AVC ischémique malgré AOD

Sylvain Lanthier, MD OD CSPQ

Professeur agrégé, Faculté de Médecine, UDM

Neurologue, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal

Université de Montréal

HÔPITAL DU SACRÉ-COEUR DE MONTRÉAL

HSCM

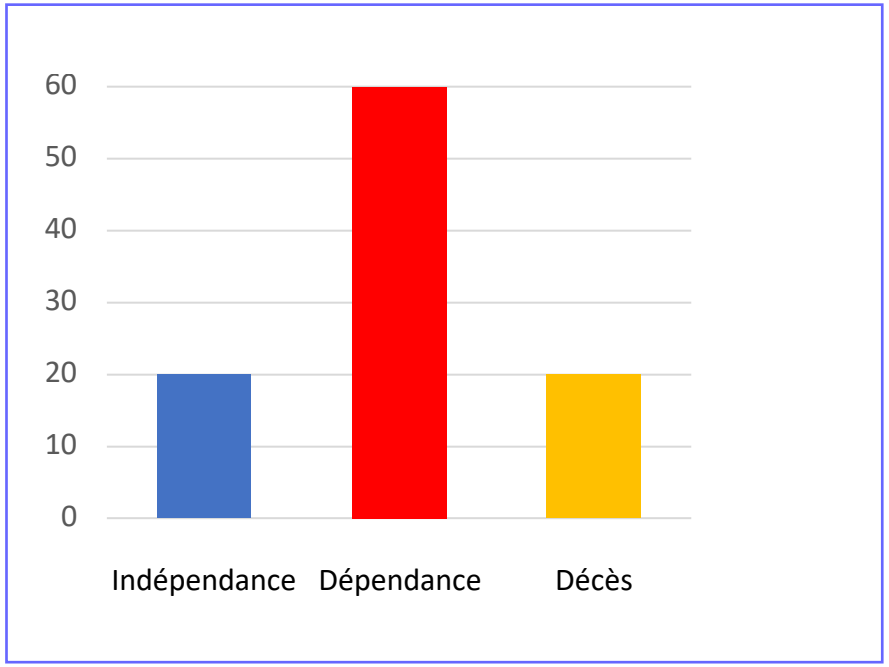
Conflits d'intérêt potentiels

- Présentations subventionnées : Bayer, BMS-Pfizer, Boehringer-Ingelheim, Servier
- Comité aviseur : BMS-Pfizer, Servier
- Recherche : BRAIN-AF – comité de direction (steering committee)
- Programmes Neurovasculaires (HSCM, SSVQ) : Bayer, BMS-Pfizer, Boehringer-Ingelheim, Servier
- Organisation de congrès : Colloque Neurovasc-SSVQ, Canadian Stroke Congress, World Stroke Congress, UDM

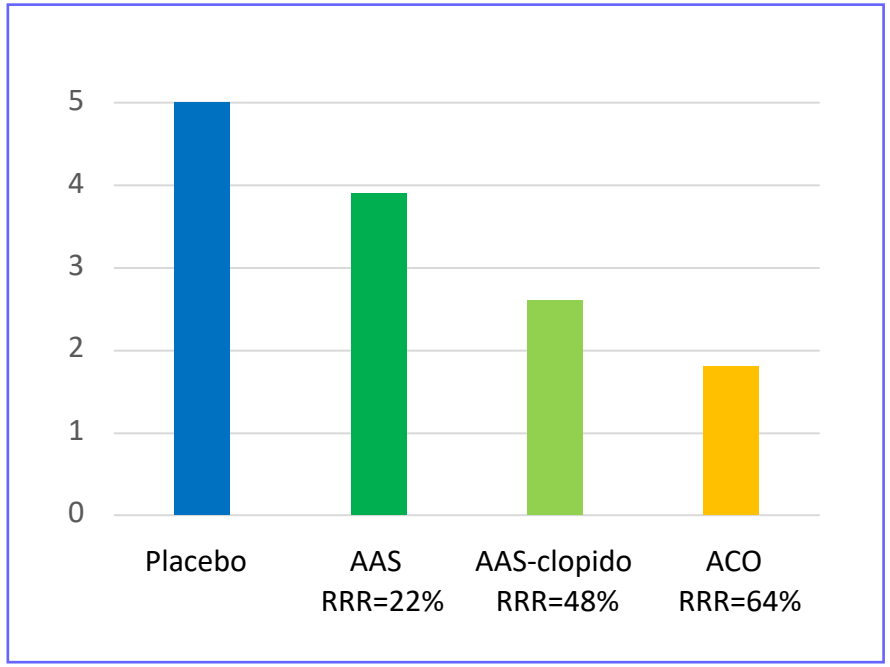
Introduction

- Risque d'AVC dans la FA : 1,9% ($CHADS_2$ = 0) à 18,2% ($CHADS_2$ = 6) par an
- Conséquences graves de l'AVC cardioembolique : Indépendance = 20%
- Traitement anticoagulant efficace : RRR = 64%

