

ACSの至適なDAPT期間 Short DAPTは？

日産厚生会玉川病院

中村 飛鳥

ACC/AHA (2016年)

Recommendations for Duration of DAPT in Patients With ACS Treated With PCI

COR	LOE	RECOMMENDATIONS
I	B-R	In patients with ACS (NSTEMI-ACS or STEMI) treated with DAPT after BMS or DES implantation, P2Y ₁₂ inhibitor therapy (clopidogrel, prasugrel, or ticagrelor) should be given for <u>at least 12 months</u> (16,50-55,72,96-98).
I	B-NR	In patients treated with DAPT, a daily aspirin dose of 81 mg (range, 75 mg to 100 mg) is recommended (56-60,75-78).
IIa	B-R	In patients with ACS (NSTEMI-ACS or STEMI) treated with DAPT after coronary stent implantation, it is reasonable to use ticagrelor in preference to clopidogrel for maintenance P2Y ₁₂ inhibitor therapy (53,72).
IIa	B-R	In patients with ACS (NSTEMI-ACS or STEMI) treated with DAPT after coronary stent implantation who are not at high risk for bleeding complications and who do not have a history of stroke or TIA, it is reasonable to choose prasugrel over clopidogrel for maintenance P2Y ₁₂ inhibitor therapy (54,55).
IIb	A ^{SR}	In patients with ACS (NSTEMI-ACS or STEMI) treated with coronary stent implantation who have tolerated DAPT without a bleeding complication and who are not at high bleeding risk (e.g., prior bleeding on DAPT, coagulopathy, oral anticoagulant use), continuation of DAPT (clopidogrel, prasugrel, or ticagrelor) for longer than 12 months may be reasonable (16,22-26,28,30,40,41,43,53,54,72).
IIb	C-LD	In patients with ACS treated with DAPT after DES implantation who develop a high risk of bleeding (e.g., treatment with oral anticoagulant therapy), are at high risk of severe bleeding complication (e.g., major intracranial surgery), or develop significant overt bleeding, <u>discontinuation of P2Y₁₂ inhibitor therapy after 6 months may be reasonable</u> (17-21,34,36,37).
III: Harm	B-R	Prasugrel should not be administered to patients with a prior history of stroke or TIA (54).

ESC (2018年)

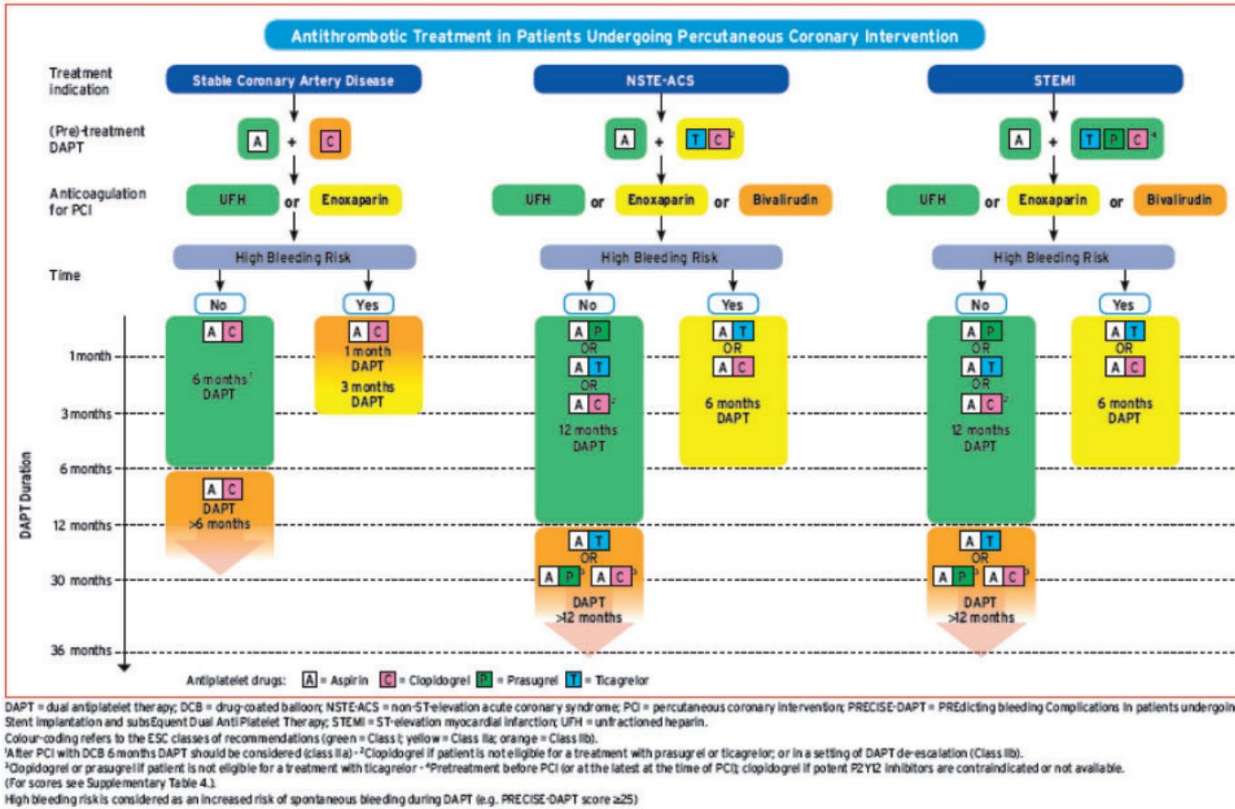
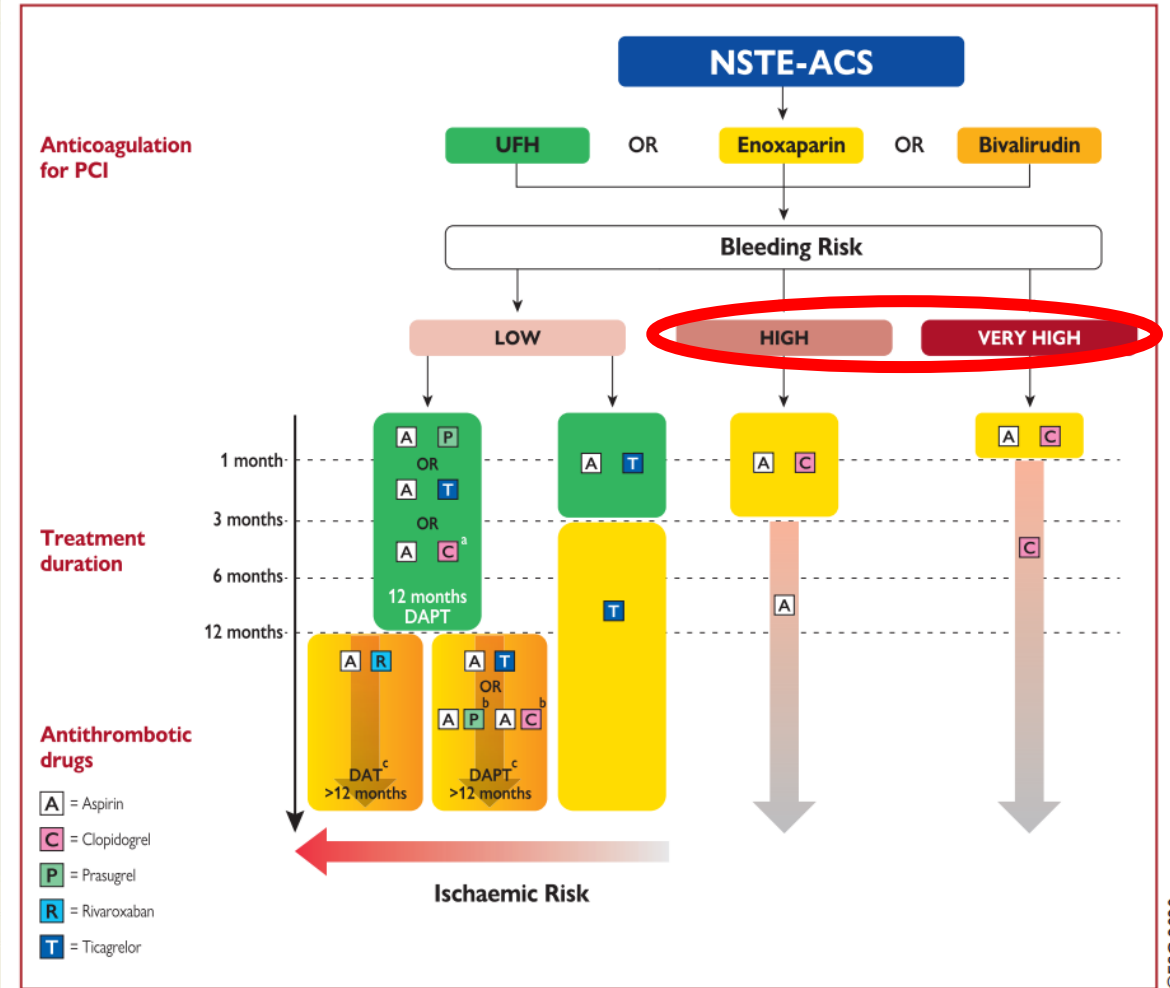


Figure 10 Algorithm for the use of antithrombotic drugs in patients undergoing percutaneous coronary intervention. High bleeding risk is considered as an increased risk of spontaneous bleeding during DAPT (e.g. PRECISE-DAPT score ≥ 25). Colour-coding refers to the ESC classes of recommendations (green = class I; yellow = class IIa; and orange = class IIb).



JCS (2020年)

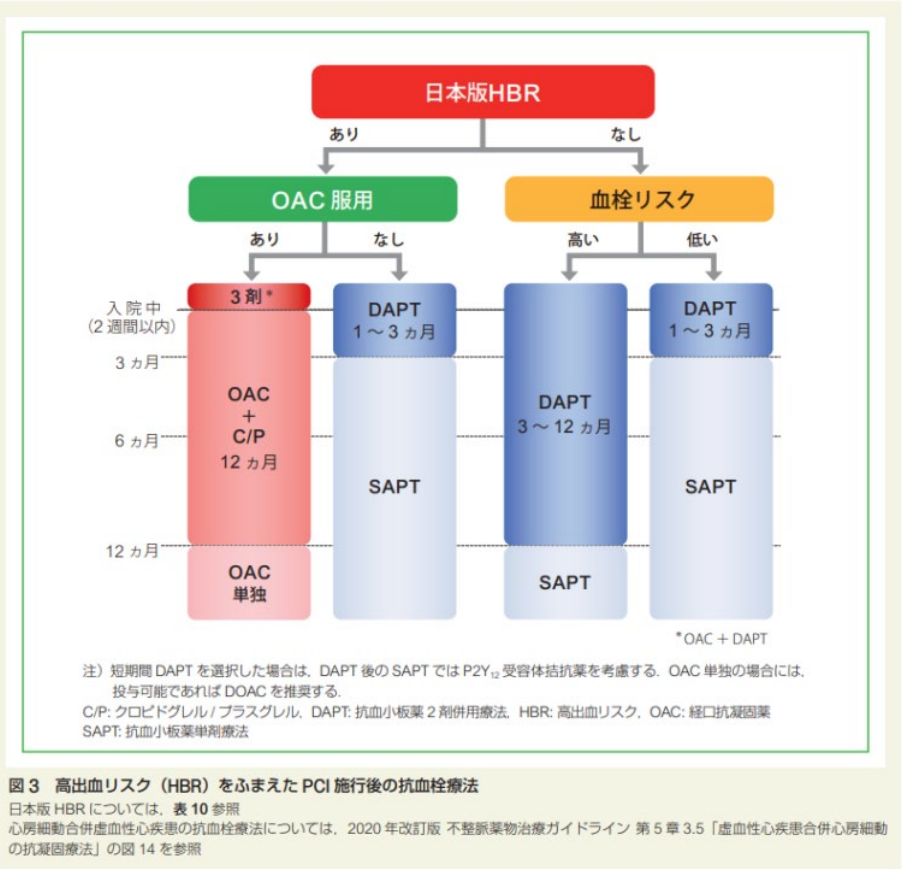


図 3 高出血リスク (HBR) をふまえた PCI 施行後の抗血栓療法
日本版 HBR については、表 10 参照
心房細動合併虚血性心疾患の抗血栓療法については、2020 年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン 第 5 章 3.5「虚血性心疾患合併心房細動の抗凝固療法」の図 14 を参照

