

Individualizace protidestičkové léčby – co říkají doporučení ?

R. Rokyta

Kardiologická klinika, FN a LF Plzeň





ESC

European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2018) **00**, 1–96
doi:10.1093/eurheartj/ehy394

ESC/EACTS GUIDELINES

2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization

The Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

Developed with the special contribution of the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)

Authors/Task Force Members: Franz-Josef Neumann* (ESC Chairperson)



ESC

European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2017) **00**, 1–66
doi:10.1093/eurheartj/ehx393

ESC GUIDELINES

2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation

The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)

Authors/Task Force Members: Borja Ibanez* (Chairperson) (Spain), Stefan James*



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)

Authors/Task Force Members: Marco Valgimigli* (Chairperson) (Switzerland),



Účinnost a bezpečnost DAPT

- DAPT snižuje riziko trombózy stentu (akutní-velmi pozdní), při terapii > 1rok po PCI či IM i riziko spontánního IM
- Riziko krvácení je úměrně dlouhé délce DAPT, modely rizika krvácení, současná léčba OAC
- Stabilní ICHS vs AKS
- Způsob léčby:
 - PCI (DES, DCB, BMS, BRS)
 - CABG
 - konservativní léčba



Nástroje pro stratifikaci rizika rozvoje krvácení a ischémie

	PRECISE-DAPT score	DAPT score
Time of use	At the time of coronary stenting	After 12 months of an eventful DAPT
DAPT duration strategies assessed	Short DAPT (3–6 months) vs. Standard/long DAPT (12–24 months)	Standard DAPT (12 months) vs. Long DAPT (30 months)
Score calculation	<p>HB ≥ 2 11-5 11 10-5 ≤ 10</p> <p>WBC ≤ 5 8 10 12 14 16 18 ≥ 20</p> <p>Age ≤ 50 60 70 80 ≥ 90</p> <p>CrCl ≥ 100 80 60 40 20 0</p> <p>Prior Bleeding No <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/></p> <p>Score Points 0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30</p>	<p>Age ≥ 75 -2 pt</p> <p>65 to <75 -1 pt</p> <p><65 0 pt</p> <p>Cigarette smoking +1 pt</p> <p>Diabetes mellitus +1 pt</p> <p>MI at presentation +1 pt</p> <p>Prior PCI or prior MI +1 pt</p> <p>Paclitaxel-eluting stent +1 pt</p> <p>Stent diameter <3 mm +1 pt</p> <p>CHF or LVEF <30% +2 pt</p> <p>Vein graft stent +2 pt</p>
Score range	0 to 100 points	-2 to 10 points
Decision making cut-off suggested	Score ≥ 25 → Short DAPT Score <25 → Standard/long DAPT	Score ≥ 2 → Long DAPT Score <2 → Standard DAPT

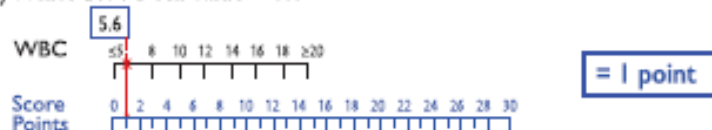
PRECISE-DAPT Score Calculation Tutorial

Case example: a 78 years old patient undergoes stent implantation. Laboratory testing in close proximity to PCI show haemoglobin of 11.1 g/dl, white blood cell count of 5.6×10^9 units/L and a creatinin clearance of 58 ml/min. No prior bleeding requiring medical attention or treatment is reported.

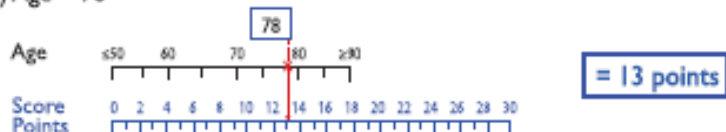
1) Haemoglobin value = 11.1



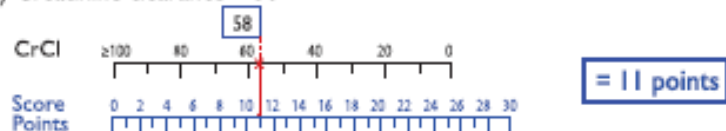
2) White Blood cell value = 5.6



3) Age = 78



4) Creatinine clearance = 58



5) Prior bleeding = No



PRECISE-DAPT = 31 points (HIGH)

Využití skóre pro hodnocení rizika při rozhodování o době trvání duální protidestičkové léčby

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
Lze zvážit využití skóre vytvořených pro hodnocení přínosů a rizik různých dob trvání DAPT ^c .	IIb	A

Nástroje pro stratifikaci rizika rozvoje krvácení a ischémie

	PRECISE-DAPT score	DAPT score	
Time of use	At the time of coronary stenting	After 12 months of an eventful DAPT	
DAPT duration strategies assessed	Short DAPT (3–6 months) vs. Standard/long DAPT (12–24 months)	Standard DAPT (12 months) vs. Long DAPT (30 months)	
Score calculation	<p>HB ≥ 2 11-5 11 10-5 ≤ 10</p> <p>WBC ≤ 5 8 10 12 14 16 18 ≥ 20</p> <p>Age ≤ 50 60 70 80 ≥ 90</p> <p>CrCl ≥ 100 80 60 40 20 0</p> <p>Prior Bleeding No <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/></p> <p>Score Points 0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30</p>	<p>Age ≥ 75 -2 pt</p> <p>65 to <75 -1 pt</p> <p><65 0 pt</p> <p>Cigarette smoking +1 pt</p> <p>Diabetes mellitus +1 pt</p> <p>MI at presentation +1 pt</p> <p>Prior PCI or prior MI +1 pt</p> <p>Paclitaxel-eluting stent +1 pt</p> <p>Stent diameter <3 mm +1 pt</p> <p>CHF or LVEF <30% +2 pt</p> <p>Vein graft stent +2 pt</p>	
Score range	0 to 100 points	-2 to 10 points	
Decision making cut-off suggested	Score ≥ 25 → Short DAPT Score <25 → Standard/long DAPT	Score ≥ 2 → Long DAPT Score <2 → Standard DAPT	



