



INTISARI SAINS MEDIS

Published by Intisari Sains Medis



CrossMark

Terapi jangka panjang antiplatelet ganda (≥ 12 bulan) pada acute coronary syndrome sebagai pencegah sekunder terhadap major adverse cardiac event : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Ni Putu Gita Raditya Sanjiwani¹, IGN Putra Gunadhi^{2*}, Wayan Aryadana²

ABSTRACT

Background: Long-term use of dual antiplatelet therapy increases the risk of bleeding but reduces the risk of major adverse cardiac events. This systematic review will discuss the effectiveness of long-term dual antiplatelet therapy as a secondary deterrent to major adverse cardiac events presented in the meta-analysis.

Results: Four RCTs with 8.797 patients were included in this study. A total of 4.414 patients received multiple antiplatelet therapies for ≥ 12 months. Patients involved in this study were aged 60 to 67 years. The patient was diagnosed with STEMI (n = 896), NSTEMI (1.206), unstable angina pectoris (3.288), and stable angina pectoris (n = 2.869). Regarding survival endpoints, there was no significant difference in all-cause mortality. The analysis showed that the OR of myocardial infarction was 0.96 [0.66, 1.37], the OR of

thrombosis was 0.75 [0.32, 1.75], and the OR of stroke was 1.04 [0.57, 1.88]. Regarding bleeding endpoints, there was a significant difference between the two groups, the OR of bleeding was 1.18 [0.66, 2.11]. Multiple antiplatelets taken for ≥ 12 months may reduce the risk of developing myocardial infarction and thrombosis compared with short antiplatelet agents. The incidence of stroke and bleeding in both treatment groups receiving long-term dual antiplatelet therapy increased.

Conclusion: Long-term antiplatelet therapy can reduce the risk of major adverse cardiac events and be a secondary deterrent. However, long-term consumption of antiplatelets can increase the risk of bleeding, and the bleeding events are not fatal.

Keywords: acute coronary syndrome, dual antiplatelet, percutaneous coronary intervention, drug-eluting stent, secondary prevention.

Cite This Article: Sanjiwani, N.P.G.R., Gunadhi, I.G.N.P., Aryadana, W. 2021. Terapi jangka panjang antiplatelet ganda (≥ 12 bulan) pada acute coronary syndrome sebagai pencegah sekunder terhadap major adverse cardiac event : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Intisari Sains Medis* 12(3): 1064-1073. DOI: 10.15562/ism.v12i3.932

ABSTRAK

Latar Belakang: Penggunaan antiplatelet jangka panjang dilaporkan dapat meningkatkan risiko terjadinya perdarahan namun menurunkan risiko *major adverse cardiac event*. Dalam tinjauan sistematis ini akan dibahas lebih jauh mengenai efektivitas terapi antiplatelet ganda jangka panjang sebagai pencegah sekunder *major adverse cardiac event* yang disajikan dalam meta analisis.

Hasil: Dalam tinjauan ini terdapat 4 studi yang relevan dengan seluruh studi merupakan studi *blinded*. Terdapat total 8.797 pasien *acute coronary syndrome* dengan persentase laki-laki sebesar 76%. Total 4.414 pasien yang mendapatkan terapi antiplatelet ganda \geq

12 bulan. Dalam tinjauan ini digunakan kelompok yang mendapatkan terapi antiplatelet ≤ 6 bulan sebagai pembandingan. Partisipan yang terlibat dalam studi ini berusia 60 sampai 67 tahun. Pasien terdiagnosa dengan STEMI (n=896), NSTEMI (1,206), angina pektoris tidak stabil (3,288), dan angina pektoris stabil (n=2,869). Hasil analisis didapatkan OR kejadian infark miokard 0,96 [0,66, 1,37], OR kejadian trombosis 0,75 [0,32, 1,75], OR kejadian stroke 1,04 [0,57, 1,88] dan OR kejadian perdarahan 1,18 [0,66, 2,11]. Antiplatelet ganda yang dikonsumsi dalam waktu ≥ 12 bulan dapat menurunkan risiko terjadinya infark miokard dan trombosis dibandingkan dengan antiplatelet

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Denpasar, Bali;
²SMF/Departemen Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah RSUP Sanglah Denpasar, Bali;

*Korespondensi:
IGN Putra Gunadhi;
SMF/Departemen Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah RSUP Sanglah Denpasar, Bali;
putra.gunadhi@gmail.com

Diterima: 11-07-2021
Disetujui: 20-11-2021
Diterbitkan: 30-12-2021

jangka pendek. Kejadian stroke dan perdarahan pada kedua kelompok perlakuan yang mendapatkan terapi antiplatelet ganda jangka panjang meningkat.

Kesimpulan: Terapi antiplatelet jangka panjang dapat menurunkan risiko terjadinya *major adverse cardiac*

event dan dapat dijadikan sebagai pencegah sekunder. Namun, konsumsi antiplatelet jangka panjang dapat meningkatkan risiko terjadinya perdarahan. Meskipun demikian, kejadian perdarahan tidak bersifat fatal.

Kata kunci: acute coronary syndrome, dual antiplatelet, percutaneous coronary intervention, drug-eluting stent, secondary prevention.

Sitasi Artikel ini: Sanjiwani, N.P.G.R., Gunadhi, I.G.N.P., Aryadana, W. 2021. Terapi jangka panjang antiplatelet ganda (≥ 12 bulan) pada acute coronary syndrome sebagai pencegah sekunder terhadap major adverse cardiac event : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Intisari Sains Medis* 12(3): 1064-1073. DOI: 10.15562/ism.v12i3.932

PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab utama mortalitas dan morbiditas di seluruh dunia berdasarkan data epidemiologi. Salah satu penyakit kardiovaskular dengan angka kejadian yang tinggi adalah *acute coronary syndrome* atau ACS.¹ *American Heart Association* (AHA) pada tahun 2016 menyebutkan 15.5 juta warga Amerika terdiagnosa ACS. ACS merupakan penyebab utama kematian pada populasi dewasa di Amerika. Prevalensi kejadian ACS mengalami peningkatan seiring bertambahnya usia baik pada wanita maupun pria.²

Acute Coronary Syndrome (ACS) merupakan sindrom klinis yang diakibatkan karena adanya oklusi sebagian atau total pada pembuluh darah arteri koroner. Hal ini diakibatkan karena adanya ruptur plak aterosklerotik yang kemudian berlanjut dengan adanya proses vasokonstriksi, reaksi inflamasi, trombusis dan embolisasi.³ Pasien dengan ACS mengalami peningkatan aktivasi trombosit dan agregasi yang mengakibatkan terjadinya pecahnya plak aterosklerotik yang tidak stabil dibandingkan dengan pasien penyakit jantung iskemik yang stabil. Predisposisi yang lebih tinggi untuk aterotrombusis dapat bertahan selama bertahun-tahun dengan mengikuti infark miokard dan berisiko tinggi untuk mengalami *major adverse cardiac event* (MACE). Diagnosis ACS ditegakkan berdasarkan gejala klinis, gambaran EKG (elektrokardiografi) dan pemeriksaan enzim jantung. Gejala klinisnya berupa nyeri dada yang khas atau tipikal yang bersifat substernal, menetap (berlangsung

