

Koronaarhaiguse käsitus kodade virvendusarütmiaga patsiendil



Heli Kaljusaar

AS ITK

Funktsionaaldiagnostika
osakonna juhataja

27.03.15

Sissejuhatus

- > 80 % AF patsientidest on näidustatud antikoagulantravi*
- Kaasuvalt esineb ~30 % vaskulaarne haigus*
- Kolmikravi veritsusrisk 50% suurem kui kaksikravi
- Antitrombootilises ravis on vajalik balansseerida riskid

Tromboos

- Trombemboolia ja isheemiline insult
- Uus müokardi isheemia või MI ja/või stenditromboos



Veritsus

- Suured veritsused
- Väikesed veritsused

* Lip G, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document EHJ doi:10.1093/eurheartj/ehu298

Äge koronaarsündroom (ÄKS)

- Kaksikantiagregantarvi (DAPT)

- 1. ASA

- 2. P2Y₁₂ inhibiitorid

- Klopidooreel
 - Tikagreloor
 - Prasugreel

Virvendusarütmia (AF)

- Suukaudne antikoagulantravi (OAC)

- varfariin

- Direktne suukaudne antikoagulantravi (DOAC)

- Dabigatraan
 - Rivaroksabaan
 - Apiksabaan
 - Edoksabaan



Kolmikravi - kuidas valida õiged ravimid?

4 antikoagulanti + 3 antiagreganti

Kolmikravi on ägeda koronaarsündroomi ja stentimise ajal ja järel kasutatav kombineeritud antitrombootiline ravi:

2 antiagreganti + 1 antikoagulant

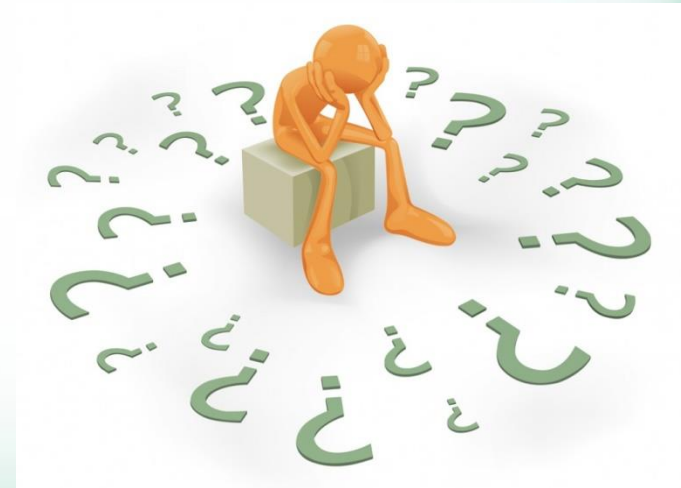
klassika

ASA + klopidoogreel + varfariin

või

uued ravimid

ASA + ADP retseptori antagonistid + DOAC



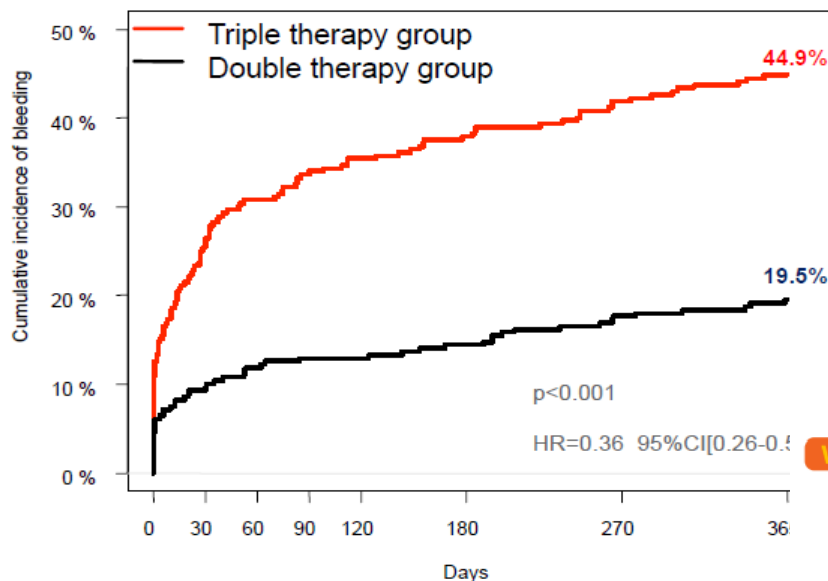
Kas kolmikravi on vaja?

