

Uzman gözüyle TRILOGY-ACS ve ACCOAST çalışmaları

TRILOGY-ACS and ACCOAST trial from an expert's perspective

Dr. Lale Tokgözoğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Özet– Akut koroner sendromla (AKS) başvuran ve revaskülarizasyon yapılmayan hasta grubunda iskemik ve kanamaya bağlı komplikasyonları azaltacak tedavi yaklaşımları gereklidir. TRILOGY-ACS çalışmasında, revaskülarizasyon olmadan tedavi almak üzere seçilmiş ST yükselmesiz AKS tanısı almış hastalar randomize olarak klopidogrel veya prasugrel gruplarına atanmışlardır. Ortanca 17 aylık takipte, birincil sonuçlanma noktası olan 30 günde kardiyovasküler ölüm, miyokart enfarktüsü (ME) veya inme iki grup arasında farklı bulunmamıştır. Önceden tanımlanan bir alt grup analizinde ise koroner arter hastalığı tanısı eğer anjiyografi ile kesinleştiyse, bu alt grup prasugrel'den yarar görmektedir. Hasta özelliklerine göre doz titrasyonu yapılmasının ise kanama komplikasyonlarını azalttığı gösterilmiştir. AKS'de tiyeniopridinlerin optimal verilme zamanı tartışılmakta olup ACCOAST çalışmasında tanı zamanında prasugrel uygulanmasının etkisi ile perkütan koroner girişim (PKG) endikasyonu olduğunda koroner anjiyografiden sonra prasugrel uygulanmasının etkisi karşılaştırılmıştır. ST yükselmesiz AKS'li hastalarda ve kateterizasyon planlanmış hastalarda prasugrel ile ön tedavi 30 güne kadar gerçekleşen majör iskemik olayların oranını azaltmamış ama majör kanama komplikasyonlarının oranını artırmıştır. Bu sonuçlar, kılavuzların da önerdiği gibi prasugrel'in koroner anatomi görüldükten sonra verilmesini desteklemektedir.

Akut koroner sendrom (AKS) esnasında gelişen aterotrombotik komplikasyonları önlemek için etkin antiplatelet tedavi yapılması zorunludur. Akut koroner sendrom ile başvuran hastanın diğer risk faktörleri ne olursa olsun platelet aktivitesinin arttığı bilinmektedir. TRITON-TIMI 38 ve PLATO çalışmaları, AKS tedavisinde daha güçlü ve tutarlı etkisi olan antiplatelet tedavilerin klopidogrel'e göre daha etkin olduğunu göstermiştir.

Akut koroner sendromla başvuran hastaların gerçek hayatta farklı nedenlerle yaklaşık yarısına ilk

Summary– In patients with acute coronary syndromes not undergoing revascularisation, it is important to decrease ischemic and bleeding complications. TRILOGY-ACS study randomised patients with non-ST elevation acute coronary syndromes not undergoing revascularisation to clopidogrel or prasugrel. The primary endpoint of 30 day cardiovascular death, myocardial infarction or stroke was not different between the two groups in a median follow up of 17 months. A prespecified subgroup analysis showed that the subgroup with angiographically confirmed coronary artery disease benefited from prasugrel more. It was also shown that titrating dose according to patient characteristics decreased bleeding. To clarify the optimal timing of thienopyridine administration, ACCOAST study compared the effects of prasugrel administration at the time of diagnosis and after angiography in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes. Prasugrel pretreatment did not decrease the 30-day rate of major ischemic events but increased major bleeding in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes and those undergoing catheterization. These results support the guidelines recommending prasugrel administration after the coronary anatomy is defined.

hastaneye yatışta revaskülarizasyon yapılmadığı kayıt çalışmalarından bilinen bir gerçektir.^[1] Bu hastaların genelde daha yüksek riskli olduğu ve prognozunun daha kötü olduğu da bilinmektedir.^[2] Bu hasta grubunda iskemik ve kanamaya bağlı komplikasyonları azaltacak tedavi yaklaşımları gereklidir. Bu amaçla TRILOGY-ACS çalışması plan-

Kısaltmalar:

AKS	Akut koroner sendrom
GA	Güven aralığı
ME	Miyokart enfarktüsü
PKG	Perkütan koroner girişim
RO	Risk oranı
TIMI	Miyokart enfarktüsünde tromboliz

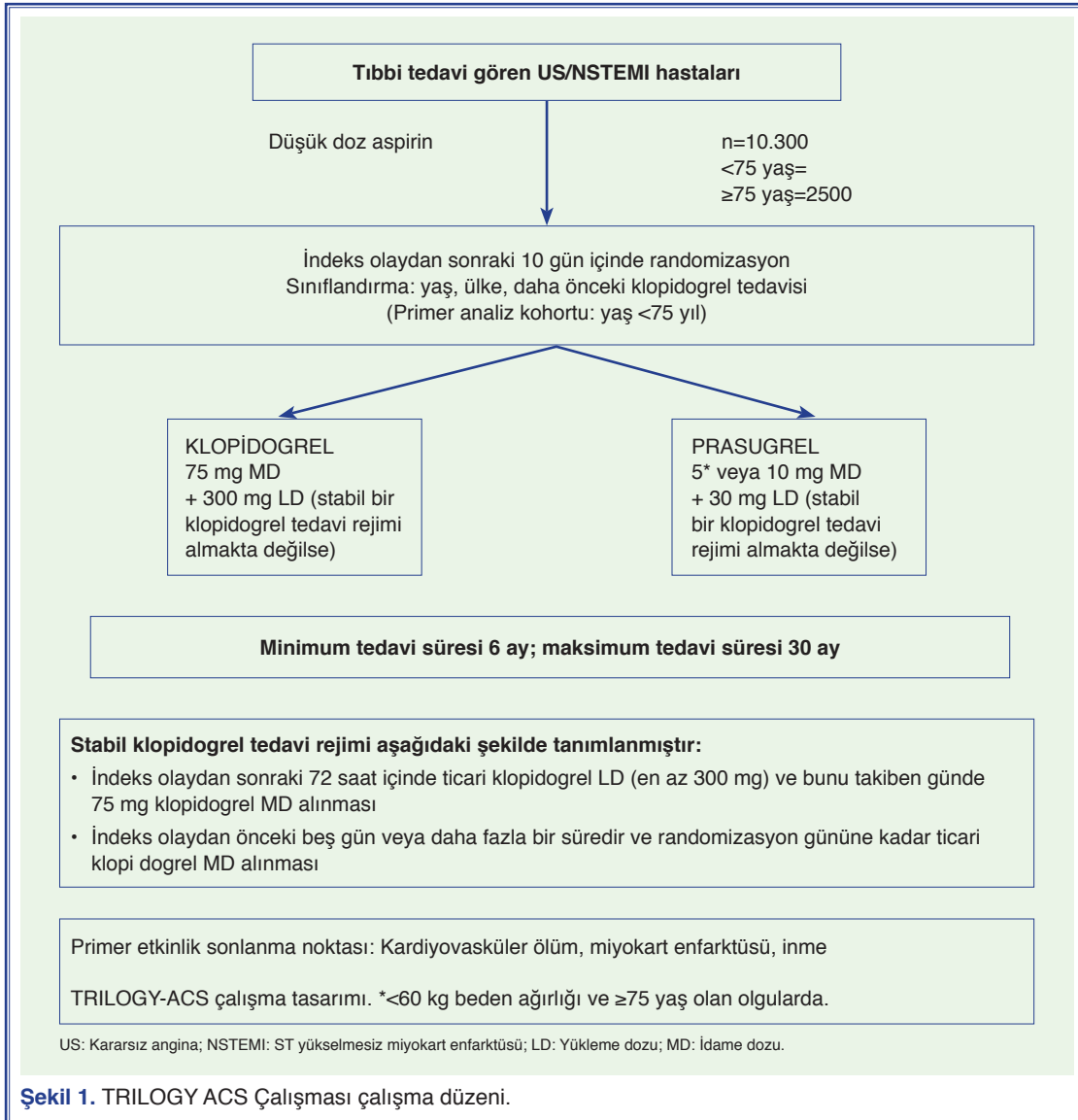
lanmıştır. Bu çalışmanın önceki çalışmalardan birkaç farkı vardır:

1. Sadece tıbbi tedavi gören AKS hastaları değerlendirilmiştir.
2. Akut koroner sendrom sonrası tiyenopiridin alma süresi o zamana kadar yapılmış çalışmalar arasında en uzunudur.
3. Yaşa ve kiloya göre antiplatelet dozu düzenlenmiştir.

