

抗凝固
REMAP-CAP



REMAP-CAP
JAPAN

COVID19専用 抗凝固ドメイン

COVID19専用抗凝固療法ドメイン

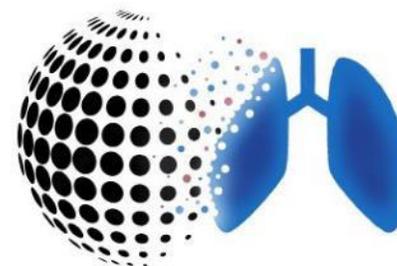
重症のCOVID19患者に対する抗凝固療法を

従来の低用量

中等量

治療用量の抗凝固継続

に分けて比較する試験



REMAP-CAP

Randomized, Embedded,
Multifactorial Adaptive Platform
trial for Community – Acquired
Pneumonia₂

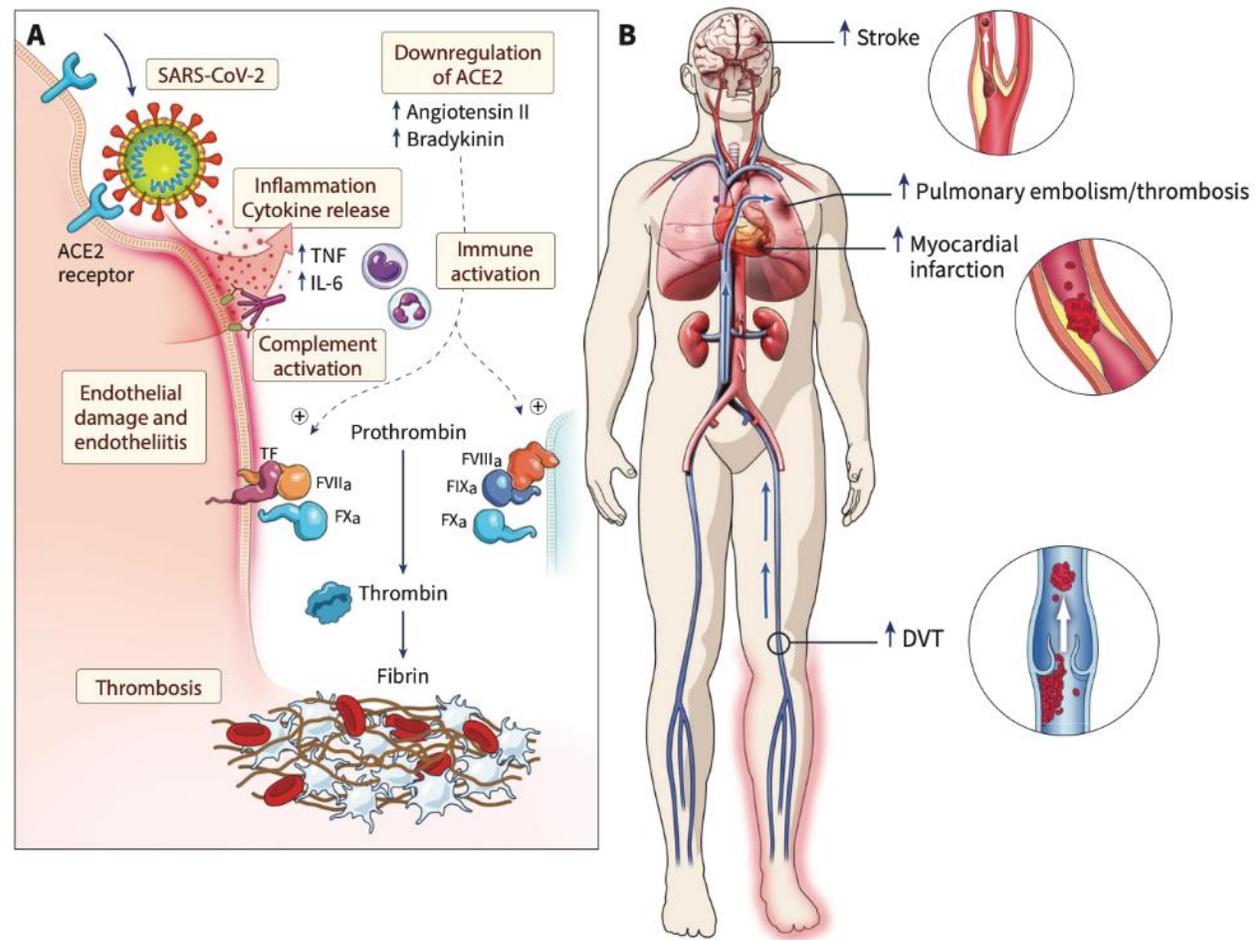
背景

SARS-CoV-2がACE2受容体に接着

炎症性サイトカインが放出

血管内皮細胞が障害

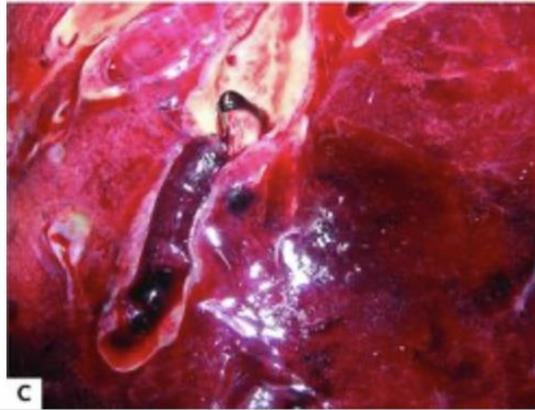
凝固系の亢進



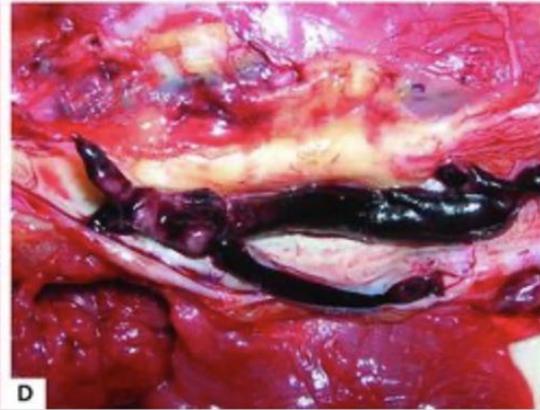
Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19

A Prospective Cohort Study

Dominic Wichmann, MD*; Jan-Peter Sperhake, MD*; Marc Lütgehetmann, MD; Stefan Steurer, MD; Carolin Edler, MD; Axel Heinemann, MD; Fabian Heinrich; Herbert Mushumba, MD; Inga Kniep, MD; Ann Sophie Schröder, MD; Christoph Burdelski, MD; Geraldine de Heer, MD; Axel Nierhaus, MD; Daniel Frings, MD; Susanne Pfefferle, MD; Heinrich Becker, MD; Hanns Brederke-Wiedling, MD; Andreas de Weerth, MD; Hans-Richard Paschen, MD; Sara Sheikhzadeh-Eggers, MD; Axel Stang, MD; Stefan Schmiedel, MD; Carsten Bokemeyer, MD; Marylyn M. Addo, MD, PhD; Martin Aepfelbacher, MD; Klaus Püschel, MD†; and Stefan Kluge, MD†



肺塞栓



下肢静脈血栓症



前立腺静脈の血栓

Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Maximilian Ackermann, M.D., Stijn E. Verleden, Ph.D., Mark Kuehnel, Ph.D., Axel Haverich, M.D., Tobias Welte, M.D., Florian Laenger, M.D., Arno Vanstapel, Ph.D., Christopher Werlein, M.D., Helge Stark, Ph.D., Alexandar Tzankov, M.D., William W. Li, M.D., Vincent W. Li, M.D., [et al.](#)

