

急性冠心症病人在冠狀動脈介入性治療後使用引導式抗血小板藥物降階：隨機分配、開放式、多醫學中心的研究 Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial.

Lancet 2017 Oct 14; 390(10104): 1747-1757

編譯：國立成功大學醫學院附設醫院 心臟內科 蘇貞元醫師

介紹

血小板的活化在急性冠心症的啟動以及急性期都扮演關鍵的角色。因此，在有接受冠狀動脈介入性治療的病人使用高效 P2Y₁₂ 接受器抑制劑（例如 prasugrel 或 ticagrelor）可以顯著的改善心臟缺血風險，其整體的臨床結果的好處超越出血事件增加所帶來的風險。現行的急性冠心症指引建議急性冠心症病人在接受冠狀動脈介入性治療後使用高效 P2Y₁₂ 接受器抑制劑。然而，這些藥物所帶來的好處主要在早期最明顯，因為缺血性的併發症 (ischemic complications) 在早期的風險是最高的；而這些藥物所帶來的出血事件風險則是隨著時間進展增加。根據以上的原因，在治療前期使用高效 P2Y₁₂ 接受器抑制劑，在後期改成相對效能較低的 clopidogrel，這種策略性降階藥物的議題引起了關注。然而到目前為止一些小型的研究結果並不一致，無法證明降階藥物是否為安全有效。雖然目前缺乏明確的證據，實際上升階藥物仍是臨床上常做的處置，約百分之 15 至 28 的急性冠心症病人在出院前會被換成較低效能的藥物。其中被換藥的原因包括出血及非出血的副作用、病人本身有高出血風險、以及經濟上的考量選擇非專利的 clopidogrel。儘管如此，把藥物降階成低效能的 clopidogrel 必須考慮到該藥物個體藥效變異性大以及在急性冠心症病人中常見的高治療中血小板活性 (high on-treatment platelet activity, HPR)。高血小板活性 HPR 的病人有較高的缺血性事件的風險，包括心肌梗塞根支架栓塞。血小板功能檢測可以鑑別出這些正在使用 clopidogrel 的 HPR 病人，可能因為不足的 P2Y₁₂ 抑制效果進而增加栓塞的風險。藉由血小板功能檢測結果將這類病人用藥改為持續使用 prasugrel 等高效 P2Y₁₂ 接受器抑制劑，進而使降階藥物變得比較安全。因次，我們的目標在於研究急性冠心症病人在接受冠狀動脈介入性治療後，依據血小板功能測試結果做早期降階藥物 (PFT-guided de-escalation) 的效果以及安全性。

方法

研究設計及病人族群

TROPICAL-ACS trial (The Testing Responsiveness To Platelet Inhibition On Chronic Antiplatelet Treatment For Acute Coronary Syndromes trial) 為研究者自行發起臨床試驗案 (investigator initiated)、隨機分派 (Randomized)、平行設計 (parallel-group)、開放式作業 (open-label)、臨床結果評估者盲導 (assessor blinded)，共 33 所歐洲醫學中心 (multicenter) (奧地利 2 間、德國 20 間、匈牙利 7 間、波蘭 4 間) 之臨床研究，並且有學術性贊助 (Klinikum der Universität München)。病人收案條件為已完成成功冠狀動脈介入性治療 (post-PCI 狹窄 <20% 且 TIMI flow $\geq$ 2) 心肌酵素上升之急性冠心症，且預計在術後使用 12 個月的 prasugrel。

隨機分配

以研究由電腦做塊狀隨機分派。病人在出院前被 1:1 的方式分為對降階組 (PFT-guided de-escalation) 及對照 (控制) 組。病人在一開始作隨機分派時也會納入最後意圖治療分析法 (intention-to-treat analysis)。控制組的病人會根據現行治療準則接受標準 12 個月 10mg 或 5mg prasugrel 的治療。降階組病人會在出院後第一周接受 7 天 10mg 或 5mg prasugrel，第二周接受 7 天的 75mg/ 天的 clopidogrel，且在出院後兩周接受血小板功能測試 PFT。若 PFT 的結果病人為高血小板活性狀態 HPR，表示血小板抑制功能不足，則將 clopidogrel 換回 prasugrel；反之若病人非屬於 HPR，表示血小板抑制功能足夠，則繼續使用 clopidogrel。本研究相關的治療起始時間為出院後開始計算。前 14 天的藥物統一由 Pharmacy department of the Klinikum der Universität München (Munich, Germany) 提供以利確實。

