

心房細動に対してDOAC内服中の 急性期脳梗塞患者への抗凝固再開時期

Early Versus Delayed Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Therapy After
Acute Ischemic Stroke in Atrial Fibrillation (TIMING): A Registry-Based Randomized
Controlled Noninferiority Study

Circulation.2022 Oct 4;146(14):1056-66

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9648987/>

東京医療センター 総合内科

作成：西谷 高広

監修：林 哲朗、山田 康博

症例

「心房細動でDOAC内服中のADL自立、94歳女性」

起床後の左不全麻痺、構音障害で救急搬送された。

CTで右視床に低吸収域、MRI拡散強調像で同部位に高信号域を認めた。

NIHSSは4点。t-PAの適応は無し。

本症例でのDOACの再開時期を考えたが・・・。

CLINICAL QUESTION

DOACの再開時期はいつが適切か？

- ・ 予想される早期再開のメリット
再発・その他血栓イベントの予防
- ・ 予想される早期再開のデメリット
出血イベントの増加

EBM 5 STEPS

- 1 疑問の定式化
- 2 情報の収集
- 3 情報の批判的吟味
- 4 患者への適応
- 5 STEP1-4の振り返り

疑問の定式化

P 心房細動でDOAC内服中に脳梗塞を発症した患者

I DOACを7日以内に再開

C DOACを7日以降に再開

O 出血合併症、再梗塞

EBM 5 STEPS

- 1 疑問の定式化
- 2 情報の収集
- 3 情報の批判的吟味
- 4 患者への適応
- 5 STEP1-4の振り返り

各国のガイドライン

日本

出血リスクを考慮
した適切な時期

欧州

TIA	1日後
軽症	3日後以降
中等症	6日後以降
重症	12日後以降

米国

4-14日後以降

the SAMURAI-NAVF study .Int J stroke 2015 Aug;10(6):836-42
SAMURAI-NAVF study .Circ J.2018 Jun 25;82(7):1935-1942
RAF-NOACs.J Am Heart Assoc.2017 Nov 29;6(12):e007034

The RAF study Stroke 2015;46:2175-82

I-3-6-12 rule'ESC 2016(Eur Heart.J 2016;37:2893-2962

適切なDOAC開始の時期は定まっていない

UP TO DATE

臨床的に安定している症例

48時間以降

**広範な梗塞、症候性の頭蓋内出血
コントロール不良の高血圧**

2週間以降

PUBMED

Stroke Atrial Fibrillation Anticoagulation DOAC Timing

で検索



1

Cite

Share

Early Versus Delayed Non-Vitamin K Antagonist Oral **Anticoagulant** Therapy After Acute Ischemic **Stroke** in **Atrial** Fibrillation (**TIMING**): A Registry-Based Randomized Controlled Noninferiority Study.

Oldgren J, Åsberg S, Hijazi Z, Wester P, Bertilsson M, Norrving B; National TIMING Collaborators.

Circulation. 2022 Oct 4;146(14):1056-1066. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060666. Epub 2022 Sep 6.

PMID: 36065821 **Free PMC article.** Clinical Trial.

We aimed to investigate the efficacy and safety of early versus delayed initiation of **NOAC** in these patients. METHODS: **TIMING** (**Timing** of Oral **Anticoagulant** Therapy in Acute Ischemic **Stroke** With **Atrial** Fibrillation) was a registry-based, r ...