May 21, 2020

DOI: 10.1056/NEJMoa2015432

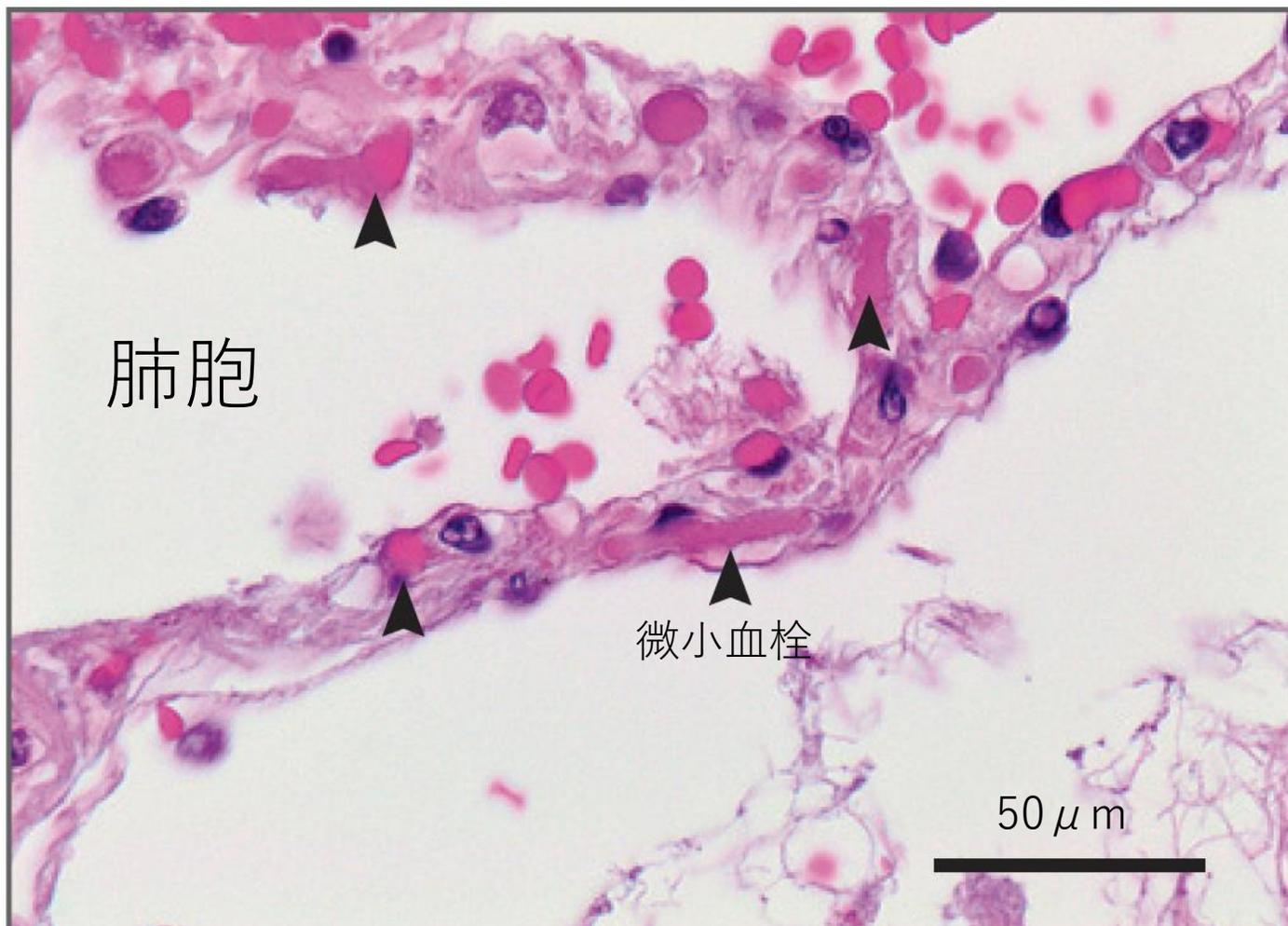


Figure 2. Microthrombi in the Interalveolar Septa of a Lung from a Patient Who Died from Covid-19.

The interalveolar septum of this patient (Patient 4 in Table S1A in the Supplementary Appendix) shows slightly expanded alveolar walls with multiple fibrinous microthrombi (arrowheads) in the alveolar capillaries. Extravasated erythrocytes and a loose network of fibrin can be seen in the intraalveolar space (hematoxylin–eosin staining; the scale bar corresponds to 50 μ m).

Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Maximilian Ackermann, M.D., Stijn E. Verleden, Ph.D., Mark Kuehnel, Ph.D., Axel Haverich, M.D., Tobias Welte, M.D., Florian Laenger, M.D., Arno Vanstapel, Ph.D.,
Christopher Werlein, M.D., Helge Stark, Ph.D., Alexandar Tzankov, M.D., William W. Li, M.D., Vincent W. Li, M.D., *et al.*

