

## DAPT と PPI: COGENT (161011)

DAPT を行っている患者に対する PPI の効果 (出血イベントや潰瘍の予防効果) を検討した論文を読んできた。

最初に読んだ論文は COGENT という試験のサブ解析。あとで元の論文も読んでみることにする。

### ●PECO

P: patients receiving DAPT in low- and high-dose aspirin subsets (“low-dose” (#100 mg) and “high-dose” (>100 mg) aspirin groups.)

E: Omeprazole

C: Placebo

O: The primary GI and cardiovascular endpoints were composite upper GI events and major adverse cardiac events, respectively.

DAPT を施行している患者で、Omeprazole を投与すると、Placebo を投与する場合と比較して、複合消化管イベントが減少するか、複合心血管イベントが増加することが無いかを検討した研究であることがわかる。

心血管イベントについてはイベントが減少するかというより、PPI がクロピドグレルの効果を減弱させる可能性を検討しているのだと思う。

複合イベントの記載については以下の通り。明らかな消化管出血、症候性胃十二指腸潰瘍、内視鏡的に確定された胃十二指腸糜爛による持続的消化管の痛み、閉塞、穿孔などが含まれている。

composite upper GI clinical events (including overt upper GI bleeding of known or unknown origin, bleeding of presumed GI origin with a clinically significant reduction in hematocrit, symptomatic gastroduodenal ulcer, persistent GI pain with evidence of endoscopy-confirmed gastroduodenal erosions, obstruction, or perforation).

心血管イベントの方には、心血管死、非致死性心筋梗塞、冠血管血行再建術、虚血性脳卒中などが含まれている。

composite of cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, coronary revascularization, or ischemic stroke.

#### ●妥当か

以下の記載のように、ランダム化や ITT 解析については問題なさそう。そもそも post hoc 解析の論文なので、あまり細かいことは言わずに簡単に読んでいく。

Median duration of follow-up was 110 days

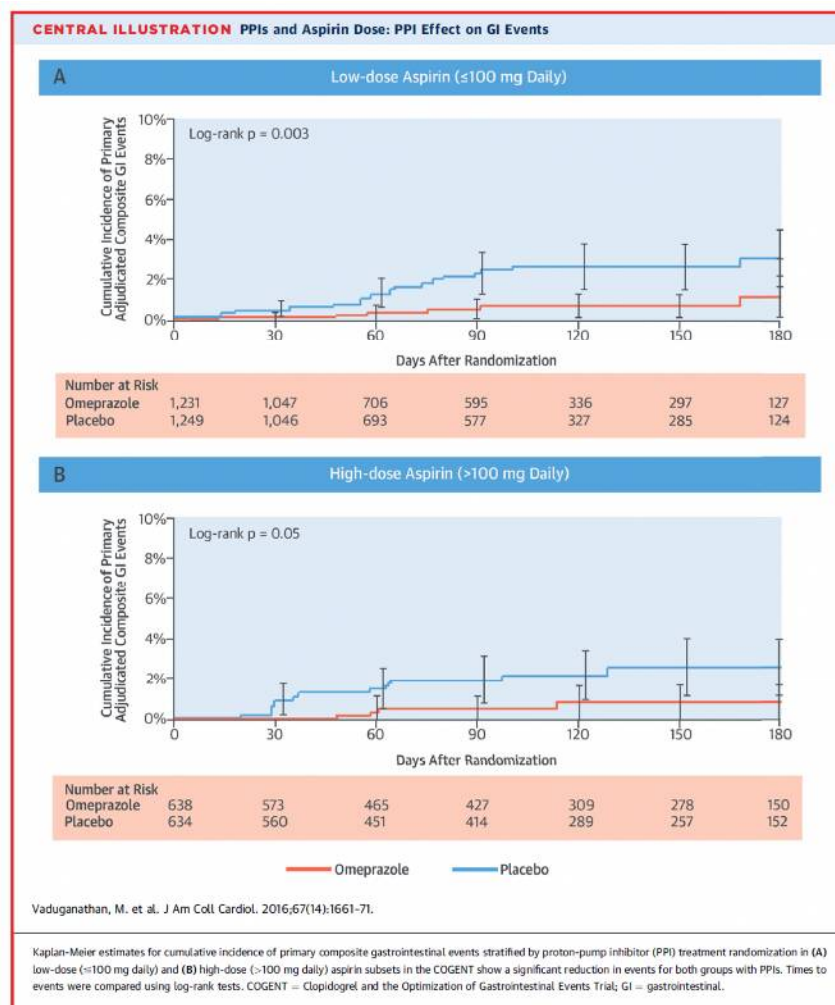
Patients in the intention-to-treat population were divided into 2 groups

