

Результаты исследования HREVS. Почему нам отказывают высокорейтинговые мировые журналы?

*Ганюков В.И., Кочергин Н.А., Шилов А.А.,
Тарасов Р.С.*

11 октября 2019



HREVS: A Randomized Trial of PCI vs CABG vs Hybrid Revascularization in Patients With Coronary Artery Disease

Vladimir Ganyukov, MD, PhD

Nikita Kochergin MD, Aleksandr Shilov MD, PhD, Roman Tarasov, MD, PhD, Wojciech Szot, MD, PhD, Jan Skupień MD PhD MPH, Aleksandr Kokov MD, PhD, Vadim Popov MD, PhD, Kirill Kozyrin MD, Olga Barbarash MD, PhD, Leonid Barbarash MD, PhD, Piotr Musialek, MD, DPhil

Hybrid REvascularization Versus Standards, HREVS, NCT01699048



OCTOBER 29-NOVEMBER 2, 2017
COLORADO CONVENTION CENTER
DENVER, COLORADO

TCT 2017 Late Breaking Trials and First Report Investigations

I _VLADIMIR GANYUKOV (name) agree to present “ HREVS: A Randomized Trial of PCI vs CABG vs Hybrid Revascularization in Patients With Coronary Artery Disease” as a Late Breaking Trial / First Report Investigation on Main Arena I, Monday, Oct. 30 at TCT 2017, regardless of whether the study results are positive or negative.



OCTOBER 29-NOVEMBER 2, 2017
COLORADO CONVENTION CENTER
DENVER, COLORADO

TCT 2017 TAKES
YOU TO THE HEART
OF DENVER

HREVS: A Randomized Trial of PCI vs CABG vs Hybrid Revascularization in Patients with Coronary Artery Disease

Vladimir Ganyukov, MD, PhD

MD, Aleksandr Shilov MD, PhD, Roman Tarasov, MD, PhD, Wojciech Jan Skupień MD PhD MPH, Aleksandr Kokov MD, PhD, Vadim Popov, Zyryin MD, Olga Barbarash MD, PhD, Leonid Barbarash MD, PhD, Piotr Musialek, MD, DPhil

Revascularization Versus Standards, HREVS, NCT01699048



UP NEXT 12:10 PM
Roundtable Discussion



РЕЙТИНГ ИССЛЕДОВАНИЯ HREVS

Healio
Healio.com/Intervention

ADVANCING INSIGHTS ON
CARDIAC Intervention | VASCULAR Intervention

VOL. 7 • NO. 9 | September/October 2018

Cardiovascular
Research Foundation

Cardiologytoday's Intervention

IN ASSOCIATION WITH THE CARDIOVASCULAR RESEARCH FOUNDATION

TCT 2018 → Show Issue

One Step FURTHER

Adding physiologic assessment to angiography enhances clinical decision-making.

ALSO INSIDE:
Large Bore Occlusive Sheath Management: Strategies for Success

The Big Picture
The Evolution of TAVR From a High-Risk Procedure to Standard of Care

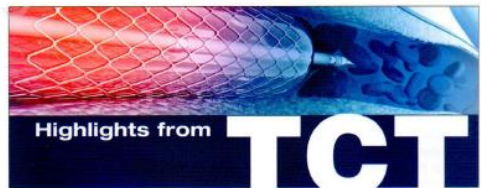
5 Questions
A Conversation With Ajay Kirtane, MD, SM



TCT 2018

How to Stay in Touch During TCT

Cardiology Today's Intervention and Healio.com/Intervention will report live from TCT in San Diego from Sept. 22 through Sept. 25. Visit Healio.com/Intervention during and after the meeting for research updates, video interviews, peer perspective and more. Join the discussion by commenting online.



HIGHLIGHTS FROM TCT

MOST POPULAR FROM TCT 2017

The most-read articles from TCT 2017 published on Healio.com/Intervention included:

1. ORBITA puts spotlight on PCI vs. sham procedure
2. CULPRIT-SHOCK: Culprit lesion-only may be superior to immediate multivessel PCI
3. Intrepid Pilot: Transcatheter mitral valve replacement may be safe alternative to surgery
4. SENIOR: PCI with DES, short DAPT confers improved outcomes in older patients
5. MAVERIC: Transcatheter mitral valve repair system confers 6-month benefit
6. REDUCE: 3-month noninferior to 12-month DAPT for ACS
7. DAPT STEMI: 6-month DAPT noninferior to 1 year in high-risk patients
8. PARTNER 2A, S3: TAVR reduces cost, improves life expectancy in severe aortic stenosis
9. New transcatheter devices show promise in severe secondary tricuspid regurgitation
10. HREVS: 3 procedures for multivessel CAD result in similar outcomes


Read the full articles by searching the titles online at Healio.com/Intervention.