Conséquences de l'AVC cardioembolique



Prévention de l'AVC ischémique dans la FA



1. Connolly S, et al. (ACTIVE). Lancet 2006;367:1903
2. Hart RG, et al. Ann Intern Med 2007;146:857

Efficace en autant que

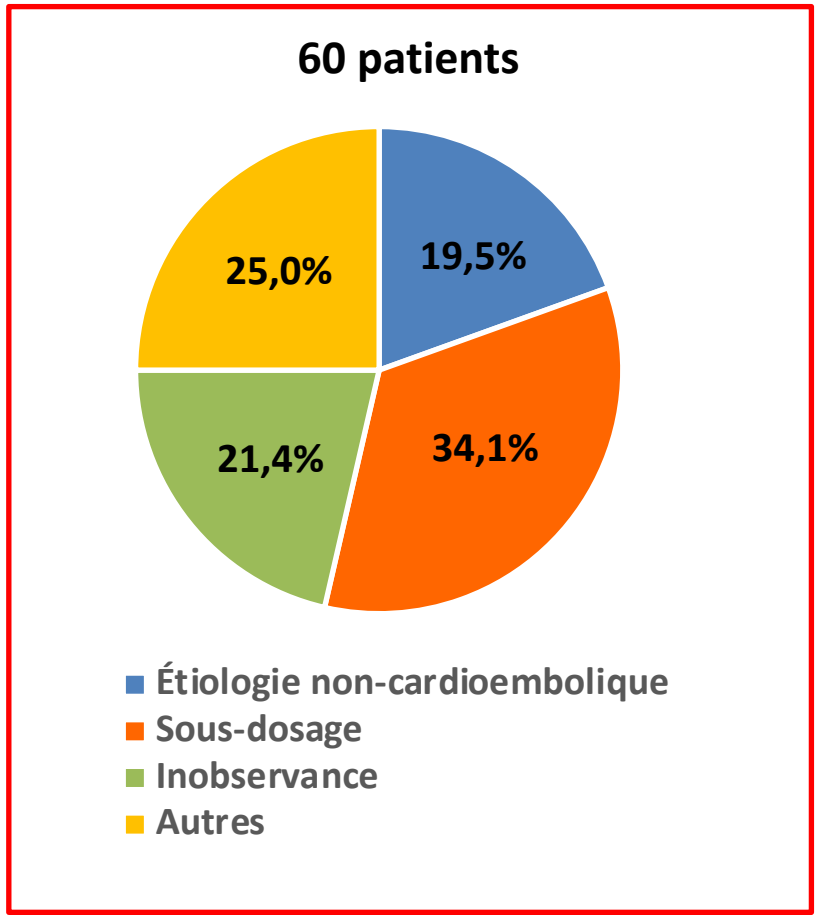
- Le médecin prescrive adéquatement
- Le patient suive adéquatement le traitement

Objectifs

- Expliquer l'AVC ischémique malgré AOD
- Optimiser le traitement antithrombotique
- Minimiser le risque hémorragique

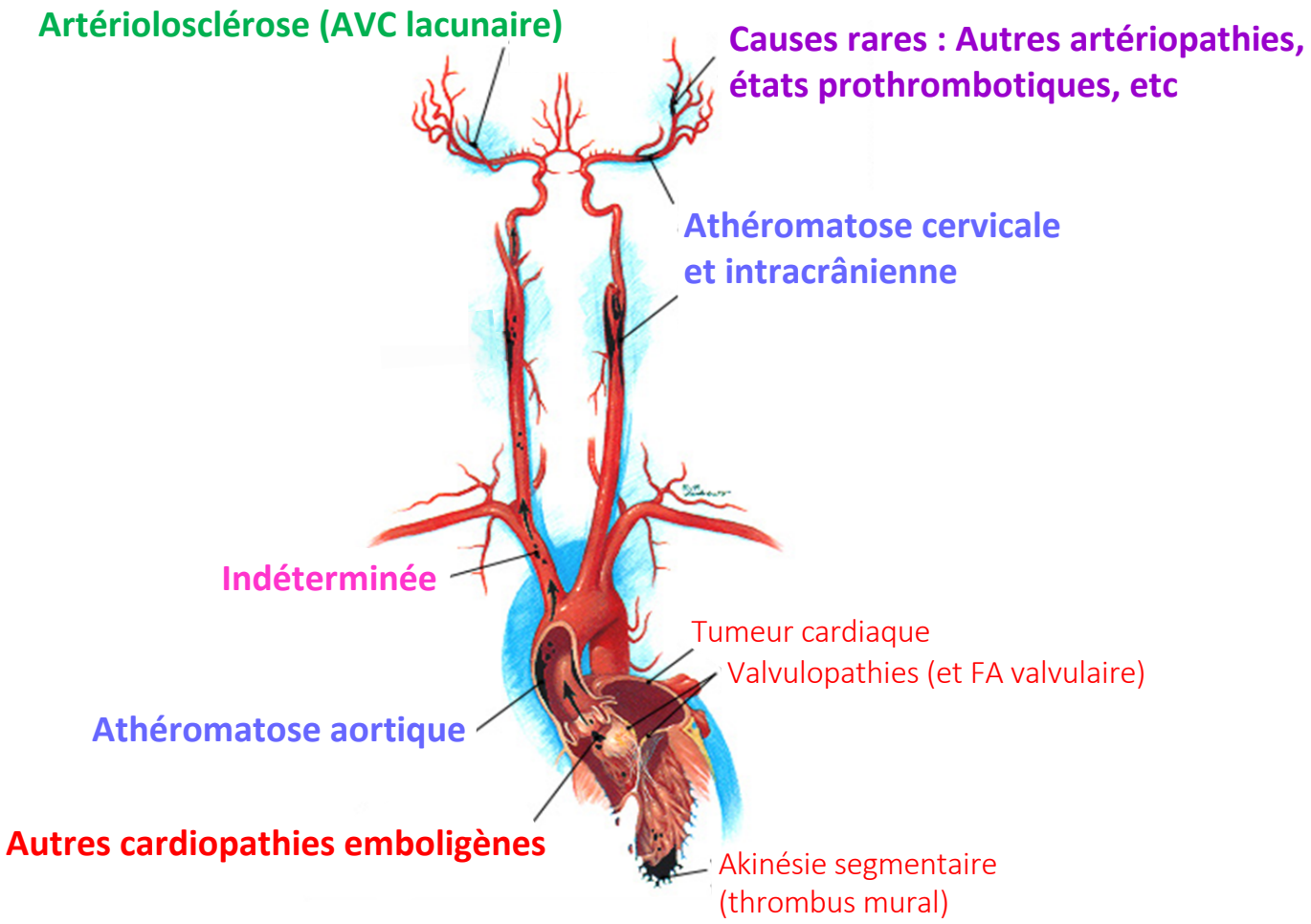
Causes de l'AVC ischémique malgré NACO

- Étiologie autre que FANV
- Sous-dosage
- Inobservance
- Malabsorption
- Interaction médicamenteuse
- « Simple malchance »