Early Versus Delayed Non–Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Therapy After Acute Ischemic Stroke in Atrial Fibrillation (TIMING): A Registry-Based Randomized Controlled Noninferiority Study

Jonas Oldgren, MD, PhD *, Signild Åsberg, MD, PhD *, Ziad Hijazi, MD, PhD , Per Wester, MD, PhD , Maria Bertilsson, MSc, Bo Norrving, MD, PhD , and for the National TIMING Collaborators

心原性脳梗塞に対して抗凝固薬導入時期に関する最初のRCT

Circulation.2022 Oct 4;146(14):1056-66

論文のPICO

P	急性期脳梗塞を発症した心房細動を有する患者
I	4日以内のDOAC開始（Early群）
C	5-10日でDOAC開始（Delayed群）
O	90日以内の脳梗塞、症候性頭蓋内出血、全死亡
T	スウェーデン34施設の非盲検非劣性無作為試験

論文の背景

心房細動患者の脳梗塞に対するDOAC再開の時期についてのエビデンスに基づいた推奨はない。

- ・ 心原性脳梗塞の再発リスクは14日以内に0.5-1.3%¹⁾
- ・ 出血性梗塞のリスクも全体の約9%で起こる。梗塞巣の大きさも関係²⁾
- ・ 過去のDOAC, ワーファリンの試験は7-30日以内の投与は除外されている³⁾



早期再開が、待機的に開始する場合と比較した場合の効果・安全性を評価するため調査を開始した。

1) Early recurrent embolism associated with nonvalvular atrial fibrillation :Stroke;14:688-93

2) Dual Antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease:Stroke. 2008;39-1740-6

3) Thromb Haemost. 2014; 111:808-816.

概要

Inclusion Criteria

- ・ 18歳以上の72時間以内に脳梗塞を発症した心房細動を有する患者でDOAC内服を内服、もしくは適応のある患者
- ・ 参加時点でDOAC を2日以上中断 or ワーファリン使用患者ではPT-INR <1.7

Exclusion Criteria

- ・ DOAC禁忌（出血イベント、弁置換後） ・ 以前にTIMING STUDYに参加

Intervention DOAC投与（ ≤ 4 days） n=450

Comparison DOAC投与（5-10days） n=438

Primary outcome

- ・ 90日以内の脳梗塞再発、症候性頭蓋内出血、全死亡の複合アウトカム

結果

Table. Baseline Characteristics ([Table view](#))

Variable	Early start (n=450)	Delayed start (n=438)
Mean age, y (SD)	78.4 (10.1)	78.3 (9.7)
Female sex, n (%)	207 (46.0)	203 (46.3)
Risk factors, n (%)		
Atrial fibrillation*		
Previously known	223 (49.6)	213 (48.6)
Diagnosed on admission	227 (50.4)	224 (51.1)
Prior stroke or transient ischemic attack		
Prior stroke	79 (17.6)	76 (17.4)
Prior transient ischemic attack	36 (8.0)	26 (5.9)
Diabetes	81 (18.0)	91 (20.8)
Active smoking	41 (9.1)	30 (6.8)
Activities of daily living-independent before stroke, n (%)	412 (91.6)	408 (93.2)
Living conditions before stroke, n (%)		
Own home without assistance	367 (81.6)	363 (82.9)
Own home with assistance	61 (13.6)	52 (11.9)
Nursing home	22 (4.9)	22 (5.0)

Drugs on admission, n (%)		
Antihypertensives	333 (74.0)	338 (77.2)
Statins	155 (34.4)	172 (39.3)
Antiplatelets		
Single	100 (22.2)	93 (21.2)
Dual	3 (0.7)	3 (0.7)
None	347 (77.1)	342 (78.1)
Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant		
Apixaban	62 (13.8)	49 (11.2)
Dabigatran	12 (2.7)	14 (3.2)
Edoxaban	0 (0.0)	2 (0.5)
Rivaroxaban	16 (3.6)	20 (4.6)
Warfarin	31 (6.9)	34 (7.8)
Mean initial international normalized ratio (SD)	2.07 (0.68)	1.86 (0.50)
National Institutes of Health Stroke Scale score on admission		
Mean (SD)	6.2 (5.8)	5.9 (5.9)
Median (interquartile range)	4 (2–9)	4 (2–8)
Score missing, n (%)	47 (10.4)	48 (11.0)
Acute reperfusion therapy, n (%)		
Thrombolysis	132 (29.3)	120 (27.4)
Thrombectomy	65 (14.4)	56 (12.8)

