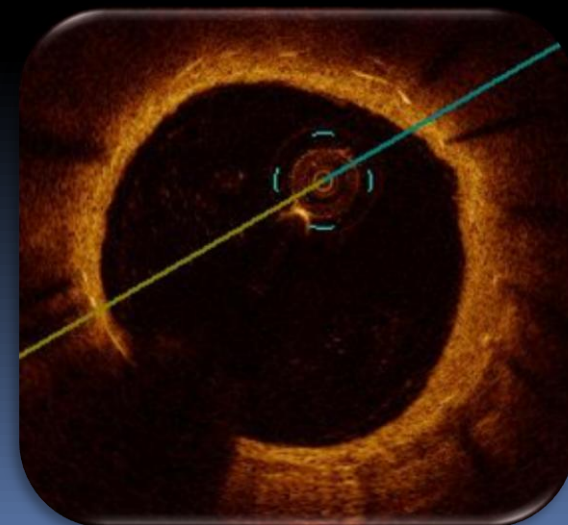


Bis J.

I. Interní kardiologická klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové

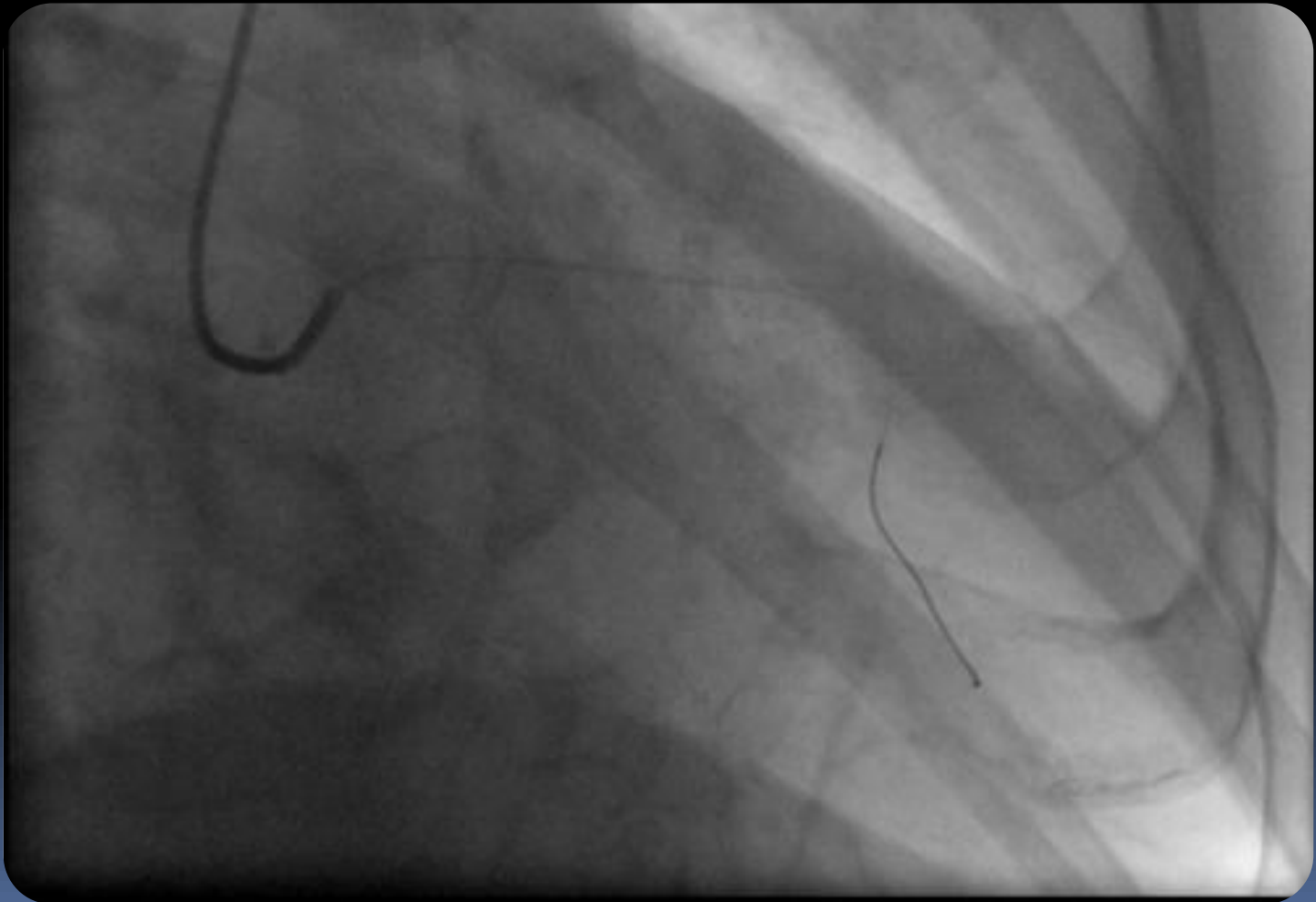
KRVÁCENÍ PO STENTU



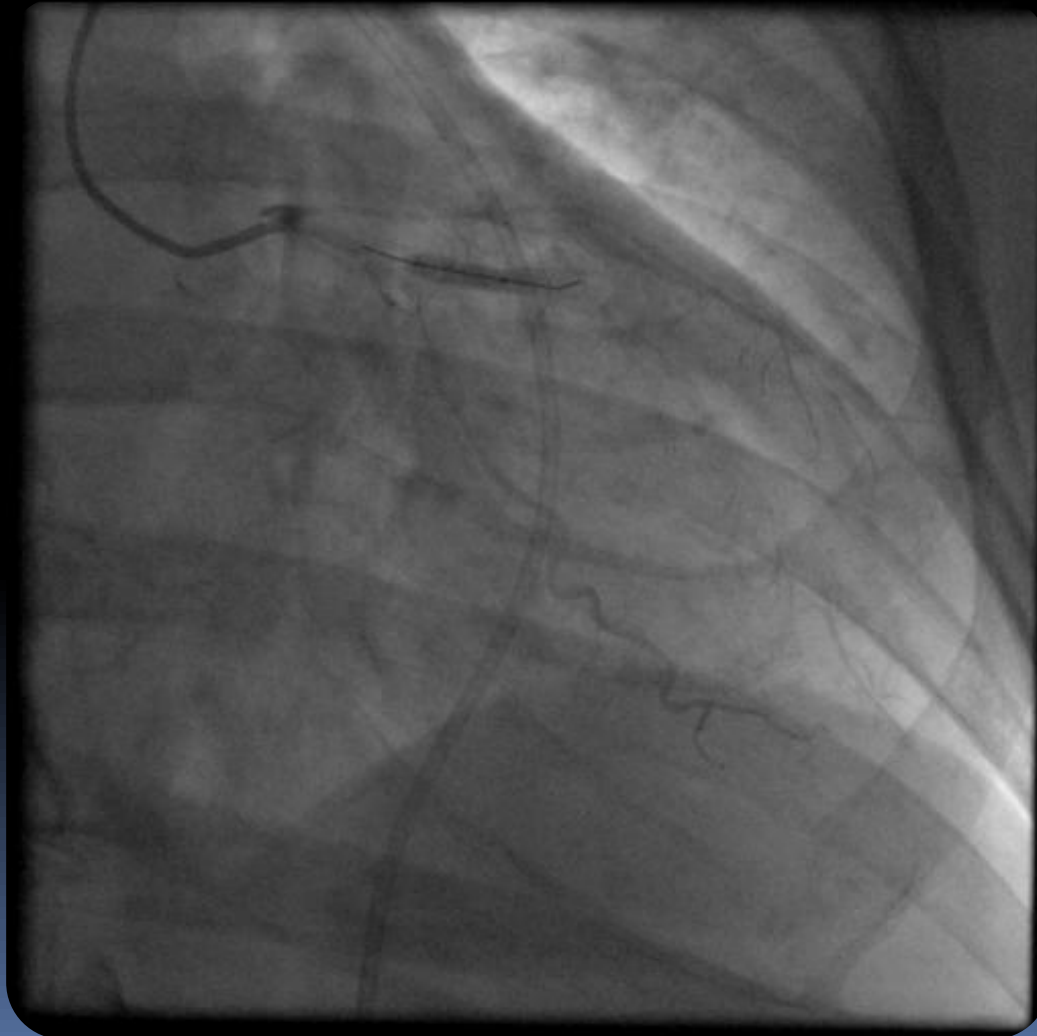
Krvácení po stentu

- Rozsah
 - závažné
 - nezávažné
 - klasifikace – TIMI, GUSTO, BARC
- Časová souvislost
 - akutní krvácení
 - pozdní
- Souvislost s výkonem
 - související
 - incidentální – bez souvislosti?
- Lokalizace
 - parenchymové – CNS – aneuerysma, nekorig. hypertenze, ischemie
 - hepar?
 - trubicové
 - GIT – peptický vřed, angiodysplázie, divertikulosa, haemorroidy
 - urologické – lithiasa, prostata, močový měchýř
 - svalové – ileopsoas, rectus abdominis, retroperitoneum
 - úrazy

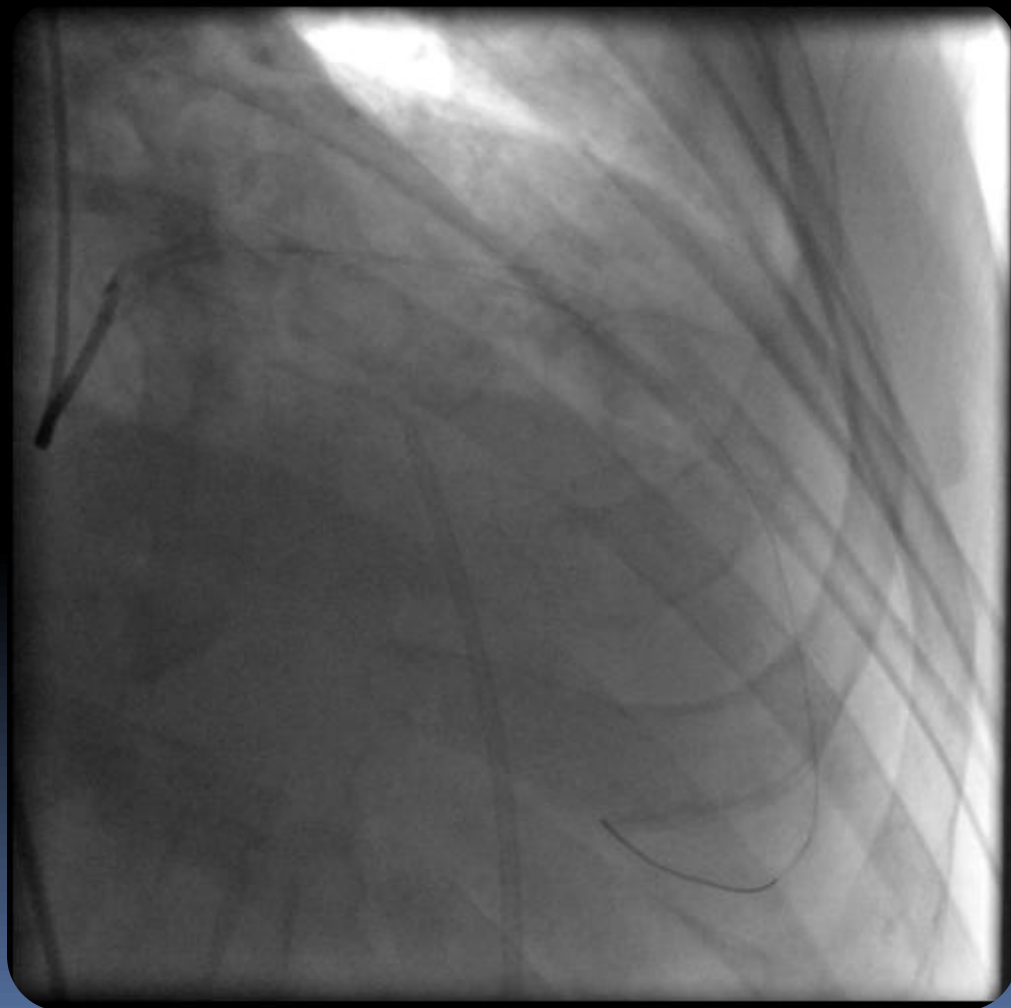
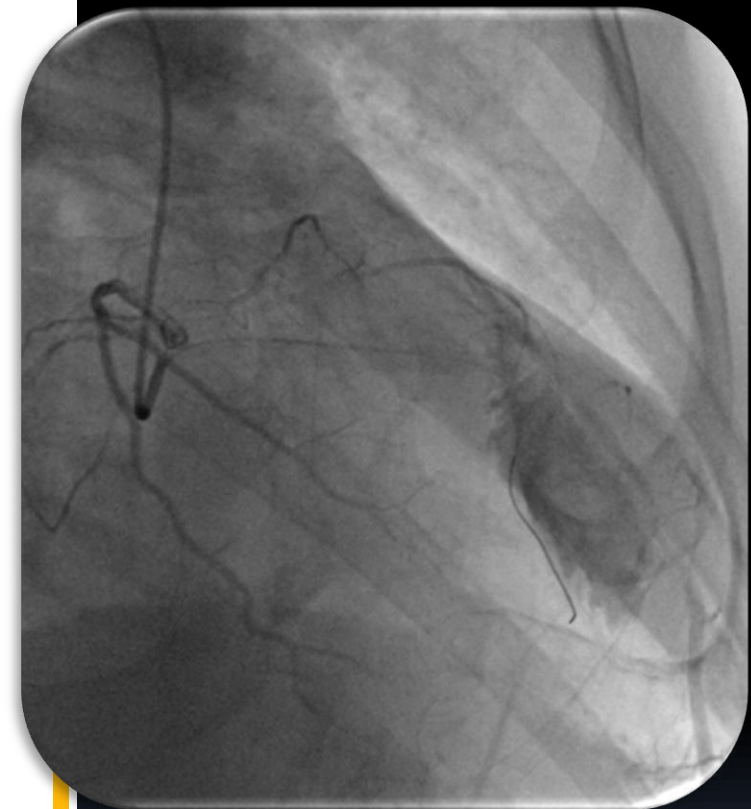
Akutní . . . katastrofické krváčení



