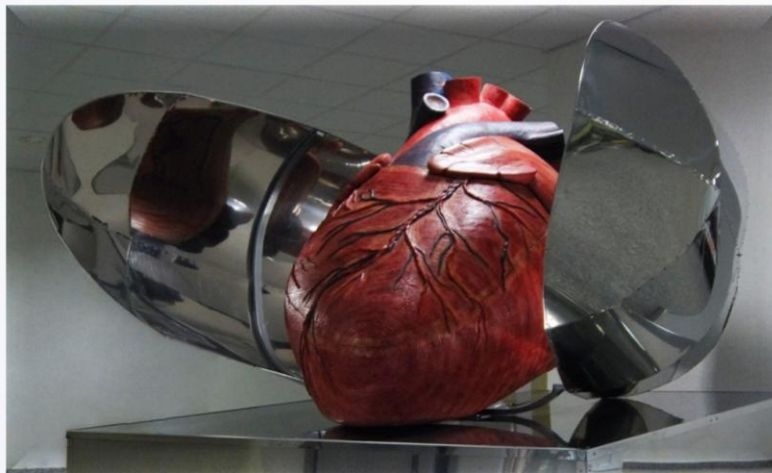


# Jak na antikoagulační přípravu katetrizační ablace fibrilace síní?



prof MUDr Josef Kautzner, CSc, FESC

Klinika kardiologie, IKEM, Praha

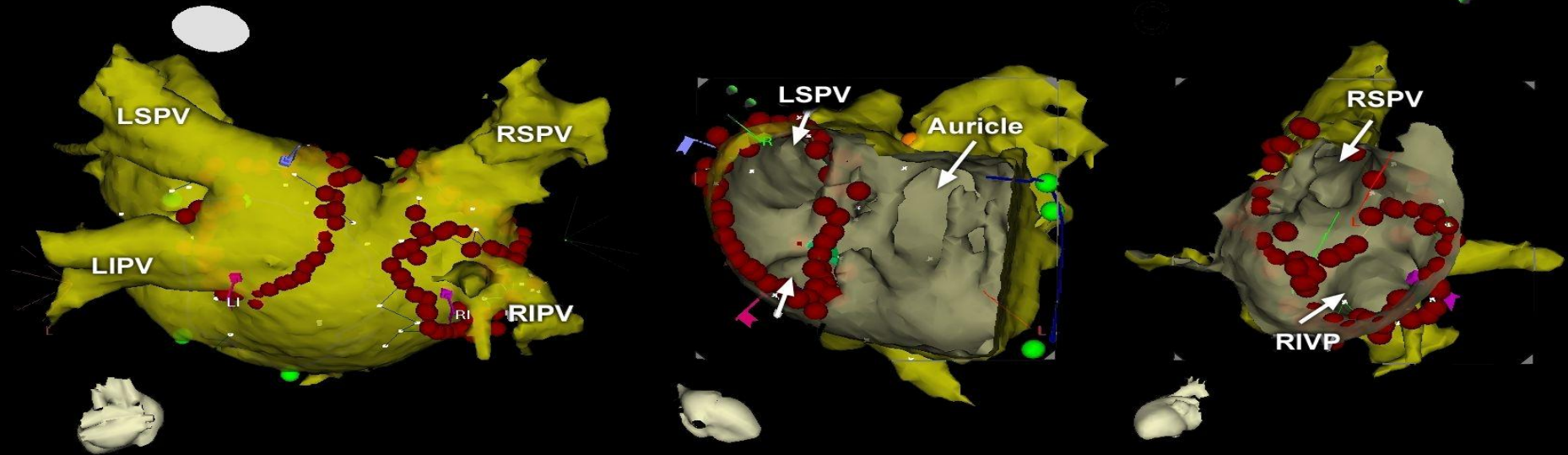
E-mail: [joka@medicon.cz](mailto:joka@medicon.cz)  
[www.ikem.cz](http://www.ikem.cz)

INSTITUT KLINICKÉ A EXPERIMENTÁLNÍ MEDICÍNY  
KLINIKA KARDIOLOGIE



IKEM

# Izolace plicních žil – základní krok intervenční léčby fibrilace síní (FS)



# Data podporující nepřerušenou periprocedurální léčbu warfarinem



# Ablace FS při terapeutickém INR: první zlušenosti

Characteristic	LMWH 1 mg/kg BID (n=105): Group 1	LMWH 0.5 mg/kg BID (n=100): Group 2	Warfarin (n=150): Group 3	<i>P</i>
Age, y	56±9.6	55.5±12.0	55.1±10.6	0.652
Female gender, %	21	20	25	0.477
LVEF, %	54.3±8	52.4±9.3	55.8±8	0.312
LA diameter, cm	4.4±0.9	4.5±0.8	4.4±0.7	0.481
Creatinine, mg/dL	1.0±0.1	1.0±0.1	1.0±0.2	0.6
INR	1.17±0.3	1.2±0.2	2.7±0.5	0.001
Maximum ACT, s	468	475	500	0.6
SEC, %	25	26	2	0.001

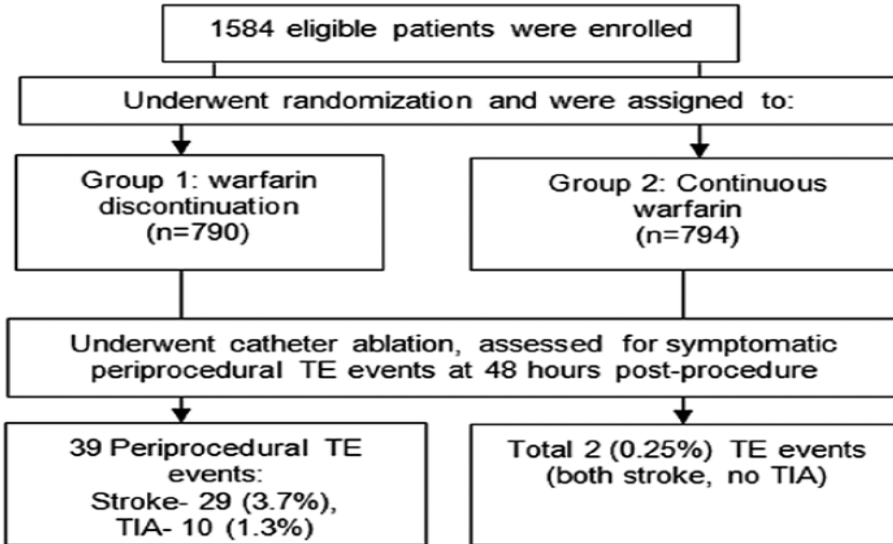
LVEF indicates left ventricular ejection fraction; LA, left atrium; ACT, activated clotting time; and SEC, spontaneous echocardiographic contrast.

