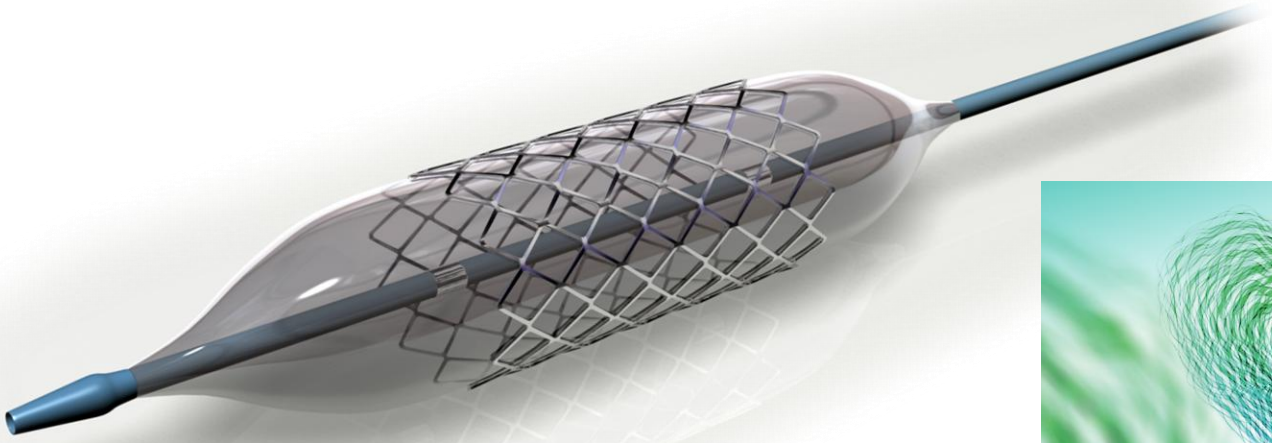
Novinky v antikoagulační léčbě pacientů podstupujících koronární intervenci

Roman Miklík

IKK FN Brno - Bohunice



Kombinace FS a ICHS

5-7% ICHS pacientů má FS, ale 30-36% pacientů s FS má ICHS

Dzeshka MS et al. Interv Cardiol Clin 2017

Prevalence kombinace antikoagulace + antiagregace u nemocných s ICHS a FS je celosvětově 12%, v Evropě 9,2%

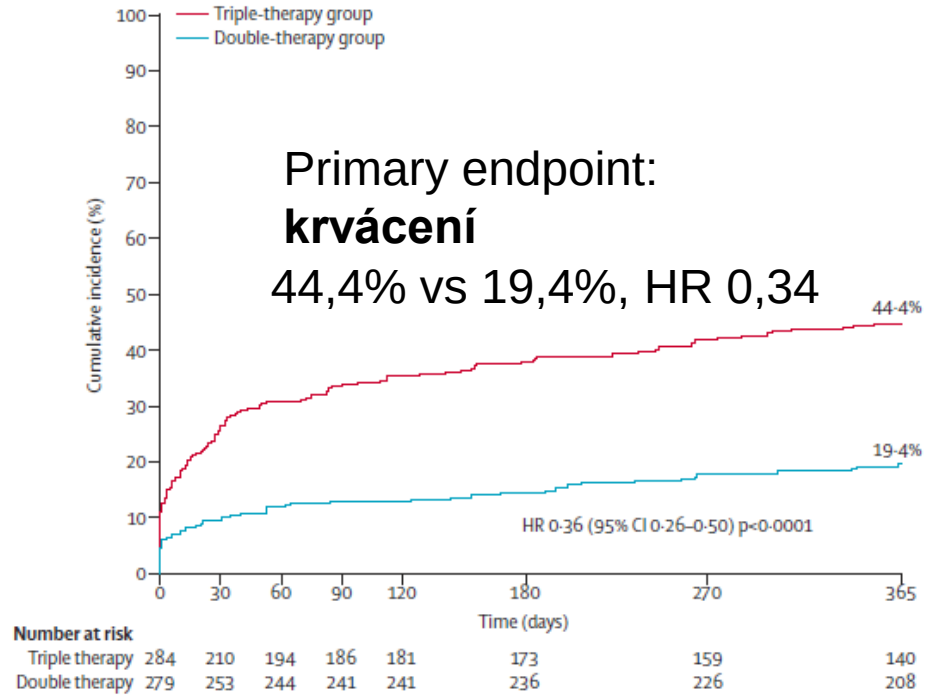
Huisman MV et al. Registr Gloria AF, phase II, Presented at ESC 2016

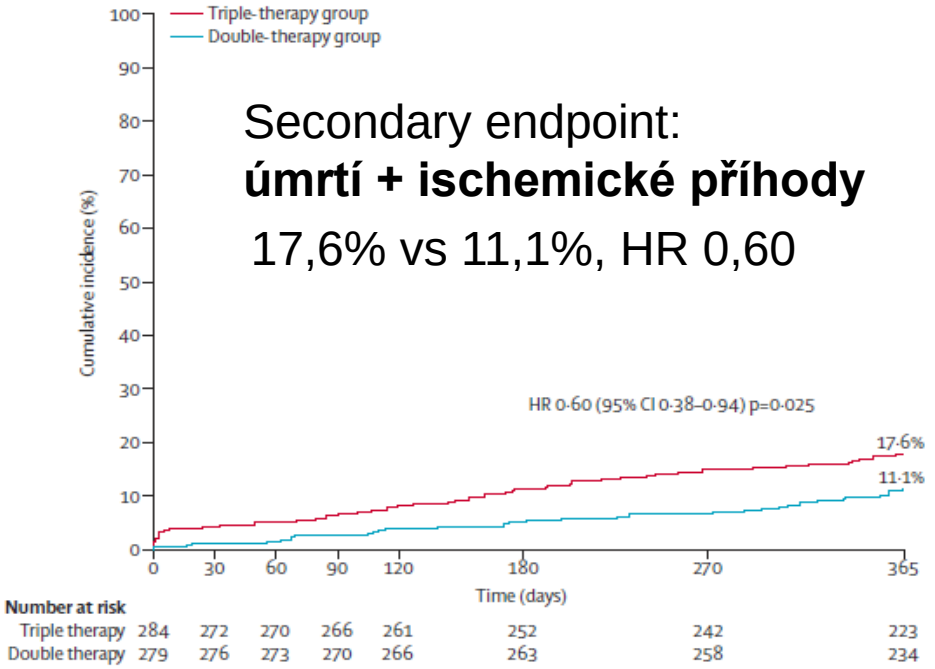
Klasická triple terapie (ASA+clopidogrel+warfarin) zavedena empiricky na základě registrů a drobných studií 2005 (Class IIb, C)