患者のベースラインに有意差はなし。
一方、NIHSSは低い傾向にあった。

Primary Outcome (複合) : Intervention **6.89%** VS Comparison **8.68%**
Secondary Outcome
脳梗塞再発 : Intervention 3.11% VS Comparison 4.57%
症候性頭蓋内出血 : Intervention 0% VS Comparison 0%
全死亡 : Intervention 4.67% VS Comparison 5.71%

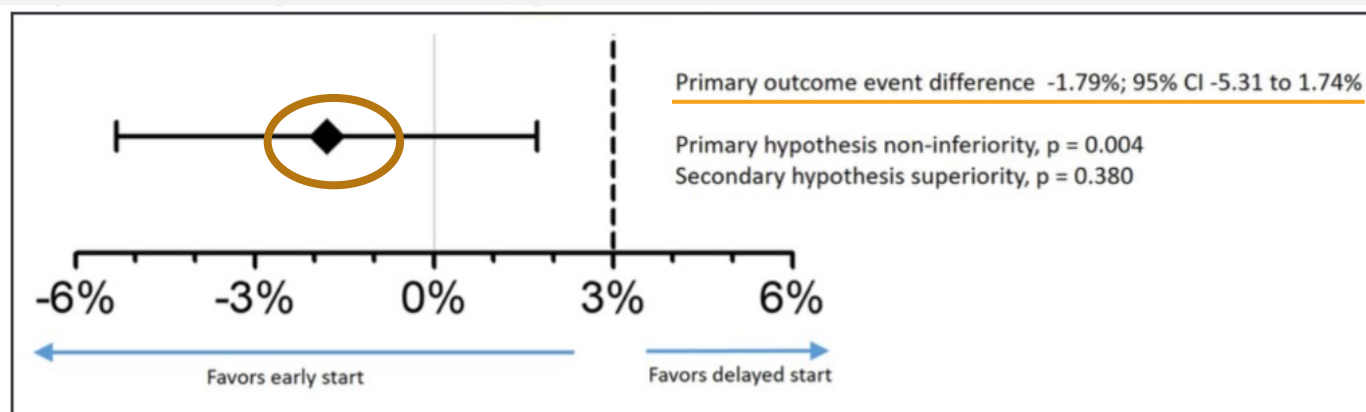
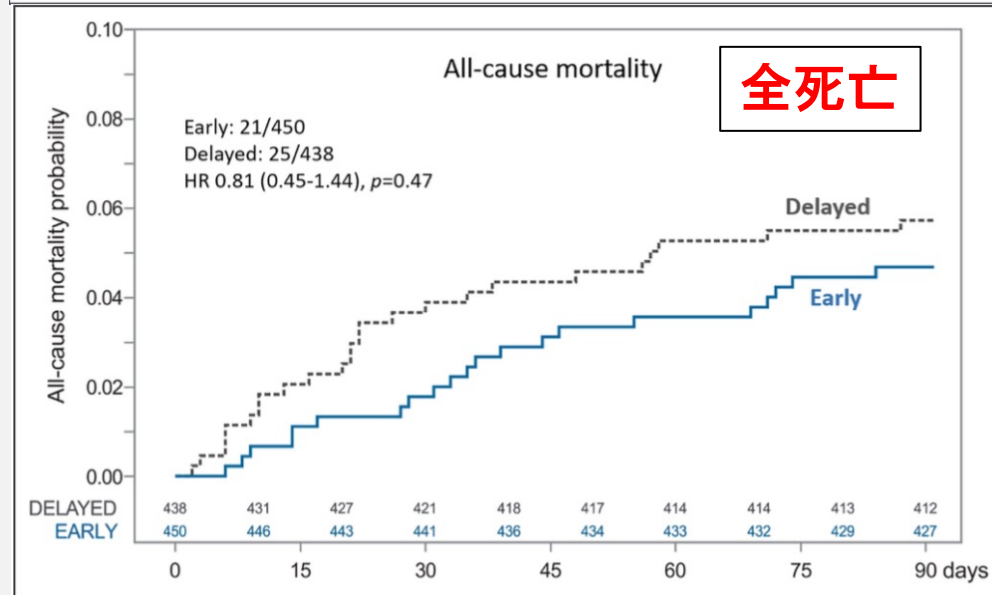
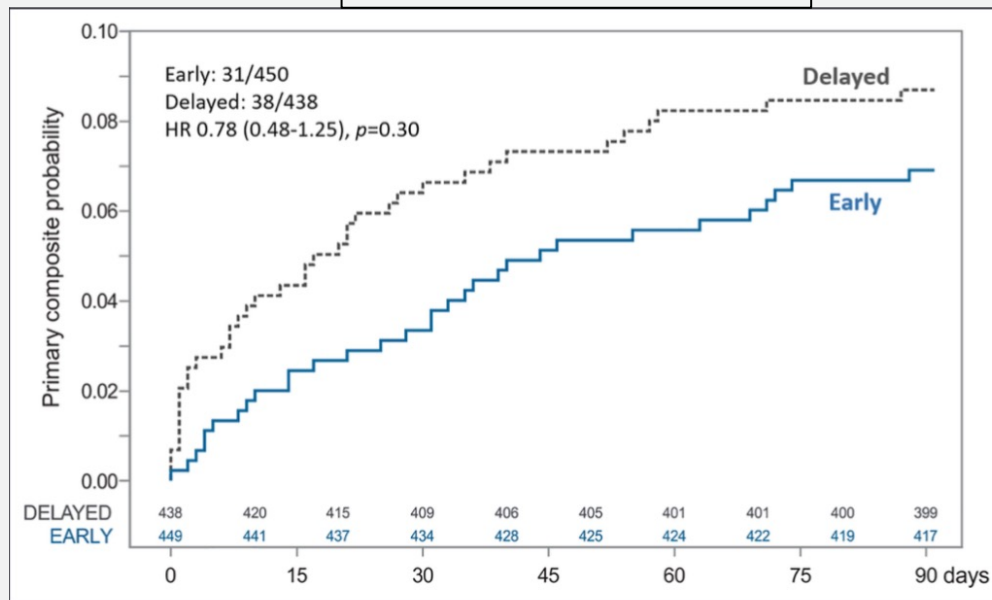


