

# RE-DUAL PCI

## Studie fáze IIIb u pacientů s fibrilací síní podstupující perkutánní koronární intervenci (PCI)

*The* NEW ENGLAND  
JOURNAL *of* MEDICINE

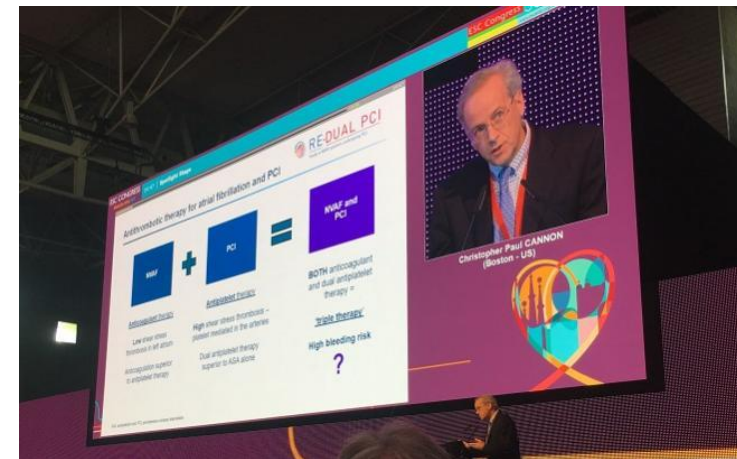
ESTABLISHED IN 1812

OCTOBER 19, 2017

VOL. 377 NO. 16

### Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation

Christopher P. Cannon, M.D., Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H., Jonas Oldgren, M.D., Ph.D., Gregory Y.H. Lip, M.D., Stephen G. Ellis, M.D., Takeshi Kimura, M.D., Michael Maeng, M.D., Ph.D., Bela Merkely, M.D., Uwe Zeymer, M.D., Savion Gropper, M.D., Ph.D., Matias Nordaby, M.D., Eva Kleine, M.Sc., Ruth Harper, Ph.D., Jenny Manassie, B.Med.Sc., James L. Januzzi, M.D., Jurrien M. ten Berg, M.D., Ph.D., P. Gabriel Steg, M.D., and Stefan H. Hohnloser, M.D., for the RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators\*



ESC Barcelona 2017

# RE-DUAL PCI™ - rationale

## ➤ Triple terapie (A+C+W ) účinná, ale krvácí

TT snižuje kardiovaskulární příhody o 40%, KV mortalitu o 40%, zvyšuje krvácení oproti DAPT cca 2x v průběhu 6 měsíců

Zhao et al. CHEST 2011

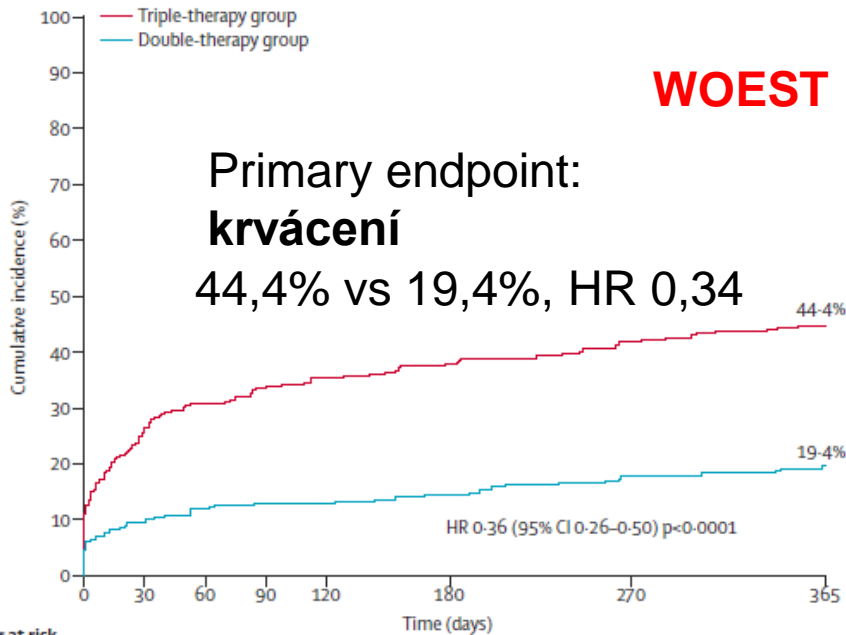
TT výrazně zvyšuje 30-denní i 6-měs krvácení než DAPT

Time period	Any bleeding, % (95% CI)	Major bleeding, % (95% CI)
In-hospital*	—	1.59 (0.43-4.01)
30 Days†	8.28 (5.62-10.94)	2.38 (0.98-3.77)
6 Months‡	11.92 (5.46-18.38)	4.55 (0.56-8.53)

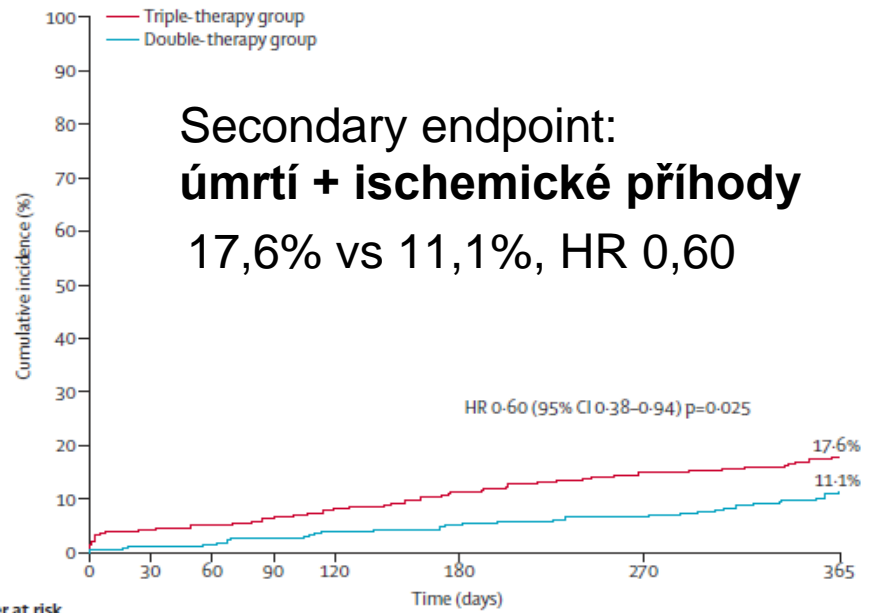
Andrade JG et al. Canadian J Cardiol 2012

