

Multicentre, randomised, double-blind, parallel controlled trial to investigate timing of platelet inhibition after coronary artery bypass grafting: TOP-CABG trial study

Çalışma Adı: Multicentre, randomised, double-blind, parallel controlled trial to investigate timing of platelet inhibition after coronary artery bypass grafting: TOP-CABG trial study

Sunulduğu Kongre: ESC Madrid 2025

Hazırlayan: Dr. Mustafa Furkan DURSUN

Giriş

Safen toplardamar (SVG) greftlerinin erken dönemde tıkanması, koroner arter bypass greftleme (CABG) cerrahisinin en sık rastlanan komplikasyonlarından biridir. Literatürde ilk yıl içinde SVG tıkanıklığı %15–20 oranında bildirilmektedir ve bu durum, tekrarlayan anjina, miyokard enfarktüsü, yeniden revaskülarizasyon ihtiyacı ve uzun vadede artmış mortalite ile yakından ilişkilidir. Aspirin temelli tekli anti trombosit tedavi (SAPT) greft açıklığının korunmasında standart yaklaşım olmakla birlikte, bu tedavi altında dahi tıkanıklık oranlarının yüksek kalması tedavi stratejilerinin sorgulanmasına yol açmaktadır. Dual anti trombosit tedavi (DAPT), aspirin ile güçlü bir P2Y12 inhibitörünün kombinasyonunu içermekte olup, teorik olarak erken trombotik olayları azaltma ve greft açıklığını artırma potansiyeline sahiptir. Ancak bu strateji, kanama komplikasyonlarının insidansını da anlamlı düzeyde yükseltmektedir. Akut koroner sendromlarda yaygın şekilde kullanılan de-eskalasyon (De-DAPT) stratejileri, ilk dönemde daha güçlü anti trombosit baskılama, devamında ise daha güvenli monoterapi ile kanama–trombüs dengesi sağlamayı hedeflemektedir. Bununla birlikte, CABG sonrası de-eskalasyon stratejilerinin uygulanabilirliği ve zamanlaması konusunda elimizdeki veriler oldukça sınırlıdır ve randomize kontrollü çalışma sayısı azdır. Bu nedenle, bu alanda daha güçlü kanıtlara ihtiyaç duyulmaktadır.

Amaç

TOP-CABG çalışması, CABG sonrası hastalarda de-eskalasyon stratejisinin, standart 12 aylık DAPT'ye kıyasla greft açıklığı ve güvenlik üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçlamıştır. Çalışmada ayrıca, kanama komplikasyonları başta olmak üzere, majör advers kardiyak ve serebrovasküler olaylar üzerindeki etkilerin de sistematik olarak incelenmesi hedeflenmiştir.

Yöntem

TOP-CABG, Çin genelinde 15–17 yüksek hacimli kalp cerrahisi merkezinde yürütülen, çok merkezli, randomize, çift-kör, paralel kontrollü bir klinik çalışma olarak tasarlanmıştır. Çalışmaya 18–80 yaş aralığında olan ve izole SVG içeren CABG operasyonu geçiren toplam 2.300 hasta dahil edilmiştir. Postoperatif beşinci günde randomizasyon yapılarak, hastalar 1:1 oranında iki gruba ayrılmıştır.

