

CMP bez průkazu fibrilace síní - může být léčba NOAK vhodným postupem?

Jiří Veselý

Kardiologická ambulance Edumed

Kazuistika I

- Muž narozen 1947
- Vrozená stenóza páteřního kanálu
- Artróza nosných kloubů
- Benigní hyperplazie prostaty

Kazuistika I

- 2.9.2016 – CMP v zadní cirkulaci manifestní centrálním vestibulárním syndromem a levostranným neocerebellárním syndromem
- nestenozující ateroskleróza karotické bifurkace oboustranně
- bez záchytu fibrilace síní
- zahájena léčba ASA

Kazuistika I

- 10/2016 TEE
- trombus v oušku levé síně 14 x 9 mm
- LS 47 mm
- normální systolická funkce LK, přítomny známky diastolické dysfunkce
- pláty v aortě do 3 mm
- zahájena antikoagulační léčba warfarinem

Kazuistika I

- 3/2017 kontrolní TEE
- trombus v oušku levé síně neprokázán
- nadále antikoagulační léčba warfarinem

Kazuistika I

- 2017 ca prostaty pT2cPN0Mx, GS7 (4+3) + minoritní komponenta 5, ISUP grade 3,
- 25.9.2017 - roboticky asistovaná radikální prostatektomie s pánevní lymfadenektomií

Kazuistika I

- 2 ze 6 INR mimo terapeutické rozmezí
- LDL cholesterol 3 - 4 mmol/l

Kazuistika II

- Muž narozen 1969

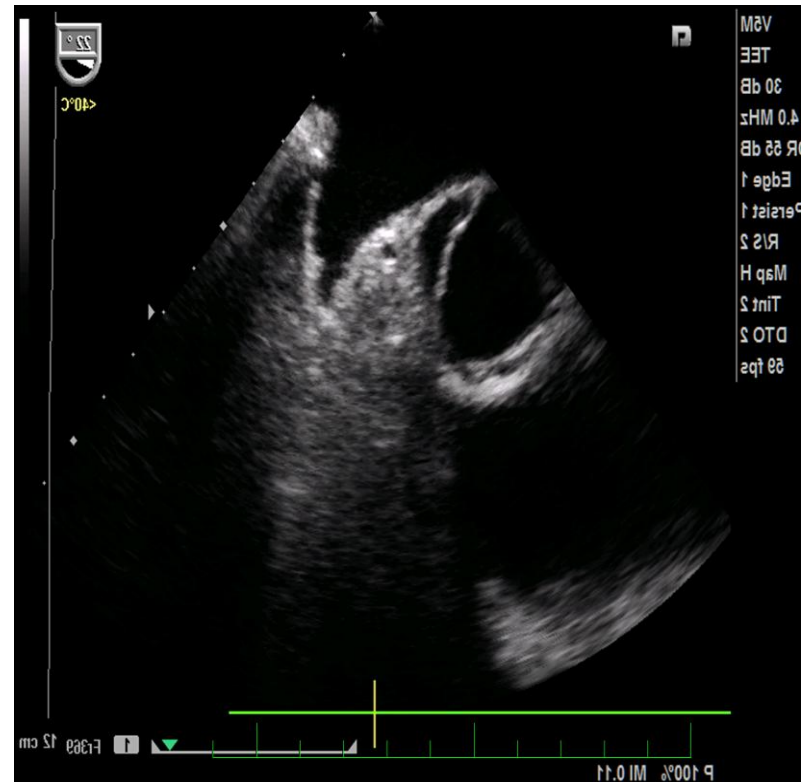
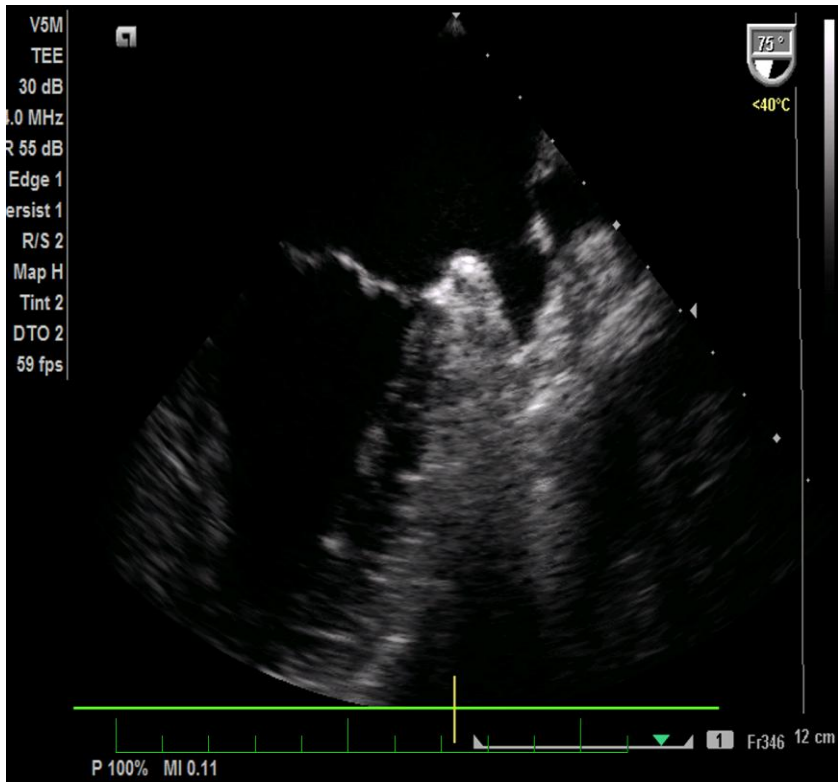
Kazuistika II

- XII/2018 – středně těžká dysartrie, středně těžká pravostranná hemiparéza, diplopie
- MR: léze thalamu charakteru embolizační příhody
- trombolýza, úprava

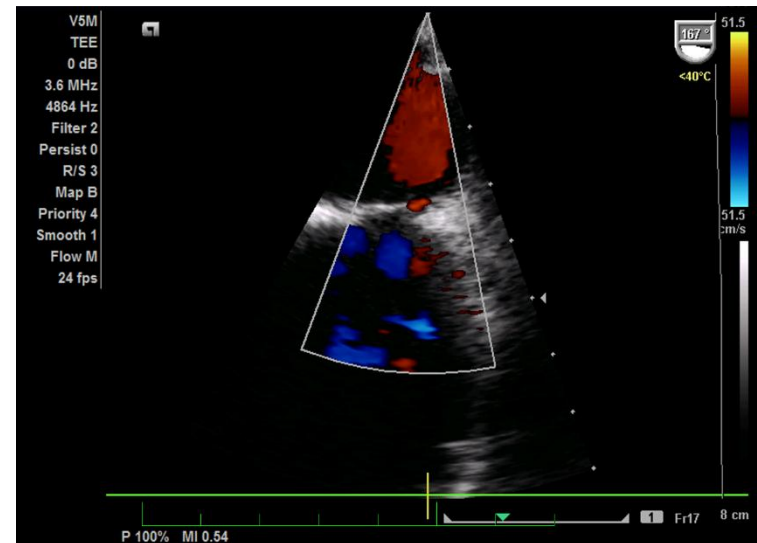
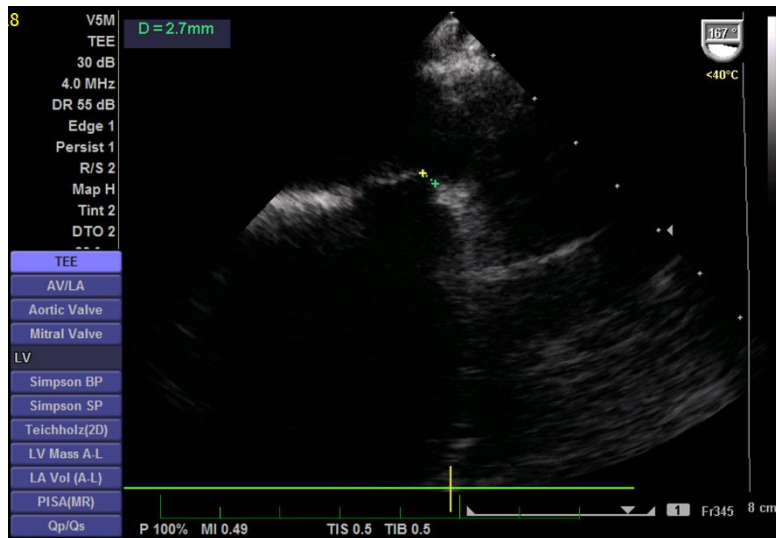
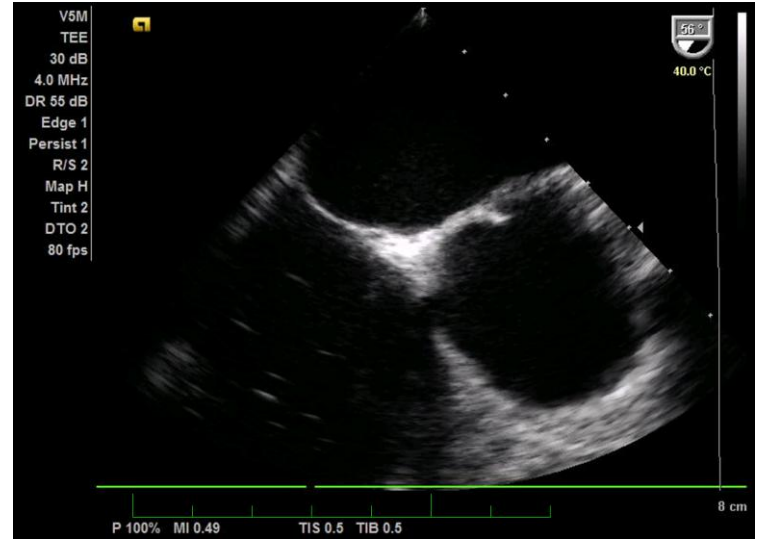
Kazuistika II