➤ **DT (C+W) méně krvácí a nezvyšuje riziko ischemických komplikací oproti TT (A+C+W )**

**WOEST**



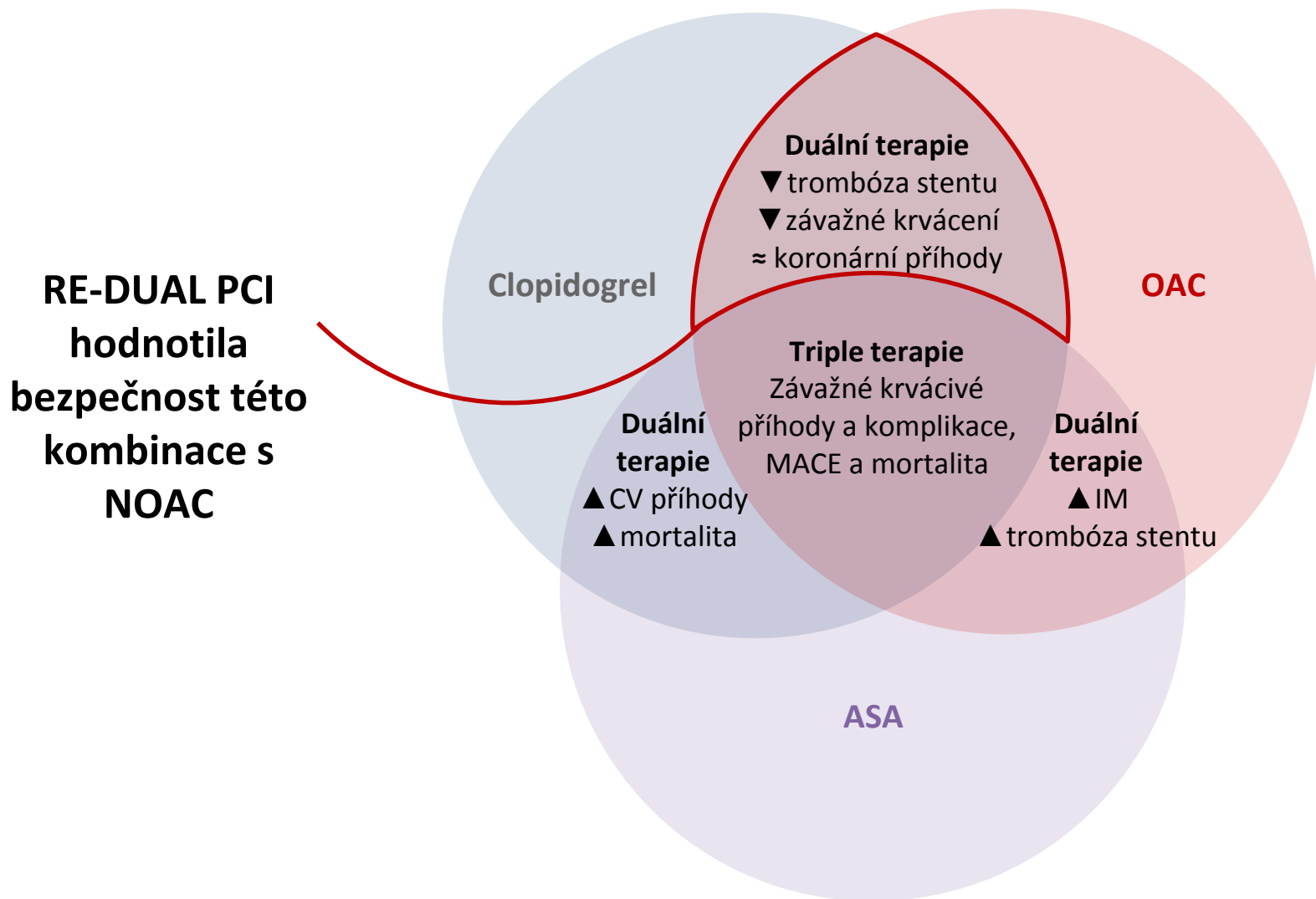
Number at risk		Time (days)							
		0	30	60	90	120	180	270	365
Triple therapy	284	210	194	186	181	173	159	140	
Double therapy	279	253	244	241	241	236	226	208	



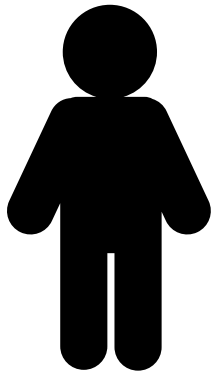
Number at risk		Time (days)							
		0	30	60	90	120	180	270	365
Triple therapy	284	272	270	266	261	252	242	223	
Double therapy	279	276	273	270	266	263	258	234	

Dewilde WJ et al, Lancet 2013

# Management pacientů s FS podstupujících PCI – vyvážené riziko CMP a rizika krvácení

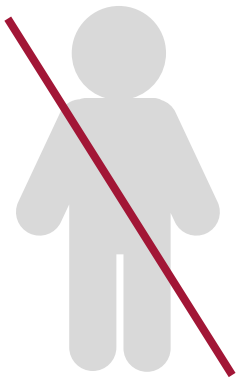


# RE-DUAL PCI: kritéria pro zařazení a vyřazení ze studie



## Zařazení

- ✓ Pacienti ve věku  $\geq 18$  let s paroxysmální, persistentní nebo permanentní NVFS
- ✓ PCI se stentem (BMS nebo DES) pro ACS
- ✓ Plánovaná PCI se stentem (BMS or DES) při stabilní CAD s  $\geq 1$  lézí
- ✓ Randomizace do 5 dnů (optimálně do 3 dnů) od PCI