LIKE US ON TWITTER
Twitter.com/CardiologyToday

LIKE US ON FACEBOOK
Facebook.com/CardiologyTodaysIntervention

Download the Official TCT 2018 App
Use the CRF Events App as your personal guide to TCT 2018. Download the app from the iPhone App Store or Google Play.

FIND US ONLINE
All TCT coverage from 2018 and previous years can be found by scanning the code or visiting Healio.com/TCTNews.



Спустя год исследование HREVS вошло в десятку наиболее популярных исследований, из более чем 200, представленных на TCT 2017 году

ICI 2018, Тель-Авив

HREVS: RCT of HCR vs. CABG vs. PCI in 155 pts with MVD involving the LAD

12-Month Outcomes

12-Month Outcomes	CABG (n = 50)	HCR (n = 52)	PCI (n = 53)	P
MACCE	12.0% (6)	13.4% (7)	13.2% (7)	0.83
• Death	2.0% (1)	5.8% (3)	3.8% (2)	0.78
• Stroke	0% (0)	3.8% (2)	0% (0)	0.21
• MI	8.0% (4)	5.8% (3)	7.5% (4)	0.66
• Clinically-driven TVR	2.0% (1)	1.9% (1)	5.7% (3)	0.54
Angio-driven TVR	2.0% (1)	11.5% (6)	11.3% (6)	0.14
Total TVR	4.0% (2)	13.5% (7)	17% (9)	0.10
TV or graft failure	12.0% (6)	11.5% (6)	11.3% (6)	0.98

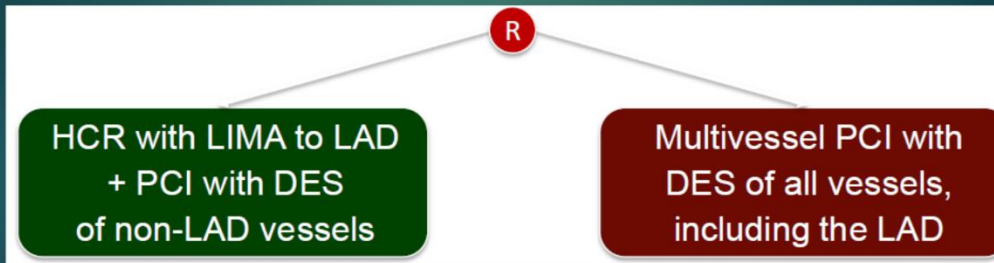
Cardiovascular Research Foundation | Ganyukov V. TCT 2017 | Cedars-Sinai Medical Center | HeartVest Prosthesis



ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03089398

**Randomized Trial
Of Hybrid Coronary Revascularization
Versus Percutaneous Coronary Intervention**

Estimated Enrollment: 2,354 pts at up to 70 sites with MVD involving the LAD distribution eligible for both HCR and PCI with DES



Follow-up: 30 days, 6 months, and then every 6 months through 5 years
 Primary endpoint
 5-year MACCE (death, MI, stroke, or repeat revascularization)
 Powered to detect superiority of HCR over PCI

**Estimated Primary Completed date:
March 2024**

2018



The 26th Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery

24-27 May 2018, World Trade Center Moscow, Russia

Abstract Submission Deadline
December 20, 2017

Abstract Acceptance Notice
February 20, 2018

Pre-registration Deadline
March 20, 2018

BRITISH AND IRISH SOCIETY FOR MINIMALLY INVASIVE CARDIAC SURGERY

6TH – 7TH DECEMBER 2018

*Spencer Dock Convention Centre,
North Wall Quay, Dublin 1, Ireland.*

www.bismics.org.uk



HREVS: Результаты рандомизированного исследования HREVS

Vladimir Ganyukov, MD, PhD

Nikita Kochergin MD, Aleksandr Shilov MD, PhD, Roman Tarasov, MD, PhD, Wojciech Szot, MD, PhD, Jan Skupień MD PhD MPH, Aleksandr Kokov MD, PhD, Vadim Popov MD, PhD, Kirill Kozyrin MD, Olga Barbarash MD, PhD, Leonid Barbarash MD, PhD, Piotr Musialek, MD, DPhil

Hybrid REvascularization Versus Standards, HREVS, NCT01699048

Цель

- Сравнить в рандомизированном исследовании одобренные в рекомендациях стратегии реваскуляризации (ЧКВ и КШ) с гибридным подходом

таким образом

- HREVS (Hybrid coronary REvascularization Versus Standards) первое рандомизированное исследование, которое оценивает результаты трех современных стратегий реваскуляризации