Tabulka 5 – Rizikové faktory dalších ischemických příhod po implantaci stentu

- Předchozí trombóza stentu při adekvátní antiagregační léčbě
- Stenting poslední zbývající průchodné koronární tepny
- Difuzní postižení více tepen, zejména u diabetiků
- Chronické onemocnění ledvin (tj. clearance kreatininu < 60 ml/min)
- Implantace nejméně tří stentů
- Ošetření nejméně tří lézí
- Bifurkace s implantací dvou stentů
- Celková délka stentu > 60 mm
- PCI chronického uzávěru (CTO)

Komplexní PCI

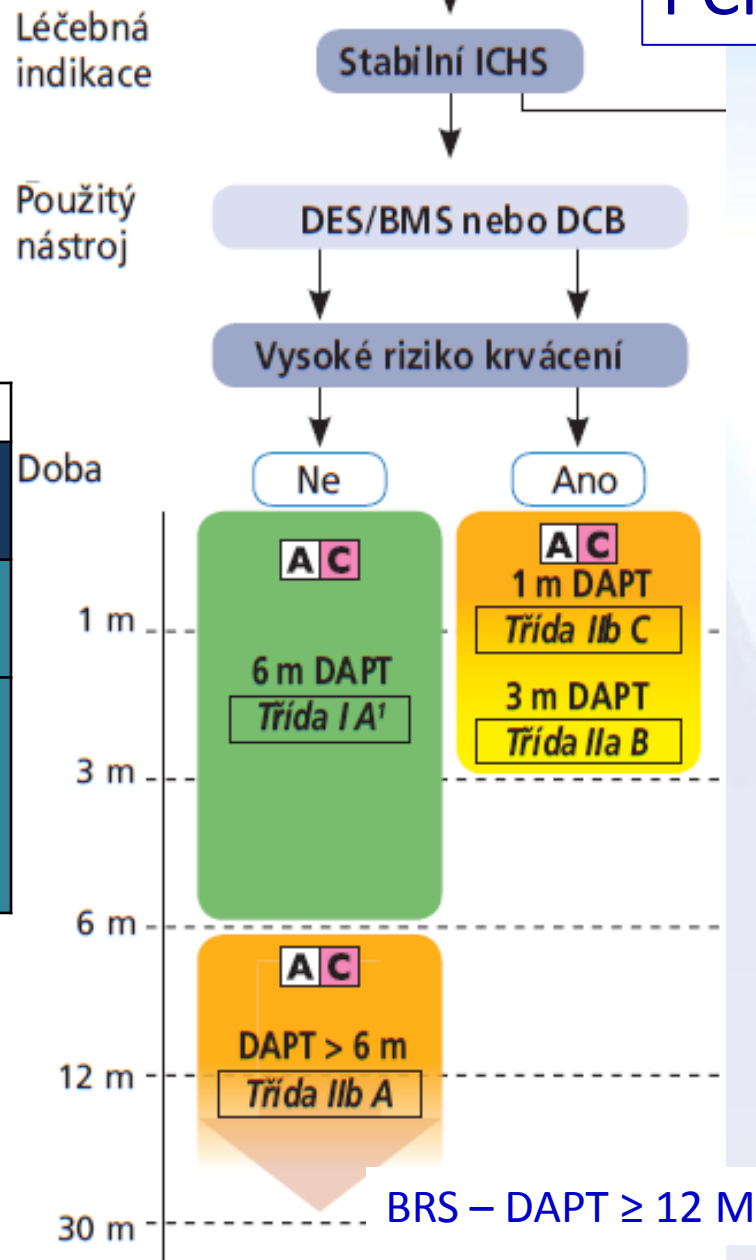


DAPT při stabilní ICHS

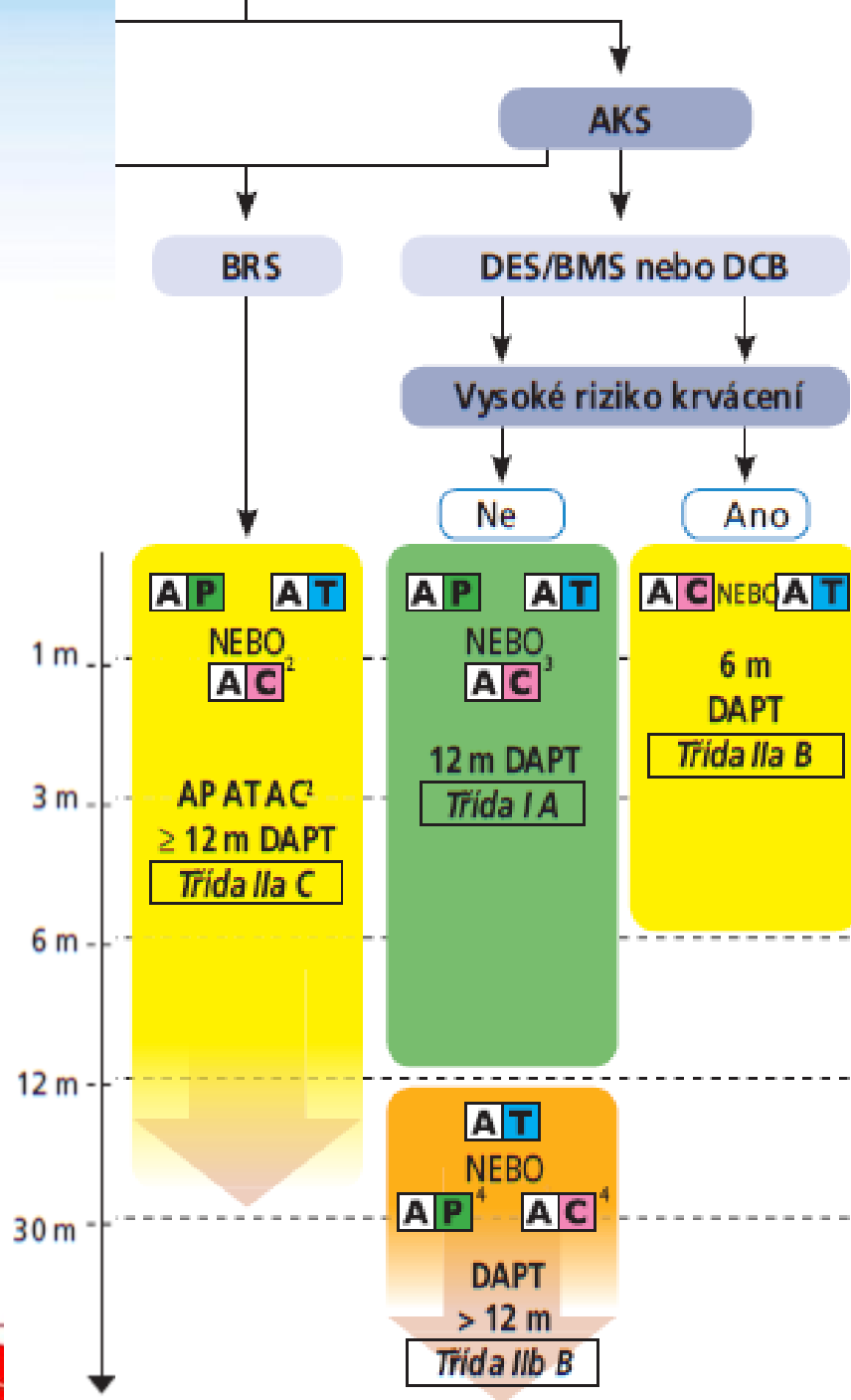
- DAPT není indikována** u stabilní ICHS **léčených pouze farmakoterapií**

Předléčení clopidogrelem	Třída	Úroveň
Podání 600 mg clopidogrelu je dop. po znalosti kor. anatomie a rozhodnutí o provedení PCI	I	A
Předléčení clopidogrelem může být zváženo, když pravděpodobnost PCI je vysoká	IIb	C
U pacientů na udržovací d. clopidogrelu 75 mg/d, může být zváženo podání nové vysycovací dávky 600 mg, jakmile je potvrzena indikace PCI	IIb	C

ticagrelor/prasugrel + ASA – může být zváženo při vysokém riziku ischémie (an. trombózy ve stentu nebo při stentingu LMCA, vysokém počtu stentů apod.) a nízkém riziku krvácení