Fernandes L et al. Rev Port Cardiol 2019;38:117-124

Étiologie autre que FANV



Efficacité des AOD :

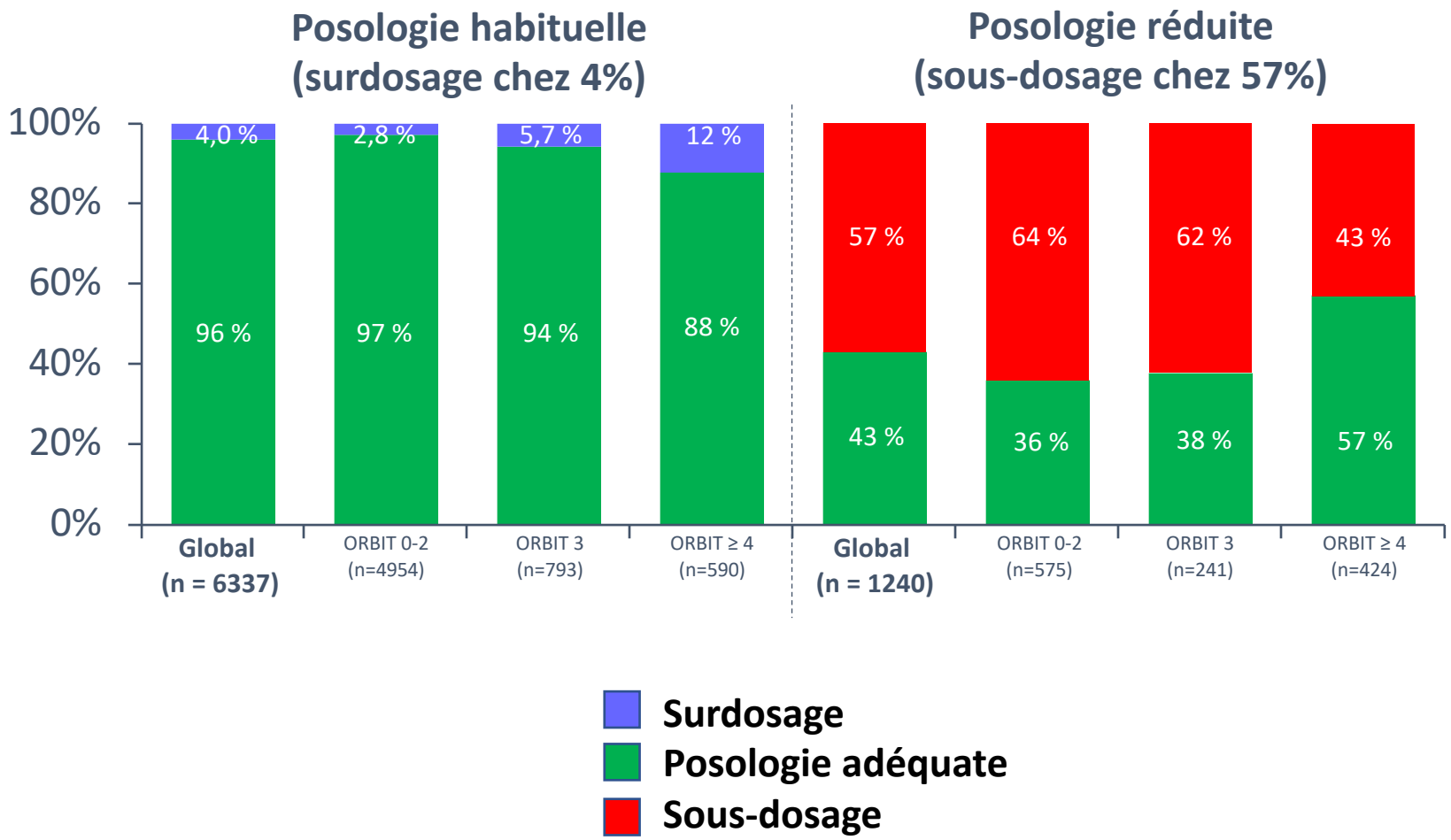
- Prévention démontrée de l'AVC dans la FANV
- Prévention présumée de l'embolie paradoxale

Si une autre cause est identifiée :

- Traitement de la cause elle-même
- Traitement des facteurs de risque pertinents
- Traitement antithrombotique adéquat (e.g., Warfarine dans le SaPL et la FA valvulaire)

Fréquent sous-dosage des AOD

(selon le score hémorragique ORBIT)