Silber S et al. ESC Guidelines on Coronary interventions. EHJ 2005

WOEST

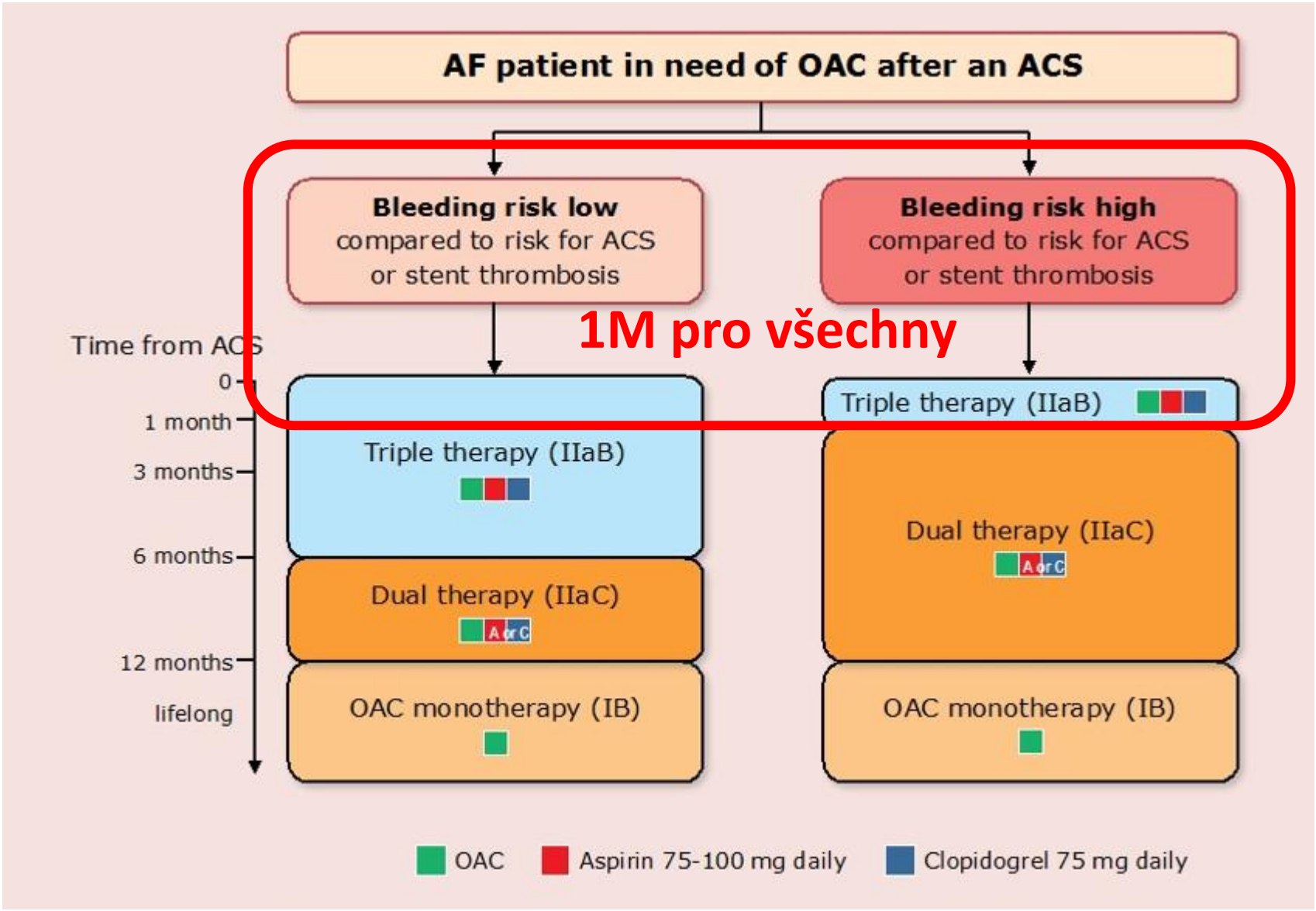
- **1. randomizovaná studie DT vs TT**
- **DT (C+W) méně krvácí a nezvyšuje riziko ischemických komplikací oproti TT (A+C+W)**





Dewilde WJ et al, Lancet 2013

2016: Léčba pacientů s ICHS a FS **po PCI+stent**



Kirchhof et al. ESC 2016 FS guidelines. 10.1093/europace/euw295

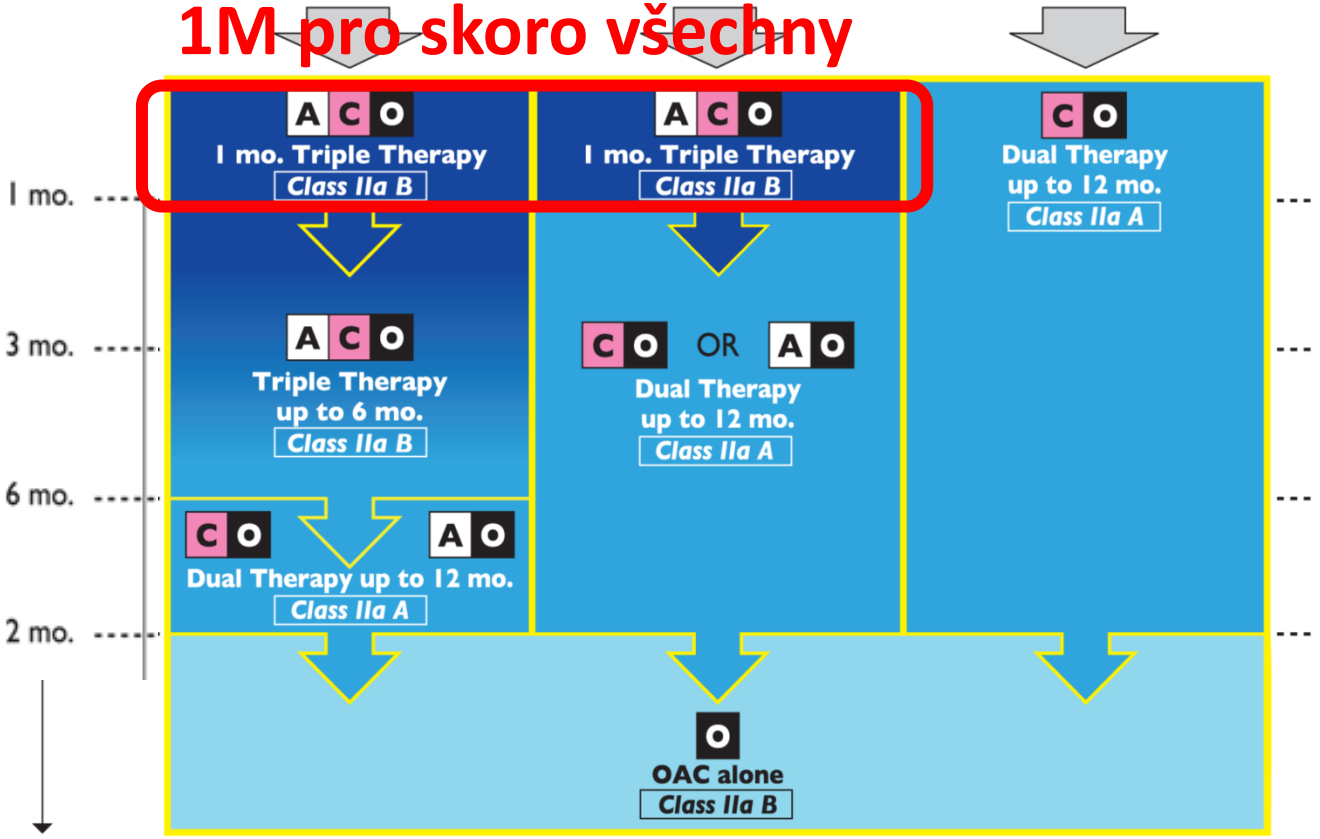
2017: Léčba pacientů s ICHS a FS **po PCI+stent**

Riziko ischemie:
- AKS
- Stent trombóza
- Difúzní MVD
- CHRI
- ≥ 3 stenty/≥ 60mm
- Bifurkace
- PCI CTO

Riziko krvácení:
- HAS-BLED ≥ 3
- Malignita
- Vysoký věk
- Stp krvácení
- Anémie
- Alkohol
- Non-adherence
- End stage CHRI

Riziko ischemie | **Riziko krvácení**

1M pro skoro všechny



ESC 2017 DAPT Focused update. Eur Heart J. Online August 26, 2017.

A = Aspirin C = Clopidogrel O = Oral anticoagulation

NOAC - zvážit **nejnižší efektivní dávku schválenou pro prevenci CMP u FS**

©ESC 2017

RE-DUAL PCI

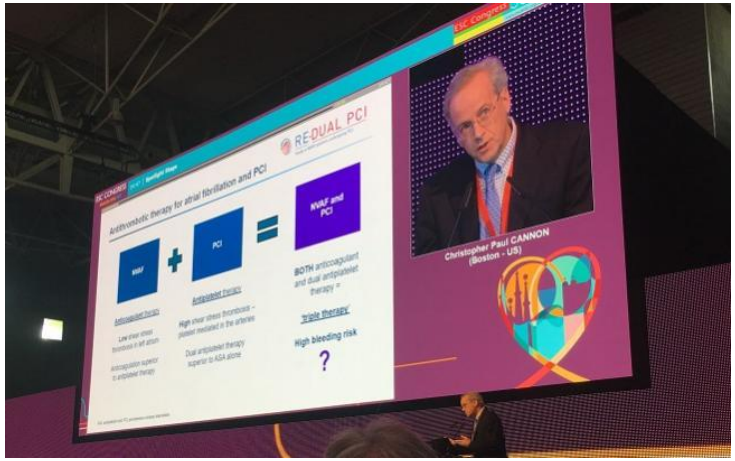
Studie fáze IIIb u pacientů s fibrilací síní podstupující perkutánní koronární intervenci (PCI)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 OCTOBER 19, 2017 VOL. 377 NO. 16

Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation

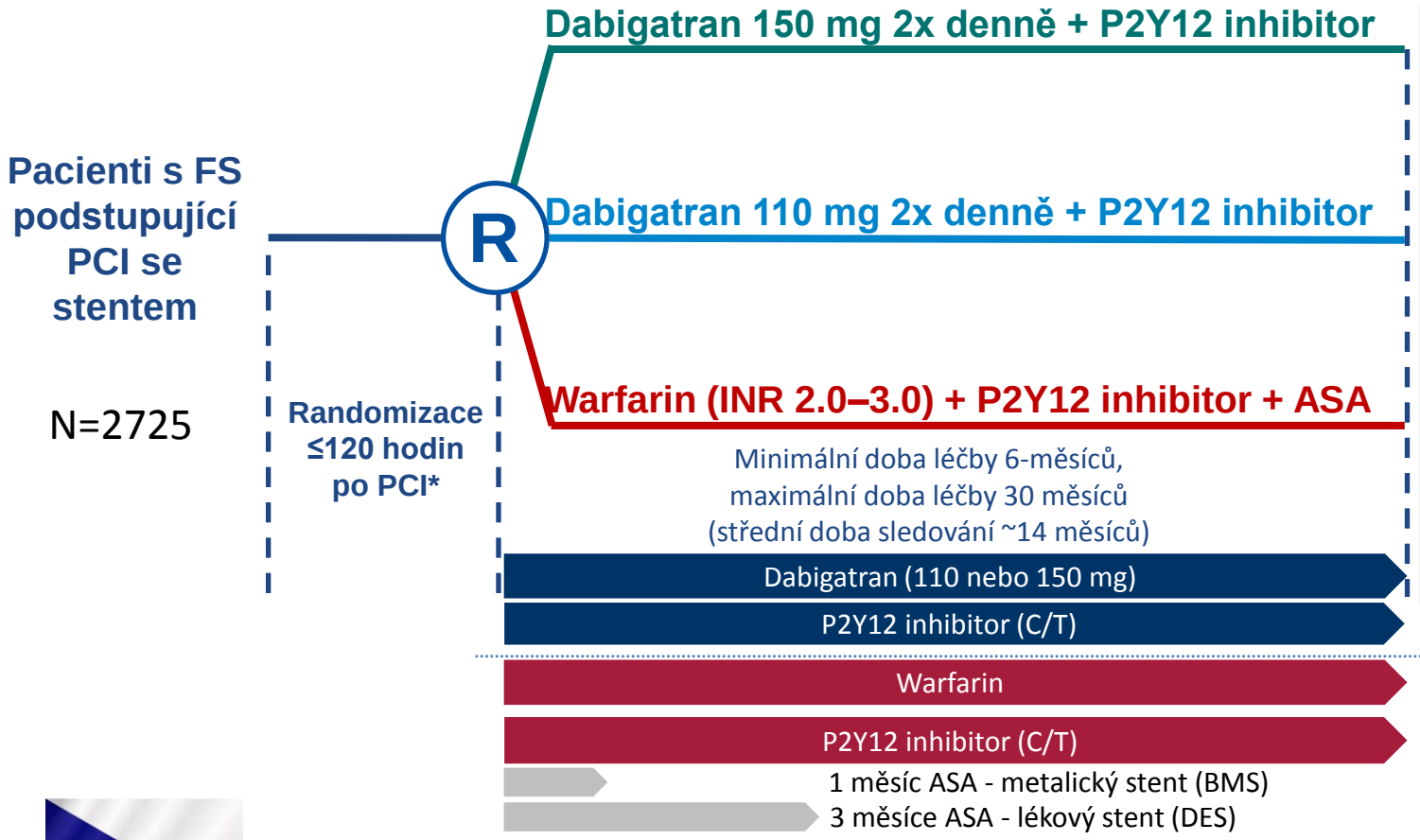
Christopher P. Cannon, M.D., Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H., Jonas Oldgren, M.D., Ph.D., Gregory Y.H. Lip, M.D., Stephen G. Ellis, M.D., Takeshi Kimura, M.D., Michael Maeng, M.D., Ph.D., Bela Merkely, M.D., Uwe Zeymer, M.D., Savion Gropper, M.D., Ph.D., Matias Nordaby, M.D., Eva Kleine, M.Sc., Ruth Harper, Ph.D., Jenny Manassie, B.Med.Sc., James L. Januzzi, M.D., Jurrien M. ten Berg, M.D., Ph.D., P. Gabriel Steg, M.D., and Stefan H. Hohnloser, M.D., for the RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators*



ESC Barcelona 2017

RE-DUAL PCI: Design studie

multicentrická, randomizovaná, open-label



Primární cíl: závažné a klinicky významné nezávažné krvácení (ISTH)

Sekundární cíl: doba do první příhody – mortalita, tromboembolická příhoda (IM, CMP, SE)

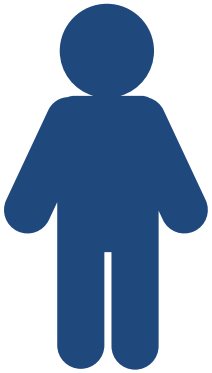
N=49

Národní koordinátor: P. Janský

Investigátoři: D. Alan, M. Táborský, A. Linhart, R. Špaček, Z. Klimsa, R. Kryza, I. Kellnerová, V. Dědek, O. Čermák, M. Paďour, M. Želízko a R. Miklík

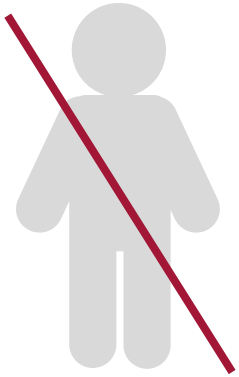
ASA - kyselina acetylsalicylová; R, randomizace; C-clopidogrel, T- ticagrelor. Cannon et al. Clin Cardiol 2016; Cannon et al. N Engl J Med 2017

RE-DUAL PCI - kritéria pro zařazení a vyřazení ze studie



Zařazení

- ✓ Pacienti ve věku ≥18 let s paroxysmální, persistentní nebo permanentní NVFS
- ✓ PCI s implantací stentu (BMS nebo DES) pro ACS
- ✓ Plánovaná PCI se stentem (BMS nebo DES) při stabilní ICHS s ≥1 lézí



Vyřazení

- × Kardiogenní šok během hospitalizace
- × Použití fibrinolytik během 24 hodin randomizace (dle názoru lékaře pacient ve vysokém riziku krvácení)
- × CMP nebo závažné krvácení 1 měsíc před screeningem
- × Těžké poškození renálních funkcí (CrCl <30 ml/min)

ACS - akutní koronární syndrom; BMS - kovový stent; DES - lékový stent; ICHS - ischemická choroba srdeční; PCI - perkutánní koronární intervence;

