

Vedení léčby pacientů na chronické antikoagulační terapii (AK) **před a po výkonech** v běžné klinické praxi

Pacient s **ICHS** a **Fibrilaci síní (FS)**
podstupující **revaskularizaci (PCI/CABG)**
(non-CABG operace)

Zuzana Motovská

III. interní – kardiologická klinika 3. LFUK a FNKV, Praha

Epidemiologie

FS a ICHS se často vyskytují současně

výskyt obou je významně vázán na věk + rizikové faktory nemocí
se překrývají

Evropa + USA

- 20 milionů pp s FiS (1-2% populace)^{1,2}
- 16 mil s indikací k AK tp (80%)^{1,2}
- 4.8 mil má současně ICHS (20%-45%)^{1,2}
- **1- 2 mil indikace k revaskularizaci (20%-25%)**^{3,4}

1. The AFFIRM Investigators. *Am Heart J* 2002;143:991–1001;
2. Carpodanno D *et al*, *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:113–124;
3. KraleV S *et al*, *PLoS One* 2011;6:e24964;
4. Bahit MC *et al*, *Int J Cardiol* 2013;170:215–220
5. Gibson *et al*. AHA 2016

Pacient s FS na chronické AK tp před SKG/PCI

- Pacient na chronické léčbě **Warfarinem**
- Pacient na chronické léčbě **NOAC**
(**Dabi/Rivarox/Apix/Edox**)

Pacient s FS na chronické AK tp

“Načasování” SKG/PCI

Plánovaný výkon,

- PCI bez přerušení Warfarinu je preferovaným postupem.

Důvodem je zabránění nutnosti přemostující tp, která může být příčinou krvácivých a ischemických komplikací.

“Percutaneous coronary intervention may be a delicate process under full VKA anticoagulation or NOAC.”

Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of **non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation**

Interventions not necessarily requiring discontinuation of anticoagulation	Interventions with minor bleeding risk	Interventions with major bleeding risk
Dental intervention Extraction Incision of abscess	Endoscopy with biopsy Prostate or bladder biopsy	Catheter ablation of simple left-sided SVT (e.g. WPW)
Endoscopy without surgery	<u>Angiography</u>	Spinal or epidural anaesthesia; lumbar diagnostic puncture
Cataract or glaucoma intervention	Electrophysiological study or catheter ablation for right-sided SVT	<u>Thoracic surgery</u> <u>Abdominal surgery</u> Major orthopedic surgery
Superficial surgery (abscess incision, small dermatologic excisions)	PM or ICD implantation (unless complex anatomical setting)	Liver biopsy TUR prostate resection Kidney biopsy

Last intake of drug before elective surgical intervention

	Dabigatran		Apixaban–edoxaban–rivaroxaban	
	No important bleeding risk and/or adequate local haemostasis possible: perform at trough level (i.e. ≥ 12 or 24 h after last intake)			
	Low risk	High risk	Low risk	High risk
CrCl ≥ 80 mL/min	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 50–80 mL/min	≥ 36 h	≥ 72 h	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 30–50 mL/min ^a	≥ 48 h	≥ 96 h	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 15–30 mL/min ^a	Not indicated	Not indicated	≥ 36 h	≥ 48 h
CrCl < 15 mL/min		No official indication for use		
There is no need for bridging with LMWH/UFH				

Heidbuchel et al. Updated EHRA Practical Guide. Europace 2015

Pacient s FS na chronické AK tp

“Načasování” SKG/PCI

Primární PCI strategie (STEMI, NSTEMI s vysokým rizikem)

- Chronická AK terapie **nemá vliv** na načasování procedury

NSTE ACS

Recommendations	Class ^a	Level ^b
An early invasive coronary angiography (within 24 h) should be considered in moderate- to high-risk patients, ^d irrespective of OAC exposure, to expedite treatment allocation (medical vs. PCI vs. CABG) and to determine the optimal antithrombotic regimen.	IIa	C
Uninterrupted therapeutic anticoagulation with VKA or NOACs should be considered during the periprocedural phase.	IIa	C
During PCI, additional parenteral anticoagulation is recommended, irrespective of the timing of the last dose of all NOACs and if INR is <2.5 in VKA-treated patients.	I	C

Peri-PCI

Přístup – radiální

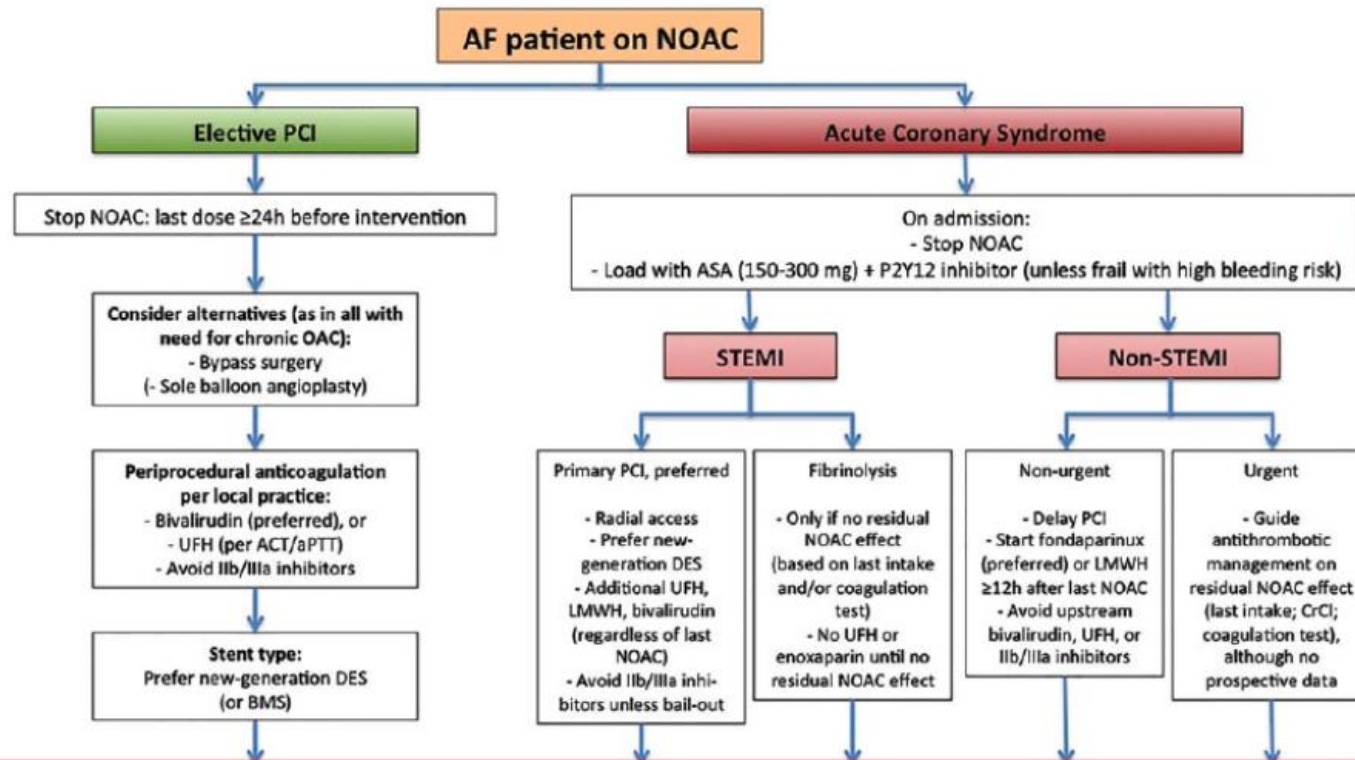
Protidestičkové léky

- Aspirin standardně. **P2Y12 bez předléčení**. Inhibitory GP IIb/IIIa pouze jako bail-out.