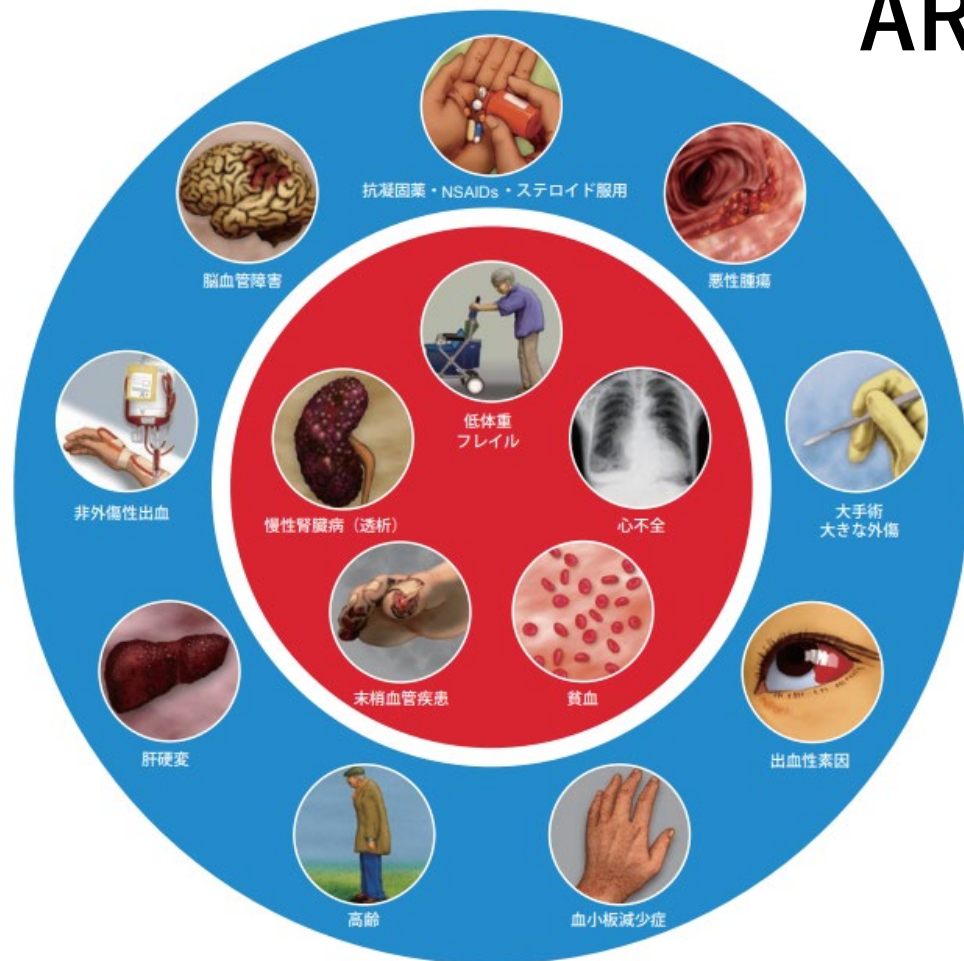
	推奨 クラス	エビデンス レベル
冠動脈ステント留置後、アスピリンとクロピドグレルまたはプラスグレルの DAPT を 1～3 ヶ月間継続する ^{48, 76)} 。	I	A
禁忌がないかぎり、無期限にアスピリン 81～100 mg/日を経口投与する ⁷⁸⁻⁸⁰⁾ 。	I	A
アスピリン服用の禁忌患者に対して、チエノピリジン系抗血小板薬単剤投与を考慮する ⁸¹⁾ 。	IIa	C
虚血イベントリスクが高く、12 ヶ月間の DAPT 継続期間に出血イベントがない出血リスクの低い患者に対して、30 ヶ月までの DAPT 継続を考慮してよい ¹²⁾ 。	IIb	B
出血リスクが高い患者に対して、DAPT 継続期間の 1～3 ヶ月への短期化を考慮する ^{9, 48)} 。	IIa	B
血栓リスクと出血リスクがともに高い患者に対して、1～3 ヶ月後に DAPT を終了し、P2Y ₁₂ 受容体拮抗薬投与の継続を考慮する ^{9, 48, 77, 82)} 。	IIa	A
DCB のみで PCI を行った患者に対して、DAPT の 1～3 ヶ月間の継続を考慮する ^{109, 110)} 。	IIa	B

	推奨 クラス	エビデンス レベル
冠動脈ステント留置後は、アスピリン (81～162 mg/日) とプラスグレル (3.75 mg/日) またはクロピドグレル (75 mg/日) を 3～12 ヶ月間併用投与する ^{61, 73-75)} 。	I	A
DAPT の適応患者で、アスピリンと併用するチエノピリジン系抗血小板薬の投与が困難な場合には、チカグレロルの投与を考慮してもよい ^{64, 65)} 。	IIb	B
冠動脈ステント留置後、出血リスクが低く、ステント血栓症を含む血栓イベントのリスクが高い患者に対して、DAPT の長期継続を考慮する ¹²⁾ 。	IIa	B
DES 留置後、出血リスクが高い患者に対して、DAPT は 1～3 ヶ月間に短期化する ^{76, 77)} 。	I	A
禁忌がないかぎり、無期限にアスピリン 81～162 mg/日を経口投与する ⁷⁸⁻⁸⁰⁾ 。	I	A
アスピリン服用の禁忌患者に対して、チエノピリジン系抗血小板薬単剤投与を考慮する ⁸¹⁾ 。	IIa	C
血栓リスクと出血リスクがともに高い患者に対して、DAPT を短期間で終了し、P2Y ₁₂ 受容体拮抗薬単剤投与の継続を考慮する ^{48, 77, 82)} 。	IIa	A
左室、左房内血栓を有する心筋梗塞患者、重症心不全患者、左室瘤を合併する患者、人工弁置換術後の患者に対してワルファリンを併用する ⁸³⁾ 。	I	B
心房細動を合併する出血リスクが高い PCI 施行患者に対して、抗凝固薬と DAPT の 3 剤併用は 1 ヶ月以上長期継続すべきではない ^{28, 84-86)} 。	III Harm	B

現行ガイドラインは出血リスクを細分化
個別対応を推奨

HBR評価基準・血栓リスク因子

ARC-HBR→日本版HBRが提案された



赤丸内は、本邦で特に出血に注意を要すると考えられる因子

この図は本邦におけるHBR因子の理解の一助としていただくためのイラストである。円の内側と外側は、「日本版HBR評価基準」(表10)の主要項目と副次項目を示すものではないことに注意されたい。

図2 PCI施行時に考慮すべき高出血リスク(HBR)の因子

血栓イベントリスク因子

- ・現在の喫煙習慣
- ・PCI/CABGの既往
- ・PVD
- ・心不全
- ・高齢
- ・貧血
- ・心房細動

共通する リスク因子

ACS
CKD
(GFR 高度低下)
CTO
糖尿病

ステント血栓症リスク因子

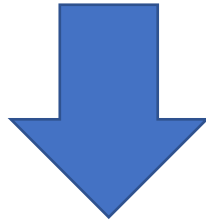
- ・第一世代のDES
- ・3本以上のステント留置
- ・3病変以上の治療
- ・分岐部2ステント
- ・総ステント長>60mm
- ・SVGに対するステント
- ・DAPT治療下におけるステント血栓症の既往
- ・小血管のステント

図1 日本人における血栓リスクの評価指標

日本版HBR：major14項目+minor6項目
major1項目or minor2項目みたとHBR

DAPT:ステント血栓予防に必要

出血リスクもあり，できるだけ短くしたい

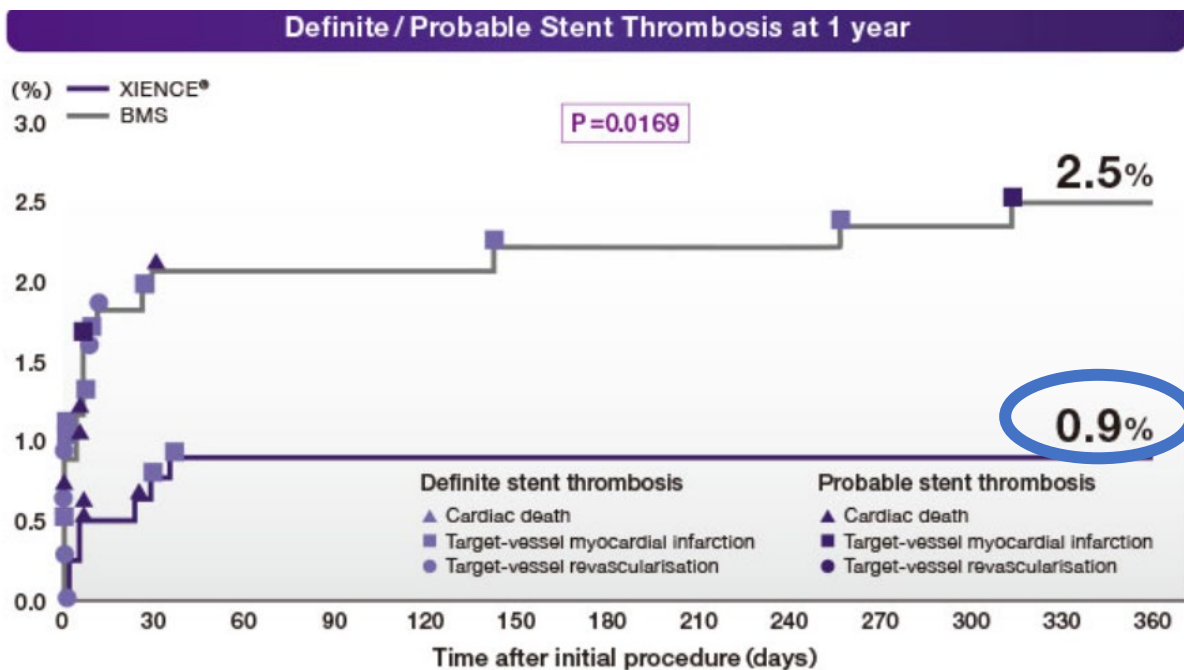


DAPTを早く切るにはどうすればいいか？

- ・臨床で注意すること
- ・推奨される条件はあるか
- ・それをふまえた期間はどうか

ステント血栓：発症率は出血イベントよりも低い

Examination試験

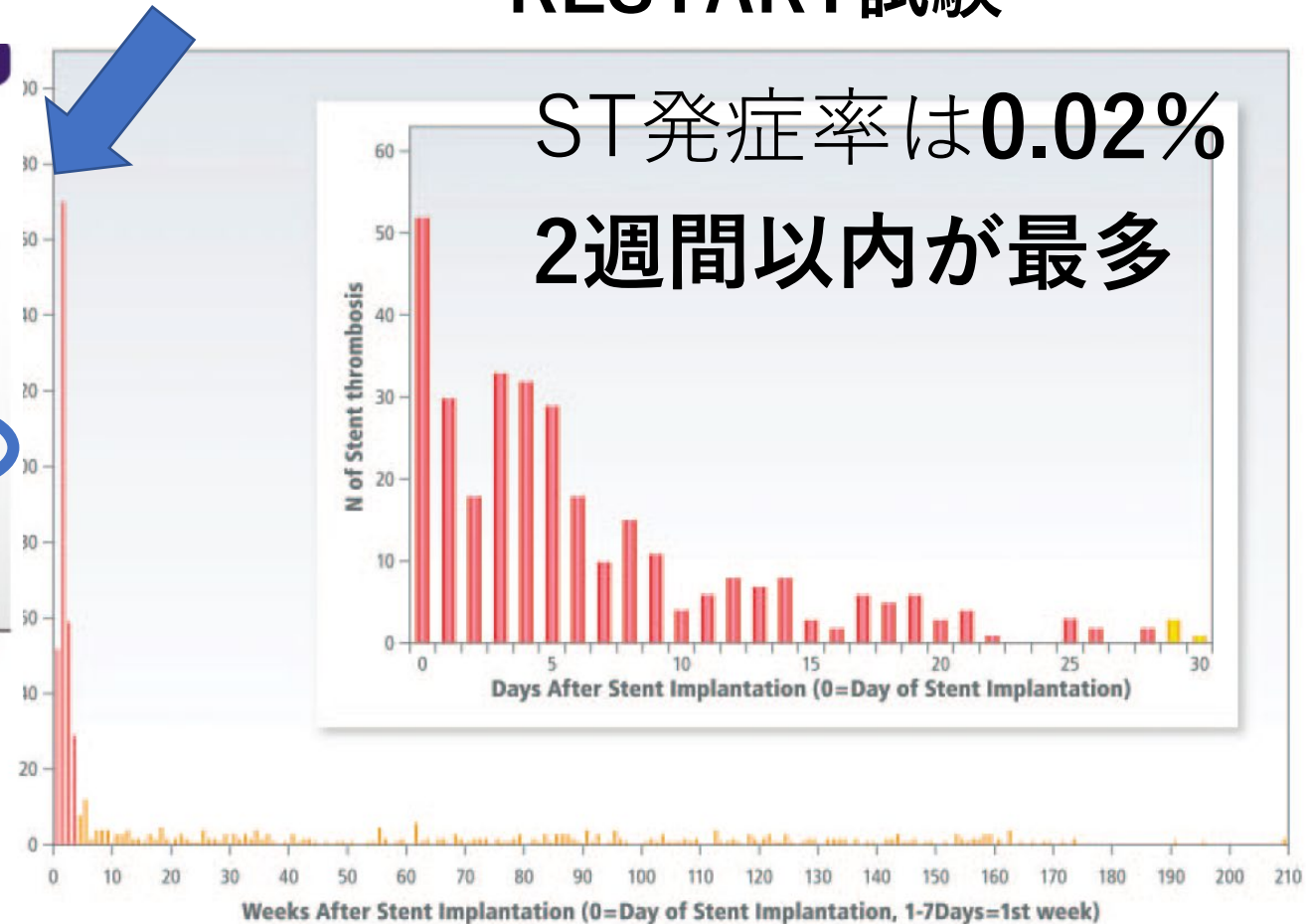


Sabate M et al, Lancet. 2012 Oct 27;380(9852):1482-90.