Akutní . . . katastrofické krvácení



Akutní . . . katastrofické krvácení



Fate of Patients With Coronary Perforation Complicating Percutaneous Coronary Intervention (from the Euro Heart Survey Percutaneous Coronary Intervention Registry)

Timm Bauer, MD^{a,*}, Niklas Boeder, MD^a, Holger M. Nef, MD^a, Helge Möllmann, MD^b, Matthias Hochadel, PhD^c, Jean Marco, MD^d, Franz Weidinger, MD^e, Uwe Zeymer, MD^{c,f}, Anselm K. Gitt, MD^{c,f}, and Christian W. Hamm, MD^{a,b}

- 42 068 pacientů – n = 123, 0,3%
- věk \geq 75 let, ženy, komplexní postižení (CTO, kalcifikace, ak.uzávěry), komplexní intervence (rotablance 2,5%)
- 10% tamponáda
- 3,3% bypass
- nemocniční mortalita 7,3% (bez CP 1,5%, $p < 0,001$)

Coronary Artery Disease/Coronary Perforation in Euro Heart Survey PCI Registry

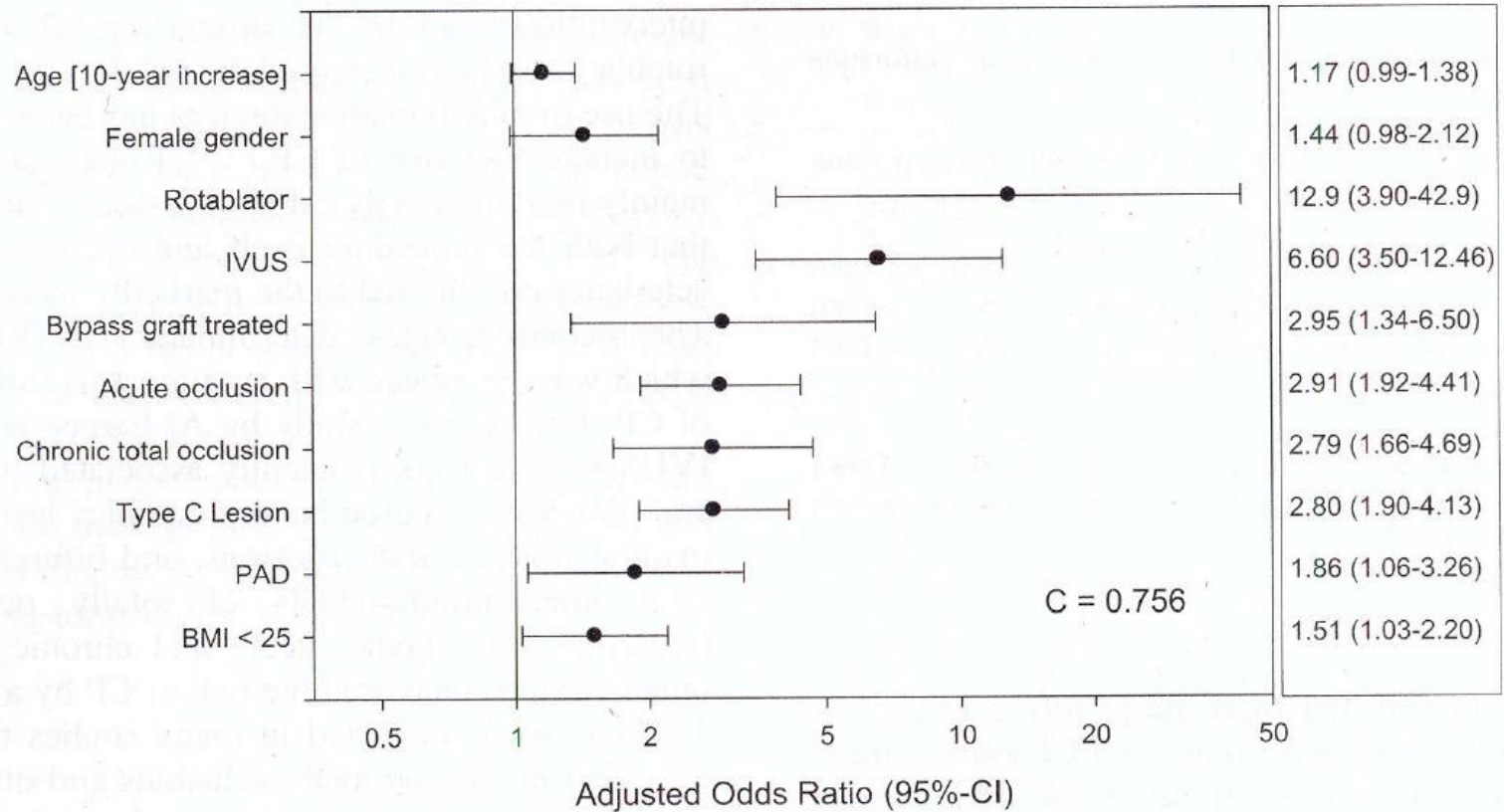


Figure 1. Independent determinants of coronary perforation.

Coronary Artery Disease/Coronary Perforation in Euro Heart Survey PCI Registry

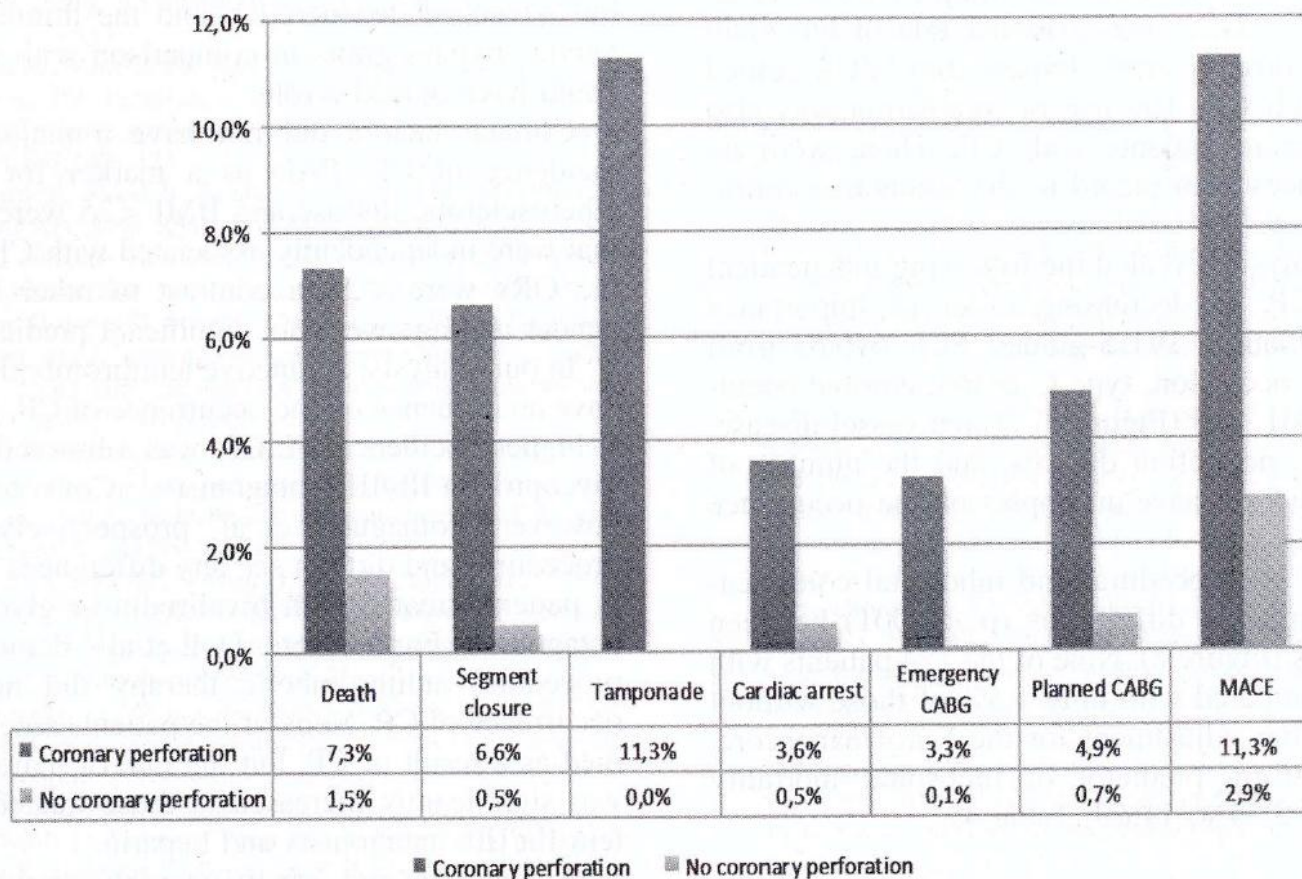


Figure 2. Inhospital events in patients with and without coronary perforation.

