

Journal Club

抗血小板薬内服患者の 脳出血に対する血小板輸血

東京ベイ・浦安市川医療センター

ICUローテーター PGY4

高崎 哲郎

本日の論文

Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial

M Irem Baharoglu, Charlotte Cordonnier*, Rustam Al-Shahi Salman*, Koen de Gans, Maria M Koopman, Anneke Brand, Charles B Majoie, Ludo F Beenen, Henk A Marquering, Marinus Vermeulen, Paul J Nederkoorn, Rob J de Haan, Yvo B Roos, for the PATCH Investigators†*

Lancet May 10, 2016
PMID: 27178479

臨床上の疑問

胸痛のエピソードがありACSの予防目的として、かかりつけ医からアスピリン 100mg/日を処方されている65歳男性が 3時間前に発症した脳出血で入院した

臨床上の疑問

血小板数は10万/ μ lと正常であるが、アスピリンを内服しており、血小板の機能低下が考えられる

→本症例にPC輸血をすることで、脳出血に対するoutcomeは改善するのだろうか？



出血に対するPC輸血

- 急性出血に対してPlt50,000を下回ったらPC輸血を行う
- 多発外傷あるいは中枢神経の障害を伴う場合はPltの目標を100,000とする

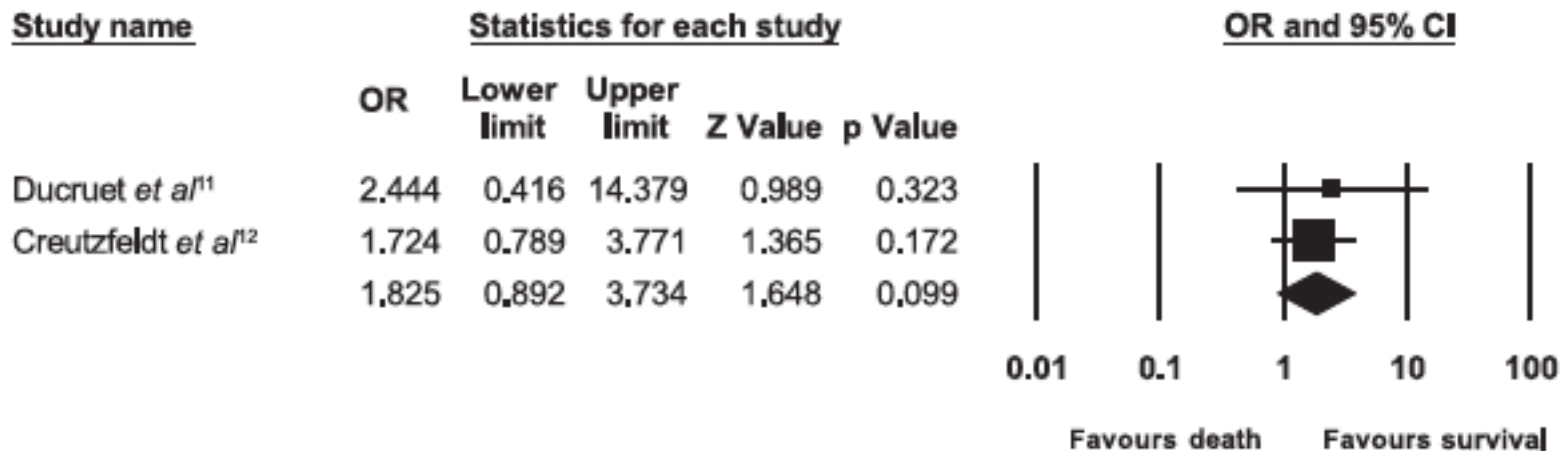
出血に対して、上記2つは一般的なコンセンサスを得ている

→しかし、抗血小板薬内服中で、血小板数正常の患者が出血をきたした場合におけるPC輸血の是非は結論が出ていない

Meta-analysisでは



A meta-analysis to determine the effect on survival of platelet transfusions in patients with either spontaneous or traumatic antiplatelet medication-associated intracranial haemorrhage



