

Az egyénre szabott vérlemezkegátló-kezelés szerepe PCI után

Aradi Dániel^{1,2}, Óvári Péter¹, Nagy-Kardos Cintia¹,
Tihanyi László¹, Veress Gábor¹



CH Live kerekasztal

¹Állami Szívkórház, Balatonfüred

²Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Aradi Dániel, e-mail: daniel_aradi@yahoo.com

Perkután koronáriaintervenciót (PCI) követően bizonyos ideig kettős vérlemezkegátló- (TAG) kezelés szükséges a stentimplantáció utáni trombotikus szövődmények hatékony megelőzésére. A kettős TAG-gátlás hossza és a választott ADP P2Y₁₂-gátló típusa jelenleg az indikációtól függ leginkább: akut koronáriszindróma esetén egy évig javasolt kettős TAG-kezelés potens P2Y₁₂-gátló szerrel (prasugrel vagy ticagrelor), míg elektív PCI esetén fél évig javasolt az aspirin plusz clopidogrel terápia. Betegeink vérzéses és trombotikus kockázata azonban igen jelentős mértékben eltér, ezért könnyen belátható, hogy ez a nagyon leegyszerűsített és sablonos megközelítés a gyakorlatban nem megfelelő a legjobb klinikai kimenetel elérése céljából; előnyösebb lenne egyénre szabott TAG-protokollok alkalmazása. Jelen összefoglalóban áttekintjük az egyénre szabott TAG-kezelés lehetőségeit a betegek trombotikus és vérzéses kockázatának definiálásával, és a rendelkezésre álló klinikai bizonyítékokat, amelyek az individualizált terápia klinikai eredményességét mutatják be.

Kulcsszavak: vérlemezke-aggregáció-gátlás, PCI, individualizált, clopidogrel, ticagrelor, prasugrel

The role of individualized antiplatelet therapy after PCI

After percutaneous coronary intervention (PCI), dual antiplatelet therapy (DAPT) is required for a certain period of time to effectively prevent thrombotic complications after stent implantation. Currently, the length of DAPT and the type of ADP P2Y₁₂ inhibitor depend mostly on the indication: in case of acute coronary syndrome (ACS), DAPT featuring a potent P2Y₁₂ inhibitor (prasugrel or ticagrelor) is recommended for one year, while in case of elective PCI, the recommended treatment is aspirin plus clopidogrel for six months. Since the bleeding and thrombotic risks of our patients differ significantly, it is easy to understand that this very simplified approach is inappropriate to achieve the best clinical outcomes; therefore, it might be preferable to use individualized DAPT protocols. The Authors aim to review the possibilities of individualizing dual antiplatelet therapies by defining the patients' thrombotic and bleeding risks and summarize the currently available evidence on the clinical effectiveness of individualized antiplatelet therapy.

Keywords: antiplatelet therapy, PCI, individualized, clopidogrel, ticagrelor, prasugrel

Bevezetés

A modern orvosi protokollok megalkotásában mind a standardizációra, mind az individualizációra való törekvés egyaránt megjelenik. A standardizáció könnyen megjegyezhető, egyszerűen protokollarizálható, populációs szinten nagy esetszámú klinikai tanulmányok alapján igazolhatóan előnyös stratégia, amelynek

megadható, hogy 1000 beteg egységes kezelése során hány betegnél előzzük meg az adott szövődményt, és ezt hány beteg kárára tesszük. Ugyanakkor, ha a megelőzendő szövődmény és a provokált mellékhatás kockázata közel esik egymáshoz, speciális, individualizált algoritmusokra és stratifikációra van szükség ahhoz, hogy azon betegeket, akik az adott terápiából leginkább profitálnak, elkülönítsük azoktól, akik számára

a kezelés inkább hátrányt okozna. Az individualizáció hátránya, hogy komplex folyamat, amelyben a stratifikáció bonyolult mutatók, score-ok, tényezők vagy sokszor szubjektív benyomások segítségével történik, ami a gyakorlatban több tévedést és hibás döntést eredményezhet.

A PCI-t követő vérolemezkegátló-kezelés standardizált megközelítése szerint a betegeket két csoportba osztjuk: akut koronáriszindróma esetén egy évig javasolt kettős TAG-kezelés aszpirin és potens P2Y₁₂-gátló (prasugrel vagy ticagrelor) kombinált alkalmazásával, míg elektív PCI után az aszpirinterápiát fél évig javasolt clopidogrellel kiegészíteni. Ez a megközelítés alapvetően trombotikus központi (eszkaláció), elsősorban a stenttrombózis és az infarktus veszélyét hangsúlyozza és végtelenül leegyszerűsíti a PCI utáni trombotikus kockázatot azzal, hogy azt csak az indikáció jellegével (ACS – elektív) jellemzi. Ezen látásmódnak a gyökere a 2000-es években keresendő, amikor az első és második generációs gyógyszerkibocsátó stentek (DES) és a csupasz fémstentek használatakor egy relatíve gyakori (3-5%), magas mortalitású szövődéssel kellett számolni: a stenttrombózissal. Ennek kivédésére számos klinikai tanulmány igazolta ACS esetén a potens P2Y₁₂-gátlók, prasugrel és ticagrelor előnyét. Az utóbbi évtizedben ugyanakkor a korszerűbb, biztonságosabb, folyamatosan fejlődő koronáriaintervenciós eszközöknek és az egyre tökéletesebben kivitelezett beavatkozásoknak (képalkotó vezérelt) köszönhetően jelentősen csökkent a trombotikus komplikációk száma, így figyelmünk a vérzéses szövődmények kivédése felé fordult és jelenleg egy olyan szemlélet terjed, amelynek fókuszában a vérzés áll. Ennek szellemében a PCI körüli rövidebb időszakra korlátozhatjuk a potens kettős TAG-kezelés idejét, rövidített és csökkentett intenzitású protokollokat tesztelhetünk a vérzés kivédésére (de-eszkaláció). Összességében az eszkalációs és de-eszkalációs stratégiák lehetőséget teremtenek arra, hogy a jelentős egyéni különbségeket mutató PCI utáni betegpopuláció számára a vérzéses és trombotikus kockázatot mérlegelő, individualizált kezelési lehetőségeket biztosítsuk.

