

Mot de passe du 22 février 2013 : **patient2202**
Password, February 22, 2013 : **patient2202**

Fibrillation Auriculaire : gestion globale de l'anticoagulothérapie

L'AVC et la fibrillation en 2013

Conférence SSVQ

22 février 2013

Mario Talajic MD, FRCPC, FACC, FHRS

Institut de Cardiologie de Montréal

Directeur, Dept de Médecine, Université de Montréal



INSTITUT DE
CARDIOLOGIE
DE MONTRÉAL

Université 
de Montréal

Disclosures

- Consultancy, Speaker, Ad Boards
 - Bayer
 - Boehringer-Ingelheim
 - Bristol-Myers-Squibb
 - Medtronic
 - Pfizer
- Research Grants
 - Boehringer-Ingelheim
 - Boston Scientific
 - Bristol-Myers-Squibb
 - St Jude
 - Medtronic
 - Pfizer

Atrial Fibrillation is Very Common

Most common cardiac rhythm disturbance causing hospitalization

- 3-6% of all admissions
- 1/3rd of hospitalizations for cardiac arrhythmia

2.5% of US population affected by AF

Estimated Prevalence

- United States: 5.1 million patients
- Europe: 4.5 million patients

Fuster et al Circulation 2006
Miyasaka et al Circulation 2006
Heeringa Eur H J 2006

Fibrillation Auriculaire

Anticoagulothérapie

- Pourquoi?
- Chez qui?
- Avec quoi?
- Quoi faire dans situations cliniques different?
 - Chirurgies
 - MCAS
 - Patients agés
 - Maladies valvulaires
 - Maladie renale

Fibrillation Auriculaire Anticoagulothérapie

- Pourquoi?

Why is Atrial Fibrillation Important??



- Stroke : 5 fold increase
- CHF: 3 fold increase
- Mortality: 2 fold increase
- Poor QoL
- Reduced Exercise Tolerance
- Reduced Cognitive function

Atrial Fibrillation

Increases the risk of stroke by 5-fold^{1,2,3}

Accounts for 15-20% of all strokes^{1,4}

Risk of stroke in AF increases with age

- 1.5% in 50–59 year olds
- 23.5% in 80–89 year olds

Risk of stroke is the same in AF patients regardless of whether they have paroxysmal or sustained AF

1. Atrial Fibrillation Investigation Group. Arch Intern Med. 1994

2. Wolf PA, et al. Stroke 1991

3. Savelieva I, et al. Ann Med 2007

4. Singer DE, et al. Chest 2008

How much AF do you need to increase stroke risk? Pacemaker Studies

TRENDS

- 2486 pts with 1 risk factor for stroke, permanent PM
- >5.5 hrs AF increases risk of stroke and TIA by 2.2 (p=.06)

ASSERT

- 2580 pts \geq 65 yrs, permanent PM, Hypertension
- 6 min of AF detected in first 3 mos (10% of pts) increases stroke risk 2.5

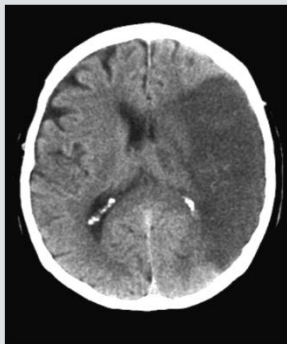
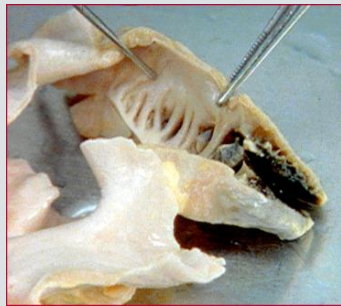
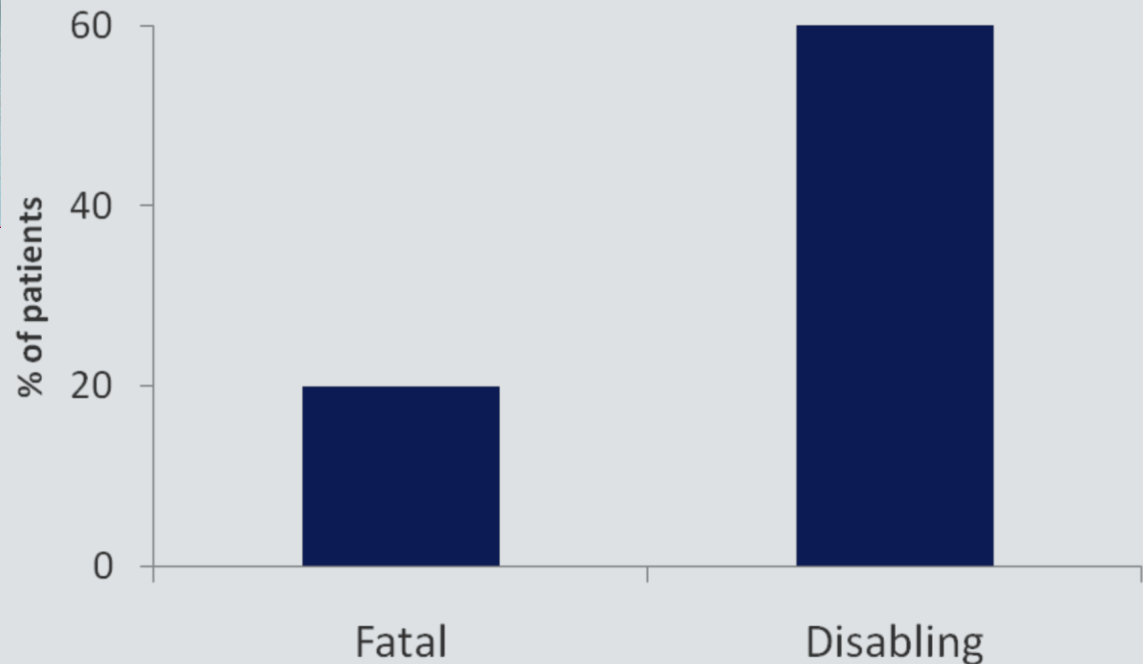
IMPACT

2718 pts, CHADS₂ \geq 1, receiving ICD (DDD or CRT)

Intense FU (daily home monitoring with ATC if AF) vs Usual care

Outcome of Strokes in AF Patients

Outcome of first ischemic stroke in patients admitted with AFib (n=597)¹



2

AF strokes are twice as disabling and fatal relative to non-AF strokes

1. Gladstone DJ et al. Stroke 2009;40:235-40.

2. Images courtesy of www.strokecenter.org, Albers G, Stanford Stroke Center, Stanford School of Medicine and Kelley RE, Minagar A. South Med J 2003;96(4):343-9.

Fibrillation Auriculaire Anticoagulothérapie

•Chez Qui?

55 ans homme, FAP, coeur sain

75 ans homme, FAP, HTA, DM

CHADS₂

Risk Factor	Score
Congestive Heart Failure	1
Hypertension	1
Age ≥ 75	1
Diabetes Mellitus	1
Stroke/TIA/Thrombo-embolism	2
Maximum Score	6

C statistic = 0.59

CHA₂DS₂-VASc

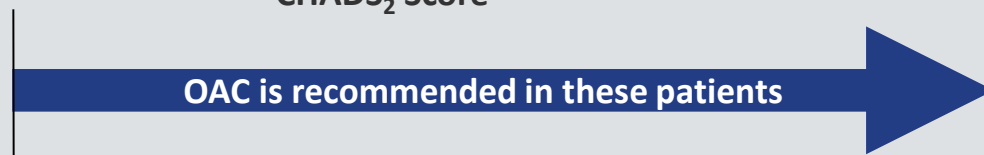
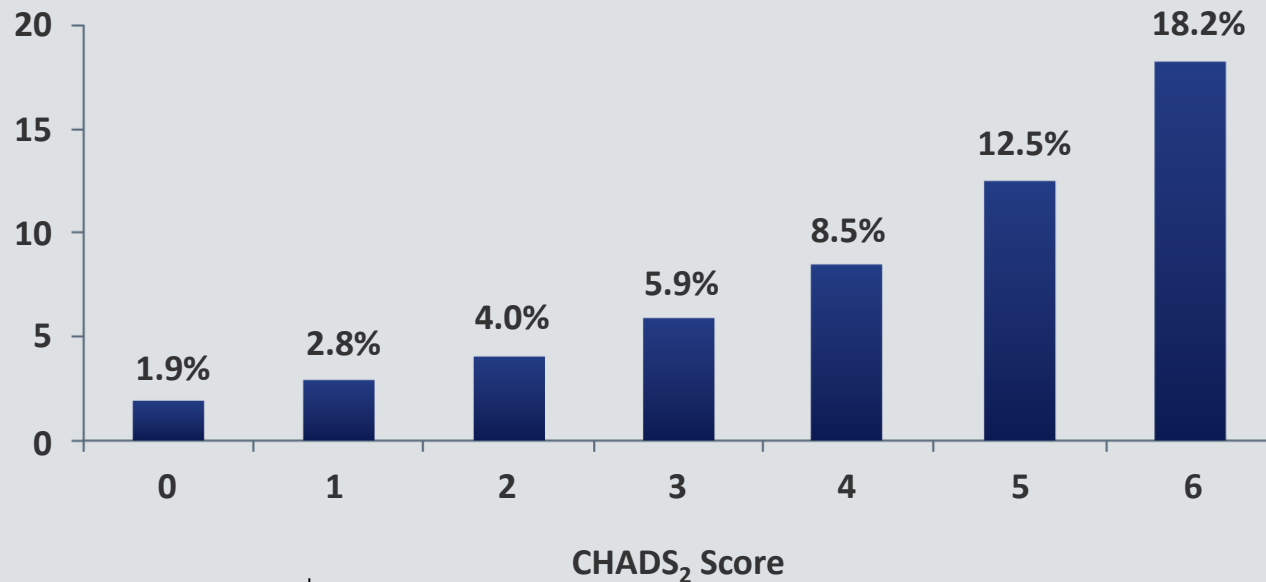
Risk Factor	Score
Congestive Heart Failure	1
Hypertension	1
Age ≥ 75	2
Diabetes Mellitus	1
Stroke/TIA/Thrombo-embolism	2
Vascular Disease	1
Age 65-74	1
Female	1
Maximum Score	9

C statistic = 0.61



CCS Guidelines Recommend Oral Anticoagulant (OAC) Therapy in Almost All AF Patients

Adjusted Stroke Rate (%/year)