Parenterální AK

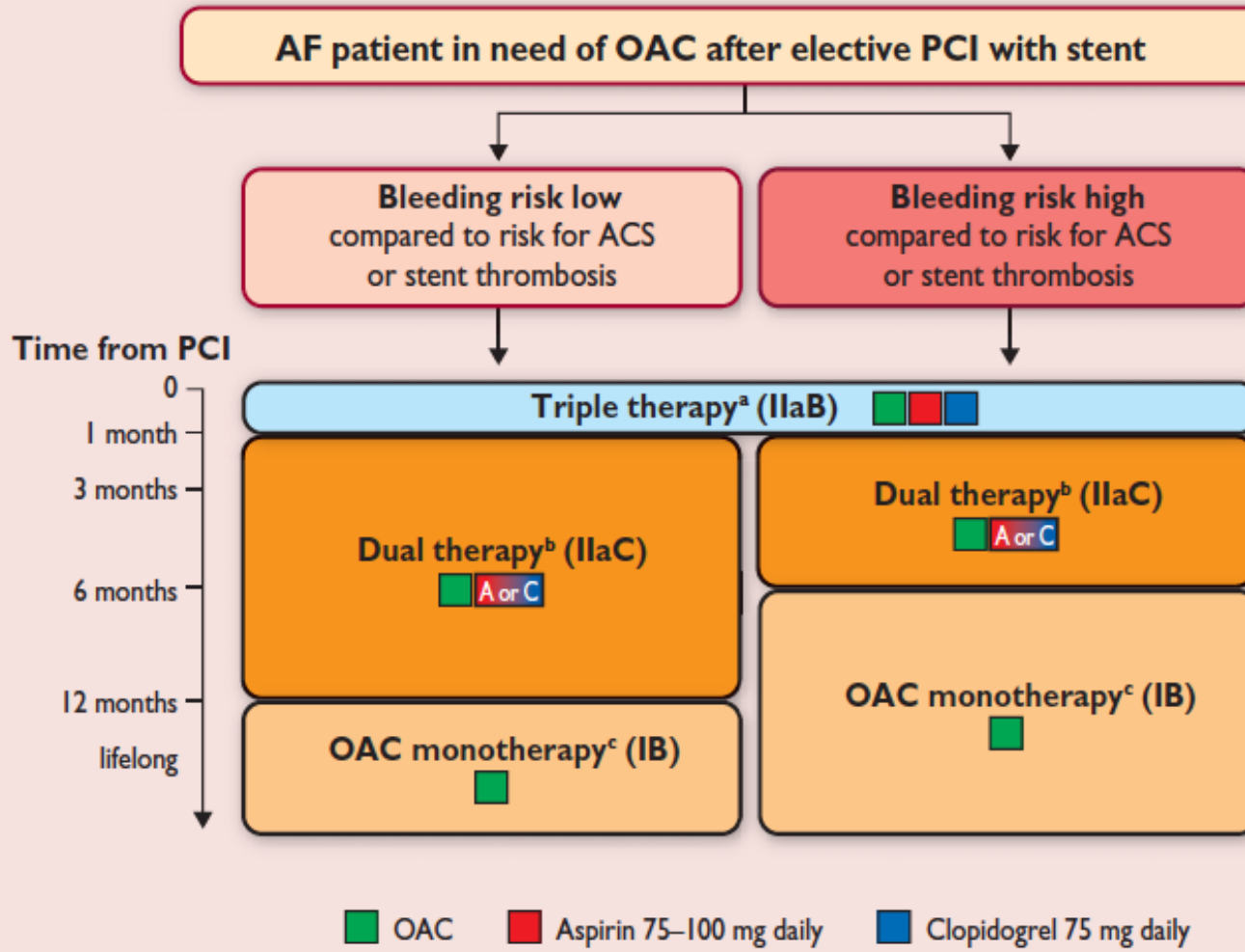
- Warfarin: **INR >2.5** → bez nutnosti parenterální antikoagulace.
- **NOAC** → bez ohledu na čas od poslední dávky léku nutná **parenterální antikoagulace** (Enox 0.5mg/kg; UFH 60j/kj); Enox je preferovaný při léčbě p.o. anti Xa (Rivarox/Apix/Edox) v rámci prevence cross-over.
- **Primární PCI strategie** → **vždy** (bez ohledu na typ a poslední dávku léku) periprocedurální **parenterální antikoagulace**.

Post- PCI



After discontinuation of parenteral anticoagulation, restart NOAC

PPI should be considered
Discharge with prespecified step-down plan (see Figure 7)

