Journal club 心房細動を合併した PCI患者に対するNOAC

2016/12/27 東京ベイ浦安・市川医療センター PGY4 佐藤 貴絵

本日の論文

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI

C. Michael Gibson, M.D., Roxana Mehran, M.D., Christoph Bode, M.D., Jonathan Halperin, M.D., Freek W. Verheugt, M.D., Peter Wildgoose, Ph.D., Mary Birmingham, Pharm.D., Juliana Ianus, Ph.D., Paul Burton, M.D., Ph.D., Martin van Eickels, M.D., Serge Korjian, M.D., Yazan Daaboul, M.D., Gregory Y.H. Lip, M.D., Marc Cohen, M.D., Steen Husted, M.D., Eric D. Peterson, M.D., M.P.H., and Keith A. Fox, M.B., Ch.B.

背景

• PCIにてステント留置後は通常、一定期間 2種類の抗血小板薬(DAPT)治療を行う。

基礎疾患に心房細動(Af)を有する場合、 DAPTに抗凝固薬を加えた3剤併用療法を 行うが、出血リスクが上昇するため、 やりにくいことも多い。

背景

◆ Aspirin, Clopidogrel, Warfarinの組み合わせと 出血リスクを解析したObservational Cohort 抗血栓薬の数が増えるほど出血リスクは増加 特にClopidogrelとWarfarinの2剤を使用すると リスク増加

◆ Af患者でPCIを施行された426名の prospective study Warfarinを加えた方が、心血管イベントの 抑制効果は高いが、出血リスクは上昇する

J Am Coll Cardiol 2008; 51:818-25





Rikke Sørensen, Morten L Hansen, Steen Z Abildstrom, Anders Hvelplund, Charlotte Andersson, Casper Jørgensen, Jan K Madsen, Peter R Hansen, Lars Køber, Christian Torp-Pedersen, Gunnar H Gislason

Lancet 2009;374:1967-74

• Aspirin, Clopidogrel, Warfarinの組み合わせと 出血リスクをデンマークのObservational Cohort より解析した。

Aspirin, Clopidogrel, Warfarin 組み合わせと出血リスク

P 30歳以上 初発心筋梗塞で入院した40812名

I/C Aspirin · Clopidogrel · Warfarin単剤 Aspirin + Clopidogrel Aspirin + Warfarin Clopidogrel + Warfarin 3剤併用

 O 出血での入院 心筋梗塞再発 Cox proportional hazards modelsによる 薬剤毎の死亡率 476.5日間(標準偏差 142.0日)のフォローで、 1891名(4.6%)が出血により入院

| | Propensity score | |
|--------------------------------------|--------------------------|--|
| _ | Stratified for bleeding† | Stratified for aspirin plus clopidogrel‡ |
| Aspirin alone | Reference | Reference |
| Clopidogrel alone | 1-29 (1-15-1-40) | 1-32 (1-10-1-58) |
| Vitamin K antagonist alone | 1.23 (0.94-1.61) | 1.22 (0.93–1.60) |
| Aspirin plus clopidogrel | 1-42 (1-24-1-63) | 1.47 (1.28–1.69) |
| Aspirin plus vitamin K antagonist | 1.83 (1.51-2.22) | 1.82 (1.50–2.20) |
| Vitamin Kantagonist plus clopidogrel | 3-41 (2-35-4-95) | 3.51 (2.42–5.09) |
| Triple therapy | 3-86 (2-94-5-07) | 4.05 (3.08–5.34) |

- 抗血栓薬の数が増えるほど出血リスクは増加する
- 特にClopidogrelとWarfarinの2剤を使用すると リスク増加

Anticoagulant and Antiplatelet Therapy Use in 426 Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention and Stent Implantation

Implications for Bleeding Risk and Prognosis

```
Juan M. Ruiz-Nodar, MD, PhD,* Francisco Marín, MD, PhD,†‡ José Antonio Hurtado, MD,†‡ José Valencia, MD, PhD,* Eduardo Pinar, MD, PhD,†‡ Javier Pineda, MD, PhD,* Juan Ramón Gimeno, MD, PhD,†‡ Francisco Sogorb, MD, PhD,* Mariano Valdés, MD, PhD,† Gregory Y. H. Lip, MD, FACC, FESC§ Alicante, Murcia, and Madrid, Spain; and Birmingham, United Kingdom
```

J Am Coll Cardiol 2008; 51:818-25

• Af患者で、PCIを施行された426名の prospective study

Baseline Characteristics of the Study Population

| | Whole Cohort n = 426 | Chronic n = 256 (60.1%) | Paroxysmal n = 170 (39.9%) | p Value |
|---|----------------------|----------------------------|-------------------------------|---------|
| Men, n (%) | 70.9 | 69.0 | 73.7 | 0.31 |
| Age (yrs) | 71.5 ± 8.5 | 72.3 ± 8.5 | 70.0 ± 8.5 | <0.01 |
| Medical history | | | | |
| Diabetes (%) | 40.2 | 41.5 | 38.2 | 0.49 |
| Hypertension (%) | 74.5 | 75.4 | 73 | 0.58 |
| Previous heart failure (%) | 26.7 | 32.4 | 17.4 | < 0.01 |
| Previous stroke or thromboembolism (%) | 15. 9 | 18 | 12.4 | 0.14 |
| Renal failure | 14.9 | 12.8 | 21.4 | 0.39 |
| Number of embolic factors | 2.5 ± 1.1 | 2.7 ± 1 | 1.9 ± 1.1 | <0.01 |
| Any embolic factor | 95.8 | 96.9 | 92.3 | 0.21 |
| CHADS ₂ risk score | 2 (1-3) | 2 (2-3) | 2 (1-2) | < 0.01 |
| Previous ischemic events (%) | 43.7 | 45.1 | 40.3 | 0.29 |
| Treatment on admission (%) | | | | |
| Previous aspirin | 36.2 | 31.5 | 43.6 | 0.01 |
| Previous clopidogrel | 13.8 | 13.4 | 14.5 | 0.77 |
| Previous oral anticoagulation | 50.1 | 69.2 | 16.0 | < 0.01 |
| Indication of the catheterization procedure (%) | | | | 0.22 |
| Acute STEMI | 20.1 | 16.4 | 25.7 | |
| Acute NSTEMI | 63.8 | 66.1 | 60.5 | |
| Stable angina and/or ischemia | 16.1 | 17.5 | 13.8 | |

Baseline Characteristics of the Study Population

| | Whole Cohort n = 426 | Chronic n = 256 (60.1%) | Paroxysmal n = 170 (39.9%) | p Value |
|---|----------------------------------|----------------------------|----------------------------|---------|
| Men, n (%) | 70.9 | 唯巴库 | | |
| Age (yrs) | $\textbf{71.5} \pm \textbf{8.5}$ | 糖尿病 | | |
| Medical history | | 高血圧 | | |
| Diabetes (%) | 40.2 | | | |
| Hypertension (%) | 74.5 | 心不全の | 跳往 | |
| Previous heart failure (%) | 26.7 | | | 田口〈十 |
| Previous stroke or thromboembolism (%) | 15.9 | | 脳塞栓の | 5亿1土 |
| Renal failure | 14.9 | 图不全 | | |
| Number of embolic factors | $\textbf{2.5} \pm \textbf{1.1}$ | | | |
| Any embolic factor | 95.8 | | | |
| CHADS ₂ risk score | 2 (1-3) | 96%が1 | つい F | |
| Previous ischemic events (%) | 43.7 | | | _ |
| Treatment on admission (%) | | 180%以上 | _が2つ以_ | トの |
| Previous aspirin | 36.2 | | - | |
| Previous clopidogrel | 13.8 | 脳快基リ | スクあり | |
| Previous oral anticoagulation | 50.1 | | | |
| Indication of the catheterization procedure (%) | | | | 0.22 |
| Acute STEMI | 20.1 | 16.4 | 25.7 | |
| Acute NSTEMI | 63.8 | 66.1 | 60.5 | |
| Stable angina and/or ischemia | 16.1 | 17.5 | 13.8 | |

| Ta | | _ | |
|----|---|--------------|---|
| | n | \mathbf{a} | |
| | w | | _ |

Antithrombotic Regimen Adopted in AF Patients at Discharge

| | Whole Cohort n = 426 | Chronic n = 256 | Paroxysmal n = 170 | p Value |
|--------------------------------------|----------------------|--------------------|--------------------|---------|
| Coumarin + aspirin + clopidogrel (%) | 213 (50) | 143 (55.8) | 70 (41.3) | |
| Aspirin + clopidogrel (%) | 174 (40.8) | 90 (35.2) | 84 (49.5) | |
| Coumarin + aspirin (%) | 8 (1.9) | 6 (2.3) | 2 (1.2) | |
| Coumarin + clopidogrel (%) | 16 (3.7) | 13 (5.1) | 3 (1.7) | |
| Coumarin monotherapy (%) | 5 (1.2) | 2 (0.8) | 3 (1.7) | |
| Aspirin monotherapy (%) | 5 (1.2) | 0 | 5 (2.9) | |
| Clopidogrel monotherapy (%) | 5 (1.2) | 2 (0.8) | 3 (1.7) | |
| | | | | <0.01 |

The p value is for the comparison of the chronic AF versus paroxysmal AF groups (Fisher test p < 0.01).