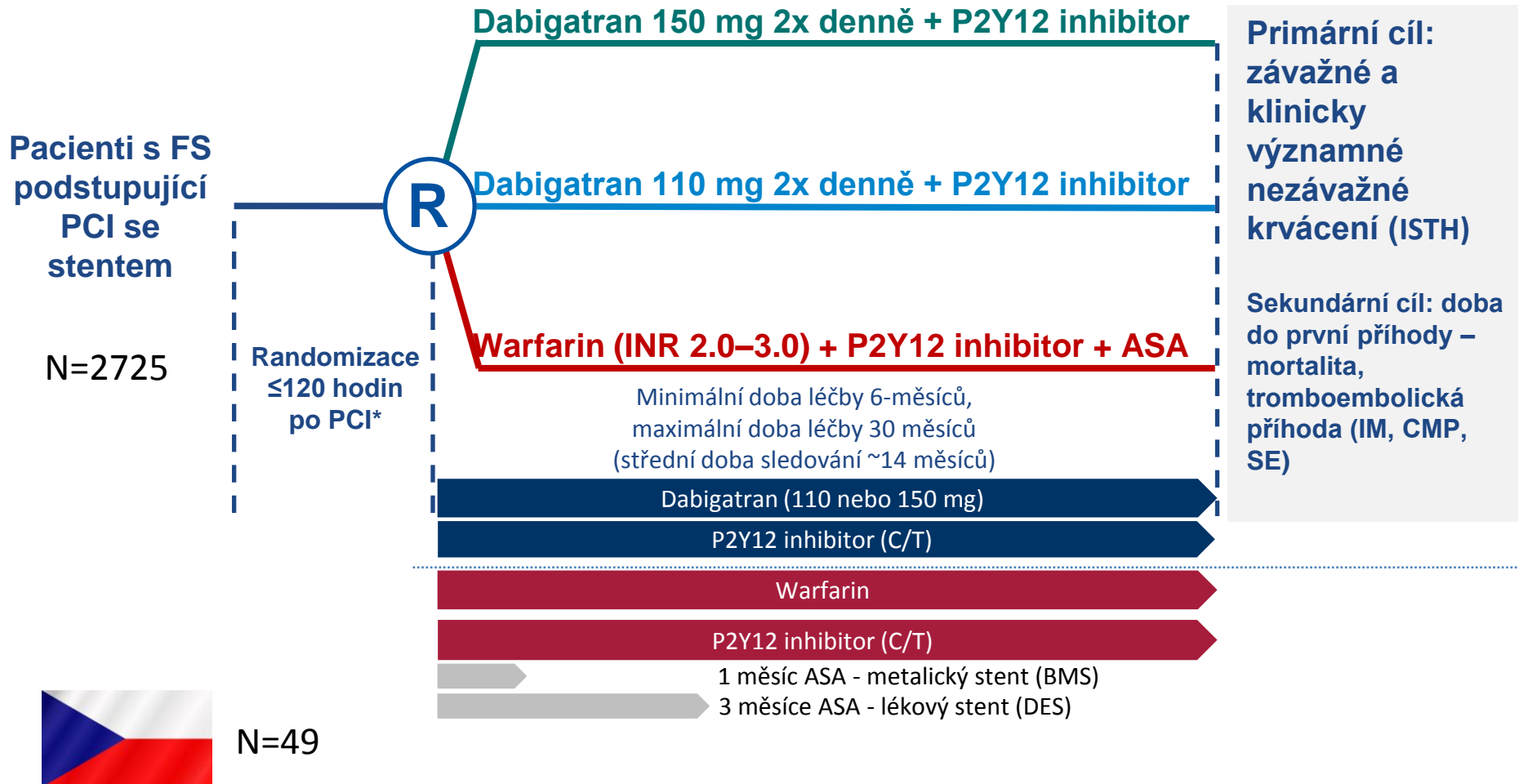


## Vyřazení

- ✗ Kardiogenní šok během hospitalizace
- ✗ Použití fibrinolytik během 24 hodin randomizace (dle názoru investigátora pacient ve vysokém riziku krvácení)
- ✗ CMP nebo závažné krvácení 1 měsíc před screeningem
- ✗ Těžké poškození renálních funkcí ( $\text{CrCl} < 30$  ml/min)

# RE-DUAL PCI: Design studie

multicentrická, randomizovaná, open-label



Národní koordinátor: P. Janský

Investigátoři: D. Alan, M. Táborský, A. Linhart, R. Špaček, Z. Klimsa, R. Kryza, I. Kellnerová, V. Dědek, O. Čermák, M. Paďour, M. Želízko a R. Miklík

# RE-DUAL PCI: Randomizace

1.7.2014 – 21.10.2016 ve 44 zemích  
podle věku a lokální legislativy



Srovnání výsledků:



# RE-DUAL PCI: Vstupní charakteristiky

	Dabigatran 110 mg dual therapy (n=981)	Warfarin triple therapy (n=981)	Dabigatran 150 mg dual therapy (n=763)	Warfarin triple therapy (n=764)
<b>Věk, roky, průměr</b>	71.5	71.7	68.6	68.8
≥80 (USA, ROW), ≥70 (Japonsko), %	22.9	22.9	1.0	1.0
<80 (USA, ROW), <70 (Japonsko), %	77.1	77.1	99.0	99.0
<b>Muži, %</b>	74.2	76.5	77.6	77.7
<b>Vstupní CrCl, ml/min, průměr</b>	76.3	75.4	83.7	81.3
<b>Diabetes mellitus, %</b>	36.9	37.9	34.1	39.7
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skóre (průměr)</b>	3.7	3.8	3.3	3.6
<b>Modifikované vstupní HAS-BLED skóre (průměr)</b>	2.7	2.8	2.6	2.7
<b>PCI pro ACS, %</b>	51.9	48.4	51.2	48.3
<b>Tikagrelor %</b>	13.5	9.3	13.6	9.6
<b>DES, %</b>	82.0	84.2	81.4	83.5