> 20 menit), nyeri yang tidak membaik dengan istirahat atau pemberian nitrat, nyeri yang menjalar dan disertai keringat dingin, mual dan muntah.⁴

Terapi reperfusi pada ACS terdiri dari terapi fibrinolitik dan intervensi koroner perkutan (percutaneous coronary intervention atau PCI) yang merupakan hal penting dalam tatalaksana ACS. Pada pasien ACS dengan elevasi segmen ST dengan onset < 12 jam direkomendasikan terapi PCI primer (primary PCI) yaitu terutama pasien dengan presentasi klinis nyeri dada < 3 jam.⁵ Penggunaan *drug eluting stent* (DES) selama intervensi PCI telah menghasilkan perbaikan klinis yang cukup baik.⁶ *Guideline American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) dan *European society of Cardiology* (ESC) merekomendasikan terapi antiplatelet ganda jangka panjang dengan durasi 12 bulan atau lebih seperti aspirin yang dikombinasikan dengan inhibitor P2Y12 untuk pasien yang ACS dan pasca implantasi DES melalui PCI. Terapi jangka panjang ini tidak direkomendasikan untuk pasien yang memiliki risiko tinggi untuk mengalami perdarahan. Walaupun demikian, hingga saat ini durasi optimal terapi antiplatelet ganda masih menjadi kontroversi.⁷

Beberapa studi melakukan evaluasi terhadap durasi terapi antiplatelet ganda yang berbeda pasca PCI mulai dari 3 bulan sampai 30 bulan. Sebagian besar hasil studi tersebut tidak melaporkan keuntungan utama penggunaan antiplatelet ganda dalam jangka waktu 12 bulan lebih setelah implantasi DES.⁸ Dalam studi meta analisis yang membandingkan durasi terapi antiplatelet ganda jangka pendek (<

6 bulan) dan jangka panjang (> 12 bulan) dilaporkan bahwa terapi antiplatelet jangka pendek dikaitkan dengan menurunkan risiko kejadian perdarahan.⁹ Studi *randomized control trials* (RCT) terbaru menunjukkan bahwa terapi antiplatelet ganda jangka panjang secara signifikan menurunkan risiko kejadian trombusis pada pasien ACS dan pasca PCI. Namun, penggunaan terapi antiplatelet jangka panjang berpotensi memiliki risiko kematian non-kardiovaskular dan meningkatkan risiko perdarahan.¹⁰

Dengan mempertimbangkan hasil temuan tersebut dan heterogenitas dalam hasil uji coba lainnya yang memperpanjang durasi terapi antiplatelet ganda, dalam tinjauan ini akan dibahas lebih lanjut mengenai manfaat dan risiko kardiovaskular dari terapi antiplatelet ganda jangka panjang sebagai pencegahan sekunder terhadap kejadian *major adverse cardiac event*.

METODE

Kriteria Kelayakan

Systematic review ini ditulis sesuai dengan pedoman *professed reporting for systematic review and meta-analysis* (PRISMA) yang melaporkan mengenai evaluasi intervensi antiplatelet jangka panjang pada *acute coronary syndrome*. Dalam penyusunan tinjauan ini dilakukan penentuan PICOS *question* yang kemudian menjadi acuan dalam pemilihan studi yang akan digunakan. PICOS (*population, intervention, control, outcome, study*) *question* dengan *population* adalah pasien *acute coronary syndrome*, *intervention* adalah pasien ACS yang mendapatkan terapi antiplatelet ganda pasca *percutaneous*

coronary intervention (PCI) dalam jangka waktu ≥ 12 bulan, *control* dalam studi ini adalah kelompok yang mendapatkan antiplatelet ganda dalam jangka waktu ≤ 6 bulan dan *outcome* yang dihasilkan adalah adanya efektivitas pengobatan antiplatelet ganda jangka panjang dalam menurunkan kejadian MACE (*major adverse cardiac event*) sehingga dapat digunakan sebagai pencegahan sekunder, serta *studi* yang digunakan seluruhnya adalah studi *randomised controlled trials*.

Pencarian dilakukan dengan mengidentifikasi penelitian yang diterbitkan dalam jurnal kedokteran dari Januari 2015 hingga Januari 2020 yang berfokus pada evaluasi tingkat efektivitas dan keamanan penggunaan antiplatelet ganda jangka panjang. kriteria inklusi *systematic review* ini adalah 1) jurnal berbahasa inggris, 2) teks lengkap, 3) mendapatkan terapi antiplatelet ganda ≥ 12 bulan, 4) pasca *percutaneous coronary intervention*, 5) berusia > 20 tahun dan terdiagnosis *acute coronary syndrome*, 6) mengevaluasi tingkat efektivitas dan keamanan penggunaan jangka panjang antiplatelet ganda, 7) penelitian klinis mutakhir yang diterbitkan antara Januari 2015 hingga Januari 2020, 8) studi *randomized controlled trials*. Sementara untuk kriteria eksklusi dari tinjauan ini adalah semua penelitian yang tidak memenuhi kriteria inklusi yang disebutkan sebelumnya, penelitian yang dilakukan pada hewan, dan penelitian yang berasal dari hasil tinjauan atau data sekunder.

Sumber Informasi

Pencarian literatur dalam penyusunan *systematic review* dilakukan pada database yang menyediakan istilah subjek dalam bentuk tesaurus, judul subjek, atau taksonomi yang mempermudah dalam melakukan penelusuran informasi berdasarkan kata kunci yang telah ditetapkan sebelumnya. Database yang digunakan dalam pencarian literatur dalam penyusunan tinjauan ini berasal dari Cochrane Library, ScienceDirect, PubMed. Penentuan database yang digunakan dalam penyusunan *systematic review* ini didasarkan pada panduan penulisan *systematic review* oleh *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Keuntungan dalam penggunaan database

tersebut adalah semua artikel yang terkait mampu diindeks dengan judul yang sama. Selain itu, mampu mengidentifikasi artikel yang tidak terkait dengan kata kunci sehingga pencarian menjadi lebih luas.

Strategi Penelusuran

Penelusuran studi yang terkait menggunakan *boolean operator* didasarkan karena terdapat lebih dari satu kata kunci atau frase dan dengan menggunakan *boolean operator* hasil pencarian menjadi lebih spesifik. Dalam tinjauan ini, penerapan *boolean operator* dan kata kunci sebagai berikut : *acute coronary syndrome AND dual antiplatelet AND percutaneous coronary intervention AND drug eluting stent*. Setelah melakukan penelusuran literatur dengan memanfaatkan *boolean operator* dilakukan pembatasan terhadap rentang tahun terbit dari jurnal, bahasa yang dibatasi dengan jurnal berbahasa inggris, dan topik yang spesifik terhadap *systematic review* yang akan dibuat. Selanjutnya dilakukan telaah kritis dan evaluasi menyeluruh terhadap literatur yang telah didapatkan.