Aspirin + clopidogrel (DAPT)

40.8%

Aspirin + clopidogrel + warfarin

50.0%

• Warfarin + 1剤 5.6%

いずれか1剤のみ 3.6%

Warfarinの有無によるOutcomeの差

 中央値 594日間(0-2190日間)のフォローで、 副作用が生じたのは36.6%

| Table 5 Events During Follow-U | р | Warfarinあり | Warfarinなし | |
|--|----------------------|------------------------|----------------------------|---------|
| | Whole Cohort n = 373 | Anticoagulated n = 195 | Not Anticoagulated n = 178 | p Value |
| Major bleeding (%) | 12.3 | 14.9 | 9.0 | 0.19 |
| Minor bleeding (%) | 11.0 | 12.6 | 9.0 | 0.32 |
| Embolism (%) | 4.2 | 1.7 | 6.9 | 0.02 |
| Death (%) | 22.6 | 17.8 | 27.8 | 0.02 |
| Acute myocardial infarction (%) | 8.4 | 6.5 | 10.4 | 0.14 |
| Target vessel revascularization (%) | 7.7 | 7.1 | 8.4 | 0.3 |
| Target vessel failure (%) | 9.2 | 9.2 | 16.7 | < 0.01 |
| Revascularization of other lesions (%) | 7.1 | 5.9 | 8.5 | 0.25 |
| Subacute or late thrombosis (%) | 1.2 | 1.2 | 1.3 | 0.65 |
| MACE (%) 主要心血管イベント | 32.3 | 26.5 | 38.7 | 0.01 |
| MAE (%) | 36.6 | 31.8 | 41.9 | 0.03 |

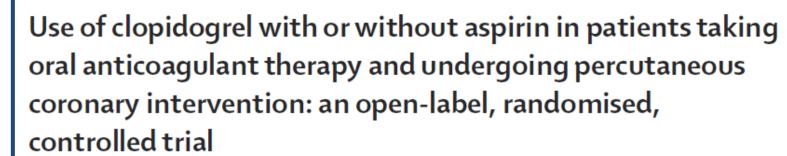
The p value represents the comparison of the anticoagulated and nonanticoagulated groups.

MACE = major adverse cardiovascular events; MAE = major adverse events.

Warfarinの有無によるOutcomeの差

 中央値 594日間(0-2190日間)のフォローで、 副作用が生じたのは36.6%

| Table 5 Events During Follow-U | р | Warfarinあり | Warfarinなし | |
|-----------------------------------|-------------------------|---------------------------|----------------------------|----------|
| | Whole Cohort n = 373 | Anticoagulated n = 195 | Not Anticoagulated n = 178 | p Value |
| Major bleeding (%) | 12.3 | 14.9 | 9.0 | 0.19 |
| Warfarinを加え 抑制効果は高い しかし、出血! | ,) | | | の |
| MACE (%) 主要心血管イベント | 32.3 | 26.5 | 38.7 | 0.01 |
| MAE (%) | 36.6 | 31.8 | 41.9 | 0.03 |





Willem J M Dewilde, Tom Oirbans, Freek W A Verheugt, Johannes C Kelder, Bart J G L De Smet, Jean-Paul Herrman, Tom Adriaenssens, Mathias Vrolix, Antonius A C M Heestermans, Marije M Vis, Jan G P Tijsen, Arnoud W van 't Hof, Jurriën M ten Berg, for the WOEST study investigators

Lancet 2013; 381: 1107-15

既に抗凝固薬を内服している患者群において、 PCIを施行した573名の Open-label RCT (WOEST trial)

WOEST trial

Open-label 多施設RCT

ベルギー・オランダの15施設が参加

研究期間:2008.11~2011.9

- P 抗凝固薬を内服中にPCIを施行した成人 573名
- warfarin + clopidogrel 単剤 (double)
- c warfarin + DAPT (triple)
- O PCI後1年以内の出血リスク 心血管イベントリスク

| | Double therapy (n=279) | Triple therapy (n=284) |
|---|---------------------------|---------------------------|
| Clinical baseline characterist | ics | |
| Mean (SD) age (years) | 70-3 (7-0) | 69-5 (8-0) |
| Sex (male/female) | 214 (77%)/65 (23%) | 234 (82%)/50 (18%) |
| Risk factors | | |
| Mean (SD) BMI (kg/m²) | 27.5 (4.3) | 27-9 (4-2) |
| Diabetes | 68 (24%) | 72 (25%) |
| Hypertension | 193 (69%) | 193 (68%) |
| Hypercholesterolaemia | 191 (68%) | 205 (72%) |
| Current smoker | 60 (22%) | 42 (15%) |
| Family history of CAD | 116 (42%) | 122 (43%) |
| History of myocardial infarction | 96 (34%) | 100 (35%) |
| History of heart failure | 71 (25%) | 70 (25%) |
| History of stroke | 49 (18%) | 50 (18%) |
| History of PCI | 86 (31%) | 101 (36%) |
| History of CABG | 56 (20%) | 74 (26%) |
| History of gastrointestinal bleeding | 14 (5%) | 14 (5%) |
| History of renal failure | 51 (18%) | 48 (17%) |
| CHADS, score at baseline for | AF patients* | |
| 1 | 19 (12%) | 20 (12%) |
| 2 | 52 (32%) | 42 (26%) |
| 3 | 53 (32%) | 58 (36%) |
| 4 | 26 (16%) | 25 (15%) |
| 5 | 11 (7%) | 12 (7%) |
| >5 | 2 (1%) | 4 (2%) |

| | Double therapy (n=279) | Triple therapy (n=284) | | |
|--|---------------------------|---------------------------|--|--|
| (Continued from previous colu | umn) | | | |
| Indication for oral anticoagu | lation | | | |
| Atrial fibrillation/atrial flutter | 164/236 (69%) | 162/234 (69%) | | |
| Mechanical valve | 24/236 (10%) | 25/234 (11%) | | |
| Other (eg, apical aneurysm, pulmonary embolus, PAD, EF <30%) | 48/236 (20%) | 47/234 (20%) | | |
| Acute coronary syndrome at baseline | | | | |
| Yes | 69 (25%) | 86 (30%) | | |
| Ejection fraction | | | | |
| Mean (SD) at baseline (%) | 46 (15) | 47 (13) | | |
| EF <30% | 40/190 (21%) | 37/206 (18%) | | |

Values are n (%) unless stated otherwise. Categories do not add up to 100% for all variables owing to missing values. BMI=body-mass index. CAD=coronary artery disease. PCI=percutaneous coronary intervention. CABG=coronary artery bypass graft. AF=atrial fibrillation. ACE-inhibitor=angiotensin-converting-enzyme inhibitor. ARB=angiotensin-II-receptor blocker. PPI=proton-pump inhibitor. PAD=peripheral artery disease. EF=ejection fraction. *n=163 in the double-therapy group and n=161 in the triple-therapy group.

Table 1: Clinical characteristics and treatments at baseline

抗凝固の適応: Afを有するのは いずれの群も69%

PCI 1年以内の出血リスク

| | Double therapy | Triple therapy | Hazard ratio (95% CI) | p value |
|-----------------------|----------------|----------------|-----------------------|---------|
| | (n-279) | (n=284) | | |
| Any bleeding event | 54 (19-4%) | 126 (44-4%) | 0.36 (0.26-0.50) | <0.0001 |
| TIMI bleeding | | | | |
| Major | 9 (3.2%) | 16 (5.6%) | 0.56 (0.25-1.27) | 0.159 |
| Major and minor | 39 (14.0%) | 89 (31.3%) | 0-40 (0-27-0-58) | <0.0001 |
| GUSTO bleeding | | | | |
| Severe | 4 (1-4) | 10 (3.5%) | 0-40 (0-12-1-27) | 0.119 |
| Severe and moderate | 15 (5.4%) | 35 (12-3%) | 0-42 (0-23-0-76) | 0-003 |
| BARC bleeding | | | | |
| 3 | 18 (6.5%) | 36 (12.7%) | 0.49 (0.28-0.86) | 0.011 |
| 3c | 3 (1.1%) | 3 (1.1%) | 1.00 (0.20-4.90) | 0.996 |
| 3b | 6 (2.2%) | 14 (5.0%) | 0.43 (0.17-1.10) | 0.074 |
| 3a | 9 (3.2%) | 19 (6.7%) | 0-47 (0-21-1-00) | 0.054 |
| 2 | 23 (8-2%) | 59 (20-8%) | 0.36 (0.23-0.59) | <0.0001 |
| 2+3 | 40 (14-3%) | 90 (31.7%) | 0.40 (0.28-0.58) | <0.0001 |
| 1 | 18 (6-5%) | 45 (15-8%) | 0-38 (0-22-0-66) | 0.0004 |
| Any blood transfusion | 11 (3.9%) | 27 (9-5%) | 0.39* (0.17-0.84) | 0.011 |

Percentages are calculated from the Kaplan-Meier curve. TIMI= Thrombolysis in Myocardial Infarction criteria. GUSTO=Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries criteria. BARC=Bleeding Academic Research Consortium criteria. *Odds ratio.

Table 3: Results for the primary endpoint at 1 year

PCI 1年以内の出血リスク

| | Double therapy (n-279) | Triple therapy (n=284) | Hazard ratio (95% CI) | p value |
|--------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------|---------|
| Any bleeding event | 54 (19-4%) | 126 (44-4%) | 0.36 (0.26-0.50) | <0.0001 |
| TIMI bleeding | | | | |
| Major | 9 (3.2%) | 16 (5-6%) | 0.56 (0.25-1.27) | 0.159 |
| Major and minor | 39 (14.0%) | 89 (31.3%) | 0-40 (0-27-0-58) | <0.0001 |
| GUSTO bleeding | | | | |

出血リスクはWarfarin+Clopidogrel群 (Double therapy)で有意に低い。 中等度の出血リスクや輸血量も低下する。

| 3a | 9 (3-2%) | 19 (6./%) | 0-4/ (0-21-1-00) | 0.054 | |
|-----------------------|------------|------------|-------------------|---------|--|
| 2 | 23 (8-2%) | 59 (20-8%) | 0.36 (0.23-0.59) | <0.0001 | |
| 2+3 | 40 (14-3%) | 90 (31.7%) | 0-40 (0-28-0-58) | <0.0001 | |
| 1 | 18 (6.5%) | 45 (15-8%) | 0.38 (0.22-0.66) | 0-0004 | |
| Any blood transfusion | 11 (3.9%) | 27 (9-5%) | 0.39* (0.17-0.84) | 0.011 | |

Percentages are calculated from the Kaplan-Meier curve. TIMI= Thrombolysis in Myocardial Infarction criteria. GUSTO=Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries criteria. BARC=Bleeding Academic Research Consortium criteria. *Odds ratio.