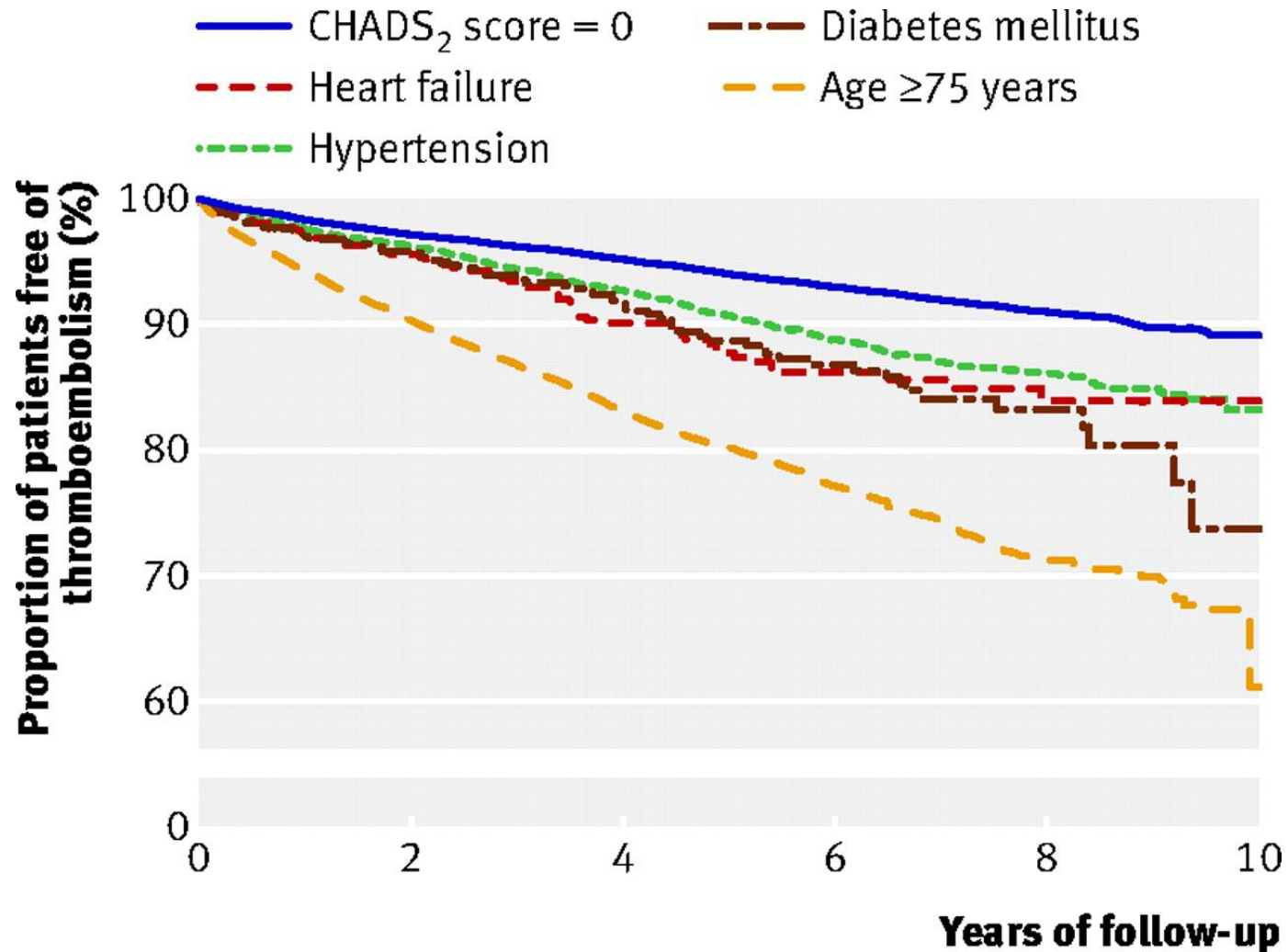
CHADS ₂ Score	Adjusted Stroke Rate (%/year)	% of AF patients
0	1.9%	7%
1	2.8%	27%
2	4.0%	30%
3	5.9%	19%
4	8.5%	13%
5	12.5%	4%
6	18.2%	0.3%

Cairns JA, et al. *Can J Cardiol.* 2011;27:74-90.

Gage BF, et al. *JAMA.* 2001;285:2864-70.

All Risk factors are not equal!

73,538 pts in Danish observational trial



2012 update

Assess Thromboembolic Risk (CHADS₂)



Increasing stroke risk →

No anti-thrombotic **ASA** **OAC***

No additional risk factors for stroke

Either female sex or vascular disease

Age ≥ 65 or combination of female sex and vascular disease

OAC*

**ASA is a reasonable alternative in selected patients as indicated by risk/benefit*

OAC

Prevention of Stroke

Fibrillation Auriculaire Anticoagulothérapie

• Chez Qui?

≥ 65 ans: tout patients*

< 65 ans: femmes avec maladie vasculaire*

*Si il n'y a pas de contreindication

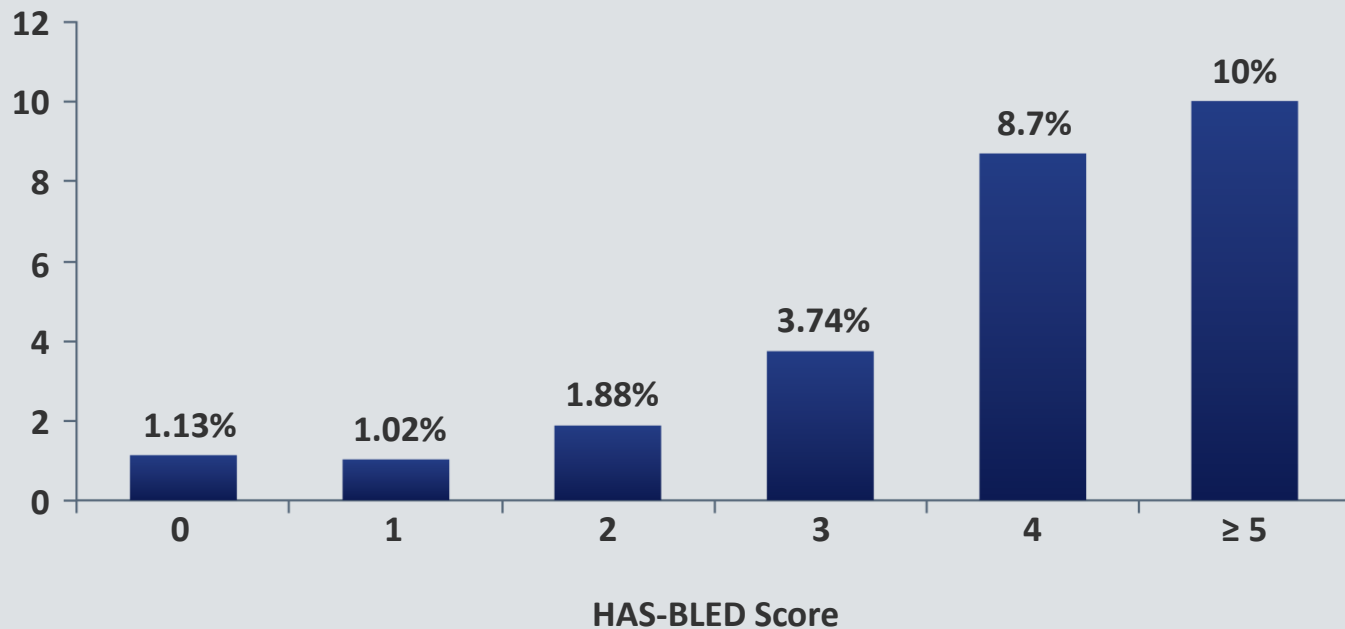
Calculating Bleeding Risk : HAS-BLED Scoring System

Bleeding risk is calculated using the HAS-BLED scoring system

LETTER	CLINICAL CHARACTERISTIC	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 (>65 yr old)	1
D	Drugs (predisposing to bleeding such as NSAIDs or anti-platelets) or alcohol (1 point each)	1 or 2

Bleeding Risk on Warfarin as Calculated with HAS-BLED Scoring System

Annual Approximate Bleeding Risk On Warfarin (%)



Bleeding Risk of Anticoagulants

- HAS-BLED recommended by CCS and ESC guidelines
- Mortality associated with bleed less than with CVA

HAS-BLED	CHADS ₂	Frequency	Therapy
Low	High	infrequent	Anticoagulation
Low	Low	< 20%	ASA or none
High	Low	Rare	ASA or none
High	High	Common	Usually anticoagulation (lower dose if dabigatran) Increased FU Avoid concomitant ASA, Clopidogrel Consider PPI

Fibrillation Auriculaire Anticoagulothérapie

• Avec Quoi?

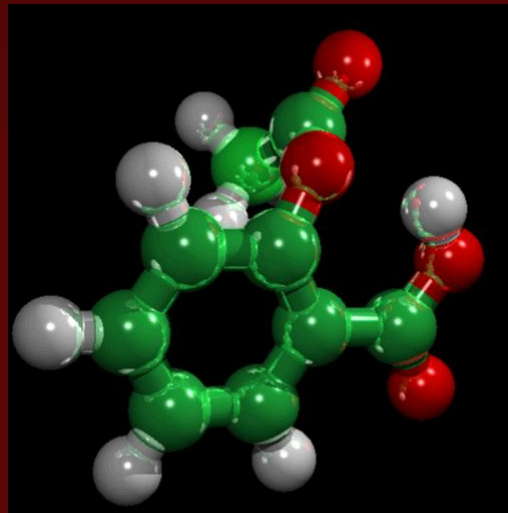
- ASA
- ASA + Clopidogrel
- Warfarin
- Inhibiteur de thrombine
- Inhibiteur de facteur Xa
- Occlusion de l'auricule gauche

Aspirin (acetylsalicylic acid)

Derivative of salicylic acid (willow bark)

First synthesized in 1853, commercialized by Bayer in 1899

Aspirin became generic name in US, UK, France in 1919 (treaty of Versailles)



BAYER
PHARMACEUTICAL PRODUCTS.

