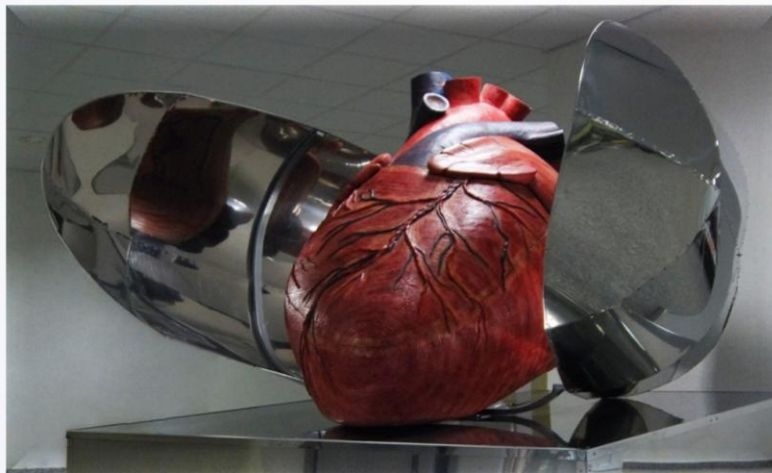


Periprocedurální antikoagulační léčba při katetrizační ablaci fibrilace síní



prof MUDr Josef Kautzner, CSc, FESC

Klinika kardiologie, IKEM, Praha

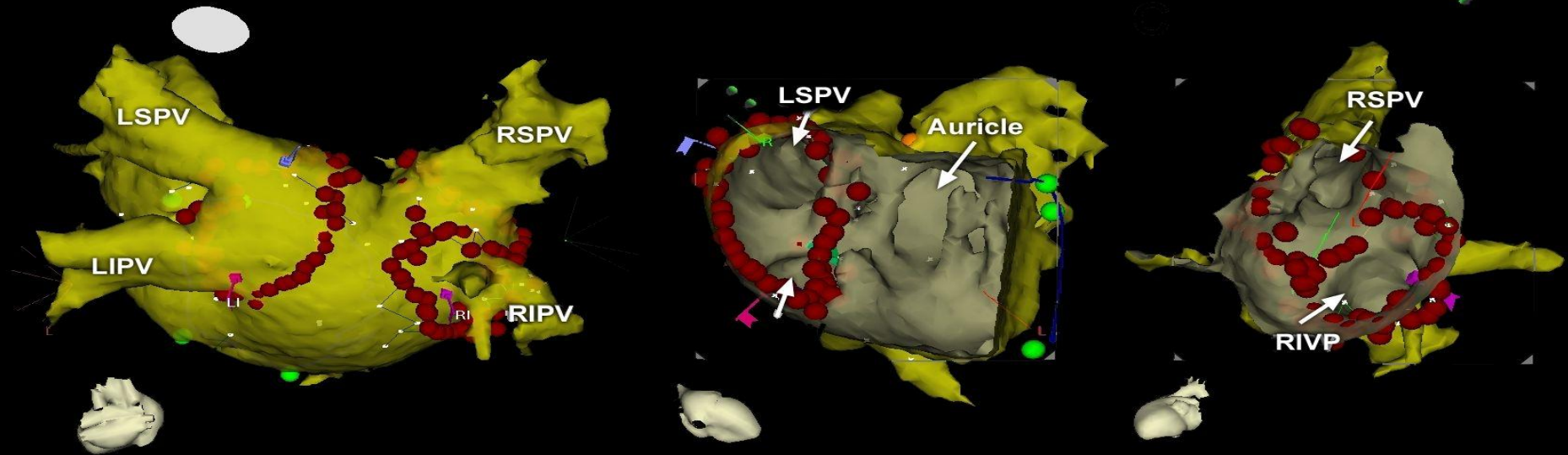
E-mail: joka@medicon.cz
www.ikem.cz

INSTITUT KLINICKÉ A EXPERIMENTÁLNÍ MEDICÍNY
KLINIKA KARDIOLOGIE

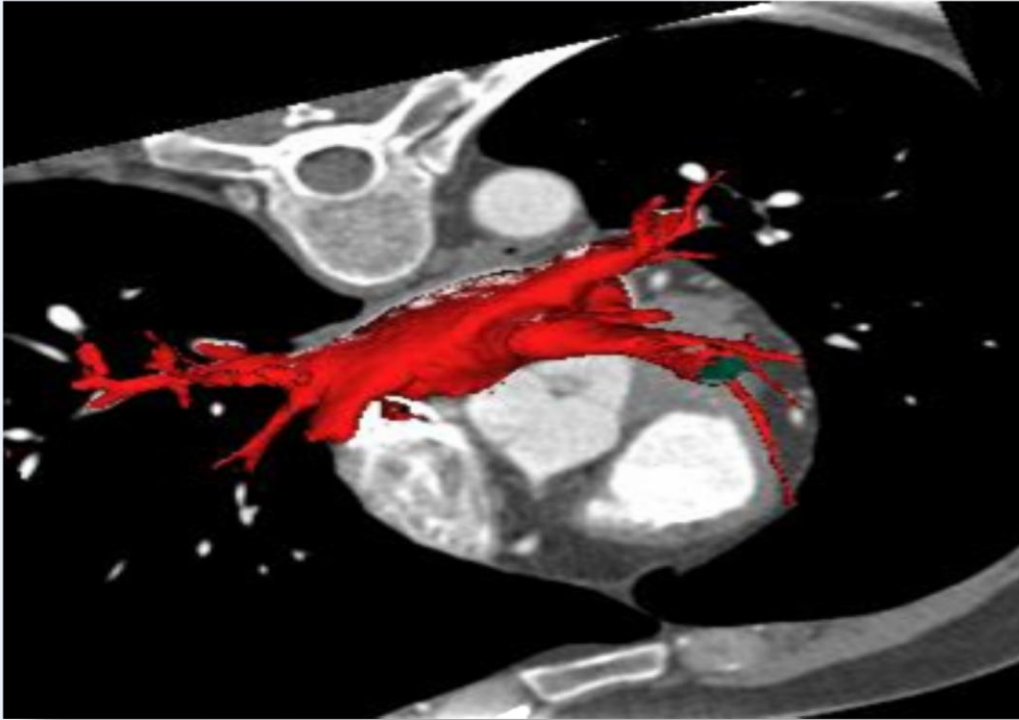


IKEM

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



Ablace FS je komplexní výkon spojený s riziky



- Komplexní výkon
- Mnohočetné cévní vstupy
- Vysoká úroveň heparinizace
- Transseptální punkce
- Mnohočetné manipulace v levé síni
- Velké množství ablačních lézí
- Tenká stěna levé síně
- Okolní struktury (jícen, n. phrenicus, atd)

Analýza komplikací ablace FS v našem centru v době přerušování léčby orálními antikoagulancii a překlenování LWMH

Complication type	Frequency	
	n	%
Major:		
Cardiac tamponade/hemopericardium		0.25
Stroke		0.17
Transitory ischemic attack		0.25
Hemothorax	2	0.17
Retroperitoneal bleeding	2	0.17
Atrioventricular block	1	0.08
Subclavian vein bleed ¹	1	0.08
Minor:		
Pericarditis	1	0.08
Sepsis	1	0.08
Transient diaphragm paresis	1	0.08
Transient bradycardia	7	0.59
Femoral artery aneurysm	4	0.34
Vein access bleeding	12	1.00
Total	40	3.36

In one case, both groin bleeding and transient phrenic nerve injury occurred in the same patient.

