

The Role of Novel Oral Anticoagulants in Patients Undergoing Cryoballoon Ablation for Atrial Fibrillation

GIANNIS BALTOGIANNIS MD PhD, GIAN-BATTISTA CHERCHIA MD PhD, GIULIO CONTE MD, JUAN SIEIRA MD, GIACOMO DI GIOVANNI MD, GIUSEPPE CICONTE MD, CARLO DE ASMUNDIS MD PhD, YUKIO SAITOH MD, KRISTEL WAUTERS MD, GHAZALA IRFAN MD, PEDRO BRUGADA MD, PhD

Heart Rhythm Management Center, UZ Brussel-VUB, Brussels, Belgium

Aim

Periprocedural thromboembolic (TE) and hemorrhagic events are complications of major concern for patients undergoing Cryoballoon (CB) Ablation for Atrial Fibrillation (AF).

Periprocedural anticoagulation management could play a role in the incidence of these complications and data for CB ablation are scarce. The role of Novel Oral Anticoagulants (NOACs) has not been tested thoroughly for this population.

Methods

In the present study we sought to assess the acute peri-procedural complications in patients undergoing CB ablation for AF under different regimens of anticoagulation, according to CHA₂DS₂-VASc score. To the best of our knowledge this is the first study that compares 1) uninterrupted warfarin, 2) bridging therapy with Low Molecular Weight Heparin (LMWH), 3) aspirin and 4) NOACs in this subgroup of patients.

Results

NOACs proved to be as effective as uninterrupted warfarin in terms of bleeding complications and TE events. Surprisingly, the group of aspirin had more hemorrhagic complications than both the warfarin and NOACs groups.

Conclusion

In the current study the use of NOACs proved to be an effective and safe approach in CB ablations.

Keywords: Cryoballoon ablation, Atrial Fibrillation, Novel Oral Anticoagulants

Επιμέλεια: Δωροθέα Τσεκούρα

Σε πρόσφατη δημοσίευση στο HJC οι Baltogiannis και συν παρουσίασαν την κλινική τους μελέτη για την αντιπηκτική αγωγή στη θεραπεία κατάλυσης της κολπικής μαρμαρυγής.

Είναι γεγονός ότι η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ), αυξάνει τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου και θανάτου. Οι ασθενείς δε που υποβάλλονται σε κατάλυση βρίσκονται σε ακόμη μεγαλύτερο κίνδυνο για εγκεφαλικό επεισόδιο κατά την περιεπεμβατική περίοδο, ακόμη και αν έχουν χαμηλό CHA2DS2-Vasc score. Για το λόγο αυτό είναι απαραίτητο ένα επαρκές επίπεδο αντιπηκτικής αγωγής καθ' όλη την περιεπεμβατική περίοδο.

Σε αυτή τη μελέτη οι ερευνητές προσπάθησαν να εκτιμήσουν τις επιπλοκές σε ασθενείς που υποβάλλονται κατάλυση για ΚΜ υπό διαφορετικά σχήματα αντιπηκτικής αγωγής. Ίσως δε πρόκειται για την πρώτη μελέτη που συγκρίνει: 1) συνέχιση της βαρφαρίνης, 2) θεραπεία γεφύρωσης με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη, 3) ασπιρίνη και 4) νέα από του στόματος αντιπηκτικά (NOACs). Να σημειωθεί ότι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε κατάλυση αποτελούν έναν ειδικό πληθυσμό, κυρίως λόγω της χρήσης ενός θηκαριού 15 F μέσω της μηριαίας φλέβας.

Μέθοδοι

Πληθυσμός της μελέτης

Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν 210 διαδοχικοί ασθενείς

το χρονικό διάστημα από τον Ιούνιο 2012 μέχρι τον Δεκέμβριο 2013 με ανθεκτική στη φαρμακευτική αγωγή παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή.

Στον πίνακα 1 απεικονίζονται τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών. Για να αποκλειστεί η παρουσία θρόμβων στο ωτίο του αριστερού κόλπου όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα (TEE) μια ημέρα πριν από τη επέμβαση. Επιπλέον, όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε προεπεμβατική υπολογιστική τομογραφία (CT) για την αξιολόγηση της ανατομίας του αριστερού κόλπου. Οι περιεπεμβατικές επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένων των θρομβοεμβολικών επεισοδίων (TE) και των αιμορραγικών επεισοδίων, καθώς και ο καρδιακός επιπωματισμός, συλλέχθηκαν για κάθε ασθενή. Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ), το παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΤΙΑ), η πνευμονική εμβολή (ΠΕ), η εν τω βάθην φλεβική θρόμβωση και το έμφραγμα του μυοκαρδίου θεωρήθηκαν ως TE επιπλοκές.