DAPT při AKS a PCI



DAPT po PCI pro AKS – ESC 2018

Doporučení	Třída	Úroveň
Deeskalace léčby P2Y12 inhibitory (switch z prasugrelu/ticagreloru na clopidogrel) dle testování destičkových funkcí může být zvážena u pacientů nevhodných k 12-M potentní DAPT	IIb	B
U pacientů, kteří tolerují DAPT bez krvácení, může být zvážena DAPT delší než 12 M	IIb	A
U pacientů s vysokým ischemickým rizikem, kteří tolerovali DAPT bez krvácení, může být po 12 M zvážena léčba ASA + ticagrelor 2 x 60 mg (preferenčně před clopidogrelem n. prasugrelem)	IIb	B
U pacientů bez předchozí CMP/TIA s vysokým ischemickým rizikem a nízkým rizikem krvácení léčených ASA + clopidogrelem může být zvážena léčba rivaroxabanem (2 x 2,5 mg cca po dobu 12 M)	IIb	B

^cDefined as ≥ 50 years of age and having one of the following additional high-risk features: age ≥ 65 years or older, diabetes mellitus requiring medication, a second prior spontaneous MI, multivessel coronary artery disease, or chronic renal dysfunction, defined as an estimated creatinine clearance < 60 mL/min.