TRILOGY-ACS, randomize, çift kör, aktif kontrollü bir faz 3 çalışmadır.^[3] Çalışma, farklı ülke (Türkiye dahil) ve kıtalardan 800 merkezde yürütülmüştür.

Bu çift kör, randomize çalışmada birincil analize 75 yaşın altında ve aspirin almakta olan 7243 hasta dahil edilmiştir. Hastalarda 30 ay uygulanan klopidogrel (günde 75 mg) tedavisine karşı prasugrel (günde 10 mg) tedavisi değerlendirilmiştir. Prasugrel idame dozu, genelde 10 mg olmakla birlikte 75 yaş üzeri veya 60 kilo altındaki hastalarda 5 mg'a düşülmüştür. Böylece hastaya göre biçilmiş tedavi uygulaması da sorgulanmıştır (Şekil 1).

Revaskularizasyon olmadan tedavi almak üzere seçilmiş ST yükselmez AKS tanısı almış hastalar randomize olarak klopidogrel veya prasugrel gruplarına atanmışlardır. Birincil sonlanma noktası 30 gündeki kardiyovasküler ölüm, miyokart enfarktüsü



Şekil 1. TRILOGY ACS Çalışması çalışma düzeni.

(ME) veya inme olarak belirlenmiştir. Kanama değerlendirilmesi ise hem koroner baypasa bağlı olmayan GUSTO, hem de koroner baypasa bağlı olmayan Miyokart Enfarktüsünde Tromboliz (TIMI) kriterleri esas alınarak yapılmıştır.

Prasugrelle randomize olan ve olmayan gruplar arasında temel ve demografik özellikler açısından önemli bir fark saptanmamıştır.

Ortanca 17 aylık takipte, birincil sonlanma noktası olan 75 yaşından küçük hastalarda kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm, ME veya inme, prasugrel grubunda %13.9 ve klopidogrel grubunda %16.0 olarak bulunmuştur (prasugrel grubunda risk oranı [RO], 0.91; %95 güven aralığı [GA], 0.79–1.05; $p=0.21$). Genel popülasyonda da benzer bulgular gözlenmiştir. Önceden tanımlanan bir analizde, çoğul yineleyen iskemik olaylar analizi (birincil sonlanma noktasının tüm bileşenleri) 75 yaşın altındaki prasugrel tedavisi alanlarda riskin daha az olduğunu düşündürmüştür (risk oranı, 0.85; %95 GA, 0.72–1.00; $p=0.04$). Önemli ve intrakraniyal kanama oranları iki grupta da tüm yaş gruplarında benzer bulunmuştur. Kanama dışındaki ağır istenmeyen olayların sıklığı bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur; ancak, klopidogrel grubunda kalp yetersizliği sıklığı daha fazla bulunmuştur.

Bu çalışmada, prasugrel'in daha etkili platelet inhibisyonu yaptığı minör kanamaların artmasından bellidir, buna rağmen birincil sonlanım noktası değişmemiş, ancak 12 aylık tedaviden sonra 75 yaş altındakilerin son nokta eğrilerinde prasugrel lehine açılma eğilimi saptanmış ama istatistik öneme ulaşmamıştır. Yaş ve kiloya göre dozun ayarlanması sayesinde TRITON çalışmasında görülen ciddi kanamada artış bu çalışmada gözlenmemiştir. Bu da hastaya göre düzeltilmiş doz uygulamasının başarılı olduğunu göstermektedir. Bu çalışmadan çıkan bir şaşırtıcı sonuç da tekrarlayan olaylarda azalmanın bir yıldan sonra yapılan uzun izlem esnasında ortaya çıkmasıdır.

Bu çalışmada prasugrel'in avantajının görülmesinin bir nedeni hastalara tedavinin protokol gereğince, TRITON çalışmasında olduğu gibi AKS alevli döneminde değil biraz yatıştıktan sonra, başvurudan sonraki 10 gün içinde verilmesi ve hastaların başta klopidogrel kullanıyor olması olabilir.