Summary Measures

Model meta analisis yang digunakan dalam penyusunan tinjauan ini adalah *fixed-effect model*. *Fixed-effect model* mengasumsikan bahwa penelitian yang dimodelkan adalah homogen. Artinya tidak terdapat perbedaan dalam populasi studi/penelitian, tidak terdapat perbedaan kriteria pemilihan pasien yang mungkin dapat mempengaruhi hasil terapi dan terapi dilakukan dengan cara yang sama. *Fixed-effect model* digunakan apabila heterogenitas rendah. Identifikasi heterogenitas diantara sejumlah *effect size* digunakan statistik uji I^2 . Interpretasi bergantung pada besar kecilnya nilai I^2 yang diklasifikasikan sebagai berikut : 0% - 25% (heterogenitas rendah), 26% - 50% (heterogenitas sedang), 51% - 75% (heterogenitas cukup tinggi), dan 75% - 100% (heterogenitas sangat tinggi).

Penilaian Risiko Bias dari Keseluruhan Studi

Untuk melakukan penilaian risiko bias dari keseluruhan studi maka dilakukan penilaian terhadap seluruh studi yang akan digunakan dalam penyusunan

systematic review ini. Bila ditemukan adanya bias publikasi, penelitian dengan subyek terbanyak akan memberikan *effect size* yang lebih kecil. Apabila hal ini terjadi, maka penelitian dengan subyek rendah akan tidak diikutsertakan dalam analisis. Bila hasil akhirnya tetap sama atau tidak mempengaruhi hasil akhir maka bias publikasi tidak berperan cukup besar dalam meta-analisis.

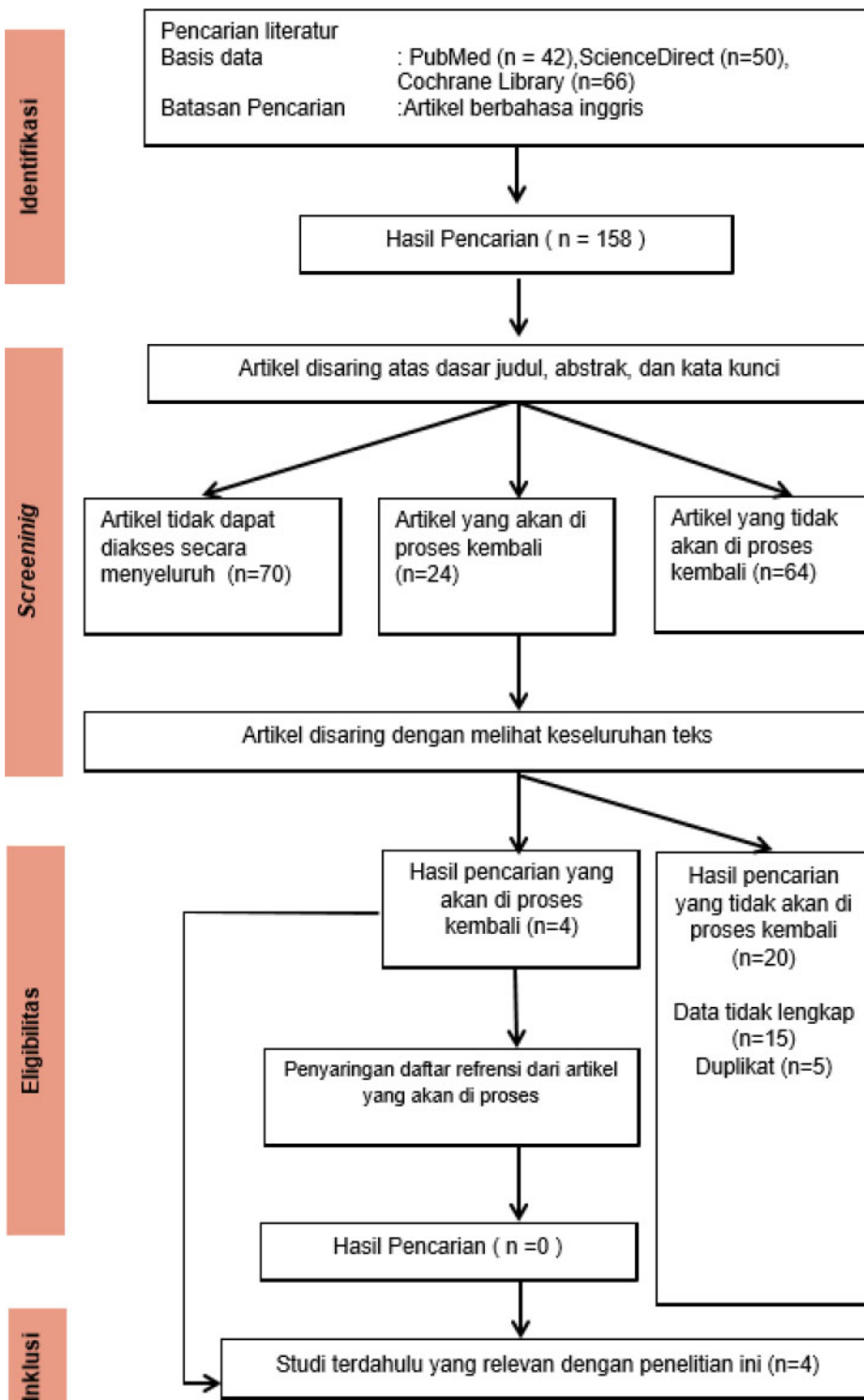
HASIL

Seleksi Studi

Pada pencarian awal yang dilakukan dengan menggunakan kata kunci yang telah ditetapkan sebelumnya didapatkan 158 studi dan duplikatnya telah dihapus. Selanjutnya dilakukan penyaringan berdasarkan judul artikel, abstrak, dan kata kunci didapatkan 24 studi yang akan diproses kembali. 70 artikel tidak dapat diakses secara menyeluruh dan 64 studi lainnya tidak akan diproses kembali karena tidak memenuhi kriteria inklusi. 24 studi yang diproses kembali ditinjau dengan melihat keseluruhan isi teks sehingga didapatkan 4 studi (Lee, 2017)¹¹, (Han, 2016)¹², (Lohaus, 2016)¹³, (Scupke, 2015)¹⁴. Dengan demikian terdapat 4 artikel tersebut yang akan digunakan sebagai acuan dalam penyusunan *systematics review* ini.

Studi yang termasuk dalam tinjauan sistematis ini diterbitkan antara tahun 2015 sampai 2020 dan seluruh studi yang termasuk dalam tinjauan ini merupakan studi *randomized controlled trials*. 2 studi dilakukan di Asia yaitu di Korea Selatan dan Cina. 2 studi lainnya dilakukan di Eropa yaitu di Jerman, Denmark, dan Belgia. Terdapat 8,797 pasien yang terlibat dalam penelitian ini dengan mendapatkan terapi antiplatelet ganda dalam rentang waktu berbeda. Terdapat 4,414 pasien yang mendapatkan terapi antiplatelet ganda dalam waktu lebih dari 12 bulan dan 4,383 pasien mendapatkan terapi antiplatelet ganda dalam jangka waktu 1 sampai 6 bulan pasca *percutaneous coronary intervention*.