From January 2008 to December 2008, the COGENT randomized 3,761 patients from 393 sites across 15 countries. Of the total randomized, intention-to-treat cohort, 3,752(99.8%) patients had available aspirin dosing information.

#### ●結果

PPI 投与により、複合消化管イベントは低用量アスピリン群で 3.1%から 1.2%減少し、高用量アスピリン群で 2.1%から 0.9%に減少した。

Randomization to PPI therapy reduced 180-day Kaplan-Meier estimates of the primary GI endpoint in low-dose (1.2% vs. 3.1%) and high-dose aspirin subsets (0.9% vs. 2.6%; p for interaction  $\frac{1}{4}$  0.80), and did not adversely affect the primary cardiovascular endpoint in either group.



(参考文献 1 より引用)

低用量群と高用量群はそもそも異なる集団だから、これらと比較するのは適当ではない。

NNT も記載されており、180 日での NNT は 50~60 人の間ということだろうか。DAPT の期間もいろいろと議論があると思うが、180 日じゃ終わらないことも多いと思うのでそれなりに効果は期待できるのかもしれない。

The corresponding NNT estimated to prevent 1 major composite upper GI event with 6 months of PPI therapy was 52 in the low-dose aspirin subset and 58 in the high-dose aspirin subset. Aspirin dosing did not appear to modify the benefit of PPI therapy in reducing rates of the primary GI endpoint (interaction  $p = 0.80$ ).

アスピリンが少量であろうとそうでなかろうと、やっぱりリスクの高い人は予防するべきなのだ

思う。

もとなっている COGENT 試験を読んでみる。

#### ●PECO

P: patients with an indication for dual antiplatelet therapy (Patients were eligible if they were 21 years of age or older and if the use of clopidogrel therapy with concomitant aspirin was anticipated for at least the next 12 months, including patients presenting with an acute coronary syndrome or undergoing placement of a coronary stent.)

E: clopidogrel in combination with omeprazole in addition to aspirin (fixed-dose combination of clopidogrel (75 mg) and omeprazole (20 mg))

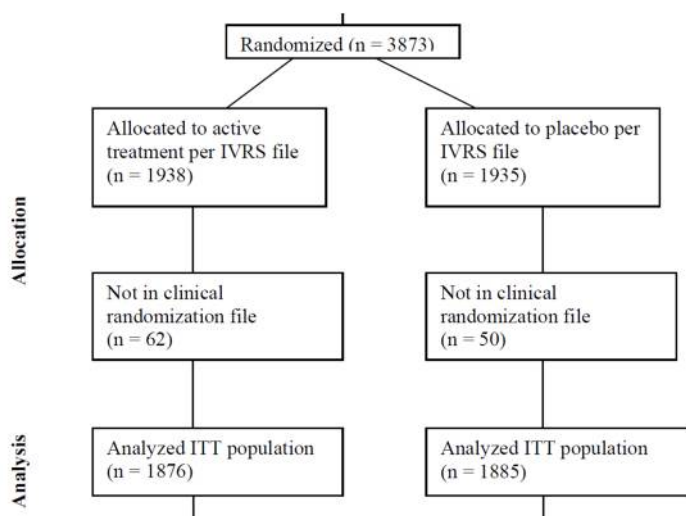
C: clopidogrel in combination with placebo in addition to aspirin