STEMIにEES 5yでのST発生は2%

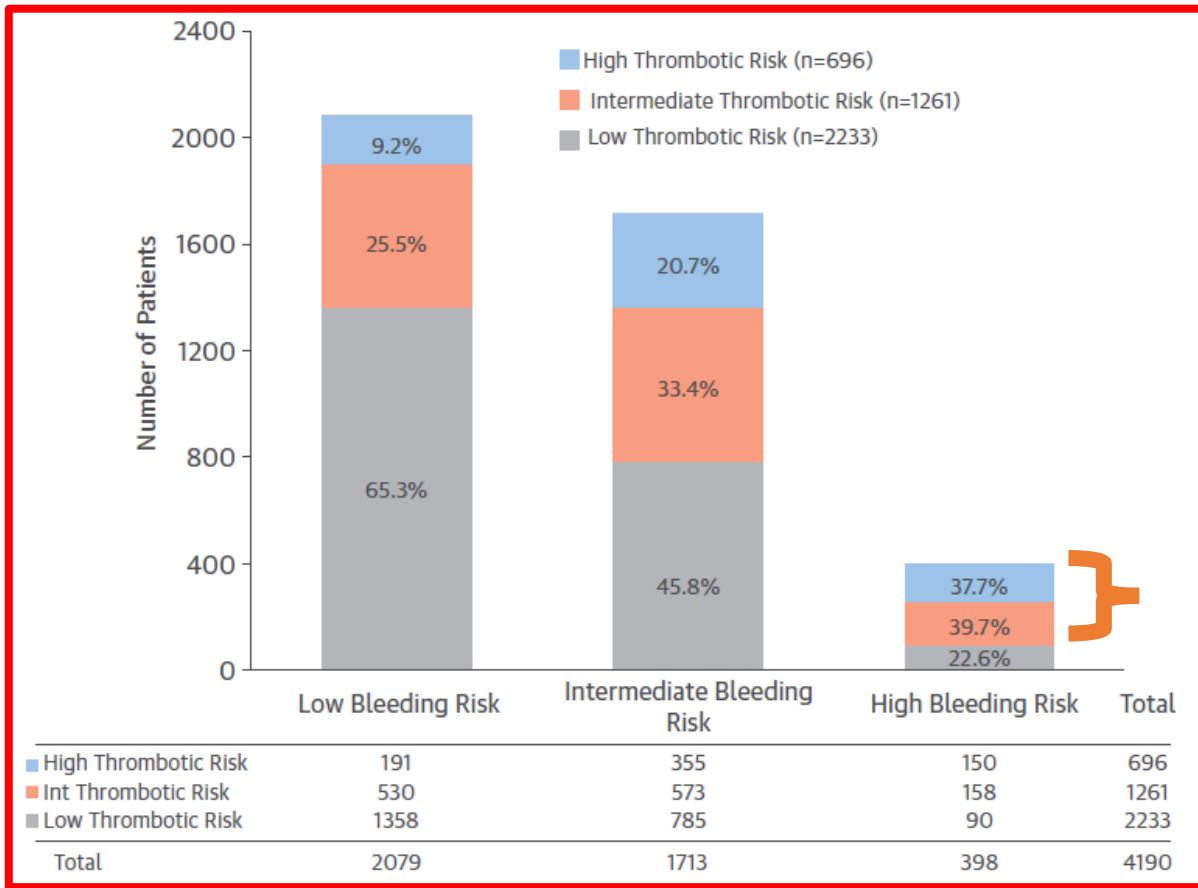
👉ステント血栓の発生率は
出血イベントの発生率よりも低い

RESTART試験

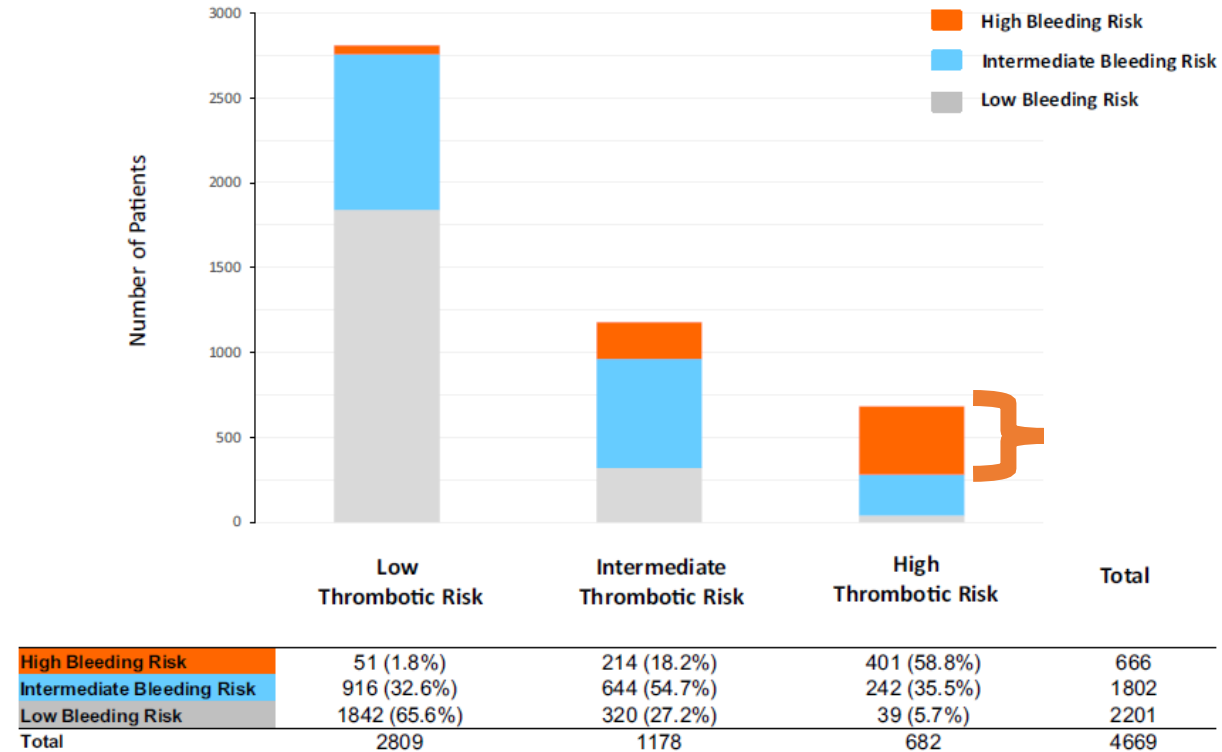


Kimura T, et al. Circulation.2010;122;52-61
Lancet. 2016; 387: 357-66.

出血と血栓のリスクは独立せず併存する

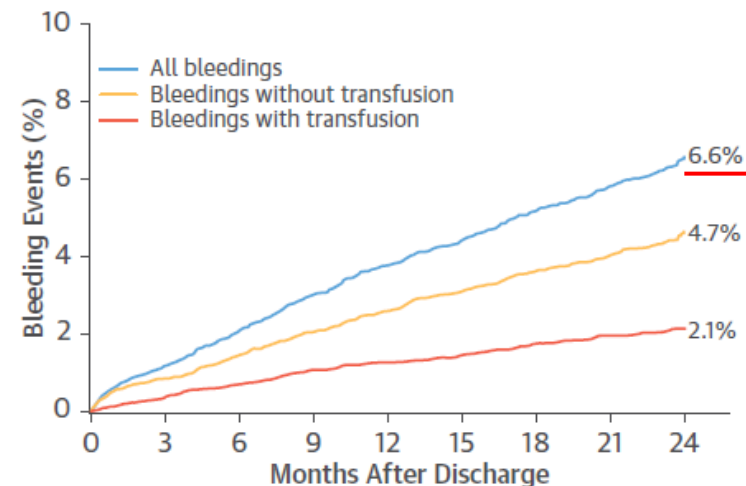
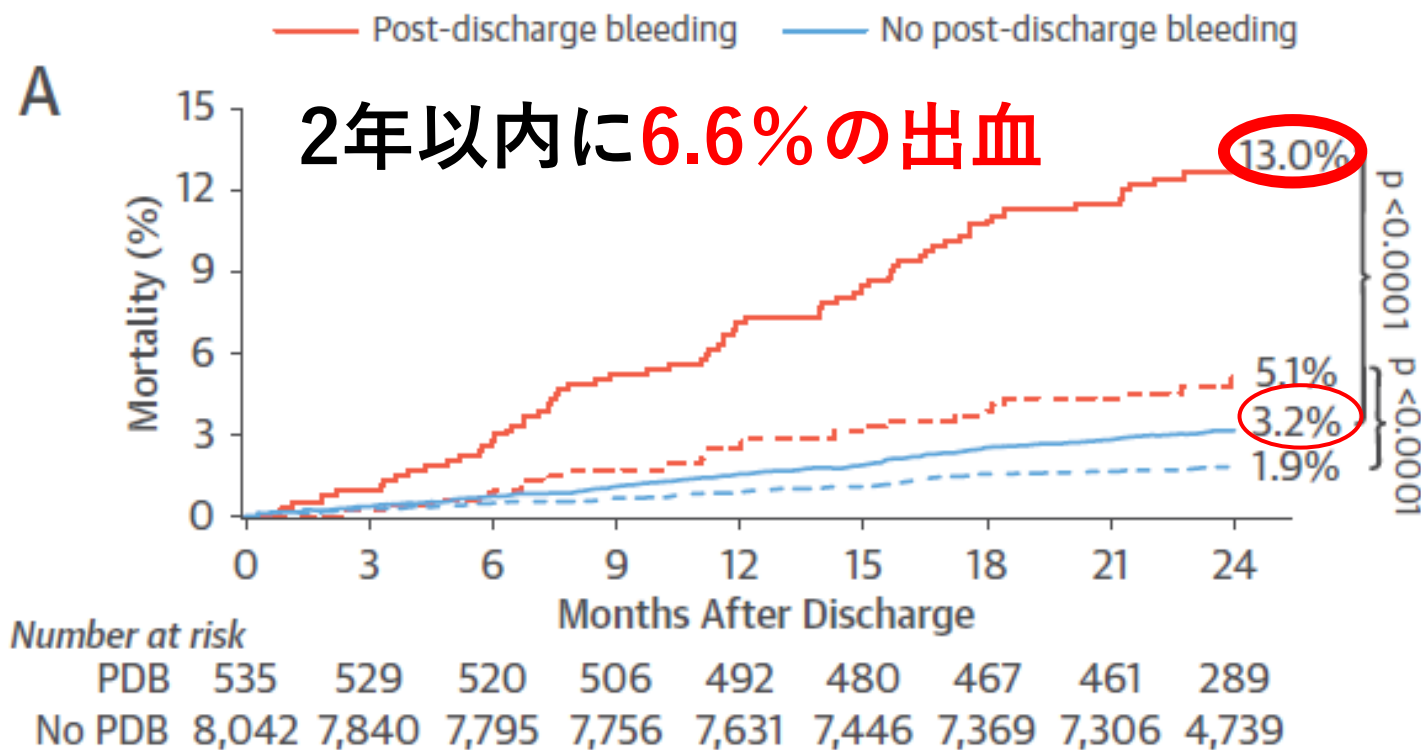


B Distribution of Thrombotic and Bleeding Risks in the Validation Cohort



👉 HBR群にhigh thromboticは多く
High thrombotic群にもHBRは多い

PCI後の出血で全死亡率は上昇する



2年後死亡率のHR出血は**5.03倍** ↑ MIはHR**1.9倍**

👉 患者さんに出血イベントが
与える影響は非常に大きい

TABLE 2 Independent Predictors of PDB Within 2 Years

Variable*	HR (95% CI)	p Value
Age (per yr increase)	1.02 (1.01-1.03)	<0.0001
Warfarin, at discharge	2.31 (1.78-2.99)	<0.0001
Peripheral artery disease	1.57 (1.25-1.98)	0.0001
Calcified lesion	1.25 (1.05-1.50)	0.01
Bifurcation lesion	1.32 (1.06-1.64)	0.01
Platelet reactivity units (per 10-unit decrease)	1.01 (1.01-1.02)	0.002
Baseline hemoglobin (per g/dl decrease)	1.28 (1.22-1.37)	<0.0001

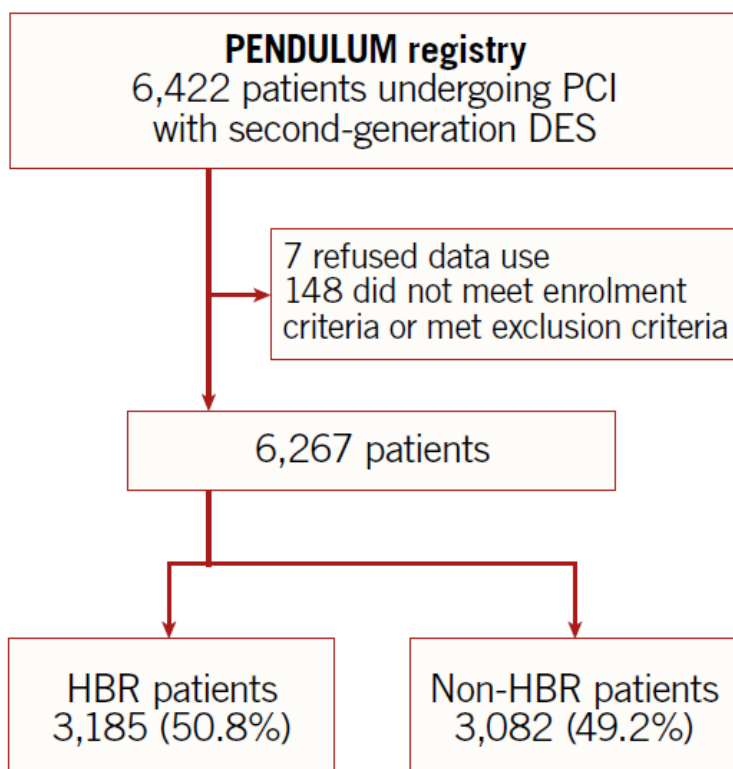
*The candidate covariates considered for inclusion in the model were: in-hospital bleeding, age, male sex, diabetes, hypertension, hyperlipidemia, congestive heart failure, peripheral arterial disease, creatinine clearance, previous percutaneous coronary intervention, ST-segment elevation MI, baseline hemoglobin, warfarin at discharge, triple vessel disease, left main disease, coronary calcification, bifurcation, chronic total occlusion, number of vessels treated, number of lesion treated, stents implanted, mechanical closure device used, P2Y₁₂ reactivity units, and aspirin reactivity units.

CI = confidence interval; HR = hazard ratio; MI = myocardial infarction; PDB = post-discharge bleeding.

