

JHOPITALIST network
journal club
ヘパリンブリッジングの有用性

cf. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation.
N Engl J Med. 2015;373(9):823-33.

2016年8月15日
亀田総合病院 総合内科
作成:長谷川 真也
監修:森 隆浩

60歳 男性 定期外来フォロー

【現病歴】

慢性心房細動, 脂質異常症, 糖尿病, 逆流性食道炎にて総合内科外来フォロー中のADL自立した60歳男性.

ヘルスマンテナンス目的に施行された下部消化管内視鏡検査にて, 上行結腸に20mm大のⅡaポリープを指摘され, 内視鏡的粘膜切除術(EMR)施行の方針.

【内服薬】 ワーファリン 2.5 mg, アトルバスタチン 5 mg,
ランソプラゾール 15 mg

消化器内科から相談

消

ワーファリンを内服されていますが、ヘパリン化で治療の方針でいいですか？

ああ、よくあるbridgingってやつね。
bridgingのためだけに入院期間を延長するのは消化器内科の先生にとって負担なんじゃなかろうか。

総

Clinical question

ワーファリンを内服中の患者が
侵襲的な処置を受ける際に
ヘパリン化することで
塞栓リスクは低下するのか

EBMの実践 5 steps

Step 1. 疑問の定式化(PICO)

Step 2. 論文の検索

Step 3. 論文の批判的吟味

Step 4. 症例への適用

Step 5. Step 1-4の見直し

疑問の
定式化

論文の
検索

論文の
批判的
吟味

症例への
適用

Step 1-4
の見直し

Step 1. 疑問の定式化(PICO)

P: 出血を伴う処置を予定している,
ワーファリン内服中の患者

I: ヘパリン製剤によるbridging

C: ヘパリン製剤を使用しない

O: 動脈塞栓症のリスクを減らせるか

疑問の
定式化

論文の
検索

論文の
批判的
吟味

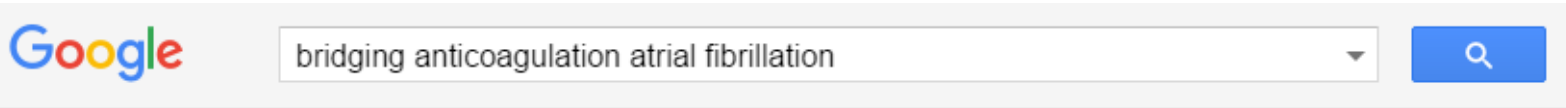
症例への
適用

Step 1-4
の見直し

Step 2. 論文の検索

Google Scholarを使用

“bridging anticoagulation atrial fibrillation”で検索
5年以内で一番上に出ているもの



Scholar

約 7,700 件 (0.09 秒)

ヒント: 日本語のページだけを検索 (Scholar 設定で検索対象言語を指定できます)

記事

マイ ライブラリ

期間指定なし

2016 年以降

2015 年以降

2012 年以降

期間を指定...

2011

— 2016

[HTML] Perioperative **bridging anticoagulation** in patients with **atrial fibrillation**

[JD Douketis](#), [AC Spyropoulos](#), [S Kaatz](#)... - ... [England Journal of ...](#), 2015 - [Mass Medical Soc](#)

Background It is uncertain whether **bridging anticoagulation** is necessary for patients with **atrial fibrillation** who need an interruption in **warfarin** treatment for an elective operation or other elective invasive procedure. We hypothesized that forgoing **bridging anticoagulation** ...

引用元 115 関連記事 全 32バージョン 引用 保存

[HTML] Apixaban versus **warfarin** in patients with **atrial fibrillation**

[CB Granger](#), [JH Alexander](#), [JJV McMurray](#)... - ... [England Journal of ...](#), 2011 - [Mass Medical Soc](#)

... The lower risk of hemorrhagic stroke associated with all three novel **anticoagulants** suggests that ... E . A method to determine the optimal intensity of oral **anticoagulant** therapy ... **Warfarin** use

選んだ論文

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation

James D. Douketis, M.D., Alex C. Spyropoulos, M.D., Scott Kaatz, D.O.,
Richard C. Becker, M.D., Joseph A. Caprini, M.D., Andrew S. Dunn, M.D.,
David A. Garcia, M.D., Alan Jacobson, M.D., Amir K. Jaffer, M.D., M.B.A.,
David F. Kong, M.D., Sam Schulman, M.D., Ph.D., Alexander G.G. Turpie, M.B.,
Vic Hasselblad, Ph.D., and Thomas L. Ortel, M.D., Ph.D.,
for the BRIDGE Investigators*

N Engl J Med. 2015;373(9):823-33.