Bu çalışmanın özelliği, daha önce yeterince değeri-

lendirilmeyen bir hasta grubunu ve uzun süreli antiplatelet tedaviyi ele alması ve doz ayarlanmış prasugrel tedavisinin güvenli olduğunu göstermesidir.

TRILOGY-ACS çalışmasının ardından önceden belirlenmiş bir alt grup analizi de yayınlanmıştır.^[4] Bu analizde birincil sonlanma noktasındaki farklılıklar anjiyografi yapıp yapılmadığına göre değerlendirilmiş ve birincil sonlanma noktası üzerindeki tedavi etkilerinin kayıttan önce anjiyografi uygulanmış olması ya da olmamasına göre farklılık gösterip göstermediği araştırılmıştır. TRILOGY-ACS çalışmasında irdelenen hastalardan %43'ü anjiyografi sonrasında, %57'si ise anjiyografi yapılmadan tedavi edilmiştir. Anjiyografi yapılmadan tedavi gören hasta grubunun daha yaşlı olduğu, kadınların daha fazla olduğu, kararsız angina tanısının daha fazla olduğu, daha az sigara kullandığı, GRACE skorunun daha yüksek olduğu, geçmişte perkütan koroner girişim (PKG) veya koroner baypas öyküsünün daha az olduğu saptanmıştır.

Otuz ay sonunda birincil sonlanma noktasına ulaşan hasta sayısı anjiyografi grubunda daha az olmuştur (281/3085 [%12.8] ile 480/4158 [%16.5], uyarlanmış RO 0.63, %95 GA 0.53–0.75; $p<0.0001$). Birincil sonlanma noktasına ulaşan hastaların oranı anjiyografi uygulanan prasugrel grubunda anjiyografi uygulanan klopidogrel grubuna nazaran daha azdır (122/1524 [%10.7] ile 159/1561 [%14.9], RO 0.77, %95 GA 0.61–0.98; $p=0.032$) fakat anjiyografi uygulanmayan hasta gruplarında fark gözlenmemiştir (242/2096 [%16.3] ile 238/2062 [%16.7], RO 1.01, 0.84–1.20; $p=0.94$; p etkileşim=0.08). TIMI majör kanama ve GUSTO ağır kanama nadiren görülmüştür. Kanama sonlanımları prasugrel ile daha yüksek olma eğilimi göstermiştir ama her iki anjiyografi kohortunda tedavi grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Klinik sonlanım farklılıkları olmasına muhtemelen hem hastaların temel özelliklerindeki farklar hem de prasugrel'in etkileri katkıda bulunmuştur. Koroner anjiyografi yapılan hastalarda koroner arter hastalığı tanısı kesindir, halbuki diğer grupta kalp yetersizliği, miyoperikardit veya nonobstruktif koroner arter hastalığı veya nonkardiyak göğüs ağrısı mevcut olabilir. Anjiyografi yapılmış ve prasugrel alan hastalarda klopidogrel alanlara göre daha az kardiyovasküler ölüm, ME ve inme görülmüştür. Bu bulguların doğrulanması gerekmektedir, ancak bulgular daha önceki daha

güçlü antiplatelet tedavisine karşı daha az güçlü tedavilerle yapılan çalışmalar ile tutarlıdır.

Bu çalışma da, önceki çalışmalar gibi, koroner arter hastalığı tanısı anjiyografi ile kesinleştirilmiş hastalarda yoğun antiplatelet tedavinin yararını desteklemektedir.

TRILOGY-ACS alt grup çalışmalarından biri de platelet fonksiyonu ile ilgilidir.^[5] Ana çalışmaya alınan hastaların %27.5'inde platelet reaktivitesi ölçülmüştür. Yaş kilo ve dozdan bağımsız olarak prasugrelle randomize olan grupta platelet reaktivitesi klopidoğrele göre daha az bulunmuştur. Ancak iskemik son nokta ve platelet reaktivitesi arasında bir ilişki bulunmamıştır.