WOEST – kaksikravi on parem



WOEST

Primary Endpoint: Total number of TIMI bleeding events



n at risk: 284 210 194 186 181 173 159 141
279 253 244 241 241 236 226 201

**Tulemus samaväärne,
aga vähem veritsusi**

Kaksikravi:

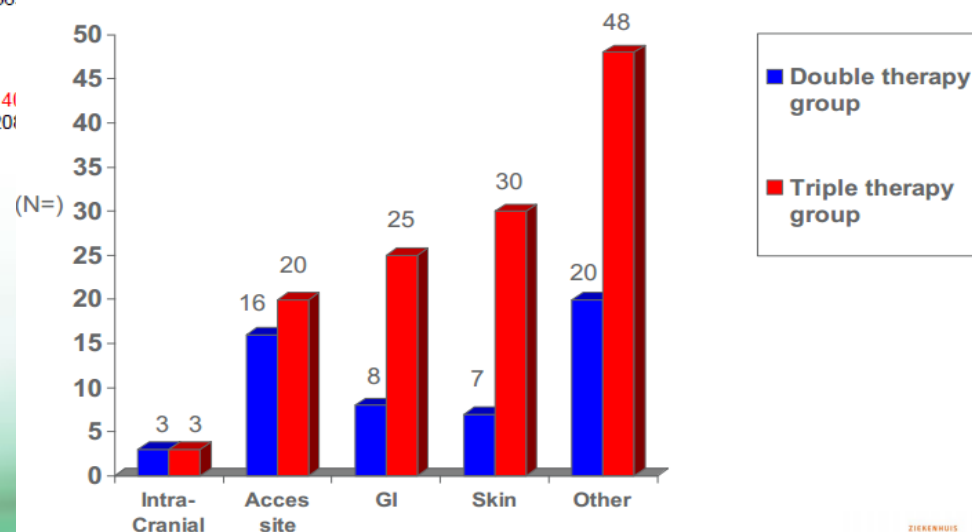
Varfariin+
klopidogreel

Kolmikravi

varfariin+
klopidogreel+
ASA

WOEST

Locations of TIMI bleeding: Worst bleeding per patient



Taani AF ja ÄKS register - kaksikravi on parem kui kolmikravi

- 2000-2009 a. andmed, 11480 pt, keskmise vanusega 75,6a, mehi 60,9%
- Hinnati fataalseid ja mittefataalseid (hospitaliseerimist vajavaid) veritsusi
- 1 a jooksul 728 veritsust (6,3%), fataalseid 79 (0,7%)
- Nii varane (90 p) kui hiline (90-360 p) veritsus oli suurem kolmikravi grupis vs VKA+antiagregant
- Trombembooliliste sündmuste osas erinevusi ei olnud kolmikravi vs VKA + antiagregant

Mida ootame DOAC-itest?

