ενώ δεν υπάρχουν ενδείξεις οι οποίες να

υποστηρίζουν τη χορήγηση DAPT για περισσότερο από ένα μήνα μετά την εμφύτευση bare-metal stent [BMS] σε σταθερή στεφανιαία νόσο[5], τα drug-eluting stent [DES] μπορεί να αντιπροσωπεύουν μεγαλύτερο κίνδυνο όψιμης θρόμβωσης λόγω του μακρότερου απαιτούμενου χρόνου για πλήρη ενδοθηλιοποίηση [6]. Η πρόωρη διακοπή της DAPT έχει αναγνωρισθεί ως μείζων παράγων κινδύνου για θρόμβωση του stent μετά από PCI με DES[7] και δεδομένα από αρκετές μελέτες παρατήρησης υποδεικνύουν ότι η DAPT θα πρέπει να συνεχίζεται για 12 μήνες μετά την επέμβαση[5,8].

Σε νεώτερη τυχαιοποιημένη μελέτη, δεν αποδείχθηκε όφελος από την παράταση της DAPT πέραν των 12 μηνών μετά από εμφύτευση stent[9]. Αντίστοιχα όμως, δεν παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στα αιμορραγικά επεισόδια με την παρατεταμένη DAPT.

Τα τελευταία χρόνια, δεδομένα από κάποιες μελέτες παρατήρησης έχουν δημιουργήσει αμφιβολίες αναφορικά με τη χρησιμότητα της συνέχισης της DAPT πέραν των 6 μηνών μετά από εμφύτευση stent[10-13]. Πολύ περισσότερο, υπάρχουν ενδείξεις οι οποίες υποστηρίζουν ότι τα DES νεώτερης γενιάς είναι ακόμα λιγότερο

θρομβογόνα από τα BMS[14,15], ενώ οι τρέχουσες οδηγίες βασίζονται κυρίως σε μελέτες με stent τα οποία πλέον δεν χρησιμοποιούνται συστηματικά.

Από την άλλη πλευρά, μια παρατήρηση υπέρ της μακροχρόνιας DAPT είναι ότι, ακόμα και με τα DES δεύτερης γενιάς, η πολύ όψιμη θρόμβωση των stent, μολονότι σπάνια, δεν έχει καταργηθεί[16]. Περαιτέρω εμπλοκή έχει προστεθεί με την εισαγωγή της πρασουγρέλης και του ticagrelor, καθώς τα τρέχοντα διαθέσιμα δεδομένα βασίζονται σε μελέτες στις οποίες χορηγούνταν ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη.

Η μελέτη PRODIGY[17] τυχαιοποίησε ασθενείς με stent ανάλογα με τη χρονική διάρκεια λήψης DAPT [6 έναντι 24 μήνες]. Σε παρακολούθηση 2 ετών η επίπτωση συμβαμάτων ήταν συγκρίσιμη, ανεξάρτητα ακόμα και από τον τύπο του stent και την παρουσία ή μη σακχαρώδη διαβήτη.

Στη μελέτη EXCELLENT οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 6 ή 12 μήνες DAPT[18]. Το 6μηνο σχήμα κλοπιδογρέλης δεν αποδείχθηκε κατώτερο εκείνου των 12 μηνών. Τα αιμορραγικά συμβάματα επίσης δεν διέφεραν μεταξύ των ομάδων. Η ανάλυση υποομάδων, όμως, αποκάλυψε σημαντική αλληλεπίδραση με τον σακχαρώδη διαβήτη, κατά τρόπο ώστε, αναφορικά με το πρωτογενές καταληκτικό σημείο [καρδιακός θάνατος, έμφραγμα ή επαναγγείωση – TVR], το 12μηνο σχήμα υπερείχε σημαντικά στους διαβητικούς ασθενείς.

Η τυχαιοποιημένη μελέτη RESET συνέκρινε την 3μηνη DAPT μετά από εμφύτευση Endeavor zotarolimus eluting stent [E-ZES] έναντι της 12μηνιας DAPT μετά από εμφύτευση άλλου DES [everolimus ή sirolimus] [19]. Στο τέλος του 1ου χρόνου παρακολούθησης, το πρωτογενές καταληκτικό σημείο [καρδιαγγειακός θάνατος, έμφραγμα, θρόμβωση του stent, επέμβαση επαναγγείωσης και αιμορραγία στον 1ο χρόνο] δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων [4.7% και στις 2 ομάδες]. Καμία επίσης από τις υποομάδες [διαβητικοί ασθενείς, μήκος της βλάβης, παρουσίαση ως οξύ στεφανιαίο σύνδρομο] δεν

έδειξε σημαντική αλληλεπίδραση με το πρωτογενές καταληκτικό σημείο. Η μελέτη υποδηλώνει ότι η 3μηνη DAPT μετά από εμφύτευση E-ZES είναι ασφαλής. Όμως, η σχετικά βραχεία διάρκεια παρακολούθησης και η χαμηλή επίπτωση δυσμενών συμβαμάτων στη μελέτη, πρέπει να ληφθούν υπόψη.

Οι ανωτέρω μελέτες [9,17-19] συμπεριλήφθηκαν σε μετα-ανάλυση[20], στην οποία ο θάνατος από οποιαδήποτε αιτία θεωρήθηκε ως πρωτογενές καταληκτικό σημείο: έμφραγμα, θρόμβωση του stent, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και μείζων αιμορραγία [κατά TIMI] ορίσθηκαν ως δευτερογενή καταληκτικά σημεία. Σε όλες τις περιπτώσεις χορηγήθηκαν ασπιρίνη 80-200 mg και κλοπιδογρέλη 75 mg ημερησίως. Η διάμεση διάρκεια της DAPT ήταν 16.8 έναντι 6.2 μήνες για την ομάδα παρατεταμένης DAPT και την ομάδα ελέγχου, αντιστοίχως. Κατά την παρακολούθηση, η παρατεταμένη DAPT δεν μείωσε τον συνολικό θάνατο, το έμφραγμα, τη θρόμβωση του stent ή τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. Αντίθετα, η παρατεταμένη χορήγηση DAPT υπερδιπλασίασε τον κίνδυνο μειζόνων αιμορραγιών.