抗血小板薬内服中の患者の脳出血を対象にした研究は2研究のみ
いずれも観察研究

Platelet Transfusion: A Clinical Practice Guideline From the AABB

Richard M. Kaufman, MD; Benjamin Djulbegovic, MD, PhD; Terry Gernsheimer, MD; Steven Kleinman, MD; Alan T. Tinmouth, MD; Kelley E. Capocelli, MD; Mark D. Cipolle, MD, PhD; Claudia S. Cohn, MD, PhD; Mark K. Fung, MD, PhD; Brenda J. Grossman, MD, MPH; Paul D. Mintz, MD; Barbara A. O'Malley, MD; Deborah A. Sesok-Pizzini, MD; Aryeh Shander, MD; Gary E. Stack, MD, PhD; Kathryn E. Weibert, MD, MSc; Robert Weinstein, MD; Babu G. Welch, MD; Glenn J. Whitman, MD; Edward C. Wong, MD; and Aaron A.R. Tobian, MD, PhD

REVIEW

CME Platelet transfusion: a systematic review of the clinical evidence

Ambuj Kumar,^{1,2} Rahul Mhaskar,^{1} Brenda J. Grossman,³ Richard M. Kaufman,⁴ Aaron A.R. Tobian,⁵ Steven Kleinman,⁶ Terry Gernsheimer,⁷ Alan T. Tinmouth,⁸ and Benjamin Djulbegovic,^{1,2} on behalf of AABB Platelet Transfusion Guidelines Panel*

抗血小板薬内服中の脳出血患者の PC輸血に関する各ガイドラインの見解

Annals of Internal Medicine

CLINICAL GUIDELINE

Platelet Transfusion: A Clinical Practice Guideline From the AABB

Richard M. Kaufman, MD; Benjamin Djulbegovic, MD, PhD; Terry Gernsheimer, MD; Steven Kleinman, MD; Alan T. Timmou, MD; Kelley E. Capocelli, MD; Mark D. Cipolle, MD, PhD; Claudia S. Cohn, MD, PhD; Mark K. Fung, MD, PhD; Brenda J. Grossman, MD, MPH; Paul D. Mintz, MD; Barbara A. O'Malley, MD; Deborah A. Sosok-Pizzini, MD; Aryeh Shander, MD; Gary E. Stack, MD, PhD; Kathryn E. Weibert, MD, MS; Robert Weinstein, MD; Babu G. Welch, MD; Glenn J. Whitman, MD; Edward C. Wong, MD; and Aaron A.R. Tobian, MD, PhD

Ann Intern Med 2015; 162: 205–13

- AABBは抗血小板薬内服中の脳出血患者にPC輸血を推奨できない あるいはすべきでないとしている
- 抗血小板薬内服中の脳出血患者に対するPC輸血に関する研究は、外傷性脳出血を含み複数の観察研究が存在するが、是非に関する明らかな結論は出ていない

REVIEW

OME Platelet transfusion: a systematic review of the clinical evidence

Ambuj Kumar,^{1,2} Rahul Mhaskar,^{1*} Brenda J. Grossman,³ Richard M. Kaufman,⁴ Aaron A.R. Tobian,⁵ Steven Kleinman,⁶ Terry Gernsheimer,⁷ Alan T. Timmou,⁸ and Benjamin Djulbegovic,^{1,2} on behalf of AABB Platelet Transfusion Guidelines Panel

Transfusion 2015; 55: 1116–27

- 抗血小板薬内服中の脳出血患者に対するPC輸血に関する研究は、複数の観察研究が存在するが、死亡率に関する明らかな結論は出ていない
- 出血に関するoutcomeは報告されていない

背景要約

- 抗血小板薬は脳出血の罹患率を上げる

Lancet 2009; 373: 1849-60.

- 抗血小板薬を内服していない患者と比較して、抗血小板薬を内服している患者は脳出血による死亡率が高い

Neurology 2010; 75: 1333-42.