Send for samples and Literature to

ASPIRIN
The substitute for the salicylates

HEROIN
The sedative for coughs

LYCETOL
The uric acid solvent

SALOPHEN
The antirheumatic and antineuralgic

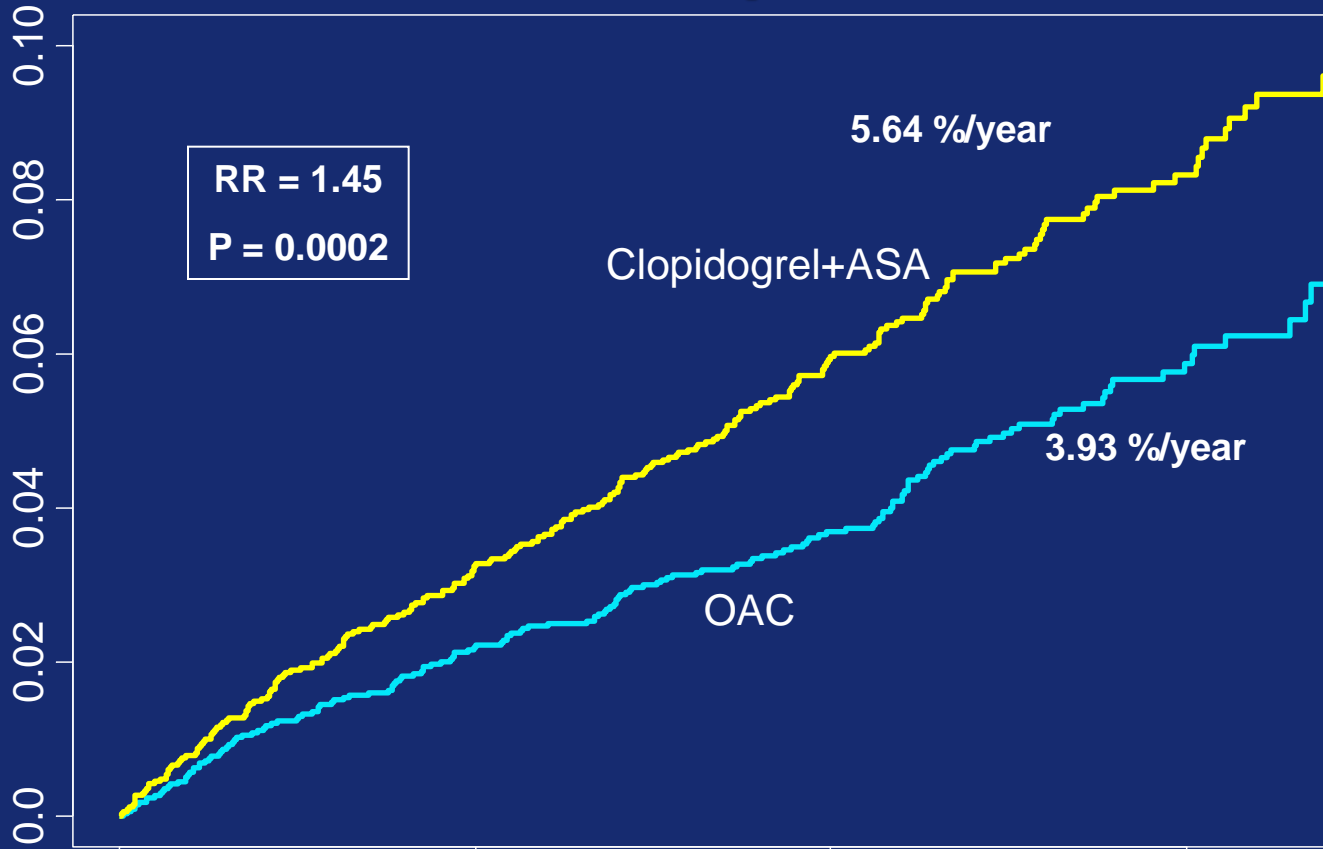
FARBENFABRIKEN OF ELBERFELD CO.

40 STONE ST NEW YORK.

A vintage advertisement for Bayer Pharmaceutical Products. It features a central graphic of a cube with various drug names on its faces, including Aspirin, Heroin, Lycetol, and Salophen. The text is in English and includes the Bayer logo and the company name, Farbenfabriken of Elberfeld Co., along with the address 40 Stone St, New York.

ACTIVE W: Efficacy of ASA+Clopidogrel 6706 pts

Cumulative Hazard Rates

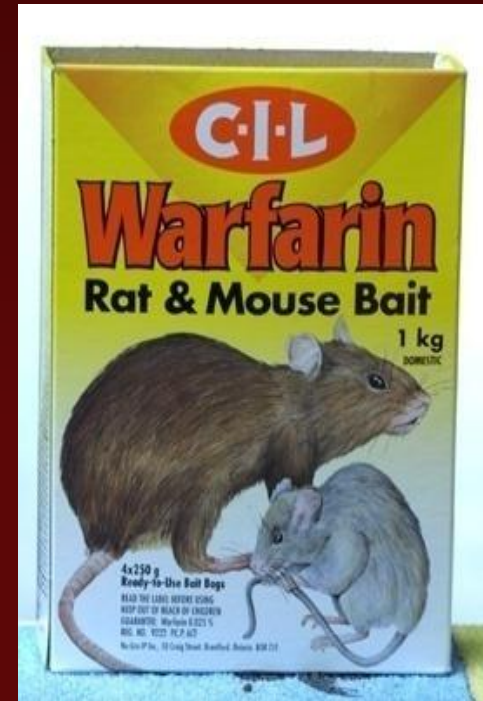
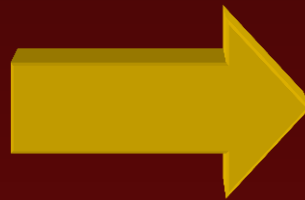


# at Risk	0.0	0.5	1.0	1.5
C+A	3335	3149	2387	916
OAC	3371	3220	2453	911

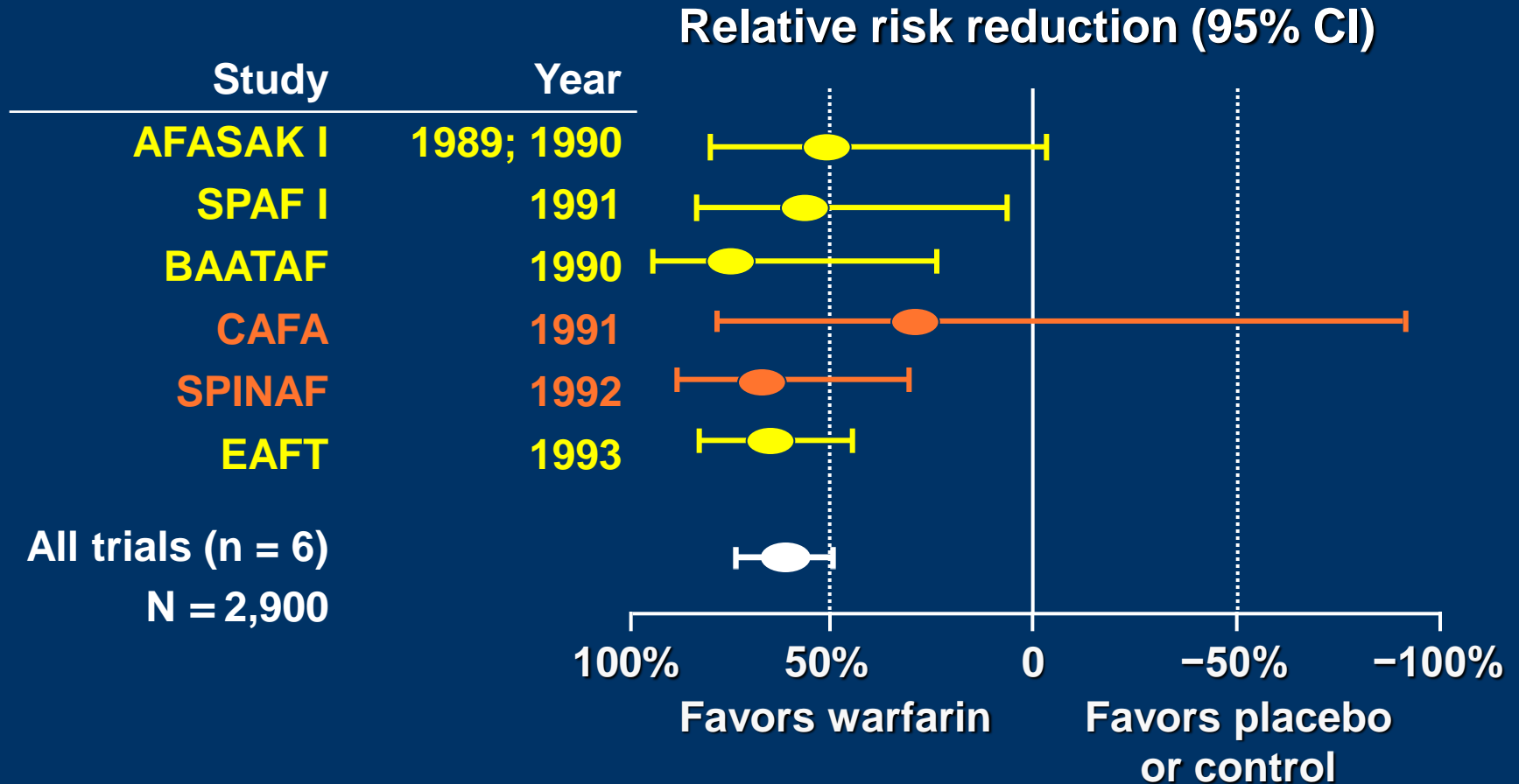
Years

Warfarin

- 1921: Schofield demonstrates mouldy clover hay causes animals to bleed
- 1940: dicoumarol identified at U of Wisconsin
- 1948: warfarin synthesized (Wisconsin Alumni Research Foundation)



Efficacy of Warfarin for Stroke Reduction Compared With Placebo or Control in 6 Studies



Two placebo controlled trials: CAFA and SPINAF
preliminary results

Underutilization of Oral Anticoagulation in Atrial Fibrillation: Results from Recent Studies*

Year Published	Study	Population	% Treated with Warfarin
1999	ATRIA Go <i>et al</i> Ann Intern Med 1999	11,082 US patients from HMO	60 (high-risk)
2000	Samsa <i>et al</i> Arch Intern Med 2000	660 US patients: FP/GIM	35
2005	NABOR Waldo <i>et al</i> J Am Coll Cardiol 2005	945 US patients	55 (high-risk)
2006	Euro Heart Survey Nieuwlaat <i>et al</i> Eur Heart J 2006	2706 outpatients in 35 EU countries	64
2006	Hylek <i>et al</i> Stroke 2006	402 US patients, ≥65 years	51
2006	Birman-Deych <i>et al</i> Stroke 2006	16,0007 US Medicare patients	49
2006	Friberg <i>et al</i> Eur Heart J 2006	1898 Swedish patients	54

