Boston Scientific
Advancing science for life™

BSCCI Boston Scientific Cardiology clinical information

vol. 3 / ASET trial

Aspirin-Free Prasugrel Monotherapy Following Coronary Artery Stenting in Patients With Stable CAD:

The ASET Pilot Study



東邦大学医療センター大橋病院
循環器内科
髙亀 則博 先生

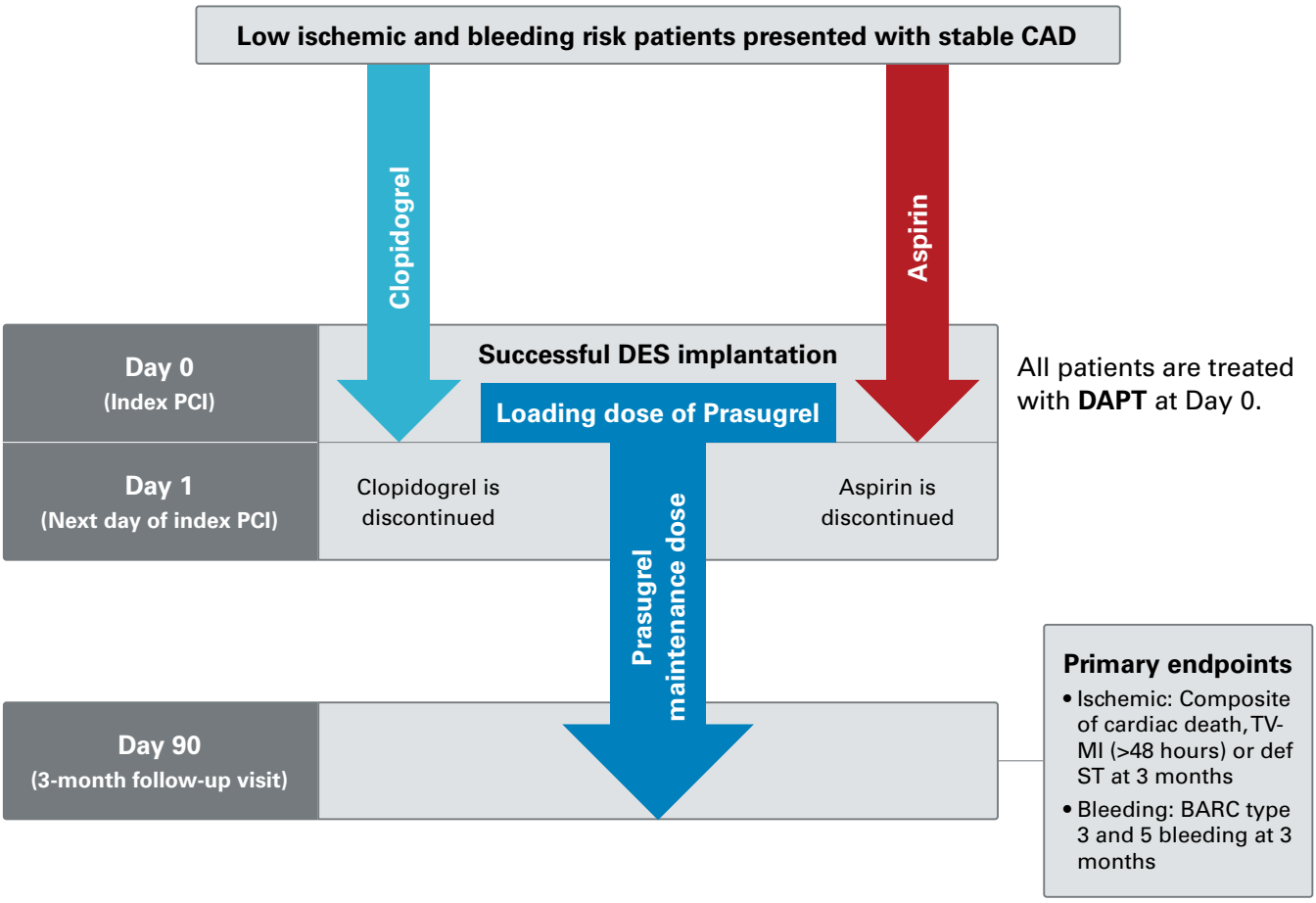
背　景

冠動脈疾患に対する経皮的冠動脈インターベンション（Percutaneious coronary intervention: PCI）において、第2世代薬剤溶出性ステント（Drug eluting stent: DES）登場に伴いステント血栓症をはじめとする虚血性イベントの発生は減少した[1]。また、出血性イベントの臨床的な重要性が注目されるようになり、重篤な出血の発生は心筋梗塞の発生と同等またはそれを上回る死亡リスク因子であることが明らかになった[2]。このような背景のもと2006年の“ESC firestorm”後に長期化したDES植え込み後の抗血小板薬併用療法（Dual antiplatelet therapy: DAPT）期間は短期化に傾いてきた。さらに、クロピドグレルより強力で確実な作用を有する新規P2Y12受容体阻害薬であるプラスグレルとチカグレロールの登場に伴いこの流れは加速する。第2世代以降のDES植え込み後、1-3ヶ月間の短期DAPT後のP2Y12受容体阻害薬単剤療法は、長期DAPTと比べ虚血性イベントを増加させず重篤な出血を減少させることが、5つの大規模な無作為化比較試験のメタ解析の結果から示されている[3]。