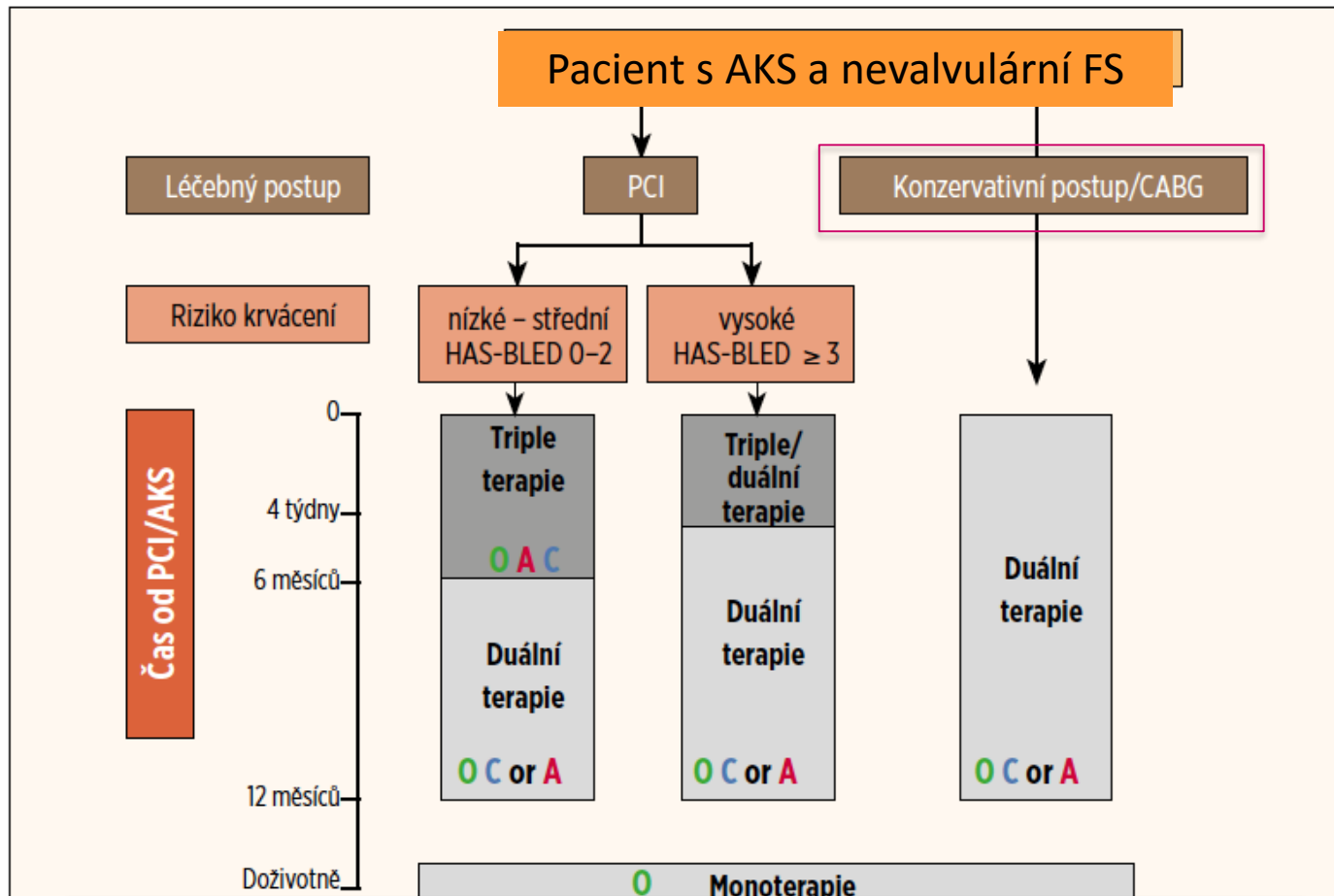


ACS = acute coronary syndrome; AF = atrial fibrillation; OAC = oral anticoagulation (using vitamin K antagonists or non-vitamin K antagonist oral anticoagulants); PCI = percutaneous coronary intervention.

^aDual therapy with OAC and aspirin or clopidogrel may be considered in selected patients.

^bOAC plus single antiplatelet.

^cDual therapy with OAC and an antiplatelet agent (aspirin or clopidogrel) may be considered in patients at high risk of coronary events.



of OAC should be carefully monitored with a target INR of 2.0–2.5 in patients treated with VKA (with the exception of individuals with mechanical prosthetic valves in the mitral position). In patients treated with NOACs, the lowest tested dose for stroke prevention should be applied.

Lowest tested dose

	Dabigatran (RE-LY) ^{318, 425}	Rivaroxaban (ROCKET-AF) ^{320, 426}	Apixaban (ARISTOTLE) ^{319, 427}	Edoxaban (ENGAGE AF-TIMI 48) ³²¹
Renal clearance	80%	35%	25%	50%
Number of patients	18 113	14 264	18 201	21 105
Dose	150 mg or 110 mg twice daily	20 mg once daily	5 mg twice daily	60 mg (or 30 mg) once daily
Exclusion criteria for CKD	CrCl <30 mL/min	CrCl <30 mL/min	Serum creatinine >2.5 mg/dL or CrCl <25 mL/min	CrCl <30 mL/min
Dose adjustment with CKD	None	15 mg once daily if CrCl 30–49 mL/min	2.5 mg twice daily if serum creatinine ≥1.5 mg/dL (133 µmol/L) plus age ≥80 years or weight ≤60 kg	30 mg (or 15 mg) once daily if CrCl <50 mL/min

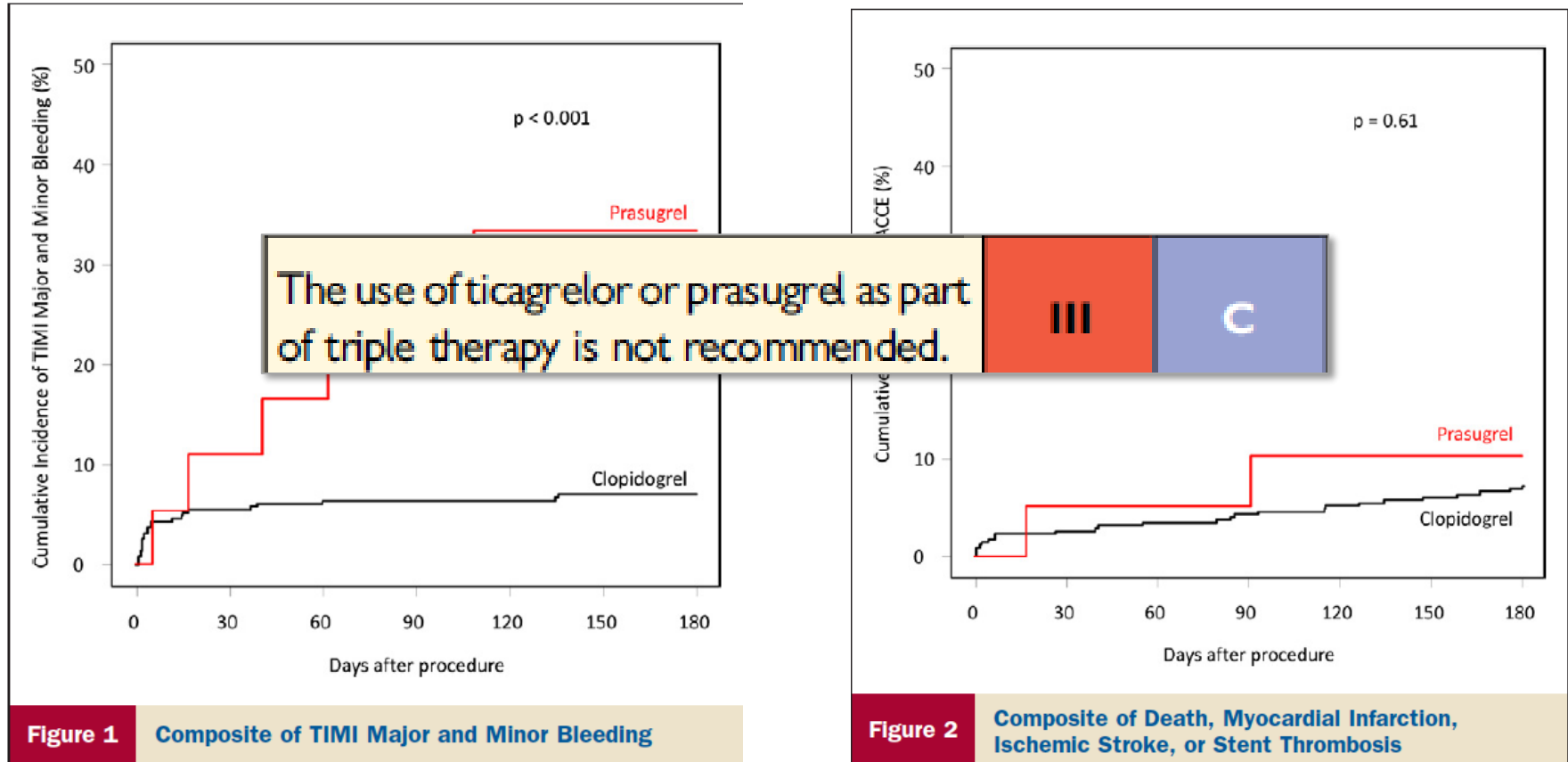
Dose reduction beyond the approved dosing tested in phase III trials **is not currently recommended**, and awaits assessment in ongoing controlled trials.

