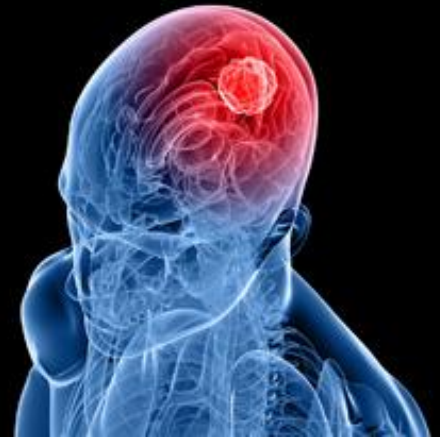


Tato prezentace je podpořena spol. Pfizer

Pacient po CMP: Koho monitorovat a jak antikoagulovat?



Aleš Tomek



2. LÉKAŘSKÁ FAKULTA
UNIVERZITY KARLOVY



Diskutovaná témata na 3 pacientech

- Jak antikoagulovat?
 - Pacienta s mikrokrváceními na MR mozku
 - Pacienta s častými pády
- Koho monitorovat?
 - Pacient s CMP neurčené etiologie

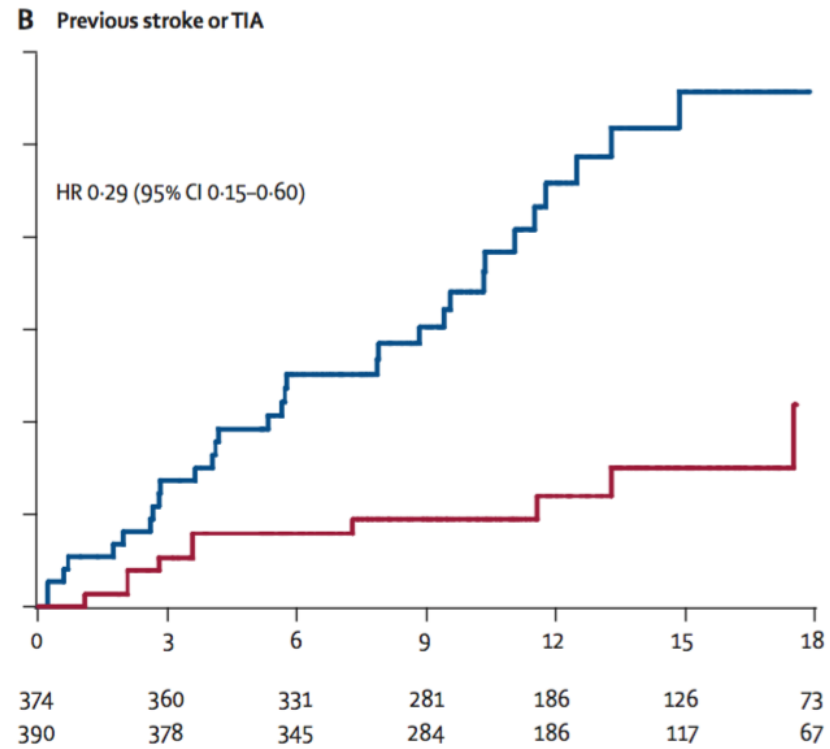
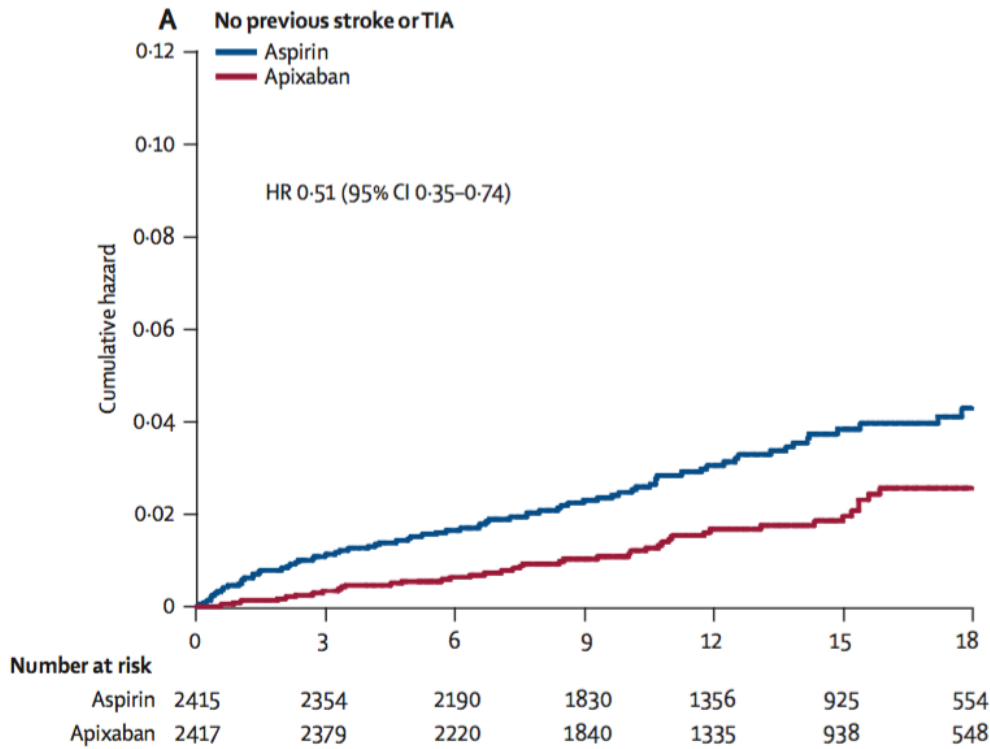
Pacient Bobek

- 75 let
- Známa anamnéza FS
- pro **opakované pády** léčen jen ASA 100mg!

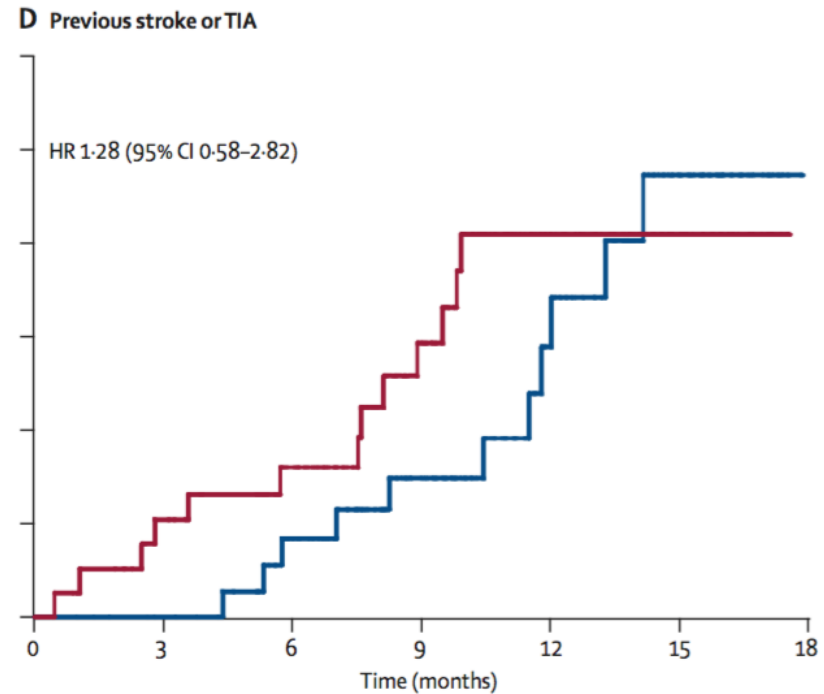
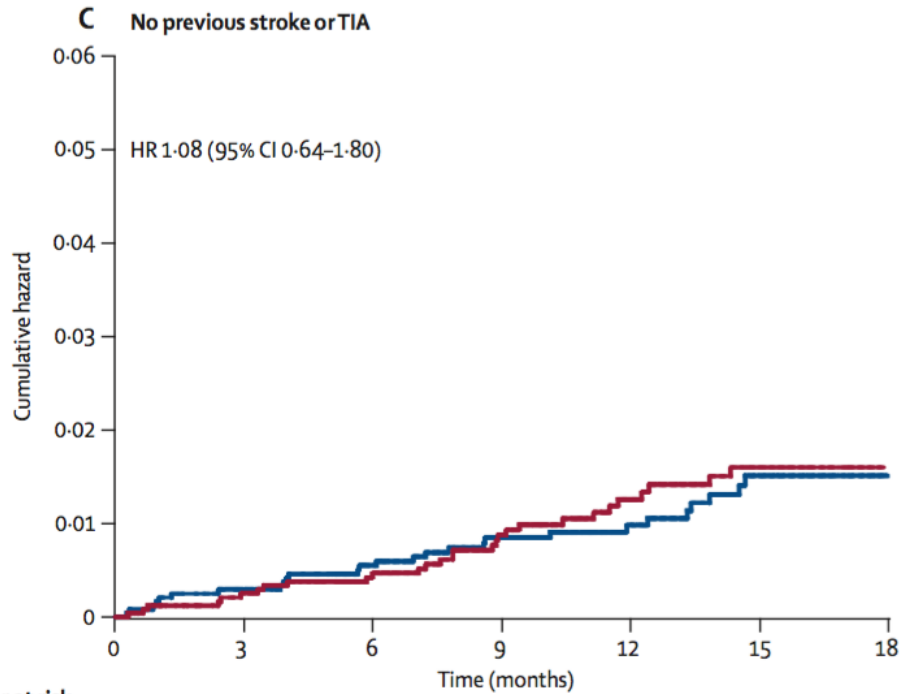
- Přijat pro pravostrannou hemiparézu, MR kortikální klínovitá ischemie F sin



AVERROES: CMP/SE



AVERROES: Major bleeding



Number at risk

	0	3	6	9	12	15	18
Aspirin	2415	2367	2207	1851	1379	940	567
Apixaban	2417	2381	2221	1838	1336	935	550

	0	3	6	9	12	15	18
Aspirin	374	369	341	288	191	130	74
Apixaban	390	377	344	281	184	116	69

Co jsou to opravdu “časté pády”?