しかし、DES植え込み直後からDAPTを中止するAspirin-free prasugrel monotherapyは未だ評価されておらず、その安全性と実現可能性を検証するためASET（Acetyl Salicylic Elimination Trial）pilot study（NCT03469856）が行われた[4, 5]。

試験Design（Figure 1[5]）

本試験はブラジルにおけるMulticenter, Single-arm, Open label試験である。解剖学的複雑性の低い安定狭心症患者（SYNTAX Score<23）のうちEverolimus-eluting Platinum Chromium stent（SYNERGY）の留置に成功した患者が対象である。全ての患者は標準的なDAPTのもとPCIを受け最適なサイズのSYNERGY stent留置後にカテーテル室内でプラスグレルの負荷投与（60mg）を受ける（PCI前からプラスグレルを内服している場合は負荷投与を行わない）。PCI翌日からアスピリンを中止しプラスグレル単剤療法（10mg/day）を3ヶ月間行う。Primary ischemic endpointは3ヶ月の心臓死、標的血管心筋梗塞、Definite stent thrombosisの複合、Primary bleeding endpointは3ヶ月のBleeding Academic Research Consortium（BARC）type 3と5の出血とした。Aspirin-free prasugrel monotherapyの前向きな検討は世界初であるため安全性に配慮し、虚血性イベントの発生リスクが低い患者群を対象とするとともに、登録期間中に4件目のDefinite stent thrombosisが生じた時点で登録を中止するStopping ruleが設定された。

Figure 1 | **Aspirin-free prasugrel monotherapy started immediately after PCI in ASET**