Krvácení dominovalo!!

**1192 výkonů u 959 pts,
Persistující FS 35.9%,
komplexní výkon v
43.5%
re-do 36.1%, roboticky
22.4 %**

Data podporující nepřerušenou periprocedurální léčbu warfarinem



Ablace FS při terapeutickém INR: první zkušenosti

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

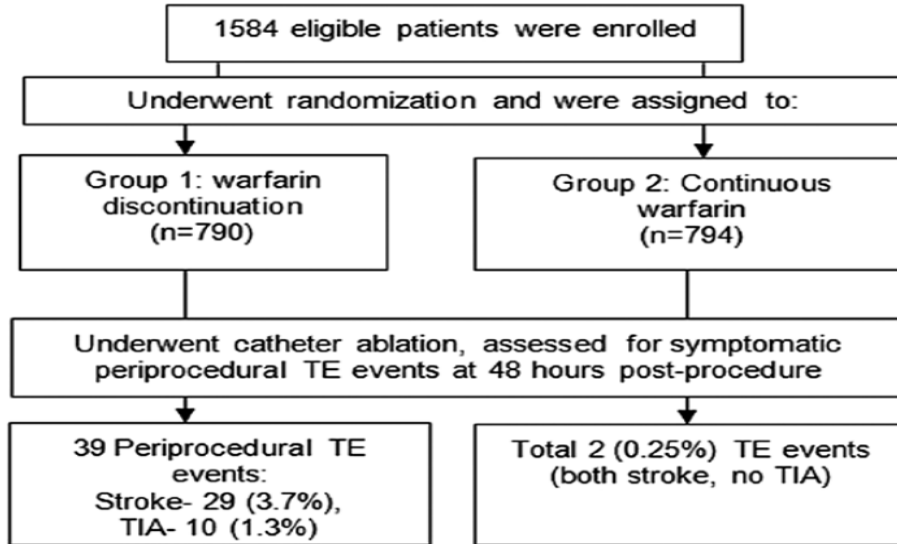


Figure 1. Study design showing the enrollment and follow-up of study patients. TE indicates thromboembolic; and TIA, transient ischemic attack.

Klinické charakteristiky studovaných pts

Group 1 Group 2

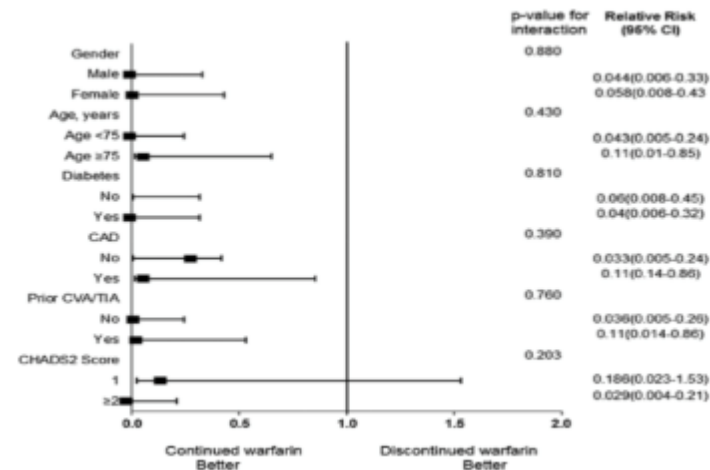
AF type, n (%)	Group 1	Group 2	P-value
Paroxysmal	229 (29)	200 (25)	0.23
Persistent	174 (22)	189 (24)	
LSP	387 (49)	405 (51)	
CHF, n (%)	118 (15)	136 (17)	0.16
Hypertension, n (%)	640 (81)	660 (83)	0.27
CHF, n (%)	118 (15)	136 (17)	0.23
Diabetes mellitus, n (%)	302 (38)	318 (40)	0.46
Prior stroke/TIA,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

COMPARE Study – účinnost

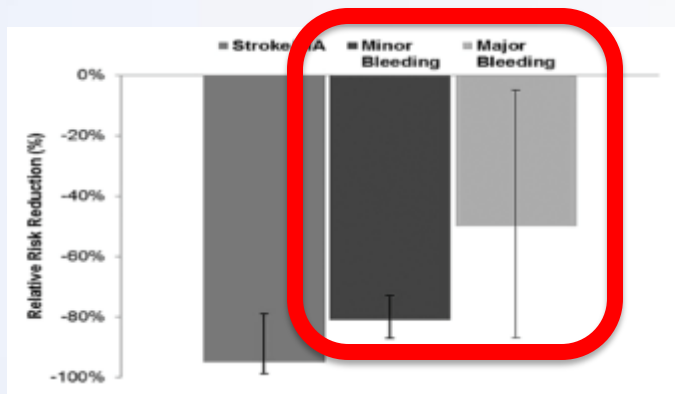
Table 2. Thromboembolic Events According to AF Type

	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.