Cannon et al. Clin Cardiol 2016

RE-DUAL PCI: Vstupní charakteristiky

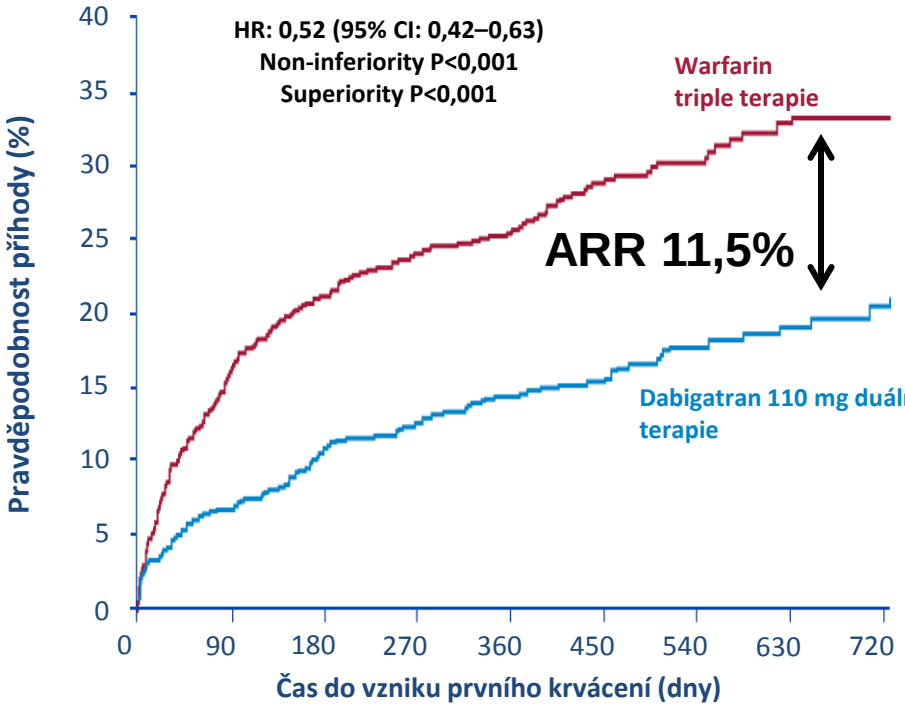
	Dabigatran 110 mg dual therapy (n=981)	Warfarin triple therapy (n=981)	Dabigatran 150 mg dual therapy (n=763)	Warfarin triple therapy (n=764)
Věk, roky, průměr	71.5	71.7	68.6	68.8
≥80 (USA, ROW), ≥70 (Japonsko), %	22.9	22.9	1.0	1.0
<80 (USA, ROW), <70 (Japonsko), %	77.1	77.1	99.0	99.0
Muži, %	74.2	76.5	77.6	77.7
Vstupní CrCl, ml/min, průměr	76.3	75.4	83.7	81.3
Diabetes mellitus, %	36.9	37.9	34.1	39.7
CHA_2DS_2−VASc skóre (průměr)	3.7	3.8	3.3	3.6
Modifikované vstupní HAS-BLED skóre (průměr)	2.7	2.8	2.6	2.7
PCI pro ACS, %	51.9	48.4	51.2	48.3
Tikagrelor %	13.5	9.3	13.6	9.6
DES, %	82.0	84.2	81.4	83.5

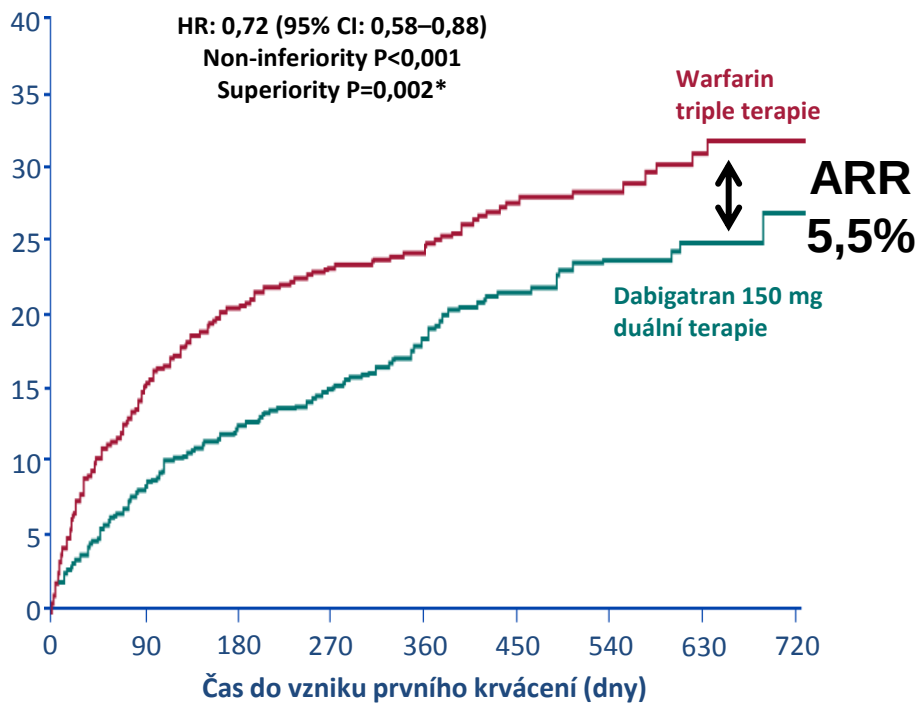
Skupiny pacientů srovnatelné

ROW, celosvětově mimo USA, Japonsko; ACS, akutní koronární syndrom; DES, lékový stent; PCI, perkutánní koronární intervence;
Cannon et al. N Engl J Med 2017; Cannon et al. ESC 2017

RE-DUAL PCI: výsledky primárního endpointu

Nižší výskyt závažného krvácení nebo klinicky významného nezávažného krvácení u pacientů na duální terapií s dabigatranem





Čas do závažného krvácení (ISTH)

- Symptomatické krvácení do kritických oblastí nebo orgánů, a/nebo
- Krvácení spojené s poklesem hemoglobinu ≥2 g/dl (1,24 mmol/l) nebo transfuze ≥2 jednotek plné krve nebo červených krvinek a/nebo
- Fatální krvácení

Čas do klinicky významného nezávažného krvácení (ISTH)

Nesplňuje podmínky pro závažné krvácení a splňuje ≥1 z:

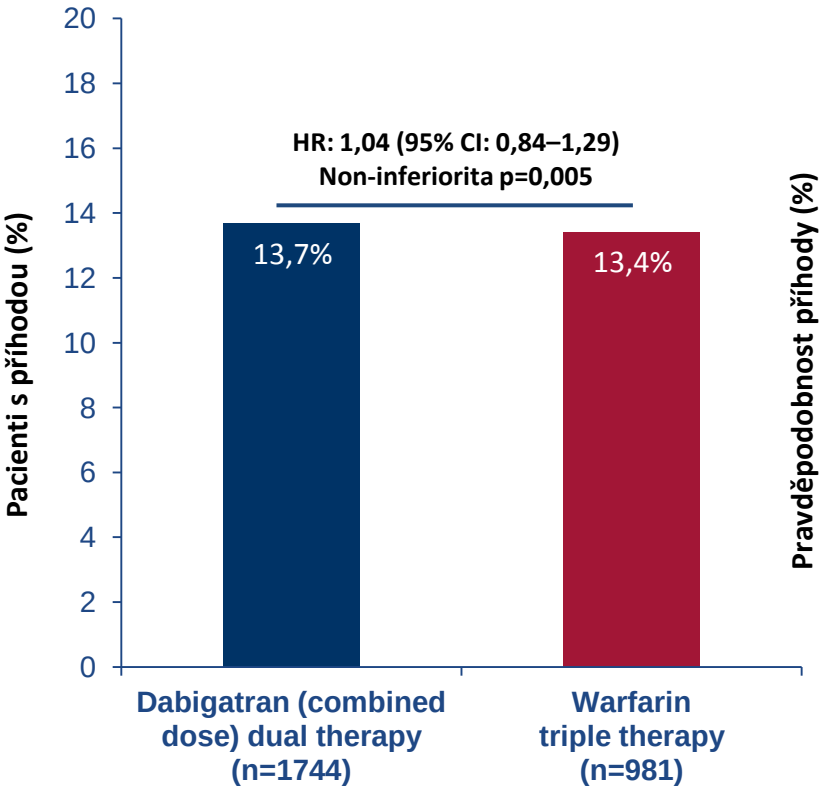
- Hospitalizace
- Vyžaduje lékařský zákrok
- Lékařem provedená změna, vysazení nebo přerušení léčby (≥1 dose)