- PC輸血は予防、あるいは治療として様々な場面で使用されるが、活動性出血における使用のランダム化試験は少ないためガイドラインで推奨されない

本題

Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial

M Irem Baharoglu, Charlotte Cordonnier*, Rustam Al-Shahi Salman*, Koen de Gans, Maria M Koopman, Anneke Brand, Charles B Majoie, Ludo F Beenen, Henk A Marquering, Marinus Vermeulen, Paul J Nederkoorn, Rob J de Haan, Yvo B Roos, for the PATCH Investigators†*

Lancet May 10, 2016
PMID: 27178479

Research in context

- Systematic Reviewとして
2009年の本研究の開始当初、同様のランダム化試験は計画中、進行中のものも含めて報告されていなかった
- 本研究の価値
抗血小板薬を内服している人に、PC輸血をする群と、標準治療単独を行う群とにわけて、機能的予後の比較をした唯一の完成したランダム化比較試験である

論文のPICO

- P** : 抗血小板薬内服中のテント上脳出血
に罹患した成人患者
- I** : 標準治療＋PC輸血
- C** : 標準治療単独
- O** : 死亡または機能障害

Design

- 多施設オープンラベルランダム化比較試験
(オランダ36施設、イギリス13施設、フランス11施設)
- 対象：2009年2月4日から2015年10月8日までの期間で7日間以上、抗血小板薬を内服している成人で6時間以内にテント上脳出血を発症したGCS8点以上の患者

Patients

Inclusion criteria

- 18歳以上
- 非外傷性脳出血
- GCS8点以上
- 発症6時間以内、画像撮影後90分以内にPC輸血ができる
- 罹患前に7日以上抗血小板薬（アスピリンなどのCOX阻害薬、クロピドグレルなどのADP受容体阻害薬、ジピリダモール）を内服している
- 脳出血前のmRSが1点以下

Exclusion criteria

- 硬膜外あるいは硬膜下血腫
- 脳動脈瘤
- 脳動静脈奇形
- 入院後24時間以内の血腫除去
- 側脳室後角への脳室穿破
- PC輸血に対して副作用の既往
- ビタミンK拮抗薬の使用
- 凝固障害
- 血小板減少症(10万/ μ l未満)
- 脳出血前に知的障害があること
- 死亡する可能性が高い

mRS: modified Rankin Scale

modified Rankin Scale	
0	まったく症候がない
1	症候はあっても明らかな障害はない： 日常の勤めや活動は行える
2	軽度の障害： 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える
3	中等度の障害： 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える
4	中等度から重度の障害： 歩行や身体的要求には介助が必要である
5	重度の障害： 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする
6	死亡

Intervention

- PC輸血は、発症6時間以内かつ頭部画像で診断されて90分以内に投与された
- COX阻害薬内服患者は5単位、ADP受容体阻害薬内服患者は10単位輸血を行った

J Thromb Haemost 2007; 5: 82-90

- Standard careに関しては、European and national guidelinesに従った

Cerebrovasc Dis 2006; 22: 294-316.

Intervention

- 治療3ヶ月後のmRSは、治療に携わっていない神経内科医もしくはリサーチナースが調査した
- PC輸血群か、標準治療単独群かの割付は隠蔽化された (web-based, computerised randomisation system)
- どちらの治療を実施しているかについて、患者および治療者に対するマスキングは行われなかった

Study Outcome

Primary Outcome

- 3ヶ月後のmRSのスコア

Secondary Outcome

- 3ヶ月後の生存率(mRS 1-5)
- 3ヶ月後のpoor outcome①(mRS 4-6)
- 3ヶ月後のpoor outcome②(mRS 3-6)

Study Outcome

Secondary Explanatory Outcome

- 最初の画像評価から24時間後の出血増加量

Safety Outcome

- PC輸血による合併症
- 脳出血そのものによる合併症
- 痙攣
- 感染（尿路感染、肺炎）
- その他の重篤な合併症

Statistical Analysis

- Primary outcomeは、3ヶ月後のすべてのmRSのスコアの推移を順序ロジスティック回帰分析で分析した
- 「標準治療単独群と比較してPC輸血群で死亡は減少し、mRSは低い点数となる」という当初の仮説に基づき、Primary outcomeでの死亡とmRS4-6となる患者が、標準治療単独群70%、PC輸血群で50%と臨床的に意味のあるARR（絶対リスク減少率20% OR 0.43）としたときに、 α エラー0.05, power 80%で必要なサンプルサイズは各群95人ずつ（合計190人）と計算した