Figure 2. Risk difference in the primary composite outcome for early vs delayed initiation of NOAC at 90 days. Primary outcome was a composite of ischemic stroke, symptomatic intracerebral hemorrhage, or all-cause mortality. Primary hypothesis testing for noninferiority at an absolute 3% margin, and secondary hypothesis testing for superiority. NOAC indicates non-vitamin K antagonist oral anticoagulant.

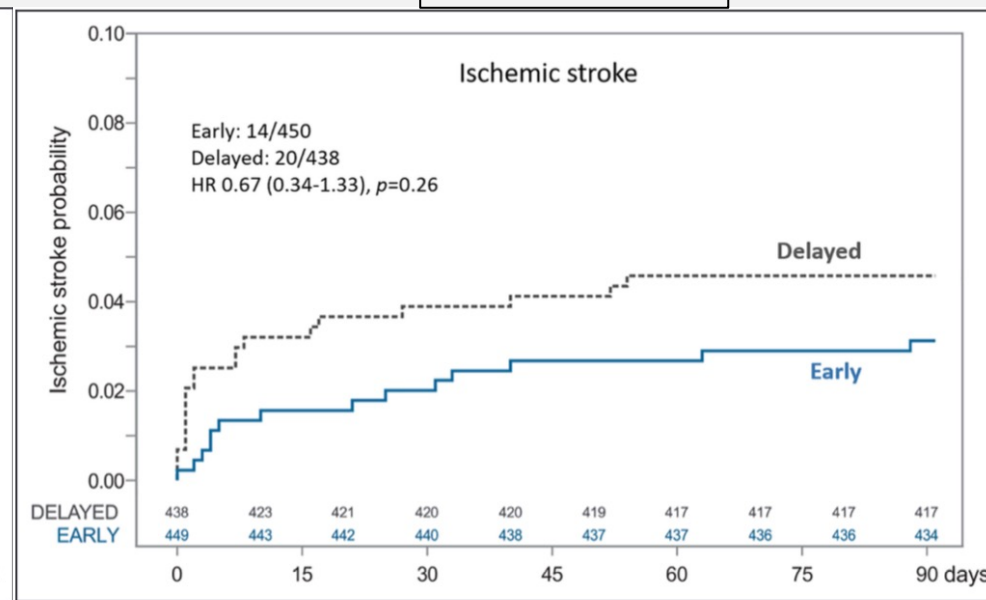
非劣性Marginを3%に設定し、
DOAC4日以内の早期投与でも非劣性を示した。