•Adapted from Connolly *et al* Circulation 2007

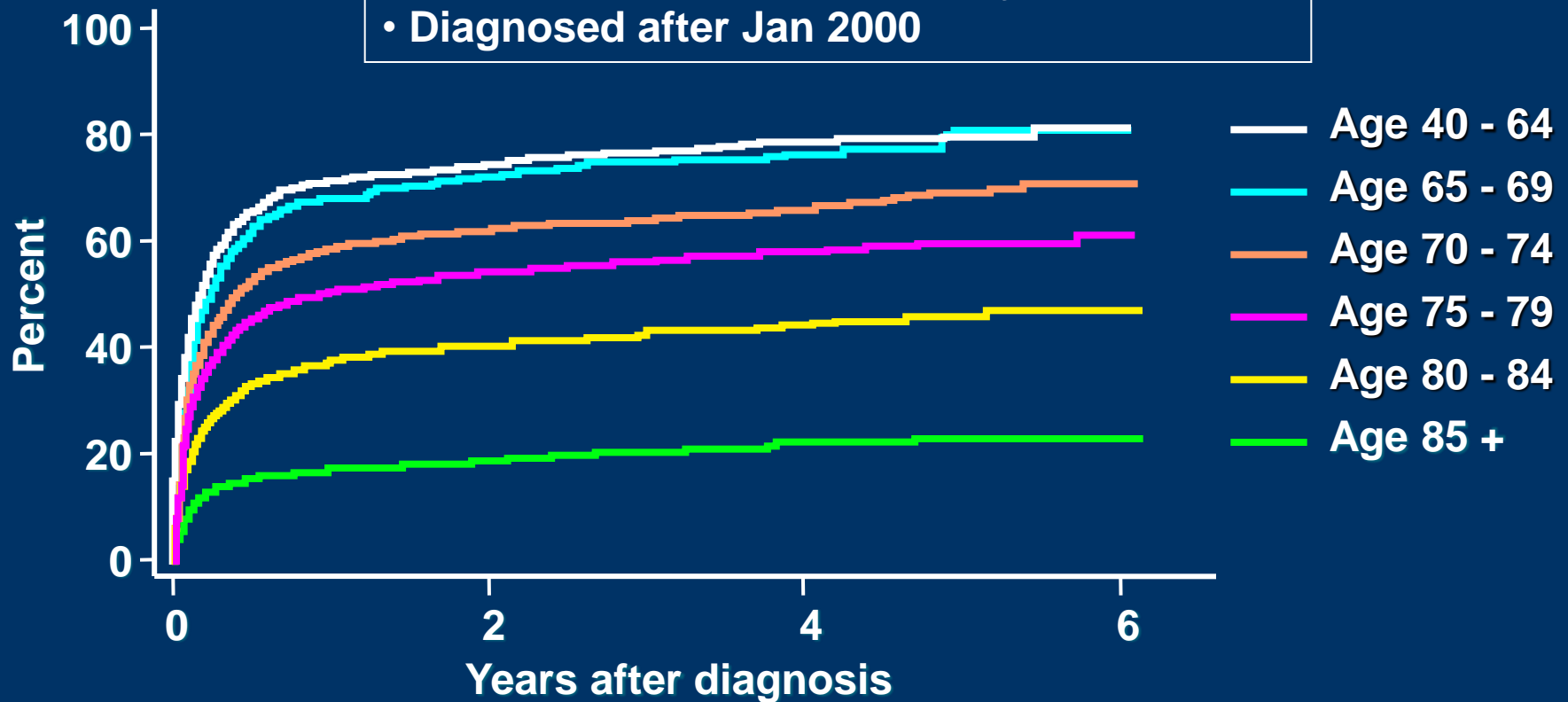
ATRIA: Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation

FP/GIM: Family practice / general internal medicine

NABOR: National Anticoagulation Benchmark and Outcomes Report

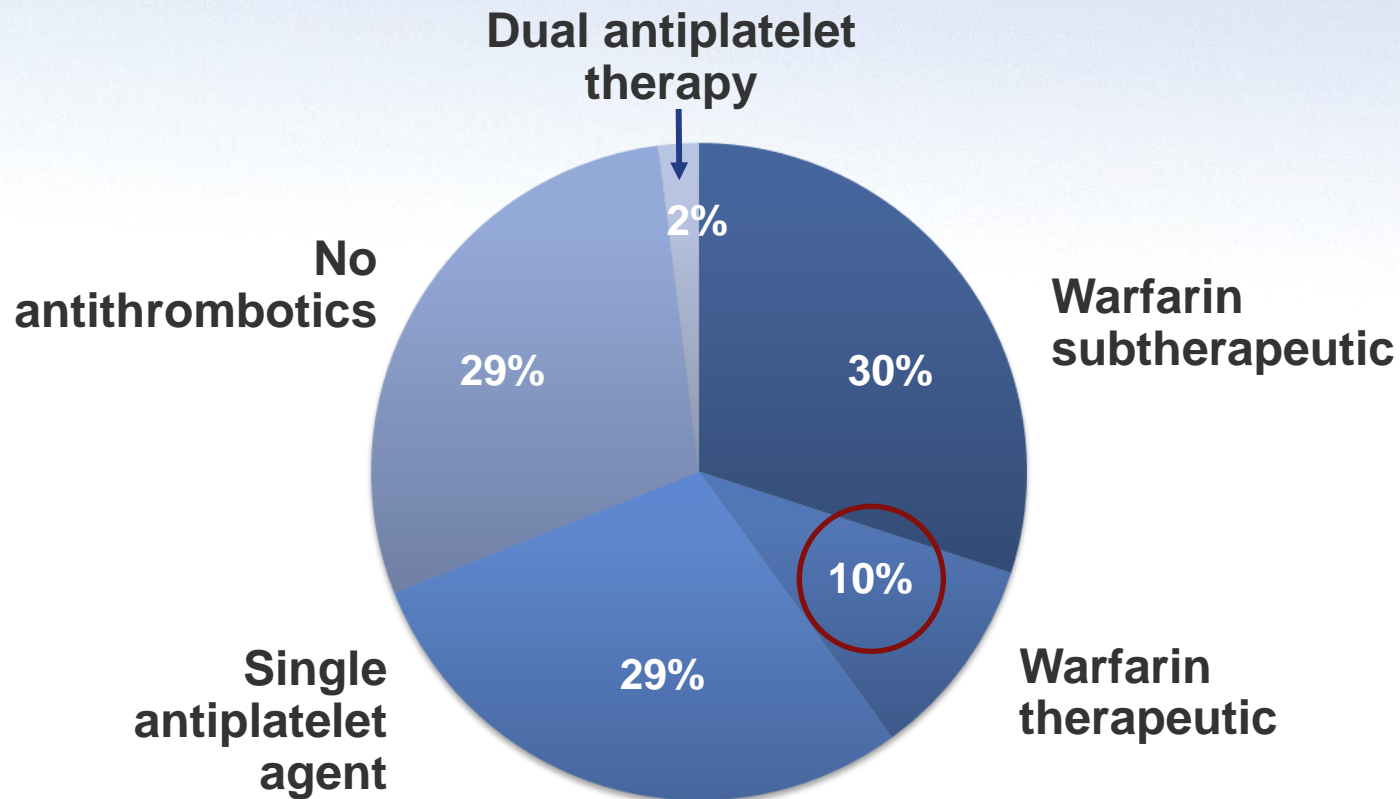
Underuse of Warfarin in Elderly

- 41000 chronic AF treated by GPs in UK
- Administrative database study
- Diagnosed after Jan 2000



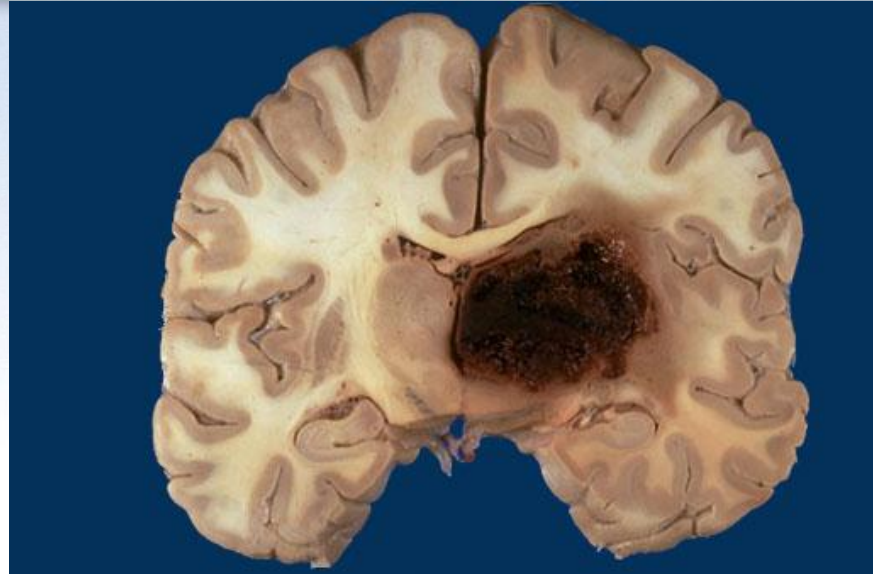
Anticoagulation is Underutilized in High-risk AF Patients (Data from the Canadian Stroke Network)

Preadmission treatment in patients with known AF who were admitted with acute ischemic stroke and were classified as high risk for systemic emboli according to published guidelines (n=597)



In addition, only 18% of AF patients who had a previous stroke had a therapeutic INR of warfarin at the time of stroke

Warfarin Underuse: Fear of Bleeding

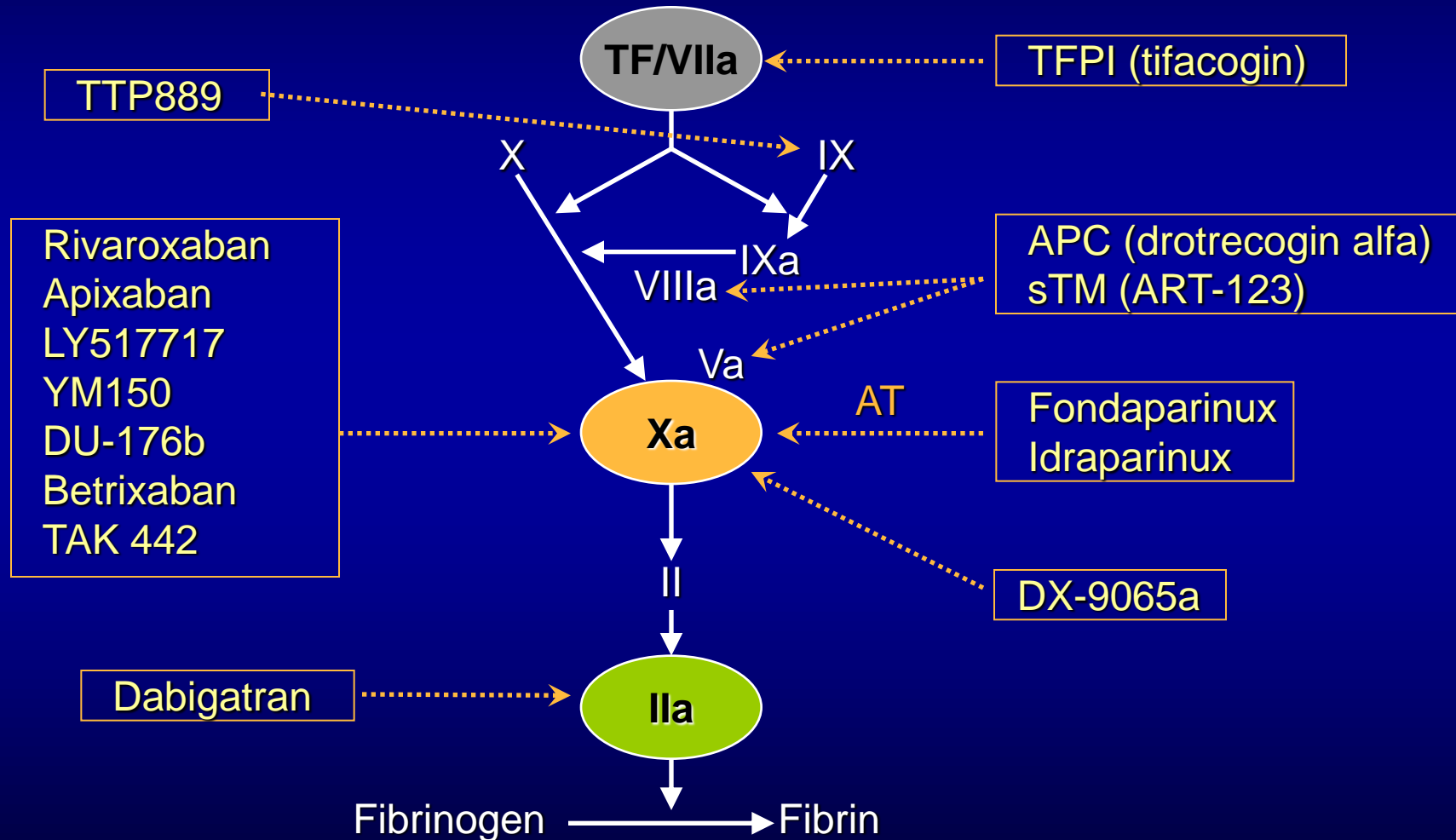


<u>Randomized Trials</u>	INR target	ICH	Major	Age
AFI	1.5-4.5	0.3	1.0	69
SPAF II	2.0-4.5	0.9	1.4	70
AFFIRM	2.0-3.0	-----	2.0	70
SPORTIF V	2.0-3.0	0.4	3.1	72
ACTIVE W	2.0-3.0		2.2	71
RE-LY	2.0-3.0	0.7	3.4	72

