



Kolmikravi vs kaksikravi stentimise järgselt

**Heli Kaljusaar
2019**

Loengus kasutatud lühendid

Lühendid

- SAK- suukaudne antikoagulantravi
- OSAK (NOAC)- otsene suukaudne antikoagulant
- DAPT- dual antiplatelet therapy
- KVA (AF)- kodade virvendusrütmia
- ÄKS- äge koronaarsündroom
- PKI- perkutaanne koronaarinterventsioon
- MI – müokardi infrakt

KVA ja koronaarhaiguse seosed

- > 80 % KVA patsientidest on näidustatud antikoagulantravi*
- KVA patsientidel kaasuvalt ~30 %-l vaskulaarne haigus*
- Kolmikravi veritsusrisk ~50% suurem kui kaksikravil*
- Antitrombootilises ravis on vajalik balansseerida riskid

Tromboos

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



Veritsus

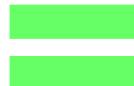
- Suured veritsused
- Väikesed veritsused

Kolmikravi

KVA



ÄKS/PKI



KVA ja
ÄKS/PKI

Suukaudne
antikoagulantravi =
SAK (OSAK või VKA)

Trombembooliliste
sündmuste/insulti
ennetamiseks¹

Antiagregantravi =DAPT

Stendi tromboosi
ennetamiseks PKI järel¹

Kaksikantiagregantravi on
efektiivsem kui
monoteraapia

Mõlemad:
antikoagulant ja
kaksikantiagregant

st **Kolmikravi=**
DAPT+SAK

Veritsusriski tõus

DAPT kestvuse soovitused PKI järel

Soovitused	Klass	Tase
ÄKS patsientidel, DAPT = ASA ja P2Y ₁₂ inhibiitorid (tikagreloor, prasugreel, klopidogreel) soovitav 12 kuud, kui pole vastunäidustust nagu näiteks kõrge veritsusrisk (PRECISE-DAPT skoor ≥ 25)	I	A
Kõrge veritsusriskiga patsientidel (PRECISE-DAPT skoor ≥ 25) kaalu DAPT lõpetada peale 6 kuud	IIa	B
Stabiilse KH pt-dele, kellel tehtud stentimine, soovitatakse DAPT ravi st ASA +klopidogreel 6 kuud sõltumata stendi tüübist	I	A
Kõrge veritsusriskiga patsientidel (PRECISE-DAPT skoor ≥ 25) kaalu DAPT kestuseks kuni 3 kuud	IIa	B

ÄKS – äge koronaarsündroom, BMS – metallstent, DES – ravimkaetud stent

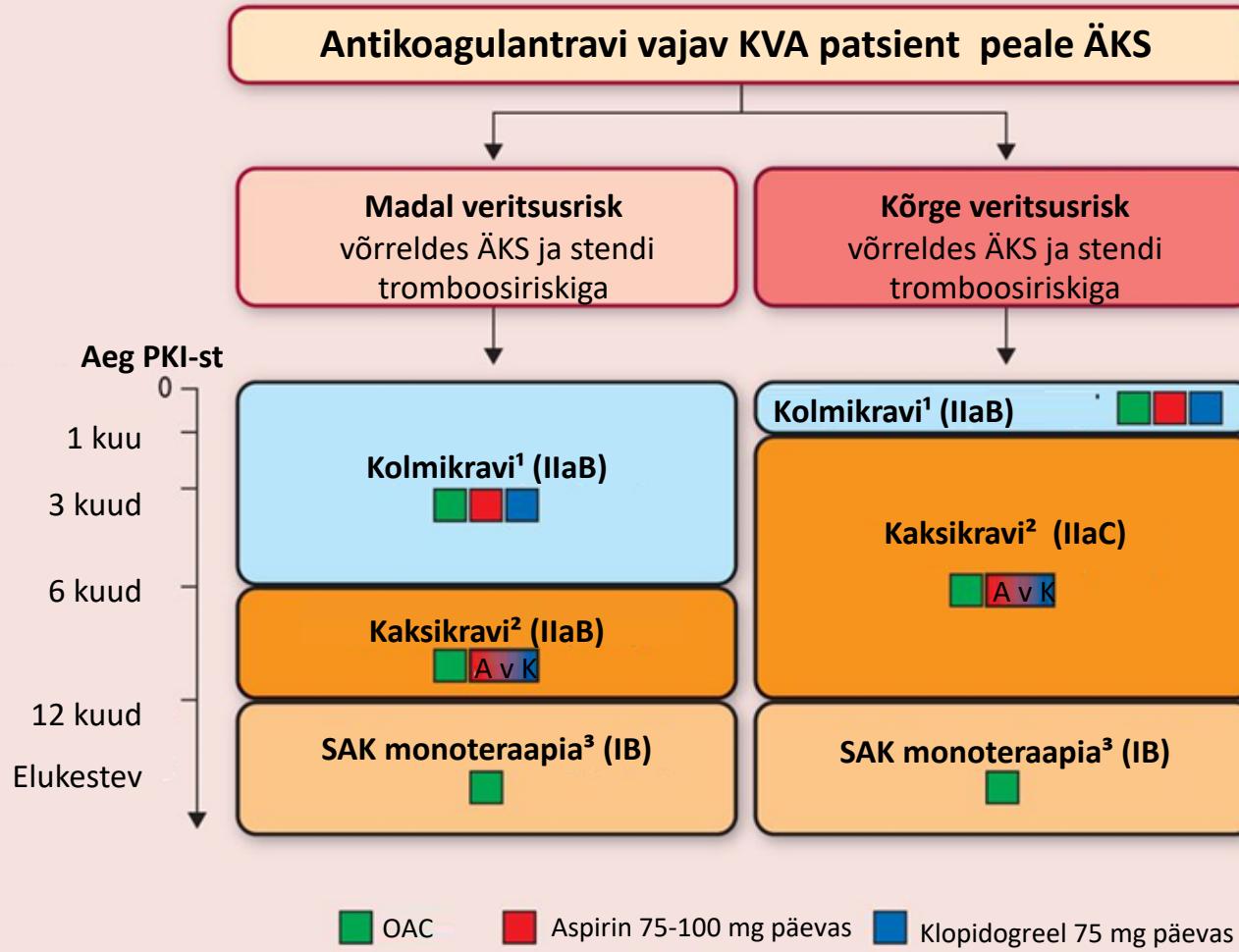
* PRECIDE-DAPT =PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent Implantation and subsEquent Dual Platelet Therapy www.precisedaptscore.com

Kolmikravi soovitused

Soovitused	Klass	Tase
Sõltumata stendi tüübist kolmikravi (SAK*+ASA+klopidogreel) soovitav 1 kuu	IIa	B
Pikemat kolmikravi kestust (kuni 6 kuud) kaalu kõrge isheemiariskiga patsientidel, kelle isheemiarisk on seotud KH-ga ja see kaalub üle veritsusriski	IIa	B
Kaksikravi SAK+klopidogreel 1 kuulise kolmikravi asemel, kaalu algusest peale, kui veritsusrisk kaalub üle KH seotud isheemiariski	IIa	A
Peale 12 kuud kaalu antiagregantravi lõpetamist ja jätkata SAK monoterapiaga	IIa	B