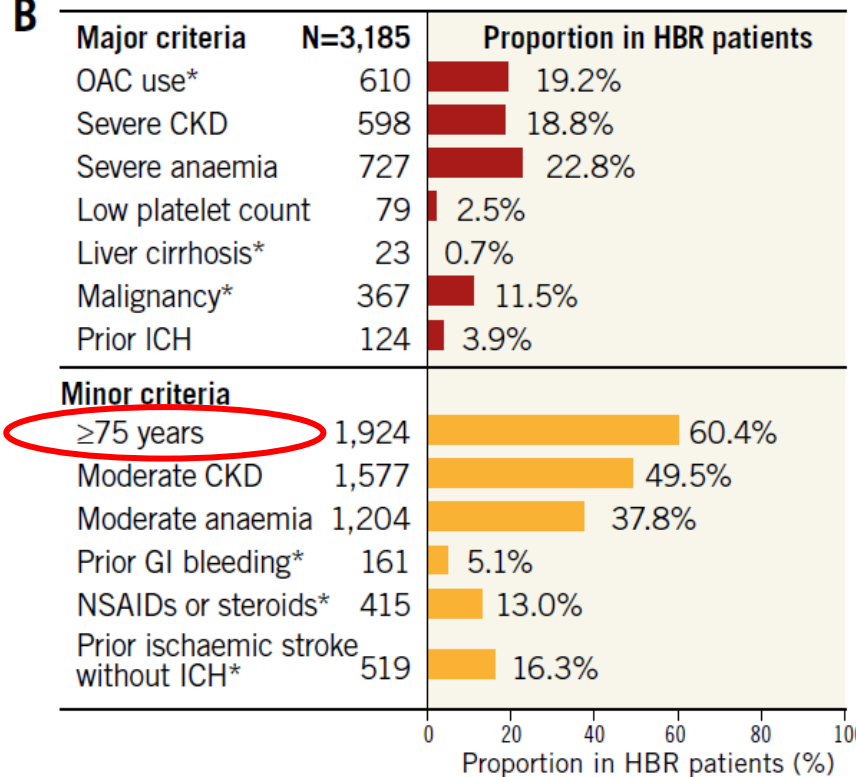
日本の冠動脈疾患の患者の半数がHBR

HBR患者は複数のリスクを有する

A



B



B

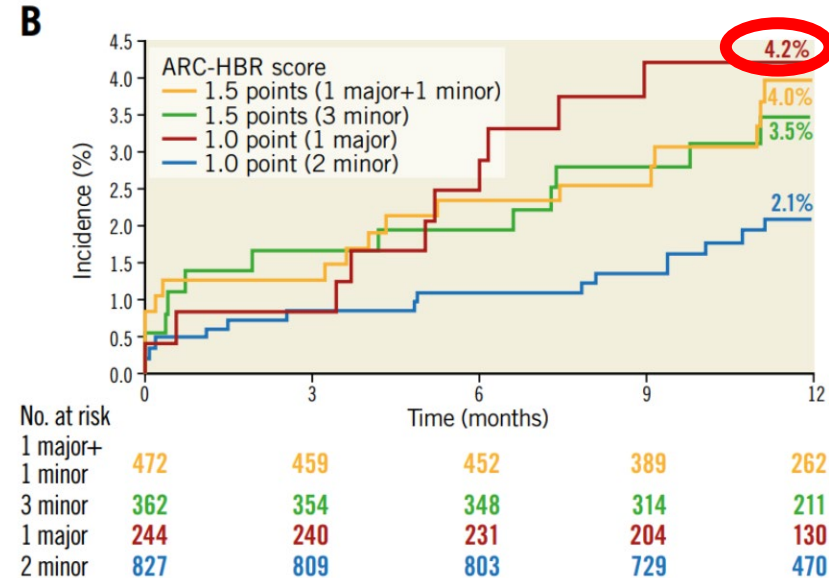


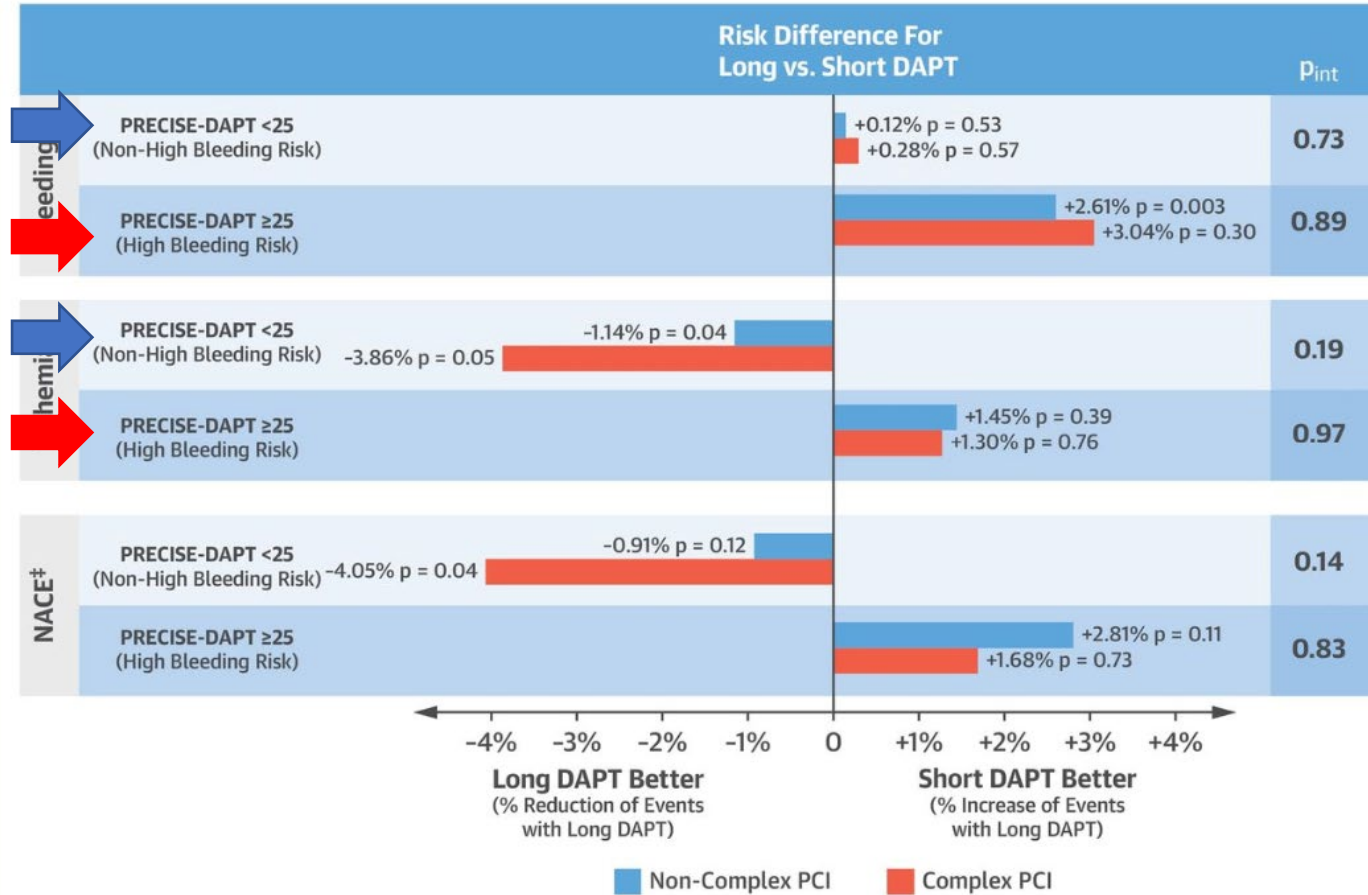
Figure 3. Cumulative incidence of major bleeding by ARC-HBR score categories; 0 to ≥3.0 points (A), and 1 to 1.5 points (B).
ARC: Academic Research Consortium; HBR: high bleeding risk

CKD, OAC, **ACS**, 低体重, CHF がmajor bleedingの予測因子

👉日本のPCI患者はとくに
HBR群かどうかには注意する

HBR群のLong DAPTは出血をふやす ACS 60%

CENTRAL ILLUSTRATION: PRECISE-DAPT Score and Complex Percutaneous Coronary Intervention



Costa, F. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;73(7):741-54.

※Complex PCI

- 3 stent implanted
- ≥ 3 lesions treated
- 3 coronary vessels treated
- bifurcation with 2 stents implantation
- total stent length >60mm, and/or
- treatment of a CTO

👉 HBR患者は
complex PCIよりも
HBRかを考慮する

ACS・Complex PCIでもshort DAPTが可能 ACS 58 %

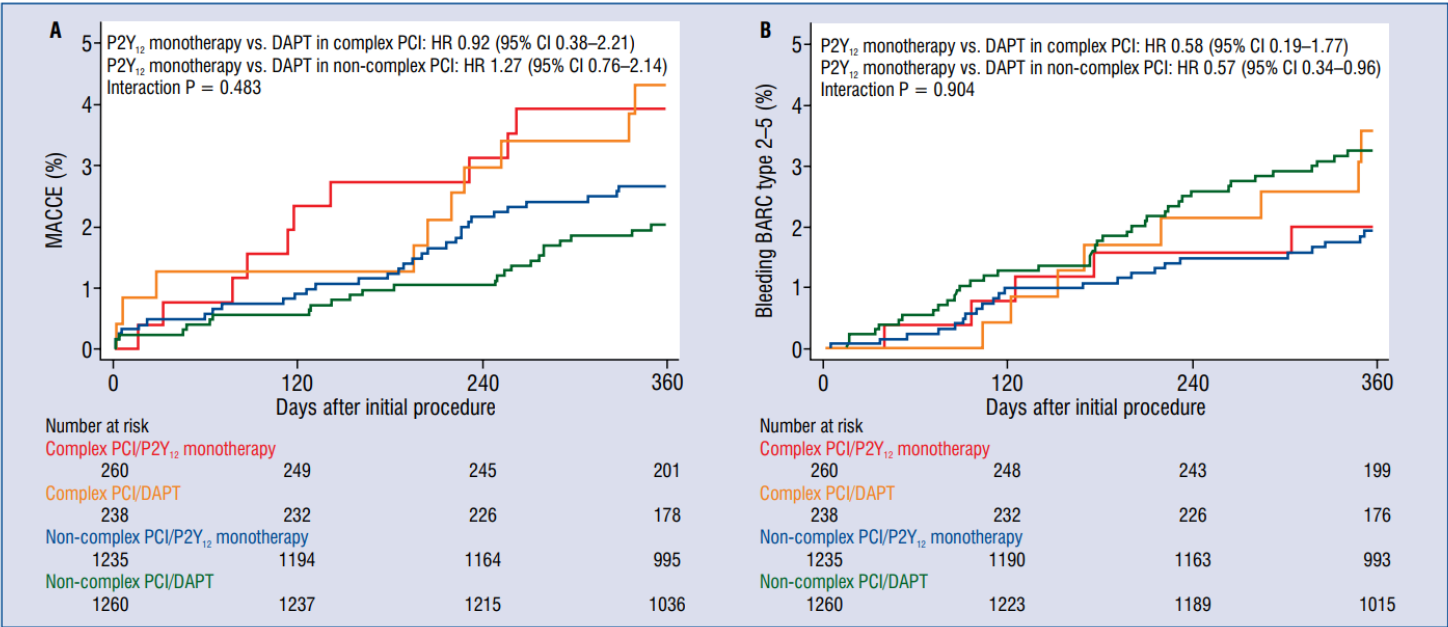


Figure 3. Cumulative incidence of events at 1 year after randomization according to randomization group (dual antiplatelet therapy [DAPT] vs. P2Y₁₂ monotherapy) in subjects with and without complex percutaneous coronary interventions (PCI); **A.** Major adverse cardiovascular and cerebrovascular events (MACCE); **B.** Bleeding Academic Research Consortium (BARC) types 2–5; CI — confidence interval; HR — hazard ratio.

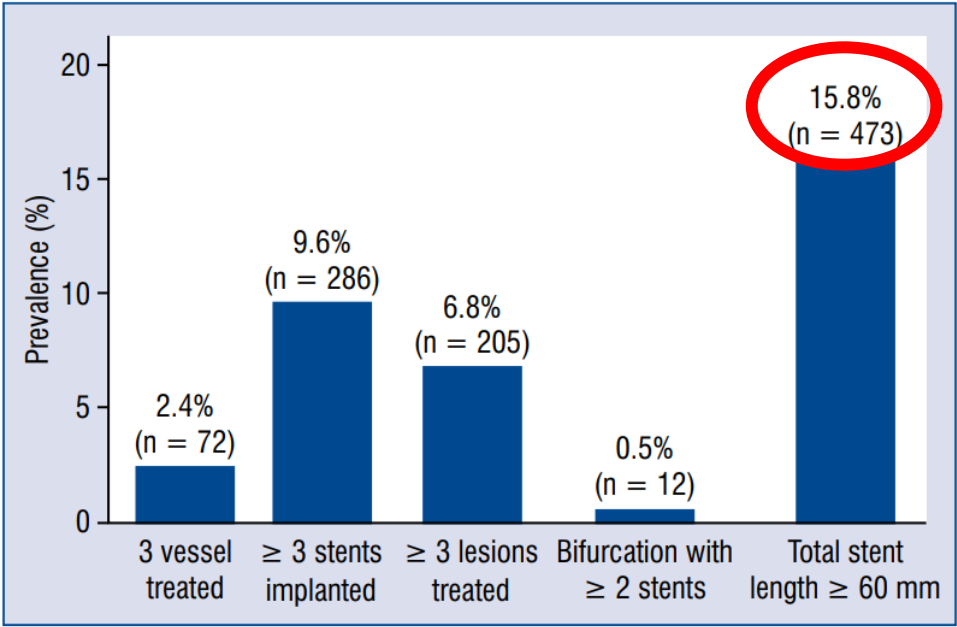


Figure 1. Prevalence of complex percutaneous coronary intervention components.