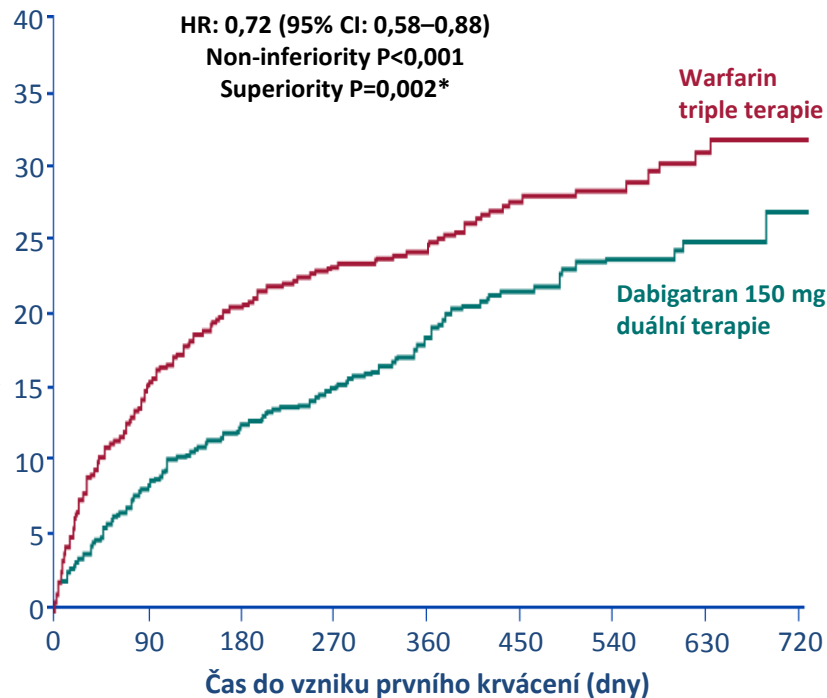
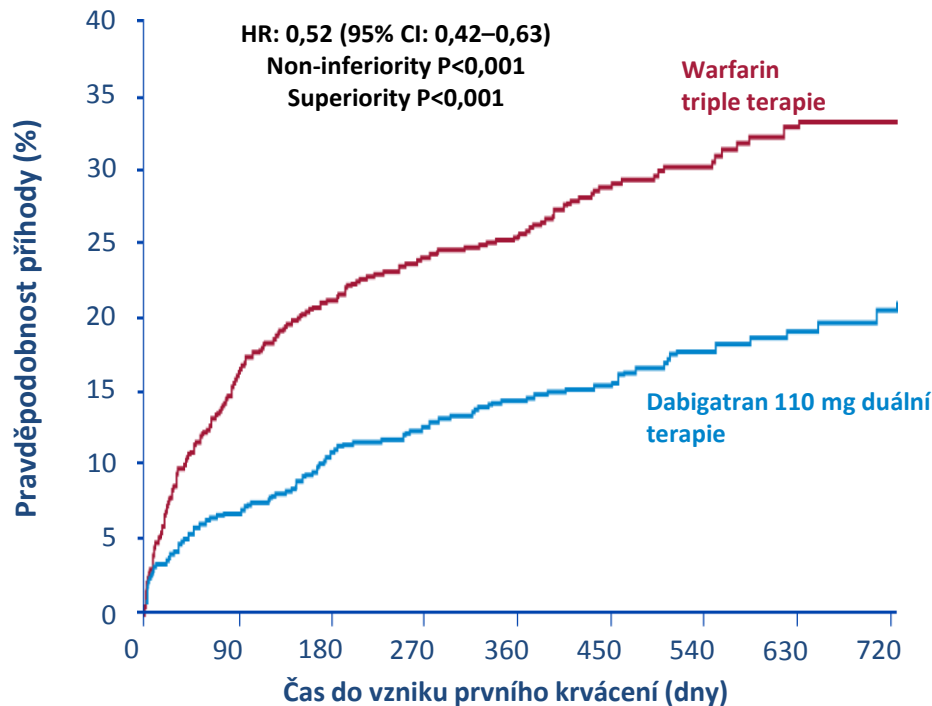
## Skupiny pacientů srovnatelné

ROW, celosvětově mimo USA, Japonsko; ACS, akutní koronární syndrom; DES, lékový stent; PCI, perkutánní koronární intervence; Cannon et al. N Engl J Med 2017; Cannon et al. ESC 2017



# RE-DUAL PCI: výsledky primárního endpointu

Nižší výskyt závažného krvácení nebo klinicky významného nezávažného krvácení u pacientů na duální terapii s dabigatranem