疑問の
定式化

論文の
検索

論文の
批判的
吟味

症例への
適用

Step 1-4
の見直し

Step 3. 論文の批判的吟味

疑問の
定式化

論文の
検索

論文の
批判的
吟味

症例への
適用

Step 1-4
の見直し

- ① 論文の背景
- ② 論文のPICO
- ③ 倫理的配慮
- ④ Statistical Analysis
- ⑤ 結果は妥当か
- ⑥ 結果は何か

① 論文の背景

疑問の
定式化

論文の
検索

論文の
批判的吟味
① 背景

症例への
適用

Step 1-4
の見直し

- 北米では二百万人が慢性心房細動でWf内服
- うち毎年20%以内の患者が処置に伴いWf内服を一時中止, 多くはLMWHによるbridgingを行う

N Engl J Med.2013;368(22):2113-24.

- 短期間のWf中止によるリスクが低い可能性, bridging費用の問題, 手術・処置の直近からの投薬開始が出血のリスクにつながる懸念

Circulation.2009;119(22):2920-7.

- これまでの観察研究はエビデンスレベルが低い

J Thromb Haemost 2010;8:107-13.

※ Wf = ワーファリン
LMWH = 低分子ヘパリン

① 論文の背景

※ 2016年7月現在

◎ エビデンスが弱いため学会毎に推奨が異なる

1. ACCP: 人工弁, 心房細動, 塞栓リスク
高いVTEの場合bridgingを推奨

Chest.2012;141(2 Suppl):e326S-50S.

2. AHA/ACC: CHADS₂ score, 人工弁, VTE
の有無などでリスクを分類

Circulation 2012;125(12):e496-4498.

ACCP: American College of Chest Physicians

AHA: American Heart Association

ACC: American College of Cardiology

新たなエビデンスを確立する必要性

疑問の
定式化

論文の
検索

論文の
批判的吟味
① 背景

症例への
適用

Step 1-4
の見直し

② 論文のPICO

疑問の
定式化

論文の
検索

論文の
批判的吟味
② PICO

症例への
適用

Step 1-4
の見直し

P: 2009年～2014年に北米108施設で、
処置前後にWfの内服中止が必要な患者

I: LMWHによるbridging

C: LMWHによるbridgingなし

O: 1) 塞栓イベント発生率の増加なし

2) 主要出血イベント発生率の減少あり

Wf: ワーファリン

LMWH: 低分子ヘパリン

疑問の
定式化

論文の
検索

論文の
批判的吟味
② PICO

症例への
適用

Step 1-4
の見直し

Inclusion criteria 以下すべて

- 1) 18歳以上
- 2) 最低3ヶ月のWf内服で目標値 INR 2.0-3.0
- 3) Wf内服中止が必要とされる処置・手術
- 4) a. 非弁膜性の慢性または発作性心房細動
b. 僧帽弁膜症による心房細動 のうち一つ以上
- 5) a. 76歳以上 b. 高血圧 c. 糖尿病
d. うっ血性心不全あるいは左室機能不全
e. 脳梗塞, 塞栓症, TIAの既往 のうち一つ以上

疑問の
定式化

論文の
検索

論文の
批判的吟味
② PICO

症例への
適用

Step 1-4
の見直し

Exclusion criteria 以下のうち1つ以上

- 1) 人工弁
- 2) 12週間以内の脳梗塞, 塞栓症, TIA
- 3) 6週間以内の主要出血イベント
- 4) $Ccr < 30 \text{ ml/min}$
- 5) $Plt < 100,000 /\mu\text{L}$
- 6) 生命予後 < 1 ヶ月
- 7) 認知症/精神症状/遠方
- 8) 妊娠
- 9) ヘパリンアレルギーまたはHITの既往
- 10) 出血リスクが高い手術
(CABG・弁置換術・頭蓋内/髄内手術・脳生検等)
- 11) 術後LMWH使用しない方が良い状況
- 12) 複数の手術を予定
- 13) 以前このtrialに参加
- 14) informed consentを得られない