Trombózisfókuszú eszkalációs stratégiák

Definíció szerint eszkalációnak hívjuk a kevésbé potens ADP-receptor-blokkoló (clopidogrel) potensebb szerre (prasugrel vagy ticagrelor) történő cseréjét (1). Tágabb értelemben véve azonban eszkalációnak tekinthető a kettős TAG-kezelés meghosszabbítása a javasolt időtartamhoz képest. Az eszkalációs stratégiák létjogosultságát számos multicentrikus, randomizált, placebokontrollált, nagy esetszámú tanulmány eredménye alátámasztotta.

A CREDO-vizsgálat eredményeinek 2002-es publikációja óta ismert, hogy az aszpirin mellé clopidogrel adása

egy évig szignifikáns mértékben csökkenti a halál, a miokardiális infarktus és a stroke rizikóját PCI-t követően a 28 napos DAPT-kezeléshez képest (2). A clopidogrel ugyanakkor közepes intenzitású, nagyon variábilis hatású P2Y₁₂-gátló, amely mellett az úgynevezett magas thrombocytaaktivitás (HPR, azaz non-reszponzió) akár 30-40%-ban is előfordulhat (3). Számos, prospektív, obszervációs vizsgálat, köztük nagy betegpopulációjú vizsgálatok elemzése demonstrálták, hogy a HPR független és erős prediktora a poszt-PCI-t követő iszkémiás eseményeknek, amelyek a nem fatális miokardiális infarktus, a stenttrombózis, vagy a kardiovaszkuláris halálozás szignifikáns mértékű emelkedésében fejeződnek ki (4). Emiatt fejlesztettek ki olyan potens P2Y₁₂-gátlókat, mint a prasugrel és a ticagrelor, amelyek gyorsabb, hatékonyabb, egységesebb aggregációgátlást eredményeznek. A prasugrel jelentőségét vizsgálva 2007-ben a TRITON-TIMI38-vizsgálat 13608 ACS miatt kezelt beteget randomizált PCI-t követően clopidogrel vs. prasugrel terápiára. A vizsgálat eredménye alapján az egy évig tartó aszpirin és prasugrel kombinált kezelése szignifikáns mértékben csökkentette az iszkémiás események, beleértve a stenttrombózis előfordulását. A major vérzéses események, köztük a fatális kimenetelű vérzések is szignifikáns mértékben növekedtek a prasugrel mellett, de a nettó klinikai előny a teljes ACS-populációra vetítve a prasugrel előnyét mutatta (5). Később a 2009-ben publikált PLATO-vizsgálatban ACS miatt kezelt betegcsoportban a ticagrelor egy évig tartó alkalmazása is szignifikáns mértékben csökkentette a vaszkuláris halálozás, a miokardiális infarktus vagy a stroke-rizikóját, ugyanakkor a nem procedurális vérzések kockázata növekedett az clopidogrel kontrollcsoporthoz képest (6). Ezek a vizsgálati eredmények adják az alapját annak, hogy a jelenleg érvényes ajánlásokban akut koronáriszindróma esetén aszpirin mellett prasugrel vagy ticagrelor alkalmazása preferált egy évig, és clopidogrel csak abban az esetben javasolt, ha a potens szerek nem elérhetőek vagy kontraindikáltak alkalmazásuk (7, 8).

Tágabb értelemben eszkalációnak tekinthető a kettős TAG-kezelés hosszának növelése is, amelynek hatását ugyancsak több randomizált tanulmány elemezte. A DAPT-vizsgálatban gyógyszerkibocsátó stent- (DES) implantációt követően egy évig eseménymentes betegeket randomizáltak a DAPT-kezelés felfüggesztésére vagy 18 hónapos folytatására. A hosszabbított DAPT-kezelési csoportban a stenttrombózis (0,4% vs. 1,4%; p<0,001), a major kardiovaszkuláris események (4,3% vs. 5,9%; p<0,001) és a miokardiális infarktus (2,1% vs. 4,1%; p<0,001) szignifikáns mértékben csökkentek, miközben a közepes vagy súlyos vérzések száma szignifikáns mértékben emelkedett (2,5% vs. 1,6%; p=0,001). Részben a vérzéses események emelkedése magyarázhatta a mortalitás kedvezőtlen irányú változását is (2,0% vs. 1,5%, p=0,052), hiszen a hosszabb DAPT-csoportban emelkedő mortalitási ten-

denciát tapasztaltak, elsősorban a nem kardiovaszkuláris mortalitás növekedése miatt. Emiatt az aszpirin és clopidogrel tartós folytatása egy évvel a PCI után nem vált rutinszerűen támogatható stratégiává, annak ellenére, hogy a szerzők önálló pontrendszerrel fejlesztettek (DAPT-score) annak elbírálására hogy várhatóan mely betegek profitálhatnak a megnyújtott protokollból (9).

