

J Hospital Network

心房細動＋安定冠動脈疾患 の抗血栓治療

-AFIRE trial-

作成：亀田総合病院 総合内科 S1 小田 修宏

監修：同 総合内科/感染症科 伴 浩和

症例 76歳男性 主訴:黒色便

現病歴：来院数日前から黒い便がではじめた。

その後心窩部に違和感を自覚した。

既往歴：心房細動(5年前)、急性心筋梗塞(2年前)

#7にPCI DES留置、糖尿病、高血圧

内服：リバーロキサバン15mg, アスピリン100mg,

ランソプラゾール30mg, メトホルミン1000mg,

カルベジロール10mg, ロサルタン25mg, ロスバスタチン5mg

初診時検査所見

末梢血液検査

WBC	14,600 / μ l
RBC	266万/ μ l
Hb	9.8 g/dl
Hct	28.8%
Plt	27.4 万 / μ l

凝固検査

PT-INR	1.27
APTT	27 sec

生化学検査

T-P	4.0 g/dl
Na	138 mEq/l
K	4.0 mEq/l
T-Bil	0.6 mg/dl
AST	32 U/l
LDH	166 U/l
ALP	118 U/l
Cre	0.91 mg/dl
BUN	39 mg/dl

入院経過

- 第1病日に緊急内視鏡を施行した
- 活動性出血を伴う胃潰瘍を認め、内視鏡的に止血を行った
- 第2病日に再出血のないことを内視鏡で確認した

Clinical Question

- 心房細動と安定冠動脈疾患の患者で出血リスクがある場合に、単剤で抗血栓療法を行う事は可能だろうか？
Atrial Fibrillation: AF Coronary Artery Disease: CAD

EBMの実践

Step1. 疑問の定式化

Step2. 論文の検索

Step3. 論文の批判的吟味

Step4. 症例への適応

Step5. 1-4の見直し

Step1. 疑問の定式化

P : AF+安定CAD 患者

I : 抗凝固薬 or 抗血小板薬

C : 抗凝固薬 and 抗血小板薬

O : 予後に差がないか

「治療」に関する疑問

EBMの実践

Step1. 疑問の定式化

Step2. 論文の検索

Step3. 論文の批判的吟味

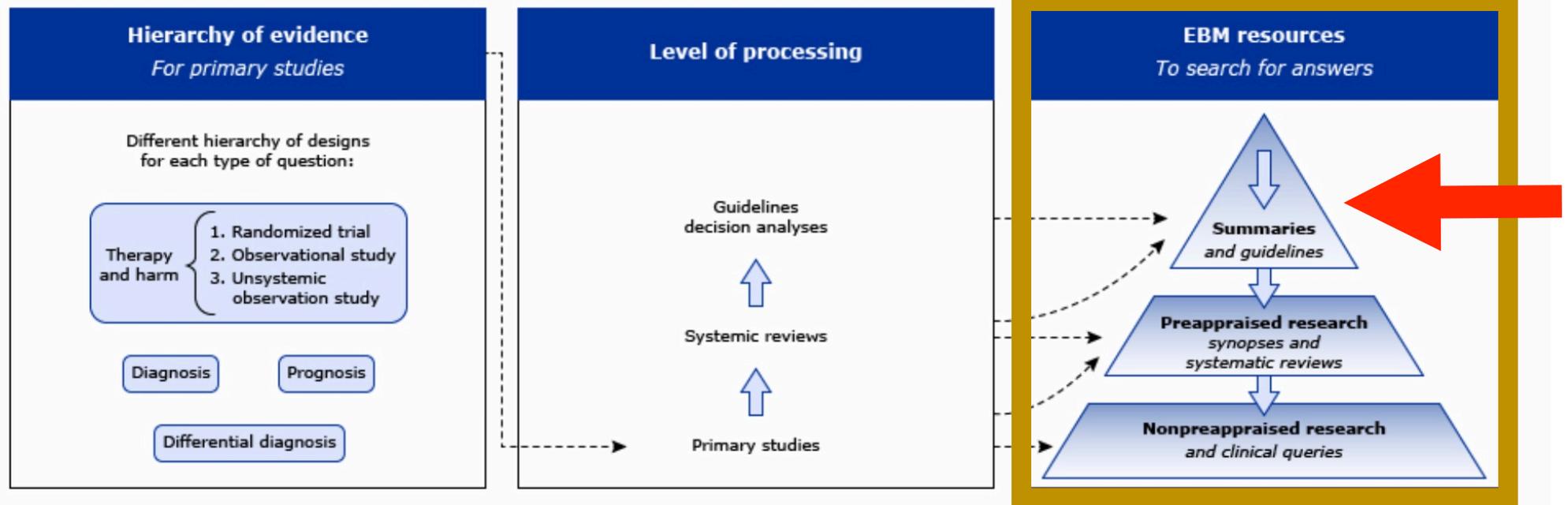
Step4. 症例への適応

Step5. 1-4の見直し

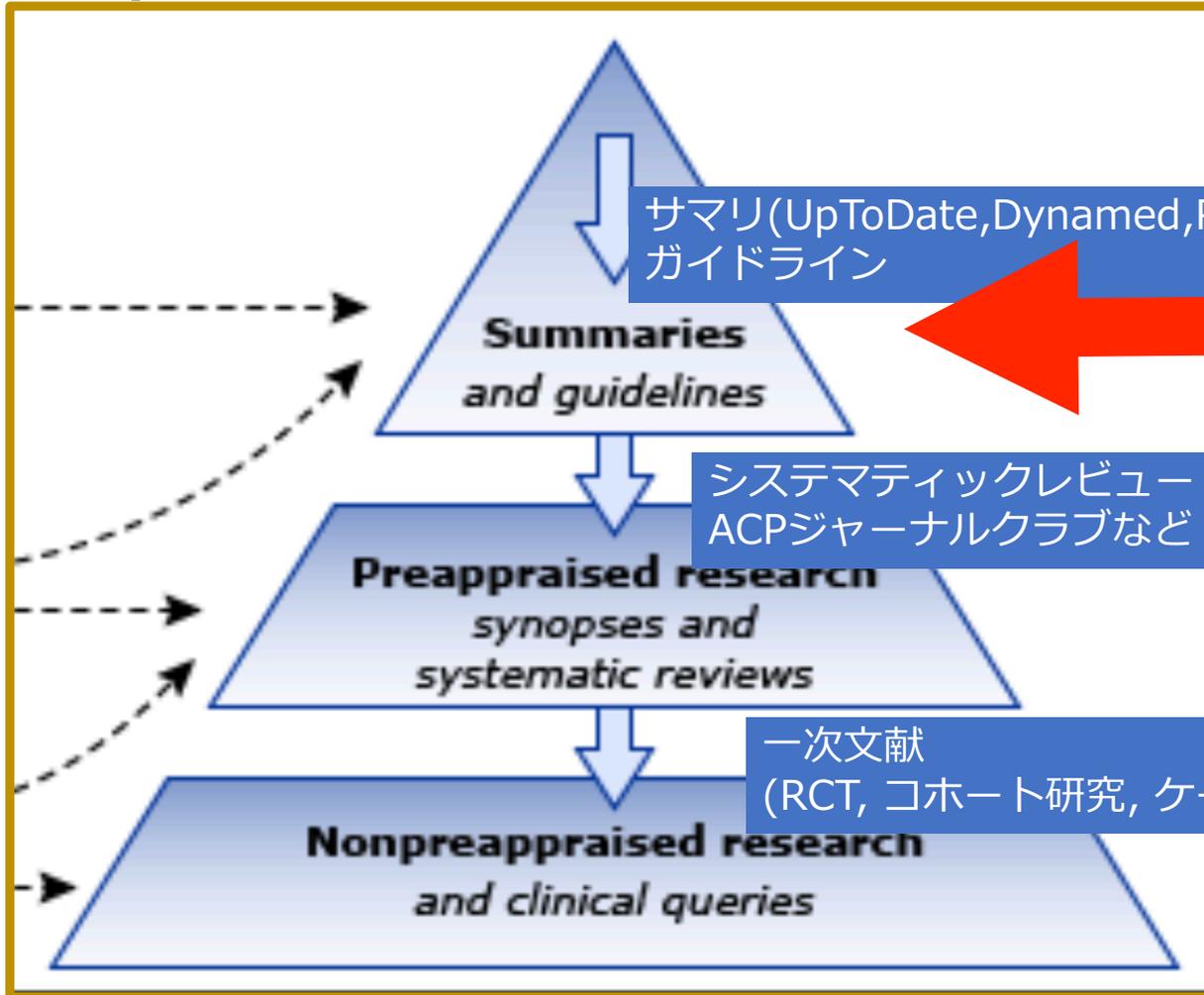
Step2.論文の検索

- **EBM resourcesのピラミッド**に則って検索

From evidence to evidence-based resources



Step2.論文の検索- ①ガイドライン・サマリ



サマリ(UpToDate,Dynamed,Review,教科書.etc)
ガイドライン

**Summaries
and guidelines**

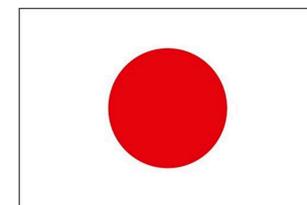
システマティックレビュー
ACPジャーナルクラブなど

**Preappraised research
synopses and
systematic reviews**

一次文献
(RCT, コホート研究, ケースシリーズ.etc)

**Nonpreappraised research
and clinical queries**

① 現行のガイドライン
やサマリーを確認



日本のガイドラインでは . . .