Komplikace	Group 1 (n=105)	Group 2 (n=100)	Group 3 (n=150)	Exact <i>P</i>
Ischemic stroke, n	1	2	0	0.12
Pericardial effusion, n	1	2	1	0.69
Minor bleeding, n	23	19	8	<0.001
Major bleeding, n	9	0	0	<0.001

Wazni OM, et al. Atrial Fibrillation Ablation in Patients With Therapeutic International Normalized Ratio. *Circulation* 2007;116:2531-2534.

# COMPARE Study – Design

## 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.

### Klinické charakteristiky studovaných pts

Group 1    Group 2

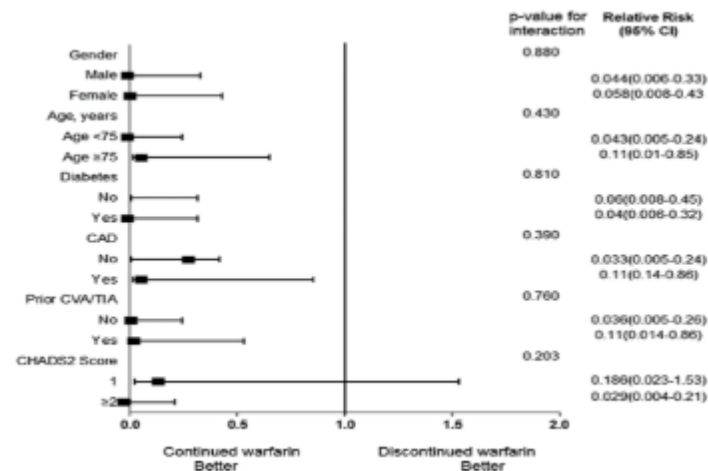
AF type, n (%)	Group 1	Group 2	P
Paroxysmal	229 (29)	200 (25)	0.23
Persistent	174 (22)	189 (24)	
LSP	387 (49)	405 (51)	
CHF, n (%)	102 (13)	200 (26)	0.16
Hypertension, n (%)	640 (81)	660 (83)	0.27
CHF, n (%)	118 (15)	136 (17)	0.23
Diabetes mellitus, n (%)	302 (38)	318 (40)	0.46
Prior stroke/TIA, n (%)	55 (7)	64 (8)	0.41

# COMPARE Study – účinnost

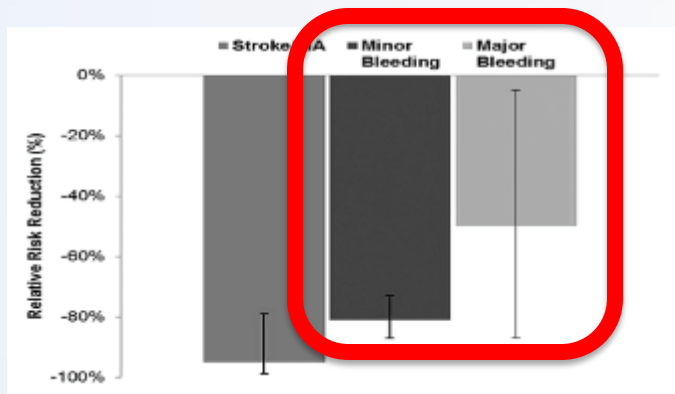
**Table 2. Thromboembolic Events According to AF Type**

	Group 1 (Off Warfarin; n=790), n (%)	Group 2 (On Warfarin; n=794), n (%)	P Value
Stroke/TIA combined	39 (4.9)	2 (0.25)	<0.001
Paroxysmal	2 (0.87)	0 (0.0)	0.25
Persistent	4 (2.3)	0 (0.0)	0.06
LSP	33 (8.5)	2 (0.49)	<0.001
Stroke	29 (3.7)	2 (0.25)	<0.001
Paroxysmal	1 (0.44)	0 (0.0)	0.47
Persistent	2 (1.15)	0 (0.0)	0.25
LSP AF	26 (6.7)	2 (0.49)	<0.001
TIA	10 (1.27)	0 (0.0)	<0.001
Paroxysmal	1 (0.44)	0 (0.0)	1.00
Persistent	2 (1.15)	0 (0.0)	0.50
LSP	7 (1.81)	0 (0.0)	0.016

AF indicates atrial fibrillation; LSP, long-standing persistent; and TIA, transient ischemic attack.