Table 3: Results for the primary endpoint at 1 year

心血管イベントリスク

| | Double therapy (n=297) | Triple therapy (n=284) | Hazard ratio (95% CI) | p value |
|---------------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------|---------|
| Combined secondary endpoint | 31 (11.1%) | 50 (17-6%) | 0.60 (0.38-0.94) | 0.025 |
| Death | | | | |
| All-cause | 7 (2.5%) | 18 (6.3%) | 0.39 (0.16-0.93) | 0.027 |
| Cardiac | 3 (1.1%) | 7 (2.5%) | 0.43 (0.11-1.66) | 0.207 |
| Non-cardiac | 4 (1-4%) | 11 (3.9%) | 0.36 (0.11-1.13) | 0.069 |
| Myocardial infarction | | | | |
| Any | 9 (3-2%) | 13 (4.6%) | 0.69 (0.29-1.60) | 0.382 |
| STEMI | 1 (0-4%) | 3 (1.1%) | 0-34 (0-04-3-25) | 0.325 |
| Non-STEMI | 8 (2-9%) | 10 (3.5%) | 0.79 (0.31-2.01) | 0.625 |
| Target-vessel revascularisation | | | | |
| PCI or CABG | 20 (7-2%) | 19 (6.7%) | 1.05 (0.56-1.97) | 0.876 |
| PCI | 17 (6.1%) | 16 (5.6%) | 1.06 (0.54-2.10) | 0.869 |
| CABG | 3 (1.1%) | 3 (1.1%) | 1.00 (0.20-4.90) | 0.998 |
| Stroke | | | | |
| Any | 3 (1.1%) | 8 (2.8%) | 0-37 (0-10-1-40) | 0.128 |
| Ischaemic | 2 (0.7%) | 8 (2.8%) | 0.25 (0.05–1.17) | 0.056 |
| Haemorrhagic | 1 (0-4%) | 0 | NA | 0.321 |
| Disabling | 2 (0.7%) | 2 (0.7%) | 0.99 (0.14-6.99) | 0.988 |
| Non-disabling | 1 (0-4%) | 7 (2.5%) | 0.14 (0.02–1.16) | 0.034 |
| Stent thrombosis | | | | |
| Any | 4 (1-4%) | 9 (3.2%) | 0.44 (0.14-1.44) | 0.165 |
| Definite | 1 (0-4%) | 3 (1.1%) | 0.33 (0.03-3.22) | 0.319 |
| Probable | 0 | 2 (0.7%) | NA | 0.161 |
| Possible | 3 (1.1%) | 4 (1.4%) | 0.75 (0.17-3.30) | 0.708 |

Percentages are calculated from the Kaplan-Meier curve. STEMI=ST-elevation myocardial infarction. PCI=percutaneous coronary intervention. CABG=coronary artery bypass graft. NA=not applicable.

Table 5: Secondary and safety endpoints at 1 year

心血管イベントに 関しては両群間で **有意差なし**

出血リスクの低下 にともなって 死亡率も低下 Double thrapyは出血リスクを減少 心血管イベント抑制効果はTriple therapyと同等

すでに抗凝固中の患者では、 ステント留置後は3剤併用ではなく、 Warfarin+抗血小板1剤のみでもよい可能性...

Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome

Jessica L. Mega, M.D., M.P.H., Eugene Braunwald, M.D., Stephen D. Wiviott, M.D., Jean-Pierre Bassand, M.D., Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H., Christoph Bode, M.D., Paul Burton, M.D., Ph.D., Marc Cohen, M.D., Nancy Cook-Bruns, M.D., Keith A.A. Fox, M.B., Ch.B., Shinya Goto, M.D., Sabina A. Murphy, M.P.H., Alexei N. Plotnikov, M.D., David Schneider, M.D., Xiang Sun, Ph.D., Freek W.A. Verheugt, M.D., and C. Michael Gibson, M.D., for the ATLAS ACS 2–TIMI 51 Investigators*

N Engl J Med 2012;366:9-19

- ATLAS ACS2-TIMI 51 trial
- ACSの二次予防としてのRivaroxabanの有用性
- 2つの低用量Rivaroxabanレジメンによる 抗血小板療法への上乗せ効果を比較した

ATLAS ACS2-TIMI 51 trial

- P 18歳以上 ACSを示唆する症状を呈し、 STEMI・NSTEMI・UAと診断された患者
- I Rivaloxaban 2.5 mg 1日2回 Rivaloxaban 5.0 mg 1日2回
- C プラセボ*全症例でaspirinを含む標準的治療を実施*チエノピリジンは参加国のガイドラインに基づき投与
- 有効性:心血管死・MI・脳卒中の複合 安全性:CABGに関連しないTIMI大出血

| End Point | Rivaroxaban | | | | |
|---|-----------------------------------|---------------------------------|--------------------------|------------|--|
| | 2.5 mg Twice Daily (N=5114) | 5 mg Twice Daily (N=5115) | Combined (N = 10,229) | | |
| Efficacy | | | | | |
| | number (percent) | | | | |
| Death from cardiovascular causes, myocardial in- farction, or stroke — primary end point | 313 (9.1) | 313 (8.8) | 626 (8.9) | 376 (10.7) | |
| Death from cardiovascular causes | 94 (2.7) | 132 (4.0) | 226 (3.3) | 143 (4.1) | |
| Myocardial infarction | 205 (6.1) | 179 (4.9) | 384 (5.5) | 229 (6.6) | |
| Stroke | | | | | |
| Any | 46 (1.4) | 54 (1.7) | 100 (1.6) | 41 (1.2) | |
| Ischemic | 30 (1.0) | 35 (0.9) | 65 (0.9) | 34 (1.0) | |
| Death from any cause, myocardial infarction, or stroke — secondary end point | 320 (9.3) | 321 (9.1) | 641 (9.2) | 386 (11.0) | |
| Death from any cause | 103 (2.9) | 142 (4.4) | 245 (3.7) | 153 (4.5) | |
| Stent thrombosis | 47 (2.2) | 51 (2.3) | 98 (2.3) | 72 (2.9) | |
| | (N = 5115) | (N = 5110) | (N = 10,225) | (N=5125 | |
| Safety | | | | | |
| TIMI major bleeding not associated with CABG | 65 (1.8) | 82 (2.4) | 147 (2.1) | 19 (0.6 | |
| TIMI minor bleeding | 32 (0.9) | 49 (1.6) | 81 (1.3) | 20 (0.5 | |
| TIMI bleeding requiring medical attention | 492 (12.9) | 637 (16.2) | 1129 (14.5) | 282 (7.5 | |
| Intracranial hemorrhage | 14 (0.4) | 18 (0.7) | 32 (0.6) | 5 (0.2 | |
| Fatal bleeding | 6 (0.1) | 15 (0.4) | 21 (0.3) | 9 (0.2 | |

^{*} Event rates are reported as Kaplan–Meier estimates through 24 months and so are not presented as numerical percentages. Data for efficacy end points correspond to the modified intention-to-treat (mITT) analysis with P values presented for both mITT and ITT analyses. Before the unblinding of study results, 184 patients were excluded from the efficacy analysis because of violations in Good Clinical Practice guidelines at three sites. Myocardial infarction and stroke categories include fatal and nonfatal events. Stroke includes ischemic, hemorrhagic, and stroke of uncertain cause. Stent thrombosis (definite, probable, or possible) analyses were conducted among patients who had received a stent prior to randomization. Data for safety end points correspond to the safety analysis. TIMI denotes Thrombolysis in Myocardial Infarction.

Rivaroxaban群は 1次エンドポイントの 発生を抑制した HR 0.84; 95%CI 0.74-0.96, p=0.008, p=0.002 (ITT)

2.5mg 1日2回群では プラセボ群に比し 心血管死,全死亡とも 少なかった5mg 1日2回群ではいず れも有意差なし

CABGに関連しない TIMI大出血, 頭蓋内出 血はRivaroxaban群で 多かった 致死的出血, 出血に関 連しない有害事象の増 加はみられなかった

ATLAS ACS2-TIMI 51 trial

- ACSの二次予防において、 抗血小板療法と低用量Rivaroxabanの併用は、 心血管死・心筋梗塞・脳卒中の複合エンドポ イントの発生を抑制する
- 大出血および頭蓋内出血は増加したが、 致死的出血の増加はなかった

PCI 治療後の抗血小板・抗凝固療法に関してAfガイドラインでの推奨は?