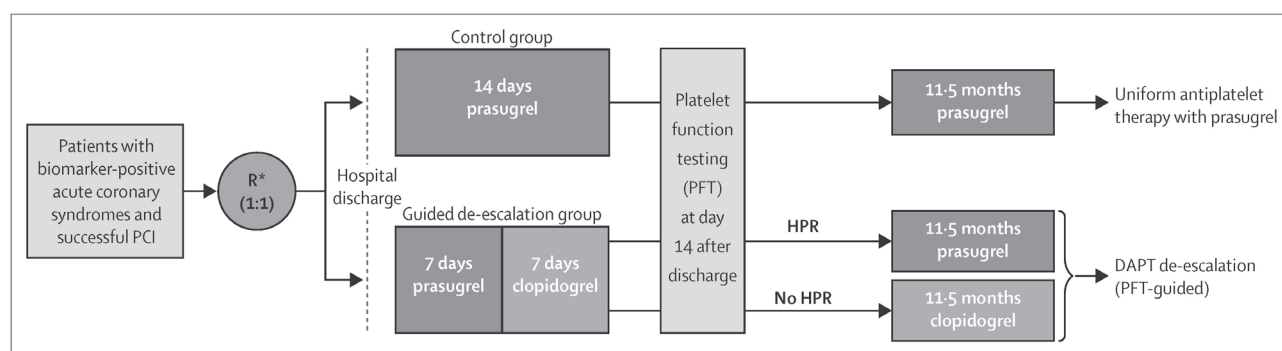


Figure 1: Study design and groups

程序

病人在第 30 天、第 6 個月、及第 12 個月接受電話追蹤。電話中會使用標準化的問卷調查詢問關於研究終點評估、副作用、以及藥物遵從性。在第 15 天兩組病人皆會接受 PFT。HPR 定義為 adenosine diphosphate test aggregation value ≥ 46 units。控制組病人雖然也有做測試但不會依結果影響後續用藥。

研究終點

研究之主要終點合併缺血性及出血性事件 (淨臨床效益)，其中包含 12 個月內心因性死亡、心肌梗塞、中風、出血 (Bleeding Academic Research Consortium (BARC) criteria $\geq$ grade 2)。次要終點為 12 個月內出血 (Bleeding Academic Research Consortium (BARC) criteria $\geq$ grade 2)、缺血性事件、支架栓塞、任何原因死亡、以及因缺血性病灶需要緊急血管重新灌流 (urgent ischaemia driven revascularization)。

數據分析

本研究為非劣性設計 (non-inferiority)。根據過去 TRITONTIMI 38 trial 所得到的早期跟晚期出血性事件的發生率，此研究控制組主要終點的發生率假設為 10.5%。非劣性設計門檻為 30%。樣本大小計算是根據 5% 的單邊型 1 錯誤以及 80% 統計鑑定力的設定。而依據主要終點的發生率設定，每組病人樣本大小為 1172 人。若考慮次要終點 5% 的雙邊型 1 錯誤以及 80% 統計鑑定力的設定，依據出血事件發生率 (BARC ≥ 2) 為 4.9%，且預期降階組的發生率可以下降 45%，每組病人樣本大小須至少 1179 人才能顯出優越性 (superiority)。為了補償在研究過程中有病人失去聯繫且主要及次要終點有足夠統計鑑定力，總病人數需要 2600 人。所有的分析皆為意圖治療分析。存活率分析以 Cox-regression 用來分析終點 (Cox proportional hazard model)。事件風險以 Kaplan-Meier plots 存活曲線圖表示。二元變數及 2 定性變數分別以 Fisher's exact test 跟 χ^2 test 分析。連續變數用 two-sided unpaired Wilcoxon test 或 student test 分析。所有數據皆使用 R version 3.3.0. 軟體分析。