- 19.12. dimise
- Léčba: ASA 100 mg denně

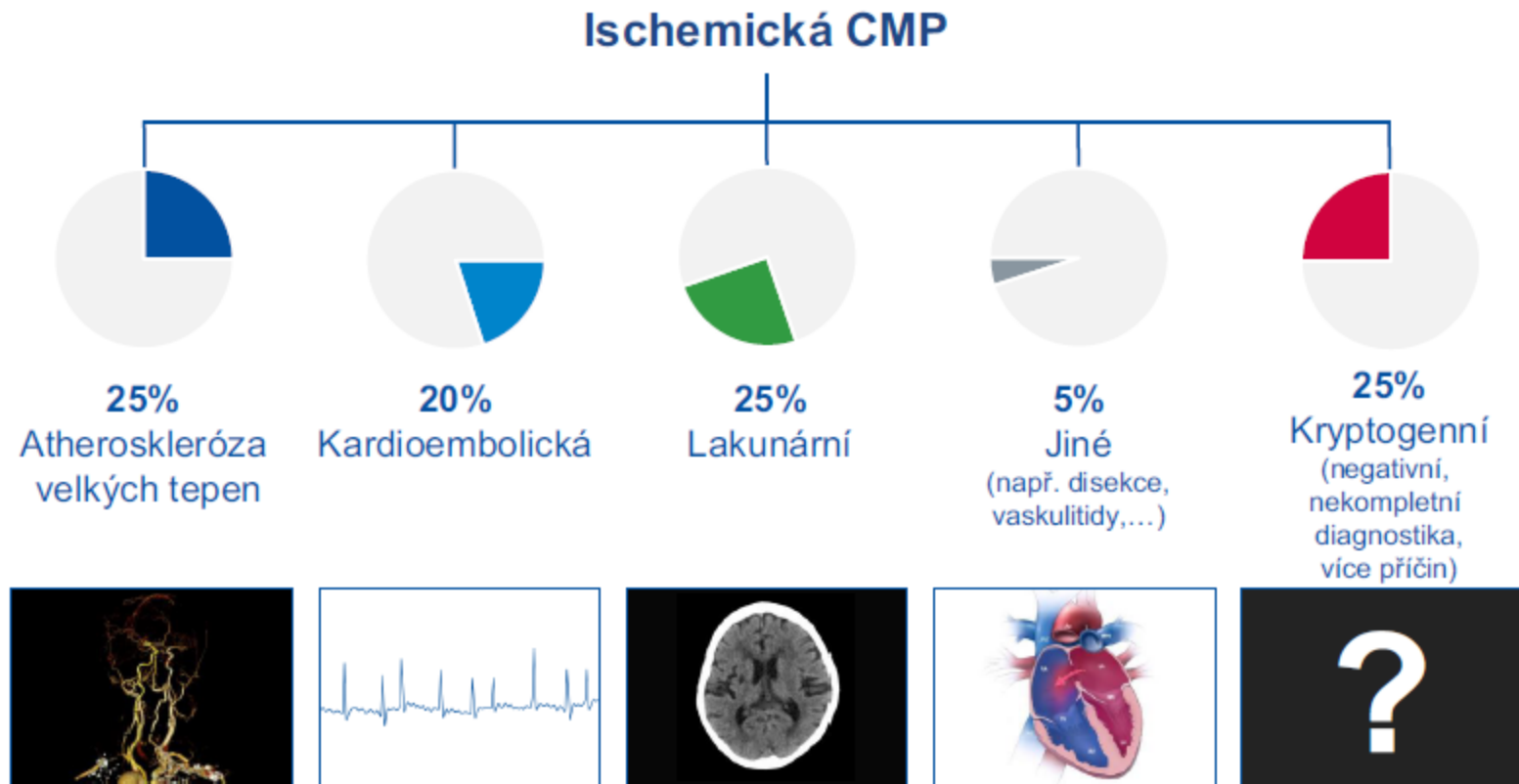
Kazuistika II: TEE



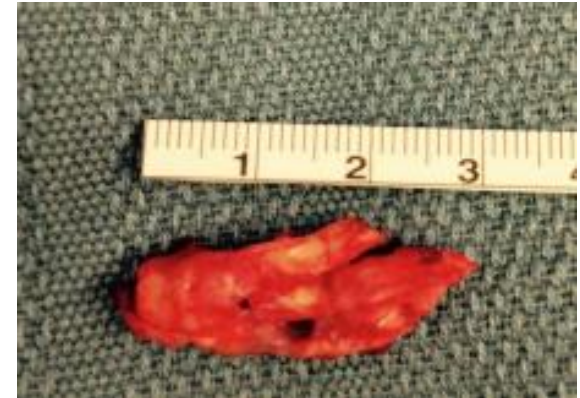
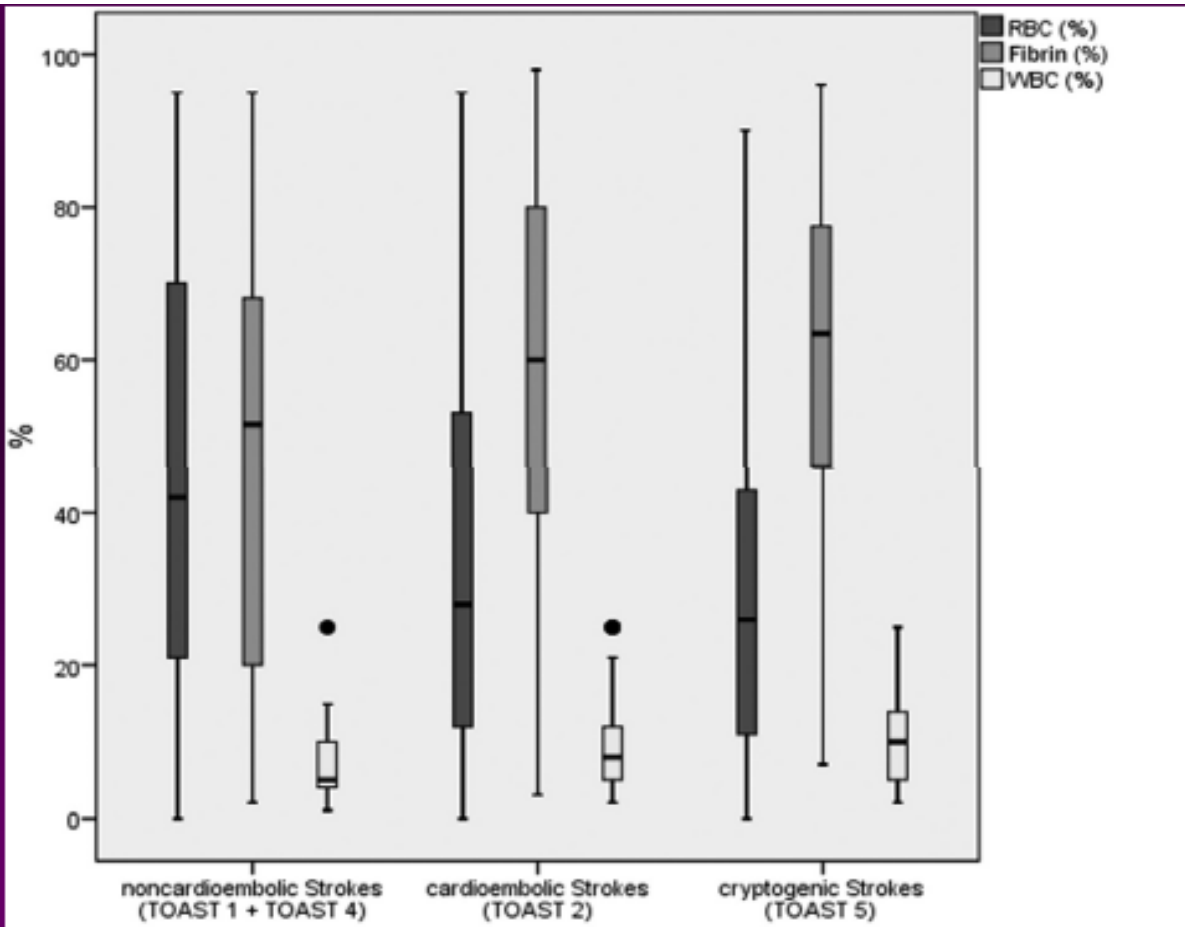
Kazuistika II: TEE



Ischemické CMP - klasifikace TOAST



Jak vypadá okludující embolus



Koncept ESUS

Kryptogenní CMP

- Nekompletní diagnostika
- Nezjištěná příčina
- Více možných příčin

ESUS:

- NE kardioembolická
- NE atheroskleróza extra/intrakraniálně, (stenóza \geq 50% tepny)
- NE lakunární infarkt

Koncept ESUS (Embolic Stroke of Undetermined Source)

Causes of Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS)



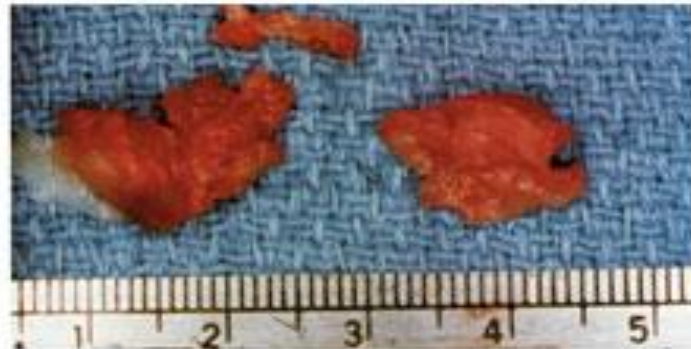
Thrombus trapped in a patent foramen ovale