Dabigatraan

RE-DUAL PCI: APT and Dabigatran or Warfarin Following PCI in NVAF Patients

- Patients with NVAF who have undergone PCI with stenting; elective or due to an ACS
- Primary Outcomes
 - Efficacy: composite of death, thrombotic event rate of death, MI, and SSE
 - Safety: Time to first ISTH major bleeding
- Dabigatran 150 mg or 110 mg twice daily, plus single antiplatelet therapy with a P2Y12 inhibitor, compared with the current standard of care (warfarin and 2 antiplatelet agents)
- 30 Months, ~8500 patients

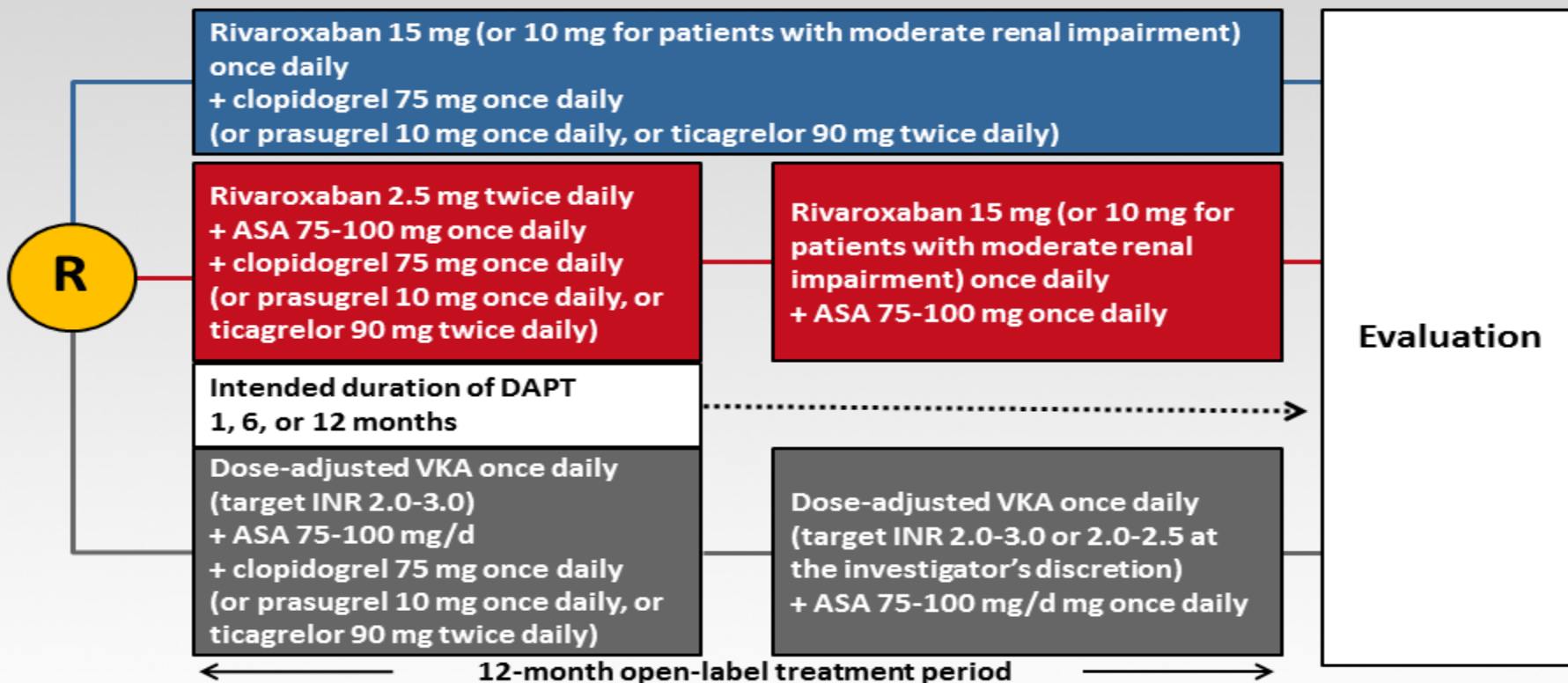
ACS = acute coronary syndrome; APT = antiplatelet therapy; ISTH = International Society of Thrombosis and Haemostasis; MI = myocardial infarction; NVAF = nonvalvular atrial fibrillation; PCI = percutaneous coronary intervention; RE-DUAL PCI = Randomized Evaluation of Dual Therapy With Dabigatran vs Triple Therapy Strategy with Warfarin in Patients With NVAF That Have Undergone PCI With Stenting; SSE = stroke and systemic embolism

Mida ootame DOAC-itest?