“Double” místo “Triple” antitrombotická léčba

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Following coronary stenting, <u>DAPT</u> including new P2Y ₁₂ inhibitors should be considered as an alternative to triple therapy for patients with NSTEMI-ACS and atrial fibrillation with a <u>CHA₂DS₂-VASc score of 1 (in males) or 2 (in females)</u> .	IIa	C
Dual therapy with <u>OAC</u> and <u>clopidogrel 75 mg/day</u> may be considered as an alternative to triple antithrombotic therapy in selected patients (<u>HAS-BLED ≥ 3</u> and <u>low risk of stent thrombosis</u>).	IIb	B

Triple Therapy With Aspirin, Prasugrel, and Vitamin K Antagonists in Patients With Drug-Eluting Stent Implantation and an Indication for Oral Anticoagulation

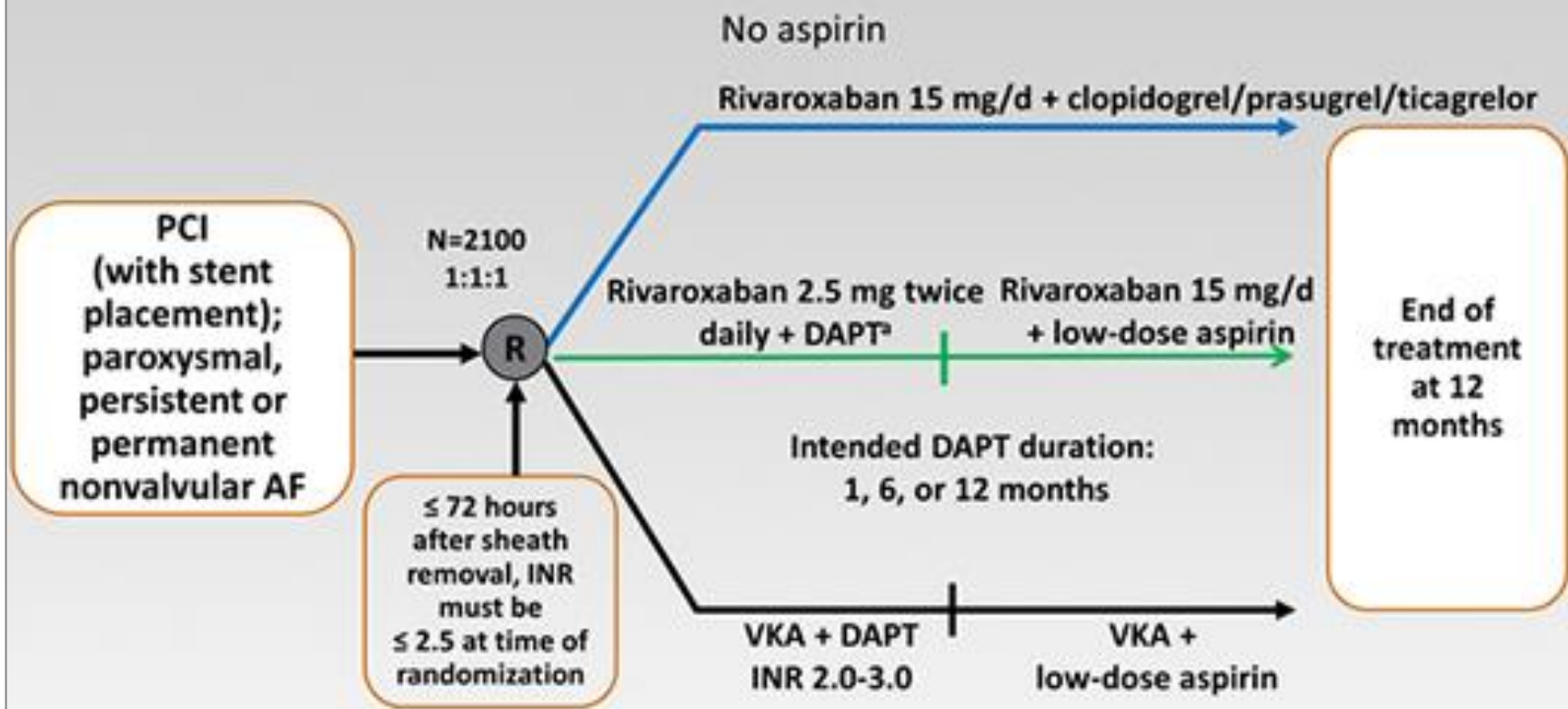
N = 377



TIMI major and minor **bleeding** occurred significantly more often in the **prasugrel** compared with the clopidogrel group 28.6% vs. 6.7%; **HR: 4.6, 95% CI: 1.9 to 11.4, $p < 0.001$** .

There was no significant difference regarding the combined ischemic secondary endpoint.

