

Αντιπηκτική αγωγή στην Κολπική Μαρμαρυγή Πτερυγισμό

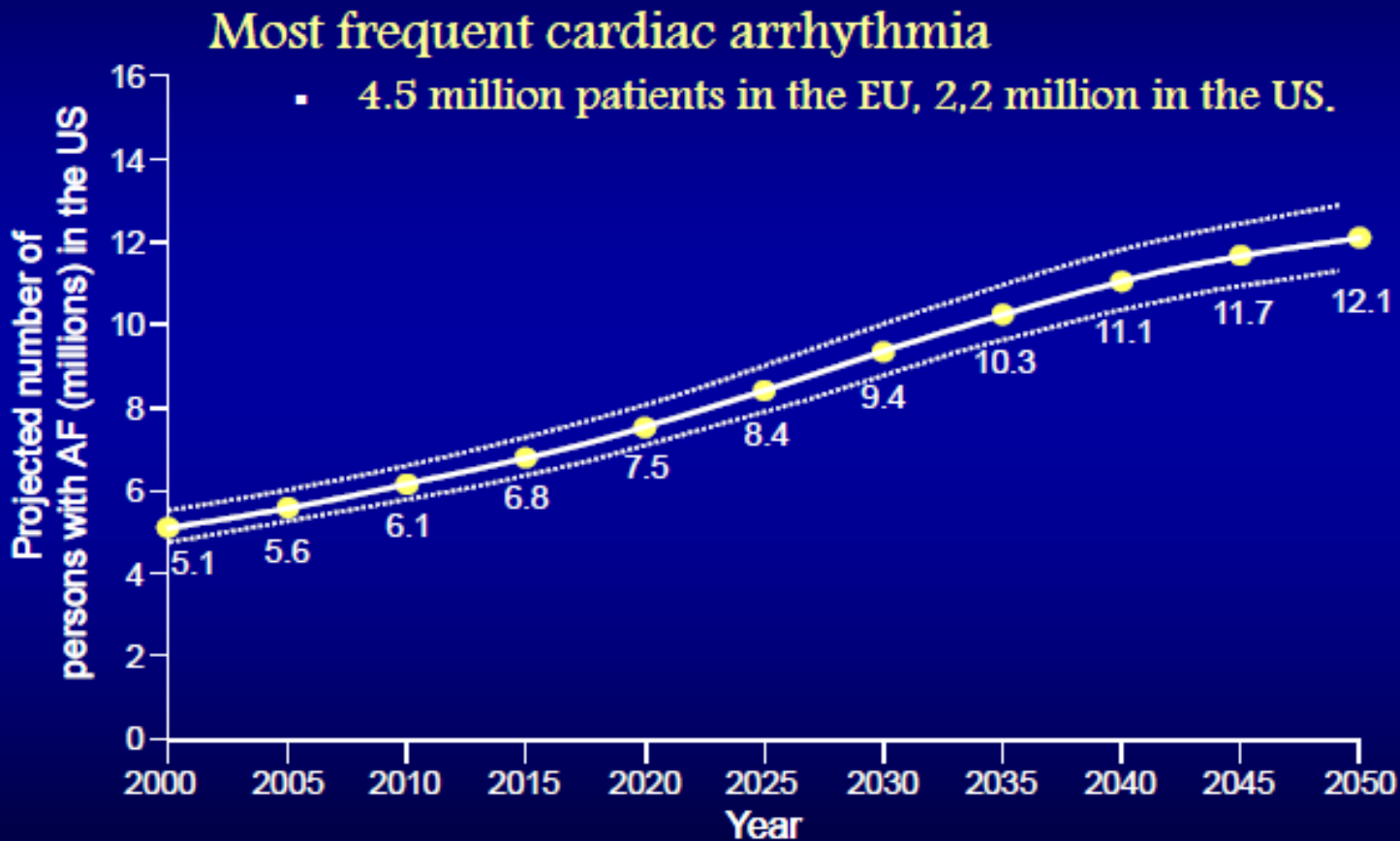


Βογιατζής Ιωάννης

Διευθυντής Καρδιολογικής Κλινικής

Νοσοκομείο Βέροιας

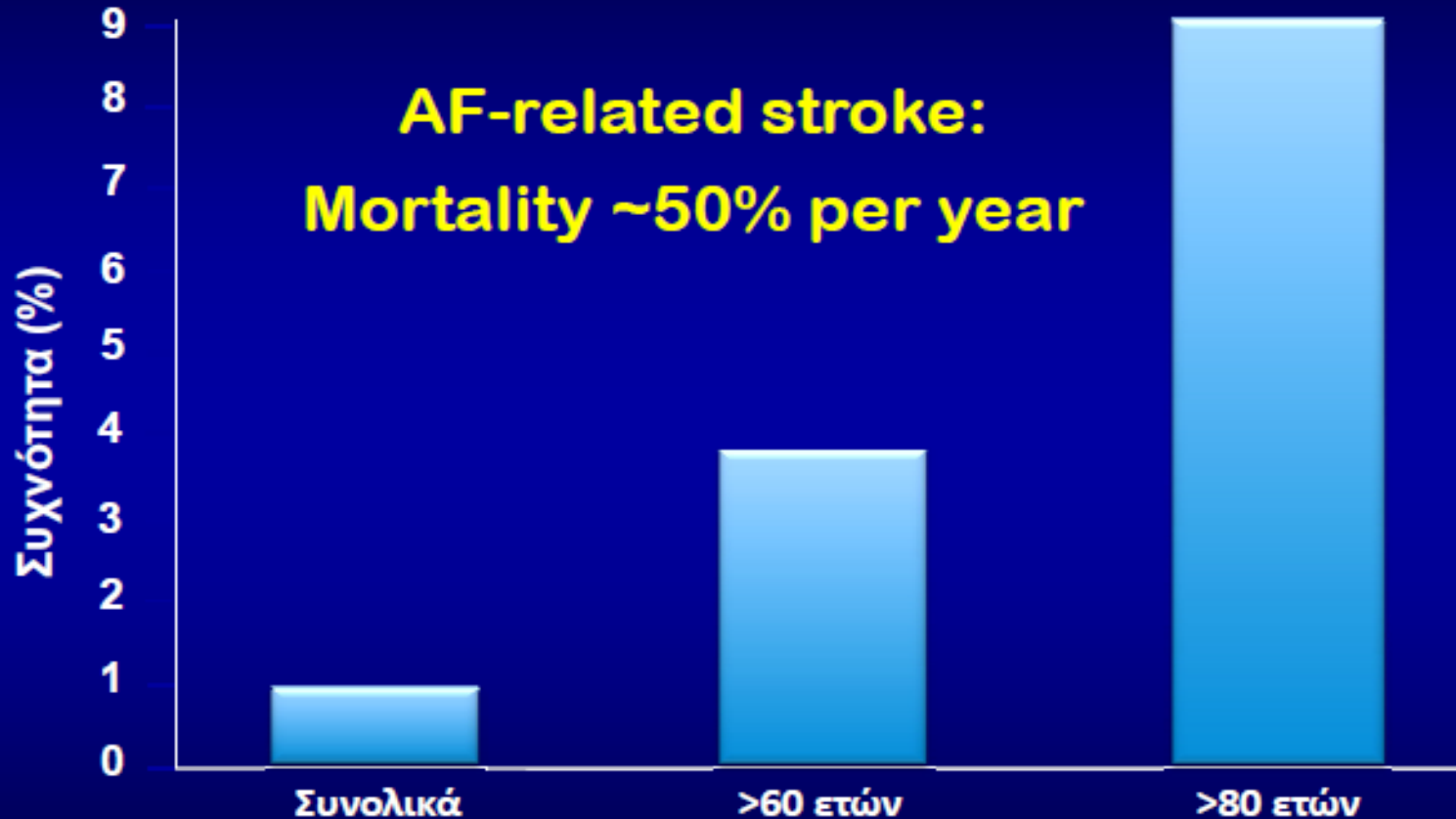
Κολπική Μαρμαρυγή Επιδημιολογία



“To this variety of apoplexy those are most liable who lead an idle life, who are obese, whose face and hands are constantly livid and whose pulse constantly unequal.”

Wepfer, 1658

Κολπική Μαρμαρυγή Ηλικία

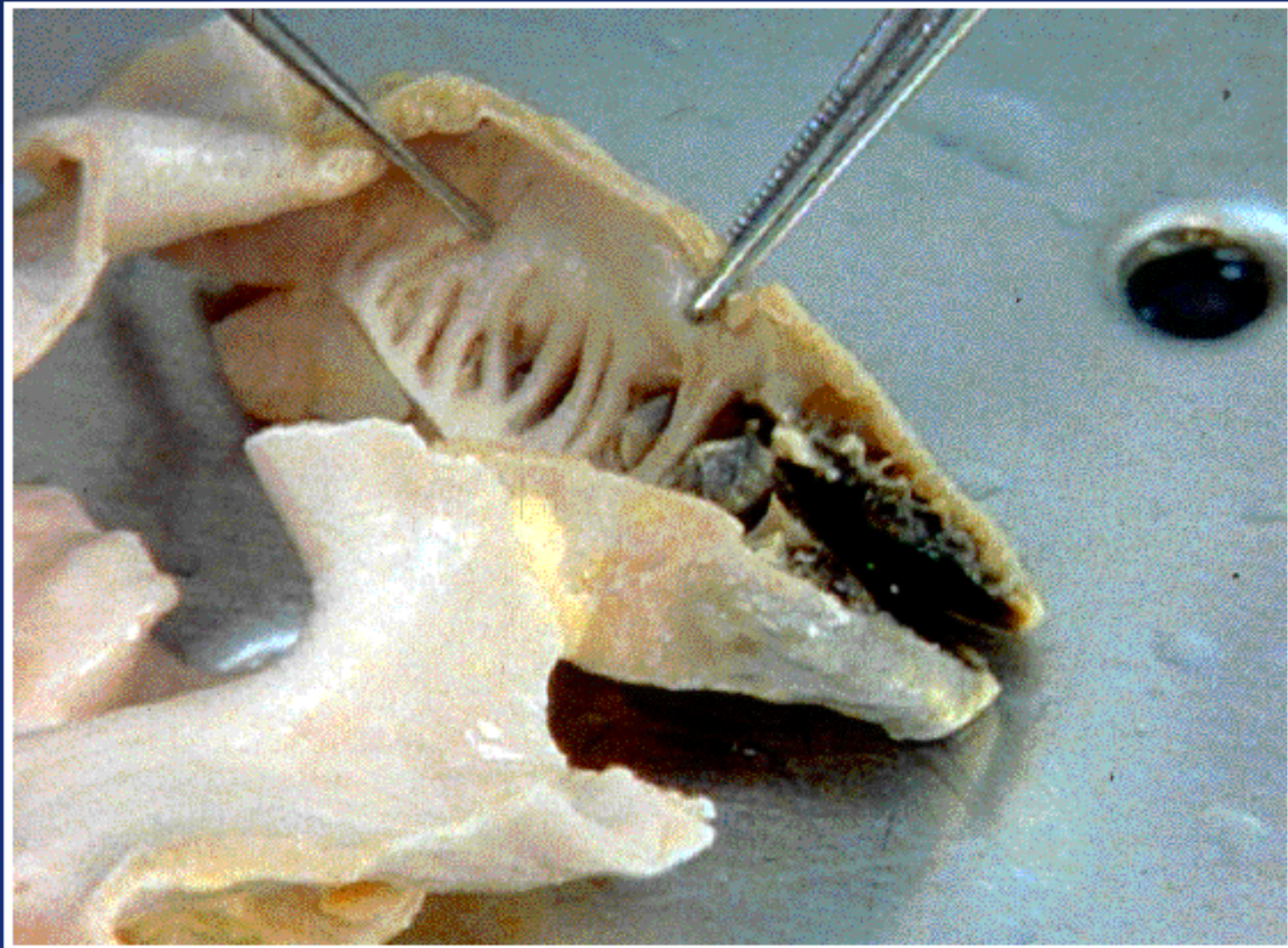


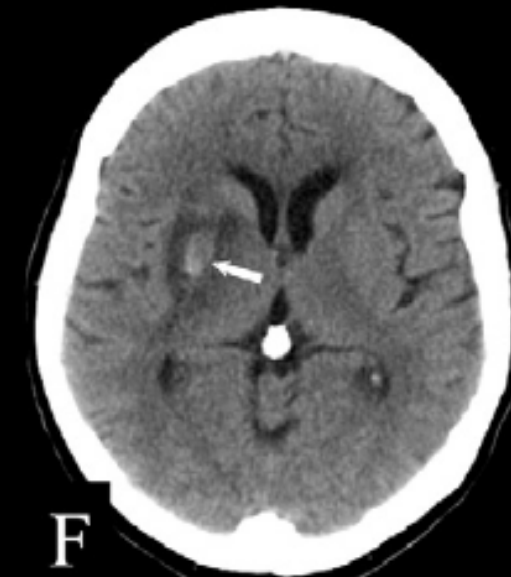
Η κοιλιακή μαρμαρυγή αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο των ασθενών

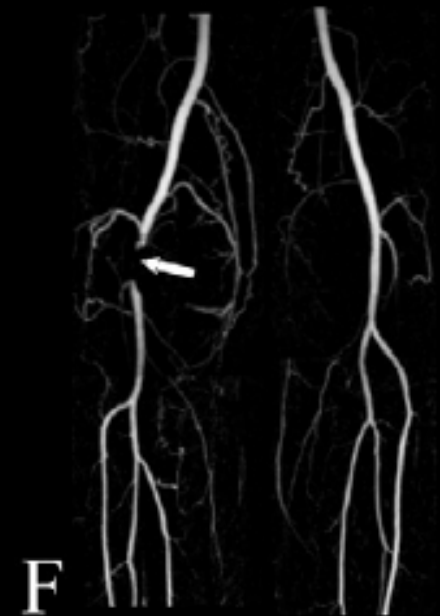
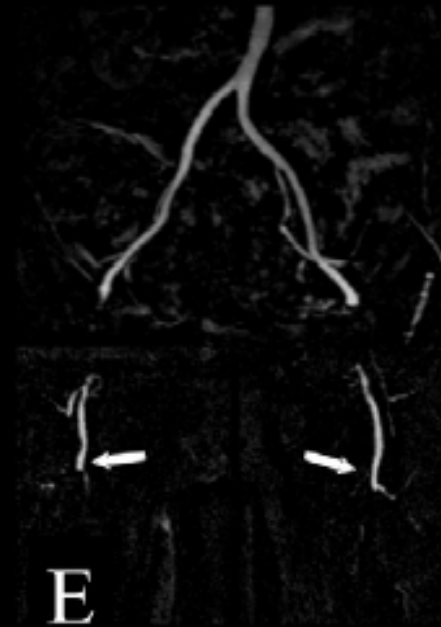
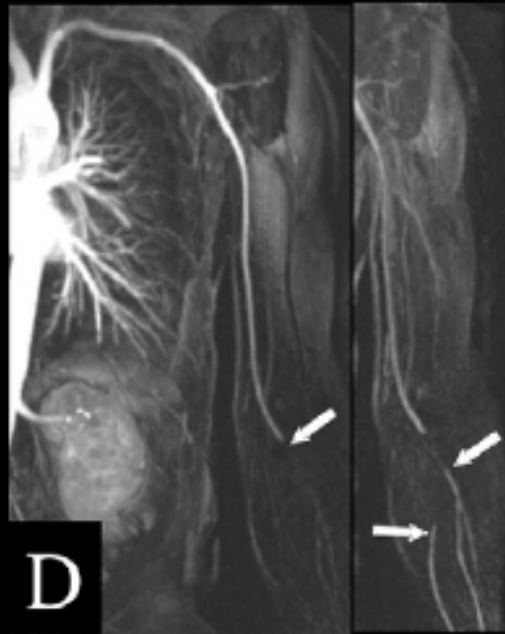
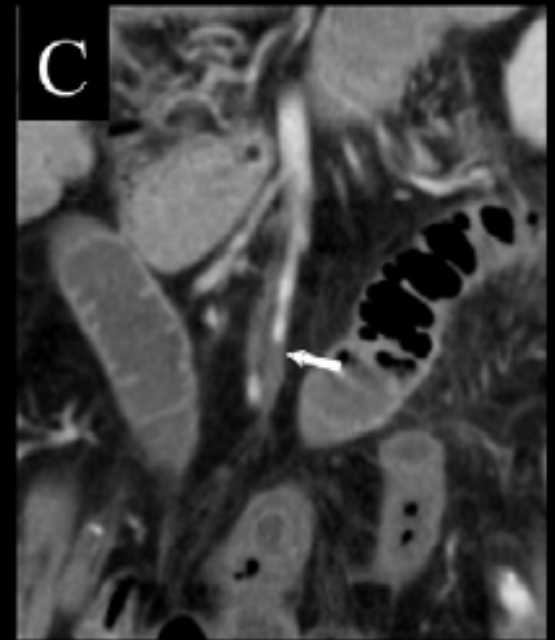
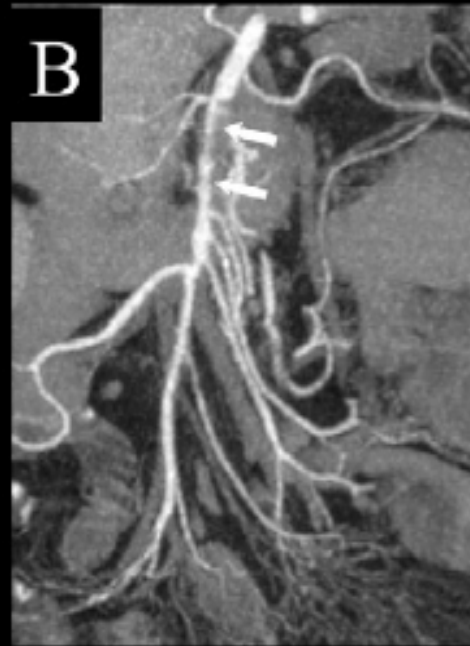
- ▶ 2πλάσιος κίνδυνος θνησιμότητας
- ▶ 2-3 αυξημένος κίνδυνος εισαγωγής στο νοσοκομείο
- ▶ Σχεδόν 5πλάσιος κίνδυνος ΑΕΕ