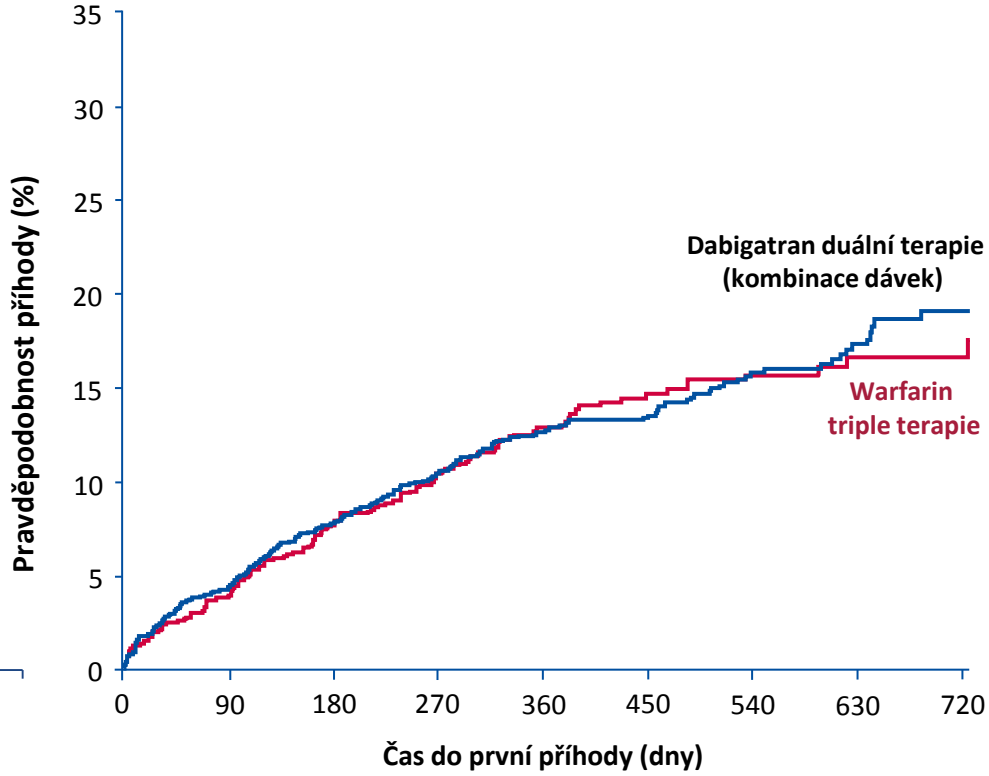
*Dabigatran 150 mg vs warfarin – starší pacienti mimo USA (≥80 let) a v Japonsku (≥70 let) vyloučeni; Cannon et al. ESC 2017; Cannon et al. N Engl J Med 2017

RE-DUAL PCI: kompozitní ischemický endpoint

Srovnatelná účinnost duální terapie s dabigatranem a triple terapie s warfarinem

Kompozitní cíl – mortalita nebo tromboembolická příhoda (IM, CMP nebo SE) nebo neplánovaná revaskularizace (PCI/CABG)



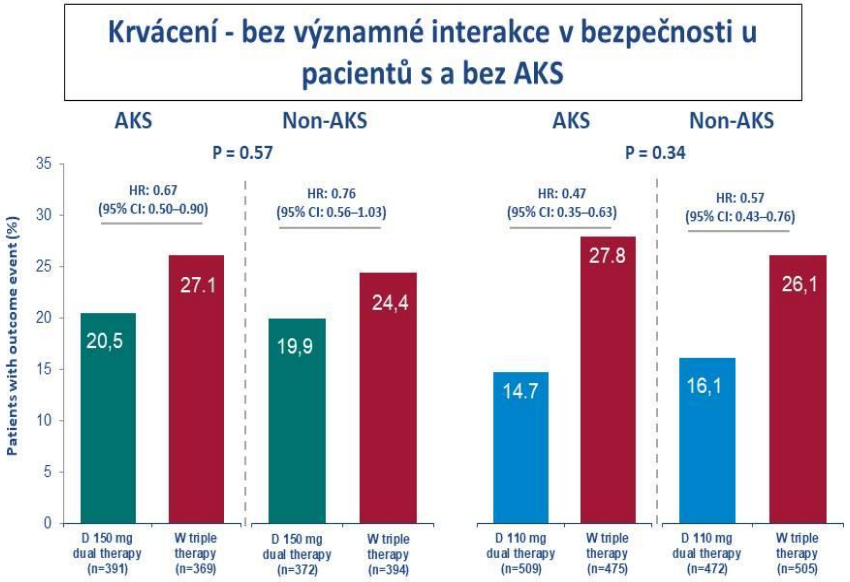


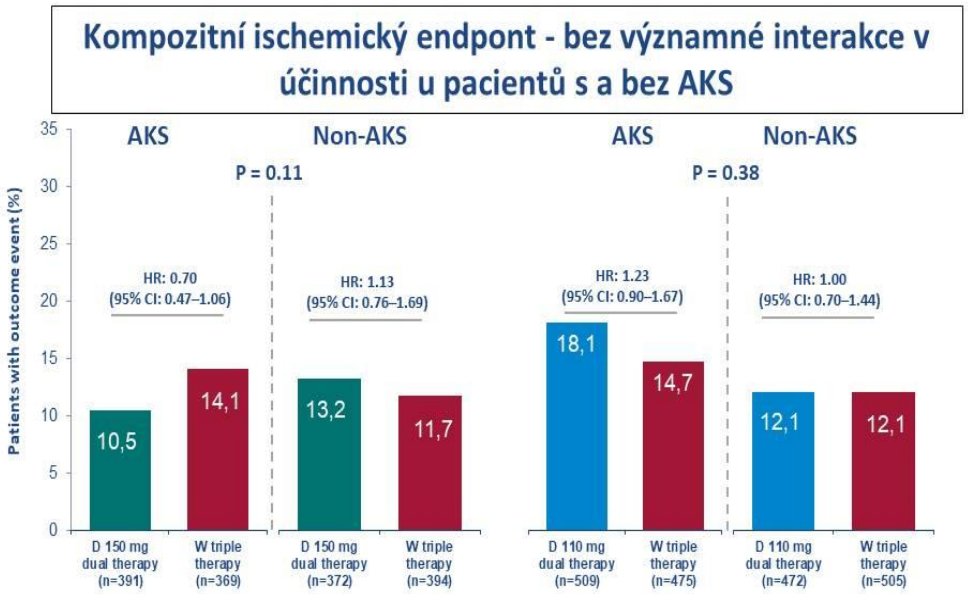
CABG - koronární arteriální bypass; PCI - perkutánní koronární intervence;

Cannon et al. N Engl J Med 2017; Cannon et al ESC 2017

RE-DUAL PCI: subanalýza AKS vs non-AKS

Srovnatelná účinnost a vyšší bezpečnost duální terapie s dabigatranem oproti triple terapii s warfarinem



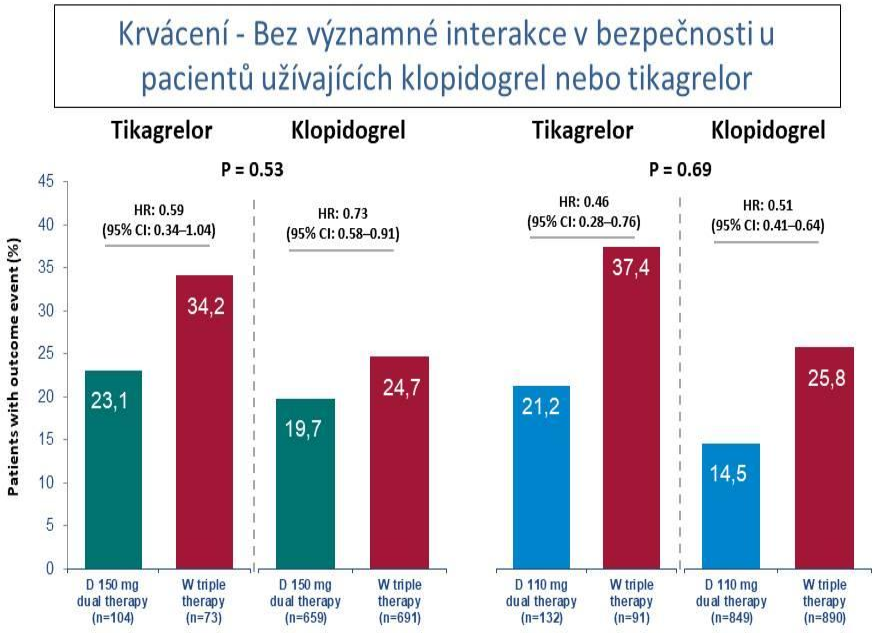


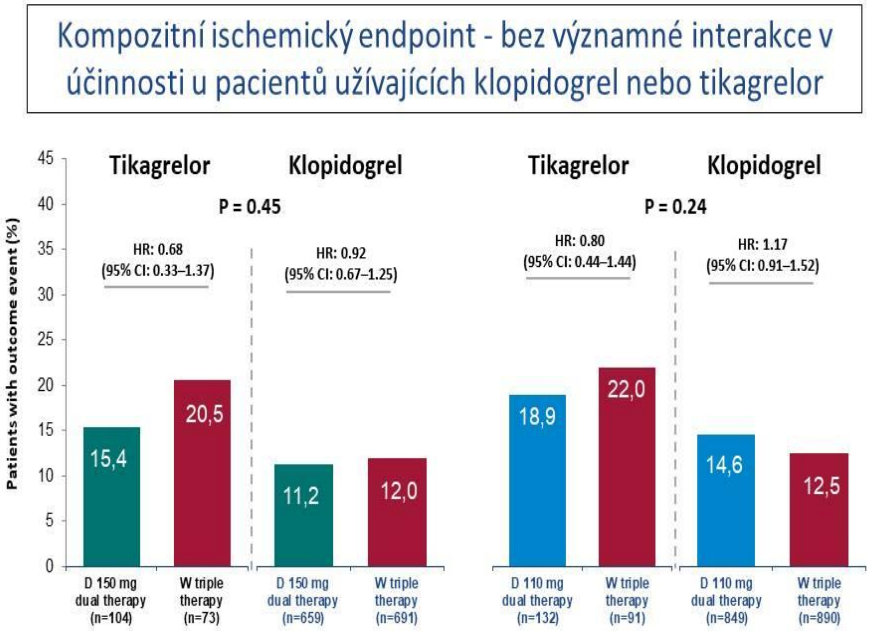
Oldgren J et al., prezentováno na AHA 2017