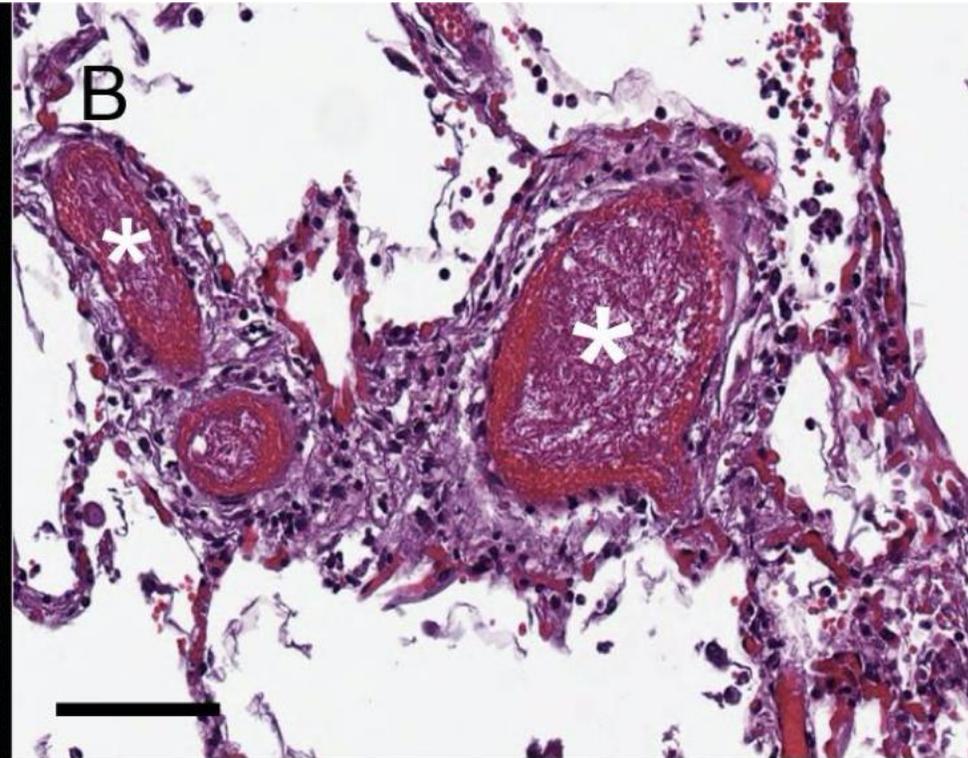
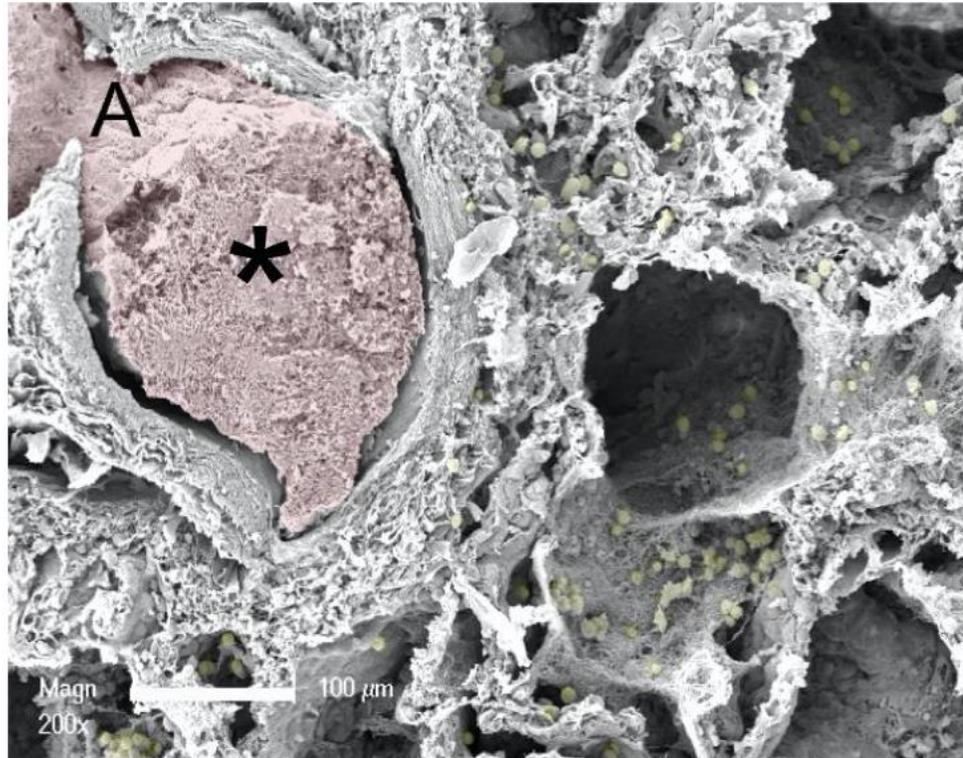
May 21, 2020