Statistical Analysis

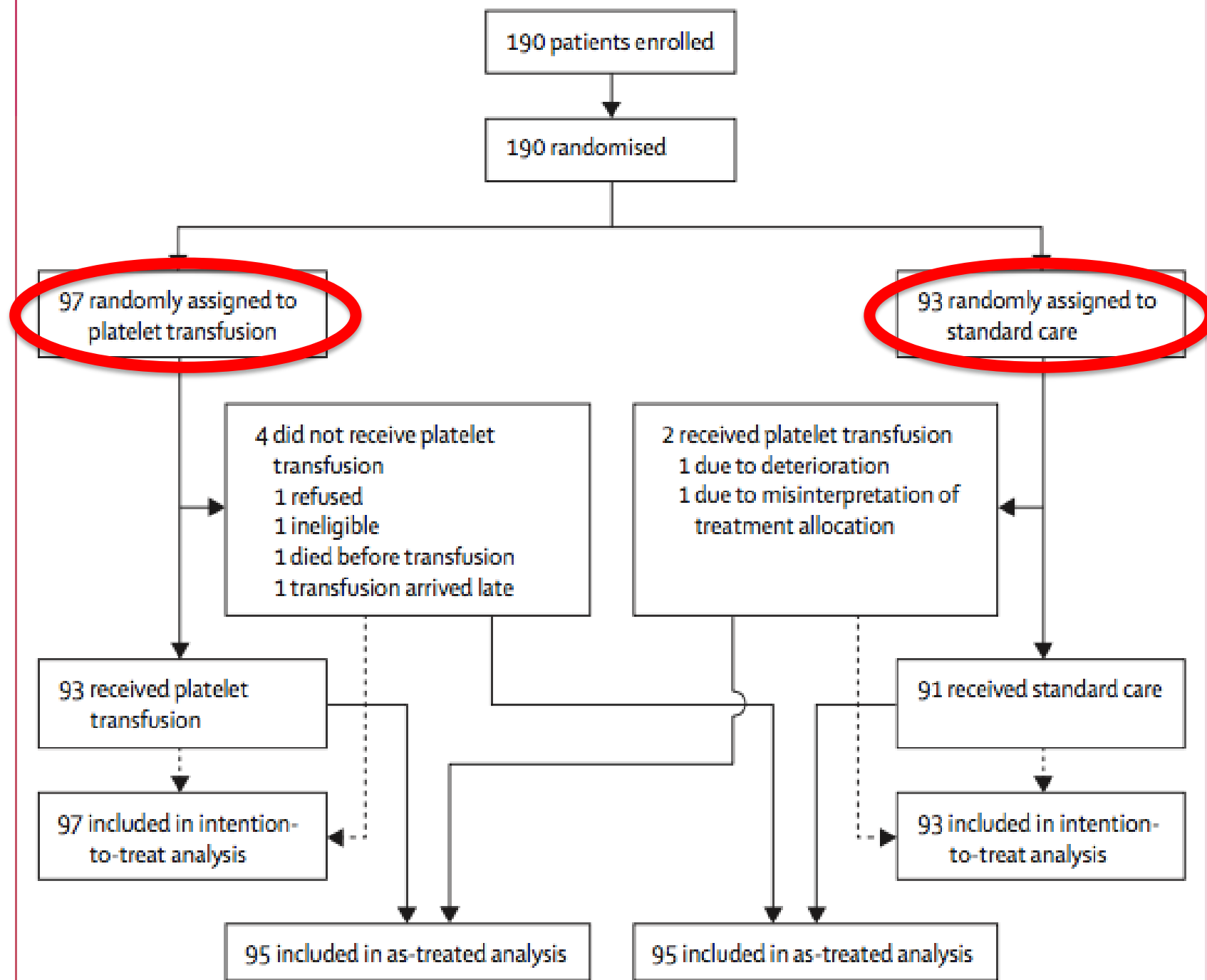
- しかし、より効果的な（mRSの各スコアの推移を解析するため）統計分析である順序ロジスティック回帰分析(当初はa fixed dichotomous analysis)に解析方法を変更したことにより、同じサンプルサイズ、ORとしたときの検出力は91%となった

Lancet 2013; 382: 397-408

Statistical Analysis

- Secondary outcomeの変数比較には χ^2 検定を使用した。ただし、脳出血増加量の中央値の比較だけはMann-Whitney U testを使用した。
- サブグループ解析にも順序ロジスティック回帰分析を用いた。
- 解析はIBM SPSS statistics version22を使用した。