- Jen 5% pádů má objektivní následky
- >295 pádů/rok převáží benefit warfarinu²
 - Traumatické intrakraniální krvácení
- Riziko závažného krvácení následkem úrazu je obdobné u antikoagulovaných¹
- Kraniocerebrální trauma u antikoagulovaných má o 20% vyšší mortalitu (64% vs. 43%)³

1) Stein J et al. Arch Phys Med Rehabil. 1995;76(9):840-3. 2) Man-Son-Hing M. Arch Intern Med. 1999;159:677-685.
3) Dossett L. et al. Arch Surg. 2011;146(5):565-570.

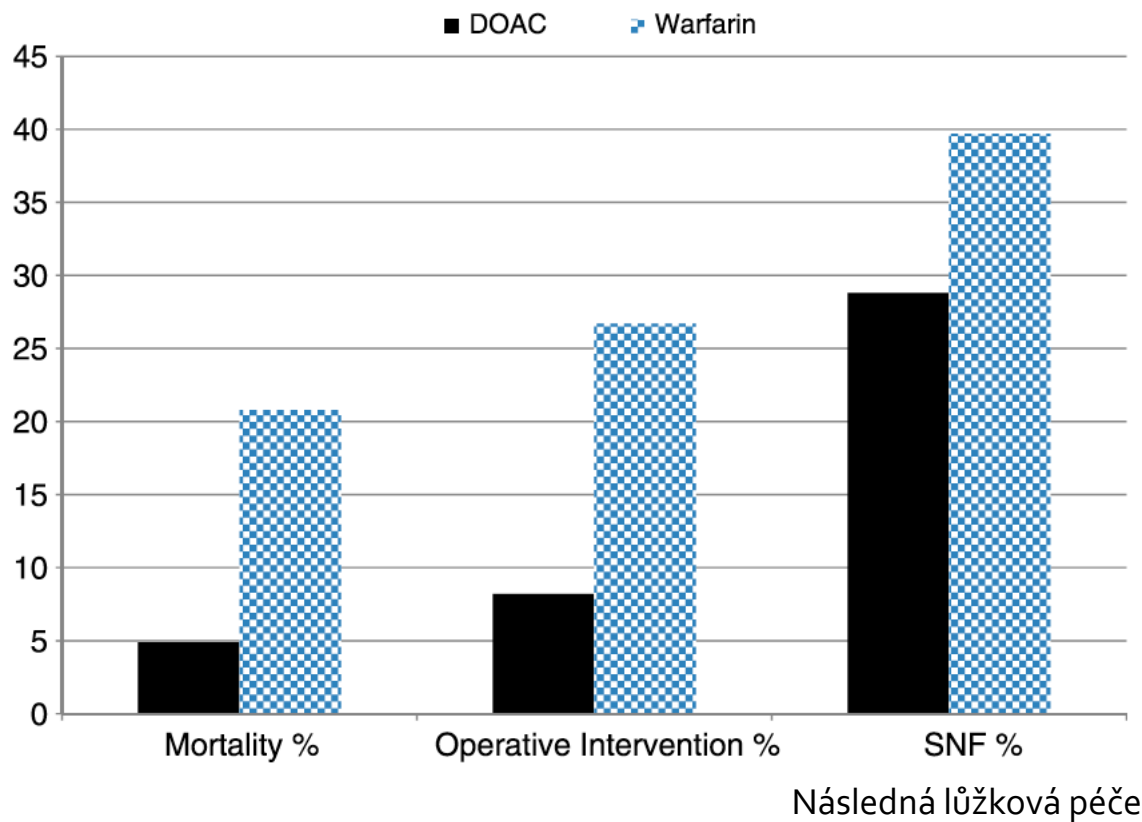
Jak predikovat opravdové riziko pádu?

(B) Probability falls assessment ⁴¹⁰		Score	0–1	2–3	4–5	6+
		Probability of fall per year	7%	13%	27%	49%
1 point for each 'Yes'						
Previous falls	Yes/No					
Medications						
>4	Yes/No					
Psychotropics	Yes/No					
Low visual acuity	Yes/No					
Diminished sensation	Yes/No					
Near tandem stand 10 s	Yes/No					
Alternate step test 10 s	Yes/No					
Sit to stand 12 s	Yes/No					

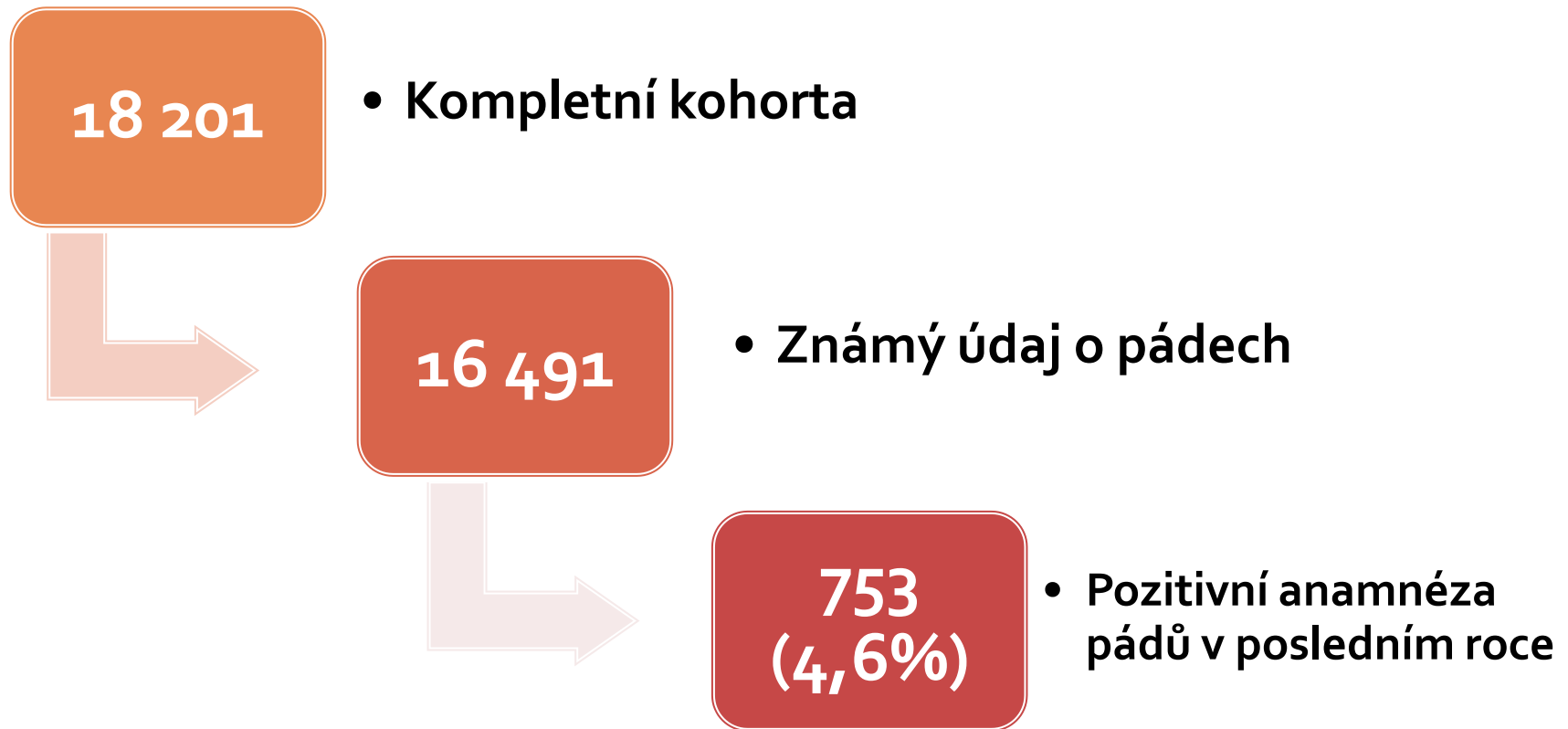
Kraniocerebrální trauma: NOAC vs. warfarin (TQIP study)

n = 162

Skupiny se nelišily věkem, tíží poranění podle ISS, vstupním GCS, délkou pobytu na JIP.



ARISTOTLE – pacienti s anamnézou pádů



Padající pacienti – významně rizikovější!

	Pacienti s pády	Pacienti bez pádů	
CHA ₂ DS ₂ -VASc score, mean (SD)	4.19 (1.65)	3.43 (1.51)	< .0001
CHA ₂ DS ₂ -VASc score distribution, n (%)			< .0001
≤1	23 (3.1%)	1370 (8.7%)	
2	94 (12.5%)	3261 (20.7%)	
≥3	636 (84.5%)	11,107 (70.6%)	
Prior stroke, TIA, or SE, n (%)	213 (28.3%)	3287 (20.9%)	< .0001
HAS-BLED score, mean (SD)	2.40 (1.07)	1.77 (1.05%)	< .0001
HAS-BLED score distribution, n (%)			< .0001
≤1	155 (20.6%)	6469 (41.1%)	
2	244 (32.4%)	5690 (36.2%)	
≥3	354 (47.0%)	3579 (22.7%)	
Prior bleeding, n (%)	264 (35.1%)	2525 (16.0%)	< .0001