- 日本では

	推奨 クラス	エビデンス レベル
出血リスクが高い心房細動を合併するPCI施行患者に対して、抗凝固薬とDAPTの3剤併用療法の長期継続はすべきではない ^{306, 527, 528, 928)}	III Harm	B

急性冠症候群ガイドライン（2018年改訂版） 日本循環器学会

「出血リスクが高い心房細動を合併するACS患者ではステント留置術直後からDOACに加えて少なくとも12ヶ月間のクロピドグレル併用が推奨」

DOAC = NOAC : Novel Oral AntiCoagulants

しかし、**12ヶ月以降の抗血栓薬については言及なし**



欧米のガイドラインでは . . .

• AF合併の安定CAD患者

12ヶ月以降はNOAC単剤での管理を推奨

ESC/EACTS · AHA

Eur Heart J 2019;40:87-165
Circulation 2018;138:527-36

ただし、推奨の根拠は非ランダム化大規模コホート研究

欧米のガイドラインの根拠

Antiplatelet Therapy for Stable Coronary Artery Disease in
Atrial Fibrillation Patients Taking an Oral Anticoagulant
A Nationwide Cohort Study

Morten Lamberts, MD, PhD; Gunnar H. Gislason, MD, PhD; Gregory Y.H. Lip, MD;
Jens Flensted Lassen, MD, PhD; Jonas Bjerring Olesen, MD, PhD; Anders P. Mikkelsen, MB;
Rikke Sørensen, MD, PhD; Lars Køber, MD, DMSc; Christian Torp-Pedersen, MD, DMSc;
Morten Lock Hansen, MD, PhD

2002-2011年にオランダで行われたコホート Circ J 2014; 129:1577-85.

P : AF合併の安定CAD患者

E : ワーファリン

C : ワーファリン+抗血栓薬

O : 心筋梗塞の発生、死亡率、出血リスク

結果 :

・ 心筋梗塞の発生、冠動脈疾患関連死 :
有意差なし

[HR1.12 95%CI:0.94-1.34/HR1.53 95%CI:0.93-2.52]

・ 出血は併用群で有意に増加

[HR1.50 95%CI:1.23-1.82/HR1.84 95%CI:1.13-3.06]

Limitation

- ・ RCTではないため未知の交絡を除外できていない
- ・ サンプルサイズカルキュレーションの記載がなくβエラーの可能性も否定できない

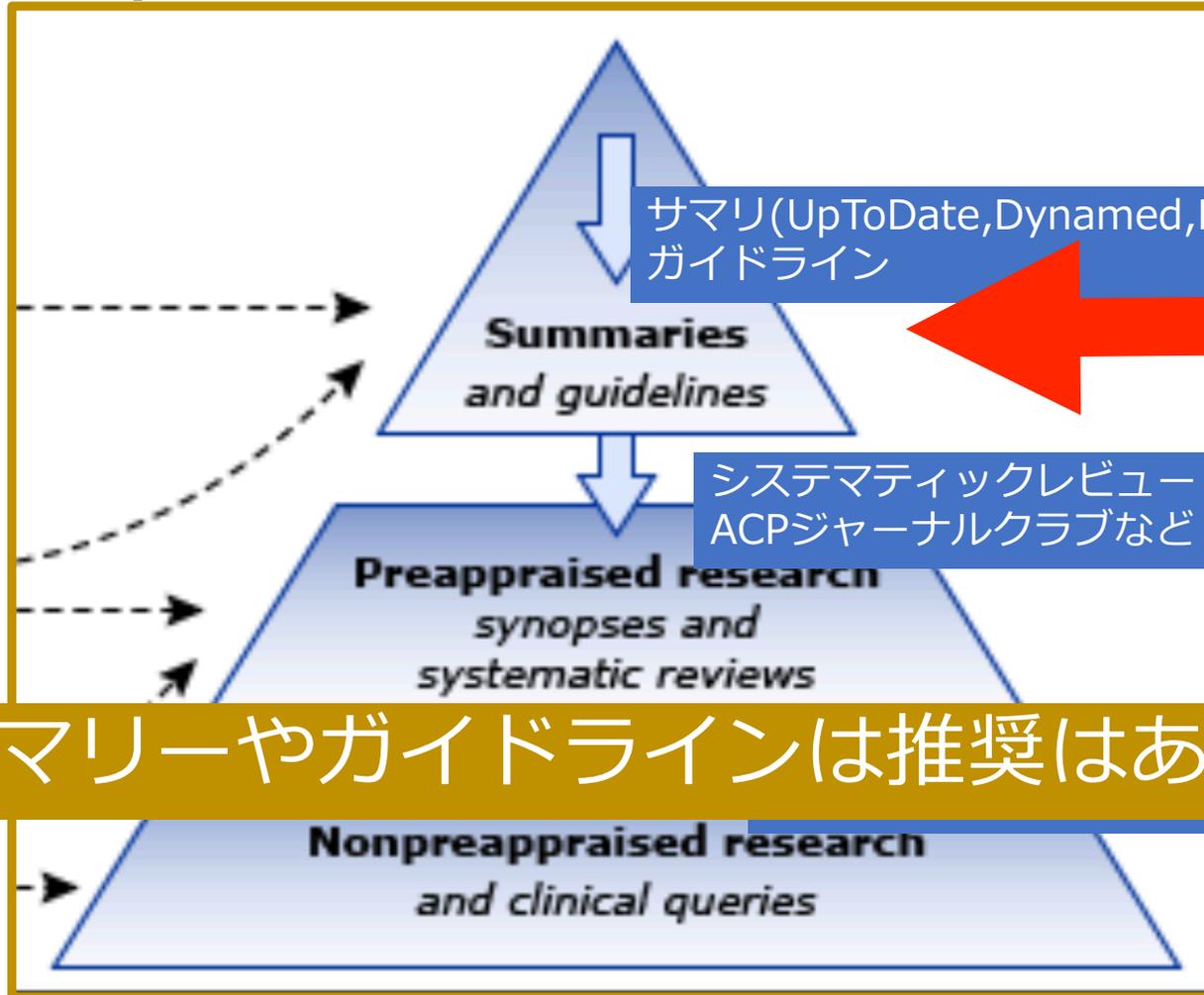
Up To Dateでは . . .

Coronary artery disease patients requiring combined anticoagulant and antiplatelet therapy After 12 months

- NOAC単剤 or NOAC+抗血小板薬はともにリーズナブル
- さらなるエビデンスが待たれる

we think that either NOAC monotherapy or NOAC plus a single antiplatelet agent (either aspirin or clopidogrel) is a reasonable strategy after one year. We would like to see additional evidence to support the use of NOAC monotherapy before we make a broad recommendation for its use. (2019/12/26最終確認)

Step2.論文の検索- ①サマリ・ガイドライン



サマリ(UpToDate,Dynamed,Review,教科書.etc)
ガイドライン

Summaries
and guidelines

システマティックレビュー
ACPジャーナルクラブなど

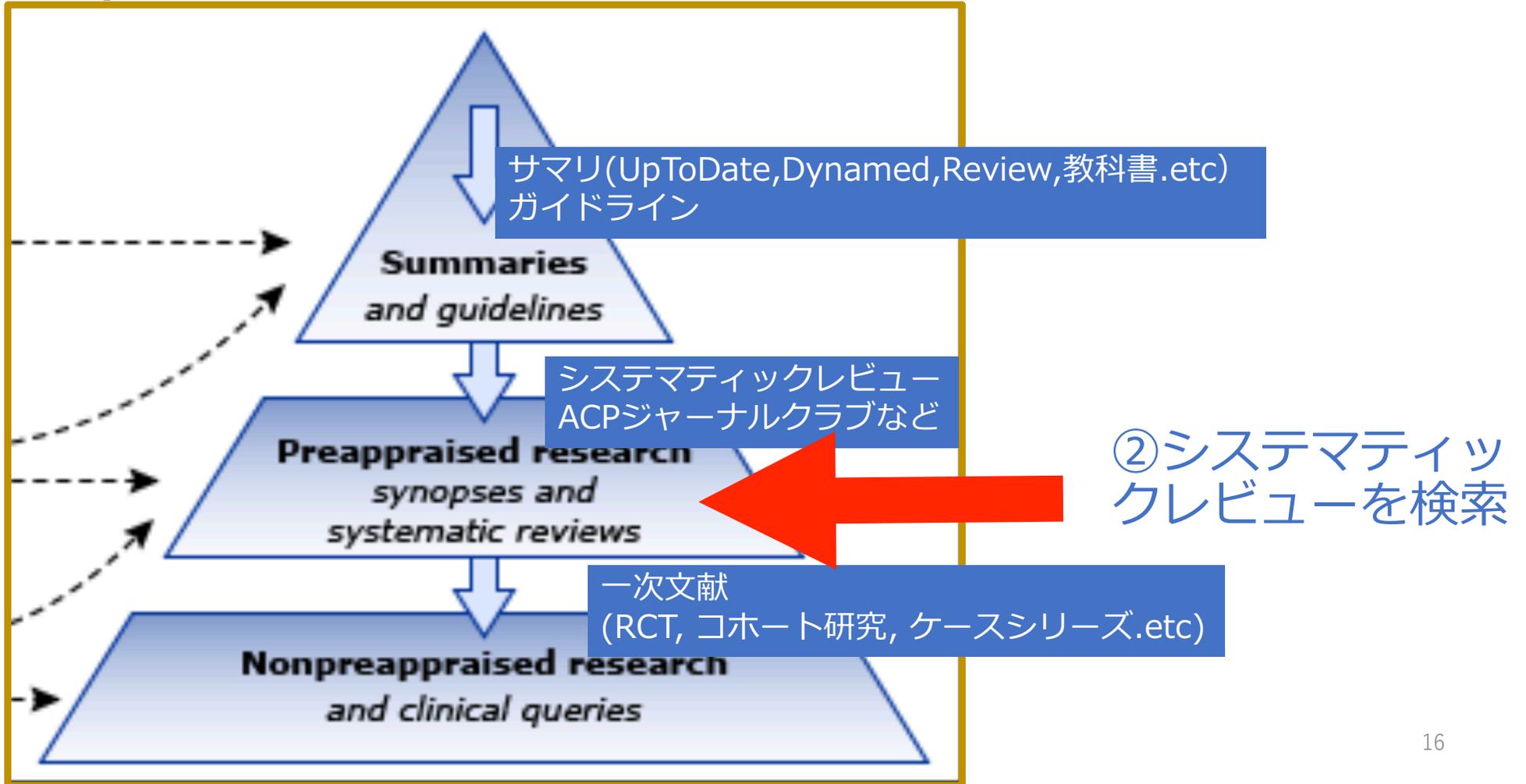
Preappraised research
synopses and
systematic reviews