Thrombus overlying an ulceration on a carotid artery plaque



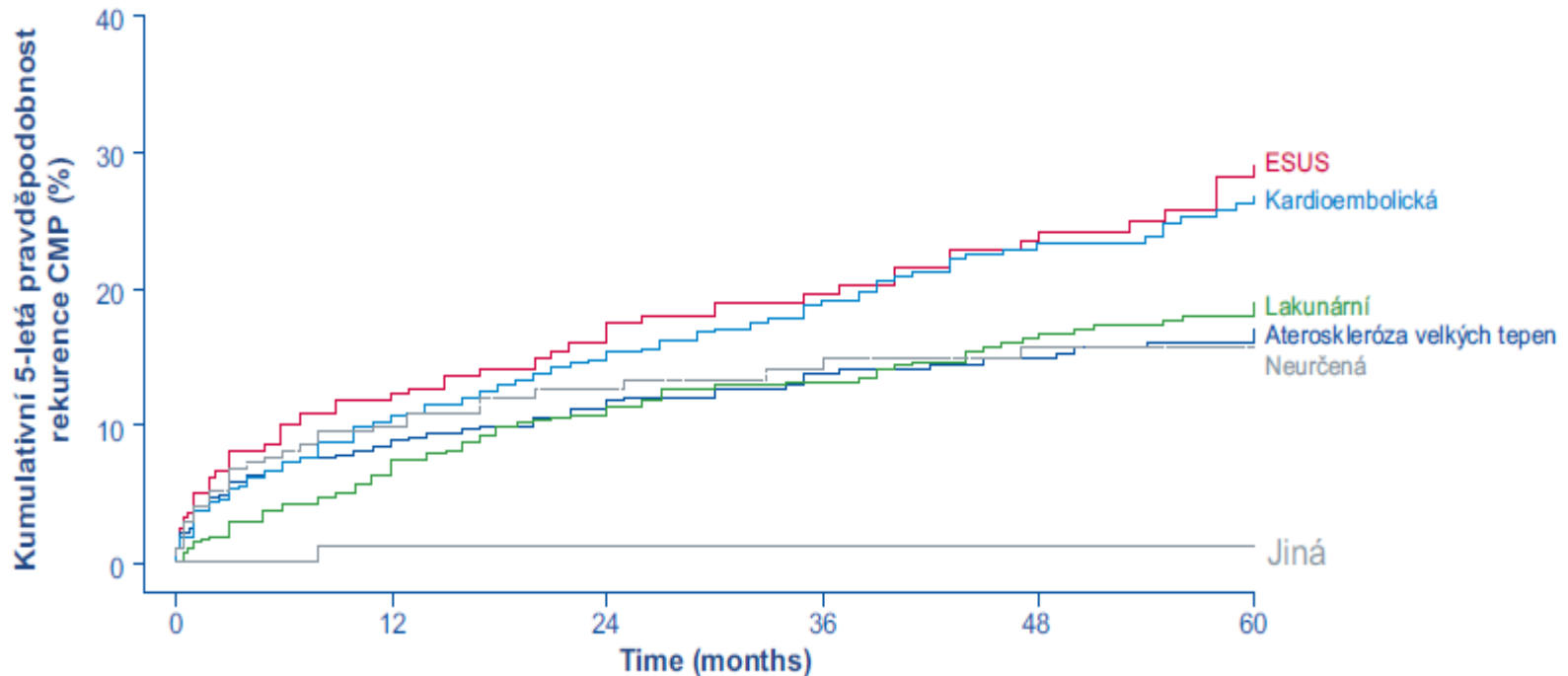
Myxomatous mitral valve with small thrombi attached to a roughened surface



Thrombus removed from aortic arch during surgery from a patient with leg embolus

ESUS - vysoké riziko recidivy

Athens Stroke Registry data



Během 5-tiletého sledování byla rekurence CMP u pacientů s ESUS 29.0%, podobně jako u pacientů s kardioembolickou CMP (26.8%), ale významně vyšší než u pacientů s nekardioembolickou CMP

N=2731; 10% ischemické CMP bylo klasifikováno jako ESUS; u ≈40% pacientů s ESUS byla identifikován jako patofyziologický mechanismus skrytá FS. ESUS – embolická CMP neznámého původu