HREVS дизайн, набор пациентов

- **DESIGN:** Prospective, single-center, randomized, open label, parallel group, safety and efficacy study
- **PRIMARY END-POINT:** остаточная ишемия (ОФЭКТ) через 12 месяцев
- **STUDY CENTER:** Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation
- **PIs:** Vladimir Ganyukov, MD, PhD
Vadim Popov, MD, PhD

204 MV-CAD patients with equal (Heart Team) feasibility to perform CABG, PCI or HCR
Enrollment: Feb 2013 – Dec 2015

49 patients refused random treatment allocation

155 MV-CAD patients were externally randomized on a 1:1:1 ratio

CABG
(N=50)

PCI
(N=53)

HCR
(N=52)

Follow-up: 12 months
(SPECT *then* control angio)

Основные критерии включения

- МС ИБС с поражением ПНА
 - $\geq 70\%$ DS (QCA) *или*
 - 50 - 69% with FFR ≤ 0.80 или стресс тест
- Техническая возможность выполнить любой вид реваскуляризации: КШ, ЧКВ или гибрид
- Информационное согласие

Конечные точки

Первичная

Резидуальная ишемия (ОФЭКТ) через 12 месяцев
80% power to exclude a 4.2% RI difference (noninferiority margin)

Вторичная

МАССЕ (Смерть, ИМ, ОНМК, clinically-driven TVR)

Вторичная

TV / graft failure (кардиальная смерть, TV ИМ, clinically-driven TVR)

Характерные черты дизайна

- Проведено при участии high-volume interventional cardiologists and high-volume cardiac surgeons
- КШ, ЧКВ, гибрид утилизировали наилучшие на сегодняшний день технические приемы и устройства
- Резидуальная ишемия (ОФЭКТ) обладает достаточной «силой» для получения достоверных результатов различия в группах исследования
- Резидуальная ишемия (ОФЭКТ) обладает прогностическим потенциалом

Результаты (через 30 дней)

	CABG n = 50	HCR n = 52	PCI n = 53	P Value
MACCE	8.0% (4)	5.8% (3)	3.8 (2)	0.37
• Смерть	0% (0)	1.9% (1)	0% (0)	0.66
• ОНМК	0% (0)	1.9% (1)	0% (0)	0.66
• ИМ	8% (4)	5.8% (3)	3.8% (2)	0.37
• Clinically-driven TVR	0% (0)	1.9% (1)	0% (0)	0.66
Конверсия к КШ	NA	9.6% (5)	0% (0)	0.027
Геморрагии				
•BARC 0-1	80.0% (40)	80.8% (42)	98.1% (52)	
•BARC 2	0% (0)	9.6% (5)	1.9% (1)	0.001
•BARC 3-4	20.0% (10)	9.6% (5)	0% (0)	
Госпитализация (дни)	13.8 (12.5, 15.1)	13.5 (12.2, 14.8)	4.5 (3.2, 5.8)	<0.001
Больничный (недели)	23 (21, 25)	16 (15, 18)	8 (6, 10)	<0.001
Реабилитация госпит.	100% (49)	97.9% (48)	56.8% (29)	<0.001