Left Atrial Appendage (LAA)

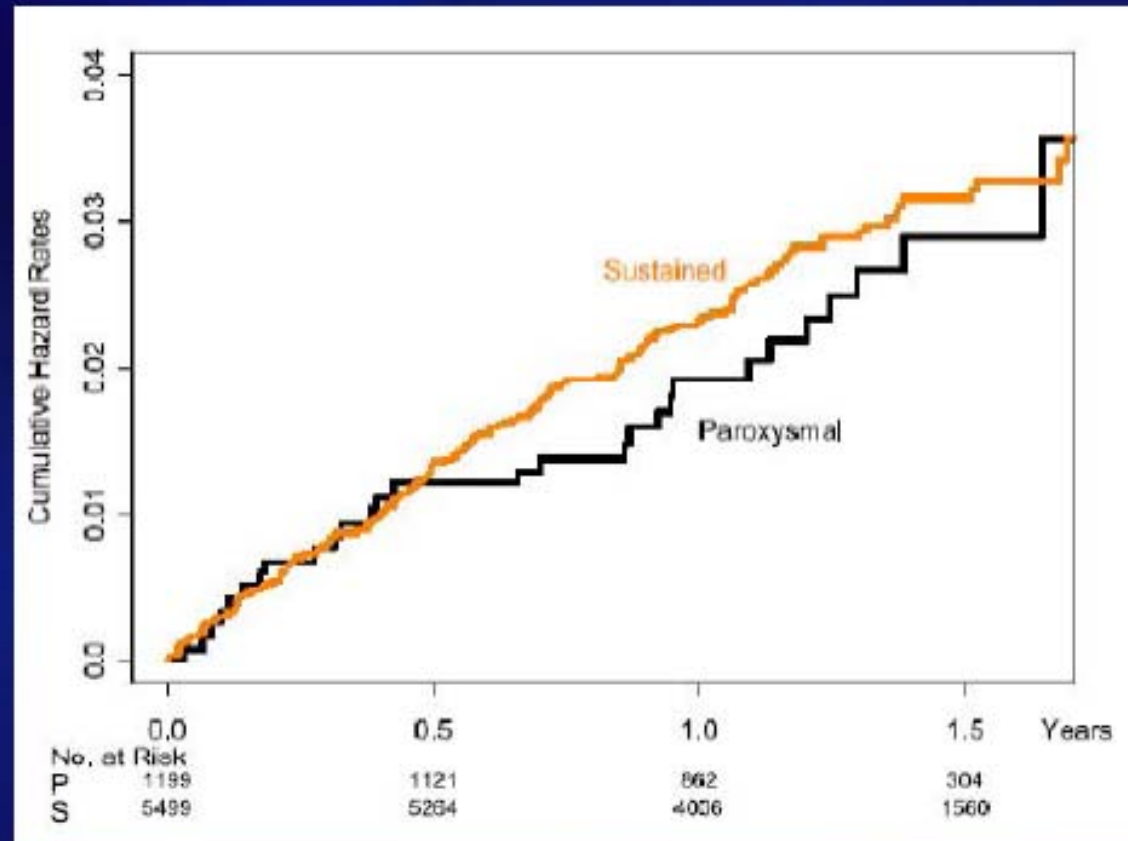






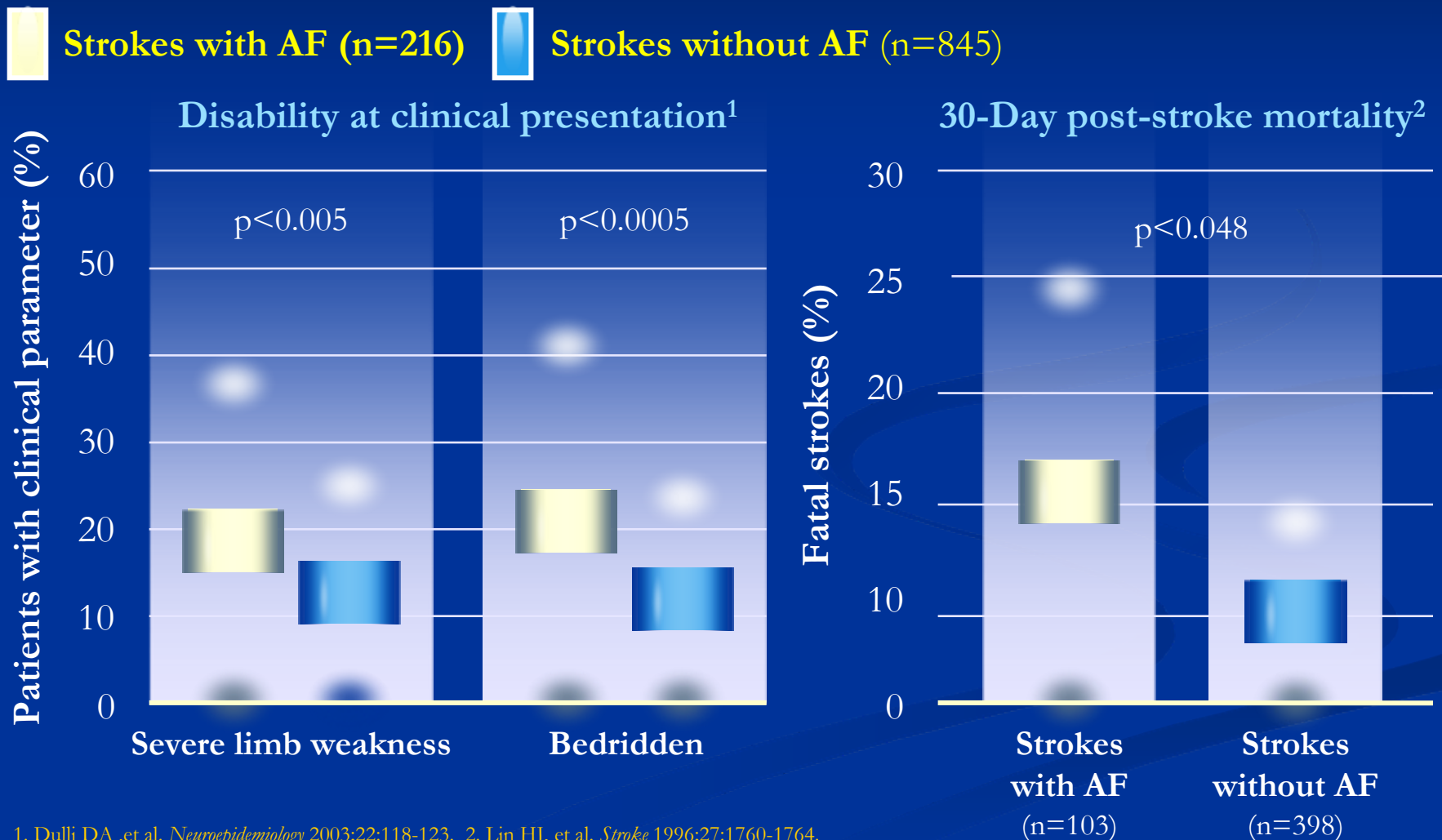
ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΑΕΕ – ΕΜΒΟΛΙΚΩΝ ΣΕ ΠΑΡΟΞΥΣΜΙΚΗ Ή ΕΜΜΕΝΟΥΣΑ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

ACTIVE W sub-analysis, 526 centers, 15 countries, 6706 patients



Connolly SJ et al. *Circulation* 118: 2029-2037 (2008)
Hohnloser SH et al. *J Am Coll Cardiol* 50: 2156-2161 (2007)

ΑΕΕ σχετιζόμενα με ΚΜ



OIKONOMIKA



The American Heart Association estimates that the direct and indirect cost of stroke in the US is \$65.5 billion¹

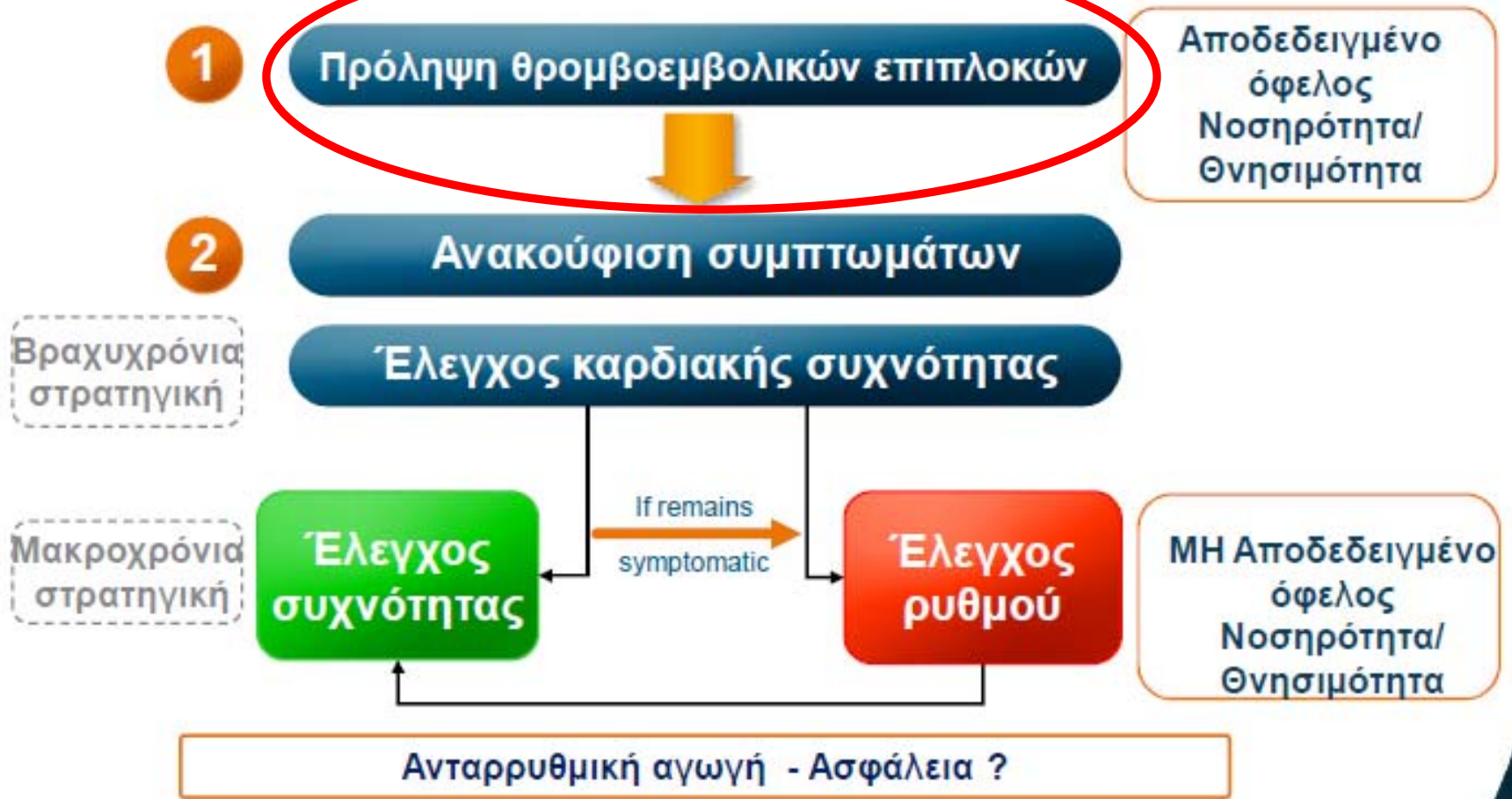


A German Registry has shown that the overall first-year cost of stroke is €18,517²

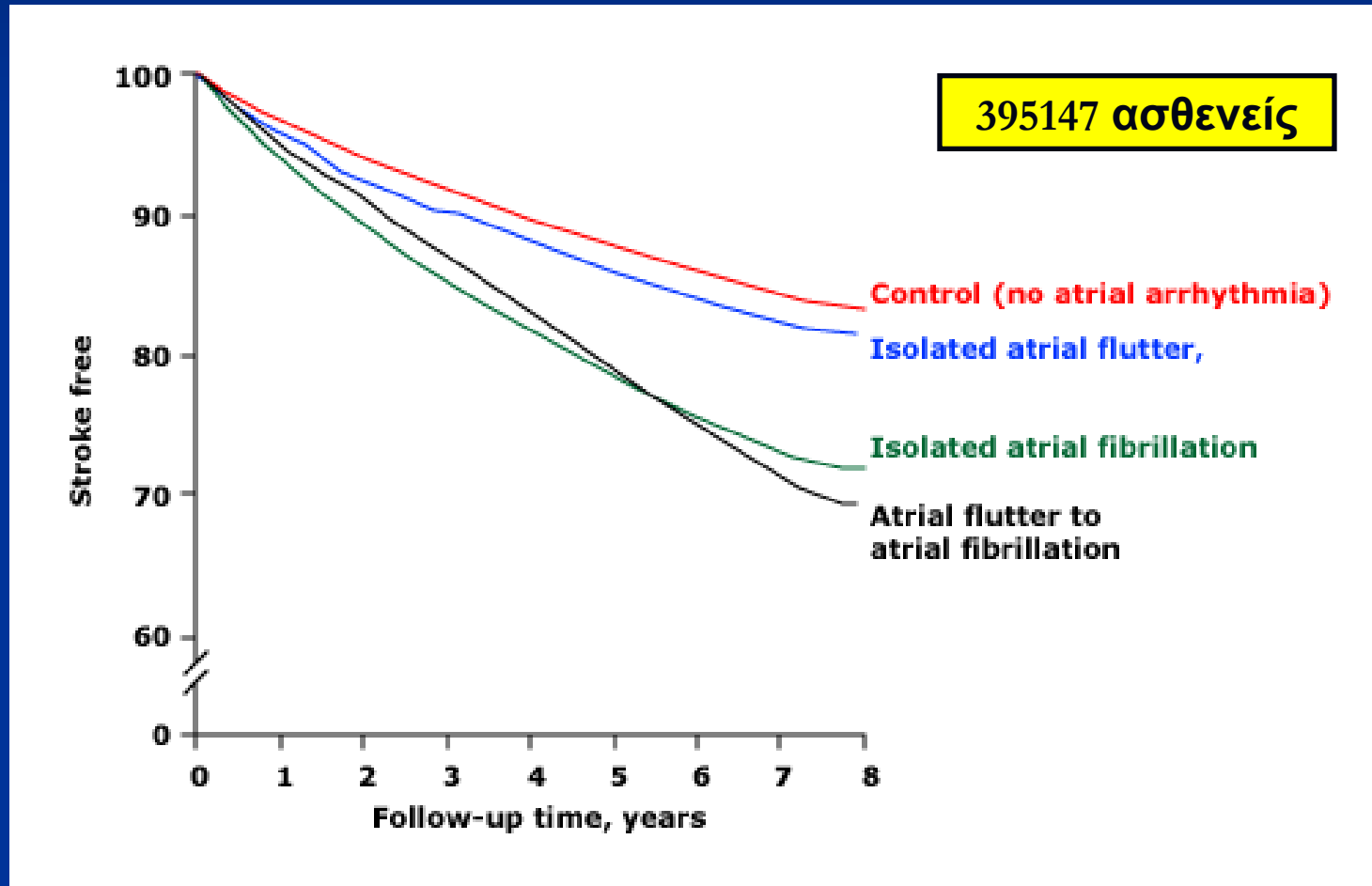


A 15% reduction in hospital admissions due to AF-related strokes in the UK would save an estimated £30 million/year³

ΚΛΑΣΣΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΣΤΗΝ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ



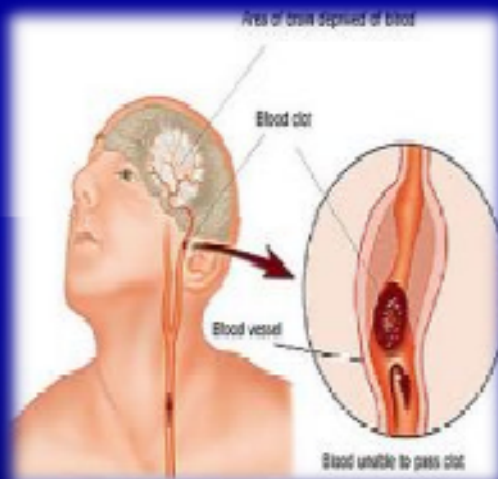
Stroke risk στον Κολπικό Πτερυγισμό



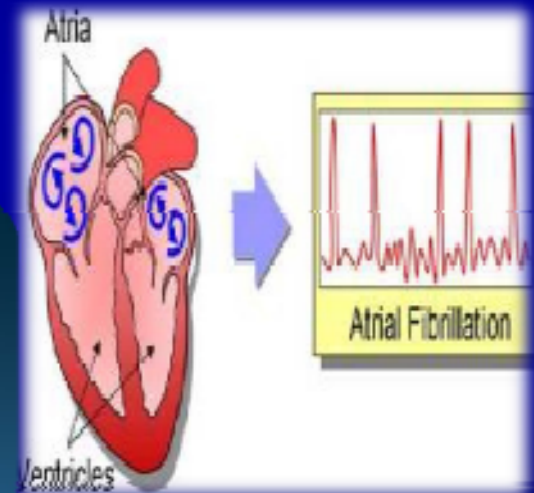
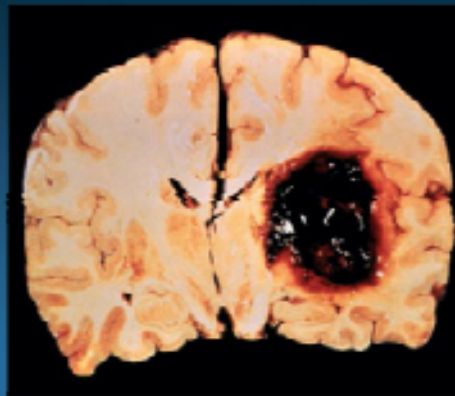
- Ο κίνδυνος εμβολιακού επεισοδίου σε ασθενείς με κολπικό πτερυγισμό μελετήθηκε αναδρομικά σε μεγάλο αριθμό ασθενών και ήταν ίδιος με αυτόν σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή
- Η Θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς με ΚΠ ακολουθεί τις ίδιες οδηγίες με αυτές της ΚΜ