CHA₂DS₂-VASc

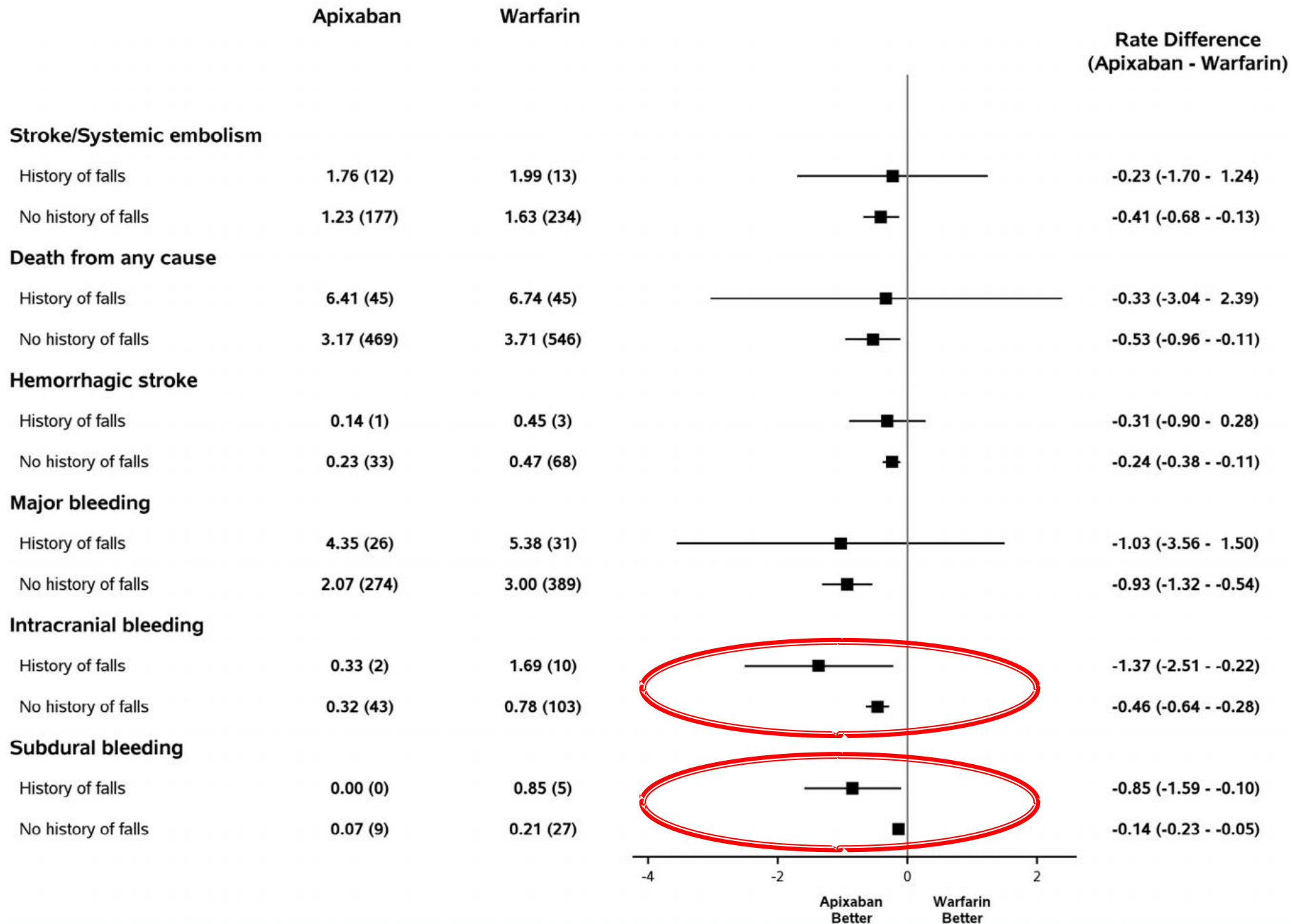
4,19 vs. 3,43

HAS-BLED

2,4 vs. 1,77

Významně nemocnější...

Comorbidities at randomization, n (%)	Pacienti s pády	Pacienti bez pádů	
Dementia	20 (2.7%)	76 (0.5%)	< .0001
Depression	163 (21.6%)	1023 (6.5%)	< .0001
Cerebrovascular disease	221 (29.4%)	2934 (18.6%)	< .0001
Peripheral vascular disease	86 (11.7%)	907 (6.3%)	< .0001
Pulmonary disease	137 (18.6%)	2106 (14.5%)	< .01
Renal disease	216 (29.3%)	3168 (21.9%)	< .0001
Gastrointestinal disease	286 (38.8%)	3001 (20.7%)	< .0001
Hematological disease	242 (32.8%)	2416 (16.7%)	< .0001
Malignancy	108 (14.6%)	1045 (7.2%)	< .0001
Thyroid disease	145 (19.7%)	1633 (11.3%)	< .0001
Diabetes	272 (36.1%)	3944 (25.1%)	< .0001
Hypertension	638 (86.6%)	12,554 (86.9%)	.82
Congestive heart failure	166 (22.5%)	3897 (26.9%)	< .01
Prior MI	126 (16.7%)	2250 (14.3%)	.06
Moderate/severe valvular heart disease	171 (23.2%)	2625 (18.1%)	< .001
Osteoporosis	124 (16.5%)	784 (5.0%)	< .0001
Fractures	110 (14.7%)	931 (5.9%)	< .0001



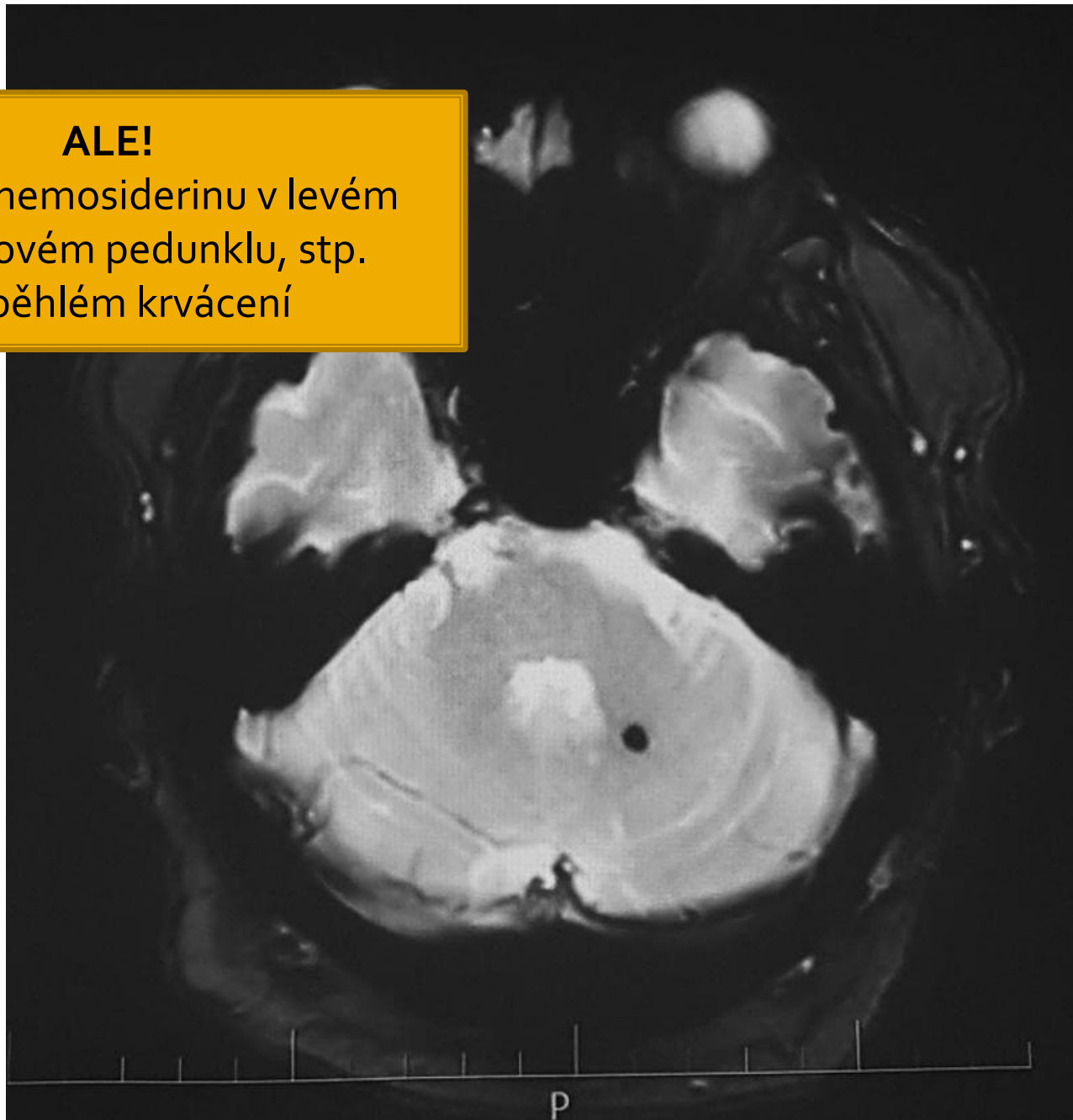
Pacient Bob

- 75 let, hypertonik, diabetik
- Úspěšná trombektomie okluze M1-MCA
- Reziduální drobná ischemie v BG
- Za pobytu na jipu diagnostikována paroxysmální FS