New Anticoagulants

ORAL

PARENTERAL



Pharmacologie clinique de l'apixaban, du rivaroxaban et du dabigatran

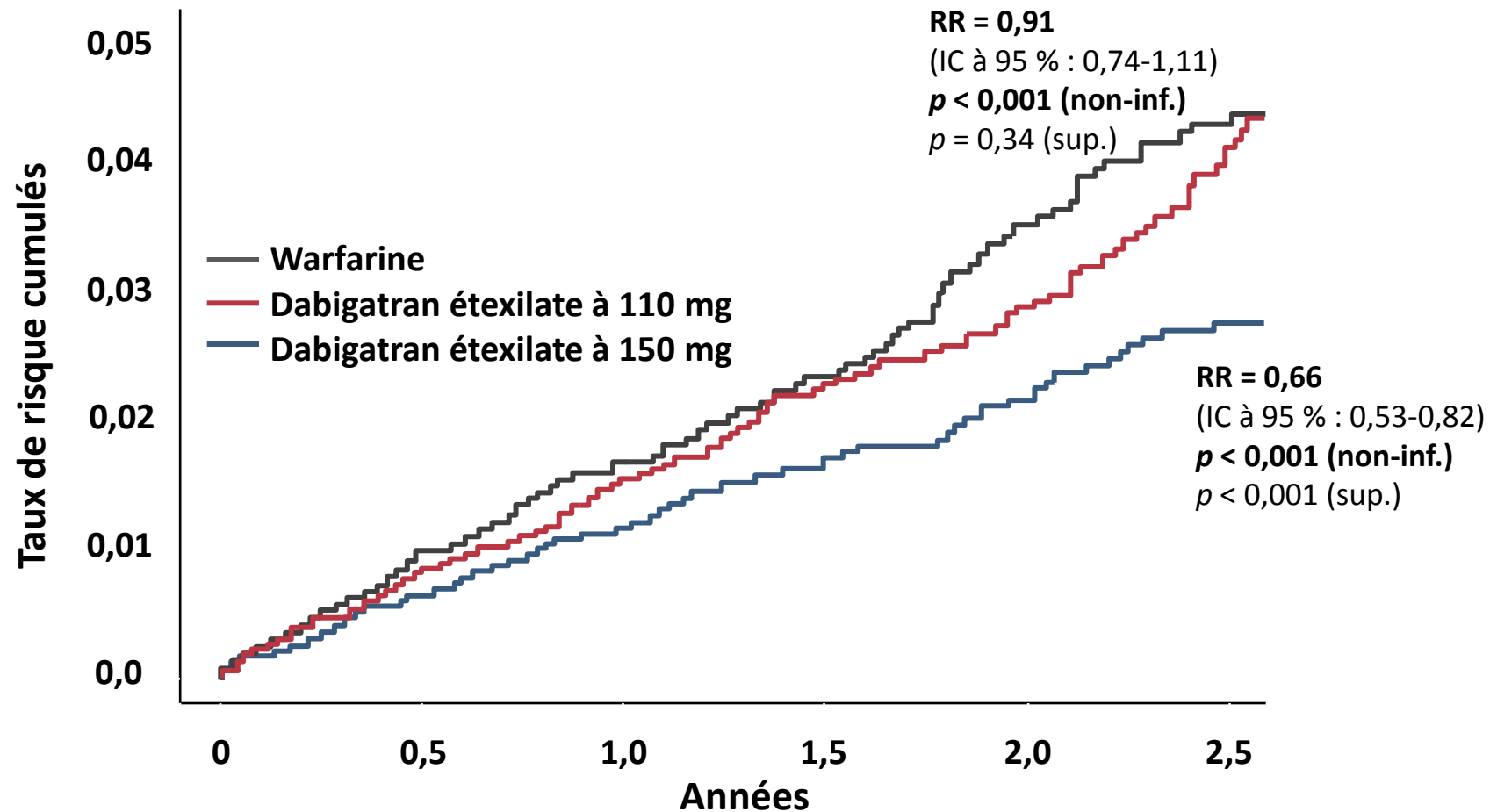


	Apixaban ¹	Rivaroxaban ²	Dabigatran ³
Mode d'action	Inhibiteur direct du facteur Xa	Inhibiteur direct du facteur Xa	Inhibiteur direct de la thrombine
Biodisponibilité absolue	~50 %	~100 %	6,5 %
Voie d'administration	Orale	Orale	Orale
Promédicament	Non	Non	Oui
Interaction avec les aliments	Non	Non	Non
Clairance rénale	~27 %	~33 %	85 %
Demi-vie moyenne ($t_{1/2}$)	~12 h	5-13 h	14-17 h (patients)
T_{max}	3-4 h	2-4 h	0,5-2 h

Aucune comparaison directe entre l'apixaban, le rivaroxaban et le dabigatran n'a été effectuée dans le cadre d'un essai clinique à répartition aléatoire. Les renseignements présentés dans ce tableau sont tirés des monographies canadiennes du rivaroxaban et du dabigatran et du résumé européen des caractéristiques de l'apixaban. Veuillez consulter les monographies et le résumé des caractéristiques pour obtenir de plus amples renseignements.

1. Résumé des caractéristiques de l'apixaban, 2011 2. Monographie du rivaroxaban, septembre 2008 3. Monographie du dabigatran, octobre 2010

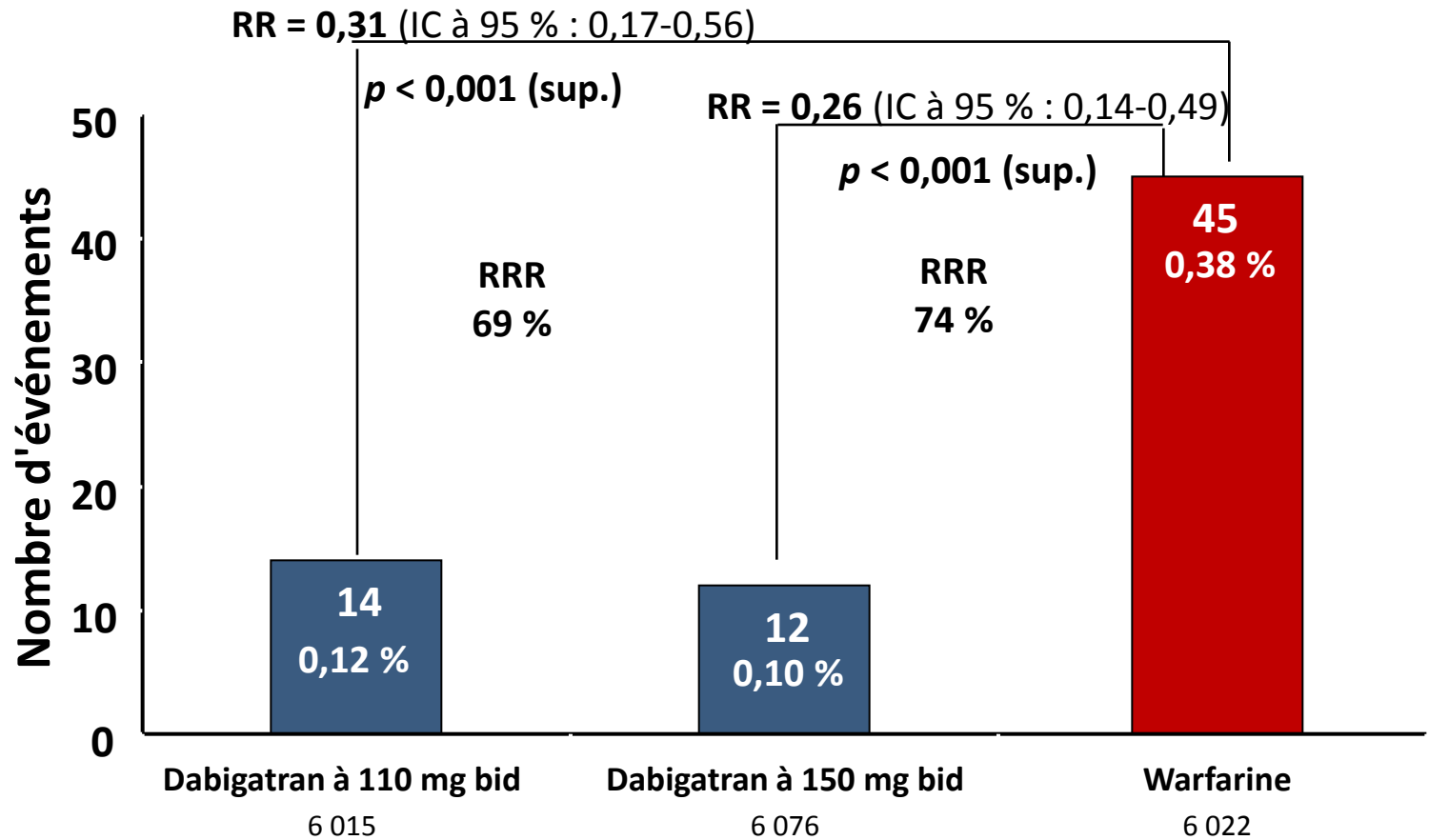
Délai avant la première apparition d'un AVC ou d'une thromboembolie systémique (TES)



RR = risque relatif; IC = intervalle de confiance; non-inf. = non-infériorité; sup. = supériorité