A PEGASUS-vizsgálatba az 1-3 évvel korábban miokardiális infarktuson átesett betegeket randomizálták aszpirin háttérterápia mellett teljes dózisz (2×90 mg) vagy csökkentett dózisz (2×60 mg) ticagrelorra, valamint placebóra 1:1:1 arányban. A 33 hónapos medián kezelési idő alatt a ticagrelor-alapú megnyújtott kezelés szignifikánsan csökkentette a kardiovaszkuláris halálozást, miokardiális infarktus vagy stroke kompozitját a placebohoz képest (7,77% a 60 mg-os ticagrelor, 7,85% a 90 mg-os ticagrelor, 9,04% a placebo, $p < 0,05$ mindkét ticagrelordózis esetén). Noha mortalitási különbség nem volt, a vérzéses események rizikója több mint kétszeresére nőtt a ticagrelor-csoportokban (10).

Eszkalációnak tekinthető az aszpirin helyett kombinált aszpirin és kis dóziszú antikoaguláns alkalmazásának lehetősége is, amelynek jelentőségét a COMPASS-vizsgálatban tesztelték. Az analízisben vizsgált betegek több mint 60%-a korábban miokardiális infarktuson esett át, jelentős részük PCI-ben részesült. A vizsgálatban 1:1:1 arányban randomizálták a betegeket aszpirin-monoterápiára, 2×5 mg rivaroxaban-monoterápiára, vagy aszpirin és 2×2,5 mg/nap rivaroxaban duális antitrombotikus (DAT) kezelésre. A vizsgálatot 23 hónap után leállították, mivel az aszpirin és 2×2,5 mg rivaroxaban kombinált terápia előnyösebbnek bizonyult az aszpirin-monoterápiával szemben (4,1% vs. 5,4%, $p < 0,001$). Mindemellett szignifikánsan több major vérzés volt látható a DAT mellett az aszpirin-monoterápiához képest (3,1% vs. 1,9%; $p < 0,001$), ugyanakkor a fatális vérzések kockázata nem növekedett. Az aszpirin és kis dóziszú rivaroxaban csoportban az össz mortality csökkentését észlelték (3,4% vs. 4,1%; $p = 0,01$), amellyel ez az egyetlen olyan eskalációs stratégia, amely a túlélést is javította (11). Mégis, rutinszerű alkalmazása nem támogatott a szakmai javaslatok szintjén, csak magas trombotikus és alacsony vérzéses kockázat esetén (7, 8).

Új szemlélet: de-eszkaláció a vérzés megelőzése érdekében

Amellett, hogy a potens P2Y₁₂-gátló szerek megjelenése jelentősen csökkentette a stenttrombózis és a recidív miokardiális infarktus kockázatát PCI után, a 2000-es évek elején alkalmazott első generációs gyógyszerkibocsátó stentek (DES) és az intervenciók technika is jelentős fejlődésnek indult. A második/harmadik generációs DES-ek jelentősen csökkentették a stenttrombózis rizikóját az első generációs DES-ekhez és BMS-hez képest (12). Az intravaszkuláris képalkotással (IVUS és

OCT) vezérelt beavatkozások pedig ugyancsak szignifikáns csökkenést eredményeztek a trombotikus események előfordulásában úgy, hogy ezen változások nem járnak fokozott vérzéses kockázattal (13). Miután több publikáció igazolta, hogy PCI után egy major vérzéses esemény hasonló prognosztikai szereppel bír, mint egy miokardiális infarktus, a vérzés megelőzése fókuszba került és olyan kutatások indultak el, amelyek megkísérelték lebontani a korábbi dogmatikus kezelési DAPT-sémákat és csökkent intenzitású és/vagy rövidebb időtartamú kezelési protokollokat teszteltek.

Definíció szerint de-eszkaláció alatt a potens ADP-receptor-blokkoló kevésbé potens szerre (clopidogrel) történő cseréjét értjük. Tágabb értelemben véve azonban de-eszkalációt jelenthet a DAPT-rezsim időtartamának és intenzitásának csökkentése is, a standardizált protokollban megszabott javaslatokhoz képest. A de-eszkaláció alapvetően két úton történhet: lehet vezérelt (guided) vagy klinikai döntéssel alapuló, nem vezérelt (un-guided). A vezérelt de-eszkaláció során a P2Y₁₂-gátló megválasztása történhet thrombocytafunkciós teszt alkalmazásával, vagy genetikai elemzéssel (1).

