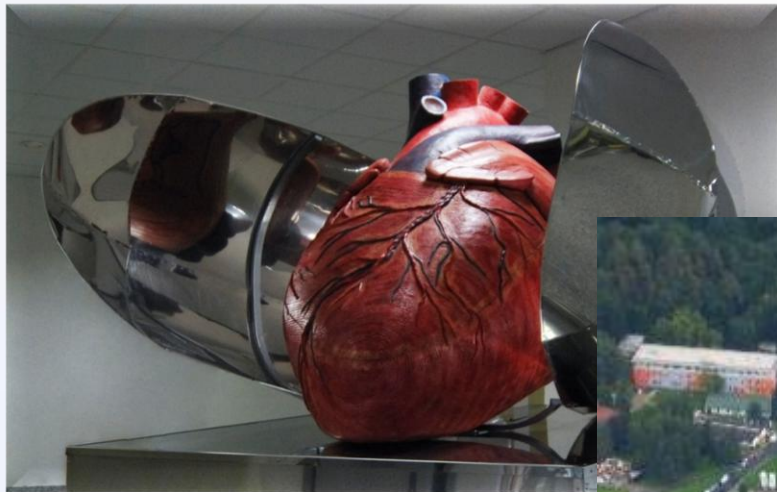


JAK PROVÉST ANTIKOAGULOVANÉHO PACIENTA PERIPROCEDURÁLNÍM OBDOBÍM?



Prof MUDr Josef Kautzner, CSc, FESC
Klinika kardiologie, IKEM, Praha

Agenda

- Rozdělení výkonů dle rizika krvácení
- Nejčastější procedury v kardiologii
- Periprocedurální přemostění LMWH?
- Co dělat při krvácení?



Plánované invazivní výkony, chirurgie, ablace

Intervence s vysokým rizikem krvácení (tj. časté a/nebo s vysokým významem)

Komplexní endoskopie (tj. polypektomie, ERCP se sfinkterotomií atd.)

Spinální nebo epidurální anestezie: diagnostická lumbální punkce

Hrudní chirurgie

Břišní chirurgie

Velká ortopedická chirurgie

Biopsie jater

Transuretrální resekce prostaty

Biopsie ledviny

Extrakorporální litotrypse (ESWL)

Intervence s malým rizikem krvácení (tj. málo časté nebo s malým klinickým významem)

Endoskopie s biopsií

Biopsie prostaty nebo močového měchýře

Elektrofyzilogická vyšetření nebo katetrační ablace (s výjimkou komplexních výkonů, viz níže)

Nekoronární angiografie (pro koronární angiografii a AKS: viz pacienti podstupující plánovanou invazivní proceduru, operaci nebo ablaci)

Pacemaker nebo implantace ICD (pokud nejsou komplexní anatomické podmínky, tj. kongenitální poruchy srdce)

Intervence s minimálním rizikem krvácení

Dentální intervence

Extrakce 1–3 zubů

Parodontální chirurgie

Incize abscesu

Implantace náhrady

Intervence pro kataraktu nebo glaukom

Endoskopie bez biopsie nebo resekce









Superficiální chirurgie (tj. incize abscesu, malé kožní excize:...)



Výkony s vysokým rizikem krvácení

Intervence s vysokým rizikem krvácení (tj. časté a/nebo s vysokým významem)
Komplexní endoskopie (tj. polypektomie, ERCP se sfinkterotomií atd.)
Spinální nebo epidurální anestezie: diagnostická lumbální punkce
Hrudní chirurgie
Břišní chirurgie
Velká ortopedická chirurgie
Biopsie jater
Transuretrální resekce prostaty
Biopsie ledviny
Extrakorporální litotrypse (ESWL)

Je doporučováno vysadit warfarin k poklesu INR pod 1.5 nebo užít poslední dávku NOAC 48 h nebo déle před výkonem

	Den -4	Den -3	Den -2	Den -1	Den operace	Den +1	Den +2
Vysoké riziko krvácení	Dabi <small>(při CrCl > 30)</small>	 <small>(při CrCl > 50) (při CrCl > 80)</small>					
	Apix						
	Edo/Riva (ranní příjem)						
	Edo/Riva (večerní příjem)						
			Žádné přemístění (heparin / LMWH)	Zvažte stanovení plazmatických koncentrací (ve zvláštních situacích)*	Žádné přemístění	Zvažte pooperační tromboprotekci v hospitalizačním protokolu	Opětovné zahájení > 48 h (72 h) po operaci

Výkony s minimálním rizikem krvácení

Intervence s minimálním rizikem krvácení

Dentální intervence

Extrakce 1–3 zubů

Parodontální chirurgie

Incize abscesu

Implantace náhrady

Intervence pro kataraktu nebo glaukom

Endoskopie bez biopsie nebo resekce

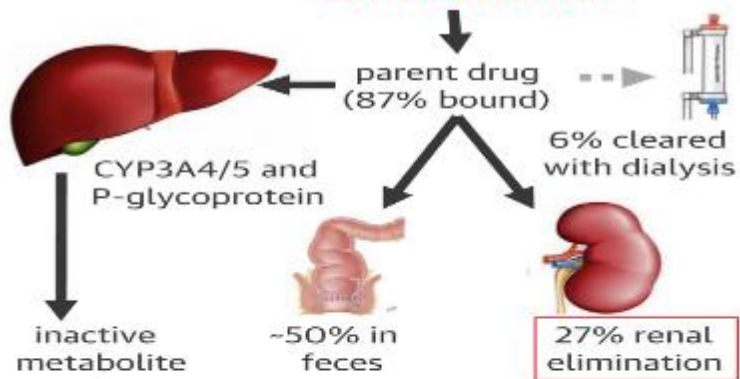
Superficiální chirurgie (tj. incize abscesu, malé kožní excize:...)

Tyto výkony mohou být provedeny na nepřerušném warfarinu nebo 12–24 h po posledním užití NOAC

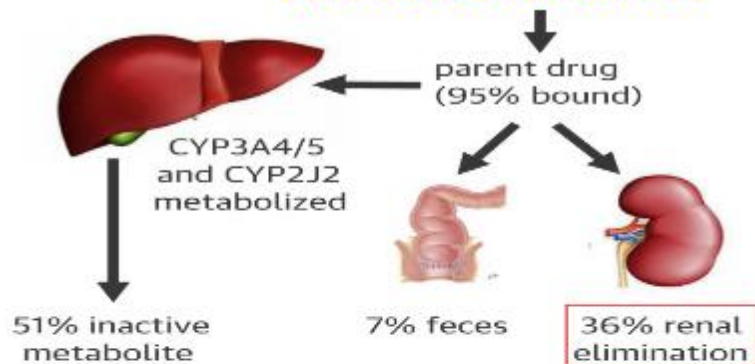
	Den -4	Den -3	Den -2	Den -1	Den operace	Den +1	Den +2
Minimální riziko krvácení	Dabi						
	Apix						
	Edo/Riva (ranní příjem)						
	Edo/Riva (večerní příjem)						
				Žádné přemostění	 Znovu zahájit ≥ 6 h po operaci		