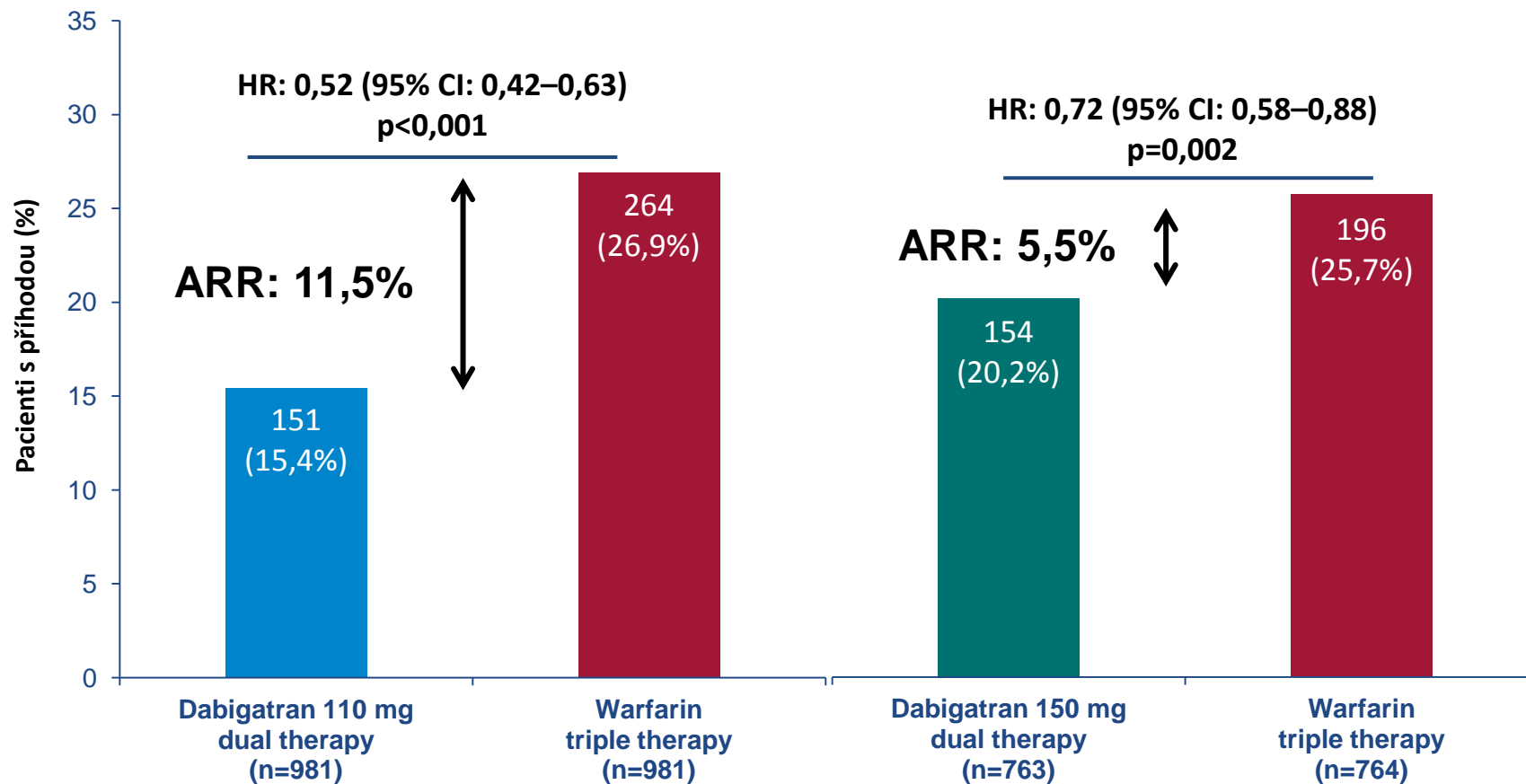
## Čas do závažného krvácení (ISTH)

- Symptomatické krvácení do kritických oblastí nebo orgánů, a/nebo
- Krvácení spojené s poklesem hemoglobinu  $\geq 2$  g/dl (1,24 mmol/l) nebo transfuze  $\geq 2$  jednotek plné krve nebo červených krvinek a/nebo
- Fatální krvácení

## Čas do klinicky významného nezávažného krvácení (ISTH)

- Nesplňuje podmínky pro závažné krvácení a splňuje  $\geq 1$  z:
- Hospitalizace
  - Vyžaduje lékařský zákrok
  - Lékařem provedená změna, vysazení nebo přerušení léčby ( $\geq 1$  dose)

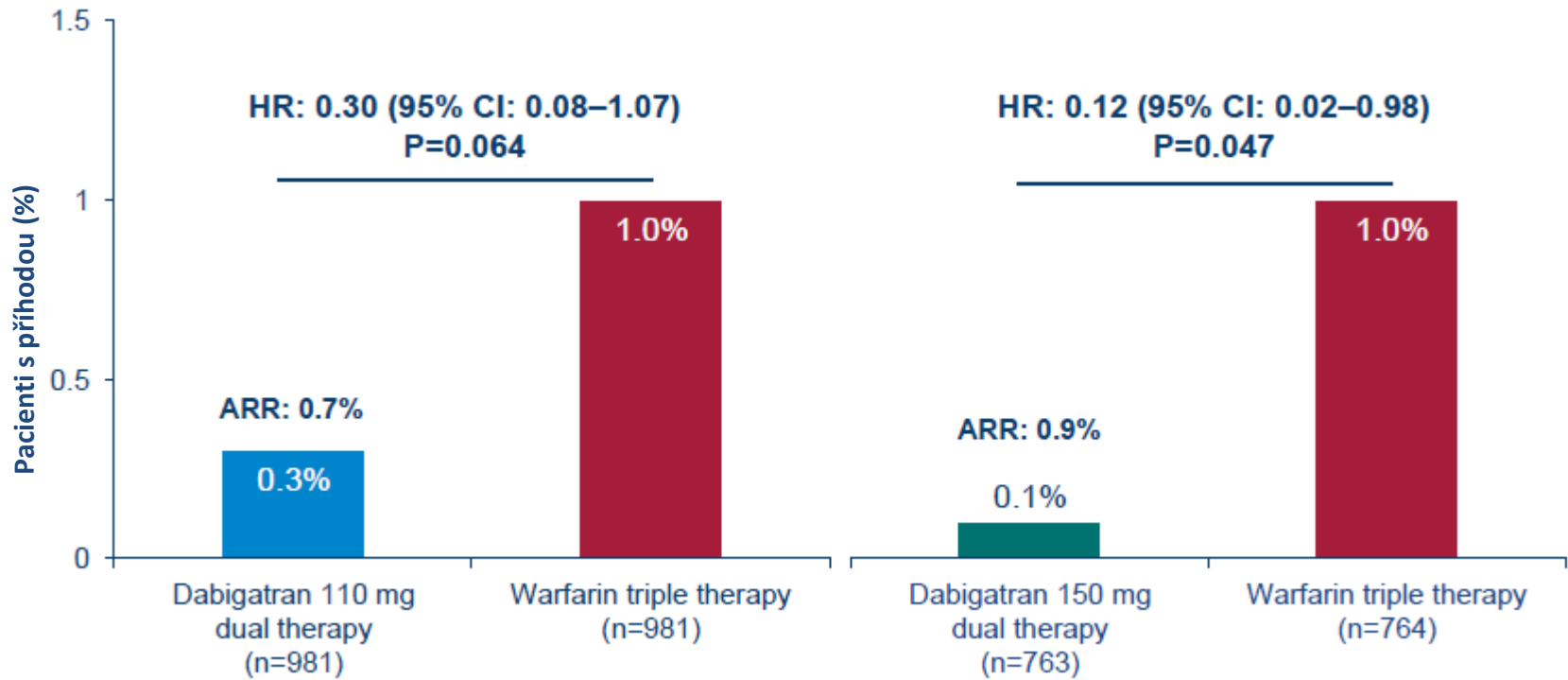
# RE-DUAL PCI: výsledky primárního endpointu