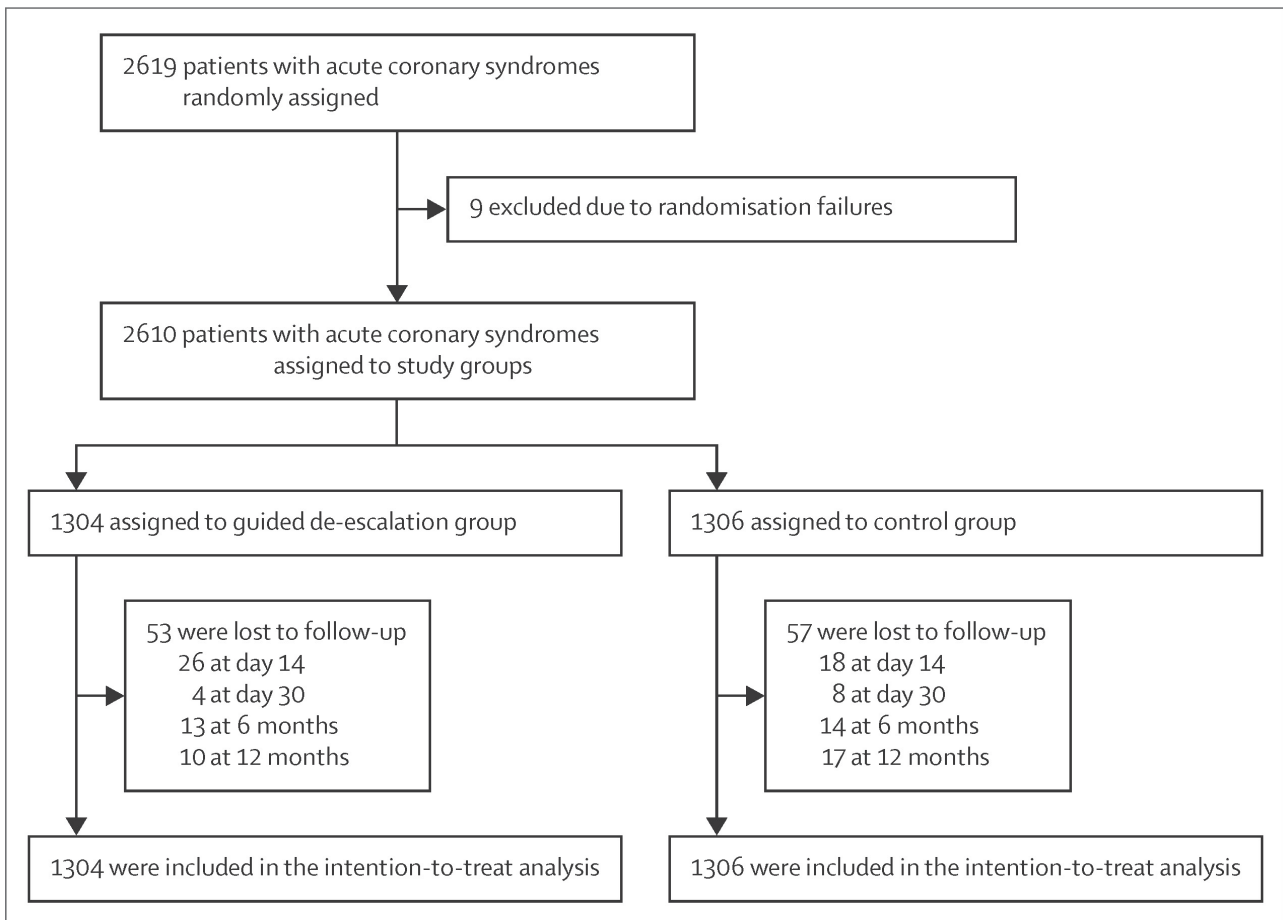


Figure 2: Trial profile

結果

2610 個急性冠心症病人在 12/2/2013 到 5/20/2016 之間被納入研究。控制組為 1306 人，降階組為 1304 人。平均年齡為 59 歲，558(21%) 為女性病患，1453(56%) 為 ST 段上升之心肌梗塞。表格一跟表格二分別為病人及介入性治療的詳細資料。出院後第二週追蹤的完成比率在降階組為 98%，控制組為 99%。降階組有 511 人為 HPR，佔 39% 的意圖治療群體。根據研究的設計流程，511 人中有 509 人從 clopidogrel 換回 prasugrel(99%)，只有 5 人在治療的醫師決定下繼續使用 clopidogrel。控制組有 188 人為 HPR，佔 14% 的意圖治療群體。在本研究的 12 個月內藥物遵醫囑性在控制組高達 94.2%，降階組 94.4%。使用較低劑量 (5mg) 而非標準劑量 (10mg) prasugrel 的比例很低 (控制組 4%，降階組 4.2%) 且兩組沒有統計上差異 ($p=0.88$)。本研究最終有 43 人 (2%) 退出計畫，110 人 (4%) 失去追蹤。