Doba DAPT

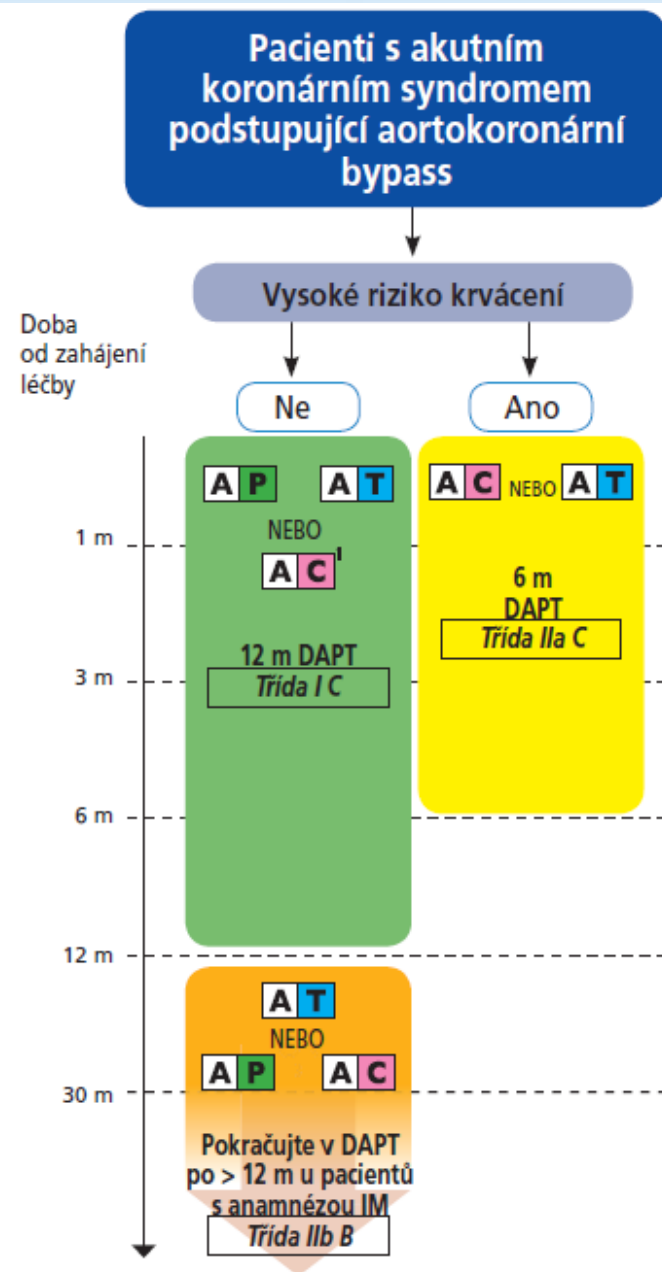
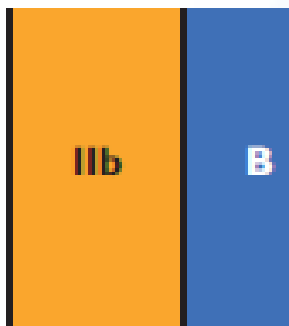
- Doba DAPT je především určena rizikem krvácení a ne samotným ischemickým rizikem
- **Vysoké riziko krvácení:** zkrácená DAPT
- **Nízké riziko krvácení:**
kratší doba: stabilní ICHS a nekomplexní PCI
delší doba: AKS a/n. komplexní PCI



DAPT a kardiochirurgické operace

- **perioperačně** pokračovat v monoterapii ASA (středně zvýšené riziko krvácení x významný pokles rizika perioperačního IM)
- **po AKS postoperačně** DAPT do 24-96 hod na 12/6 měsíců

Platelet function testing may be considered to guide the decision on the timing of cardiac surgery in patients who have recently received P2Y₁₂ inhibitors. ^{193,750-752}



Elektivní nekardiální operace u pacientů na DAPT

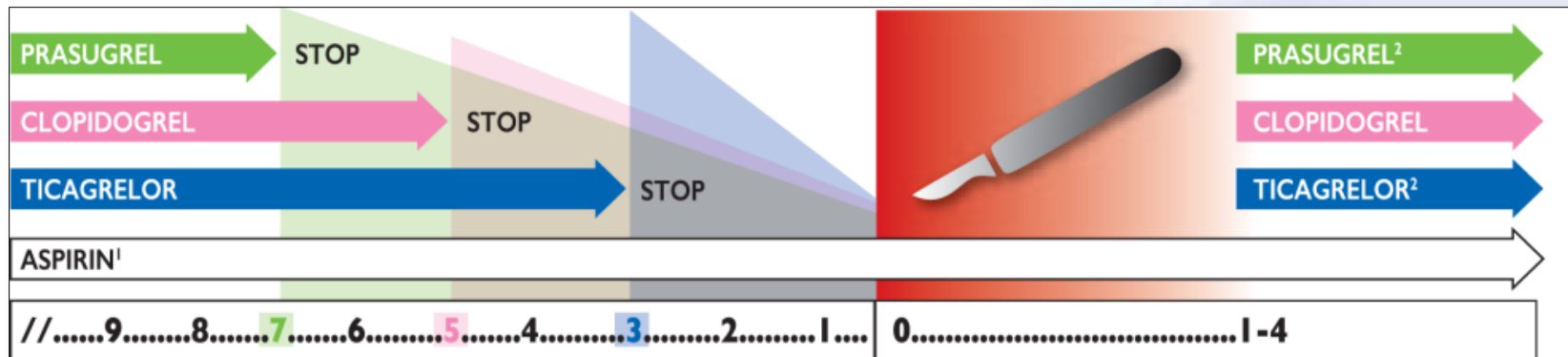
- Elektivní nekardiální operace nejlépe až po ukončení DAPT
- Indikace k pozastavení DAPT z pohledu rizika krvácení chirurgického výkonu:

Nízké riziko - zvážit perioperační pokračování v DAPT.

Střední riziko - vysazení P2Y12 inhibitoru, perioperačně ASA.


