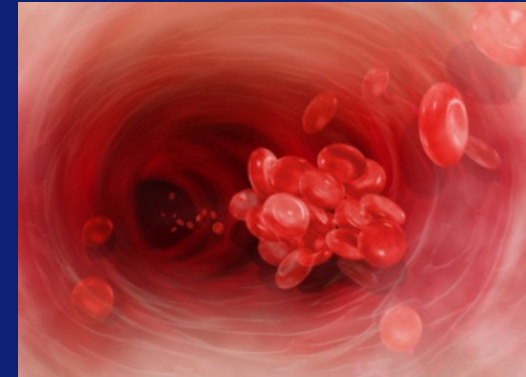
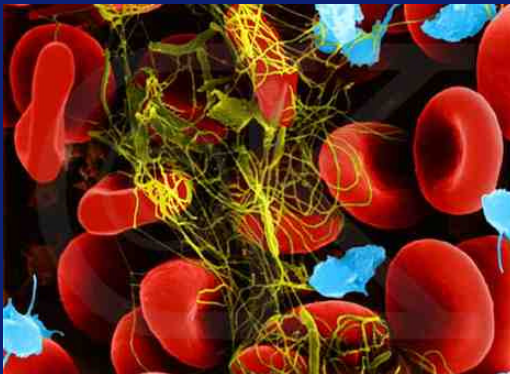


Erasmus MC
University Medical Center Rotterdam



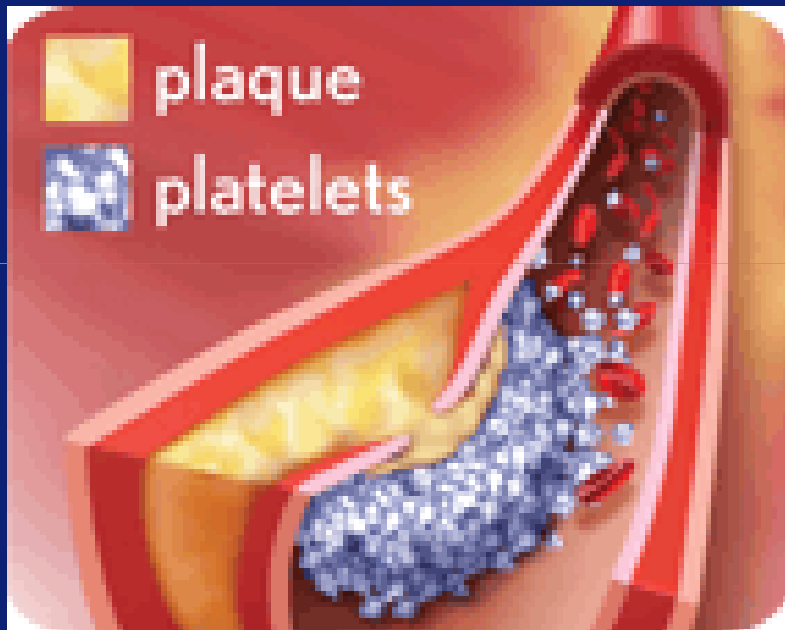
Antistolling bij cardiologische interventies

WES symposium 11 maart 2010



Alina Constantinescu,
cardioloog in opleiding, Erasmus MC

Coronaire arteriele trombus



Factoren:

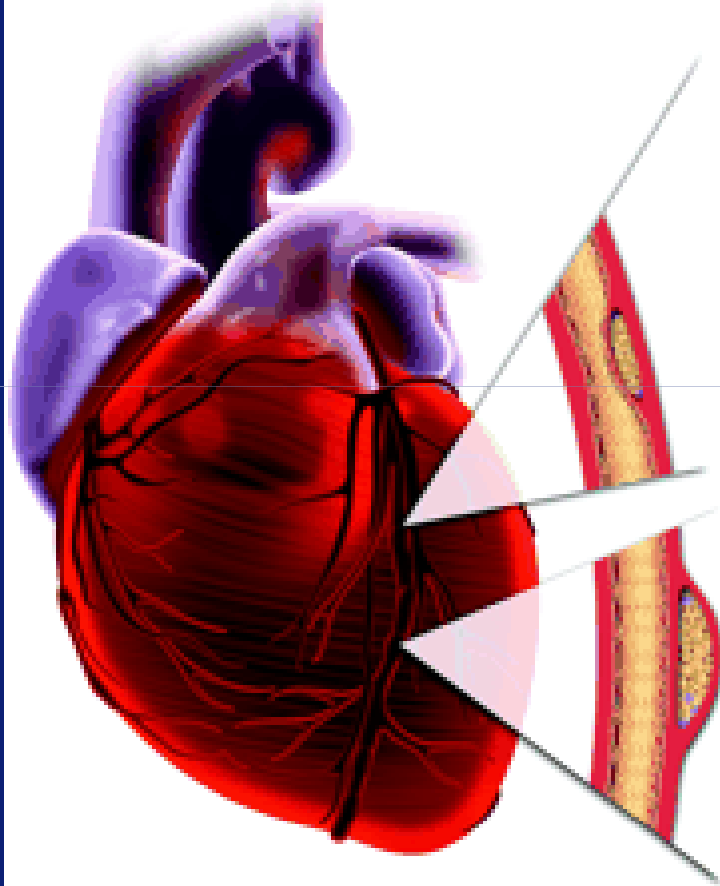

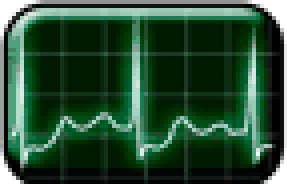
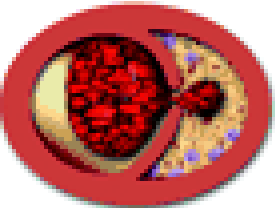
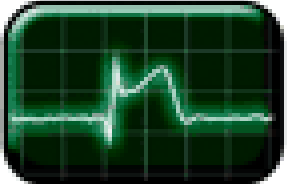
- Atherosclerotische plaque
- Endotheel beschadiging
- Witte trombus: trombocyten
- Rode trombus: fibrine, erythrocyten, leukocyten.

Klinische presentatie:

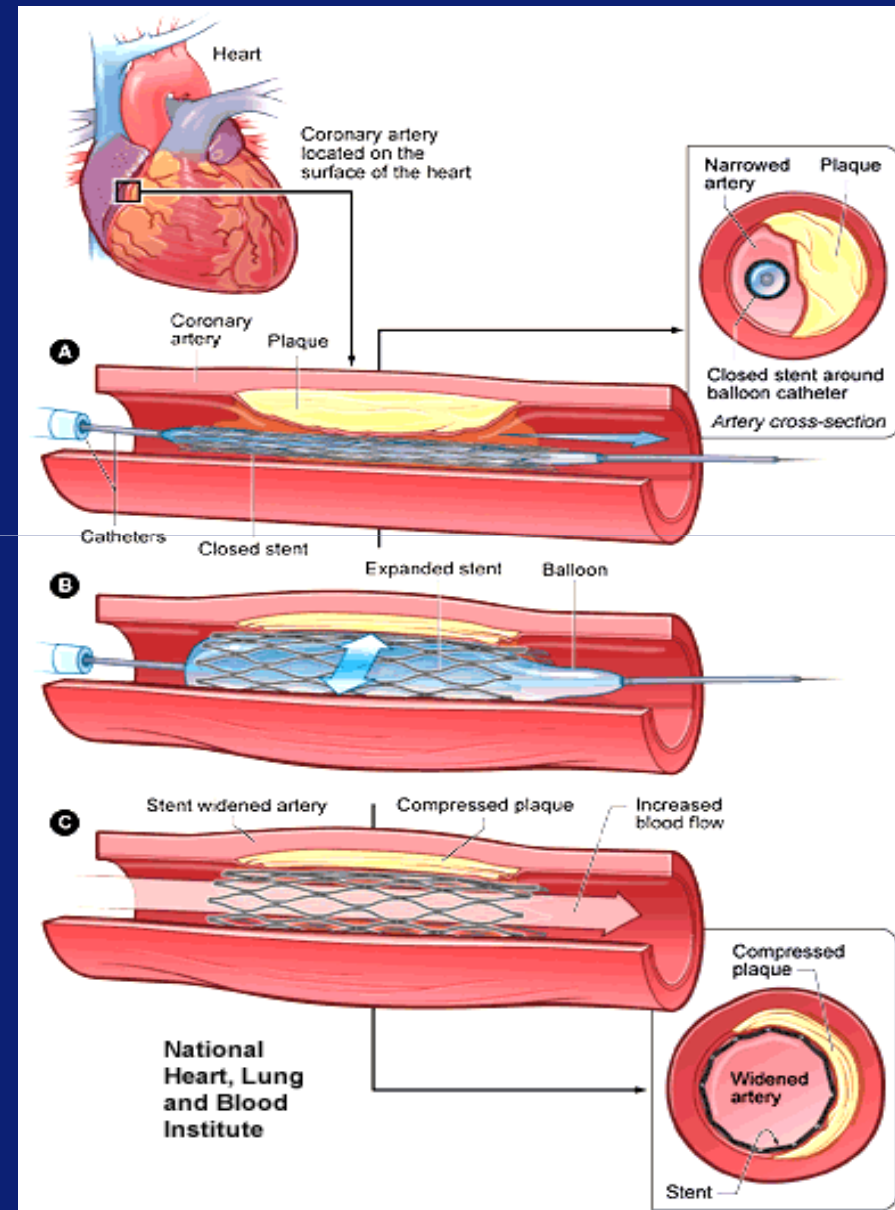
- occlusie lumen (STEMI)
- niet-occlusief (Non-STEMI)



Coronaire ischemie vs infarct

	Type of Lesion	Clinical Manifestation	Management
	 Stenotic <ul style="list-style-type: none">- Few- Fibrotic- Thick Cap- Less Compensatory Enlargement	 Ischemia <ul style="list-style-type: none">- Angina Pectoris- Positive Exercise Test- Perfusion Defect	Local Therapy/ Revascularization <ul style="list-style-type: none">- PTCA- Stent- CABG
	 Non-Stenotic <ul style="list-style-type: none">- Many- Lipid-Rich- Thin Cap- Compensatory Enlargement	 Infarction	Systemic Therapy <ul style="list-style-type: none">- Lifestyle Modification- Drug Therapy