DOI: 10.1056/NEJMoa2015432

COVID-19患者の肺

電子顕微鏡

病理組織



薄ピンク：血栓
淡黄色：リンパ球

* 血栓

* 血栓



ORIGINAL ARTICLE

Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy

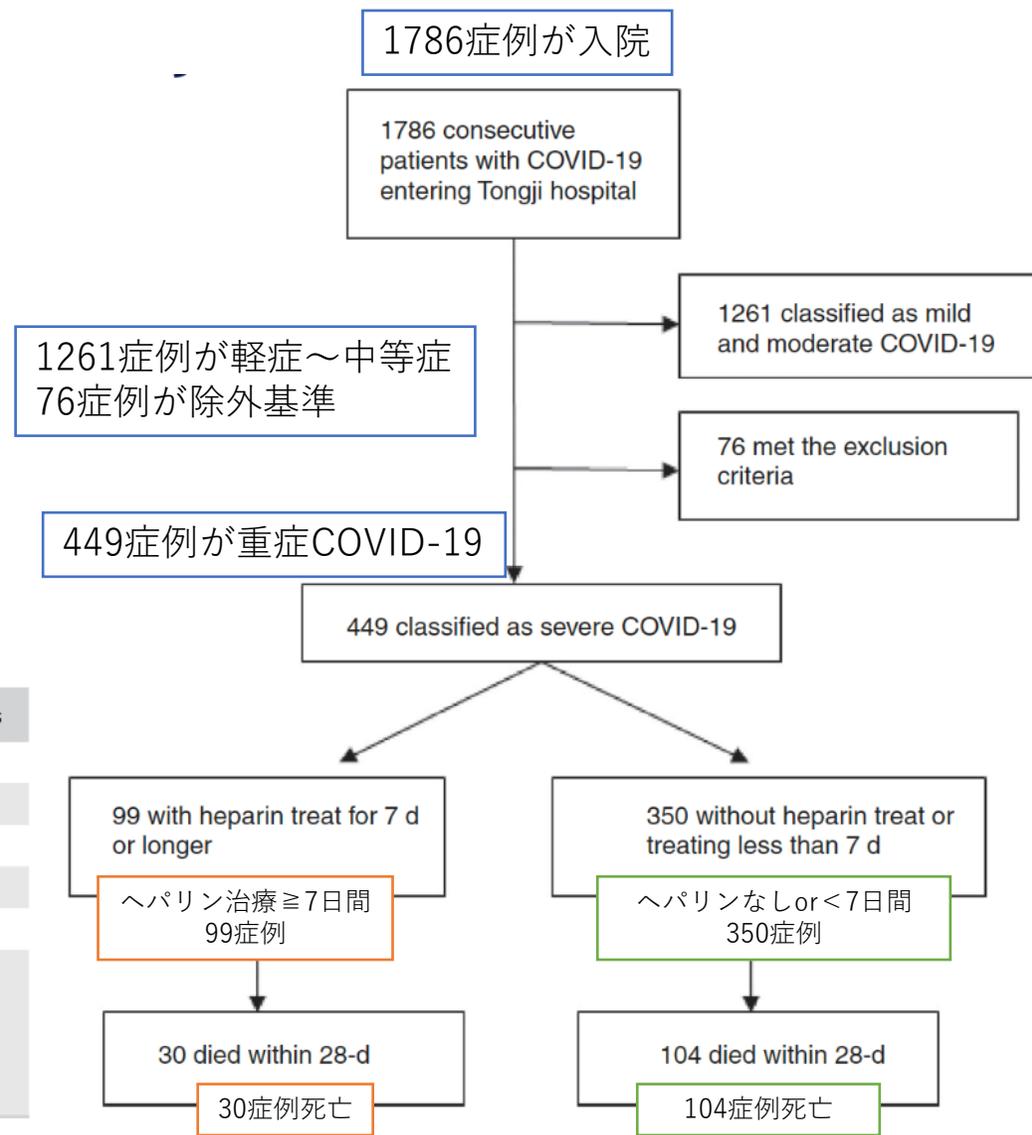
Ning Tang¹ | Huan Bai¹ | Xing Chen¹ | Jiale Gong¹ | Dengju Li² | Ziyong Sun¹

ヘパリン治療：未分画ヘパリンor低分子ヘパリン ≧ 7日間以上

生存者 **非生存者**

TABLE 2 Clinical and coagulation characteristics of patients being classified as severe COVID-19

Parameters	Normal range	Total (n = 449)	Survivors (n = 315)	Nonsurvivors (n = 134)	P values
Age (years)		65.1 ± 12.0	63.7 ± 12.2	68.7 ± 11.4	<.001
Sex ratio (male/female)		268/181	178/137	90/44	.036
With underlying diseases		272 (60.6%)	181 (57.5%)	91 (67.9%)	.136
Receiving heparin		99 (22.0%)	69 (21.9%)	30 (22.4%)	.910
Meeting SIC criteria		97 (21.6%)	42 (13.3%)	55 (41.0%)	<.001
Coagulation parameters					
PT (s)	11.5-14.5	15.2 ± 5.0	14.6 ± 2.1	16.5 ± 8.4	<.001
Platelet count (×10 ⁹ /L)	125-350	215 ± 100	231 ± 99	178 ± 92	<.001
D-dimer (μg/mL)	<0.5	1.94 (0.90-9.44)	1.47 (0.78-4.16)	4.70 (1.42-21.00)	<.001



全体の死亡率は30.3% vs 29.7%で有意差なし (p=0.917)