3mDAPTでMACCE, 虚血eventは増加せず

👉 ACS・complex PCIも第二世代DESで3mDAPTなら可

XIENCEのshort DAPT

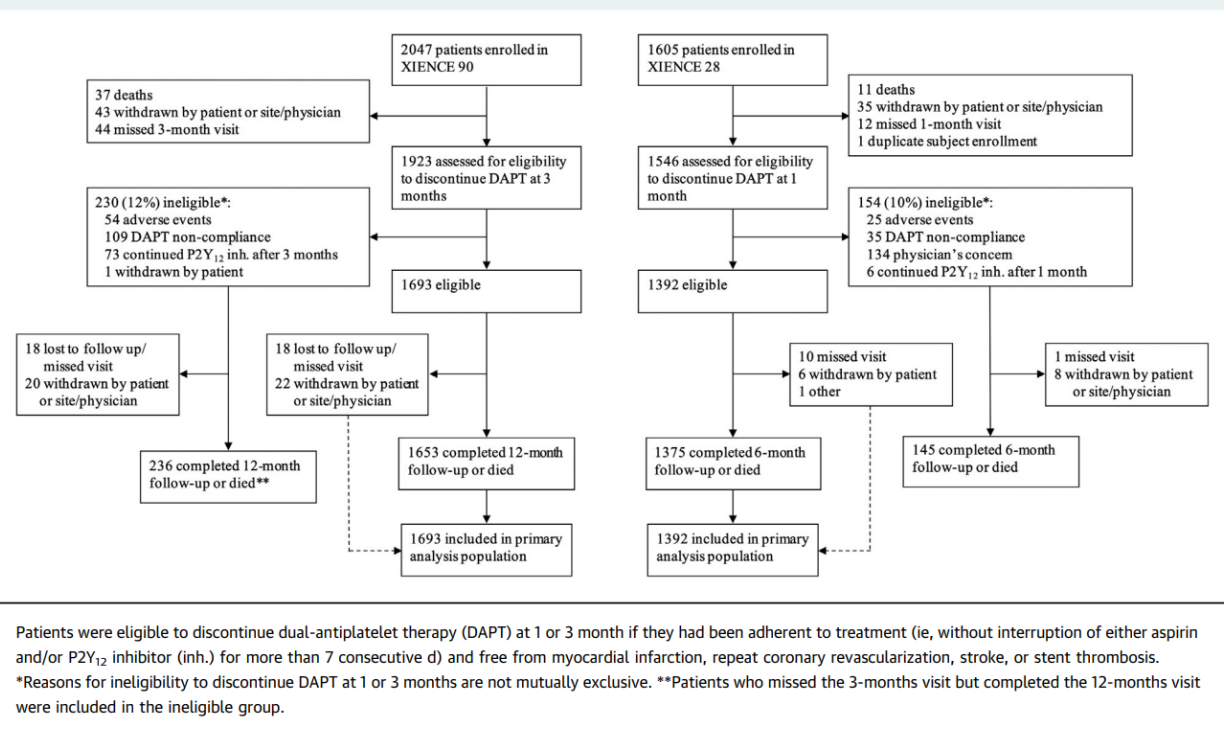
UAP+NSTEMI 35%

TABLE 1 Baseline Characteristics

	XIENCE 90		XIENCE 28	
	3-Month DAPT (n = 1,693)	12-Month DAPT (n = 1,280)	1-Month DAPT (n = 1,392)	6-Month DAPT (n = 1,411)
HBR criteria				
Age ≥75 y	1,125/1,693 (66.5)	708/1,280 (55.3)	950/1,392 (68.2)	775/1,411 (54.9)
Chronic anticoagulant therapy	705/1,693 (41.6)	160/1,280 (12.5)	617/1,392 (44.3)	184/1,411 (13.0)
Anemia*	254/1,693 (15.0)	209/1,280 (16.3)	201/1,392 (14.4)	229/1,411 (16.2)
History of stroke	181/1,693 (10.7)	155/1,280 (12.1)	145/1,392 (10.4)	176/1,411 (12.5)
Renal insufficiency†	131/1,693 (7.7)	383/1,280 (29.9)	116/1,392 (8.3)	420/1,411 (29.8)
Thrombocytopenia‡	48/1,693 (2.8)	20/1,280 (1.6)	55/1,392 (4.0)	25/1,411 (1.8)
History of major bleeding	49/1,693 (2.9)	34/1,280 (2.7)	46/1,392 (3.3)	37/1,411 (2.6)
Number of HBR criteria	1.5 ± 0.7	1.3 ± 0.6	1.5 ± 0.7	1.3 ± 0.6
Clinical characteristics				
Age, y	75.25 ± 9.29	72.70 ± 10.26	75.97 ± 8.37	72.56 ± 10.42
Female	596/1,693 (35.2)	524/1,280 (40.9)	453/1,392 (32.5)	576/1,411 (40.8)
Race				
American Indian or Alaskan Native	11/1,693 (0.6)	9/1,280 (0.7)	2/1,392 (0.1)	11/1,411 (0.8)
Asian	37/1,693 (2.2)	17/1,280 (1.3)	126/1,392 (9.1)	19/1,411 (1.3)
Black or African American	96/1,693 (5.7)	110/1,280 (8.6)	36/1,392 (2.6)	115/1,411 (8.2)
Native Hawaiian or Pacific Islander	5/1,693 (0.3)	4/1,280 (0.3)	0/1,392 (0.0)	4/1,411 (0.3)
White	1,496/1,693 (88.4)	1,101/1,280 (86.0)	807/1,392 (58.0)	1,224/1,411 (86.7)
Hispanic or Latino ethnicity	45/1,689 (2.7)	41/1,280 (3.2)	138/1,392 (9.9)	42/1,411 (3.0)
Hypertension	1,516/1,693 (89.5)	1,167/1,272 (91.7)	1,179/1,392 (84.7)	1,283/1,402 (91.5)
Dyslipidemia	1,401/1,693 (82.8)	1,140/1,257 (90.7)	939/1,392 (67.5)	1,254/1,383 (90.7)
Diabetes mellitus	663/1,692 (39.2)	546/1,273 (42.9)	512/1,382 (37.0)	594/1,404 (42.3)
Chronic kidney disease§	677/1,682 (40.2)	532/1,202 (44.3)	631/1,330 (47.4)	584/1,327 (44.0)
Prior PCI	520/1,693 (30.7)	477/1,230 (38.8)	390/1,392 (28.0)	514/1,355 (37.9)
Prior CABG	205/1,693 (12.1)	174/1,230 (14.1)	112/1,392 (8.0)	201/1,355 (14.8)
Prior MI	264/1,669 (15.8)	353/1,174 (30.1)	227/1,382 (16.4)	393/1,295 (30.3)
Multivessel disease	779/1,693 (46.0)	473/1,280 (37.0)	573/1,393 (41.2)	535/1,411 (37.9)
Clinical presentation				
Acute coronary syndrome	1,105/1,693 (65.3)	790/1,195 (66.1)	917/1,392 (65.9)	846/1,318 (64.2)
Acute coronary syndrome	588/1,693 (34.7)	405/1,195 (33.9)	475/1,392 (34.1)	472/1,318 (35.8)
NSTEMI	120/1,693 (7.1)	113/1,089 (10.4)	245/1,392 (17.6)	138/1,195 (11.5)
Unstable angina	486/1,693 (28.7)	257/1,190 (21.6)	230/1,392 (16.5)	287/1,311 (21.9)
PARIS bleeding risk score				
Mean ± SD	6.0 ± 2.3	5.2 ± 2.2	6.1 ± 2.3	5.2 ± 2.2
Median (IQR)	6.0 (4.0–8.0)	5.0 (3.0–6.0)	6.0 (4.0–8.0)	5.0 (3.0–7.0)
PRECISE-DAPT bleeding risk score				
Mean ± SD	26.1 ± 11.5	25.4 ± 10.9	27.7 ± 11.3	25.3 ± 10.9
Median (IQR)	25.0 (19.0–32.0)	26.0 (18.0–32.0)	27.0 (20.0–34.0)	25.0 (18.0–32.0)

Continued on the next page

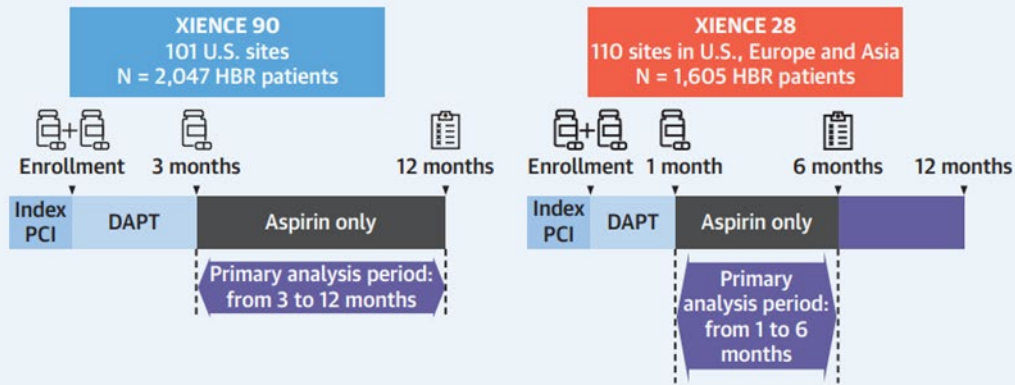
FIGURE 1 Study Design



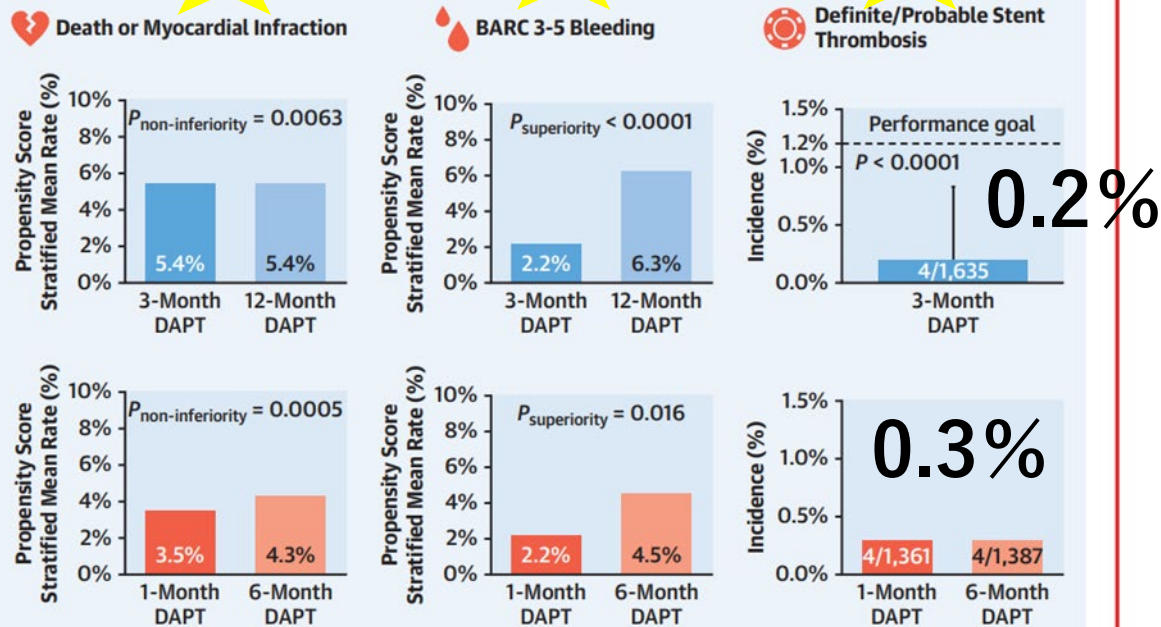
1m vs 6m DAPT 3m vs 12m DAPT
HBR対象：短縮群のOAC内服は40%

J Am Coll Cardiol Interv 2021;14:1870–1883
J Am Coll Cardiol 2021;78:2060–2072

Study Design of the XIENCE Short DAPT Program



Propensity Score-Stratified Analysis of 3-Month (XIENCE 90) and 1-Month (XIENCE 28) DAPT vs. Historical Control (XIENCE USA)