Tabel 2 melaporkan karakteristik pasien dan riwayat penyakit yang menyertai pasien serta dilaporkan juga mengenai adanya riwayat PCI dan CABG dari pasien. Terdapat 3 studi yang tidak melaporkan adanya riwayat stroke dari



Gambar 1. Bagan Prisma.

pasien yang terlibat. 2 studi melaporkan riwayat PCI dari pasien yang terlibat dan 2 studi lainnya tidak melaporkan hal yang serupa. Dari 4 studi, hanya ada 1 studi yang tidak melaporkan adanya riwayat CABG dari pasien yang terlibat.

Persentase laki-laki sebesar 76%

(n=6,709) dan wanita 24% (n=2,088). seluruh studi yang digunakan dalam penyusunan tinjauan ini merupakan percobaan *blinded*. Pasien yang terlibat di diagnosis dengan *ST elevation myocardial infarction* (n=898), *non-ST elevation myocardial infarction* (n=1,206), angina

pektoris tidak stabil (n=3,288), dan angina pektoris stabil (n=2,869). Dalam studi yang ditinjau dilaporkan mengenai adanya penyakit yang menyertai pasien seperti hipertensi (n=7,044), diabetes (n=2,162), dan stroke (n=171).

Tabel 3 melaporkan total kejadian infark miokard, trombosis, stroke dan perdarahan yang dialami oleh pasien pasca menjalani terapi antiplatelet ganda dalam jangka waktu 6 bulan sampai lebih dari 12 bulan. Setiap studi melaporkan total kejadian yang berbeda. Terdapat 120 kejadian infark miokard berulang yang dilaporkan pasca terapi antiplatelet ganda dengan 59 kejadian pada kelompok terapi antiplatelet ganda ≥ 12 bulan dan 61 kejadian dari kelompok terapi antiplatelet ganda dalam waktu ≤ 6 bulan. 21 kejadian trombosis dengan 9 kejadian dari kelompok terapi antiplatelet ganda jangka panjang dan 12 kejadian pada kelompok terapi antiplatelet ganda jangka pendek. Satu studi melaporkan tidak adanya kejadian trombosis pada kelompok terapi antiplatelet ganda jangka pendek atau ≤ 6 bulan. Tercatat 43 kejadian stroke dialami pasien pasca terapi antiplatelet ganda dengan 22 kejadian terjadi pada kelompok terapi antiplatelet ganda jangka panjang dan 21 kejadian stroke pada kelompok terapi antiplatelet ganda jangka pendek. Satu studi melaporkan tidak adanya kejadian stroke pada pasien yang terlibat dalam kelompok terapi antiplatelet ganda jangka pendek. 46 kejadian perdarahan dilaporkan dengan 25 kejadian perdarahan terjadi pada kelompok terapi antiplatelet ganda jangka panjang dan 21 kejadian perdarahan pada kelompok terapi jangka pendek atau ≤ 6 bulan.

Risiko Bias Studi

Empat studi terdahulu yang relevan terhadap tinjauan ini merupakan percobaan *blinded*. Percobaan *blinded* dipilih oleh peneliti dikarenakan untuk meminimalisir risiko terjadinya bias. Meskipun demikian, selama proses penelitian dilakukan, ditemukan adanya beberapa hal yang berpotensi menimbulkan adanya bias. Scupke dalam studinya melaporkan adanya bias seleksi akibat pasien harus datang ke rumah sakit pada 6 bulan pasca intervensi untuk dinilai kelayakannya untuk dimasukkan

ke dalam kategori pasien yang berisiko. Adanya potensi bias yang dilaporkan oleh Scupke ini tidak memiliki pengaruh yang besar terhadap hasil akhir dari penelitian yang dilakukannya. Selain itu, Lohaus pada penelitian yang dilakukannya juga melaporkan adanya potensi bias. Potensi bias ini muncul akibat adanya proses randomisasi pasien 6 bulan setelah intervensi PCI. Selain itu potensi bias juga timbul pada saat pasien diminta untuk datang ke rumah sakit 6 bulan pasca implantasi stent untuk dilakukan penilaian kelayakan dan dimasuka kedalam kelompok yang berisiko rendah. Risiko bias yang dilaporkan oleh Lohaus ini tidak mempengaruhi hasil akhir dari penelitian yang dilakukannya.¹³

Han dalam percobaan *blinded* yang dilakukannya melaporkan hal yang berbeda. Han dalam studinya melaporkan karena tingkat kejadian rendah diamani dan ukuran sample yang digunakan dalam penelitian tersebut kecil menyebabkan tidak dilakukan deteksi perbedaan kejadian perdarahan setelah enam bulan menjalani pengobatan. Han dalam percobaannya juga melaporkan melakukan pengacakan pasien pada saat prosedur index dilakukan dan pengacakan tidak dilakukan enam bulan kemudian. 4% dari total pasien melaporkan adanya NACCE (*non-adverse cardiac and cerebrovascular event*) terjadi selama periode periprocedural. Dalam studinya, Han melaporkan hanya melakukan pengacakan pasien bebas kejadian (*event-free*) pada 6 bulan pasca *percutaneous coronary intervention*. Hal ini mengakibatkan adanya keterlambatan untuk melakukan pemilihan terhadap pasien dengan risiko bias yang rendah.¹²

Hasil Dari Masing-Masing Studi dan Sintesa Kuantitatif

Infark Miokard

Ditemukan 59 kejadian infark miokard dari total 4,414 pasien pada kelompok yang mendapatkan terapi antiplatelet ganda jangka panjang. 61 kejadian infark miokard dilaporkan pada kelompok yang mendapatkan terapi antiplatelet jangka pendek. Analisis terapi antiplatelet ganda didapatkan *odds ratio* 0,96: 95% *confidence interval* 0.66-1.37: *P* = 0.81). Nilai *P* > 0.05 yang mengindikasikan artinya tidak ada perbedaan yang signifikan. Nilai *odds ratio* 0.96 < 1 mengindikasikan risiko

Tabel 1. Karakteristik Studi.

No	Author	Desain Studi	Total Pasien	Kelompok Terapi		Kelompok Kontrol		Durasi	Waktu Follow Up	Lokasi
				Pasien	Intervensi	Pasien	Intervensi			
1	Lee, 2017 ¹¹	Randomized Controlled Trials	1,367	684	Antiplatelet ganda (aspirin dan clopidogrel)	683	Antiplatelet ganda (aspirin dan clopidogrel)	1 - 3 bulan	1, 3, 6, dan 12 bulan melalui kunjungan klinik dan via telepon	Korea Selatan
2	Han, 2016 ¹²	Randomized Controlled Trials	1,829	920	Antiplatelet ganda (aspirin dan clopidogrel)	909	Antiplatelet ganda (aspirin dan clopidogrel)	12 Bulan	1,6, 9, 12, 18, 24 bulan melalui kunjungan klinik	Cina
3	Lohaus, 2016 ¹³	Randomized Controlled Trials	1,601	807	Antiplatelet ganda (aspirin dan clopidogrel)	794	Antiplatelet ganda (aspirin dan clopidogrel)	6 Bulan	1, 3, 6, dan 12 bulan melalui kunjungan klinik	Jerman
4	Schupke, 2015 ¹⁴	Randomized Controlled Trials	4,000	2,003	Antiplatelet ganda (aspirin dan clopidogrel)	1,997	Antiplatelet ganda (aspirin dan clopidogrel)	1 Bulan	1, 3, 6, dan 12 bulan melalui kunjungan klinik	Jerman, Denmark, Belgia

Tabel 2. Karakteristik Pasien.