Ntaios et al. Stroke 2015a; Ntaios et al. Stroke 2015b

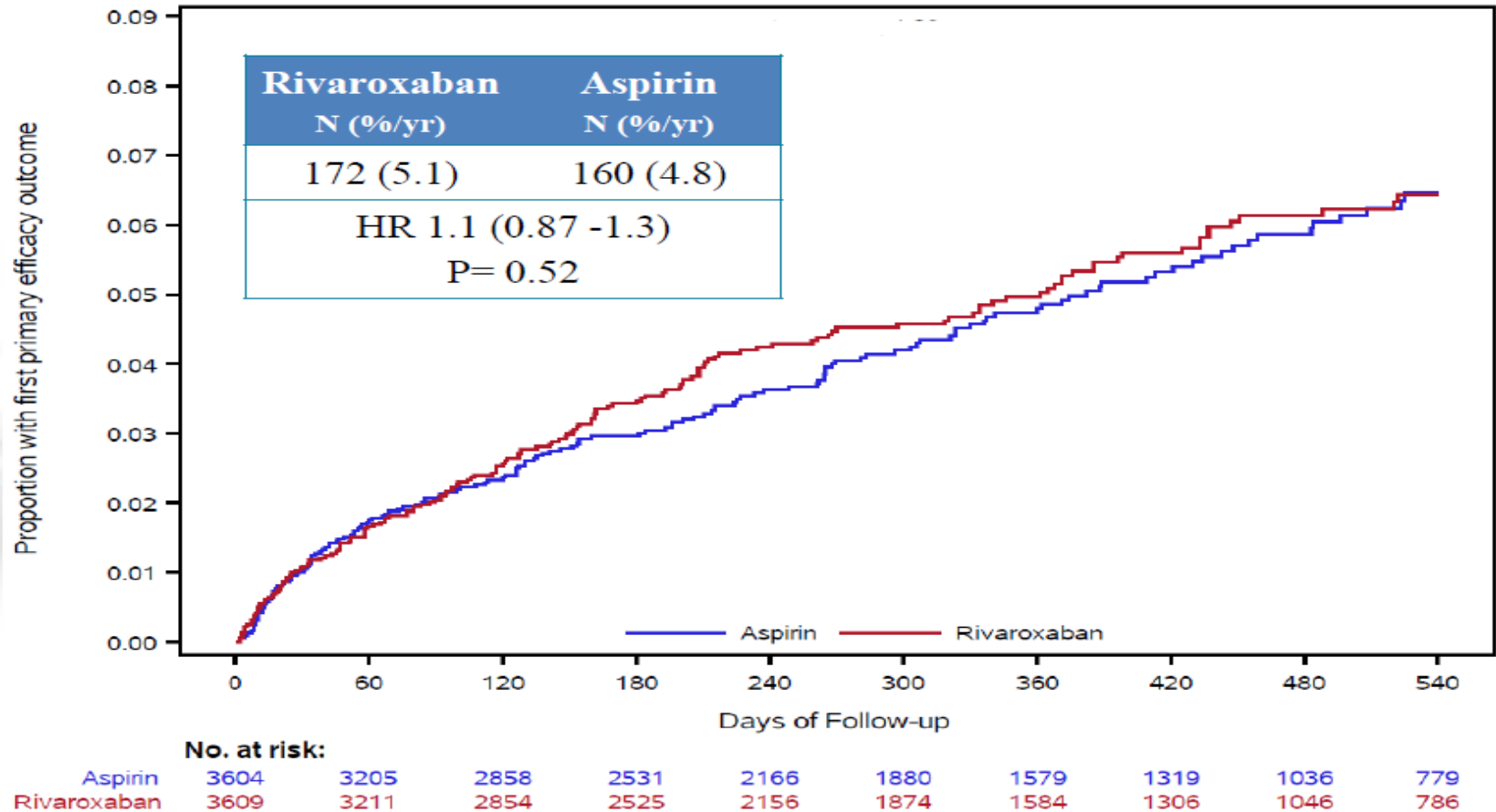
ORIGINAL ARTICLE

Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source

R.G. Hart, M. Sharma, H. Mundl, S.E. Kasner, S.I. Bangdiwala, S.D. Berkowitz, B. Swaminathan, P. Lavados, Y. Wang, Y. Wang, A. Davalos, N. Shamalov, R. Mikulik, L. Cunha, A. Lindgren, A. Arauz, W. Lang, A. Czlonkowska, J. Eckstein, R.J. Gagliardi, P. Amarenco, S.F. Ameriso, T. Tatlisumak, R. Veltkamp, G.J. Hankey, D. Toni, D. Berezcki, S. Uchiyama, G. Ntaios, B.-W. Yoon, R. Brouns, M. Endres, K.W. Muir, N. Bornstein, S. Ozturk, M.J. O'Donnell, M.M. De Vries Basson, G. Pare, C. Pater, B. Kirsch, P. Sheridan, G. Peters, J.I. Weitz, W.F. Peacock, A. Shoamanesh, O.R. Benavente, C. Joyner, E. Themeles, and S.J. Connolly, for the NAVIGATE ESUS Investigators*

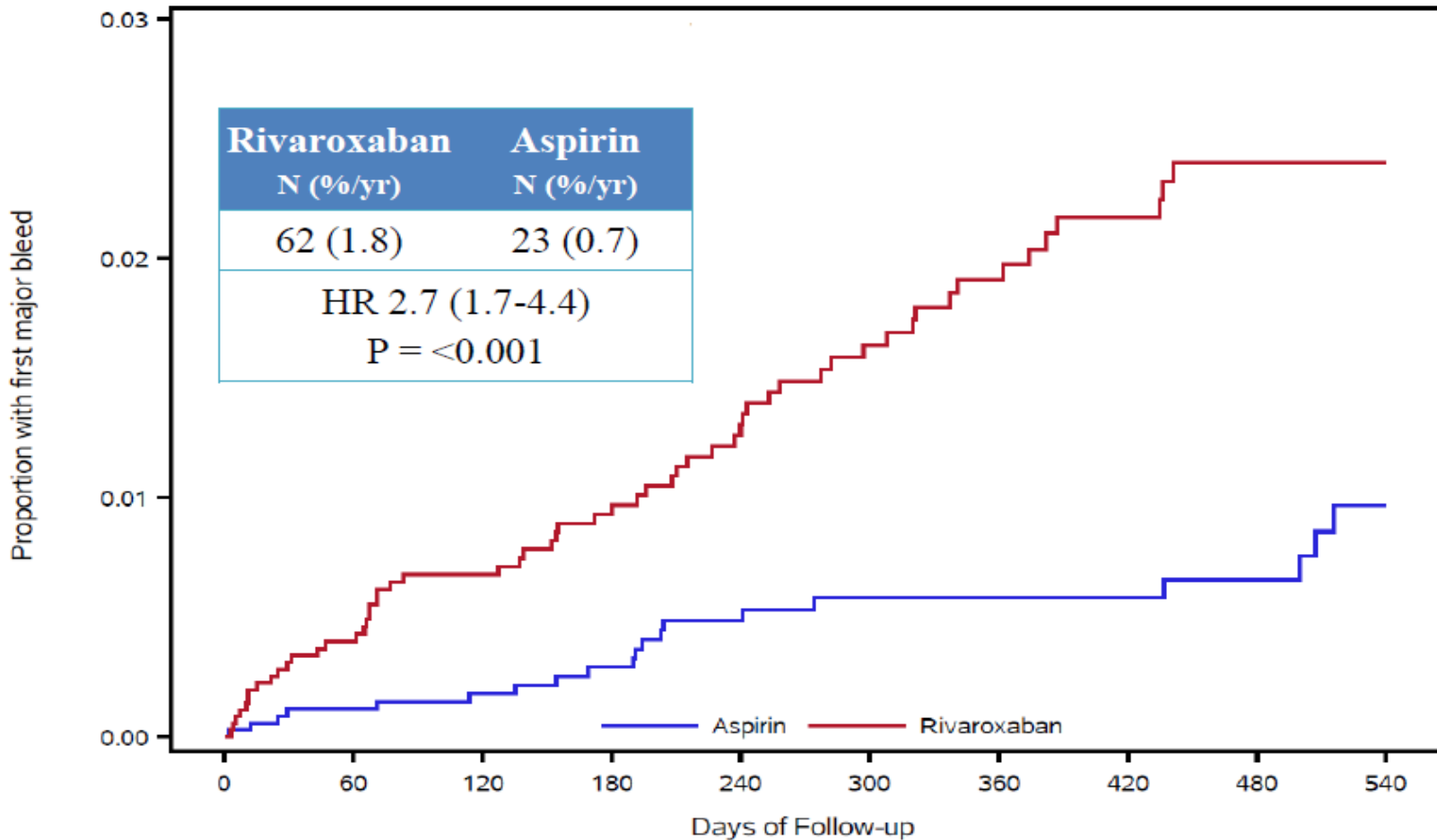
NAVIGATE ESUS - účinnost

Figure 1a. Kaplan-Meier curves for time to first primary efficacy outcome



NAVIGATE ESUS - bezpečnost

Figure 1b. Kaplan-Meier curves for time to first major bleed



No. at risk:

Aspirin	3604	3254	2918	2597	2231	1939	1637	1371	1083	822
Rivaroxaban	3609	3249	2906	2582	2206	1911	1615	1342	1071	807

NAVIGATE ESUS – souhrnné výsledky



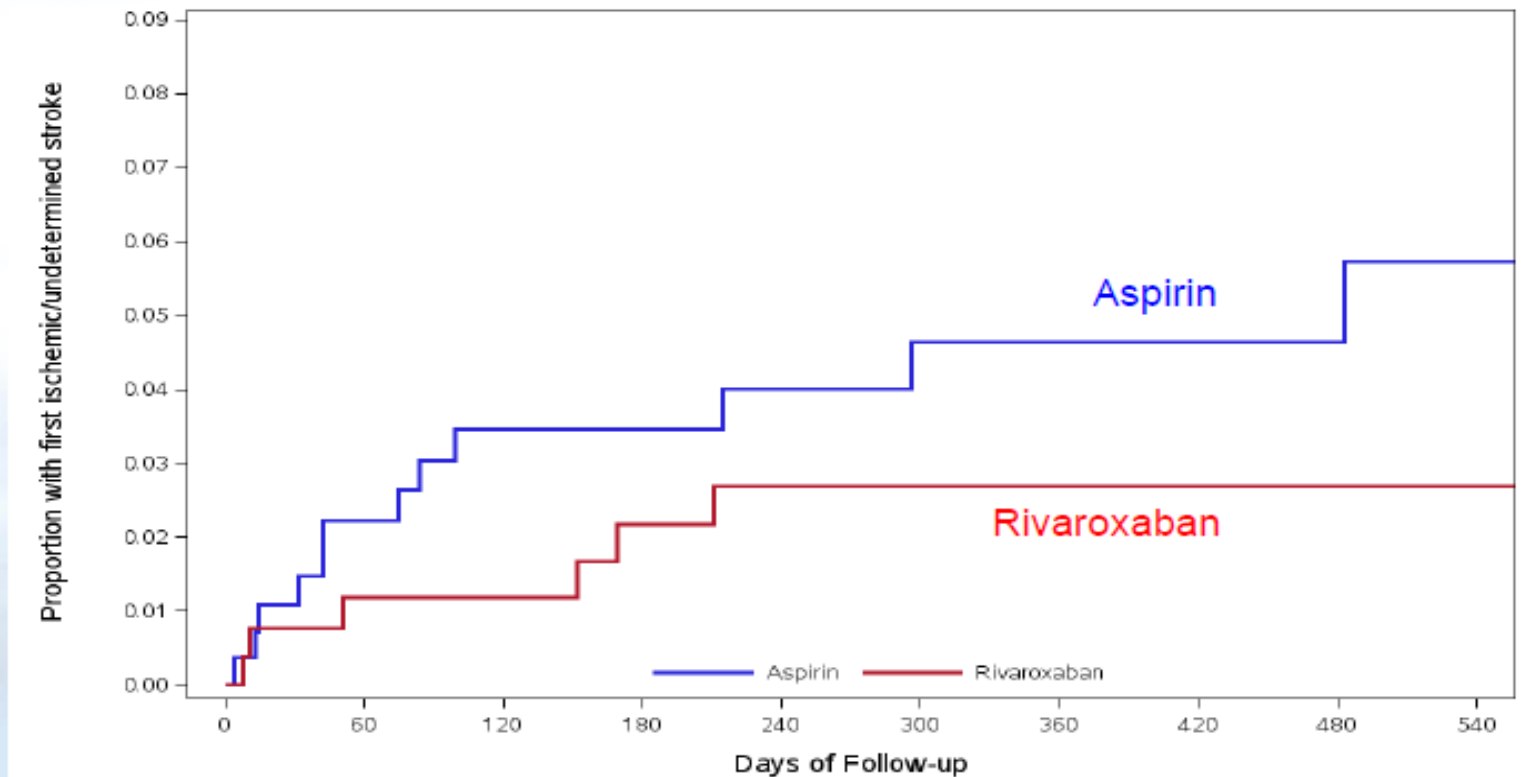
[About ESO](#) 3 [Membership](#) 3 [Meetings](#) 3 [Projects](#) 3 [Resou](#)

NAVIGATE ESUS			
Outcome	Rivaroxaban Group (N=3609), n (%/year)	Aspirin Group (N=3604), n (%/year)	Hazard Ratio (95% CI)
Any recurrent stroke	171 (5.1)	158 (4.7)	1.08 (0.87-1.34)
Ischemic stroke	158 (4.7)	156 (4.7)	1.01 (0.81-1.26)
ISTH major bleeding	62 (1.8)	23 (0.7)	2.72 (1.68-4.39)
Intracerebral hemorrhage	12 (0.3)	3 (0.1)	4.01 (1.13-14.2)
Life-threatening or fatal bleeding	35 (1.0)	15 (0.4)	2.34 (1.28-4.29)
All-cause mortality	65 (1.9)	52 (1.5)	1.26 (0.87-1.81)

<https://eso-stroke.org>

NAVIGATE ESUS – podskupina s PFO

NAVIGATE: Rivaroxaban vs. Aspirin with PFO

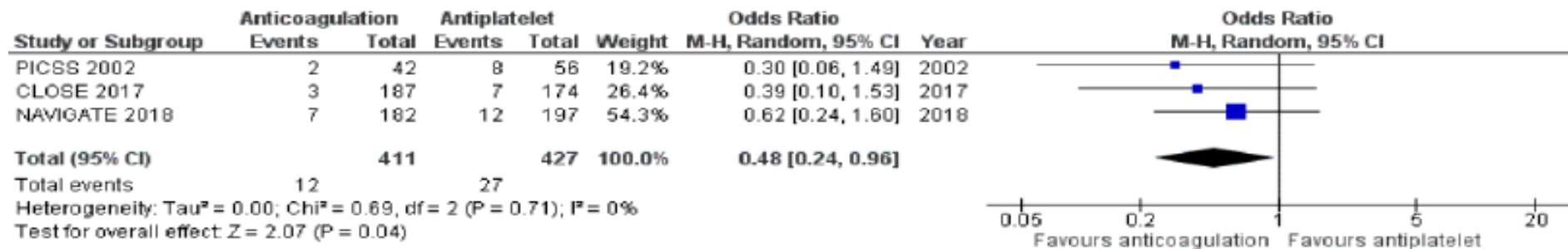


PFO present: HR 0.54 (0.22-1.36)

Kasner SE, Swaminathan B, Lavados P et al. Rivaroxaban or aspirin for patent foramen ovale and embolic stroke of undetermined source: a prespecified subgroup analysis from the NAVIGATE ESUS trial.

Lancet Neurol. 2018; (published online Sept 28.)