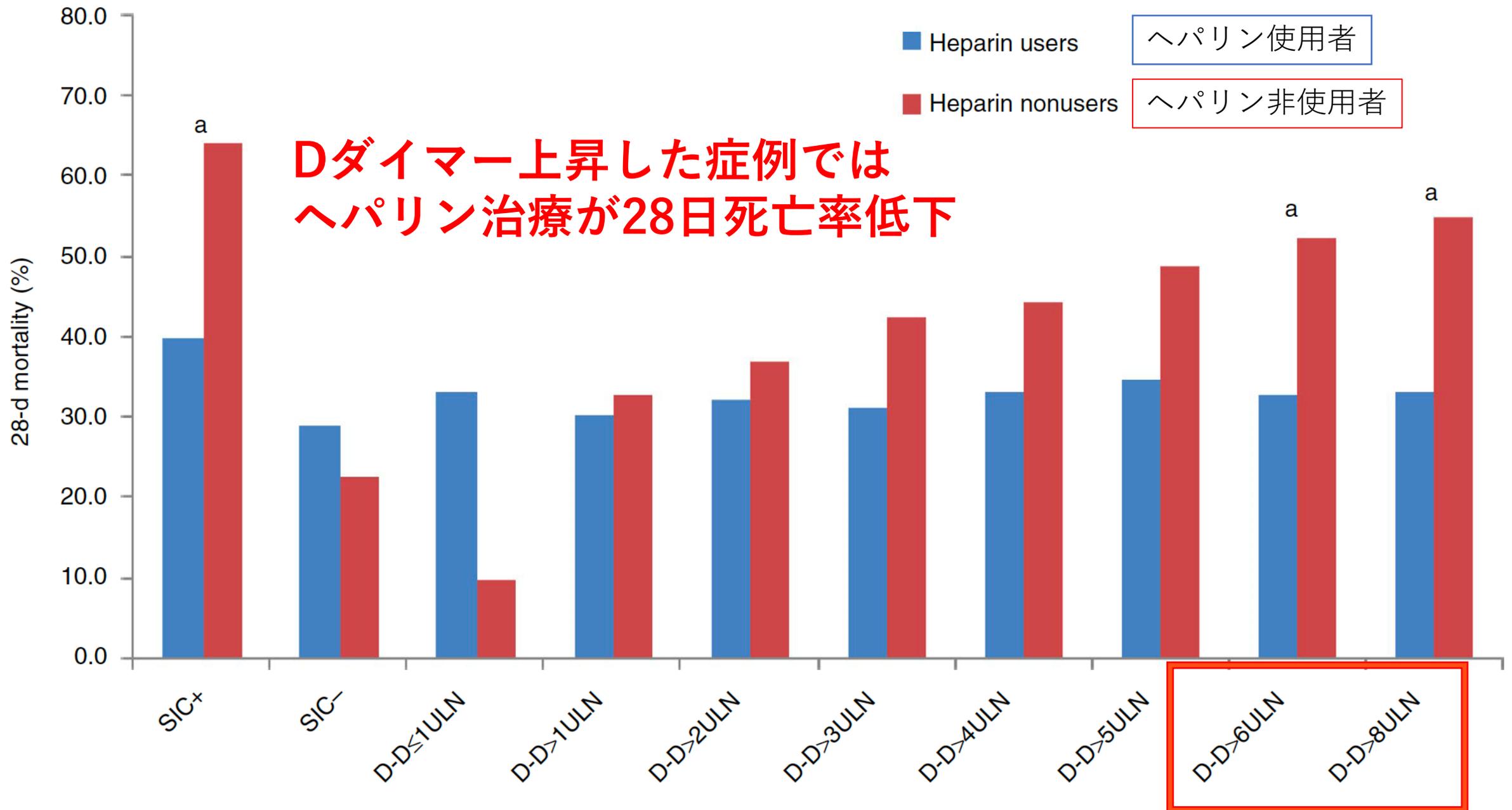


FIGURE 2 A paired bar chart showing the mortality between heparin users and nonusers in stratified patients. D-D, D-dimer; SIC+, SIC score ≥ 4 ; SIC-, SIC score < 4 ; ULN, upper limit of normal ($0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$); a, $P < .05$ between heparin users and nonusers

Association of Treatment Dose Anticoagulation with In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients with COVID-19

Ishan Paranjpe, BS¹, Valentin Fuster, MD, PhD², Anuradha Lala, MD^{2,3}, Adam Russak, MD^{1,4}, Benjamin S Glicksberg, PhD^{1,5}, Matthew A Levin, MD^{3,7,8,9}, Alexander W Charney, MD, PhD^{5,6,8,10}, Jagat Narula, MD, PhD², Zahi A Fayad, PhD^{2,11,12}, Emilia Bagiella, PhD^{2,3}, Shan Zhao, MD, PhD^{1,9}, Girish N Nadkarni, MD, MPH^{1,4,13,14}

2020年3月14日～4月11日 2773症例

Mount Sinai Health System @NY

COVID19 2773症例	抗凝固群	非抗凝固群
症例数	786人 (28%)	1987人 (72%)
入院期間中央値	5日 (3-8日)	—
抗凝固開始日までの中央値	2日 (0-5日)	—
抗凝固治療期間の中央値	3日 (2-7日)	—
入院中の死亡率	22.5%	22.8%
生存日数の中央値	21日	14日
人工呼吸器が必要 (p<0.001)	29.8%	8.1%
出血イベント (p=0.2)	24人 (3%)	38人 (1.9%)