ESC ガイドライン2016

Recommendations for combination therapy with oral anticoagulants and antiplatelets

| Recommendations | | Levelb | Ref ^c |
|--|--|--------|------------------|
| After elective coronary stenting for stable coronary artery disease in AF patients at risk of stroke, combination triple therapy with aspirin, clopidogrel and an oral anticoagulant should be considered for 1 month to prevent recurrent coronary and cerebral ischaemic events. | | В | 522, 524 |
| After an ACS with stent implantation in AF patients at risk of stroke, combination triple therapy with aspirin, clopidogrel and an oral anticoagulant should be considered for I-6 months to prevent recurrent coronary and cerebral ischaemic events. | | С | 520 |
| After an ACS without stent implantation in AF patients at risk of stroke, dual treatment with an oral anticoagulant and aspirin or clopidogrel should be considered for up to 12 months to prevent recurrent coronary and cerebral ischaemic events. | | С | |
| The duration of combination antithrombotic therapy, especially triple therapy, should be kept to a limited period, balancing the estimated risk of recurrent coronary events and bleeding. | | В | 520 |
| Dual therapy with any oral anticoagulant plus clopidogrel 75 mg/day may be considered as an alternative to initial triple therapy in selected patients. | | С | 524, 525 |

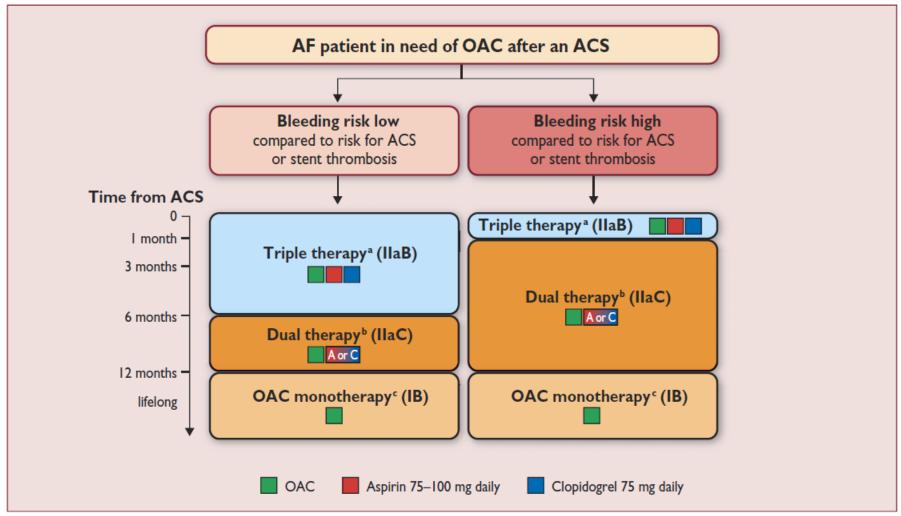
ACS = acute coronary syndromes; AF = atrial fibrillation; OAC = oral anticoagulant.

 $^{{}^{\}mathrm{a}}\mathsf{Class}$ of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cReference(s) supporting recommendations.

ESC ガイドライン2016

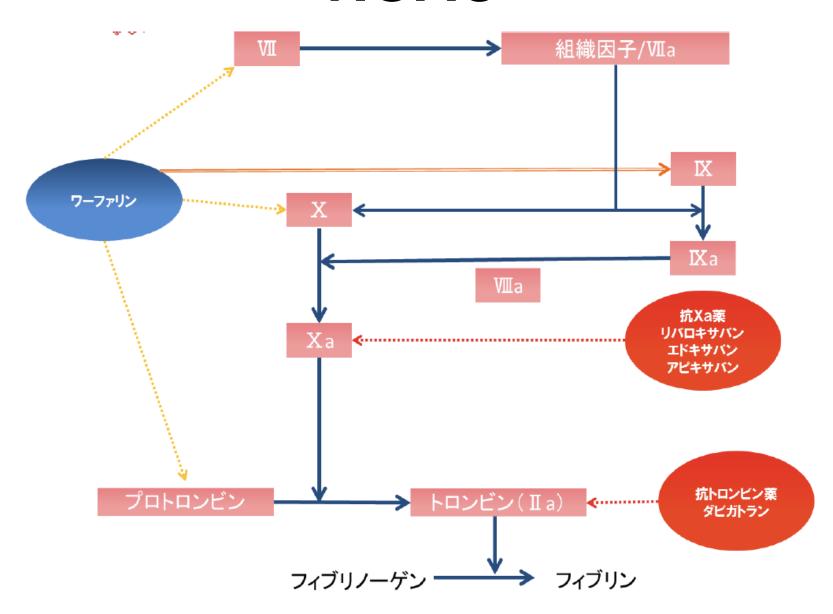


ACS = acute coronary syndrome; AF = atrial fibrillation; OAC = oral anticoagulation (using vitamin K antagonists or non-vitamin K antagonist oral anticoagulants); PCI = percutaneous coronary intervention.

^aDual therapy with OAC and aspirin or clopidogrel may be considered in selected patients, especially those not receiving a stent or patients at a longer time from the index event. ^bOAC plus single antiplatelet.

Dual therapy with OAC and an antiplatelet agent (aspirin or clopidogrel) may be considered in patients at high risk of coronary events.

NOAC



NOACのほうが・・・

脳卒中/全身性塞栓症が19%減少

(RR0.88 95%CI0.73-0.91 p<0.0001)

出血性脳卒中が51%減少

(RR0.49 95%CI0.38-0.64 p<0.0001)

死亡率が10%減少

(RR0.90 95%CI0.85-0.95 p=0.0003)

消化管出血が25%<u>増加</u>

(RR1.25 95%CI1.01-1.55 p=0.043)

Lancet. 2014 Mar 15;383(9921):955-62.

ESCガイドラインでは、 抗凝固薬(OAC)に関して、 ワーファリンやNOACなどの種類に 特に言及してはいない

ワーファリンとDAPTの3剤併用と比較して、 NOAC+抗血小板薬で 出血リスクを減らすことはできるのか?

本日の論文

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI

C. Michael Gibson, M.D., Roxana Mehran, M.D., Christoph Bode, M.D., Jonathan Halperin, M.D., Freek W. Verheugt, M.D., Peter Wildgoose, Ph.D., Mary Birmingham, Pharm.D., Juliana Ianus, Ph.D., Paul Burton, M.D., Ph.D., Martin van Eickels, M.D., Serge Korjian, M.D., Yazan Daaboul, M.D., Gregory Y.H. Lip, M.D., Marc Cohen, M.D., Steen Husted, M.D., Eric D. Peterson, M.D., M.P.H., and Keith A. Fox, M.B., Ch.B.

PIONEER AF-PCI trial

- P 発作性・持続性・永続性非弁膜症性心房細動 PCI・ステント留置後
- 低用量rivaroxaban + P2Y₁₂阻害薬単剤 (15mg 1日1回) 超低用量 rivaroxaban + DAPT (2.5mg 1日2回)
- **C** warfarin + DAPT
- O Primary safety end point: 臨床的に重篤な出血の発生率

Methods

Trial oversight

- ・6大陸26カ国・多施設
- ランダム化オープンラベル研究
- スポンサー:
 Janssen Scientific Affairs社
 Bayer Pharmaceuticals社

Trial population

・ 非弁膜症性の発作性・持続性・永続性 心房細動を有し、PCIにてステント留置 された18歳以上の男女 2124例

Trial population

Inclusion criteria

- 1. 18歳以上の男女
- 2. 動脈硬化のためにPCIでステントが留置された
- 3. ECGやホルター心電図等で発作性・持続性・ 永続性心房細動が記録されている
- 4. 女性は以下の基準を満たす

閉経後:45歳以上で18カ月間無月経

閉経前:外科的不妊、確実な避妊を行うことに同意

5. 妊娠反応陰性

Trial population

Exclusion criteria

- 1. 抗凝固が禁忌となるような易出血状態
 - ・30日以内の活動性内出血、圧迫不能部位の出血、出血素因を有する
 - ・血小板 < 9万
 - ・頭蓋内出血の既往
 - ・12か月以内の重篤な消化管出血
 - ・開始時点でワーファリンを服用中でINRが基準上限を上回る
 - ・その他出血リスクが増加する状態
- 2. 脳卒中・TIAの既往
- 3. 心原性ショック
- 4. 反応不良な心室性不整脈
- 5. CC r <30ml/min
- 6. 重症肝疾患(急性肝炎、慢性肝炎、肝硬変)、 LFT異常
- 7. 原因が明らかでない貧血 Hb<10g/ml
- 8. HIV感染の既往
- 9.6か月以内の薬物・アルコール依存
- 10. 予後12か月未満と予想される重篤な状態
- 11. 30日以内の大手術・実質臓器の生検・大きな外傷
- 12. 過去にPCI歴があり、ステント血栓症が疑われる

- 13. PCIが完遂していない
- 14. CABGが予定される
- 15. ビタミンK拮抗薬・アスピリン・P2Y12阻害薬が禁忌
- 16. 可逆性の一過性Af(甲状腺中毒症・PE・術後)
- 17. 中等度以上のMS, 機械弁, DVT, PE, 左室内血栓
- 18. CYP3A4・P糖蛋白を強く阻害する薬物を使用している(抗真菌薬ケトコナゾール、HIVプロテストが限事業がtenavis)
 - アーゼ阻害薬ritonavir)
- 19. Rivaroxabanおよび添加物へのアレルギー
- 20. 以下の治療:

ヘパリン・未分画ヘパリン

ダビガトラン・その他Xa阴害薬

Group1でのアスピリン

100mg以上のアスピリン

P糖蛋白阻害薬と強力なCYP3A4阻害薬・ 誘導薬の併用

- 21. 4週間以上のNSAIDs使用が見込まれる
- 22. 治験薬・機器の使用中
- 23. 妊娠中・授乳中・妊娠の予定
- 24. 活動性の悪性腫瘍
- 25. 研究者が望ましくないと考える場合
- 26. 研究者および対象施設の雇用者、雇用者の家族