Nonpreappraised research
and clinical queries

① 現行のガイドライン
やサマリーを確認

サマリーやガイドラインは推奨はあるが、根拠が弱い

Step2.論文の検索 ②システマティックレビュー



Meta-Analysis of Oral Anticoagulant Monotherapy as an Antithrombotic Strategy in Patients With Stable Coronary Artery Disease and Nonvalvular Atrial Fibrillation

Am J Cardiol. 2019 ;124(6):879-885.

- 韓国から出た、4つのレジストリー研究・2つの前向きコホート・1つのRCTをmeta analyzeした研究

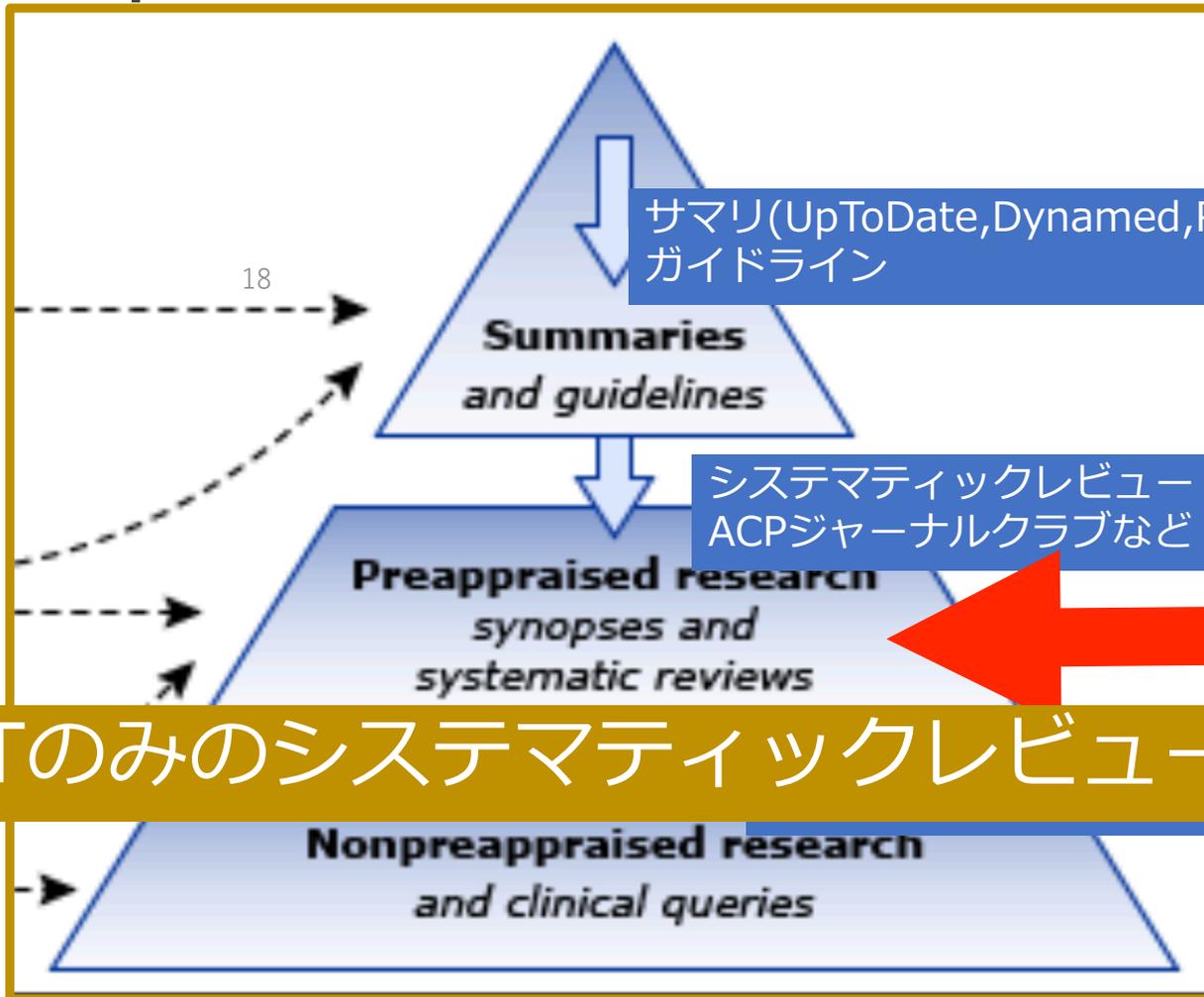
P: AF合併の安定CAD患者、I/E : OAC+抗血小板薬、C : OAC群、O : 心血管イベント
結果:

- 統計学的優位差はなし[HR=1.09; 95%CI:0.92-1.29]
- **主要出血イベントに関しては統計学的有意差を持って減少した**
[HR=1.61; 95%CI:1.38-1.87]

Limitation

- 7つのうち6つが観察研究
- **交絡因子の影響は否定できない**

Step2.論文の検索



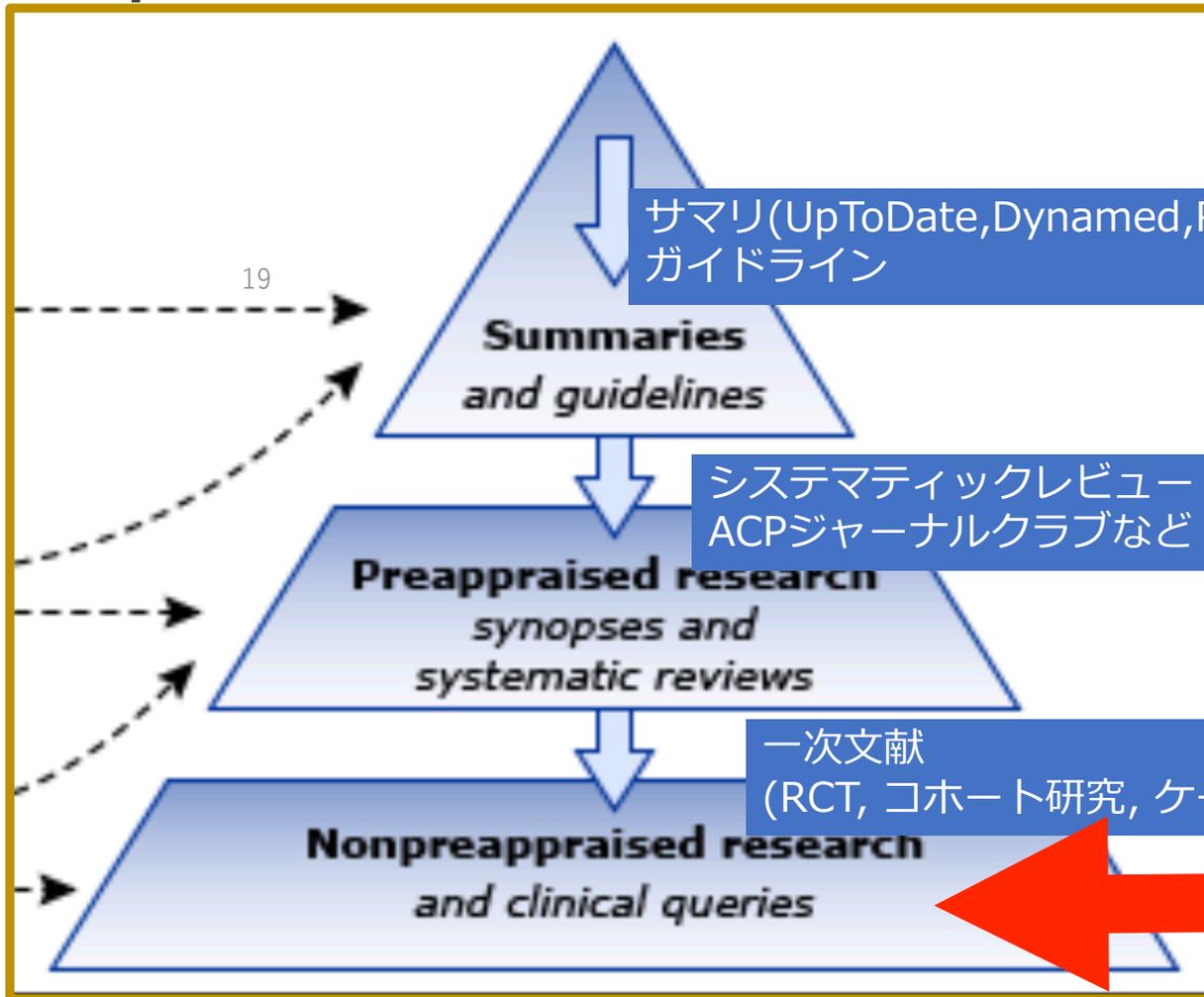
サマリ(UpToDate,Dynamed,Review,教科書.etc)
ガイドライン