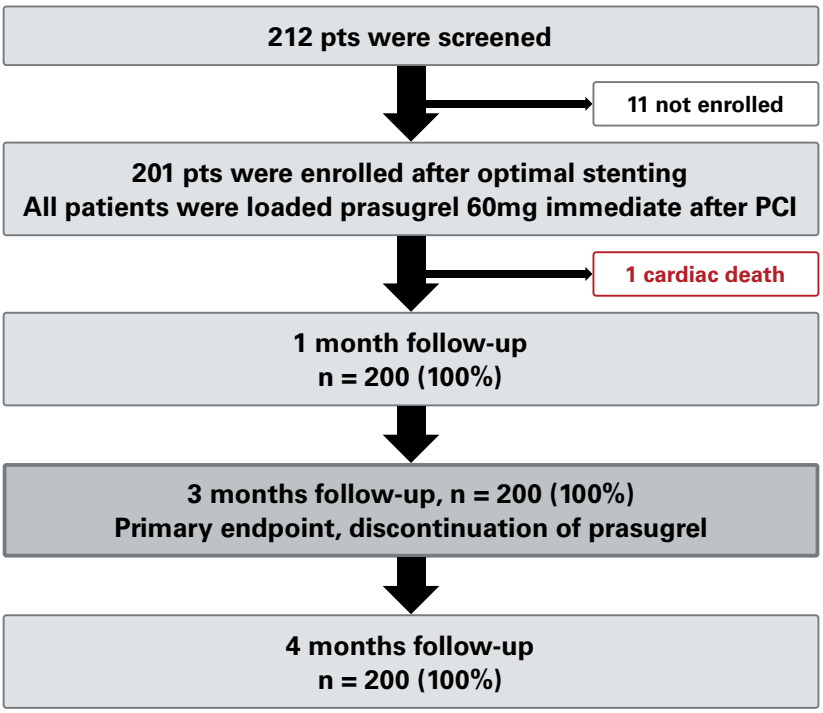


結論、考察

2018年2月から2019年5月の間に201人の患者が登録された。プラスグレル単剤療法は98.5%の患者において達成された。Primary ischemic endpointとPrimary bleeding endpointは1件発生した(0.5%、脳出血からの死亡[手技との関連が否定できず心臓死と判定])。Definite stent thrombosisは1例も発生しなかった(**Figure 2**[5])。

この試験は、世界で初めて前向きにPCI後のAspirin-free prasugrel monotherapyを評価し、解剖学的に複雑性の低い患者群ではあるが安全性、実現可能性を示した点が特徴である。短期(またはNo)DAPT後のP2Y12阻害薬単剤療法は従来の抗血小板療法と比較し重篤な出血を減少させ虚血性イベントを増加させないことが知られているが[3]、その恩恵が最も期待できるのが中等度から高度の出血リスクを要する患者群である。しかし、これらの患者群は虚血性イベントリスクも高く、初めてAspirin-free prasugrel monotherapyを導入するにはリスクが高すぎると考えられた。そのため、本試験では多くの除外基準を設けることで出血リスク、虚血性イベントリスクともに低い患者群を対象とした上、Definite stent thrombosisの発生数に基づいたStopping ruleを設定することで患者の安全性を担保した。本試験の結果から、Aspirin-free prasugrel monotherapyの安全性が示唆され今後無作為化比較試験において従来の抗血小板療法との比較が可能になると思われる。ただし、中等度から高度の出血リスクを要する患者群においてはComplex PCI featuresや急性冠症候群の合併が多く、無作為化比較試験に進む前にこれらの患者群におけるAspirin-free prasugrel monotherapyの安全性(特に急性期のstent thrombosis)を確認する必要があると思われる。

Figure 2



Adherence

APT before PCI	*n = 201*
Aspirin + clopidogrel	99.5% (200)
Aspirin + ticagrelor	0.5% (1)
1 month follow-up	***n = 200***
Prasugrel mono	99.5% (199)
Aspirin + clopidogrel	0.5% (1)
3 months follow-up	***n = 200***
Prasugrel mono	98.5% (197)
Prasugrel + aspirin	0.5% (1)
Aspirin + clopidogrel	1.0% (2)
4 months follow-up	***n = 200***
Aspirin mono	60% (120)
Aspirin + clopidogrel	40% (80)

3-month Outcomes	n = 201
Primary ischemic endpoint	0.5% (1)
Primary bleeding endpoint	0.5% (1)
Definite stent thrombosis	0.0% (0)

今後始まる臨床試験

本試験はブラジルで行われており、プラスグレルは負荷投与が60mg、維持用量が10mg/日と本邦における用量と異なる（負荷投与：20mg、維持用量：3.75mg/日）。本邦において、低用量プラスグレルの安全性、有効性については安定狭心症、急性冠症候群いずれの患者群においても証明されており、日常臨床においても広く用いられている[6, 7]。しかし、低用量プラスグレルのPCI後1ヶ月以内の単剤投与におけるDataは乏しく国際用量とは別の検討が必要であると思われる。そこで本邦において低用量プラスグレルを用いたASET Japan試験（CRB4180003）が進行中である。基本的なDesignはASET Brazilと同様であるが、安定狭心症患者における安全性が確認された後に非ST上昇型急性冠症候群を対象とした2nd phaseを設けていることが特徴であり、安全性が証明されればよりスムーズに大規模無作為化臨床試験に移行することができると思われ結果が期待される。

