

# 2017 ESC FOCUSED UPDATE ON DUAL ANTIPLATELET THERAPY IN CORONARY ARTERY DISEASE

DEVELOPED IN COLLABORATION WITH EACTS

<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/2017-focused-update-on-dual-antiplatelet-therapy-dapt>  
European Heart Journal, 2017 Aug 26.  
doi:10.1093/eurheartj/ehx419

## Kvalitetsutvalget har innhentet felles uttalelse fra:

Overlege dr. med. Jan Eritsland, Hjertemedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus, Ullevål

Avdelingsoverlege, dr. med. Olaf Rødevand, Klinikk for invasiv kardiologi, LHL-sykehuset Gardermoen

*Deres vurdering for norske forhold gjengis (noe forkortet og tilpasset av KU):*

### Bakgrunn

Retningslinjene om «dual antiplatelet therapy» (DAPT) er en nyskaping, i den forstand at anbefalingene nå presenteres på en samlet og oversiktlig måte. Med DAPT menes blodplatehemmende behandling med acetylsalisylsyre (ASA) + oral ADP-reseptor (P2Y<sub>12</sub>)-antagonist, dvs. klopidogrel, tikagrelor eller prasugrel. Bruk av den intravenøse P2Y<sub>12</sub>-reseptorhemmeren kangrelor er kun kortfattet omtalt.

Anbefalinger vedrørende DAPT har man tidligere måttet søke opp i andre retningslinjer (om revaskularisering, STEMI, NSTEMI-ACS og atrieflimmer), og disse anbefalingene har kunnet ha litt ulike nyanser, også fordi de har vært utgitt på forskjellige tidspunkter. En samlet og oppdatert oversikt som nå presenteres, er derfor nyttig. Dokumentet er oversiktlig og dekker området bredt. Figurer og tabeller er godt utformet. Det er 250 referanser, de siste fra 2017.

### Praktiske råd

Retningslinjene legger opp til at det skal planlegges en strategi for DAPT avhengig av klinisk situasjon (stabil eller akutt koronar-syndrom), noen anatomiske og prosedyre-relaterte faktorer samt blødningsrisiko. Man skal således foreta en individuell vurdering av risiko for iskemiske hendelser opp mot blødningsfaren.

Det introduseres skåringsverktøy for blødningsrisiko basert på litt ulike individuelle bakgrunnsvariabler, «PRECISE-DAPT» for vurdering av kort DAPT (3-6 måneder) vs. standard eller lang DAPT (12-24 måneder) og «DAPT score» for vurdering av standard (12 måneder) vs. lang (opptil 30 måneder) DAPT. Foreløpig er disse verktøyene validert i begrenset grad, og derfor bare foreslått til bruk i vurderingen av enkeltpasienter (anbefaling IIb, evidensnivå A).

Det skilles ikke mellom medikament-avgivende stenter (DES) og rene metallstenter; anbefalt lengde av DAPT er nå lik for begge stenttypene.

I utgangspunktet anbefales ASA + klopidogrel i 6 måneder ved PCI av stabil koronarsykdom. Kortere behandling på 3 måneder kan vurderes ved økt blødningsrisiko, f.eks. ved PRECISE DAPT-score > 25 (IIa, B). Hvis selv dette vurderes risikofyllt, kan DAPT ned til 1 måned vurderes (IIb, C). Behandling utover 6 måneder bør baseres på pasientens individuelle risikoprofil. Pasienter som har tolerert DAPT greit, uten blødningskomplikasjoner og med lav risiko for senere blødning og som har betydelig risiko for iskemiske hendelser, kan vurderes for > 6 måneder og opp til 30 måneder DAPT (IIb, A).

DAPT har vært benyttet i 1 måned etter behandling med medikamentavgi- vende ballonger, men det er bedre dokumentasjon for lengre behandling, og 6 måneder DAPT anbefales (IIb, A) selv om dedikerte studier mangler. For bioresorberbare stenter («scaffolds»), som har vist noe større risiko for stenttrombose, er anbefalingen minst 12 måneder DAPT (IIa, C).

PCI med ballong alene benyttes fortsatt i enkelte situasjoner. Her foreligger lite data om DAPT. Man anbefaler derfor individuell vurdering mht. eventuell bruk og varighet av DAPT.

Ved akutt koronarsyndrom er hovedanbefalingen DAPT i 12 måneder (I A), men ved høy blødningsrisiko 6 måneder (IIa, B). Ved akutt koronarsyndrom anbefales prasugrel (dersom PCI er planlagt eller utført) eller tikagrelor, men ved høy blødningsrisiko tikagrelor eller klopido-grel. Hvis 12 måneder DAPT har gått greit, kan en lengre behandlingsperiode vurderes (IIb, A), og tikagrelor i redusert dose, 60 mg x 2, kan da foretrekkes fremfor andre P2Y<sub>12</sub>-inhibitorer (IIb, B).