Αντιπηκτική αγωγή

- ▶ Αντιπηκτικά στην κοιλιακή μαρμαρυγή: οφέλη / αιμορραγικός κίνδυνος



Intracerebral Hemorrhage



Risk Stratification

Stroke Prevention

Bleeding Risk

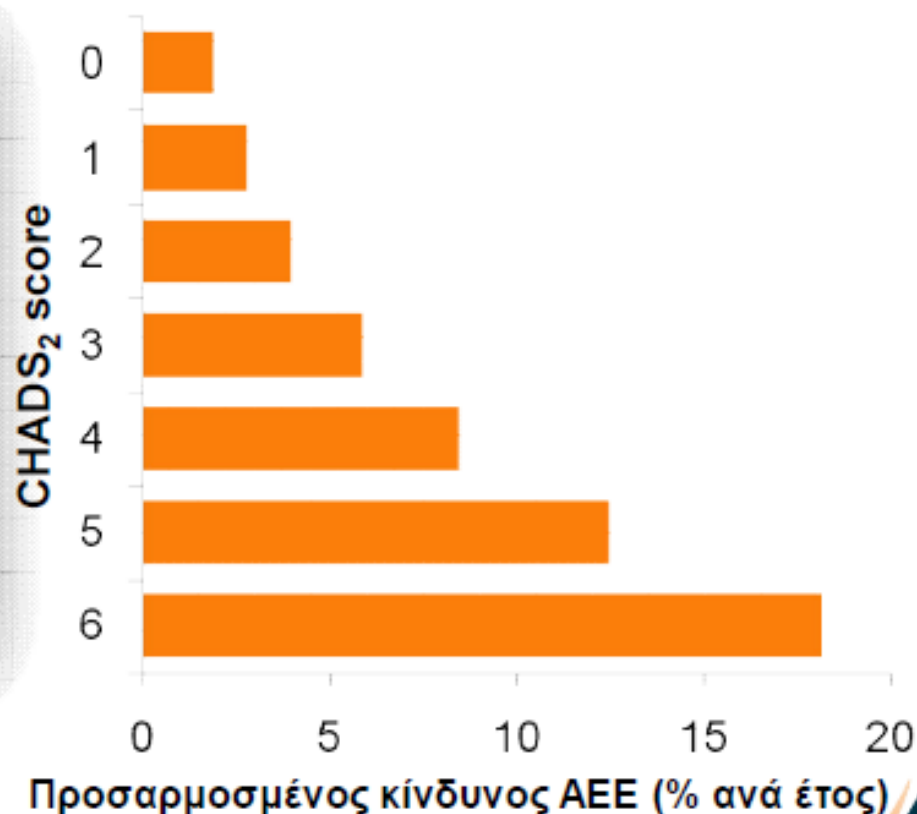
We recommend that all patients with AF or AFL (paroxysmal, persistent or permanent), should be stratified using a predictive index for stroke (e.g. CHADS₂) and for the risk of bleeding (e.g. HAS-BLED), and that most patients should receive antithrombotic therapy.

Strong
Recommendation
High Quality
Evidence

Υπολογισμός θρομβοεμβολικού κινδύνου: CHADS₂ score

► Κίνδυνος ΑΕΕ χωρίς αντιπηκτική αγωγή

Risk factor	Points
C = συμφορητική ανεπάρκεια	1
H = υπέρταση	1
A = ηλικία ≥ 75 ετών	1
D = σακχαρώδης διαβήτης	1
S = ιστορικό ΑΕΕ ή ΠΙΕ	2



NEO SCORE CHA₂DS₂-VASc



Risk factor	Score
Congestive heart failure/LV dysfunction	1
Hypertension	1
Age ≥ 75	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/thrombo-embolism	2
Vascular disease ^a	1
Age 65–74	1
Sex category (i.e. female sex)	1
Maximum score	9

Εκτίμηση κινδύνου αιμορραγίας

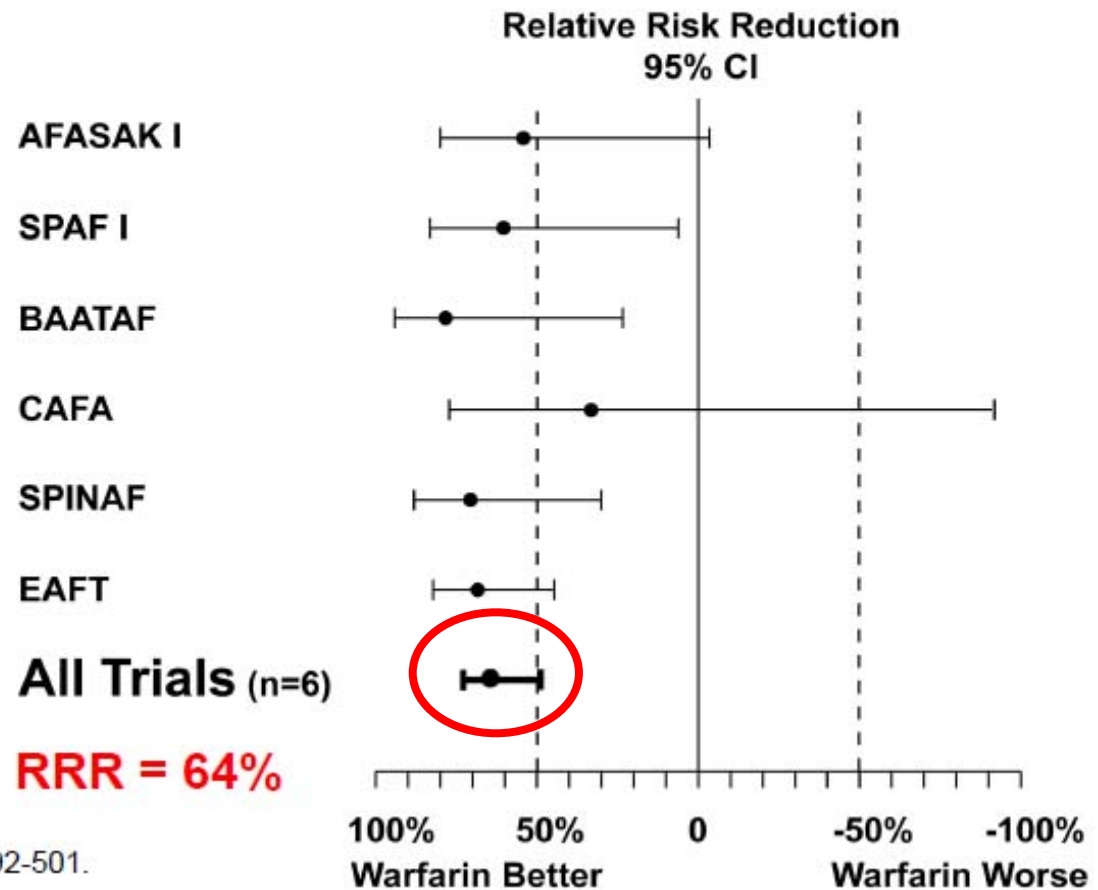
Bleeding Risk – HAS-BLED Score

Letter	Clinical characteristic ^a	Points awarded
H	Hypertension	1
A	Abnormal renal and liver function (1 point each)	1 or 2
S	Stroke	1
B	Bleeding	1
L	Labile INRs	1
E	Elderly (e.g. age >65 years)	1
D	Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2
		Maximum 9 points

Risk of Major Bleed: Score 0 = 1%/yr, Score 5 = 12.5%/yr

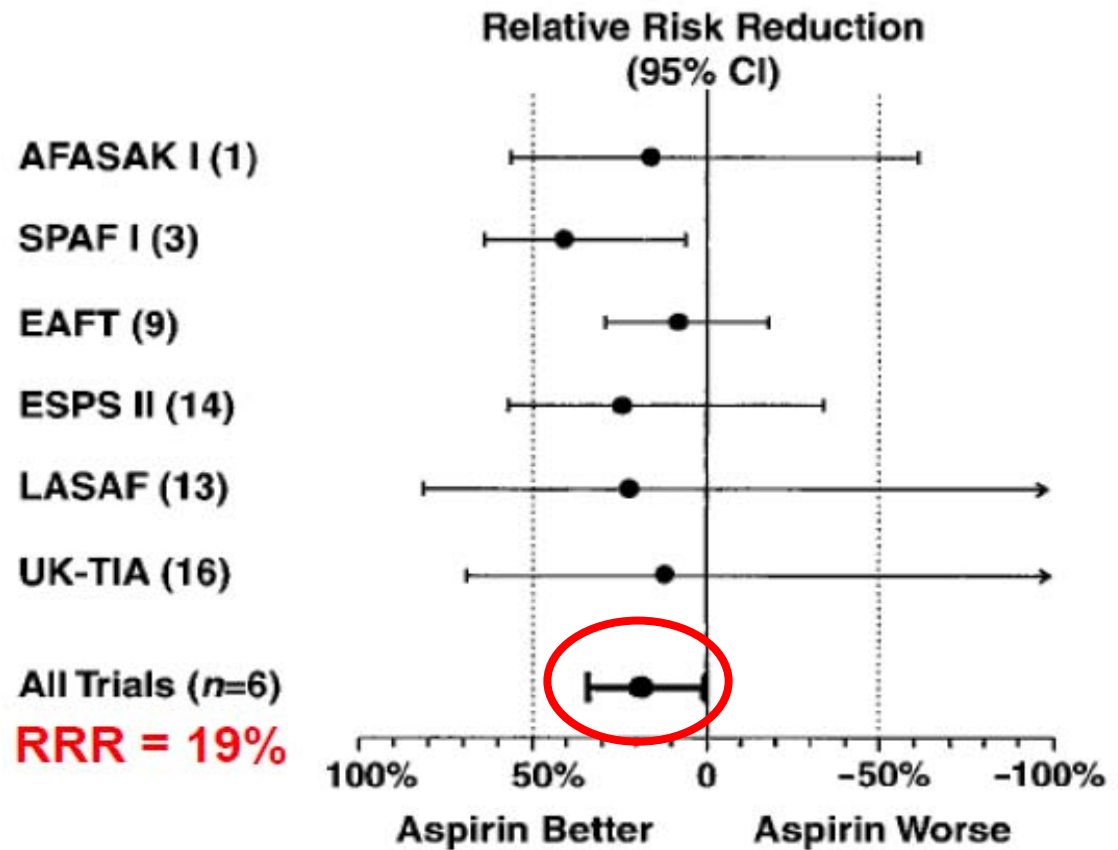
Αντιπηκτικά p.os.

