

טיפול נוגד קרישה לאחר השתלת DES

צחי חדד

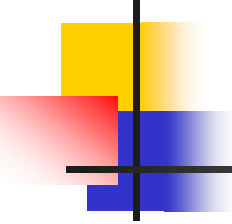
הפקולטה לרפואה, אוני' ת"א, שנה ו'

פנימית ב' תל-השומר

ORIGINAL ARTICLE

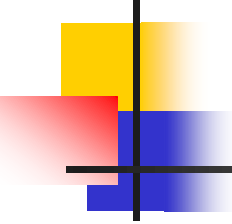
Duration of Dual Antiplatelet Therapy after Implantation of Drug-Eluting Stents

Seung-Jung Park, M.D., Duk-Woo Park, M.D., Young-Hak Kim, M.D.,
Soo-Jin Kang, M.D., Seung-Whan Lee, M.D., Cheol Whan Lee, M.D.,
Ki-Hoon Han, M.D., Seong-Wook Park, M.D., Sung-Cheol Yun, Ph.D.,
Sang-Gon Lee, M.D., Seung-Woon Rha, M.D., In-Whan Seong, M.D.,
Myung-Ho Jeong, M.D., Seung-Ho Hur, M.D., Nae-Hee Lee, M.D.,
Junghan Yoon, M.D., Joo-Young Yang, M.D., Bong-Ki Lee, M.D.,
Young-Jin Choi, M.D., Wook-Sung Chung, M.D., Do-Sun Lim, M.D.,
Sang-Sig Cheong, M.D., Kee-Sik Kim, M.D., Jei Keon Chae, M.D.,
Deuk-Young Nah, M.D., Doo-Soo Jeon, M.D., Ki Bae Seung, M.D.,
Jae-Sik Jang, M.D., Hun Sik Park, M.D., and Keun Lee, M.D.*



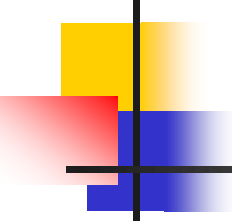
DES

- נמצאים בשימוש מאז 2004
- משתמשים בעיקר ב-sirolimus וב-paclitaxel
- ע"פ סדרות שונות – מורידים את שיעור ה- Target lesion revascularization
- חיסרון עיקרי – Late stent thrombosis
- הטיפול המקובל כיום – Dual antiplatelet therapy לפחות 12 חודשים לאחר הצנתור
- אין די מחקרים לגבי משך הזמן האופטימלי של טיפול זה



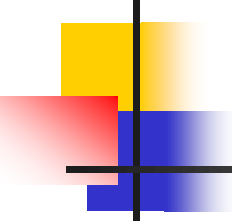
רקע בספרות

- מספר מחקרים הוכיחו עליה בהיארעות של MI ומוות בקרב מושתלי DES שהפסיקו טיפול בפלויקס 6 ואף 12 חודשים לאחר הצנתור
- מצד שני, מחקרים אחרים הראו כי טיפול בפלויקס מעבר ל-6 או 12 חודשים לאחר השתלת הסטנט אינו מוריד את הסיכון לסטנט תרומבוזיס, ואף תומכים בכך שהפסקת הטיפול לאחר שנה משפרת את שיעור הסיכון/תועלת של הטיפול.
- מחקרים אלו לוקים בחוסר הקצאה רנדומלית של קבוצות, הטיית בחירה, גודל מדגם קטן ותקופות מעקב קצרות.



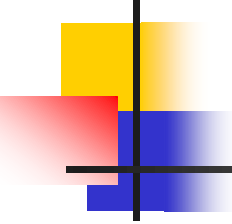
שיטות המחקר

- מיזוג של שני מחקרים כמעט זהים הוכללו:
- אנשים שעברו השתלת DES לפני 12 חודשים לפחות
- ללא סיבוכים קרדיווסקולרים משמעותיים בשנה זו
- מטופלים בטיפול הכפול בעת ההכללה לא הוכללו:
- בעלי קונטרא-אינדיקציה לטיפול נוגד טסיות
- בעלי אינדיקציות אחרות לטיפול ממושך בקלופידוגרל
- בעלי תוחלת חיים של פחות משנה מסיבה שאינה לבבית



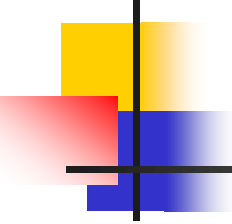
שיטות המחקר

- הקצאה רנדומלית לטיפול משולב או באספירין בלבד
- ריבוד ע"פ סוג התרופה בסטנט
- המחקרים בוצעו ללא סמיות
- המטופלים קיבלו גם את שאר הטיפול התרופתי הקבוע שלהם
- מעקב בכל 6 חודשים
- Primary end point – היארעות של MI או מוות מסיבה לבבית