	Control group (n=1306)	Guided de-escalation group (n=1304)
Cause of PCI		
STEMI	722 (55%)	731 (56%)
NSTEMI	584 (45%)	573 (44%)
Access site		
Brachial	3 (<1%)	0
Femoral	541 (41%)	523 (40%)
Radial	762 (58%)	781 (60%)
Number of diseased coronary vessels		
1	682 (52%)	659 (51%)
2	345 (26%)	359 (28%)
3	279 (21%)	286 (22%)
Anticoagulant agent used for PCI		
Bivalirudin	55 (4%)	54 (4%)
Low molecular weight heparin	70 (5%)	72 (6%)
Unfractionated heparin	1181 (90%)	1178 (90%)
Use of glycoprotein IIb/IIIa antagonist		
	247 (19%)	244 (19%)
TIMI flow grade before PCI		
0	512 (39%)	511 (39%)
1	171 (13%)	173 (13%)
2	302 (23%)	321 (25%)
3	321 (25%)	299 (23%)
Coronary vessels treated		
Left main	12 (1%)	29 (2%)
Left anterior descending	556 (43%)	562 (43%)
Left circumflex	253 (19%)	266 (20%)
Right coronary artery	450 (35%)	433 (33%)
Coronary bypass graft	35 (3%)	14 (1%)
AHA/ACC classification of lesions		
A	155 (12%)	161 (12%)
B1	425 (33%)	434 (33%)
B2	340 (26%)	327 (25%)
C	386 (30%)	382 (29%)
Ostial lesion		
	98 (8%)	97 (7%)
Bifurcation lesion		
	195 (15%)	204 (16%)
Stent type		
DES	1002 (77%)	1003 (77%)
BMS	208 (16%)	224 (17%)
BVS	83 (6%)	68 (5%)
None (PTCA only)	13 (1%)	9 (1%)
TIMI flow grade after PCI		
2	38 (3%)	38 (3%)
3	1268 (97%)	1266 (97%)

Data are n (%). STEMI=ST-segment elevation myocardial infarction. NSTEMI=non-ST-segment elevation myocardial infarction. PCI=percutaneous coronary intervention. TIMI=thrombolysis in myocardial infarction. AHA=American Heart Association. ACC=American College of Cardiology. DES=drug-eluting stent. BMS=bare metal stent. BVS=bioresorbable vascular scaffold. PTCA=percutaneous transluminal coronary angioplasty.

Table 2: Angiographic and procedural characteristics

一年內，降階組有 95 人 (7%) 發生主要終點之事件，控制組則有 118 人 (9%) ($P_{\text{non-inferiority}}=0.0004$; HR 0.81 [95% CI 0.62–1.06], $P_{\text{superiority}}=0.12$)。主要終點中缺血性事件 (心因性死亡、心肌梗塞、中風) 在降階組有 32 人 (3%)，控制組則有 42 人 (3%) (HR 0.77[95% CI 0.48–1.21]; $p=0.25$)，可由此看出早期藥物降階並不會增加心因性死亡、心肌梗塞、及中風的風險 ($P_{\text{non-inferiority}}=0.0115$)。表格三有整理相關的結果。關於主要終點中缺血性事件 ($P \geq 0.22$) 以及因缺血性病灶需要緊急血管重新灌流 ($P=0.13$) 並沒有統計上的差異。第一年所有原因死亡率在降階組為 1%(12 人次)，控制組為 1%(11 人次) ($P=0.85$)。支架栓塞的累積發生率在兩組皆低，降階組為 <1%(2 人次)，控制組為 <1%(3 人次) (HR 0.67 [95% CI 0.11–4.03]; $P=0.66$)。關於次要終點之出血事件 (BARC $\geq$ grade 2)，降階組為 5%(64 人次)，控制組為 6%(79 人次) (HR 0.82 [95% CI 0.59–1.13]; $P=0.23$)。所有出血事件 (BARC grade 1–5) 之累積發生率降階組為 9%(114 人次)，控制組為 11%(137 人次) (HR 0.83 [95% CI 0.65–1.06]; $P=0.14$)。表格三有整理所有出血事件的結果。對於主要終點 (HR 0.84 [95% CI 0.64–1.19]; $P_{\text{non-inferiority}}=0.0013$) 及次要終點中出血事件 (BARC ≥ 2) (HR 0.81 [95% CI 0.58–1.17]; $P=0.24$) 使用意圖治療分析得到相似的結果。