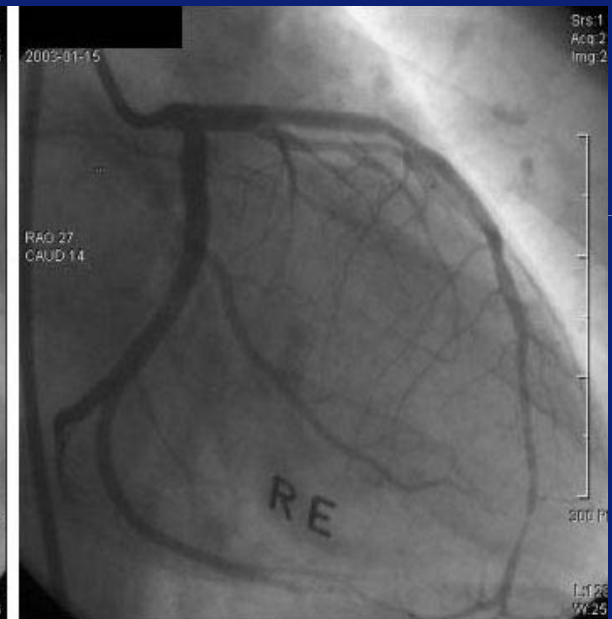
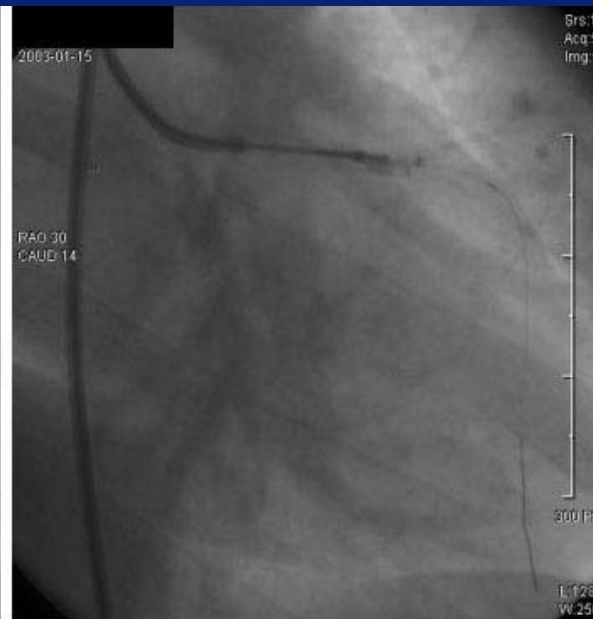
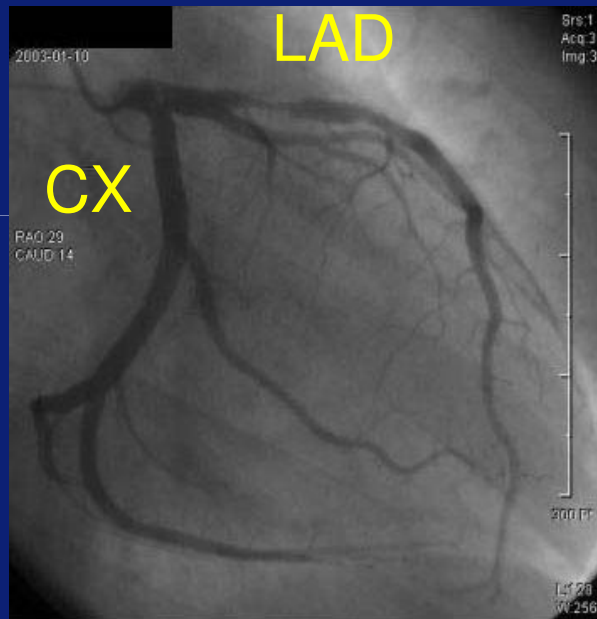
- Trombosuctie /trombectomie
- Ballondilatatie
- Stentplaatsing
- Intracoronaire metingen van druk (FFR) en flow (CFR)
- Intracoronaire beeldvorming (IVUS, OCT)