Rivaroksabaan

PIONEER AF-PCI: Safety of DAPT and Riva or VKA in AF Patients Who Undergo PCI

Primary outcome measure: clinically significant bleeding (composite of major bleeding, minor bleeding, and bleeding requiring medical attention)



AF = atrial fibrillation; ASA = aspirin; DAPT = dual antiplatelet therapy; INR = international normalized ratio; PIONEER AF-PCI = Study Exploring Two Strategies of Rivaroxaban and One of Oral VKAs in Patients With AF Who Undergo Percutaneous Coronary Intervention; R = randomization; Riva = rivaroxaban; VKA = Vitamin K antagonist
<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01830543>.

ACC/AHA 2014 kaksikravi vs kolmikravi

Accepted Manuscript



2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation

Craig T. January, MD, PhD, FACC L. Samuel Wann, MD, MACC, FAHA Joseph S. Alpert, MD, FACC, FAHA Hugh Calkins, MD, FACC, FAHA, FHRS Joseph C. Cleveland Jr., MD, FACC Joaquin E. Cigarroa, MD, FACC Jamie B. Conti, MD, FACC, FHRS Patrick T. Ellinor, MD, PhD, FAHA Michael D. Ezekowitz, MB, ChB, FACC, FHRS

January, CT et al. 2014 AHA/ACC/HRS Atrial Fibrillation Guideline

For atrial flutter, antithrombotic therapy is recommended as for AF	I	C	N/A
With nonvalvular AF and CHA ₂ DS ₂ -VASc score of 0, it is reasonable to omit antithrombotic therapy	IIa	B	(176, 177)
With CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥ 2 and end-stage CKD (CrCl < 15 mL/min) or on hemodialysis, it is reasonable to prescribe warfarin for oral anticoagulation	IIa	B	(178)
With nonvalvular AF and a CHA ₂ DS ₂ -VASc score of 1, no antithrombotic therapy or treatment with an oral anticoagulant or aspirin may be considered	IIb	C	N/A
With moderate-to-severe CKD and CHA ₂ DS ₂ -VASc scores of ≥ 2 , reduced doses of direct thrombin or factor Xa inhibitors may be considered	IIb	C	N/A
For PCI,* BMS may be considered to minimize duration of DAPT	IIb	C	N/A
Following coronary revascularization in patients with CHA ₂ DS ₂ -VASc score of ≥ 2 , it may be reasonable to use clopidogrel concurrently with oral anticoagulants, but without aspirin	IIb	B	(179)
Direct thrombin, dabigatran, and factor Xa inhibitor, rivaroxaban, are not recommended with AF and end-stage CKD or on hemodialysis because of the lack of evidence from clinical trials regarding the balance of risks and benefits	III: No Benefit	C	(170-172, 180-182)
Direct thrombin inhibitor, dabigatran, should not be used with a mechanical heart valve	III: Harm	B	(183)



Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)

Task Force Members: Gregory Y.H. Lip* (UK, Chairman), Stephan Windecker (Switzerland)[†], Kurt Huber (Austria)[†], Paulus Kirchhof (UK)[†], Francisco Marin (Spain), Jurriën M. Ten Berg (Netherlands), Karl Georg Haeusler (Germany), Giuseppe Boriani

2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization

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

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

Authors/Task Force members: Stephan Windecker* (ESC Chairperson) (Switzerland), Philippe Kolh* (EACTS Chairperson) (Belgium), Fernando Alfonso (Spain), Jean-Philippe Collet (France), Jochen Cremer (Germany), Volkmar Falk (Switzerland), Gerasimos Filippatos (Greece), Christian Hamm (Germany), Stuart J. Head (The Netherlands), Peter Jüni (Switzerland), A. Pieter Kappetein (The Netherlands),