システマティックレビュー
ACPジャーナルクラブなど

システマティック
レビューを検索

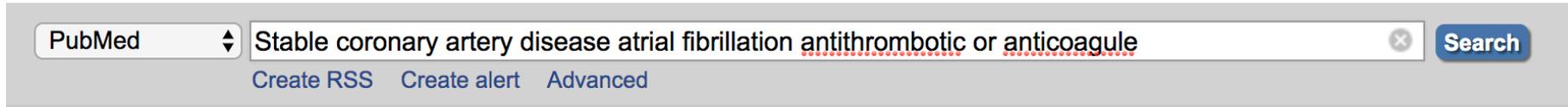
RCTのみのシステマティックレビュー・メタアナはなし

Step2.論文の検索- ③一次文献



③現状のRCTでの
エビデンスは？

RCTのエビデンスないか？



• Pubmed 「Stable coronary artery disease atrial fibrillation antithrombotic or anticoagule」で検索

→14件HIT

→“randomized controlled trial”でソート

→3件HIT : OAC-ALONEとAFIRE (1件は急性期のtrial)

Circulation

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Open-Label Randomized Trial Comparing Oral Anticoagulation With and Without Single Antiplatelet Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Stable Coronary Artery Disease Beyond 1 Year After Coronary Stent Implantation

OAC-ALONE Study

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

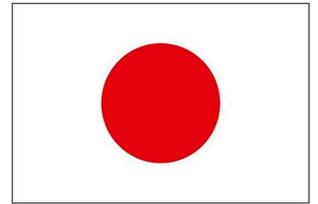
Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation with Stable Coronary Disease

Satoshi Yasuda, M.D., Ph.D., Koichi Kaikita, M.D., Ph.D., Masaharu Akao, M.D., Ph.D., Junya Ako, M.D., Ph.D., Tetsuya Matoba, M.D., Ph.D., Masato Nakamura, M.D., Ph.D., Katsumi Miyauchi, M.D., Ph.D., Nobuhisa Hagiwara, M.D., Ph.D., Kazuo Kimura, M.D., Ph.D., Atsushi Hirayama, M.D., Ph.D., Kunihiko Matsui, M.D., M.P.H., and Hisao Ogawa, M.D., Ph.D., for the AFIRE Investigators*

20

OAC-ALONE試験

世界初のRCT



- P : OAC + 抗血小板薬内服のAF合併安定CAD患者
- I : OAC単剤群(ワーファリンが3/4, NOACが1/4)
- C : OAC + 抗血小板薬群
- O : 主要アウトカム(全死亡 + 心筋梗塞 + 脳卒中 + 全身塞栓症の複合アウトカム)

結果 :

- 主に医師がステント留置した患者の抗血小板薬中断に抵抗があった、という理由でデザイン通りにenrollできずに早期に登録が中止された
- 検出力不足で主要アウトカムの非劣勢に関しては結論付けることはできず
 - [主要アウトカム : HR1.16 95%CI:0.79-1.72 非劣勢マージン1.5]
 - 主要アウトカム + 主要出血イベント → 非劣勢 [HR0.99 95%CI:0.71-1.39]

Limitation

- 主要アウトカムの統計学的非劣勢を示せなかった
- **βエラーの可能性は否定できない**

- 現時点では決定的な根拠
はなさそう . . .
もう一つのAFIREでは？

Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation with
Stable Coronary Disease

N Engl J Med. 2019 Dec 19;381(25):2481

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Antithrombotic Therapy for Atrial
Fibrillation with Stable Coronary Disease

Satoshi Yasuda, M.D., Ph.D., Koichi Kaikita, M.D., Ph.D.,
Masaharu Akao, M.D., Ph.D., Junya Ako, M.D., Ph.D., Tetsuya Matoba, M.D., Ph.D.,
Masato Nakamura, M.D., Ph.D., Katsumi Miyauchi, M.D., Ph.D.,
Nobuhisa Hagiwara, M.D., Ph.D., Kazuo Kimura, M.D., Ph.D.,
Atsushi Hirayama, M.D., Ph.D., Kunihiko Matsui, M.D., M.P.H.,
and Hisao Ogawa, M.D., Ph.D., for the AFIRE Investigators*

EBMの実践

Step1. 疑問の定式化

Step2. 論文の検索

Step3. 論文の批判的吟味

Step4. 症例への適応

Step5. 1-4の見直し

Back ground①

NOACは安全に使用できる塞栓予防薬

- AFは脳卒中のリスクを5倍
- 脳卒中の原因の25%はAFによる
Harison's Principles of Internal Medicine 20th p1746
- アスピリンはAF患者における脳卒中予防効果は乏しく、VKAは有効である Ann Intern Med 2003;139:1018-33.
- NOACはVKAに比較し同等以上の脳卒中予防効果を有しながら出血イベントを減らす
vitamin K antagonist : VKA
N Engl J Med 2011;15;365:981-92, N Engl J Med 2009;361:1139-1151 , N Engl J Med 2011;365:883-91.

Back ground②

ただ・・・できるだけ出血リスクとなる 抗血小板薬や抗凝固薬を少なくしたい

- 本邦ではAFとACSの合併患者は5-10%程度存在している
Circ J 2013;77:934-43. Circ J 2011;75:1328-33. J Cardiol 2011;58:116-23.
- 抗凝固薬と抗血小板薬のcombination therapyは抗凝固薬と比較し2倍程度
出血リスクが増加する Circ J 2019;139:775-86.
- 日本人は欧米人と比較し心筋梗塞が少なく、心原性脳梗塞の発生に関しても
少ない。また、NOAC・VKA使用中の出血イベントも多い
J Atheroscler Thromb 2007 ;14(6):278-86, Circ J 2015;79: 432-8. Clin Cardiol 2017; 40(2): 126-131.

Back ground③

急性期は

NOAC or VKA+DAPT → **NOAC + P2Y12阻害薬**へ

P : 急性期のAF合併ACS患者において

• **PIONEER AF-PCI試験・RE-DUAL PCI試験** → **NOAC + 抗血小板薬** > **VKA + DAPT**

N Engl J Med 2016;375:2423-34. N Engl J Med 2017;377:1513-24.

I : **NOAC + 抗血小板薬**

C : **VKA + DAPT**

- ① 出血イベントの減少
- ② 血栓イベントの非劣勢

O : Co-primary outcome: ① 出血イベント & ② 血栓塞栓イベント

N Engl J Med 2019;380:1509-24

• **AUGSTUS試験** → **アピキサバン + P2Y12阻害薬** > **アピキサバン + DAPT**

I : **アピキサバン + P2Y12阻害薬**

C : **アピキサバン + DAPT**

- ① 出血イベントの減少
- ② 血栓イベントの増加を認めない

O : Primary outcome: ① 出血イベント Secondary outcome: ② 塞栓イベント

Methods

研究デザイン

【期間】 2015/2/23～ 2017/9/30

(2018年の9月までenroll継続予定であったがcombination therapyで死亡率が高かったため2018年7月で打ち切り)

【場所】 日本 294施設

研究デザイン

日本の多施設、open label、ランダム化、並行群間比較試験

- **事前プロトコルの有無**：有
- **ランダム化の方法**：
minimization algorithmを使用し7つの因子で割付
年齢, 性別, PCI歴, 既往(stroke, HF, HTN, DM)
- **マスキング**：Open label、end point評価者はマスキング
- **COI**：Bayer製薬

PICO

P: 非弁膜症性AF + 安定CADの20歳以上の男女

→1年以上前にPCI,CABGを施行

I : リバーロキサバン単剤

C: リバーロキサバン + 抗血小板薬

- O:
- ①有効性の主要アウトカム = “脳卒中、全身性塞栓症、
血行再建が必要な不安定狭心症、心筋梗塞、全死亡”の複合アウトカム(非劣勢試験)
 - ②安全性の主要アウトカム = major bleeding(優越性試験)

Patient

Inclusion Criteria

- 20歳以上の日本で非弁膜症性心房細動と安定冠動脈疾患と診断された男女
- CHADSが1点以上
- 1年以上前にPCI or POBA, CABG施行後または狭窄率が50%以上と血管造影で診断されたが血行再建は必要ないと判断されたもの