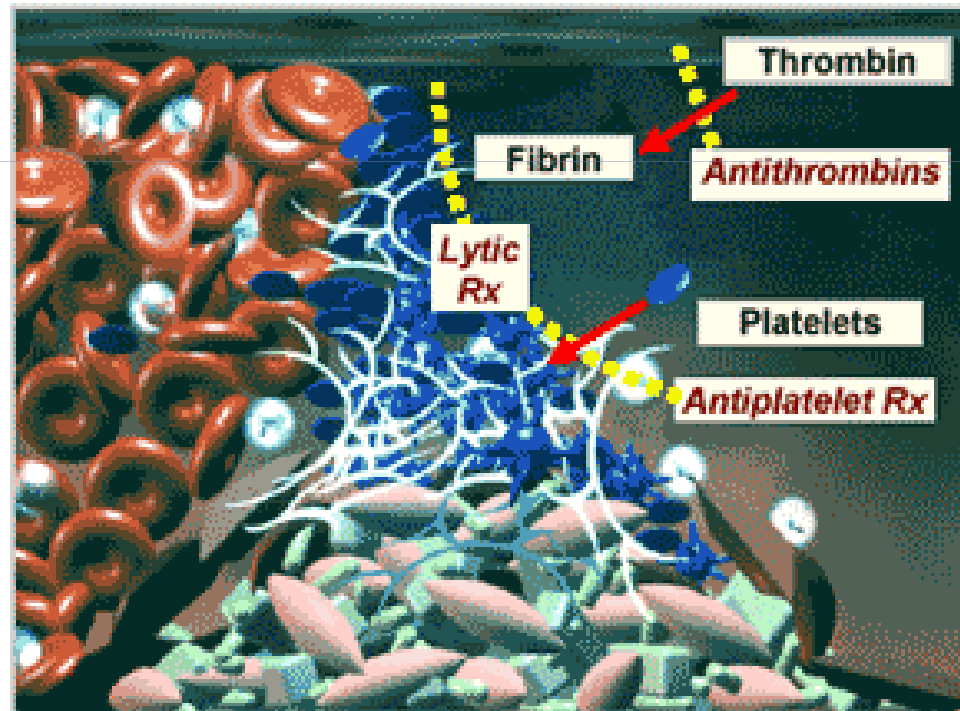
Stenose LAD

Stentplaatsing

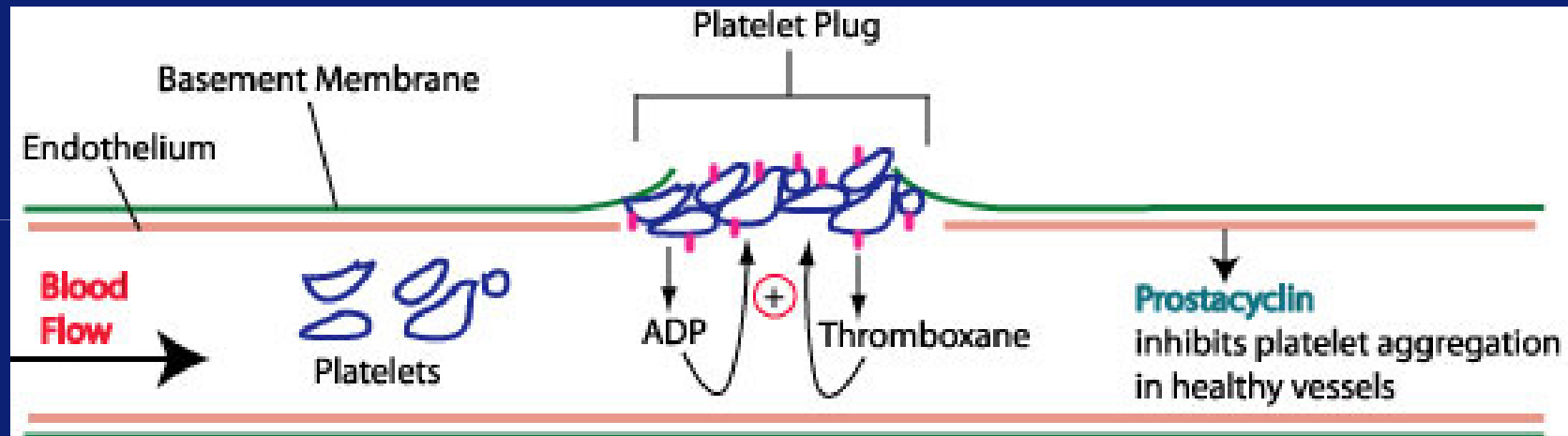
Resultaat

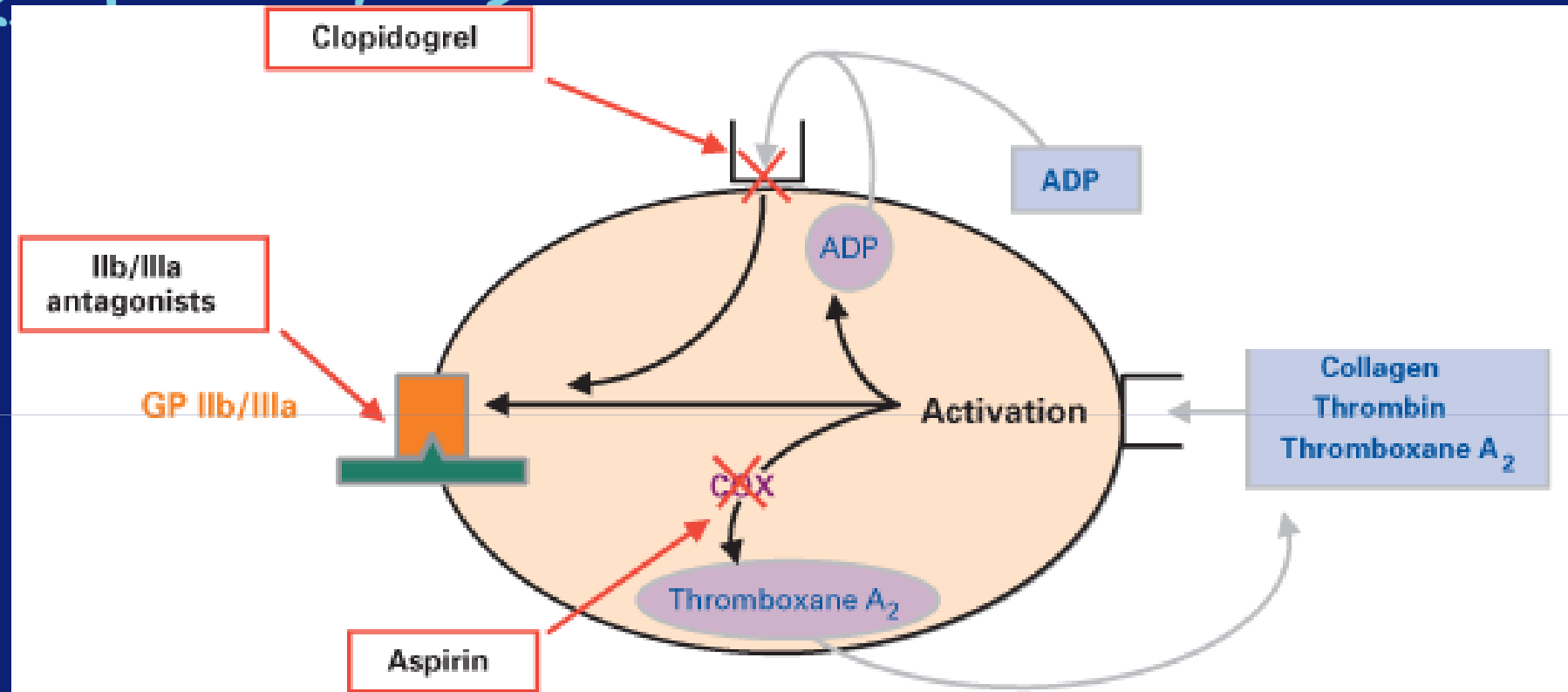


Targets for Therapy



1^e fase: trombocytten-aggregatie





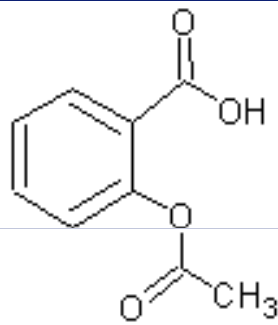
ADP adenosine diphosphate

GP IIb/IIIa glycoprotein IIb/IIIa complex

COX cyclo-oxygenase



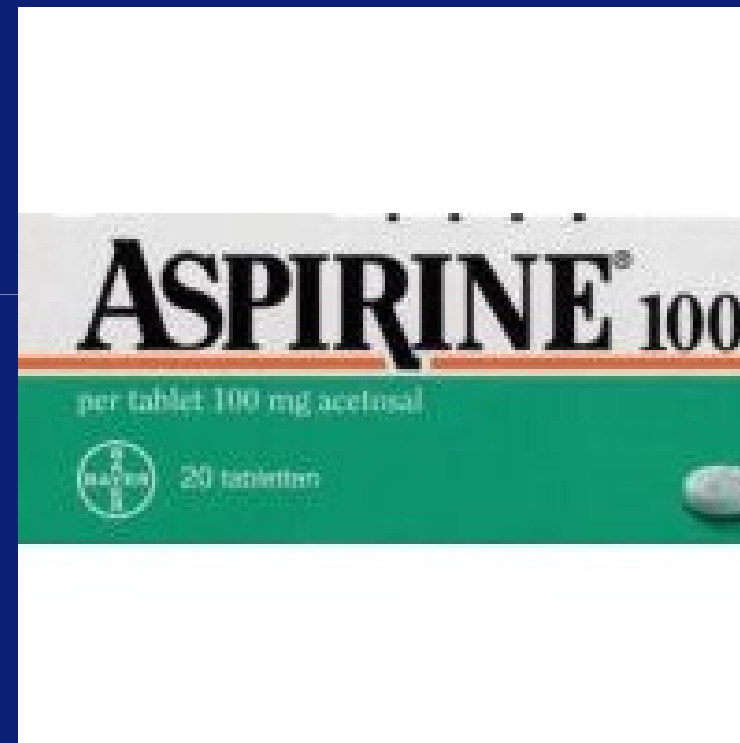
Acetylsalicylzuur

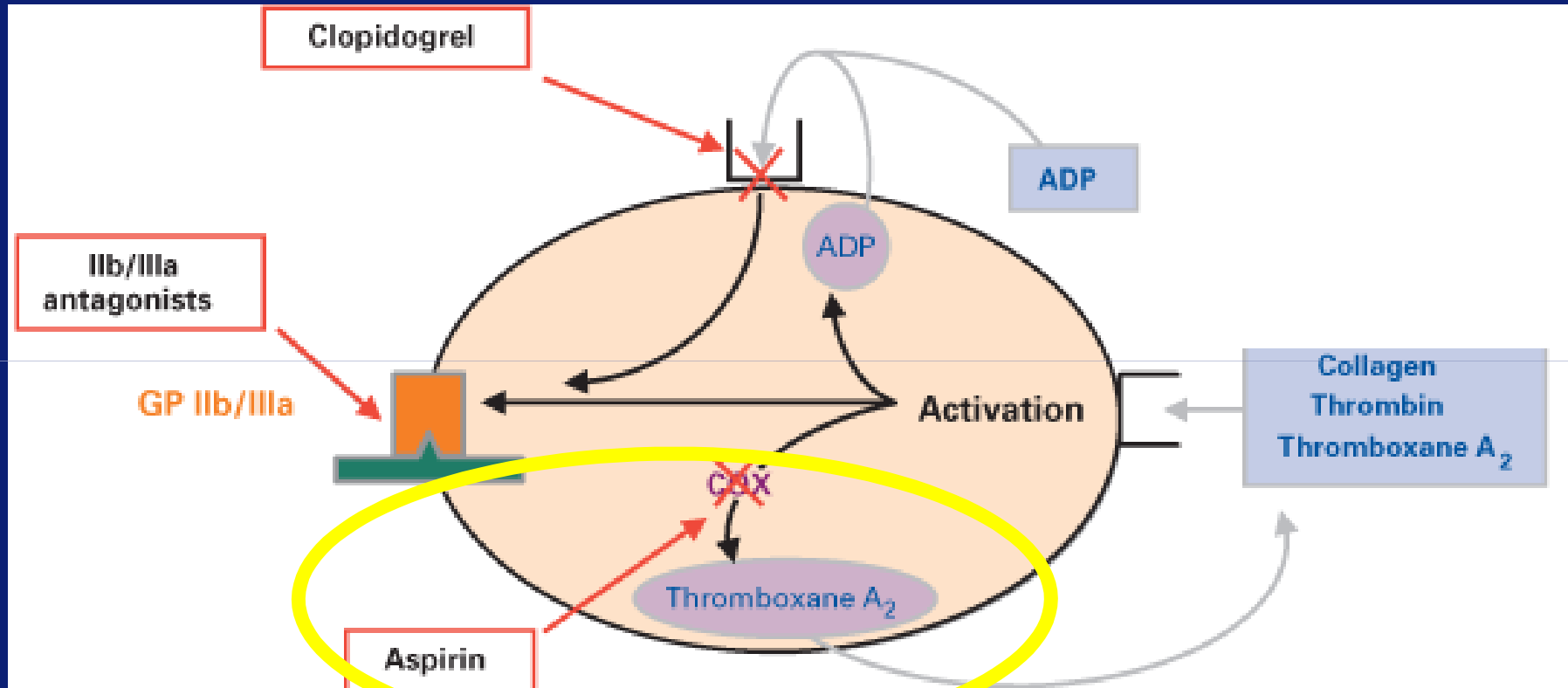


Aspirin

Acetylsalicylic Acid

$C_9H_8O_4$

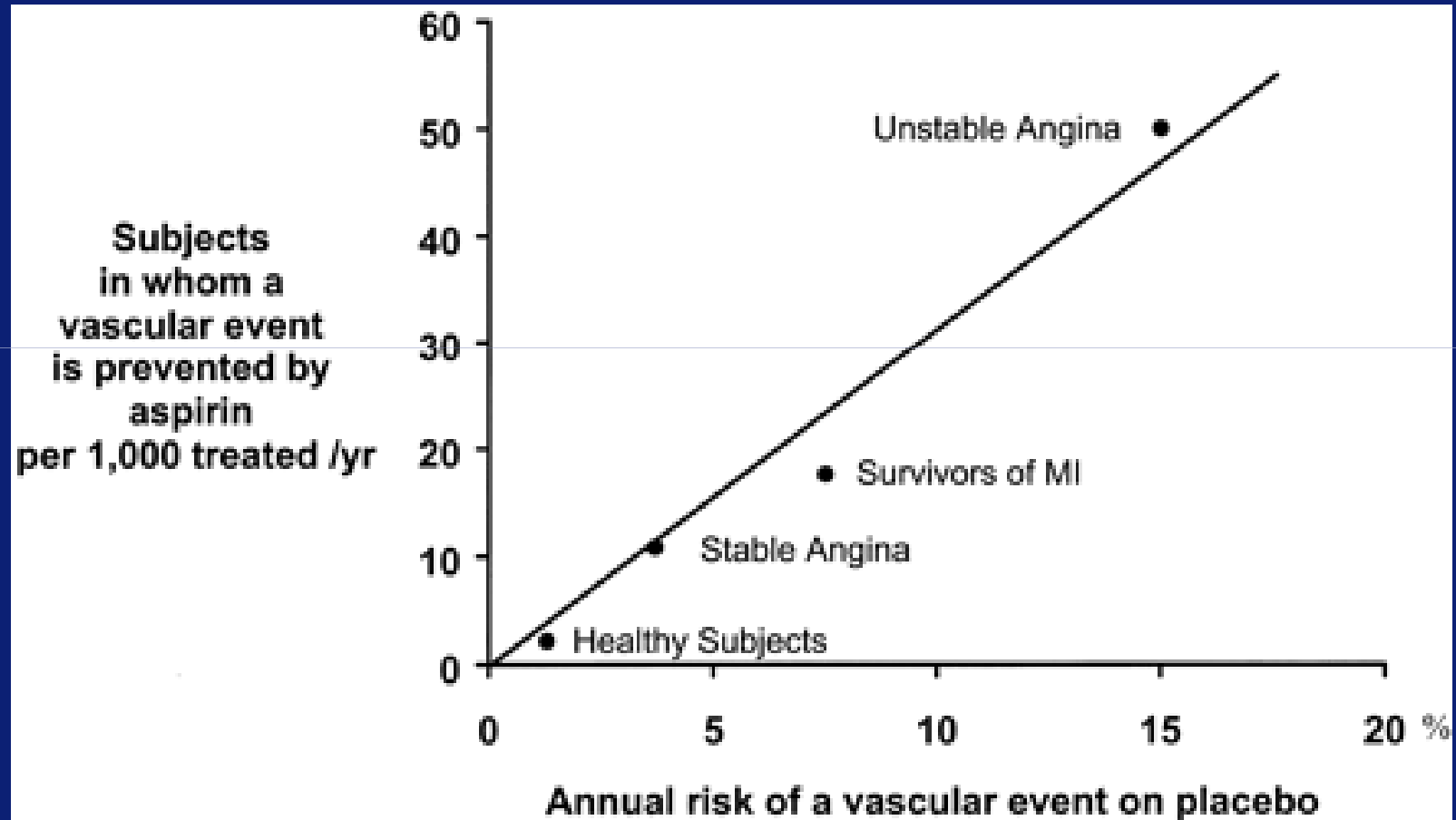




Acetylsalicylzuur remt de enzyme cyclo-oxygenase 1 (COX 1). Hierdoor wordt de vorming van tromboxaan A₂ geblokkeerd.



Risico reductie door ASA



Patrono C. et al. Chest 2001; 119: 39S-63S

Erasmus MC

University Medical Center Rotterdam



Acetylsalicylzuur

Copyright 2001 by Randy Glasbergen. www.glasbergen.com



"An aspirin a day will help prevent a heart attack if you have it for lunch instead of a cheeseburger."

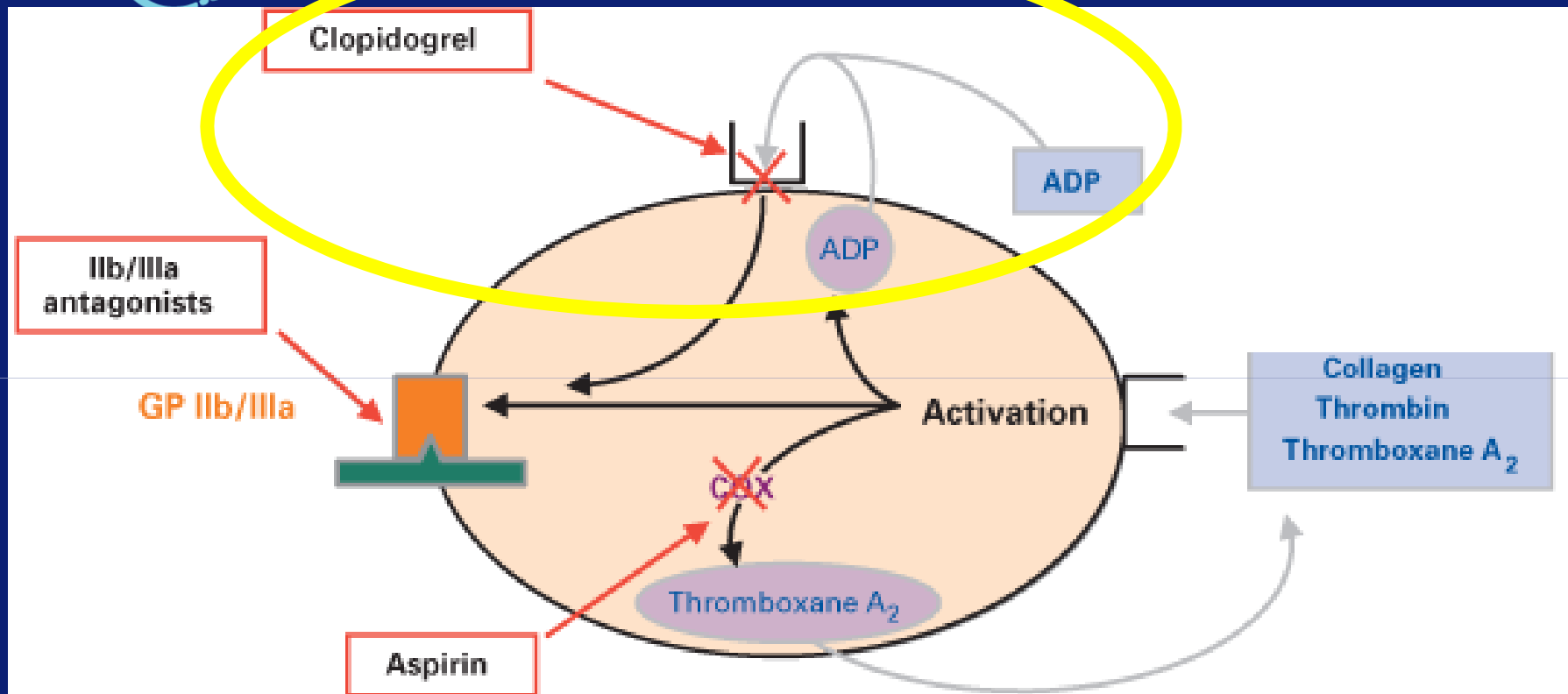


Richtlijnen ESC/ACC voor gebruik van acetylsalicylzuur (ASA)

- Opladen met **ASA 500 mg p.o.** > 3 uur voor PCI of **300 mg iv** direct voor de PCI. Onderhoudsdosering dagelijks **75-100 mg** na de PCI .
- ASA dient **levenslang** gecontinueerd te worden na PCI.
- Het gelijktijdige gebruik van proton-pomp remmers wordt aanbevolen bij een voorgeschiedenis van ulcus of gastro-intestinale bloeding, of bij gelijktijdige gebruik van corticosteroiden of coumarines.