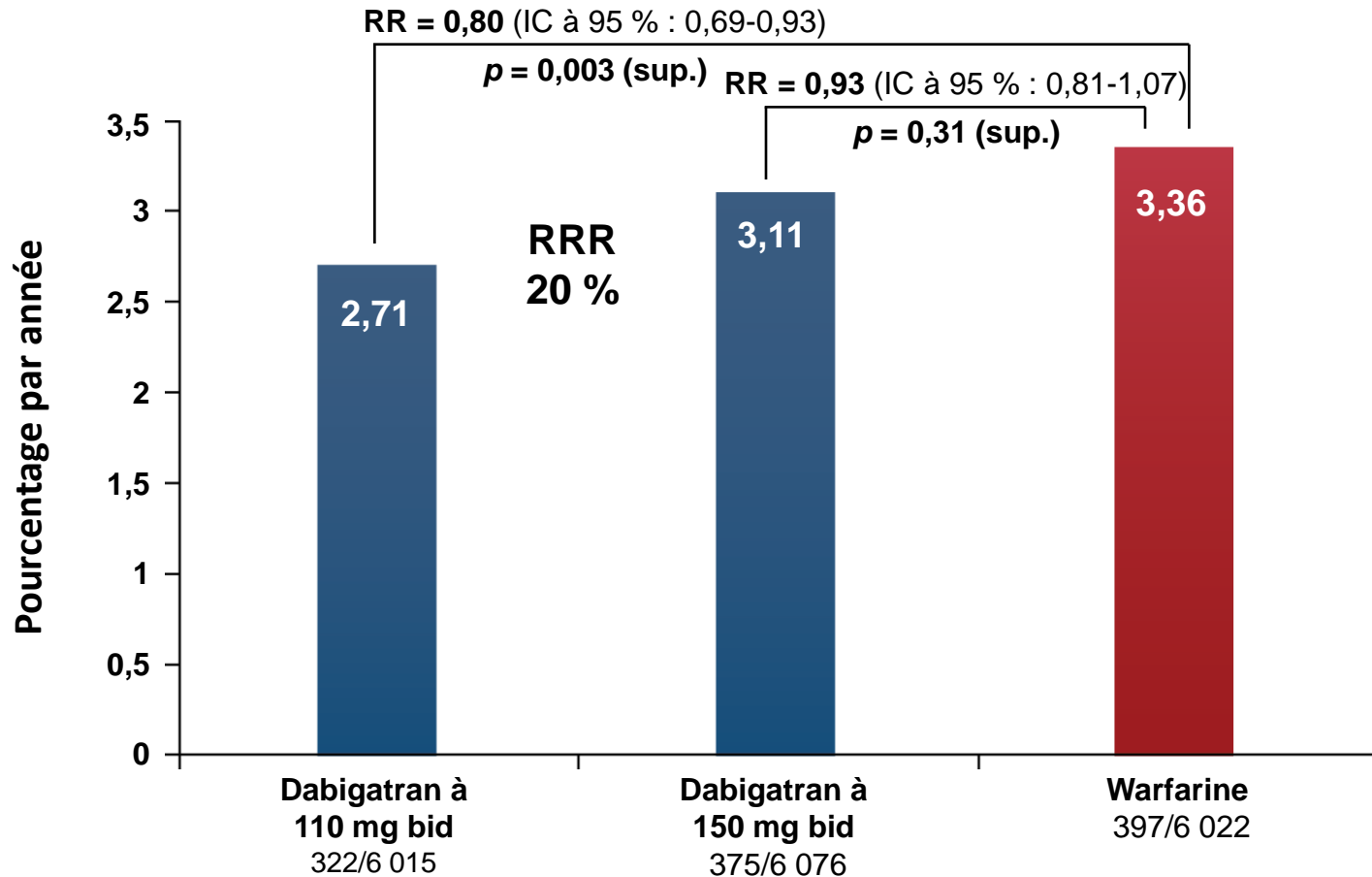
Connolly SJ et coll. *NEJM*. Publié en ligne le 30 août 2009.
DOI 10.1056/NEJMoa0905561

AVC hémorragique



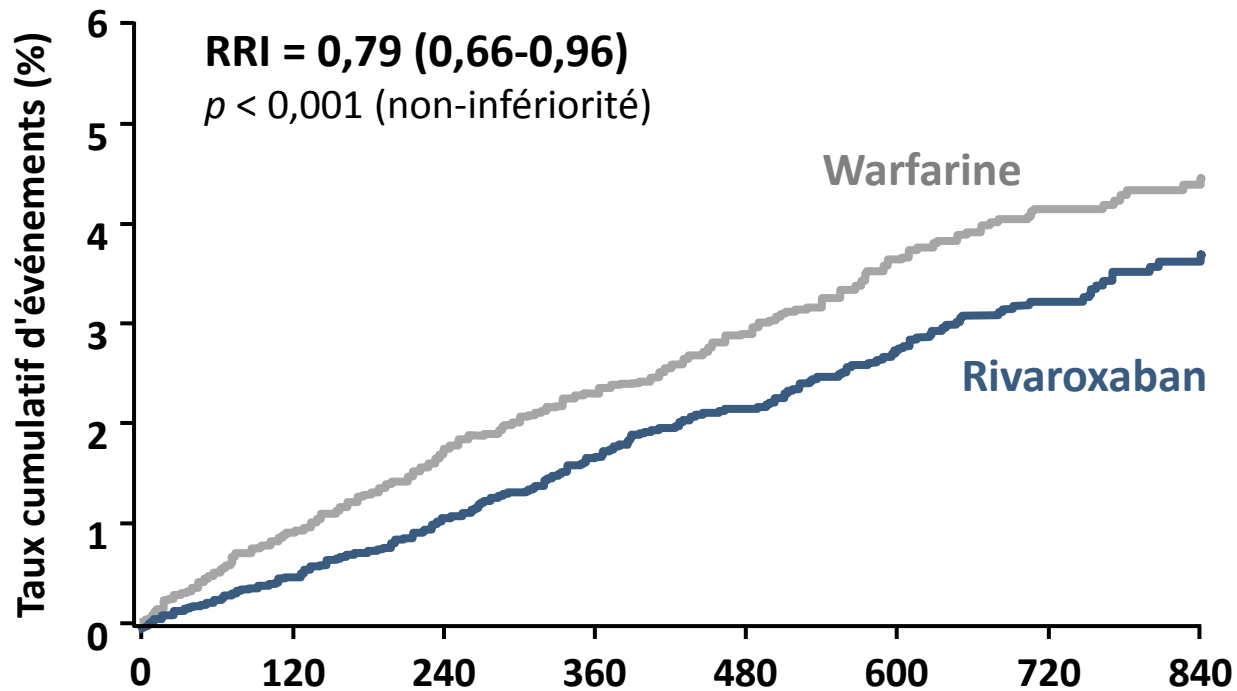
Connolly SJ et coll. *NEJM*. Publié en ligne le 30 août 2009.
DOI 10.1056/NEJMoa0905561

Taux d'hémorragies majeures



L'étude ROCKET AF a satisfait à son principal critère d'évaluation de l'efficacité

AVC ou thromboembolie systémique



Nombre de sujets à risque	Jours depuis la répartition aléatoire							
	0	120	240	360	480	600	720	840
Rivaroxaban	6 958	6 211	5 786	5 468	4 406	3 407	2 472	1 496
Warfarine	7 004	6 327	5 911	5 542	4 461	3 478	2 539	1 538

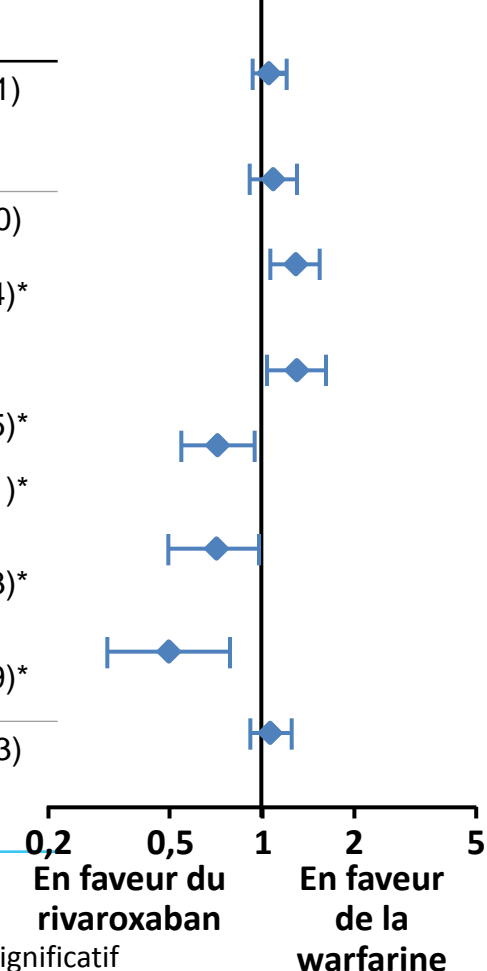
Population per protocole – tous les patients traités

Patel et coll. *N Engl J Med.* 8 septembre 2011;365(10):883-91

ROCKET AF – Analyse des hémorragies

Paramètre	Rivaroxaban (N = 7 111)	Warfarine (N = 7 125)	RRI (IC à 95 %)
	n (% par année)	n (% par année)	
Principal critère d'évaluation de l'innocuité	1 475 (14,9)	1 449 (14,5)	1,03 (0,96, 1,11)
Hémorragies majeures	395 (3,6)	386 (3,4)	1,04 (0,90, 1,20)
Chute du taux d'hémoglobine (≥ 2 g/dL)	305 (2,8)	254 (2,3)	1,22 (1,03, 1,44)*
Transfusion	183 (1,6)	149 (1,3)	1,25 (1,01, 1,55)*
Hémorragie d'un organe critique	91 (0,8)	133 (1,2)	0,69 (0,53, 0,91)*
Hémorragie intracrânienne	55 (0,5)	84 (0,7)	0,67 (0,47, 0,93)*
Hémorragie mortelle	27 (0,2)	55 (0,5)	0,50 (0,31, 0,79)*
Hémorragies non majeures cliniquement significatives	1 185 (11,8)	1 151 (11,4)	1,04 (0,96, 1,13)