Patient

Exclusion Criteria

- リバーロキサバンが禁忌
- アスピリン、クロピドグレル、プラスグレルが禁忌
- 抗血小板薬の中止が不可能
- 過去1年以内にPOBA,PCIを受けている
- 血行再建が予定されている
- ステント内血栓の既往
- (内視鏡検査や生検を除く)侵襲的な手術の予定
- 活動的な腫瘍の存在
- 入院時収縮期血圧>160のコントロール不良な高血圧
- 形態や位置、ステントのタイプにより抗血小板薬を切れない人
- 医師によりenrollするのが適格でないと判断された人

Intervention & Comparison

I: リバーロキサバン 単剤

10 mg/日 (CrCl 15 - 49 ml/分) or 15 mg/日 (CrCl \geq 50 ml/分)
(日本国内承認用量を採用。世界基準の容量は20 mg/日)

C: リバーロキサバン + 抗血小板薬(以下から1つ)

- ASA 81 mg/日 or 100 mg/日 or
- クロピドグレル 75 mg/日 or 50 mg/日 (年齢、体重、臨床経過で適応があれば) or
- プラスグレル 3.75 mg/日 or 2.5 mg/日 (年齢、腎機能、出血/血栓リスクで適応があれば)

Outcome

有効性の主要アウトカム

- 脳卒中, 全身性塞栓症, 心筋梗塞, 血行再建が必要な不安定狭心症, 全死亡
(もともと心血管死亡だったが最近の研究に倣って2015年8月に全死亡に変更)
の複合アウトカム

安全性の主要アウトカム

- ISTH基準準拠のmajor bleeding eventsの発生数
 1. Hbが2g/dl以上の低下
 2. 2単位(400ml)以上の輸血を必要とする
 3. 主要臓器の出血
 4. 致死的出血

Outcome

副次評価項目

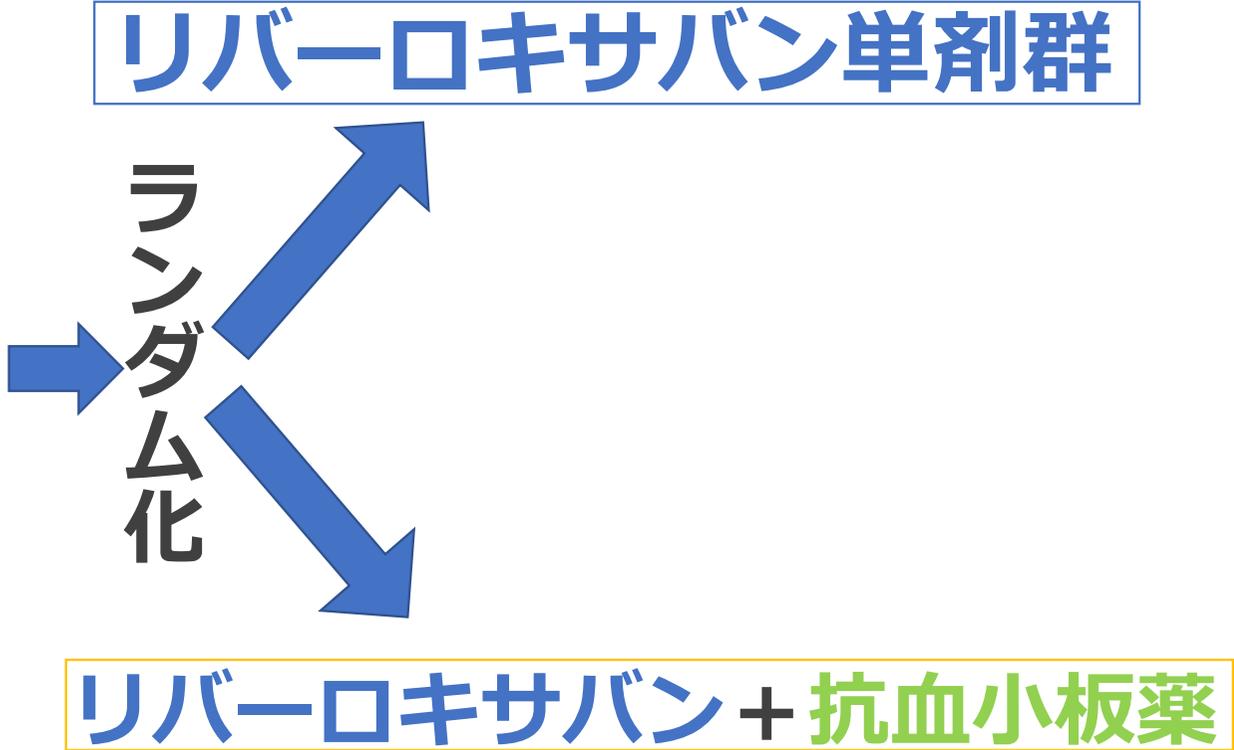
1. 総死亡
2. 複合アウトカム：虚血性心血管イベント(脳卒中、心筋梗塞、血行再建が必要な不安定狭心症、TIA、全身動脈性塞栓、VTE、ステント内血栓)+総死亡
3. 有害事象
4. 総出血イベント

研究ワークフロー

2200人のAF(CHADS₂≥1)
+ 安定CAD患者

Key inclusion criteria:
血管再建後1年以上/CAGで狭窄≥50%

Key exclusion criteria:
①活動性腫瘍
②ステント血栓の既往
③コントロール不良HTN



サンプルサイズ

・サンプルサイズ計算：

有効性：非劣勢試験

年間発生率 6.10 % (ROCKET AF study), 片側検定 $\alpha = 0.025, \beta = 0.2$
非劣性マージン HR 1.46, 組入期間 2-3 年, ドロップアウト率 5 %
→計2200人

安全性：優越性試験

年間発生率：リバーロキサバン群で3.23%, リバーロキサバン+抗血小板薬群で5.05%、 $\alpha = 0.05, \beta = 0.2$, ドロップアウト率 5 %
→最低でも各群1099人以上

解析

- **非劣勢試験** :
 - modified Intention to Treat (mITT)
 - Per Protocol (PP)解析
- **優越性試験** :
 - mITT解析

研究モニタリング

- **Study monitoring** : EventがあればData Safety Monitoring Boardに報告され、研究についての助言が行われる

Results

Results①

患者フローチャート

- 2240人が組み入れて4人が除外
- 2236人がランダム化され最終的に113(うち死亡38人)と150人(うち死亡69人) がdrop out
- 1005人と968人がトライアル完遂

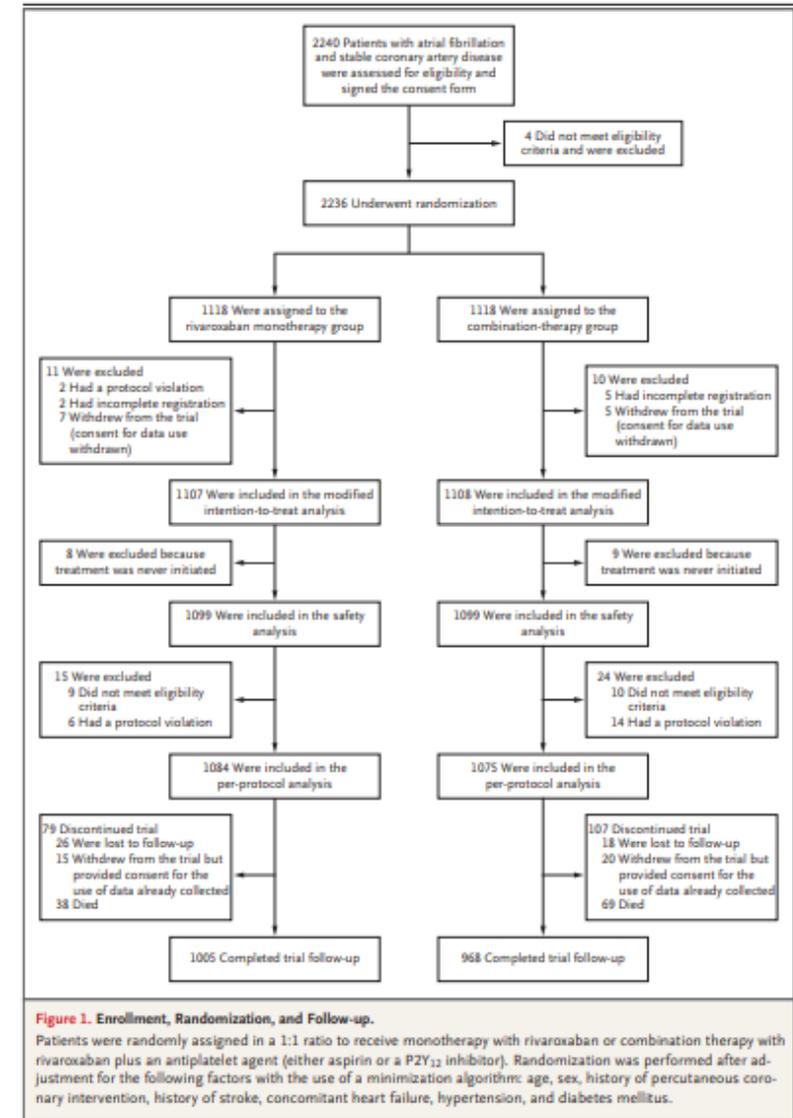
mITT解析：1107人vs1108人

Drop out rate:7%(2080人/2236人)