Clopidogrel (Plavix)





Clopidogrel blokkeert de binding van ADP aan zijn receptor. Hierdoor wordt de aktivatie van glycoproteïne IIb/IIIa complex en daardoor de trombocytenaggregatie tegengegaan.



Individuele variatie in respons onder Clopidogrel

- Individuele variatie
 - responders: < 50% residuale trombocyten aggregatie
 - **20% non-responders**
- Uitgebreide metabolisatie door cytochrome P-450
 - genetische polymorfisme
 - druginteracties
 - co-morbiditeit: DM, hartfalen
- Dosis-afhankelijk:
 - **600 mg oplaaddosis**: steady-state na **2-4 uur**
 - 300 mg oplaaddosis: steady-state na 6-15 uur



Richtlijnen ESC/ACC voor Clopidogrel

- Oplaaddosis **600 mg** direct voor PCI (in spoedgevallen), of **300 mg** tenminste 1 dag (> 15 uur) voor de PCI, naast aspirine.
- Na een ongecompliceerde PCI met een **Bare Metal Stent (BMS)** voor stabiel coronairlijden dient Clopidogrel 1 maand gecontinueerd te worden.
- Na een **Drug Eluting Stent (DES)** plaatsing wordt aanbevolen clopidogrel 12 maanden te continueren.



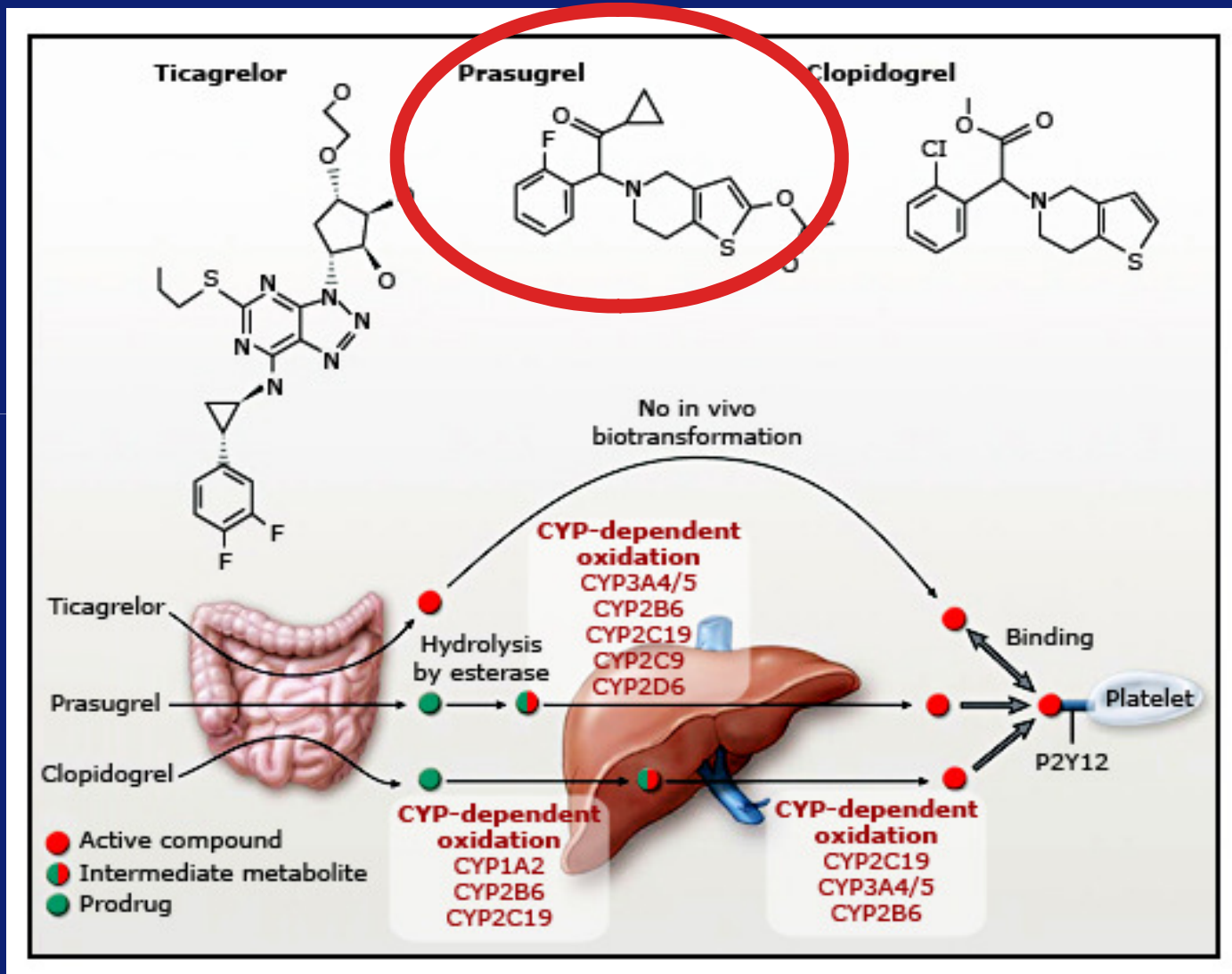
- Na een acuut coronair syndroom wordt het aanbevolen om Clopidogrel 12 maanden te continueren.
- Risico for stenttrombose met ernstige complicaties is het grootst in de eerste 30 dagen na PCI, voor zowel DES als BMS.