Antiagragace nebo antikoagulace u PFO metaanalýza zahrnující NAVIGATE ESUS



OR 0.48 (0.24-0.96); p=0.04
No evidence of heterogeneity

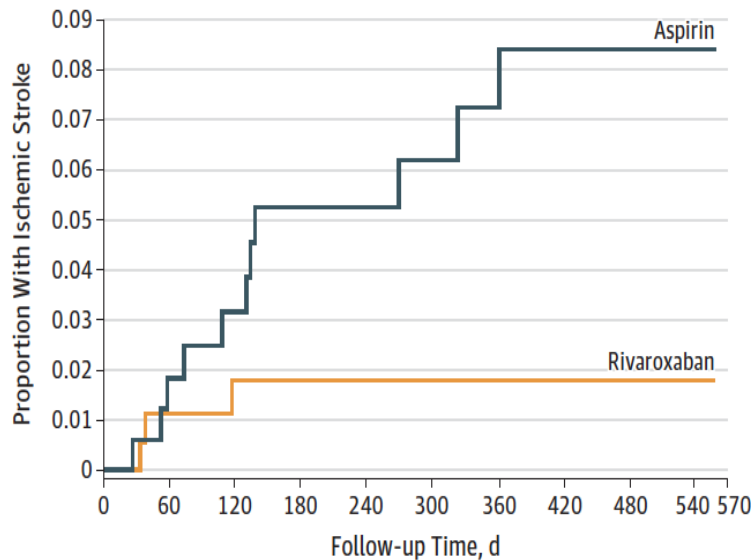
Recurrent Stroke With Rivaroxaban Compared With Aspirin According to Predictors of Atrial Fibrillation

Secondary Analysis of the NAVIGATE ESUS Randomized Clinical Trial

Jeff S. Healey, MD; David J. Gladstone, MD; Balakumar Swaminathan, MSc; Jens Eckstein, MD; Hardi Mundi, MD; Andrew E. Epstein, MD; Karl Georg Haeusler, MD; Robert Mikulik, MD; Scott E. Kasner, MD; Danilo Toni, MD; Antonio Arauz, MD; George Ntaios, MD; Graeme J. Hankey, MD; Kanjana Perera, MD; Jorge Pagola, MD; Ashfaq Shuaib, MD; Helmi Lutsep, MD; Xiaomeng Yang, MD; Shinichiro Uchiyama, MD; Matthias Endres, MD; Shelagh B. Coutts, MD; Michal Karliński, MD; Anna Czlonkowska, MD; Carlos A. Molina, MD; Gustavo Santo, MD; Scott D. Berkowitz, MD; Robert G. Hart, MD; Stuart J. Connolly, MD

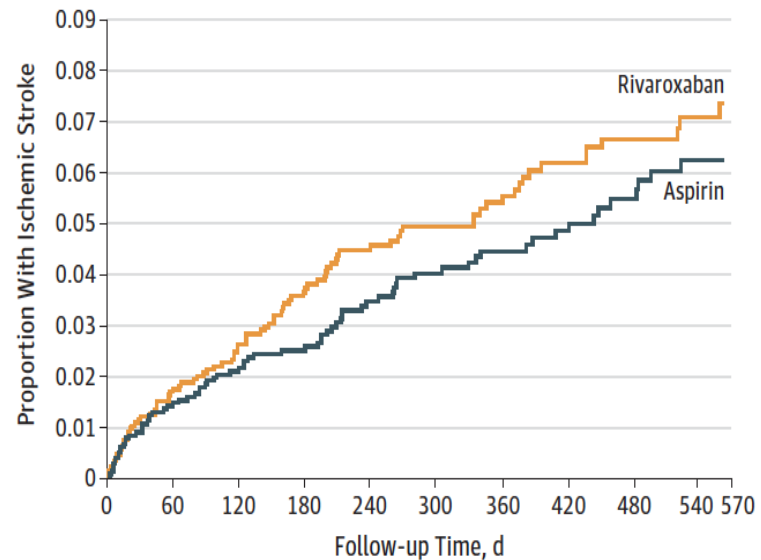
Figure 2. Kaplan-Meier Curves for Time to First Ischemic Stroke

A LA diameter >4.6 cm



No. at risk	0	60	120	180	240	300	360	420	480	540	570
Aspirin	174	156	141	124	107	92	81	70	59	46	
Rivaroxaban	187	166	147	129	109	93	83	68	57	47	

B LA diameter ≤4.6 cm



No. at risk	0	60	120	180	240	300	360	420	480	540	570
Aspirin	1853	1661	1480	1311	1113	964	798	681	518	408	
Rivaroxaban	1808	1605	1407	1239	1059	915	771	646	509	384	

Recurrent Stroke With Rivaroxaban Compared With Aspirin According to Predictors of Atrial Fibrillation

Secondary Analysis of the NAVIGATE ESUS Randomized Clinical Trial

Jeff S. Healey, MD; David J. Gladstone, MD; Balakumar Swaminathan, MSc; Jens Eckstein, MD; Hardi Mundl, MD; Andrew E. Epstein, MD; Karl Georg Haeusler, MD; Robert Mikulik, MD; Scott E. Kasner, MD; Danilo Toni, MD; Antonio Arauz, MD; George Ntaios, MD; Graeme J. Hankey, MD; Kanjana Perera, MD; Jorge Pagola, MD; Ashfaq Shuaib, MD; Helmi Lutsep, MD; Xiaomeng Yang, MD; Shinichiro Uchiyama, MD; Matthias Endres, MD; Shelagh B. Coutts, MD; Michal Karliński, MD; Anna Czlonkowska, MD; Carlos A. Molina, MD; Gustavo Santo, MD; Scott D. Berkowitz, MD; Robert G. Hart, MD; Stuart J. Connolly, MD

Table 2. Rate of Ischemic Stroke and Association of Rivaroxaban vs Aspirin by Tertiles of HAVOC Score, Frequency of Premature Atrial Contractions, and Left Atrial Diameter

Subgroup	AF Reported, No. (%)	Rivaroxaban Group (n = 3563)		Aspirin Group (n = 3549)		Rivaroxaban vs Aspirin		
		Randomized, No.	No. of Events (Events Rate ^a)	Randomized, No.	No. of Events (Events Rate ^a)	Hazard Ratio (95% CI) ^b	P Value for Interaction ^b	P Value for Trend
LA diameter, cm								
Tertile 1: 0-3.4	24 (1.8)	683	43 (7.0)	680	22 (3.5)	1.97 (1.18-3.29)		
Tertile 2: 3.5-4	50 (3.4)	725	26 (3.9)	758	38 (5.2)	0.74 (0.45-1.21)	.02	.03
Tertile 3: >4	58 (4.9)	587	25 (4.5)	589	28 (5.0)	0.90 (0.52-1.54)		
LA diameter, cm								
≤4.6	109 (3.0)	1808	91 (5.5)	1853	77 (4.4)	1.23 (0.91-1.67)	.02	NA
>4.6	23 (6.4)	187	3 (1.7)	174	11 (6.5)	0.26 (0.07-0.94)		

Recurrent Stroke With Rivaroxaban Compared With Aspirin According to Predictors of Atrial Fibrillation