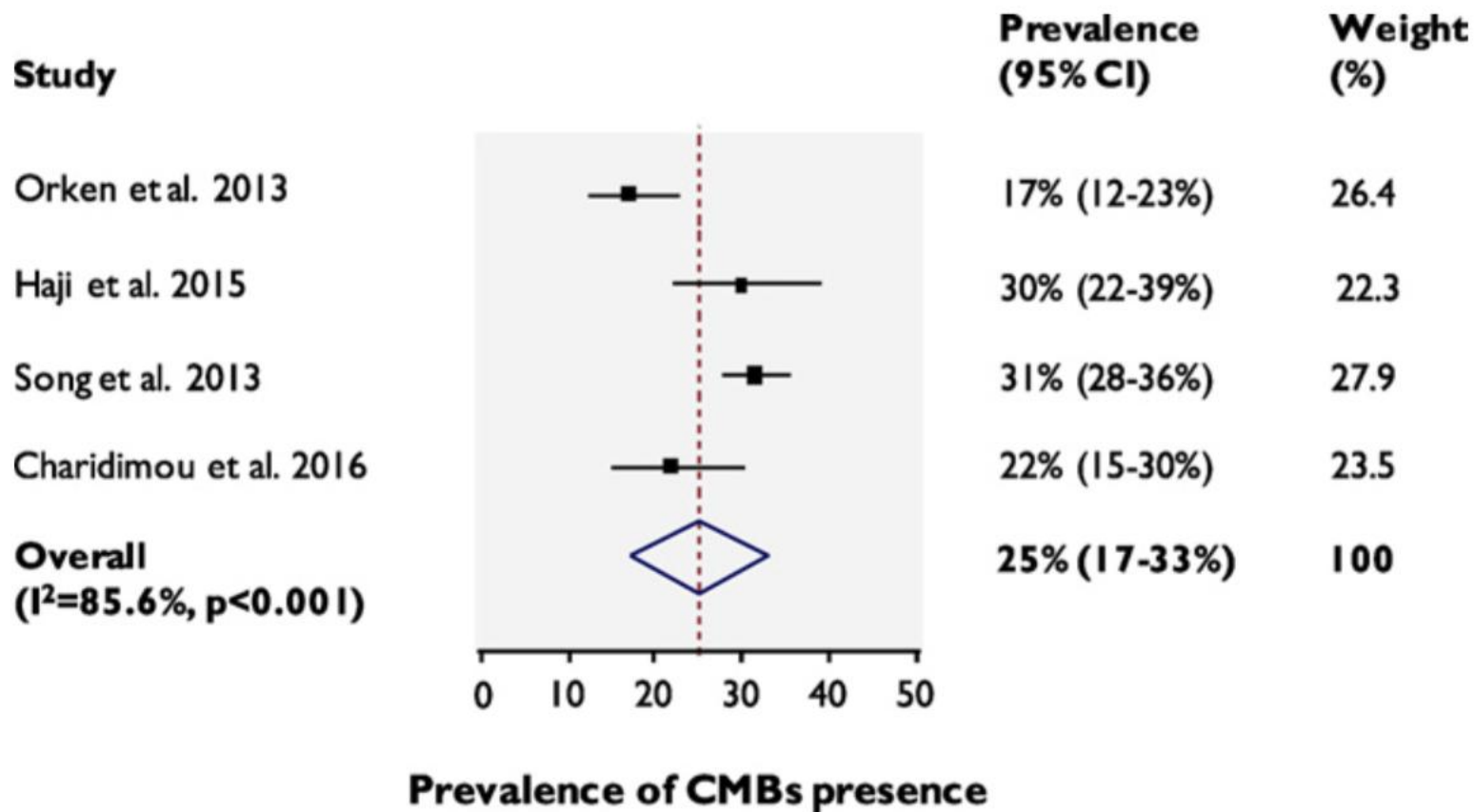
ALE!

Depozita hemosiderinu v levém
mozečkovém pedunklu, stp.
proběhlém krvácení



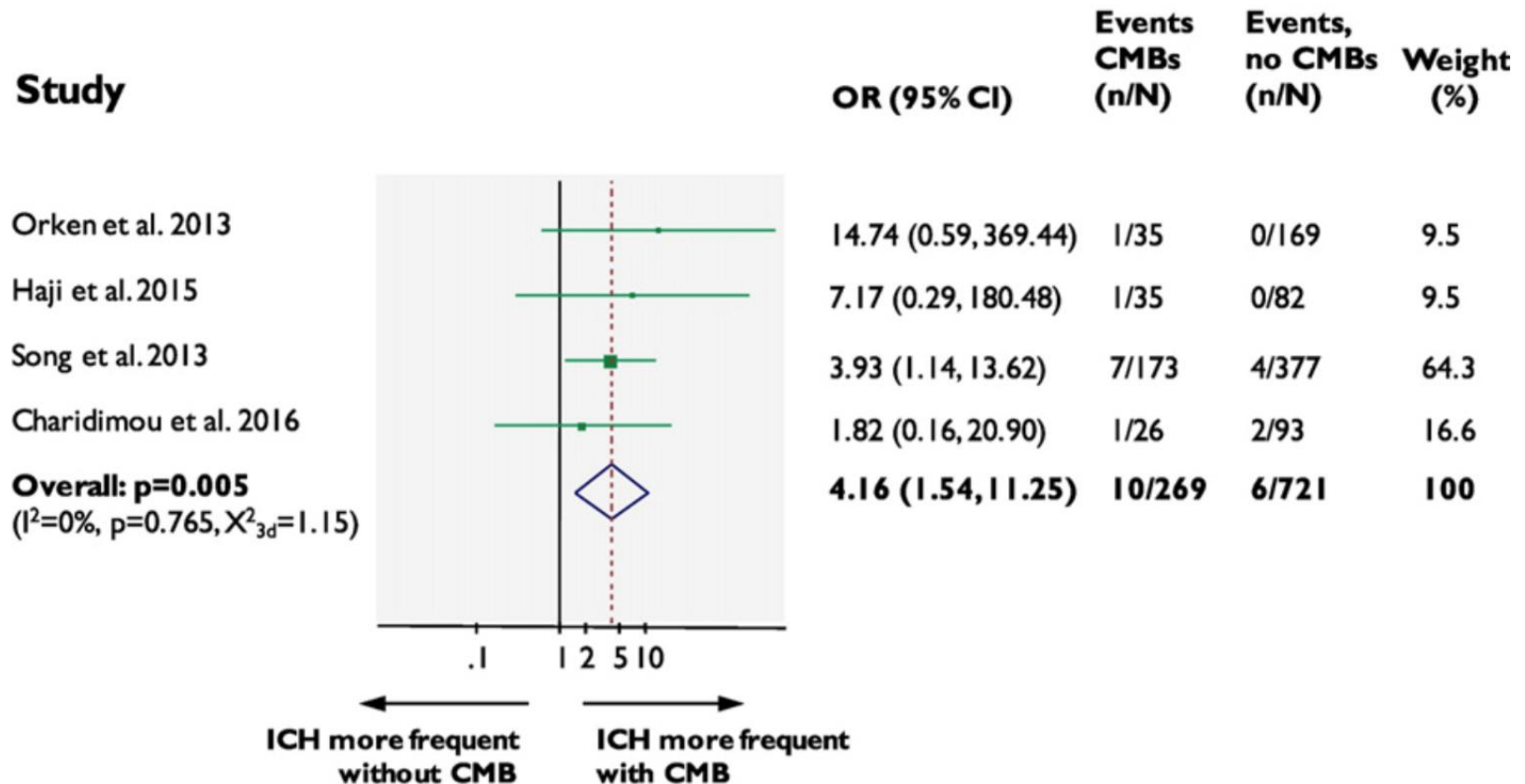
Prevalence CMB u pacientů s CMP a FS

Meta-analysis - 4 trials (n = 990)



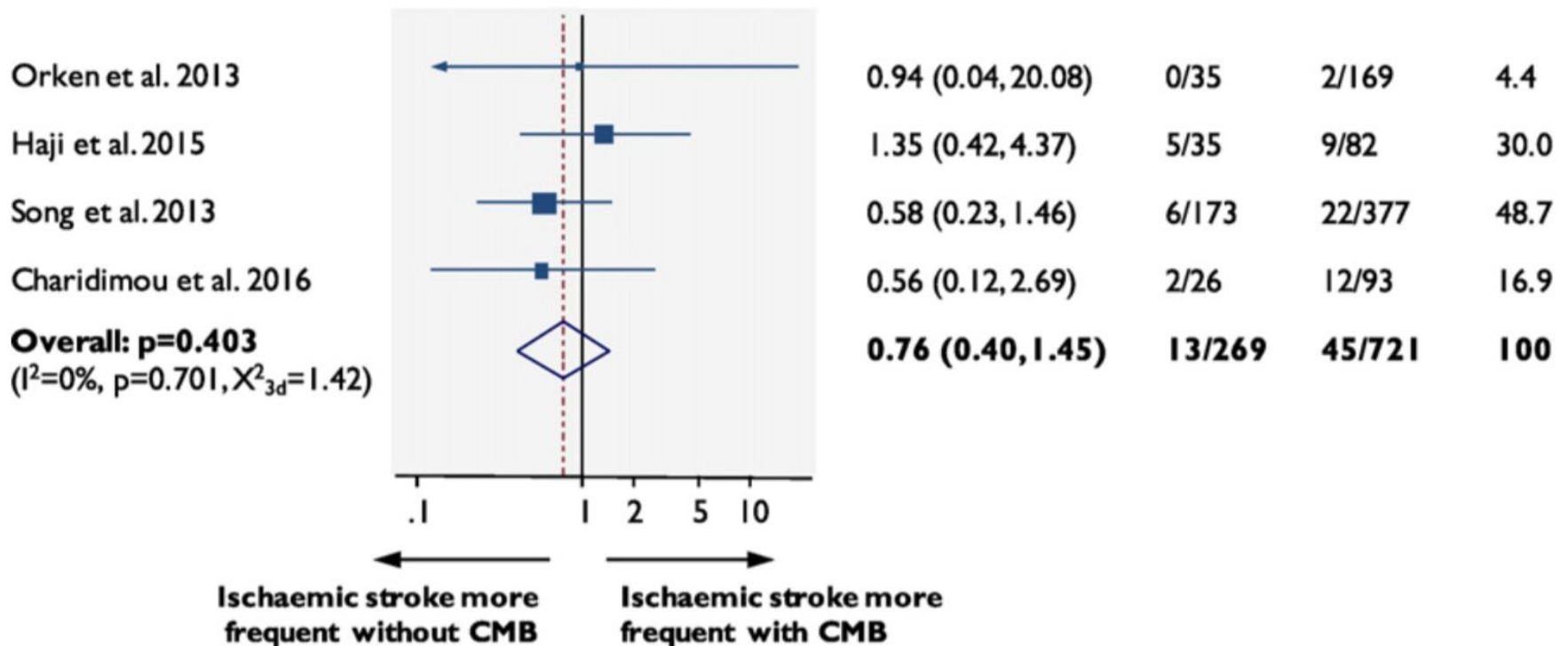
Riziko ICH u pacientů s CMP a FS

A. CMBs presence and risk of future ICH



Riziko recidivy CMP u pacientů s FS

B. CMBs presence and risk of recurrent ischaemic stroke



CBM – srovnání ASA a Apixaban: AVERROES-MRI study

Outcome	Apixaban	Aspirin	HR 95% CI
Primary outcome			
Covert “embolic” infarction and symptomatic ischemic stroke	12/601 (2.0%)	19/579 (3.3%)	0.55 (0.27-1.14)
Clinical events			
Ischemic stroke	6/601 (1.0%)	14/579 (2.4%)	0.41 (0.16-1.07)
Mortality	12/601 (2.0%)	17/579 (2.9%)	0.67 (0.32-1.41)
Intracerebral hemorrhage	1/601 (0.2%)	2/579 (0.3%)	0.49 (0.05-5.44)
New infarction (MRI)			
Any infarction	12/479 (2.5%)	10/446 (2.2%)	1.09 (0.47-2.52)
Infarction >1.5 cm	5/479 (1.0%)	8/446 (1.8%)	0.57 (0.19-1.73)
Cortical-based	6/479 (1.3%)	6/446 (1.3%)	0.89 (0.29-2.77)
>1 Location	1/479 (0.2%)	2/446 (0.4%)	0.47 (0.04-5.15)
Mean infarction diameter	1.4 cm	4.1 cm	P = .03
Microbleeds			
New/increased no. of microbleeds	26/377 (7.0%)	24/334 (7.2%)	0.92 (0.53-1.60)
Reduced no. of microbleeds	21/377 (5.6%)	17/334 (5.1%)	1.07 (0.56-2.03)
Net change in microbleeds			P = .47

Prevention of Stroke in Patients With Silent Cerebrovascular Disease

A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association

The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists.