Vysoké riziko - vysazení obou složek DAPT (především rizikové neurochirurgické a intraokulární výkony, transuretrální prostatektomie, aj.). Zvážit konzultaci intervenčního kardiologa

Opětovné nasazení do 24-48 hod po operaci k **minimalizaci období bez terapie**



Minimal delay for P2Y₁₂ interruption

Days after surgery

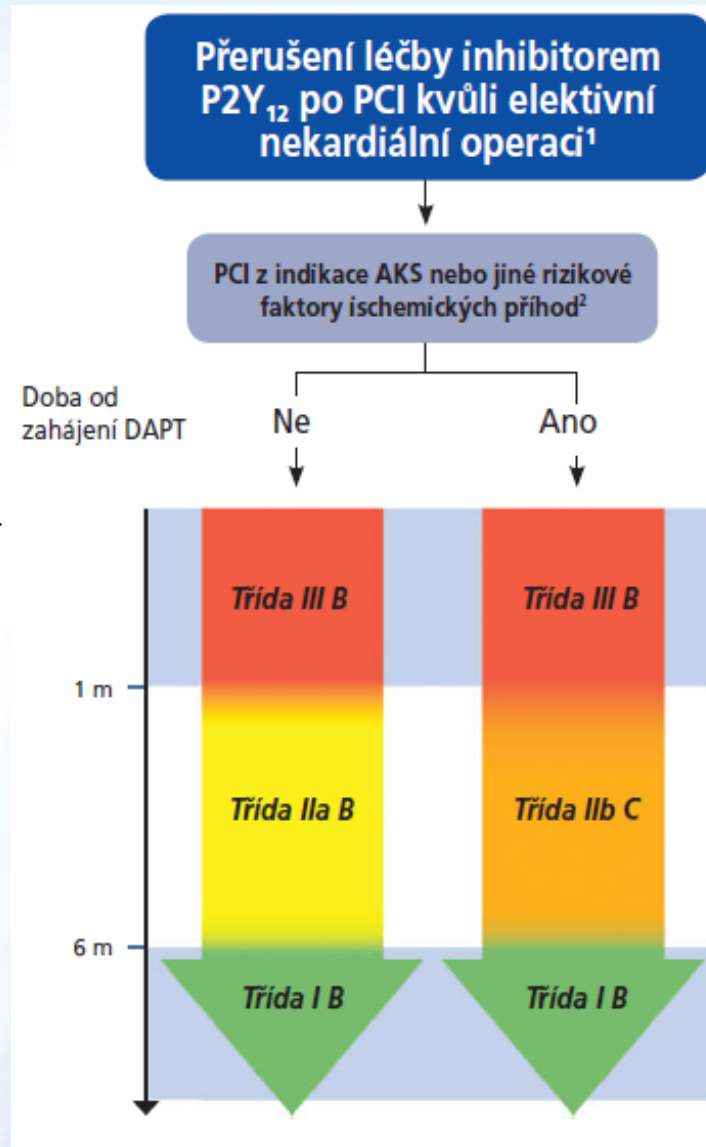
 = Expected average platelet function recovery

1 Decision to stop aspirin throughout surgery should be made on a single case basis taking into account the surgical bleeding risk.

2 In patients not requiring OAC.

Elektivní nekardiální operace u pacientů užívajících DAPT

- **Rutinní testování destičkových funkcí** (např. MULTIPLATE) **není doporučeno**. Lze využít ke zkrácení doby odkladu operace pro předpokládaný přetrvávající účinek DAPT.
- Po implantaci koronárního stentu lze zvážit elektivní operaci vyžadující vysazení inhibitoru P2Y12 s **odstupem 1 M, jestliže lze po celé perioperační období podávat ASA IIa** operace v nemocnicích s dostupností katetizační laboratoře 24/7
- U pacientů s nedávným IM či jinými rysy svědčícími pro **vysoké riziko rozvoje ischemie** vyžadující DAPT je vhodné elektivní operaci **odložit o 6 měsíců (IIb)**



Specifické postupy u zvláštních populací-I

Úvahy ohledně pohlaví a zvláštních populací		
Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
U mužů i žen se doporučují podobné typy a délka trvání DAPT.	I	A
Doporučuje se znovu zhodnotit typ, dávku a délku trvání DAPT u pacientů se závažnými krvácivými komplikacemi během této léčby.	I	C
U diabetiků i nediabetiků by měly být zvažovány podobné typy a délka trvání DAPT.	IIa	B
Prodloužená (tedy > 12 měsíců trvající) DAPT by měla být zvažována u pacientů s ICHS a ICHDK.	IIb	B

Specifické postupy u zvláštních populací-II

- Anamnéza **trombózy stentu**
 - vyloučení řešitelné příčiny (adherence k léčbě)
 - switch na účinnější P2Y12 inhibitory
 - ticagrelor/prasugrel → snížení rizika trombózy ve stentu v porovnání s clopidogrelem
 - prodloužená DAPT by měla být zvážena (IIa, C)



Protidestičkové léky v akutní péči u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Tabulka 9 – Doporučené dávky antitrombotik v akutní péči u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Látka	Normální renální funkce a stadium CKD 1–3 (eGFR \geq 30 ml/min/1,73 m ²)	Stadium CKD 4 (eGFR 15 až < 30 ml/min/1,73 m ²)	Stadium CKD 5 (eGFR < 15 ml/min/1,73 m ²)
ASA	Nasycovací dávka 150–300 mg p.o., následně udržovací dávka 75–100 mg/den	Bez úpravy dávky	Bez úpravy dávky
Clopidogrel	Nasycovací dávka 300–600 mg p.o., následně 75 mg/den	Bez úpravy dávky	Žádné informace nejsou k dispozici
Ticagrelor	Nasycovací dávka 180 mg p.o., následně 90 mg dvakrát denně	Bez úpravy dávky	Nedoporučuje se
Prasugrel	Nasycovací dávka 60 mg p.o., následně 10 mg/den	Bez úpravy dávky	Nedoporučuje se