Euroopa 2014 a. AF +PKI juhised

Tuginedes peamiselt WOEST uuringule ja Taani registri andmetele

- Kaksikravi –OAC + üks antiagregant on kindlasti vajalik
- Kolmikravi - OAC+DAPT kõrge trombemboolia riskiga patsientidele
- Kolmikravi võimalikult lühiaegselt, minimaalne ravikestus sõltub veritsusriskist
- OAC st suukaudne antikoagulantravi (Varfariin või DOAC)
 - Varfariinravi, millega TTR peab olema > 70%
 - või
 - Redutseeritud annuses DOAC



Kuidas selekteerida patsiente kaksikraviks vs kolmiraviks??



- Äge vs plaaniline PKI
- Veritsusrisk HAS-BLED-i järgi
- AF tromboosirisk CHA₂DS₂-VASc
- Stendi tromboosirisk
 - *Stendi tüüp - BMS ja uuema põlvkonna DES-id väiksema tromboosi riskiga*
 - *Lokalisatsioon*
 - *Pikkus, diameeter*
 - *Kaasuvad haigused nt diabeet*
- Riskihindamine HAS-BLED-i ja CHA₂DS₂-VASc järgi on dünaamiline protsess



Kombineeritud antitrombootilise ravi alused

- Kaksikantiagregantravi (DAPT)= ASA+ ADP retseptori antagonist ehk P2Y₁₂ inhibiitorid¹

BMS

Stabiilne pt.
1 kuu

DES

Stabiilne pt.
6 kuud

ÄKS

12 kuud

- Kolmikravi = kaksikantiagregantravi (DAPT) + ravidooosis antikoagulant. Kolmikravi võimalikult lühiajaliselt sõltuvalt pt. veritsusriskist²

Väike veritsusrisk
Kolmiravi 6 kuud

Suur veritsusrisk
Kolmikravi 1 kuu
Alternatiiv kaksikravi OAC + klopidogreel

- **Kestev ravi kuni 12 kuud** soovitatakse **(D)OAC + 1 antiagregant** eelistatult klopidogreel 75 mg /die (alternatiiv ASA 75-100 mg/die).
- Maokaitse PPI-dega

BMS- metallstent, DES- ravimkaetud stent, P2Y₁₂ inhibiitorid = klopidogreel või tikagreloor, OAC – suukaudne antikoagulantravi st DOAC või varfariin

¹ Guidelines on myocardial revascularisation, 2014 ESC/EACTS, S.Windecker et al, www.escardio.org/guidelines-surveys

² Lip G, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document EHJ doi:10.1093/eurheartj/ehu298

Kolmikravi AF patsientidel PKI järel

Veritsus-risk	Insuldi-risk	Kliiniline seisund	Antitrombootilise ravi soovitused
Madal või mõõdukas (HAS-BLED skoor 0-2)	Mõõdukas (CHA ₂ DS ₂ -VASc =1, mees)	Stabiilne KH	<u>Vähemalt 4 nädalat</u> , mitte rohkem kui 6 nädalat kolmikravi: OAC + ASA 75-100 mg /p + klopidooreel 75 mg /p või DAPT <u>Kuni 12 kuud</u> : OAC+ klopidooreel 75 mg /p (alternatiiv ASA 75-100 mg) <u>Eluaegne</u> OAC*
	Kõrge CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥2	Stabiilne KH	<u>Vähemalt 4 nädalat</u> , mitte rohkem kui 6 nädalat kolmikravi: OAC + ASA 75-100 mg /p + klopidooreel 75 mg /p <u>Kuni 12 kuud</u> : OAC+ klopidooreel 75 mg /p (alternatiiv ASA 75-100 mg) <u>Eluaegne</u> OAC*
	Mõõdukas (CHA ₂ DS ₂ -VASc =1, mees) või kõrge CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥2	ÄKS	<u>6 kuud</u> kolmikravi: OAC + ASA 75-100 mg /p + klopidooreel 75 mg /p <u>Kuni 12 kuud</u> : OAC+ klopidooreel 75 mg /p (alternatiiv ASA 75-100 mg/p) <u>Eluaegne</u> OAC*