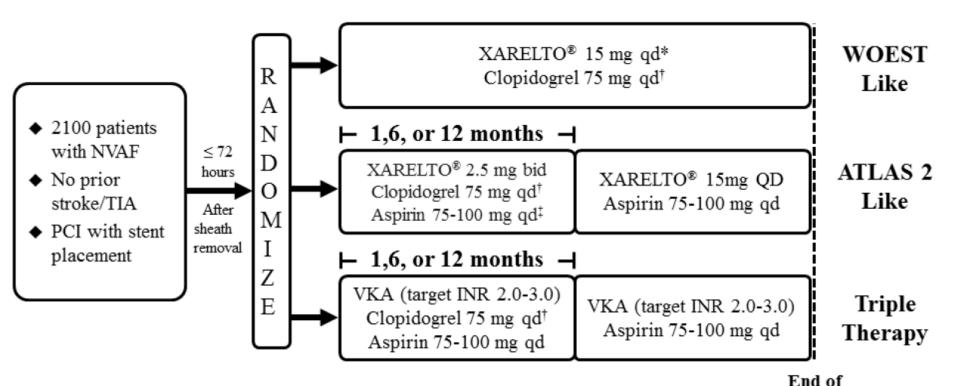
- シース抜去後72時間以内、INR 2.5以下 になったところでランダム化
- ランダム化の前に主治医がDAPTの治療期間 (1,6,12か月間)とP2Y12阻害薬(clopidogrel, prasugrel,ticagrelor)を選択した。
- DAPT治療期間を層別化したうえで、 自動音声システム・webシステムを用いて Group1-3に1:1:1の割合でランダム化

- Group1: WOEST trialに類似したレジメン rivaroxaban 15 mg/day と (CCr 30-50 ml/minでは10 mg/day) P2Y₁₂阻害薬*を12か月間内服
- ・ aspirin は治療対象薬の初回投与24時間前 まで投与され、ランダム化後に中止
- clopidogrel 75 mg/day
 ticagrelor 90 mg*2/day
 prasugrel 10 mg/day (日本での維持投与量は3.75 mg/day)

- Group2: ATLAS ACS2に類似したレジメン rivaroxaban 2.5 mg *2/day とDAPTを 1,6,12か月間内服
- DAPT1,6か月間の患者群は、DAPT終了後rivaroxaban 15 mg/dayと(CCr 30-50ml/minでは10mg/day)aspirinを残りの期間内服

• Group3: warfarin(目標 INR 2.0-3.0)とDAPTを 1,6,12か月間内服

• DAPT1,6か月間の患者群は、DAPT終了後 warfarinとaspirinを残りの期間内服



treatment 12 months

Primary safety end point :

治療期間内(治療薬の投与開始日~12か月間の投与終了から2日後まで) における**重篤な出血**の発生率

TIMI 出血基準における 大出血・小出血・治療を要する出血の合計

TIMI 出血基準

- 大出血: Major bleeding
 - (1) 頭蓋内出血, または
 - (2) 臨床的に重大な出血の明白な徴候があり,
 - 5 g/dLを超えるHb濃度の低下 (Hb値不明の場合は、15%を超えるHct値の低下)を伴うもの
- 小出血: Minor bleeding
 臨床的に明白な出血の徴候(画像を含む)があり,
 Hb濃度の3-5 g/dLの低下
 (Hb値不明の場合は, Hct値の9-15%の低下)を伴うもの
- 治療を要する出血: Bleeding requiring medical attention 薬物治療,外科治療,または検査室での評価を要するすべての 出血で,大出血または小出血の基準に合致しないもの。
- 重篤な出血: Clinically significant bleeding
 大出血+小出血+治療を要する出血

Secondary end point :

TIMI 出血基準のそれぞれの要素 (大出血・小出血・治療を要する出血) MACE 主要心血管イベントの発生率 (心血管死・心筋梗塞・脳卒中・非中枢神経系塞栓症) 心血管死・心筋梗塞・脳卒中の複合発生率 MACEそれぞれの要素 ステント血栓症

Exploratory end points:

ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) criteria による大出血の発生率

GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Factor for Occluded Coronary Arteries) criteria に定義される大出血の発生率

ISTH criteria 大出血

- 1. 致死的出血 かつ/または
- 2. 重要な部位または臓器における症候性出血(頭蓋内, 髄腔内, 眼内,後腹膜,関節内または心膜,筋コンパート メント症候群を伴う筋肉内出血 かつ/または
- 3. ヘモグロビン値の20g/L以上の低下をもたらす出血, 2単位以上の輸血(全血または赤血球)を要する出血

GUSTO criteria 重度の出血または生命を脅かす出血

出血合併症が頭蓋内に発生した場合 または 治療を要する著明な血行動態の悪化に至った場合

Statistical analysis

- 統計分析: SAS software ver 9.4
- それぞれの治療群でDAPT治療期間(1,6,12)か月)毎のデータをもとに分析
- 治療期間内に少なくとも1回の治療薬の投与 を受けたたすべての患者のデータをもとに、 modified ITT解析を施行
- ランダム化後にフォローアップを通して 得られたデータをもとにITT解析を施行

Statistical analysis

 治療薬の初回投与からprimary safety end pointまでの時間はCox proportionalハザード モデルを用いて比較分析 DAPTの投与期間で層別化している

累積イベント発生率はKaplan-Meier法を用い、 p値はログランク検定で求めた

Statistical analysis

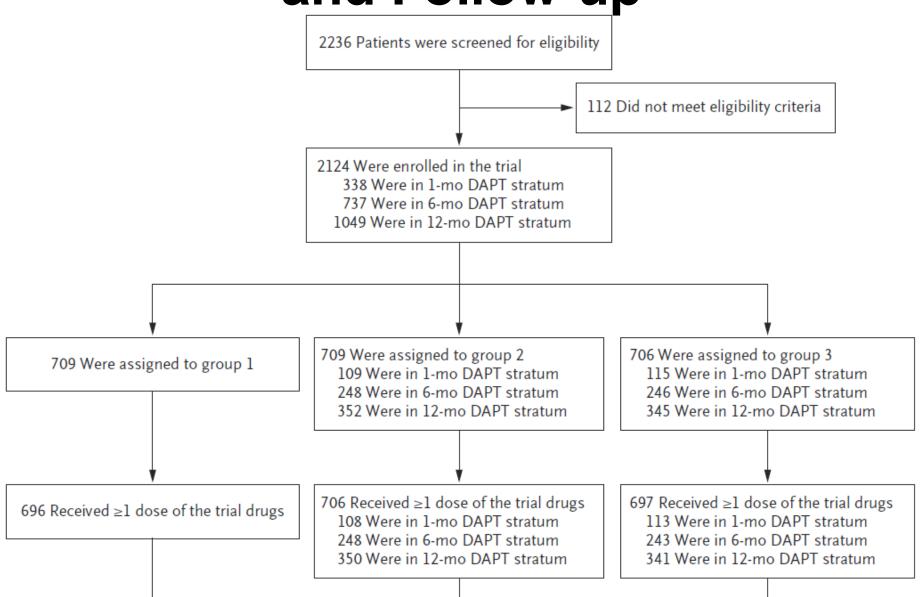
Sample size determination

- 先行研究よりワーファリン3剤併用療法でのPrimary outcome発生率を16%と予想
- ワーファリン群とリバーロキサバン群 2群間で6%以上の差を検出すると予測し、 パワー80%、αエラー0.05として、 サンプルサイズを計算し、それぞれの群 で700人の患者が必要と算出した

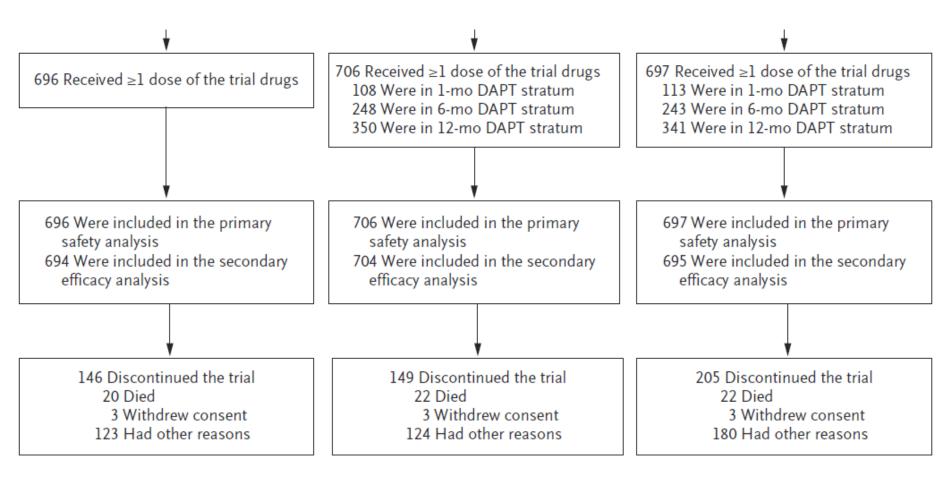
N Engl J Med 2011;365:883-91 N Engl J Med 2012;366:9-19