Eric E. Smith, MD, MPH, FAHA, Chair; Gustavo Saposnik, MD, MSc, FAHA, Vice Chair;
Geert Jan Biessels, MD, PhD; Fergus N. Doubal, PhD, FRCP;
Myriam Fornage, MS, PhD, FAHA; Philip B. Gorelick, MD, MPH, FAHA;
Steven M. Greenberg, MD, PhD, FAHA; Randall T. Higashida, MD, FAHA;
Scott E. Kasner, MD, MS, FAHA; Sudha Seshadri, MD; on behalf of the American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Council on Hypertension

Abstract—Two decades of epidemiological research shows that silent cerebrovascular disease is common and is associated with future risk for stroke and dementia. It is the most common incidental finding on brain scans. To summarize evidence on the diagnosis and management of silent cerebrovascular disease to prevent stroke, the Stroke Council of the American Heart Association convened a writing committee to evaluate existing evidence, to discuss clinical considerations, and to offer suggestions for future research on stroke prevention in patients with 3 cardinal manifestations of silent cerebrovascular disease: silent brain infarcts, magnetic resonance imaging white matter hyperintensities of presumed vascular origin, and cerebral microbleeds. The writing committee found strong evidence that silent cerebrovascular disease is a common problem of aging and that silent brain infarcts and white matter hyperintensities are associated with future symptomatic stroke risk independently of other vascular risk factors. In patients with cerebral microbleeds, there was evidence of a modestly increased risk of symptomatic intracranial hemorrhage in patients treated with thrombolysis for acute ischemic stroke but little prospective evidence on the risk of symptomatic hemorrhage in patients on anticoagulation. There were no randomized controlled trials targeted specifically to participants with silent cerebrovascular disease to prevent stroke. Primary stroke prevention is indicated in patients with silent brain infarcts, white matter hyperintensities, or microbleeds. Adoption of standard terms and definitions for silent cerebrovascular disease, as provided by prior American Heart Association/American Stroke Association statements and by a consensus group, may facilitate diagnosis and communication of findings from radiologists to clinicians. (*Stroke*. 2017;48:e44-e71. DOI: 10.1161/STR.000000000000116.)

Anticoagulation and other therapies in patients with silent microbleeds

It is reasonable to provide anticoagulation therapy to patients with microbleeds when there is an indication (eg, AF).

When anticoagulation is needed, a novel oral anticoagulant is preferred over warfarin.

Percutaneous closure of the left atrial appendage could be an alternative to anticoagulation.

It is reasonable to provide antiplatelet therapy to patients with microbleeds when there is an indication.

MRI screening for microbleeds is not needed before the initiation of antithrombotic therapies.

Individuals with silent microbleeds are at increased future risk of both ischemic stroke and ICH.

Implement preventive care recommended by AHA/ASA guidelines for primary prevention of ischemic stroke.

It is reasonable to provide preventive care recommended by AHA/ASA guidelines for prevention of ICH.

**U CBM zvýšené
riziko, místo
warfarinu
preferovány
NOAC!**

Pradaxa, Xarelto, Eliquis (NOAC)

Shrnující zápis z jednání mezi zástupci VZP ČR, České kardiologické společnosti, České internistické společnosti, České neurologické společnosti, Sdružení ambulantních specialistů a České společnosti pro trombózu a hemostázu.

Účelem dokumentu je sjednotit zápisy z jednání ze dnů 22. 4., 2. 7., 3. 11. 2015 a 22. 4. 2016 a zpracovat některé připomínky zejména České neurologické společnosti.

Přítomni za VZP ČR:

MUDr. Emília Bartišková

MUDr. Hana Hykyšová

MUDr. Romana Švejdová

MUDr. Adrian Barnáš

Za odborné společnosti:

Prof. MUDr. Miloš Táborský, CSc., FESC, MBA

MUDr. Robert Čihák, CSc.

MUDr. Hana Skalická, CSc., FESC

Prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.

Prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM

prim. MUDr. Aleš Tomek, Ph.D., FESO

MUDr. Zorjan Jojko

Mimo to bude VZP akceptovat preskripci NOAC v následujících situacích:

3. Pacient po prodělané ischemické CMP s vysokým rizikem intrakraniálního krvácení:

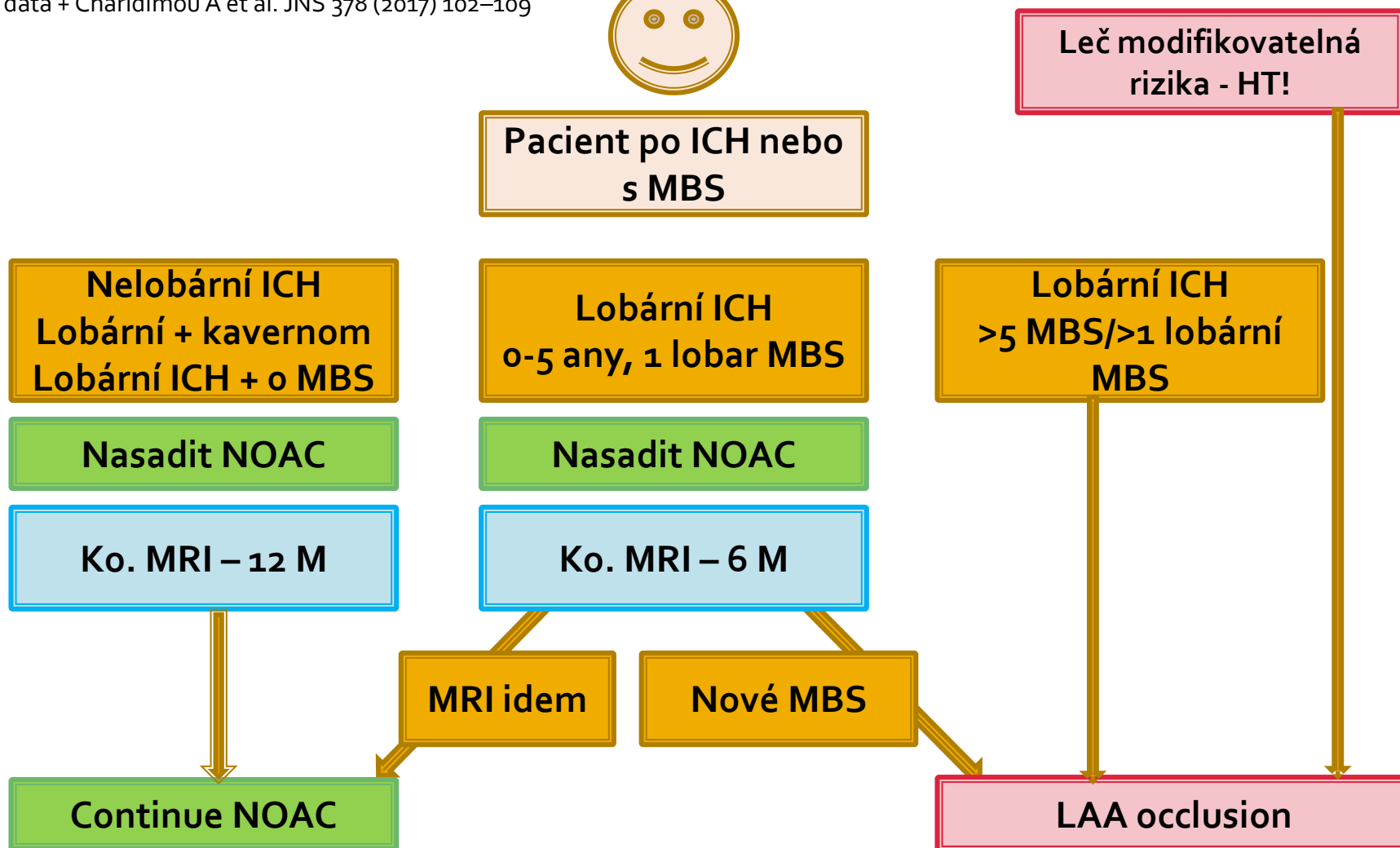
- Pacienti indikovaní k antikoagulační léčbě s vysoce rizikovými zdroji potenciálního intrakraniálního krvácení (AV malformace, kavernomy)
- Preskripce bude zajištěna pracovišti neurologie

VZP bude v této souvislosti akceptovat také situace, kdy je předem známa extrémní citlivost k Warfarinu farmako-genetickým vyšetřením indikovaným ještě za hospitalizace pacientům iktových center (3-4 variantní alely CYP2C9 a VKORC1), neboť v těchto situacích je zřejmé, že hodnoty INR nebude možno udržet v terapeutickém rozmezí.



Náš algoritmus – NOAC u MBS

Vlastní data + Charidimou A et al. JNS 378 (2017) 102–109



Pacient kouzelník Pokustón

- 80-letý pacient
- Celkem zdrav (HT)
- Přijat pro jasnou embolizační CMP – M2-okluze vlevo
- Bez anamnézy a iniciálního průkazu FS
- Bez významné stenózy LVD



CMP, FS a monitorace rytmu

- Paroxysmální FS je často nediodnostikovaná u pacientů přijatých pro ischemickou CMP
 - Riziko CMP u **nezjištěné** paroxysmální FS je identické jako u známé permanentní FS
- Dramatický rozdíl v efektivitě prevence recidivy
 - **68%** OAC vs. **20%** antiagregace
- Je-li nezjištěná příčina CMP při základním vyšetření
 - Je doporučena nejméně 30 denní monitorace EKG (AHA-ASA)

For patients who have experienced an acute ischemic stroke or TIA with no other apparent cause, prolonged rhythm monitoring (≈ 30 days) for AF is reasonable within 6 months of the index event (Class IIa; Level of Evidence C).