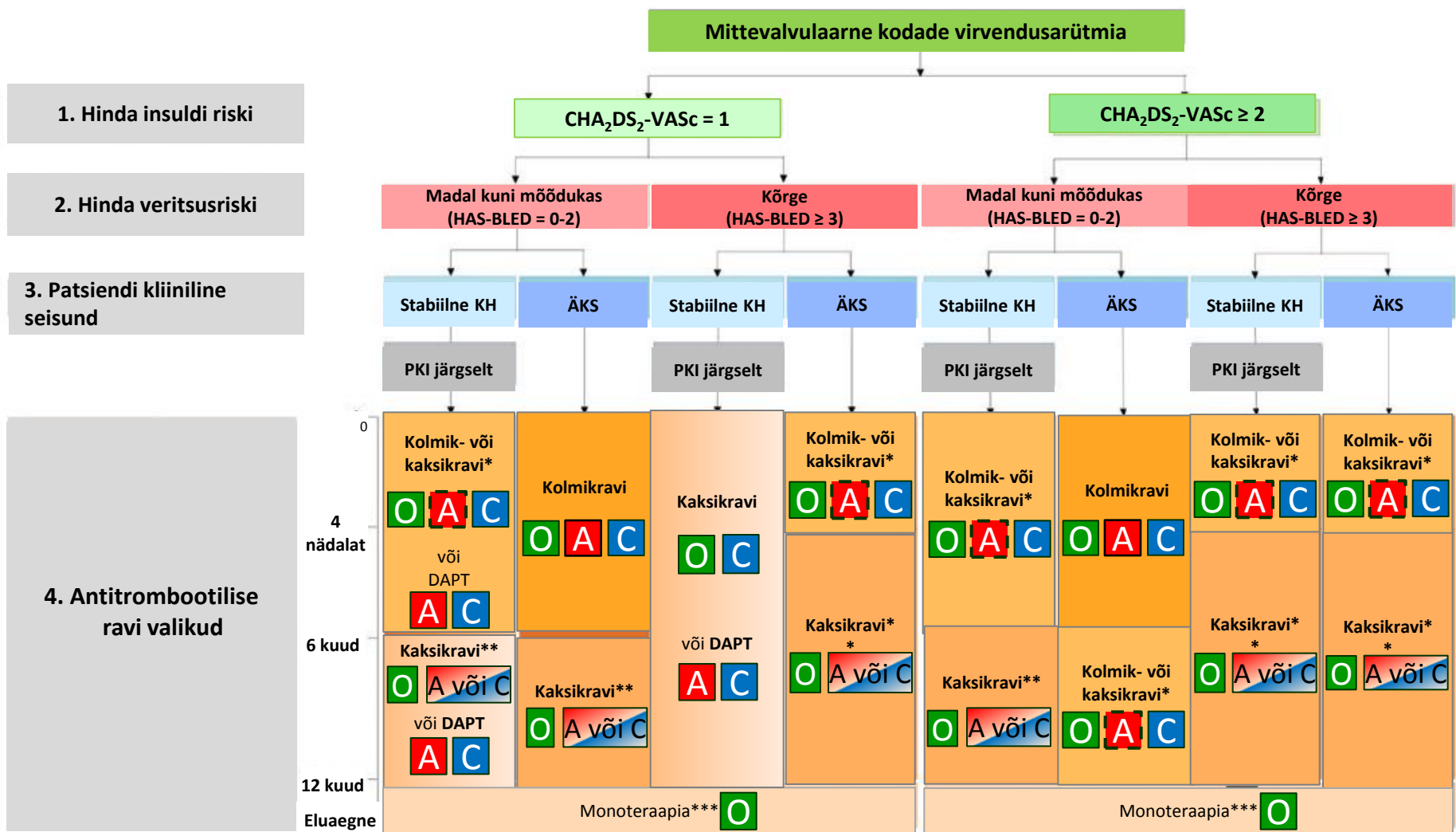
* OAC monoterapiiana või koos ühe antiagregandiga erijutudel (peatüve stentimine, proksimaalne bifurkatsiooni stent, korduv MI jne)