No	Author	Total	Usia (rata-rata)	Pria	HTN	DM	Stroke	PCI	CABG
1	Lee, 2017 ¹¹	1,367	62	942	863	402	TD	71	TD
2	Han, 2016 ¹²	1,829	60	1,243	1,150	414	171	60	4
3	Lohaus, 2016 ¹³	1,601	64	1,301	1,404	367	TD	TD	59
4	Schupke, 2015 ¹⁴	4,000	67	3,223	3,627	979	TD	TD	149

Ketengan : HTN (hipertensi), DM (diabetes mellitus), PCI (*percutaneous coronary intervention*), CABG (*coronary artery bypass surgery*), TD (tidak dilaporkan).

Tabel 3. Karakteristik Diagnosis Pasien yang Terlibat dalam Penelitian.

No	Author	Diagnosis			
		STEMI	NSTEMI	APTS	APS
1	Lee, 2017 ¹¹	TD	185	507	675
2	Han, 2016 ¹²	248	201	1,047	269
3	Lohaus, 2016 ¹³	324	414	867	TD
4	Schupke, 2015 ¹⁴	324	410	867	1,925

Ketengan : STEMI (*ST-elevation myocardial infarction*), NSTEMI (*Non-ST elevation myocardial infarction*), APTS (angina pectoris tidak stabil), APS (angina pectoris stabil), TD (tidak dilaporkan).

kejadian infark miokard lebih kecil terjadi pada kelompok terapi jangka panjang. Artinya antiplatelet ganda menurunkan risiko kejadian infark miokard sebesar 4%. Analisis *forest plot* ditemukan setiap garis horizontal mewakili satu studi individu dengan hasil plot sebagai kotak dan garis horizontal merupakan interval kepercayaan 95% dari hasil yang ditampilkan. Pada *forest plot* ditemukan hasil analisis terhadap studi yang dilakukan Han merupakan studi dengan kejadian terbesar sehingga memiliki horizontal line yang lebih pendek dan titik kotak biru yang lebih besar. Hal ini berarti kemungkinan kecil studi tersebut akan melewati garis efek null dan Sedangkan studi yang dilakukan oleh Lee merupakan studi dengan kejadian terkecil sehingga garis horizontalnya lebih lebar dan titik kotak biru yang lebih kecil. Hal ini menandakan kemungkinan besar studi tersebut akan melewati garis efek null. Berlian mewakili estimasi titik dan interval kepercayaan dari hasil dan rata-rata keseluruhan studi. Pada *forest plot*, ujung horizontal berlian melewati garis vertikal, hal ini menandakan hasil gabungan berpotensi tidak signifikan secara statistik. $I^2 0\% < 50\%$ yang menandakan heterogenitas rendah.

Trombosis

9 kejadian trombosis dilaporkan pada kelompok yang mendapatkan terapi antiplatelet ganda jangka panjang

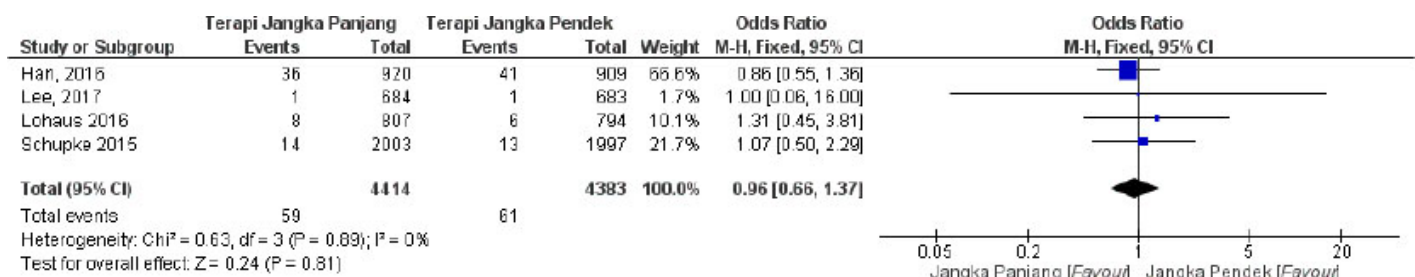
($n= 4,414$) dan 12 kejadian trombosis dilaporkan pada kelompok yang mendapatkan terapi antiplatelet ganda jangka pendek ($n=4,383$). Analisis kejadian trombosis pada kedua kelompok terapi ditemukan tidak adanya perbedaan yang cukup signifikan dengan odds ratio 0.75, *confidence interval* 0.32-1.75 dan $P = 0.51$. p value yang dilaporkan bernilai > 0.05 yang menandakan tidak adanya perbedaan yang signifikan. Nilai odd ratio $0.75 < 1$ mengindikasikan risiko kejadian trombosis lebih kecil terjadi pada kelompok terapi jangka panjang. Artinya antiplatelet ganda menurunkan risiko kejadian infark miokard sebesar 25%. Analisis *forest plot* ditemukan setiap garis horizontal mewakili satu studi individu dengan hasil plot sebagai kotak dan garis horizontal merupakan interval kepercayaan 95% dari hasil yang ditampilkan. Pada *forest plot* ditemukan hasil analisis terhadap studi yang dilakukan oleh Lee merupakan studi dengan kejadian terkecil sehingga garis horizontalnya lebih lebar dan titik kotak biru yang lebih kecil. Hal ini menandakan kemungkinan besar studi tersebut akan melewati garis efek null. Berlian mewakili estimasi titik dan interval kepercayaan dari hasil dan rata-rata keseluruhan studi. Pada *forest plot*, ujung horizontal berlian melewati garis vertikal, hal ini menandakan hasil gabungan berpotensi tidak signifikan secara statistik. $I^2 0\% < 50\%$ yang menandakan heterogenitas rendah.