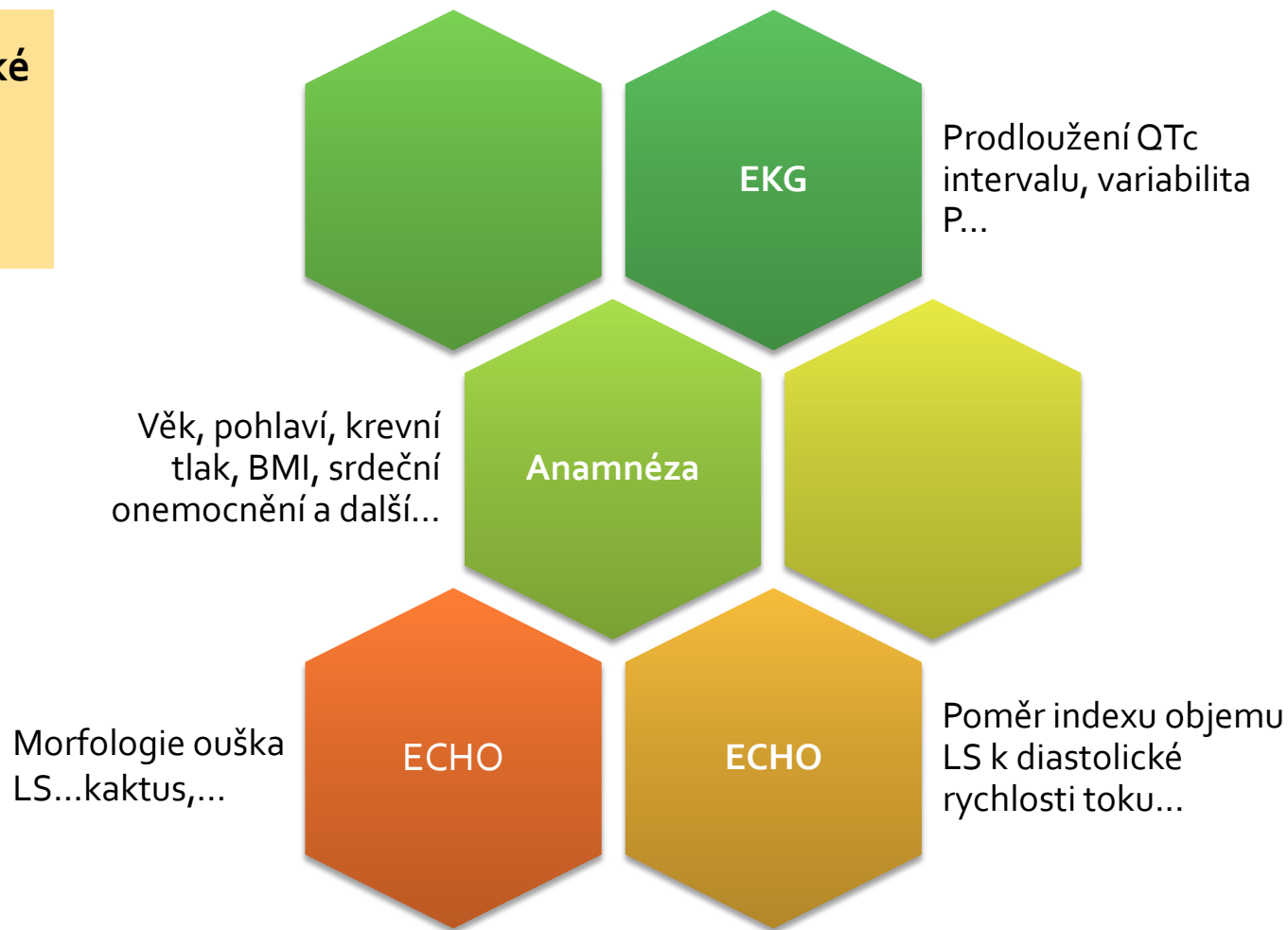
Kryptogenní CMP a monitorace

- Před dimisí z neurologie asi 60% pacientů splňuje kategorii neurčené etiologie
- AHA-ASA: 30-denní monitorace rytmu



Biomarkery predikující záchyt FS po CMP?

- ✓ Elektrofyzilogické
- ✓ Morfologické
- ✓ Laboratorní



Naše kohorta

- Retrospektivní multicentrická analýza konsekutivních pacientů přijatých pro CMP
- Cíl – porovnat asociaci vybraných 7 biomarkerů s detekcí FS u pacientů bez známé FS po embolizační CMP s neznámým zdrojem (ESUS)
 - **protrombotické** (D-dimer, fibrinogen, AT III)
 - **Kardiální** (NT-proBNP, hs-troponin I)
 - **Zánětlivé** (CRP)
 - **Renální** (eGFR)



Naše kohorta – metodika monitorace



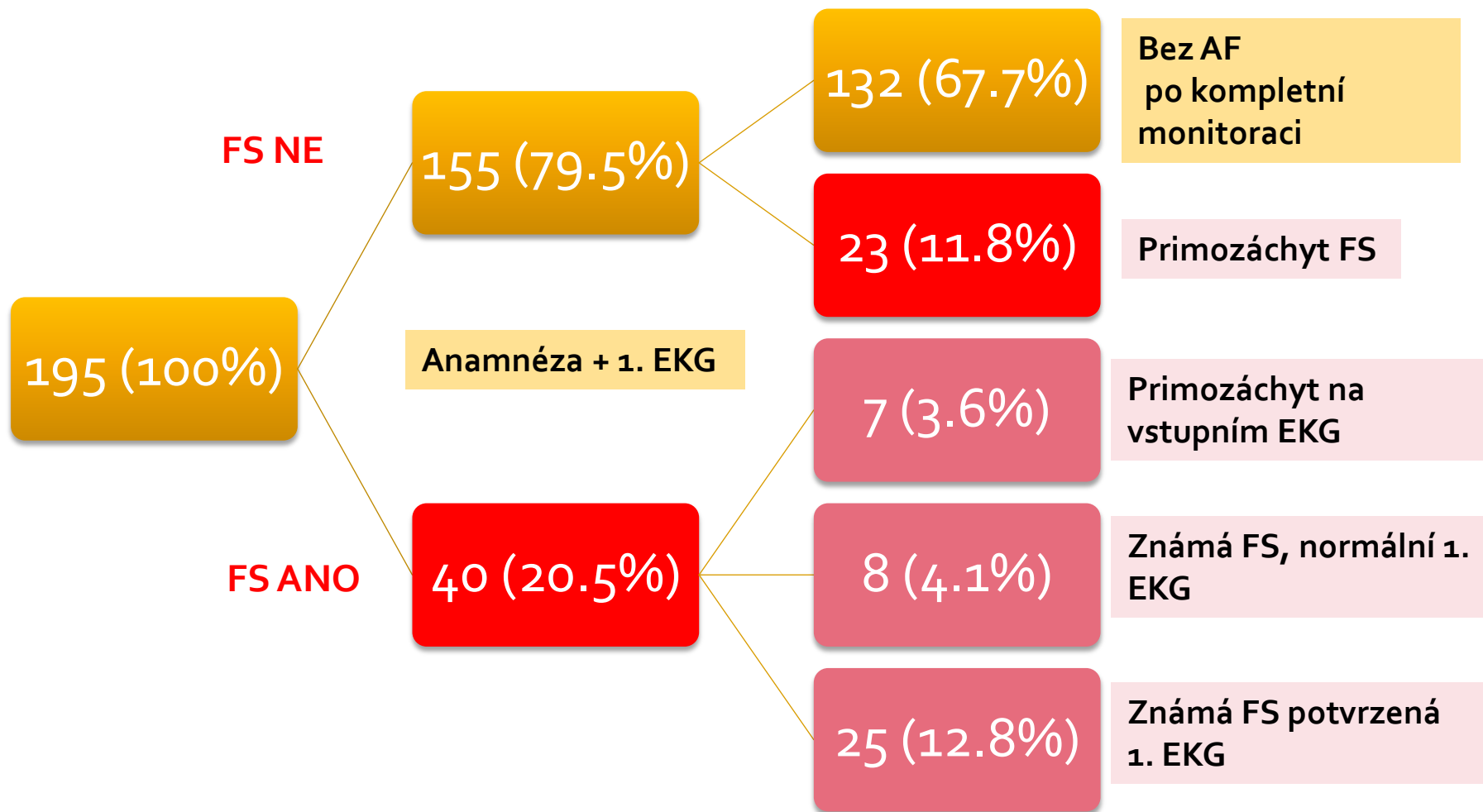
Vyšetření za hospitalizace

- CTA, DUS
- Echokardiografie
- MR mozku

Ambulantně

7 dnů Holter + 28 dnů event-loop

Detekce FS [%]