***脳梗塞再発、症候性頭蓋内出血、全死亡**

複合的評価項目*



脳梗塞再発



複合評価項目（脳梗塞再発、症候性頭蓋内出血、全死亡）及び再梗塞、全死亡ともに有意差はつかないものの、早期開始群でイベント発生は少ない傾向を示した。

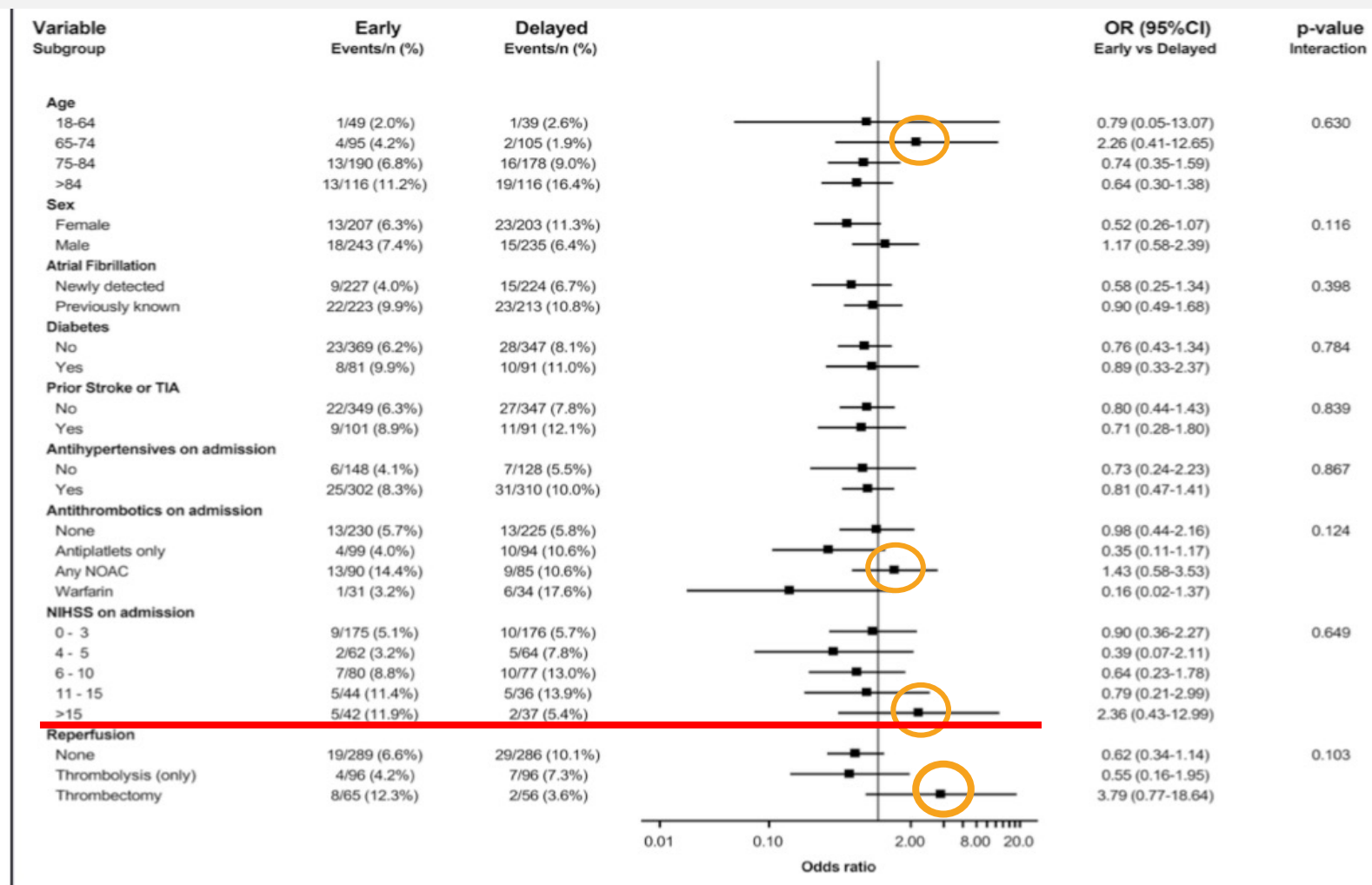


Figure 6. Odds ratio for the primary composite outcome in prespecified subgroups. Logistic regression model with treatment group, subgroup factor, and interaction between treatment group and subgroup. NIHSS indicates National Institutes of Health Stroke Scale; NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; OR, odds ratio; and TIA, transient ischemic attack.

全ての項目において有意差はなし。ただし、重症脳梗塞（NIHSS $\geq$ 15）ではOR2.36（0.43-12.99）であり、高くなる傾向にある。

EBM 5 STEPS

- 1 疑問の定式化
- 2 情報の収集
- 3 情報の批判的吟味
- 4 患者への適応
- 5 STEP1-4の振り返り

LIMITATION

- 登録症例数が予定された人数まで達していない
COVID-19のパンデミックなどが影響
- MRI拡散強調画像の情報がない
- 非劣性試験であり、優越性は示していない

SPELLに沿った論文の批判的吟味

- 1 論文のPICOは何か → 妥当である
- 2 ランダム割り付けされているか → ランダム化している
- 3 Baselineは妥当か → 背景因子に群間差はなし