Metabolismus a vylučování NOACs

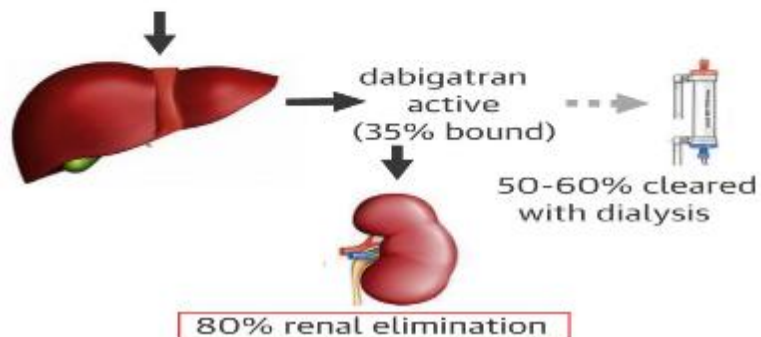
APIXABAN



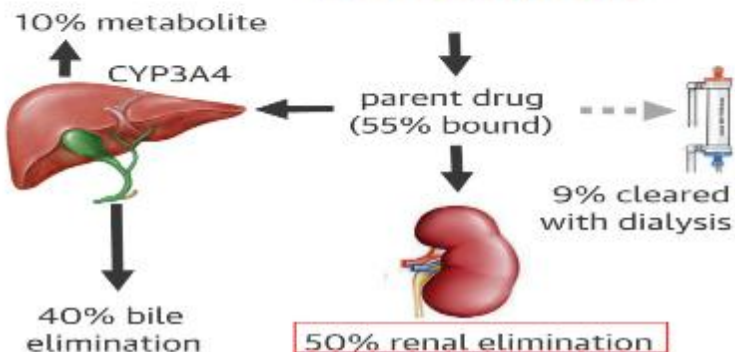
RIVAROXABAN



DABIGATRAN etexilát



EDOXABAN



Studie PAUSE s NOAK

Pacienti podstupující elektivní chirurgický nebo intervenční výkon vyžadující přerušení antikoagulační léčby (3 kohorty – apixaban, dabigatran, rivaroxaban), prevence CMP u FS

DOAC type	Surgery/procedure bleed risk	Pre-procedure interruption timing of DOAC					Day 0	Post-procedure resumption timing of DOAC				
		Day -5	Day -4	Day -3	Day -2	Day -1		Day +1 [†]	Day +2 [‡]	Day +3	Day +4	Day +5
Dabigatran (CrCl ≥50 mL/min)	High	[Bar chart showing interruption from Day -5 to Day -2]					No DOAC taken on the day of surgery/procedure	[Bar chart showing resumption from Day +2 to Day +5]				
	Low	[Bar chart showing interruption from Day -5 to Day -2]						[Bar chart showing resumption from Day +1 to Day +5]				
Dabigatran (CrCl <50 mL/min)	High	[Bar chart showing interruption from Day -5 to Day -2]						[Bar chart showing resumption from Day +2 to Day +5]				
	Low	[Bar chart showing interruption from Day -5 to Day -2]						[Bar chart showing resumption from Day +1 to Day +5]				
Rivaroxaban	High	[Bar chart showing interruption from Day -5 to Day -2]						[Bar chart showing resumption from Day +2 to Day +5]				
	Low	[Bar chart showing interruption from Day -5 to Day -2]						[Bar chart showing resumption from Day +1 to Day +5]				
Apixaban	High	[Bar chart showing interruption from Day -5 to Day -2]						[Bar chart showing resumption from Day +2 to Day +5]				
	Low	[Bar chart showing interruption from Day -5 to Day -2]						[Bar chart showing resumption from Day +1 to Day +5]				

3,007 pts, 23 center (1,257 apixaban, 668 dabigatran, 1,082 rivaroxaban), 33,5% vysoké riziko krvácení)

- Větší krvácení do 30 dní málo časté (0,9-1,85 %)
- Tromboembolismus vzácný (0,16-0,6%)
- Více než 90 % pts mělo minimální nebo žádnou hladinu léku v době výkonu

Nejčastější procedury v kardiologii

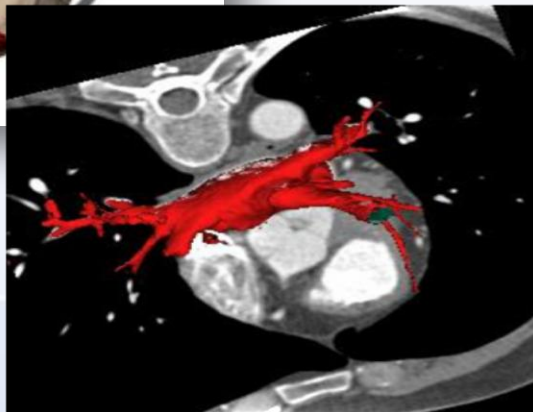
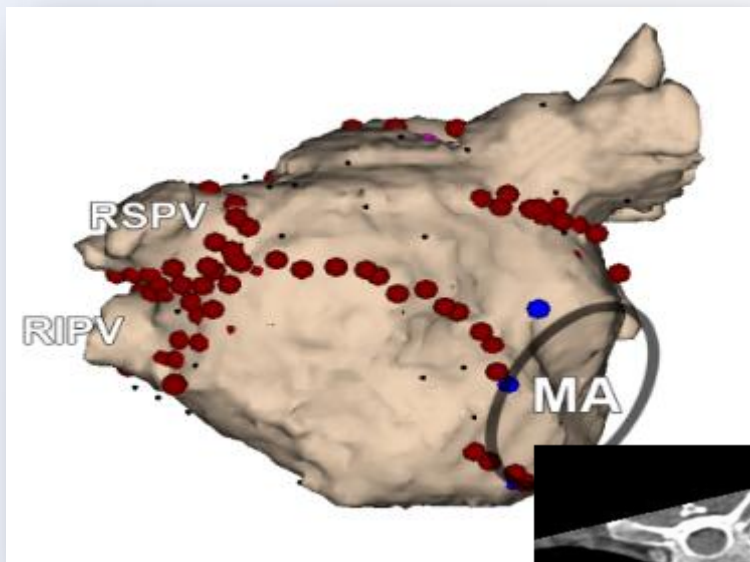
- Katetrizační ablace (FS, KT)
- Implantace kardiostimulátoru, ICD
- Koronarografie/perkutánní koronární intervence
- Mimokoronární intervence
- Endomyokardiální biopsie



Katetrizační ablace



Katetrizační ablace FS – nejčastější komplexní výkon v kardiologii (s rizikem komplikací)



- Komplexní výkon
- Mnohočetné cévní vstupy
- Vysoká úroveň heparinizace
- Transseptální punkce
- Četné manipulace v levé síni
- Řada ablačních lézí
- Tenká stěna levé síně a PŽ
- Okolní struktury (jícen, plíce)

Komplikace ablace FS při přerušené léčbě warfarinem s přemostěním LMWH: naše zkušenosti (1192 procedur u 959 pacientů)

Typ komplikace	četnost	
	n	%
Větší:		
Tamponáda, hemoperikard	3	0.25
CMP	2	0.17
TIA	2	0.17
Hemothorax	1	0.08
Retroperitonální krvácení	1	0.08
AV blokáda	1	0.08
Krvácení z v subclavia	1	0.08
Menší:		
Pericarditis	1	0.08
Sepse	1	0.08
Přechodná AV blokáda	1	0.08
Aritmie	7	0.59
... a femoralis	4	0.33
... v místě žilního vstupu	12	1.00
Celkem	40	3.36

Krvácivé komplikace převažovaly



COMPARE-Study

Uninterrupted vs. Interrupted Warfarin in patients undergoing Catheter Ablation

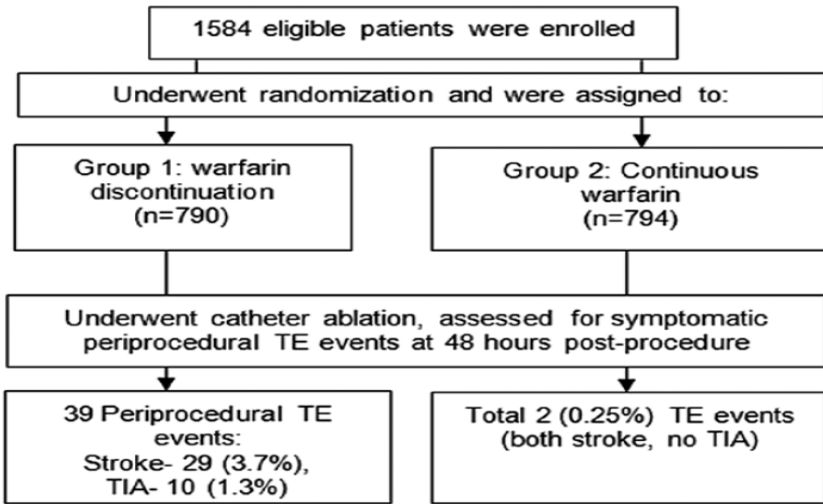


Figure 1. Study design showing the enrollment and follow-up of study patients. TE indicates thromboembolic; and TIA, transient ischemic attack.