Nem vezérelt de-eszkaláció

1 hónapos DAPT-stratégiák

A TOPIC-vizsgálatba 646 ACS miatt kezelt beteget randomizáltak 1 hónappal a PCI után 11 hónap potens P2Y₁₂-gátlót tartalmazó kezelésre vagy nem vezérelt clopidogrel de-eszkalációra. Az de-eszkalált csoportban szignifikáns mértékben csökkent a CV-halál, urgens revaszkularizáció, stroke, BARC (Bleeding Academic Research Consortium) 2 vagy nagyobb vérzés kompozitja (13,4% vs. 26,3%; $p < 0,01$), amelyet a vérzéses események csökkenése magyarázott. Iszkémiás végpontok tekintetében nem volt különbség a két csoport között. A kis elemszámú vizsgálatban ugyanakkor nem publikálták a stenttrombózis és miokardiális infarktus kockázatát, ami miatt az 1 hónapos rutin de-eszkaláció veszélyei nem voltak egyértelműek (14). A STOP-DAPT 2-vizsgálatban 1 hónap DAPT-kezelést követő clopidogrel-monoterápiát hasonlítottak össze standard DAPT (aszpirin + clopidogrel) kezeléssel, a PCI indikációja közel 40%-ban ACS volt. A primer végpont a kardiovaszkuláris halálozás, miokardiális infarktus, iszkémiás vagy vérzéses stroke, definitív stenttrombózis, major vagy minor vérzések kompozitja volt. A rövidített DAPT-csoportban szignifikánsan csökkent a primer végpont (2,4% vs. 3,7%; $p = 0,04$). A vizsgálat kevert beteganyaga alapján nem lehetett megítélni, hogy ACS és elektív PCI esetén is hasonlóan hatékony és biztonságos-e ez a stratégia, ami miatt a szerzők külön ACS-vizsgálatot szerveztek (15). A STOP-DAPT-2 ACS-vizsgálatba csak ACS miatt kezelt betegeket vontak be, akiknél ugyancsak az egy hónapra rövidített DAPT-kezelést és az azt követően adott clopidogrel-monoterápiát hasonlították össze

sze a tartós aszpirin és clopidogrel kombinált kezeléssel. A vizsgálat eredményei alapján az egy hónap után elhagyott aszpirin után adott clopidogrel-monoterápia 50%-kal növelte a trombotikus szövődmények kockázatát (2,75% vs. 1,86%; $p < 0,05$). Ezek alapján ACS miatt PCI-n átesett betegeknél nem előnyös az aszpirin elhagyása és clopidogrel-monoterápia alkalmazása 1 hónappal az intervenció után (16).

A PCI után egy hónappal de-eszkálált egyszeres vérolemezkegátló-kezelés lehetőségét nem vetették el, hanem olyan magas vérzéses kockázatú betegcsoportot (high bleeding risk – HBR) kerestek, amelyben a betegek jelentősebben profitálhatnak a vérzéses szövődmények elkerüléséből. A MASTER DAPT-vizsgálatban 4579 HBR-betegnél DES-implantációt követően vizsgálták az 1 hónap DAPT után de-eszkálált vérolemezkegátló-monoterápia hatékonyságát és biztonságosságát a standard DAPT-kezeléssel szemben. Az 1 hónapos DAPT-csoportban a major és a klinikailag releváns non-major vérzések száma jelentősen alacsonyabb volt (6,5% vs. 9,4%; $p < 0,001$), amely főleg a non-major vérzéses rizikó csökkenéséből fakadt (17). A miokardiális infarktus, stenttrombózis és mortalitás előfordulása nem különbözött szignifikáns mértékben a rövidített és standard protokoll között. A vizsgálat klinikai interpretációját nehezíti, hogy a de-eszkálált csoportban a PCI után egy hónappal nem definiálták a monoterápia típusát, hanem a vizsgáló döntésére bízták, hogy aszpirin, clopidogrel vagy ticagrelor-monoterápia mellett dönt. Mivel ezek között lényeges különbség lehet a hatékonyság és biztonságosság tekintetében, nehéz a HBR-betegeknél a preferált monoterápia megnevezése (17).

3 hónapos DAPT-stratégiák

A TWILIGHT-vizsgálatban magas vérzéses vagy magas iszkémiás kockázattal bíró, PCI-n átesett betegeket vontak be, akiknél 3 hónappal a PCI után leállították az aszpirinkezelést és ticagrelor-monoterápiát alkalmaztak (rövid DAPT-csoport), vagy standard aszpirin és ticagrelor kombinált terápiát kaptak. A 7119 randomizált betegnél az egyéves követés során a primer végpont a BARC 2,3 vagy 5 vérzés jelentkezése volt, míg az iszkémiás végpont a bármely okú halálozás, nem fatális miokardiális infarktus, nem fatális stroke kompozitjaként volt definiálva. A 3 hónap után aszpirin nélkül alkalmazott ticagrelor-monoterápia 44%-kal csökkentette a vérzéses primer végpontot (4,0% vs. 7,1; $p < 0,001$), míg a kompozit iszkémiás végpont 3,9%-ban fordult elő mindkét csoportban. A vizsgálat nagy betegszámon igazolta, hogy 3 hónappal a PCI után biztonságos az aszpirin elhagyása akkor, ha potens P2Y₁₂-gátló monoterápiát folytatunk a továbbiakban, amely stratégia felére csökkenti a vérzéses kockázatot (18). Későbbi elemzések nagy kockázatú alcsoportokban is (ACS, HBR) megerősítették a vizsgálat felismeréseit (19, 20). Nagyon hasonló elrendezésű volt a TICO-vizsgálat, amelybe 3056 ACS- miatt DES-implantáción átesett

beteget vontak be. Ugyanúgy, mint a TWILIGHT-vizsgálatban 3 hónappal a PCI után randomizálták a betegeket kombinált aszpirin- és ticagrelorkezelésre vagy aszpirin-monoterápiára. A major vérzéses események 44%-ban csökkentek (1,7% vs. 3,0%; $p = 0,02$), és nem volt különbség a trombotikus végpontok előfordulásában (21). Ezzel két független, nagy elemszámú randomizált vizsgálat igazolja a 3 hónap utáni potens P2Y₁₂-gátló monoterápia előnyeit a standard DAPT-protokollhoz képest, amellyel ez a stratégia az evidenciákkal legjobban megtámogatott de-eszkálációs lépés és várhatóan a szakmai irányelvekben I. osztályú ajánlássá válhat a későbbiekben.