Secondary Analysis of the NAVIGATE ESUS Randomized Clinical Trial

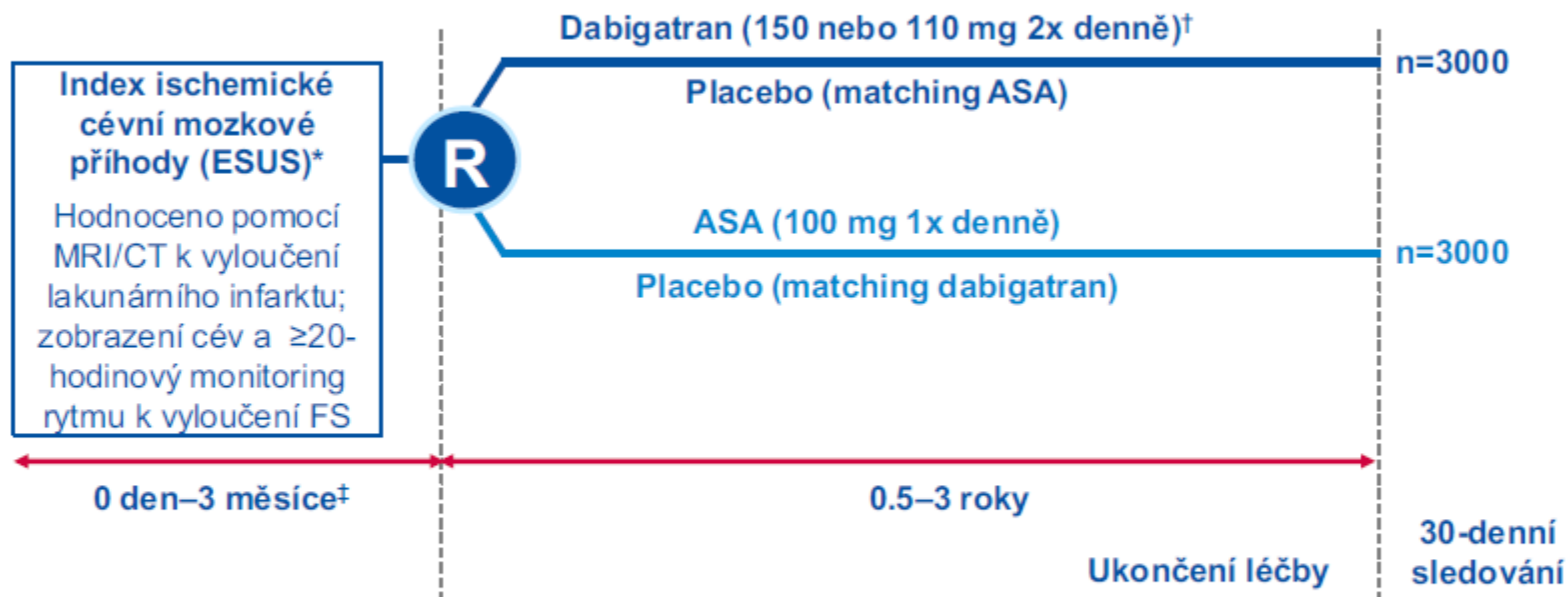
Jeff S. Healey, MD; David J. Gladstone, MD; Balakumar Swaminathan, MSc; Jens Eckstein, MD; Hardi Mundl, MD; Andrew E. Epstein, MD; Karl Georg Haeusler, MD; Robert Mikulik, MD; Scott E. Kasner, MD; Danilo Toni, MD; Antonio Arauz, MD; George Ntaios, MD; Graeme J. Hankey, MD; Kanjana Perera, MD; Jorge Pagola, MD; Ashfaq Shuaib, MD; Helmi Lutsep, MD; Xiaomeng Yang, MD; Shinichiro Uchiyama, MD; Matthias Endres, MD; Shelagh B. Coutts, MD; Michal Karliński, MD; Anna Czlonkowska, MD; Carlos A. Molina, MD; Gustavo Santo, MD; Scott D. Berkowitz, MD; Robert G. Hart, MD; Stuart J. Connolly, MD

Table 2. Rate of Ischemic Stroke and Association of Rivaroxaban vs Aspirin by Tertiles of HAVOC Score, Frequency of Premature Atrial Contractions, and Left Atrial Diameter

Subgroup	AF Reported, No. (%)	Rivaroxaban Group (n = 3563)		Aspirin Group (n = 3549)		Rivaroxaban vs Aspirin		
		Randomized, No.	No. of Events (Events Rate ^a)	Randomized, No.	No. of Events (Events Rate ^a)	Hazard Ratio (95% CI) ^b	P Value for Interaction ^b	P Value for Trend
LA diameter, cm								
Tertile 1: 0-3.4	24 (1.8)	683	43 (7.0)	680	22 (3.5)	1.97 (1.18-3.29)		
Tertile 2: 3.5-4	50 (3.4)	725	26 (3.9)	758	38 (5.2)	0.74 (0.45-1.21)	.02	.03
Tertile 3: >4	58 (4.9)	587	25 (4.5)	589	28 (5.0)	0.90 (0.52-1.54)		
LA diameter, cm								
≤4.6	109 (3.0)	1808	91 (5.5)	1853	77 (4.4)	1.23 (0.91-1.67)		
>4.6	23 (6.4)	187	3 (1.7)	174	11 (6.5)	0.26 (0.07-0.94)	.02	NA

RE-SPECT ESUS - design studie

Primární cíl: jakákoliv cévní mozková příhoda

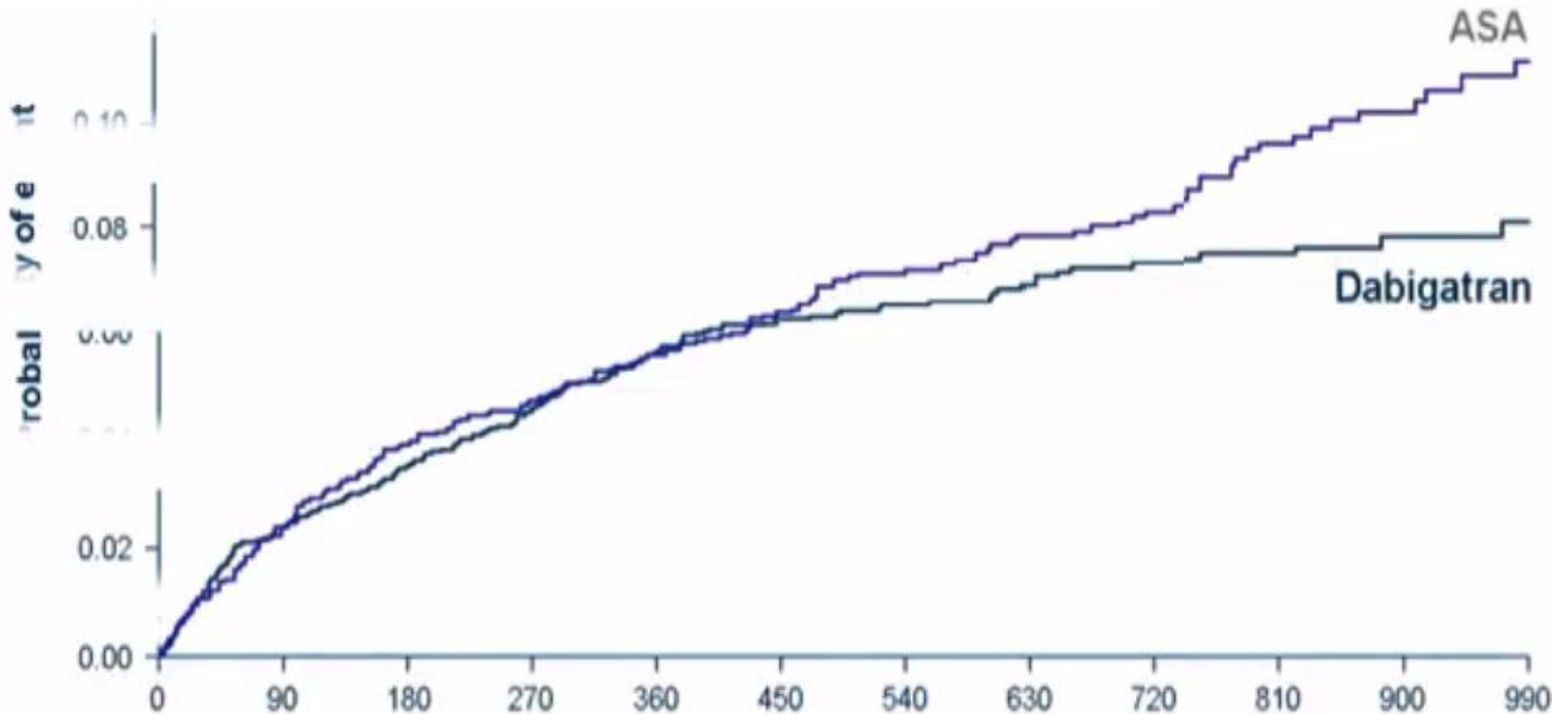


Dabigatran není schválen pro pacienty s ESUS. *mRS ≤ 3 , věk ≥ 60 nebo 18–59 let s dalšími rizikovými faktory;