Stroke

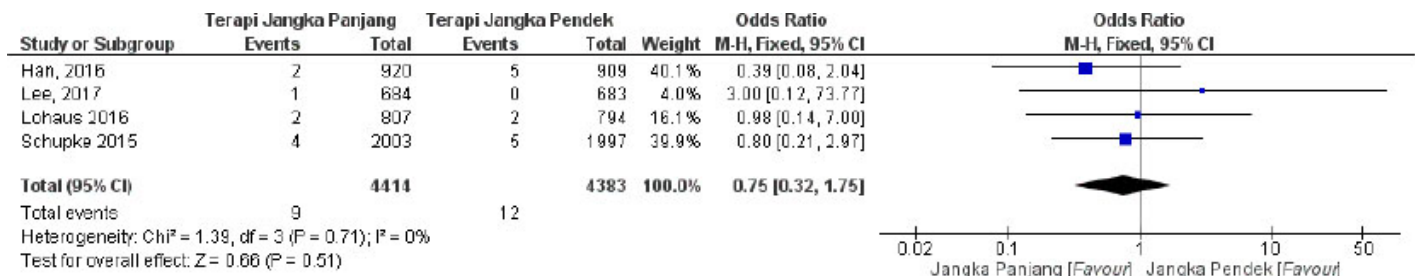
Kejadian stroke pada kelompok terapi antiplatelet ganda jangka panjang mencapai 22 kejadian dari total 4,414 pasien dan 21 kejadian pada kelompok terapi antiplatelet ganda jangka pendek dari total 4,383 pasien yang terlibat. Hasil analisis menunjukkan tidak adanya perbedaan yang cukup signifikan antara kelompok terapi antiplatelet jangka panjang dan kelompok terapi antiplatelet jangka pendek (odds ratio 1.04 : 95% *confidence interval* 0.57-1.88; $P = 0.90$). Nilai $P > 0.05$ yang mengindikasikan artinya tidak ada perbedaan yang signifikan. Nilai odd ratio $1.04 > 1$ mengindikasikan risiko kejadian stroke lebih besar terjadi pada kelompok terapi jangka panjang. Artinya bahwa risiko stroke meningkat dari pasien yang mendapatkan terapi antiplatelet ganda jangka panjang dibandingkan dengan kelompok terapi jangka pendek. Analisis *forest plot* ditemukan setiap garis horizontal mewakili satu studi individu dengan hasil plot sebagai kotak dan garis horizontal merupakan interval kepercayaan 95% dari hasil yang ditampilkan. Pada *forest plot* ditemukan hasil analisis terhadap studi yang dilakukan Han merupakan studi dengan kejadian terbesar sehingga memiliki horizontal line yang lebih pendek dan titik kotak biru yang lebih besar. Hal ini berarti kemungkinan kecil studi tersebut akan melewati garis efek null dan Sedangkan studi yang dilakukan oleh Lee merupakan studi dengan kejadian terkecil sehingga garis horizontalnya lebih lebar dan titik kotak biru yang lebih kecil. Hal ini menandakan kemungkinan besar studi tersebut akan melewati garis efek null. Berlian mewakili estimasi titik dan interval kepercayaan dari hasil dan rata-rata keseluruhan studi. Pada *forest plot*, ujung horizontal berlian melewati garis vertikal, hal ini menandakan hasil gabungan berpotensi tidak signifikan

Tabel 4. Luaran Total Kejadian Setelah Terapi Antiplatelet Ganda.

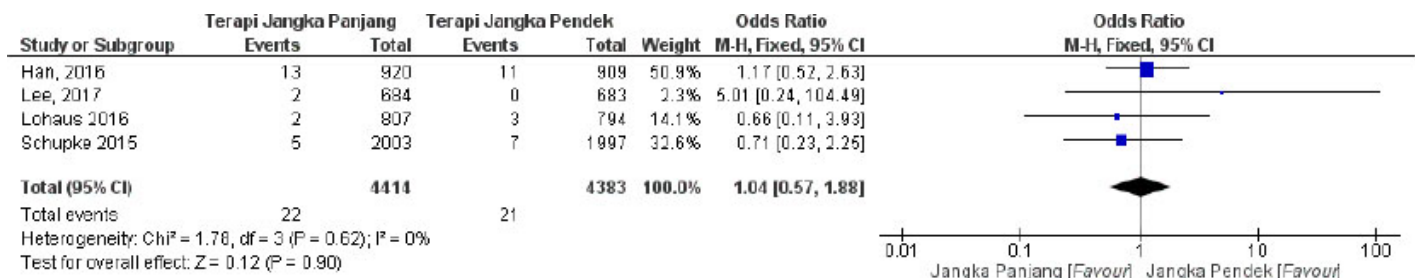
Author	Durasi Terapi	Total Pasien	Infark Miokard	Trombosis	Stroke	Perdarahan
Lee, 2017 ¹¹	6 Bulan	683	1 (0.1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.1%)
	12 Bulan	684	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)
Han, 2016 ¹²	≤ 6 Bulan	909	41 (4.5%)	5 (0.5%)	11 (1.2%)	11 (1.2%)
	≥ 12 Bulan	920	36 (3.9%)	2 (0.2%)	13 (1.4%)	6 (0.6%)
Lohaus, 2016 ¹³	6 Bulan	794	6 (0.7%)	2 (0.2%)	3 (0.3%)	3 (0.3%)
	12 Bulan	807	8 (0.9%)	2 (0.2%)	2 (0.2%)	5 (0.6%)
Schupke, 2015 ¹⁴	6 Bulan	1,997	13 (0.6%)	5 (0.2%)	7 (0.3%)	6 (0.3%)
	12 Bulan	2,003	14 (0.6%)	4 (0.1%)	5 (0.2%)	13 (0.6%)
Total		8,797	120	21	43	46



Gambar 2. Meta analisis kejadian infark miokard.



Gambar 3. Meta analisis kejadian Trombosis.



Gambar 4. Meta analisis kejadian Stroke.

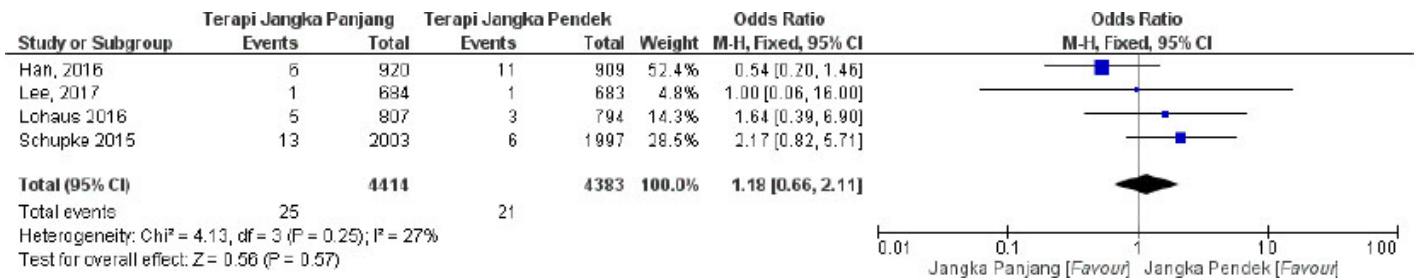
secara statistik. I² 0% < 50% yang menandakan heterogenitas rendah.