- 4 全ての患者の転機がoutcomeに反映されているか → 追跡率80%以上
- 5 盲検化されているか → 介入は非盲検エンドポイント盲検である
- 6 症例数は十分か → サンプルサイズは3000例 N=888 十分でない
- 7 結果の評価 → NIHSSの点数が低い症例には適応できる可能性がある

EBM 5 STEPS

- 1 疑問の定式化
- 2 情報の収集
- 3 情報の批判的吟味
- 4 患者への適応
- 5 STEP1-4の振り返り

症例への適応

本試験の結果から、DOACの早期再開は非劣性を示し、早期に開始できた可能性はある。



しかし、今回の症例においては、家族と話し合いに結果で早期開始はせず、7日後に再開した。

EBM 5 STEPS

- 1 疑問の定式化
- 2 情報の収集
- 3 情報の批判的吟味
- 4 患者への適応
- 5 STEP1-4の振り返り

STEP1-4の振り返り

今回のTrialはCOVID-19の影響、その他要因も受け、予定されていた3000症例に満たず（888症例）症例数は十分とは言えない。
また、今回のRCTは軽症例が多く、今後重症度に応じた評価が必要である。現在進行中のTrialの結果が待たれる。

現在進行中

- **ELAN**(Early versus Late initiation of direct oral Anticoagulants in post-ischemic stroke patients with atrial fibrillation)
- **OPTIMAS**(Optimal Timing of Anticoagulation After Acute Ischemic Stroke)
- **START**(Optimal Delay Time to Initiate Anticoagulation After Ischemic Stroke in Atrial Fibrillation)