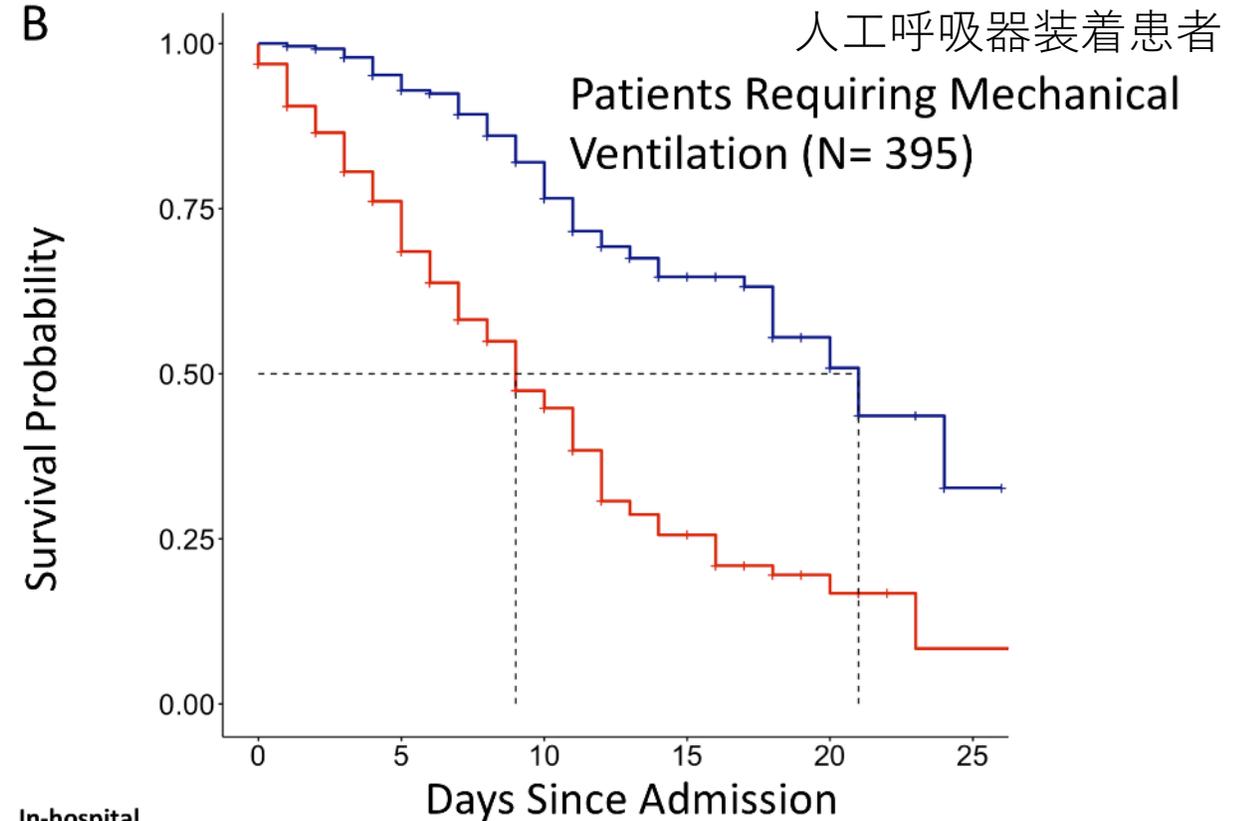
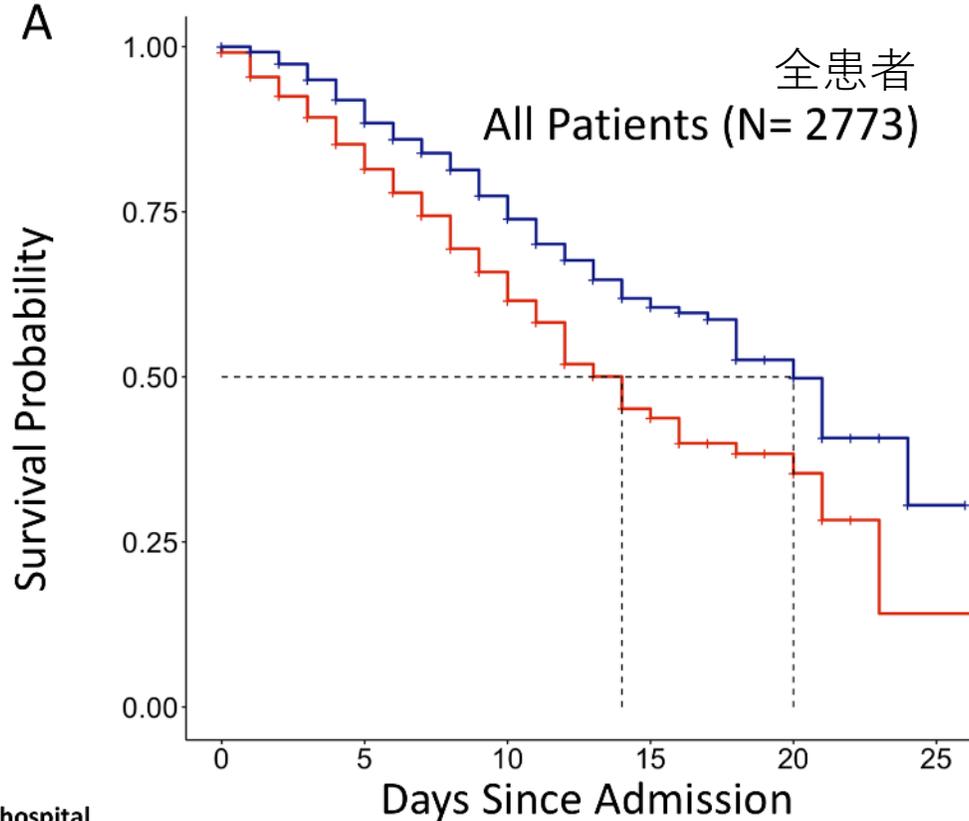
人工呼吸器患者 (395症例)	抗凝固群	非凝固群
症例数	234人	161人
入院中の死亡率	29.1%	62.7%
生存の中央値	21日	9日