Perdarahan

25 kejadian perdarahan ditemukan pada kelompok terapi antiplatelet ganda jangka panjang (n=4,414) dan 21 kejadian ditemukan pada kelompok terapi antiplatelet jangka pendek (n= 4,383). Hasil analisis temuan kejadian perdarahan

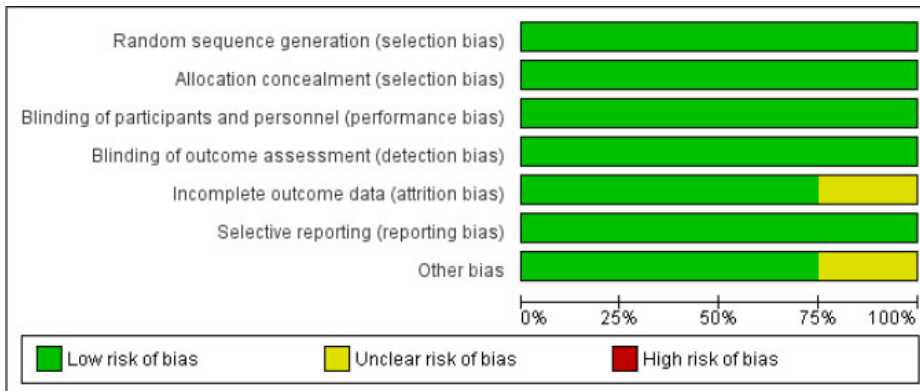
mayor pada kelompok terapi antiplatelet jangka panjang dan jangka pendek tidak ditemukan adanya perbedaan yang signifikan (odds ratio 1.18 : 95% confidence interval 0.76-2.54; P = 0.29). Hasil analisis data menemukan bahwa nilai P > 0.05 yang mengindikasikan artinya tidak ada perbedaan yang signifikan. Nilai odd ratio 1.18 > 1 artinya bahwa risiko perdarahan meningkat dari pasien yang mendapatkan

terapi antiplatelet ganda jangka panjang dibandingkan dengan kelompok yang mendapatkan terapi jangka pendek. Pada forest plot ditemukan hasil analisis terhadap studi yang dilakukan Han merupakan studi dengan kejadian terbesar sehingga memiliki horizontal line yang lebih pendek dan titik kotak biru yang lebih besar. Hal ini berarti kemungkinan kecil studi tersebut akan melewati garis



Gambar 5. Meta analisis kejadian Perdarahan.

Risiko Bias Dari Keseluruhan Studi.



Gambar 6. Grafik Penilaian Risiko Bias.

efek null dan Sedangkan studi yang dilakukan oleh Lee merupakan studi dengan kejadian terkecil sehingga garis horizontalnya lebih lebar dan titik kotak biru yang lebih kecil. Hal ini menandakan kemungkinan besar studi tersebut akan melewati garis efek null. Berlian mewakili estimasi titik dan interval kepercayaan dari hasil dan rata-rata keseluruhan studi. Pada forest plot, ujung horizontal berlian melewati garis vertikal, hal ini menandakan hasil gabungan berpotensi tidak signifikan secara statistik. I^2 27% < 50% yang menandakan heterogenitas sedang.

PEMBAHASAN

Dalam penelitian ini ditemukan terapi antiplatelet ganda jangka pendek (≤ 6 bulan) memiliki efek yang tidak berbeda secara signifikan dengan terapi antiplatelet jangka panjang (≥ 12 bulan) dalam luaran klinis yang dihasilkan. Walaupun demikian, terapi kejadian infark miokard berulang dalam penelitian ini lebih tinggi terjadi pada kelompok terapi antiplatelet jangka pendek dibandingkan dengan kelompok terapi antiplatelet jangka panjang. Hal serupa dilaporkan pada kejadian trombotik dimana penggunaan

antiplatelet ganda jangka pendek dapat meningkatkan risiko terjadinya trombotik. Sebaliknya antiplatelet ganda yang dikonsumsi dalam waktu ≥ 12 bulan mampu menurunkan risiko terjadinya trombotik pasca PCI. Kejadian stroke pada kedua kelompok dalam penelitian ini ditemukan memiliki risiko yang sama antara kelompok terapi antiplatelet ganda ≤ 6 bulan dan ≥ 12 bulan. Kejadian perdarahan mayor pada kelompok terapi antiplatelet jangka panjang melaporkan angka kejadian yang tinggi dibandingkan dengan kelompok terapi antiplatelet ganda jangka pendek. Terapi antiplatelet ≥ 12 bulan dapat meningkatkan risiko terjadinya perdarahan pasca PCI.

Costa dalam penelitiannya melaporkan kejadian infark miokard pada kelompok terapi antiplatelet ganda jangka pendek dengan persentase kejadian mencapai 11.7% sedangkan kejadian infark miokard berulang pada kelompok terapi antiplatelet ganda jangka panjang mencapai 11.1%. Perbedaan kejadian infark miokard pada kedua kelompok terapi tidak berbeda secara signifikan dengan p value = 0.67. Penelitian tersebut juga melaporkan kejadian perdarahan lebih tinggi terjadi pada kelompok yang mendapatkan terapi antiplatelet ganda ≥ 24 bulan dengan p

value = 0.01 yang menandakan adanya perbedaan yang cukup signifikan dengan kelompok yang mendapatkan terapi antiplatelet ganda ≤ 6 bulan. Costa dalam penelitiannya melaporkan terjadi penurunan sebesar 26% kejadian iskemik dari konsumsi antiplatelet ganda jangka panjang. walaupun demikian, penggunaan antiplatelet ganda jangka panjang mampu meningkatkan risiko terjadinya perdarahan.¹⁵

Watanabe dalam penelitiannya pada pasien pasca intervensi PCI yang mendapatkan antiplatelet ganda jangka selama 1 bulan menunjukkan luaran yang lebih baik dengan adanya penurunan kejadian perdarahan dibandingkan dengan pasien yang mendapatkan antiplatelet ganda lebih dari 12 bulan. Persentase kejadian perdarahan sebesar 0.41% pada kelompok terapi antiplatelet ganda 1 bulan dan 1.54% pada kelompok terapi antiplatelet ganda 12 bulan HR, 0.26 [95% CI, 0.11 – 0.64]; $P=0.004$. Watanabe juga melaporkan risiko perdarahan lebih tinggi terjadi pada kelompok yang mendapatkan terapi antiplatelet ganda jangka panjang. Terapi antiplatelet ganda dalam 1 bulan dapat menurunkan risiko kejadian perdarahan tanpa meningkatkan risiko kejadian kardiovaskular.¹⁶

Toyoda pada penelitiannya yang membandingkan penggunaan antiplatelet ganda dengan monoterapi dan dilaporkan kejadian infark miokard lebih tinggi terjadi pada kelompok yang mendapatkan monoterapi (8%) dibandingkan dengan kelompok yang mendapat antiplatelet ganda (4%). P value = 0.00079 yang mengindikasikan adanya perbedaan yang cukup bermakna antara kedua kelompok.¹⁷ Hal serupa juga dilaporkan oleh Hahn pada penelitiannya mengenai efek monoterapi inhibitor P2Y12 yang dibandingkan dengan antiplatelet ganda yang melibatkan 2,993 pasien. Pada 12

