



Dual Antiplatelet Therapy after PCI in Patients at High Bleeding Risk



Autor do Comentário ao Artigo Científico: Rui Pedro Files Flores, Interno de 4º ano de Formação Específica em Cardiologia no Hospital de Braga.

Autores do Artigo Original: M. Valgimigli, E. Frigoli, D. Heg, et al.

Localização do artigo (DOI): (DOI): 10.1056/NEJMoa2108749.

Resumo:

Dual antiplatelet therapy (DAPT) remains a gold-standard approach for patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) with a drug-eluting coronary stent (DES); nonetheless, the optimal duration of this therapy for patients at high bleeding risk remains unclear.

One month after a PCI, patients at high bleeding risk were randomly assigned either to deescalate the DAPT to a monotherapy regimen (abbreviated therapy group) or to maintain the DAPT for at least 3 months (standard therapy group). The cumulative incidences of composite adverse clinical events (including death from any cause, myocardial infarction, stroke, or major bleeding), major adverse cardiac or cerebral events (including death from any cause, myocardial infarction, or stroke), and bleeding events were assessed at 335 days after PCI.



In patients at high bleeding risk, an abbreviated therapy regimen was noninferior to a standard therapy regimen with respect to the occurrence of composite adverse clinical events, and major adverse cardiac or cerebral events. Additionally, patients undergoing an abbreviated therapy regimen were less likely to develop major or clinically relevant nonmajor bleeding than the standard therapy group. The MASTER-DAPT trial included only patients at high bleeding risk who received sirolimus-eluted stents, thus limiting its generalization for other types of stents. Furthermore, patients with intrastent restenosis or stent thrombosis were also excluded for this trial, which highlights the importance of pursuing other randomized trials for these subgroups.

Palavras-chave: dual antiplatelet therapy; drug-eluting stent; sirolimus; bleeding.

Racional e objetivo do estudo

A dupla anti-agregação plaquetar (DAPT) é o pilar de tratamento anti-trombótico após revascularização percutânea em síndromes coronárias agudas (SCA) e síndromes coronárias crônicas (SCC). (1-2) A eficácia e segurança de stents revestidos farmacologicamente está comprovada em múltiplos ensaios randomizados, incluindo em doentes de alto risco hemorrágico (HBR), nos quais está preconizado o encurtamento da DAPT. (3-4) Embora existam ensaios (maioritariamente não randomizados) que encurtem a DAPT até 1 mês após revascularização em doentes de HBR, a maioria não foi desenhado com intuito de avaliar a duração, mas antes a segurança, da DAPT. (3-4) Assim, para doentes de HBR, escasseiam estudos dirigidos a questões de eficácia e segurança de esquemas curtos de DAPT.

Através de um ensaio randomizado multicêntrico, o principal objetivo deste estudo consistiu em avaliar a eficácia e segurança do regime de 1 mês de DAPT em comparação com o regime de duração convencional em doentes de HBR.

Metodologia

Tipo de estudo: Ensaio randomizado multicêntrico de não-inferioridade (com teste sequencial de superioridade).

Crítérios de inclusão: Status pós-intervenção coronária percutânea (PCI) em contexto de SCA ou SCC no período de fevereiro de 2017 a dezembro de 2019; PCI de uma ou mais lesões de uma artéria coronária com stent(s) revestido(s) com sirolimus (ULTIMASTER); doentes de HBR.



Crítérios de exclusão: eventos cardiovasculares adversos (incluindo novo SCA, reestenose/trombose de stent; acidente vascular cerebral ou PCI adicional) no primeiro mês após angioplastia; angioplastia com stent não-ULTIMASTER.

Modelo de aleatorização: Aleatorização computadorizada numa proporção 1:1 para um de dois grupos: (1) grupo de DAPT de curta duração (1 mês de DAPT, seguido de monoterapia até ao final do ensaio, exceto se tivessem indicação formal para anticoagulação oral, nos quais a monoterapia era continuada até aos 6 meses após angioplastia); ou (2) grupo de DAPT convencional (com DAPT prolongada pelo menos até aos 6 meses, exceto tivessem indicação formal para anticoagulação oral, nos quais a DAPT era continuada até aos 3 meses após angioplastia). A monoterapia (aspirina ou inibidor do P2Y12, iP2Y12) era decidida pelo investigador.

Outcomes primários: eventos clínicos adversos compostos (i.e. mortalidade de qualquer causa, enfarte agudo do miocárdio [EAM], acidente vascular cerebral [AVC], hemorragia major), eventos cardíacos ou cerebrais major (i.e. mortalidade de qualquer causa, enfarte agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral) e hemorragia major (BARC 3 ou 5) ou não-major clinicamente significativa (BARC 2, 3 ou 5).

Outcomes secundários: componentes individuais dos outcomes primários; evento composto por mortalidade de qualquer causa, EAM ou AVC; mortalidade cardiovascular e não-cardiovascular; trombose de stent; eventos hemorrágicos.