Adjusted-dose Warfarin Compared with Placebo/Control

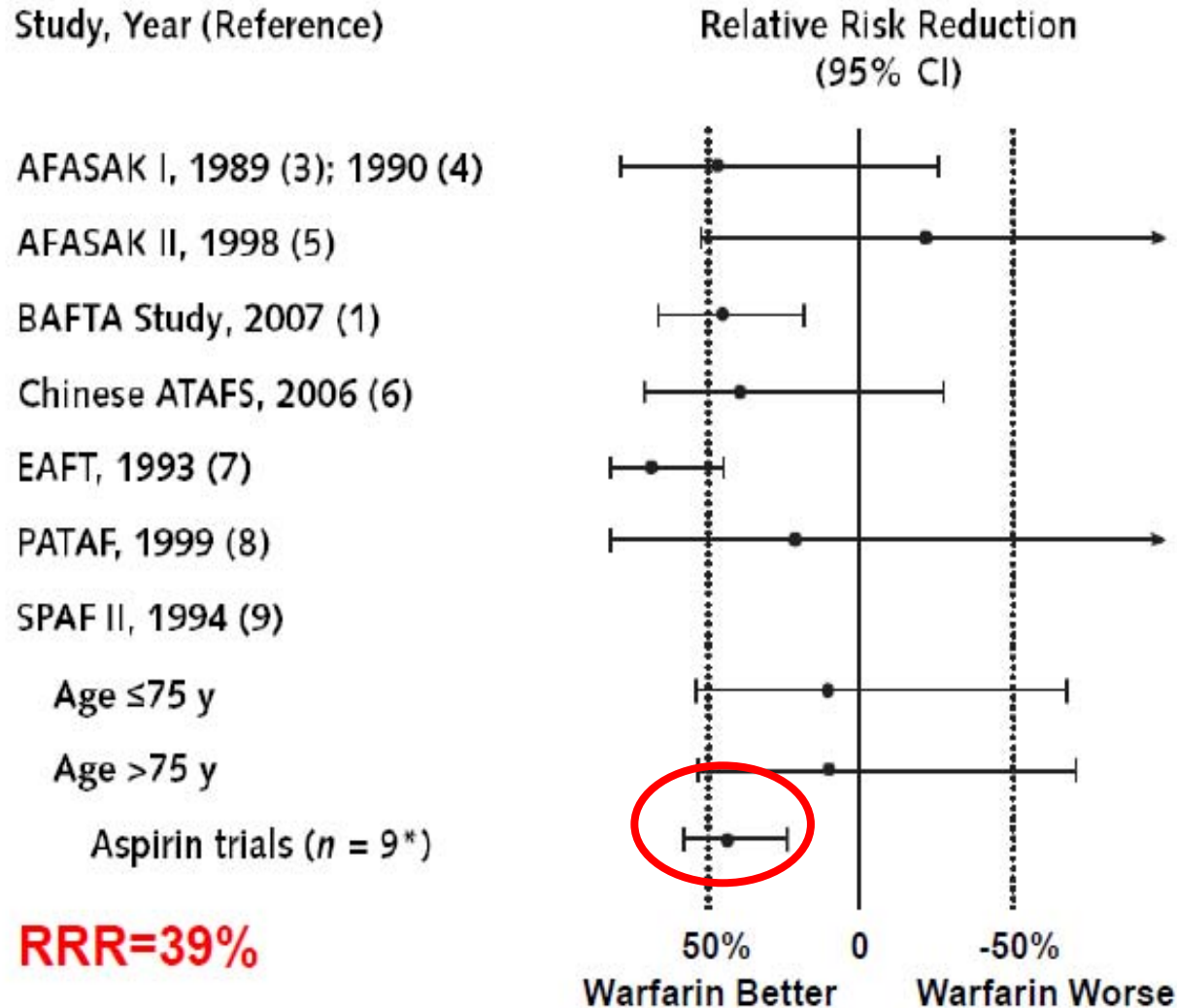


Αντιαιμοπεταλιακά

Aspirin Compared with Placebo

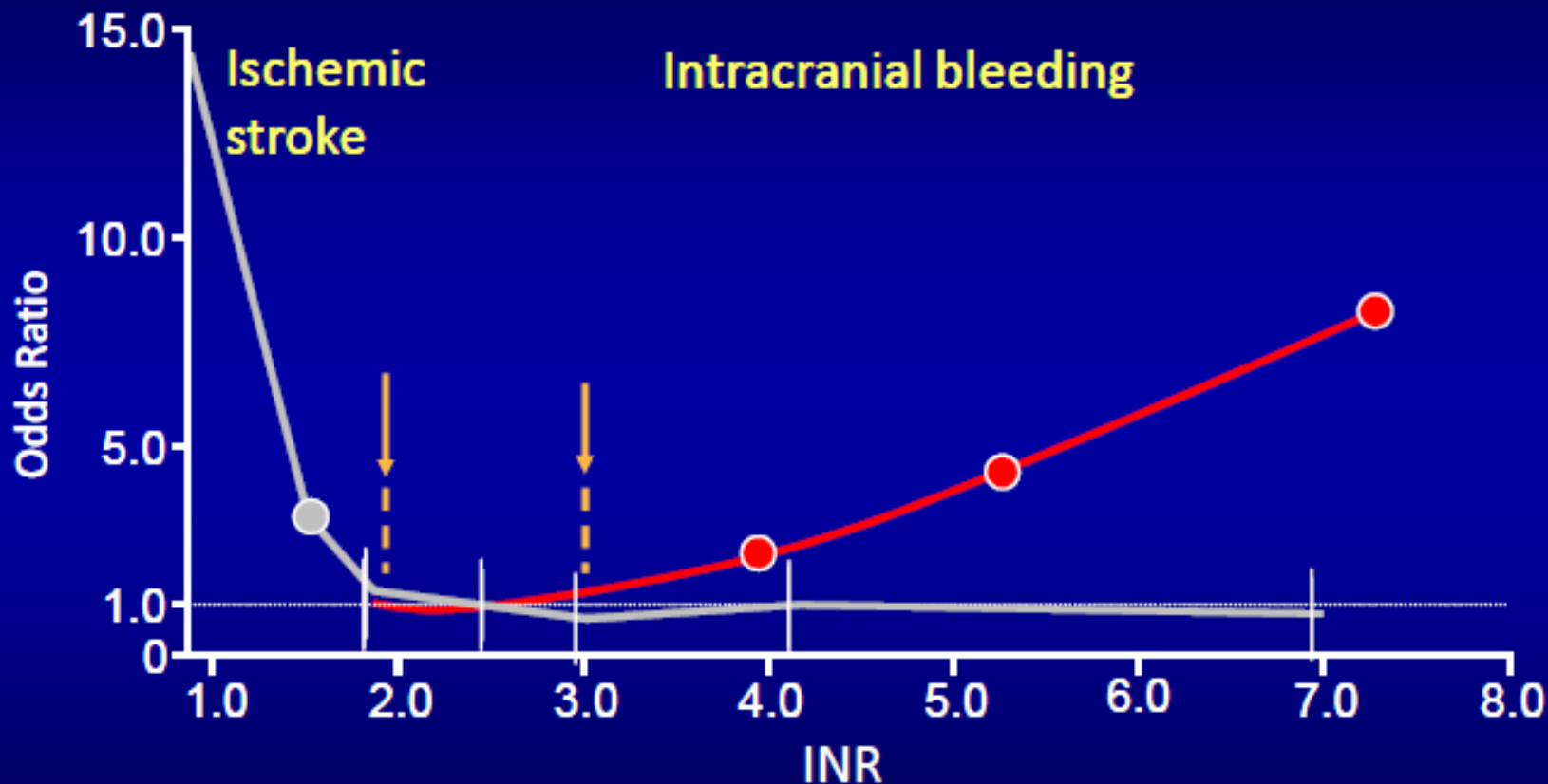


RCTs Warfarin vs ASA



RRR=39%

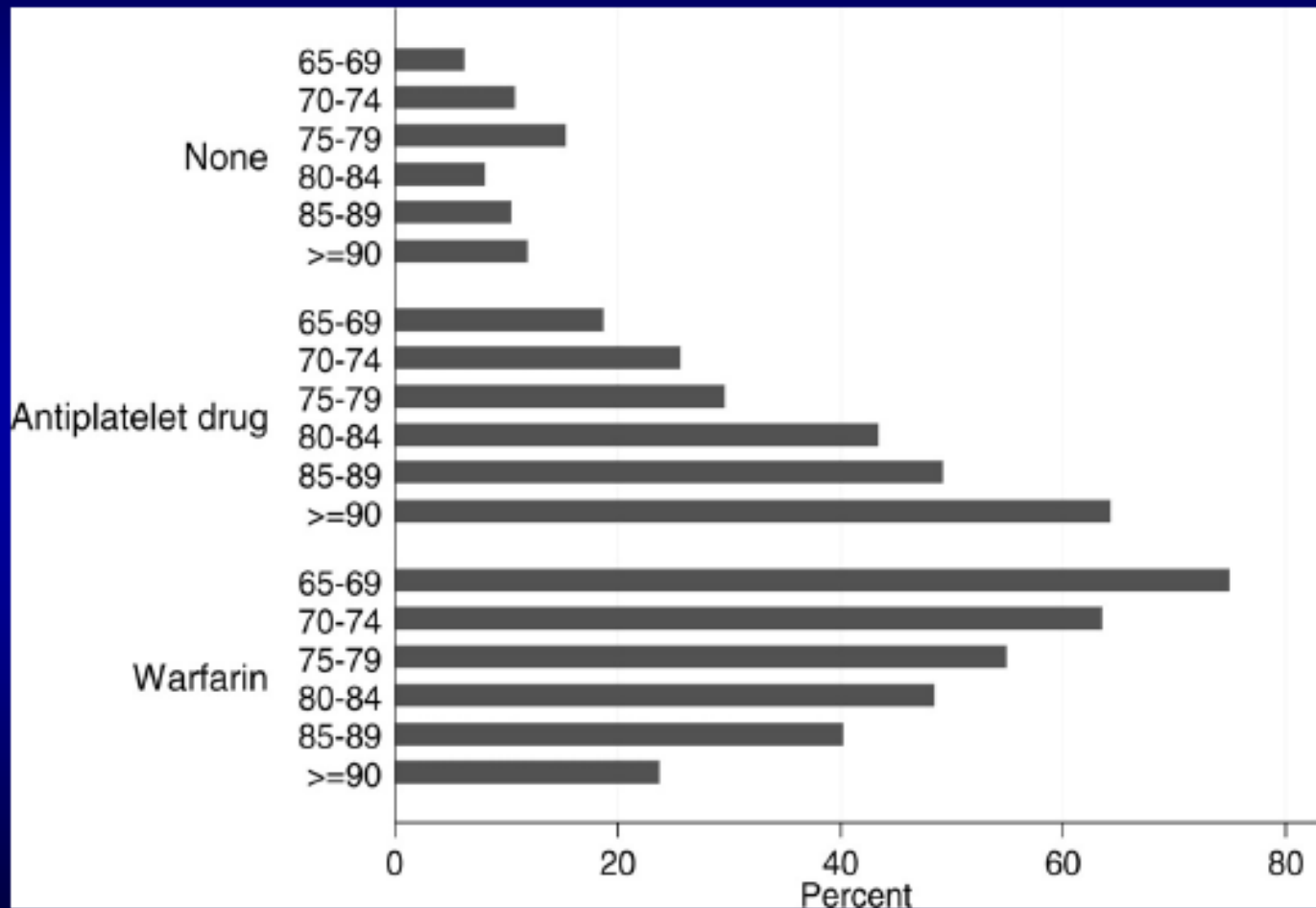
Αντιπηκτικά p.os. vs placebo



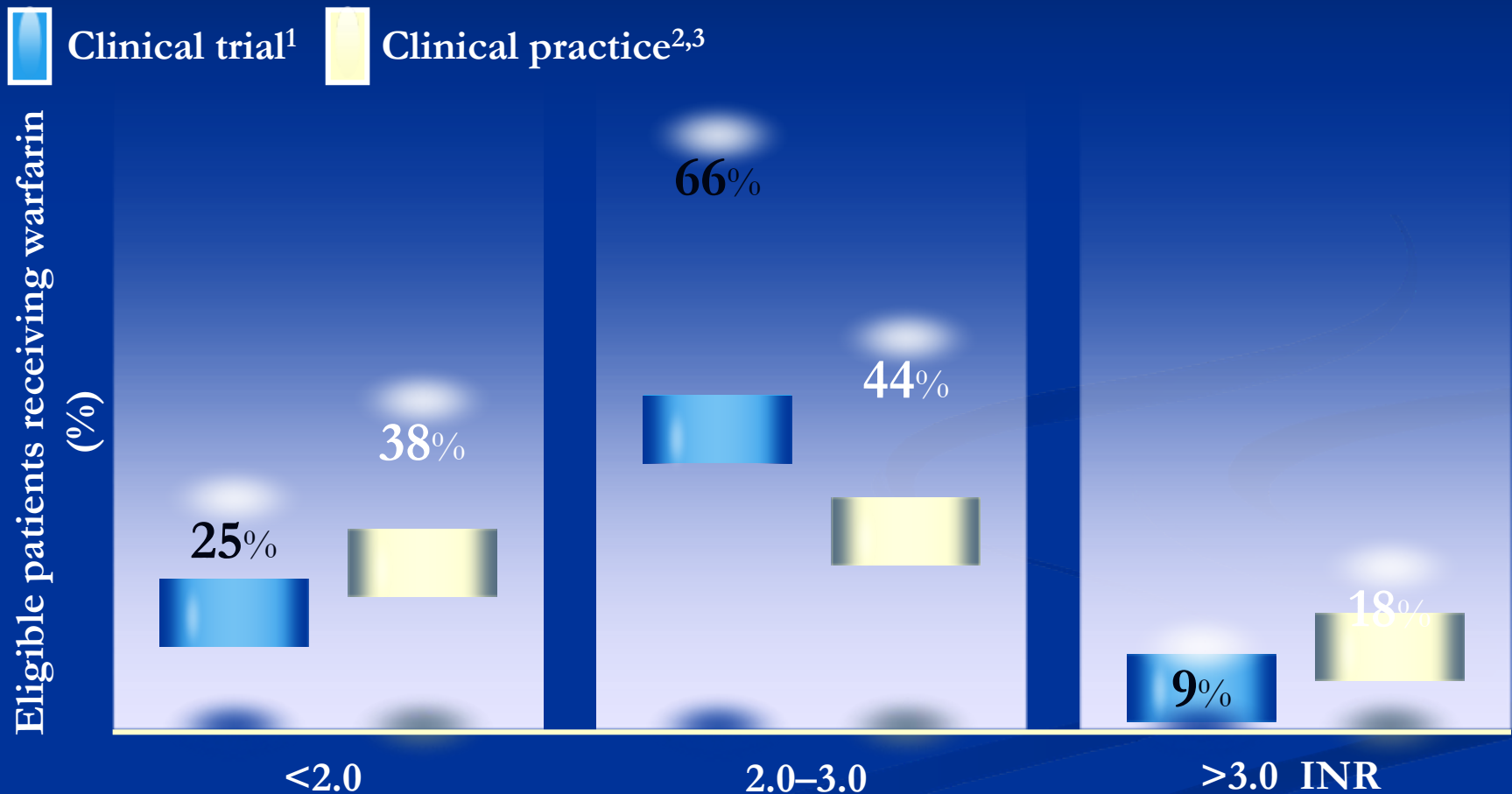
Target INR: 2.0-3.0 regardless of the patient's age

Kohorte (73 Ptn): EM Hylek. N Engl J Med 1996;335:540-546
Meta-Analyse (21 Studien, 6248 Ptn): MW Reynolds. Chest
2004;126:1938-1945

Στην κλινική πράξη όμως



INR control: Clinical trials vs. clinical practice (TTR)



INR = international normalized ratio ; TTR = time in therapeutic range (INR 2.0-3.0).

1. Kalra L, et al. *Br Med J* 2000;320:1236-1239; *Pooled data: up to 83-71% in individualized trials.

2. Samsa GP, et al. *Arch Int Med* 2000; 160:967-973. 3. Matchar DB, et al. *Am J Med* 2002; 113:42-51.

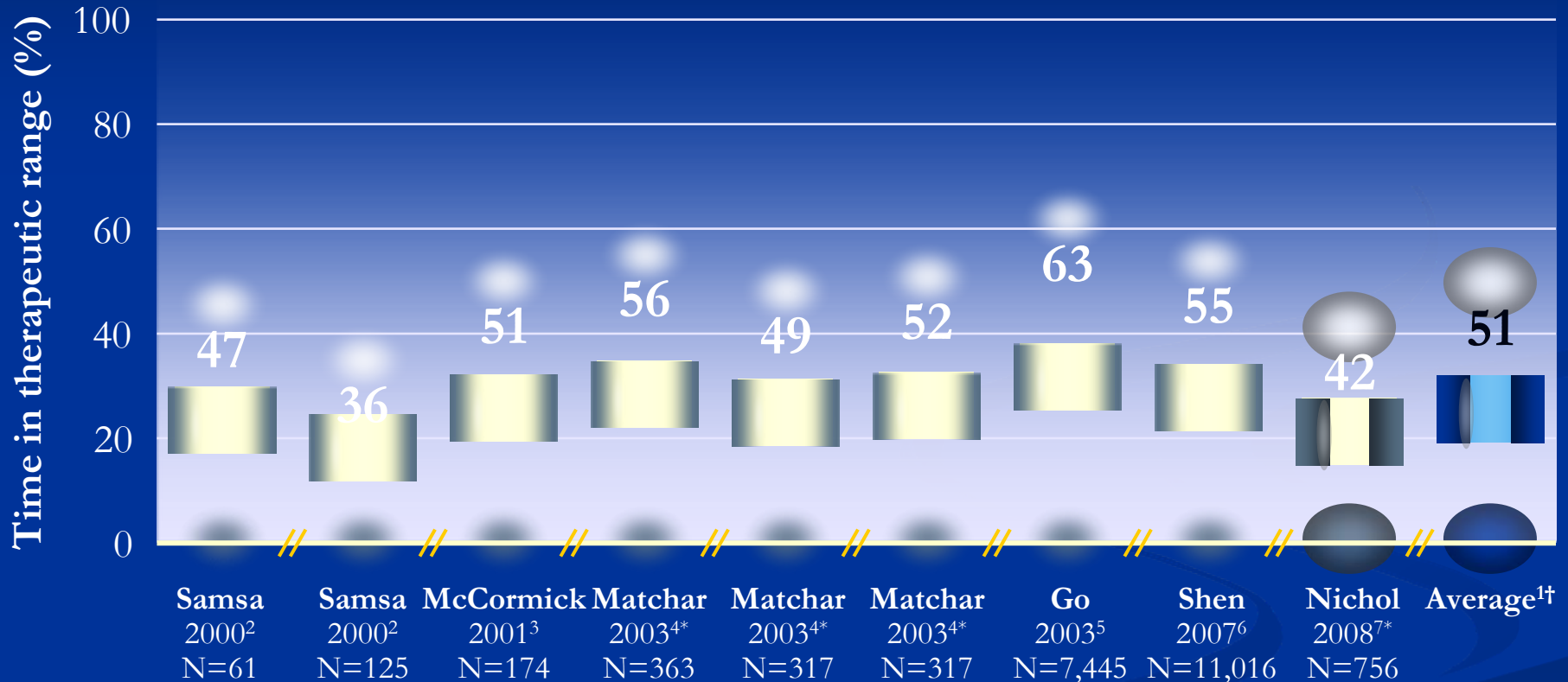
Μείζονα Αιμορραγικά επεισόδια

Randomized trials	INR Target	ICH	Major	Age
AFI	1.5-4.5	0.3	1.0	69
SPAF II	2.0-4.5	0.9	1.4	70
AFFIRM	2.0-3.0	----	2.0	7.0
Observational studies	INR Target	ICH	Major	Age
Van der Meer et al. (1993)	2.8-4.8	0.6	2.0	66
Palareti et al. (1996)	2.0-4.5	0.5	0.9	62
Go et al.	2.0-3.0	0.5	1.0	71

Κουμαρινικά Αντιπηκτικά

- Στον γενικό πληθυσμό, η αντιπηκτική αγωγή με κουμαρινικά ελαττώνει τον κίνδυνο **εγκεφαλικού επεισοδίου** κατά 65%, δηλαδή 1-2% ετησίως
- Ελαττώνεται η **θνητότητα** και η **νοσηρότητα**
- Αυξάνεται ο κίνδυνος **μείζονος αιμορραγίας** κατά 50%, δηλαδή 1,3-1,5% ετησίως

Time-in-therapeutic-range with warfarin use in clinical practice



* Linear interpolation method not used.

† Overall effect = 0.55.

1. Baker WL, et al. *J Manag Care Pharm* 2009;15:244-252. 2. Samsa GP, et al. *Arch Intern Med* 2000;160:967-973.

3. McCormick D, et al. *Arch Intern Med* 2001;161:2458-2463. 4. Matchar DB. *Card Electrophysiol Rev* 2003;7:379-381.

5. Go AS, et al. *JAMA* 2003;290:2685-2692. 6. Shen AY, et al. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:309-315. 7. Nichol MB, et al. *Ann Pharmacother* 2008;42:62-70.

Limitations of VKA therapy

Απροσδόκητη απάντηση

Αλληλεπιδράσεις τροφών

επινό θεραπευτικό παράθυρο

(INR range 2.0–3.0)

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων

Αργή έναρξη δράσης

μεταβολισμού

Αντίσταση

Συχνοί έλεγχοι



Συχνές αλλαγές

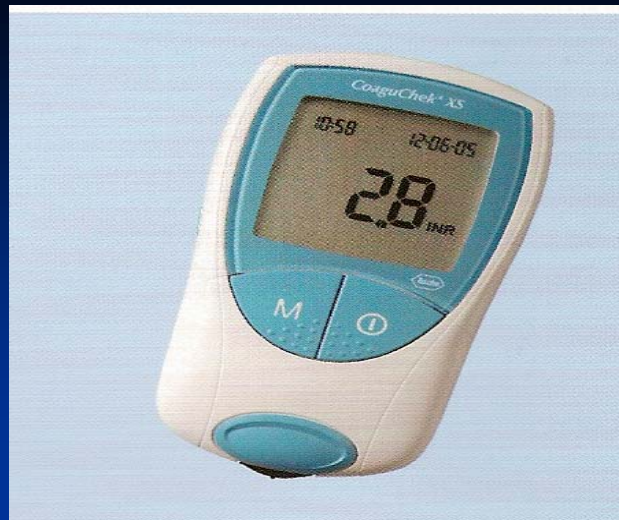
στη δοσολογία

ΠΡΩΤΟΤΥΠΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

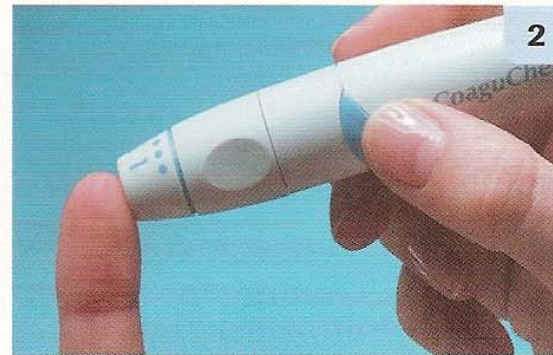
Μακροχρόνια παρακολούθηση ασθενών εξαιτίας λήψης αντιπηκτικών από το στόμα

Ι.Α. Βογιατζής, Ε. Καμπίση, Θ. Καραμήτσος, *Μ. Καχοιμανίδου, Ι.Μ. Βογιατζής
Καρδιολογικό Τμήμα, *Αιματολογικό Εργαστήριο, Γ.Ν. Νοσοκομείο Βέροιας

Αρκετοί ασθενείς μπορούν με επιτυχία να αυτορυθμίσουν τη δόση του αντιπηκτικού (όπως οι διαβητικοί τη δόση της ινσουλίνης) και να επιτύχουν ίδιο, αν όχι καλύτερο, θεραπευτικό αποτέλεσμα με μικρότερο οικονομικό κόστος. Είναι μία πολλά υποσχόμενη μορφή αντιμετώπισης των ασθενών αυτών. Χρειάζονται όμως μεγαλύτερες, προοπτικές και τυχαιοποιημένες μελέτες για να πιστοποιηθεί το ωφέλιμο της εφαρμογής της.