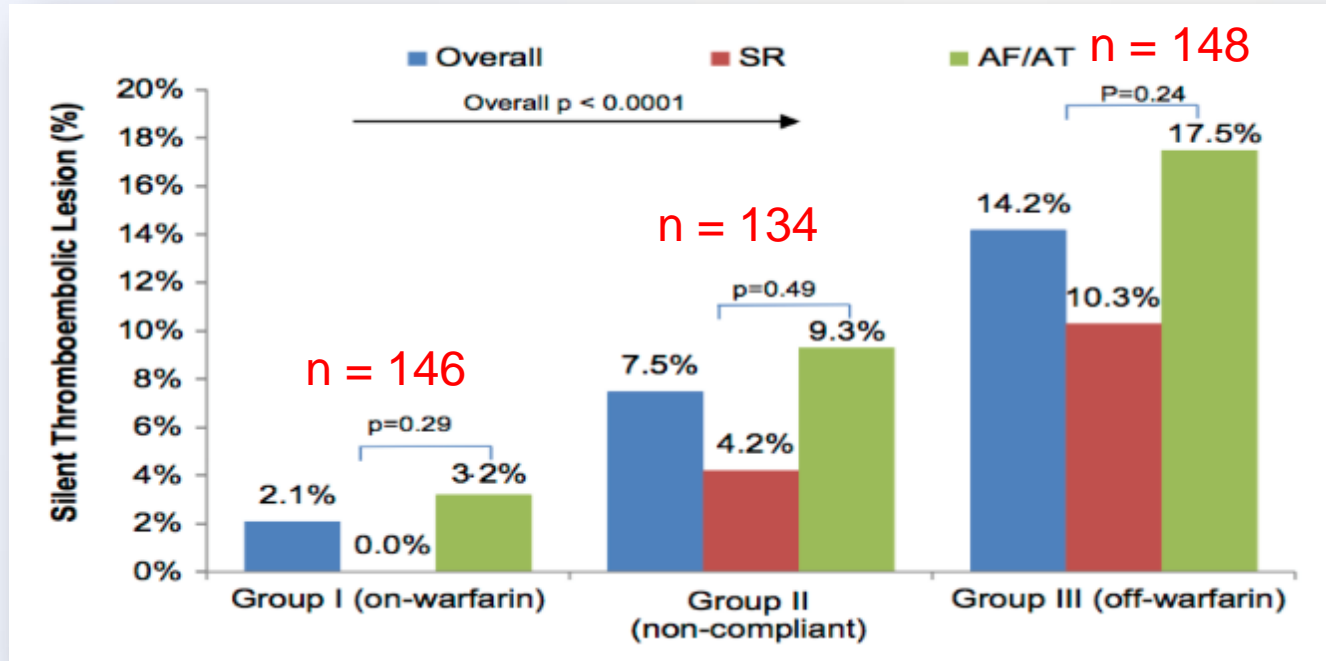


# COMPARE Study – bezpečnost



	Group 1 (Off Warfarin; n=790), n (%)	Group 2 (On Warfarin; n=794), n (%)	<i>P</i> 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

# Nepřerušovaný warfarin a výskyt němých mozkových lézí u pacientů podstupujících ablaci FS



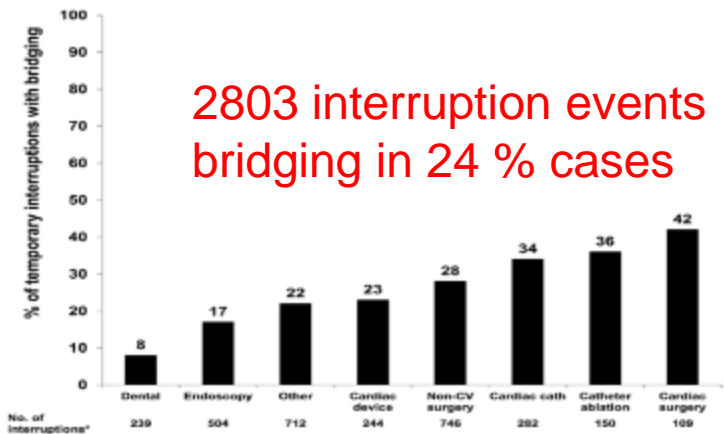


# Data týkající se periprocedurálního “přemostění” pomocí LWMH



# “Bridging” při přerušení antikoagulační léčby u pacientů s FS (ORBIT-AF prospective observational registry)

2803 interruption events  
bridging in 24 % cases



	Unadjusted, % (n)			Adjusted*	
	No Bridging (n=1724)	Bridging (n=503)	P Value	Adjusted OR (95% CI), Bridging Versus No Bridging	P Value
Cardiovascular events†	2.5 (43)	4.6 (23)	0.02	1.62 (0.95–2.78)	0.07
Bleeding events‡	1.3 (22)	5.0 (25)	<0.0001	3.84 (2.07–7.14)	<0.0001
Overall composite§	6.3 (108)	13 (64)	<0.0001	1.94 (1.38–2.71)	0.0001

Denominators exclude interruptions missing a date or those that occurred within 30 days of a previous interruption. Events within 30 days of the procedure requiring interruption may overlap with those during interruption. CI indicates confidence interval; and OR, odds ratio.

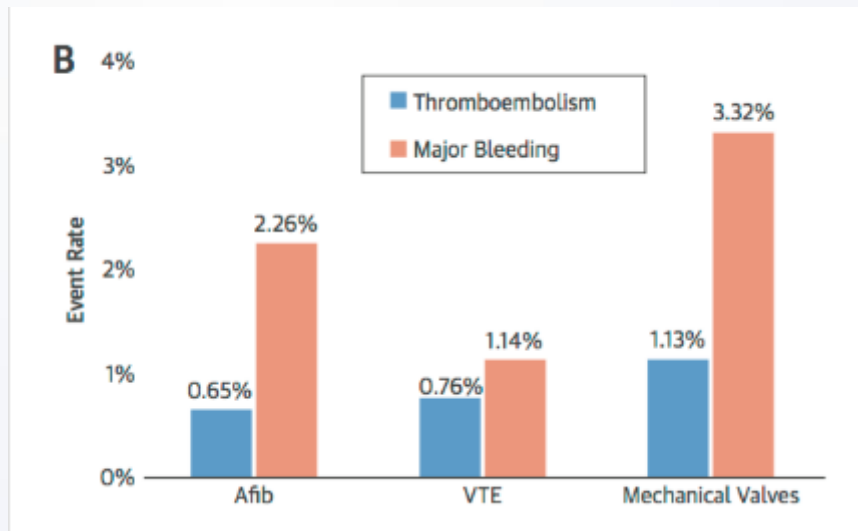
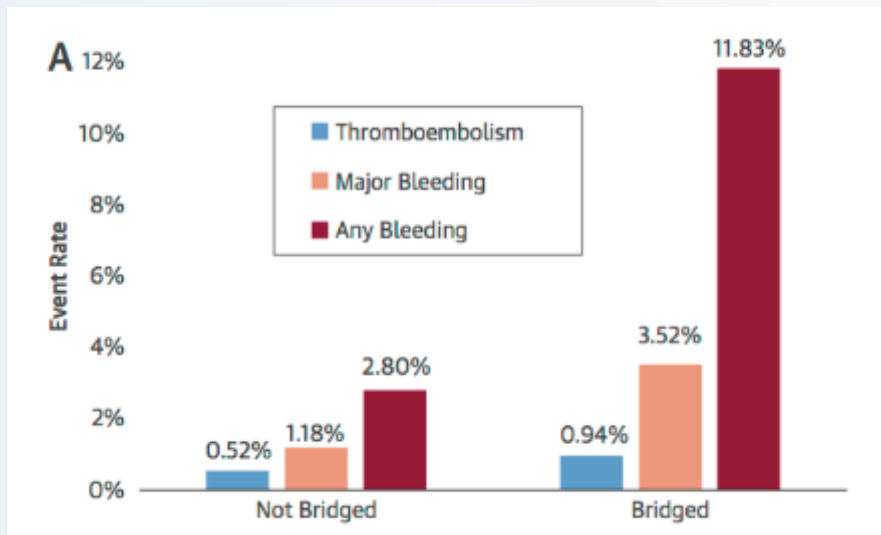
\*Covariates and further specification of adjustment model see reference

†Includes stroke, systemic embolism, myocardial infarction, or cardiovascular hospitalization within 30 days of the procedure requiring interruption.