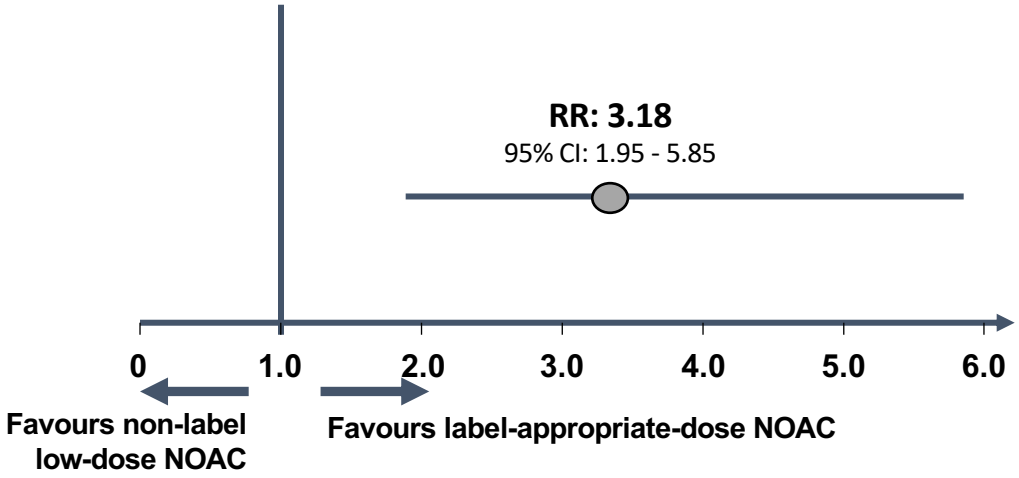


Steinberg BA et al. JAHA 2018 Feb 16;7(4). pii: e007633. doi: 10.1161/JAHA.117.007633.

Sous-dosage : Triple le risque d'AVC vs posologie appropriée [1]

Comparaison de 713 cas (FA avec AVC malgré AOD) vs 700 contrôles (FA sans AVC) dans 37 unités d'AVC en Europe, Amérique du Nord et Asie

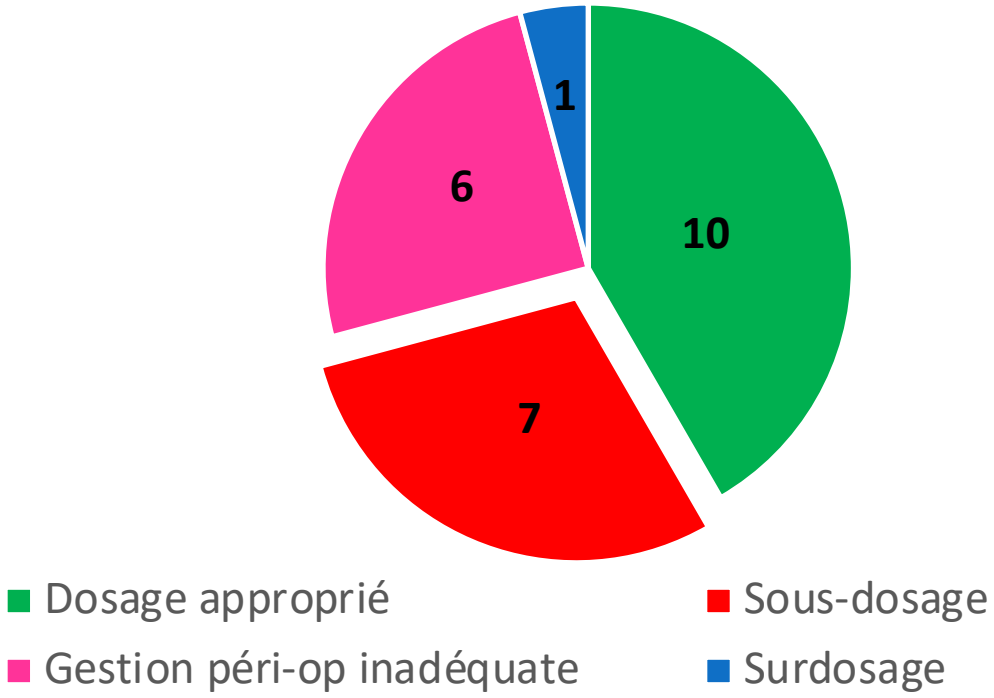
Risk of Stroke, Non-label Low-dose NOAC vs. Label-appropriate-dose NOAC



Sans réduire significativement le risque de saignement majeur [2]

1. Paciaroni M, *et al. Stroke* 2019; 50(8):2168-74.
2. Steinberg BA et al. JAHA 2018 Feb 16;7(4). pii: e007633. doi: 10.1161/JAHA.117.007633

Sous-dosage : chez 7/24 patients avec FA et subissant un AVC ischémique malgré NACO



Wein et al. Présenté au Canadian Stroke Congress 2017

Critères de réduction posologique des NACOs

Dabigatran 110 bid	• Âge ≥80 (ou ≥75 + FR saignement) • Cl créatinine <50 ml/min *
Rivaroxaban 15 die	• Cl créatinine <50 ml/min §
Apixaban 2.5 bid	≥2 critères parmi : • Âge ≥80 • Masse ≤60 kg • Créatinine >133 µmol/l
Edoxaban 30 die	• Masse ≤60 kg • Cl créatinine ≤50 ml/min § • Inhibiteurs puissants de glycoprotéine P ¶

* Hors monographie

§ Cockroft-Gault

¶ Cyclosporine, quinidine, érythromycine, dronédarone, kétoconazole (feu vert avec amiodarone et verapamil)

Critères d'arrêt des NACOs suivant la fonction rénale (Cockroft-Gault)

Dabigatran	• Cl créatinine <30 ml/min
Rivaroxaban 15 die	• Cl créatinine <15 ml/min
Apixaban 2,5 ou 5 bid	• Cl créatinine <15 ml/min
Edoxaban 30 die	• Cl créatinine <30 ml/min

Selon la monographie des produits

Autres options :

15-30 ml/min : Warfarin

Dabigatran 75 BID est recommandé aux États-Unis d'Amérique

Edoxaban 30 die serait sécuritaire [1;2]