Συμπερασματικά, τα τρέχοντα δεδομένα από τις νεώτερες μελέτες υποδηλώνουν ότι η παράταση της DAPT πέραν των 12 μηνών μετά από εμφύτευση stent προσθέτει –αν προσθέτει– ελάχιστο όφελος, με όχι αμελητέο κίνδυνο αιμορραγίας. Η 6μηνη DAPT φαίνεται, αντίθετα, ασφαλής μετά από εμφύτευση DES νέας γενιάς. Εξαιρέση ίσως, αποτελούν οι διαβητικοί ασθενείς, στους οποίους η 12μηνη τουλάχιστον DAPT έχει συνδυασθεί με μείωση των θρομβωτικών επιπλοκών. Βασικό, βέβαια, μειονέκτημα των μελετών αυτών είναι η βραχεία περίοδος παρακολούθησης, αυτό δε σημαίνει ότι, στην κλινική πράξη, η εκτίμηση του θρομβωτικού και αιμορραγικού κινδύνου για κάθε μεμονωμένο ασθενή παραμένει εξόχως σημαντική.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Colombo A, Hall P, Nakamura S, Almagor Y, Maiello L, Martini G, et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995;91(6):1676-88.
- Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundquist C, Crea F, Falk V, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of The European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29(23):2909-45.
- Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes [ACS] in patients presenting without ST-segment elevation of the European Society of Cardiology [ESC]. *Eur Heart J* 2011;32(23):2999-3054.

4. Jneid H, Anderson JL, Wright RS, Adams CD, Bridges CR, Casey DE, Jr, et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction [updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update]: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC* 2012;60(7):645-81.
5. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, Shaw LK, Tuttle RH, Mark DB, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007;297(2):159-68.
6. Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombosis risk. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(1):193-202.
7. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005;293(17):2126-30.
8. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(12):2584-91.
9. Park SJ, Park DW, Kim YH, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2012;362(15):1374-82.
10. Airolidi F, Colombo A, Morici N, Latib A, Cosgrave J, Buellesfeld L, et al. Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment. *Circulation* 2007;116(7):745-54.
11. Hahn JY, Song YB, Choi JH, Choi SH, Lee SY, Park HS, et al. Three-month dual antiplatelet therapy after implantation of zotarolimus-eluting stents: the DATE (Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Implantation of Endeavor Stent) registry. *Circ J* 2010;74(11):2314-21.
12. Kimura T, Morimoto T, Nakagawa Y, Tamura T, Kadota K, Yasumoto H, et al. Antiplatelet therapy and stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* 2009;119(7):987-95.
13. Schulz S, Schuster T, Mehilli J, Byrne RA, Ellert J, Massberg S, et al. Stent thrombosis after drug-eluting stent implantation: incidence, timing, and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over a 4-year period. *Eur Heart J* 2009;30(22):2714-21.
14. Sabaté M. Everolimus-eluting stent vs. bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction: 2-year results of the EXAMINATION randomized trial. *TCT-Miami*, 2012.
15. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Stettler C, Sangiorgi D, D'Ascenzo F, et al. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet* 2012;379(9824):1393-402.
16. Camenzind E, Wijns W, Mauri L, Kurowski V, Parikh K, Gao R, et al. Stent thrombosis and major clinical events at 3 years after zotarolimus-eluting or sirolimus-eluting coronary stent implantation: a randomised, multicentre, open-label, controlled trial. *Lancet* 2012;380(9851):1396-405.
17. Valgimigli M, Campo G, Monti M, Vranckx P, Percoco G, Tumscitz C, et al. Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation* 2012;125(16):2015-26.
18. Gwon HC, Hahn JY, Park KW, Song YB, Chae IH, Lim DS, et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation* 2012;125(3):505-13.
19. Kim BK, Hong MK, Shin DH, Nam CM, Kim JS, Ko YG, et al. A New Strategy for Discontinuation of Dual Antiplatelet Therapy: The RESET Trial (Real Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol* 2012;60(15):1340-8.
20. Cassese S, Byrne RA, Tada T, King LA, Kastrati A. Clinical impact of extended dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary interventions in the drug-eluting stent era: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2012;33(24):3078-87.

REVIEW
Optimal duration of dual antiplatelet therapy**Constantine Fakiolas, MD, FESC**

Hemodynamic Department, Tzaneio General Hospital, Piraeus, Greece

(Scientific Chronicles 2013;18(2):73-75)**ABSTRACT**

The introduction of dual antiplatelet therapy [DAPT] has dramatically reduced the incidence of thrombotic events after stent implantation; however, many years later, the optimal duration of this treatment is still the subject of debate, as the risk of late and very late stent thrombosis must be weighed against the incidence of bleeding episodes.

Current data suggest that the extension of DAPT beyond 12 months after stent implantation adds-if-adds little benefit, with not inconsiderable risk of bleeding. The 6-month DAPT seems, however, safe after implantation of new generation DES. Exception, perhaps, are diabetic patients, in whom at least 12 months DAPT is associated with reduction of thrombotic complications. A disadvantage, of course, of latest studies is the short follow-up period, which means that, in clinical practice, the assessment of thrombotic and hemorrhagic risk in each individual patient remains extremely important.

Keywords: dual Antiplatelet therapy, thrombosis