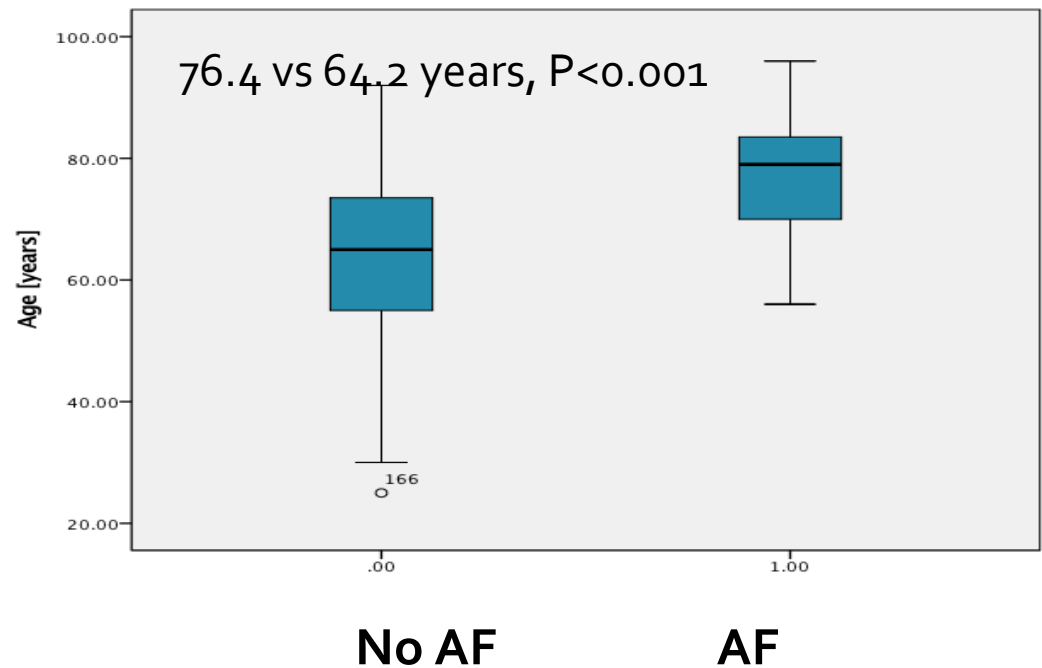
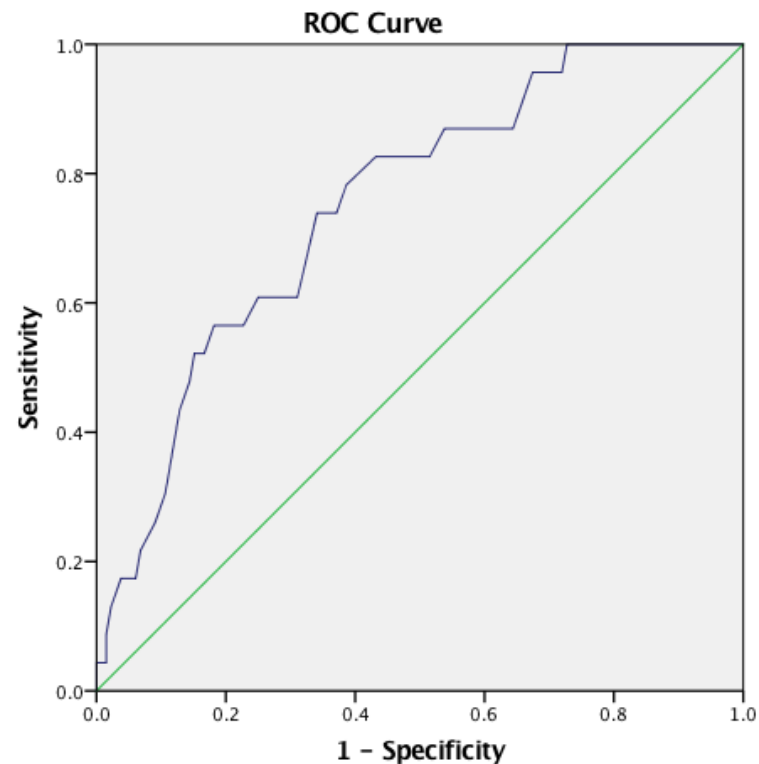


Věk

Cut-off **68.5 years** (sensitivity 78%, specificity 62%)

OR 6.25 (95% CI 2.02-19.38, $p=0.001$)

AUC = 0.753 (95% CI 0.65 – 0.85, $p<0.001$)

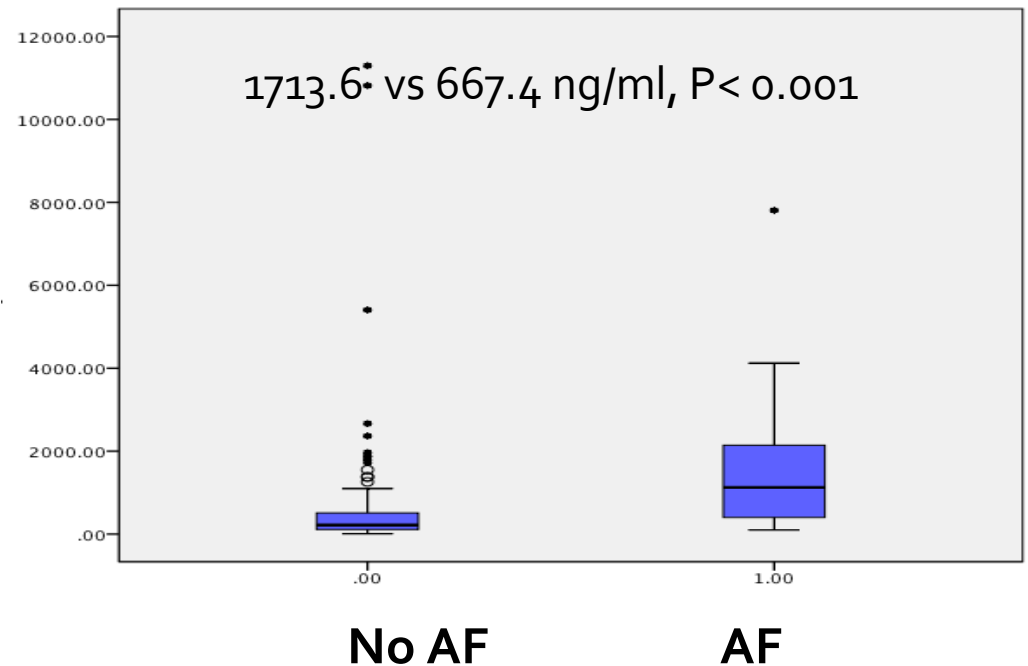
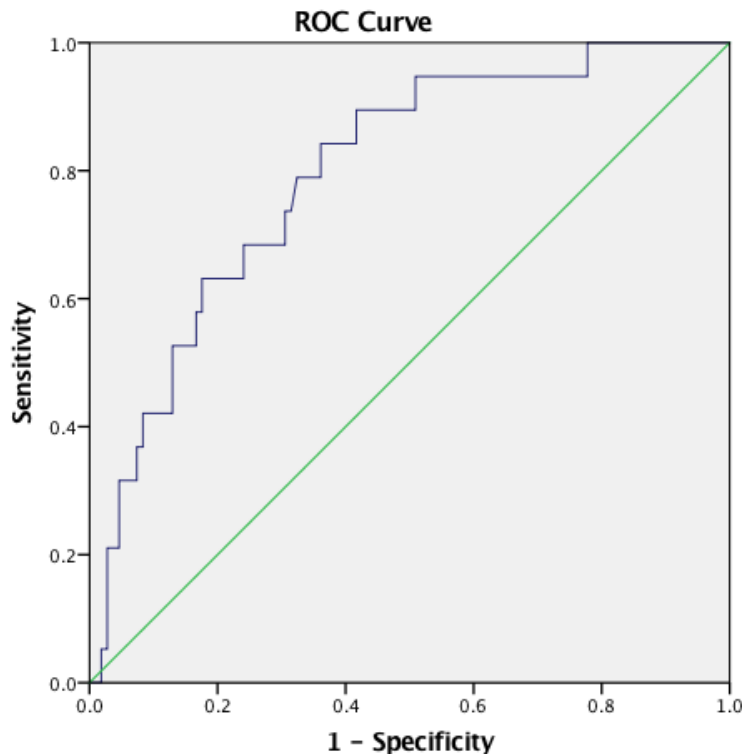


NT-proBNP

Cut-off **377 ng/ml** (sensitivity 79%, specificity 68%)

OR 8.30 (95% CI 2.56-26.92, $p < 0.001$)

AUC = 0.80 (95% CI 0.70 – 0.90, $p < 0.001$)

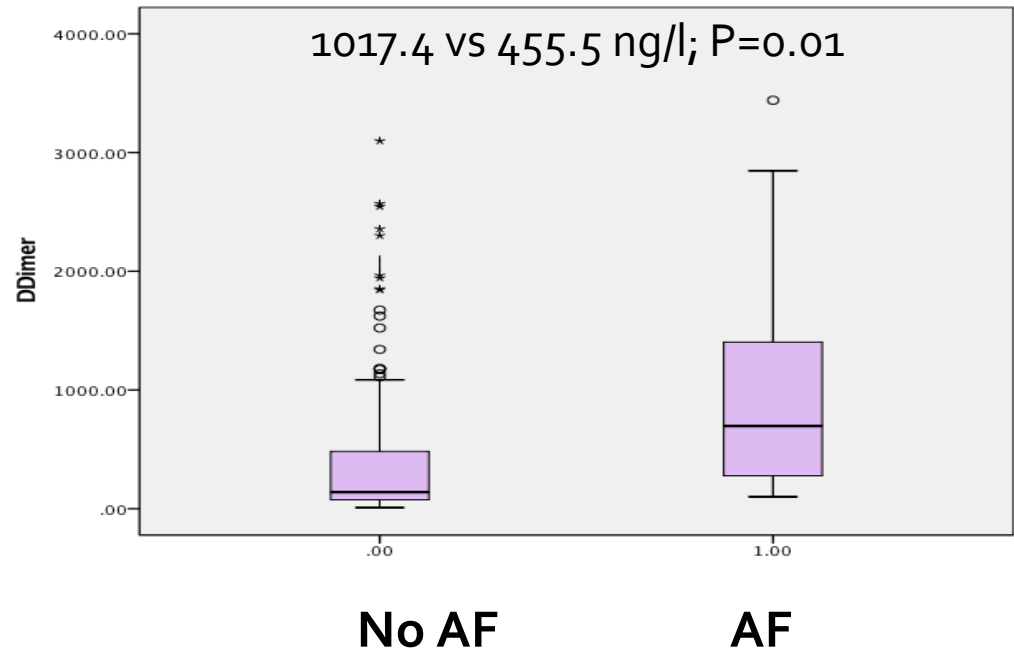
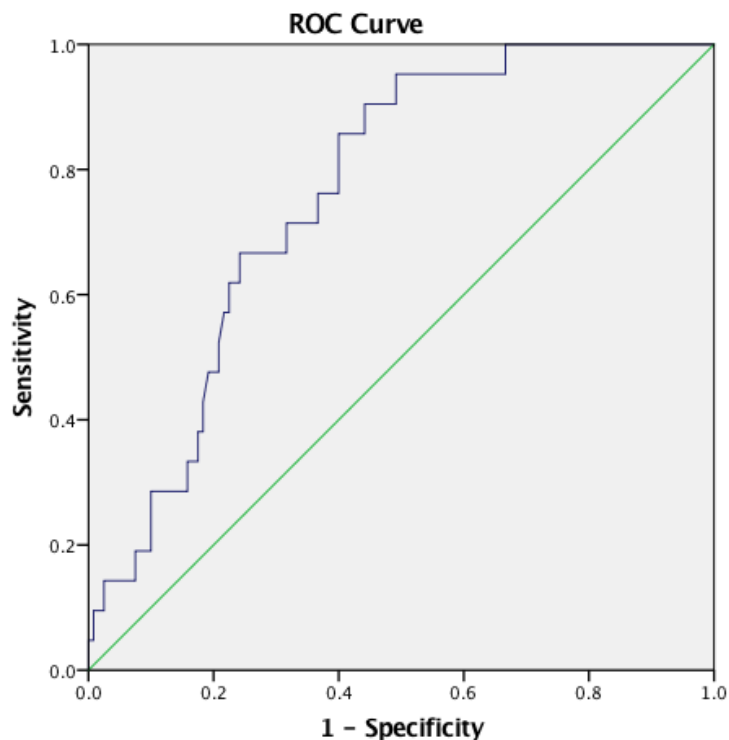