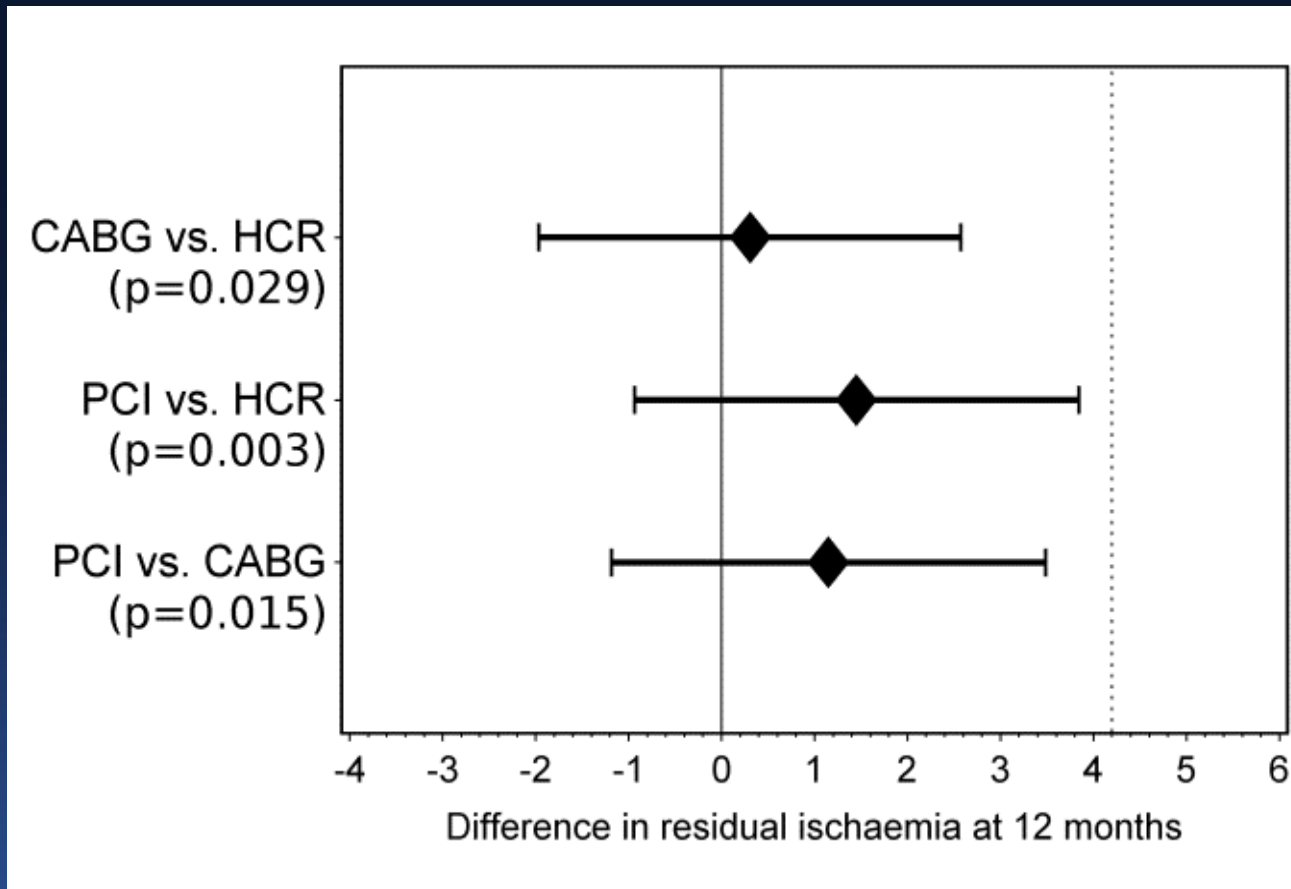
Первичная конечная точка

Резидуальная ишемия (РИ) (ОФЭКТ)
через 12 месяцев

	CABG n = 49	HCR n = 49	PCI n = 51	P
Резидуальная ишемия (%)	6.7	6.4	7.9	0.46
95% CI	(4.6, 8.8)	(4.3, 8.5)	(5.9, 9.8)	