TRILOGY-ACS çalışmasından çıkan temel sonuç, koroner arter hastalığı anjiyografi ile kesin kanıtlanmamış ve tıbbi tedavi planlanan hastalarda AKS esnasında değil ama sonrasında prasugrel kullanmanın üstünlüğünün kanıtlanamamış olmasıdır. Tıbbi tedavi ile izlenen hastalarda koroner arter hastalığı tanısı eğer anjiyografi ile kesinleştiyse, tüm gruptan farklı bir veri ortaya çıkmakta ve bu alt grup prasugrelden yarar görmektedir. Hasta özelliklerine göre doz titrasyonu yapılmasının ise kanama komplikasyonlarını azalttığı gösterilmiştir.

Akut koroner sendromda tiyepiridinlerin optimal verilme zamanı tartışılmakta olup Amerikan ve Avrupa kılavuzlarında farklılık göstermektedir. Teorik olarak ne kadar erken verilse o kadar yarar görüleceği beklentisi varsa da bunu kanıtlayacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

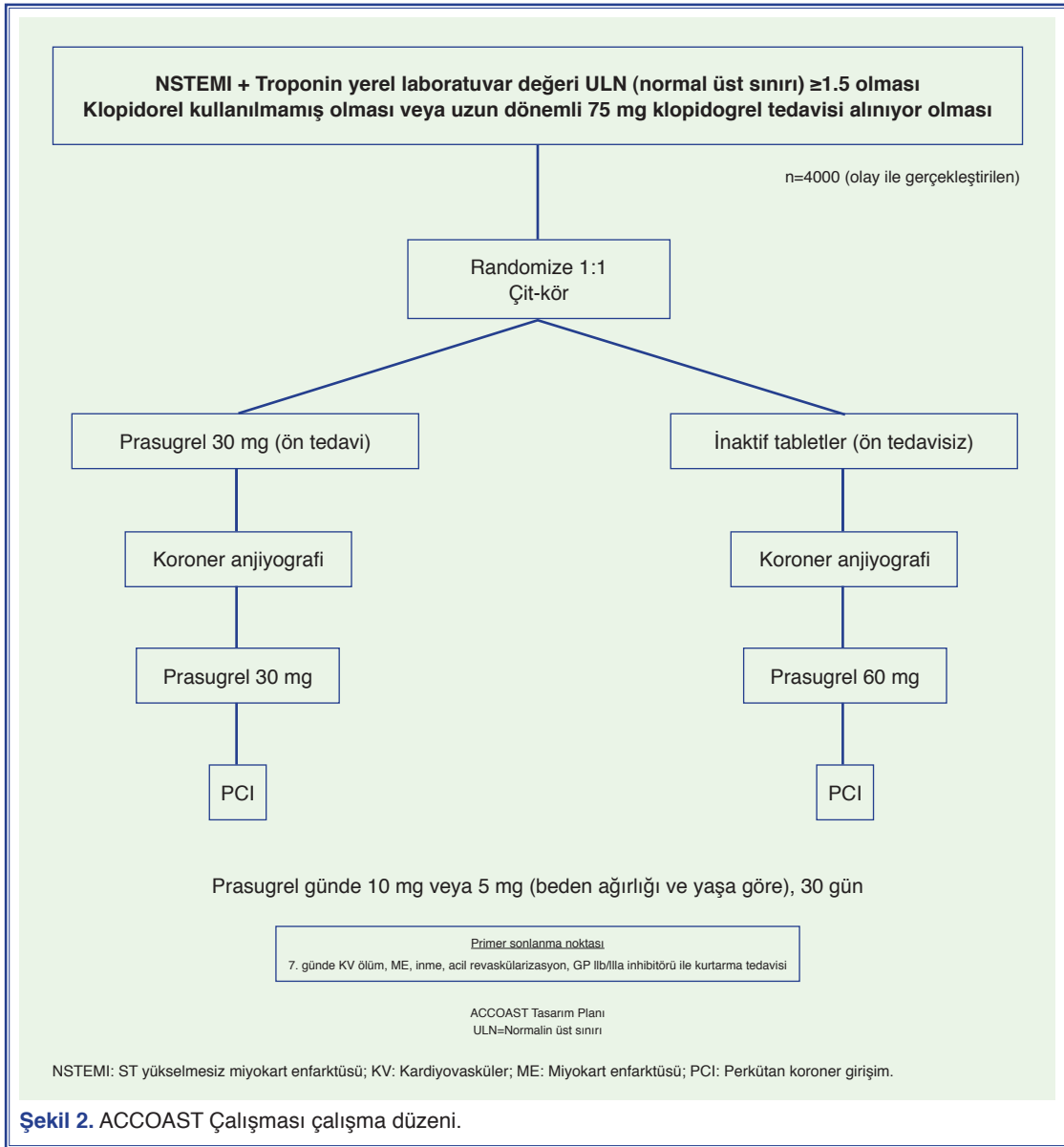
Prasugrelin etkisi klopidoğrele göre çok daha hızlı başlamaktadır. Prasugrel ön yüklemesinin, anjiyografiyi gördükten sonra vermeye bir üstünlüğünün olup olmadığının araştırılma gereği duyulmuştur. ACCOAST çalışmasında tanı zamanında prasugrel uygulanmasının etkisi ile PKG endikasyonu olduğunda koroner anjiyografiden sonra prasugrel uygulanmasının etkisi karşılaştırılmıştır.^[6] ST yükselmesiz akut koroner sendromlu ve pozitif troponin düzeyi olan ve randomizasyondan sonraki 2–48 saat içinde koroner anjiyografi geçirmesi planlanan 4033 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalar anjiyografiden önce (ön tedavi grubu) prasugrel (30 mg yükleme dozu) veya plasebo almak üzere gruplara randomize edilmiştir. PKG endikasyonu olduğunda, ön tedavi grubuna PKG zama-