PIONEER AF-PCI

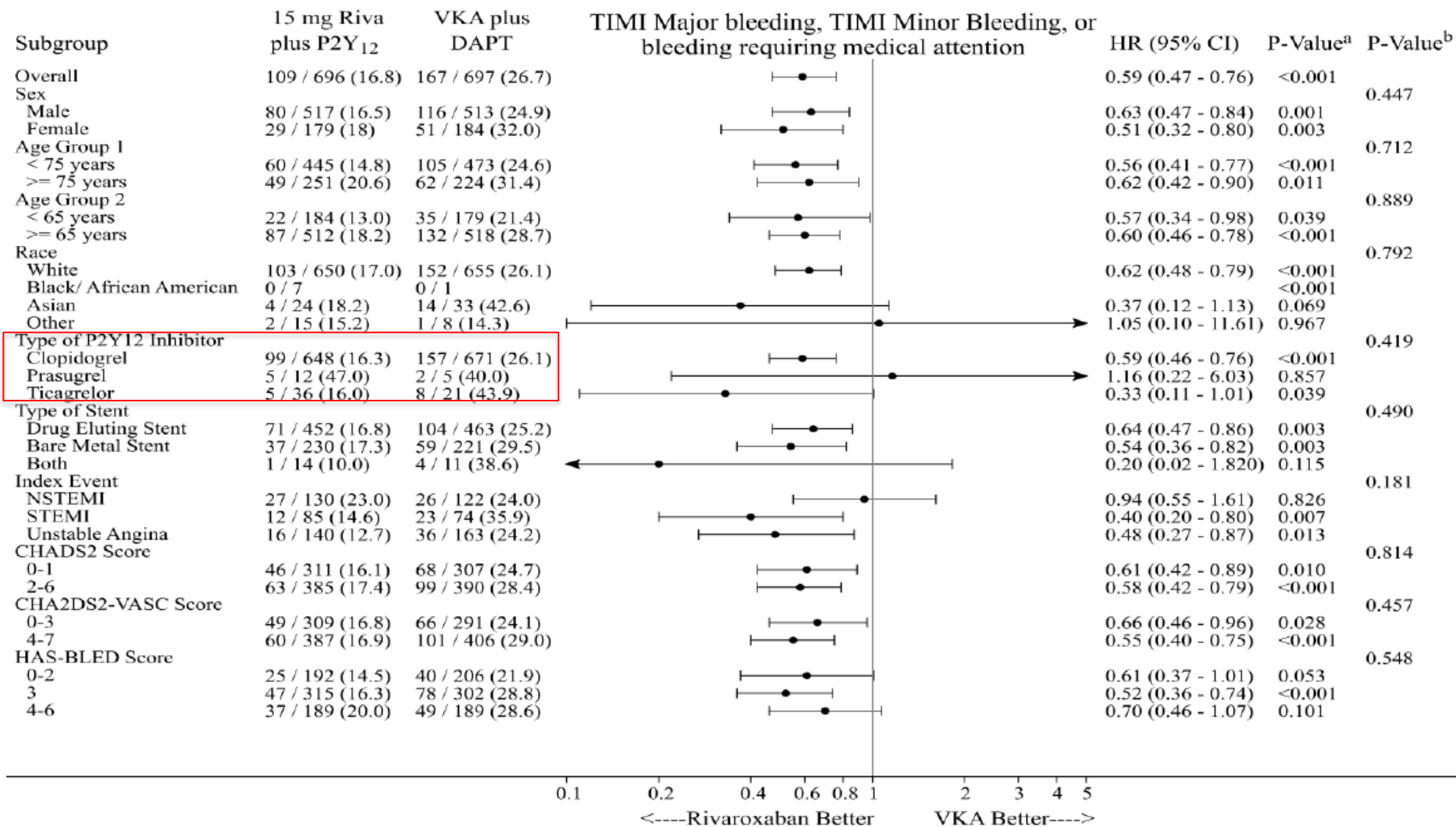


Primary outcome measures: clinically significant bleeding (composite of TIMI major, minor bleeding, and bleeding) requiring medical attention.

Secondary outcome measures: composite of CV death, MI, and stroke

a. DAPT = low-dose aspirin + clopidogrel, prasugrel, or ticagrelor

PIONEER AF-PCI trial



V celé studii v rámci kombinované léčby **PRASUGREL u 17 pacientů, Ticagrelor u 57 pacientů**

CABG (Non-CABG)

- U pacient s FS na chronické AK tp indikovaný k CABG
 - elektivní výkon
 - urgentní výkon

Warfarin

Interruption of VKA prior to CABG is recommended in **non-emergent** cases.

In **emergency surgery**, a combination of **PCC concentrate** (25 IU/kg) and **oral vitamin K** (1-2mg orally) is required to obtain fast and sustained restoration of haemostasis.

2.1. In patients who require temporary **interruption of a VKA before surgery**, we recommend stopping VKAs approximately **5 days** before surgery *instead of* stopping VKAs a shorter time before surgery (Grade 1C).

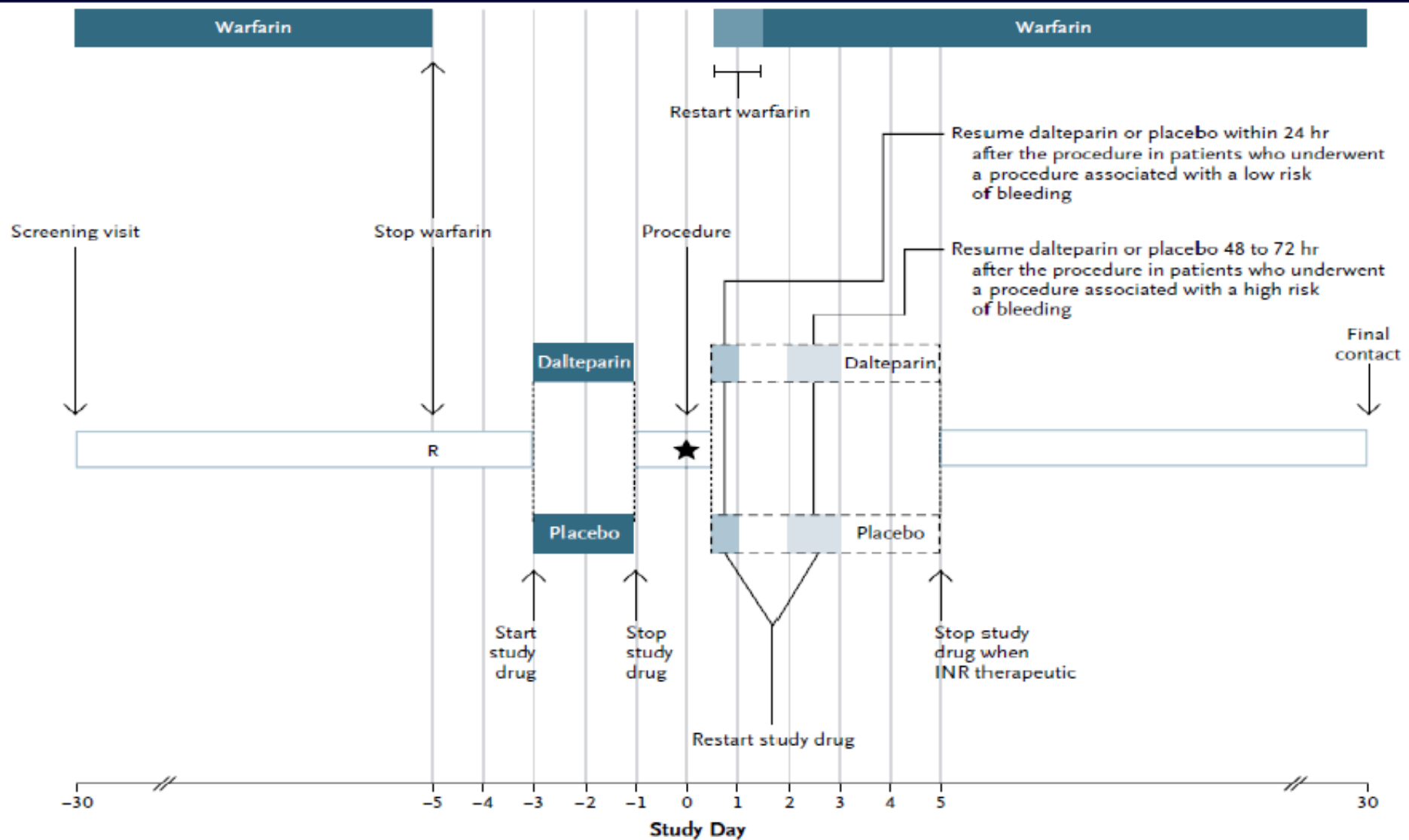
2.4. In patients with a mechanical heart valve, **atrial fibrillation**, or VTE at **high risk for thromboembolism**, we suggest **bridging anticoagulation** *instead of* no bridging during interruption of VKA therapy (Grade 2C).