Lip G, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document EHJ doi:10.1093/eurheartj/ehu298

Kolmikravi AF patsientidel PKI järel (järg)

Veritsus-risk	Insuldi-risk	Kliiniline seisund	Antitrombootilise ravi soovitus
Kõrge (HAS-BLED skoor ≥ 3)	Mõõdukas (CHA ₂ DS ₂ -VASc =1, mees)	Stabiilne KH	<u>Kuni 12 kuud:</u> OAC+ klopidooreel 75 mg /p või DAPT <u>Eluaegne</u> OAC
	Kõrge (CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2)	Stabiilne KH	<u>4 nädalat</u> kolmikravi: OAC + ASA 75-100 mg /p + klopidooreel 75 mg /p või OAC+klopidooreel <u>Kuni 12 kuud:</u> OAC+ klopidooreel 75 mg /p (alternatiiv ASA 75-100 mg) <u>Eluaegne</u> OAC
	Mõõdukas (CHA ₂ DS ₂ -VASc =1, mees)	ÄKS	<u>4 nädalat</u> kolmikravi: OAC + ASA 75-100 mg /p + klopidooreel 75 mg /p või OAC+klopidooreel <u>Kuni 12 kuud:</u> OAC+ klopidooreel 75 mg /p (alternatiiv ASA 75-100 mg) <u>Eluaegne</u> OAC
	Kõrge (CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2)	ÄKS	<u>4 nädalat</u> kolmikravi: OAC + ASA 75-100 mg /p + klopidooreel 75 mg /p või OAC+klopidooreel <u>Kuni 12 kuud:</u> OAC+ klopidooreel 75 mg /p (alternatiiv ASA 75-100 mg) <u>Eluaegne</u> OAC

Antitrombootiline ravi mittevalvulaarse AF korral



Tin

Aeg

PKI/ÄKS järgselt



Suukaudne antikoagulant



Aspiiriin 75-100 mg ööpäevas



Klopidogreel 75-mg ööpäevas

* Kaksikravi suukaudse antikoagulandiga ja klopidogreeliga võib kasutada selekteeritud patsientidel.

** Klopidogreeli asendamist ASA-ga võib kasutada selekteeritud kaksikravi (st. suukaudne antikoagulant + üks antiagregant) patsientidel.

*** Kaksikravi suukaudse antikoagulandi ja antiagregandiga (klopidogreel, alternatiiv ASA) võib kaaluda patsientidel, kellel on väga kõrge koronaarhaiguse tüsistuste tekkerisk.

ÄKS = äge koronaarsündroom; DAPT = kaksik antiagregantravi (dual antiplatelet therapy); PKI = perkutaanne koronaarinterventsioon; ASA = atsetüülsalitsüülhape. KH = koronaarhaigus

AF ja stabiilse KH patsiendi käsitlemine peale PKI-d

- **Väikese veritsusriskiga** (HAS-BLED 0-2) minimaalselt 4 nädalat (mitte rohkem kui 6 nädalat) kolmikravi (OAC*+ ASA+ klopidooreel), edasi kaksikravi OAC+ klopidooreel (alternatiiv ASA) kuni 12 k. (IIa C)
- **CHA₂DS₂-VASc =1** (1 punkti annab koronaarhaigus) väikese veritsusriskiga (HAS-BLED 0-2) võimalikud variandid : DAPT (ASA+klopidooreel) või OAC+klopidooreel kuni 12 k. (IIa C)
- Kaksikravi OAC+klopidooreel alternatiiv kolmikravi asemel selekteeritud patsientidel, kellel CHA₂DS₂-VASc ≥2 (IIb C)
- **Suure veritsusriskiga** (HAS-BLED ≥3) kuni 4 näd. kolmikravi või kaksikravi OAC+ klopidooreel (alternatiiv ASA), edasi kaksikravi OAC+ klopidooreel (alternatiiv ASA) jätkata kuni 12 k. (IIa C)