Vezérelt de-eszkáláció

A vezérelt de-eszkáláció lényege, hogy thrombocytafunkciós méréssel vagy genetikai elemzéssel meghatározzuk a clopidogrel hatását, és ha az megfelelő, akkor potens P2Y₁₂-gátló helyett clopidogrelt alkalmazunk. Ennek a stratégiának az előnye, hogy már azonnal a PCI után alkalmazható.

A TROPICAL-ACS-vizsgálatban thrombocytafunkciós-teszt (Multiplate aggregometria) eredménye alapján vezették a de-eszkálációt, egy héttel a PCI-t követő kórházi elbocsátás után, troponin-pozitív ACS miatt végzett intervenciót követően. A kontrollcsoportban alkalmazott aszpirin és prasugrel kombinált kezeléshez képest, a vezérelt de-eszkálációs csoportban HPR esetén a betegek aszpirint és prasugrelt kaptak, míg megfelelő clopidogrel hatás esetén aszpirin- és clopidogrelkezelésben részesültek. Az eredmények alapján a kardiovaszkuláris halálozás, miokardiális infarktus, stroke vagy BARC 2-5 vérzés kombinált végpontja nem különbözött szignifikáns mértékben a guided és un-guided csoportok között, a vizsgálat kitzűzött célja, a non-inferioritás teljesült (7% de-eszkálált csoport vs. 9% a kontrollcsoport, $P_{\text{non-inferiority}} = 0,0004$). A korai de-eszkáláció ellenére nem volt különbség az iszkémiás végpontokban, míg a vérzés tekintetében alacsonyabb vérzéses rizikót észleltek a de-eszkáláció mellett, de ezt nem sikerült nagy megbízhatósággal igazolni (8,7% vs. 10,5%; $p = 0,14$) (22).

A genetikai elemzéssel vezérelt de-eszkáláció példája a POPULAR GENETICS-vizsgálat, amelyben 2488 STEMI miatt PCI-n átesett beteget randomizáltak standard DAPT-protokoll (prasugrel vagy ticagrelor) versus CYP2C19 genotípus alapján vezérelt kezelésre. A genotipizált csoportban a clopidogrel csökkent hatásával járó CYP2C19 *2 és *3 mutációt hordozók (non-reszponder) potens szert kaptak, a vad típussal bírók (jó hatékonyság) pedig clopidogrelt. A vizsgálat eredménye alapján a genotipizálással vezetett de-eszkálációs csoport non-inferiornak bizonyult a standard DAPT-kezeléshez képest a primer kompozit vérzéses és iszkémiás végpontban (5,1% vs. 5,9%). A vérzéses

kockázat tekintetében szignifikáns mértékű csökkenést igazoltak (9,8% vs. 12,5%, $p=0,04$) (23).

2021-ben *Galli és munkatársai* által publikált metaanalízisben 11 randomizált vizsgálatot és 3 obszervációs tanulmányt elemeztek 20 743 beteg bevonásával a vezérelt vs. standard DAPT-kezelés összehasonlítására. A metaanalízis alapján a vezérelt DAPT-kezelés a standard DAPT-terápiához képest szignifikáns mértékben csökkenti a major adverz kardiovaszkuláris eseményeket (RR = 0,78; 95% CI: 0,63–0,95; $p = 0,015$), és szignifikáns mértékben csökkenti a minor vérzések kockázatát (RR = 0,78; 95% CI: 0,67–0,92; $p = 0,003$) (24). A metaanalízis rávilágít, hogy a guided eszkaláció szignifikáns mértékben csökkentette az iszkémiás események számát extra vérzéses kockázat nélkül, míg a guided de-eszkaláció csökkentette a vérzések számát iszkémiás veszély nélkül.

Vérzéses és trombotikus kockázat megítélése: rizikóbecslés

A fenti vizsgálatok alapján egyértelmű bizonyítékok gyűltek az elmúlt években arra, hogy mind a magas trombotikus kockázat, mind a magas vérzéses rizikó esetén léteznek egyénre szabott stratégiák a rutin DAPT-protokollhoz képest eszkalációval vagy épp de-eszkaláció megvalósításával. Ehhez azonban elengedhetetlen a vérzéses és trombotikus kockázat objektív felmérése, jellemzése.

A vérzéses kockázat jellemzésére a 2020 NSTEMI-ACS-guideline az ARC-HBR és a PRECISE-DAPT-score alkalmazását javasolja (7). Az ARC-HBR-pontrendszer a magas vérzéses kockázatot a BARC 3 vagy 5 típusú vérzés előfordulásának éves szinten legalább 4%-os esélyeként vagy az intracranialis vérzés (ICH) arányának éves szinten legalább 1%-os esélyeként definiálja. A pontrendszerben MAJOR és MINOR kritériumok találhatóak, amelyek alapján HBR megállapítható legalább 1 MAJOR vagy legalább 2 MINOR pont elérése esetén (1. táblázat). HBR esetén a pontrendszer a magas és igen magas kockázat között is differenciál, mert növekvő pontok esetén tovább növekszik a vérzéses kockázat (25).

A koronária trombotikus rizikó becslésére a 2020-as ESC NSTEMI-ACS-ajánlás specifikus tényezők figyelembevételét javasolja, amelyek alapján magas vagy közepes trombotikus rizikó azonosítható (2. táblázat).