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Han, 2016	+	+	+	+	+	+	+
Lee, 2017	+	+	+	+	?	+	?
Lohaus 2016	+	+	+	+	+	+	+
Schupke 2015	+	+	+	+	+	+	+

Gambar 7. Rangkuman Penilaian Risiko Bias.

bulan pasca intervensi, kejadian *major adverse cardiac and cerebrovascular event* terjadi pada 42 pasien yang mendapatkan monoterapi dan 36 pasien yang mendapatkan terapi antiplatelet ganda (2.9% vs 2.5% dengan perbedaan 0.4%). Kejadian perdarahan lebih rendah pada kelompok monoterapi dibandingkan dengan kelompok antiplatelet ganda (2.0% vs 3.4%, HR 0.58; 95% CI, 0.36-0.92; $P = 0.02$).¹⁸

Berdasarkan temuan bukti yang

melaporkan penggunaan antiplatelet ganda jangka panjang (≥ 12 bulan) dapat meningkatkan risiko terjadinya perdarahan tetapi terapi jangka panjang efektif untuk menurunkan risiko kejadian *major adverse cardiac event* dibandingkan dengan terapi antiplatelet jangka pendek (≤ 6 bulan).

Dalam penyusunan *systematic review* ini terdapat keterbatasan pertama jumlah studi yang digunakan dalam penyusunan *systematic review* ini terbatas pada studi

yang hanya melakukan percobaan *blinded* dan dengan jumlah studi yang terbatas ini maka ada potensi bias publikasi.

SIMPULAN

Penggunaan terapi antiplatelet ganda jangka panjang pasca *percutaneous coronary intervention* dapat menurunkan risiko kejadian infark miokard dan trombotik pada pasien. Dengan demikian, terapi antiplatelet jangka panjang pada pasien *acute coronary syndrome* pasca *percutaneous coronary intervention* dapat menjadi suatu pencegahan sekunder terhadap *major adverse cardiac event*. Kedepannya diperlukan penelitian yang membahas secara spesifik mengenai penggunaan antiplatelet ganda jangka panjang dengan kejadian perdarahan.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak terdapat suatu konflik kepentingan terhadap publikasi dari artikel ini.

PENDANAAN

Penelitian ini tidak mendapatkan suatu pendanaan yang diberikan oleh pemerintah maupun lembaga swasta lainnya.

KONTRIBUSI PENULIS

Konsep penelitian: Ni Putu Gita Raditya Sanjiwani, IGN Putra Gunadhi, Wayan Aryadana Pengumpulan data, input data dan pengolahan data: Ni Putu Gita Raditya Sanjiwani. Penyusunan naskah Penelitian: Ni Putu Gita Raditya Sanjiwani.

DAFTAR PUSTAKA

1. Nakamura M, Iijima R, Ako J, et al. Dual Antiplatelet Therapy for 6 Versus 18 Months After Biodegradable Polymer Drug-Eluting Stent Implantation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(12):1189-1198. doi:10.1016/j.jcin.2017.04.019
2. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med.* 2016;4(13):256. doi:10.21037/atm.2016.06.33
3. Bagai A, Bhatt DL, Eikelboom JW, et al. Individualizing Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Acute Coronary Syndrome or Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation.* 2016;133(21):2094-2098. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.021158

4. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39(3):213-260. doi:10.1093/eurheartj/ehx419
5. Verdoia M, Khedi E, Ceccon C, Suryapranata H, De Luca G. Duration of dual antiplatelet therapy and outcome in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous revascularization: A meta-analysis of 11 randomized trials [published correction appears in *Int J Cardiol*. 2018 Nov 15;271:407]. *Int J Cardiol*. 2018;264:30-38. doi:10.1016/j.ijcard.2018.02.095
6. Camaro C, Damen SA, Brouwer MA, et al. Randomized evaluation of short-term dual antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome treated with the COMBO dual therapy stent: rationale and design of the REDUCE trial. *Am Heart J*. 2016;178:37-44. doi:10.1016/j.ahj.2016.04.016
7. Giustino G, Chieffo A, Palmerini T, et al. Efficacy and Safety of Dual Antiplatelet Therapy After Complex PCI. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(17):1851-1864. doi:10.1016/j.jacc.2016.07.760
8. Carrero JJ, Varenhorst C, Jensevik K, et al. Long-term versus short-term dual antiplatelet therapy was similarly associated with a lower risk of death, stroke, or infarction in patients with acute coronary syndrome regardless of underlying kidney disease. *Kidney Int*. 2017;91(1):216-226. doi:10.1016/j.kint.2016.09.014
9. Kim C, Hong SJ, Shin DH, et al. Randomized evaluation of ticagrelor monotherapy after 3-month dual-antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome treated with new-generation sirolimus-eluting stents: TICO trial rationale and design. *Am Heart J*. 2019;212:45-52. doi:10.1016/j.ahj.2019.02.015
10. Wilson SJ, Newby DE, Dawson D, et al. Duration of dual antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *Heart*. 2017;103:573-580.
11. Lee BK, Kim JS, Lee OH, et al. Safety of six-month dual antiplatelet therapy after second-generation drug-eluting stent implantation: OPTIMA-C Randomised Clinical Trial and OCT Substudy. *EuroIntervention*. 2018;13(16):1923-1930. doi:10.4244/EIJ-D-17-00792
12. Han Y, Xu B, Xu K, et al. Six Versus 12 Months of Dual Antiplatelet Therapy After Implantation of Biodegradable Polymer Sirolimus-Eluting Stent: Randomized Substudy of the I-LOVE-IT 2 Trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9(2):e003145. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003145
13. Lohaus R, Michel J, Mayer K, et al. Six Versus Twelve Months Clopidogrel Therapy After Drug-Eluting Stenting in Patients With Acute Coronary Syndrome: An ISAR-SAFE Study Subgroup Analysis. *Sci Rep*. 2016;6:33054. Published 2016 Sep 14. doi:10.1038/srep33054
14. Schulz-Schüpke S, Byrne RA, Ten Berg JM, et al. ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *Eur Heart J*. 2015;36(20):1252-1263. doi:10.1093/eurheartj/ehu523
15. Costa F, Vranckx P, Leonardi S, et al. Impact of clinical presentation on ischaemic and bleeding outcomes in patients receiving 6- or 24-month duration of dual-antiplatelet therapy after stent implantation: a pre-specified analysis from the PRODIGY (Prolonging Dual-Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia) trial. *Eur Heart J*. 2015;36(20):1242-1251. doi:10.1093/eurheartj/ehv038
16. 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. doi:10.1001/jama.2019.8145
17. Toyoda K, Uchiyama S, Yamaguchi T, et al. Dual antiplatelet therapy using cilostazol for secondary prevention in patients with high-risk ischaemic stroke in Japan: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2019;18(6):539-548. doi:10.1016/S1474-4422(19)30148-6
18. Hahn JY, Song YB, Oh JH, et al. 6-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (SMART-DATE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2018;391(10127):1274-1284. doi:10.1016/S0140-6736(18)30493-8



This work is licensed under a Creative Commons Attribution