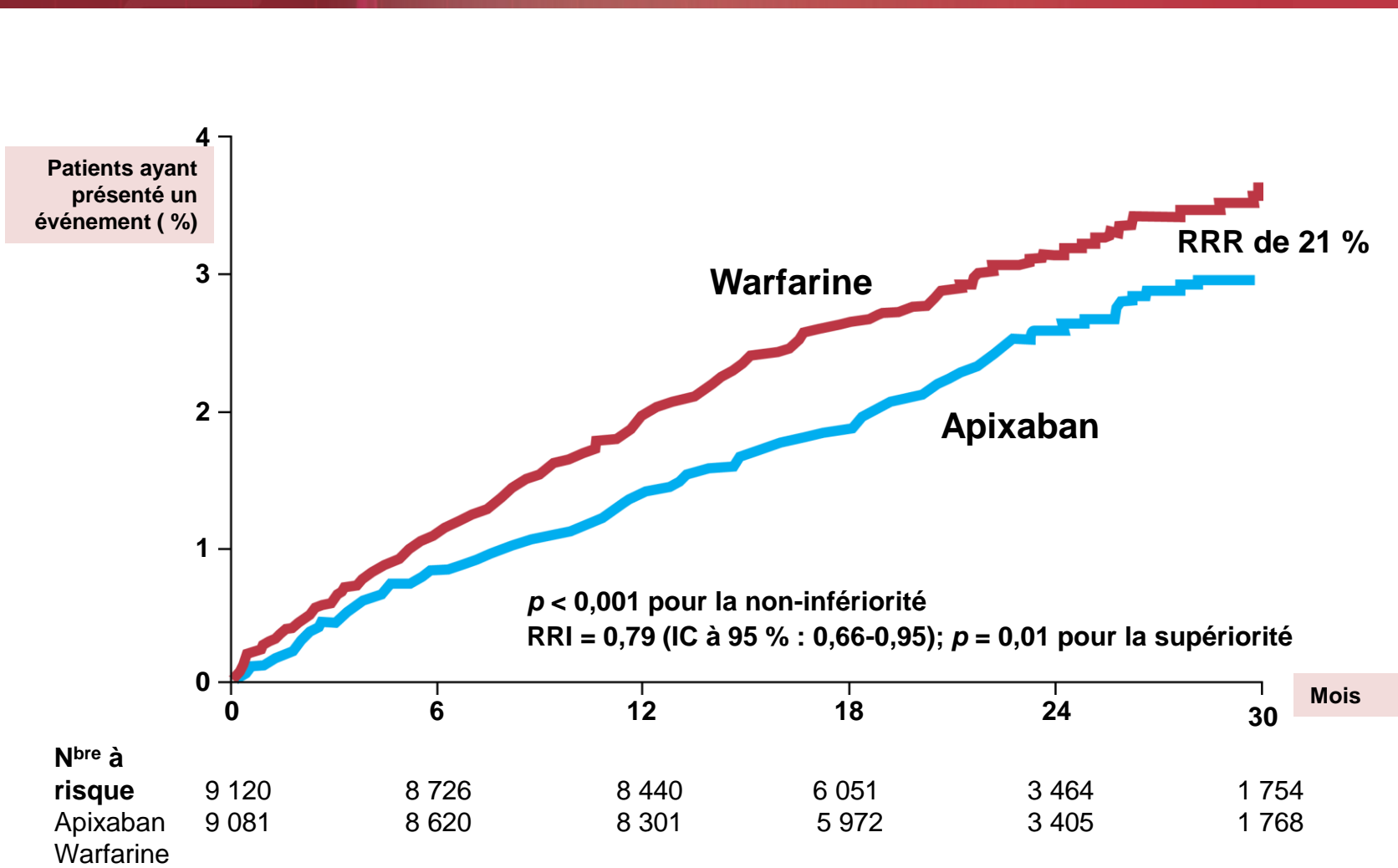
Rapport de risque et IC à 95 %



Hémorragie majeure du tractus gastro-intestinal (supérieur, inférieur et rectum) : rivaroxaban = 224 événements (3,2 %) ; warfarine = 154 événements (2,2 %) ; $p < 0,001^*$

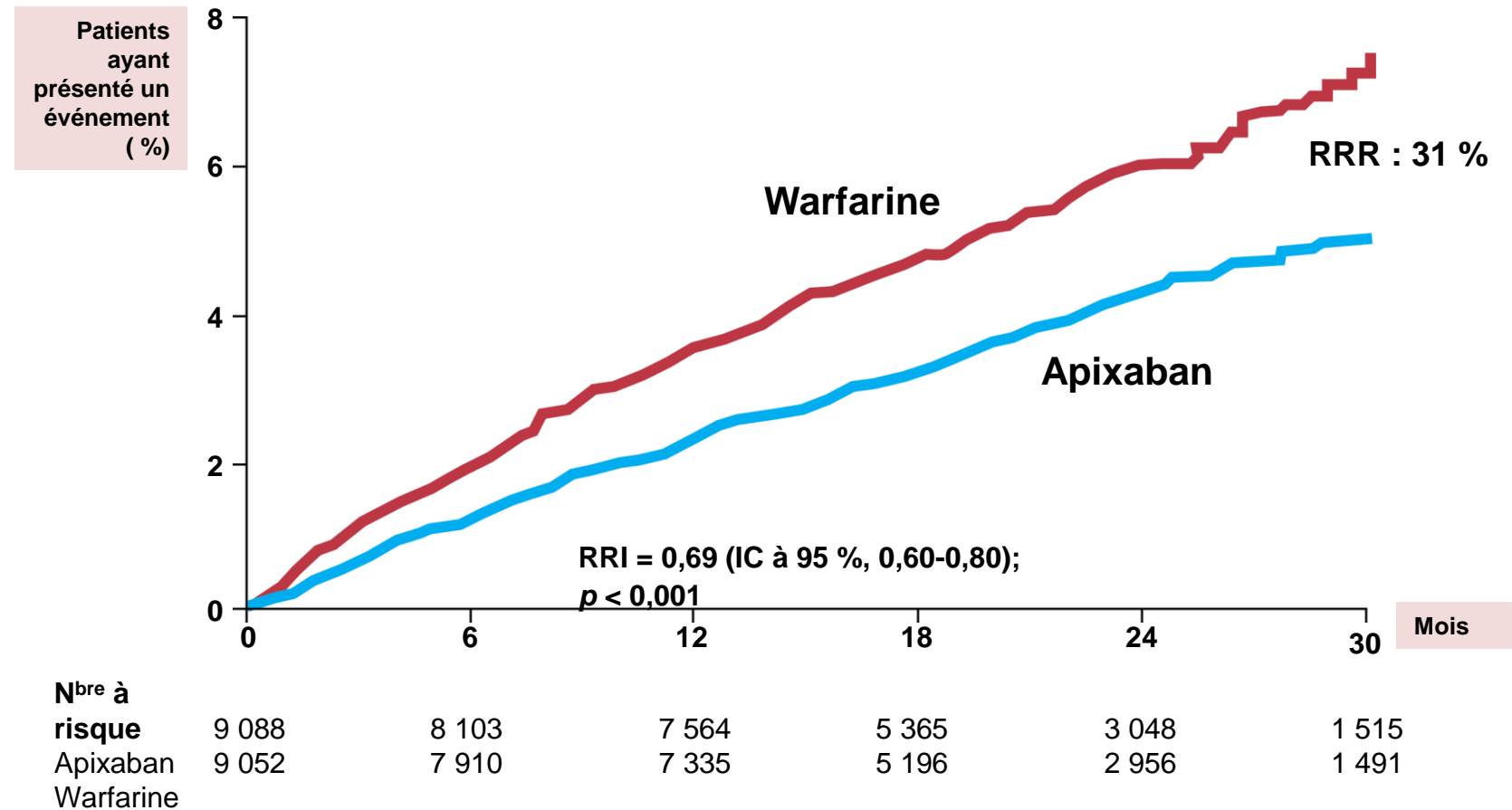
Analyse des patients traités de la population évaluable pour l'innocuité ; * statistiquement significatif

Étude ARISTOTLE – Critère d'évaluation principal : AVC ou embolie systémique



Étude ARISTOTLE :

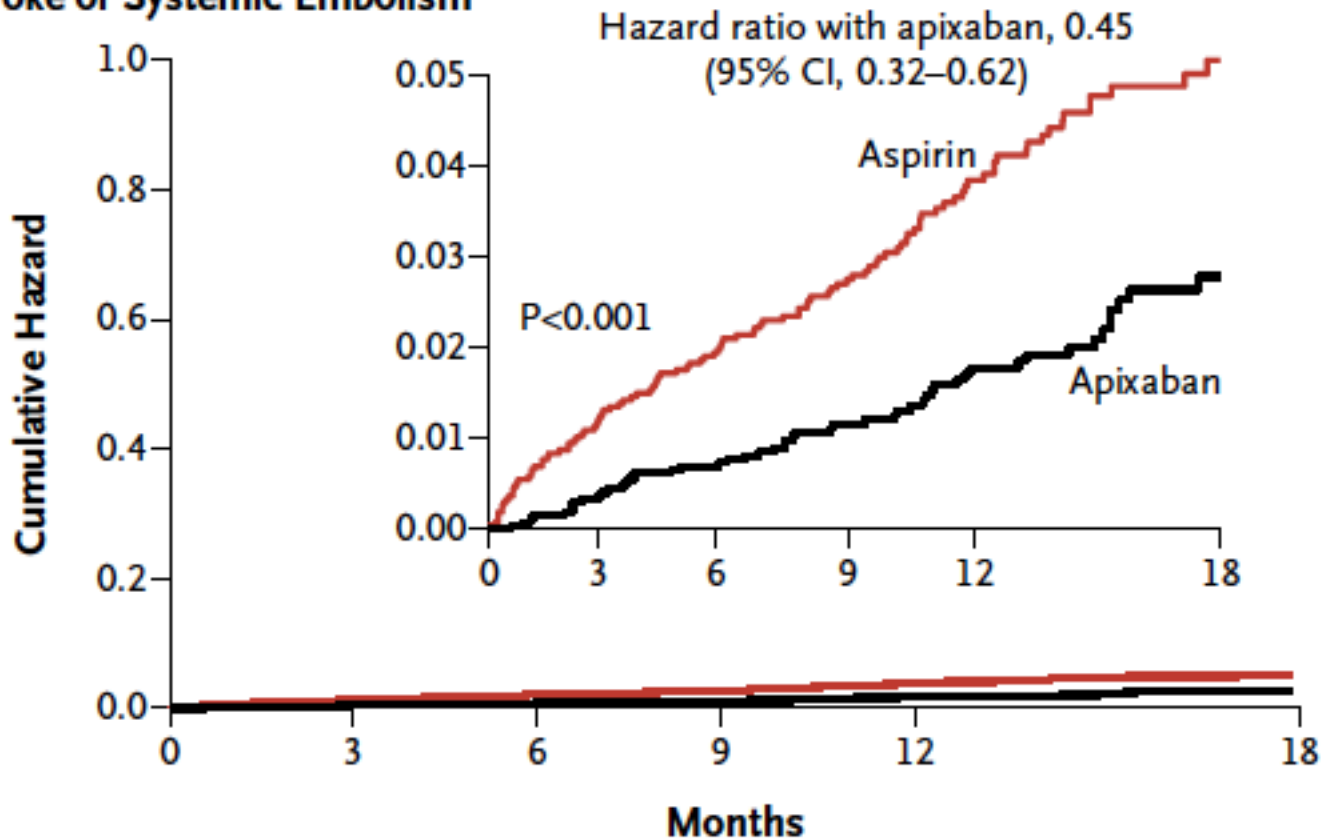
Principal critère d'évaluation de l'innocuité :
Hémorragies majeures