Aktuális szakmai irányelvek vs. magyar szabályozás

Az ESC legfrissebb aktuális irányelvei alapján (7, 8, 26) továbbra is I. osztályú ajánlásként krónikus koronária-szindróma (CCS) esetén aszpirin + clopidogrel javasolt 6 hónapig (II/A), míg akut koronária-szindróma esetén

1. TÁBLÁZAT. Major és Minor kritériumok a magas vérzéses kockázat becslésére: Az ARC-HBR-score

Major kritériumok	Minor kritériumok
Hosszú távú OAC-kezelés.	75 vagy afeletti életkor
Súlyos vagy végstádiumú krónikus veseelégtelenség (eGFR <30 ml/min).	Közepesen súlyos krónikus veseelégtelenség (eGFR 30–59 ml/min).
Hemoglobin <11g/dl	Hemoglobin 11-12,9 g/dl férfiakban vagy 11-11,9 g/dl nőkben.
Hospitalizációt és/vagy transfúziót igénylő spontán vérzés az elmúlt 6 hónapban, vagy bármikor visszatérő jelleggel.	Hospitalizációt és/vagy transfúziót igénylő spontán vérzés az elmúlt 12 hónapban, amely major kritériumot nem merít ki.
Közepes vagy súlyos thrombocytopaenia (thrombocytaszám <100 × 10 ⁹ /l) a PCI előtt.	Krónikus NSAID vagy szteroid használat.
Krónikus vérzésre való hajlam.	Iszkémiás stroke bármikor korábban, amely major kritériumot nem merít ki.
Portális hipertenzióval járó májcirrózis.	
Aktív daganatos betegség (kivéve a nem melanoma típusú bőrrákot) az elmúlt 12 hónapban vagy folyamatban lévő daganatellenes kezelés (műtét, kemo- vagy radioterápia).	
Bármikor előforduló spontán intracranialis vérzés. Traumás intracranialis vérzés az elmúlt 12 hónapban. Agyi arteriovenosus malformáció jelenléte. Közepes vagy súlyos iszkémiás stroke az elmúlt 6 hónapban (NIHSS >5).	
Major műtét vagy trauma 30 napon belül a PCI-hez képest. Nem halasztható major műtét DAPT-kezelés mellett.	

aszpirin + prasugrel vagy ticagrelor 12 hónapig (II/A). A 2020 NSTEMI-ACS-irányelv megjegyzi, hogy az ISAR REACT 5-vizsgálat eredményei (27) alapján a prasugrel mellett észlelt alacsonyabb major kardiovaszkuláris eseményrizikó miatt prasugrel preferálható a ticagrelorral szemben (IIa/B).

CCS esetén megnyújtott DAPT-kezelés megfontolandó alacsony vérzéses kockázat és magas iszkémiás rizikó esetén (IIa/A) és akár a PCI során válogatott esetekben potens szer alkalmazása is mérlegelhető (IIb/C). Magas vérzéses kockázat esetén a DAPT hossza 3 (IIa/A), vagy 1 hónapra (IIb/C) rövidíthető.

ACS esetén igen magas vérzéses kockázat esetén egy hónap DAPT-kezelés után clopidogrel-monoterápia, magas vérzéses rizikó esetén 3 hónap DAPT után aszpirin vagy ticagrelor-monoterápia megfontolandó (IIa/B). Szelektált esetekben, ha potens szer alkalmaz-

2. TÁBLÁZAT. Trombotikus kockázat meghatározását támogató tényezők

Magas trombotikus rizikó	Közepes trombotikus rizikó
Komplex koronáriabetegség (technikai aspektus) mellett legalább 1 kockázatfokozó kritérium	Nem komplex koronáriabetegség és legalább 1 kritérium
Kockázatfokozók	
Cukorbetegség, amely kezelést igényel	Cukorbetegség, amely kezelést igényel
Visszatérő miokardiális infarktus	Visszatérő miokardiális infarktus
Több eret érintő koronáriabetegség	Krónikus veseelégtelenség, amikor eGFR 15–59 ml/min/1,73 m ²
Több lokalizációt érintő artériás érbetegség (CAD és PAD)	Több lokalizációt érintő artériás érbetegség (CAD és PAD)
Korai (<45 év) vagy felgyorsult (új lézió 2 éven belül) koronáriabetegség	
Együttesen előforduló szisztémás gyulladásos betegség (pl. HIV, SLE, krónikus arthritis)	
Krónikus veseelégtelenség, amikor eGFR 15–59 ml/min/1,73 m ²	
Technikai aspektusok	
Legalább 3 stent beültetése	
Legalább három lézió ellátása	
Teljes implantált stenthossz >60 mm	
Komplex revaszkularizáció az anamnézisben (főtörzs, bifurkációs stentelés legalább 2 stenttel, krónikus teljes okklúzió, last-remaining ér stentelése)	
Thrombocytaaggregáció-gátló kezelés mellett elszennvedett stenttrombózis az anamnézisben	

zása valamilyen ok miatt megkérdőjelezhető, vezérelt de-eszkaláció megfontolható és clopidogrelre visszaváltható hatékony gátlás esetén (IIb/A). Az európai kardiológiai ajánlások tehát standardizált szemléletben iszkémiás fókuszúak, de egyre több esetben engednek de-eszkalációt a vérzéses kockázat figyelembe vételével (3. táblázat).