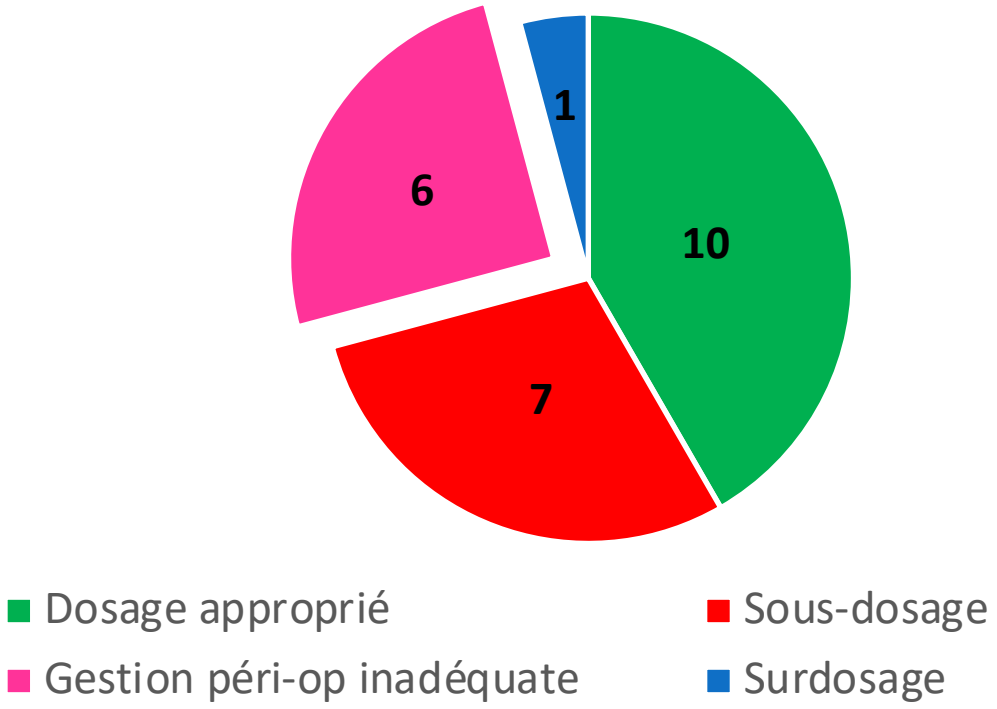
<15 ml/min : ni Warfarin ni AAS

Dialyse : Apixaban et rivaroxaban Edoxaban <7% extraite par dialyse

1. Fazio et al. Clin Drug Investig 2018;38:1023
2. https://wayback.archiveit.org/7993/20170405211245/https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM420705.pdf

Suivi de la fonction rénale (créatinine q 3-12 mois) et critères de réduction posologique et d'arrêt dans l'insuffisance rénale

Gestion péri-procédurale : Inadéquate (sous-dosage) chez 6/24 patients



Wein et al. Présenté au Canadian Stroke Congress 2017

Gestion péri-procédurale : Indications d'interruption de l'anticoagulation selon le risque hémorragique de la procédure

LOW/VERY LOW RISK	MODERATE RISK	HIGH RISK
• Dental extractions (1 or 2 teeth), endodontic (root canal) procedure, • Subgingival scaling or other cleaning • Cataract surgery • Dermatologic procedures (e.g. biopsy) • Gastroscopy or colonoscopy without biopsies • Coronary angiography • Permanent pacemaker insertion or internal defibrillator placement (if bridging anticoagulation is not used) • Selected procedures (e.g. thoracentesis, paracentesis, arthrocentesis)	• Other intra-abdominal surgery (e.g. laparoscopic cholecystectomy, hernia repair, colon resection) • Other general surgery (e.g. breast) • Other intrathoracic surgery • Other orthopedic surgery • Other vascular surgery • Non-cataract ophthalmologic surgery • Gastroscopy or colonoscopy with biopsies • Selected procedures (e.g. bone marrow biopsy, lymph node biopsy) • Complex dental procedure (e.g. multiple tooth extractions)	• Any surgery or procedure with neuraxial (spinal or epidural) anesthesia • Neurosurgery (intracranial or spinal) • Cardiac surgery (e.g. CABG, heart valve replacement) • Major intra-abdominal surgery (e.g. intestinal anastomosis) • Major vascular surgery (e.g. aortic aneurysm repair, aortofemoral bypass) • Major orthopedic surgery (e.g. hip or knee replacement) • Lung resection surgery • Urological surgery (e.g. prostatectomy, bladder tumour resection) • Extensive cancer surgery (e.g. pancreas, liver) • Reconstructive plastic surgery • Selected procedures (e.g. kidney biopsy, prostate biopsy, cervical cone biopsy, pericardiocentesis, colonic polypectomy)

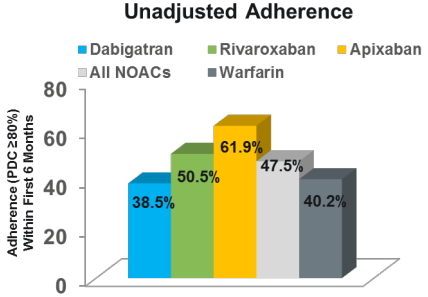
http://thrombosiscanada.ca

Lignes directrices - Interruption avant la procédure : Durée selon le risque hémorragique de la procédure et la fonction rénale (dabigatran)