	Control group (n=1306)	Guided de-escalation group (n=1304)	Hazard ratio (95% CI)	p value
Net clinical benefit				
Primary endpoint (cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, bleeding BARC ≥ 2)	118 (9%)	95 (7%)	0.81 (0.62–1.06)	$p_{\text{non-inf}}=0.0004$; $p_{\text{sup}}=0.12$
Combined ischaemic events (cardiovascular death, myocardial infarction, stroke) and all bleeds (BARC bleeding 1–5)	175 (13%)	143 (11%)	0.81 (0.65–1.01)	0.06
Ischaemic events				
Combined ischaemic events (cardiovascular death, myocardial infarction, stroke)	42 (3%)	32 (3%)	0.77 (0.48–1.21)	$p_{\text{non-inf}}=0.0115$
Cardiovascular death	9 (1%)	7 (1%)	0.78 (0.29–2.10)	0.63
Myocardial infarction	28 (2%)	24 (2%)	0.86 (0.50–1.49)	0.59
Stroke	7 (1%)	3 (<1%)	0.43 (0.11–1.67)	0.22
Stent thrombosis (definite)	3 (<1%)	2 (<1%)	0.67 (0.11–4.03)	0.66
All-cause mortality	12 (1%)	11 (1%)	0.92 (0.41–2.10)	0.85
Urgent revascularisation	29 (2%)	40 (3%)	1.45 (0.89–2.34)	0.13
Bleeding events				
Key secondary endpoint (BARC bleeding ≥ 2)	79 (6%)	64 (5%)	0.82 (0.59–1.13)	0.23
BARC type 1 or 2	119 (9%)	98 (8%)	0.82 (0.63–1.07)	0.15
BARC type 3 or 5	20 (2%)	17 (1%)	0.85 (0.45–1.63)	0.63
Any BARC bleeding	137 (11%)	114 (9%)	0.83 (0.65–1.06)	0.14
Bleeding events				
BARC type 1	64 (5%)	52 (4%)	0.81 (0.56–1.17)	0.26
BARC type 2	61 (5%)	47 (4%)	0.77 (0.53–1.13)	0.19
BARC type 3	19 (2%)	17 (1%)	0.90 (0.47–1.73)	0.75
BARC type 4	1 (<1%)	2 (<1%)	2.02 (0.18–22.20)	0.57
BARC type 5	1 (<1%)	0	..	0.89
Data are n (%). p values presented are for superiority comparisons unless otherwise stated. BARC=Bleeding Academic Research Consortium. $p_{\text{non-inf}}$ =p value for non-inferiority. p_{sup} =p value for superiority.				
Table 3: Clinical outcomes at 12 months' follow-up				