P for non-inferiority = 0.39

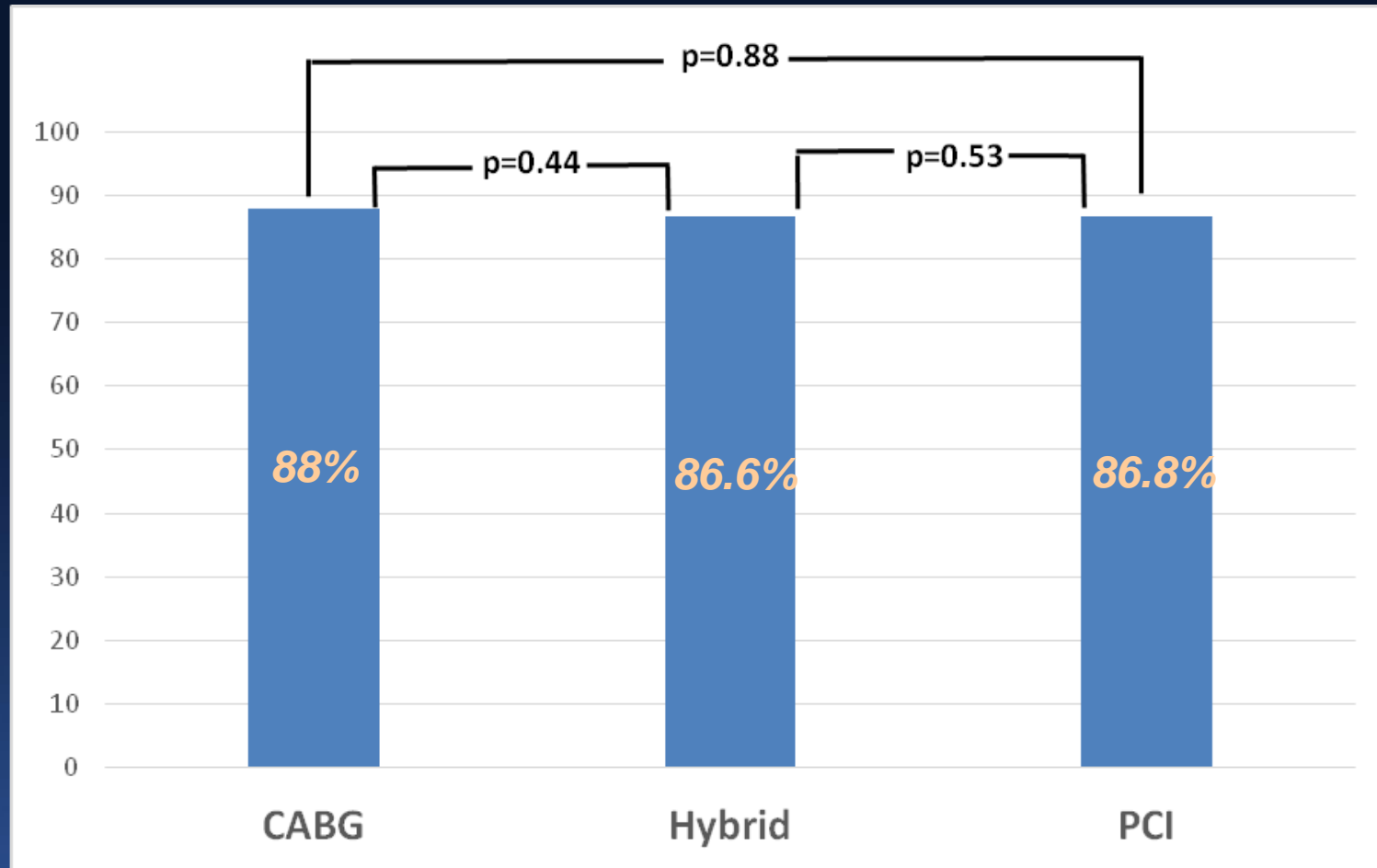
Анализ по критериям noninferiority основывался на оценке резидуальной ишемии при помощи ОФЭКТ в группах исследования



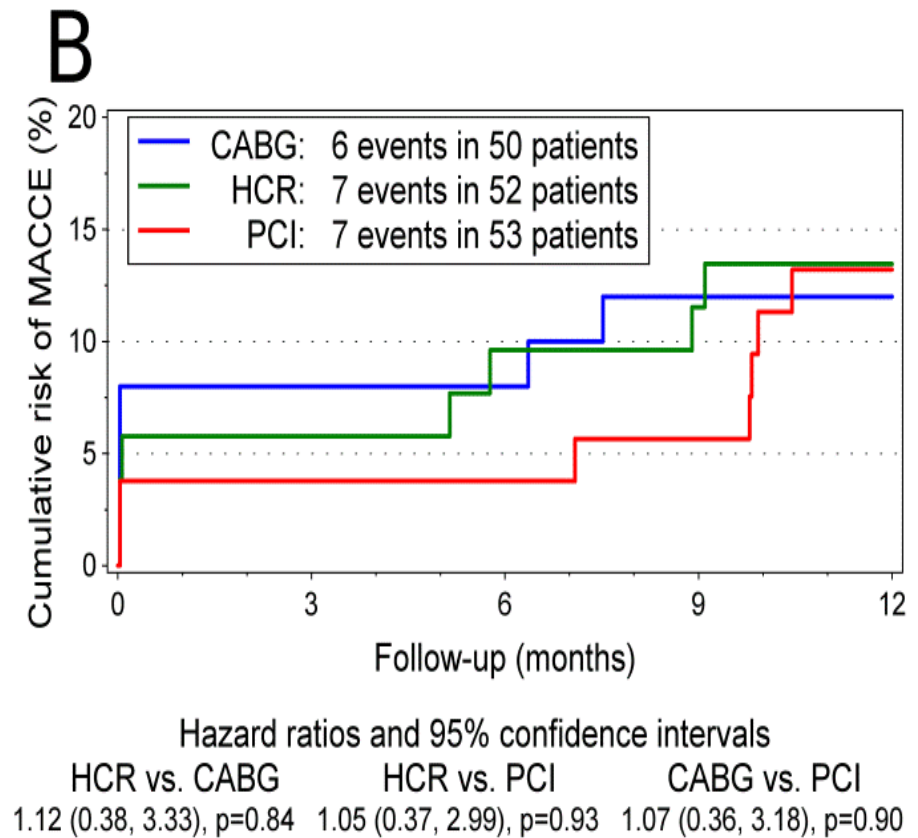
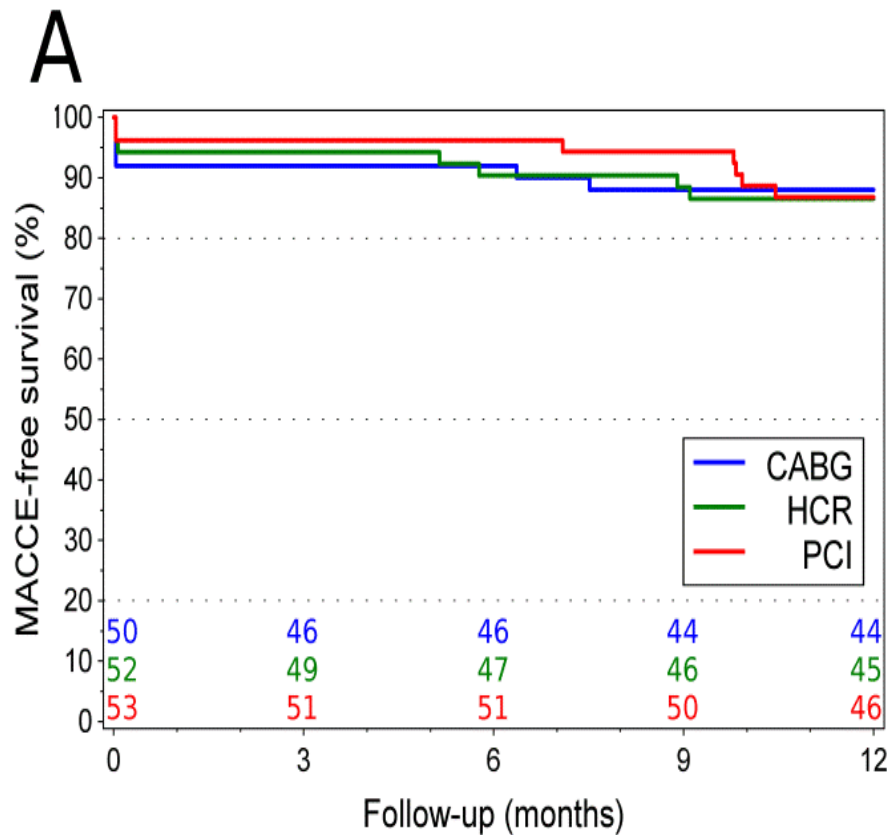
Клинические результаты (12 месяцев)