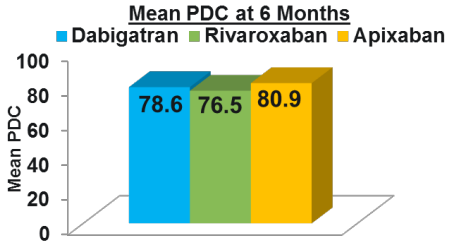
Agent	Clearance créatinine (t½)	Risque modéré	Risque élevé
Dabigatran BID	≥50 ml/min (7-17 hres)	Dernière dose 2 jours avant (omettre 2 doses)	Dernière dose 3 jours avant (omettre 4 doses)
Dabigatran BID	30-49 ml/min (17-20 hres)	Dernière dose 3 jours avant (omettre 4 doses)	Dernière dose 5 jours avant (omettre 8 doses)
Rivaroxaban DIE	≥30 ml/min (7-11 hres)	Dernière dose 2 jours avant (omettre 1 dose)	Dernière dose 3 jours avant (omettre 2 dose)
Apixaban BID	≥30 ml/min (8-12 hres)	Dernière dose 2 jours avant (omettre 2 doses)	Dernière dose 3 jours avant (omettre 4 doses)
Edoxaban DIE	≥30 ml/min (10-14 hres)	Dernière dose 2 jours avant (omettre 1 dose)	Dernière dose 3 jours avant (omettre 2 dose)

Inobservance ≈ 20%
(souvent sous-estimée)

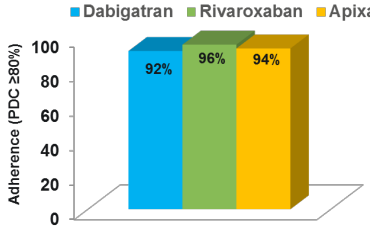
Jours avec AOD tels que prescrits ≈ 80%



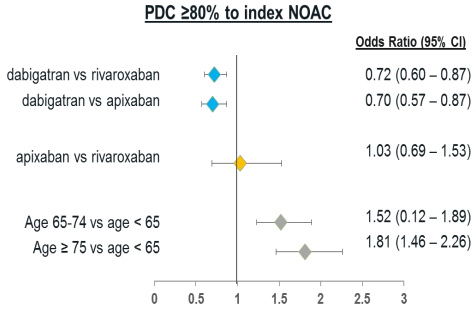
Yao X, Abraham NS, Alexander GC, et al. J Am Heart Assoc. 2016 Feb 23;5(2).



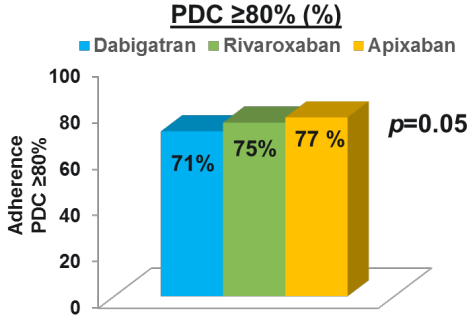
Manzoor BS, Lee TA, Sharp LK, *et al. Pharmacotherapy* 2017;37(10):1221–30



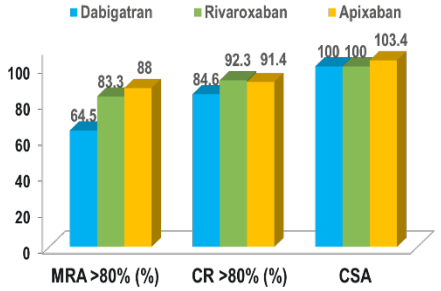
Forslund T, et al. Eur J Clin Pharmacol. 2016 Mar;72(3):32



Brown JD, Shewale AR, Talbert JC. J Manag Care Spec Pharm. 2016;22(11):1319-29.



Borne RT, O'Donnell C, Turakhia MP, *et al. BMC Cardiovascular Disorders* (2017) 17:236.



Mueller T, Alvarez-Madrazo S, Robertson C, *et al. Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26:1378–1386.

Impact de l'inobservance : RR x 1,5 (autant avec NACO die que bid)

Alberts MJ, et al. Int J Cardiol 2016:215:11

Rechercher les causes de l'inobservance :

- Croyances
- Confusion posologique
- Messages contradictoires (dentiste, gastroentérologue…)
- Oublis :
  - Pilulier
  - Rappel sur cellulaire
  - Surveillance électronique ou par un proche
  - Favoriser AOD die
- Saignements (souvent mineurs)
  - Réviser la posologie de l'AOD
  - Réviser les autres médicaments (AINS, aPlt)
  - Déterminer et traiter la/les cause(s)
- Pyrosis
  - Prise avec les repas
  - IPP
  - Favoriser apixaban ou edoxaban
- Autres

Malabsorption

- Conditions gastroentérologiques
- Rivaroxaban :
  - Biodispo.[1]

Dose	A jeun	Avec repas
10 mg	100%	100%
20 mg	66%	100%

  - Pharmacocinétique inchangée avec le moment d'un repas et son contenu[2]
- Dabigatran :
  - IPP / bloqueur-H2 (e.g., ramitidine) : Dabigatran ↓ 12-30% sans impact clinique[3]
  - Sortir du sachet avant l'ingestion

1. Stampfuss J, et al. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2013;51:549–561
2. Zhang L, et al. *J Clin Pharmacol* 2017
3. Steffel J et al. Eur Heart J 2018;39:1330-1393

Métabolisme accéléré (induct. GPP et induct./compétiteurs CYP3A4)

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Substrat GPP CYP3A4	+ -	+ 25%	+ <4%	+ 18%
Phénobarbital				
Phénytoine				
Carbamazépine		-50%	-35%	
Oxcarbamazépine				
Topiramate				
Acide valproique				
Levetiracetam				
Millepertuis				
Rifampin	-66%	-54%	-35% compensée	Ad -50%
Dexaméthasone				
Prednisone				
Vinblastine, doxorubicine, vandetanib, sunitinib				