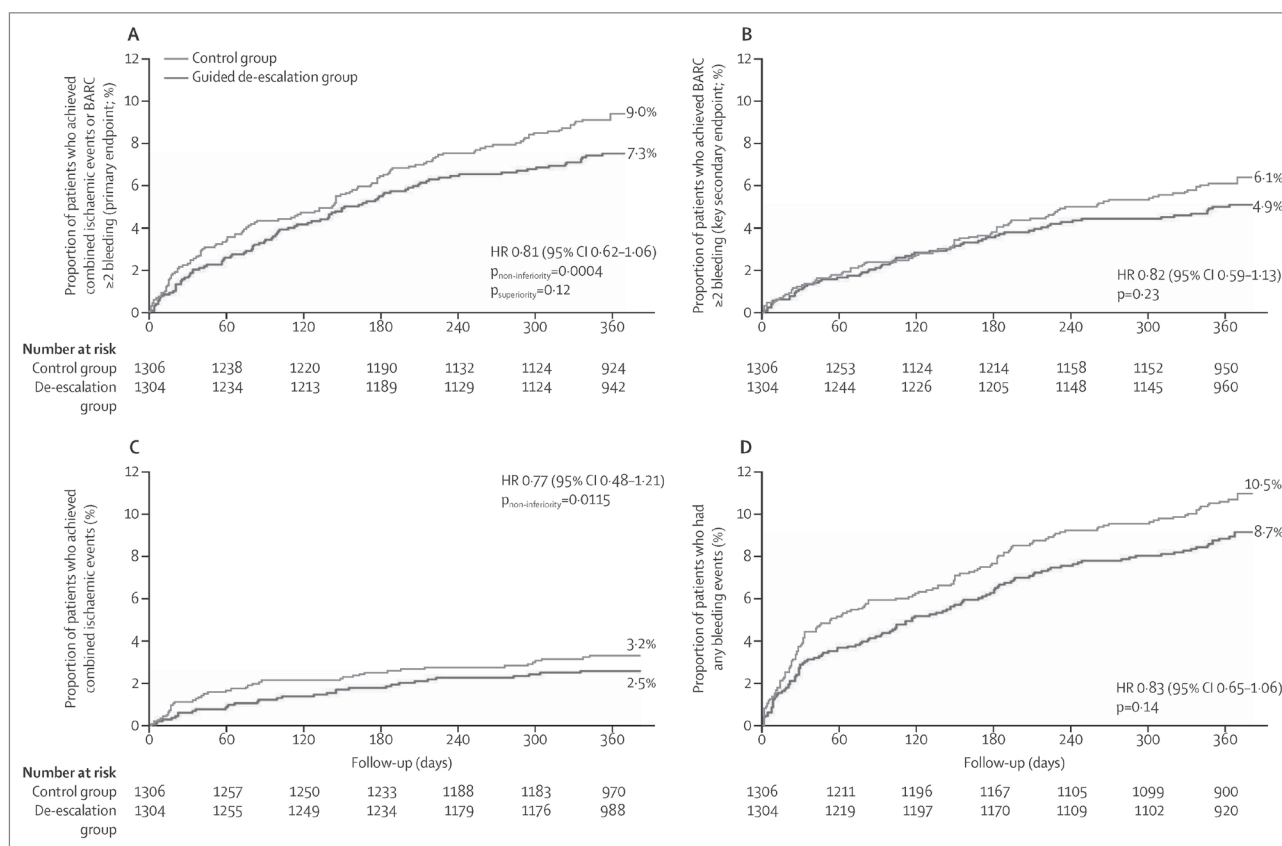


Figure 3: Kaplan-Meier curves for the primary endpoint (net clinical benefit; A), the key secondary endpoint (BARC 2 or higher bleeding; B), the combined ischaemic endpoint (C), and all bleeding events (BARC class 1-5; D) at 12 months' follow-up

此研究有將相關的臨床變數做主要終點的次族群分析，包括 ST 段上升心肌梗塞 (STEMI)/ 非 ST 段上升心肌梗塞 (NSTEMI)、年紀、性別、以及是否有糖尿病。STEMI 病人 (HR 0.54 [95% CI 0.35-0.83]; $P=0.004$; $P_{\text{interaction}}=0.0116$) 以及較年輕的病人 (年齡 <70 歲) (HR 0.70 [CI 0.51-0.96]; $P=0.0270$; $P_{\text{interaction for categorical model}}=0.11$, $P_{\text{interaction for continuous model}}=0.0229$) 統計上傾向降階藥物。