Result

Stratification, Randomization, and Follow-up



Stratification, Randomization, and Follow-up



Baseline Characteristics

| Characteristic | Group 1 (N=709) | Group 2 (N = 709) | Group 3 (N = 706) |
|---|--------------------|----------------------|----------------------|
| Age — yr | 70.4±9.1 | 70.0±9.1 | 69.9±8.7 |
| ≥65 Yr of age — no. (%) | 523 (73.8) | 516 (72.8) | 526 (74.5) |
| ≥75 Yr of age — no. (%) | 254 (35.8) | 245 (34.6) | 230 (32.6) |
| Female sex — no. (%) | 181 (25.5) | 174 (24.5) | 188 (26.6) |
| Race or ethnic group — no. (%)† | | | |
| White | 662 (93.4) | 671 (94.6) | 664 (94.1) |
| Black | 7 (1.0) | 3 (0.4) | 1 (0.1) |
| Asian | 25 (3.5) | 28 (3.9) | 33 (4.7) |
| American Indian or Alaska Native | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| Other or unknown | 14 (2.0) | 7 (1.0) | 8 (1.1) |
| Current smoker — no. (%) | 37 (5.2) | 56 (7.9) | 48 (6.8) |
| Creatinine clearance — ml/min; | 78.3±31.3 | 77.5±31.8 | 80.7±30.0 |
| Creatinine clearance of 30 to <60 ml/min — no./ total no. (%); | 194/674 (28.8) | 196/680 (28.8) | 175/668 (26.2) |
| Creatinine clearance of < 30 ml/min — no./total no. (%); | 8/674 (1.2) | 7/660 (1.1) | 2/668 (0.3) |
| P2Y ₁₂ inhibitor at baseline — no. (%) | | | |
| Clopidogrel | 660 (93.1) | 664 (93.7) | 680 (96.3) |
| Prasugrel | 12 (1.7) | 11 (1.6) | 5 (0.7) |
| Ticagrelor | 37 (5.2) | 34 (4.8) | 21 (3.0) |
| | | | |

Baseline Characteristics

| Type of index event — no./total no. (%)∫ | Group 1 (N=709) | Group 2 (N=709) | Group 3 (N=706) |
|---|--------------------|--------------------|--------------------|
| NSTEMI | 130/701 (18.5) | 129/703 (18.3) | 123/691 (17.8) |
| STEMI | 86/701 (12.3) | 97/703 (13.8) | 74/691 (10.7) |
| Unstable angina | 145/701 (20.7) | 148/703 (21.1) | 164/691 (23.7) |
| Type of stent — no./total no. (%) | | | |
| Drug-eluting stent | 464/709 (65.4) | 471/705 (66.8) | 468/704 (66.5) |
| Bare-metal stent | 231/709 (32.6) | 220/705 (31.2) | 224/704 (31.8) |
| Drug-eluting and bare-metal stents | 14/709 (2.0) | 14/705 (2.0) | 12/704 (1.7) |
| Type of atrial fibrillation — no./total no. (%) | | | |
| Persistent | 146/708 (20.6) | 146/709 (20.6) | 149/705 (21.1) |
| Permanent | 262/708 (37.0) | 238/709 (33.6) | 243/705 (34.5) |
| Paroxysmal | 300/708 (42.4) | 325/709 (45.8) | 313/705 (44.4) |
| CHA ₂ DS ₂ -VASc score — no. (%)¶ | | | |
| 0 | 11 (1.6) | 10 (1.4) | 7 (1.0) |
| 1 | 66 (9.3) | 65 (9.2) | 44 (6.2) |
| 2 | 112 (15.8) | 93 (13.1) | 96 (13.6) |
| 3 | 125 (17.6) | 122 (17.2) | 148 (21.0) |
| 4 | 138 (19.5) | 153 (21.6) | 174 (24.6) |
| 5 | 140 (19.7) | 163 (23.0) | 125 (17.7) |
| 6 | 93 (13.1) | 85 (12.0) | 91 (12.9) |
| 7 | 24 (3.4) | 18 (2.5) | 21 (3.0) |
| | | | |

Baseline Characteristics

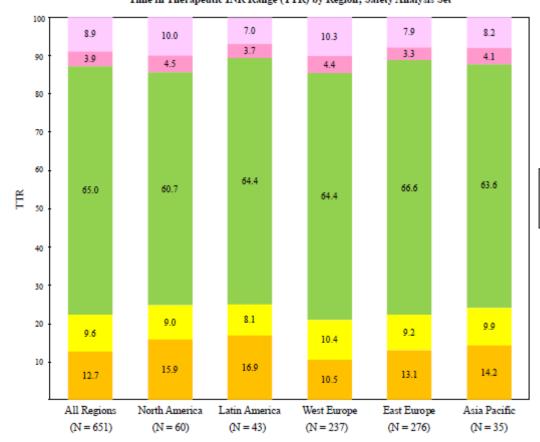
| Type of index event — no./total no. (%)∫ | Group 1 (N=709) | Group 2 (N=709) | Group 3 (N=706) |
|---|--------------------|--------------------|--------------------|
| NSTEMI | 130/701 (18.5) | 129/703 (18.3) | 123/691 (17.8) |
| STEMI | 86/701 (12.3) | 97/703 (13.8) | 74/691 (10.7) |
| Unstable angina | 145/701 (20.7) | 148/703 (21.1) | 164/691 (23.7) |
| Type of stent — no./total no. (%) | | | |
| Drug-eluting stent | 464/709 (65.4) | 471/705 (66.8) | 468/704 (66.5) |
| Bare-metal stent | 231/709 (32.6) | 220/705 (31.2) | 224/704 (31.8) |
| Drug-eluting and bare-metal stents | 14/709 (2.0) | 14/705 (2.0) | 12/704 (1.7) |
| Type of atrial fibrillation — no./total no. (%) |) | | |
| Persistent | 146/708 (20.6) | 146/709 (20.6) | 149/705 (21.1) |
| Permanent | 262/708 (37.0) | 238/709 (33.6) | 243/705 (34.5) |
| Paroxysmal | 300/708 (42.4) | 325/709 (45.8) | 313/705 (44.4) |
| CHA ₂ DS ₂ -VASc score — no. (%)¶ | | | |
| 0 | 11 /1 6\ | 10 (1.4) | 7 (1.0) |
| 3 | 有意な差は | はかかった | 44 (6.2) |
| 2 OHTIDIC | | WO13 210 | 96 (13.6) |
| 3 | 125 (17.6) | 122 (17.2) | 148 (21.0) |
| 4 | 138 (19.5) | 153 (21.6) | 174 (24.6) |
| 5 | 140 (19.7) | 163 (23.0) | 125 (17.7) |
| 6 | 93 (13.1) | 85 (12.0) | 91 (12.9) |
| 7 | 24 (3.4) | 18 (2.5) | 21 (3.0) |
| | | | |

Time in the therapeutic range

Figure S4

Percentage of time in therapeutic INR range (TTR) by region

Time in Therapeutic INR Range (TTR) by Region; Safety Analysis Set



INRが治療域2.0-3.0に あった期間は65.0%

INR ≥ 3.2 INR ≥ 3.0 to < 3.2 INR ≥ 2.0 to < 3.0 INR ≥ 1.8 to < 2.0 INR < 1.8

> 国や地域による 有意差なし

3群間での比較

Primary Safety End

Bleeding requiring medical attention

| Table 2. Quanturative Incidence of the Primary Safety End Point and Its Components, with Stratification According to Intended Duration of DAPT.* | | | | | | | | | | |
|--|------------|----------------------------------|----------------------------------|------------|--------------------------|---------|---------------------------|---------|--------------------------|-----------|
| Cohort and End Point | Group 1 | Group 2 | Groups 1 and 2 | Group 3 | Group 1 vs. Gr | | Group 2 vs. Gr | oup 3 | Groups 1 and 2 vs. | . Group 3 |
| | | No. of Participa (Kaplan–Meio | ints with Even er Event Rate) | | Hazard Ratio (95% CI) | P Value | Haz ard Ratio (95% CI) | PValue | Hazard Ratio (95% CI) | P Value |
| All participants — no. | 696 | 706 | 1402 | 697 | | | | | | |
| Clinically significant bleeding | 109 (16.8) | 117 (18.0) | 226 (17.4) | 167 (26.7) | 0.59 (0.47-0.76) | < 0.001 | 0.63 (0.50-0.80) | < 0.001 | 0.61 (0.50-0.75) | < 0.001 |
| Major bleeding | 14 (2.1) | 12 (1.9) | 26 (2.0) | 20 (3.3) | 0.66 (0.33-1.31) | 0.23 | 0.57 (0.28-1.16) | 0.11 | 0.61 (0.34-1.09) | 0.09 |
| Minor bleeding | 7 (1.1) | 7 (1.1) | 14 (1.1) | 13 (2.2) | 0.51 (0.20-1.28) | 0.14 | 0.50 (0.20-1.26) | 0.13 | 0.51 (0.24-1.08) | 0.07 |
| | | | | | | | | | | |

Group1・2はGroup3と比較して 有意に出血リスクが低い

139 (22.6)

102 (15.8) 195 (15.2)

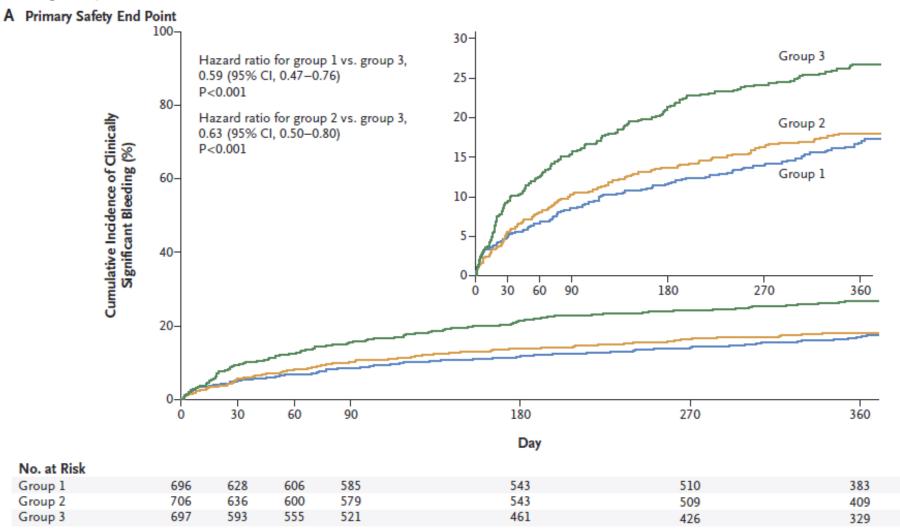
93 (14.6)