	Group 1 (Off Warfarin; n=790), n (%)	Group 2 (On Warfarin; n=794), n (%)	P value
Major bleeding	8 (0.76%)	3 (0.38%)	0.31
Minor bleeding	174 (22%)	33 (4.1%)	<0.001
Pseudoaneurysm	25 (3.2%)	4 (0.5%)	<0.001

Metanalýza studií s nepřerušeným warfarinem okolo ablace



7877 patients on
uninterrupted warfarin

vs



9557 on interrupted warfarin
with heparin/enoxaparin bridging

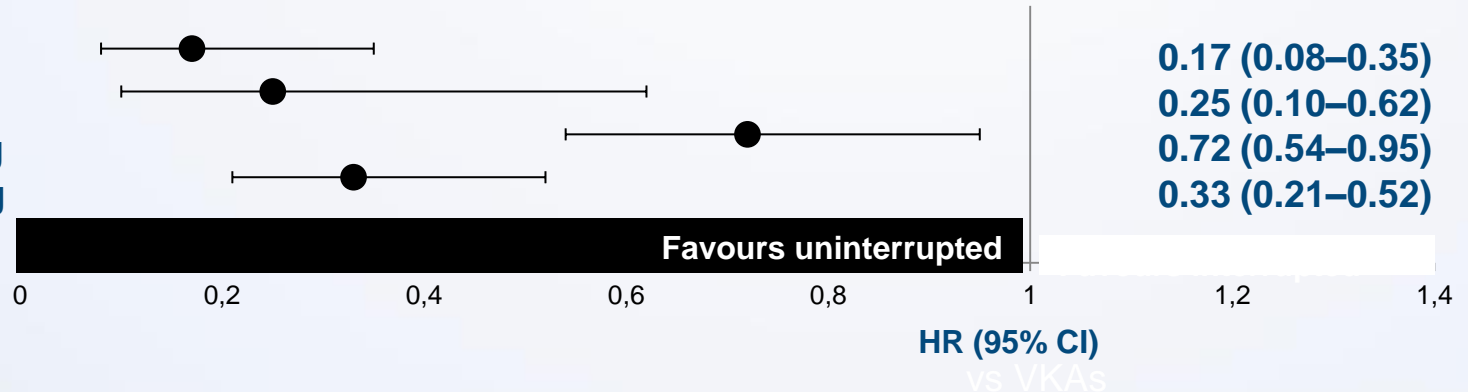
Uninterrupted warfarin vs interrupted warfarin

Stroke

Stroke/TIA

Major bleeding

Minor bleeding



Uninterrupted warfarin was associated with significant reductions in stroke and major bleeding vs interrupted warfarin

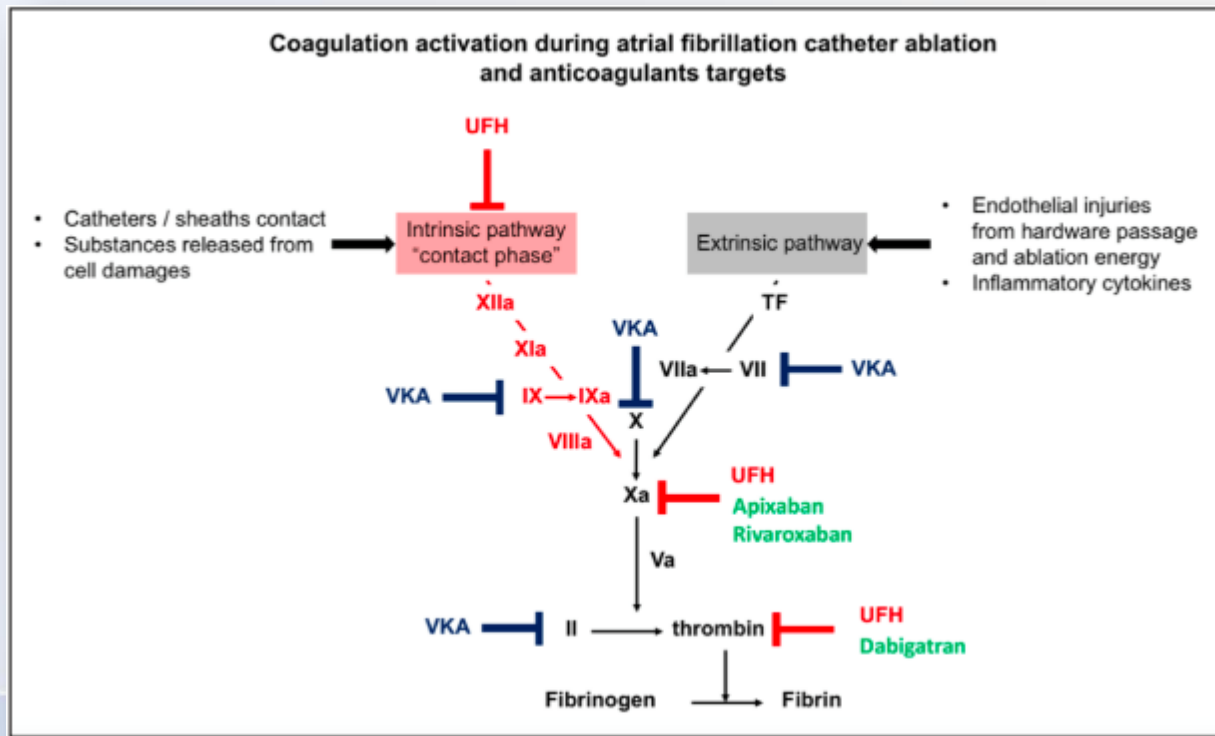
Prospektivní studie s NOAK při ablaci FS

	VENTURE AF ¹	RE-CIRCUIT ²	AXAFA AFNET 5 ³	ELIMINATE-AF ⁴
NOAC	Rivaroxaban	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban
NOAC dose	20 mg OD	150 mg BID	5 mg BID	60 mg OD
NOAC uninterrupted	yes	yes	yes	yes
Comparator	VKA	Warfarin	VKA	VKA
Target INR	2.0-3.0	2.0-3.0	2.0-3.0	2.0-3.0
Design	Rand, open label	Rand, open label	Rand, open label	Rand, open label
Randomization	1:1	1:1	1:1	2:1
1 ^o endpoint	MBE	MBE	Death, stroke, MBE	Death, stroke, MBE
Patients (N)	248	704	674	553
CHADS ₂ VA ₂ Sc (mean)	1.6/1.7	2.0/2.2	2.4/2.4	1.8/1.7

1. Cappato R et al, Eur Heart J. 2015 Jul 21; 36(28): 1805–1811. 2. Calkins et al N Engl J Med 2017; 376:1627-1636
 3. Kirchhog P et al, Eur Heart J. 2018 Aug 21;39(32) 4. Hohnloser SH et al, Eur Heart J. 2019 Apr 11



Nepřerušená perorální antikoagulační léčba vyžaduje přesto plnou heparinizaci v průběhu výkonu (od počátku)



- Kontakt krve s cizím materiálem katetrů
- Léze v levé síni a zánětlivá odpověď
- Uvolnění protrombotických látek z poškozených buněk
- Obleněný krevní proud při případné FS nebo po kardioverzi u perzistující FS

Vývoj Doporučení vědeckých společností s odklonem od vysazování OAK a přemostění LMWH

V minulosti doporučovala Guidelines Consensus Document bridging...

HRS/EHRA/ECAS

Expert Consensus Statement

‘LMWH nebo iv heparin mají být použity jako přemostění k znovunasazení OAK po ablaci FS

2007

HRS/EHRA/ECAS

Expert Consensus Statement

“U pacientů, kteří nejsou terapeuticky antikoagulováni warfarinem v době ablaci FS má být použit LMWH nebo iv heparin jako přemostění k znovunasazení OAK “

2012

Nyní na základě nových údajů Guidelines a Consensus Document bridging nedoporučují ...