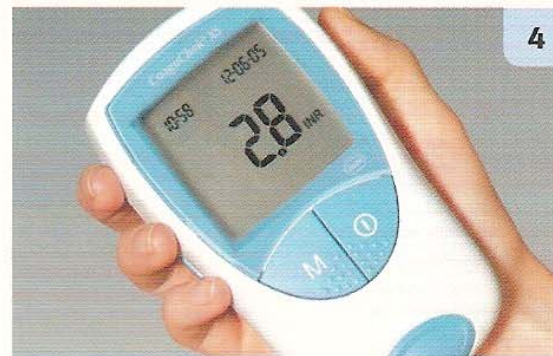
1 Τοποθετήστε την ταινία μέτρησης στην υποδοχή



2 Τρυπήστε το δάκτυλό σας



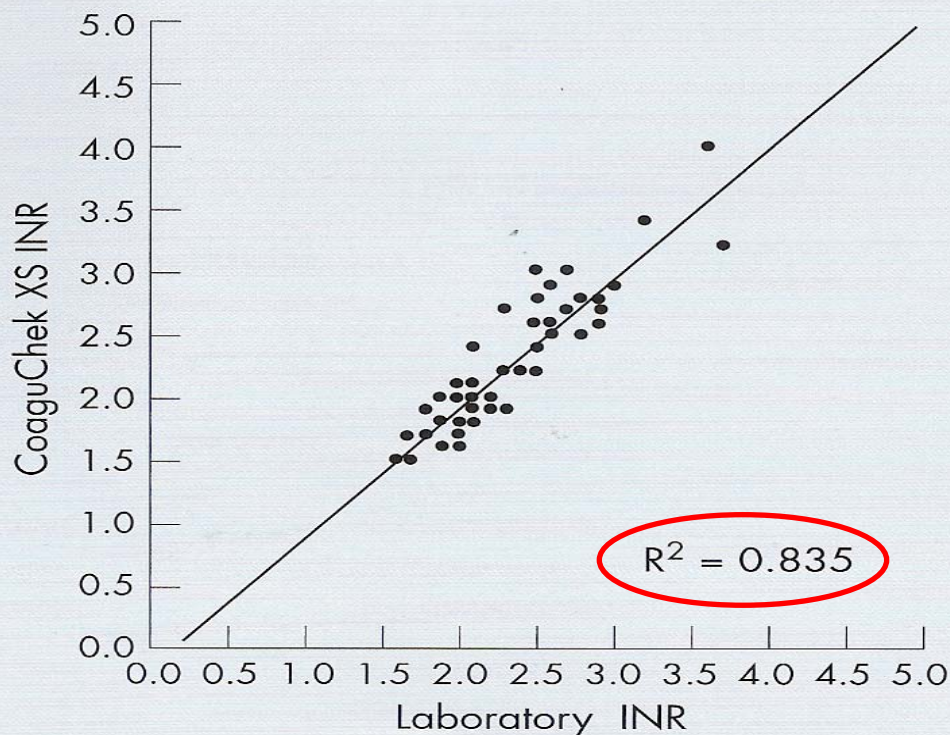
3 Τοποθετήστε μια σταγόνα αίματος στην ταινία μέτρησης



4 Μετά από 1 λεπτό διαβάστε τα αποτελέσματα στην οθόνη του μετρητή

Validation of the international normalized ratio (INR) in a new point-of-care system designed for home monitoring of oral anticoagulation therapy

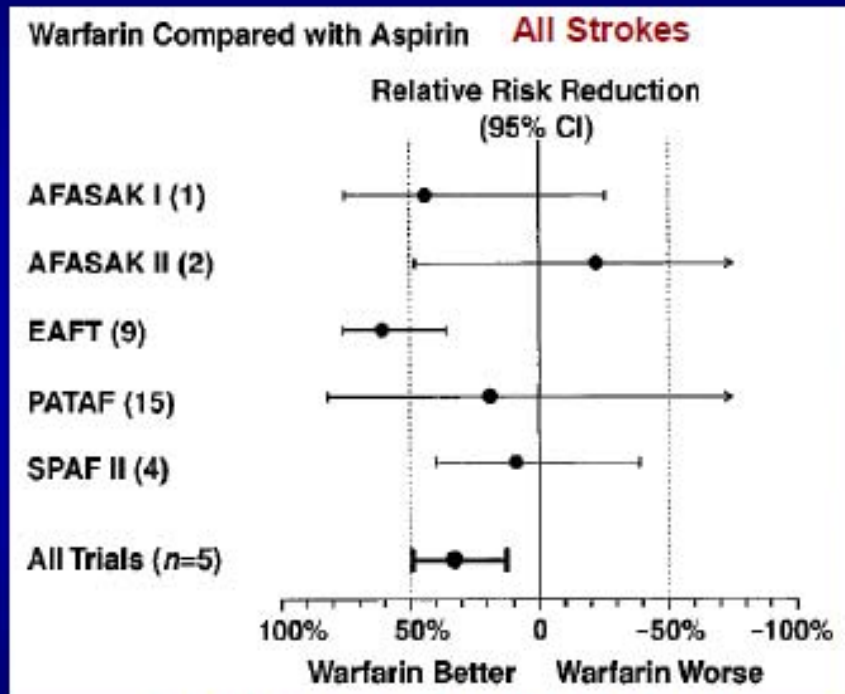
W. PLESCH*, A. M. H. P. VAN DEN BESSELAAR†



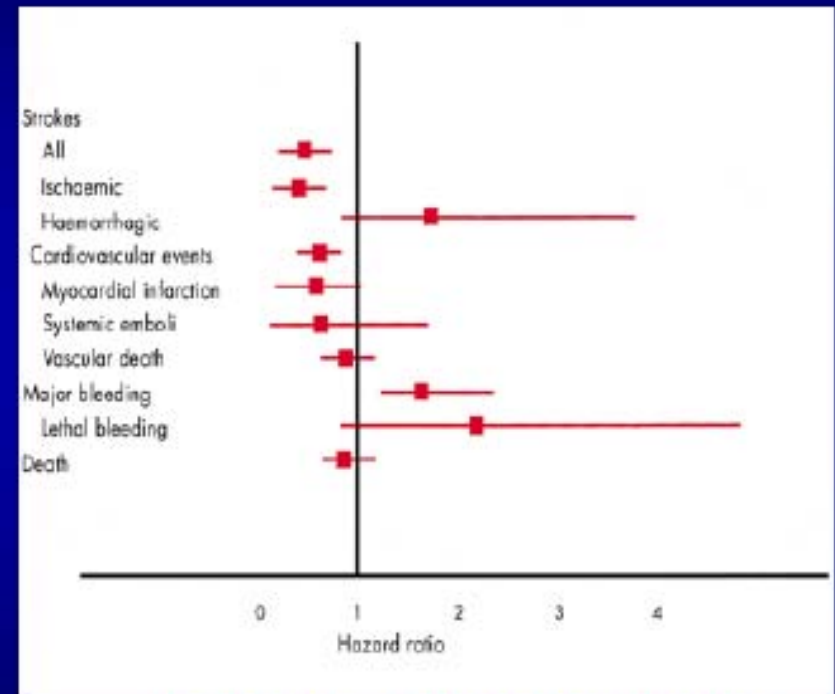
Αντιπηκτική – Αντ αιμοπεταλιακή αγωγή

- Αντιπηκτικά στην κοιλιακή μαρμαρυγή:
Αποδεδειγμένα οφέλη – ελεγχόμενος αιμορραγικός κίνδυνος
- Αποτελούν τα αντ αιμοπεταλιακά φάρμακα εναλλακτική λύση;

Κουμαρινικά vs Ασπιρίνη



RG Hart. Ann Intern Med 1999;131:492-501



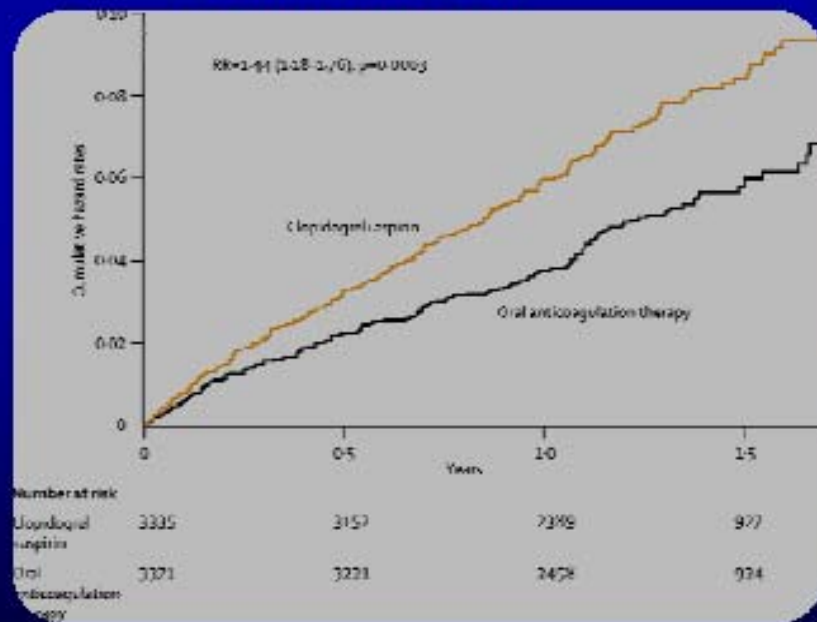
C van Walraven. JAMA 2002;288:2441-2448

- Administering VKA to 1000 patients with AF for one year may prevent –compared to aspirin- 23 ischemic strokes at the cost of 9 major bleeding episodes.

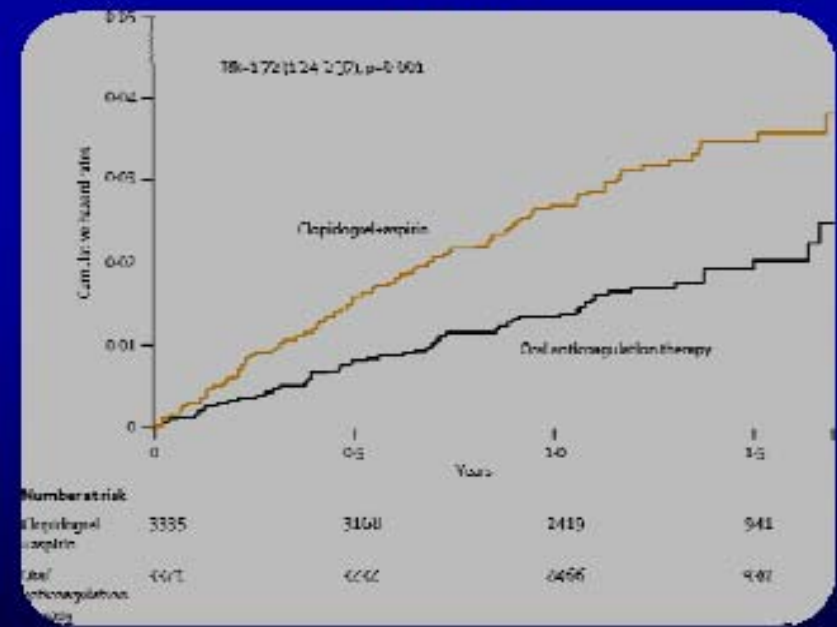
Ασπιρίνη κ' κλοπιδογρέλη vs κουμαρινικά

ACTIVE W study terminated prematurely due to **inferiority** of the ASA+Clopidogrel combination vs. VKA

Primary EP (ITT)

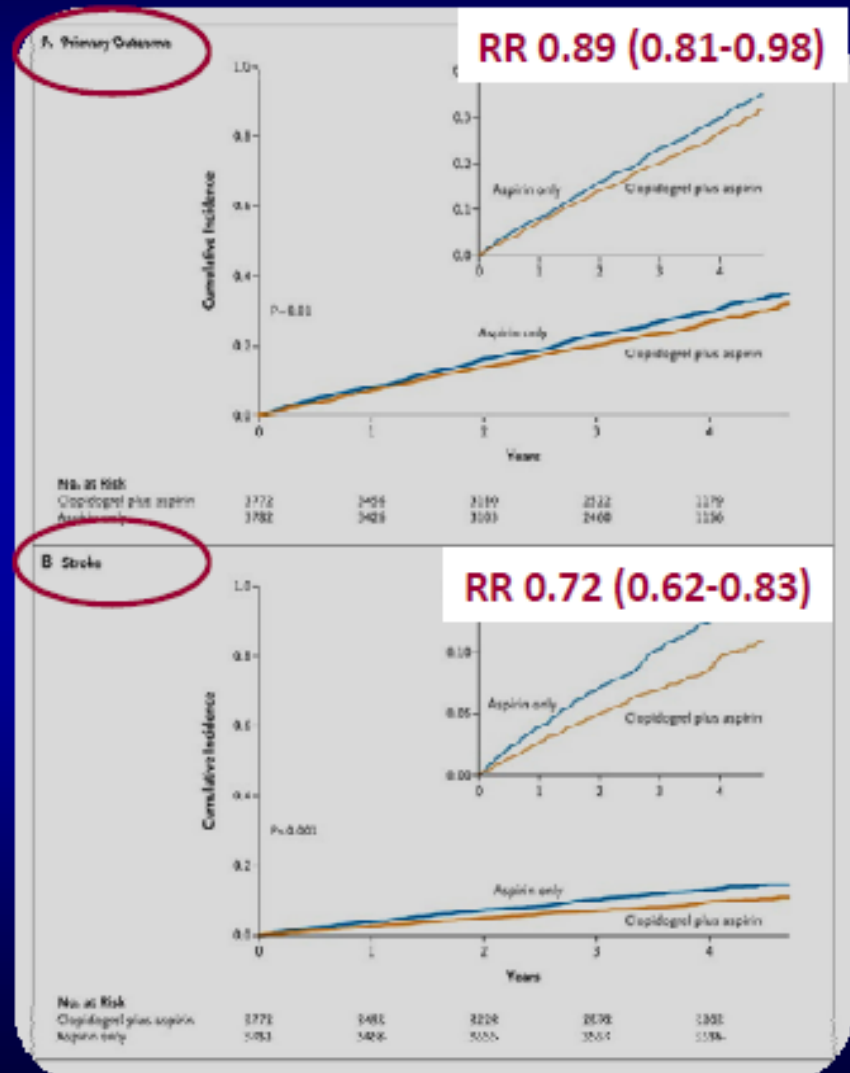


Stroke



Ασπιρίνη κ' κλοπιδογρέλη

- **ACTIVE A: patients in whom VKA therapy was “unsuitable”**
 - Physician’s judgement: 50%
 - Patient’s preference: 26%
- CHADS₂: 1-2
- Rx: ASA alone vs. ASA + clopidogrel
- Median FU: 3.6 yrs
- Primary EP: stroke, MI, arterial embolism, CV death



ΠΡΟΣΟΧΗ !!!!!

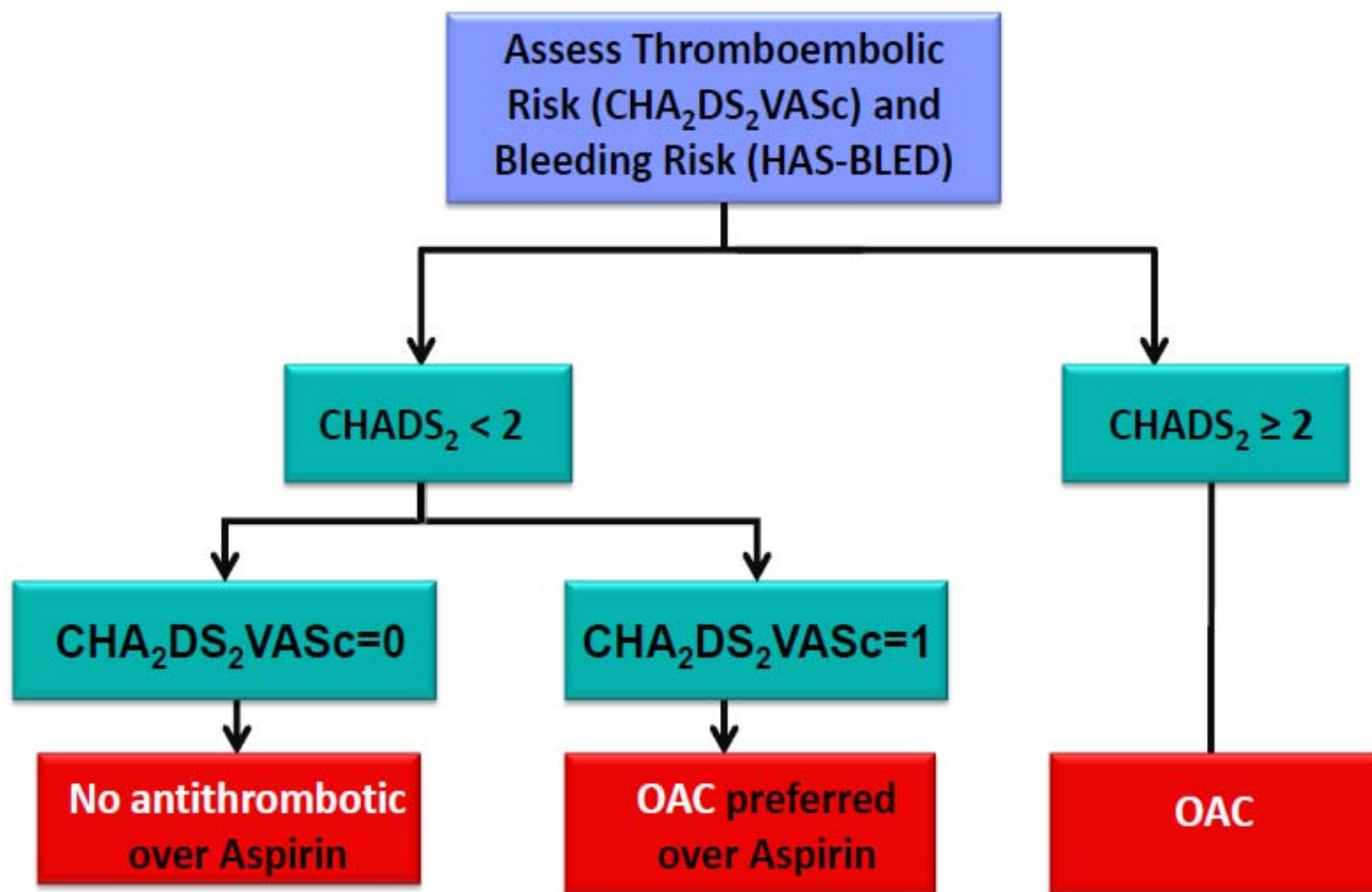
Table 2. Relative Risks of Primary and Secondary Outcomes, According to Treatment Group.^a

Outcome	Clopidogrel plus Aspirin (N=3772)		Aspirin (N=3782)		Relative Risk (95% CI)	P Value
	no. of events	%/yr	no. of events	%/yr		
Primary outcome	832	6.8	924	7.6	0.89 (0.81–0.98)	0.01
Stroke						
Any	296	2.4	408	3.3	0.72 (0.62–0.83)	<0.001
Ischemic	235	1.9	343	2.8	0.68 (0.57–0.80)	
Hemorrhagic	30	0.2	22	0.2	1.37 (0.79–2.37)	
Of uncertain type	41	0.3	51	0.4	0.81 (0.54–1.22)	
Fatal	70	0.5	93	0.7	0.75 (0.55–1.03)	