Stoppen Clopidogrel in de eerste 30 dagen is geassocieerd met 50x risicoverhoging voor stenttrombose.

Dus Clopidogrel niet stoppen in de eerste 30 dagen!



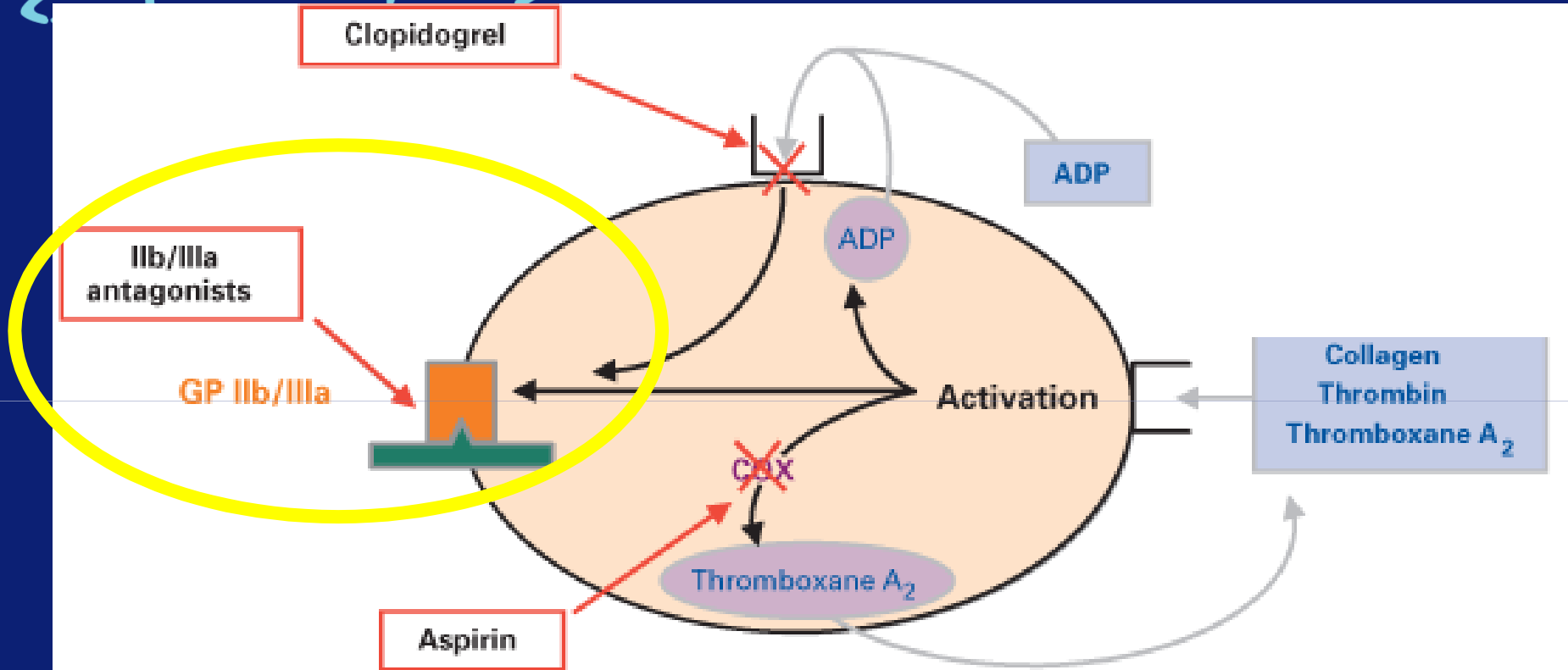
Nieuwe ADP-receptor blokkers





- oktober 2009: **geregistreerd in Nederland.**
- **inhibitie > 50% trombocytenaggregatie binnen 1 uur** na oplaaddosis 60 mg. Onderhoudsdosering 10 mg/dag.
- snelle metabolisatie tot actieve metaboliet
- stenttrombose significant verlaagd in TRITON-TIMI38 studie: Prasugrel 1.2% vs Plavix 2.2%
- verhoogd risico bloedingen (niet-cardiaal en na CABG)

2 afm



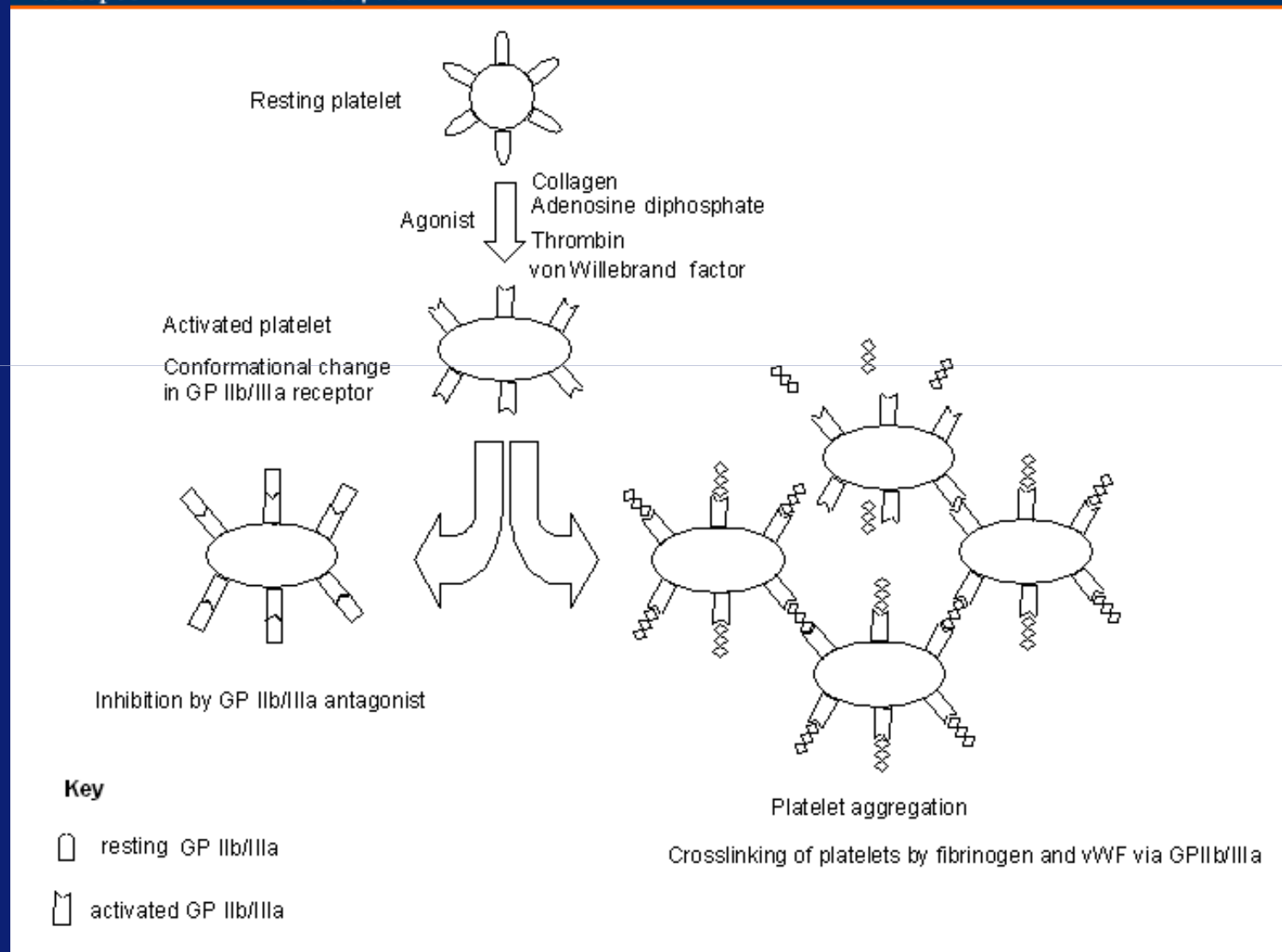
GP IIb/IIIa blokkers remmen de trombocytenuitstrooming door de binding van fibrinogeen en Von Willebrand factor via GP IIb/IIIa-receptoren aan de trombocytenuitstrooming tegen te gaan.