ARR - absolutní snížení rizika;  
Cannon et al. N Engl J Med 2017

# RE-DUAL PCI: intrakraniální krvácení

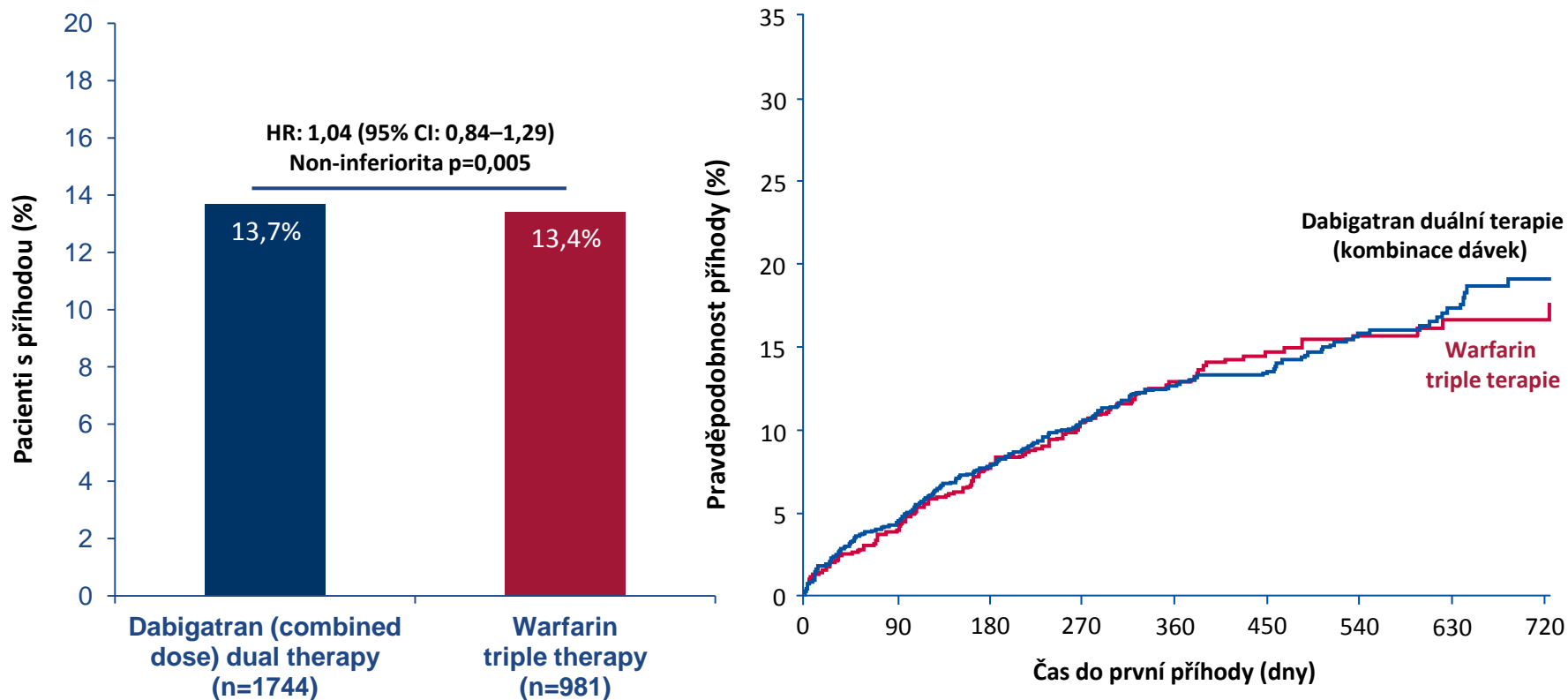
Nižší výskyt intrakraniálních krvácení na duální terapii s dabigatranem



# RE-DUAL PCI: kompozitní ischemický endpoint

Srovnatelná účinnost duální terapie s dabigatranem a triple terapie s warfarinem

Kompozitní cíl – mortalita nebo tromboembolická příhoda (IM, CMP nebo SE) nebo neplánovaná revaskularizace (PCI/CABG)



CABG - koronární arteriální bypass; PCI - perkutánní koronární intervence;

Cannon et al. N Engl J Med 2017; Cannon et al ESC 2017

# RE-DUAL PCI: výsledky jednotlivých účinnostních endpointů

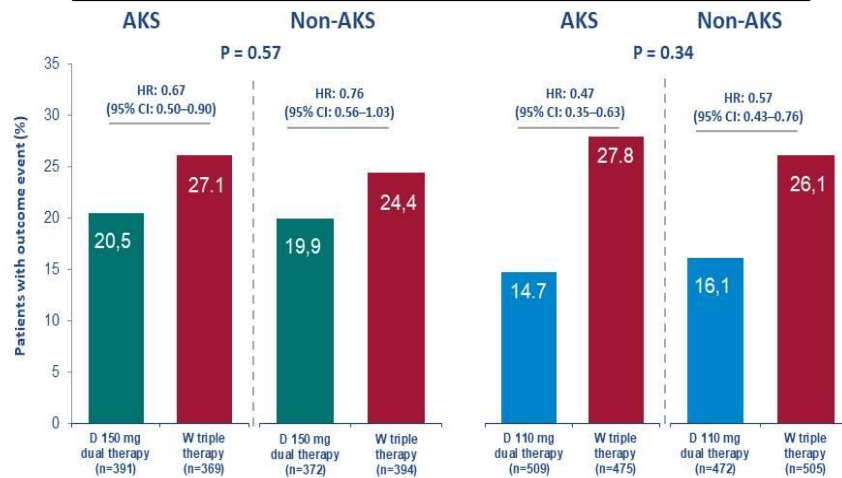
Srovnatelná účinnost duální terapie s dabigatranem a triple terapie s warfarinem  
(undepowered !)