De-eskalasyon stratejisi (De-DAPT) grubundaki hastalara, ilk üç ay boyunca aspirin ile birlikte günde iki kez 90 mg tikagrelor verilmiş; üçüncü aydan sonra tikagrelor kesilerek aspirin + plasebo ile tedavi sürdürülmüştür. Kontrol grubunu oluşturan DAPT kolunda ise hastalara kesintisiz 12 ay boyunca aspirin ve tikagrelor kombinasyonu verilmiştir. Tüm hastalar, 1., 3., 6., 9. ve 12. aylarda telefonla ya da yüz yüze poliklinik ziyaretleri ile takip edilmiştir. Ayrıca, 12. ayda tüm katılımcılara koroner BT anjiyografi (CCTA) uygulanarak greft açıklığı objektif olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmanın birincil sonlanım noktaları, 12. ayda doğrulanmış SVG tıkanıklığı (CCTA veya invaziv anjiyografi ile) ve klinik olarak anlamlı kanama olayları (BARC $\geq$ 2) olarak belirlenmiştir. İkincil sonlanım noktaları ise greft başarısızlığı (greft tıkanıklığı, yeniden revaskülarizasyon, ilgili miyokard enfarktüsü veya ani kardiyak ölüm), $\geq$ %70 oranında greft stenozu ve majör advers kardiyovasküler olayların (MACE: tüm nedenlere bağlı ölüm, non-fatal miyokard enfarktüsü, non-fatal inme veya herhangi bir revaskülarizasyon) insidansı olarak tanımlanmıştır. İstatistiksel analizler “intention-to-treat” prensibine göre yapılmış, hazard oranları (HR) ve %95 güven aralıkları (GA) ile raporlanmıştır.

Bulgular

ESC 2025 Madrid Kongresi’nde sunulan ara analiz sonuçlarına göre, çalışmaya dahil edilen 2.300 hastanın demografik ve klinik özellikleri iki grup arasında dengeli dağılmıştır. Ortalama yaş 63,5 yıl olup, katılımcıların yaklaşık %22’si kadınlardan oluşmuştur. Diyabetes mellitus, hipertansiyon ve dislipidemi gibi eşlik eden komorbiditeler her iki grupta da benzer oranlarda görülmüştür.

On iki aylık takip sonunda, greft tıkanıklığı açısından iki strateji arasında anlamlı bir fark saptanmamış, de-eskalasyon stratejisi DAPT’ye karşı non-inferior bulunmuştur. Spesifik olarak, SVG tıkanıklık oranı De-DAPT grubunda %10,79 iken, DAPT grubunda %11,19 olarak belirlenmiştir (fark -0,31%; $p=0,008$ non-inferiority). Bu sonuç, de-eskalasyon stratejisinin greft açıklığını sürdürmede en az DAPT kadar etkili olduğunu göstermiştir.

Kanama komplikasyonları açısından ise anlamlı bir üstünlük elde edilmiştir. Klinik olarak anlamlı kanama (BARC $\geq$ 2) De-DAPT grubunda %8,26, DAPT grubunda ise %13,19 olarak kaydedilmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (HR: 0,62; $p<0,001$). Bu durum, özellikle kanama riski yüksek CABG hastalarında de-eskalasyon stratejisinin klinik açıdan daha güvenli bir seçenek olabileceğini düşündürmektedir.

İkincil sonlanımlar değerlendirildiğinde, greft başarısızlığı, $\geq$ %70 greft stenozu ve MACE oranları açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bununla birlikte, her iki grupta da majör kardiyovasküler ve serebrovasküler olayların insidansı düşük düzeyde kalmıştır.

Sonuç

ESC 2025 Madrid Kongresi’nde sunulan sonuçlara göre, de-eskalasyon stratejisi (3 ay DAPT ardından aspirin monoterapisi), CABG sonrası safen grefti açıklığını koruma açısından 12 aylık sürekli DAPT ile karşılaştırıldığında non-inferior bulunmuştur. Ayrıca, bu strateji klinik olarak anlamlı kanama riskini belirgin düzeyde azaltmıştır. Dolayısıyla, De-DAPT stratejisi CABG sonrası antitrombotik tedavi alanında etkinlik-güvenlik dengesi bakımından umut verici bir seçenek olarak öne çıkmaktadır.

Bu çalışma, CABG sonrası dönemde standart DAPT uygulamasına alternatif olarak, daha dengeli ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının kılavuzlara girmesi için güçlü klinik kanıtlar sağlamaktadır. Bununla birlikte, uzun dönemli takipler, farklı hasta alt gruplarında yapılacak analizler ve biyobelirteç temelli risk sınıflandırmaları ile desteklenecek ileri çalışmalar, De-DAPT stratejisinin hangi hasta gruplarında optimal fayda sağlayacağını daha net ortaya koyacaktır.