nında ek 30 mg prasugrel verilmiş ve kontrol grubuna 60 mg prasugrel verilmiştir (Şekil 2).

Birincil etkinlik sonlanma noktası olan kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm, ME, inme, acil revaskularizasyon veya glikoprotein IIb/IIIa inhibitör kurtarma tedavisinden oluşan bileşik sonlanma noktası yedi günde iki grup arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (RO ön tedavi ile 1.02; %95 GA, 0.84–1.25; p=0.81). Yedinci günde koroner baypas ile ilişkili olan ya da olmayan tüm TIMI majör kanama ataklarından oluşan temel güvenlik sonlanma noktası oranı ön tedavi grubunda artış göstermiştir (RO 1.90; %95 GA, 1.19–3.02; p=0.006). Koroner baypas ile ilişkili olmayan TIMI majör kanama veya koroner baypas ile ilişkili olmayan yaşamı tehdit edici kanama oranları sırasıyla üç ve altı kat artış göstermiştir. Ön tedavi, PKG geçiren hastalarda (hastaların %69'u) yedi gün sonunda birincil sonlanım oranını azaltmamış ama TIMI majör kanama oranını artırmıştır. Tüm bulgular 30. günde ve önceden belirtilen alt gruplarda doğrulanmıştır. Radyal girişim uygulanan hastalarda TIMI majör koroner baypas ilişkisiz kanama %61 oranında daha az görülmüştür. Yeni nesil ilaç kaplı stentlerde stent trombozu daha az görülmektedir. Nitekim her iki grupta da olay sıklığı nispeten azdır.

Bu sonuçlar, bu çalışmada irdelenmeyen 48 saat ve sonrası anjiyografi yapılan hastalara yansıtılamaz. ST yükselmeli ME gibi yüksek riskli hastalara da bu sonuçları yansıtmak mümkün değildir.

Sonuç olarak, ST yükselmesiz akut koroner sendromlu hastalarda ve kateterizasyon planlanmış hastalarda prasugrel ile ön tedavi 30 güne kadar gerçekleşen majör iskemik olayların oranını azaltmamış ama majör kanama komplikasyonlarının oranını artırmıştır. Bu sonuçlar, glikoprotein inhibitörlerinin işlem öncesi verilmesi ile elde edilen sonuçlarla uyumludur. En fazla TIMI majör kanama ise koroner baypas olan alt grupta gözlenmiştir. Bu sonuçlar, kılavuzların da önerdiği gibi prasugrelin koroner anatomi görüldükten sonra verilmesini desteklemektedir. Böylece koroner baypas olacak hastalarda kanama veya cerrahinin gecikmesi olasılığı azalır. Önceden verilen prasugrelin hızlı ve güçlü etkisi perkütan girişim yerinde özellikle femoral girişim yapıldıysa kanama komplikasyonlarını artırmaktadır. Bir diğer nokta da hastaların dörtte birinin sadece tıbbi tedavi alıp girişim yapılmamış olmasıdır. Bu hastalar ön tedavi için ideal bir grup olmayabilir.