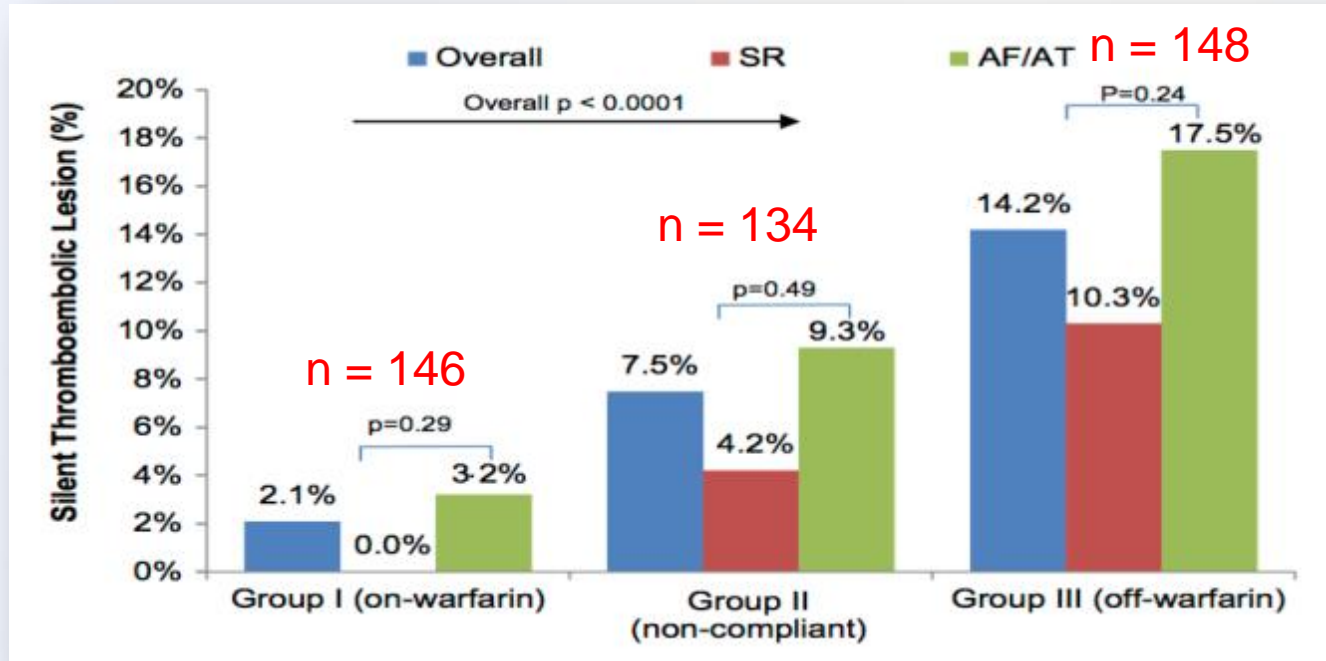


COMPARE Study – bezpečnost



	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

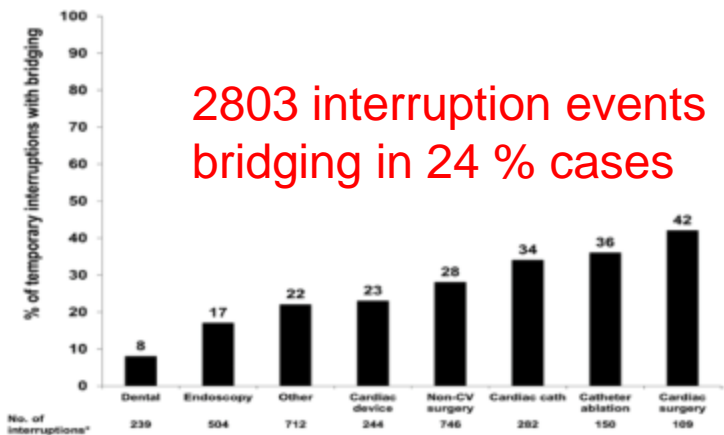


Data týkající se periprocedurálního “přemostění” pomocí LWMH



“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.

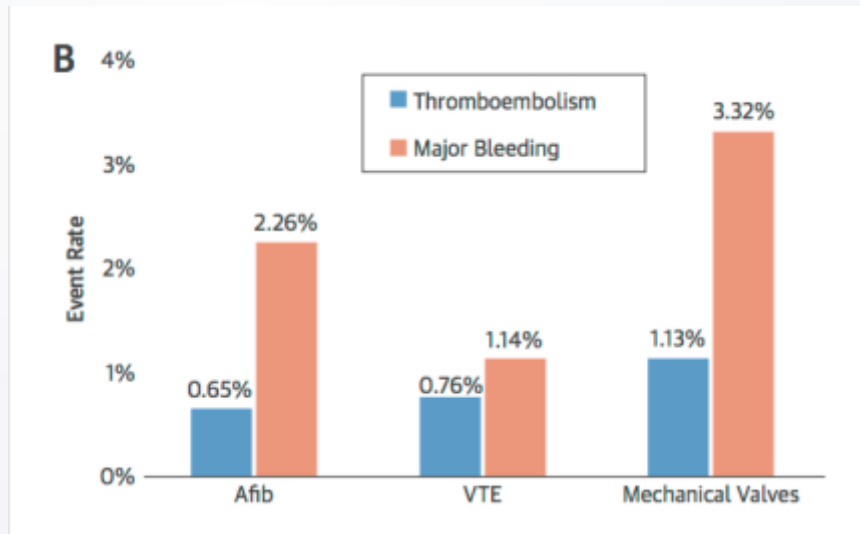
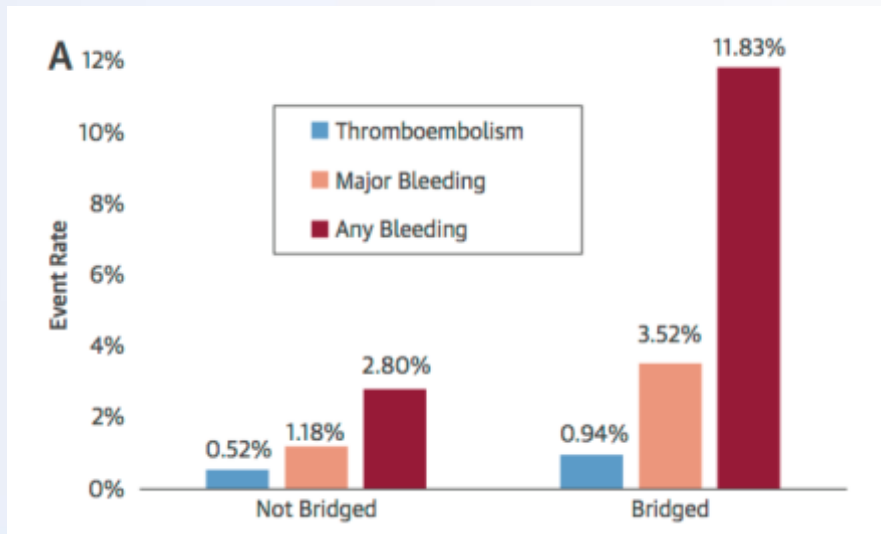
*Covariates and further specification of adjustment model see reference

†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.