‡Includes major bleeding or bleeding hospitalization within 30 days of the procedure requiring interruption.

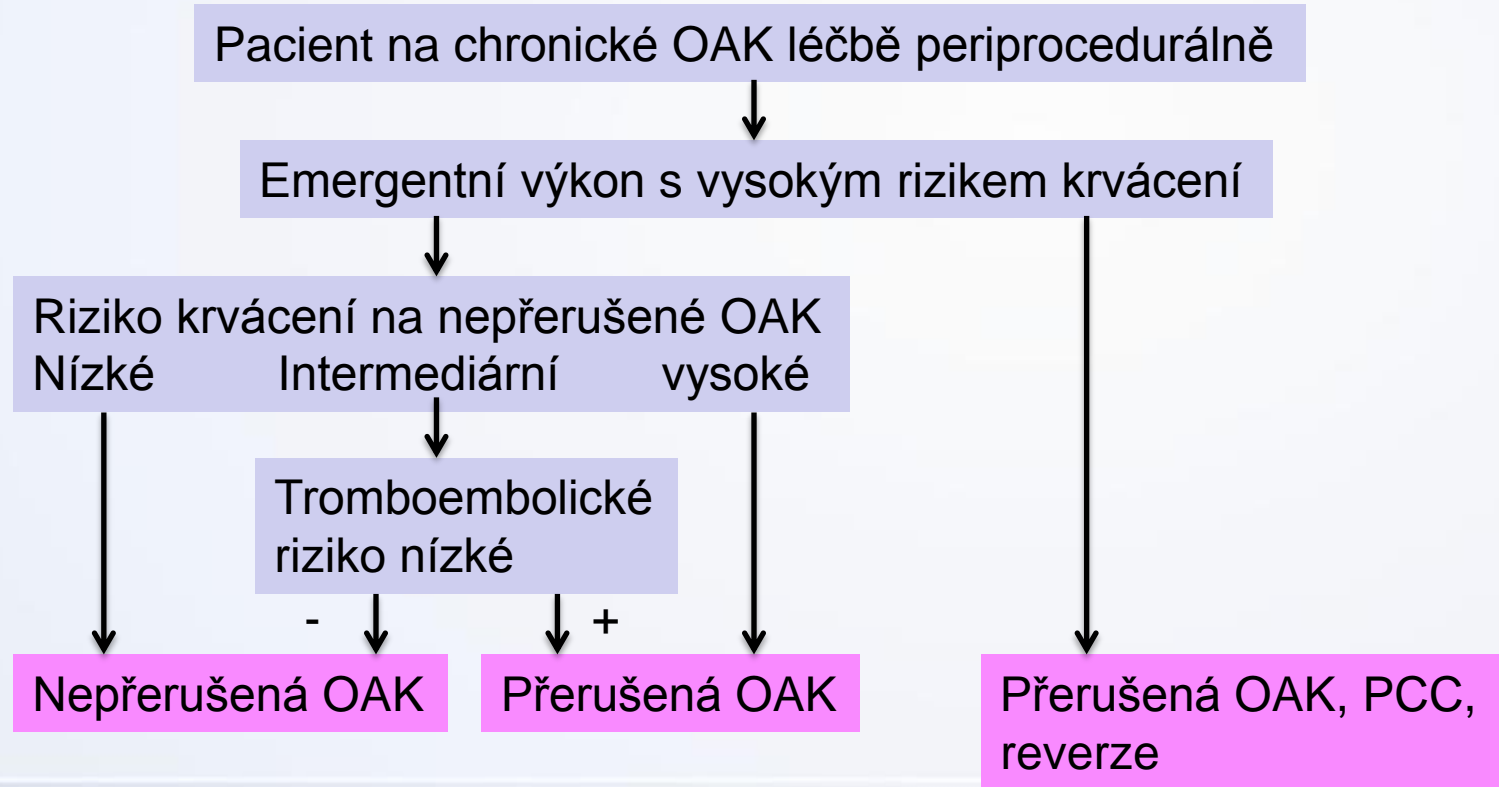
§ Includes the composite of stroke, myocardial infarction, major bleeding, hospitalization, or death within 30 days of the procedure requiring interruption.