Follow-up: Seguimento aos 60 (\pm 14) dias, 150 (\pm 14) dias e 335 (\pm 14) dias.

Análise estatística: Ensaio de não-inferioridade para o outcome de eventos clínicos adversos compostos, e de eventos cardíacos ou cerebrais major. Ensaio de superioridade para o outcome de hemorragia major ou não-major clinicamente significativa. As diferenças na incidência cumulativa das variáveis, bem como o valor p, foram calculadas pelo método de Com-Nougue. Foram criadas curvas de Kaplan-Meier de sobrevida e específicas para outcome de hemorragia.



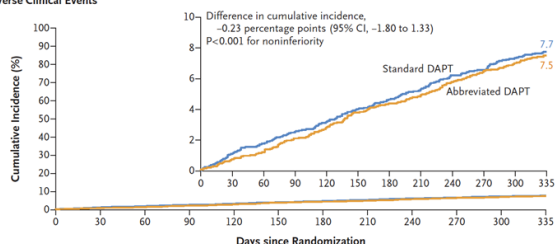
Resultados

Seleção da população: Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram incluídos um total de 4579 doentes (num total de 140 centros de 30 países), posteriormente randomizados para um grupo de terapia curta (n = 2295) e para um grupo de terapia padrão (n = 2284). O tempo mediano desde a angioplastia até à randomização foi de 34 dias.

Caracterização da população: A idade média da população foi 76 anos e a maioria dos doentes era do sexo masculino (69.3%). 33.5% tinha diabetes mellitus, 19.1% tinha doença renal crónica, 18.9% tinha insuficiência cardíaca, 12.4% tinha um evento cerebrovascular prévio, e 10.6% tinha doença vascular periférica. Mais de um terço dos doentes (36.4%) estava sob anticoagulação oral concomitante. Um total de 2211 doentes (48.3%) foi submetido a angioplastia em contexto de SCA. A duração mediana de DAPT no grupo de terapia curta foi 34 dias e no grupo da terapia convencional foi 193 dias. O clopidogrel foi usado como monoterapia em 53.9% dos doentes no regime curto e como parte da DAPT em 78.7% dos doentes no regime padrão.

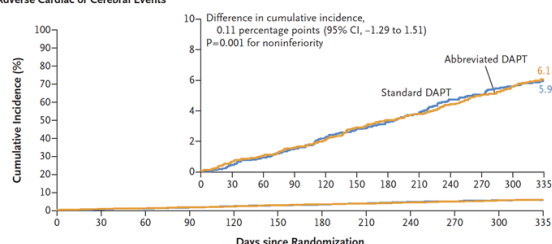
Outcomes primários: O outcome composto de eventos clínicos adversos (i.e. mortalidade de qualquer causa, EAM, AVC e hemorragia major) ocorreu em 165 doentes (7.5%) no grupo da terapia curta e em 172 doentes (7.7%) no grupo da terapia padrão (HR 0.97; CI 0.78-1.20; p < 0.001 para não-inferioridade). O outcome de eventos cardíacos ou cerebrais major ocorreu em 133 doentes (6.1%) no grupo da terapia curta e em 132 doentes (5.9%) no grupo da terapia padrão (HR 1.02; CI 0.80-1.30; p = 0.001 para não-inferioridade). A incidência de hemorragia major (BARC 3 ou 5) ou não-major clinicamente significativa (BARC 2, 3 ou 5) foi inferior no grupo da terapia curta (n = 148/6.5% doentes no grupo da terapia curta vs n = 211/9.4% doentes no grupo da terapia padrão; HR 0.68; CI 0.55-0.84; p < 0.001 para superioridade).

A Net Adverse Clinical Events

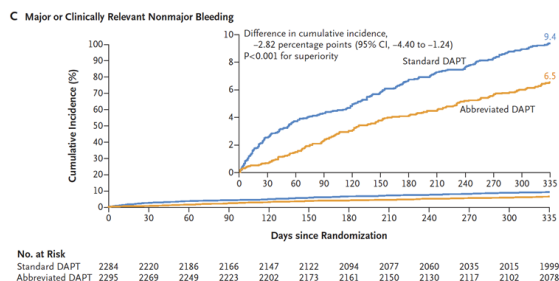


No. at Risk	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	335
Standard DAPT	2230	2203	2188	2169	2155	2137	2118	2102	2081	2068	2052	2041
Abbreviated DAPT	2204	2184	2173	2153	2138	2144	2101	2091	2070	2056	2044	2027

B Major Adverse Cardiac or Cerebral Events



No. at Risk	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	335
Standard DAPT	2230	2218	2207	2192	2176	2165	2149	2134	2113	2102	2090	2081
Abbreviated DAPT	2204	2186	2177	2164	2153	2135	2123	2114	2099	2086	2076	2058



Outcomes secundários: A incidência cumulativa de mortalidade por qualquer causa, EAM e trombose de stent foi semelhante entre grupos. A incidência cumulativa de BARC tipo 2 foi menor no grupo da terapia curta (4.5% versus 6.8%), mas a incidência cumulativa de BARC tipo 3, 4 e 5 foi semelhante entre grupos (2.3% versus 2.6%).