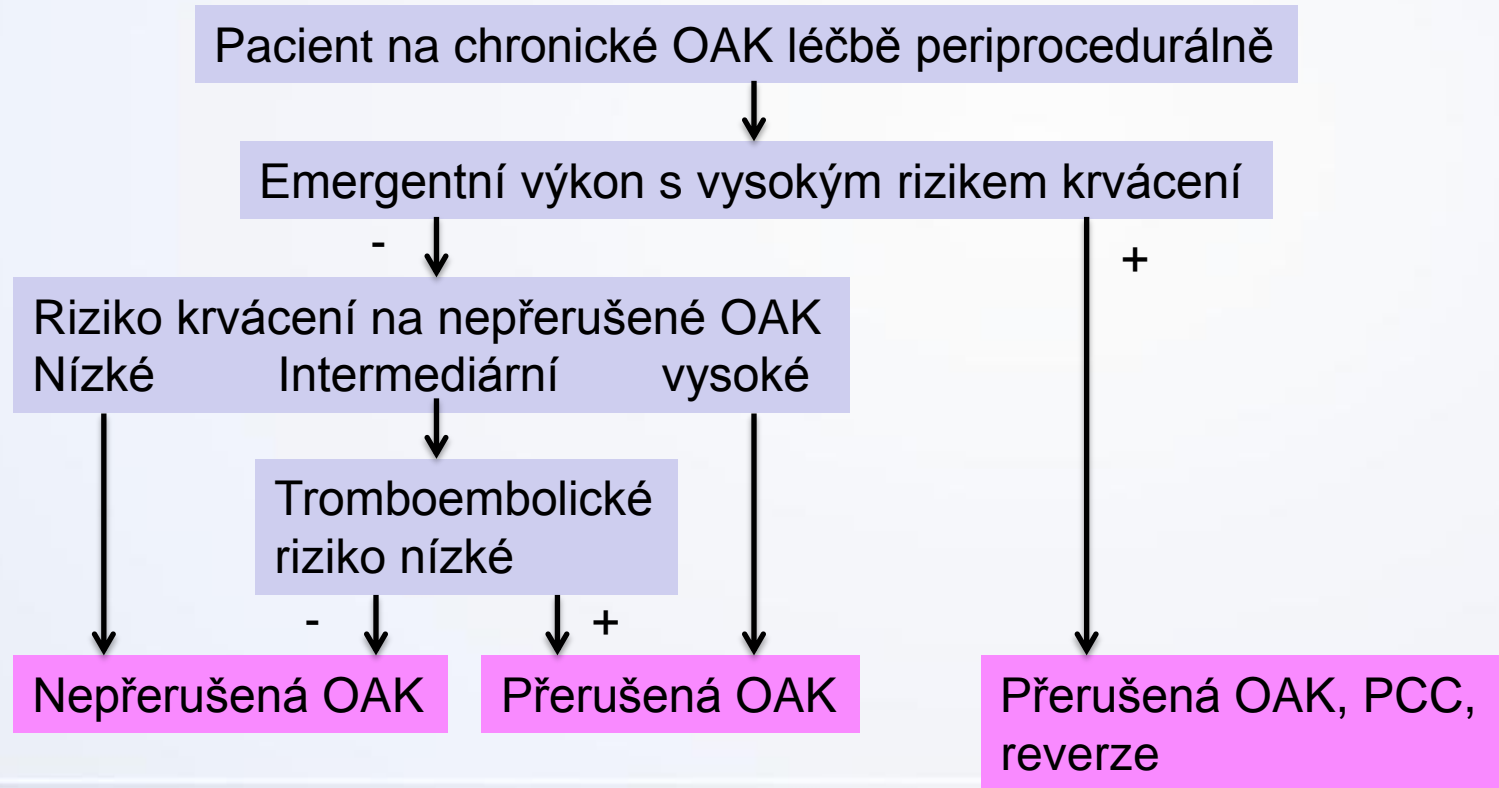
§ Includes the composite of stroke, myocardial infarction, major bleeding, hospitalization, or death within 30 days of the procedure requiring interruption.

Četnost perioperačních tromboembolických a krvácivých komplikací



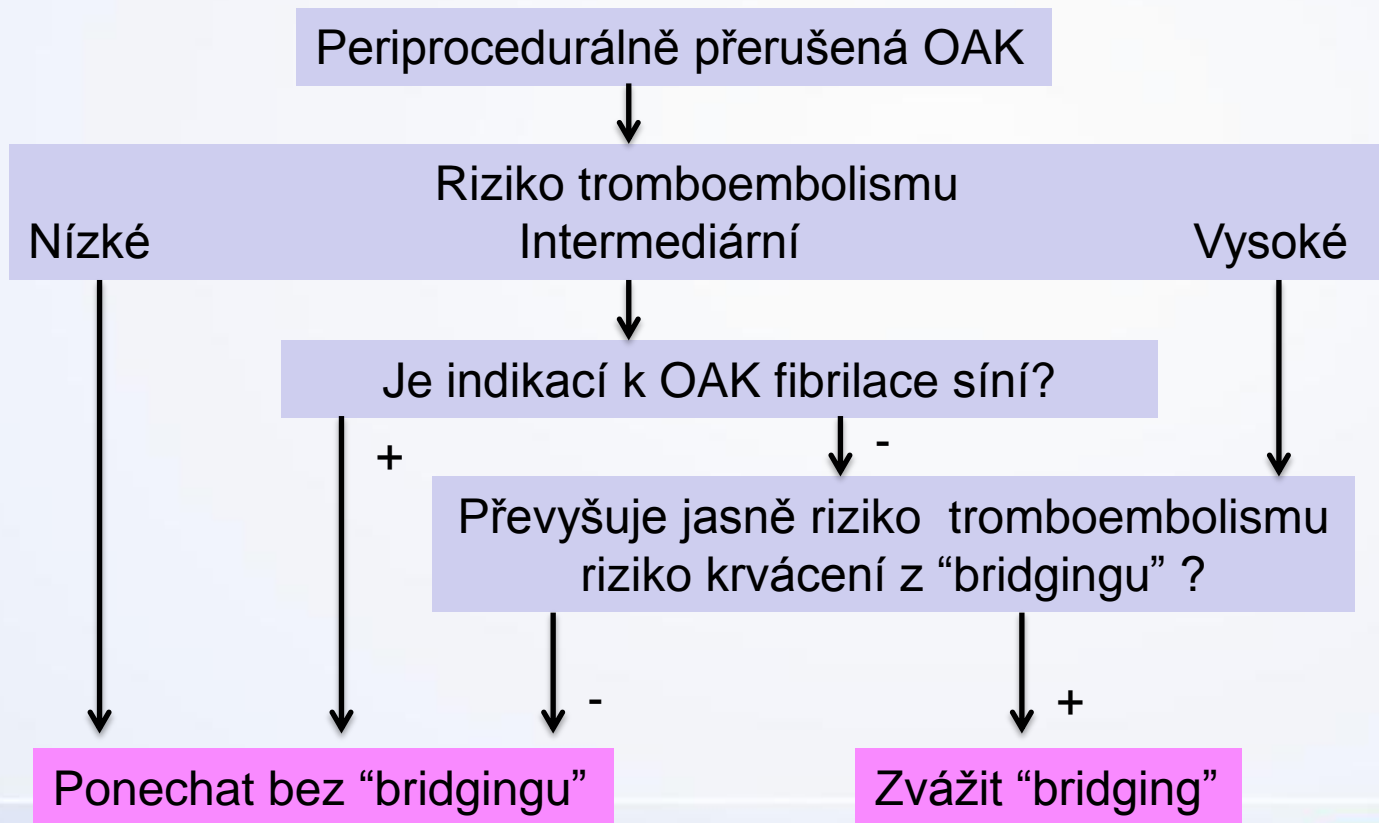
Spojená data z publikací Clark et al, Steinberg et al, Cavalcanti et al, Wysokinski et al, studie RE-LY a BRIDGE

