

TWILIGHT trial: Ticagrelor, Tekrar Revaskülarizasyonu Önlemede İATT (İkili Antitrombosit Tedavi)'ye Eşittir

Perkütan koroner girişim (PKG) sonrası yüksek riskli hastalarda tek başına tikagrelor ile tikagrelor artı aspirini karşılaştıran randomize TWILIGHT çalışmasının post hoc analizi, her iki rejimin de 1 yıl sonra tekrar revaskülarizasyonu önlemede benzer şekilde etkili olduğunu göstermektedir.

Ana bulguları daha önce New England Journal of Medicine'de yayınlanan TWILIGHT'ta (Aşağıda yayınlanmış özeti sunulan), 3 ay boyunca tikagrelor artı aspirinden oluşan standart ikili antiplatelet tedavisi (İATT) alan 7.119 yüksek riskli PKG hastası, 12 ay boyunca DAPT'ye veya tikagrelor artı plaseboya randomize edildi.

Yeni post hoc analiz 6.759 hastayı içeriyordu ve klinik olarak yönlendirilen revaskülarizasyon oranlarının iki grup arasında benzer olduğunu gösteriyor: Tikagrelor monoterapisi ve tikagrelor bazlı İATT grupları için sırasıyla %7,1 ve %6,6 (P = .363).

Bulgular, Kardiyovasküler Anjiyografi ve Girişimler Derneği'nin yıllık bilimsel oturumlarında sunuldu:

1. Önce, çalışmanın 1 yıllık takibinde, hastaların %6,7'sinde tekrar bir revaskülarizasyon olayının meydana geldiği bulundu. Tekrarlanan bu revaskülarizasyon olaylarının küçük bir çoğunluğunun hedef lezyona veya hedef damardaki olaylara bağlı olduğu bulundu; önemli olarak:
 - Tekrarlayan revaskülarizasyon olaylarının çoğunun aslında eşlik eden akut koroner sendromu olmayan hastalarda meydana geldiği bildirildi. Başka bir deyişle, bunlar tekrar revaskülarizasyonlarına gittiklerinde a başlangıçta stabil hastalardı.
2. İkinci önemli bulgu, tekrar revaskülarizasyon yapılan bu yüksek riskli hastaların, çok değişkenli düzeltilmiş bir modele dayalı olarak, majör olumsuz kardiyak ve serebrovasküler olaylar (MACCE [Major adverse cardiac and cerebrovascular events]) açısından üç kat daha fazla risk altında olduğuydu.
3. Üçüncüsü, tikagrelorun tek başına, tikagrelor artı aspirin ile karşılaştırıldığında tekrarlayan revaskülarizasyon olaylarını önlemede eşit derecede etkili olmasıdır.

Yorumlar & Tartışmalar

Tekrar revaskülarizasyon

Analizin amacı, sonuç olarak klinik olarak yönlendirilen tekrar revaskülarizasyona odaklanmaktır. Analiz aynı zamanda tekrar revaskülarizasyon ile müteakip risk arasındaki ilişkiyi anlamayı amaçlıyordu.

Sekonder son noktalar arasında hedef lezyon revaskülarizasyonu ; hedef damar revaskülarizasyonu ; MACCE, klinik olarak yönlendirilen revaskülarizasyon dahil; ve MACCE veya BARC (Bleeding Academic Research Consortium)* 2, 3 veya 5 kanamasının(Aşağıda açıklanmıştır) bir bileşimi olan Net olumsuz klinik olaylar (NACE - Net adverse clinical events).

- NACE dışındaki tüm bu son noktaların sonuçları benzerdi. Genel olarak, beklendiği gibi, tikagrelor monoterapisi, tikagrelor artı aspirin ile karşılaştırıldığında kanama oranlarını düşürmüştür. NACE oranları sırasıyla %12.2'ye karşılık %14.6 idi (P = .004). BARC 2,3 veya 5 kanama için oranlar %7,1'e karşı %3,4 idi (P < ,001).

Bulgular tekrar revaskülarizasyonu anlamlı bir son nokta olarak doğruladı.

- *Tekrar revaskülarizasyonu bir son nokta olarak ölüm veya inme ile aynı seviyeye yükseltmiyor, ancak kesinlikle bu analiz ve ondan önceki bazı diğerleri, bu hastalar stabil olsalar bile tekrar revaskülarizasyon için geri geldiklerinde, açıkça gelecekteki iskemik olaylar için yüksek risk altındadır.*
- Analizin bir sınırlaması da verilerin bir klinik çalışmadan alınmış olmasıdır, bu bulguları klinik bir uygulamada , pratikte daha geniş hasta topluluklarına genellenemez hale getirir. Ancak, TWILIGHT verileri birden fazla risk faktörü için doğrulandı ve ayarlandı

Hastalar geldiğinde ve tekrar revaskülarizasyon yapıldıklarında, onları daha yoğun antitrombotik tedaviye almayı düşünmeli mi?

- Günümüzde, hastalarda tekrar bir revaskülarizasyon olayı varsa ve bunlar stabilse, kılavuzlara göre klinik uygulama genellikle klopidoğrele devam edilmesini gerektirir, ancak yukarıdaki çalışma ve benzerleri bu hastaların daha yüksek trombotik risk altında olduğunu gösteriyor, bu nedenle bu tür hastalarda en azından kısa süreli daha güçlü bir antitrombotik ajan kürü (Ticagrelor gibi) gerekebilir.

Post hoc bulgular, birincil TWILIGHT çalışmasının bulgularını doğrulamaktadır.