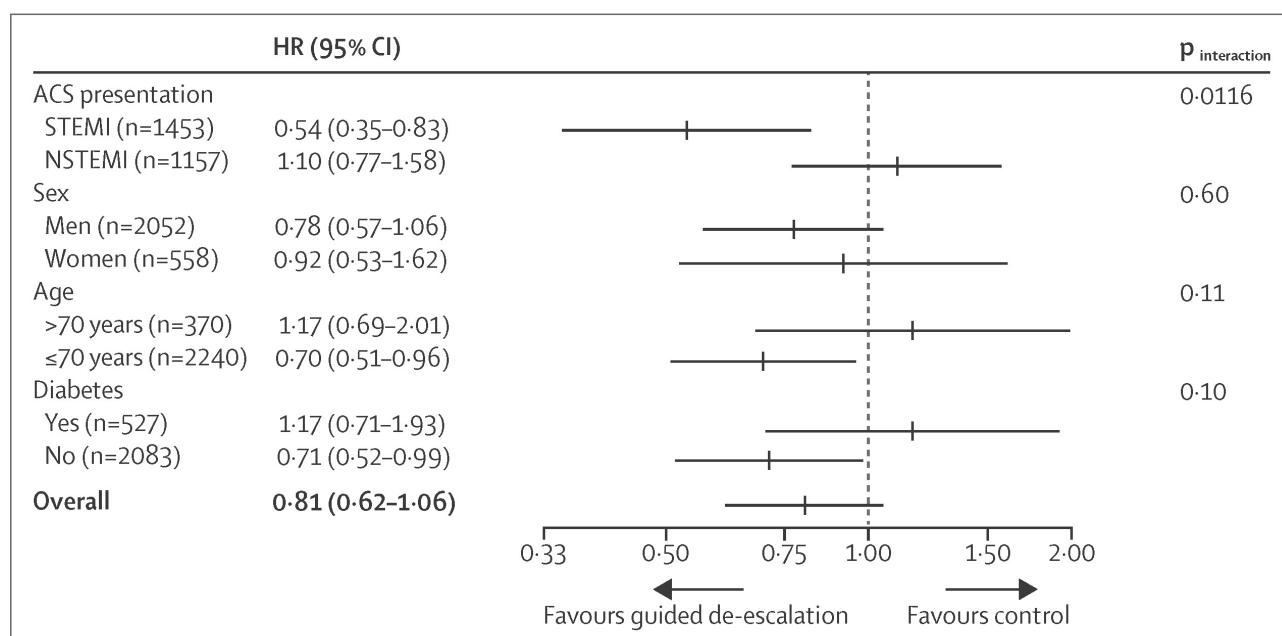


Figure 4: Subgroup analyses

討論

在急性冠心症後降階抗血小板藥物在概念上是吸引人的且在現行醫療中常實行，儘管如此之前並沒有足夠證據支持。TROPICAL-ACS 是目前唯一研究在急性冠心症做有引導的降階藥物。階段性的將雙線抗血小板藥物 (DAPT) 中高效的 prasugrel 改成 clopidogrel 在此研究被證實是可行且非劣於傳統標準 12 個月的 prasugrel。尤其是缺血性事件並不會因為藥物降階而增加。因此，對於某些急性冠心症的病人因為醫療或經濟因素無法維持使用 prasugrel 的情況下有引導的降階藥物被此研究證實是可行的替代方案。此研究有許多其他值得一提的觀察。首先，跟以往研究是採用統一降階藥物不同的是，本研究有用血小板功能測試引導做個人化的藥物降階。過去 PLATO 跟 TRITON-TIMI 38 trials 中的重要數據顯示儘管高效能抗血小板藥物對於反覆的缺血性事件的保護效果在冠心症急性期最明顯，但是在慢性期達 12 個月仍有保護力。有血小板功能測試引導目的在於可以保證每個急性冠心症的病人就算在慢性治療期間都有足夠的血小板抑制功能。第二，本研究的藥物遵醫囑性比最近關於急性冠心症的研究還高，且缺血性事件之風險在兩個族群都很低。此結果應該是反映本研究對於病人的藥物治療有答確實監測，進而影響藥物遵醫囑性。第三，高的藥物遵醫囑性及追蹤率所得到的結果證明早期（甚至在病人出院後一周）做藥物降階是可行的。考慮到藥物的副作用以及出血風險，及早的藥物降階似乎是恰當的。儘管如此，將此研究的結果延伸至晚期降階藥物可行及安全與否是合理的。除此之外，本研究的缺血性事件率比過去（包括 TRITON-TIMI 38 和 PLATO trial）都還要低。重點在於此研究的病人隨機分配是在於病人出院前，也就是 PCI 後數天。然而，過去的研究中在 PCI 前後發生的事件對於後續整體結果有重要影響，而這樣子的影響並不會反映在本研究中。除了以上原因，再加上近期 PCI 技術的安全性增加（包括經機械動脈途徑、新一代抗增生藥物塗層支架 (everolimus-eluting, zotarolimus-eluting) 也許可以解釋本研究的低缺血性事件率。

過去探討降階藥物的研究有限且結論不一。SCOPE registry 收集了 1363 位急性冠心症病人，該觀察型研究得到結果為將慢性治療 DAPT 藥物中 P2Y₁₂ 接受器抑制劑降階成 clopidogrel 獨立地跟不良反應有相關。相反的，最近的 TOPIC trial 顯示在急性冠心症病人 PCI 後一個月將 ticagrelor 或 prasugrel 降階成 clopidogrel 可下降出血併發症。TOPIC trial 跟本研究有幾個本質上的不同：(1) 族群樣本大小因為主要終點的選擇（心因性死亡、非計畫性住院且有因缺血性病灶需要緊急血管重新灌流、中風、BARC $\geq$ 3 之出血事件）不同，只需較小的樣本數就可以在較優性分析達到有統計上意義 (TOPIC trial 645 人，TROPICAL-ACS 2610 人)；(2) TOPIC trial 設計上為單一醫學中心；(3) TOPIC trial 中控制組的藥物遵醫囑性只有中度 (75%)；(4) TOPIC trial 並沒有對重要的缺血性事件相關主要終點，例如心肌梗塞及支架栓塞，做進一步分析。如此對於降階藥物為安全結論有所打折；(5) 最重要的是，TOPIC trial 為統一的做藥物降階。本研究有考慮到 clopidogrel 有一定程度的藥物個體藥效變異性大以及足夠且持續的血小板抑制能力對於慢性期治療的重要性。因此，利用血小板功能測試找出有高栓塞風險的 HPR 病人並將他們排除於降階藥物的處置之外。而從本研究可看出血小板功能測試引導的藥物降階是安全的，因為缺血相關之風險在降階組並沒有比較高。我們亦沒有觀察到降階組在剛出院前期使用 clopidogrel 這段時間有密集的栓塞事件發生。除了復發性的缺血性事件，出血相關的併發症是在 PCI 後最常出現的不良反應，無論早期或晚期。雖然不到統計上的意義，控制組被觀察到比降階組有更多的出血事件 (BARC grade 1~5)。該趨勢在小的出血事件較為明顯，而 BARC 3~5 的出血事件並沒有在降階組有比較下降。