Přemostující AK tp u léčených Warfarinem

4.2. In patients who are receiving bridging anti-coagulation with therapeutic-dose IV UFH, we suggest stopping UFH 4 to 6 h before surgery *instead of* closer to surgery (Grade 2C).

4.3. In patients who are receiving bridging anti-coagulation with therapeutic-dose SC LMWH, we suggest administering the last preoperative dose of LMWH approximately 24 h before surgery *instead of* 12 h before surgery (Grade 2C).

Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation



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†

* P value for noninferiority.
† P value for superiority.

Risk for thrombotic events without antithrombotic treatment

	Risk of athero-thrombotic events (ACS, PCI, CAD)	Risk of cardio-embolic events (AF, valves)
High	ACS or PCI with newer generation DES < 30 days ago	AF with $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 4$ Mechanical valves (mitral > aortic)
Moderate	ACS or PCI with newer generation DES 1-12 months ago	AF with $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ 2-3
Low	Stable CAD (>12 months after ACS or PCI with newer generation DES)	AF with $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ 0-1 (male) or 0-2 (female)

AK tp Warfarinem po CABG

4.4. In patients who are receiving bridging anti-coagulation with therapeutic-dose SC LMWH and are undergoing high-bleeding-risk surgery, we suggest resuming therapeutic-dose LMWH 48 to 72 h after surgery *instead of* resuming LMWH within 24 h after surgery (Grade 2C).

Last intake of drug before elective surgical intervention

	Dabigatran		Apixaban–edoxaban–rivaroxaban	
No important bleeding risk and/or adequate local haemostasis possible: perform at trough level (i.e. ≥ 12 or 24 h after last intake)				
	Low risk	High risk	Low risk	High risk
CrCl ≥ 80 mL/min	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 50–80 mL/min	≥ 36 h	≥ 72 h	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 30–50 mL/min ^a	≥ 48 h	≥ 96 h	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 15–30 mL/min ^a	Not indicated	Not indicated	≥ 36 h	≥ 48 h
CrCl < 15 mL/min		No official indication for use		

There is no need for bridging with LMWH/UFH

Heidbuchel et al. Updated EHRA Practical Guide. Europace 2015

Znovunasazení NOAC po CABG

- For procedures associated with **immobilization**, it is considered appropriate to initiate a **reduced venous thromboprophylactic** (e.g. 0.5 mg/kg/day of enoxaparin) or **intermediate dose** of LMWHs (e.g. 1 mg/kg/day of enoxaparin) **6–8 h after surgery** if adequate haemostasis has been achieved.
- **Full therapeutic anticoagulation** by restarting NOACs is deferred **48–72 h after** the invasive procedure.

Antitrombotická léčba u pacienta s **FS** po **CABG** pro **AKS**

In ACS patients with an established indication for OAC,
the antiplatelet agent (commonly aspirin) and **then
anticoagulation** should be resumed after CABG as soon as the
bleeding is controlled, **while triple therapy should be avoided.**

Aspirin is recommended 6–24 h
post-CABG in the absence of ongoing
bleeding events.

I

Závěr

- **Kombinovaná antitrombotická léčba** – je jedním z nejobtížnějších farmakoterapeutických problémů:
 - Indikovaná u **pacientů** s vysokým **rizikem trombotickým**
 - Kombinovaná **léčba** spojena s **vysokým rizikem krvácení**.
- **Periintervenční a perioperační vedení** kombinované antitrombotické léčby :
 - je náročné a v případě **nesprávného postupu ovlivňuje prognózu nemocných**,
 - má se řídit doporučeními pro **individuálního pacienta**.

0 PIONEERS!

The Beginning of the End of Full-Dose Triple Therapy with Warfarin?

Deepak L. Bhatt,
MD, MPH

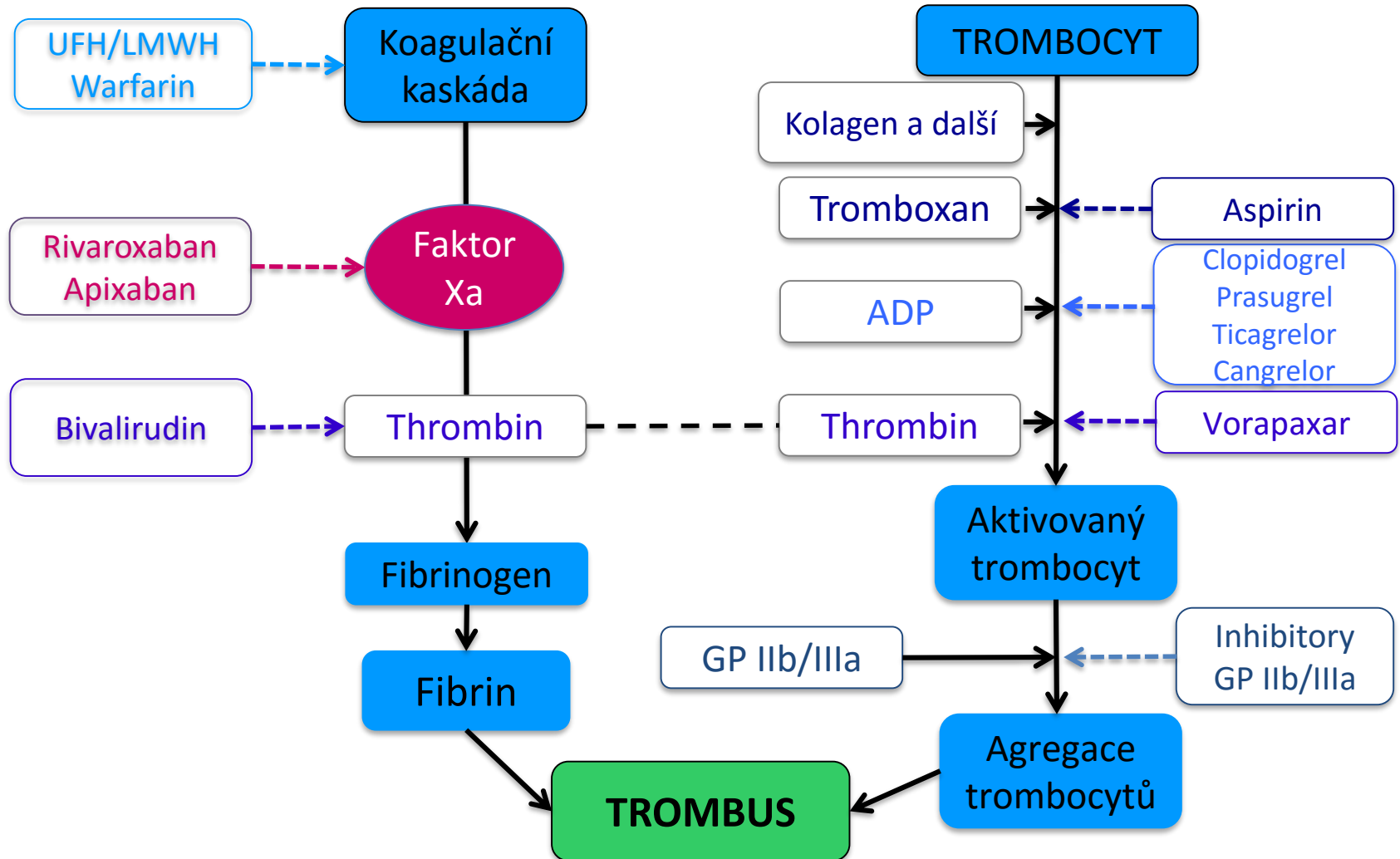
PIONEER was not powered for efficacy. In particular, patients at very high stroke risk were relatively few. Nevertheless, it is important to realize that the gold standard of aspirin, clopidogrel, and warfarin was never validated as such. This article may be one of those rare circumstances where the secondary post hoc analysis is more insightful than the primary prespecified analysis, having both greater statistical power and a more clinically rel-