*OAC= Marevan või NOAC

AF ja NSTEMI/STEMI patsiendi käsitlemine peale PKI-d

- **Väikese veritsusriskiga** (HAS-BLED 0-2) 6 kuud kolmikravi (OAC*+ASA+ klopidoogreel) sõltumata stendi tüübist, edasi kaksikravi OAC+ klopidoogreel (alternatiiv ASA) kuni 12 kuud (IIa C)
- **Suure veritsusriskiga** (HAS-BLED ≥ 3) peab kaaluma kolmikravi kuni 4 nädalat sõltumata stendi tüübist, edasi kaksikravi OAC+ klopidoogreel (alternatiiv ASA) jätkata kuni 12 kuud (IIa C)
- **Alternatiivina suure veritsusriskiga** (HAS-BLED ≥ 3) ja väikese stendi tromboosi ja isheemia tekkeriskiga patsientidel võib kasutada kaksikravi OAC+ klopidoogreel kuni 12 kuud (IIb C)
- Tikagreloori või prasugreeli kasutamine kaksiravis OAC-iga ainult erijuhul (stendi tromboos OAC+ klopidoogreel + ASA) ajal (IIb C)



BMS vs DES kolmikravis



- Kuigi DAPT soovitatakse rutiinselt 1 kuu peale BMS ja 6 kuud peale DES-i, siis 1-12 kuu järel stendi tromboos ja isheemilised sündmused on saranased mõlemal stendi tüübil
- Uue põlvkonna DES-e eelistada BMS-le , kellel väike veritsusrisk HAS-BLED ≤ 2
- Kõrge veritsuriskiga patsientidel HAS-BLED ≥ 3 BMS ja DES vaheline valik tuleb otsustada individuaalselt

Maokaitse PPI-dega

- Maokaitse PPI-dega soovitav kõikidele patsientidele , kellel kasutatakse kombineeritud ravi OAC+ antiagregant (IIa C)*
- Kasuta PPI koos DAPT raviga kui patsiendil on anamneesis GI hemorraagia või haavandtõbi ning PPI kasutamine on mõistlik mitmete muude riskitegurite olemasolul (sh H. Pylori infektsioon, vanus üle 65 a., kaasuv antikoagulantravi, NSAID-id ja steroidid) (IA) **

* Lip G,et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document EHJ doi:10.1093/eurheartj/ehu298

** Guidelines on myocardial revascularisation, 2014 ESC/EACTS, S.Windecker et al , www.escardio.org/guidelines-surveys

Elukestev antitrombootiline ravi

- Peale 12 kuud püsiraviks OAC (DAOC või varfariin) monoterapiana
- Kombinatsiooni (D)OAC + antiagregant (eelistatult klopidooreel) võib kaaluda erijuhtudel: peatüve stent, LAD proksimaalne bifurkatsioon stent, korduv MI (IIb B)



Pea meeles !

- Kolmikravi piiratud kestusega sõltuvalt kliinilisest seisust: tromboosi vs veritsusrisk
- Välti kolmikravis tikagreloori või prasugreeli
- Kasuta PPI-d mao kaitseks
- Marevanraviga hoia INR 2,0-2,5 vahel, TTR >70%
- DOAC-e kasuta redutseeritud annuses
 - Pradaxa 110 mg x2
 - Xarelto 15 mg x1
 - Eliquis 2,5 mg x2
- Kõrge veritsusriskiga patsiendil kaalu kaksikravi: VKA+ klopidoogreel kolmikraviga asemel
- Elukestev ravi (D)OAC monoterapiana





Tänaa !