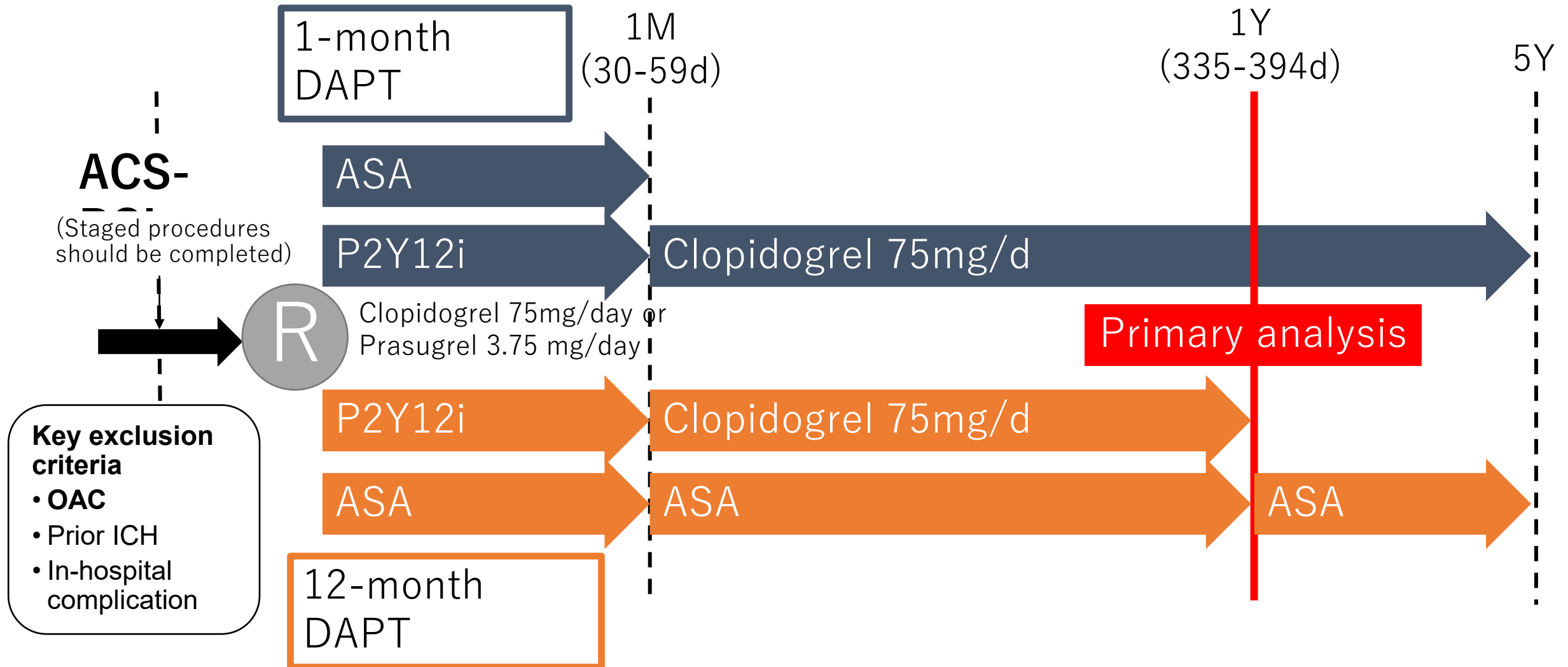
1mDAPT, 3mDAPTで
全死亡・MIはふえない
BARC3-5は減少
ステント血栓は増加せず

👉 ACSのXIENCE留置例
とくにOAC内服例は
short DAPTが可能

STOPDAPT-2 ACS

ACS 100%

Prospective multicenter open-label randomized trial comparing 1-month versus 12-month DAPT after CoCr-EES implantation for patients with ACS



Baseline Clinical Characteristics

若め、出血血栓リスクは低め
DM・severe CKDは臨床より少ない

	1-month DAPT N=2058	12-month DAPT N=2078
Age, years	67.0 ± 11.9	66.6 ± 11.9
Men	79%	79%
STEMI; NSTEMI; UA	57%; 19%; 23%	55%; 21%; 24%
Killip 4	3.4%	3.1%
ECMO; Impella; IABP	0.3%; 0.1%; 4.1%	0.3%; 0.1%; 3.1%
Diabetes	30%	30%
Severe CKD (eGFR<30ml/min/m ²)	3%	3%
Prior MI	6%	5%
Prior PCI	11%	10%
CREDO-Kyoto thrombotic risk score		
High; Intermediate; Low	4%; 17%; 79%	5%; 16%; 79%
CREDO-Kyoto bleeding risk score		
High; Intermediate; Low	4%; 20%; 77%	3%; 19%; 78%

Procedural Characteristics and Medications

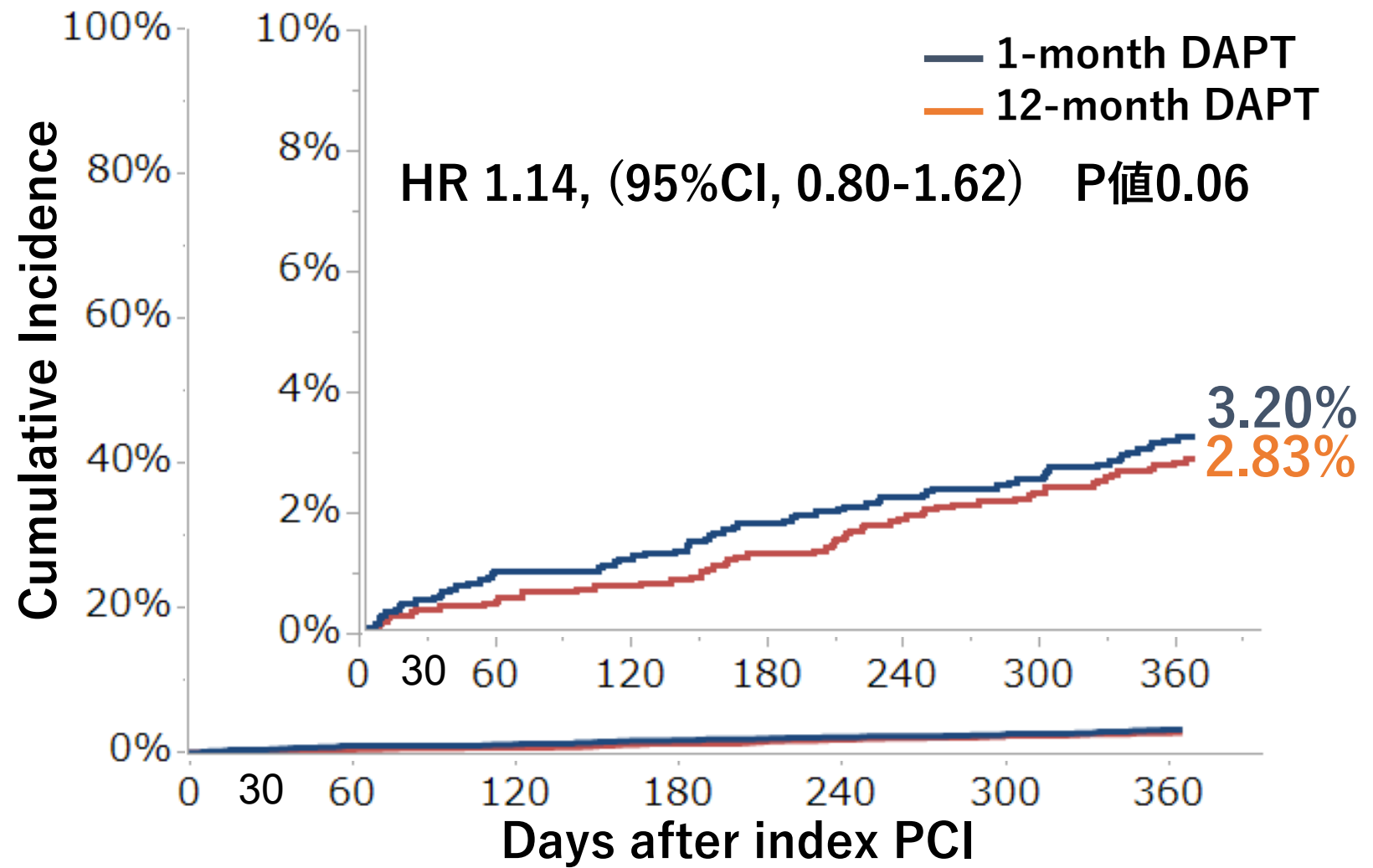
Optimal therapyは良好であった

	1-month DAPT N=2058	12-month DAPT N=2078
Staged Procedure	14%	15%
Radial approach only	85%	86%
N of target lesions	1.27 ± 0.60	1.28 ± 0.59
Minimal stent diameter, mm	3.01 ± 0.51	3.02 ± 0.50
Total stent length, mm	34.3 ± 22.6	34.6 ± 23.5
Target of LMCA	3%	3%
Two or more target vessels	17%	19%
IVUS or OCT	97%	98%
ASA; 100mg/d	99.9%; 98.6%	99.9%; 98.4%
Clopidogrel	52%	53%
Prasugrel (3.75mg/day)	48%	47%
Statin; High-intensity statin	96%; 35%	97%; 34%
PPI	91%	93%

Primary Endpoint

CV death/MI/ST/Stroke/TIMI major/minor bleeding

イベント発生率が低い
非劣性は証明されず



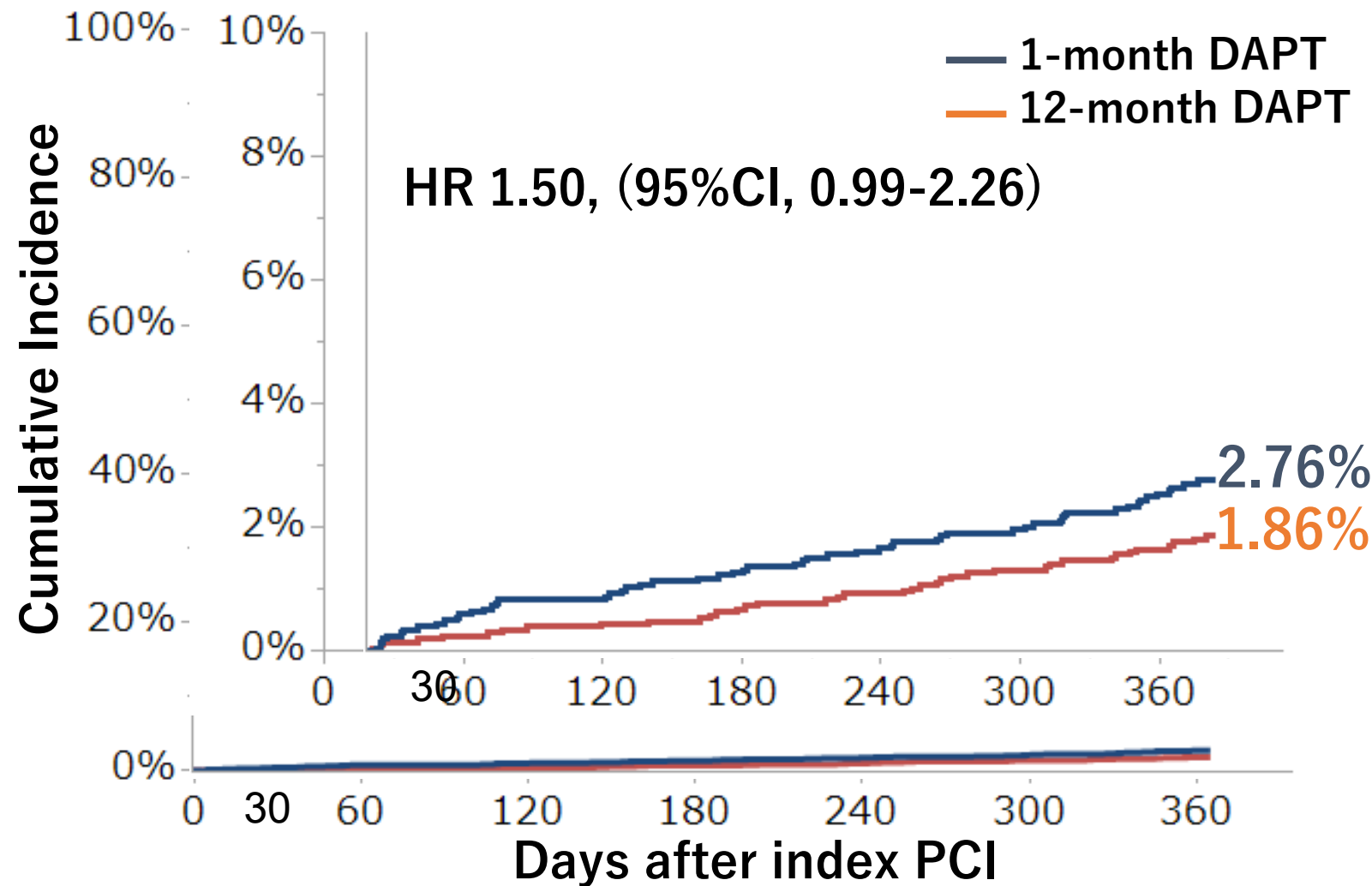
No. at risk

12-month DAPT	2078	2070	2055	2048	2036	2021	2010	1581
1-month DAPT	2058	2047	2028	2021	2007	1993	1982	1606