Result



Characteristics of Patients Baseline

	Platelet transfusion group (n=97)	Standard care group (n=93)
Mean age (years)	74.2 (49–94)	73.5 (40–92)
Men	55 (57%)	57 (61%)
Women	42 (43%)	36 (39%)
Vascular comorbidities		
Ischaemic stroke or TIA	38/94 (40%)	40 (43%)
ICH	4 (4%)	5/92 (5%)
Hypertension	68/94 (72%)	67/92 (73%)
Diabetes mellitus	15 (15%)	17/90 (19%)
Hypercholesterolaemia	46/94 (49%)	40/84 (48%)
Ischaemic heart disease	23/96 (24%)	22/90 (24%)
Peripheral arterial disease	16 (16%)	4/91 (4%)
Coagulation disorder	1/96 (1%)	2/91 (2%)
Antiplatelet therapy pre-ICH*		
COX inhibitor alone	71 (73%)	78 (84%)
COX inhibitor and dipyridamole	18 (19%)	13 (14%)
ADP inhibitor alone	4 (4%)	1 (1%)
COX inhibitor and ADP inhibitor	3 (3%)	1 (1%)
None	1 (1%)	0
Statin therapy pre-ICH	54/96 (56%)	48/92 (52%)
Median GCS score	14 (13–15)	15 (13–15)
Median NIHSS score	12 (7–19)	13 (7–17)
Mean platelet count (×10 ⁹ /L)	229 (120–622)	241 (91–461)

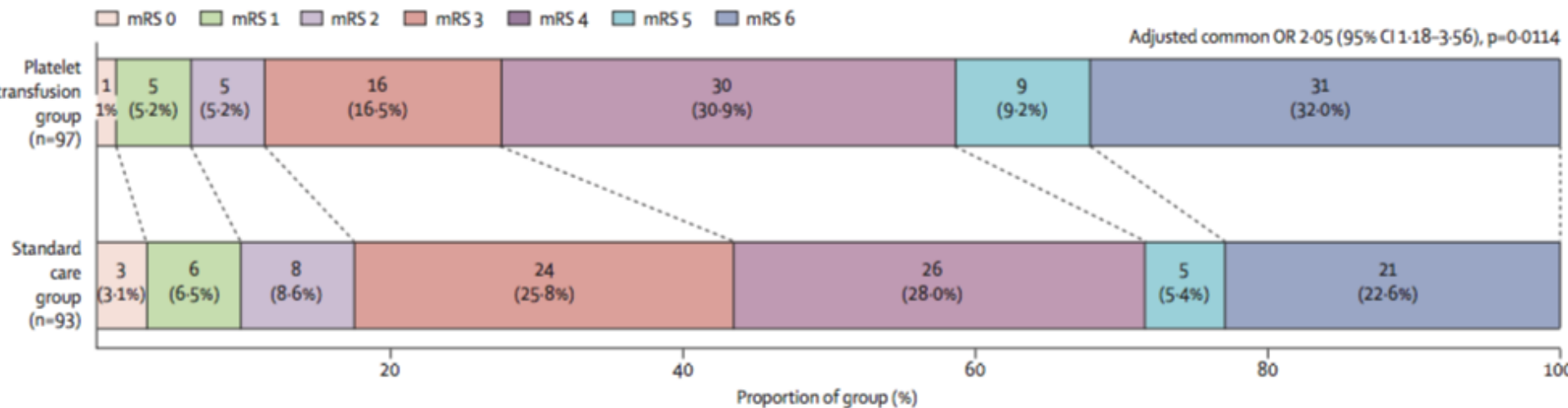
Country of inclusion*		
Netherlands (27 centres)	63 (65%)	57 (61%)
France (9 centres)	19 (20%)	20 (22%)
UK (5 centres)	15 (15%)	16 (17%)
ICH location		
Supratentorial deep	62/96 (65%)	70/92 (76%)
Supratentorial lobar	32/96 (33%)	22/92 (24%)
Infratentorial	2/96 (2%)	0
Median ICH volume (mL)	13.1 (5.4–42.4)	8.0 (4.4–25.0)
Intraventricular extension	12/95 (13%)	20/92 (22%)
Median total ICH Score†	1 (0–2)	1 (0–1)
Age >80 years	28 (29%)	34 (37%)
GCS score		
5–12	19 (20%)	11 (12%)
3–4	1 (1%)	0
ICH volume >30 mL	32 (34%)	19 (21%)
Intraventricular extension	12 (13%)	20 (22%)
Infratentorial ICH location	2 (2%)	0