Si possible : garder l'AOD et changer l'autre agent

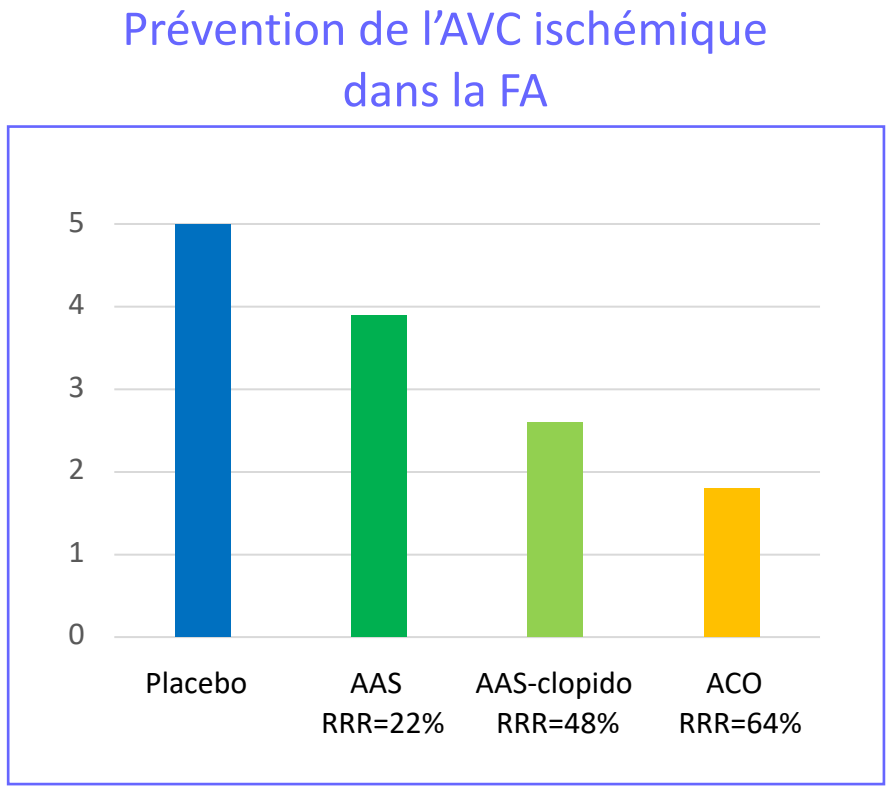
Stef

Hyperfiltration rénale : Aucune mise en garde retenue par Santé Canada et autres organisations régulatrices (sauf FDA)

Drug, Trial	CrCL in mL/min	First stroke/SEE Rates (%/yr)		Hazard Ratio
		NOAC	Warfarin	NOAC vs. Warfarin
Dabigatran 150; RE-LY (ITT, overall study period)	>50 - <80	**0.94**	1.22	**0.77**
FGR = 80%	≥80	**0.61**	0.72	**0.84**
Rivaroxaban; ROCKET AF (per-protocol, on-treatment)	>50 - <80	**1.39**	1.70	**0.82**
	≥80	**0.94**	0.87	**1.07**
Apixaban; ARISTOTLE (per-protocol, on-treatment)	>50 - <80	**0.77**	0.89	**0.87**
FGR = 25%	≥80	**0.69**	0.51	**1.35**
Edoxaban 60/30; ENGAGE AF (mITT, on-treatment)	>50 - <80	**0.77**	1.23	**0.62**
	≥80	**0.84**	0.53	**1.58**
Edoxaban 60/30; ENGAGE AF	>50 - <80	**1.21**	1.49	**0.81**
(ITT, overall study period)	≥80	**1.02**	0.73	**1.40**

http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM421612.pdf.

Simple malchance : RRR = 100%, ça n'existe pas…



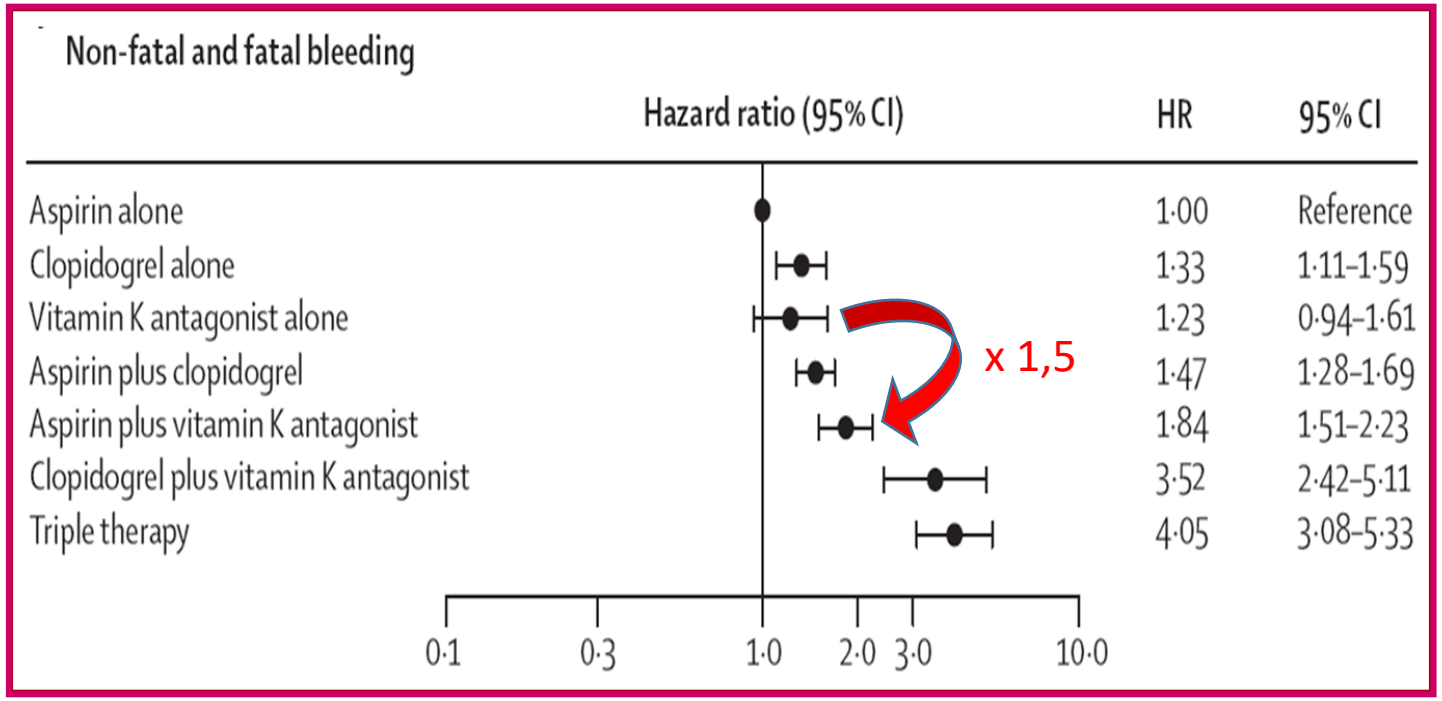
1. Connolly S, et al. (ACTIVE). Lancet 2006;367:1903
2. Hart RG, et al. Ann Intern Med 2007;146:857