Glycoproteine (GP) IIb/IIIa blokkers

Medscape®

www.medscape.com





Intravenous Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Antagonists

	Abciximab	Eptifibatide	Tirofiban	Lamifiban
Brand Name	ReoPro	Integrilin	Aggrastat	–
Structure	antibody Fab fragment	cyclic heptapeptide	non-peptide	non-peptide
Molecular Weight (kD)	47.6	0.832	0.495	0.468
Plasma Half-Life	10-30 minutes	~2.5 hours	~2 hours	~2 hours
Excretion	unknown	~50% renal	39-69% renal	90% renal
Approved Indications*	PCI Refractory unstable angina when PCI is planned within 24 hours	ACS and PCI (unstable angina and non-Q-wave MI)	ACS (unstable angina and non-Q-wave MI)	Not approved
Recommended Dose	For PCI: 0.25 mg/kg bolus, 0.125 µg/kg-min (max 10 µg/min) infusion x 12 hours	For ACS: 180 µg/kg bolus, 2.0 µg/kg-min infusion x 72-96 hours (PURSUIT dose) †For PCI: 180 mcg/kg bolus x 2 2.0 mcg/kg/min infusion x 18 hrs	For ACS: 0.4 µg/kg-min x 30 minutes, then 0.1 µg/kg-min x 48-108 hours	Not approved

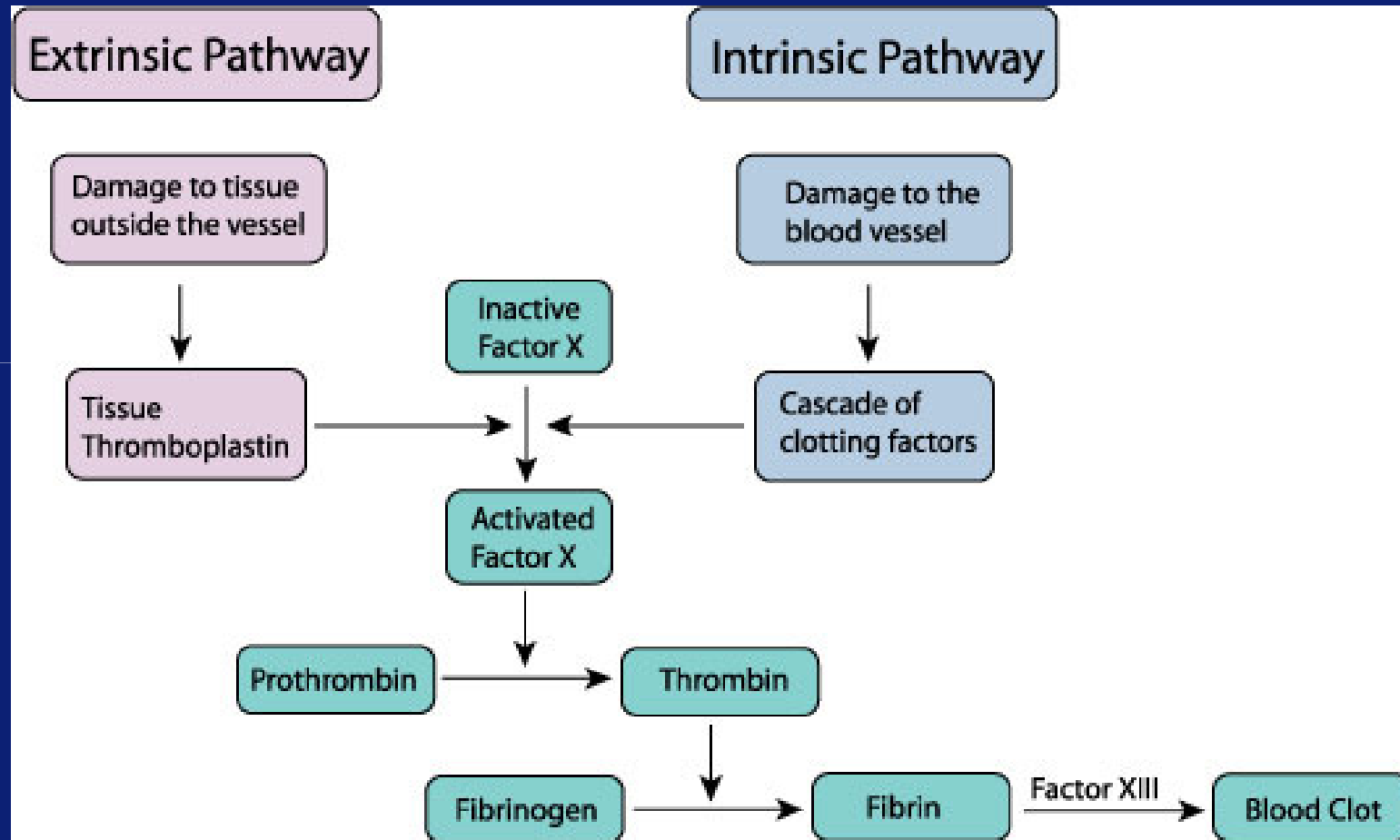


Richtlijnen ESC/ACC voor GP IIb/IIIa blokkers

- Geen standard in ongecompliceerde PCI bij stabiele CAD.
- Bij **hoog risico Non-STEMI** zo spoedig mogelijk GP IIb/IIIa blokkers (**Integrilin** of **Aggrastat**) te starten (upstream treatment) en te continueren 16 uur (Integrilin) na PCI. In **spoed PCI** wordt er aanbevolen **Abciximab** (ReoPro) te starten tijdens procedure en te continueren gedurende 12 uur na PCI.



Activatie stollingscascade (2e fase in trombusvorming)



Erasmus MC

University Medical Center Rotterdam

Erasmus

© Original Artist
Reproduction rights obtainable from
www.CartoonStock.com

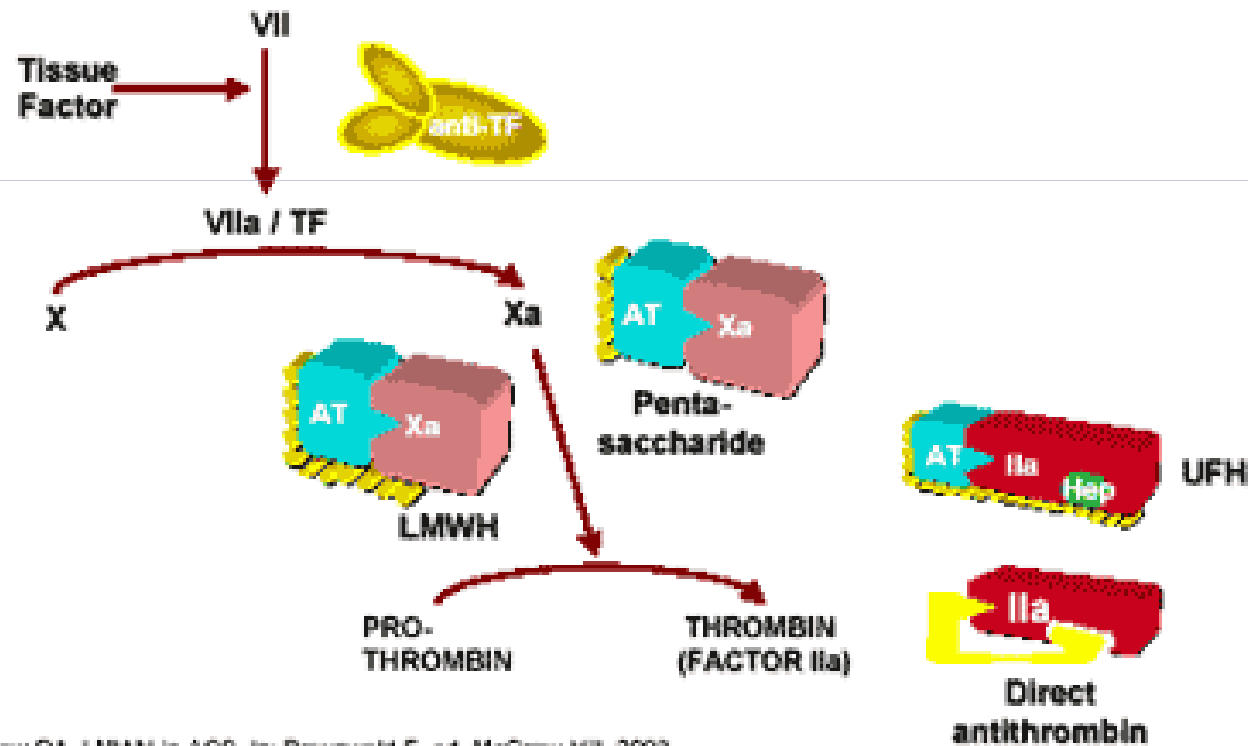


search ID: ksm0306

Junior, drink your blood before it clots"