[†]Všichni pacienti dostávali dabigatran 150 mg 2x denně, vyjma věk ≥ 75 let nebo clearance kreatininu 30–50 ml/min. Tito pacienti dostávali dabigatran 110 mg 2x denně. [‡]0 dní–6 měsíců u pacientů >60 let s dalšími rizikovými faktory. ESUS – embolická cévní mozková příhoda neznámého původu; mRS - modifikované Rankin skóre; R - randomizace;

Boehringer Ingelheim Clinical Trial Protocol, Trial No. 1160.189; Diener et al. Int J Stroke 2015

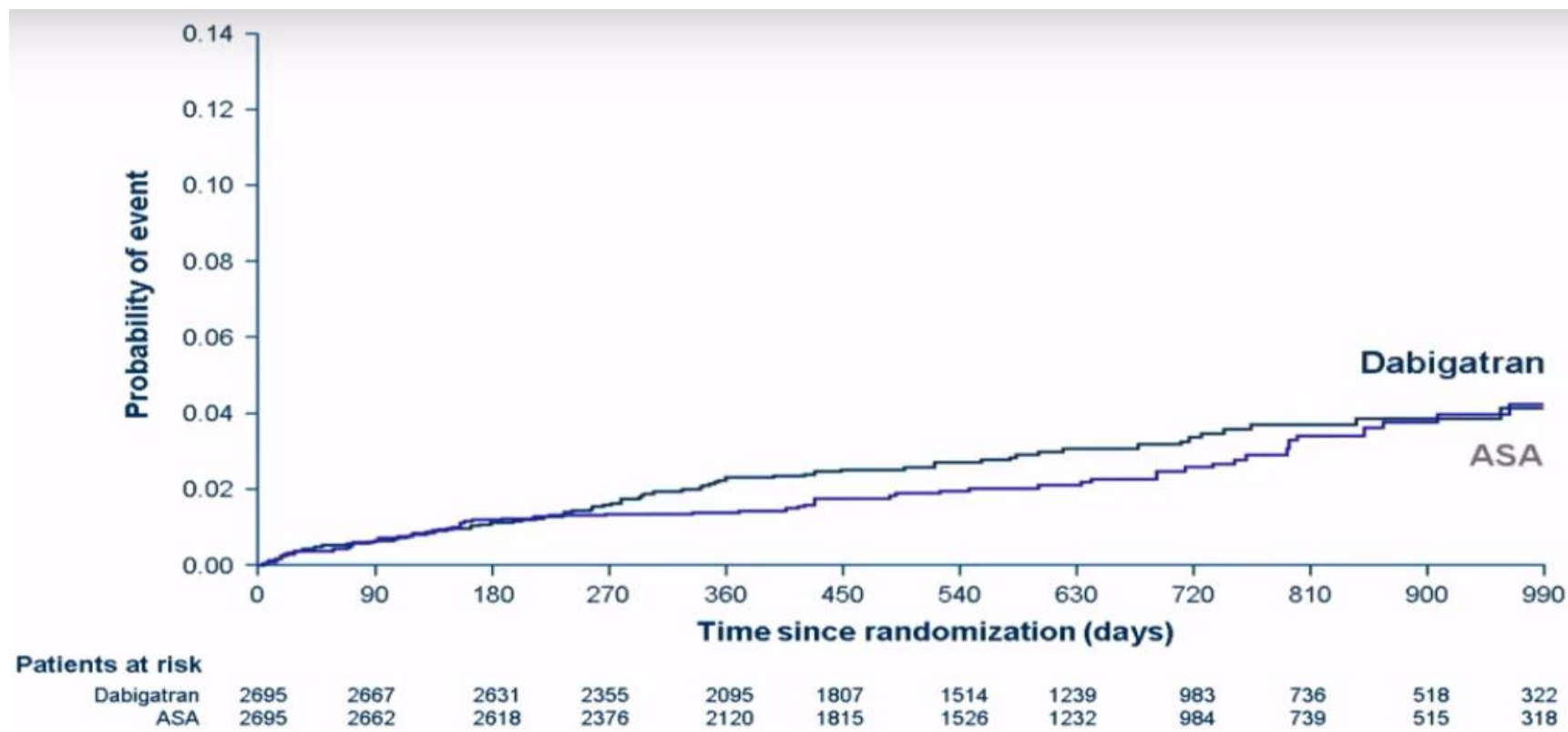
RESPECT ESUS - účinnost



Patients at risk

Dabigatran	2695	2620	2565	2284	2024	1738	1451	1185	944	712	499	309
ASA	2695	2617	2549	2297	2033	1738	1452	1163	934	704	485	297

RESPECT ESUS - bezpečnost



Viner, prezentováno na WSC Modrava 2018

RE-SPECT ESUS – souhrnné výsledky



[About ESO](#) 3 [Membership](#) 3 [Meetings](#) 3 [Projects](#) 3 [Resou](#)

RE-SPECT ESUS				
Outcome	Dabigatran Group N=2695, n (%/year)	Aspirin Group, N=2695, n (%/year)	Hazard Ratio	(95% CI)
Any recurrent stroke	177 (4.1)	207 (4.8)	0.85	(0.69-1.03)
Ischemic stroke	172 (4.0)	203 (4.7)	0.84	(0.68-1.03)
ISTH major bleeding	77 (1.7)	64 (1.4)	1.19	(0.85-1.66)
Intracerebral hemorrhage	32 (0.7)	32 (0.7)	0.98	(0.60-1.60)
Life-threatening or fatal bleeding	38 (0.8)	48 (1.1)	0.83	(0.54-1.28)
All-cause mortality	56 (1.2)	58 (1.3)	0.96	(0.66-1.38)

<https://eso-stroke.org>

Kazuistika I

Zdůvodnění žádosti:

Pacient prodělal drobnou ischemickou CMP v 9/2016 s trombem v oušku levé síně dle TEE v 10/2016, indikována dlouhodobá antikoagulační léčba Warfarinem. Navíc má pacient další rizikové faktory - obezita, hyperlipidémie.

Jedná se o pacienta, kde se přes četné monitorace INR nedaří docílit jeho uspokojivé setrvávání v terapeutickém rozmezí. Další pokračování v léčbě Warfarinem považujeme za léčbu nedostatečnou (kontraindikací k warfarinu je nemožnost udržet INR v terapeutickém rozmezí 2,0 - 3,0).

Vzhledem k výsledkům v letošním roce dokončené studie Respect - Esus považujeme za optimální metodu antikoagulační léčby terapii dabigatranem v dávce 2x 150 mg.

Dg. souhrn:

St.po drobné ischemické CMP v zadní cirkulaci manifestní centrálním vestibulárním syndromem a levostranným neocerebellárním syndromem 9/2016 - - v.s.
emboligenní etiologie Trombus v oušku levé síně dle TEE v 10/2016

Kazuistika I

- Pacientovi byla dne 11.12.2018 schválena léčba Pradaxou po dobu 6 měsíců.
- 12.12.2018 zahájena léčba
- Pradaxa 150 mg 1-0-1
- Do dnešního dne bez krvácivých komplikací a bez CMP či SE

Kazuistika II

- 19.12.2018 vysazena ASA, zahájena léčba Pradaxou 150 mg 1-0-1
- Odběry na trombofilní stav
- EKG holter – 6 dnů

Kazuistika II

- Leden 2019
- Zvýšená hladina F VIII (195%)
- EKG H: běhy komplexů supraventrikulárního původu
- Kontrolní TEE – obdobný nález

Kazuistika II

- Únor 2019 – implantován REVEAL
- Dosud nezachycena fibrilace síní, pacient bez krvácivých příhod, bez recidivy CMP či SE

***„Je mnohem snazší popsat
onemocnění než jeho léčbu.***

***Onemocnění je v rukou přírody a
bedlivý pozorovatel s přiměřeným
úsudkem nemůže selhat v jeho
popisu.***

***Léčba bude vždy podléhat
vrtochům, nepřesnostem a lidským
omylům.“***



***William
Withering
(1741-1799)***