EHRA Position Paper

“U pacientů léčených VKA má být provedena ablaci FS bez přerušení této léčby”

2015

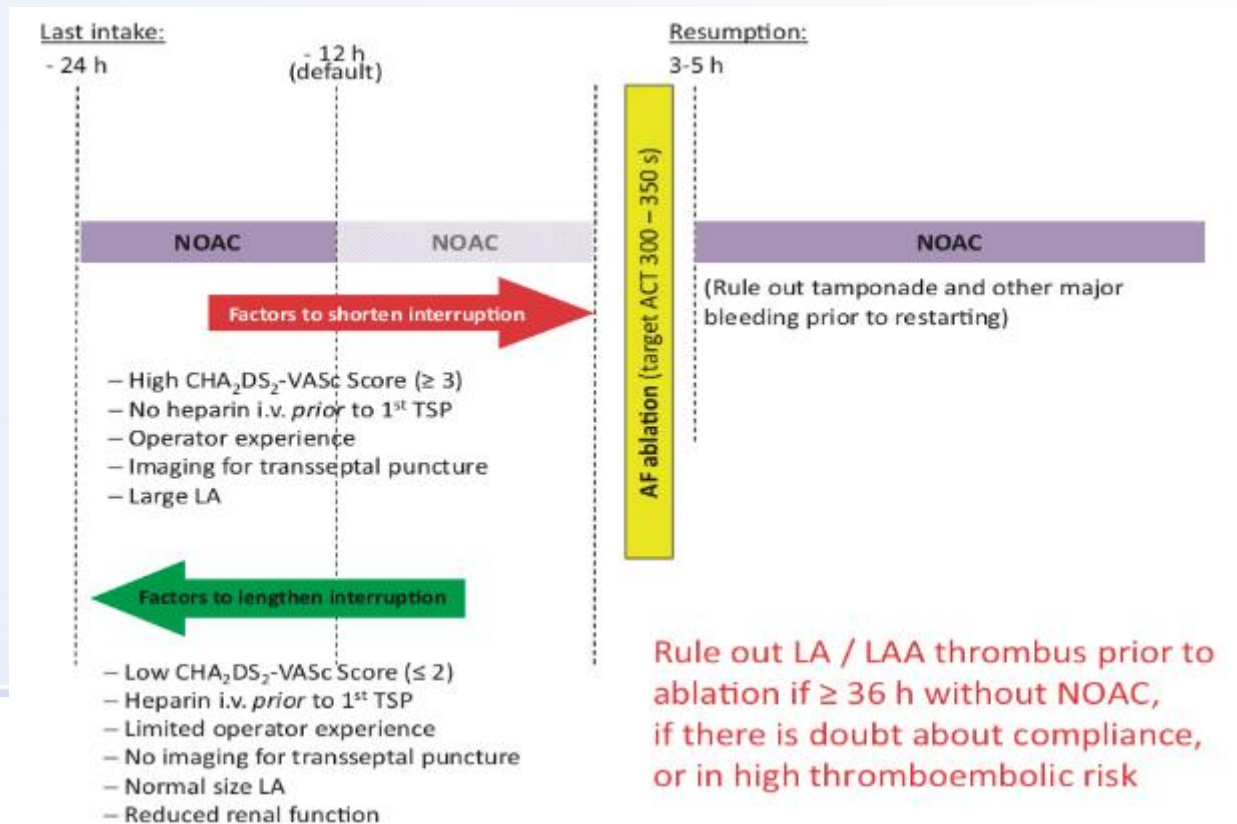
2016

ESC Guidelines

“během výkonu má být zváženo pokračování orální antikoagulační léčby VKA nebo NOAK tak, aby byla zajištěna účinná antikoagulační hladina”

Kirchhof et al. Europace 2016; Sticherling et al. Europace 2015;
Calkins et al. Europace 2012; Calkins et al. Europace 2007
LMWH, low-molecular-weight heparin

Obecná doporučení pro podávání NOAK okolo ablace FS

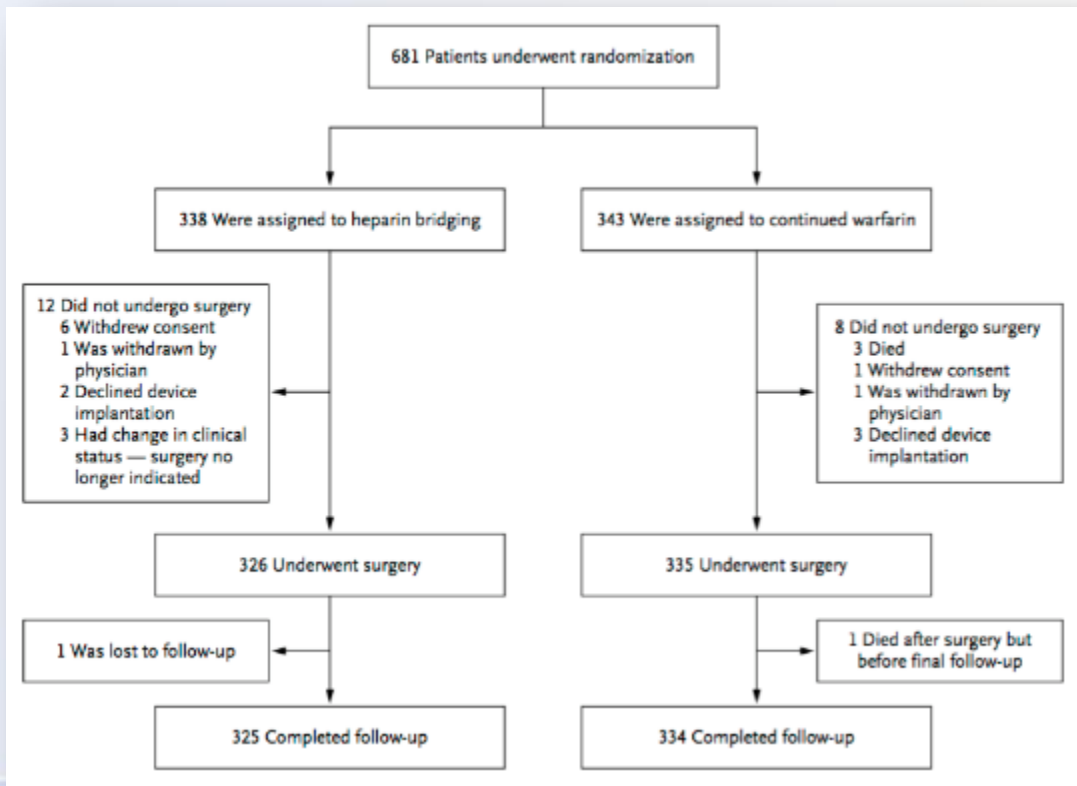


Steffel J, et al. Europace 2018

Implantace přístrojů (PM, ICD)



BRUISE Control study



Randomizace pacientů s ročním rizikem tromboembolismu 5% do 2 větví:

- přerušená léčba warfarinem s přemostěním LMWH
- nepřerušená léčba warfarinem

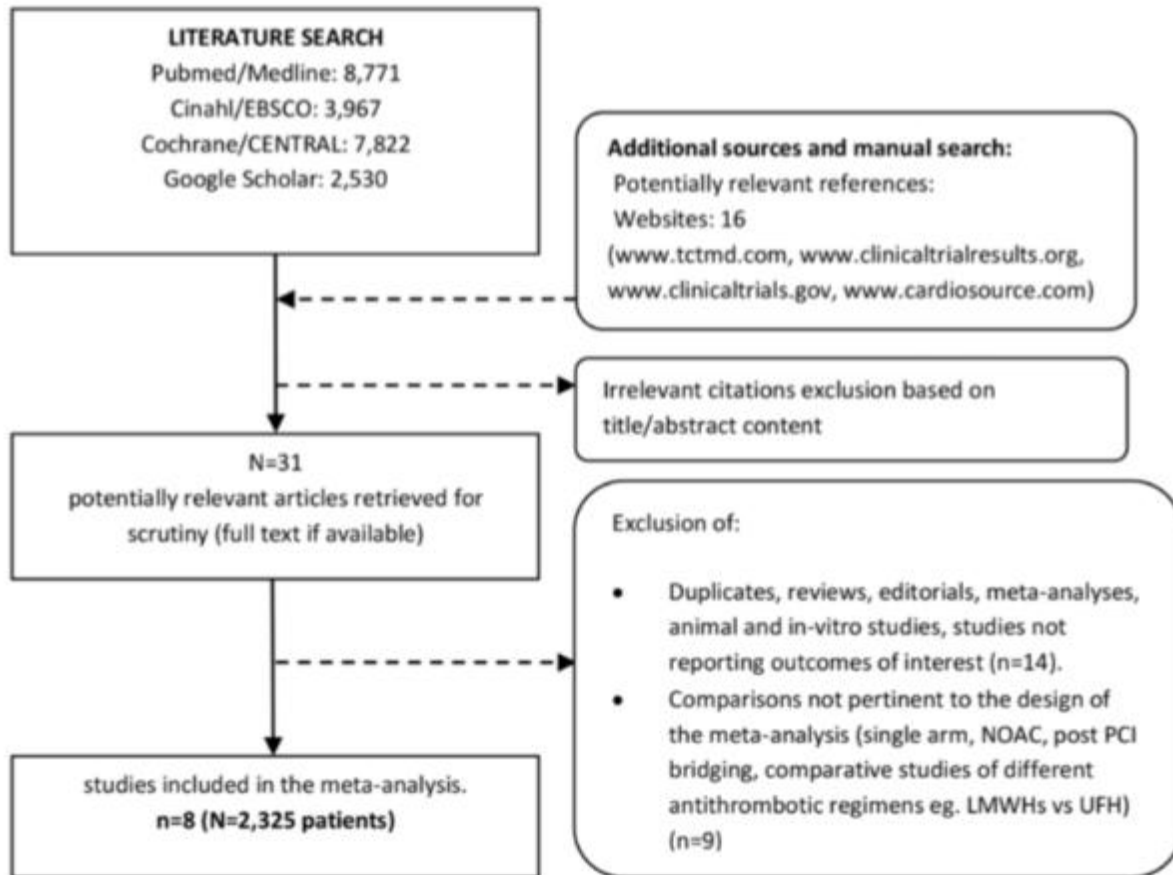
Primární cílové momenty studie

Outcome	Heparin Bridging (N=338)	Continued Warfarin (N=343)	Relative Risk (95% CI)	P Value
Primary outcome				
Clinically significant hematoma — no. (%)	54 (16.0)	12 (3.5)	0.19 (0.10–0.36)	<0.001
Components of primary outcome				
Hematoma prolonging hospitalization — no. (%)	16 (4.7)	4 (1.2)	0.24 (0.08–0.72)	0.006
Hematoma requiring interruption of anticoagulation — no. (%)	48 (14.2)	11 (3.2)	0.20 (0.10–0.39)	<0.001
Hematoma requiring evacuation — no. (%)	9 (2.7)	2 (0.6)	0.21 (0.05–1.00)	0.03

Selektivní koronarografie/ perkutánní koronární intervence

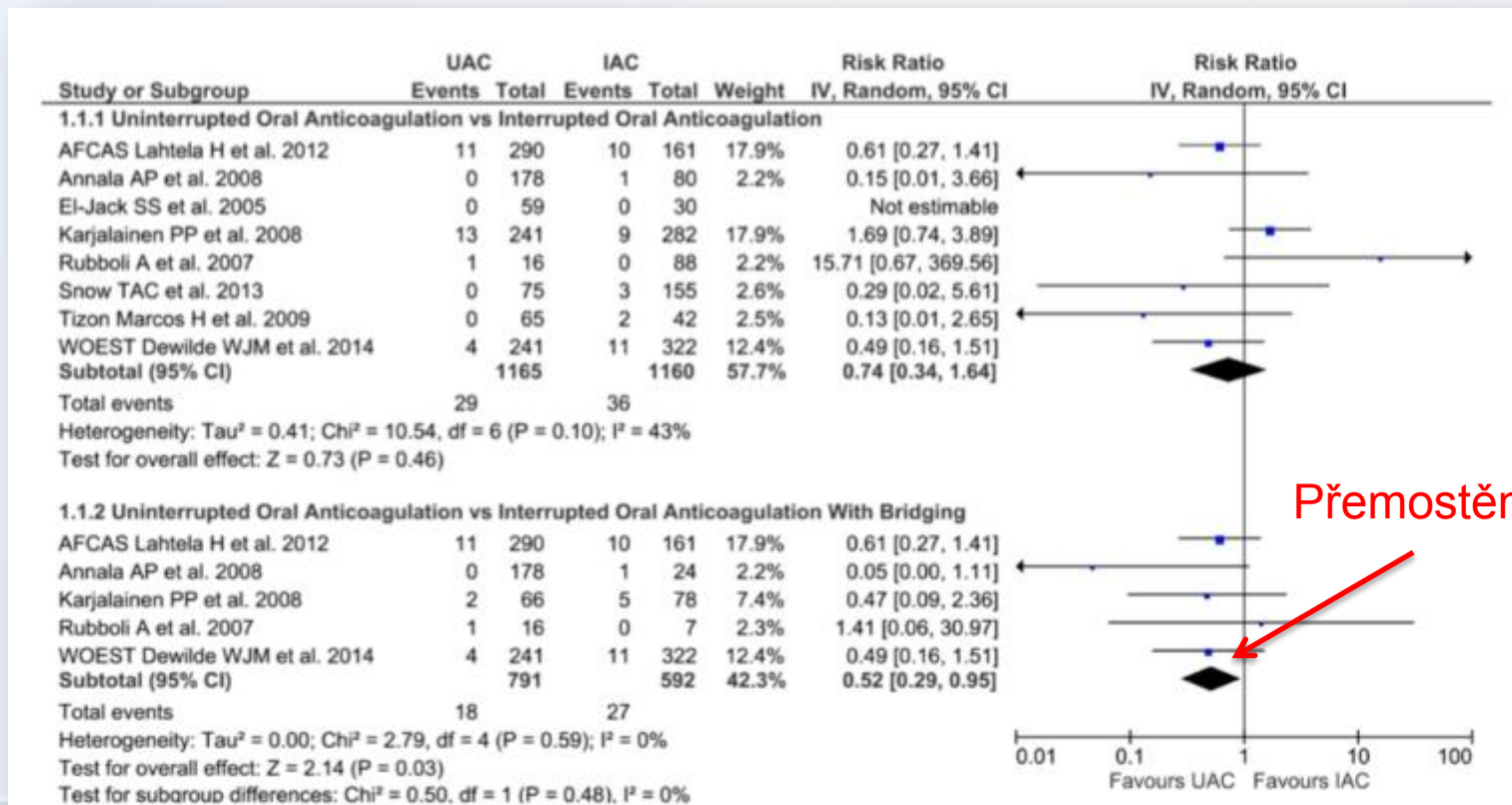


Meta-analýza 8 klinických studií (2325 pts)