References
1. Byrne RA, Serruys PW, Baumbach A, Escaned J, Fajadet J, James S, Joner M, Oktay S, Juni P, Kastrati A, Sianos G, Stefanini GG, Wijns W, Windecker S. Report of a European Society of Cardiology-European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions task force on the evaluation of coronary stents in Europe: executive summary. Eur Heart J 2015;36(38):2608-20.
2. Valgimigli M, Costa F, Lokhnygina Y, Clare RM, Wallentin L, Moliterno DJ, Armstrong PW, White HD, Held C, Aylward PE, Van de Werf F, Harrington RA, Mahaffey KW, Tricoci P. Trade-off of myocardial infarction vs. bleeding types on mortality after acute coronary syndrome: lessons from the Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (TRACER) randomized trial. Eur Heart J 2017;38(11):804-810.
3. Giacoppo D, Matsuda Y, Fovino LN, D'Amico G, Gargiulo G, Byrne RA, Capodanno D, Valgimigli M, Mehran R, Tarantini G. Short dual antiplatelet therapy followed by P2Y12 inhibitor monotherapy vs. prolonged dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with second-generation drug-eluting stents: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Eur Heart J 2020.
4. Kogame N, Modolo R, Tomaniak M, Cavalcante R, de Martino F, Tinoco J, Ribeiro EE, Mehran R, Campos CM, Onuma Y, Lemos PA, Serruys PW. Prasugrel monotherapy after PCI with the SYNERGY stent in patients with chronic stable angina or stabilised acute coronary syndromes: rationale and design of the ASET pilot study. EuroIntervention 2019;15(6):e547-e550.
5. Kogame N, Guimaraes PO, Modolo R, De Martino F, Tinoco J, Ribeiro EE, Kawashima H, Ono M, Hara H, Wang R, Cavalcante R, Moulin B, Falcao BAA, Leite RS, de Almeida Sampaio FB, Morais GR, Meireles GC, Campos CM, Onuma Y, Serruys PW, Lemos PA. Aspirin-Free Prasugrel Monotherapy Following Coronary Artery Stenting in Patients With Stable CAD: The ASET Pilot Study. JACC Cardiovasc Interv 2020;13(19):2251-2262.
6. Isshiki T, Kimura T, Ogawa H, Yokoi H, Nanto S, Takayama M, Kitagawa K, Nishikawa M, Miyazaki S, Ikeda Y, Nakamura M, Saito S, Investigators PR-E. Prasugrel, a third-generation P2Y12 receptor antagonist, in patients with coronary artery disease undergoing elective percutaneous coronary intervention. Circ J 2014;78(12):2926-34.
7. Saito S, Isshiki T, Kimura T, Ogawa H, Yokoi H, Nanto S, Takayama M, Kitagawa K, Nishikawa M, Miyazaki S, Nakamura M. Efficacy and safety of adjusted-dose prasugrel compared with clopidogrel in Japanese patients with acute coronary syndrome: the PRASFIT-ACS study. Circ J 2014;78(7):1684-92.

本資料は製品の効果および性能等の一部のみを強調して取りまとめたものではなく、製品の適正使用を促すためのものです

※径表示換算目安：1mm=3French=0.0394inches

SYNERGY™ XD
販売名：シナジー　ステントシステム
医療機器承認番号：22700BZX00372000

製品の詳細に関しては添付文書等でご確認いただくか、弊社営業担当へご確認ください。
© 2021 Boston Scientific Corporation or its affiliates. All rights reserved.
All trademarks are the property of their respective owners.

Boston Scientific
Advancing science for life™

ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社
本社 東京都中野区中野4-10-2 中野セントラルパークサウス
www.bostonscientific.jp

PSST20210216-0184