Ticagrelor – SPC 2019

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky



Individualizace protidestičkové léčby - závěry

- Přínosy a rizika DAPT: namísto je personalizovaný přístup zohledňující rizika rozvoje ischemie i krvácení.
- Dynamičnost v rozhodování o délce DAPT – průběžně revidovat
- Schémata pro vzájemné výměny P2Y12 inhibitorů
- Léčba dle diagnózy (AKS, stabilní ICHS) a dle použitého způsobu léčby
- Schémata pro kardiální a nekardiální chirurgii
- Specifické populace

Děkuji Vám za pozornost



CLOPIDOGREL

Prasugrel LD (60 mg)
irrespective of prior Clopidogrel
timing and dosing

Clopidogrel LD (600 mg)
24h after last Prasugrel dose

**ACUTE
SETTING**
ALWAYS RELOAD

Clopidogrel LD (600 mg)
24h after last Ticagrelor dose

Ticagrelor LD (180 mg)
irrespective of prior Clopidogrel
timing and dosing

PRASUGREL

Ticagrelor LD (180 mg)
24h after last Prasugrel dose

TICAGRELOR

Prasugrel LD (60 mg)
24h after last Ticagrelor dose

CLOPIDOGREL

Prasugrel MD (10 mg q.d.)
24h after last Clopidogrel dose

Clopidogrel MD (75 mg q.d.)
24h after last Prasugrel dose

**CHRONIC
SETTING**

Clopidogrel LD (600 mg)
24h after last Ticagrelor dose

Ticagrelor MD (90 mg b.i.d.)
24h after last Clopidogrel dose

PRASUGREL

Ticagrelor MD (90 mg b.i.d.)
24h after last Prasugrel dose

TICAGRELOR

Prasugrel LD (60 mg)
24h after last Ticagrelor dose

In patients with ACS who were previously exposed to clopidogrel, switching from clopidogrel to ticagrelor is recommended early after hospital admission at a loading dose of 180 mg irrespective of timing and loading dose of clopidogrel, unless contra-indications to ticagrelor exist.

I

B

Additional switching between oral P2Y₁₂ inhibitors may be considered in cases of side effects/drug intolerance according to the proposed algorithms.

IIb

C



ZZSPK 2017 – antitrombotická léčba STEMI

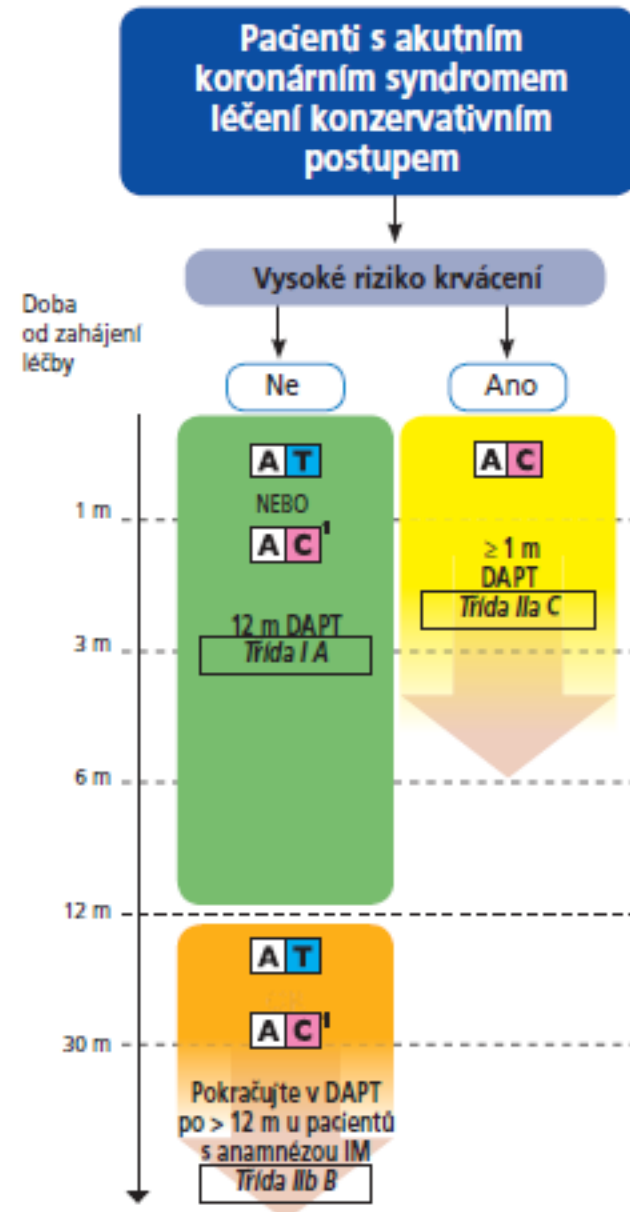
- ASA 75-250 mg i.v nebo p.o. 150-300 mg
- ticagrelor 180 mg
- clopidogrel 600 mg v případě KI ticagreloru
- nefrakcionovaný heparin 70 j/kg i.v.
- **Pacienti na OAK:** ASA + UFH 70 j/kg i.v.,
clopidogrel po konzultaci