※死亡を除く

*enrollが途中で中止となった理由

→ Combination therapyで死亡率が高く、Data SAFety Monitoring Boardから研究の中止を助言され、2018.9までのenrollを2018.7までで中止した



Results②

患者背景

集団特性

> 平均年齢 :

74歳(74.3±8.3 vs 74.4±8.4)

> 男性 : 女性 = 80:20

> PCI : 1564人(70.6%)

CABG 252人(11.4%)

> CHADS2の中央値 : 2

CHAD2S2-VASCの中央値 : 4

HASBLEDの中央値 : 2

> アスピリン : 778人(70.2%)

P2Y12阻害薬 : 297人(29.8%)

両群間に大きな差はない

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline (Modified Intention-to-Treat Population).^{a,†}

Characteristic	Rivaroxaban Monotherapy (N=1107)	Combination Therapy (N=1108)
Age — yr	74.3±8.3	74.4±8.2
<75 yr — no. (%)	525 (47.4)	527 (47.6)
≥75 yr — no. (%)	582 (52.6)	581 (52.4)
Male sex — no. (%)	875 (79.0)	876 (79.1)
Body-mass index†	24.5±3.7	24.5±3.7
Current smoker — no. (%)	146 (13.2)	146 (13.2)
Diabetes — no. (%)	461 (41.6)	466 (42.1)
Previous stroke — no. (%)	148 (13.4)	175 (15.8)
Previous myocardial infarction — no. (%)	384 (34.7)	393 (35.5)
Previous PCI — no. (%)	781 (70.6)	783 (70.7)
Type of stent — no./total no. (%)		
Drug-eluting	500/723 (69.2)	477/721 (66.2)
Bare-metal	171/723 (23.7)	171/721 (23.7)
Both types	19/723 (2.6)	36/721 (5.0)
Unknown	33/723 (4.6)	37/721 (5.1)
Previous CABG — no. (%)	125 (11.3)	127 (11.5)
Type of atrial fibrillation — no. (%)		
Paroxysmal	596 (53.8)	580 (52.3)
Persistent	164 (14.8)	175 (15.8)
Permanent	347 (31.3)	353 (31.9)
Creatinine clearance		
Mean — ml/min	62.8±25.7	61.7±24.0
Distribution — no./total no. (%)		
<30 ml/min	54/1053 (5.1)	60/1039 (5.8)
30 to <50 ml/min	300/1053 (28.5)	293/1039 (28.2)
≥50 ml/min	699/1053 (66.4)	686/1039 (66.0)

^a Plus-minus values are means ±SD. There were no significant differences between the two groups in the characteristics listed. CABG denotes coronary-artery bypass grafting, and PCI percutaneous coronary intervention.

[†] The body-mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters. Data are missing for 75 patients in the monotherapy group and 86 patients in the combination-therapy group.

Results③

患者背景

Table S2. Additional Baseline Characteristics of Patients in the AFIRE Study.*

Characteristic	Rivaroxaban Monotherapy (N=1107)	Combination Therapy (N=1108)
Weight – (kg) mean ± standard deviation [†]	64.4±12.6	64.3±12.7
Height – (cm) mean ± standard deviation [†]	161.9±9.0	161.7±9.3
Comorbidities – no. (%)		
Hypertension	947 (85.5)	944 (85.2)
Dyslipidemia	781 (70.6)	757 (68.3)
Angina	687 (62.1)	723 (65.3)
Heart failure	389 (35.1)	399 (36.0)
Hepatic function abnormal	29 (2.6)	12 (1.1)
Bleeding diathesis	19 (1.7)	13 (1.2)
Medical history– no. (%)		
History of stroke		
Ischemic stroke	140 (12.6)	161 (14.5)
Hemorrhagic stroke	14 (1.3)	18 (1.6)
Transient ischemic attack	29 (2.6)	19 (1.7)
Myocardial infarction	384 (34.7)	393 (35.5)
Aortic aneurysm	44 (4.0)	32 (2.9)
Systemic embolism	4 (0.4)	7 (0.6)
Deep vein thrombosis	7 (0.6)	7 (0.6)
Pulmonary embolism	4 (0.4)	4 (0.4)
Peripheral arterial disease		
Arteriosclerosis obliterans	61 (5.5)	63 (5.7)
Chronic arterial occlusive disease	7 (0.6)	11 (1.0)
Other ischemic diseases	102 (9.2)	89 (8.0)
Past bleeding complications	29 (2.6)	30 (2.7)
Drinking – no. (%)		
No	523 (47.2)	534 (48.2)
Less than 8 units/week	372 (33.6)	363 (32.8)
More than 8 units/week	212 (19.2)	211 (19.0)

Characteristic	Rivaroxaban Monotherapy (N=1107)	Combination Therapy (N=1108)
Previous PCI		
Type of DES in patients receiving only DES (multiple types allowed) – no. /total no. (%)		
Sirolimus eluting	77/500 (15.4)	77/477 (16.1)
Paclitaxel eluting	20/500 (4.0)	27/477 (5.7)
Zotarolimus eluting	23/500 (4.6)	24/477 (5.0)
Everolimus eluting	275/500 (55.0)	261/477 (54.7)
Biolimus eluting	54/500 (10.8)	28/477 (5.9)
Unknown	13/500 (2.6)	12/477 (2.5)
Others	81/500 (16.2)	75/477 (15.7)
Type of DES/BMS in patients receiving both DES and BMS (multiple types allowed) – no. /total no. (%)		
Sirolimus eluting	7/19 (36.8)	13/36 (36.1)
Paclitaxel eluting	3/19 (15.8)	5/36 (13.9)
Zotarolimus eluting	2/19 (10.5)	3/36 (8.3)
Everolimus eluting	5/19 (26.3)	20/36 (55.6)
Biolimus eluting	1/19 (5.3)	1/36 (2.8)
Unknown	1/19 (5.3)	1/36 (2.8)
Others	2/19 (10.5)	6/36 (16.7)
Previous PCI		
PCI territory (multiple territories allowed) – no. /total no. (%)		
Right coronary artery		
Proximal	117/781 (15.0)	123/783 (15.7)
Mid	132/781 (16.9)	125/783 (16.0)
Distal	111/781 (14.2)	106/783 (13.5)
Posterior descending branch	27/781 (3.5)	26/783 (3.3)
Atrioventricular node branch	29/781 (3.7)	31/783 (4.0)
Left main trunk	24/781 (3.1)	22/783 (2.8)
Left anterior descending artery		
Proximal	253/781 (32.4)	256/783 (32.7)
Mid	269/781 (37.0)	262/783 (33.5)
Distal	30/781 (3.8)	21/783 (2.7)
Diagonal branch 1	36/781 (4.6)	44/783 (5.6)
Diagonal branch 2	5/781 (0.6)	1/783 (0.1)
Left circumflex artery		
Proximal	65/781 (8.3)	83/783 (10.6)
Obtuse marginal branch	34/781 (4.4)	39/783 (5.0)
Mid	115/781 (14.7)	127/783 (16.2)
Posterolateral branch	33/781 (4.2)	35/783 (4.5)
Posterior descending branch	15/781 (1.9)	10/783 (1.3)
Others	1/781 (0.1)	4/783 (0.5)
Unknown	30/781 (3.8)	17/783 (2.2)
Previous intervention other than PCI – no. (%)		
Carotid endarterectomy	4 (0.4)	4 (0.4)
Atrial fibrillation catheter ablation therapy	96 (8.7)	93 (8.4)
Others	39 (3.5)	42 (3.8)

Characteristic	Rivaroxaban Monotherapy (N=1107)	Combination Therapy (N=1108)
Using of antiarrhythmic drug – no. (%)		
Rhythm control	236 (21.3)	242 (21.8)
Rate control	439 (39.7)	428 (38.6)
Using of administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs (excluding single use) – no. (%)	21 (1.9)	24 (2.2)
Prior history of antithrombotic drug – no. (%)		
Anticoagulant		
Warfarin	148 (13.4)	141 (12.7)
Dabigatran	53 (4.8)	74 (6.7)
Rivaroxaban	682 (61.6)	668 (60.3)
Apixaban	108 (9.8)	127 (11.5)
Edoxaban	30 (2.7)	31 (2.8)
Others	4 (0.4)	2 (0.2)
No	82 (7.4)	65 (5.9)
Antiplatelet		
Aspirin	600 (54.2)	656 (59.2)
P2Y ₁₂	294 (26.6)	300 (27.1)
Clopidogrel	249 (22.5)	268 (24.2)
Ticlopidine	14 (1.3)	6 (0.5)
Prasugrel	30 (2.7)	28 (2.5)
Ticagrelor	1 (0.1)	0 (0.0)
Others	53 (4.8)	41 (3.7)
Clostazolol	16 (1.4)	11 (1.0)
EthyI icosapentate	28 (2.5)	24 (2.2)
Beraprost	3 (0.3)	2 (0.2)
Sarpogrelate	4 (0.4)	4 (0.4)
Others	4 (0.4)	3 (0.3)
No	258 (23.3)	199 (18.0)
Use of proton pump inhibitors – no. (%)	663 (59.9)	694 (62.6)
HAS-BLED score – median	2	2
0 – no. (%)	17 (1.5)	7 (0.6)
1 – no. (%)	207 (18.7)	186 (16.8)
2 – no. (%)	562 (50.8)	583 (52.6)
3 – no. (%)	244 (22.0)	249 (22.5)
4 – no. (%)	35 (3.3)	37 (3.3)
5 – no. (%)	3 (0.3)	4 (0.4)
CHADS ₂ score – median	2	2
0 – no. (%)	3 (0.3)	2 (0.2)
1 – no. (%)	230 (20.8)	241 (21.8)
2 – no. (%)	404 (36.5)	378 (34.1)
3 – no. (%)	272 (24.6)	275 (24.8)
4 – no. (%)	132 (11.9)	141 (12.7)
5 – no. (%)	59 (5.3)	50 (4.5)
6 – no. (%)	7 (0.6)	21 (1.9)