# Četnost perioperačních tromboembolických a krvácivých komplikací



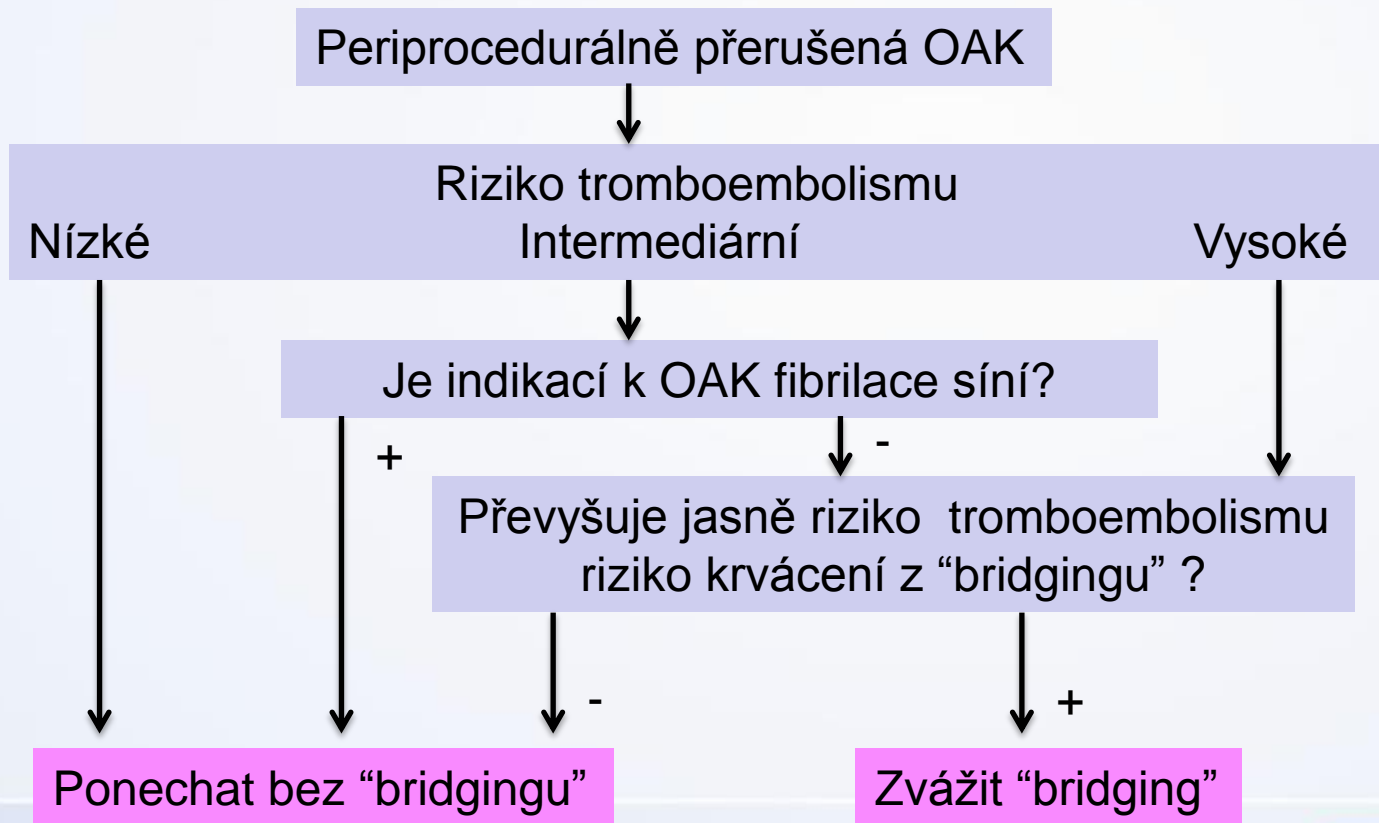
Spojená data z publikací Clark et al, Steinberg et al, Cavalcanti et al, Wysokinski et al, studie RE-LY a BRIDGE

# Rozhodnutí o přerušení OAK léčby



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

# Rozhodnutí o “přemostění” LWMH



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

# 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

# Data podporující nepřerušenu periprocedurální léčbu NOAK



# Mohou NOAK fungovat alespoň stejně dobře jako warfarin (nebo dokonce lépe?)

## Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials

*Christian T Ruff, Robert P Giugliano, Eugene Braunwald, Elaine B Hoffman, Naveen Deenadayalu, Michael D Ezekowitz, A John Camm, Jeffrey I Weitz, Basil S Lewis, Alexander Parkhomenko, Takeshi Yamashita, Elliott M Antman*