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 přerušování této léčby”

2015

2016

ESC Guidelines

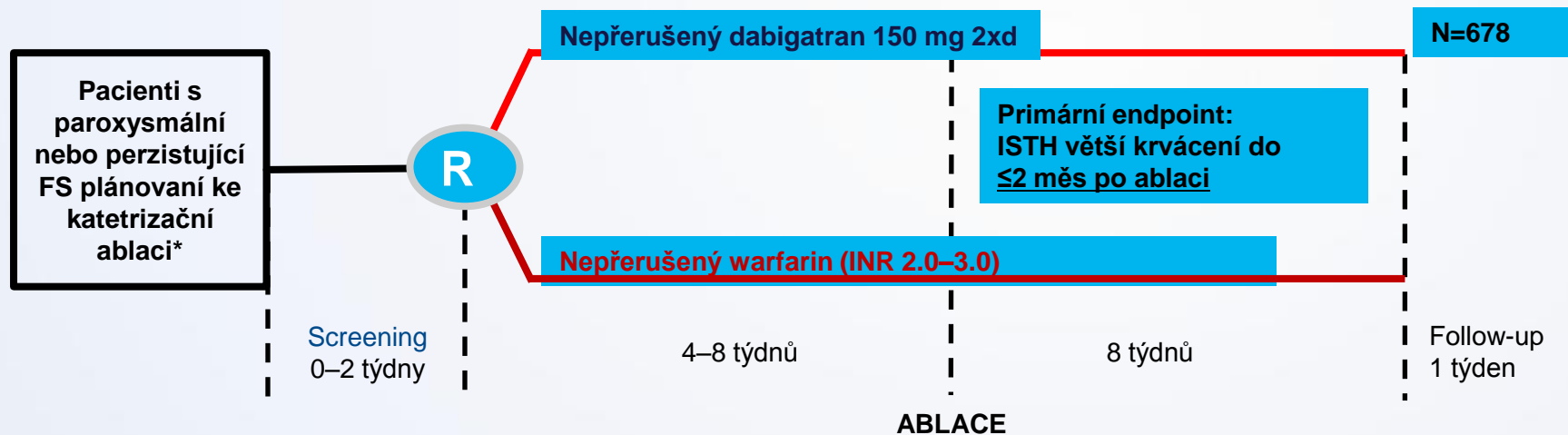
“během výkonu má být zváženo pokračování orální antikoagulační léčby VKA nebo NOAK tak, aby byla zajištěna účinná antikoagulační hladina”

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 nepřerušenou periprocedurální léčbu NOAK



RE-CIRCUIT™ posuzovala bezpečnost nepřerušené léčby dabigatranem vs warfarinem u nemocných plánovaných ke katetrizační ablaci

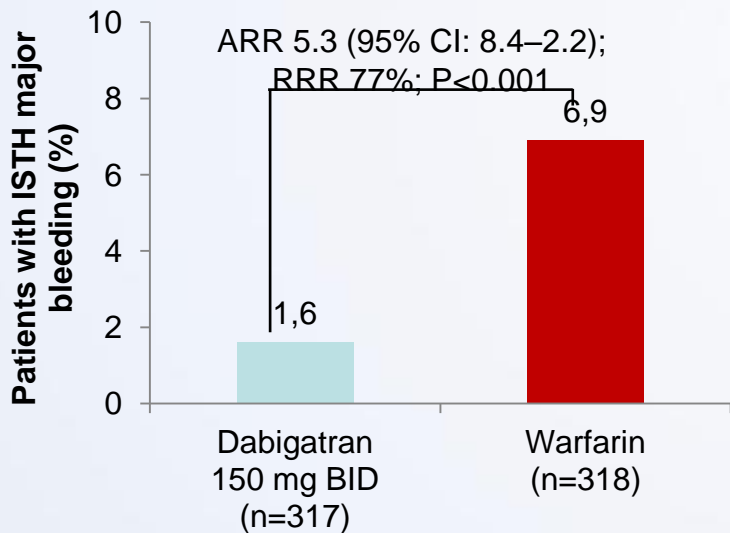


V souladu s nynějšími guidelines: Nepřerušená antikoagulace v obou ramenech; TEE u všech ≤48 hod před ablací; UFH před nebo ihned po TS punkci (k udržení ACT >300 s)

*vhodní pro dabigatran 150 mg 2x denně; R, randomizace; TEE, jícnové echo, UFH, nefrakcionovaný heparin;

1. Calkins et al. NEJM 2017; 2. ClinicalTrials.gov: NCT02348723

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



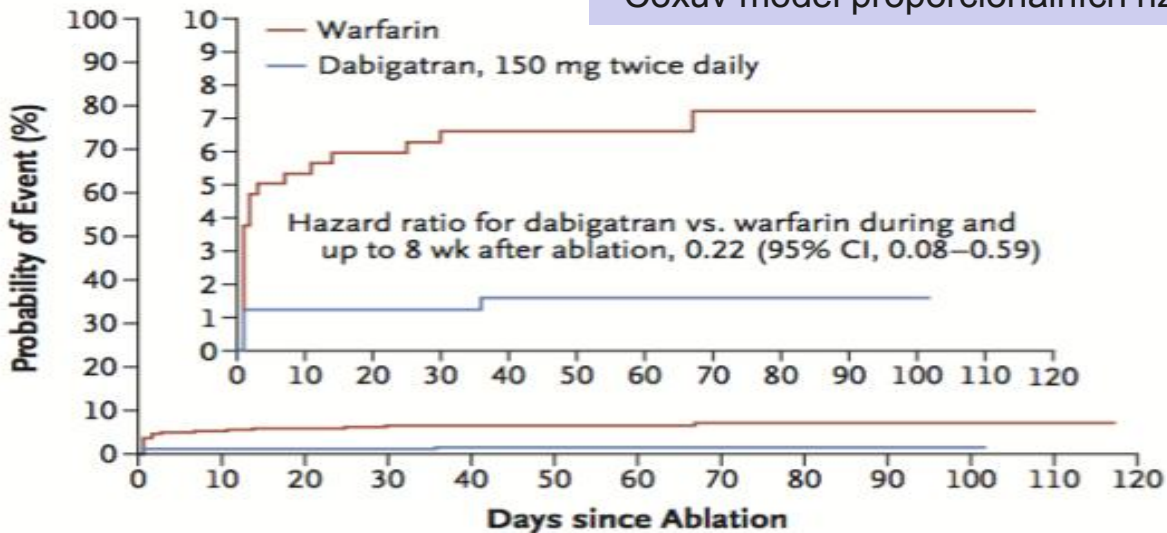
	Dabigatran	Warfarin
Patients with ISTH MBEs, n	5	22
ISTH MBEs, n*	5	23†
Pericardial tamponade	1	6
Pericardial effusion	1	0
Groin bleed	2	2
Groin haematoma	0	8
GI bleed	1	2
Intracranial bleed	0	2
Pseudoaneurysm	0	1
Haematoma	0	2
Required medical action	4	21
Intervention/procedure	1	11