Major Secondary CV Endpoint

CV death/MI/ST/Stroke

イベント発症率が低い
非劣性は証明されず



No. at risk

12-month DAPT

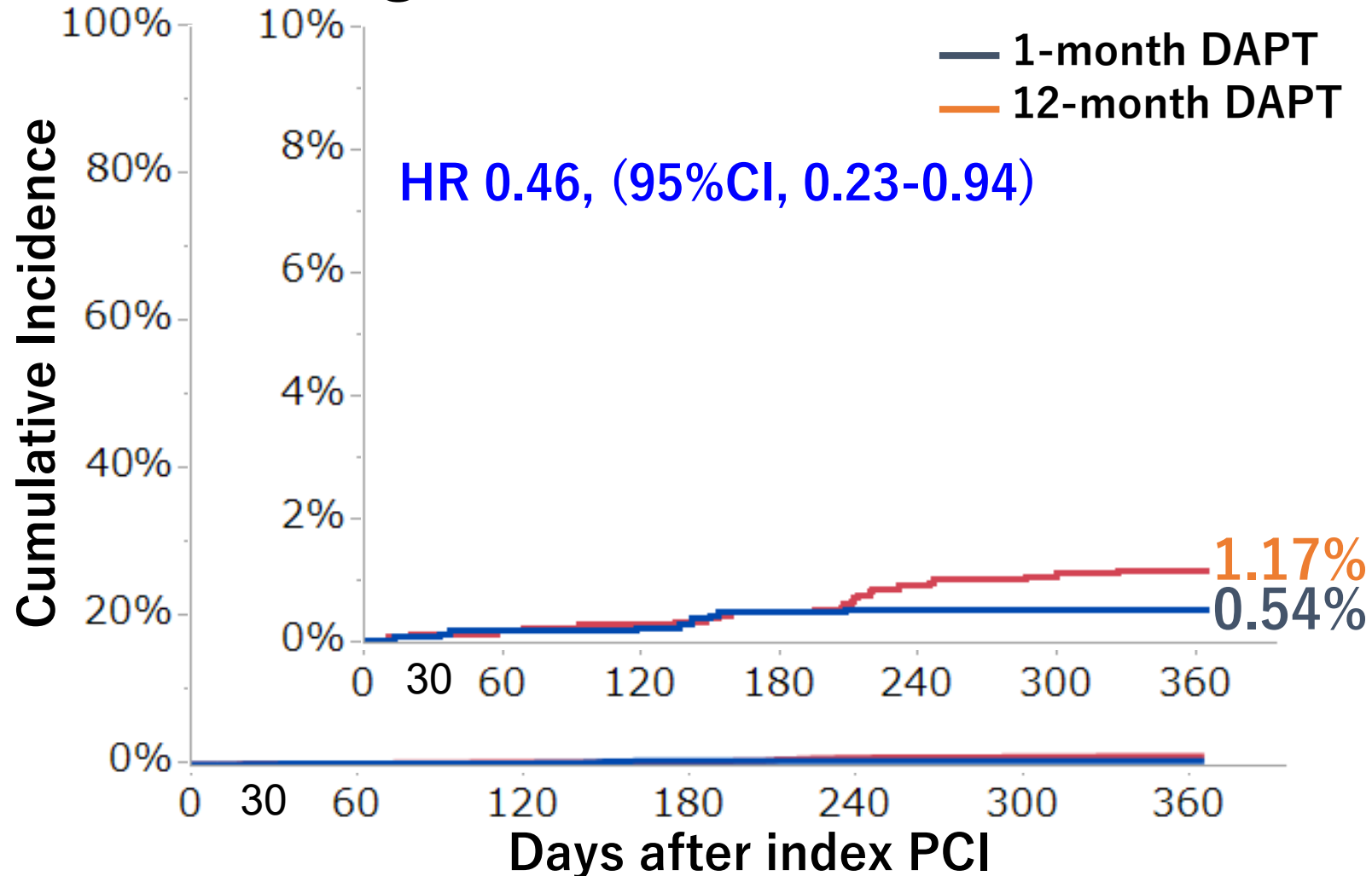
2078 2073 2059 2054 2046 2038 2028 1597

1-month DAPT

2058 2049 2031 2024 2015 2002 1991 1614

Bleeding Endpoint
TIMI major/minor bleeding

出血イベントは
1mDAPTで54%有意に低下



No. at risk

12-month DAPT

2078 2073 2060

2054

2045

2033

2027

1603

1-month DAPT

2058 2052 2041

2038

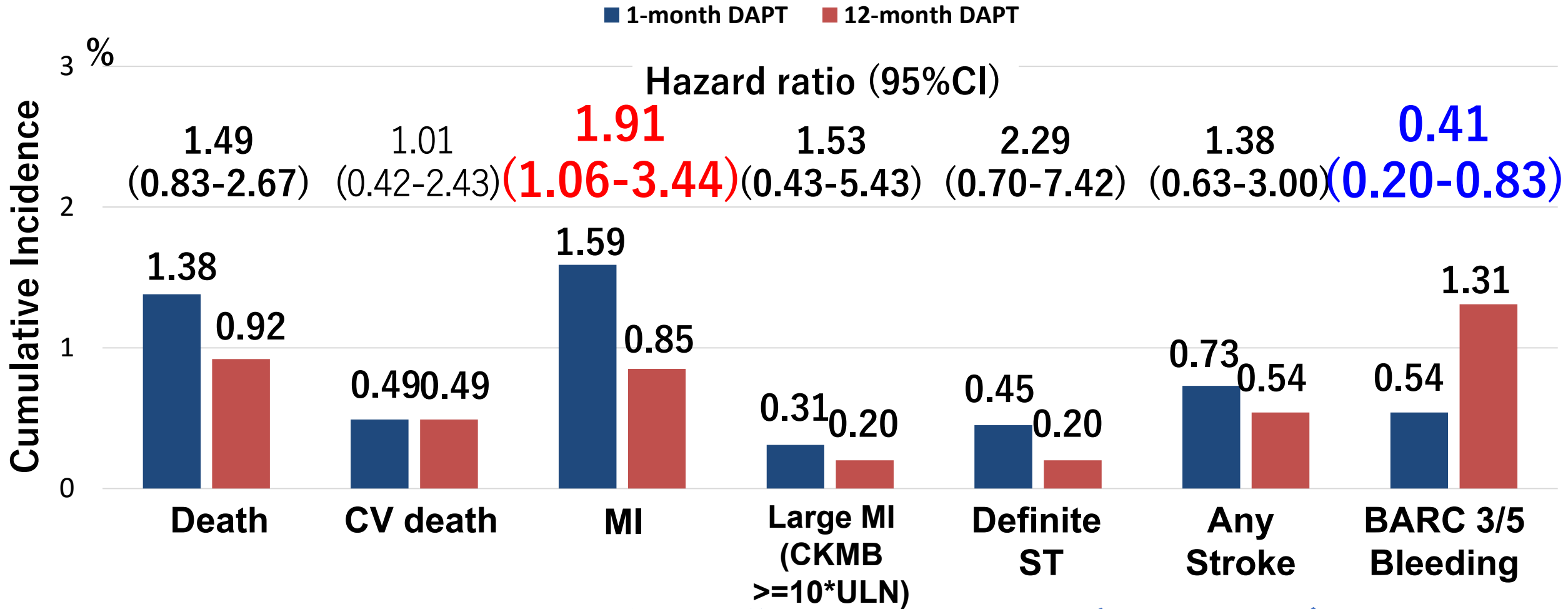
2030

2023

2015

1642

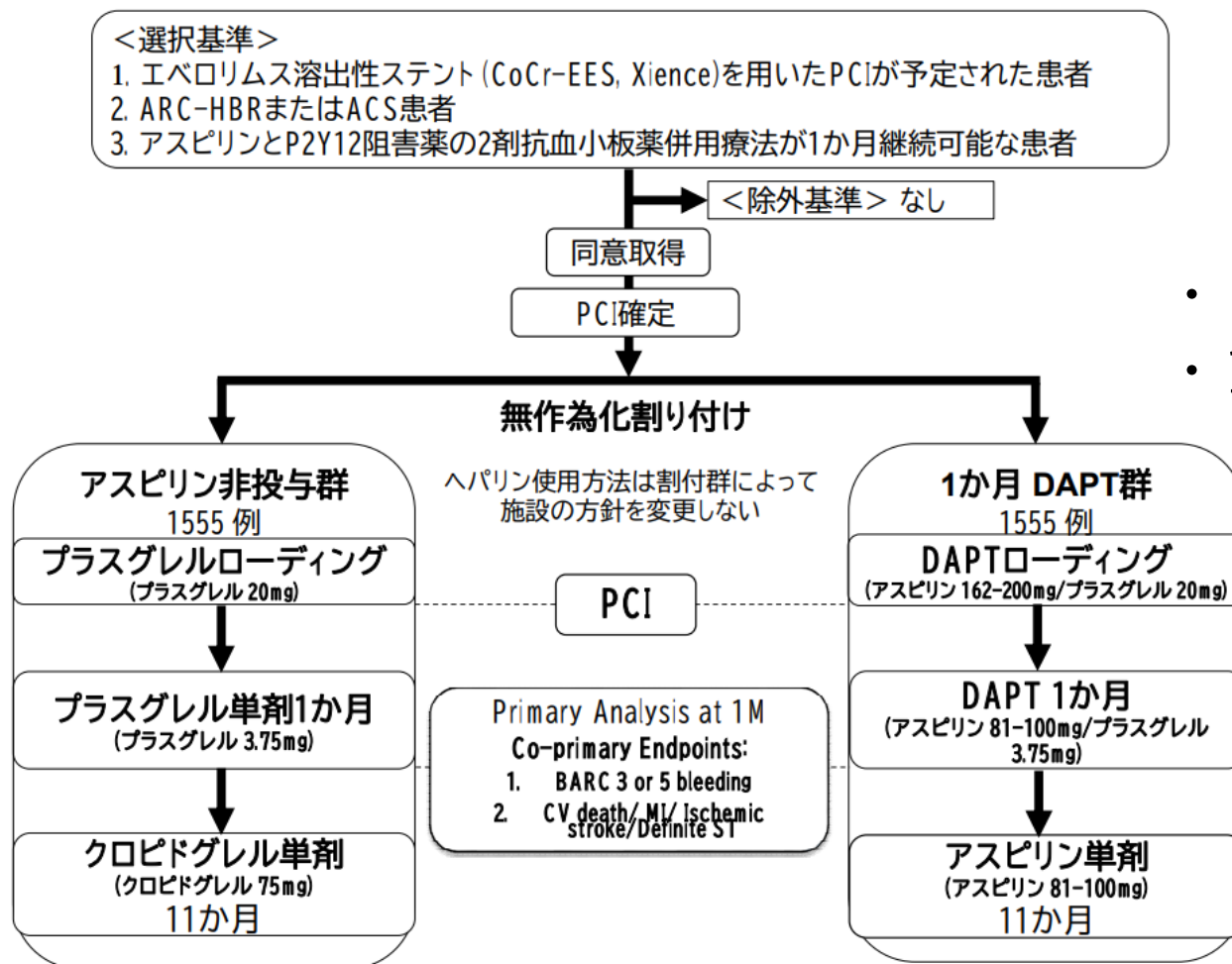
Clinical Outcomes at 1 year



👉 総死亡とMIは増加 出血は減少 STもほぼかわらず
Large MIや心血管死はふえていない→1mDAPTも許容される

現在行われているのはSTOPDAPT-3

Xience使用
HBR群またはACSを対象
3000例規模



- ・ プラスグレル単剤→クロピドグレル単剤
- ・ 1mDAPT→ASA単剤

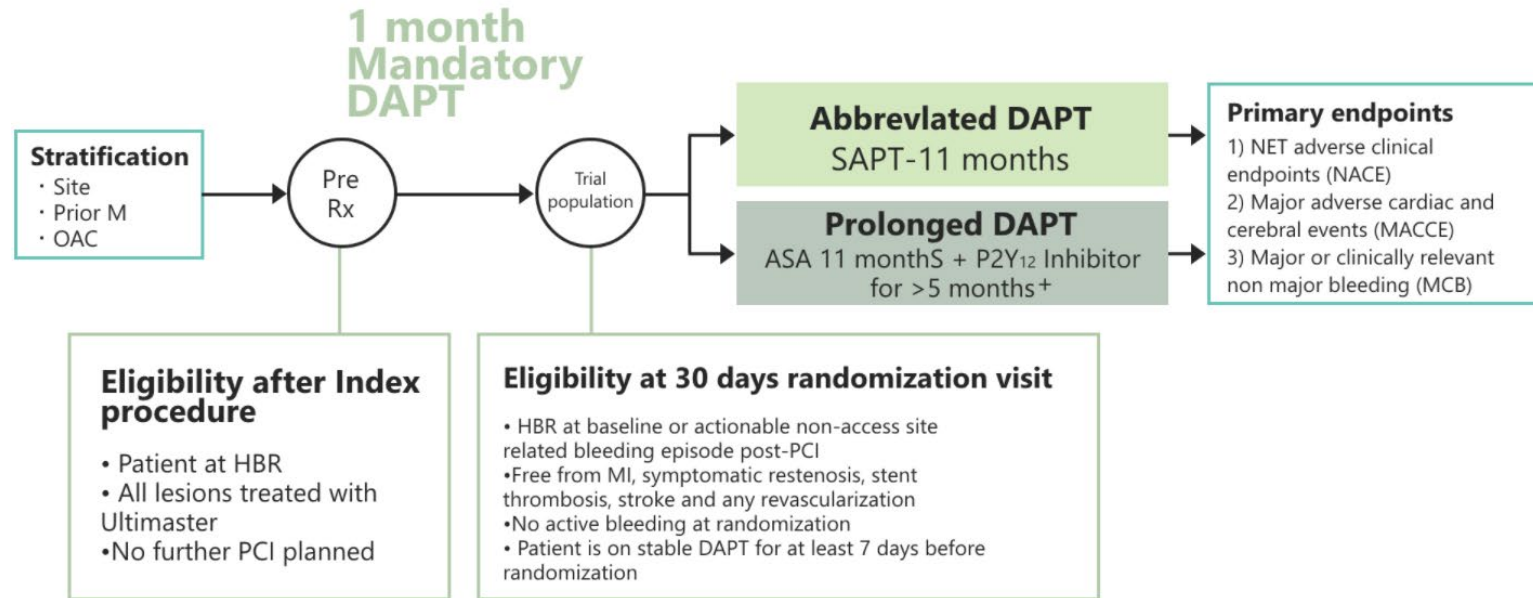
主要エンドポイント

- ①重篤な出血 (BARC3-5)
- ②CVdeath・MI・stroke・definite ST

MASTER DAPT

ACS 約50%

Study design



全例にUltimasterを使用

HBR1つ以上満たすIHD（割付時の重症虚血・出血合併例は除く）

1mDAPT vs 2m \geq DAPTで比較

主要アウトカムは335日の時点での3項目の累積発生率

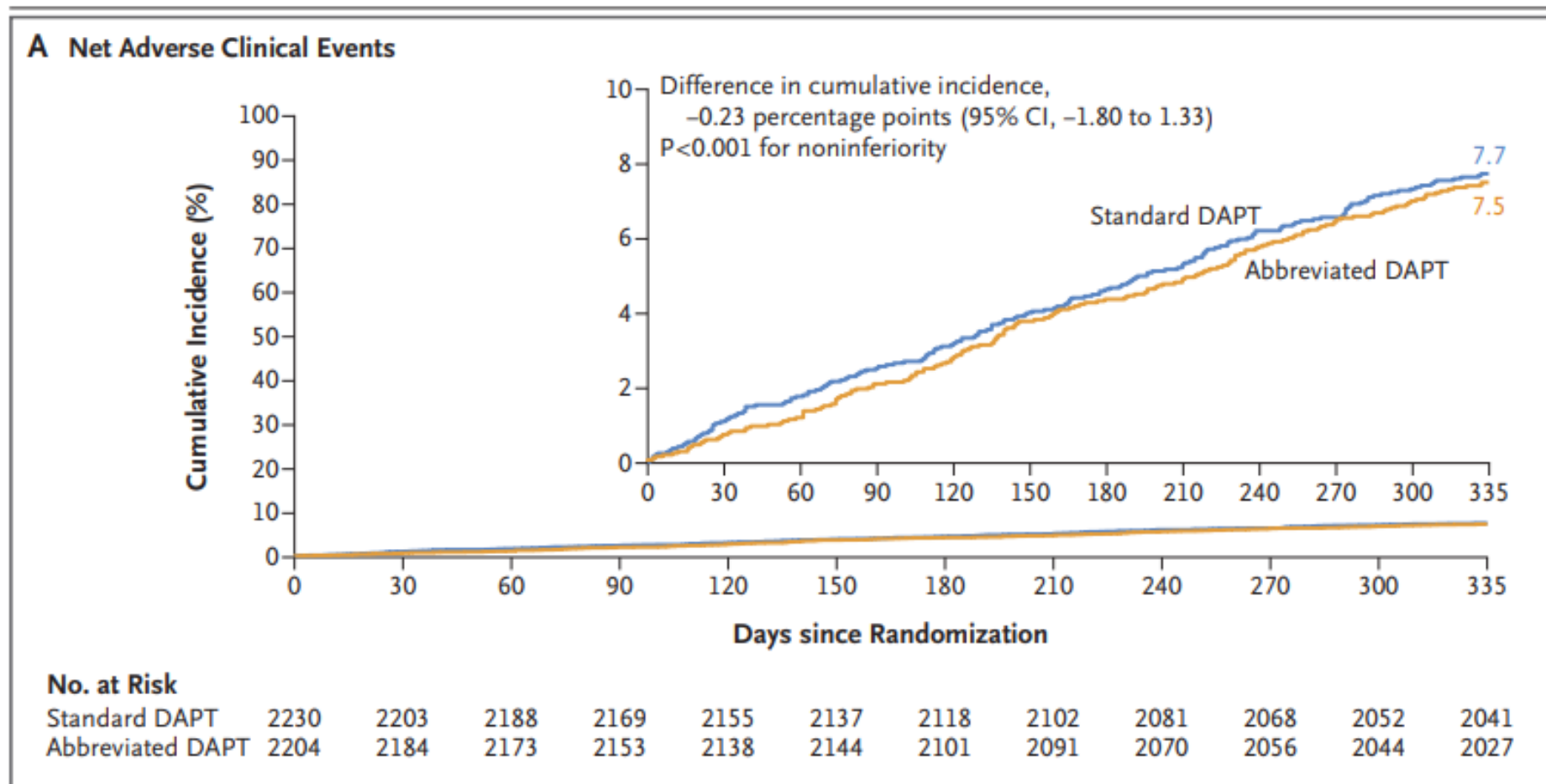
MASTER DAPT Baseline characteristics

平均76.0歳 男性69.3%

HBR因子は36.4%OAC, 33.6%DM, 19.1%CKD, 18.9%CHFと続く

合計 4579例	短縮群 2295例	標準群 2284例
OAC内服（%）	37.0	35.9
期間中央値（日）	34	193
クロピドグレル使用（%）	53.9	78.7
Stable angina（%）	40.2	40.6
Silent ischemia(%)	10.7	12.0