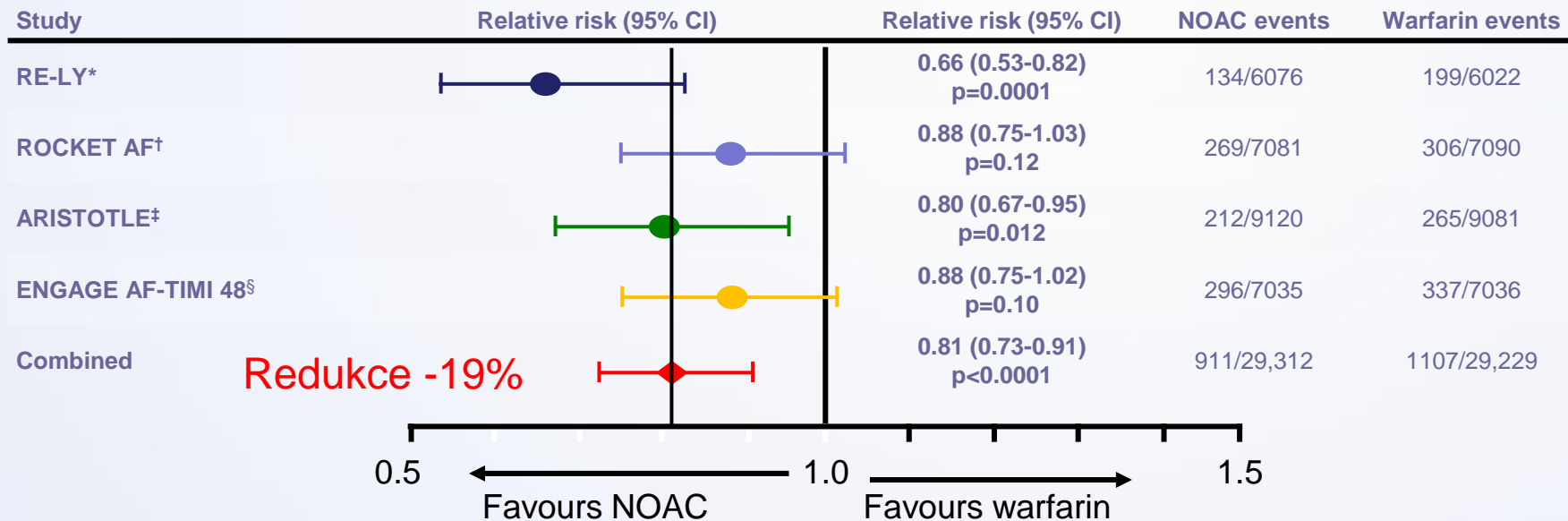
**Lancet 2014; 383: 955–62**

42,411 účastníků - NOAK  
29,272 účastníků – VKA





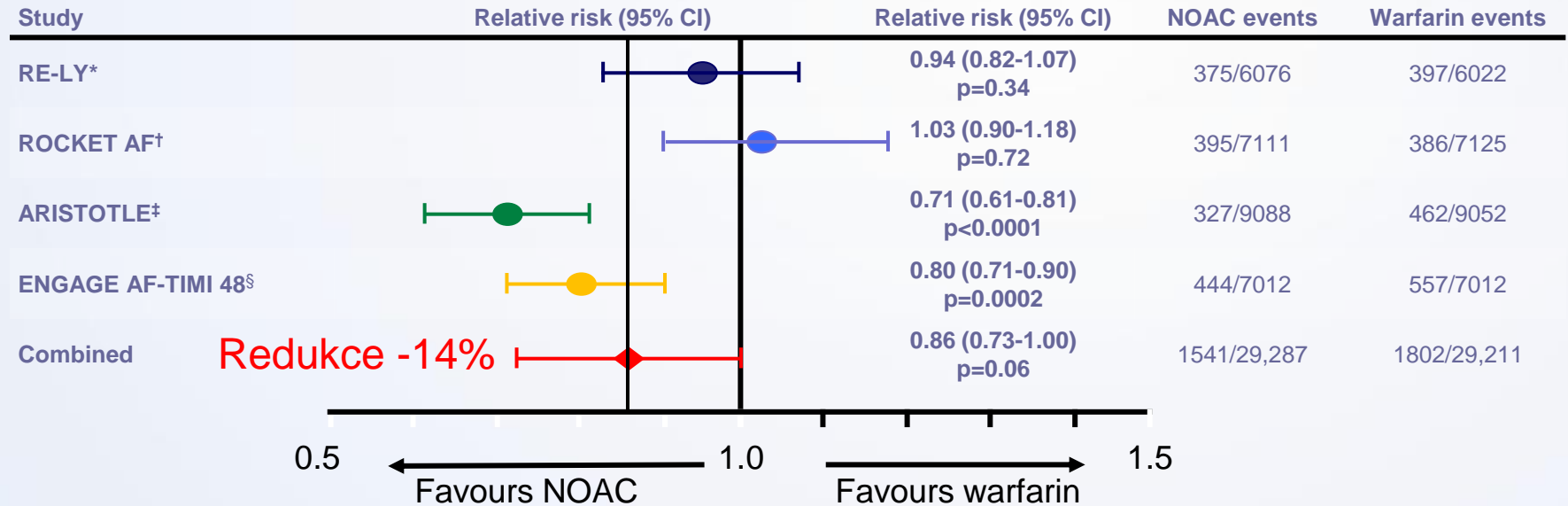
# Porovnání účinnosti NOAK proti warfarinu: mozkové příhody a systémové embolizace



\*Dabigatran 150 mg BID; †rivaroxaban 20 mg QD;

‡apixaban 5 mg BID; § edoxaban 60 mg QD regimen

# Porovnání bezpečnosti NOAK proti warfarinu: větší krvácení



\*Dabigatran 150 mg BID; †rivaroxaban 20 mg QD;

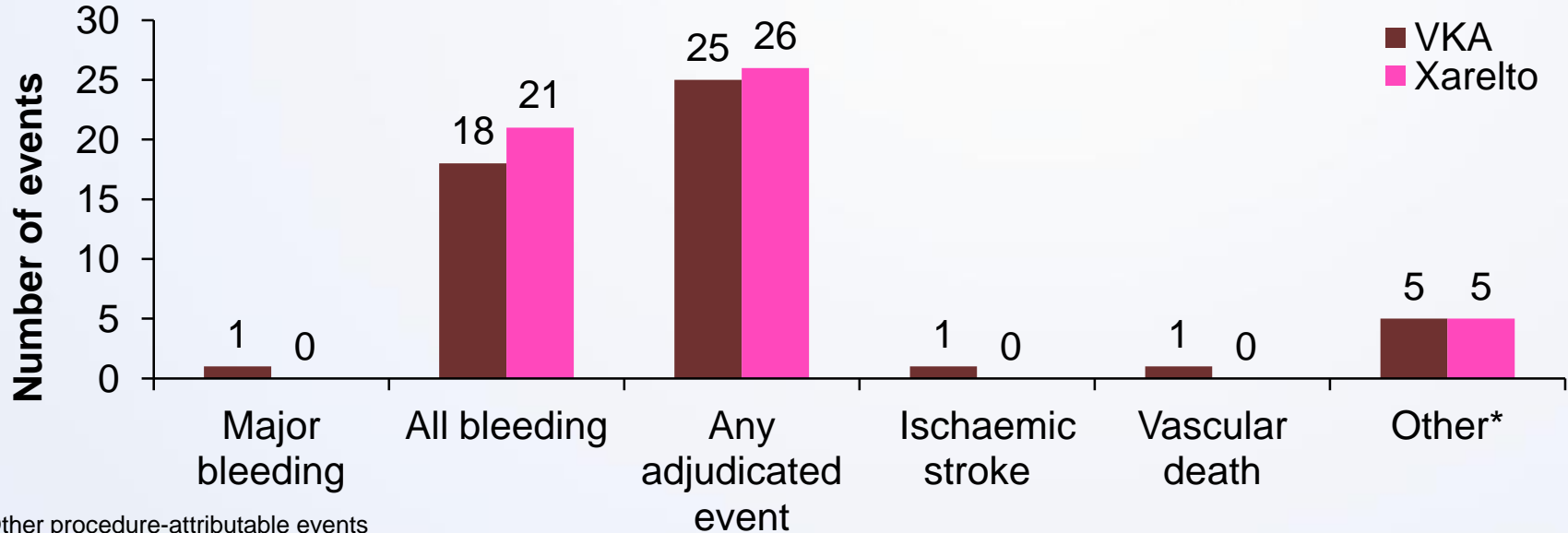
‡apixaban 5 mg BID; §edoxaban 60 mg QD regimen