*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

RE-CIRCUIT™ prokázala méně krvácivých příhod při léčbě dabigatranem v porovnání s warfarinem, zejména v prvních 7 dnech od ablace

Větší krvácivé příhody

*Coxův model proporcionálních rizik



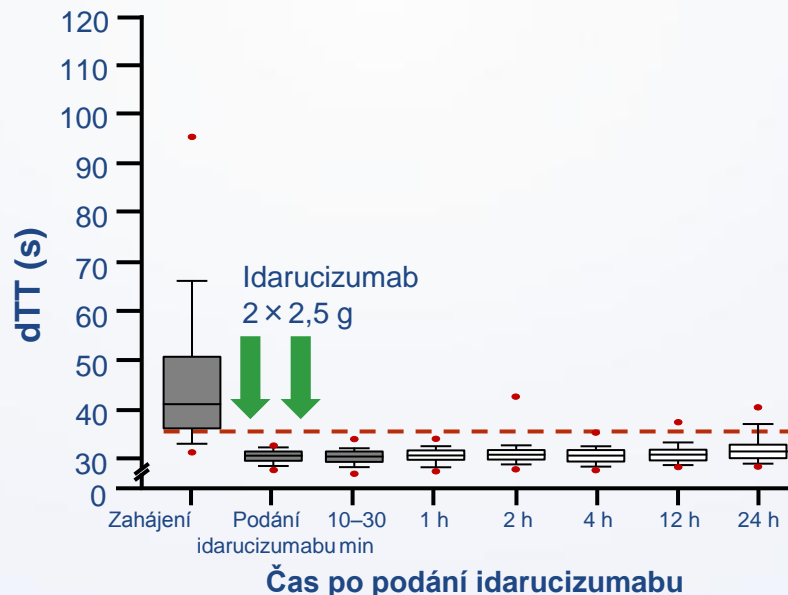
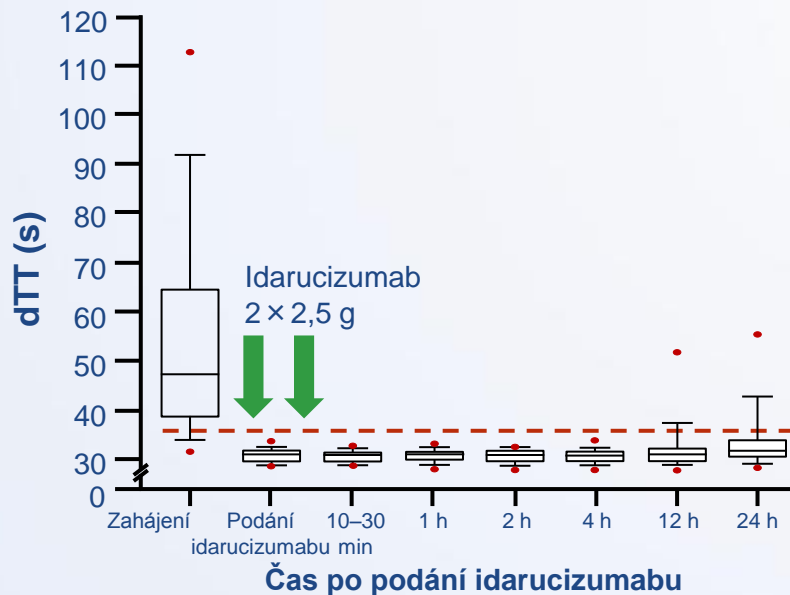
No. at Risk

Dabigatran	317	313	311	311	306	305	297	83	4	2	1	0	0
Warfarin	318	301	297	296	295	295	278	85	13	5	3	1	0

RE-VERSE AD: reverze antikoagulačního účinku dabigatranu pomocí idarucizumabu ve skupině A a B na základě měření dTT