	KONTRAINDIKACE
TICAGRELOR a PRASUGREL	Hemoragická CMP v anamnéze, akutní krvácení, onemocnění jater, trvalá antikoagulační terapie (warfarin nebo NOAC)
PRASUGREL navíc	CMP/TIA v anamnéze, věk > 75let, hmotnost < 60kg

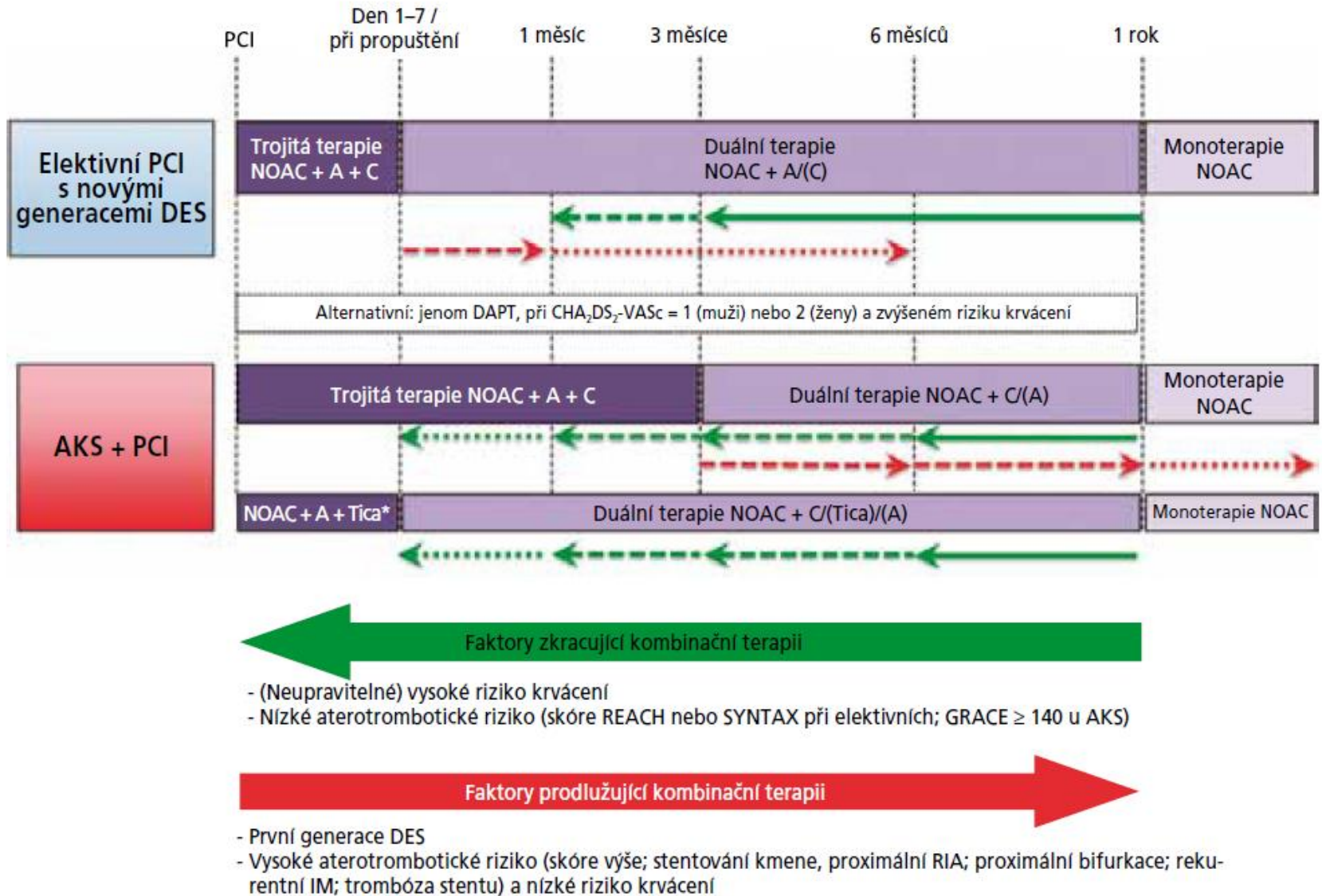


DAPT při AKS léčeným konzervativně

- DAPT na 12 měsíců
- Preference ticagreloru
- Vysoké riziko **ischemie**-zvážit prodlouženou DAPT (ticagrelor 60mg 2xdenně nebo clopidogrel 75mg denně)
 - Věk >50let + diabetes mellitus/již prodělaný IM /MVD/CI Cr < 60ml/min/věk >65let
- Prasugrel není doporučován



DAPT + antikoagulační terapie



Opatření směřující k minimalizaci rizika krvácení během duální protidestičkové léčby

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
Doporučuje se provádět koronární angiografii a PCI spíše z radiálního než z femorálního přístupu, jestliže příslušný intervenční kardiolog má s radiálním přístupem dostatečné zkušenosti.	I	A
U pacientů podstupujících DAPT je doporučována denní dávka kyseliny acetylsalicylové v rozmezí od 75 do 100 mg.	I	A
Doporučuje se při DAPT ^c podávat PPI.	I	B
Nedoporučuje se rutinně provádět testování funkce trombocytů za účelem korekce antiagregační léčby před elektivním stentingem nebo po něm.	III	A