# Prospektivní studie s NOAK v indikaci nepřerušené antikoagulační léčby okolo katetrizační ablace

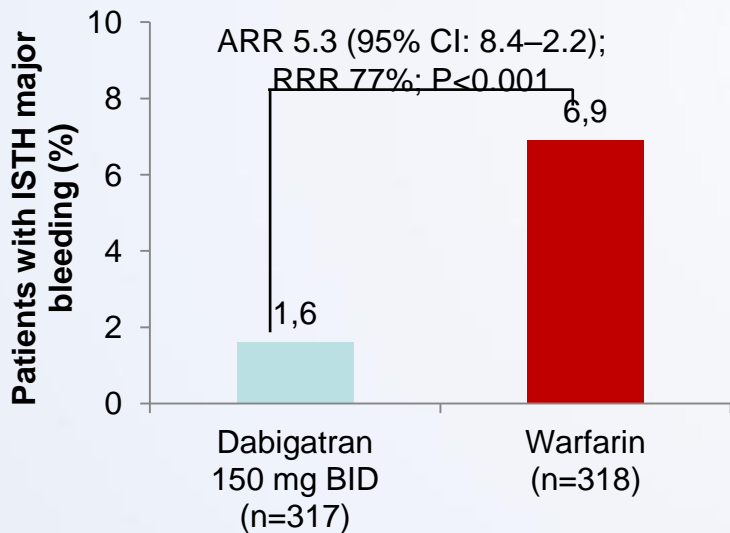
	VENTURE AF	RE-CIRCUIT	AXAFA	ELIMINATE AF
NOAK	Rivaroxaban	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban
Dávka NOAK	20 mg 1xdenně	150 mg 2xdenně	5 mg 2xdenně	60 mg 1xdenně
NOAK nepřerušovaný	ano	ano	ano	ano
Porovnání s	VKA	Warfarin	VKA	VKA
Cílové NR	2.0-3.0	2.0-3.0	2.0-3.0	2.0-3.0
Design	Rand, open label	Rand, open label	Rand, open label	Rand, open label
Randomizace	1:1	1:1	1:1	2:1
1 <sup>o</sup> endpoint	Větší krvácení	Větší krvácení	Úmrtí, CMP, větší krvácení	Úmrtí, CMP, větší krvácení
Pacienti (N)	248	704	674	≈ 630
CHADS <sub>2</sub> VA <sub>2</sub> Sc	1.6/1.7	2.0/2.2	n.a.	n.a.

# VENTURE AF: Hlavní výsledky

- U pacientů podstupujících katetrizační ablací FS (n=248) má nepřerušená léčba preparátem 'Xarelto' podobný bezpečnostní profil jako nepřerušená léčba VKA s velmi nízkým výskytem nežádoucích událostí



# RE-CIRCUIT™ ukázala nižší riziko většího krvácení během ablace a po ní pro dabigatran v porovnání s warfarinem



	Dabigatran	Warfarin
<b>Patients with ISTH MBEs, n</b>	<b>5</b>	<b>22</b>
<b>ISTH MBEs, n*</b>	<b>5</b>	<b>23†</b>
Pericardial tamponade	1	6
Pericardial effusion	1	0
Groin bleed	2	2
Groin haematoma	0	8
GI bleed	1	2
Intracranial bleed	0	2
Pseudoaneurysm	0	1
Haematoma	0	2
<b>Required medical action</b>	<b>4</b>	<b>21</b>
Intervention/procedure	1	11

\*Based on number of events rather than number of patients; †One patient had two adjudicated ISTH MBEs; MBEs during ablation and up to 2 months post-ablation; ARR, absolute risk reduction; MBE, major bleeding event; RRR, relative risk reduction; Calkins et al. N Engl J Med 2017

# Výsledky studie AXAFA-AFNET 5

- Screening 676, randomizace 674
- Apixaban 338 (ITT), VKA 336 (ITT)
- Poslední návštěva: apixaban 324, VKA 308

	<b>Apixaban</b>	<b>VKA</b>
Pacienti s prim. endpointem	23/318 (6.9 %) Non-inferior P=0.0002	23/315 (7.3%)
Úmrtí	1 (0.3%)	1 (0.3%)
CMP nebo TIA	2 (0.6%)	0
IK krvácení	0	1 (0.3 % fatální)
Větší krvácení ISTH	10 (3.1 %)	14 (4.4 %)
Tamponáda	2 (0.6 %)	5 (1.6 %)

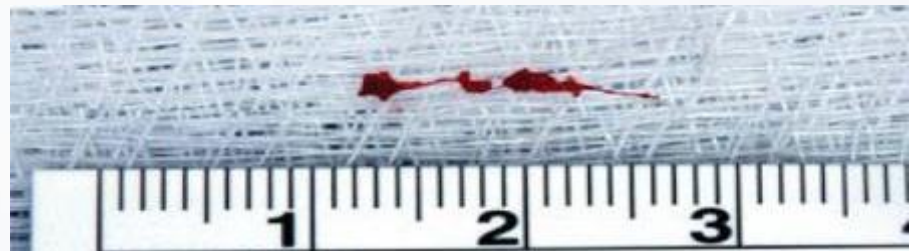
# Intraprocedurální léčba



# Jednoduchá pravidla

## Důležité práce:

- **Ren JF, et al. *JACC* 2004;43:1861**
  - n= 232 ablací FS
  - Heparin po TS punkci (ACT > 250 s)
  - Výskyt trombu LS u 24/232 (10.3 %)
  - Odstraněn v 90 % případů
  - Rizikový faktor: Spontánní echokonstrast
- **Bruce CJ *JICE* 2008;22:211-9**
  - Časná heparinizace snižuje riziko trombu



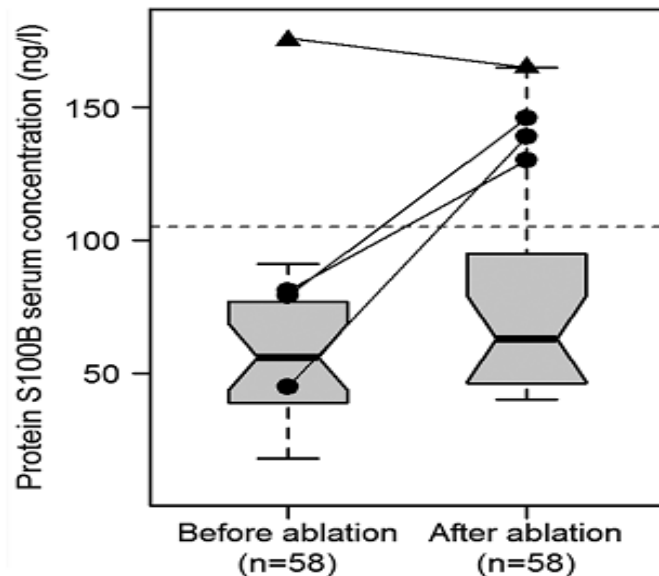
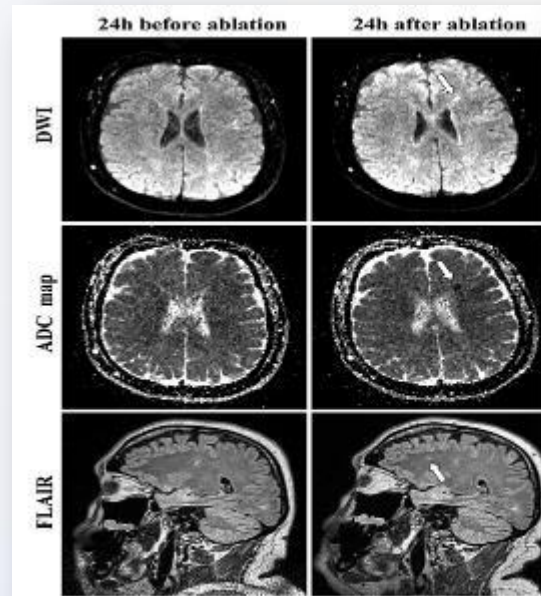
## Doporučení:

Heparin min 5000 j na počátku výkonu před TS punkcí, do 100 j/kg ihned po punkci, ACT každých 20 min

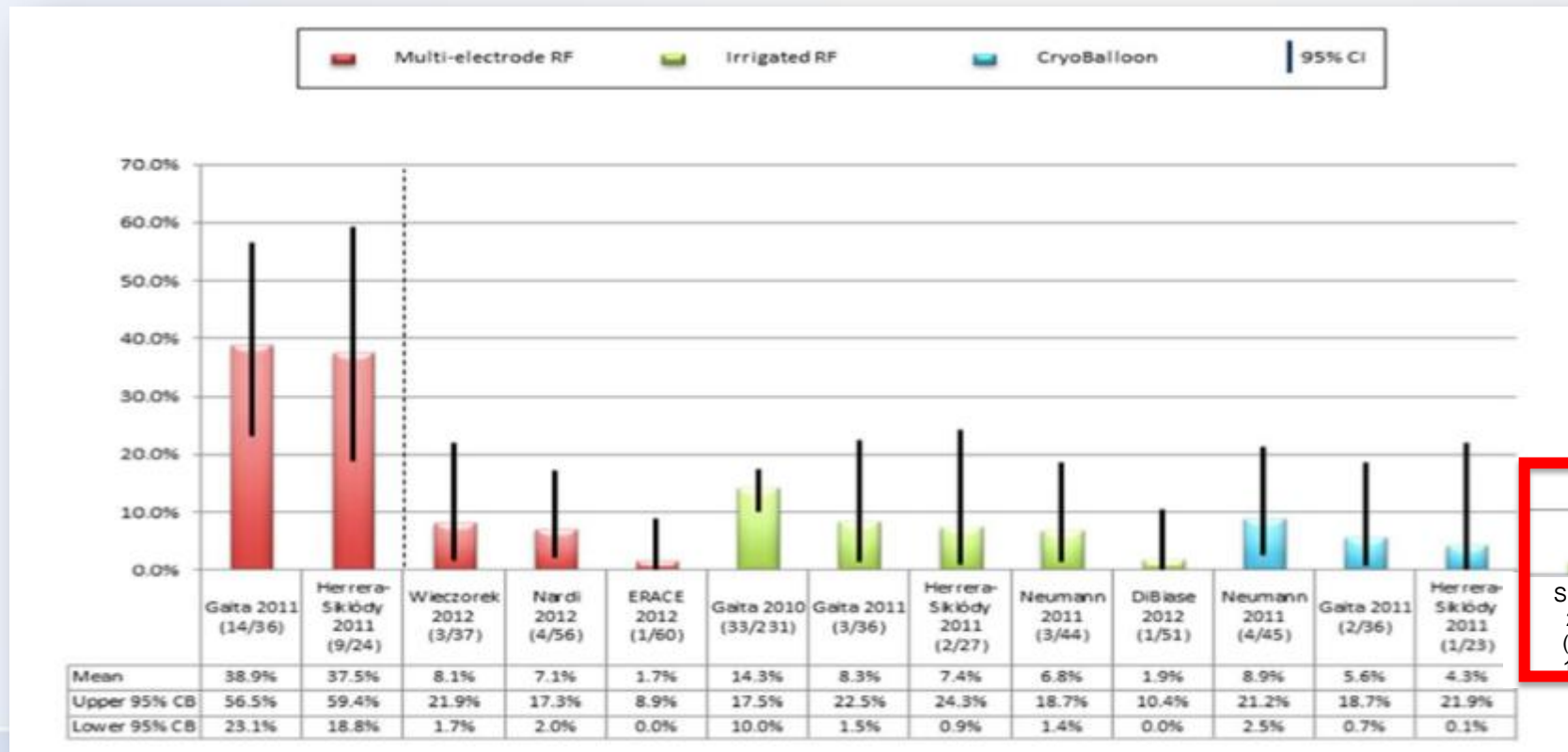


# Tato strategie a užití ICE snižuje i výskyt němých mozkových lézí

- 58 pts s ablací FS
- Bez symptomatické CMP
- Vyšetření lézí (MRI a S100B protein)
- Výskyt asymptomatických lézí
  - 1.7% MRI
  - 5% biomarker S100B



# Výskyt asymptomatických embolů CNS (MRI)



# Co si odnést domů?

- Nepřerušená periprocedurální antikoagulační léčba VKA snižuje výskyt tromboembolických a zejména krvácivých komplikací katetrizační ablace FS
- V případě periprocedurálního přerušení orální antikoagulační léčby je přemostění LWMH doporučováno pouze u vysokého rizika tromboembolismu
- Data ze studií s NOAK (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) ukazují, že tyto léky lze použít bez periprocedurálního přerušení podobně jako VKA
- I při nepřerušené OAK je nezbytná agresivní intraprocedurální léčba heparinem (již před TS punkcí)

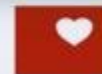


# Děkuji za Vaši pozornost ....



E-mail: [joka@medicon.cz](mailto:joka@medicon.cz)  
[www.kem.cz](http://www.kem.cz)

INSTITUT KLINICKÉ A EXPERIMENTÁLNÍ MEDICÍNY  
KLINIKA KARDIOLOGIE



IKE  
M