Characteristic	Rivaroxaban Monotherapy (N=1107)	Combination Therapy (N=1108)
CHA ₂ DS ₂ -VASc score – median	4	4
0 – no. (%)	1 (0.1)	0 (0.0)
1 – no. (%)	31 (2.8)	36 (3.2)
2 – no. (%)	122 (11.0)	140 (12.6)
3 – no. (%)	275 (24.8)	260 (23.5)
4 – no. (%)	309 (27.9)	257 (23.2)
5 – no. (%)	198 (17.9)	221 (19.9)
6 – no. (%)	117 (10.6)	132 (11.9)
7 – no. (%)	45 (4.1)	49 (4.4)
8 – no. (%)	8 (0.7)	13 (1.2)
9 – no. (%)	1 (0.1)	0 (0.0)

* There were no significant differences between the two groups in the characteristics listed, with the exception of the following factors: abnormal hepatic function; use of biolimus-eluting stents in patients who have previously received a DES only; use of everolimus-eluting stents in patients who have received both a DES and BMS, prior history of aspirin, no prior history of antiplatelet use.

[†] Data are missing for 47 patients in the monotherapy arm and 57 patients in the combination therapy arm.

[‡] Data are missing for 72 patients in the monotherapy arm and 84 patients in the combination therapy arm.

BMS, bare-metal stent; DES, drug-eluting stent; PCI, percutaneous coronary intervention.

本文中に記載のない項目も大きな差異はなし

Results④

Primary outcome

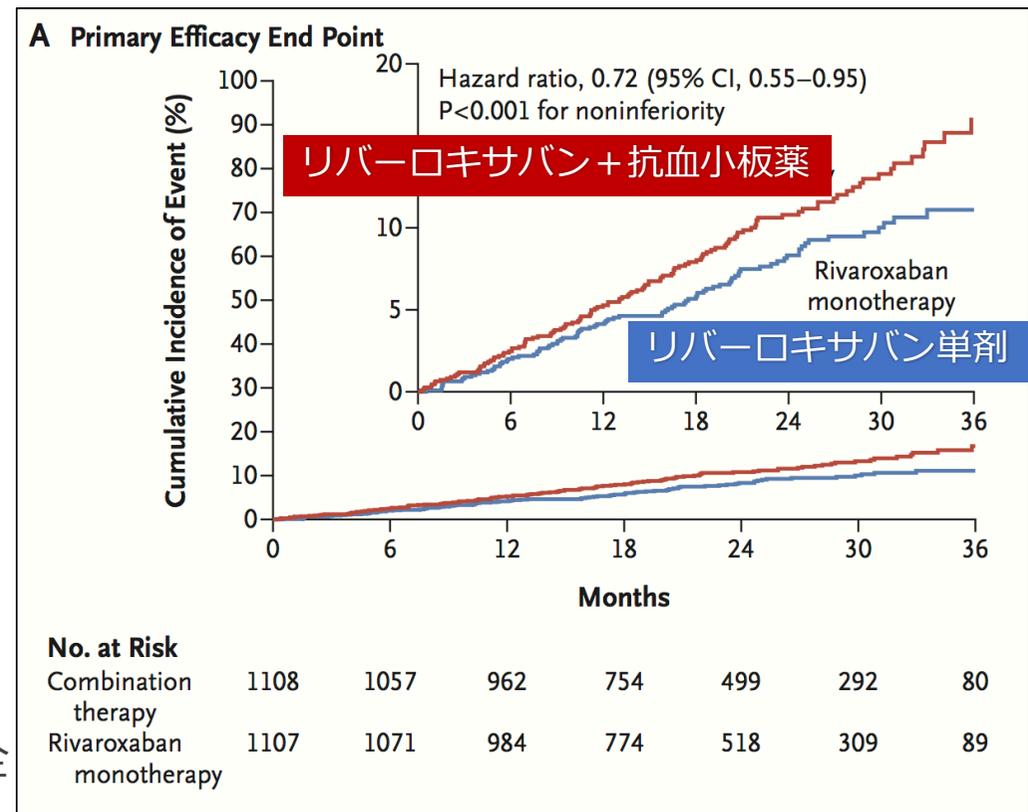
主要有効性アウトカム

4.14%/人年 vs 5.75% /人年

(HR:0.72 95%CI 0.55-0.95 P<0.001

非劣勢マージン1.46)→**非劣勢** (mITT解析)

* PP解析でも同様に非劣勢/sensitivity analysisで全死亡を心血管死亡に変更し解析を行い非劣勢



*当初の解析を終えた**後に**優越性の評価を行い優越性も示し(P=0.02)

・・・事前に計画されたものではなかった

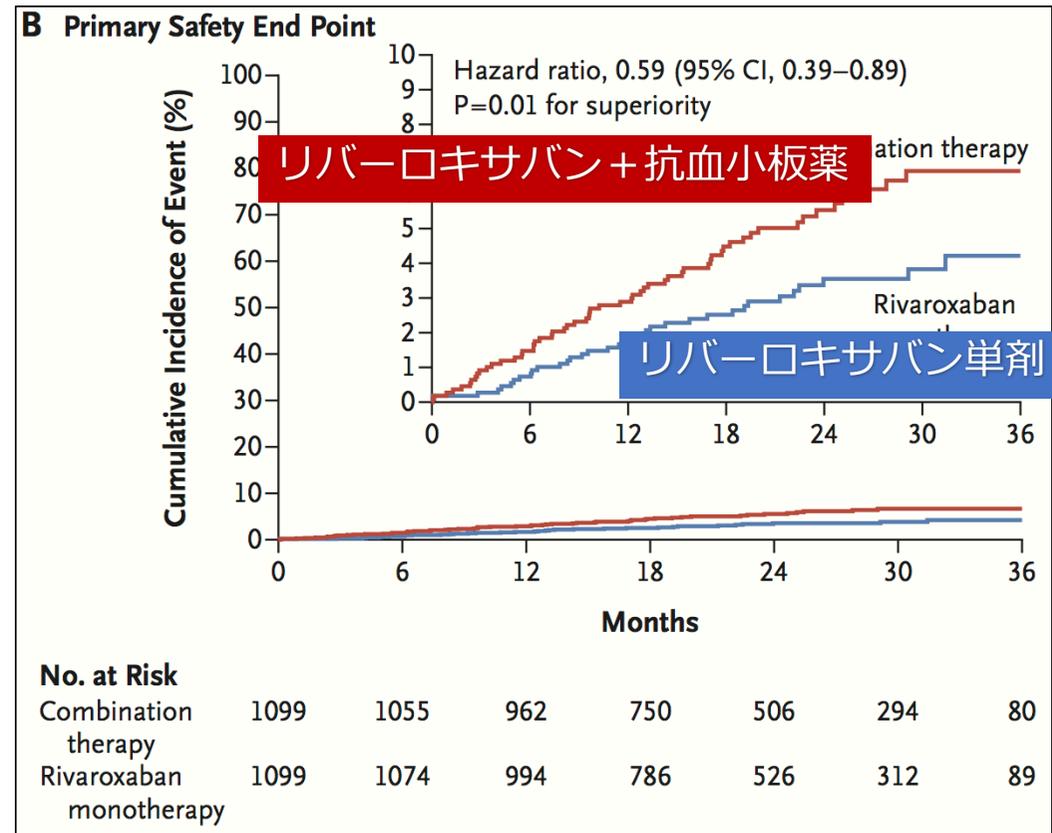
Results④

Primary outcome

主要安全性アウトカム

1.62%/人年 vs 2.76%/人年
(HR:0.59 95%CI 0.39-0.89 P=0.01)

→**優越性**(mITT解析)



Results⑤

Secondary outcome

Table 2. Primary and Secondary Efficacy and Safety End Points.*

End Point	Rivaroxaban Monotherapy (N=1107)	Combination Therapy (N=1108)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value†
Secondary efficacy end points				
Cardiovascular events				
Ischemic stroke	21 (0.96)	28 (1.31)	0.73 (0.42–1.29)	
Hemorrhagic stroke	4 (0.18)	13 (0.60)	0.30 (0.10–0.92)	
Myocardial infarction	13 (0.59)	8 (0.37)	1.60 (0.67–3.87)	
Unstable angina requiring revascularization	13 (0.59)	18 (0.84)	0.71 (0.35–1.44)	
Systemic embolism	2 (0.09)	1 (0.05)	1.97 (0.18–21.73)	
Death				
Cardiovascular	26 (1.17)	43 (1.99)	0.59 (0.36–0.96)	
Noncardiovascular	15 (0.68)	30 (1.39)	0.49 (0.27–0.92)	
Ischemic cardiovascular events or death‡	114 (5.37)	141 (6.77)	0.80 (0.62–1.02)	
Net adverse clinical events§	84 (3.90)	131 (6.28)	0.62 (0.47–0.82)	
Secondary safety end points				
Any bleeding	146 (7.22)	238 (12.72)	0.58 (0.47–0.71)	
Nonmajor bleeding	121 (5.89)	198 (10.31)	0.58 (0.46–0.72)	