HIT: heparin-induced thrombocytopenia
CABG: coronary artery bypass grafting
LMWH: low molecular weight heparin

患者の選出

疑問の
定式化

論文の
検索

論文の
批判的吟味
② PICO

症例への
適用

Step 1-4
の見直し

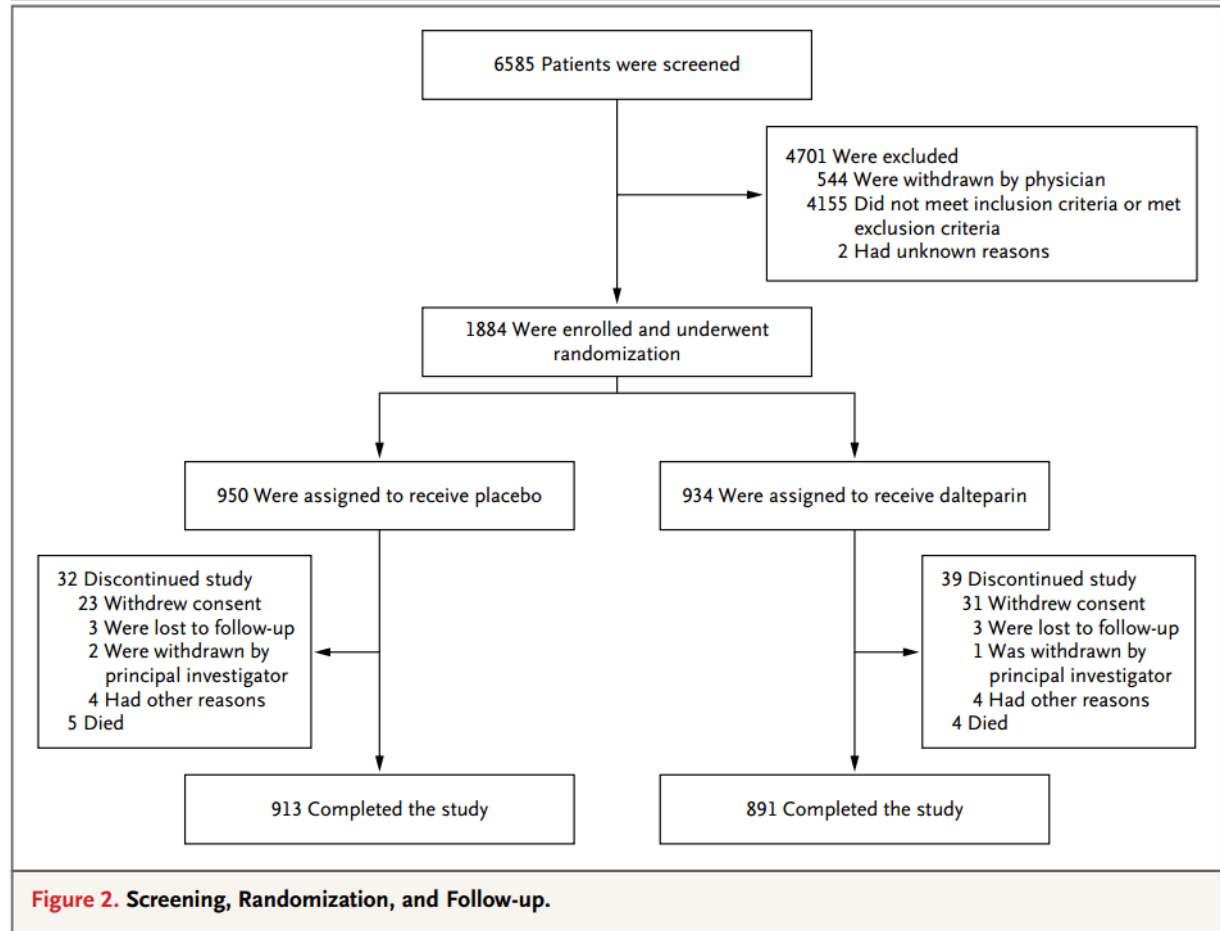


Figure 2. Screening, Randomization, and Follow-up.