Planlanmamış revaskülarizasyon açısından iki tedavi arasında hiçbir fark bulunamaması şaşırtıcı değildir. Sadece stent trombozunun sadece bir tek çalışmada araştırılan ilaçlar tarafından fiilen hafifletilebileceği düşünülmektedir; diğer tüm iskemik son noktalar, üzerinde tikagrelor ve aspirinin herhangi bir rol oynamamaması daha kronik iskemi (TLR [Target lesion revascularisation] veya bilinen TVR [Target vessel revascularisation]) yansıtır.

- Bu çalışma DAPT'yi 3 aya indirip ardından sadece tikagrelor ile devam etmenin iskemik olaylar veya tekrar revaskülarizasyon açısından herhangi bir ceza getirmediğini doğrulamaktadır.

TWILIGHT yüksek riskli hastaları kaydetti, ancak "çok yüksek riskli" hastaları kaydetmedi. Kayıt kriterleri, kronik antikoagülasyon alan, daha önce inme veya karaciğer sklerozu geçirmiş veya diyalize giren hastaları hariç tuttu.

Ticagrelor with or without Aspirin in High-Risk Patients after PCI

Roxana Mehran, M.D., Usman Baber, Samin K. Sharma, David J. Cohen, Dominick J. Angiolillo, Carlo Briguori, Timothy Collier, George Dangas, Dariusz Dudek, Vladimír Džavík, Javier Escaned, et al.

N Engl J Med 2019; 381:2032-2042

[DOI: 10.1056/NEJMoa1908419](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908419)

Özet

Başlarken- Minimum ikili antitrombosit tedaviden sonra bir P2Y12 inhibitörü ile monoterapi, Perkutan koroner girişim (PKG)'den sonra kanama riskini azaltmak için gelişmekte olan bir yaklaşımdır.

Metodlar- Çift kör bir çalışmada, kanama veya iskemik olay açısından yüksek risk taşıyan ve PKG geçirmiş hastalarda klinik olarak ilgili kanama açısından tek başına tikagrelorun etkisi, tikagrelor artı aspirin ile karşılaştırarak incelendi.

- Tikagrelor artı aspirin ile 3 aylık tedaviden sonra, önemli bir kanama olayı veya iskemik olayı olmayan hastalar tikagrelor almaya devam ettiler ve 1 yıl boyunca aspirin veya plasebo almak üzere rastgele ayrıldılar.
- Primer son nokta, Kanama Akademik Araştırma Konsorsiyumu (BARC - *Bleeding Academic Research Consortium*) tip 2, 3 veya 5 kanamaydı. Ayrıca herhangi bir nedenden, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsünden veya ölümcül olmayan inmeden oluşan bileşik son noktayı, mutlak sınırı yüzde 1,6 olan bir aşağı olmayan hipotez kullanılarak değerlendirildi.

Sonuçlar- 9006 hastayı kaydedildi ve 7119'una 3 ay sonra randomizasyon yapıldı.

- Randomizasyon ile 1 yıl arasında, primer son nokta insidansı, tikagrelor artı plasebo almak üzere randomize edilen hastalarda %4,0 ve tikagrelor artı aspirin verilen hastalarda %7,1 olmuştur (HR= 0,56; %95 güven aralığı [GA], 0,45 ila 0,68; P<0,001).
- Gruplar arasındaki risk farkı BARC tip 3 veya 5 kanama için benzerdi (insidans, tikagrelor artı plasebo alan hastalarda %1,0 ve tikagrelor artı aspirin alan hastalarda %2,0; HR= 0,49; %95 GA, 0,33 ila 0,74).
- Herhangi bir nedenden ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü veya ölümcül olmayan inme insidansı her iki grupta da %3,9'du (fark, -0,06 yüzde puanı; %95 GA, -0,97 ila 0,84; HR= , 0,99; %95 GA, 0,78 ila 1,25) ; Aşağı olmaması için P<0.001).

Yorumlar- PKG uygulanan ve 3 aylık ikili antitrombosit tedavisini tamamlayan yüksek riskli hastalar arasında, tikagrelor monoterapisi, daha yüksek ölüm, miyokard enfarktüsü veya inme riski olmaksızın, tikagrelor artı aspirine göre daha düşük klinik olarak anlamlı kanama insidansı ile ilişkilendirilmiştir.

*BARC Tanımları

Tip 0: Kanama yok.

Tip 1: İşlem yapılamayan ve hastanın tedavi aramasına neden olmayan kanama

Tip 2: "Tedavi edilebilir" ve teşhis çalışmaları, hastaneye yatış veya bir sağlık uzmanı tarafından tedavi gerektiren herhangi bir klinik olarak açık kanama belirtisi.

Tip 3:

- Açık kanama artı 3 ila < 5 g/dL hemoglobin düşüşü (hemoglobin düşüşünün kanama ile ilişkili olması şartıyla); belirgin kanama ile transfüzyon.
- Açık kanama artı hemoglobin düşüşü < 5 g/dL (hemoglobin düşüşünün kanama ile ilişkili olması şartıyla); kardiyak tamponad; kontrol için cerrahi müdahale gerektiren kanama; IV vazoaktif ajan gerektiren kanama.
- Otopsi, görüntüleme veya lomber ponksiyon ile doğrulanan kafa içi kanama; görüşü tehlikeye atan göz içi kanaması

Tip 4: 48 saat içinde CABG ile ilişkili kanama.

Tip 5: a. Muhtemel ölümcül kanama

- Kesin ölümcül kanama (açık veya otopsi veya görüntüleme doğrulaması)