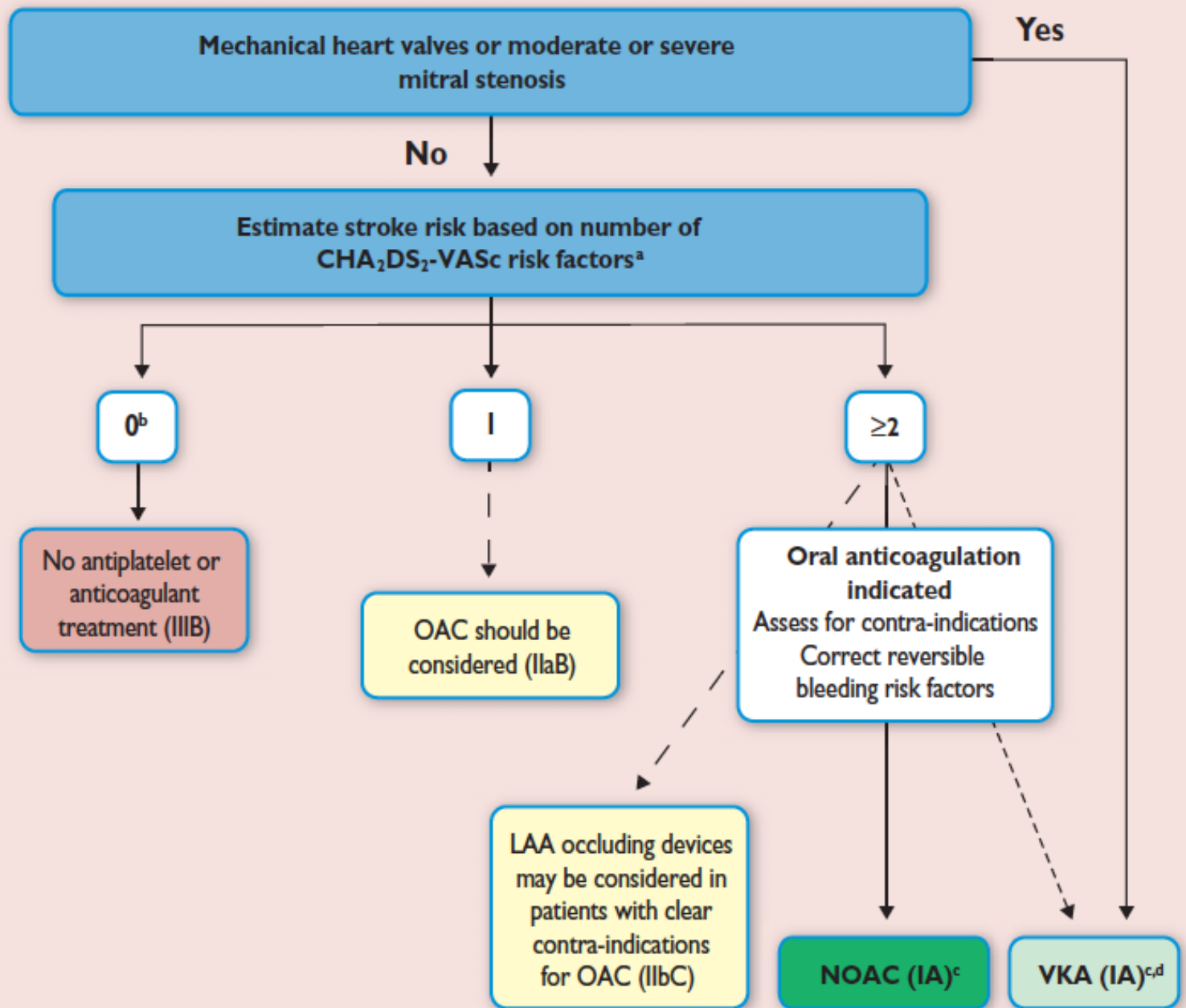
For the time being, in patients not in clinical trials, full-dose oral triple therapy with dual antiplatelet agents and full-dose anticoagulation should be avoided as a routine practice.