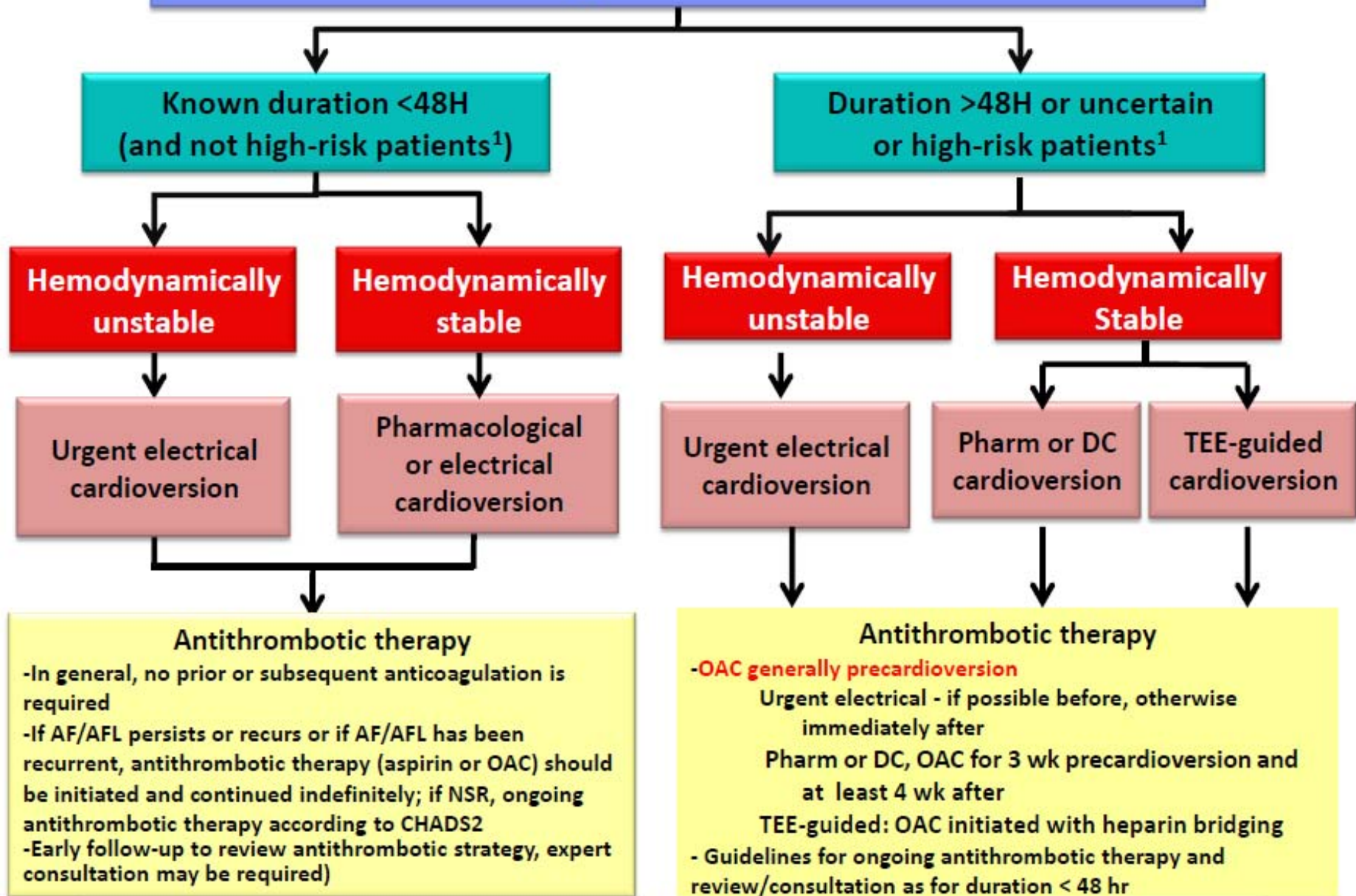
Table 3. Relative Risks of Hemorrhage, According to Treatment Group.

Bleeding	Clopidogrel plus Aspirin		Aspirin		Relative Risk (95% CI)	P Value
	no. of events	%/yr	no. of events	%/yr		
Major bleeding	251	2.0	162	1.3	1.57 (1.29–1.92)	<0.001
Severe	190	1.5	122	1.0	1.57 (1.25–1.98)	<0.001
Fatal	42	0.3	27	0.2	1.56 (0.96–2.53)	0.07
Minor bleeding	408	3.5	175	1.4	2.42 (2.03–2.89)	<0.001
Any bleeding	1014	9.7	651	5.7	1.68 (1.52–1.85)	<0.001

Overview of Thromboembolic Management (ESC)



Antithrombotic Strategies for Cardioversion of AF/AFL

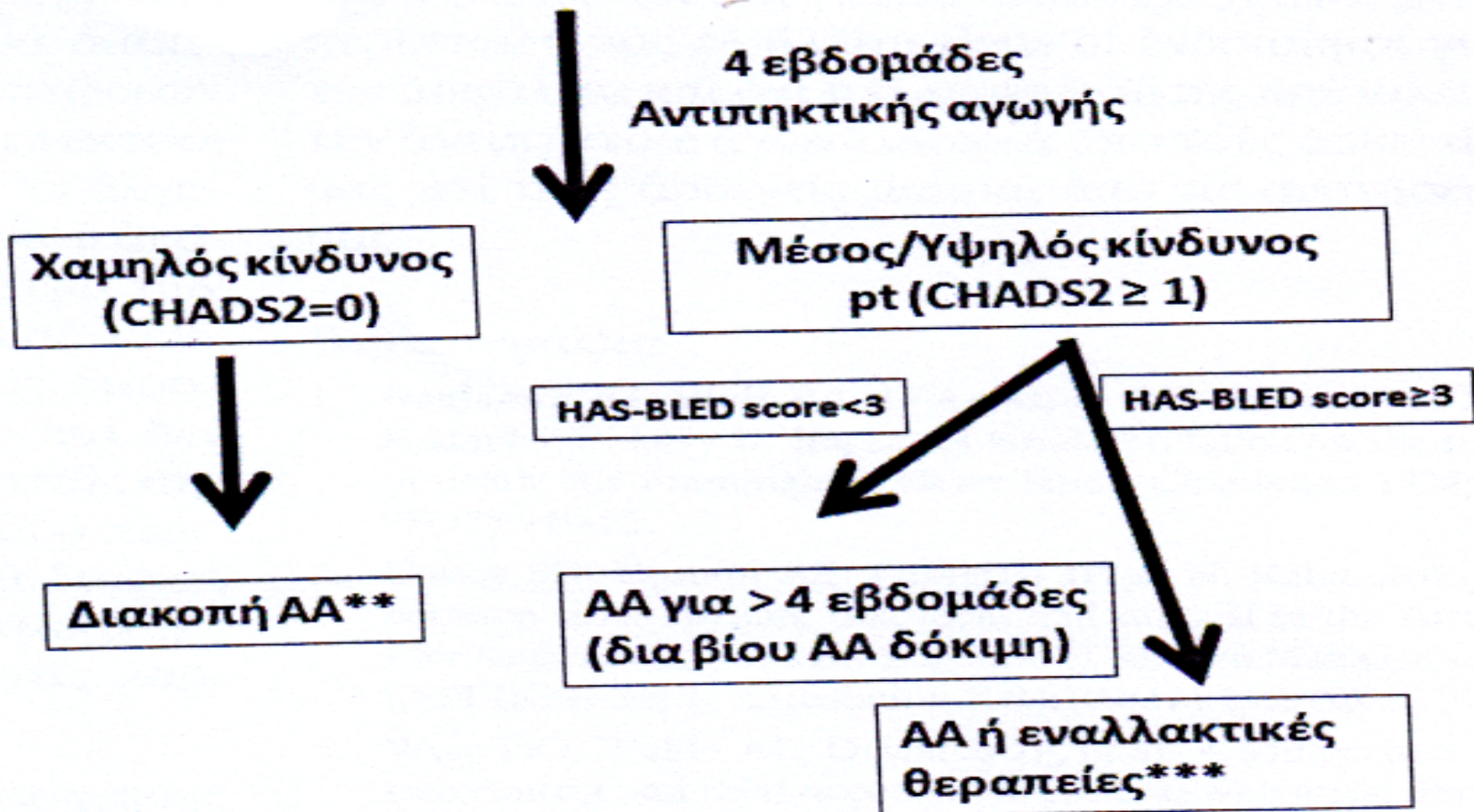


¹Patients at particularly high risk of stroke (e.g. mechanical valve INR<2.5, rheumatic heart disease, recent stroke/TIA)

²Heparin must be initiated and continued until a therapeutic level of oral anticoagulation has been established

Πότε σταματάμε την αντιθρομβωτική αγωγή

Αλγόριθμος Αντιπηκτικής Αγωγής μετά από ανάταξη Κολπικής Μαρμαρυγής*



Echocardiography in AF: information for clinical decisions

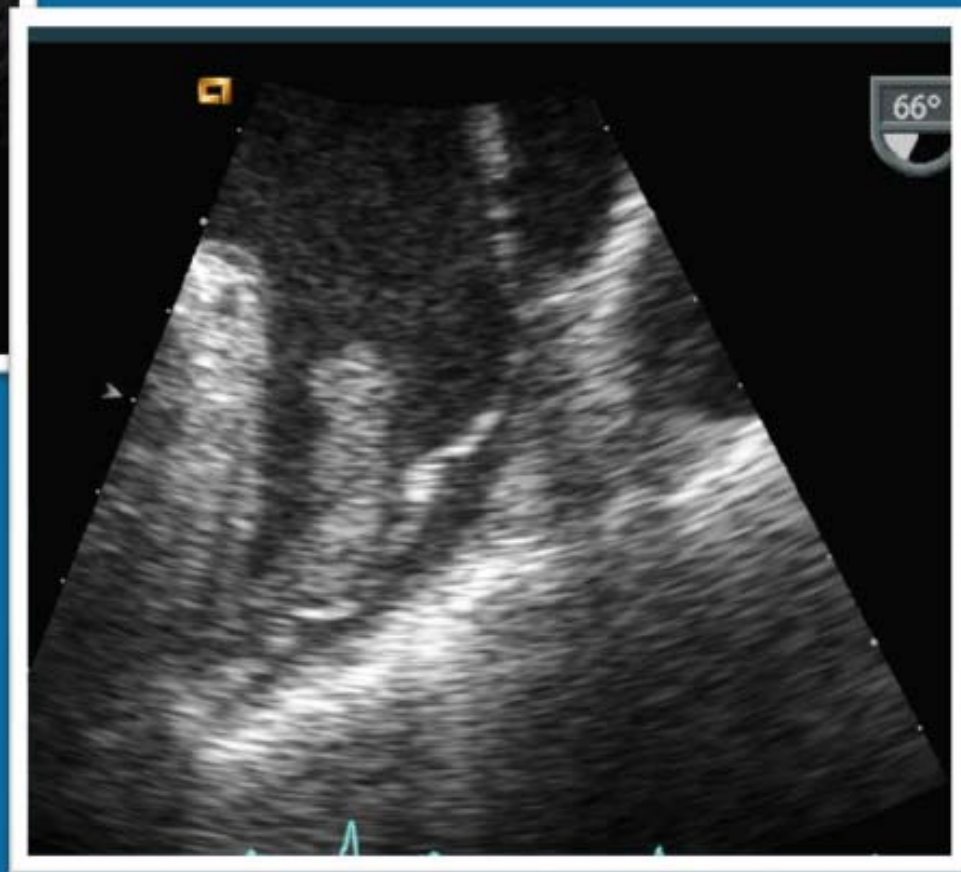
EAE recommendations, EJE '10

- Thrombi
- Spontaneous echocontrast
- LA appendage velocities
- **LV function and thrombi**
- Patent foramen ovale
- **Complex aortic plaques**

Atrio auricular
function

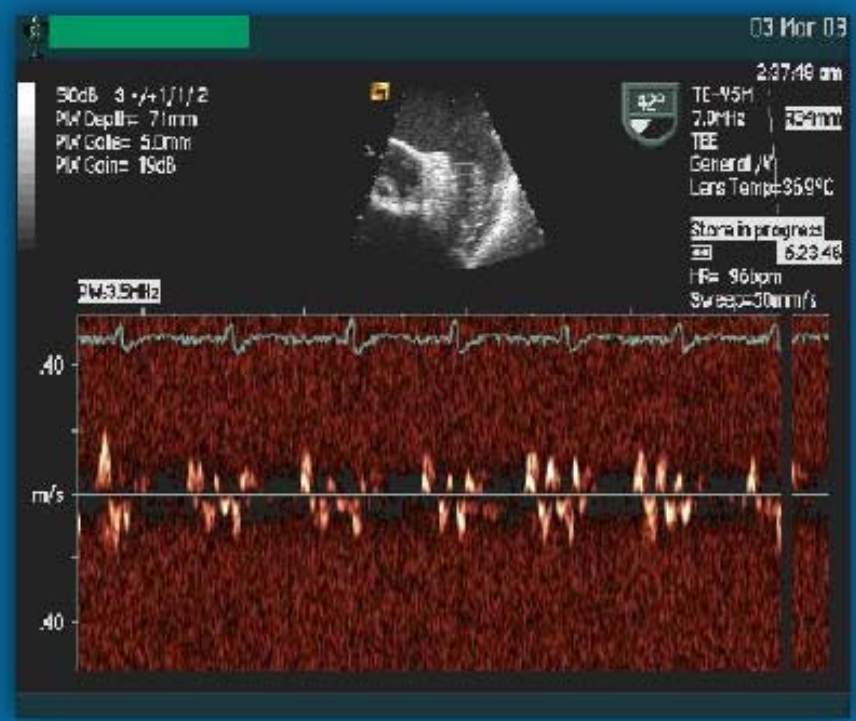
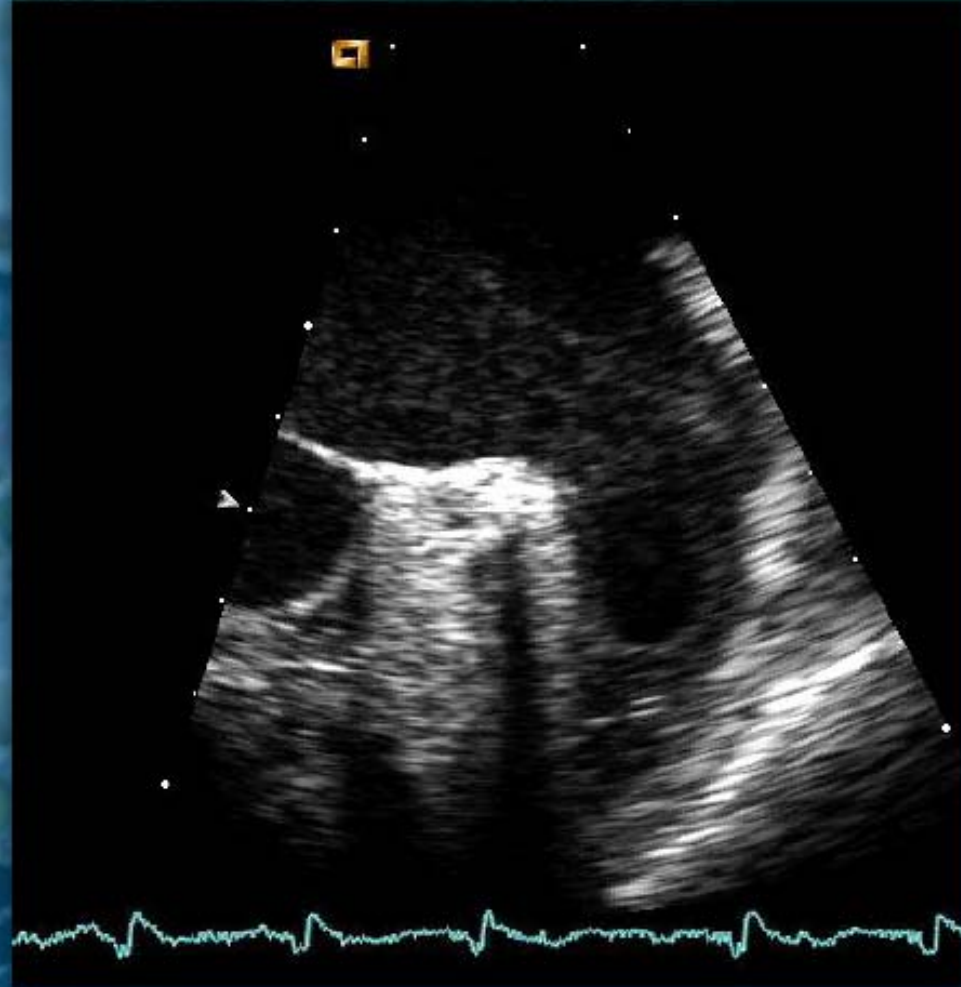
Only with TOE