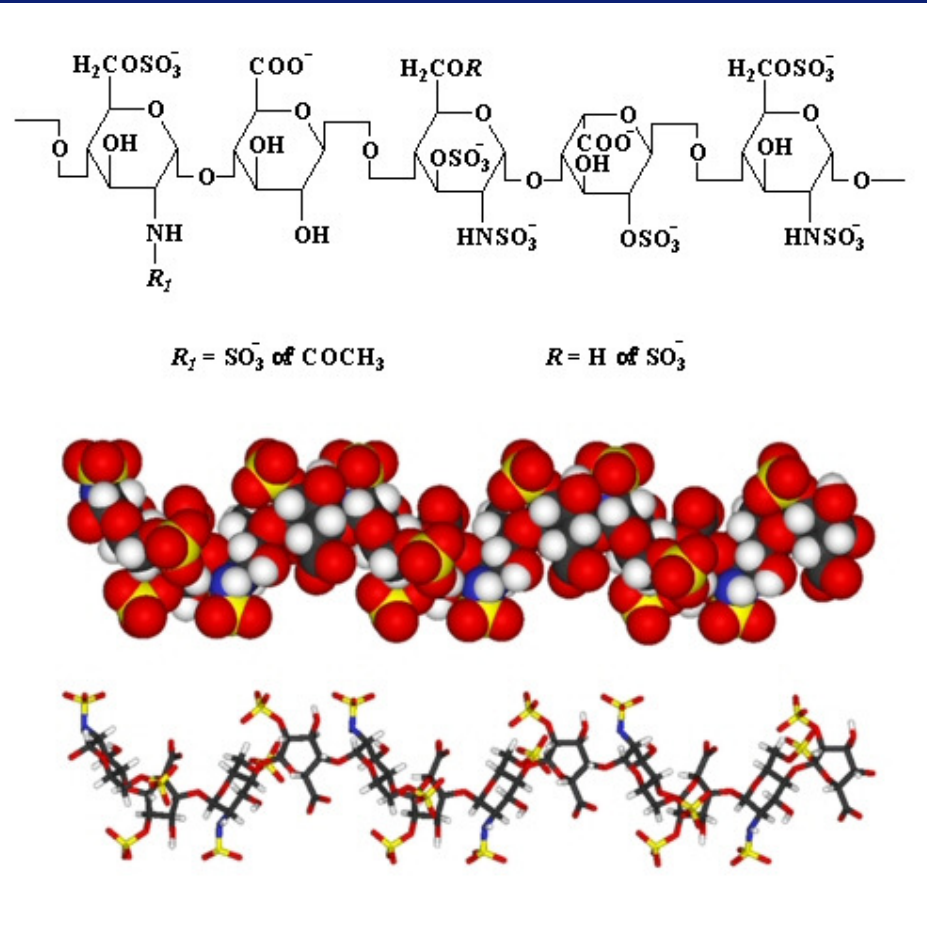
Coagulation Cascade: Targets for Therapy



Morrow DA. LMWH in ACS. In: Braunwald E, ed. McGraw-Hill, 2003.



Ongefractioneerde heparine

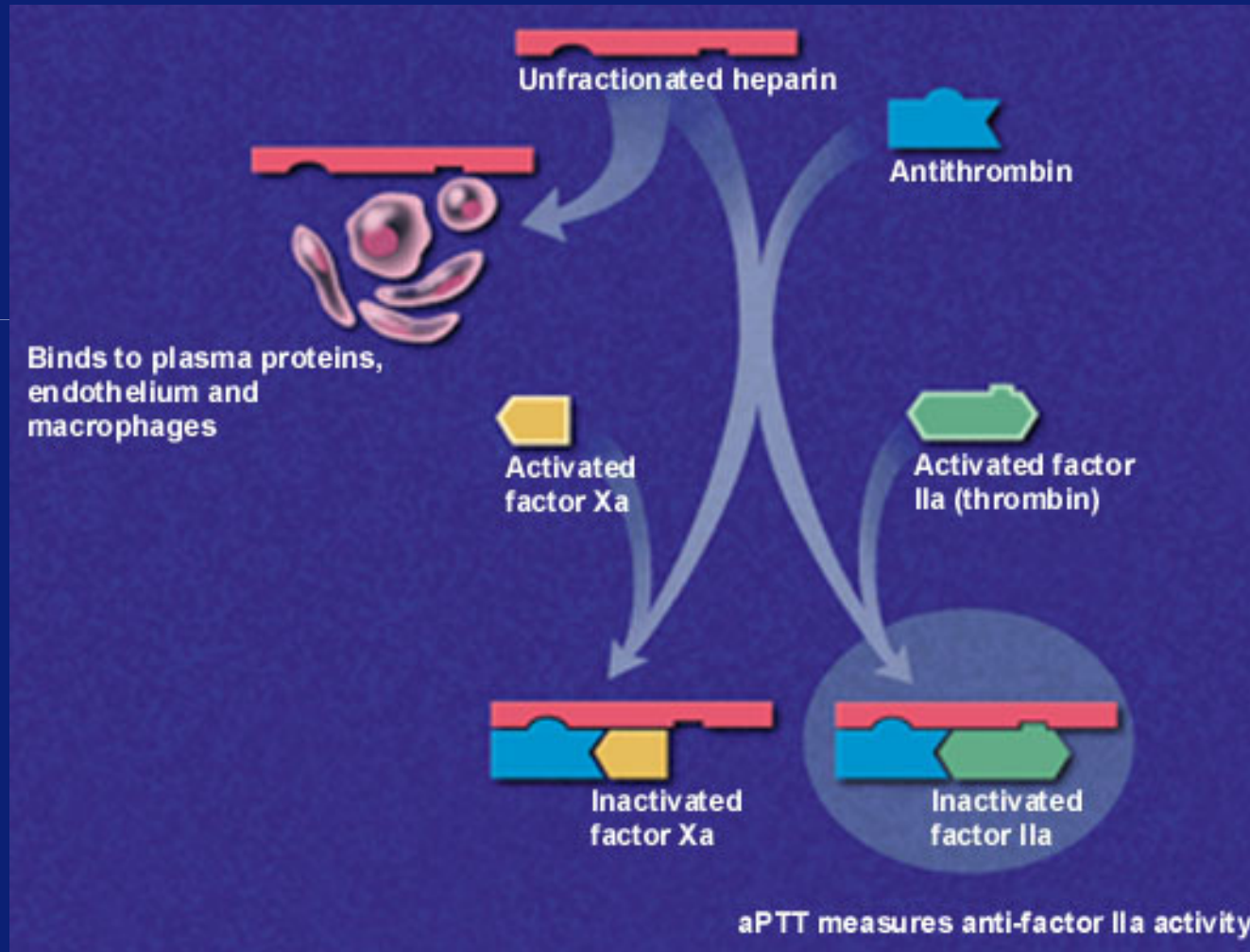


Heparine is een polysaccharide dat op industriële schaal gewonnen wordt uit de slijmlaag van varkensdarmen



Ongefractioneerde heparine

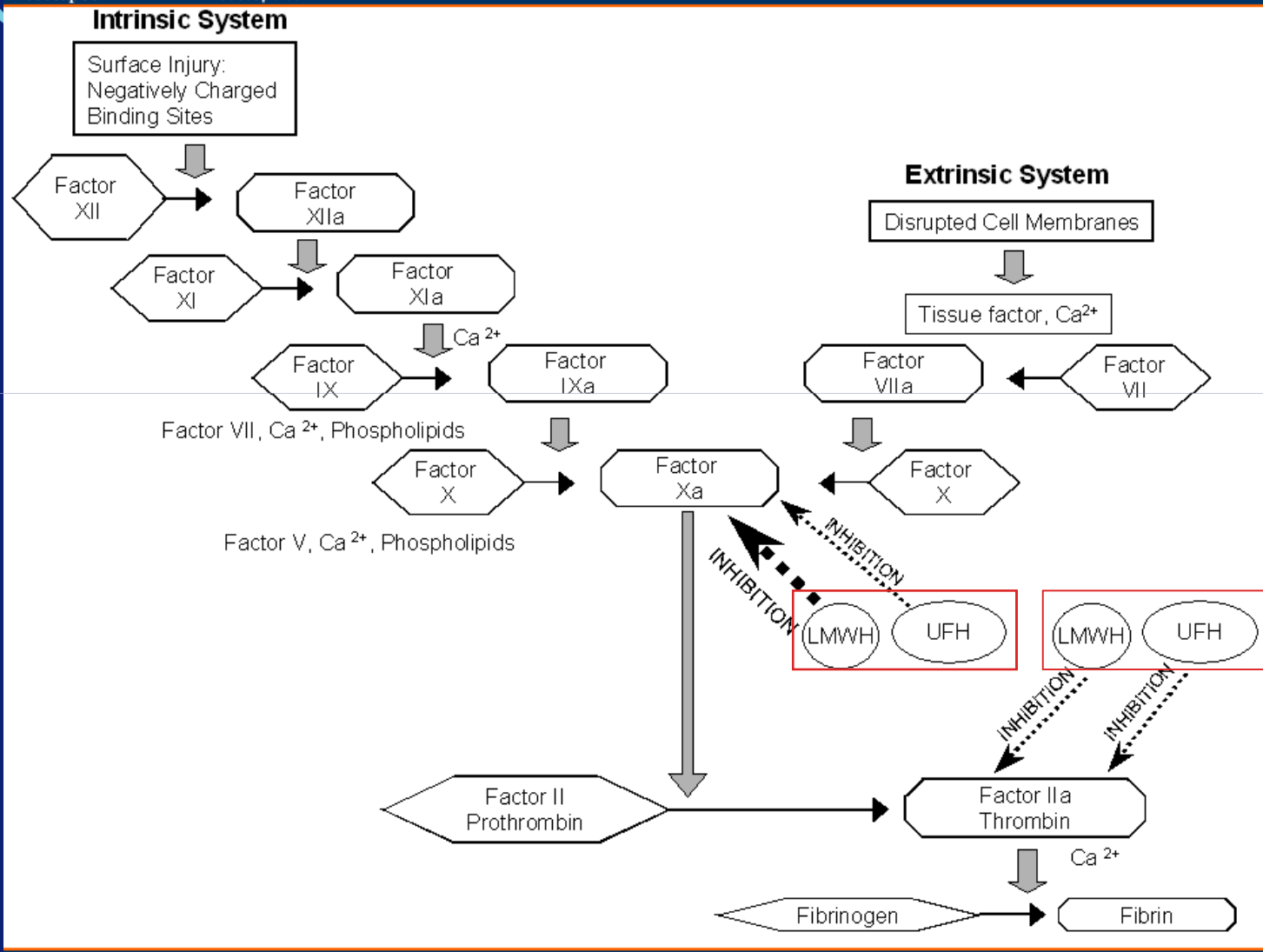
Effect van ongefractioneerde heparine op factor IIa en factor Xa.