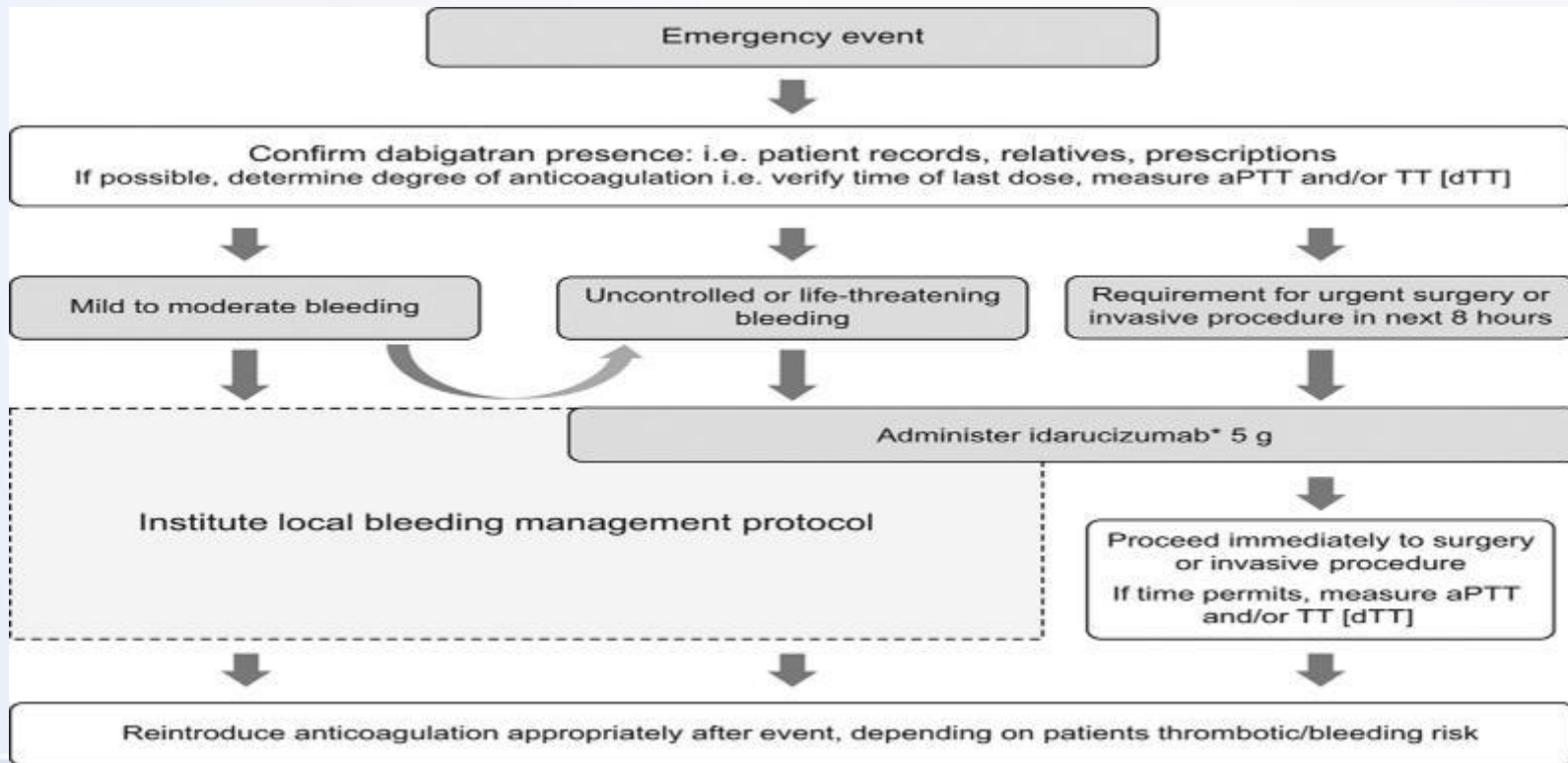
Skupina A: Nekontrolovatelné krvácení (N=293)

Skupina B: Urgentní operace nebo výkon (N=195)



dTT - dilutovaný trombinový čas
Pollack C et al. N Engl J Med 2017

Algoritmus pro léčbu nemocných s účinnou hladinou dabigatranu, kteří mají krvácivou příhodu nebo vyžadují urgentní výkon



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
- U dabigatranu byl prokázán dokonce pokles krvácivých komplikací oproti VKA a jako jediný NOAK má k dispozici pro krizové situace antidotum

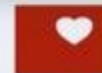


Děkuji za Vaši pozornost



E-mail: joka@medicon.cz
www.kem.cz

INSTITUT KLINICKÉ A EXPERIMENTÁLNÍ MEDICÍNY
KLINIKA KARDIOLOGIE



IKE
M

Zkrácená informace o přípravku Pradaxa 150 mg tvrdé tobolky, Pradaxa 110 mg tvrdé tobolky:

*Všimněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku.

Zkrácená informace o přípravku Pradaxa 150 mg tvrdé tobolky, Pradaxa 110 mg tvrdé tobolky:

Složení: Jedna tvrdá tobolka obsahuje 110/150mg dabigatranum etexilatam. **Indikace:** Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní s jedním nebo více rizikovými faktory jako je cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA) v anamnéze; věk ≥ 75 let; srdeční selhání (NYHA třída \geq II); diabetes mellitus; hypertenze (SPAF). Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) a prevence rekurence DVT a PE u dospělých pacientů. **Dávkování a způsob podání:** SPAF: Doporučená denní dávka je 300 mg (1 tob. po 150 mg 2 x denně). Léčba musí být dlouhodobá. DVT/PE: Doporučená denní dávka je 300 mg (1 tob. po 150 mg 2 x denně) po léčbě parenterálním antikoagulanciem \geq 5 dní. Délka léčby je individuální po posouzení přínosu vs rizika léčby. Tobolku polykat celou, neotvírat, protože tím může být zvýšeno riziko krvácení. Dávka 220 mg (1 tob. po 110 mg 2x denně) - věk 80 let a vyšší, současné užívání verapamilu. Pro následující pacienty by měla být zvolena denní dávka přípravku 300 mg nebo 220 mg dle individuálního posouzení rizika tromboembolie nebo rizika krvácení: věk 75-80 let; stř. těžká porucha funkce ledvin; gastritida, ezofagitida nebo gastroezofageální reflux; ostatní se zvýšeným rizikem krvácení. Funkce ledvin by měla být zhodnocena výpočtem CrCl před zahájením léčby, aby byli vyloučeni pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (tj. CrCl $<$ 30 ml/min). U pacientů léčených přípravkem Pradaxa by měla být funkce ledvin posouzena nejméně 1x ročně nebo častěji podle potřeby. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou nebo pomocnou látku přípravku; těžká porucha funkce ledvin (CrCl $<$ 30 ml/min); klinicky významné aktivní krvácení; organické léze nebo stavy, jestliže jsou považovány za významné rizikové faktory závažného krvácení. Mohou to být nedávné gastrointestinální ulcerace, přítomnost maligních nádorů s vysokým rizikem krvácení, nedávné poranění mozku nebo páteře, nedávný chirurgický výkon v oblasti mozku, páteře nebo oka, nedávné intrakraniální krvácení, známá přítomnost nebo podezření na jícnové varixy, arteriovenózní malformace, cévní aneurysmata nebo závažné intraspinální či intracerebrální cévní anomálie; souběžná léčba jinými antikoagulancii např. nefrakcionovaný heparin, nízkomolekulární hepariny, deriváty heparinu, perorální antikoagulancia kromě zvláštních situací, kdy dochází ke změně antikoagulační léčby nebo je nefrakcionovaný heparin podáván v dávkách nutných k udržení průchodnosti centrálních žilních nebo arteriálních katetrů; porucha funkce jater nebo jaterní onemocnění ovlivňující přežití; souběžná léčba systémově podávaným ketokonazolem, cyklosporinem, itrakonazolem a dronedaronem, *umělá náhrada srdeční chlopně vyžadující antikoagulační léčbu. **Zvláštní upozornění:** Nedoporučuje se podávat pacientům s dvojnásobným zvýšením hodnot jaterních testů nad horní hranici normy. Dabigatran 150 mg 2x denně byl spojen s vyšším výskytem závažných gastrointestinálních krvácení. Pozorováno u pacientů 75 let a starších. K prevenci možno podat PPI. Opatrně podávat u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení. Faktory zvyšující riziko krvácení: věk ≥ 75 l., CrCl 30-50ml/min., současné podávání inhibitorů glykoproteinu P (např. amiodaronu, chinidinu, verapamilu), hmotnost $<$ 50 kg, ASA, klopidogrel, *tikagrelor, NSAID, SSRI, SNRI, jiné léky ovlivňující hemostázu, poruchy koagulace, trombocytopenie, poruchy funkce trombocytů, nedávná biopsie, závažné zranění, bakteriální endokarditida. Akutní chirurgický a jiný výkon: léčbu dočasně přerušit; pokud je to možné, výkon odložit nejméně o 12 hod. Nedoporučuje se podávat u pacientů podstupujících anestezii s pooperačním ponecháním epidurálně zavedeného katetru. **Interakce:** Nefrakcionovaný heparin, nízkomolekulární heparin a deriváty heparinu, (fondaparinux, desirudin), trombolytika, antagonisté vitamínu K, rivaroxaban nebo jiná perorální antikoagulancia, látky ovlivňující agregaci krevních destiček (GPIIb/IIIa, tiklopidin, prasugrel, tikagrelor, dextran a sulfinyprazon) – žádné nebo omezené zkušenosti a může být zvýšené riziko krvácení. Současné podávání ASA, klopidogrelu, NSAID zvyšuje riziko krvácení. Dabigatran etexilát a dabigatran nejsou metabolizovány v systému cytochromu P450, proto nejsou předpokládány související lékové interakce. Inhibitory glykoproteinu P: amiodaron, verapamil, chinidin, ketokonazol, dronedaron, klarithromycin a tikagrelor – pečlivé sledování, k identifikaci zvýšeného rizika krvácení možno použít aPTT a dTT testy. Vyhnout se současnému podávání se silnými induktory glykoproteinu P (třezalka tečková, karbamazepin, rifampicin). **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášeným je krvácení. Hlášeny jako časté: anémie, bolest břicha, průjem, nauzea (SPAF); epistaxe, dyspepsie, gastrointestinální krvácení, kožní krvácení, urogenitální krvácení (SPAF, DVT/PE); rektální krvácení (DVT/PE). **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávat v původním obalu, chránit před vlhkostí. **Datum poslední revize textu:** 1/2018 **Držitel rozhodnutí o registraci:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Německo **Registrační č.:** Pradaxa 110mg EU/1/08/442/005-007; Pradaxa 150mg EU/1/08/442/011. Přípravek schválen i v indikaci Primární prevence žilních tromboembolií u dospělých pacientů po elektivní úhradě kyčelního nebo kolenního kloubu. **Výdej pouze na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před podáním se seznamte s úplnou informací o přípravku.**