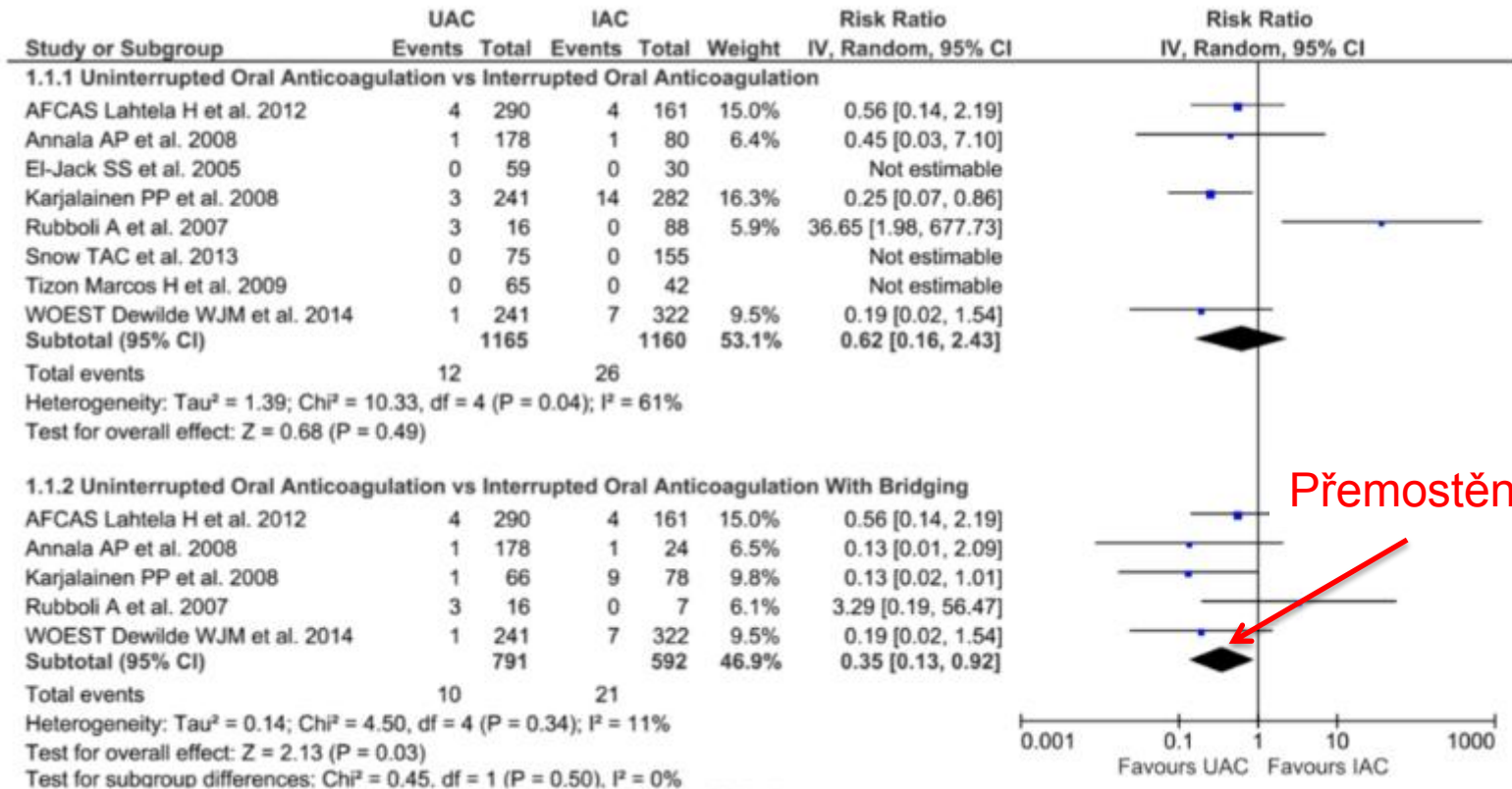
Kowalewski M, et al.
Int J Cardiol 2016;223:186-194

Tromboembolické a cerebrovaskulární komplikace



Přemostění LMWH

Větší krvácivé komplikace



Přemostění LMWH

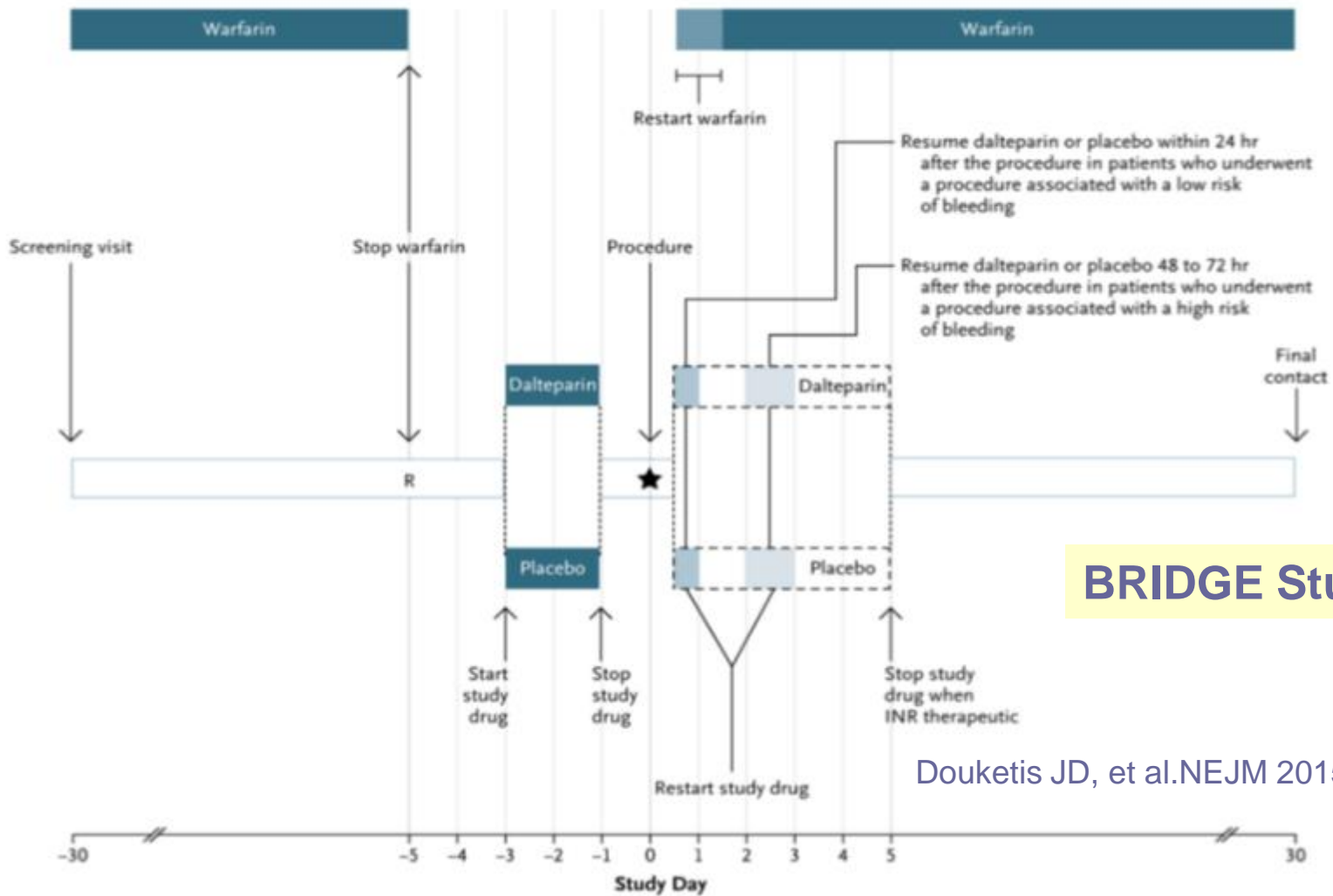
Data týkající se periprocedurálního “přemostění” pomocí LMWH



Bridge study

- 1884 pts, elektivní výkon (44%GI, srdeční nebo hrudní 17,2%, ortopedický 9,2%)
- randomizace: 950 bez přemostění, 934 LMWH (100 IU/kg hmotnosti)
- Primární účinnostní endpoint: výskyt tromboembolismu ve 30 dnech
- Primární bezpečnostní endpoint: 30 denní výskyt většího krvácení (očekávaný 1%)





BRIDGE Study design

Douketis JD, et al. NEJM 2015; 373(9): 823–833.