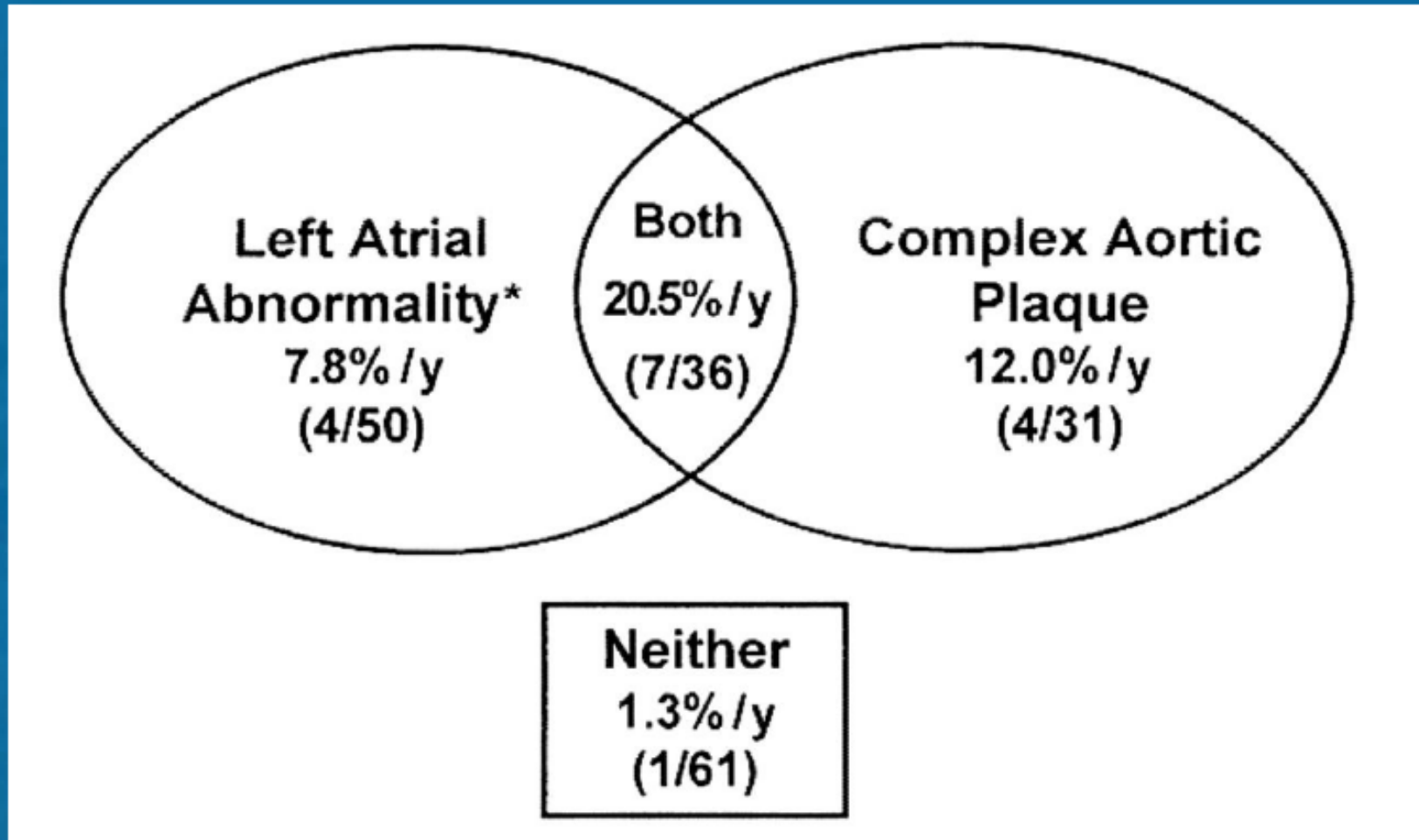
Left atrial appendage dysfunction

CARDIOLOGIA 1 OSPEDALIERA POLICLINICO BARI



TEE correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular AF

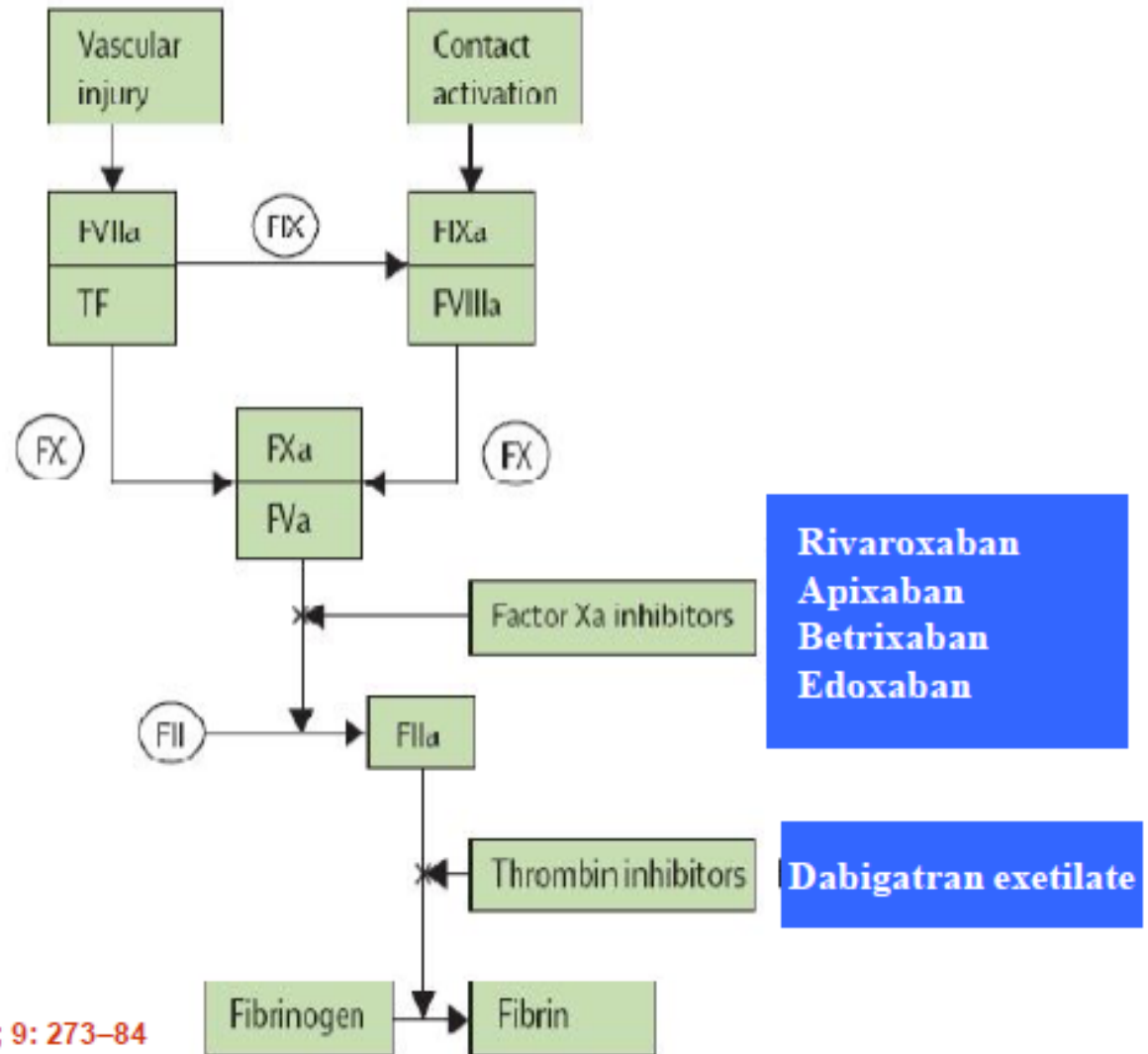
The SPAF3 Investigators Committee on Echo Ann Intern Med 1998



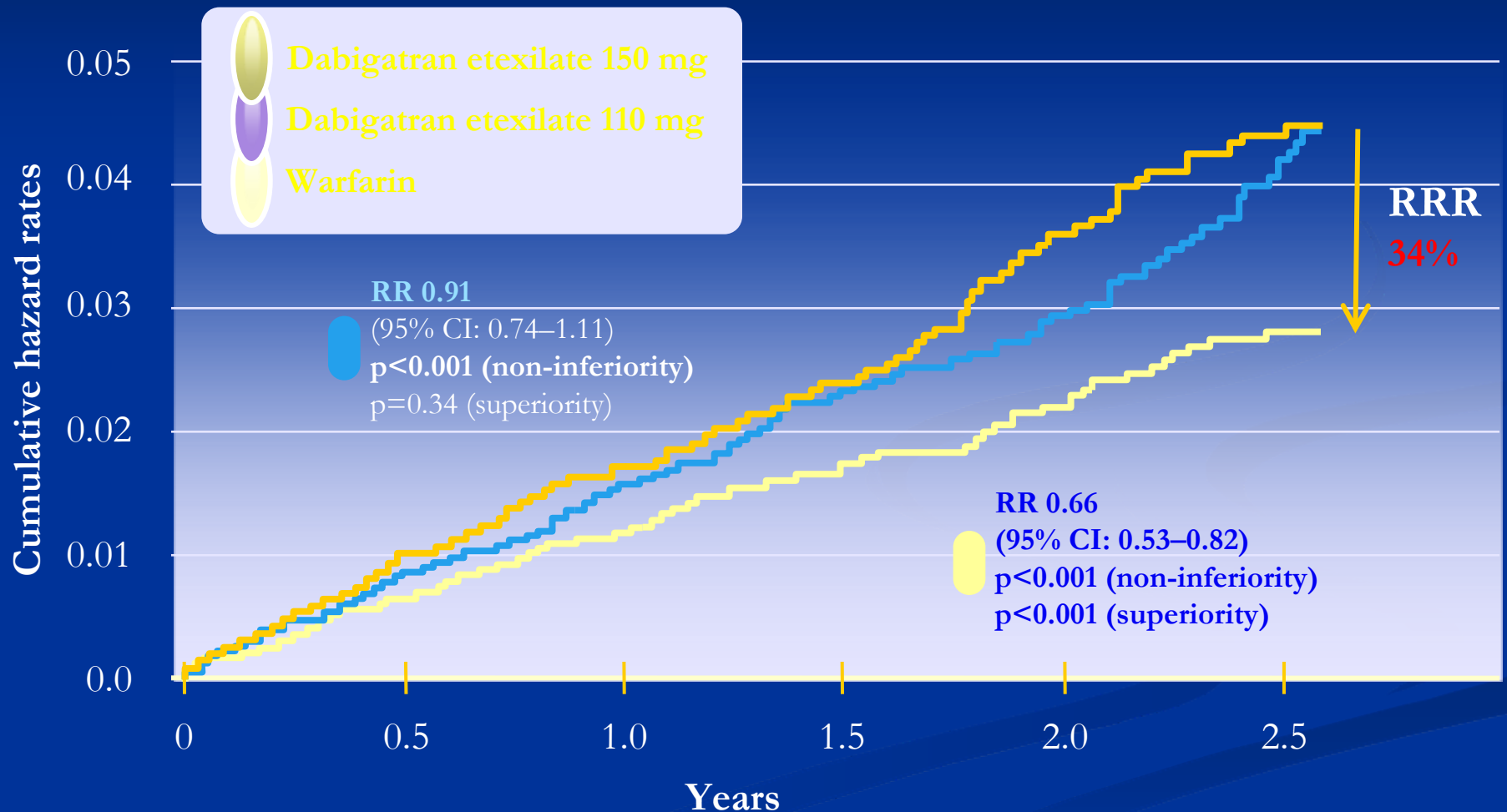
TEE=transesophageal echocardiography

Ann Intern Med. 1998;128:639-647.

Sites of action of new oral anticoagulants



Time to first stroke or SSE

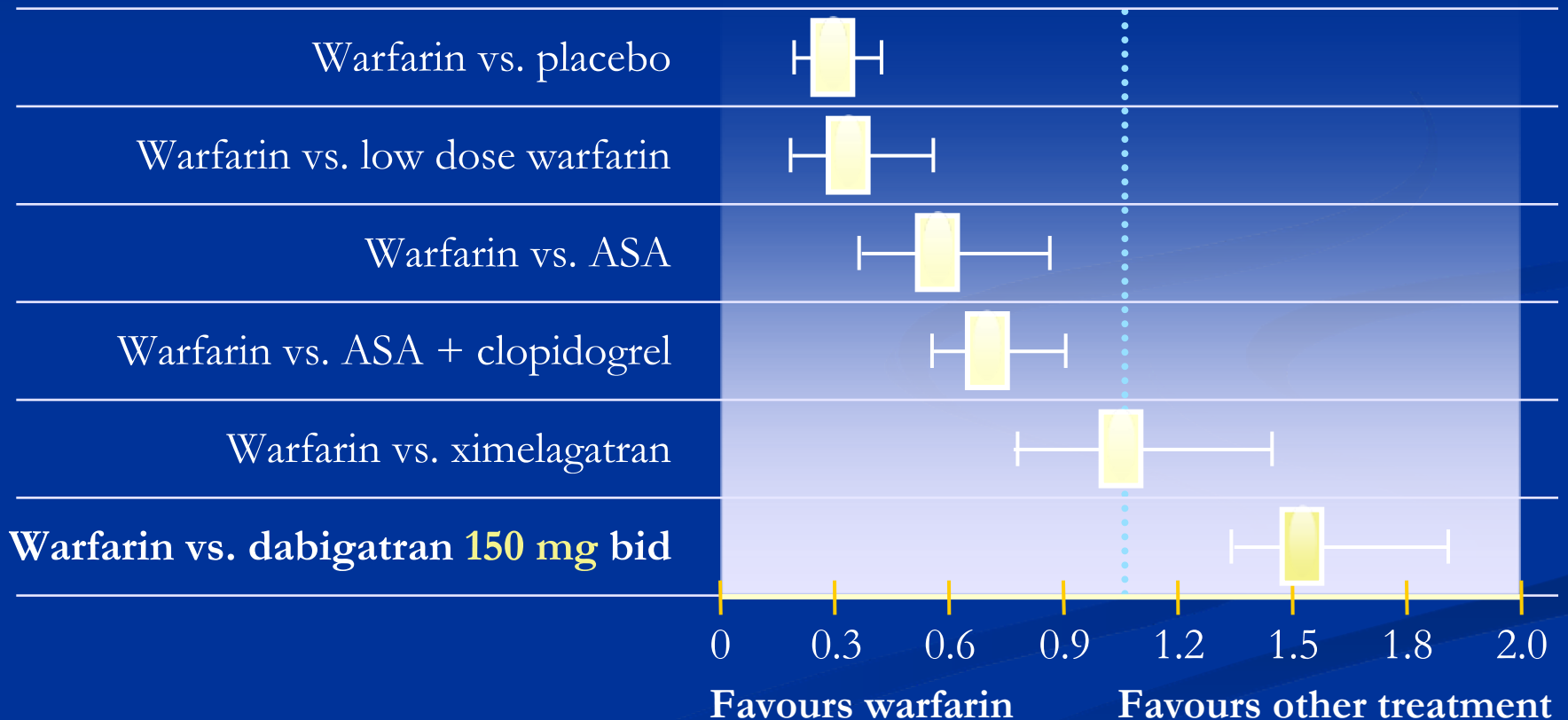


RR = relative risk; RRR = relative risk reduction; CI = confidence interval.
Connolly SJ, et al. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.

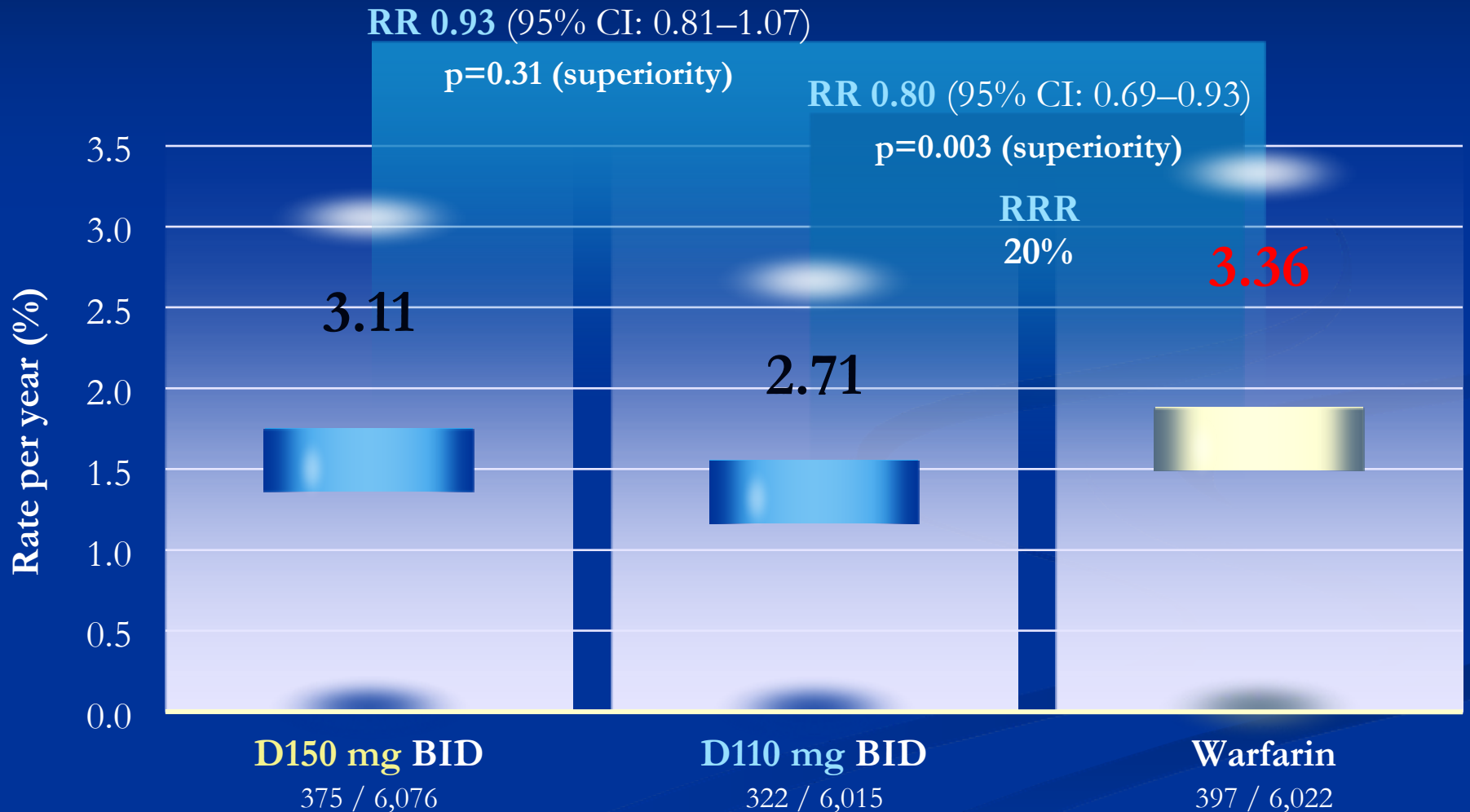
Dabigatran etexilate is in clinical development and not licensed for clinical use in stroke prevention for patients with atrial fibrillation.