Krvácení v časové souvislosti s výkonem

- hematomy
 - retroperitoneální - potenciálně fatální komplikace!
 - brachiální
 - femorální
- souvisí dominantně s:
 - místem vpichu – lokální poměry
 - kalcifikace / mediokalcinoza
 - AS pláty
 - technikou punkce
 - správná
 - vysoká / nízká / laterální
 - technikou zavádění / odstranění sheatů

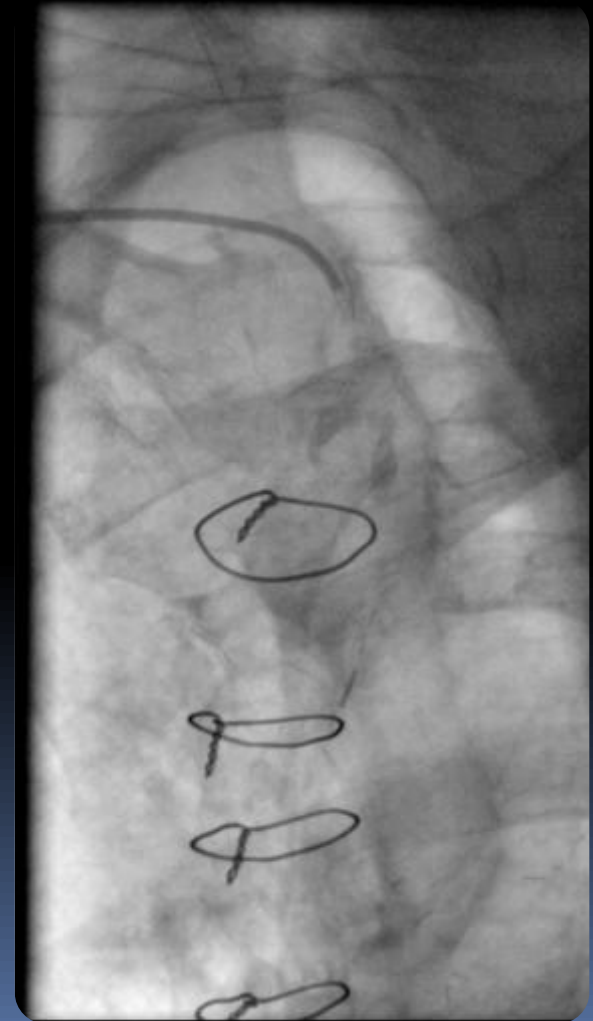
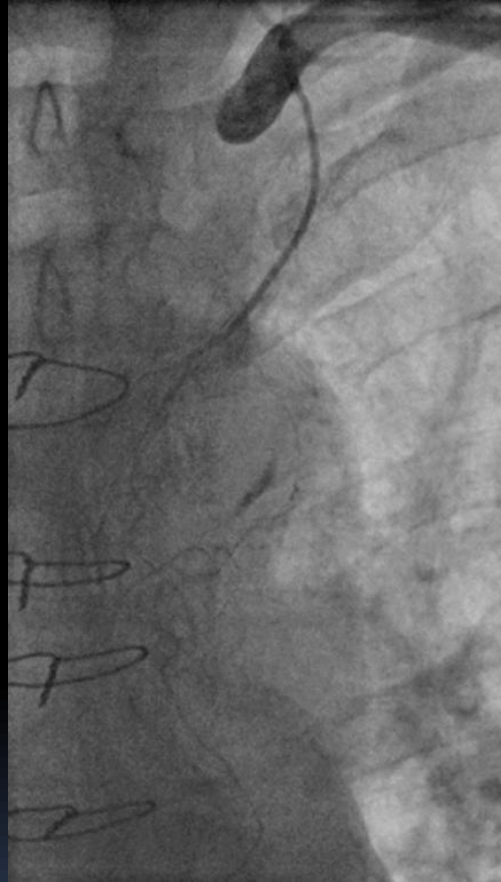
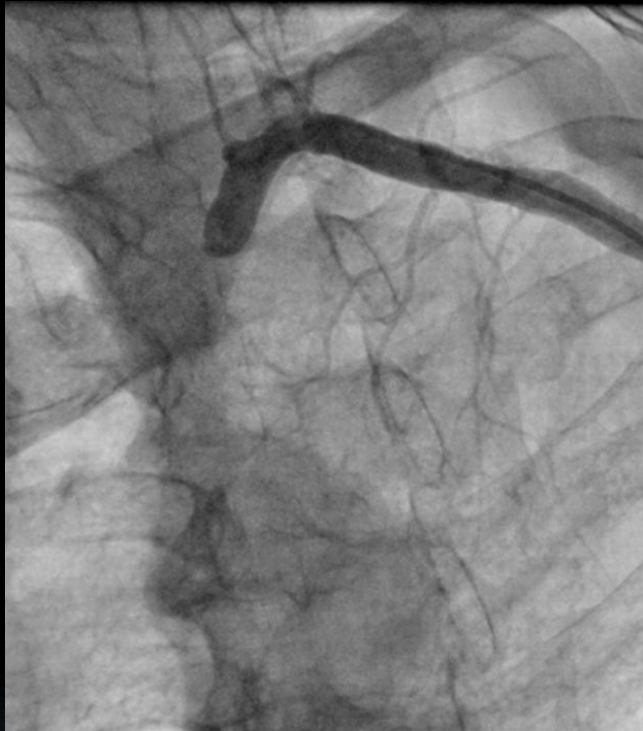
Pozdní krvácení po výkonu

- souvisí s farmakoterapeutickým postupem
 - DAPT
 - Tripple terapie
- souvisí s klinickým stavem pacienta
 - přidružené komorbidity
 - locus minoris

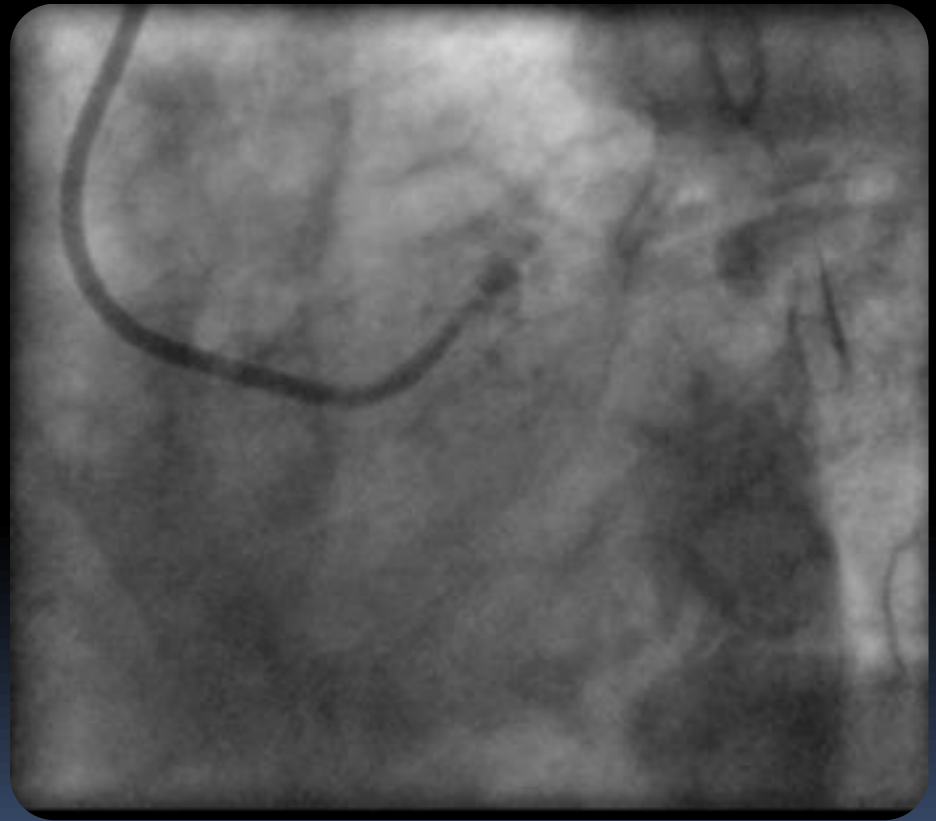
Kazuistika

- muž 68 let
- hypertenze
- AS general
 - okluze obou ilických tepen
 - významné stenozy viscerálních tepen
- HLP
- hmotnost 60 kg / 175 cm
- CHRI – CKD G₃ – (CKD EPI 50.6 mL/min/1.73m²), kreatinin 125 umol/l
- ICHS
 - AP CCS III (50-100 metrů)
 - LIMA-RIA (uzavřena), AKB Ao-RMS (uzavřeny) 2002
- 2011 – kolorektální Ca – operace, chemo terapie - dispenzarizace

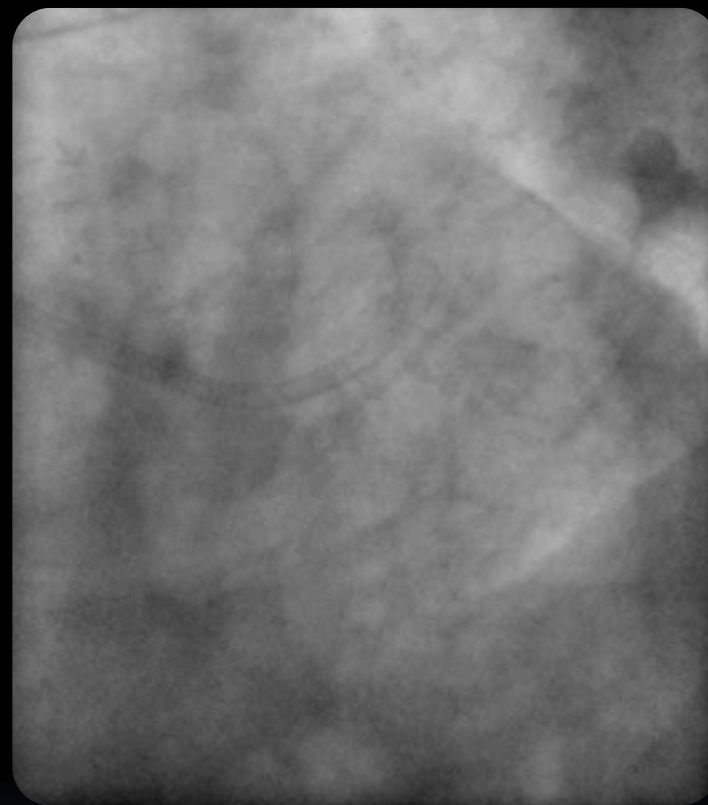
Uzávěr a. subkl. l. sin.



AP III.



PCI kmene



LMCA-RIA
Orsiro 3,5/18mm

RCx
Orsiro 2,5/9 mm
Orsiro 2,75/18mm

propuštěn – ASA 100 mg + Brillique 2x1

... po 30 dnech

- Haemorrhagický šok – melena, enterorhagie
 - volumexpanze, somatostatin, erymasy, dicynone
 - vysazení! duální angiagregace
 - LMWh 0,4 fraxi
 - endoskopie negativní
- trvající pozvolná anemizace Hb 115...76 g/l
- současně při vysazení duální antiagregace – EKG kmenové ischemie a bolesti
 - nově uzávěr a. radialis

... po 30 dnech

- nález teleangiektázií
 - ošetření laserem
 - brillique v monoterapii
- wait and watch
- znovu 1 x anemizace – nové endoskopie – doplnění EM
- stabilizace stavu
- ústup bolestí
- zástava krvácení - dimise po 25 dnech s Hb 101 g/l

Co dál?