Noha az elmúlt években többször módosultak az előírások, a fentebb részletezett szakmai ajánlásokkal szemben a magyar gyógyszer-finanszírozás csak válogatott esetekben támogatja a potens P2Y₁₂-gátlók felírását. Jelenleg prasugrelt 70%-os támogatással olyan ACS miatt PCI-n átesett betegeknél rendelhetünk, akiknél clopidogrelallergia, laboratóriumilag igazolt non-reszponzió, stenttrombózis vagy diabetes mellitus áll fenn és korábban nem volt TIA/stroke az anamnézisében. A ticagrelor esetében két támogatási pontot is találhatunk: az egyik a prasugrellel megegyező (Eü70 24), a másik (Eü70 30) indikációs terület pedig azokat

az ACS-en átesett betegeket támogatja, akik krónikus veseelégtelenségben szenvednek (kreatinin clearance <60 ml/min). Mindezek alapján kijelenthető, hogy a hazai standard még mindig nem teljesíti maximálisan az ESC szakmai irányelveit, és mielőbbi bővítésre lenne szükség.

A Nemzeti Szívinfarktus Regiszterben 2018.01.01. és 2020.12.31. közötti időszakban szereplő adatokat feldolgozva szembeötlik, hogy a potens szerek (prasugrel, ticagrelor) penetranciája a restriktív finanszírozási szabályozás adta lehetőségektől is messze elmarad. A STEMI-betegek 78,3%-a kapott clopidogrelre, 12,7%-a prasugrelre és 4,3%-a ticagrelorra javaslatot. Az NSTEMI-betegcsoportban 77,7% clopidogrel, 8,3% prasugrel és 3,2% ticagrelor értékeket találtak. A speciális feltételek esetén rendelhető gyógyszerek (prasugrel, ticagrelor) esetén az egyes centrumok között jelentős variabilitást találtak: a javaslat felírása prasugrel esetén 1,2–24,3%, ticagrelor esetén 0,3–10,8% között változott (28).

Összegezve, annak ellenére, hogy a magyar finanszírozási rendeletek nem követik az érvényes európai szakmai irányelveket, a nagy lemaradás miatt megfontolandó lenne a napi rutin klinikai gyakorlat részévé tenni az aktív diabeteszűrést, vesebetegség felismerését és thrombocyta-aggregometriát, hogy azonosíthassunk minden potenciális beteget, aki a potens ADP-receptor-gátló gyógyszeres kezelés alkalmazásából profitálhat.

3. TÁBLÁZAT. Szakmai útmutatók javaslatai

Indikáció	PCI után	Ajánlás
Elektív PCI	DAPT 6 hónapig (ASA + clopidogrel)	I A
	DAPT meghosszabbítása (magas iszkémiás és alacsony vérzéses rizikó)	IIa A
	DAPT 3 hónapig (magas vérzéses kockázat)	IIa A
	DAPT 1 hónapig (igen magas vérzéses kockázat)	IIb C
NSTEMI-ACS és STEMI	Iniciális (periprocedurális) prasugrel vagy ticagrelor	IIb C
	DAPT 12 hónapig (prasugrel vagy ticagrelor)	I A
	Prasugrel preferált ticagrelorral szemben PCI esetén	IIa B
	DAPT meghosszabbítása (alacsony vérzéses és magas iszkémiás rizikó)	IIa A
	DAPT (ASA + ticagrelor) 3 hónapig majd ticagrelor-monoterápia	IIa B
	DAPT 3 hónapig majd ASA-monoterápia (magas vérzéses kockázat)	IIa B
	DAPT 1 hónapig majd clopidogrel-monoterápia (igen magas vérzéses kockázat)	IIa B
	DAPT 12 hónap után DAT (ASA + rivaroxaban, magas iszkémiás rizikó)	IIa A
	DAPT 12 hónap után DAT (közepes iszkémiás rizikó)	IIb B
Guided de-eszkaláció	IIb A	

Következtetések

A PCI-n átesett betegek vérzéses és trombotikus kockázata igen jelentős különbségeket mutat. Ennek ellenére, a jelenleg érvényes szakmai irányelvek I. szintű ajánlásai a PCI indikációjához kötik a potens (prasugrel és ticagrelor) vagy közepes intenzitású (clopidogrel) P2Y₁₂-gátló kezelés alkalmazását, és az indikáció határozza meg a kezelés hosszát is. Utóbbi években egyre több klinikai vizsgálat igazolta, hogy a jelenleg alkalmazott PCI-technika mellett már lehetséges a vérzéses kockázat csökkentése anélkül, hogy a trombotikus rizikó növekedne. A vezérelt és nem vezérelt de-eszkalációs protokollok alapján egyre nagyobb számú egyénre szabott aggregációgátló stratégia áll rendelkezésre, amelyet szelektált esetekben alkalmazhatunk elsősorban a vérzés kockázat csökkentésére. Ezek közül 3 hónappal a PCI után az aszpirin elhagyásával potens P2Y₁₂-gátló monoterápiát szorgalmazó stratégia már elegendő evidenciát hordozva alkalmas lehet arra, hogy megváltoztassa az elmúlt évtized iszkémiás fókuszú standardizált protokollját.

Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, hogy az összefoglaló közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.