Data are mean (range), n (%), or median (IQR), unless noted otherwise. TIA=trans ischaemic attack. ICH=intracerebral haemorrhage. COX=cyclooxygenase. ADP=adenosine diphosphate. GCS=Glasgow Coma Scale. NIHSS=National Institutes of Health Stroke Scale. *Stratification variable. †3 participants missing in the platelet transfusion group and 2 missing in the standard care group.

Table 1: Baseline characteristics of the intention-to-treat population

Primary Outcome

3ヶ月後のmRS score



3ヶ月後の死亡および機能障害度合いはPC輸血群の方が高い
調整オッズ比 2.05 95%信頼区間 1.18-3.56 p値=0.0114

Secondary Outcome

	Platelet transfusion group (n=97)	Standard care group (n=93)	Odds ratio (95%CI)	p value
Alive at 3 months (survival)	66 (68%)	72 (77%)	0.62 (0.33-1.19)	0.15
mRS score 4-6 at 3 months	70 (72%)	52 (56%)	2.04 (1.12-3.74)	0.0195
mRS score 3-6 at 3 months	86 (89%)	76 (82%)	1.75 (0.77-3.97)	0.18
Median ICH growth at 24 h (mL)*	2.01 (0.32-9.34)	1.16 (0.03-4.42)	..	0.81

Data are n (%) or median (IQR). mRS=modified Rankin Scale. ICH=intracerebral haemorrhage. *n=80 in platelet transfusion group and 73 in standard care group.

Table 2: Secondary outcomes in the intention-to-treat population

- ✓ 3ヶ月後のmRS scoreが4-6点としたときのoutcomeはPC輸血群で悪い
- ✓ 3ヶ月後の生存割合、mRS scoreが3-6点としたときのoutcome、24時間後の出血量は2群で有意差がない

Severe Adverse Events

	Intention-to-treat population			As-treated population		
	Platelet transfusion group (n=97)	Standard care group (n=93)	Odds ratio (95% CI)	Platelet transfusion group (n=95)	Standard care group (n=95)	Odds ratio (95% CI)
Any SAE	41 (42%)	27 (29%)	1.79 (0.98–3.27)	40 (42%)	28 (29%)	1.74 (0.96–3.17)
Any fatal SAE	24 (25%)	15 (16%)	1.71 (0.83–3.51)	23 (24%)	16 (17%)	1.58 (0.77–3.22)
SAE due to ICH	24 (25%)	13 (14%)	2.02 (0.96–4.27)	24 (25%)	13 (14%)	2.13 (1.01–4.50)
<u>ICH enlargement</u>	15 (15%)	13 (14%)	1.13 (0.50–2.52)	15 (16%)	13 (14%)	1.18 (0.53–2.64)
Brain oedema	5 (5%)	0	11.12 (0.61–204.97)	5 (5%)	0	11.61 (0.63–212.94)
Brain herniation	2 (2%)	0	4.90 (0.23–103.33)	2 (2%)	0	5.11 (0.24–107.83)
Intraventricular extension	6 (6%)	0	13.28 (0.74–239.24)	6 (6%)	0	13.87 (0.77–249.82)
Hydrocephalus	3 (3%)	2 (2%)	1.45 (0.24–8.89)	4 (4%)	1 (1%)	4.13 (0.45–37.67)
SAE due to thromboembolism	4 (4%)	1 (1%)	3.96 (0.43–36.08)	4 (4%)	1 (1%)	4.13 (0.45–37.67)
Ischaemic stroke	1 (1%)	0	2.91 (0.12–72.26)	1 (1%)	0	3.03 (0.12–75.37)
Myocardial infarction	1 (1%)	1 (1%)	0.96 (0.06–15.55)	1 (1%)	1 (1%)	1.00 (0.06–16.23)
Extremity embolism	2 (2%)	0	4.90 (0.23–103.34)	2 (2%)	0	5.11 (0.24–107.81)
Pulmonary embolism	1 (1%)	0	2.91 (0.12–72.26)	1 (1%)	0	3.03 (0.12–75.37)
SAE due to transfusion						
Non-haemolytic	1 (1%)	0	2.91 (0.12–72.26)	1 (1%)	0	3.03 (0.12–75.37)
Anaphylactic	0	0	..	0	0	..
Acute lung injury	0	0	..	0	0	..
Post-transfusion purpura	0	0	..	0	0	..
Graft-versus-host disease	0	0	..	0	0	..
Transmitted bacterial infection	0	0	..	0	0	..
SAE due to other causes						
<u>Infection (urinary or pulmonary)</u>	14 (14%)	12 (13%)	1.14 (0.50–2.61)	14 (15%)	12 (13%)	1.20 (0.52–2.74)
Epileptic seizures	0	0	..	0	0	..
Other	6 (6%)	5 (5%)	1.16 (0.34–3.94)	7 (7%)	4 (4%)	1.81 (0.51–6.40)