	КШ n = 50	Гибрид n = 52	ЧКВ n = 53	P
MACCE	12.0%(6)	13.4%(7)	13.2(7)	0.83
• Смерть	2.0%(1)	5.8%(3)	3.8%(2)	0.78
• ОНМК	0%(0)	3.8%(2)	0%(0)	0.21
• ИМ	8.0%(4)	5.8%(3)	7.5%(4)	0.66
• Clinically-driven TVR	2.0%(1)	1.9%(1)	5.7%(3)	0.54
Angiographically-driven TVR	2.0%(1)	11.5%(6)	11.3%(6)	0.14
Total TVR	4.0%(2)	13.5%(7)	17%(9)	0.095
TV or graft failure	12.0%(6)	11.5%(6)	11.3%(6)	0.98

Выживаемость без МАССЕ (12 месяцев)



Выживаемость без МАССЕ (12 месяцев)



Заключение

- Через 12 месяцев резидуальная ишемия и МАССЕ были сопоставимы во всех исследуемых группах (КШ, гибрид, ЧКВ)
- ЧКВ (с использованием DES стентов второй генерации) показало более короткие сроки госпитализации и потери трудоспособности

Интерпретация

- **HREVS** к 12 месяцам наблюдения не показал дополнительной пользы у больных, которым возможно выполнить любую из стратегий реваскуляризации - КШ, гибрид или ЧКВ
- Более короткие сроки госпитализации и потери трудоспособности при ЧКВ могут обеспечить интерес для системы здравоохранения

Спасибо за внимание!

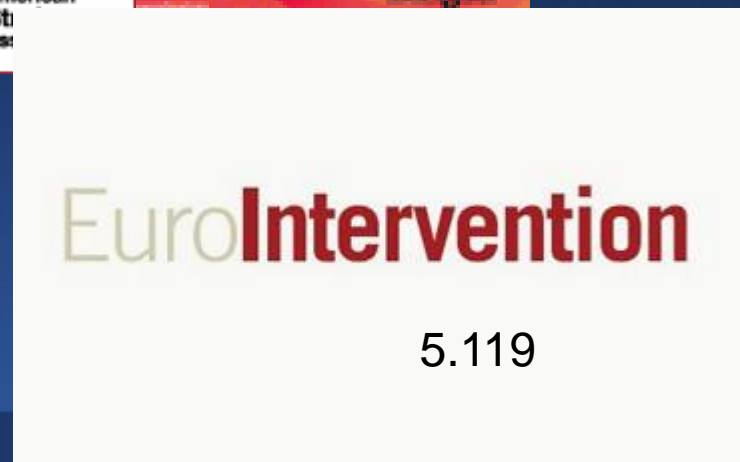


Back-up

Ограничения

- Клинические конечные точки не обладают достаточной «силой»
- Не высокий Syntax score в исследовании HREVS (19.4) связан с необходимостью отбирать больных подходящих для всех трех видов реваскуляризации
- Наблюдение 12 месяцев может быть не достаточным, чтобы показать преимущество той или иной стратегии