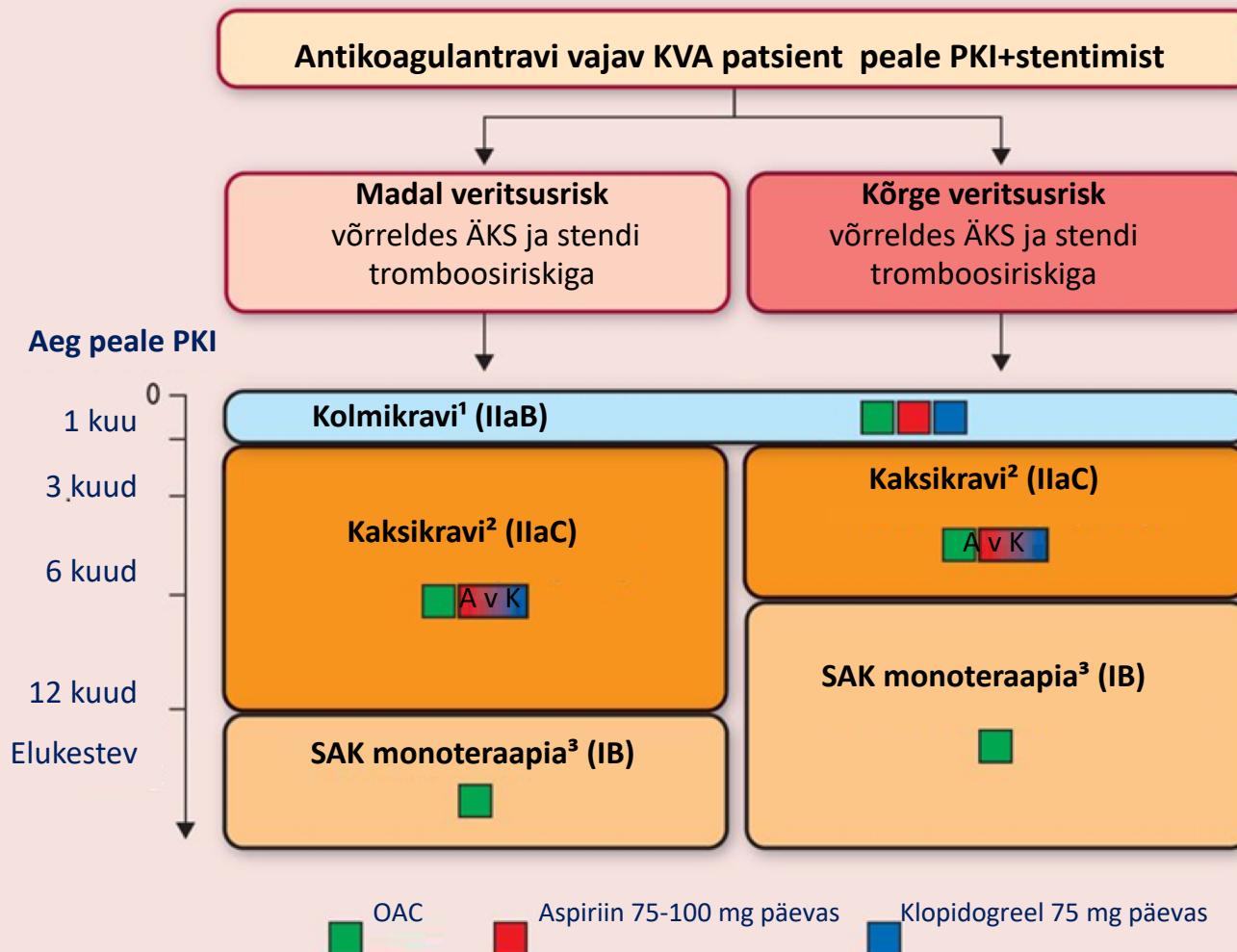
*SAK- suukaudne antikoagulantravi

Antitrombootiline ravi peale ÄKS antikoagulantravi vajavatel KVA patsientidel



1. Kaksikravi OAC ja ASA või klopidoogreel kaalu seleteeritud patsientidel
2. OAC pluss üks antiagregant
3. Kõrge koronaarsündmuse riskiga patsiendil kaalu OAC pluss üks antiagregant

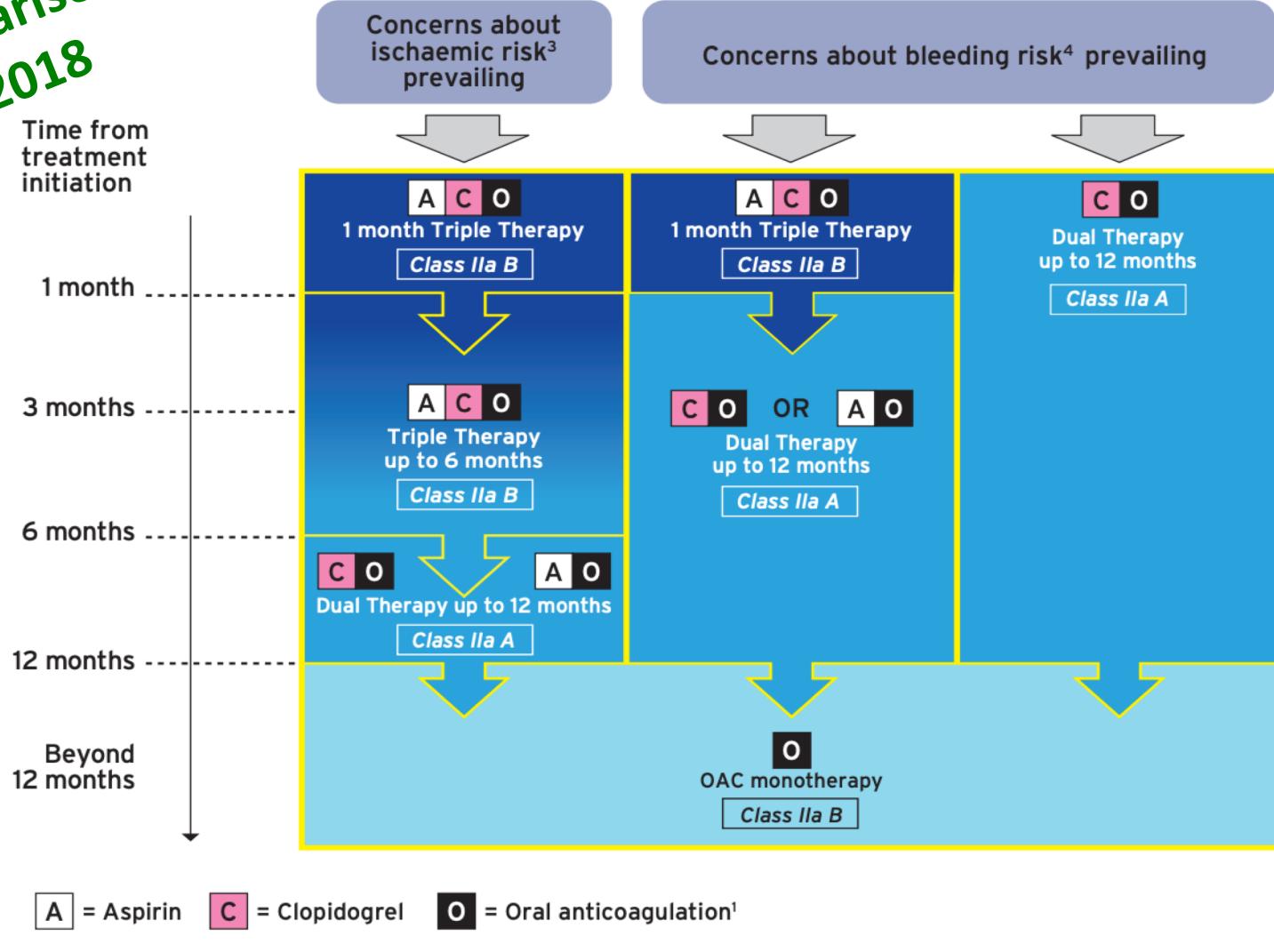
Antitrombootiline ravi peale plaanilist PKI+stentimist antikoagulantravi vajavatel KVA patsientidel



1. Kaksikravi OAC ja ASA või klopидогрел kaalu seleteeritud patsientidel
2. OAC pluss üks antiagregant
3. Kõrge koronaarsündmuse riskiga patsiendil kaalu OAC pluss üks antiagregant (ASA või klopидогрел)

Revaskulariseerimise juhend 2018

Patients with an indication for oral anticoagulation¹ undergoing PCI²



Colour-coding refers to the number of concomitant antithrombotic medication(s). Triple therapy denotes treatment with DAPT plus oral anticoagulant (OAC). Dual therapy denotes treatment with a single antiplatelet agent (aspirin or clopidogrel) plus OAC.

ABC = Age, Biomarkers, Clinical history; AF = atrial fibrillation; HAS-BLED = Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/alcohol concomitantly; VKA = vitamin K antagonist.

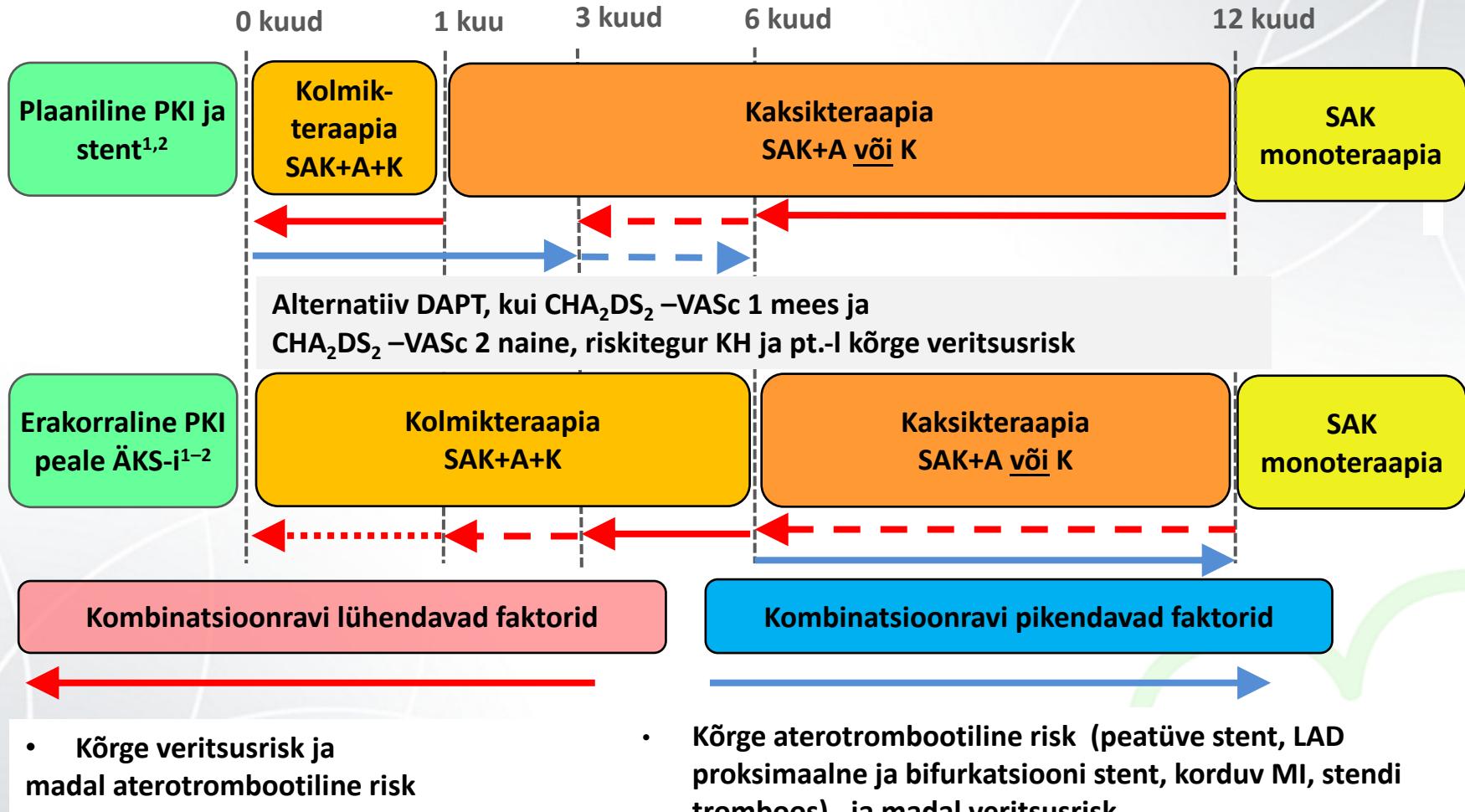
¹Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant (NOAC) preferred over VKA in patients with non-valvular AF. (Class IIaA).