Discussão e principais comentários

A descontinuação precoce da DAPT após angioplastia com ULTIMASTER foi não-inferior à terapia convencional relativamente aos outcomes primários avaliados, e superior relativamente a hemorragias major e não-major clinicamente significativas. A menor incidência de hemorragias no grupo da terapia curta deveu-se sobretudo à menor incidência de BARC tipo 2. Atendendo às características da população, este estudo poderá guiar o encurtamento da DAPT em doentes de alto risco hemorrágico submetidos a angioplastia com stent ULTIMASTER por SCA/SCC não diretamente relacionados com estenose intrastent ou trombose de stent.

Outros dois estudos avaliaram os regimes curtos de DAPT: (1): GLOBAL LEADERS, que mostrou que 1 mês de DAPT, seguido de 23 meses de ticagrelor foi não-inferior à terapia com DAPT durante 12 meses, seguido de 12 meses de terapia simples em relação com mortalidade por todas as causas ou incidência de EAM; e (2) STOPDAPT-2, que mostrou que 1 mês de DAPT seguido de terapia simples esteve associado a menor incidência do outcome composto (i.e. eventos cardiovasculares e hemorrágicos) em relação à terapia de DAPT com duração de 12 meses

Apesar do surgimento de stents revestidos de terceira e quarta geração, a gestão do risco trombótico após angioplastia mantém-se como um desafio terapêutico atual. A minimização das propriedades anti-proliferativas dos modelos mais recentes contribui para o encurtamento da DAPT, sobretudo nos doentes de HBR (i.e. idosos, doentes sob anticoagulação oral, neoplasia ativa, doentes sob corticoterapia ou anti-inflamatórios não-esteroides, história prévia de hemorragia, necessidade transfusional recente, entre outras).



O presente estudo por Valgimigli selecionou doentes submetidos a angioplastia em contexto de SCA e SCC numa proporção relativamente homogénea. Após a randomização destes doentes para o grupo do esquema curto de DAPT ou para o esquema convencional, foi avaliada a mortalidade por todas as causas, eventos cardiovasculares e cerebrovasculares major, e complicações hemorrágicas ao longo de cerca de 1 ano de seguimento. Para o primeiro outcome testado (outcome composto por mortalidade por todas as causas, EAM, AVC e eventos hemorrágicos) foi provada a não-inferioridade do esquema abreviado de DAPT. A incidência cumulativa de eventos foi 7.5% (versus 7.7% no grupo da terapêutica convencional), sobretudo à custa da menor incidência de BARC 3 ou 5. Este fenómeno de trade-off é difícil de interpretar em estudos de não-inferioridade, na medida em que não sabemos se a maior proporção dos restantes eventos do outcome composto não poderão suplantar o benefício desta menor incidência de hemorragias. Adicionalmente, os autores definiram valores percentuais menos rigorosos para o teste de não-inferioridade, o que pode comprometer as elações que retiramos do estudo. Diferenças mais restritas implicariam um estudo com um n de doentes e de eventos superior.

Outra nuance relevante do estudo envolveu os doentes sob anticoagulação oral. Corresponderam a um subgrupo não desprezível da amostra cuja duração de DAPT diferiu substancialmente dos restantes subgrupos. O efeito deste subgrupo para a interpretação dos resultados permanece por ser esclarecida pelos autores.

Em suma, as descobertas de Valgimigli et al. têm o potencial de modular a nossa visão sobre a duração de DAPT em doentes de alto risco hemorrágico, quer em cenários agudos, quer em cenários crónicos.

Limitações

Como principais limitações ao estudo, destacam-se: (1) ausência de uniformização quanto ao iP2Y12 utilizado; (2) duração heterogénea da DAPT no grupo da terapia convencional; (3) variação da monoterapia (aspirina versus iP2Y12); (4) a duração da DAPT utilizada nos doentes sob anticoagulação oral foi superior relativamente ao que está atualmente preconizado; (5) a utilização específica de stents revestidos com sirolimus inviabiliza a generalização das conclusões para angioplastias com outros tipos de stent; (6) exclusão de trombozes de stent e estenoses intra-stent; (6) incidência relativamente baixa dos outcomes primários.



Referências bibliográficas:

- 1) Rodriguez F, Harrington RA. Management of antithrombotic therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2021; 384: 452-60.
- 2) Moon JY, Franchi F, Rollini F, Angiolillo DJ. Evolution of coronary stent technology and implications for duration of dual antiplatelet therapy. *Prog Cardiovasc Dis* 2018; 60: 478-90.
- 3) Valgimigli M, Patialiakas A, Thury A, et al. Zotarolimus-eluting versus baremetal stents in uncertain drug-eluting stent candidates. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 805-15.
- 4) Ariotti S, Adamo M, Costa F, et al. Is bare-metal stent implantation still justifiable in high bleeding risk patients undergoing percutaneous coronary intervention? A prespecified analysis from the ZEUS Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9: 426-36.