	Dabigatran 110 mg dual therapy (n=981) n (%)	Warfarin triple therapy (n=981) n (%)	D110 DT vs warfarin TT		Dabigatran 150 mg dual therapy (n=763) n (%)	Warfarin triple therapy (n=764) n (%)	D150 DT vs warfarin TT	
			HR (95% CI)	P value			HR (95% CI)	P value
<b>Mortalita</b>	55 (5.6)	48 (4.9)	1.12 (0.76–1.65)	0.56	30 (3.9)	35 (4.6)	0.83 (0.51–1.34)	0.44
<b>CMP</b>	17 (1.7)	13 (1.3)	1.30 (0.63–2.67)	0.48	9 (1.2)	8 (1.0)	1.09 (0.42–2.83)	0.85
<b>Neplánovaná revascularizace</b>	76 (7.7)	69 (7.0)	1.09 (0.79–1.51)	0.61	51 (6.7)	52 (6.8)	0.96 (0.65–1.41)	0.83
<b>IM</b>	44 (4.5)	29 (3.0)	1.51 (0.94–2.41)	0.09	26 (3.4)	22 (2.9)	1.16 (0.66–2.04)	0.61
<b>Trombóza stentu</b>	15 (1.5)	8 (0.8)	1.86 (0.79–4.40)	0.15	7 (0.9)	7 (0.9)	0.99 (0.35–2.81)	0.98

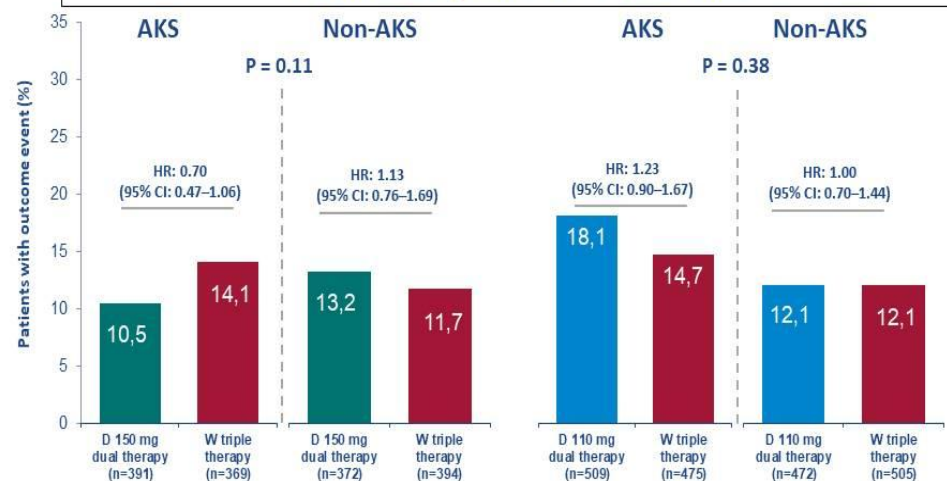
# RE-DUAL PCI: subanalýza AKS vs non-AKS

Srovnatelná účinnost a vyšší bezpečnost duální terapie s dabigatranem oproti triple terapii s warfarinem

**Krvácení - bez významné interakce v bezpečnosti u pacientů s a bez AKS**



**Kompozitní ischemický endpoint - bez významné interakce v účinnosti u pacientů s a bez AKS**

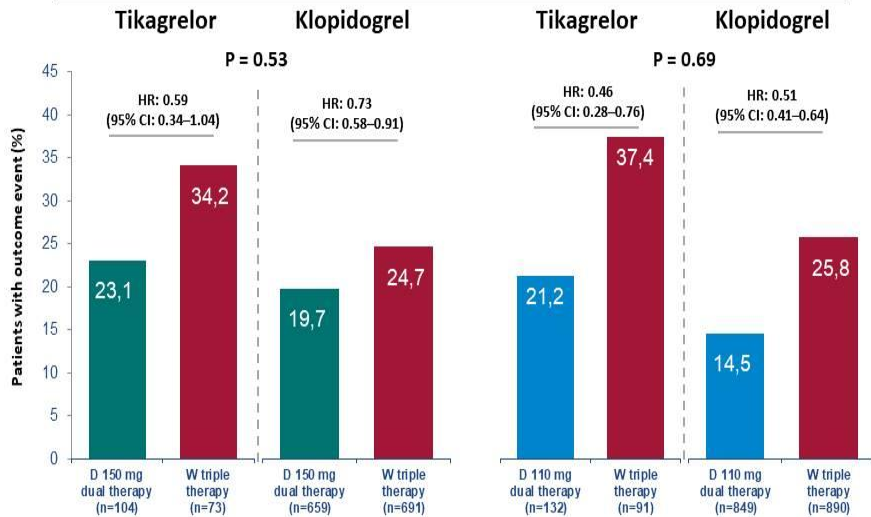


# RE-DUAL PCI: subanalýza tikagrelor vs klopidogrel

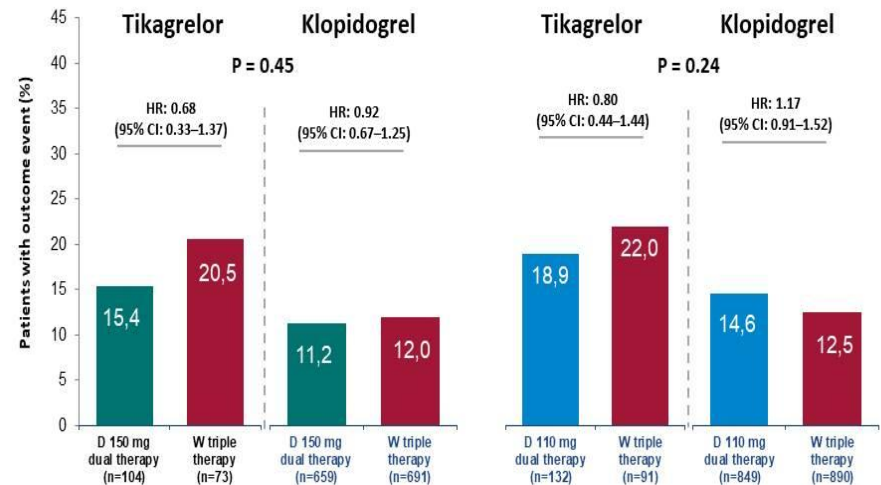
Volba tikagrelor/klopidogrel dle rozhodnutí investigátora