出血イベント (2773症例)	人工呼吸器群	非人工呼吸器群
症例数	395人	2378人
出血イベントの人数	30人	32人
出血イベント率	7.5%	1.35%

人工呼吸器を要する重症例では抗凝固治療により転帰改善！

No in-hospital anticoagulation
抗凝固なし

Received treatment-dose anticoagulation during hospitalization
抗凝固あり



In-hospital Anticoagulation	Number at Risk					
Yes	786	538	266	90	19	3
No	1987	977	296	71	13	1

In-hospital Anticoagulation	Number at Risk					
Yes	234	197	137	65	14	3
No	161	100	54	25	7	1

multivariate proportional hazards model

AC治療の期間の長さが死亡率減少に関係 (adjusted HR of 0.86 per day, 95% confidence interval 0.82-0.89, $p < 0.001$)

Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19

The REMAP-CAP, ACTIV-4a, and ATTACC Investigators*

P : 重症COVID-19

I : 治療量の抗凝固療法

C : 予防量の抗凝固療法

O : 臓器サポートを必要としない日数

治療量群の抗凝固療法の予防量に対する有益性はなし

Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19

The ATTACC, ACTIV-4a, and REMAP-CAP Investigators*

P : 非重症COVID-19

I : 治療量の抗凝固療法

C : 予防量の抗凝固療法

O : 臓器サポートを必要としない日数

治療量群では臓器補助なし生存退院の割合が多くなる

Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19

The REMAP-CAP, ACTIV-4a, and ATTACC Investigators*

P : 重症COVID-19

I : 治療量の抗凝固療法

C : 予防量の抗凝固療法

O : 臓器サポートを必要としない日数

治療量群の抗凝固療法の予防量に対する有益性けなし

外的妥当性？

Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19

The ATTACC, ACTIV-4a, and REMAP-CAP Investigators*

P : 非重症COVID-19

I : 治療量の抗凝固療法

C : 予防量の抗凝固療法

O : 臓器サポートを必要としない日数

治療量群では臓器補助なし生存退院の割合が多くなる

COVID19専用抗凝固療法ドメイン

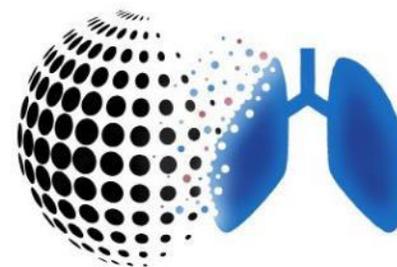
重症のCOVID19患者に対する抗凝固療法を

従来の低用量

中等量

治療用量の抗凝固継続

に分けて比較する試験



REMAP-CAP

Randomized, Embedded,
Multifactorial Adaptive Platform
trial for Community – Acquired
Pneumonia

COVID19専用 抗凝固ドメイン概要

患者	COVID19 確定患者	
背景	治療的抗凝固療法歴 なし	治療的抗凝固療法歴 あり
介入	<input type="checkbox"/> 従来 of 低用量 <input type="checkbox"/> 中等量 抗凝固療法歴がない→治療用量にはならない	<input type="checkbox"/> 従来 of 低用量 <input type="checkbox"/> 中等量 <input type="checkbox"/> 治療用量の継続
評価項目	主要評価項目：死亡と臓器サポートの複合 副次評価項目：ICU死亡率/ICU滞在日数/VFD/OFD etc	

COVID-19 感染症の治療のためにヘパリンによる治療的抗凝固療法を

- 受けている → 治療的抗凝固療法歴**あり**
- 受けていない → 治療的抗凝固療法歴**なし**

未分画ヘパリン（ヘパリンCa皮下注®/ヘパリンNa）

体重	未分画ヘパリン皮下注 従来の低用量		未分画ヘパリン皮下注 中等量		未分画ヘパリン（ヘパリンNa） 治療量
	50kg未満	2500単位	1日2回	5000単位	
50～120kg	5000単位	1日2回	7500単位	1日2回*	
121～150kg	7500単位	1日2回	10,000単位	1日2回	
150kg超過	10,000単位	1日2回	15,000単位	1日2回	

*7500単位を1日3回まで許容可能

※地域特有プロトコルにより、日本においては治療的抗凝固療法として未分画ヘパリン静脈注射のみ