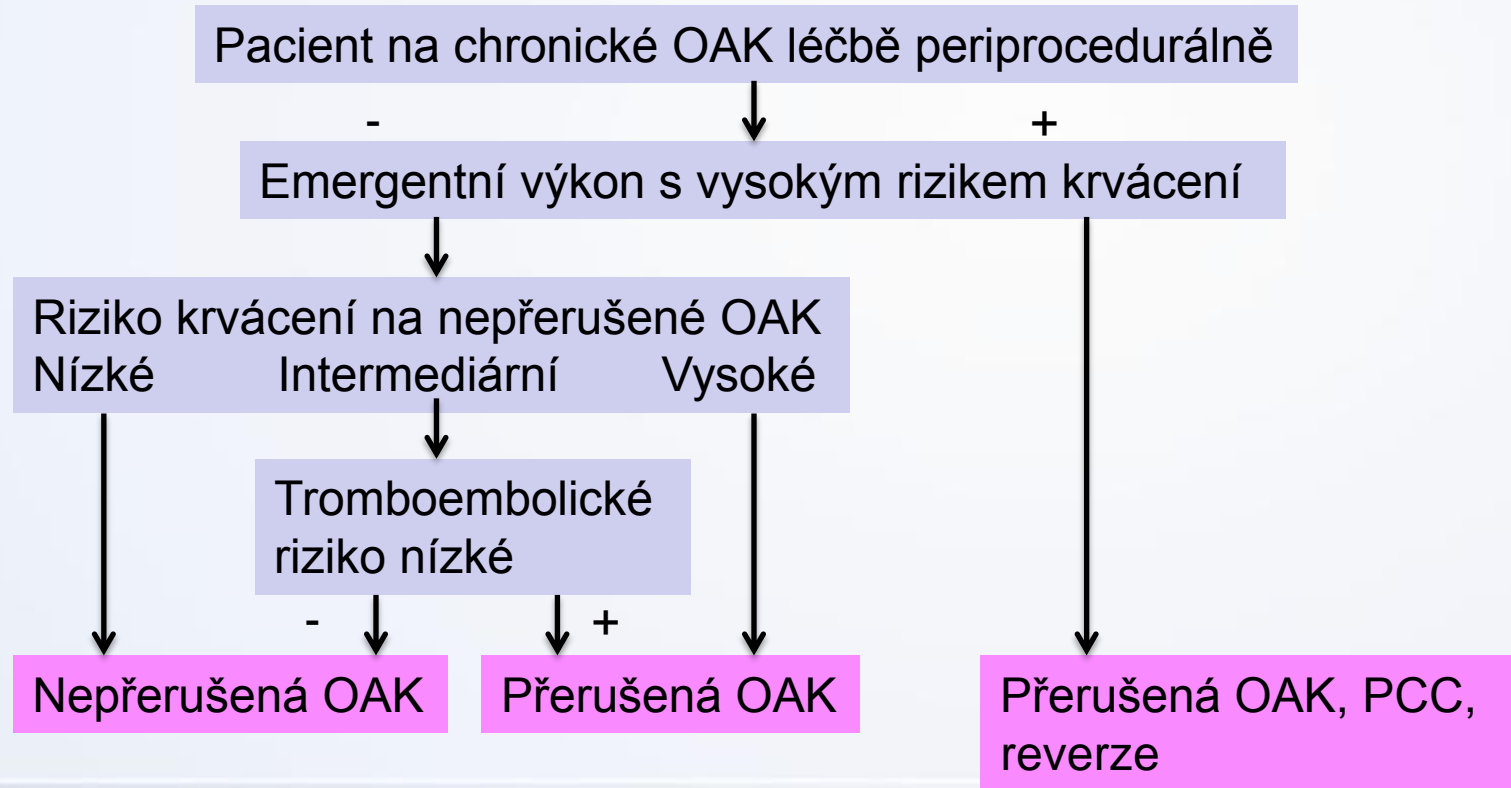


BRIDGE Study Outcomes

Outcome	No Bridging (N = 918) number of patients (percent)	Bridging (N = 895) number of patients (percent)	P Value
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 [†]

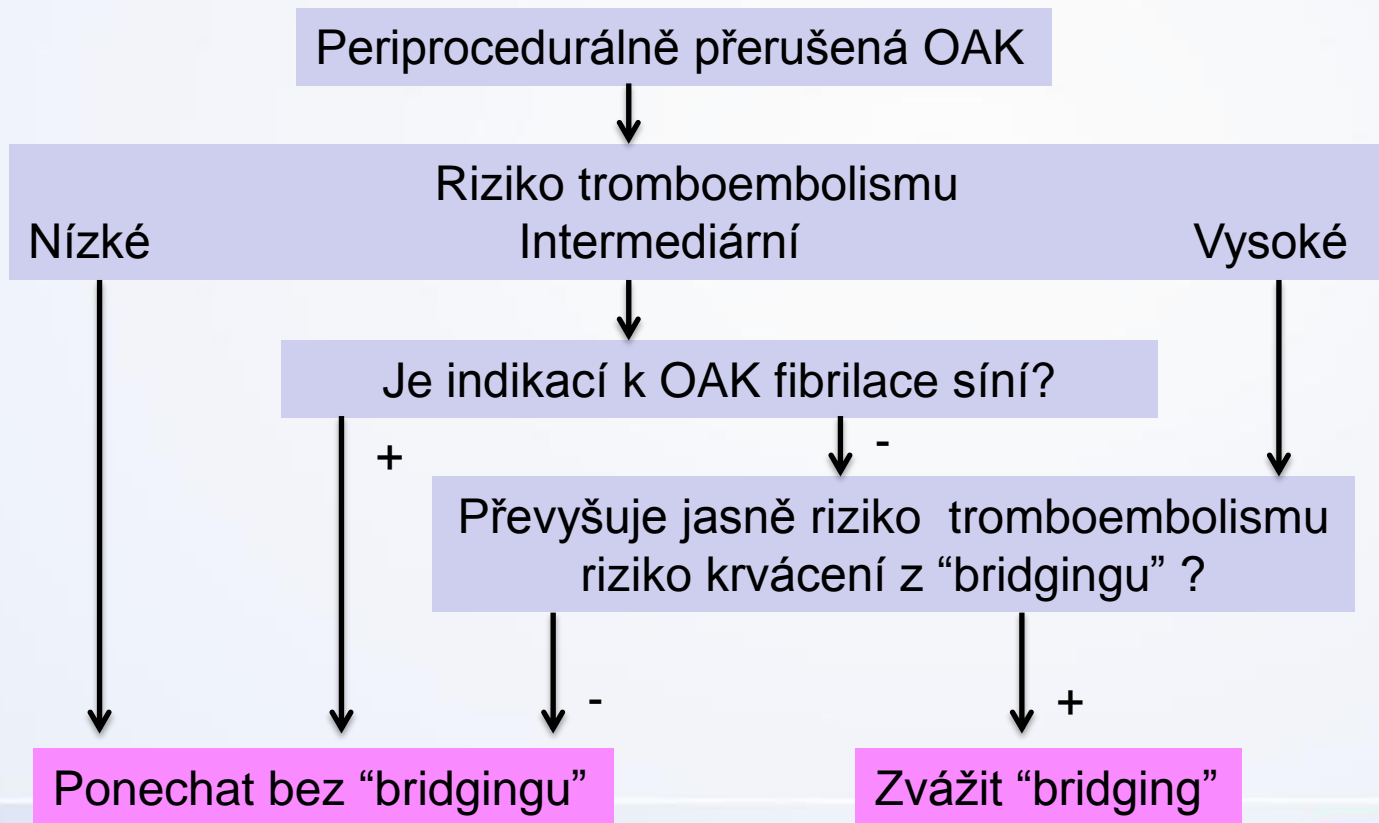
Douketis JD, et al. NEJM 2015; 373(9): 823–833