Отказ в публикации



1

Вопросы: статистика

- Частота встречаемости первичной конечной точки (резидуальная ишемия по данным ОФЭКТ) относительно низкая. При небольшом размере выборки и коротком периоде наблюдения вероятность ошибки II типа является значительной.
- Вычисление мощности предполагает использование поправки Бонферрони, что приведет к более строгому значению p для подтверждения гипотезы noninferiority менее 0,05. Таким образом, значение p 0,039 может не соответствовать гипотезе noninferiority.

Jan Skupień

Piotr Musialek



2

Вопросы 2: методология

- МАССЕ в статье не соответствуют заявленным на [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Несоответствия должны быть устранены.
- пациенты имели **низкий риск по шкале Syntax (19 баллов)** - большинство будут лечить таких пациентов стентами, независимо от предполагаемой пользы ЛВГА. Как авторы оправдывают хирургическое или частичное хирургическое вмешательство у таких пациентов;
- кто выступал в качестве сторонней **независимой лаборатории**;
- как проводилось **заслепление**;
- как проводилась **рандомизация**;
- проводилась **FFR** для оценки значимости стенозов;
- почему в группе КШ не использовались **множественные артериальные графты**;
- почему в группах исследования при ПИКС более 50% **ФВ была такой хорошей - 55%**;
- в какие сроки выполнялось **ОФЭКТ**, если проводилась повторная реваскуляризация целевого сосуда.

3 Подчеркивались заявленные недостатки исследования

- Одноцентровое
- Малочисленность групп
- Суррогатная первичная конечная точка
- Клинические конечные точки не имеют достаточной силы
- 12 месяцев не достаточная продолжительность наблюдения

4

Отрицательный результат исследования

Результат в группах сопоставим

Мы не ответили на вопросы общественности:

- Что делать?
- Что лучше?

Заключение: УСПЕХ почему?

- **ВЫСОКАЯ** актуальность;
- Новизна: единственное в мире;
- Организационная невыполнимость для западных стран;
- Простота цели;
- Помощь в планировании, анализе и представлении материала опытной польской группы исследователей.

Заключение: ОТКАЗ В ПУБЛИКАЦИИ почему?

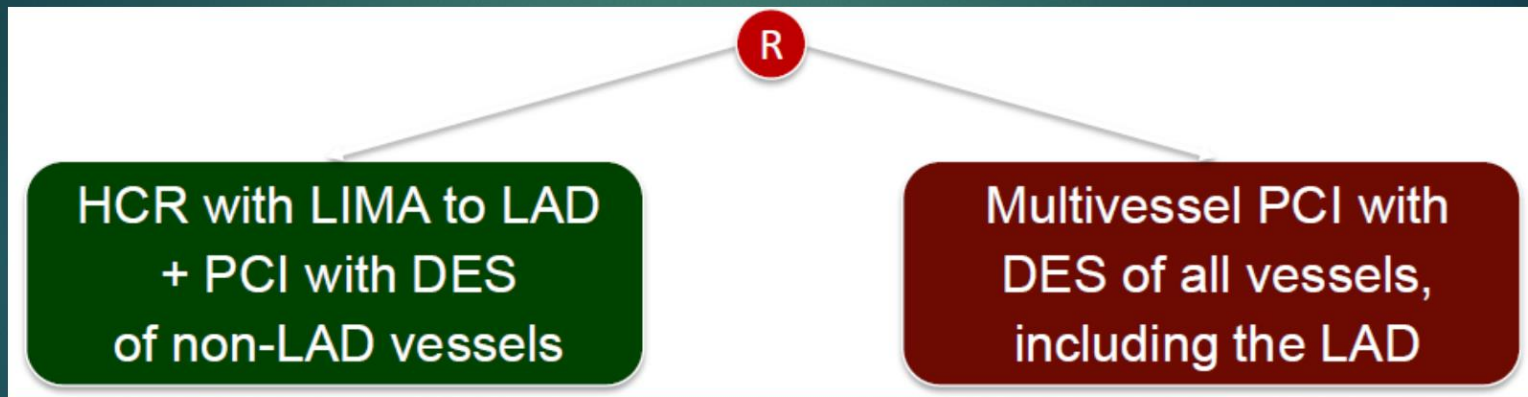
- Суррогатная конечная точка;
- Малый объем выборки и одноцентровый характер исследования;
- Нет четкого обоснования достоверности результатов выбранного метода статистического анализа;
- Отрицательный результат исследования;

А как правильно?