リバーロキサバン単剤群

- 出血性脳卒中、死亡、心血管死亡、非心血管死亡、総臨床有害事象は有意にリスク減少
- 2次出血性イベントも有意にリスク減少

論文についての検討

内的妥当性

■ 3つの大きなbias

① 交絡因子について

② 選択バイアス

③ 情報バイアス

について検討する

内的妥当性- ①交絡因子

Pros : 賛成



Cons : 反対



- ・ Minimizationにより患者をランダム化
- ・ open labelであり、結果に関連するスタチンやACE阻害薬・βブロッカーなどの薬剤の投与についての記載がなく **Performance bias**がある可能性
- ・ 既知の塞栓症のリスクである左房径、EF、弁膜症の有無、COPD、睡眠時無呼吸症などについては検討されていない
- ・ Loss to follow-upが多く、**Worst case scenario** で考えると結果に与える影響は大きい可能性
- ・ ドロップアウトした患者のイベントフォローに関して、ドロップアウトするまでのデータ利用については言及があるが、それ以外については言及なく、おそらくイベントフォローされていない

内的妥当性- ①交絡因子

Pros : 賛成

Cons : 反対

- ・ mITT解析(を行なったという記載)
 - ・ mITT解析を行なったという記載になっているが、実際は本来の意味でのmITT解析は行われてない
-
- ◆ Drop outした患者のなかでnon adherence群のみで解析すべきであるが、**本研究ではドロップアウト後イベントフォローされておらず(=loss to follow-up)、交絡の影響の可能性を否定できない**
 - ◆ また、loss to follow-upの割合が多い場合にはアウトカムを最後までフォロー出来た患者のcomplete data analysis + 感度分析を行うことが推奨されるがその記載がない

内的妥当性 -②選択バイアス

Pros : 賛成

Cons : 反対

②選択バイアス

- ・ AF ROCKETよりCHADS2の中央値が低く(2 vs 3)軽症の患者層が集められており、イベントが少なく**非劣勢が証明しやすい**はずの患者群
- ・ Exclusion criteriaに選択バイアスが入り込む余地がある
 - supplementを確認すると両群間に均等な患者群で重症患者も含まれていたので**アウトカムへの影響は少ない**と考える

内的妥当性 -③情報バイアス

Pros : 賛成

Cons : 反対

③情報バイアス

- ・ open labelであり、評価者のみ盲検化
→Information biasを少し減らしている

⇔Eventを拾うのは盲検化していない医師のため**完全に Information biasを無くせていない可能性**

④その他

- ・ リバーロキサバンを製造しているバイエル薬品が資金援助 (ESCの発表ではJapan Cardiovascular Research Foundationと記載) . . . **Funding bias**の可能性

**概ね内的妥当性があると考えられるが、
多少の交絡因子、情報バイアスの可能性を否定できない**

外的妥当性

Pros : 賛成

Cons : 反対

- 日本人を対象とした研究
- 日本の多施設研究であるので、日本の標準的な医療を受けている可能性が高い
- 日本でのリバーロキサバンのdoseであり、低容量doseの患者も約半数を占めている
- 今後標準療法となるであろうP2Y12阻害薬の使用が少ない(26.8%)
- 出血イベントを減らすPPIの使用は60%と低い
- 塞栓症のリスクとなる女性が少なくアウトカムに影響与えるかもしれない

本研究の日本人、特に男性における外的妥当性は高い

*逆に言うと人種による血栓リスク・出血リスクの違いとリバーロキサバンのレジメンの違いがあり日本人以外の人種における外的妥当性は低い。女性だと非劣勢を示せないかもしれない。

結果への影響-過去の研究との比較

- Biasが影響したか？
- AFIREとOAC-ALONEの比較

	OAC-ALONE		AFIRE	
	OAC alone	OAC+APT	リバーロキサバン alone	リバーロキサバン+APT
Age	74.9±0.4	75.2±0.4	74.3±8.3	74.4±8.2
Male	85.5%	85%	79%	79%
DM	44.2%	39.9%	41.6%	42.1%
Current smoker	7.9%	6.7%	13.2%	13.2%
BMI	24.3±3.4	24.4±3.4	24.5±3.7	24.5±3.7
Previous stroke	16.0%	14.2%	13.4%	14.2%
Previous MI	37.5%	39.6%	34.7%	35.5%

(2013/11/5~2016/12/28=約3年)

(2015/2/23~2017/9/30=約2年半)

- base lineの患者特性は大きく変わらない(喫煙のみ異なる)

AFIREとOAC-ALONEの比較

	OAC-ALONE		AFIRE	
	OAC alone(344)	OAC+APT(346)	リバーロキサバン alone(1107)	リバーロキサバン +APT(1108)
主要評価項目	54(6.4%/年) >	47(5.5%/年)	89(4.14%/人年) <	121(5.75%/人年)
全死亡	40(4.6%/年) >	31(3.5%/年)	41(1.85%/人年) <	73(3.37%/人年)
心血管関連死	20(2.3%/年) >	17(1.9%/年)	26(1.17%/人年) <	43(1.99%/人年)
心筋梗塞	8(0.93%/年)	4(0.46%/年)	13(0.59%/人年)	8(0.37%/人年)
虚血性脳卒中	12(1.4%/年)	12(1.4%/年)	21(0.96%/人年)	28(1.31%/人年)
ISTH 出血イベント	27(3.2%/年)	36(4.3%/年)	35(1.62%/人年)	58(2.76%/人年)

・両研究の対照群の結果は似通っていたにも関わらずOAC単剤群の主要評価項目、全死亡、心血管関連死で異なった傾向の結果となった

※OAC-ALONEとAFIREでは血行再建が必要な不安定狭心症以外は共通の項目を主要評価項目にしている

異なった結果がでた理由を考察

- OAC-ALONE研究と比較して脱落はやや多い(7% vs 1%)
- Open labelによるPerformance バイアス、Informationバイアスやランダムエラーの可能性は否定できない
- OAC-ALONE研究ではOACの中にVKAの症例が3/4をしめており、その影響も考えられる

まとめ

まとめ：Strength

- AF合併の安定CAD患者における慢性期管理について、リバーロキサバン単剤管理の抗血小板薬併用療法と比較して有効性と安全性のエビデンスを示そうとしたRCT

まとめ：Limitation

でも・・・

- Open labelのデザインからくるInformation biasやPerformance biasやLoss to follow upの多さ、またmITT解析の不備などが結果に影響を与えた可能性が残る
- OAC-ALONEと比較して異なる結果になった
- AFIRE論文のDISCUSSIONに記載がある様にリバーロキサバン単剤療法でなぜか虚血イベントや全死亡が少ない傾向があり、それらは抗血栓療法の生物学的効果で説明ができない点がある

まとめ：今後の展望

- 今回の結果を踏まえて国際多施設研究での追試が待たれる
- 優越性試験での追試が待たれる
- 他のNOACでの試験が待たれる

結論：

再現性のある結果なのか

今後の研究を待ちたい

EBMの実践

Step1. 疑問の定式化

Step2. 論文の検索

Step3. 論文の批判的吟味

Step4. 症例への適応

Step5. 1-4の見直し

Step4. 症例への適応

研究患者は実際の患者と似ていたか

対象患者と研究でのBaselineの比較

76歳(74)男性(約80%)。CHADS₂:2(2),CHA₂DS₂-VASc:4(4),HAS-BLED:3(2)

- 2年前にDESで#8のPCI施行後(約70%)
- その後リバーロキサバンとアスピリンで加療されていた
→腎機能が少し悪いが大きな逸脱はない。

研究でのInclusion/Exclusion

Inclusion criteriaを満たし、Exclusion criteriaを満たさない。

Step4.症例への適応

- **患者にとって重要なアウトカムはすべて考慮されたか**

虚血イベント、特にステントの再狭窄や心筋梗塞への予防効果を維持しながら、出血イベントは減少させている。

- **見込まれる治療の利益は考えられる害やコストに見合うか**

アスピリンの費用が抑えられ、また出血による医療費も抑えられる。害は特になし。

今回の論文では決定的な結論を得られなかったので循環器医師と相談の上アスピリンを中止、リバーロキサバンのみを再開し退院となった。

EBMの実践

Step1. 疑問の定式化

Step2. 論文の検索

Step3. 論文の批判的吟味

Step4. 症例への適応

Step5. 1-4の見直し

Step5.1-4の見直し

- Step1 疑問の定式化

AF合併の安定CAD患者の慢性期治療についての疑問を感じた

- Step2 論文の検索

Pubmedにより迅速なアクセスが可能であった

- Step3 論文の批判的吟味

フォーマットに従い、批判的吟味を行った

- Step4 症例への適応

論文の結果が信頼できるものとは言い切れなかったため、専門家と相談の上、臨床判断を行なった