Antiagregační léčba po PCI DES stentem (DAPT)



ESC

European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2018) 39, 213–254
doi:10.1093/eurheartj/ehx419

ESC GUIDELINES

2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS

**The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery
disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the
European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)**

PCI u AKS

= 12 M

Elektivní PCI

= (3)-6 M

PLATO studie – spontánní a procedurální krvácení a mortalita

- 18,624 pacientů
2,189 = **11.8%** mělo alespoň jedno významné krvácení (PLATO, GUSTO, TIMI)
- Významné krvácení
 - **vyšší krátkodobá** mortalita (HR 9.28; 95% CI: 7.50-11.48)
 - **ne dlouhodobá** mortalita (HR 1.28; 95% CI: 0.93-1.75)
- **Spontánní krvácení**
 - **vyšší krátkodobu** mortalita (HR 14.59; 95% CI: 11.14-19.11)
 - **vyšší dlouhodobá** mortalita (HR 3.38; 95% CI: 2.26-5.05)
- Procedurální krvácení
 - vyšší krátkodobou mortalitou (HR 5.29; 95% CI: 4.06-6.87)
 - ano - CABG-related a non-coronary-procedure-related
 - ne - PCI nebo angiography-related bleeding
- **významné krvácení znamená zvýšení rizika mortality zejména během prvních 30 dní (nejsilněji) a nejsilnější asociací je spontánní krvácení**

Bezpečnost duální antiagregace kratší než rok

krátká DAPT je spojena se cca 40% snížením
výskytu závažného krvácení

0,35% vs. 0,61%, OR 0.58, 95% CI 0.36–0.92; P = 0.02, NNT = 385

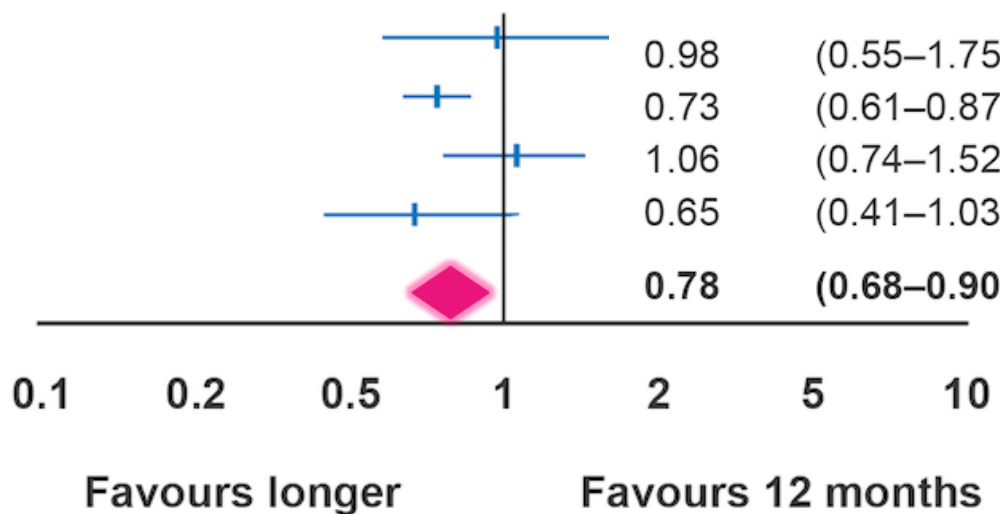
Navarese, BMJ 2015; 350: h1618

Možné mechanistické příčiny zvýšené mortality při krvácení

- přímo smrt způsobená krvácením (vykrvácení)
- krvácení = snížení prahu pro
 - ischemii
 - srdeční selhání
 - arytmií
- škodlivý vliv podání transfuzí
- přerušení DAPT
- vliv další medikace

Metaanalýza randomizovaných studií testující DAPT u DES za hranici 12 měsíců DES: Death, stroke, MI

Study	12 Months	Longer	HR	(95% CI)
ARCTIC	22 / 622	22 / 636	0.98	(0.55–1.75)
DAPT	285 / 4941	211 / 5020	0.73	(0.61–0.87)
DES-LATE	57 / 2514	61 / 2531	1.06	(0.74–1.52)
OPTIDUAL	44 / 690	29 / 695	0.65	(0.41–1.03)
OVERALL	408 / 8767	323 / 8882	0.78	(0.68–0.90)

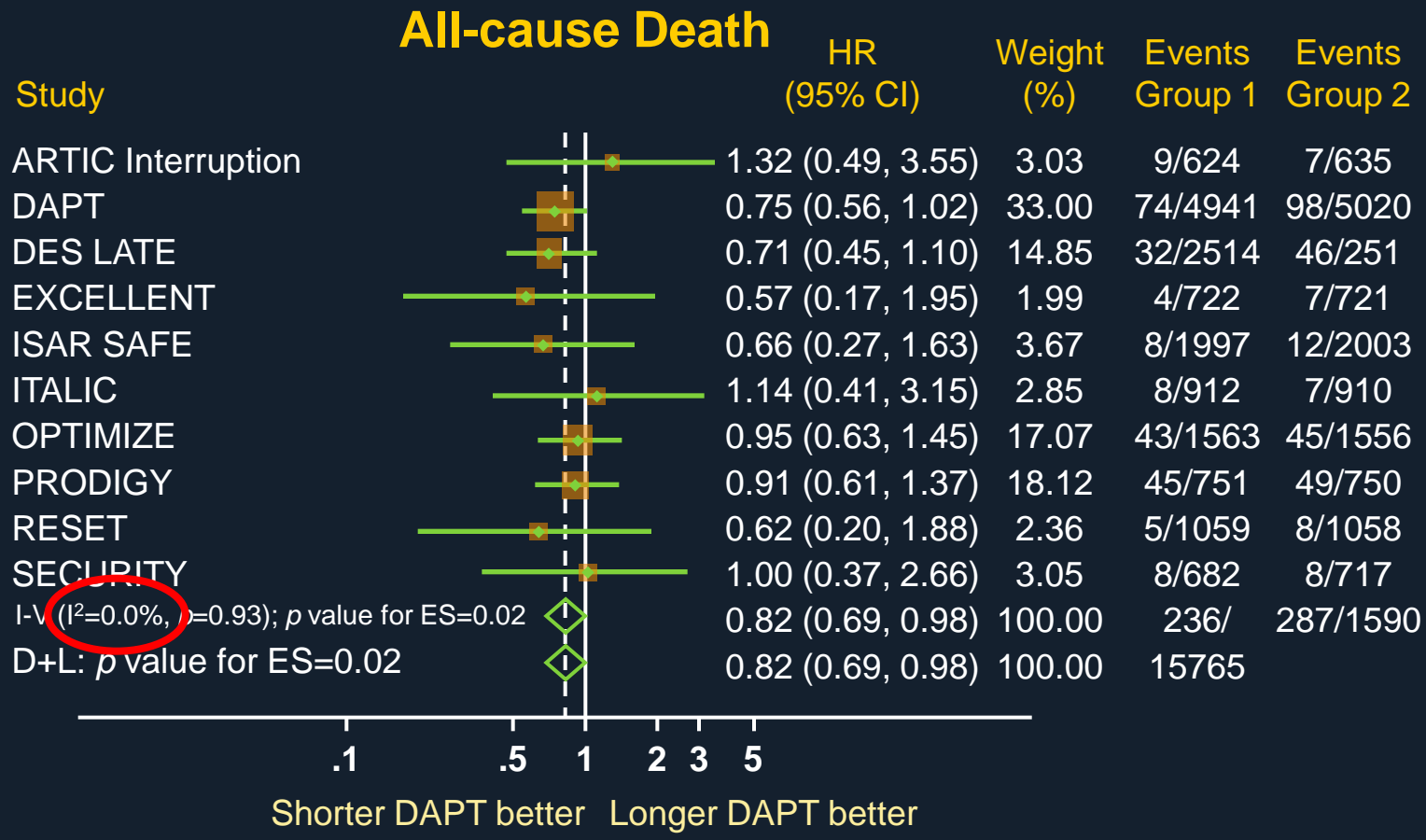


Cochran Q test for heterogeneity $P = 0.2$
 Fixed effect $P < 0.001$

30% siro/paclil
 60% evero

22% redukce ischemického endpointu

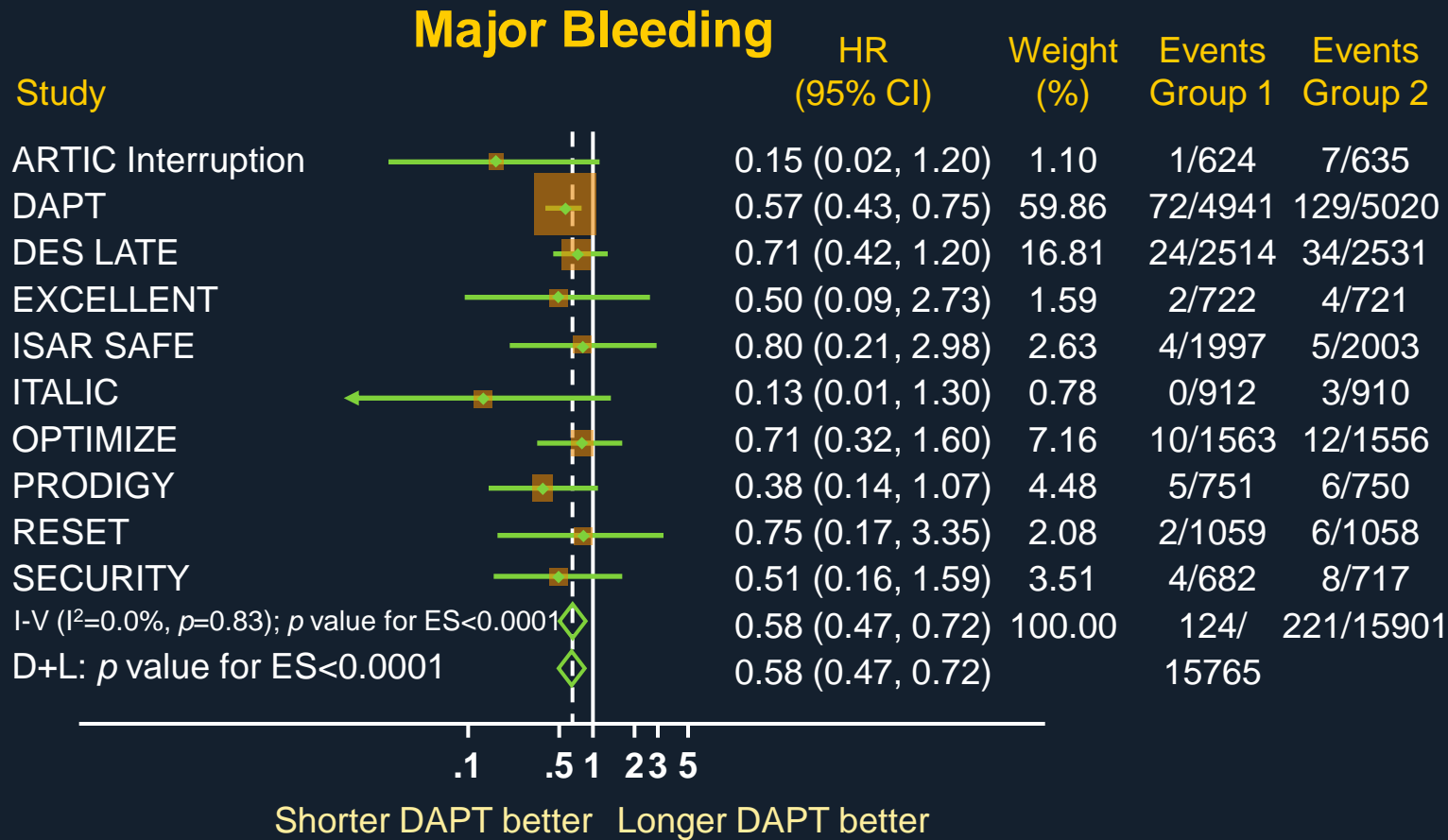
Mortality with Extended Duration DAPT After DES: A Pairwise and Bayesian Network Meta-Analysis of 10 RCTs and 31,666 Pts



**22% ↑
mortality
with
prolonged
DAPT
(p=0.02)**

ES=effect size

Mortality with Extended Duration DAPT After DES: A Pairwise and Bayesian Network Meta-Analysis of 10 RCTs and 31,666 Pts