Περιεπεμβατική αντιπηκτική αγωγή

Για τους ασθενείς που ήταν σε θεραπεία με έναν από τους παράγοντες NOACs και είχαν προγραμματιστεί για κατάλυση, η πρακτική ήταν να σταματήσει η αντιπηκτική αγωγή ως εξής: α) για το dabigatran το πρωί πριν από την κατάλυση, β) για το rivaroxaban δύο νύχτες πριν από την κατάλυση γ) για το apixaban, για το οποίο η εμπειρία είναι περιορισμένη, το πρωί πριν από την κατάλυση. Για τη βαρφαρίνη η συνέχιση της χορήγησης ήταν προτιμότερη. Παρ'όλα αυτά, ορισμένοι ασθενείς έλαβαν LMWH

Πίνακας 1. Κλινικά Χαρακτηριστικά

	NOACs	Βαρφαρίνη	Ασπιρίνη	LMWH	Ομάδα ελέγχου
Ηλικία (έτη)	66±8	62±11	59±10	61±12	46±13
Άνδρες (%)	22 (64%)	29 (59%)	40(70%)	7(58%)	35(79%)
BMI	26±4	27±4	26±4	26±3	25±3
Αρτηριακή υπέρταση (%)	22 (64%)	31 (63%)	32(56%)	8(67%)	5(11%)
Δυσλιπιδαιμία (%)	19 (55%)	14 (28%)	14(24%)	1(8%)	6(14%)
Σακχαρώδης διαβήτης (%)	2 (6%)	6 (12%)	1(1,7)	1(8%)	1(2%)
ΚΑ	3 (9%)	7(14%)	0	0	0
ΣΝ	3 (9%)	1 (9%)	3(5%)	0	0
ΚΕΑΚ (%)	58±4	55±8	59±4	60±2	60±3
Διάμετρος Ακ (mm)	42±7	44±6.6	42±6	37±4	38±6
CHA2DS2-Vasc score	2,3±1,4	2,1±1,4	1,3±1	1,5±0,8	0,41±0,58
HAS-BLED score	1,5±0,7	1,4±0,8	0,8±0,7	1±0,7	0,23±0,42

NOACs: Νέα από του στόματος αντιπηκτικά, LMWH: Χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη, BMI: Δείκτης μάζας σώματος, ΚΑ: Καρδιακή ανεπάρκεια, ΣΝ: Στεφανιαία νόσος, ΚΕΑΚ: Κλάσμα εξώθησης αριστεράς κοιλίας, Ακ: Αριστερός κόλπος

Πίνακας 2. Αιμορραγικά επεισόδια

	NOACs	Βαρφαρίνη	Ασπιρίνη	LMWH	Ομάδα ελέγχου
Αιμορραγικά επεισόδια (%)	0	3	12	0	1
Βουβωνικό αιμάτωμα	0	2	10	0	1
Επιπωματισμός	0	1	1	0	0
Κυψελιδική αιμορραγία	0	0	1	0	0

NOACs: Νέα από του στόματος αντιπηκτικά, LMWH: Χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη

ως θεραπείας γεφύρωσης, λόγω των μη σταθερών επιπέδων INR. Ασθενείς με CHA₂DS₂-VASc 0 έλαβαν θεραπεία με ασπιρίνη ή έμειναν χωρίς αγωγή πριν από την κατάλυση.

Αντιπηκτική αγωγή κατά τη διάρκεια της κατάλυσης

Χορηγήθηκε κλασική ηπαρίνη (UFH) αμέσως μετά την παρακέντηση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και έχοντας επιτύχει την πρόσβαση στον αριστερό κόλπο ενώ πρόσθετες δόσεις UFH δόθηκαν για τη διατήρηση καθ' όλη τη διαδικασία ενεργοποιημένου χρόνου πήξης (ACT) 300 έως 400 δευτερόλεπτα.

Αντιπηκτική αγωγή μετά την κατάλυση

Η βαρφαρίνη ξεκίνησε την ίδια ημέρα μετά την κατάλυση και LMWH χρησιμοποιήθηκε ως γέφυρα μέχρι να επιτευχθεί INR 2-3 ενώ αν η βαρφαρίνη δεν είχε διακοπεί, η χρήση των LMWH αποφεύχθηκε.

Μετά την παρέμβαση, οι ασθενείς παρακολουθούνταν συνεχώς με ΗΚΓ τηλεμετρία για τουλάχιστον 18 ώρες. Επιπλέον, όλα τα άτομα υπεβλήθησαν σε διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη (ΤΤΕ) προκειμένου να αποκλειστεί μετεπεμβατική

περικαρδιακή συλλογή. Η από του στόματος αντιπηκτική αγωγή (ΟΑΚ) άρχισε το βράδυ της κατάλυσης και συνεχίστηκε για τουλάχιστον 3 μήνες. Τα ΟΑΚ διεκόπησαν μετά την περίοδο αυτή στους ασθενείς με CHA₂DS₂-Vasc κάτω του 2, όπως συνιστάται από τις κατευθυντήριες γραμμές ενώ όλα τα NOACs χορηγήθηκαν 12 ώρες μετά το τέλος της διαδικασίας.