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03089398

Randomized Trial Of Hybrid Coronary Revascularization Versus Percutaneous Coronary Intervention

Estimated Enrollment: 2,354 pts at up to 70 sites with MVD involving the LAD distribution eligible for both HCR and PCI with DES



Follow-up: 30 days, 6 months, and then every 6 months through 5 years

Primary endpoint

5-year MACCE (death, MI, stroke, or repeat revascularization)

Powered to detect superiority of HCR over PCI

**Estimated Primary Completed date:
March 2024**

Что делать?

Планировать исследование также как ЭКМО vs ВАБК!!!

- **ВЫСОКАЯ актуальность!**
- **Единственное в мире!**
- **Организационная невыполнимость для западных стран;**
- **Расчет мощности на основе superiority по клиническим конечным точкам!**
- **Многоцентровое!**
- **Регистрация на clinicaltrials.gov!**
- **Core lab анализ!**

Что забыли?

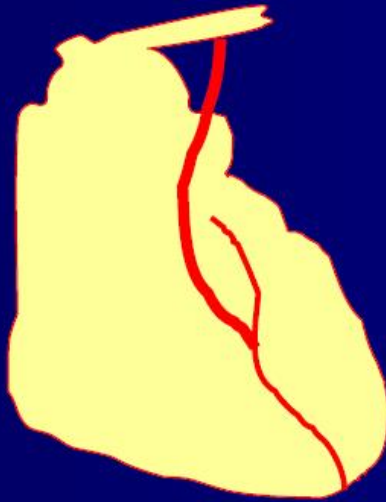
\$\$\$\$\$

Спасибо за внимание!

Введение

- КШ и ЧКВ стентами DES – основные методы реваскуляризации на сегодняшний день
- Гибридная реваскуляризация (LIMA-LAD + DES-PCI) – еще один (малообоснованный) подход к реваскуляризации

Принципиальная схема



LIMA to LAD



PCI of Non-LAD targets

Основные критерии исключения

- КШ или ЧКВ ранее
- Поражение СтЛКА
- ХОКА
- Другой вид операции на сердце ранее

Основные характеристики (1)

	КШ n = 50	Гибрид n = 52	ЧКВ n = 53	P
Age (years)	61.3±6.8	62.0±7.4	61.7±7.7	0.80
Male	70.0%	75.0%	69.8%	0.90
Курит	50%	46.1%	47.2%	0.92
Гипертензия	66.0%	65.4%	67.9%	0.96
Диабет	22.0%	17.3%	20.7%	0.83
ХОБЛ	4.0%	7.7%	11.3%	0.43
ХПН	0%	1.9%	5.7%	0.32
МФА	24.0%	30.8%	30.2%	0.70

Основные характеристики (2)

	КШ n = 50	Гибрид n = 52	ЧКВ n = 53	P
ПИКС	56.0%	51.9%	58.5%	0.79
ФВ (%)	54.0±7.4	56.2±6.3	53.3±9.9	0.159
EuroSCORE II	1.70±0.76	1.71±0.72	1.70±0.79	1.0
SYNTAX Score	19.3±3.0	19.4±3.0	19.5±2.7	0.91
Пораж. сосудов: 2	42%	51.9%	56.6%	0.14
≥ 3	48%	48.1%	43.4%	
№ стенозов 2	42.0%	36.5%	50.9%	0.15
3	44.0%	42.3%	30.2%	
> 3	14.0%	21.2%	18.9%	

Процедура

	КШ n = 50	Гибрид n = 52	ЧКВ n = 53	Р
Неполная рев-я (per patient)	8%(4)	7.7%(4)	5.7%(3)	0.86
Неполная рев-я (per total number of target lesions in the study group)	3.7% (5/136)	2.7% (4/149)	2.1% (3/146)	0.71
№ of stents 0	-	9.6%(5)	0	NA
1	-	48.1%(25)	0	NA
2	-	32.7%(17)	50.9%(27)	NA
≥ 3	-	9.6%(5)	49.1%(26)	NA
№ of grafts 1	0%	90.4%(47)	-	NA
2	46.0(23)	5.8%(3)	-	NA
≥ 3	54.0%(27)	3.8%(2)	-	NA