**72%↑
bleeding
with
prolonged
DAPT
($p<0.0001$)**

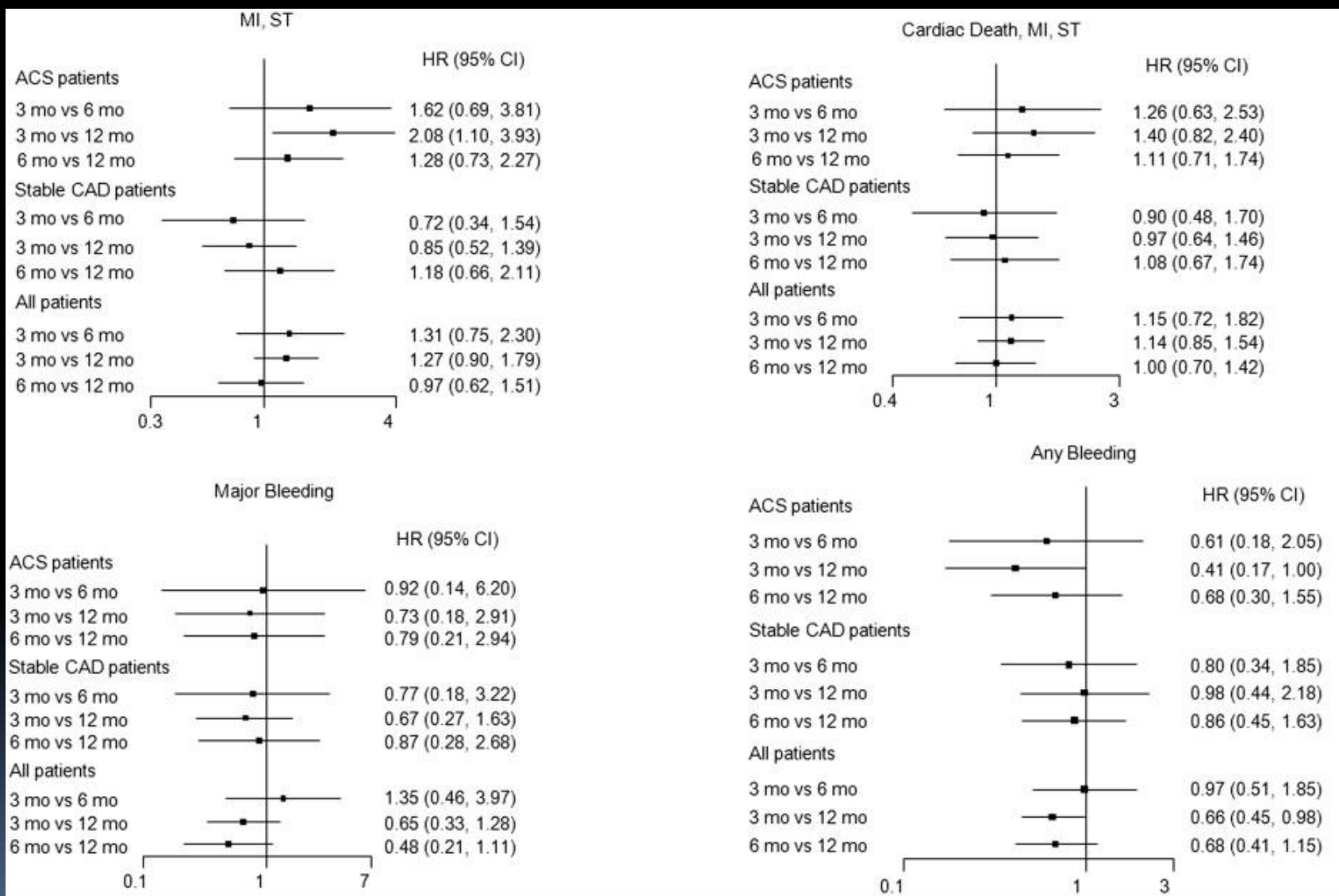
ES=effect size

Three, six, or twelve months of dual antiplatelet therapy after DES implantation in patients with or without acute coronary syndromes: an individual patient data pairwise and network meta-analysis of six randomized trials and 11 473 patients

Tullio Palmerini¹, Diego Della Riva¹, Umberto Benedetto², Letizia Bacchi Reggiani¹,

- 3, 6 nebo 12 měsíců DAPT po DES
- pacienti s AKS x sCAD
- 11 473 pacientů

3 vs. 6 vs. 12 měsíců DAPT



Three, six, or twelve months of dual antiplatelet therapy after DES implantation in patients with or without acute coronary syndromes: an individual patient data pairwise and network meta-analysis of six randomized trials and 11 473 patients

Tullio Palmerini¹, Diego Della Riva¹, Umberto Benedetto², Letizia Bacchi Reggiani¹,

Conclusions

Optimal DAPT duration after DES differs according to clinical presentation. In the present meta-analysis, despite the fact that most enrolled ACS patients were relatively low risk, 3-month DAPT was associated with increased ischaemic risk, whereas 3-month DAPT appeared safe in stable CAD. Prolonged DAPT increases bleeding regardless of clinical presentation. Further study is required to identify the optimal duration of DAPT after DES in individual patients based on their relative ischaemic and bleeding risks.

- **Optimální délka DAPT po DESu se liší podle klinické prezentace**
 - jen 3 měsíční je DAPT je spojeno se zvýšeným ischemickým rizikem u AKS
 - u stabilní CAD se jeví bezpečná.
- **Prolongovaná DAPT zvyšuje riziko krvácení nezávisle na klinické manifestaci**
- **Potřebujeme další studie k individualizaci ischemického a krvácivého rizika**



ELSEVIER

Journal of the American College of Cardiology

Volume 69, Issue 16, 25 April 2017, Pages 2011-2022



Original Investigation

Bleeding-Related Deaths in Relation to the Duration of Dual-Antiplatelet Therapy After Coronary Stenting

Tullio Palmerini MD^a, Letizia Bacchi Reggiani MStat^a, Diego Della Riva MD^a, Mattia Romanello

- metanalýza randomizovaných studií
 - 6 studií individuální data pacientů
 - 12 studií agregovaná data
- úmrtí pravděpodobně krvácivá, jestliže došlo ke smrti do 1 roku od epizody
- intention-to-treat analýza
- **11 473 pacientů**
 - 5 730 – kratší DAPT
 - 5 743 – delší DAPT



ELSEVIER

Journal of the American College of Cardiology

Volume 69, Issue 16, 25 April 2017, Pages 2011-2022



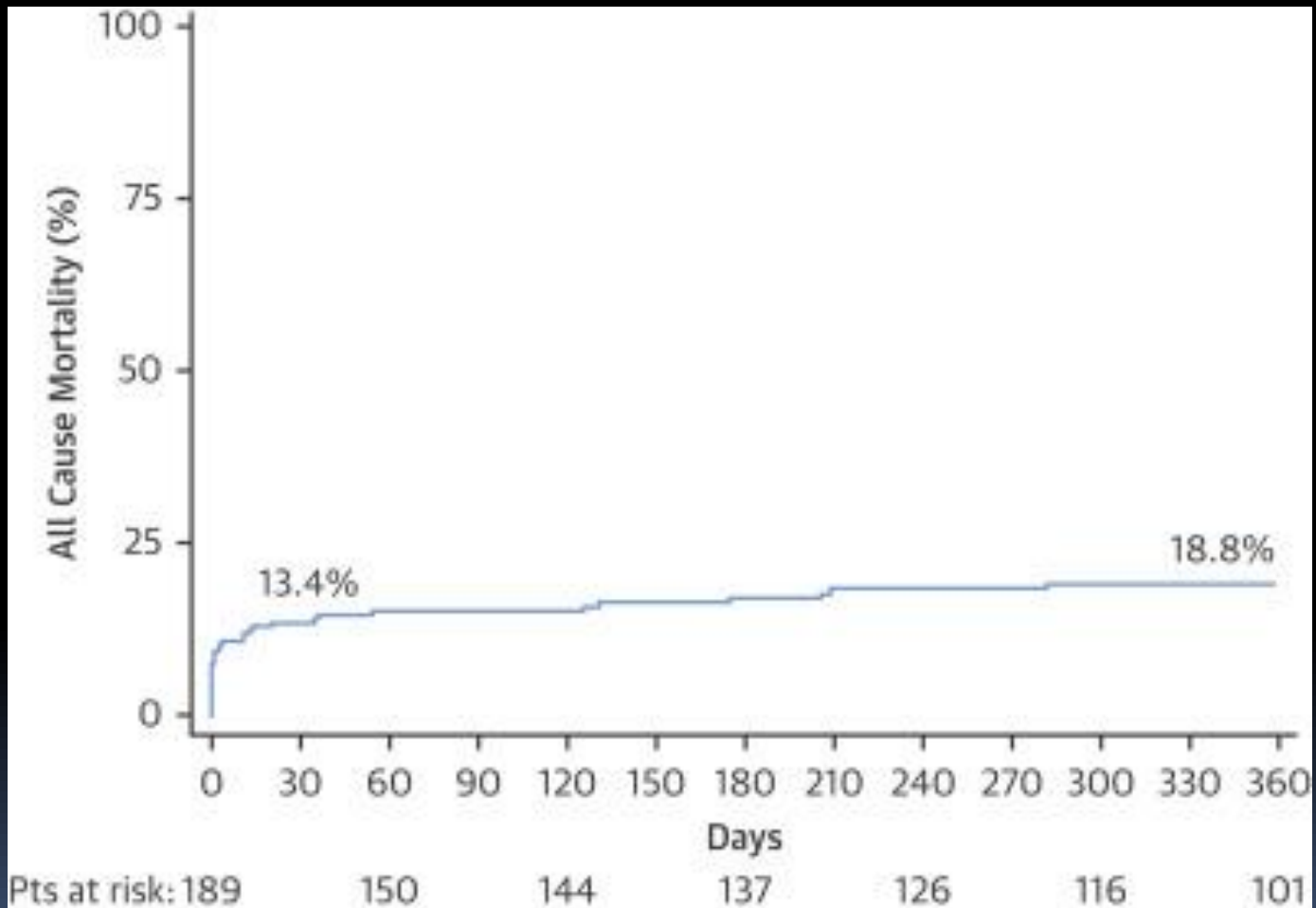
Original Investigation

Bleeding-Related Deaths in Relation to the Duration of Dual-Antiplatelet Therapy After Coronary Stenting

Tullio Palmerini MD^a, Letizia Bacchi Reggiani MStat^a, Diego Della Riva MD^a, Mattia Romanello