Intervention/Comparison

疑問の
定式化

論文の
検索

論文の
批判的吟味
② PICO

症例への
適用

Step 1-4
の見直し

- Day -5にWf中止
- Day -3~-1に下記投与継続 Day -1で中止
 - Intervention: dalteparin 100 units/kg 1日2回 s.c.
 - Comparison: 生食 1日2回 s.c.
- low risk procedureにはDay 0の処置直後から、high risk procedureにはDay 2から上記再開
- Day 5前後でINR至適値に達したら上記中止

Outcome

疑問の
定式化

論文の
検索

論文の
批判的吟味
② PICO

症例への
適用

Step 1-4
の見直し

- Primary efficacy endpoint: 脳梗塞, TIA, 塞栓症状
- Primary safety endpoint: major bleeding (2u以上の輸血を要する/Hb 2g/dL以上の低下/再手術または侵襲的処置の再必要性, 致命的な出血)
- Secondary efficacy outcome: AMI, DVT, PE, 死亡
- Secondary safety outcome: minor bleeding (major bleedingを満たさない症候性または臨床的に明らかかな出血)

TIA・・・一過性脳虚血発作
DVT・・・深部静脈血栓症

AMI・・・急性心筋梗塞
PE・・・肺動脈塞栓症

③ 倫理的配慮

5.5.1 Patient screening, enrollment and consent

Screening of patients for this trial will be done by the site investigator or delegate at each participating site. Potentially eligible patients are those who are being managed for temporary interruption of warfarin before surgery and possible bridging anticoagulation. All potential BRIDGE sites will obtain Institutional Review Board or Ethics Committee (IRB/EC) approval of the protocol and the consent form, and any recruitment tools. The IRB will have OHRP assurance. Written informed consent will be obtained from each patient after clinical eligibility is established and prior to any study procedures.

Supplementary appendixより抜粋

- 倫理委員会を通している
- Informed consentを得ている
- Financial supportは

National Heart, Lung, and Blood Instituteより

疑問の
定式化

論文の
検索

論文の
批判的吟味
③ 倫理

症例への
適用

Step 1-4
の見直し

疑問の
定式化

論文の
検索

論文の
批判的吟味
④ 解析

症例への
適用

Step 1-4
の見直し

④ Statistical analysis

- ATE event発生の非劣性, bleeding eventの優性を想定
- 過去の研究からbridging群のATE event発生率を1.0%と仮定し, no-bridging群も1.0%と仮定
- noninferiority marginを1%に設定
- 検出力: 80%, α エラー: 5%に設定すると1641人
- 10%の脱落があるとして1813人を想定
(同時に出血event発生率の検出力99%となる)

④ Statistical analysis

疑問の
定式化

論文の
検索

論文の
批判的吟味
④ 解析

症例への
適用

Step 1-4
の見直し

- 当初のサンプルサイズは3626人
- 中間解析時, 850人のenroll時点でATE発生率は計 0.5%以下であり予想より少なかったため, サンプルサイズを再計算
- 最終的には, 1882人enrollにて両方のprimary outcomeの検出率は90%と予測

⑤ 結果は妥当か

5.5.2 Randomization procedure and stratification

The Statistical and Data Coordinating Center will prepare a computer-generated randomization schedule for treatment allocation. Patients will be randomized by a pre-validated and configurable system that is accessed via the internet or telephone. Patient stratification will occur according to clinical site.

- ランダム割り付けされているか
 - randomly assigned→Study centerによって層別化
- ランダム割り付けは隠蔽化されているか
 - computer-generated→隠蔽化されている
- どの程度盲検化されているか
 - 参加者, 治療者, Outcome評価者, データ解析者がblind

疑問の
定式化

論文の
検索

論文の
批判的吟味
⑤ 妥当性

症例への
適用

Step 1-4
の見直し

⑤ 結果は妥当か

疑問の
定式化

論文の
検索

論文の
批判的吟味
⑤ 妥当性

症例への
適用

Step 1-4
の見直し

- Baselineは同等か→Characteristicsはほぼ同等
- 層別化→当日朝のWf内服患者数以外は差なし
- ITT解析されたか
→ITT解析後, サブ解析としてas-treated analysis
- 結果に影響を及ぼすほどの脱落があるか→ない
- 試験は早期中止されたか
→最終サンプルサイズが減少(早期中止はなし)

⑥ 結果は何か

疑問の
定式化

論文の
検索

論文の
批判的吟味
⑥ 結果

症例への
適用

Step 1-4
の見直し

Table 3. Study Outcomes.