儘管如此，小的出血事件仍舊對於治療遵循度及健保成本有重要的影響。本研究中藥物降階對於出血風險的下降跟過去 TRITON-TIMI trial (prasugrel 與 clopidogrel 相比) 相去不遠，但是整理下降程度比預期中小，其中可能跟降階組內有 40% 病人在研究的設計流程中因有 HPR 而被換回 prasugrel 有關。

儘管本研究利用血小板功能測試來輔助藥物降階，但是本研究並非主要針對此做分析。ADAPT-DES trial 跟其他大型的統合分析確立了血小板功能測試對於預測 PCI 後缺血和出血事件的效果。然而，後續的關於利用血小板功能測試來做抗血小板藥物調整的隨機分派臨床試驗中對於病人預後並沒有正面的影響。而且，在過去的研究血小板功能測試主要是用於升階藥物，並且是針對低風險的經門診預約 (elective) 的 PCI 病人。只有最近的 ANTARCTIC trial 是針對急性冠心症病人。但是 ANTARCTIC trial 只收入年紀大於等於 75 歲的病人且藥物的使用是 5mg prasugrel。該研究主要是去比較 5mg prasugrel 跟 clopidogrel，且換藥的病人不到半數。因為以上 ANTARCTIC trial 所得到的結論有所打折，尤其低劑量 (5mg) prasugrel 跟 clopidogrel 並沒有證實過其優劣性。因次 TROPICAL-ACS 是唯一在急性冠心

症病人用血小板功能測試去引導要藥物降階的研究。標準化的血小板功能測試是實際地且已在臨床上常規應用。從經濟上的考量來說，血小板功能測試成本不高，然而使用專利期已過的 **clopidogrel** 可減少的成本是可觀的。

本研究有高的 **STEMI** 比例 (>50%)，而 **STEMI** 病人從降階的 **DAPT** 可得到淨臨床效益。此結論跟過去在 **TRITON-TIMI** 觀察到在 **STEMI** 病人在 **PCI** 後使用高效能血小板抑制藥物帶來的最大好處在很初期是結論並沒有衝突。可能的原因是 **STEMI** 這個族群的病人跟 **NSTEMI** 比相對共病較少且多條血管疾病 (**multivessel disease**) 的頻率比較低。事實上在 **STEMI** 病人做藥物降階的調整在多年前就根據 **TRITON-TIMI** 中 **STEMI** 的次族群分析已被提出。本研究同意這個假設也建議即使是非必要的情況下 **STEMI** 依舊是適合選擇降階 **DAPT** 的族群。除此之外，關於年紀的次族群分析亦顯示年輕 (≤ 70 歲) 族群傾向藥物降階。然而，該結論須更進一步的研究。

本研究有許多限制。30% 非劣性分析的門檻可作為其一。另外，我們的研究使用的藥物是 **prasugrel**，其是否可以將結論延伸至 **ticagrelor** 仍未知。然而，這兩種藥為相似的 **P2Y₁₂** 接受器抑制劑且過去研究證實在急性冠心症中使用並無藥效上或安全上的差異，所以本研究的結果應可應用在 **ticagrelor** 上。

TROPICAL-ACS 並沒有特別去收入容易有出血併發症的族群，然而他們更是適合將血小板功能測試應用在其身上以及更能得到降階藥物好處的病人。不過易出血的病人也是被 **PLATO** 和 **TRITON-TIMI 38 trials** 排除的族群，這些病人是否能夠從高效能抗血小板藥物得到淨臨床效益能為未知。這些病人本來在藥物選擇上就較傾向 **clopidogrel** 且對於高效藥物的遵從性較低會限制此類病人被收入到本研究。最後其他限制包括本研究為開放性研究；中風病人被排除在外；以及 4% 病人失去追蹤。

總體來說，關於淨臨床效益引導的藥物降階並不劣於標準 **prasugrel** 治療。引導的藥物降階有好的藥物遵醫屬性且在臨床實務上是可行的。對於在急性冠心症病人成功 **PCI** 後做早期藥物降階為可行的替代療法，本研究提供了重要的支持證據。