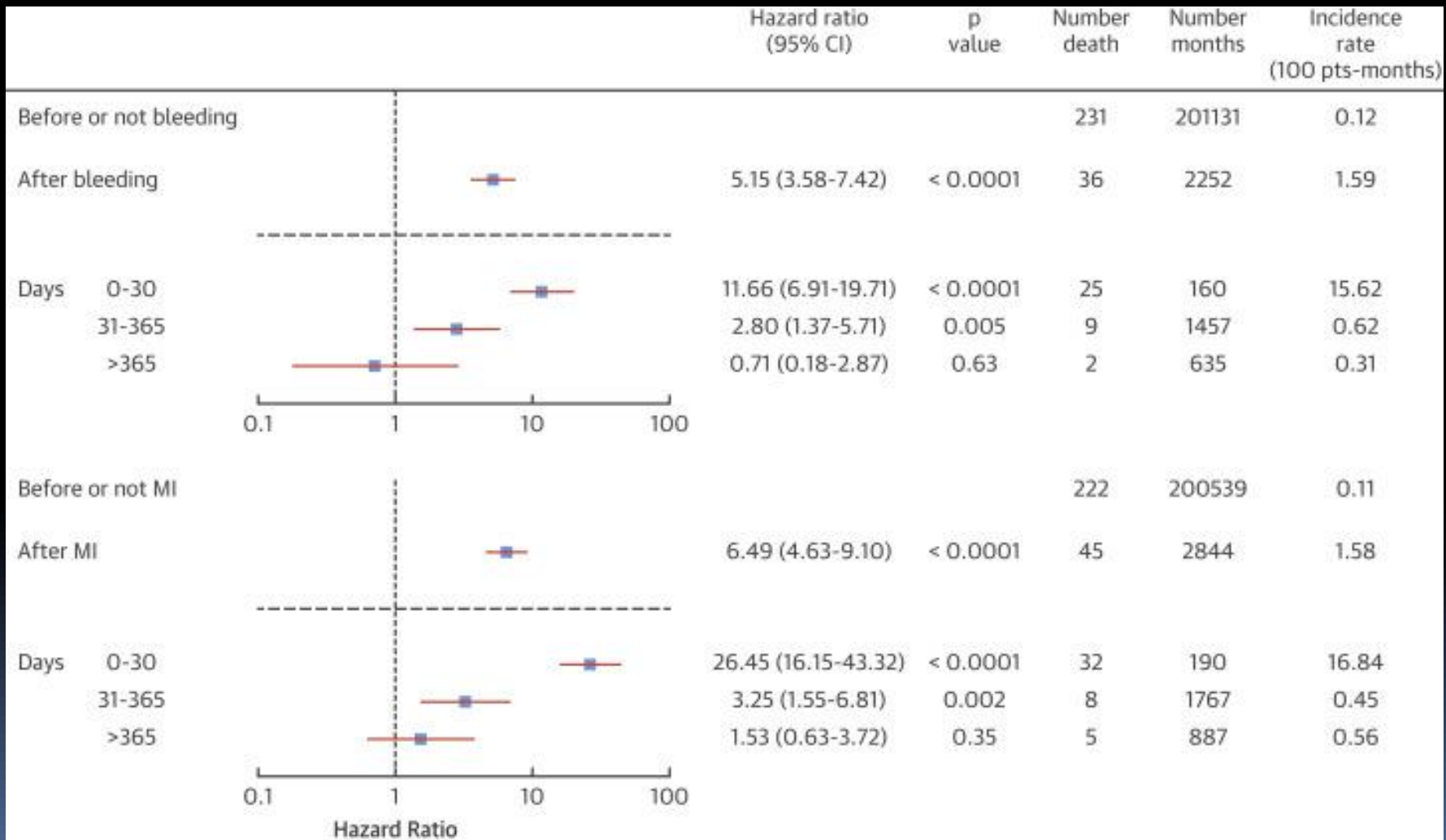
- **krvácení** je nezávislým prediktorem mortality do 1 roku
 - HR: 6,93; 95% CI: 4,53-10,6; $p < 0,0001$
- **kratší DAPT = nižší celková mortalita**
 - HR: 0,85; 95% CI: 0,73-1,0; $p = 0,05$
- **mortalita kratší DAPT je způsobena nižším výskytem bleeding-related úmrtí**
 - HR: 0,65; 95% CI 0,43-0,99; $p = 0,04$
- **mortalita bez vztahu ke krvácení byla srovnatelná mezi oběma skupinami**

Mortalita po epizodě krvácení



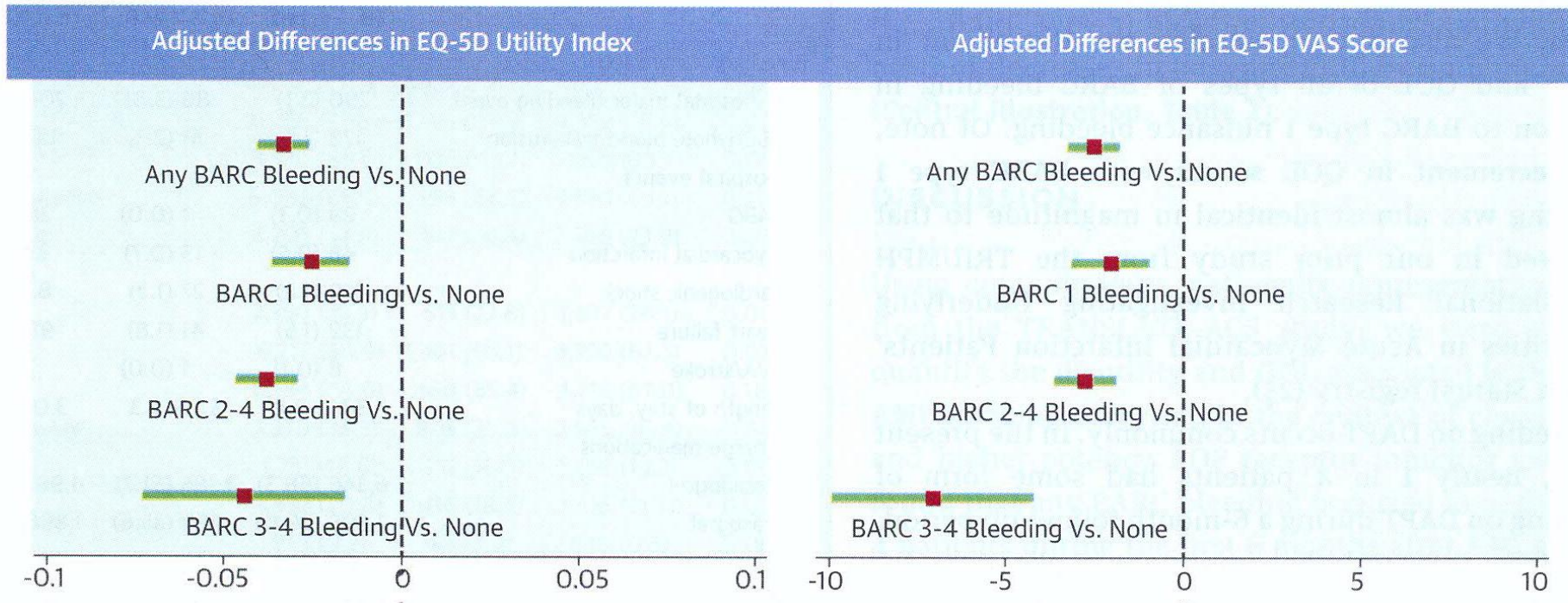
většina úmrtí se odehrála do 1 měsíce od manifestace krvácení

Incidence všech celkové mortality v populaci intention-to-treat (výskyt IM a krvácení)



Kvalita života a krvácení

CENTRAL ILLUSTRATION QOL and Disutility Associated With Bleeding After AMI



Amin, A.P. et al. J Am Coll Cardiol. 2016; 67(1):59-65.

Jakékoliv krvácení snižuje kvalitu života

The stepwise relationship of quality of life (QOL) and utility decrement associated with increasing severity of bleeding. The EQ-5D Utility Index is based on U.S. weights on a -0.11 to 1.00 scale (where 1.00 is best). EQ-5D VAS is on a 1 to 100 scale (where 100 is best). BARC = Bleeding Academic Research Consortium; EQ-5D = Euro QOL-5 Dimension; VAS = visual analog scale. AMI = acute myocardial infarction.

PRECISE DAPT

(PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsEquent Dual Anti Platelet Therapy)

- **14 963** - ICHS elektivní, emerg. PCI
- validace – populace PLATO a Bern PCI registr
- použitelné pro identifikace rizika krvácení a ischemie
 - pro **krátké DAPT** (3-6 M) podání
 - pro **dlouhé DAPT** (12-24 m) podání
- **cutt-off** pro vysoké riziko krvácení **score ≥ 25**

Haemoglobin ⓘ

unit

g/dl

mmol/L

Age (years)

White blood cells ⓘ

unit

u/mcL

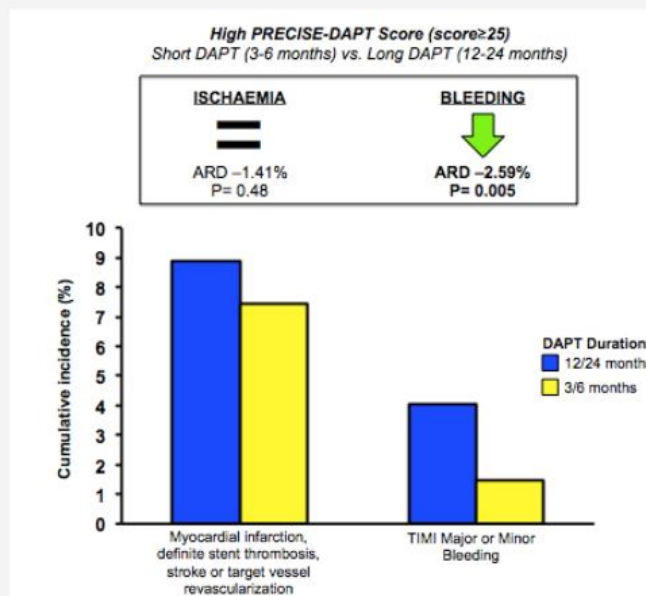
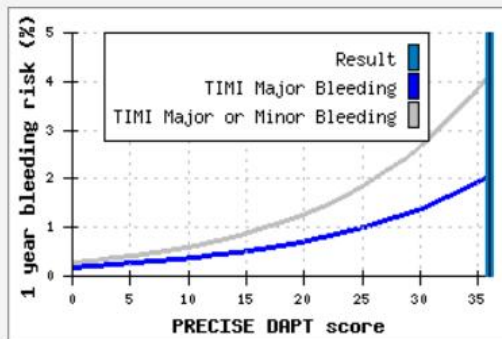
10⁹/L

Creatinine Clearance (ml/min) ⓘ

Prior Bleeding ⓘ

CALCULATE

RESET



In patients with high PRECISE-DAPT score (Score > 25) a short DAPT (3-6 months) as

RESULT:

Cluster of risk:

High

Score Calculated

57

12 months risk of TIMI
major or minor
Bleeding

> **4.14%**

12 months risk of TIMI
Major Bleeding

> **2.06%**

Copy to clipboard

PRECISE DAPT

(PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsEquent Dual Anti Platelet Therapy)

- PRECISE-DAPT score ≥ 25 - **prolognovaný DAPT**
 - **není ischemický benefit**
 - je **zvýšené krvácení**
 - NNT for harm **38** pacientů
- PRECISE-DAPT score < 25 – **prolongovaný DAPT**
 - není spojen s vyšším rizikem krvácení
 - je spojen s **význ. poklesem rizika ischemického eventu** (MI, stroke, ST, TVR)
 - NNT of benefit **65** pacientů
- selektivní = kratší než 12 měsíční režim duální antiagregace = optimální

Tripple terapie

5-17 % pacientů podstupující PCI má indikaci k antikoagulační léčbě

**20-30 % pacientů antikoagulovaných pro fibrilaci síní podstoupí PCI
(v Evropě 1-2 mil. pac./rok)**

Valgimigli et al. Eur Heart J 2017
Lip et al. Thromb Haemost 2010

H A S B L E E D

Criteria	Poss. Point	
Hypertension Uncontrolled hypertension (systolic BP > 160 mmHg)	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	+1
Abnormal renal or liver function Renal: Chronic dialysis, renal transplant, serum creatinine \geq 2.3 mg/dL (200 μ mol/L) Liver: Cirrhosis, bilirubin > 2x UNL with AST/ALT/AP > 3x UNL	<input type="text" value="None"/>	+1 or +2
Stroke	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	+1
Bleeding Bleeding history or predisposition (anemia)	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	+1
Labile INR Therapeutic time in range < 60%	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	+1
Elderly Greater than 65 years old	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	+1
Drugs or alcohol Drugs - other antiplatelet agents or NSAIDs Alcohol - more than 8 drinks per week	<input type="text" value="None"/>	+1 or +2