²Periprocedural administration of aspirin and clopidogrel during PCI is recommended irrespective of the treatment strategy.

³High ischaemic risk is considered as an acute clinical presentation or anatomical/procedural features which might increase the risk for myocardial infarction.

⁴Bleeding risk can be estimated by HAS-BLED or ABC score.

Minimaliseeri kolmikravi kestvust



1. Kirchhof P et al, Eur Heart J 2016; doi:10.1093/eurheartj/ehw210;

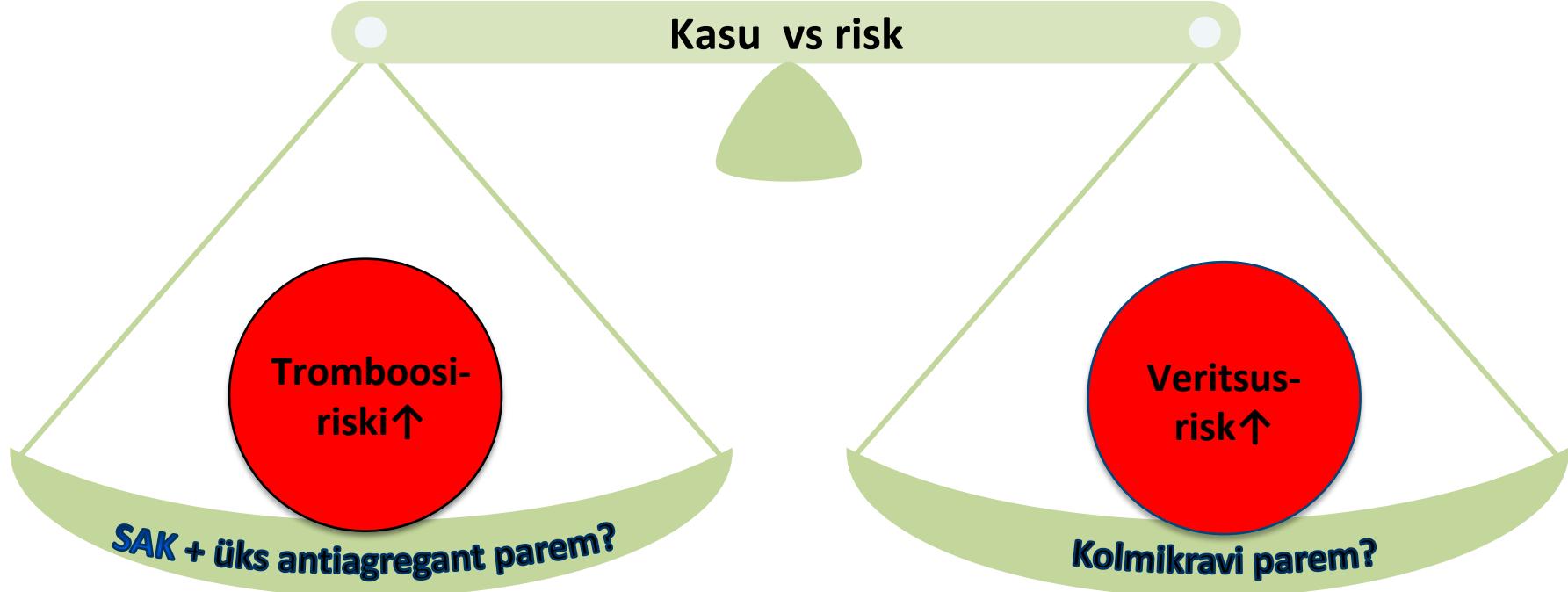
2. Heidbuchel H et al, Europace 2015;17:1467–1507

Isheemiliste sündmuste kõrge riski tegurid stenditud patsientidel

- Varasem stendi tromboos adekvaatse antiagregantravi foonil
- Viimase toimiva koronaari stentimine
- Difuusne mitme soone koronaarhaigus, eriti diabeetikutel
- Krooniline neeruhaigus (eriti GFR < 60 mL/min)
- Vähemalt 3 stendi paigaldamine
- Vähemalt 3 stenoosi PKI + stentimine
- Bifurkatsiooni stentimine 2 stendiga
- Stendi pikkus >60 mm
- Kroonilise oklusiooni PKI

Neil patsientidel kaalu jätkata peale 12 kuud DAPT ravi, kui pole veritsustüsistusi ja pt talub ravimit hästi

Kaksikravi vs kolmikravi



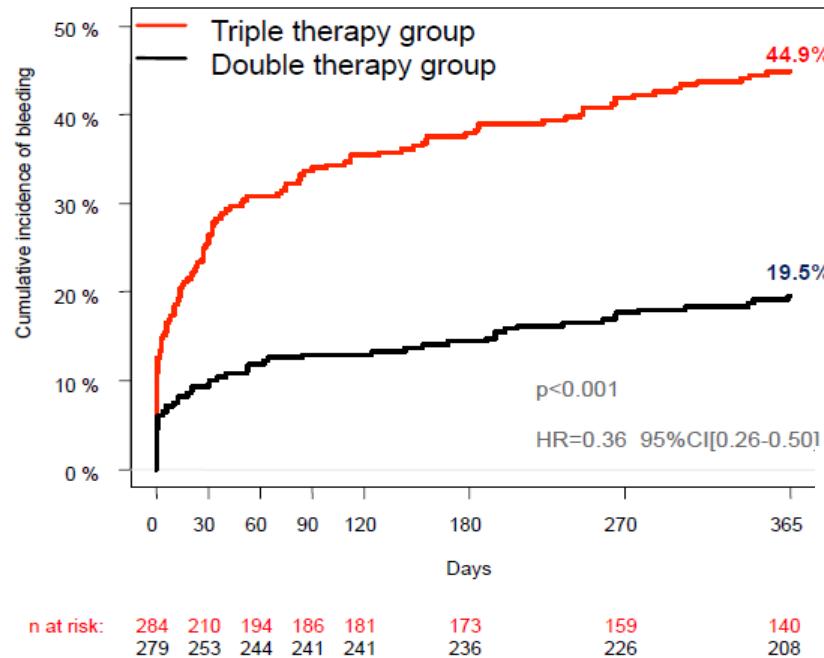
Kumb on parem, kas kaksikravi või kolmikravi ?

WOEST

kaksikravi on parem kui kolmikravi

WOEST

Primary Endpoint: Total number of TIMI bleeding events



Kaksikravi:
Varfariin+
klopidogreel

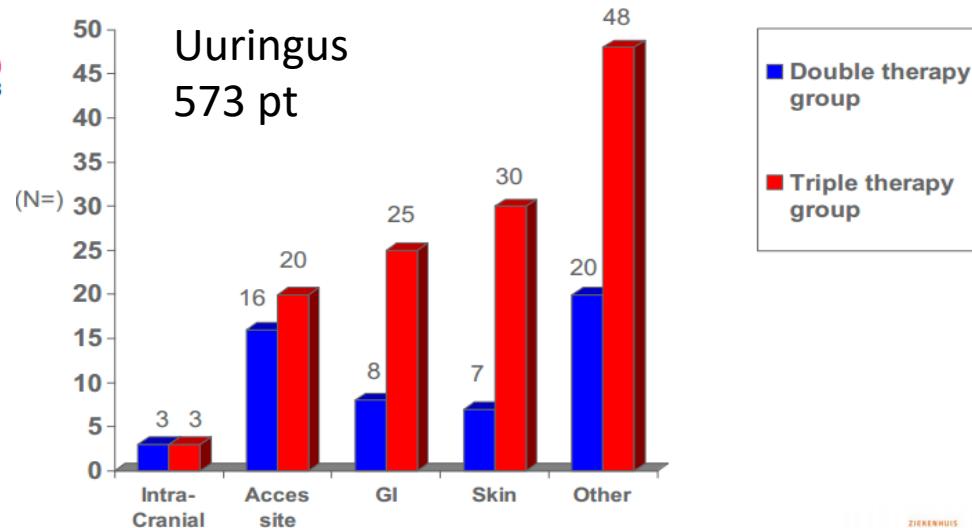
Kolmikravi
varfariin+
klopidogreel+
ASA

SAK+klopidogreel

- oluliselt vähem veritsusi
- trombembooliliste tüsistuste risk sarnane vs kolmikravi