Bleeding Events according to Bleeding Classifications

| | Group 1 (N=696) | Group 2 (N=706) | Combined (N=1402) | Group 3 (N=697) | Group 1 vs. Group 3 Rivaroxaban plus P2Y ₁₂ Inhibitor vs. VKA plus DAPT p-value | Group 2 vs. Group 3 Rivaroxaban plus DAPT vs. VKA plus DAPT p-value | Combined vs. Group 3 p-value |
|---|--------------------|--------------------|----------------------|--------------------|--|--|------------------------------------|
| Total Fatal Bleeds | 2 (0.3) | 2 (0.3) | 4 (0.3) | 6 (0.9) | 0.288 | 0.176 | 0.092 |
| TIMI Classification | | | | | | | |
| Overall Clinically Significant Bleeding | 109 (15.7) | 117 (16.6) | 226 (16.1) | 167 (24.0) | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 |
| TIMI Major Bleeding | 14 (2.0) | 12 (1.7) | 26 (1.9) | 20 (2.9) | 0.300 | 0.142 | 0.135 |
| TIMI Minor Bleeding | 7 (1.0) | 7 (1.0) | 14 (1.0) | 13 (1.9) | 0.178 | 0.168 | 0.097 |
| Bleeding Requiring Medical Attention | 93 (13.4) | 102 (14.5) | 195 (13.9) | 139 (19.9) | 0.001 | 0.006 | < 0.001 |
| Insignificant Bleeding | 126 (18.1) | 152 (21.5) | 278 (19.8) | 167 (24.0) | 0.007 | 0.278 | 0.029 |
| ISTH Classification | | | | | | | |
| Major Bleeding | 27 (3.9) | 25 (3.5) | 52 (3.7) | 48 (6.9) | 0.013 | 0.005 | 0.001 |
| Hemoglobin Drop* | 21 (3.0) | 19 (2.7) | 40 (2.9) | 34 (4.9) | 0.075 | 0.032 | 0.018 |
| Transfusion† | 15 (2.2) | 13 (1.8) | 28 (2.0) | 15 (2.2) | 0.997 | 0.677 | 0.813 |
| Critical Organ Bleeding‡ | 6 (0.9) | 5 (0.7) | 11 (0.8) | 11 (1.6) | 0.224 | 0.125 | 0.093 |
| Death | 2 (0.3) | 2 (0.3) | 4 (0.3) | 5 (0.7) | 0.452 | 0.285 | 0.167 |
| Clinically Relevant Non-major Bleeding | 90 (12.9) | 97 (13.7) | 187 (13.3) | 130 (18.7) | 0.003 | 0.013 | 0.001 |
| Minimal Bleeding | 123 (17.7) | 151 (21.4) | 274 (19.5) | 163 (23.4) | 0.008 | 0.369 | 0.041 |
| GUSTO Classification | | | | | | | |
| Severe | 7 (1.0) | 10 (1.4) | 17 (1.2) | 20 (2.9) | 0.012 | 0.060 | 0.007 |
| Moderate | 13 (1.9) | 10 (1.4) | 23 (1.6) | 9 (1.3) | 0.388 | 0.839 | 0.539 |
| Mild | 193 (27.7) | 214 (30.3) | 407 (29.0) | 255 (36.6) | < 0.001 | 0.013 | < 0.001 |
| BARC Classification | | | | | | | |
| Type 0 | 9 (1.3) | 14 (2.0) | 23 (1.6) | 10 (1.4) | 0.820 | 0.428 | 0.721 |
| Type 1 | 125 (18.0) | 153 (21.7) | 278 (19.8) | 167 (24.0) | 0.006 | 0.307 | 0.029 |
| Type 2 | 92 (13.2) | 91 (12.9) | 183 (13.1) | 126 (18.1) | 0.013 | 0.007 | 0.002 |
| Type 3a | 8 (1.2) | 7 (1.0) | 15 (1.1) | 12 (1.7) | 0.369 | 0.237 | 0.212 |
| Type 3b | 13 (1.9) | 16 (2.3) | 29 (2.1) | 26 (3.7) | 0.035 | 0.108 | 0.025 |
| Type 3c | 2 (0.3) | 5 (0.7) | 7 (0.5) | 4 (0.6) | 0.687 | >0.999 | 0.760 |
| Type 4 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | - | - | - |
| Type 5a | 1 (0.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) | >0.999 | 0.497 | .554 |
| Type 5b | 1 (0.1) | 2 (0.3) | 3 (0.2) | 7 (1.0) | 0.070 | 0.106 | 0.019 |

Primary Safety End

Point



3群間での比較

Secondary Efficacy End

Table Cintulative Incidence of Secondary Efficacy End Points, with Stratification According to Intended Duration of DAPT.

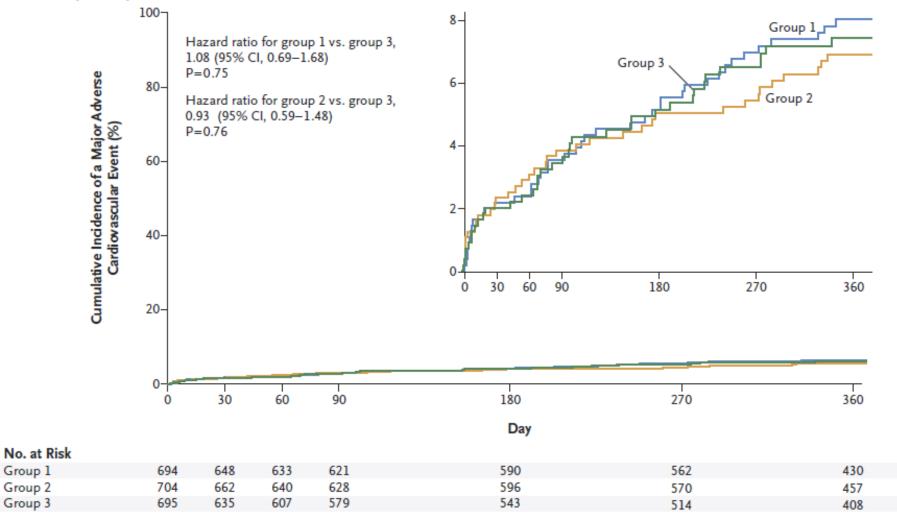
| Cohort and End Point | Group 1 | Group 2 | Group 3 | Group 1 vs. G | roup 3 | Group 2 vs. Gr | oup 3 |
|---|----------|--------------------------------|----------|--------------------------|---------|--------------------------|--------|
| | | articipants wi n–Meier Ever | | Hazard Ratio (95% CI) | P Value | Hazard Ratio (95% CI) | PValue |
| All participants — no. | 694 | 704 | 695 | | | | |
| Major adverse cardiovascular event | 41 (6.5) | 36 (5.6) | 36 (6.0) | 1.08 (0.69-1.68) | 0.75 | 0.93 (0.59-1.48) | 0.76 |
| Death from cardiovascular causes | 15 (2.4) | 14 (2.2) | 11 (1.9) | 1.29 (0.59-2.80) | 0.52 | 1.19 (0.54-2.62) | 0.66 |
| Myocardial infarction | 19 (3.0) | 17 (2.7) | 21 (3.5) | 0.86 (0.46-1.59) | 0.62 | 0.75 (0.40-1.42) | 0.37 |
| Stroke | 8 (1.3) | 10 (1.5) | 7 (1.2) | 1.07 (0.39-2.96) | 0.89 | 1.36 (0.52-3.58) | 0.53 |
| Stent thrombosis | 5 (0.8) | 6 (0.9) | 4 (0.7) | 1.20 (0.32-4.45) | 0.79 | 1.44 (0.40-5.09) | 0.57 |
| Major adverse cardiovascular event or stent thrombosis | 41 (6.5) | 36 (5.6) | 36 (6.0) | 1.08 (0.69–1.68) | 0.75 | 0.93 (0.59–1.48) | 0.76 |
| | | | | | | | |

心血管イベント抑制効果は同等

Secondary Efficacy End

Point

B Secondary Efficacy End Point



Group2・3 DAPT期間による比較 出血リスク

| | Group 2 (N=709) | Group 3 (N=706) | Group 2 vs. Group 3 |
|---|--------------------|--------------------|----------------------------------|
| Participants assigned to DAPT for 1 mo — no. | 108 | 113 | Hazard Ratio (95% CI) P Value |
| Clinically significant bleeding | 19 (19.4) | 27 (25.7) | 0.68 (0.38–1.23) 0.20 |
| Major bleeding | 1 (1.1) | 5 (5.0) | 0.19 (0.02–1.66) 0.10 |
| Minor bleeding | 1 (1.2) | 2 (2.0) | 0.48 (0.04–5.27) 0.54 |
| Bleeding requiring medical attention | 18 (18.4) | 21 (20.4) | 0.85 (0.45–1.59) 0.60 |
| Participants assigned to DAPT for 6 mo — no. | 248 | 243 | |
| Clinically significant bleeding | 39 (17.5) | 68 (31.2) | 0.51 (0.34-0.75) < 0.001 |
| Major bleeding | 7 (3.3) | 9 (4.4) | 0.74 (0.28–2.00) 0.56 |
| Minor bleeding | 1 (0.5) | 6 (2.9) | 0.16 (0.02–1.32) 0.05 |
| Bleeding requiring medical attention | 32 (14.5) | 56 (26.0) | 0.51 (0.33-0.79) 0.002 |
| Participants assigned to DAPT for 12 mo — no. | 350 | 341 | |
| Clinically significant bleeding | 59 (17.9) | 72 (23.9) | 0.74 (0.52–1.04) 0.08 |
| Major bleeding | 4 (1.3) | 6 (2.1) | 0.60 (0.17-2.14) 0.43 |
| Minor bleeding | 5 (1.5) | 5 (1.8) | 0.91 (0.26-3.14) 0.88 |
| Bleeding requiring medical attention | 52 (15.9) | 62 (20.9) | 0.75 (0.52-1.09) 0.13 |