Tripple terapie

CHEST 2011 - metaanalýza 9 retrospektivních studií TT x DAPT (1996 nemocných, minim. sledování 6 měs., věk většinou nad 70 let) + prospektivní registr MUSICA:

- TT v.s DAPT významně snižuje riziko závažné KVS příhody a celkovou mortalitu
- riziko závažného krvácení u TT 2x vyšší (GIT)
- při INR 2,0-2,5 stejné riziko krvácení TT a DAPT při zachovaném efektu na KVS příhody

Safety and efficacy of dual vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials

Harsh B. Golwala¹, Christopher P. Cannon^{1,2}, Ph. Gabriel Steg³, Gheorghe Doros^{2,4},

- WOEST, ISAR-Triple, Pioneer AF-PCI, Re-Dual PCI
..... **5317** pacientů
- 3039 – DAPT x 2278 – Triple
- **o 47% méně krvácení při DAPT**
(4.3% vs. 9.0%; HR 0.53, 95%; CrI 0.36–0.85)
- **MACE ns**
(10.4% vs. 10.0%, HR 0.85, 95% CrI 0.48–1.29)

Strategie snížení krvácivých komplikací u pacientů léčených po antikoagulacích

- kalkulace rizika ischemie a krvácení (CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED...) se zaměřením na ovlivnitelné faktory
- tripple terapie na **nejkratší možnou dobu**, alternativně zvážit antikoagulaci a clopidogrel místo tripple terapie
- zvážit použití **NOAKu** místo Warfarinu
- zhodnotit **cílové INR** na dolní hladině cílového rozpětí a v této hladině se pohybovat >65-70% času
- zvážit **nízkodávkované režimy NOAKů** testované ve studiích a použít jiné režimy NOAKů založené na specifických kritériích kumulace léků – ren.insuf., jaterní léze
- clopidogrel je lékem volby v inhibici protidestičkové léčby P₂Y₁₂
- **ASA ≤ 100 mg/den**
- **rutinní použití PPI**

Patients with an indication for oral anticoagulation undergoing PCI¹

Concerns about ischaemic risk² prevailing

Concerns about bleeding risk³ prevailing

Time from treatment initiation

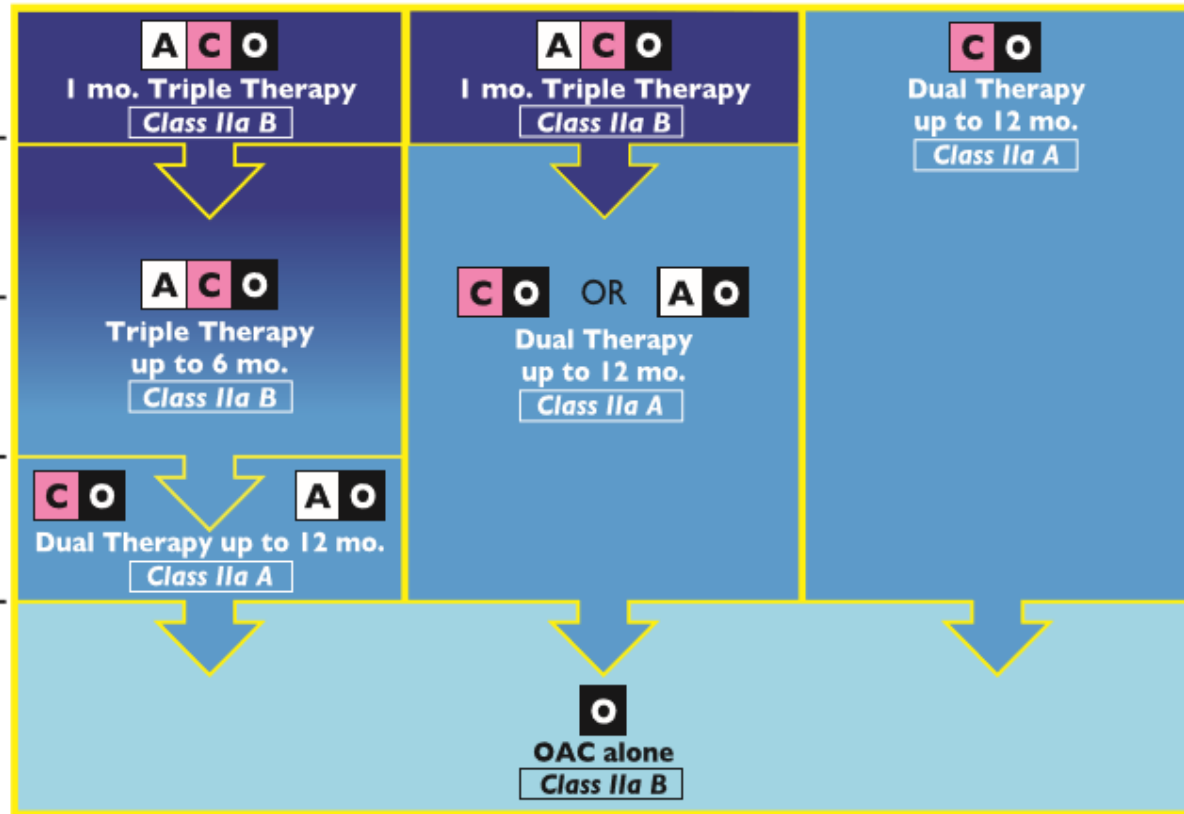
1 mo.

3 mo.

6 mo.

12 mo.

Beyond 12 mo.



A = Aspirin **C** = Clopidogrel **O** = Oral anticoagulation

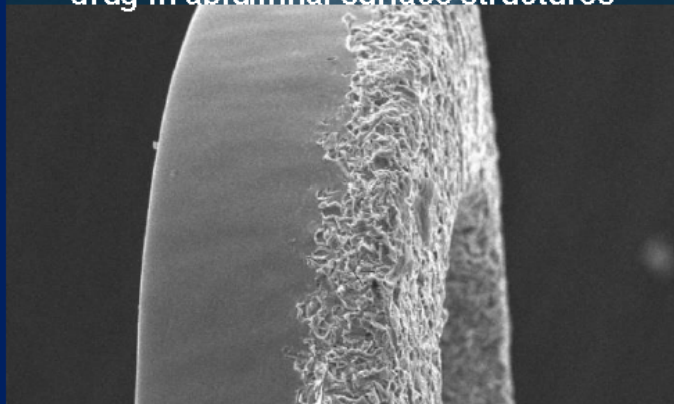
Koincidence – tumor related bleeding

- incidence tumoru – 2-3% /ročně
- není průkaz zvýšené mortality DAPT x ASA
zvýšeným výskytem cancer-related deaths
 - Mauri et al., Eur Heart J; 2016: 37 (378-385)

Nové stentové technologie

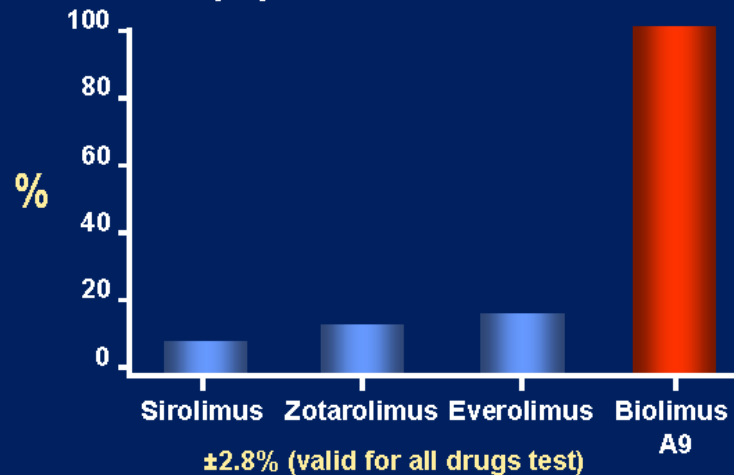
BioFreedom Drug Coated Stent (DCS)

120 um thick stainless steel stent
Selectively micro-structured surface holds drug in abluminal surface structures



12 mo in-stent LL ~0.17 mm (n=31)

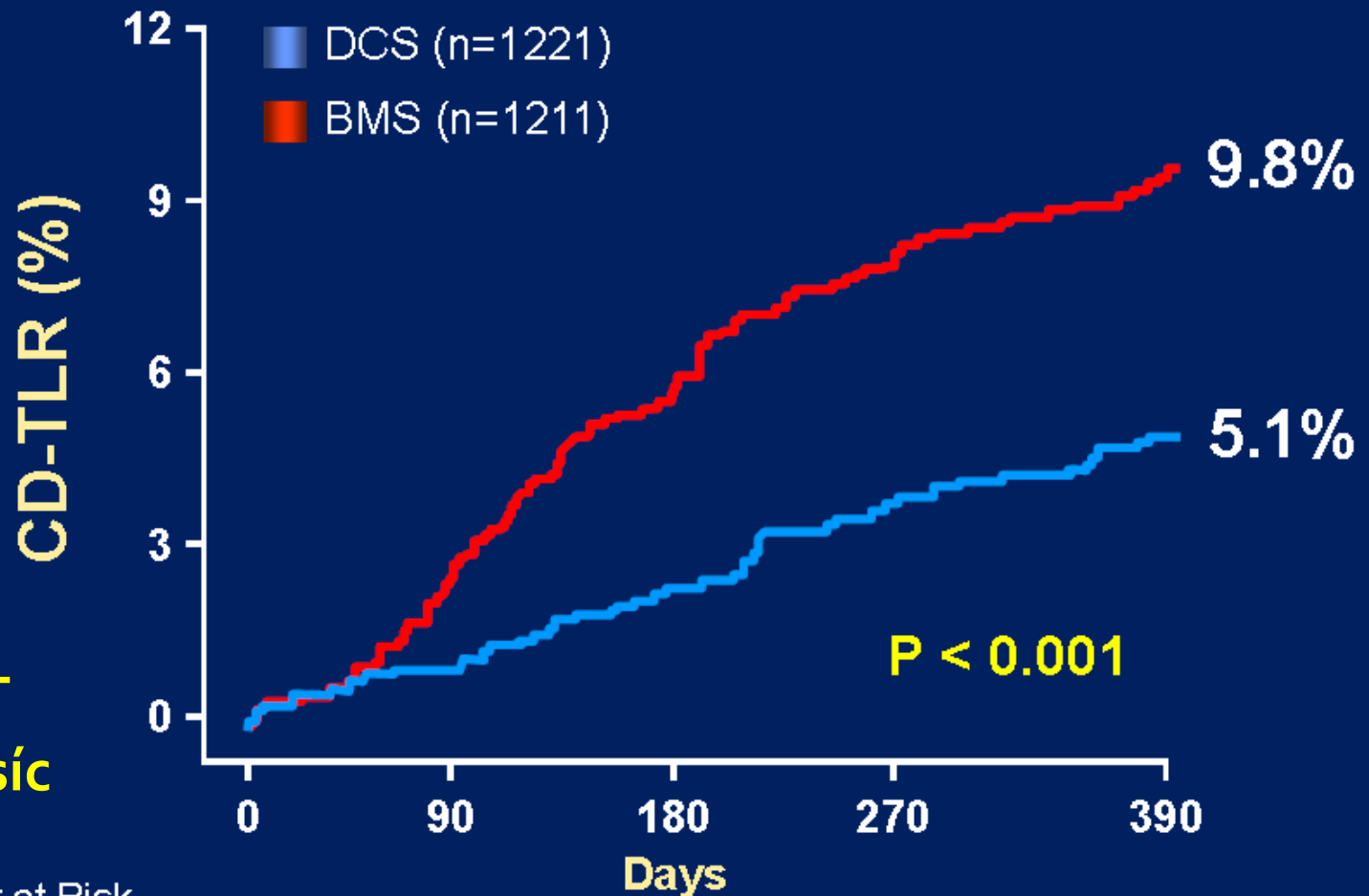
Biolimus A9 is 10x more lipophilic than sirolimus¹



Potential Advantages:

- Rapid drug transfer to vessel wall (98% within one month²)
- Avoid possible polymer-related adverse effects
- Safe to shorten DAPT?