D dimer

Cut-off **260 ng/l** (sensitivity 76%, specificity 60%)

OR = 4.80 (95% CI 1.65-13.97, p=0.002)

AUC = 0.76 (95% CI 0.67 – 0.85, p<0.001)



Efektivita biomarkerů v predikci detekce FS v naší kohortě

155 pacientů
přijatých pro CMP
bez známé příčiny

- **Věk > 68**
 - Nediagnostikováni 4 pacienti, monitorováno 76
- **NTproBNP > 377 ng/ml**
 - Nediagnostikováni 4 pacienti, monitorováno 48
- **D dimer > 260 ng/l**
 - Nediagnostikováno 5 pacientů, monitorováno 64

NT-proBNP + věk > 68

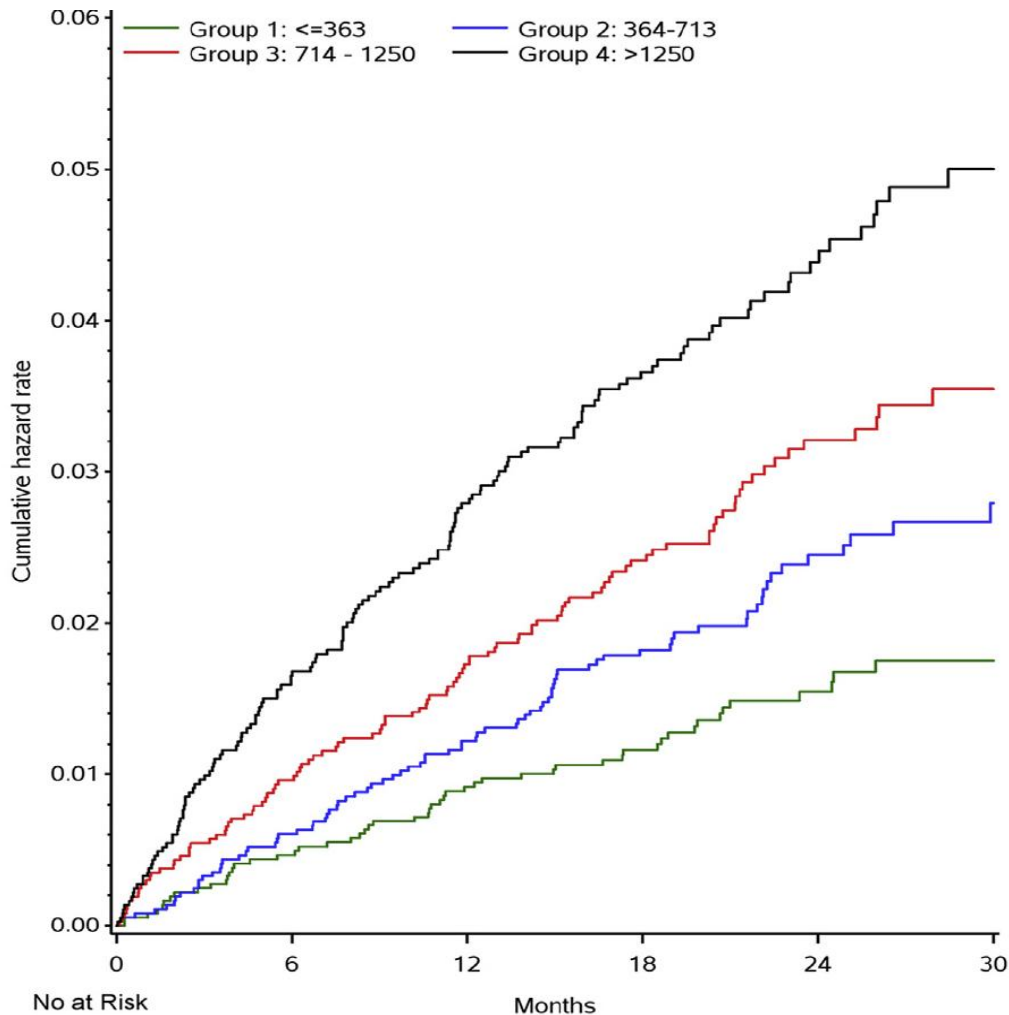
Nediagnostikován 1 pacient, monitorováno 58

OR = 14.90 (95% CI 1.92-115.68, $p < 0.001$)

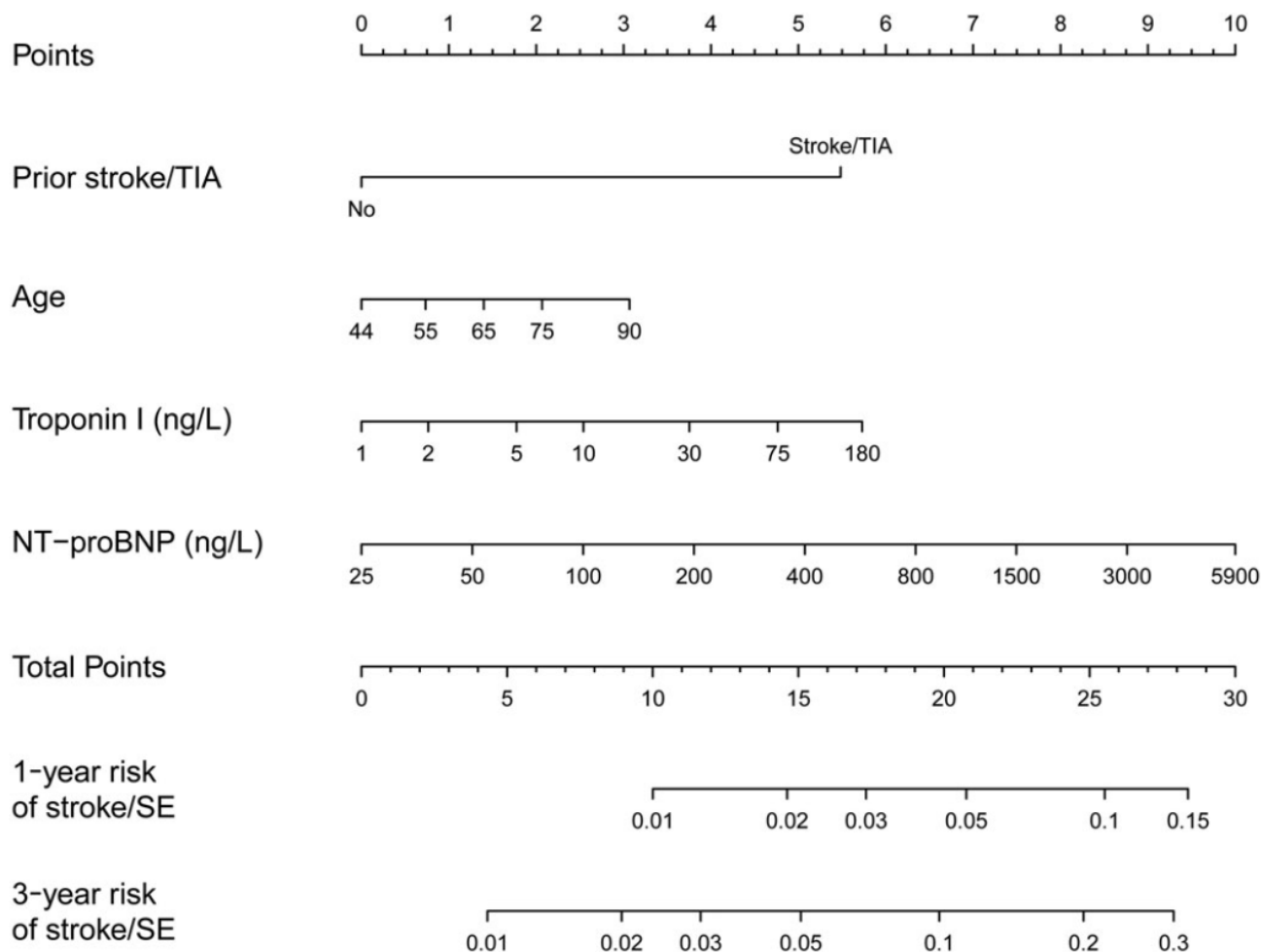
Další data?

- Rodriguez-Yáñez et al. (372 pac. s kryptogenní CMP)
 - **NT-proBNP > 380 pg/ml**
 - **Riziko pozdější detekce FS - OR 5.70 (1.11–29.29, p = 0.037)**

ARISTOTLE: Korelace hodnoty NT-proBNP s rizikem CMP/SE



Biomarkery a riziko CMP/SE: ABC stroke risk skóre – ARISTOTLE data



Závěr

- Riziko ischemie většinou významně převažuje riziko krvácení
 - U častých pádu i microbleeds
- Antikoagulační léčba u FS je jasně indikovaná, NOAC preferovány
 - Po FS se vyplatí pátrat

NOACs are recommended in preference to VKAs or aspirin in AF patients with a previous stroke.

I

B