RE-DUAL PCI: subanalýza tikagrelor vs klopidogrel

Volba tikagrelor/klopidogrel dle rozhodnutí investigátora

Srovnatelná účinnost a vyšší bezpečnost duální terapie s dabigatranem oproti triple terapii s warfarinem





Oldgren J et al., prezentováno na AHA 2017

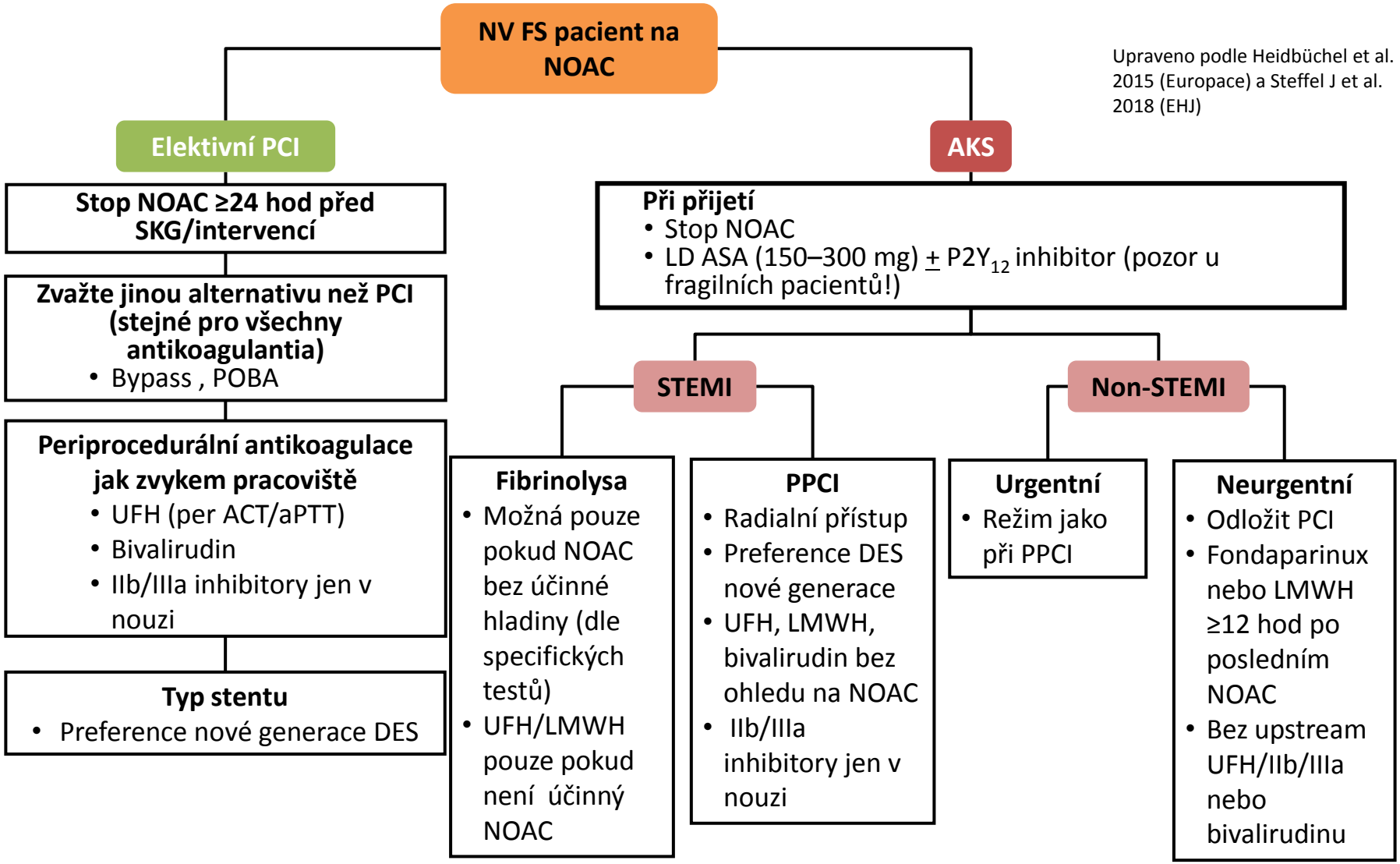
Závěr RE-DUAL PCI

- **U pacientů s FS podstupujících PCI, duální terapie dabigatranem v ověřených dávkách v prevenci TEN (2x110mg nebo 2x150mg) a P2Y12 antagonistou klopidogrelem/ticagrelorem statisticky významně snižuje riziko krvácení s prokázanou non-inferioritou tromboembolických příhod ve srovnání s triple terapií warfarinem + ASA + P2Y12 inhibitorem.**

- **Nebyly zjištěny významné interakce dle post-hoc analýz při rozdělení nemocných dle věku, pohlaví, komorbidit, typu stentů, použitého P2Y12 inhibitoru nebo indikace k PCI.**

- **Výsledky studie byly zohledněny v recentních EHRA guidelines 2018: Praktická doporučení stran NOAC terapie u nemocných s FS.**

Březen 2018: EHRA Practical Guide: Management nemocných s FS a ICHS užívajících NOAC – **před PCI**



Upraveno podle Heidbüchel et al. 2015 (Europace) a Steffel J et al. 2018 (EHJ)

Březen 2018: EHRA Practical Guide: Management nemocných s FS a ICHS užívajících NOAC – **po PCI**

Po ukončení parenterální antikoagulace zahájit NOAC v DT nebo TT dle míry rizika krvácení a ischemie

- NOAC v DT - dle SPC možno rivaroxaban 1x15mg (10 mg) nebo **dabigatran 2x150/2x110mg (preference 2x150mg)**
- Do kombinace nadále doporučován clopidogrel (v rizikových situacích lze ticagrelor)

Default nastavení triple terapie po stentingu:

Elektivní PCI: 1-7 dní

AKS PCI: 3 měsíce

PPI vždy zvážit a doporučit

Důležité jasné vyjádření stran trvání DT/TT

Upraveno dle R.Čihák et al., EHRA Praktická doporučení 2018, Cor et Vasa 60 (2018) a Heidbüchel et al. 2015 (Europace)