Rozhodnutí o přerušení OAK léčby



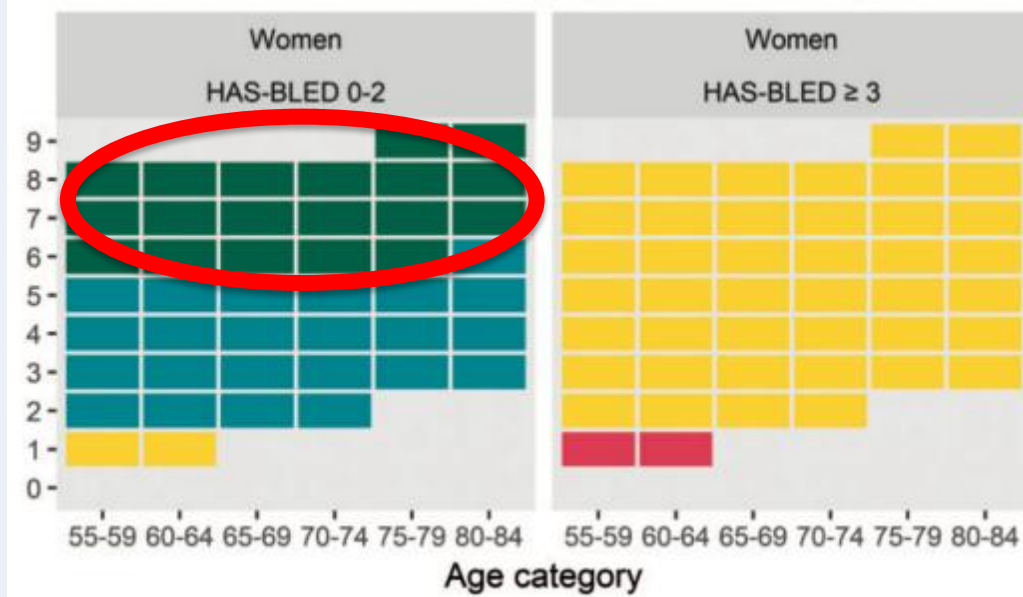
Podle Rechenmacher, S.J. et al.
JACC 2015; 66(12):1392–403.

Rozhodnutí o “přemostění” LMWH

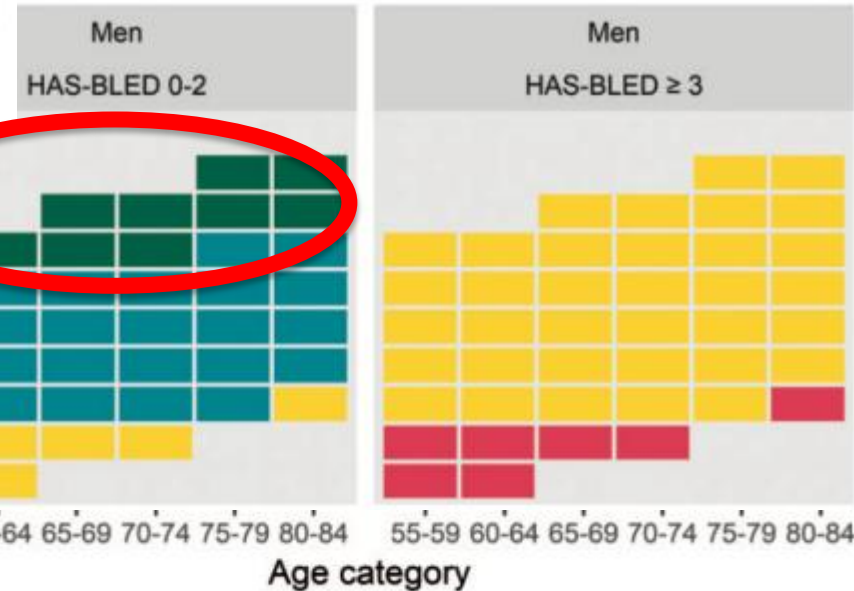


Podle Rechenmacher, S.J. et al.
JACC 2015; 66(12):1392–403.

Matrix přínosu “přemostění” dle simulačního modelu



CHA₂DS₂VASc Score



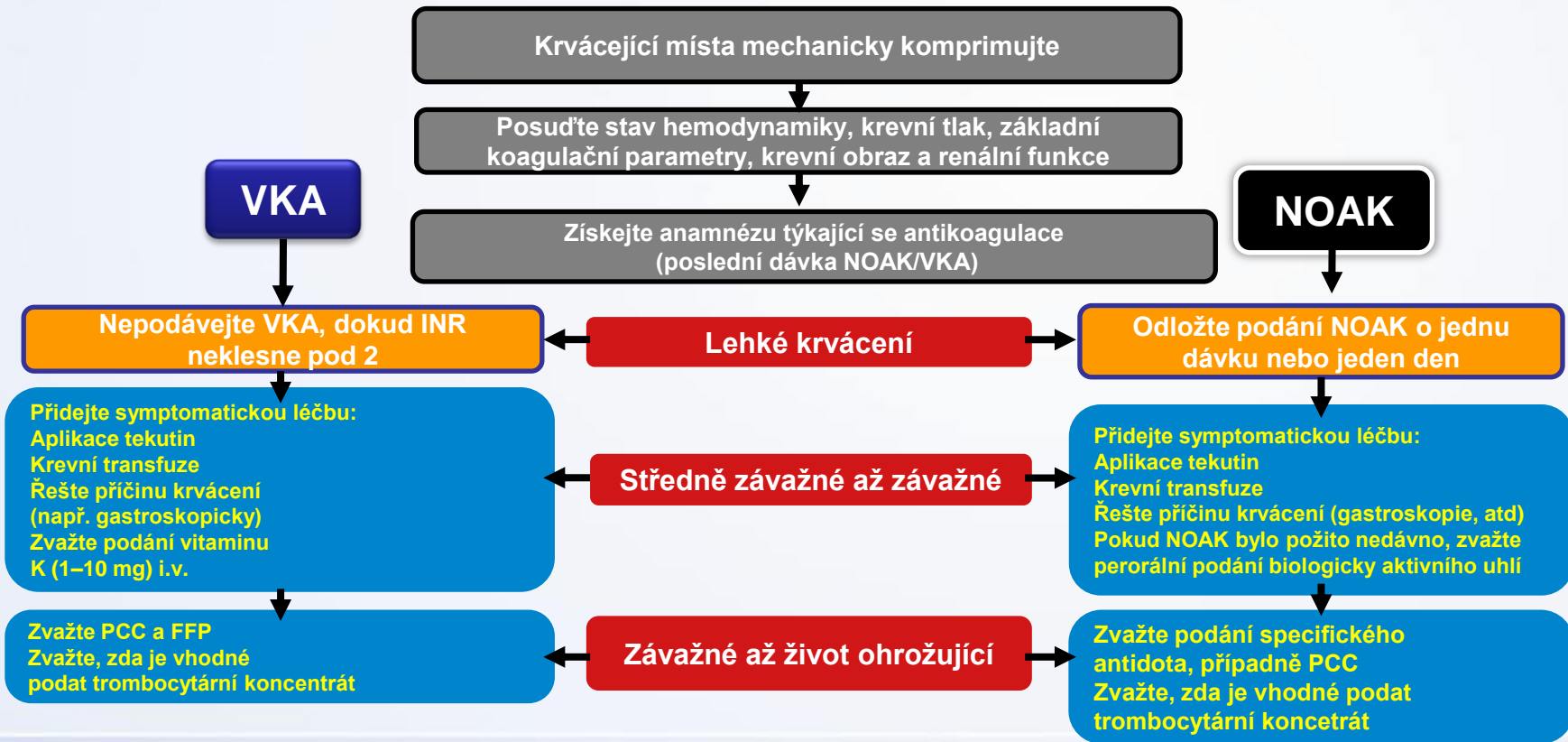
bridging significantly inferior

bridging superior

bridging inferior

bridging significantly superior

Management krvácení při léčbě VKA a NOAK



Závěry

- Strategie periprocedurální antikoagulační léčby se liší podle typu výkonu a rizika krvácení - přerušení léčby je spojeno s minimálním výskytem komplikací
- Většinu výkonů v kardiologii lze provést dokonce bez přerušení antikoagulační léčby
- Periprocedurální přemostění LMWH je vhodné jen u nejrizikovějších nemocných z hlediska tromboembolismu
- Léčba periprocedurálního krvácení se liší podle závažnosti a typu antikoagulancia



Děkuji za Vaši pozornost..