Ved medisinsk behandling av akutt koronarsyndrom uten PCI anbefales DAPT (tikagrelor eller klopido-grel) i 12 måneder, ved høy blødningsrisiko ASA + klopido-grel i 1-6 måneder.

## Trippelbehandling

Pasienter som PCI-behandles med stent og har indikasjon for oral antikoagulasjon (OAK), anbefales periprosedyrebehandling med både ASA og klopido-grel (I, C). Trippelbehandling med OAK, ASA og klopido-grel bør overveies i minst 1 måned (IIa, B). Dersom risikoen for iskemiske komplikasjoner oppveier blødningsrisiko, bør trippelbehandling vurderes beholdt opp til 6 måneder. Hvis blødningsrisiko derimot vurderes som stor i forhold til risiko for iskemiske komplikasjoner, bør man vurdere å droppe trippelbehandling og gi dobbeltbehandling med OAK og klopido-grel alene etter periprosedyrefasen (IIa, A). OAK alene ett år etter PCI gis en IIa, B-anbefaling. Her legger retningslinjene opp til en individuell vurdering av pasienten der det tas hensyn til kompleksitet av lesjonen, mengde ubehandlet karsykdom, tekniske forhold ved stenting og blødningsfare. Prosedyrerelaterte

faktorer som kan indikere betydelig iskemisk risiko, inkluderer tidligere stenttrombose på adekvat blodplatehemmende behandling, stenting av den siste patente koronararterie, diffus flerkarsykdom, spesielt hos diabetikere, kronisk nyresykdom (f.eks. GFR < 60 ml/min), implantasjon av minst 3 stenter, minst 3 lesjoner behandlet, bifurkasjonsbehandling med to stenter, total stentlengde > 6 cm og behandling av kronisk totalokkludert kar.

Det poengteres at dosen med oral antikoagulasjon bør være den som er godkjent til bruk ved atrieflimmer. I Norge har mange valgt en noe lavere dose ved bruk av de nyere medikamentene ved trippelbehandling.

## Vår kommentar til trippelbehandling versus singel platehemmer + OAK

Samtidig som retningslinjene ble fremlagt på ESC-kongressen, la man også frem RE-DUAL PCI-studien. Der ble to forskjellige doser dabigatran pluss (vesentlig) klopido-grel sammenlignet med trippelbehandling inkludert warfarin, etter PCI. Omtrent halvparten av pasientene ble behandlet for akutt koronarsyndrom. Som i PIONEER AF-PCI-studien med noe redusert dose rivaroxaban, kom dobbeltbehandling ut med klart mindre blødningskomplikasjoner (primært endepunkt) enn den tradisjonelle trippelbehandlingen. Det var heller ikke signifikant forskjell i iskemiske komplikasjoner. Hverken PIONEER AF-PCI (n=2725) eller RE-DUAL PCI-studien (n=2124) hadde imidlertid størrelse/styrke til å vurdere effektivitet, dvs. iskemiske endepunkter, tilfredsstillende sikkert. Numerisk var det en liten, ikke-signifikant økt forekomst av iskemiske hendelser med redusert dose rivaroxaban (15 mg) og dabigatran (110 mg x 2) som del av dobbeltbehandling. Tilstrekkelig statistisk styrke for å vurdere iskemiske endepunkter hadde heller ikke WOEST-studien (n=573), der dobbeltbehandling med warfarin og klopido-grel kom fordelaktig ut i forhold til trippelbehandling. Flere studier mht. slik dobbeltbehandling pågår, men ingen har nok alene statistisk styrke til å være konklusive hva angår iskemiske endepunkter. Samlet sett mener vi derfor, i tråd med retningslinjene, at kombinasjonen singel platehemmer + OAK

foreløpig ikke bør være standardbehandling for disse pasientene, men kan vurderes individuelt ved økt blødningsrisiko i forhold til iskemisk risiko.

## Reduksjon av blødningsrisiko

Blant tiltak for å redusere risiko for blødning ved DAPT anbefales radial tilgang ved PCI og lavdose ASA, mens rutinemessig testing av blodplatefunksjon ikke er anbefalt. Bruk av protonpumpehemmere for å begrense risikoen for gastrointestinal blødning ved DAPT er oppgradert til I B. (I STEMI-retningslinjene, som ble publisert samtidig, henvises det til DAPT-retningslinjene, men gir protonpumpehemmere en klasse 1-anbefaling bare for pasienter som har høy blødningsrisiko).