Richtlijnen ESC/ACC voor heparine bij PCI

- Ongefractioneerde heparine in een dosering van **100 IU/kg** wordt geadviseerd tijdens PCI, met monitoring middels **ACT**, streefwaarde **250-350 s**.
- Indien de patiënt behandeld wordt met een GP IIb/IIIa blokker is een heparine dosering van **60 IU/kg** en een **ACT van 200 s** toerijkend.
- Ongefractioneerde heparine na een geslaagde PCI is **niet** geïndiceerd.



Source: J Invasive Cardiol © 2004 Health Management Publications, Inc.



Distinctions Between Unfractionated and Low-Molecular-Weight Heparins

Property	Unfractionated Heparins	LMWH
Mean molecular weight (Da)	15,000	5,000
Mean saccharide units	45	15
Anti-Xa: Anti-IIa activity	1	2-4
Half-life (hr)	1	2-4
Bioavailability	+ to +++ (dose dependent)	++++
Subcutaneous absorption	++	++++
Binding to endothelium	+++	+
Binding to plasma proteins	+++	+
Binding to platelets-macrophages	++	+
Antigenicity	++	+
Clearance	Renal	Renal
Protamine neutralization	++++	++



- **Enoxaparine (Clexane):** s.c. 1 mg/kg 2dd, 2-8 dagen
- **Dalteparine (Fragmin):** s.c. 120 IE/kg, max 10000 IE, elke 12 uur, gedurende 6 dagen.
- **Nadroparine (Fraxiparine):** i.v. bolus 86 IE/kg, daarna s.c. 2dd 86 IE/kg, gedurende 6 dagen, dosering aanpassen bij nierinsufficiëntie.



- **LMWH** even effectief als ongefractioneerde heparine (**UFH**) bij acuut coronair syndroom.
- Praktische voordelen **LMWH**: vaste dosering obv gewicht, geen stollingsonderzoek nodig.
- **Ongefractioneerde heparine** heeft de voorkeur bij patiënten die een **electieve PCI** ondergaan.
- **Ongefractioneerde heparine** heeft de voorkeur bij patiënten met ACS bij wie een **vroeg invasieve strategie** is gekozen.



- Indien de patiënt met ACS is ingesteld op **enoxaparine** wordt aanbevolen deze te continueren tijdens PCI.

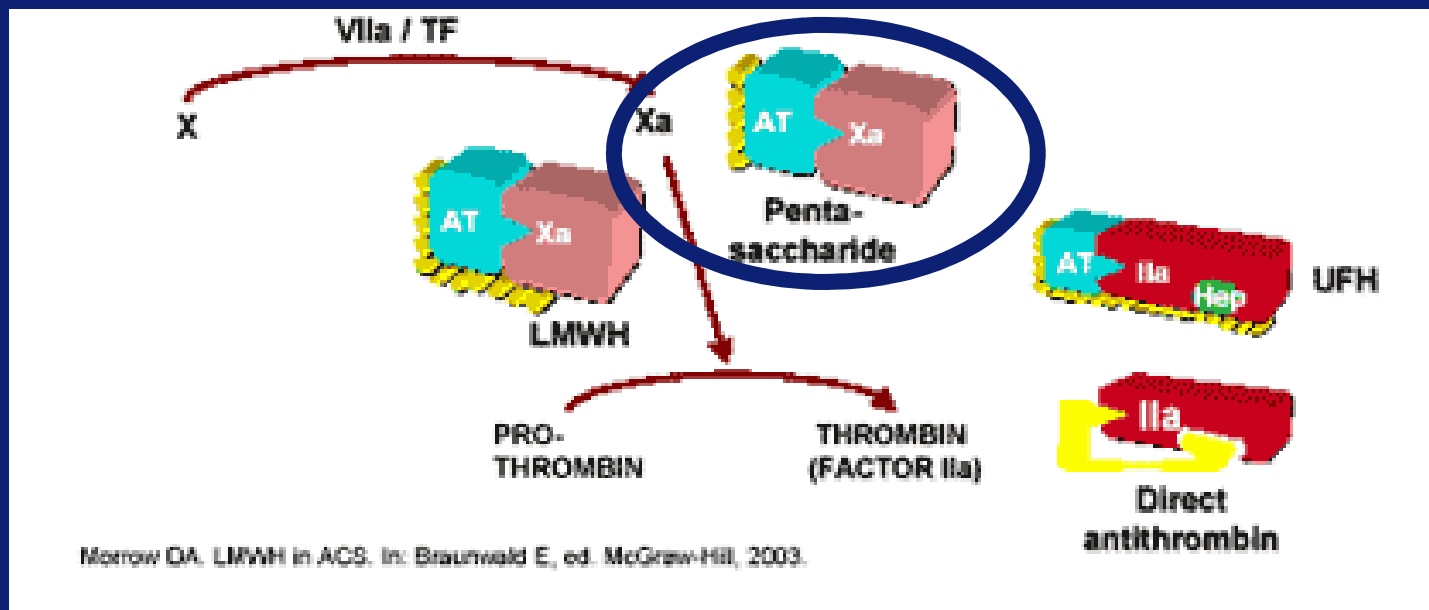
Indien de procedure wordt uitgevoerd binnen 8 uur na de laatste gift is geen extra enoxaparine nodig.

Indien de PCI plaats vindt tussen 8 en 12 uur na de laatste gift, is een extra 0.3 mg/kg enoxaparine IV nodig.

Indien de laatste gift meer dan 12 uur voor de PCI plaatsvond, heeft een bolus ongefractioneerde heparine de voorkeur.

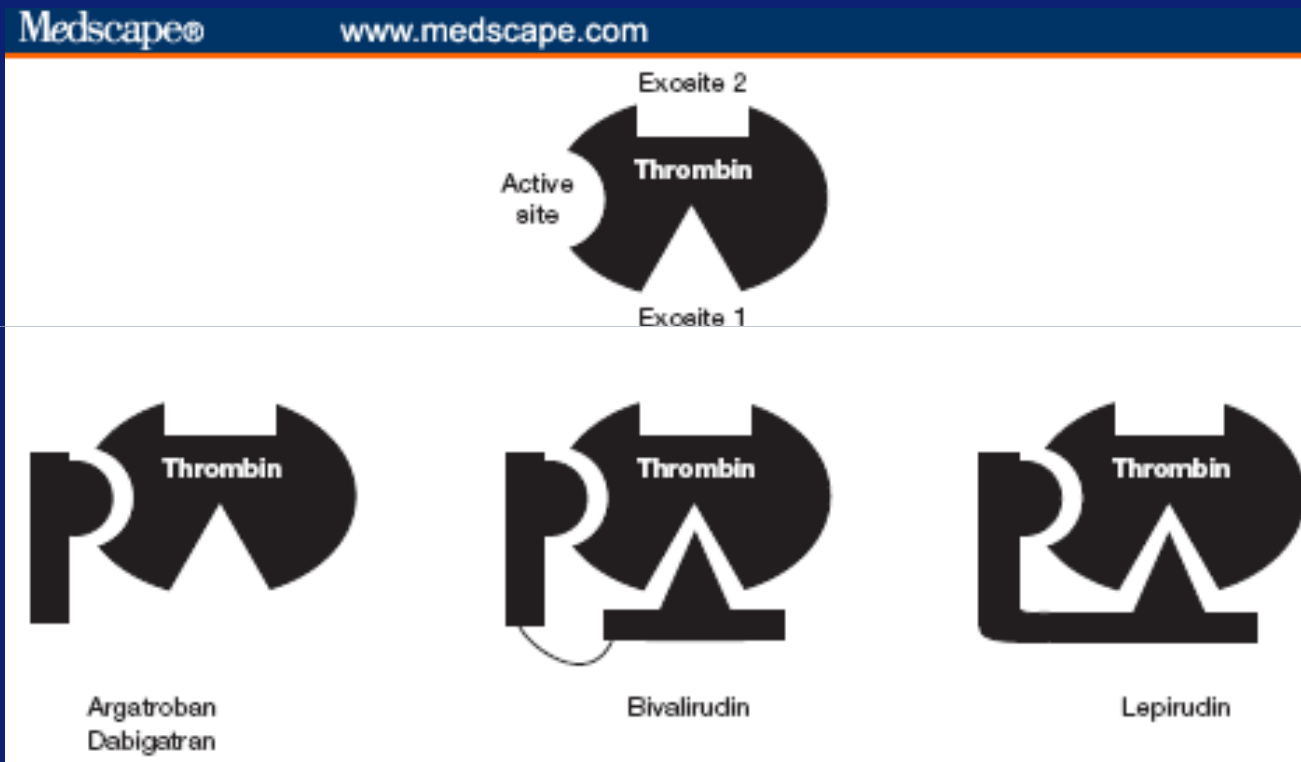
Fondaparinux (Arixtra)

- Pentasaccharide
- Selectieve remmer van geactiveerd factor X
- Geen effect op de routine coagulatietesten (APTT, PT, ACT)
- Kan niet geneutraliseerd worden door protamine





Directe trombine inhibitors



Source: Pharmacotherapy © 2008 Pharmacotherapy Publications



Bivalirudine

- Synthetische polypeptide dat reversibel bindt aan trombine zonder tussenkomst van antitrombine.
- Bivalirudine wordt aanbevolen bij patiënten die een PCI ondergaan en een hoog risico op procedure gerelateerde bloedingen hebben.
- Wordt aanbevolen bij heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT)





- **Dabigatran:** reversibele competitieve directe trombineremmer
orale toediening
geregistreerd in Nederland voor preventie VTE
recente RE-LY studie: bij **atriumfibrilleren effectief**
ter voorkoming CVA
wordt in **studieverband** geanalyseerd bij PCI



Take-home message

- **Antistolling therapie bij ACS en PCI:** verschillende middelen met verschillende aangrijppunten in de antistollingscascade.
- **Acetylsalicylzuur** belangrijke rol in secundaire preventie
- **Plavix en nieuwere ADP-receptor remmers** essentieel voor de preventie van stenttrombose.
- **Ongefractioneerde heparine** heeft de voorkeur bij patiënten met ACS bij wie een vroeg invasieve strategie is gekozen.