Srpen 2018: Joint European Consensus: Antitrombotická terapie **po PCI**

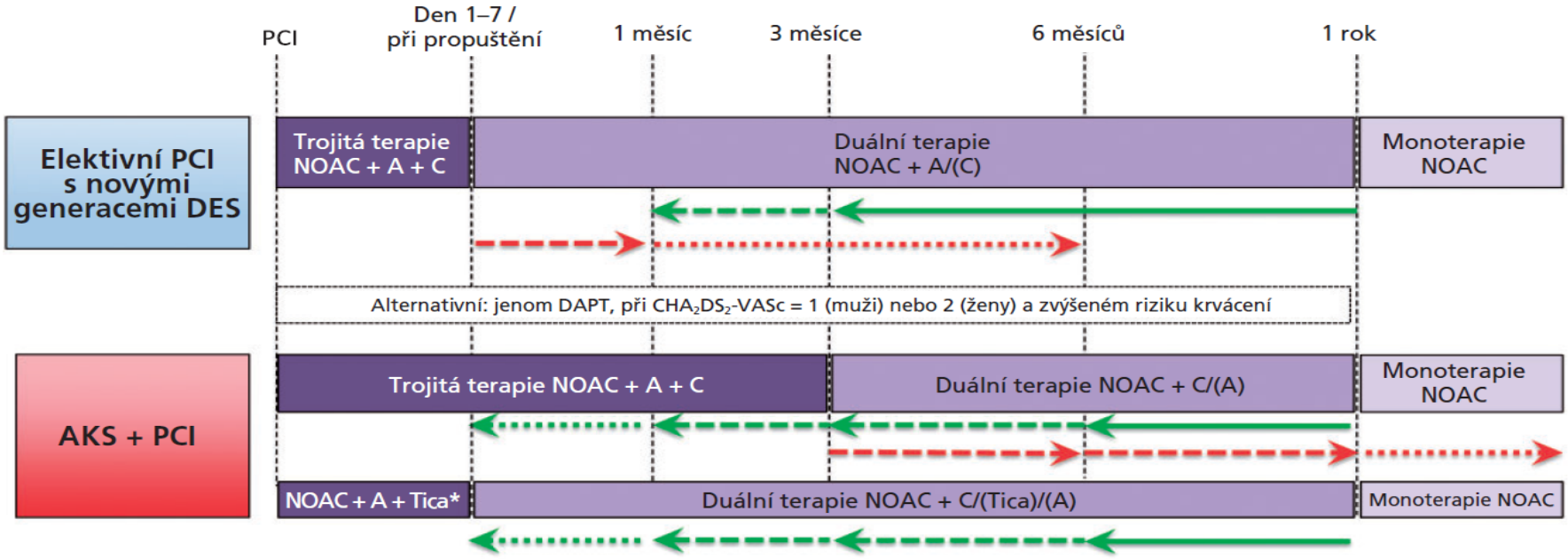
- NOACs jako součást triple terapie jsou bezpečnější a preferovanější než warfarin

- **Duální terapie:** Dabigatran 2x150mg je preferovaný v kombinaci s clopidogrelem, lze jej ale u rizikových pacientů kombinovat s ticagrelorem

- **Triple terapii:** preference Dabigatran 2x110mg, apixaban 2x5mg, edoxaban 60mg a rivaroxaban 15mg, redukované dávky apixabanu 2x2,5mg nebo edoxabanu 30mg jen u pacientů s indikací redukce dávky dle SPC

Lip GYH et al. Europace 2018;doi:10.1093/europace/euy174

2018 EHRA Practical Guide: Management nemocných s FS a ICHS užívajících NOAC – **po PCI**



Faktory zkracující kombinační terapii

- (Neupravitelné) vysoké riziko krvácení
- Nízké aterotrombotické riziko (skóre REACH nebo SYNTAX při elektivních; GRACE ≥ 140 u AKS)

Faktory prodlužující kombinační terapii

- První generace DES
- Vysoké aterotrombotické riziko (skóre výše; stentování kmene, proximální RIA; proximální bifurkace; rekurentní IM; trombóza stentu) a nízké riziko krvácení

Upraveno dle R.Čihák et al., EHRA Praktická doporučení 2018, Cor et Vasa 60 (2018) a Heidbüchel et al. 2015 (Europace)

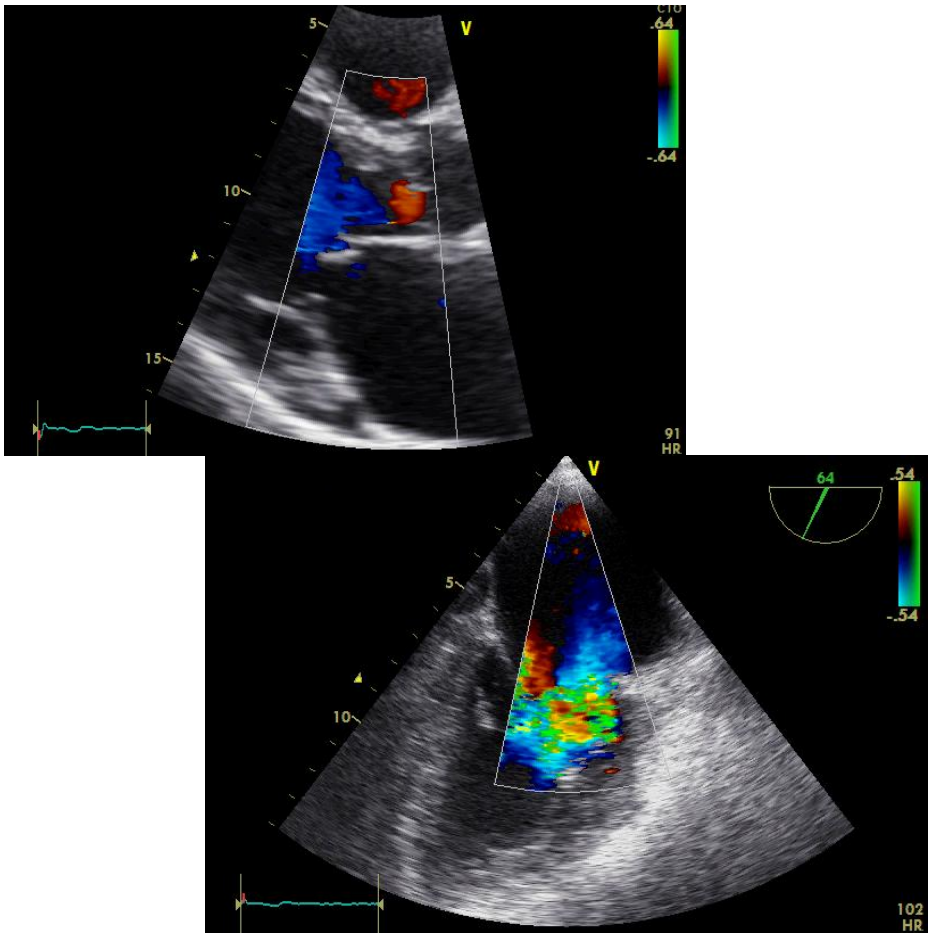
Zvýšená úhrada dabigatranu VZP od 6.2.2018: Elektivní PCI a FS

4. **Antikoagulační léčba pacientů s FS indikovaných k PCI (na základě nových klinických hodnocení) – na žádost OS od 1.1.2018**
   - Jde o pacienty s FS a ICHS – stabilní anginou pectoris (vyloučeni jsou pacienti s akutním koronárním syndromem) s vysokým rizikem krvácení po elektivní PCI (vysoké riziko krvácení = skóre PRECIDE-DAPT ≥25)
   - Léčba dabigatran etexilátem 150 mg nebo 110 mg 2x denně nebo rivaroxabanem 15 nebo 10 mg 1x denně v kombinaci s P2Y12 inhibitorem po dobu 12 měsíců od provedení elektivní PCI.
   - Pacienti se zavedenou terapií dabigatran etexilátem nebo rivaroxabanem při splnění indikačních kritérií úhrady pro NOAC u FS pokračují kontinuálně ve stávající terapii bez časového omezení – od 12M po PCI pouze NOAC, pacienti, kteří indikační omezení nesplňují se převádějí na VKA
   - Preskripci může zajistit také ambulantní specialista (kardiolog nebo internista) mimo kardiocentrum, kde byl výkon proveden.

www.precisedaptscore.com

Case report

- Muž 66let, 91kg/181cm, ClearKre 65ml/min
- CHSS při FS, MI reg II-III a ICHS s AP, EF LK 65%
  - NYHA II (III)