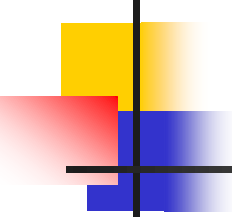
סטטיסטיקה

- בהסתמך על ידע קודם בספרות, אחוז ה-primary end point המשוער בטיפול באספירין בלבד הוא 5% לשנתיים
- ע"פ מספר זה, חושב כי יש צורך בגודל מדגם של לפחות 1812 נבדקים כדי להוכיח ירידה של 50% ב-RR
- כל הנתונים ע"פ עיקרון intention to treat
- השוואת קבוצות ע"פ מבחן t או לפי chi-square
- שיעור היארעות מצטבר ע"פ Kaplan-Meier
- Hazard ratio לפי מודל Cox
- ניטרול שונות בין שני המחקרים שמוזגו ע"י Cox regression



אוכלוסיית המחקר

- הוכללו 2701 משתתפים בין יולי 2007 לבין ספטמבר 2008
- מתוכם, 1357 טופלו בטיפול המשולב, ו-1344 טופלו באספירין בלבד
- 90% הצטרפו בין 12 ל-18 חודשים מהפעולה הראשונית
- חציון תקופת המעקב – 19.2 חודשים (33.2 חודשים אחרי הפעולה ההתחלתית)
- אחוזי היענות גבוהים יחסית לטיפול
- פיזור אחיד יחסית בין הקבוצות מבחינת גורמי סיכון



תוצאות

- שיעור היארעות מצטבר של primary end point לאחר שנתיים – 1.8% בקבוצת הטיפול המשולב לעומת 1.2% בקבוצת האספירין
- **תוצאה זו אינה מובהקת מבחינה סטטיסטית**
(CI 0.80-3.36, $P_v=0.17$)
- ללא הבדל מובהק בין הקבוצות גם ב-secondary end points
- עליה לא מובהקת בסיכון משולב של MI, שבץ או מוות מכל סיבה שהיא בקבוצת הטיפול הכפול
(3.2% בקבוצה זו לעומת 1.8% בקבוצת האספירין, CI 0.99-3.00)

Table 3. Outcome Rates at 12 Months and 24 Months, According to Treatment Group.^a

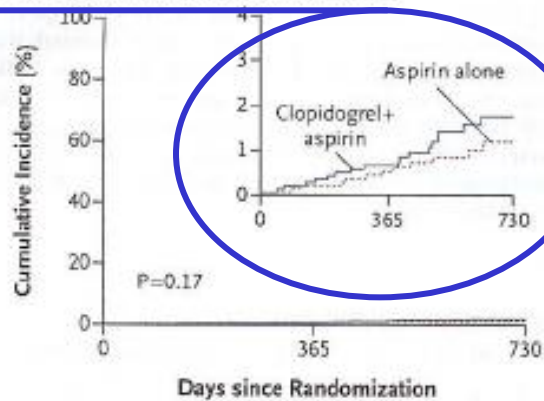
Outcome	Total No. of Events		Cumulative Event Rate at 12 Mo		Cumulative Event Rate at 24 Mo		Hazard Ratio (95% CI) [†]	P Value
	Clopidogrel + Aspirin	Aspirin Alone	Clopidogrel + Aspirin	Aspirin Alone	Clopidogrel + Aspirin	Aspirin Alone		
Primary end point: MI or death from cardiac causes	20	12	0.7	0.5	1.8	1.2	1.65 (0.80–3.36)	0.17
Secondary end points								
Death from any cause	20	13	0.5	0.5	1.6	1.4	1.52 (0.75–3.50)	0.24
MI	10	7	0.4	0.3	0.8	0.7	1.41 (0.54–3.71)	0.49
Stroke	9	4	0.3	0.3	1.0	0.3	2.22 (0.68–7.20)	0.19
Stent thrombosis, definite	5	4	0.2	0.1	0.4	0.4	1.23 (0.33–4.58)	0.76
Repeat revascularization	36	26	1.7	1.1	3.1	2.4	1.37 (0.83–2.27)	0.22
MI or death from any cause	27	17	0.8	0.8	2.3	1.7	1.57 (0.85–2.88)	0.15
MI, stroke, or death from any cause	35	20	1.1	1.1	3.2	1.8	1.73 (0.99–3.00)	0.05
MI, stroke, or death from cardiac causes	28	15	1.0	0.8	2.7	1.3	1.84 (0.99–3.45)	0.06
Major bleeding, according to TIMI criteria‡	3	1	0.2	0.1	0.2	0.1	2.96 (0.31–28.46)	0.35

^a For the total number of events for each type of end point, first events only are counted. Cumulative rates of events are based on Kaplan-Meier estimates. All deaths were considered to be from cardiac causes unless an unequivocal noncardiac cause could be established. MI denotes myocardial infarction.

[†] Hazard ratios are for the dual-therapy group as compared with the aspirin-alone group.