6カ月継続群の比較で 出血リスクの軽減効果が認められた

Group2・3 DAPT期間による比較 心血管イベントリスク

| | Group 2 (N=704) | Group 3 (N=695) | Group 2 vs. Group | р3 |
|---|--------------------|--------------------|----------------------------|-------|
| Participants assigned to DAPT for 1 mo — no. | 108 | 112 | Hazard Ratio (95% CI) P | Value |
| Major adverse cardiovascular event | 6 (5.8) | 5 (5.2) | 1.17 (0.36-3.84) | 0.79 |
| Death from cardiovascular causes | 2 (2.1) | 2 (2.2) | 0.96 (0.13-6.80) | 0.97 |
| Myocardial infarction | 3 (2.9) | 1 (1.1) | 2.93 (0.30-28.16) | 0.33 |
| Stroke | 2 (1.9) | 3 (3.1) | 0.65 (0.11-3.91) | 0.64 |
| Stent thrombosis | 2 (1.9) | 1 (1.1) | 1.97 (0.18-21.74) | 0.57 |
| Major adverse cardiovascular event or stent thrombosis | 6 (5.9) | 5 (5.2) | 1.17 (0.36–3.84) | 0.79 |
| Participants assigned to DAPT for 6 mo — no. | 248 | 243 | | |
| Major adverse cardiovascular event | 16 (7.0) | 9 (4.3) | 1.72 (0.76–3.88) | 0.19 |
| Death from cardiovascular causes | 6 (2.8) | 4 (1.9) | 1.45 (0.41-5.12) | 0.57 |
| Myocardial infarction | 7 (3.0) | 6 (2.9) | 1.13 (0.38-3.37) | 0.82 |
| Stroke | 6 (2.7) | 0 | | 0.02 |
| Stent thrombosis | 4 (1.7) | 1 (0.4) | 3.91 (0.44-35.02) | 0.19 |
| Major adverse cardiovascular event or stent thrombosis | 16 (7.0) | 9(4.3) | 1.72 (0.76–3.40) | 0.19 |
| Participants assigned to DAPT for 12 mo — no. | 348 | 340 | | |
| Major adverse cardiovascular event | 14 (4.5) | 22 (7.4) | 0.57 (0.29-1.11) | 0.10 |
| Death from cardiovascular causes | 6 (1.9) | 5 (1.7) | 1.08 (0.33-3.55) | 0.89 |
| Myocardial infarction | 7 (2.3) | 14 (4.8) | 0.44 (0.18-1.10) | 0.07 |
| Stroke | 2 (0.6) | 4 (1.3) | 0.46 (0.08-2.51) | 0.36 |
| Stent thrombosis | 0 | 2 (0.8) | | 0.10 |
| Major adverse cardiovascular event or stent thrombosis | 14 (4.5) | 22 (7.4) | 0.57 (0.29–1.11) | 0.10 |

Group2・3 DAPT期間による比較 心血管イベントリスク

| | Group 2 (N=704) | Group 3 (N=695) | Group 2 vs. Gro | oup 3 |
|---|--------------------|--------------------|--------------------------|--------|
| Participants assigned to DAPT for 1 mo — no. | 108 | 112 | Hazard Ratio (95% CI) | PValue |
| Major adverse cardiovascular event | 6 (5.8) | 5 (5.2) | 1.17 (0.36-3.84) | 0.79 |
| Death from cardiovascular causes | 2 (2.1) | 2 (2.2) | 0.96 (0.13-6.80) | 0.97 |
| Myocardial infarction | 3 (2.9) | 1 (1.1) | 2.93 (0.30-28.16) | 0.33 |
| Stroke | 2 (1.9) | 3 (3.1) | 0.65 (0.11-3.91) | 0.64 |
| Stent thrombosis | 2 (1.9) | 1 (1.1) | 1.97 (0.18-21.74) | 0.57 |
| Major adverse cardiovascular event or stent thrombosis | 6 (5.9) | 5 (5.2) | 1.17 (0.36–3.84) | 0.79 |
| Participants assigned to DAPT for 6 mo — no. | 248 | 243 | | |
| Major adverse cardiovascular event | 16 (7.0) | 9 (4.3) | 1.72 (0.76-3.88) | 0.19 |
| Death from cardiovascular causes | 6 (2.8) | 4 (1.9) | 1.45 (0.41-5.12) | 0.57 |
| Myocardial infarction | 7 (3.0) | 6 (2.9) | 1.13 (0.38-3.37) | 0.82 |
| Stroke | 6 (2.7) | ^ | | 0.02 |
| Stent thro | 小血管イ | ベントは | 02) | 0.19 |
| Major adv | | | 0) | 0.19 |
| ste どの投与期 | 間のけ | 一段でもす | す意差なし │ | |
| Participan — UJJX J741. | | | 5751.— · 5 · 0 | |
| Major adverse cardiovascular event | 14 (4.5) | 22 (7.4) | 0.57 (0.29-1.11) | 0.10 |
| Death from cardiovascular causes | 6 (1.9) | 5 (1.7) | 1.08 (0.33-3.55) | 0.89 |
| Myocardial infarction | 7 (2.3) | 14 (4.8) | 0.44 (0.18-1.10) | 0.07 |
| Stroke | 2 (0.6) | 4 (1.3) | 0.46 (0.08-2.51) | 0.36 |
| Stent thrombosis | 0 | 2 (0.8) | | 0.10 |
| Major adverse cardiovascular event or stent thrombosis | 14 (4.5) | 22 (7.4) | 0.57 (0.29–1.11) | 0.10 |

結果のまとめ

- ステントを留置されたAf患者において、 rivaroxaban + P2Y₁₂阻害薬単剤12ヵ月投与 (15mg 1日1回) 超低用量 rivaroxaban +1,6,12カ月のDAPT併用 (2.5mg 1日2回) warfarin + 1,6,12カ月のDAPT併用(標準治療) に比べ、臨床的に重篤な出血リスクを 有意に抑制した
- MACE(主要な心血管イベント)発症率は 信頼区間は広いものの、同等であった

Discussion

Rivaroxabanの投与量

- ROCKET-AF trialで、非弁膜症性心房細動における rivaroxaban 20 mg 1日1回投与は、 脳梗塞、全身性塞栓症、致死的頭蓋内出血の発症率 においてwarfarinに非劣性であった
- 本試験で用いられたrivaroxaban 15mg 1日1回投与 は中等度の腎機能障害(CCr 30-49 ml/min)に対する 投与量とされ、正常腎機能での20mg投与と 効果・安全性ともに同等である

WOEST trialとの違い

- 本試験ではAf患者を対象としているが、 WOEST trial でAfを有するのは、いずれの群も 69%のみだった
- WOEST trialでは66%に1年間の3剤併用が 行われたのに対し、本試験では22%であった
- 短期間の3剤併用療法で、Rivaroxabanの 出血リスク減少を示すのは困難かもしれないが、 実臨床をより反映している結果といえる

低用量Rivaroxabanの有効性

- Af患者における脳卒中発症予防で、warfarinとの 非劣性が示されている投与量は、 Rivaroxaban 20mg 1日1回(ROCKET-AF trial)
- 通常用量としての15mg 1日1回は、日本を除いて 認可されていない
- 低用量を用いることで、脳卒中発症抑制効果が 保たれるかどうかは検討が必要

Limitation

パワー不足

- 有効性のエンドポイントで、優劣の差をつけるだけのパワーが不足している
- 標準的治療群でのMACE 発生率は6.0%
- warfarin群とRivaroxaban群で15%point、 αレベル0.05の差をつけるためのパワーを 90%と見積もると、有意差が生じるのに 必要なサンプル数は それぞれの群で13598名、合計40794名

低用量Rivaroxabanの有効性

 超低用量 rivaroxaban 2.5mg 1日2回 + DAPTは、 ACS患者での心血管イベント抑制効果が示されているが(ATLAS ACS2 TIMI 51trial)、

低用量 rivaroxaban 15mg 1日1回 での ACSあるいはAfマネージメントに関する有効性 は証明されていない

その他

6か月間のDAPT投与における脳梗塞の発症率でrivaroxaban群とwarfarin群間に有意差がみとめられたが、パワー不足である以上、type I エラーや偶然で説明されるかもしれない。

12か月間のDAPT投与における心筋梗塞の 発症率においても同様と考える

私 見

- Rivaroxabanを用いた本試験のプロトコルは 実臨床で用いられている用量と異なる
- 本試験のMACEに対する有効性において、
 Rivaroxaban群のwarfarinとの非劣性が示された訳ではなく、臨床応用には時期尚早
- AfおよびACS二次予防に関する抗凝固薬・ 抗血小板薬の組み合わせは無数にあり、今後の研究 が期待される
- <u>NOAC+抗血小板1剤</u> VS <u>warfarin+抗血小板1剤</u> の比較が知りたい