ANTITROMBOTICKÁ LÉČBA

ANTIKOAGULAČNÍ LÉKY

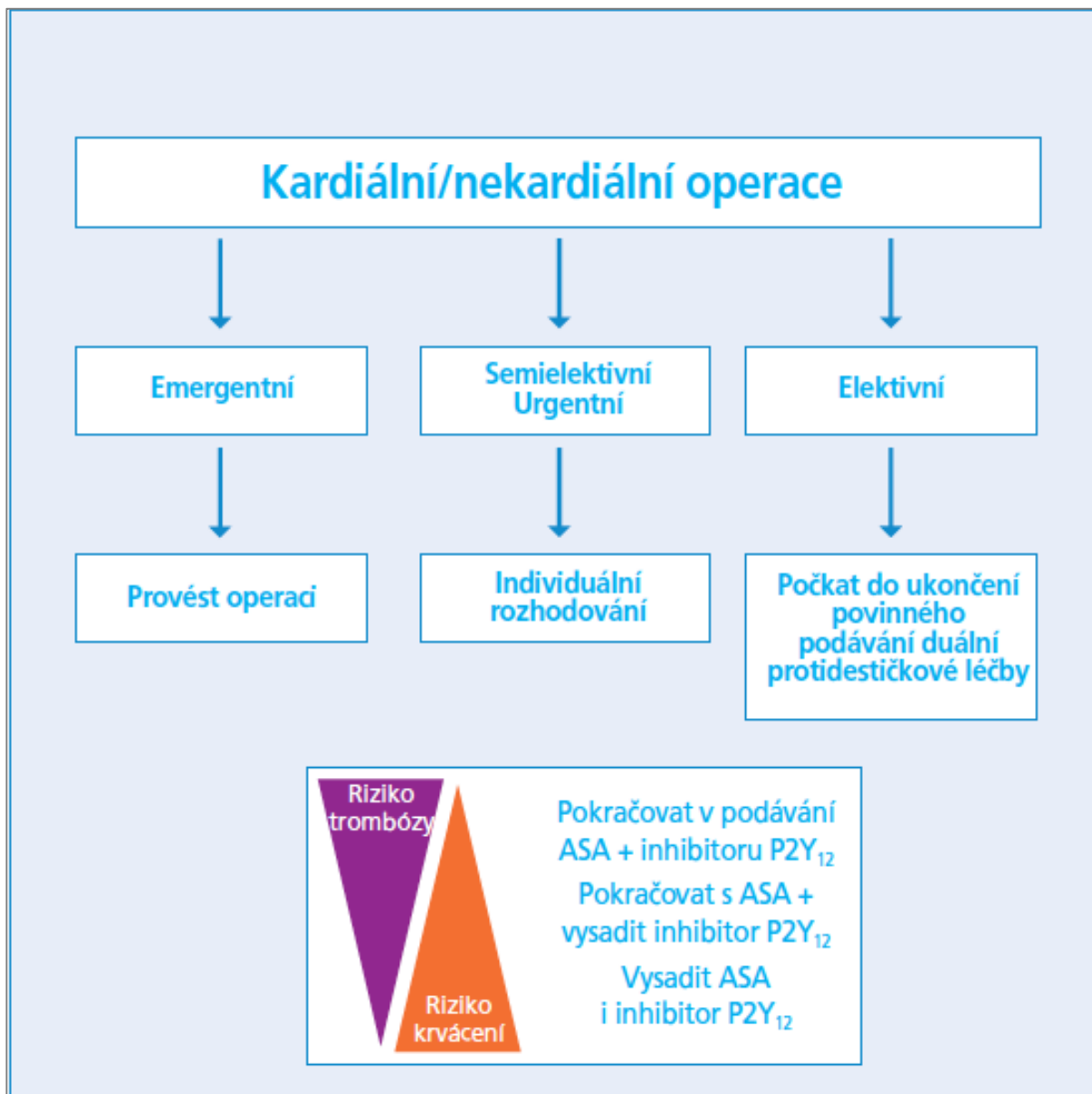
PROTIDESTIČKOVÉ LÉKY





DAPT U PACIENTŮ INDIKOVANÝCH K CABG PRO AKS

- ⇒ Začátek léčby aspirinem se při nepřítomnosti krvácení doporučuje 6–24 hodin po operaci (doporučení I-A)
- ⇒ Začátek léčby inhibítorem P2Y₁₂ co nejdříve bude považován za bezpečný vzhledem k riziku pooperačního krvácení.



Skóre pro výpočet tromboembolického rizika u pacientů s fibrilací síní

CHA2DS2-VASc Risk Score	
Chronické srdeční selhání nebo LVEF \leq 40 %	1
Hypertenze	1
Věk \geq 75	2
Diabetes mellitus	1
CMP / TIA / tromboembolická příhoda	2
Vaskulární nemoc	1
Věk 65–74	1
Ženské pohlaví	1

Pravděpodobnost výskytu trombu v levé síni u pacienta s FiS je \leq 0,3 % u těch s CHA2DS2 = 0; a $>$ 5 % u pacientů s CHA2DS2 \geq 2.

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Mechanismus účinku	Přímý inhibitor trombinu	Přímý inhibitor faktoru Xa	Přímý inhibitor faktoru Xa
Biologická dostupnost	6 %	60–80 %	50 %
Čas od užití po dosažení vrcholové plazmatické hladiny	3 hod.	3 hod.	3 hod.
Biologický poločas	12–17 hod.	5–13 hod.	9–14 hod.
Vylučování	80 % renální	2/3 hepatální, 1/3 renální	3/4 fekální, 1/4 renální
Dávka	150 mg 2× denně	20 mg 1× denně	5 mg 2× denně
Dávka při renální dysfunkci	110 mg 2× denně (při CrCl 30–49 ml/min.) Nedoporučen při CrCl < 30 ml/min.	15 mg 1× denně (při CrCl 15–49 ml/min.) Nedoporučen při CrCl < 15 ml/min.	2,5 mg 2× denně (při CrCl 15–30 ml/min.) Nedoporučen při CrCl < 15 ml/min.
Speciální vlastnosti	Střevní absorpce léku závisí na pH a je snížena u pacientů na inhibitech protonové pumpy. Zvýšené riziko krvácení při léčbě verapamil/amiodarone/chinidine/ketokonazol	Snížená účinnost při užití nalačno, proto nutno užívat po jídle.	



Vhodné testy k hodnocení antikoagulačního účinku NOACs INR nevhodné!!!

	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban
Vrcholová koncentrace v plazmě	2 h po podání	1–4 h po podání	2–4 h po podání
Minimální („through“) koncentrace v plazmě	12–24 h po podání	12–24 h po podání	16–24 h po podání
PT sec	Nevhodný	Nevhodný	Prodloužen: může indikovat zvýšené riziko krvácení, je nutná lokální kalibrace
INR	Nevhodný	Nevhodný	Nevhodný
aPTT sec	>2x ULN* při minimální koncentraci může ukazovat na vyšší riziko krvácení	Nevhodný	Nevhodný
dTT (dilutovaný trombinový čas, např. Hemoclot*)	V minimu: >200 µg/l: zvýšené riziko krvácení	Nevhodný	Nevhodný
Chromogenní metody stanovení anti-Xa (DiXal) s kalibrací	Nevhodné	Kvantitativní; nález porovnat s údaji v SPC apixabanu	Kvantitativní; nález porovnat s údaji v SPC rivaroxabanu
TT (trombinový čas) sec	Normální hodnoty = nulová koncentrace dabigatranu	Nevhodný	Nevhodný

*ULN – horní hranice normálních hodnot

ANNEXA-4 Dose Selection

Acute major bleeding \leq 18 hours of last dose of apixaban, edoxaban, rivaroxaban, or enoxaparin

Andexanet IV bolus and 2 hour infusion

Pts on apixaban or
>7 h from last rivaroxaban dose

Bolus 400 mg
+
Infusion 480 mg @ 4 mg/min

Pts on enoxaparin, edoxaban or
 \leq 7 h from last rivaroxaban dose

Bolus 800 mg
+
Infusion 960 mg @ 8 mg/min