Leaders Free: Primary Efficacy Endpoint (Clinically-Driven TLR)

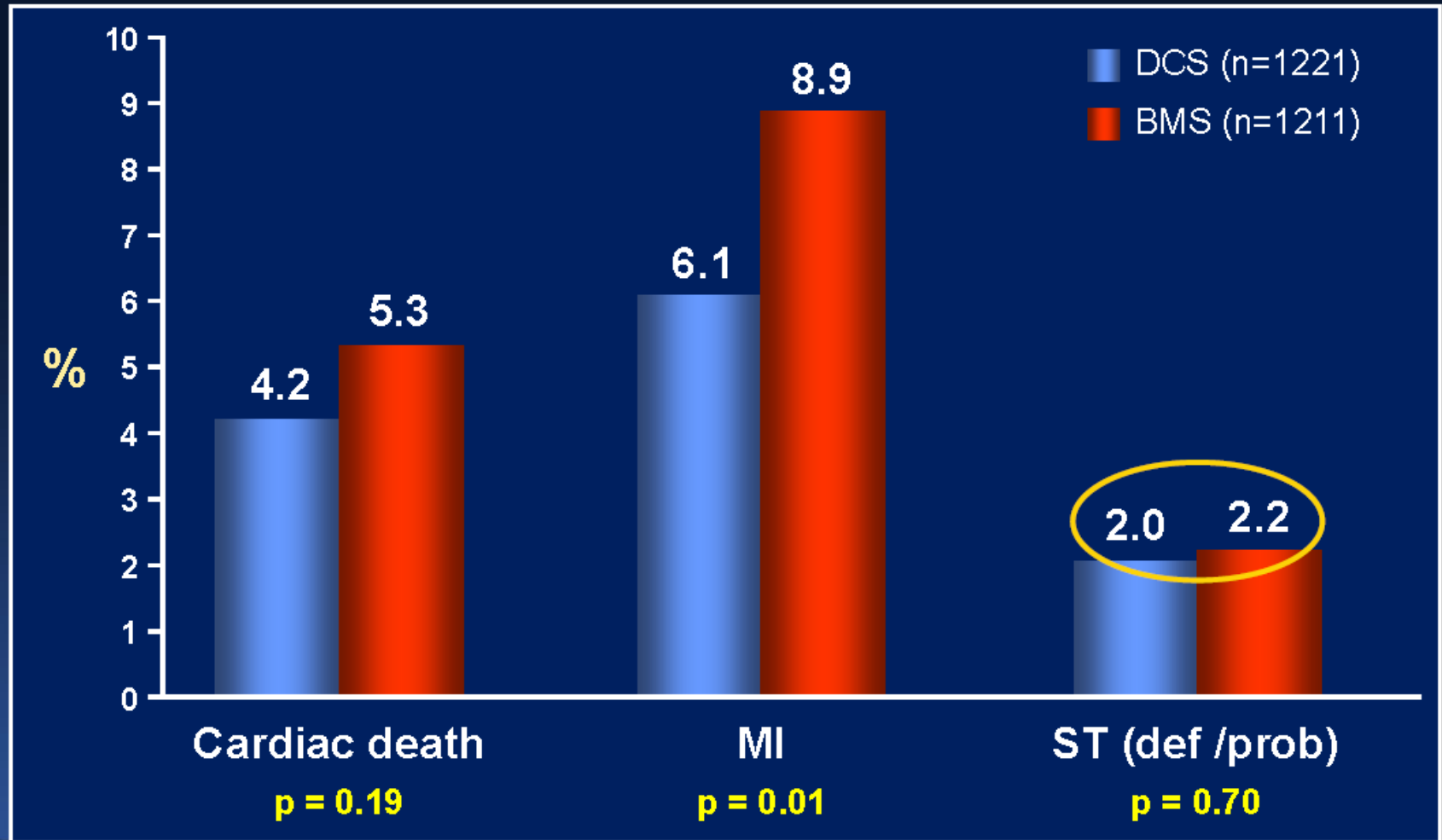


DAPT
1 měsíc

Number at Risk

DCS	1221	1167	1130	1098	1053
BMS	1211	1131	1072	1034	984

Leaders Free: Components of the Safety Endpoint (1-year)



Závěr

- výskyt krvácení = závažná příhoda s rizikem zvýšené celkové mortality, nejvíce v prvním měsíci
- kratší DAPT snižuje riziko krvácení s vyšší mortalitou do 1 roku
- kratší DAPT zvyšuje riziko infarktu myokardu
- výskyt IM = riziko celkové mortality
- delší DAPT snižuje riziko kardiovaskulární mortality

Závěr II

- Delší nebo kratší DAPT?
- je větší riziko rekurence ischemie?
 - komplexní dlouhé léze
 - suboptimální efekt PCI
 - mnohočetné postižení koronárních tepen
 - použité stenty
- je větší riziko krvácení?
 - optimální výsledek po PCI
 - normální flow, krátká léze
 - absence komplexního postižení
 - DAPT-Precise skóre, HAS-BLED risk skóre
- Individuální posouzení je nutné

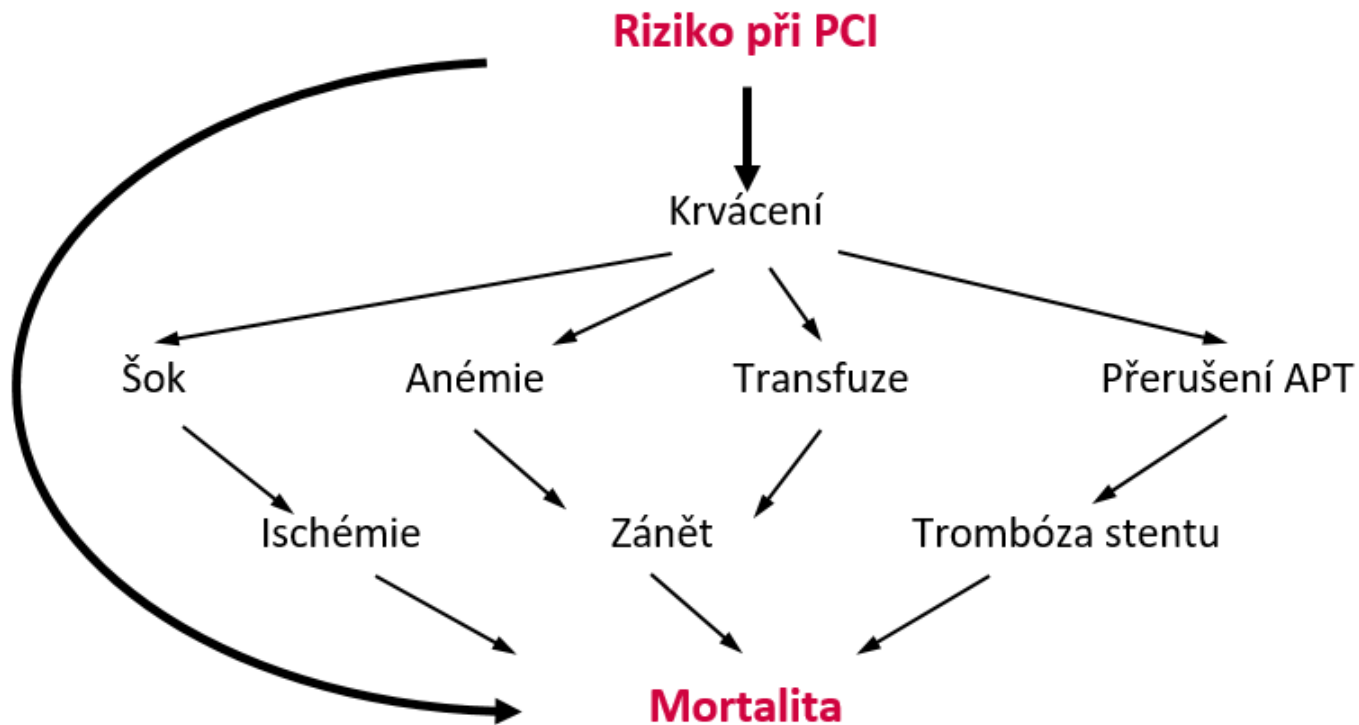


Děkuji za
pozornost

The HBR patients, unanswered questions

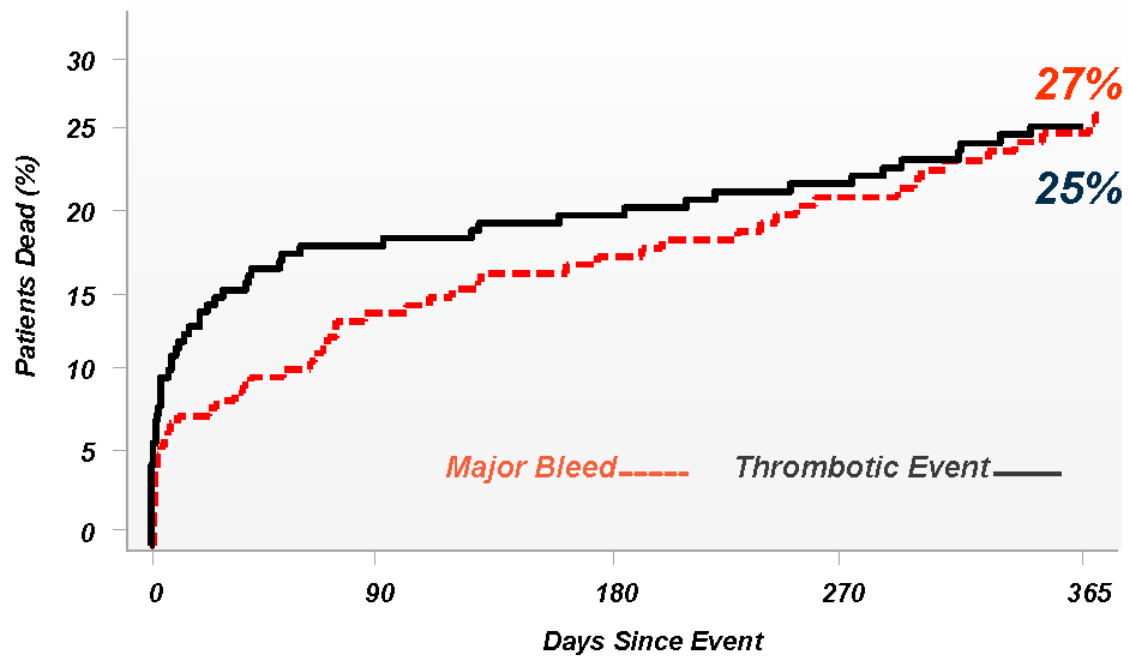
- * Which age limit to qualify for HBR?*
- * For patients on oral anticoagulant, - how long should DAPT be?*
- * renal failure alone?*
- * Cancer (about 10% in LF) which disease to treat first?*
- * Should we use risk scores? If yes which one? (no dedicated HBR score, for example, DAPT score can be applied after one year of DAPT only....)*
- * Wich DAPT optimal duration for HBR?*

Závažné krvácení při PCI je spojeno se zvýšením mortality



Pacienti se závažným krvácením mají vyšší pravděpodobnost mortality, nejenom časně (při hospitalizaci), ale také pozdější (po propuštění z nemocnice) ve srovnání s pacienty bez krvácení

Leaders Free: 1-year Mortality Following Major Bleed (BARC 3-5) or Coronary Thrombotic Event (MI and/or ST)



Mortality was 6% after 1 year for patients without thrombotic or major bleeding events