Srovnatelná účinnost a vyšší bezpečnost duální terapie s dabigatranem oproti triple terapii s warfarinem

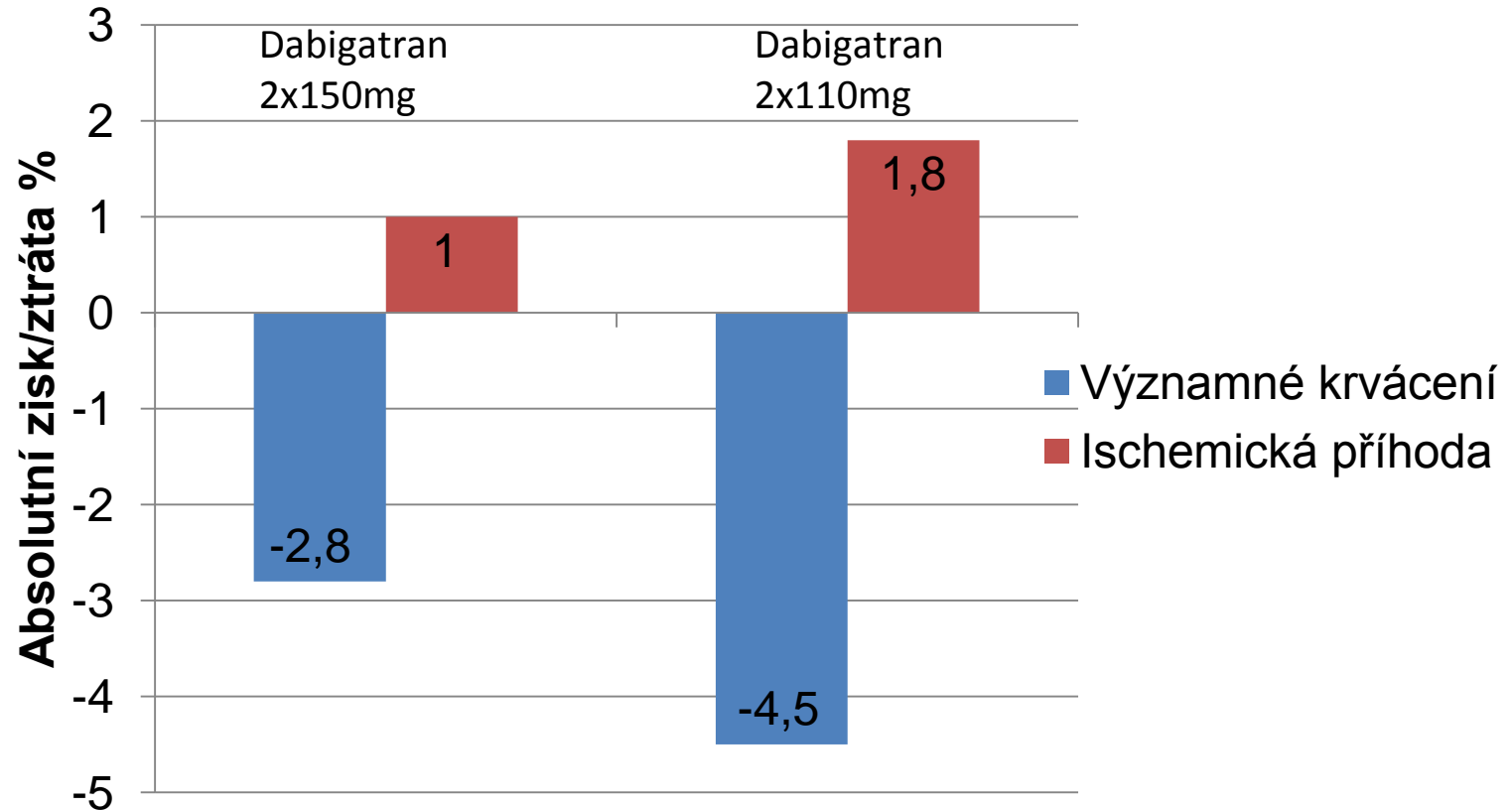
Krvácení - Bez významné interakce v bezpečnosti u pacientů užívajících klopidogrel nebo tikagrelor



Kompozitní ischemický endpoint - bez významné interakce v účinnosti u pacientů užívajících klopidogrel nebo tikagrelor



## RE-DUAL PCI: čistý klinický přínos





# Závěr RE-DUAL PCI

- U pacientů s FS podstupujících PCI, duální terapie dabigatranem v ověřených dávkách v prevenci TEN (2x110mg nebo 2x150mg) a P2Y12 antagonistou klopidogrelem/ticagrelorem statisticky významně snižuje riziko krvácení s prokázanou non-inferiorností tromboembolických příhod ve srovnání s triple terapií warfarinem + ASA + P2Y12 inhibitorem.
- Nebyly zjištěny významné interakce dle post-hoc analýz při rozdělení nemocných dle věku, pohlaví, komorbidit, typu stentů, použitého P2Y12 inhibitoru nebo indikace k PCI.
- Výsledky studie byly zohledněny v recentních EHRA guidelines 2018: Praktická doporučení stran NOAC terapie u nemocných s FS.