Optimiser le traitement antithrombotique

Si AVC autrement inexpliqué : Favoriser un AOD supérieur à Warfarin

Ajout d'un antiplaquettaire ?

- Combinaison aPlt post-AVC : Aucun bénéfice [1;2]
- Combinaison AOD + AAS : Aucune étude
- Excès de saignements démontré [3] ⟶ bénéfice pour les $CHADS_2$ élevés ?

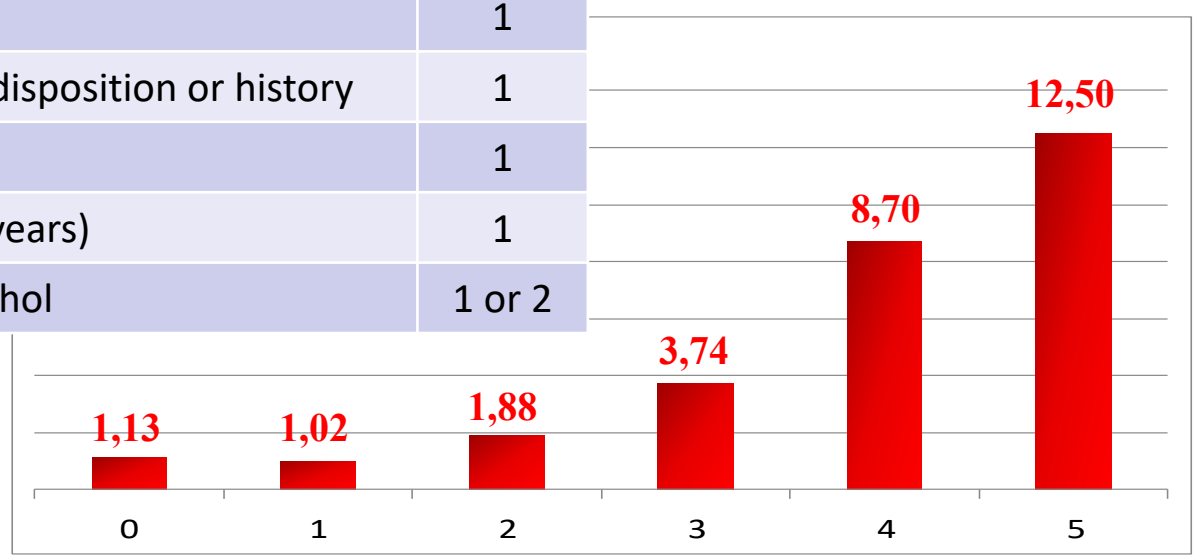


1. Charisma : NEJM 2006;354:1706
2. Match: Lancet 2004;364:331
3. Lancet 2009;374:1967

Minimiser le risque hémorragique

- Risque avec NACO = AAS [1] < Warfarin
- Échelle HASBLED = risque d'hémorragie majeure sous AVK pour FA [2]

Hypertension (TAS ≥160 mmHg)	1
Abnormal renal or liver function	1 or 2
Stroke	1
Bleeding predisposition or history	1
Labile INR	1
Elderly (>65 years)	1
Drugs or alcohol	1 or 2



- Anémie : rechercher et traiter la cause
- IPP si indiqué (e.g., saignement digestif récidivant)
- Prévenir parce que 50% ne reprennent pas après un saignement majeur [3]

1. Connoly SJ et al. NEJM 2011;364:806
2. Pisters R et al. Chest 2010;138:1093
3. Steinberg et al. Am J Cardiol 2017;119:1590-1595

Au total : Choix du NACO optimal

Indication : Prévention (1aire ou 2aire) de la FANV (âge 65 ans ou CHADS 1-6)

	Avantage	Limitations
Dabigatran 150 mg	Supérieur à la Warfarin (CHADS2 élevés)	Saignements majeurs (GI et autres) BID (inobservance) IRC Sachet
Dabigatran 110 mg	Équivalent à la Warfarine Moins de sgmts majeurs	BID (inobservance) IRC Sachet
Apixaban	Supérieur à la Warfarin Moins de sgmts majeurs	BID (inobservance)
Rivaro	Équivalent à la Warfarine DIE (observance)	Prise avec le repas principal Saignements majeurs (GI et autres)
Edoxaban	Équivalent à la Warfarine Moins de sgmts majeurs DIE (observance)	Inhibiteurs de la glycoprotéine P

Conclusion

- Chercher à comprendre pourquoi un AVC ischémique a pu survenir malgré l'AOD (sous-dosages, inobservance…)
- Optimiser le traitement antithrombotique
- Minimiser le risque hémorragique