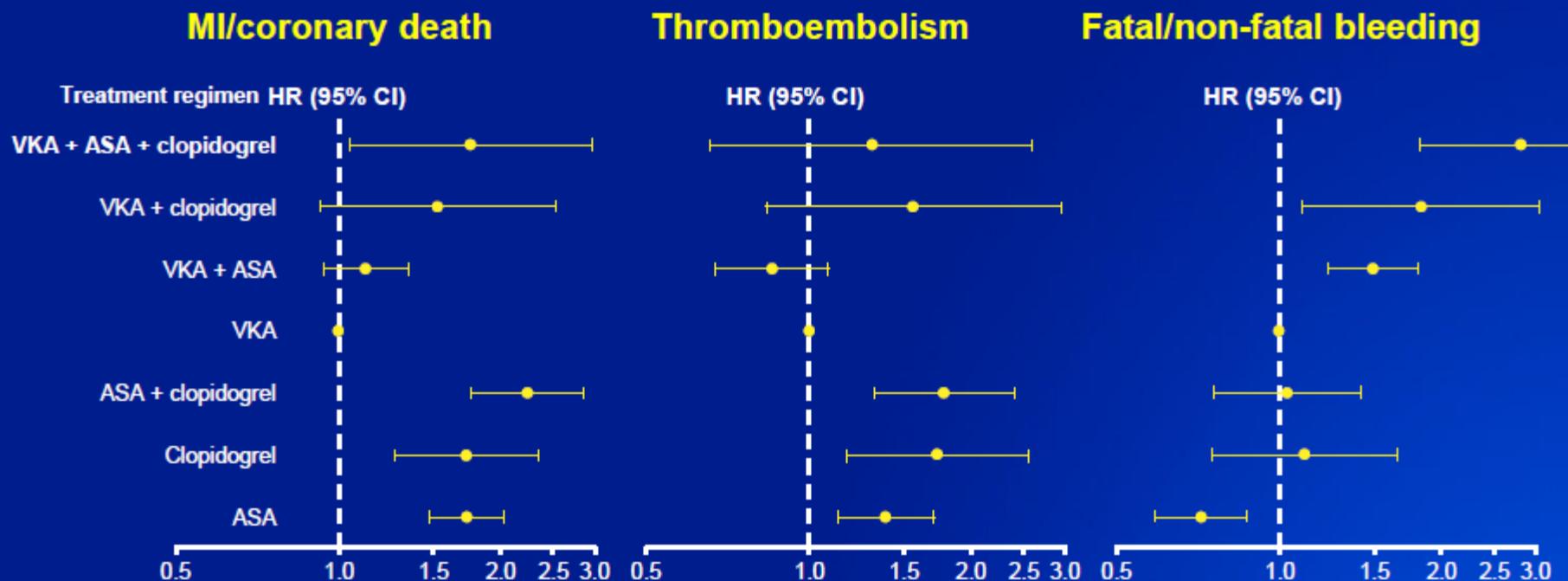
WOEST

Locations of TIMI bleeding: Worst bleeding per patient



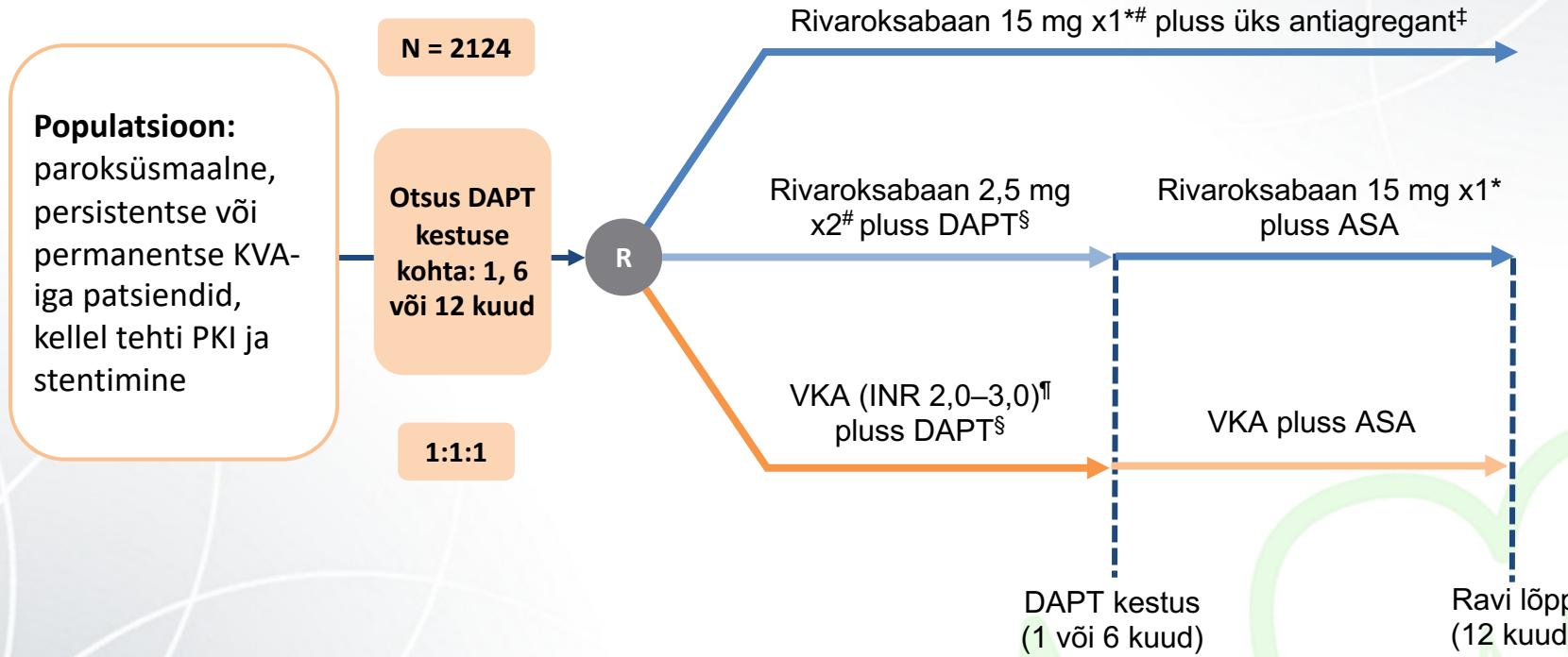
Taani AF ja ÄKS register – kaksikravi on parem kui kolmikravi

- Danish AF registry ($n = 8700$ AF patients with CAD):
 - Stable CAD = no recurrent MI or stable/unstable angina for ≥ 360 days
 - Mean follow-up: 3.3 years



PIONEER disain

Disain: avatud, randomiseeritud, kontrollitud IIIb faasi ohutusuuring



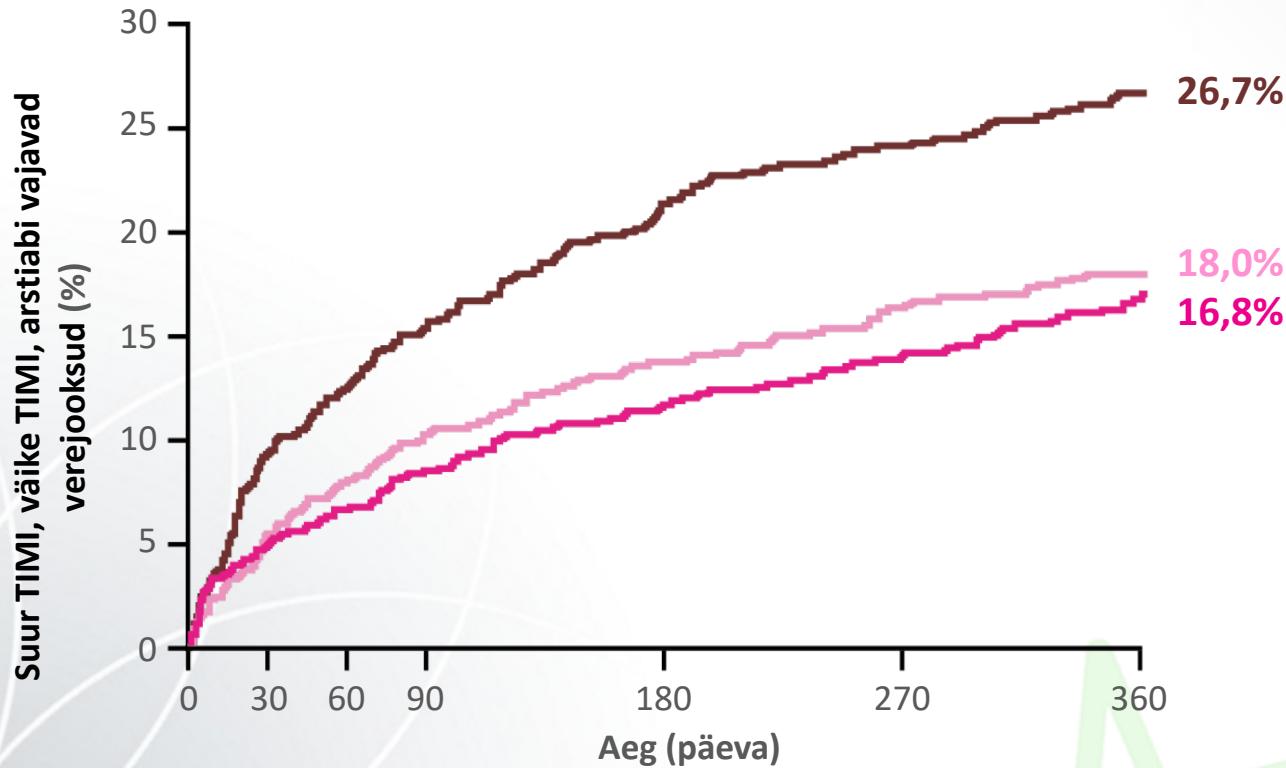
*CrCl 30–49 ml/min: 10 mg OD; [#]esimene annus 72–96 tundi pärast arteriaalse kesta eemaldamist; [‡]klopidogreel (75 mg päevas) (lubatud alternatiivne prasugreeli või tikagreloori kasutamine, aga ülempiiriga 15%); [§]ASA (75–100 mg päevas) pluss klopidogreel (75 mg päevas) (lubatud alternatiivne prasugreeli või tikagreloori kasutamine, aga ülempiiriga 15%); [¶]esimene annus 12–72 tundi pärast arteriaalse kesta eemaldamist

1. Janssen Scientific Affairs, LLC. 2016. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01830543> [accessed 10 Oct 2016];
2. Gibson CM et al, Am Heart J 2015;169:472–478e5; 3. Gibson CM et al, New Engl J Med 2016; doi: 10.1056/NEJMoa1611594

Mõlemad rivaroksabaani grupis oli oluliselt vähem verejookse

Rivaroksabaan 15 mg OD pluss üks antiagregant vs. VKA pluss DAPT: HR = 0,59; (95% CI 0,47–0,76); $p < 0,001$