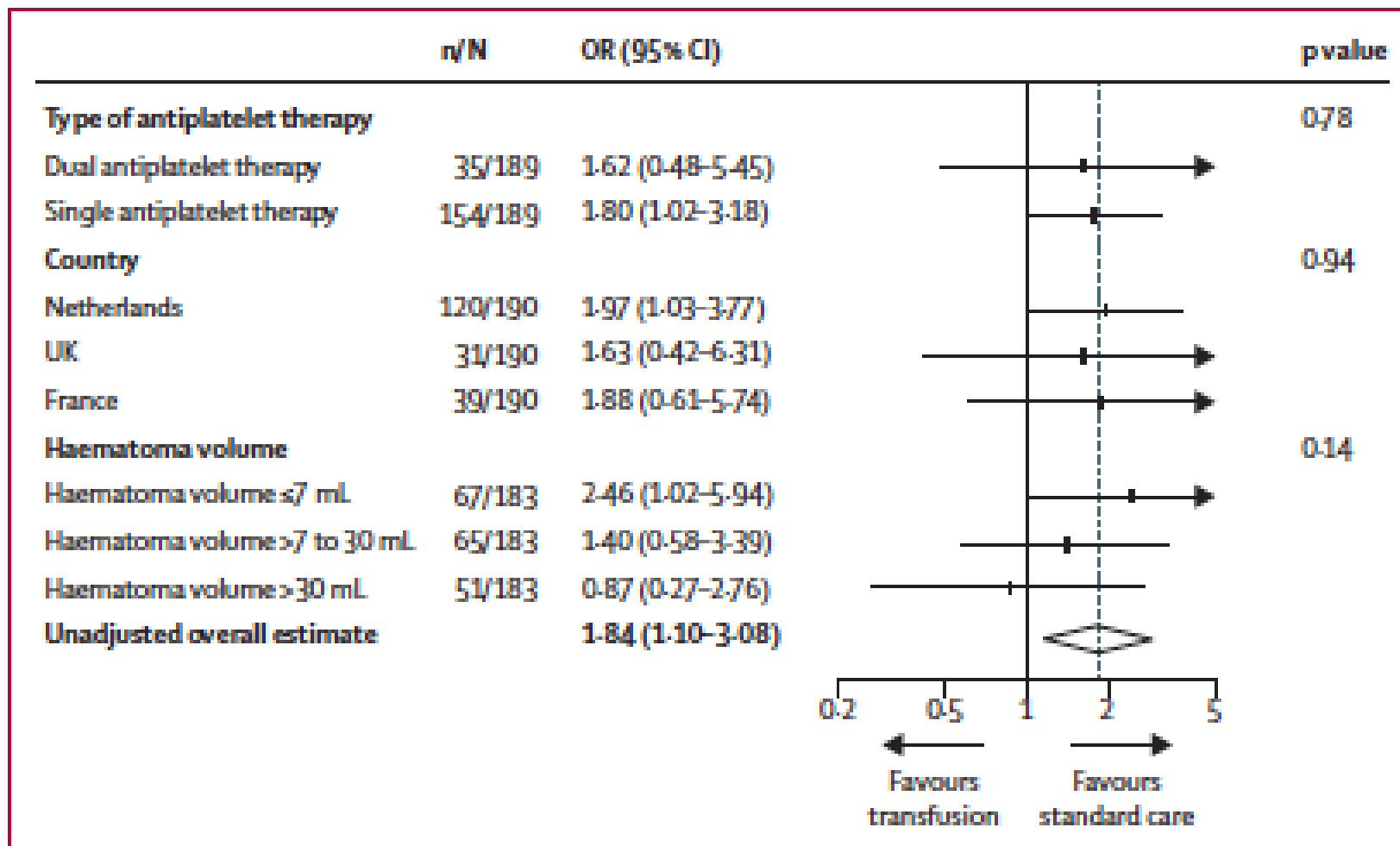
Outcome data are n (%). Participants could have more than one SAE. Some SAEs were deemed to be due to several causes. SAE=serious adverse event. ICH=intracerebral haemorrhage.