STEMI(%)	11.9	11.6
NSTEMI(%)	25.9	24.4
Unstable angina(%)	11.3	11.4

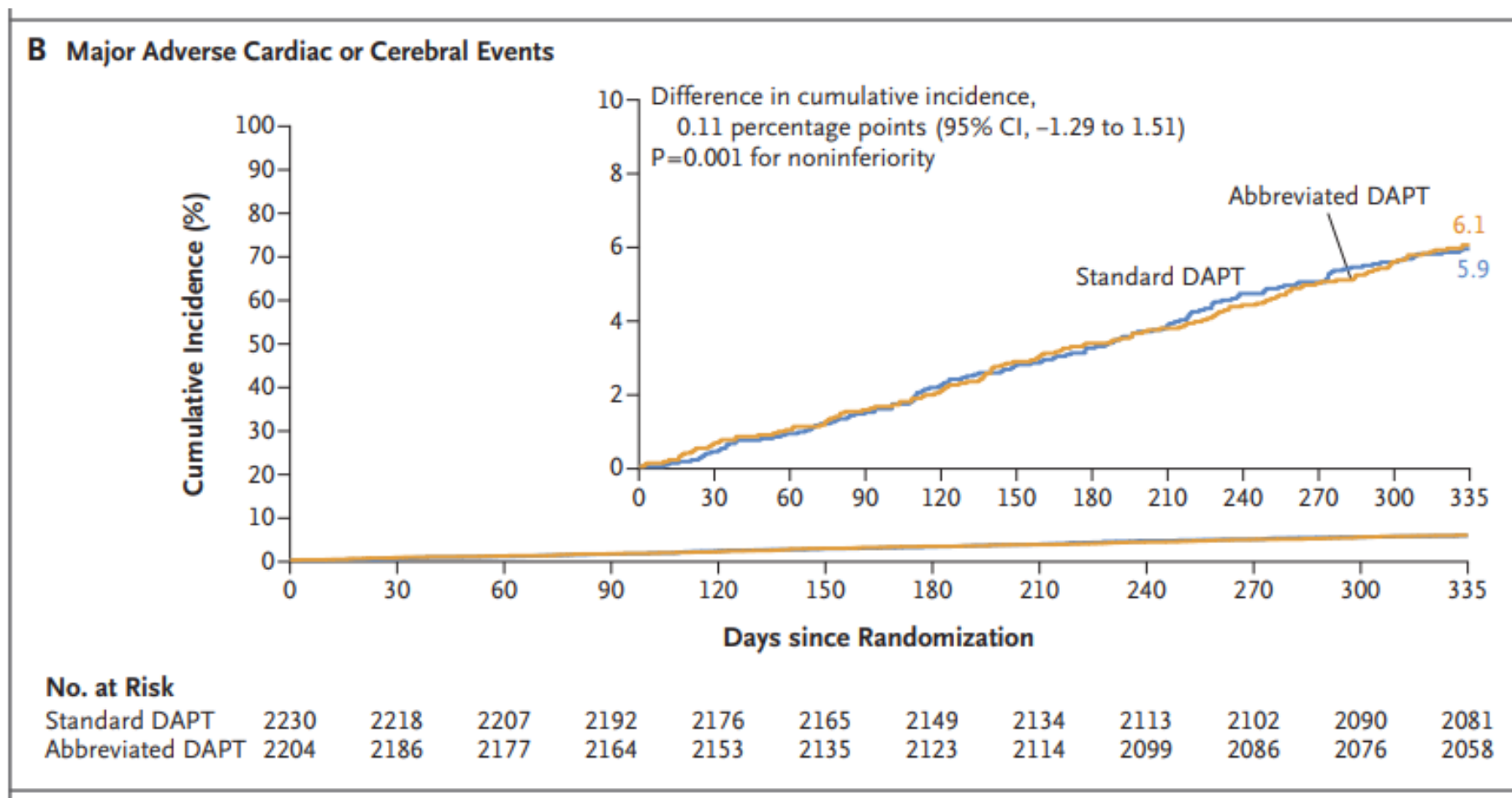
①純臨床有害事象(全死亡, MI, stroke, major bleedingの複合)



7.5% vs 7.7% 短縮群は標準群に対し非劣性

👉MI (2.7% vs 2.2%), ステンント血栓症 (0.6%と0.4%) の累積発生率でも非劣性

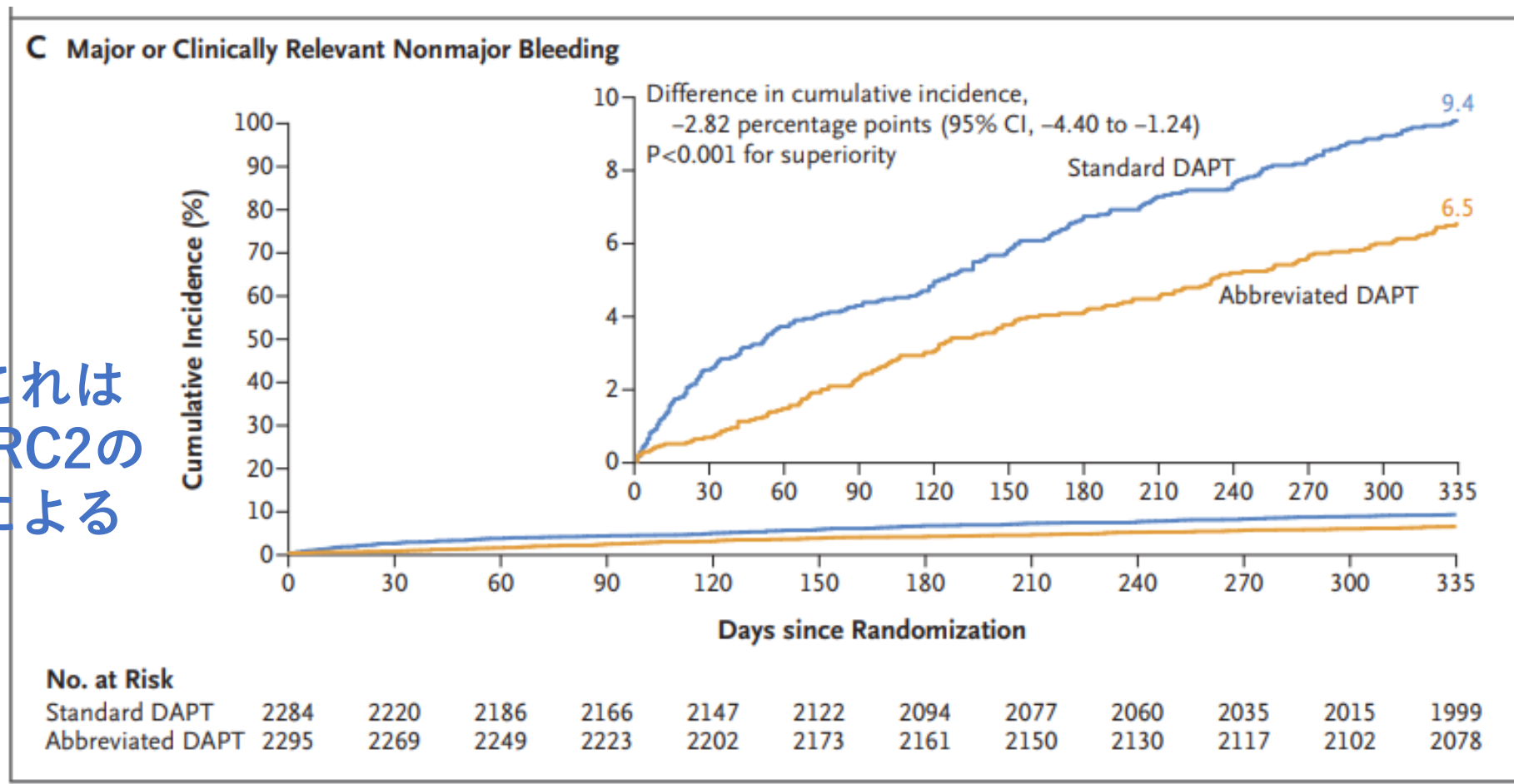
②主要心臓・脳血管有害事象(全死亡、MI、strokeの複合)



6.1% vs 5.9% 短縮群は標準群に対し非劣性

③大出血・臨床的に重要な非大出血

ただしこれは
主にBARC2の
発生差による



6.5% vs 9.4% 短縮群で有意に発生率が低い

👉 ACSふくめHBR群はやはりshort DAPTが望ましい

この結果から①

- STOP-DAPT2 ACSでのイベント発生率の低さ

→ **medicationの影響は大きい可能性**

高強度スタチンや心保護薬剤の適切な使用で、より安全なshort DAPTを

- ultimaster, XIENCE使用したtrialでshort DAPTのエビデンスあり

→ **ultimaster, XIENCE, Ultra thin stentはshort DAPTに適する可能性**

Ultra thin stentについては使用することも可能かなと思いますについては今後検討の余地あり

この結果から②

- ・患者背景の差：フレイル・OAC内服症例では虚血・出血イベント発生率が高い？

→ **やはりshort DAPTが臨床で望まれる可能性**

既にイベントを有する患者，OAC内服例など本当にハイリスクな患者の対応

- ・クロピドグレル使用とプラスグレル使用での差は？

→ **プラスグレル使用で効果が変化する可能性**

CYP2C19代謝欠損，PRAS-FIT試験：STOPDAPT3の結果？

現時点で推奨されるACSのshort DAPTは？

出血と血栓risk

- ①ステント血栓は2w-1mでリスク↑（MIは1m）
- ②退院後出血の発生率とPCI後の全死亡率は高いHBRの評価を

薬剤選択

アスピリン+P2Y12阻害薬で
高強度スタチンなどmedicationを強化

Complex PCI

Complex PCIも出血リスクを優先する
第二世代DES, Ultra thin stentの使用を

お題の回答：ACSのshort DAPTの至適期間は？

- 非HBR患者：3-12mDAPT

- HBR患者：1-3mDAPT

- * OAC内服中や高度貧血などは**2週間**を目安に