Rivaroksabaan 2,5 mg BID pluss DAPT vs. VKA pluss DAPT: HR = 0,63 (95% CI 0,50–0,80); $p < 0,001$



Absoluutse riski vähenemine (ARR, ingl *absolute risk reduction*)

ARR
8,7%

NNT =
12

ARR
9,9%

NNT =
11

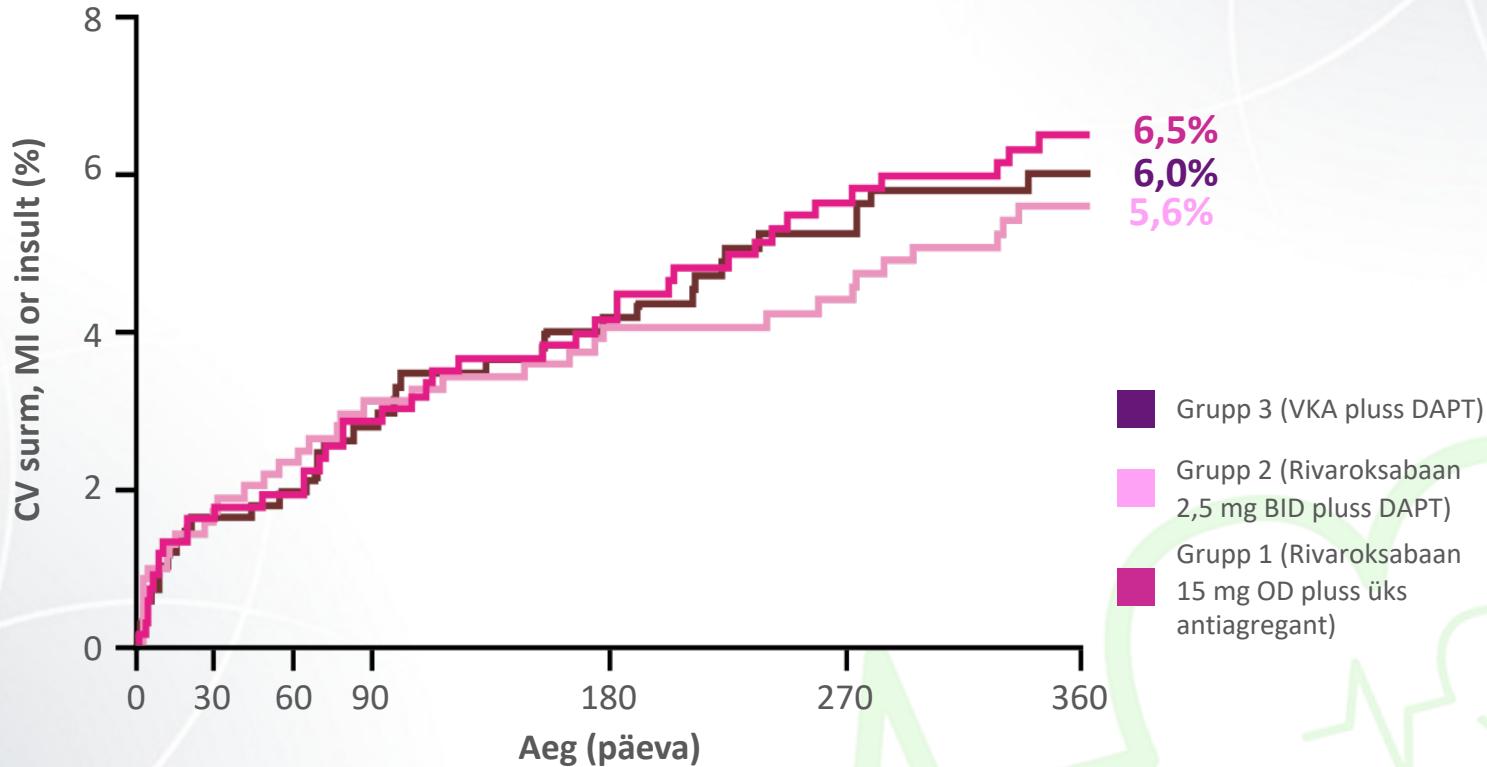
Ravi vajavate patsientide arv (NNT)

- Grupp 3 (VKA pluss DAPT)
- Grupp 2 (Rivaroksabaan 2,5 mg BID pluss DAPT)
- Grupp 1 (Rivaroksabaan 15 mg OD pluss üks antiagregant)

Kõigi kolme ravistrateegia efektiivsus oli sarnane*

Rivaroksabaan 15 mgx1 pluss 1 antiagregant vs. VKA pluss DAPT: HR = 1,08; (95% CI 0,69–1,68); $p = 0,750$

Rivaroksabaan 2,5 mg x2 pluss DAPT vs. VKA pluss DAPT: HR = 0,93 (95% CI 0,59–1,48); $p = 0,765$

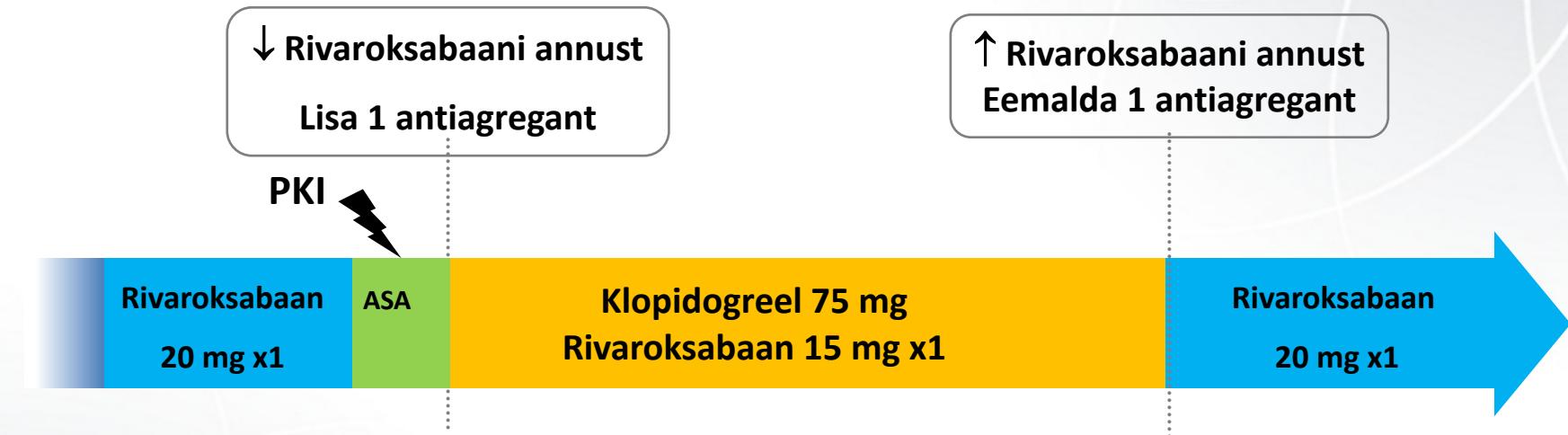


*Uuringu võimsus ei võimalda efektiivsuse tulemusnäitaja paremust või mitte-halvemust lõplikult demonstreerida.

Gibson CM et al, New Engl J Med 2016; doi: 10.1056/NEJMoa1611594

Rivaroksabaan 15 mg pluss antiagregant praktilisem, lihtsam ja eelistatud strateegia

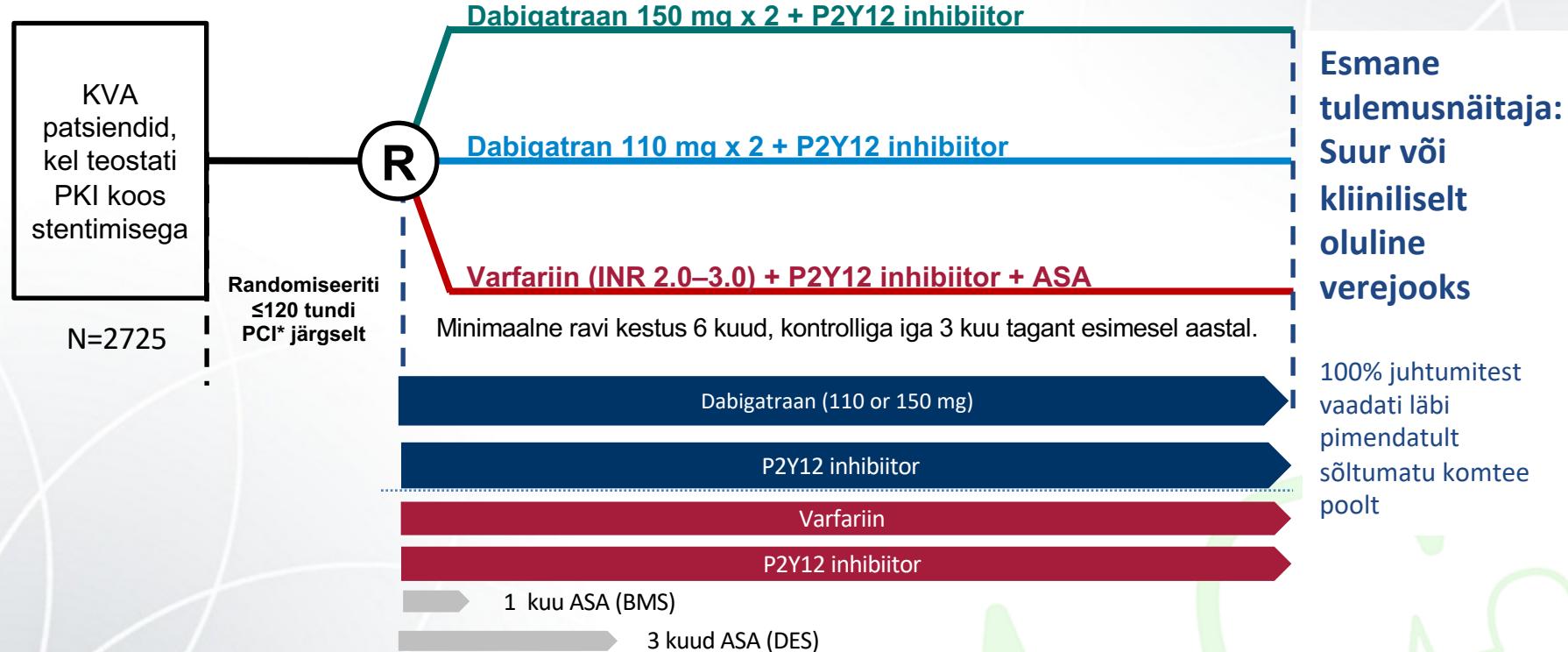
Kuidas seda praktiliselt töösse rakendada?