Doporučené postupy u specifických podskupin populace

- DAPT je bez rozdílu účinnosti a bezpečnosti ve vztahu k pohlaví
- Diabetes mellitus a ICHS
 - vyšší riziko ischemických příhod při zvýšené agregabilitě trombocytů
 - Doposud bez přesvědčivých důkazů o prospěšnosti agresivnější terapie → zvažovat podobné typy a délku trvání DAPT
 - Účinnější P2Y12 inh. vedou k většímu snížení absolutního rizika úmrtí a komplikací
- Prodloužená DAPT ($\geq 12M$) může být zvažena u pacientů s ICHDK
 - ICHS+ICHDK = další zvýšení rizika ischemie oproti symptomatickému postižení pouze 1 řečiště
 - Prodloužená DAPT snižuje riziko MACE i mortality



In patients with ACS (NSTEMI-ACS or STEMI) treated with DAPT who are undergoing CABG and do not require long-term OAC therapy, resumption of P2Y ₁₂ inhibitor therapy as soon as deemed safe after surgery and its continuation up to 12 months is recommended.	I	C
In patients on P2Y ₁₂ inhibitors who need to undergo non-emergent cardiac surgery, postponing surgery for at least 3 days after discontinuation of ticagrelor, at least 5 days after clopidogrel, and at least 7 days after prasugrel should be considered. ⁷⁴⁷⁻⁷⁴⁹	IIa	B
In CABG patients with prior MI who are at high risk of severe bleeding (e.g. PRECISE-DAPT ≥25), discontinuation of P2Y ₁₂ inhibitor therapy after 6 months should be considered.	IIa	C
Platelet function testing may be considered to guide the decision on the timing of cardiac surgery in patients who have recently received P2Y ₁₂ inhibitors. ^{193,750-752}	IIb	B
In patients perceived to be at high ischaemic risk with prior MI and CABG, who have tolerated DAPT without a bleeding complication, treatment with DAPT for longer than 12 months and up to 36 months may be considered.	IIb	C

© ESC 2018

ACS = acute coronary syndrome; CABG = coronary artery bypass grafting; DAPT = dual antiplatelet therapy; MI = myocardial infarction; NSTEMI-ACS = non-ST-elevation acute coronary syndrome; OAC = oral anticoagulant; STEMI = ST-elevation myocardial infarction. PRECISE-DAPT = PREDicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subSequent Dual



Tabulka 9 – Doporučené dávky antitrombotik v akutní péči u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Látka	Normální renální funkce a stadium CKD 1–3 (eGFR \geq 30 ml/min/1,73 m ²)	Stadium CKD 4 (eGFR 15 až < 30 ml/min/1,73 m ²)	Stadium CKD 5 (eGFR < 15 ml/min/1,73 m ²)
ASA	Nasycovací dávka 150–300 mg p.o., následně udržovací dávka 75–100 mg/den	Bez úpravy dávky	Bez úpravy dávky
Clopidogrel	Nasycovací dávka 300–600 mg p.o., následně 75 mg/den	Bez úpravy dávky	Žádné informace nejsou k dispozici
Ticagrelor	Nasycovací dávka 180 mg p.o., následně 90 mg dvakrát denně	Bez úpravy dávky	Nedoporučuje se
Prasugrel	Nasycovací dávka 60 mg p.o., následně 10 mg/den	Bez úpravy dávky	Nedoporučuje se
Enoxaparin	1 mg/kg s.c. dvakrát denně. 0,75 mg s.c. dvakrát denně u pacientů ve věku \geq 75 let	1 mg/kg s.c. jednou denně	Nedoporučuje se
UFH	<i>Před koronarografií</i> Bolus 60–70 IU/kg i.v. (maximum 5000 IU) a infuze 12–15 IU/kg/h; max. 1000 IU/h), cílová hodnota aPTT 1,5–2x kontrolních osob <i>V průběhu PCI:</i> 70–100 IU/kg i.v. (50–70 IU/kg při současné aplikaci inhibitorů GP IIb/IIIa)	Bez úpravy dávky	Bez úpravy dávky
Fondaparinux	2,5 mg s.c. jednou denně	Nedoporučuje se při eGFR < 20 ml/min/1,73 m ² nebo dialýze	Nedoporučuje se
Bivalirudin	Bolus 0,75 mg/kg i.v., infuze 1,75 mg/kg/h <i>Při eGFR \geq 30 a \leq 60 ml/min/1,73 m² snížit dávku infuze na 1,4 mg/kg/h</i>	Nedoporučuje se	Nedoporučuje se
Abciximab	Bolus 0,25 mg/kg i.v., následně infuze 0,125 μ g/kg/min (max. 10 μ g/min)	Důkladně zvážit riziko krvácení	Důkladně zvážit riziko krvácení
Eptifibatid	Bolus ^a 180 μ g/kg, následně infuze 2,0 μ g/kg/min po dobu až 18 h <i>Při eGFR < 50 ml/min/1,73 m² snížit dávku infuze na 1,0 μg/kg/h</i>	Nedoporučuje se	Nedoporučuje se
Tirofiban	Bolus 25 μ g/kg i.v., následně 0,15 μ g/kg/min	Snížit rychlost infuze na 50 %	Nedoporučuje se



Elektivní nekardiální operace u pacientů užívajících DAPT

- 5-25% pacientů s koronárními stenty mohou do 5 let od PCI vyžadovat nekardiální operaci
- Při DAPT a indikované elektivní operaci posuzujeme:
 1. Riziko trombózy stentu
 2. Následek odkladu operace
 3. Zvýšené per- a perioperační riziko krvácení
- **Multidisciplinární přístup** v rozhodovacím procesu: kardiolog (včetně intervenčního), anesteziolog, hematolog a chirurg