Det gis også anbefalinger om hvordan behandlingen bør endres dersom blødning inntreffer, avhengig av blødningens alvorlighetsgrad. Behandlingsopplegg for komplekse pasienter bør diskuteres i relevant sammensatte tverrfaglige team.

## DAPT og kirurgi

Ved koronarkirurgi for akutt koronarsykdom er hovedregelen å gjenoppta DAPT etter operasjonen og fullføre tidligere planlagt varighet av blodplatehemming. Det er ikke tilstrekkelig grunnlag for generelt å anbefale DAPT etter hjertekirurgi for stabil koronarsykdom.

Det er gode råd om planlegging av ikke-kardial kirurgi. Man bør vente minst 1 måned etter PCI og, om mulig, beholde ASA. Dersom slik operasjon likevel må utføres tidlig, bør man vurdere å utføre større inngrep på sykehus med PCI-mulighet. Man mener det kan være rimelig å utsette elektiv ikke-kardial kirurgi minst 6 måneder etter akutt koronarsyndrom eller kompleks PCI. Det er nyansert seponeringstid for prasugrel (7 døgn), klopidogrel (5 døgn) og tikagrelor (3 døgn).

## Oppsummering

Vi oppfatter DAPT-retningslinjene som velskrevne og godt fundert. Det er laget gode og oversiktlige figurer med algoritmer for ulike kliniske situasjoner. Det presiseres at det er viktig å vurdere behandlingsstrategien vedrørende DAPT på nytt dersom det

inntreffer en ny hendelse, iskemisk komplikasjon eller blødning. Videre vektlegges det at pasientene skal vurderes individuelt, der beskyttelse mot iskemiske hendelser må veies opp mot risiko for blødning. Vi mener denne individuelle vurderingen er viktig. Det er også viktig med godt samarbeid i fagmiljøene, både innen vårt eget og tverrfaglig. Basert på oppdatert kunnskap gir disse retningslinjene balanserte og nyttige råd for alle som behandler denne store gruppen av pasienter med behov for DAPT.

## Kvalitetsutvalgets vurdering (møte 05.01.18):

I likhet med våre nasjonale fagekspertter finner kvalitetsutvalget at det er nyttig å samle anbefalingene vedrørende dobbel platehemming og koronarsykdom i forskjellige kliniske situasjoner i et «Focused update». Anbefalingene er nøkterne og stort sett godt begrunnet og godt oppsummert i foranstående uttalelse.

Det mest kontroversielle i forhold til norsk praksis, er vel åpning for en litt mer konservativ tilnærming hos pasienter som har indikasjon for samtidig platehemmende og antikoagulasjonsbehandling (OAK). Det begynte i atrieflimmerretningslinjene fra 2016, og det blir enda tydeligere i årets DAPT-oppdatering og i retningslinjene om klaffesykdom. Man kan vurdere OAK og enkel istedenfor dobbel blodplatehemming, og man kan vurdere OAK alene (uten ASA) fra 12 måneder etter revaskularisering. Der er en viss vitenskapelig støtte for NOAK i kombinasjon med enkel platehemming (vesentlig klopidogrel) istedenfor trippelbehandling som inkluderer warfarin (PIONEER AF-PCI og RE-DUAL PCI). Gevinsten går på blødningskomplikasjoner. Og selv om ingen av enkeltstudiene har statistisk styrke til å finne forskjeller i tromboemboliske hendelser, tyder en metaanalyse av tre studier på at eventuelle forskjeller i tromboemboliske hendelser med dobbel- istedenfor trippelbehandling, må være små (N Engl J Med 2017; 377: 1580-82). Vi er enig med fagekspertene i at dette foreløpig ikke er standardbehandling, men det er en mulighet for pasienter med ekstra blødningsrisiko.

Kvalitetsutvalget anbefaler med dette at NCS gir sin tilslutning til «Focused update om DAPT».

### **Kvalitetsutvalget presiserer: Retningslinjer er råd, ikke regler**

Disse retningslinjer er ment som en støtte for legers kliniske beslutninger angående utredning og behandling. De beskriver flere

mulige fremgangsmåter, som vil være passende for de fleste pasienter under de fleste omstendigheter. Bedømmelse og behandling av den enkelte pasient må gjøres av legen og pasienten i lys av den aktuelle pasients spesielle situasjon. Det vil dermed finnes situasjoner der det er akseptabelt å fravike retningslinjene.

Kvalitetsutvalget i NCS

Ole-Gunnar Anfinson  
leder  
(sign.)

Assami Rösner  
(sign.)

Vernon Bonarjee  
(sign.)

**NCS har i styremøte 6.2.2018 gitt tilslutning til disse retningslinjer, med ovennevnte reservasjon.**

## **NCS – KVALITETSUTVALGET**