Bu çalışma prasugrel ön yüklemesini sorgulamakla birlikte genelde diğer ajanların da ön yüklemesi sorgulanmaktadır. AKS'lerde P2Y12 reseptör antagonisti ön yüklenmesinin yararı CURE çalışmasında 300 mg klopidogrel yüklenmesi ile gösterilmiş ancak CREDO çalışmasında ana çalışmada bu yarar gösterilememiş, alt grup analizinde desteklenmiştir. Yine de, daha erken daha iyidir mantığı ve de muhtemelen klopidogrel'in etkisinin başlamasının yavaş olması nedeniyle, ön yükleme önerisi kılavuzlarda yer bulmuştur. ACCOAST çalışmasının ön yüklemeyi tekrar sorgulaması nedeniyle AKS'de tiyepiridinlerle bugüne dek yapılan randomize plasebo kontrollü çalışmalara

ı irdeleyen bir meta-analiz yapılmıştır.^[7] 32.383 ST yükselmez ME hastasının incelendiği bu meta-analizde tiyepiridinlerle yapılan ön yüklemenin mortaliteyi PKG yapılan grupta da tüm grupta da azaltmadığı, kanamayı %30-45 artırdığı gözlenmiştir. Tüm grupta majör kardiyovasküler olaylarda bir azalma saptanmış olsa da PKG yapılan grupta bu azalma yoktur. Stent trombozu, inme ve acil revaskülarizasyon, ön yükleme yapılan ve yapılmayan gruplar arasında farklı bulunmamıştır. 2014 yılında yayınlanmış olan ESC Miyokardiyal Revaskülarizasyon Kılavuzu'na bakınca, ön yüklemenin ivediliği ile ilgili daha önceki heyecanın bir miktar da olsa gerilemiş olduğu izle-

nimi doğmaktadır.^[8] Bu yüzden acil ve sistematik ön yüklenme politikasını yeniden gözden geçirmek gerekmektedir ve bu konuda planlanmış yeni çalışmalara gereksinim vardır.

İlgi çakışması (Conflict of interest): Yazar çeşitli çalışmalarda Daichii Sankyo İlaç Tic. Ltd. Şti.'ne profesyonel danışmanlık hizmeti vermiştir.

KAYNAKLAR

1. Amsterdam EA, Peterson ED, Ou FS, Newby LK, Pollack CV Jr, Gibler WB, et al. Comparative trends in guidelines adherence among patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with invasive versus conservative management strategies: Results from the CRUSADE quality improvement initiative. *Am Heart J* 2009;158:748–754. [CrossRef](#)
2. Chan MY, Mahaffey KW, Sun LJ, Pieper KS, White HD, Aylward PE, et al. Prevalence, predictors, and impact of conservative medical management for patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes who have angiographically documented significant coronary disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:369–78. [CrossRef](#)
3. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 2012;367:1297–309. [CrossRef](#)
4. Wiviott SD, White HD, Ohman EM, Fox KA, Armstrong PW, Prabhakaran D, et al. Prasugrel versus clopidogrel for patients with unstable angina or non-ST-segment elevation myocardial infarction with or without angiography: a secondary, prespecified analysis of the TRILOGY ACS trial. *Lancet* 2013;382:605–13. [CrossRef](#)
5. Gurbel PA, Erlinge D, Ohman EM, Neely B, Neely M, Goodman SG, et al. Platelet function during extended prasugrel and clopidogrel therapy for patients with ACS treated without revascularization: the TRILOGY ACS platelet function substudy. *JAMA* 2012;308:1785–94. [CrossRef](#)
6. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2013;369:999–1010. [CrossRef](#)
7. Bellemain-Appaix A, Kerneis M, O'Connor SA, Silvain J, Cucherat M, Beygui F, et al. Reappraisal of thienopyridine pretreatment in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014;349:6269. [CrossRef](#)
8. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541–619. [CrossRef](#)