RE-DUAL PCI

kaksikravi dabigatraani ja kolmikravi VKA-ga

Mitmekeskuseline, randomiseeritud, avatud uuring

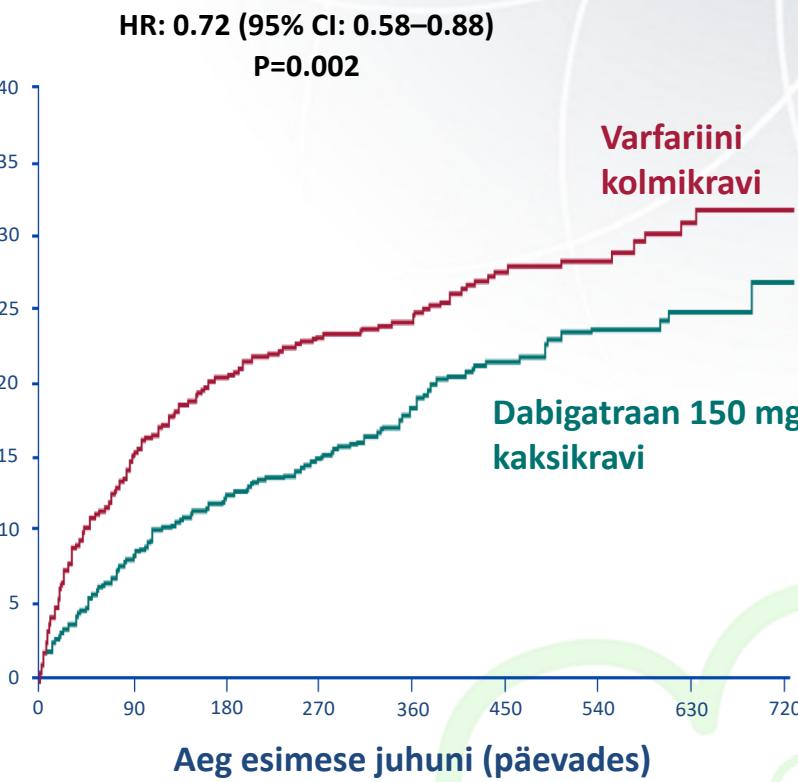
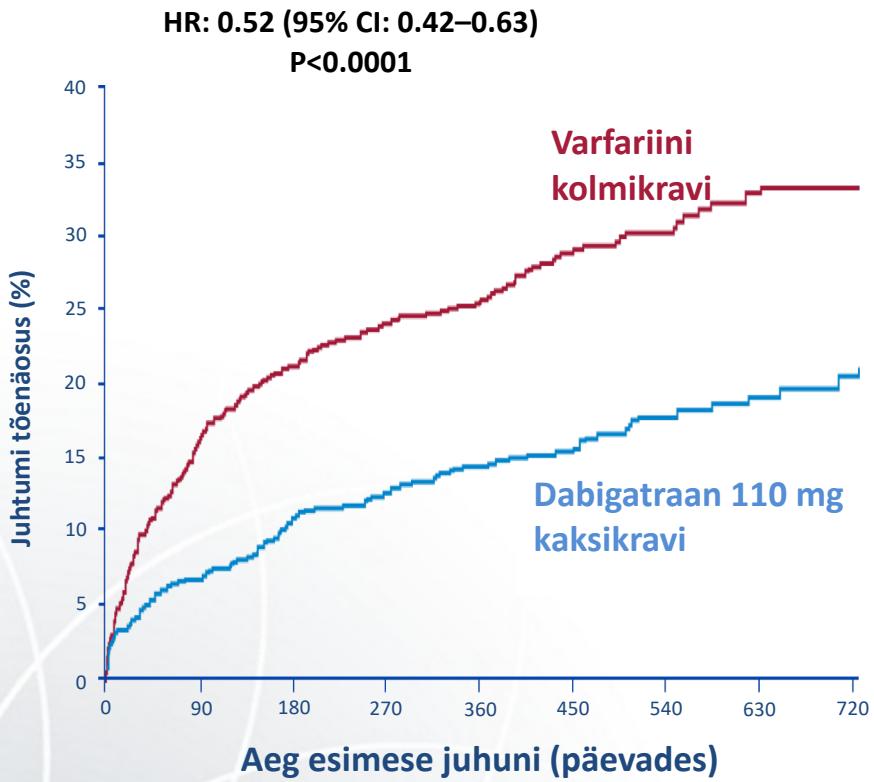


*Uuringuravimit anti 6 tundi pärast kateetri eemaldamist ja mitte hiljem kui ≤ 120 h pärast PKI-d (≤ 72 h soovituslikult). ASA- aspiriin; P2Y12-klopidogreel või tikagreloor

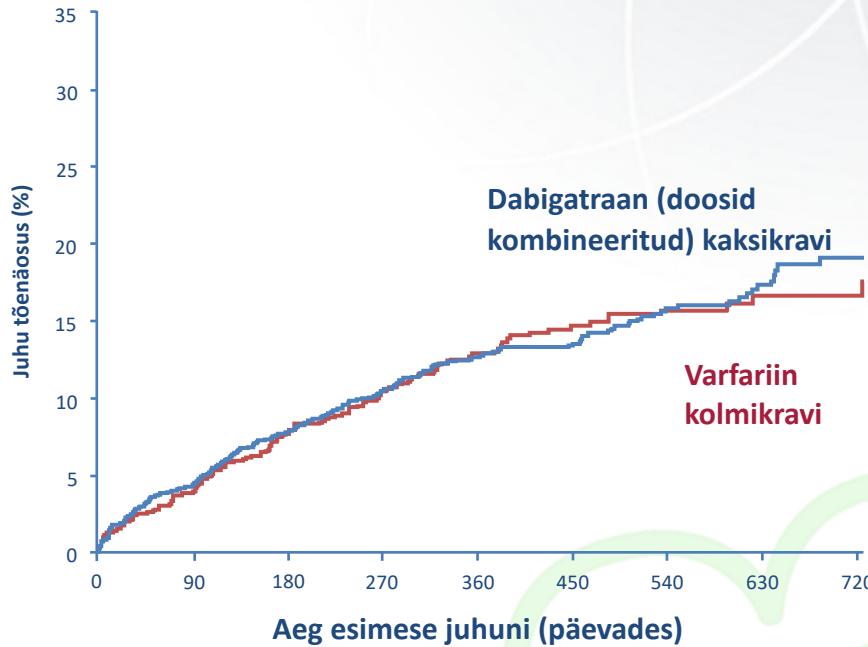
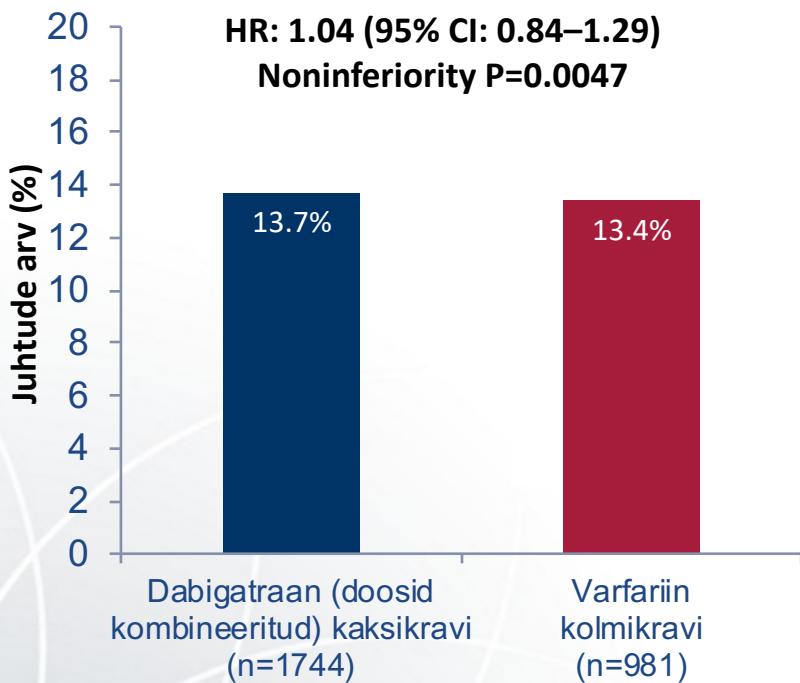
R- randomiseerimine; BMS- metallstent; DES- ravimkaetud stent. ClinicalTrials.gov: NCT02164864;

Cannon et al. Clin Cardiol 2016; Cannon et al. ESC 2017

Dabigatraani kaksikravi- oluliselt vähem ISTH suuri või kliiniliselt olulisi verejookse



Dabigatraani kaksikravi oli samaväärne varfariini kolmikraviga efektiivsuse lõpptulemuse osas



Efektiivsuse tulemusnäitajad: surm või tromboemboolia ja planeerimata revaskulariseerimine.