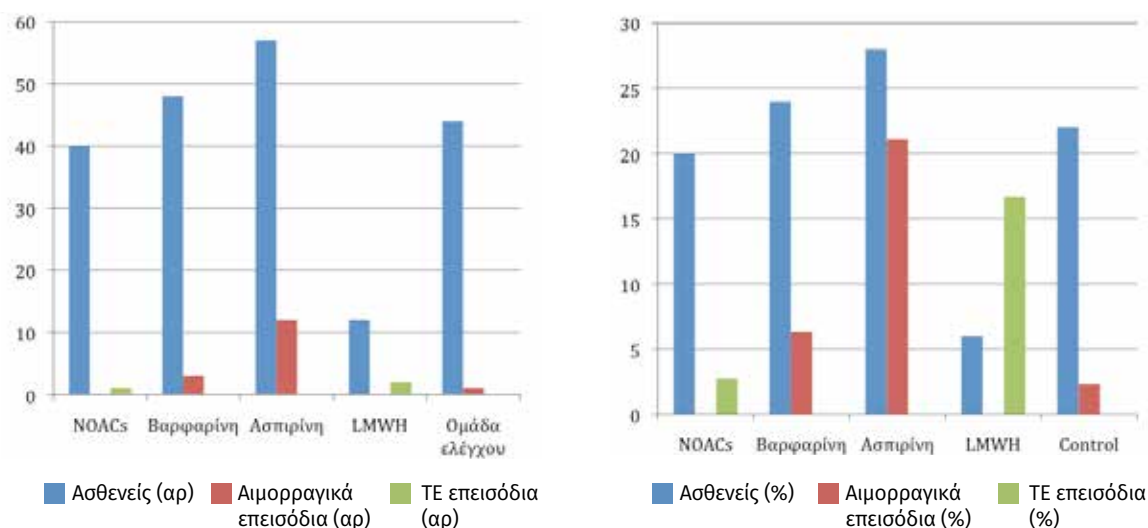
Αποτελέσματα

NOACs έλαβαν 40 (20%) ασθενείς, 48 (24%) δεν διέκοψαν τη βαρφαρίνη, 12 (6%) έλαβαν LMWH ως θεραπεία γεφύρωσης, 57 (28%) ασπιρίνη και 44 (22%) ήταν χωρίς αγωγή πριν από τη επέμβαση (πίνακας 2). Στην ομάδα των NOACs 19 ασθενείς ήταν υπό rivaroxaban (47%), 17 (43%) υπό dabigatran και 4 (10%) υπό apixaban. Εννέα ασθενείς αποκλείστηκαν από τη μελέτη λόγω διπλής αντιαιμοπεταλικής αγωγής.

Οξεία αιμορραγικά επεισόδια

Στην ομάδα NOACs δεν παρατηρήθηκε οξεία αι-

Σχήμα.



Πίνακας 3. Αποτελέσματα

	NOACs	Βαρφαρίνη	Ασπιρίνη	LMWH	Ομάδα ελέγχου
Ασθενείς (%)	40 (20%)	48 (24%)	57 (28%)	12 (6%)	44 (22%)
Αιμορραγικά επεισόδια (%)	0	3 (6,3%)	12 (21,1%)	0	1 (2,3%)
ΤΕ επεισόδια (%)	1 (2,7%)	0	0	2 (16,7%)	0

NOACs: Νέα από του στόματος αντιπηκτικά, LMWH: Χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη, ΤΕ: Θρομβοεμβολικά

μορραγία περιεπεμβατικά (0%). Στην ομάδα συνέχισης της βαρφαρίνης 3 ασθενείς εμφάνισαν αιμορραγικές επιπλοκές (6,3%), ενώ στην ομάδα της ασπιρίνης 12 ασθενείς (21,1%). Τέλος, αιμορραγικές επιπλοκές δεν παρουσίασε κανένας ασθενής στην ομάδα γεφύρωσης με LMWH ενώ στην ομάδα ελέγχου παρουσίασε 1 (2,3%) ασθενείς (Σχήμα).