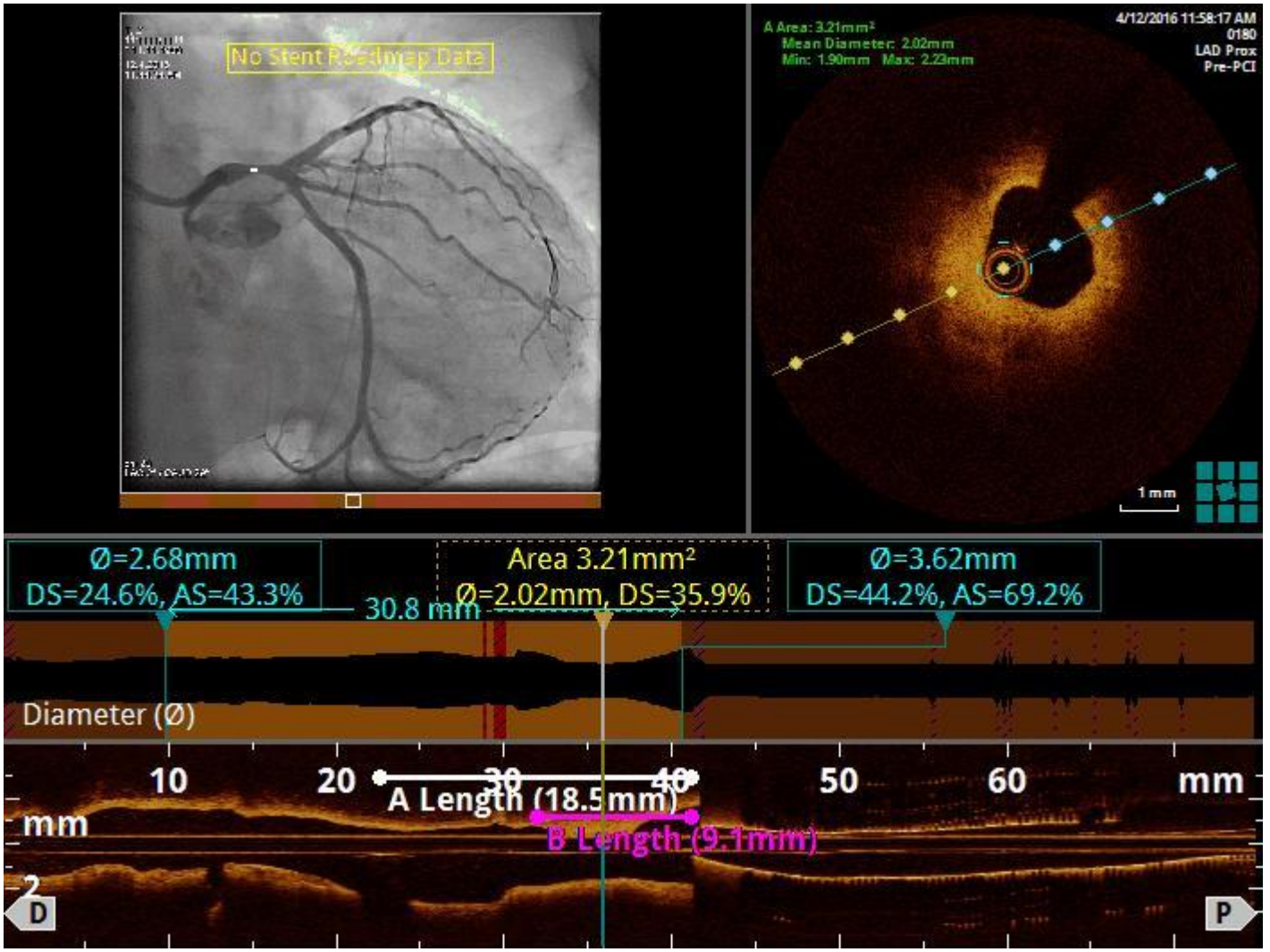
- Permanentní FS od 2014, warfarinizace
- **CHA2DS2-Vasc 4** (HT, věk > 65r, CHSS, ICHS)
- **HAS-BLED 3** (epistaxe, kolísavé INR, věk > 65r)

Re-SKG pro recidivu AP 04/2016
suspektní stenoza kmene ACS

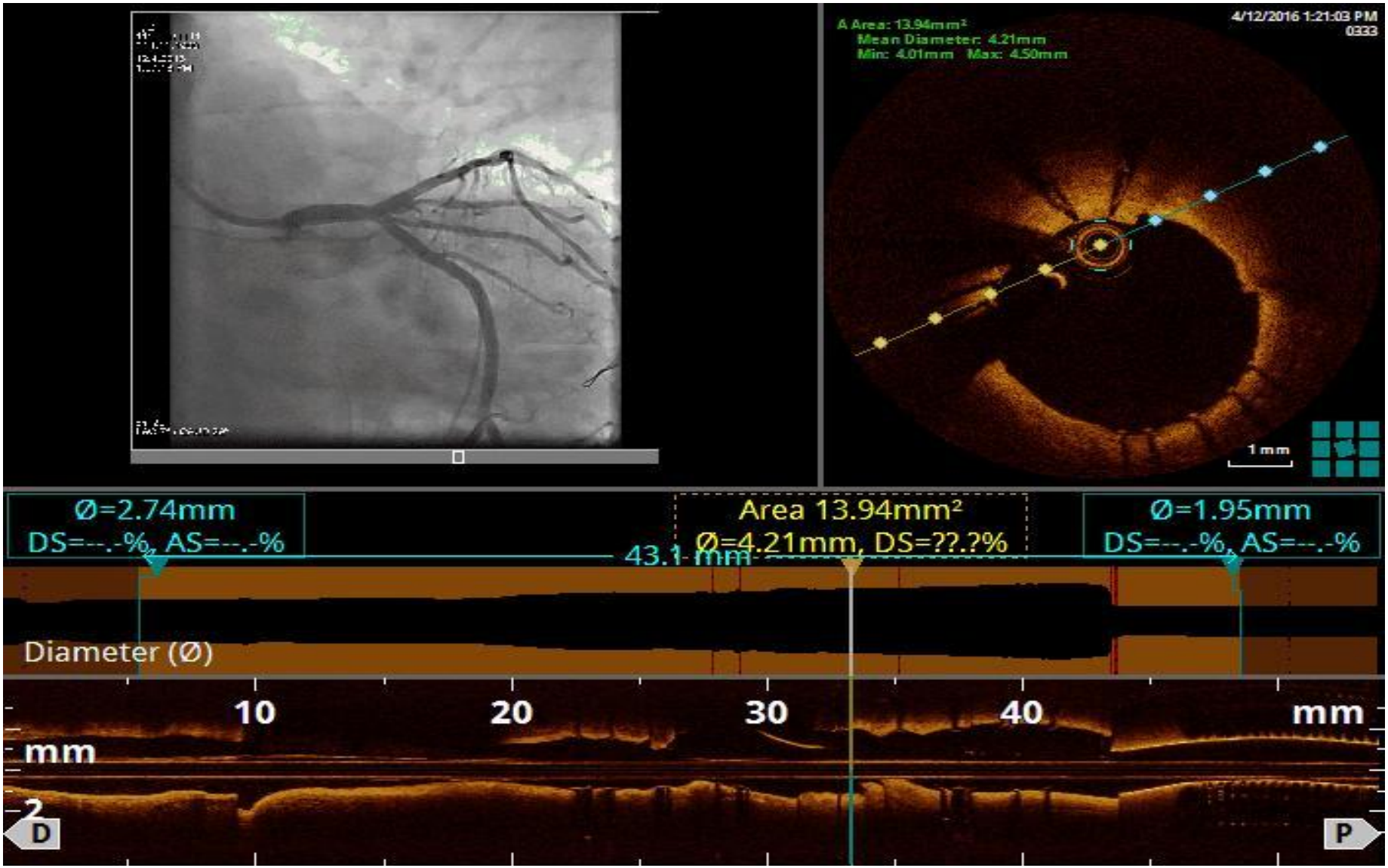
INR 2,1
ASA 100mg 3 dny
UFH 2000 IU

Elektivní OCT guided PCI kmen-RIA+DES 04/2016

INR 2,2
UFH 7000 IU
(ACT 250-300)
ASA 100mg
Clopidogrel
75mg



Elektivní OCT guided PCI kmen-RIA+DES 04/2016



Management po výkonu

- Warfarin vysazen, nahrazen dabigatranem 2x150mg + clopidogrel 75mg na 12měsíců, ASA ex
  - Pantoprazol 40mg denně

- Po roce..
  - Dabigatran 2x150mg, bez krvácení
  - Ergo: 6,6METS, PT 1,5Wkg, bez ischemických změn
  - NYHA II bez AP
  - ECHO 02/2018: bez progrese vady

Děkuji za pozornost

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 etexilatum. **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 ≥ 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 ≥ 5dní. 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 sulfinpyrazon) – 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 tečkovaná, 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 náhradě 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.**

Boehringer Ingelheim, spol. s r.o., Na Poříčí 1079/3a, 110 00 Praha 1; www.boehringer-ingelheim.cz; MEDInfo.CZ@boehringer-ingelheim.com