AUGUSTUS

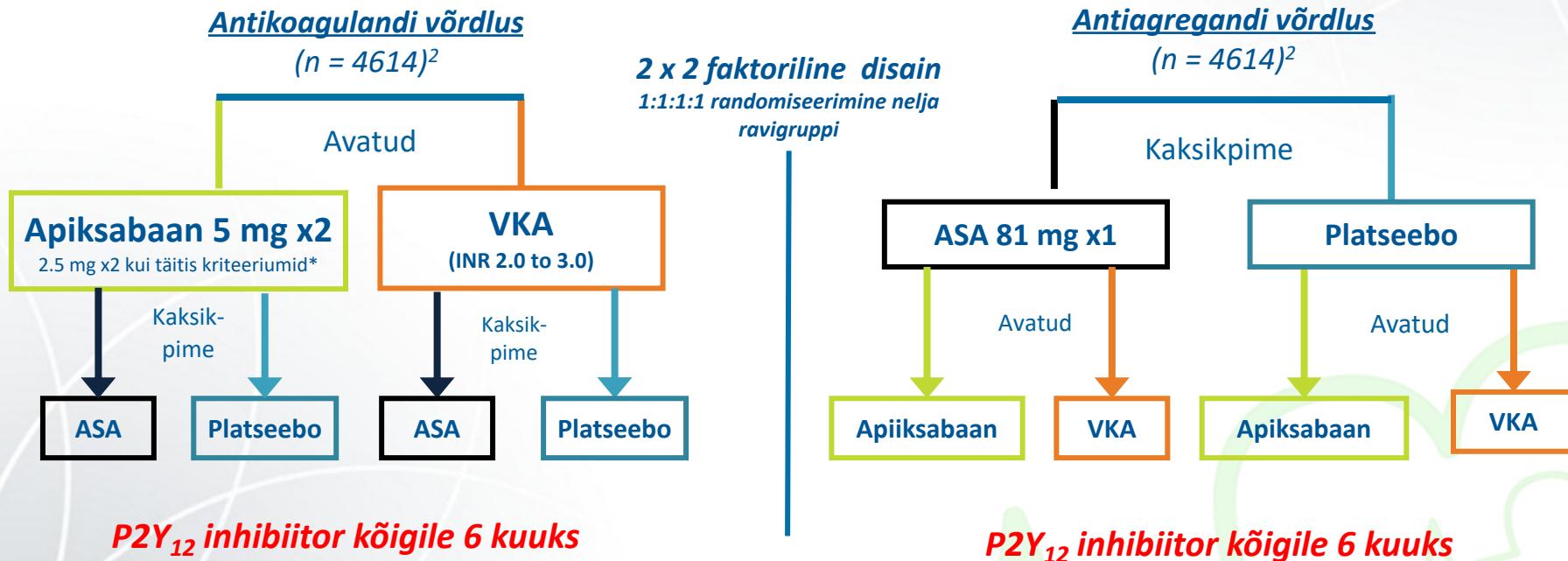
Apixaban vs VKA or Aspirin vs Placebo in Patients With Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndrome and/or Percutaneous Coronary Intervention

KVA (eelnev persistentne/permanentne, paroksüsm)

- Raviarsti otsus, kas püsivalt SAK-it vajab
- ÄKS ja/või PKI järel planeeritud vähemalt 6 kuud.

Väljaarvamised

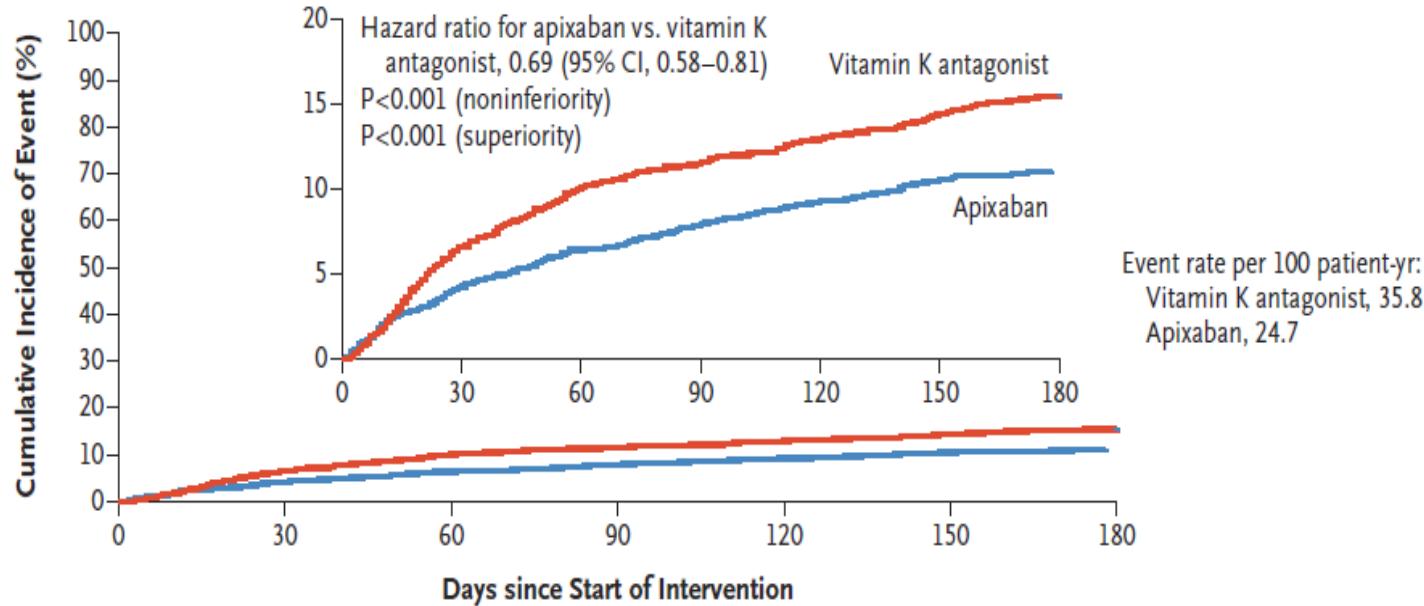
- Kaksikantiagregantravi vastunäidustatud
- Mõõdukas/raske reumaatiline mitraastenoos



Esmane lõppulem ISTH suur või kliiniliselt oluline mittesuur verejooks

Apiksabaan vs VKA

A Primary Outcome — Apixaban vs. Vitamin K Antagonist



No. at Risk

Vitamin K antagonist	2259	1984	1861	1795	1736	1686	1079
Apixaban	2290	2110	2019	1957	1902	1858	1037

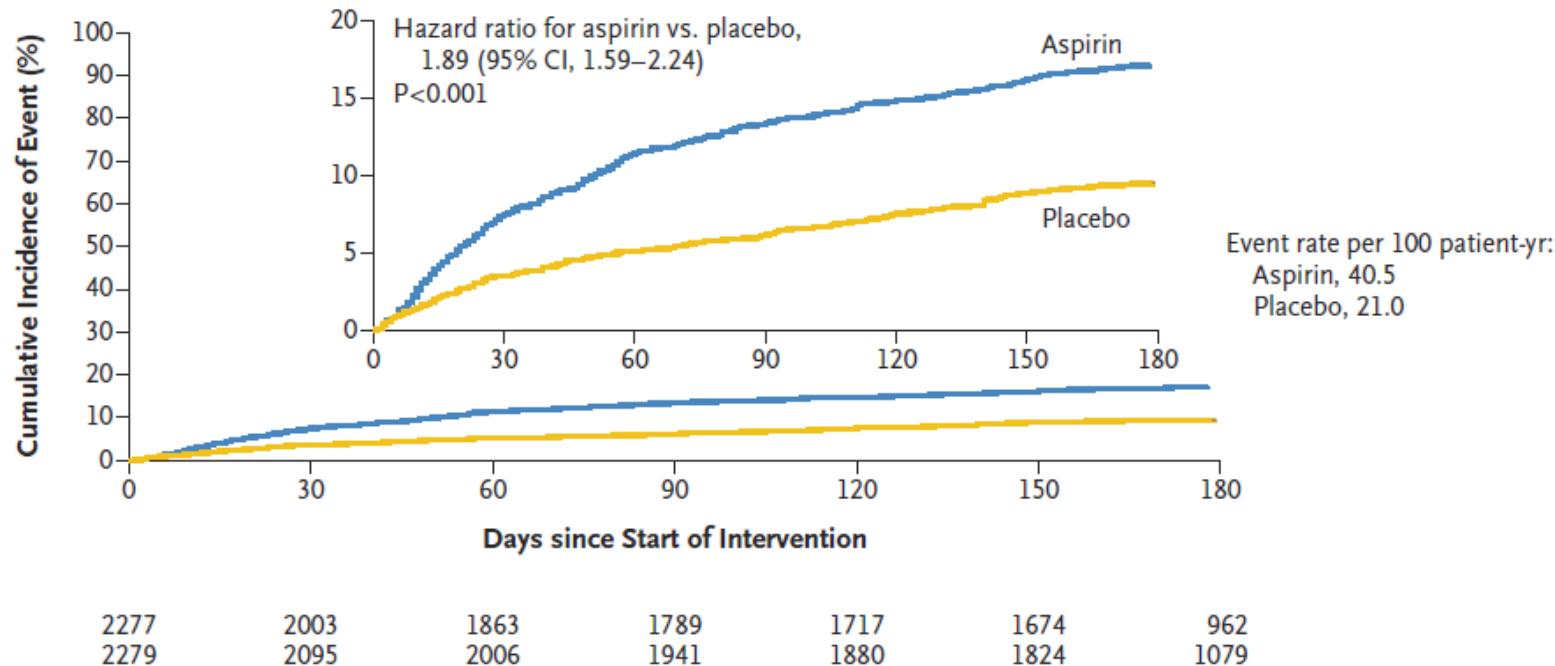
Kõik patsiendid said lisaks 6 kuud P2Y₁₂ inhibiitorit