Zkrácená informace o přípravku Praxbind 2,5 g/50 ml injekční/infuzní roztok:

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8. SPC přípravku.

Zkrácená informace o přípravku Praxbind 2,5 g/50 ml injekční/infuzní roztok:

Složení: 1 ml injekčního/infuzního roztoku obsahuje idarucizumabum 50 mg. Jedna injekční lahvička obsahuje idarucizumabum 2,5 g v 50 ml.

Léková forma: Injekční/infuzní roztok **Indikace:** Specifický přípravek k reverzi účinku dabigatranu. Je indikován u dospělých pacientů léčených přípravkem Pradaxa (dabigatran-etexilát) v situacích, kdy je třeba urychleně zvrátit jeho antikoagulační účinky: při naléhavých chirurgických/urgentních výkonech, při život ohrožujícím nebo nekontrolovaném krvácení. **Dávkování a způsob podání:** Omezeno pouze pro použití v nemocnici. Doporučená dávka je 5 g (2 x 2,5 g/50 ml). Podání druhé 5 g dávky lze zvážit v situacích: rekurence klinicky významného krvácení spolu

s prodloužením doby srážení krve; pokud by potenciální obnovení krvácení bylo život ohrožující a zjistí se prodloužená doba srážení krve; pokud pacienti vyžadují další naléhavý chirurgický/urgentní výkon a vykazují prodlouženou dobu srážení krve. Relevantními koagulačními parametry jsou aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT), dilutovaný trombinový čas (dTT) nebo ekarinový koagulační čas (ECT). Praxbind (2 x 2,5 g/50 ml) se podává intravenózně jako dvě po sobě následující infuze, každá v délce 5 až 10 minut, nebo jako bolusová injekce. Pacienti s poruchou funkce ledvin, jater nebo ve věku ≥ 65 let nevyžadují žádnou úpravu dávky. Léčbu přípravkem Pradaxa (dabigatran-etexilát) lze znovu zahájit 24 hod. po podání přípravku Praxbind, pokud je pacient klinicky stabilní a bylo dosaženo odpovídající hemostázy. Po podání přípravku lze kdykoli zahájit jinou antitrombotickou terapii (např. nízkomolekulární heparin), pokud je pacient klinicky stabilní a bylo dosaženo odpovídající hemostázy.

Kontraindikace: Žádné **Zvláštní upozornění:** Idarucizumab nezruší účinky jiných antikoagulancií, lze kombinovat se standardními podpůrnými opatřeními. Obsahuje 4 g sorbitolu, riziko léčby přípravkem Praxbind se u pacientů s hereditární intolerancí fruktózy musí zvážit oproti potenciálnímu přínosu léčby. Způsobuje přechodnou proteinurii jako fyziologickou reakci na nadbytek bílkovin procházejících ledvinami. Proteinurie nesvědčí o poškození ledvin. **Interakce:** Klinicky relevantní interakce s jinými léčivými přípravky se považují za nepravděpodobné. **Nežádoucí účinky:** Žádné nebyly zjištěny. **Zvláštní opatření pro uchování:** V chladničce (2 °C – 8 °C); v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem, po otevření injekční lahvičky stabilita prokázána na dobu 6 hodin při pokojové teplotě. Neotevřenou injekční lahvičku lze před použitím uchovávat při pokojové teplotě (až do 30 °C) po dobu až 48 hodin, v původním obalu, chráněnou před světlem. Roztok nemá být vystaven světlu po dobu delší než 6 hodin. **Datum poslední revize textu:** 11/2017 **Držitel rozhodnutí o registraci:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Německo **Registrační č.:** EU/1/15/1056/001 **Výdej pouze na lékařský předpis. Léčivý přípravek Praxbind je hrazen z veřejného zdravotního pojištění jako nemocniční léčivý přípravek na základě zařazení do seznamů NLéky (VZP) a NHVLP (SZP). Před podáním se seznamte s úplnou informací o přípravku.**