O: The primary gastrointestinal end point was a composite of overt or occult bleeding, symptomatic gastroduodenal ulcers or erosions, obstruction, or perforation. The primary cardiovascular end point was a composite of death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, revascularization, or stroke

DAPT の適応のある患者 (ACS やステント植込みの患者) に対して、aspirin、clopidogrel (75 mg/日) に加えて omeprazole (20 mg/日) を投与すると、placebo を投与する場合と比較して、複合消化管イベント (顕性、不顕性出血、症候性胃十二指腸潰瘍・糜爛、閉塞、穿孔) や複合心血管イベント (心血管死、非致死性心筋梗塞、血管再建術、脳卒中) が減少するかどうかを検討した研究であることがわかる。

#### ●妥当か

抄録中に randomly assigned とあり、本文には a total of 3873 were randomly assigned and 3761 were included in analyses. とある。Supplementary Appendix をみると ITT とあるが、最低限の除外は行われているようだ。112/3873=0.0289 2.9%

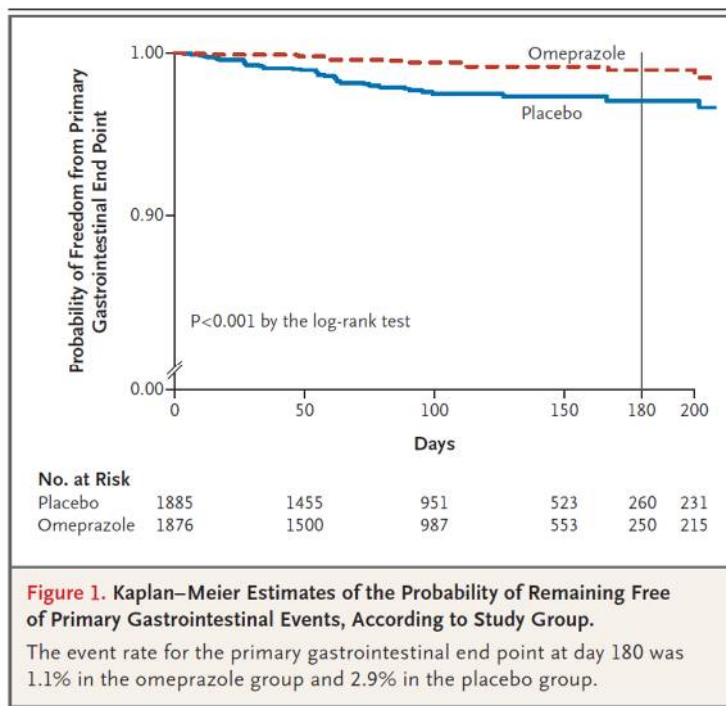


(参考文献 2 より引用)

## ●結果

複合消化管イベントは、omeprazole 群で 1.1%であったのに対し、placebo 群では 2.9%であった。複合心血管イベントには差がなかった。

51 patients had a gastrointestinal event; the event rate was 1.1% with omeprazole and 2.9% with placebo at 180 days (hazard ratio with omeprazole, 0.34, 95% confidence interval [CI], 0.18 to 0.63;  $P < 0.001$ ). The rate of overt upper gastrointestinal bleeding was also reduced with omeprazole as compared with placebo (hazard ratio, 0.13; 95% CI, 0.03 to 0.56;  $P = 0.001$ ). A total of 109 patients had a cardiovascular event, with event rates of 4.9% with omeprazole and 5.7% with placebo (hazard ratio with omeprazole, 0.99; 95% CI, 0.68 to 1.44;  $P = 0.96$ );



(参考文献 2 より引用)

最後にメタ解析を一つ読んでみる。このメタ解析には RCT が含まれているが、含まれている RCT は前述の COGENT 試験だけ。他は観察研究なので、簡単に流し読む。

PPI は一貫して、消化管イベントを抑制している。OR は 0.38。

Exposure to PPI for patients receiving dual anti-platelet therapy (aspirin and clopidogrel in seven studies) was associated with a significant reduction in adverse GI events, odds ratio (OR) 0.38 (95% CI 0.21, 0.68;  $p = 0.001$ ;  $I^2=17\%$ ).