Η ακριβής δοκιμασία Fischers αποκάλυψε μια σημαντική διαφορά των αιμορραγικών επεισοδίων μεταξύ NOACs και ασπιρίνης ($p = 0.04$), υπέρ της ομάδας των NOACs. Δεν υπήρχε στατιστική διαφορά μεταξύ των NOACs vs Βαρφαρίνης ($p = 0.07$), NOACs vs LMWH, NOACs vs Ομάδας ελέγχου ($p = 0.282$). Υπήρξε επίσης μια σημαντική διαφορά μεταξύ της βαρφαρίνης και της ασπιρίνης ($p = 0,025$) υπέρ της βαρφαρίνης.

Περιεπεμβατικά θρομβοεμβολικά επεισόδια

Από την άποψη των σοβαρών θρομβοεμβολικών επιπλοκών υπήρχε μόνο ένα εγκεφαλικό επεισόδιο στην ομάδα των NOACs (2,9%) και δύο στην ομάδα της LMWH (16,7%) (Πίνακας 3). Δεν διαπιστώθηκε στατιστική σημαντικότητα μεταξύ οποιωνδήποτε από τις ομάδες: NOACs vs συνεχιζόμενης Βαρφαρίνης ($p = 0.182$), NOACs vs ασπιρίνης ($p = 0,195$), NOACs vs LMWH ($p = 0,126$), NOACs vs ομάδας ελέγχου ($p = 0,195$).

Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη απέδειξε ότι η χρήση των NOACs είναι ασφαλής και συγκρίσιμη με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ στις περιεπεμβατικές επιπλοκές στην κατάλυση ΚΜ. Αξίζει να σημειωθεί ότι η ασπιρίνη φαίνεται να είναι κατώτερη από τα NOACs και τη βαρφαρίνη στη ρύθμιση των περιεπεμβατικών επιπλοκών της κατάλυσης.

Μεταξύ των NOACs, το dabigatran έχει τα περισσότερα στοιχεία που αποδεικνύουν ασφάλεια όταν χορηγείται αμέσως μετά κατάλυση για ΚΜ.

Το dabigatran είναι το μόνο NOAC που έχει αξιολογηθεί στην περιεπεμβατική περίοδο, αλλά τα δεδομένα περιορίζονται σε λίγες μελέτες με αμφι-

λεγόμενα αποτελέσματα.

Οι τρέχουσες οδηγίες συνιστούν τη συνέχιση της βαρφαρίνης κατά την κατάλυση σε χαμηλά θεραπευτικά επίπεδα (INR του 2-2,5). Ωστόσο, οι ασθενείς συχνά έρχονται χωρίς επαρκή αντιπηκτική αγωγή. Παρ' όλα αυτά, αυτοί οι ασθενείς χρειάζονται αποτελεσματική αντιπηκτική αγωγή κατά τη διάρκεια όσο και μετά την κατάλυση ανεξάρτητα από τον υποκείμενο θρομβοεμβολικό τους κίνδυνο. Η αναγκαιότητα αυτή προκύπτει από μια υποτιθέμενη προθρομβωτική κατάσταση, που προκαλείται από την ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης και του απόπληκτου κοιλιακού μυοκαρδίου άμεσα μετά κατάλυση ΚΜ, θέτοντας τους προηγούμενα χαμηλού κινδύνου ασθενείς σε προσωρινά αυξημένο θρομβοεμβολικό κίνδυνο.

Όσον αφορά την ασπιρίνη, υπάρχουν μελέτες που προτείνουν ότι η άριστη αιμόσταση προκύπτει εάν τουλάχιστον το 20% των αιμοπεταλίων έχουν φυσιολογική COX-1 δραστηριότητα και το 12% των κυκλοφορούντων αιμοπεταλίων αντικαθίστανται κάθε 24 ώρες. Έτσι, σταματώντας την ασπιρίνη 72 ή περισσότερες ώρες πριν από την επέμβαση μπορεί να είναι επαρκές διάστημα ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος περιεχειρητικής αιμορραγίας.

Όπως προαναφέρθηκε η ΚΤ φαίνεται να είναι λιγότερο θρομβογόνο. Πρόσφατες μελέτες επιβεβαιώνουν αυτά τα αποτελέσματά σχετικά με την ασφάλεια των NOACs στο συγκεκριμένο πληθυσμό. Στην παρούσα μελέτη, δεν υπάρχουν δημογραφικές διαφοροποιήσεις μεταξύ των διαφορετικών ομάδων. Θα πρέπει να αναφερθεί, ωστόσο, ότι η πλειοψηφία των ασθενών υποδηλώνοντας χαμηλό κίνδυνο για εκδηλώσεις ΤΕ και αιμορραγικές επιπλοκές.

Συμπεράσματα

Στην παρούσα μελέτη, η χρήση των NOACs αποδείχθηκε ότι αποτελεί μια αποτελεσματική και ασφαλή προσέγγιση σε ασθενείς με ΚΜ που πρόκειται να υποβληθούν σε θεραπεία κατάλυσης με cryoablation.