Outcome	No Bridging (N= 918)	Bridging (N= 895)	P Value
	<i>number of patients (percent)</i>		
Primary			
Arterial thromboembolism	4 (0.4)	3 (0.3)	0.01*, 0.73†
Stroke	2 (0.2)	3 (0.3)	
Transient ischemic attack	2 (0.2)	0	
Systemic embolism	0	0	
Major bleeding	12 (1.3)	29 (3.2)	0.005†
Secondary			
Death	5 (0.5)	4 (0.4)	0.88†
Myocardial infarction	7 (0.8)	14 (1.6)	0.10†
Deep-vein thrombosis	0	1 (0.1)	0.25†
Pulmonary embolism	0	1 (0.1)	0.25†
Minor bleeding	110 (12.0)	187 (20.9)	<0.001†

⑥ 結果は何か

疑問の
定式化

論文の
検索

論文の
批判的吟味
⑥ 結果

症例への
適用

Step 1-4
の見直し

- Primary efficacy endpoint:
脳梗塞, TIA, 塞栓症状は非劣性
- Primary safety endpoint:
major bleedingはbridging群で有意に多い
- Secondary efficacy outcomes:
AMI, DVT, PE, 死亡は有意差なし
- Secondary safety outcomes:
minor bleedingはbridging群で有意に多い

⑥ 結果は何か

- Primary safety endpointは, no-bridging群が有意な出血率の低下
- Primary efficacy endpointは, no-bridging群が塞栓イベントに関して有意に非劣性(ただし, 結果としてmarginを大きく設定した条件)



Bridgingしないことで, 出血率が減るのは良いこと。
塞栓イベント発生率の非劣性は断定しにくい。

研究の妥当性の解釈には注意が必要

疑問の
定式化

論文の
検索

論文の
批判的吟味
⑥ 結果

症例への
適用

Step 1-4
の見直し

Step 4. 症例への適用

疑問の
定式化

論文の
検索

論文の
批判的
吟味

症例への
適用

Step 1-4
の見直し

- Inclusion criteriaを満たす
- Exclusion criteriaを満たさない
(本研究は軽症に限定されているが, 本症例は適応可)
- 本研究の年齢は 71 ± 9 歳 本症例では60歳
- 本症例のCHADS2 scoreは1点
→本研究の中央値より値は低い
- 当院のbridging(APTT至適値内を目標にヘパリン持続静注)は, 本研究(LMWHを1日2回皮下注)と異なるが, 薬効は同等と考えられる

その後の経過

疑問の
定式化

論文の
検索

論文の
批判的
吟味

症例への
適用

Step 1-4
の見直し

Day 1 入院, Wf内服中止

Day 2 ヘパリン持続静注を開始し,
APTT至適値内を目標に調整開始

Day 9 内視鏡的粘膜切除術(EMR)施行
明らかな塞栓・出血の合併症なし

Day 10 Wf再開

Day 12 PT-INRが至適値に安定したことを確認し
ヘパリン持続静注を中止し, 退院

Step 5. Step 1-4の見直し

疑問の
定式化

論文の
検索

論文の
批判的
吟味

症例への
適用

Step 1-4
の見直し

- Step 1 疑問の定式化(PICO)→問題なし
- Step 2 論文の検索
→Google Scholarにて短時間で論文を検索
- Step 3 論文の批判的吟味
→noninferiority marginが1%と高めに設定
→実臨床にて一概に結果を応用しにくい
- Step 4 症例への適用
→本研究は軽症に限定 → 本症例は適応可

まとめ

- 本症例を通じて, bridging療法に関する研究を吟味することができた
- とりわけ非劣性を検討するstudyでは, noninferiority marginの設定に関しても批判的に吟味したうえで, 実臨床への適用を考慮するべきである