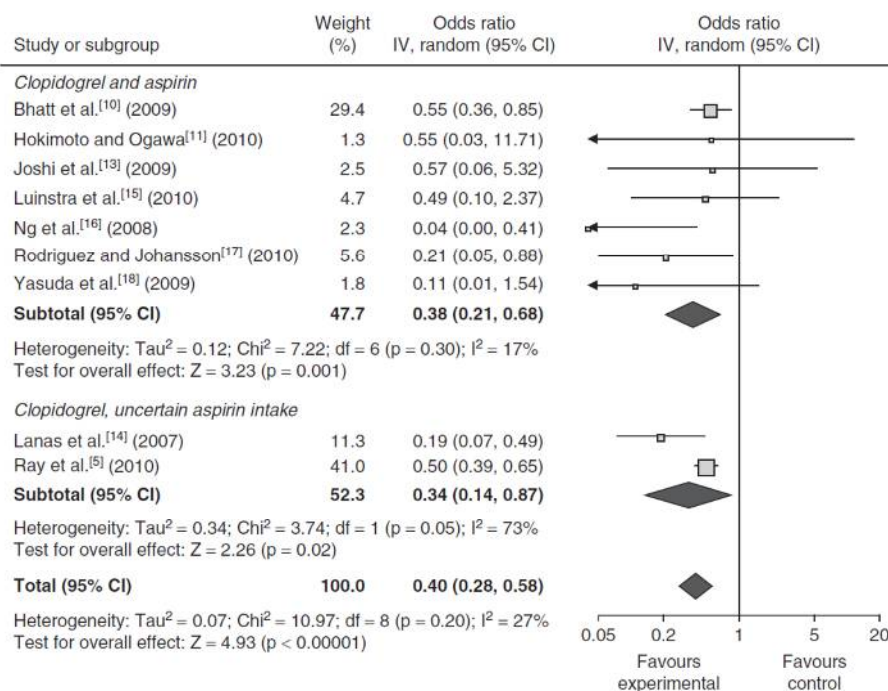


Fig. 2. Meta-analysis of adverse gastrointestinal events with proton pump inhibitor (PPI) plus dual antiplatelet therapy (aspirin [acetylsalicylic acid] and clopidogrel), or PPI plus clopidogrel with uncertain level of aspirin intake vs control. **df**=degrees of freedom; **IV**=inverse variance.

(参考文献 3 より引用)

これから高齢者が増加すると、こういう薬を服薬する患者はますます増加するのだと思う。「なんか、ふらふらするんですぅ・・・」なんて顔面蒼白な高齢者に遭遇したことがあるプライマリケア医は多いと思う。抗血小板薬だけでなく、抗凝固薬を併用している患者も増えてくるだろう。心血管イベントも、消化管出血も予防できるなら予防したい。でも、予防したい病気ばかり増えてくると、薬もどんどん増えてくる。どうしよう・・・。

#### 参考文献

- Vaduganathan M, Bhatt DL, Cryer BL, Liu Y, Hsieh WH, Doros G, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ, Shook TL, Lapuerta P, Goldsmith MA, Laine L, Cannon CP; COGENT Investigators. Proton-Pump Inhibitors Reduce Gastrointestinal Events Regardless of Aspirin Dose in Patients Requiring Dual Antiplatelet Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Apr 12;67(14):1661-71. doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.068. Epub 2016 Mar 21. PubMed PMID: 27012778.
- Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ, Shook TL, Lapuerta P, Goldsmith MA, Laine L, Scirica BM, Murphy SA, Cannon CP; COGENT Investigators.

Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2010 Nov 11;363(20):1909–17. doi: 10.1056/NEJMoa1007964. Epub 2010 Oct 6. PubMed PMID: 20925534.

3. Kwok CS, Nijjar RS, Loke YK. Effects of proton pump inhibitors on adverse gastrointestinal events in patients receiving clopidogrel: systematic review and meta-analysis. *Drug Saf.* 2011 Jan 1;34(1):47–57. doi: 10.2165/11584750-000000000-00000. Review. PubMed PMID: 21047145.