RE-LY® in perspective

Meta-analysis of ischaemic stroke or systemic embolism



Major bleeding rates



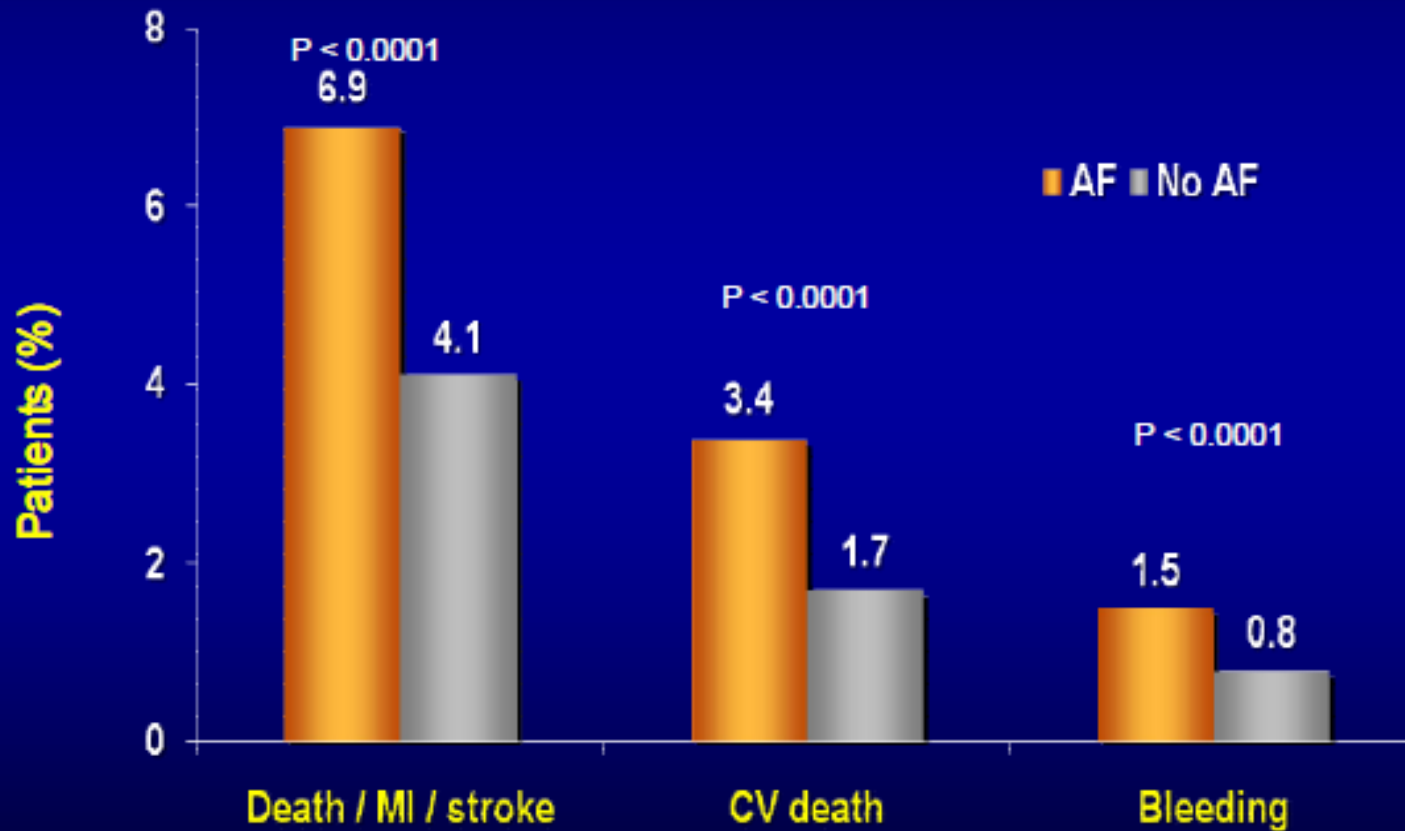
RR = relative risk; RRR = relative risk reduction; CI = confidence interval.
Connolly SJ, et al. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.

Dabigatran etexilate is in clinical development and not licensed for clinical use
in stroke prevention for patients with atrial fibrillation.

Κολπική Μαρμαρυγή και Σταθερή Στεφανιαία Νόσο

Πρόγνωση

37.724 ασθενείς με στεφανιαία νόσο: 12.5% είχαν κολπική μαρμαρυγή



33% of all patients with AF have coronary artery disease

End point	VKA	Aspirin	HR (95% KI)	P value
	Events per 100 patient-years			
All CV events	5.5	7.8	0.71 (0.59-0.85)	<0.001
Acute MI	0.7	1.0	0.63 (0.39-1.04)	0.01

Meta-Analyse aus 6 Studien, 4052 Patienten. C Van Walraven. JAMA 2002;288:2441-2448

Variable, %	AF + (n=6,814)	AF – (n=56,775)	P value
Aspirin	49.51	69.44	< 0.0001
Any two antiplatelet agents	9.66	13.58	< 0.0001
Oral anticoagulants	36.17	3.83	< 0.0001
At least one lipid lowering agent	87.74	89.77	< 0.0001
At least one CV agent	97.58	95.67	< 0.0001
At least one anti-diabetic agent	81.76	86.85	< 0.0001

“Oral anticoagulants are underused in patients who have a history of AF”

ΚΜ – Στεφανιαία Νόσος

- Σε ασθενείς με αρτηριοσκληρώση / ΣΝ και φιρρυθμό, αρκεί γενικά η **ασπιρίνη και μόνο**.
Κουμαρινικά δεν ενδείκνυνται
- Ασθενείς με ΚΜ και τουλάχιστον ένα παράγοντα κινδύνου πρέπει να λαμβάνουν **κουμαρινικά**, ανεξάρτητα αν έχουν ΣΝ. Η προσθήκη ασπιρίνης δεν ενδείκνυται

M Hurlen. N Engl J Med 2002;347:969

MA Brower. Circulation 2003;106:659

RF Van Es. Lancet 2002;360:109

Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial. N Engl J Med 2007;357:217

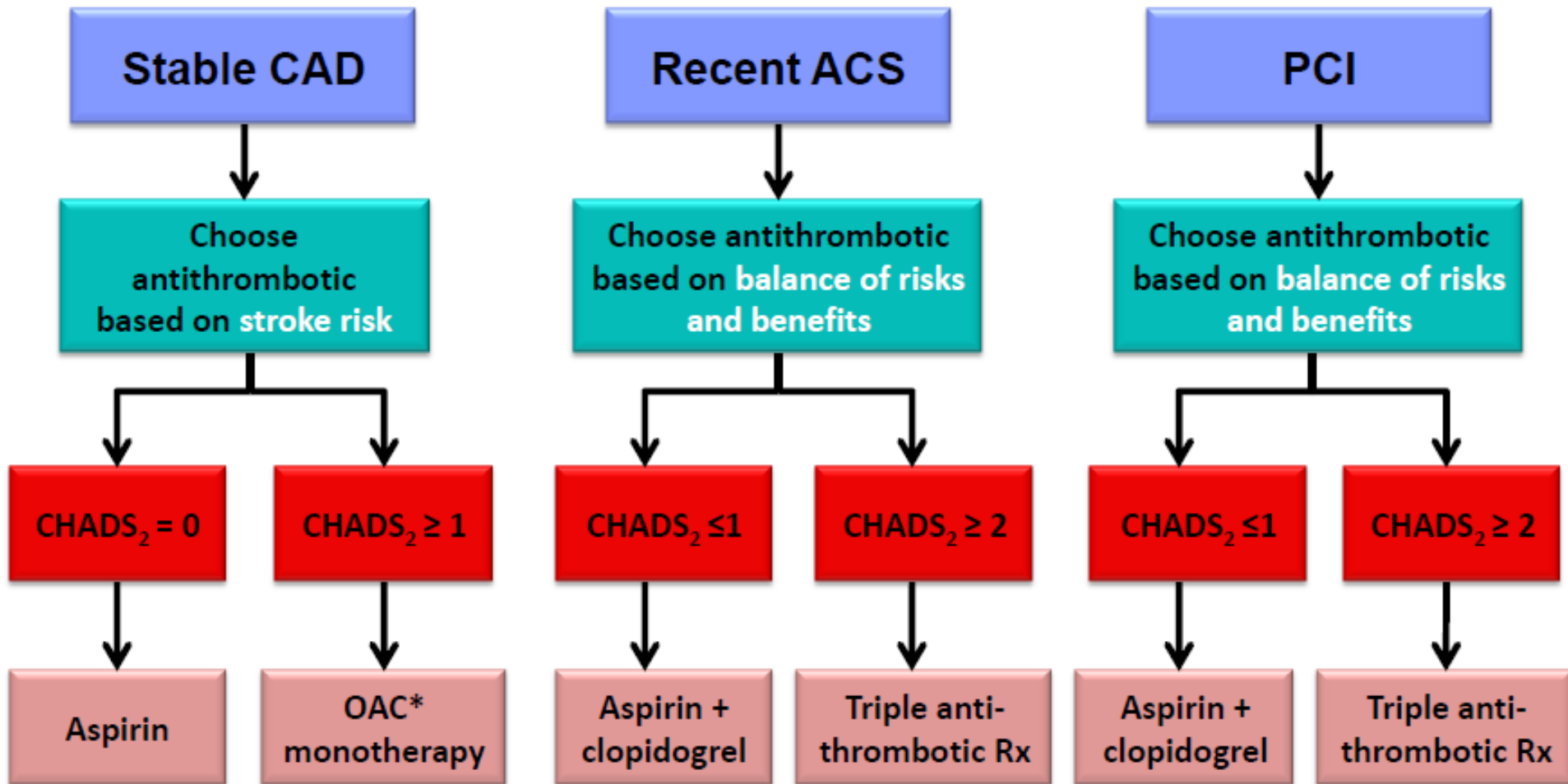
PP Karjalainen. Eur Heart J 2007;28:726

PCI – Stents

Κολπική Μαρμαρυγή

Τι κάνουμε;

Antithrombotic Management of AF/AFL in CAD



* Warfarin is preferred over dabigatran for patients at high risk of coronary events

Μειζονες αιμορραγίες σε τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή

Triple therapy of warfarin, aspirin, and clopidogrel

Author	At 30 days	At 6 months	At \geq 12months
Orford JL et al. (5)	2/66 (3.1%)	NR	NR
Mattichak SJ et al. (7)	NR	5/40 (12.5%)	8/40 (21%)
Khurram Z et al. (8)	NR	NR	7/107 (6.6%)
Porter A et al. (9)	2/180 (1.1%)	NR	NR
Lip GYH & Kapha M (10)	0/6 (0%)	NR	NR
Karjalainen PP et al. (11)	NR	NR	7/106 (6.6%)
DeEugenio D et al. (12)	NR	14/97 (14%)	NR
Rubboli A et al. (13)	3/20 (15%)	NR	NR
Nguyen MC et al. (14)	NR (34/580; 5.9%)	NR	NR
Wang TY et al. (15)	NR	NR	NR
Ruiz-Nodar JM et al. (16)	NR	NR	36/242 (14.9%)
Rogacka R et al. (17)	NR	NR	6/127 (4.7%)
Total	7/272 (2.6%) (39/852; 4.6%, including ref 14)	19/137 (13.9%)	28/380 (7.4%) (64/622; 10.3%, including ref. 16)

ΚΜ – ΣΝ - ΡCΙ

- ❖ Σε μη τυχαιοποιημένες μελέτες, η τριπλή θεραπεία (ASA+Clopidogrel+VKA) μετά από PCI και stent συνοδευόταν από αύξηση του **αιμορραγικού κινδύνου** κατά 3,5 φορές σε σύγκριση με τη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, αλλά οι αιμορραγίες ΔΕΝ ήταν γενικά απειλητικές για τη ζωή.
- ❖ Αν διακοπούν οι VKA, ο κίνδυνος **εγκεφαλικού επεισοδίου** αυξάνει 3 φορές.
- ❖ Αν δεν δοθεί το ένα από τα αντιαιμοπεταλιακά, ο κίνδυνος **θρόμβωσης του στεντ** αυξάνει μέχρι και 7 φορές!!

Holmes JR. J Am Coll Cardiol 2009;95:109 (review)

Ruiz-Nodar J. J Am Coll Cardiol 2008;51:818 (n=426)

Karjalainen PP. Eur Heart J 2007;28:726 (n=239)

Nguyen MC. Eur Heart J 28:1717 (n=580)

Buresly K. Arch Intern Med 2005;165:784 (n=51 out of 21,443)

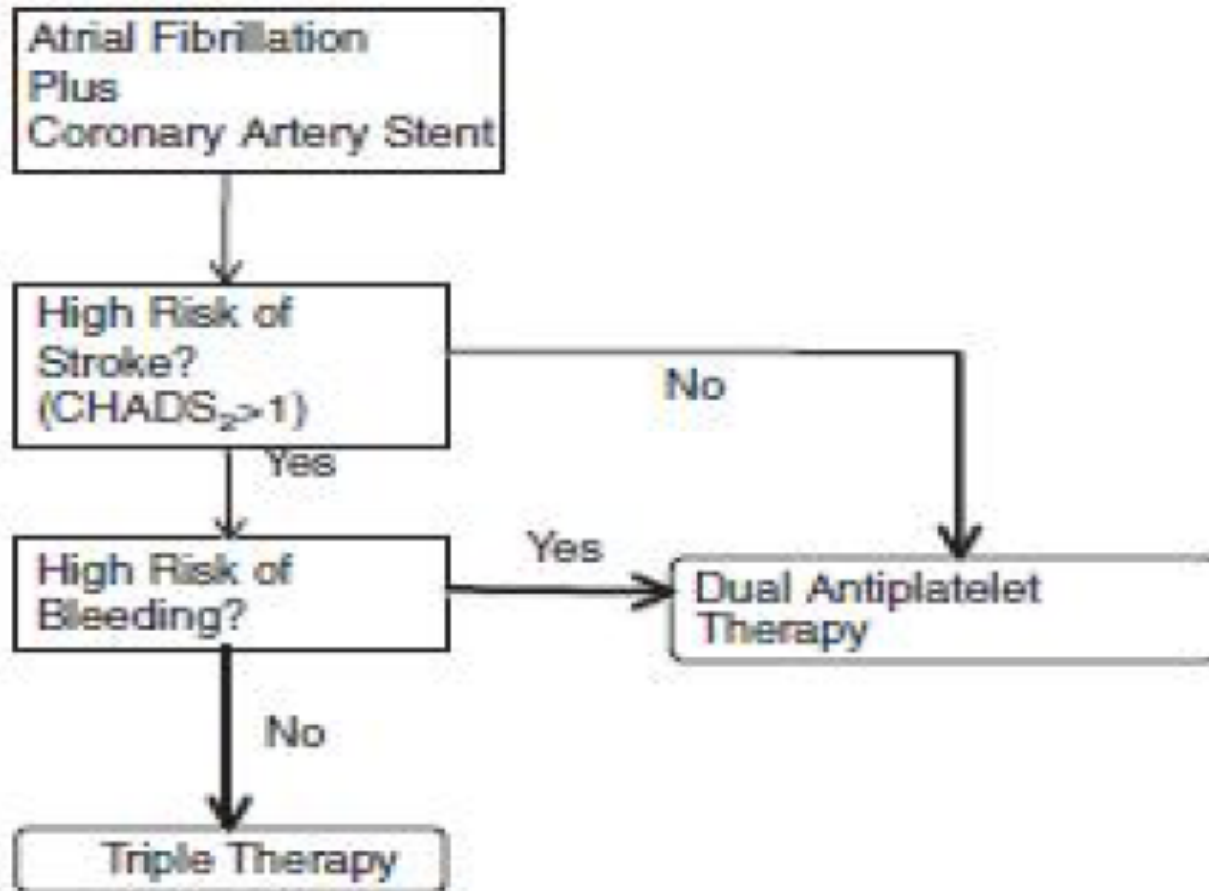
Combination treatment after PCI and stent in patients with chronic AF who necessitate oral anticoagulants

Bleeding risk	Type of PCI	Type of Stent	Recommended treatment
Low or intermediate (score 0-2)	Elective	Bare-metal	<ul style="list-style-type: none"> 1st month: triple therapy + PPI Indefinitely: VKA (INR 2.0-3.0)
	Elective	Drug-eluting	<ul style="list-style-type: none"> 3 (-olimus) or 6 (paclitaxel) months: triple therapy + PPI Up to 12 months: VKA + clopidogrel Indefinitely: VKA (INR 2.0-3.0)
	ACS	Bare-metal /drug-eluting	<ul style="list-style-type: none"> 6 months: triple therapy + PPI Up to 12 months: VKA + clopidogrel Indefinitely: VKA (INR 2.0-3.0)

Combination treatment after PCI and stent in patients with chronic AF who necessitate oral anticoagulants

Bleeding risk	Type of PCI	Type of stent	Recommended treatment
High (score 3 or higher)	Elective	Bare-metal	<ul style="list-style-type: none"> • 2-4 weeks: triple therapy + PPI • Indefinitely: VKA (INR 2.0-3.0)
	ACS	Bare-metal	<ul style="list-style-type: none"> • 2-4 weeks: triple therapy + PPI • Up to 12 months: VKA + Clopidogrel • Indefinitely: VKA (INR 2.0-3.0)

Αλγόριθμος



AF Patient (on Antithrombotic Therapy) to Undergo Surgical or Diagnostic Procedure With Major Bleeding Risk

Very Low to Moderate Stroke Risk*

High Stroke Risk**

Low Bleeding Risk

High Bleeding Risk

Low Bleeding Risk

High Bleeding Risk

Continue antithrombotic (INR < 3 if warfarin)

Stop antithrombotic pre-procedure
Re-institute when risk of bleeding reduced

Continue OAC or Stop OAC and bridge with UFH or LMWH perioperatively

Stop OAC and bridge with UFH or LMWH perioperatively†

* CHADS₂ ≤ 2

** Mechanical valve, recent stroke or TIA, rheumatic valve disease, CHADS₂ ≥ 3

† Stop 12-24 hr pre-procedure, restart when hemostasis secure and bridge to therapeutic OAC

Ερωτήματα προς απάντηση στο μέλλον

- Μπορεί η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή να συνδυαστεί με τα **νέα από του στόματος αντιπηκτικά** dabigatran, rivaroxaban ή apixaban ;
- Μπορούν τα αντιπηκτικά να συνδυαστούν με τα **νέα αντιαιμοπεταλιακά** prasugrel ή ticagrelor ;
- Ποια θα είναι η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των ανταγωνιστών του υποδοχέα θρομβίνης στα αιμοπετάλια ;
- Κατά πόσον θα διευκολύνουν τις αποφάσεις μας τα βιοαποροφήσιμα στεντ ;