Irodalom

1. Angiolillo DJ, Galli M, Collet JP, et al. Antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention* 2022; 17(17): 1371–1396. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-21-00904>
2. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, et al. CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(19): 2411–2420. <https://doi.org/10.1001/jama.288.19.2411>
3. Tantry US, Bonello L, Aradi D, et al. Consensus and Update on the Definition of On-Treatment Platelet Reactivity to Adenosine Diphosphate Associated With Ischemia and Bleeding. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 62(24): 2261–2273. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.101>
4. Aradi D, Storey RF, Komocsi A, et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention *European heart journal* 2014; 35(4): 209–215. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh375>
5. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *The New England Journal of Medicine* 2007; 357(20): 2001–2015. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706482>
6. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *The New England Journal of Medicine* 2009; 361(11): 1045–1057. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904327>
7. ESC 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 in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2021; 42(14): 1289–1367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>
8. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization, *European Heart Journal* 2019, 40(2): 87–165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
9. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *The New England Journal of Medicine* 2014; 371(23): 2155–2166. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409312>
10. Bonaca MP, Storey RF, Theroux P, et al. Efficacy and Safety of Ticagrelor Over Time in Patients With Prior MI in PEGASUS-TIMI 54. *Journal of the*

- American College of Cardiology* 2017; 70(11): 1368–1375. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.07.768>
11. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *The New England Journal of Medicine* 2017; 377(14): 1319–1330. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709118>
12. Sabaté M, Räber L, Heg D, et al. Comparison of newer-generation drug-eluting with bare-metal stents in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: a pooled analysis of the EXAMINATION (clinical Evaluation of the Xience-V stent in Acute Myocardial InfARction) and COMFORT-ABLE-AMI (Comparison of Biolimus Eluted From an Erodible Stent Coating With Bare Metal Stents in Acute ST-Elevation Myocardial Infarction) trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7(1): 55–63. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2013.07.012>
13. Buccheri S, Franchina G, Romano S, et al. Clinical Outcomes Following Intravascular Imaging-Guided Versus Coronary Angiography-Guided Percutaneous Coronary Intervention With Stent Implantation: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis of 31 Studies and 17,882 Patients. *JACC Cardiovascular Interventions* 2017; 10(24): 2488–2498. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.08.051>
14. Cuisset T, Deharo P, Quilici J, et al. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *European Heart Journal* 2017; 38(41): 3070–3078. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx175>
15. Watanabe H, Domei T, Morimoto T, et al. Effect of 1-Month Dual Antiplatelet Therapy Followed by Clopidogrel vs 12-Month Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular and Bleeding Events in Patients Receiving PCI: The STOPDAPT-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321(24): 2414–2427. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.8145>
16. Watanabe H, Morimoto T, Natsuaki M, et al. Comparison of Clopidogrel Monotherapy After 1 to 2 Months of Dual Antiplatelet Therapy With 12 Months of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Acute Coronary Syndrome: The STOPDAPT-2 ACS Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology* 2022; 7(4): 407–417. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.5244>
17. Valgimigli M, Frigoli E, Heg D, et al. Dual Antiplatelet Therapy after PCI in Patients at High Bleeding Risk. *The New England Journal of Medicine* 2021; 385: 1643–1655. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108749>
18. Nicolas J, Baber U, Mehran R. TWILIGHT: A Randomized Trial of Ticagrelor Monotherapy Versus Ticagrelor Plus Aspirin Beginning at 3 Months in High-risk Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *US Cardiology Review* 2020; 14: e04. <https://doi.org/10.15420/usc.2019.02>
19. Baber U, Dangas G, Angiolillo DJ, et al. Ticagrelor alone vs. ticagrelor plus aspirin following percutaneous coronary intervention in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: TWILIGHT-ACS. *European Heart Journal* 2020; 41(37): 3533–3545. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa670>
20. Escaned J, Cao D, Baber U, et al. Ticagrelor monotherapy in patients at high bleeding risk undergoing percutaneous coronary intervention: TWILIGHT-HBR. *European Heart Journal* 2021; 42(45): 4624–4634. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab702>
21. Kim B, Hong S, Cho Y, et al. Effect of Ticagrelor Monotherapy vs. Ticagrelor With Aspirin on Major Bleeding and Cardiovascular Events in Patients With Acute Coronary Syndrome: The TICO Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 323(23): 2407–2416. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.7580>
22. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet* 2017; 390(10104): 1747–1757. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32155-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32155-4)
23. Claessens DMF, Vos GJA, Bergmeijer TO, et al. A Genotype-Guided Strategy for Oral P2Y₁₂ Inhibitors in Primary PCI. *The New England Journal of Medicine* 2019; 381(17): 1621–1631. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1907096>
24. Galli M, Benenati S, Capodanno D, et al. Guided versus standard antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2021; 397(10283): 1470–1483. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00533-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00533-X)
25. Cao D, Mehran R, Dangas G, et al. Validation of the Academic Research Consortium High Bleeding Risk Definition in Contemporary PCI Patients. *Journal of the American College of Cardiology* 2020; 75(21): 2711–2722. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.070>
26. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2018; 39(2): 07: 119–177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
27. Schulz S, Angiolillo DJ, Antoniucci D, et al. Randomized Comparison of Ticagrelor versus Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndrome and Planned Invasive Strategy—Design and Rationale of the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment (ISAR-REACT) 5 Trial. *Journal of Cardiovascular Translational Research* 2014; 7: 91–100. <https://doi.org/10.1007/s12265-013-9527-3>
28. Jánosi A, Ferenci T, Bársony G, et al. A thrombocytáaggregáció-gátló kezelés gyakorlata heveny szívinfarktusbán. *Orvosi Hetilap* 2022; 163(19): 743–749. <https://doi.org/10.1556/650.2022.32453>