Table 3: Safety outcomes occurring during hospital admission in the intention-to-treat and as-treated populations

Severe Adverse Events

- SAEを起こした患者は、PC輸血群で40人、標準治療単独群で28人
- SAEの大半は脳出血の拡大か、感染症
- 脳出血によるSAEの数は、PC輸血群で多い

Prespecified Subgroup Analyses



事前に設定したサブグループ解析では、抗血小板薬のタイプ、国、血腫量でグループ分けをしているが、それらに今回の研究に対する交互作用はなかった

Discussion①

- 本研究ではPC輸血群の方が、標準治療単独群に比して、死亡率や機能障害の度合いが高くなることがわかった
→この結果は当初の仮説とは異なり、また先行する観察研究の結果にも反するものだった

J Stroke Cerebrovasc Dis 2009; 18: 221-28
Neurol Res 2010; 32: 706-10
Neurocrit Care 2012; 16: 82-87

Discussion②

- PC輸血をすることで、反対の結果が得られると仮説を立てていたにも関わらず出血量が増加した理由として、
 - 脳出血とされていた患者の中に、出血性脳梗塞の患者が一定数いた
 - 脳出血周囲の側副血行路が障害された
 - 血小板輸血をすることで、血栓促進作用や炎症反応が進んだ

などが考えられる

Discussion③

- 結果としてPC輸血が最も効果的と考えられるのは、血液腫瘍による重症な血小板減少症に対する出血予防

Transfus Med 2014; 24: 213-18

- 活動性出血に対する投与は、その出血の性質や部位によってメリットがある場合とデメリットとなる場合がある

Limitation

- サンプルサイズが他の脳卒中の研究と比較して小さいため、結果的にバイアスがかかっている可能性がないわけではない
- 大半が抗血小板薬としてアスピリン単剤を内服しているので、ADP阻害薬（クロピドグレル）やDAPT（アスピリン+クロピドグレル）を内服している患者にも一般化できるか、わからない
- 平均血小板数は22-24万/ μ l程度であり、投与前の血小板数の違いでの予後は不明である
- 重症の脳出血患者（GCS 8以下）は除外されている

Conclusion

- 本研究の結果より、抗血小板薬内服患者の脳出血に対する血小板輸血は推奨されない（神経学的予後を悪化させる可能性がある）
- 同様のRCT (NCT00699621) が施行されているので、その結果も待つ
- その他の急性出血に対しても血小板輸血は広く用いられているが、それらについても害がないか質の高い研究が行われる必要がある

当院での見解

- そもそも抗血小板薬内服中の患者に対してのPC輸血はガイドラインでは推奨されていないため、プラクティスとして実施していない
- 本研究のInclusion criteriaでは重症例および手術症例は該当せず、結果をそれらの症例に適応できるかは不透明である

当院での見解

- 本研究におけるmRS 6点の死亡原因が不明であるが、Inclusion criteriaで軽症例を対象としている割に死亡率が高い印象である
- 現在進行中の同様のRCT(NCT00699621)は脳出血の重症度におけるInclusion criteriaをICH score<4としており、本研究よりも重症例まで含んだ研究結果となる可能性がある
- 抗血小板薬内服の有無に関わらず、急性期の脳出血患者に対しては血小板数5～10万/ μ lを目標とする