[‡] Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) major bleeding refers to adjudicated events in accordance with previously used TIMI criteria.¹⁸

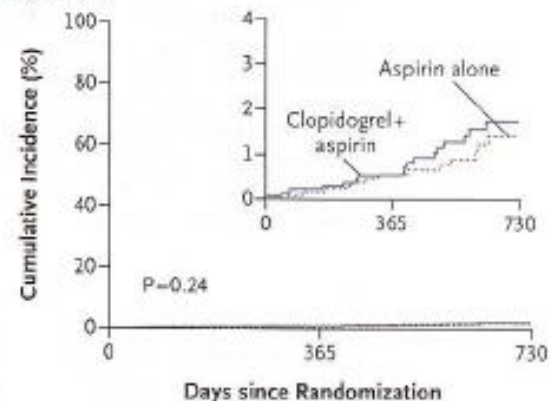
A Primary End Point: MI or Death from Cardiac Causes



No. at Risk

Clopidogrel+aspirin	1357	1122	299
Aspirin alone	1344	1100	301

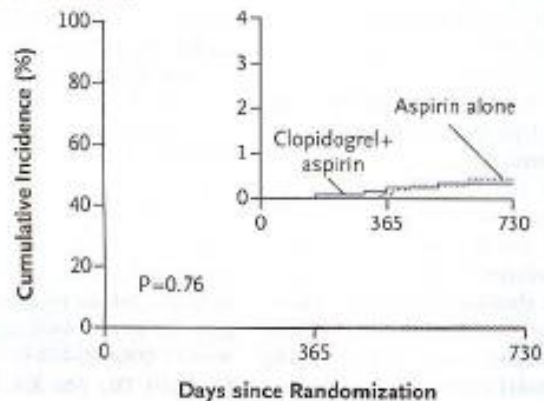
B Death from Any Cause



No. at Risk

Clopidogrel+aspirin	1357	1125	302
Aspirin alone	1344	1103	303

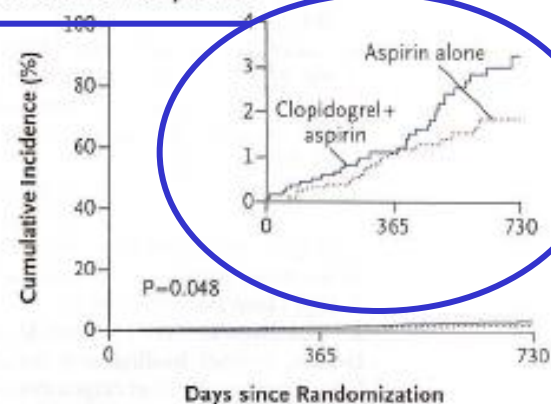
C Definite Stent Thrombosis



No. at Risk

Clopidogrel+aspirin	1357	1124	301
Aspirin alone	1344	1102	303

D MI, Stroke, or Death from Any Cause

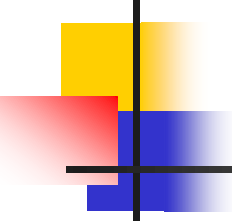


No. at Risk

Clopidogrel+aspirin	1357	1119	295
Aspirin alone	1344	1097	300

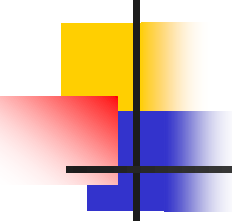
Figure 1. Cumulative Incidence of the Primary End Point and Selected Secondary End Points, According to Treatment Group.

Cumulative-incidence curves are shown for the primary end point of myocardial infarction (MI) or death from cardiac causes (Panel A), death from any cause (Panel B), definite stent thrombosis (Panel C), and the secondary composite end point of death from any cause, MI, or stroke (Panel D). P values were calculated with the use of the log-rank test.



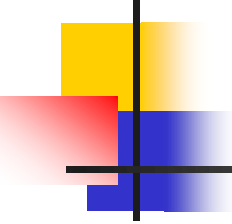
חסרונות

- המחקר נערך ללא סמיות
- שיעור נמוך מהמצופה של primary end point
- חוסר-תאימות בין המטופלים לגבי משך ורציפות הטיפול
- לא נבדקו הדורות החדשים של DES



יתרונות

- גודל מדגם גדול יחסית
- תקופת מעקב ממושכת (עד שנתיים)
- אחידות בין הקבוצות מבחינת התפלגות גורמי סיכון וגורמים נוספים



מסקנות / Take home message

- אין כל הוכחה ליתרון טיפול משולב בפלויקס+אספירין על פני אספירין בלבד במניעה של מוות או MI, מעבר ל-12 חודשים לאחר צנתור עם השתלת DES
- מצד שני, אין כל הוכחה גם לכך שניתן להפסיק טיפול זה בבטחה לפני תום 12 חודשים
- יש צורך במחקרים קליניים גדולים יותר (DAPT)
- חזרנו לנקודת ההתחלה...