Esmane lõppulem

ISTH suur või kliiniliselt oluline mittesuur verejooks

Aspiriin vs Platseebo

B Primary Outcome — Aspirin vs. Placebo

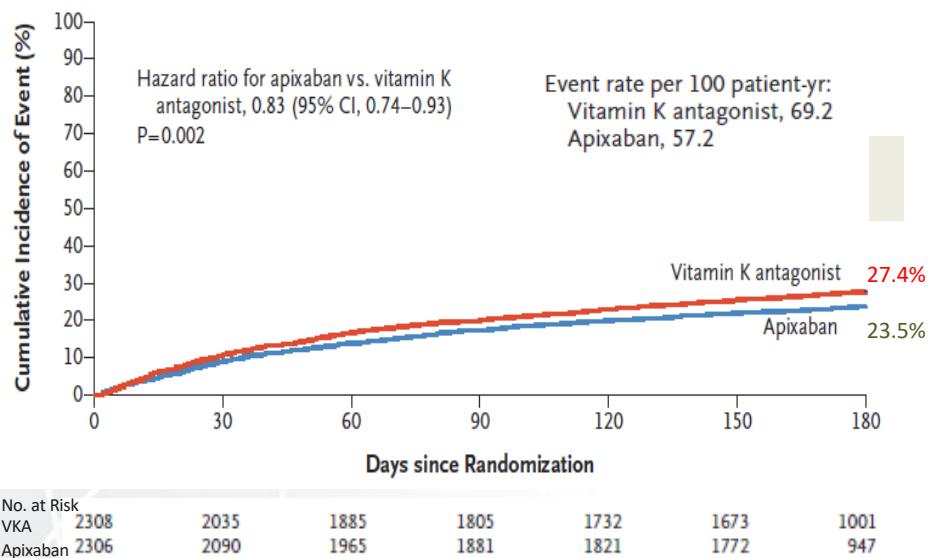


Kõik patsiendid said lisaks 6 kuud P2Y₁₂ inhibiitorit

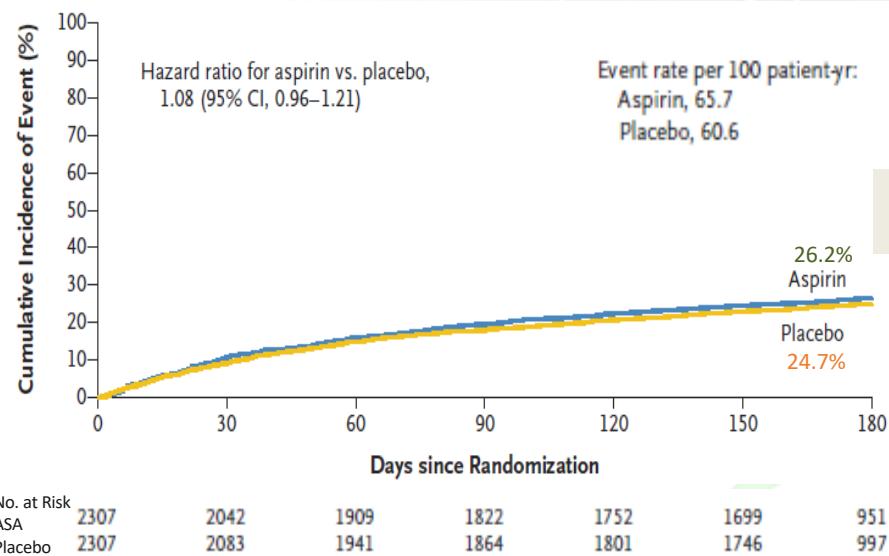
Teisene lõpptulem:

Kombineeritud tulem surm või hospitaliseerimine, mis tahes põhjusel
Kombineeritud tulem surm või isheemiline sündmus (Insult, MI, stenti tromboos)

Apiksabaan vs VKA



Aspiriin vs Platseebo



Kõik patsiendid said lisaks 6 kuud P2Y₁₂ inhibiitorit

ASA, acetylsalicylic acid; CI, confidence interval; VKA, vitamin K antagonist.

1. Lopes RD et al. *N Engl J Med*. March 17, 2019; doi: 10.1056/NEJMoa1817083. [Epub ahead of print]; 2. Apixaban PI available at www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/ accessed April 2019; 3. Apixaban SmPC available at www.ema.europa.eu accessed April 2019.

AUGUSTUS - kokkuvõte

ISTH suur või kliiniliselt oluline mittesuur verejooks

- 31% madalam apiksabaan versus VKA
- 47% madalam platseebo grupp versus aspiriin

Surm/hospitaliseerimine

- 17% madalam apiksabaan versus VKA
- Sarnane aspiriin ja platseebo.

Surm/ isheemiline insult

- Sarnane sagedus apiksabaan ja VKA.
- Sarnane sagedus aspiriin ja platseebo.

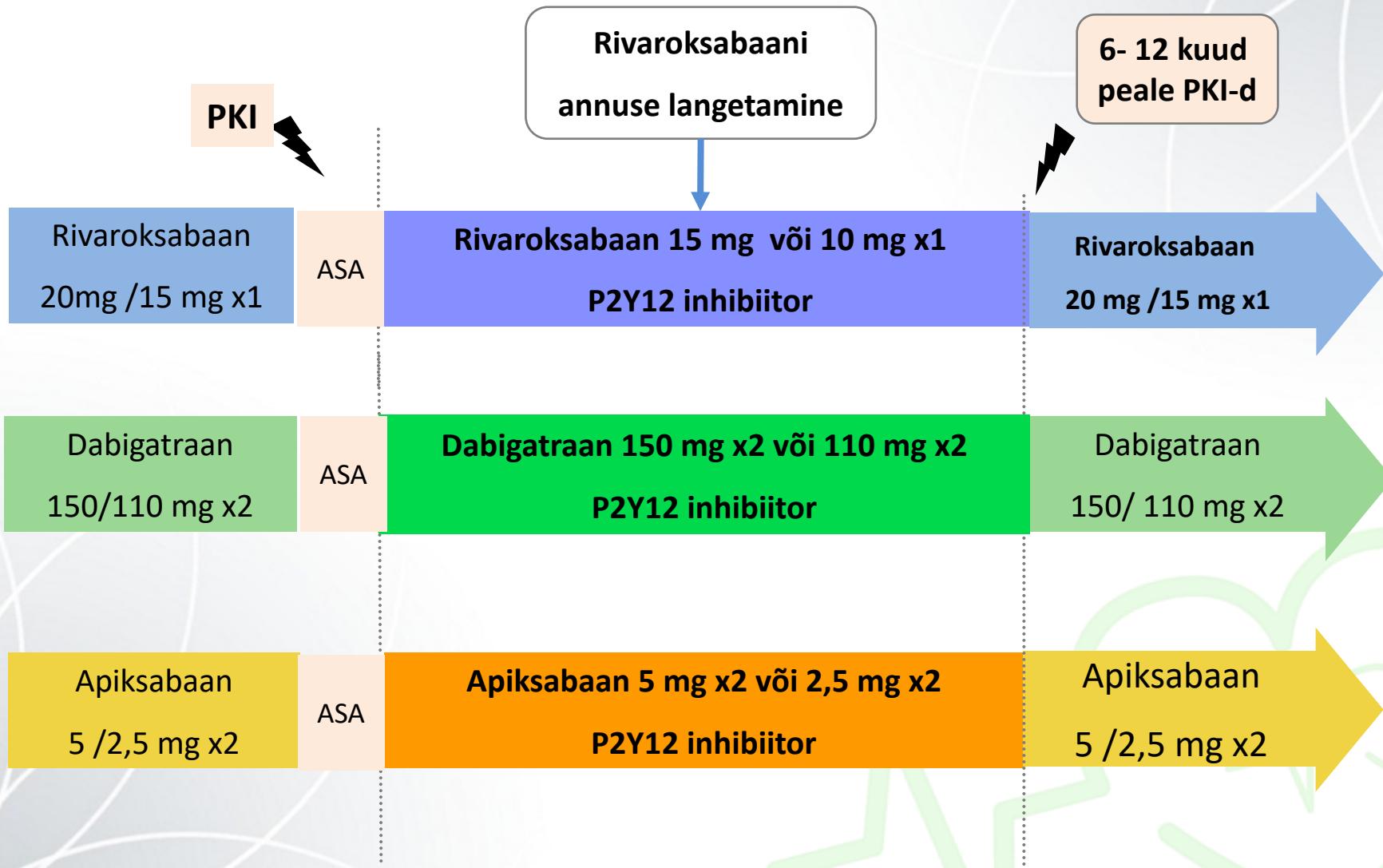
Vältides aspiriini on
47% väiksem risk
verejooksudele ja
mitte oluliselt rohkem
koronaarsündmusi



Jätka NOAC
monoteraapia,
kui ei ole muid
piiranguid

- Peale 12 kuud püsiraviks OSAK monoteraapiana
- Kombinatsiooni OSAK + antiagregant (eelistatult klopidogreel) kaaluda erijuhtudel: peatüve stent, LAD proksimaalne bifurkatsioon stent, korduv MI (IIb B)

Kuidas annustada OSAK AF + PKI patsiendil tavapraktikas?



Milline on patsient, kes pole OSAK ja antiagregantravi kombinatsioonravi kanditaat?

- Lühike eeldatav eluiga
- Aktiivne kasvaja
- Halb ravigoodustumus
- Kehv kognitiivne funktsioon
- Lõppstaadiumis neerupuudulikkus (GFR <15)
- Kõrge vanus
- Varasem suur veritsus/ varasem hemorraagiline insult
- Alkoholi kuritarvitamine
- Aneemia
- Kliiniliselt oluline verejooks kaksikantiagregantravi ajal