Étude AVERROES : AVC ou embolie systémique



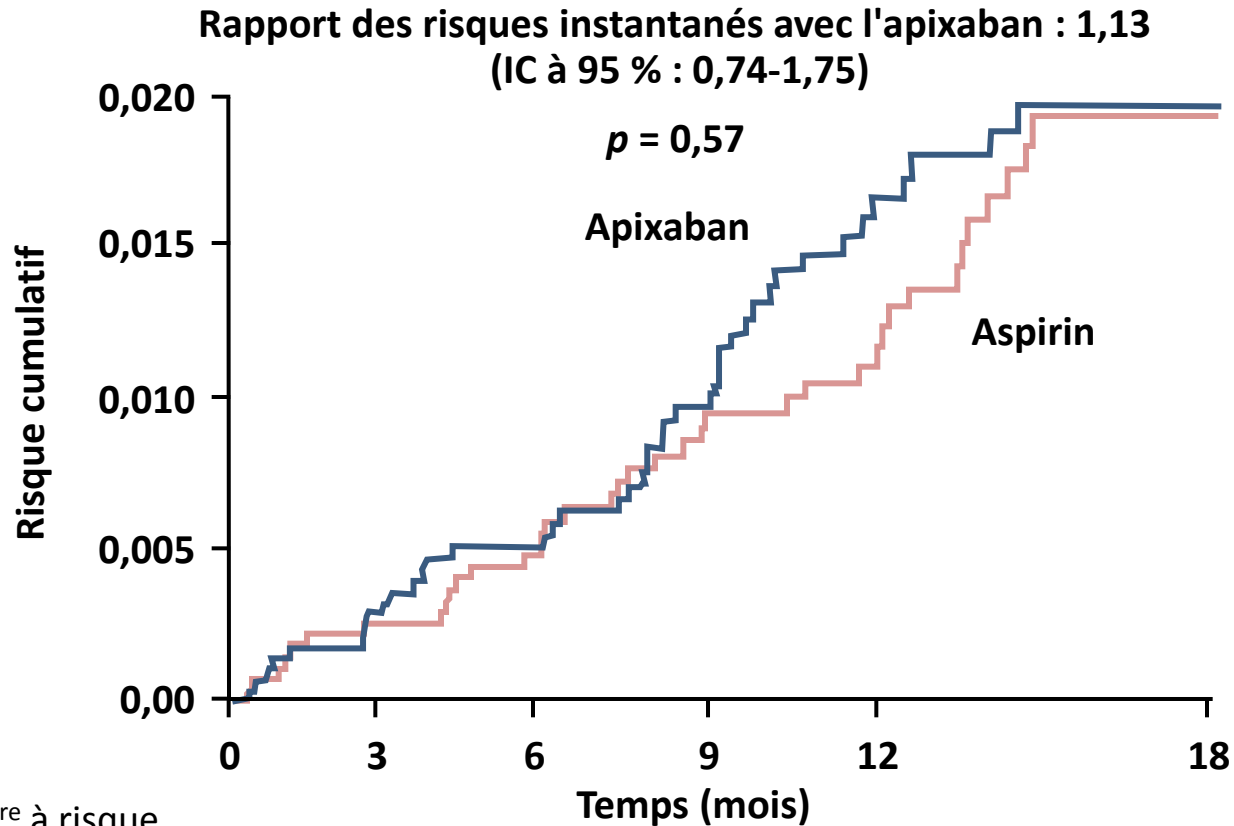
A Stroke or Systemic Embolism



No. at Risk

Aspirin	2791	2716	2530	2112	1543	628
Apixaban	2808	2758	2566	2125	1522	615

Étude AVERROES : hémorragies majeures



N^{bre} à risque

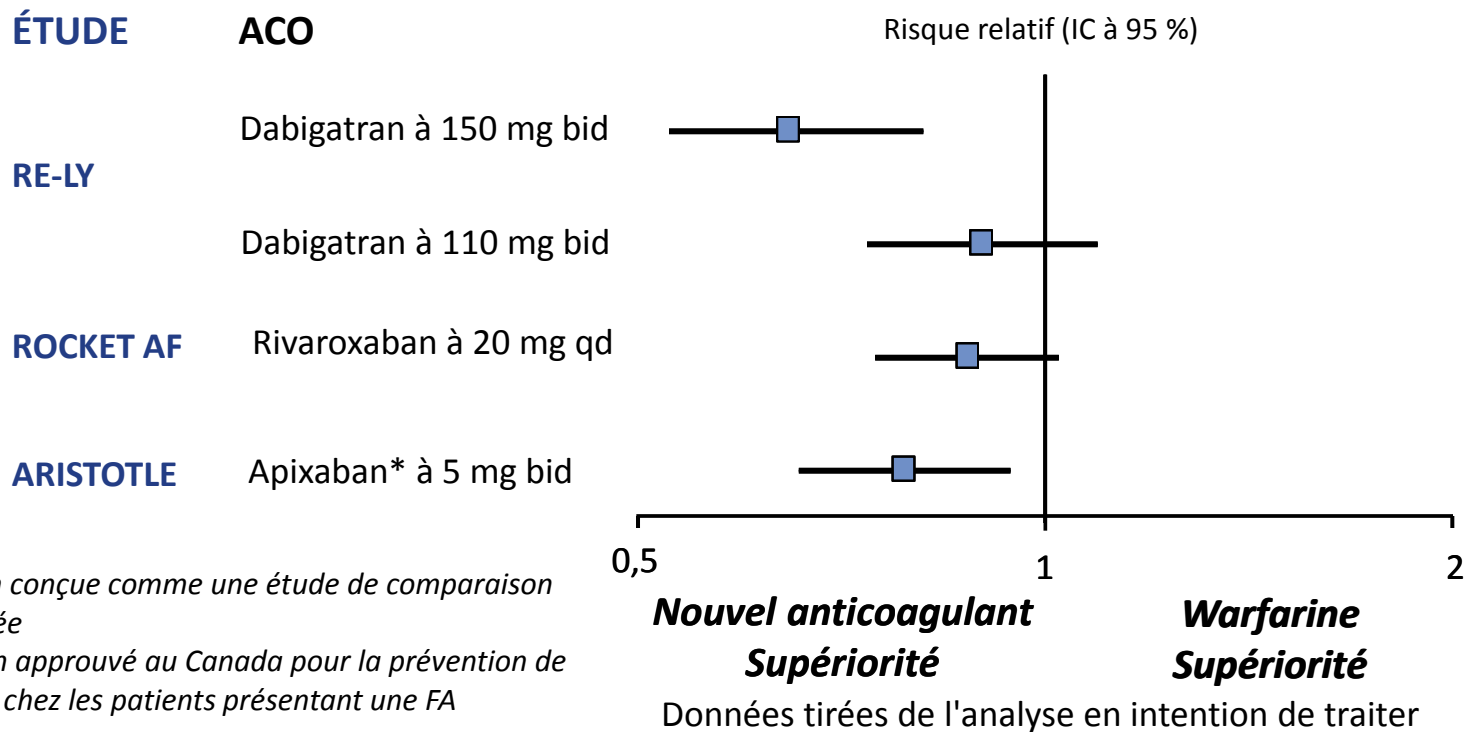
Aspirin	2 791	2 738	2 557	2 140	1 571	642
Apixaban	2 808	2 759	2 566	2 120	1 521	622

IC = intervalle de confiance

D'après Connolly SJ et coll. *N Engl J Med* 2011;364:806–817

Nouveaux anticoagulants par rapport à warfarine AVC ou thromboembolie systémique

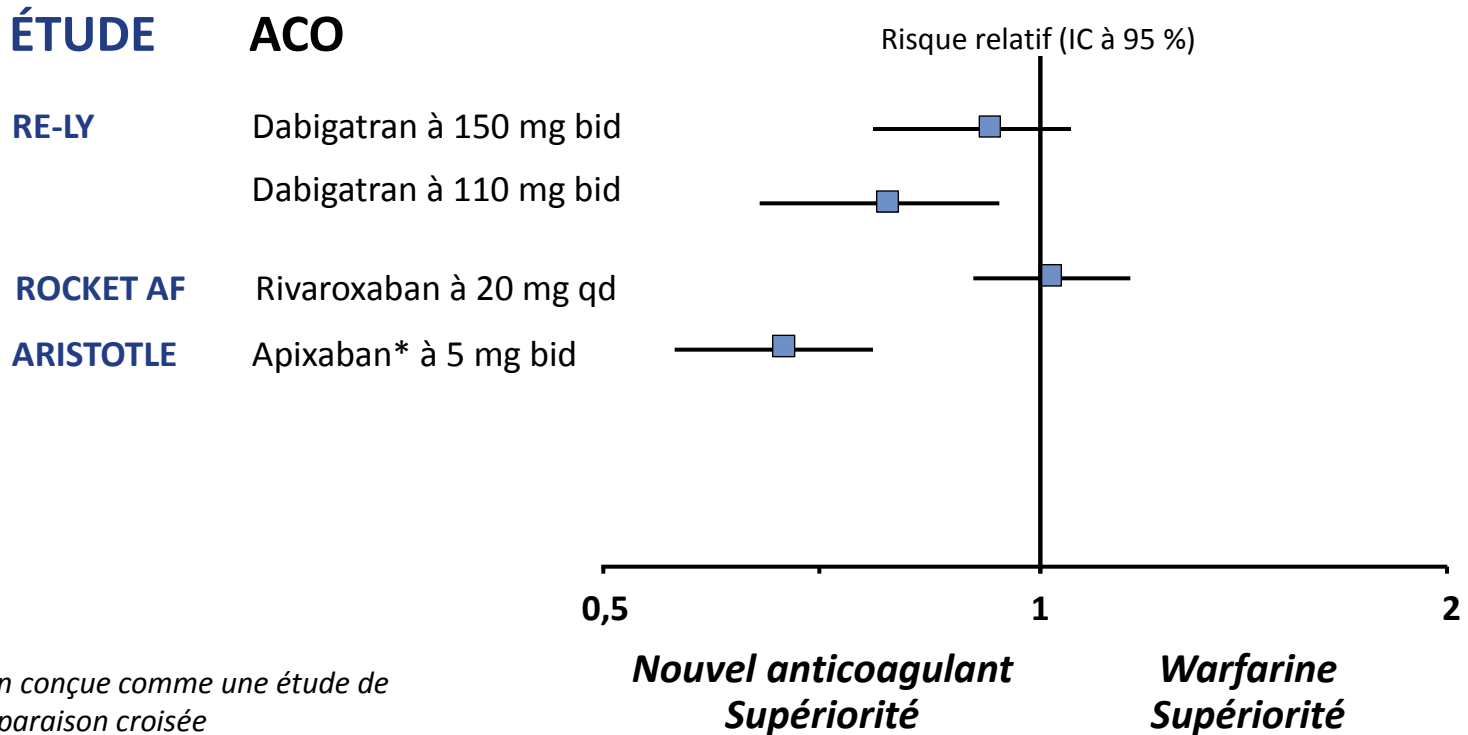
Les nouveaux ACO sont systématiquement associés à un risque numériquement inférieur d'AVC ou d'embolie systémique comparativement à la warfarine[†]



Connolly SJ et coll. pour le comité directeur et les investigateurs de l'étude RE-LY. *N Engl J Med* 2009;361(12):1139-51;
Connolly SJ et coll. pour les investigateurs de l'étude RE-LY. *N Engl J Med* 2011;363(19):1875-6 (mise à jour);
Patel MR et coll. et le comité directeur de l'étude ROCKET AF pour les investigateurs de l'étude ROCKET AF. *N Engl J Med* 2011;365(10):883-91;
Granger SJ et coll.; pour les comités et les investigateurs de l'étude ARISTOTLE. *N Engl J Med* 2011;365(11):981-92.

Les nouveaux anticoagulants par rapport à la warfarine[†]

Hémorragie majeure



[†] Non conçue comme une étude de comparaison croisée

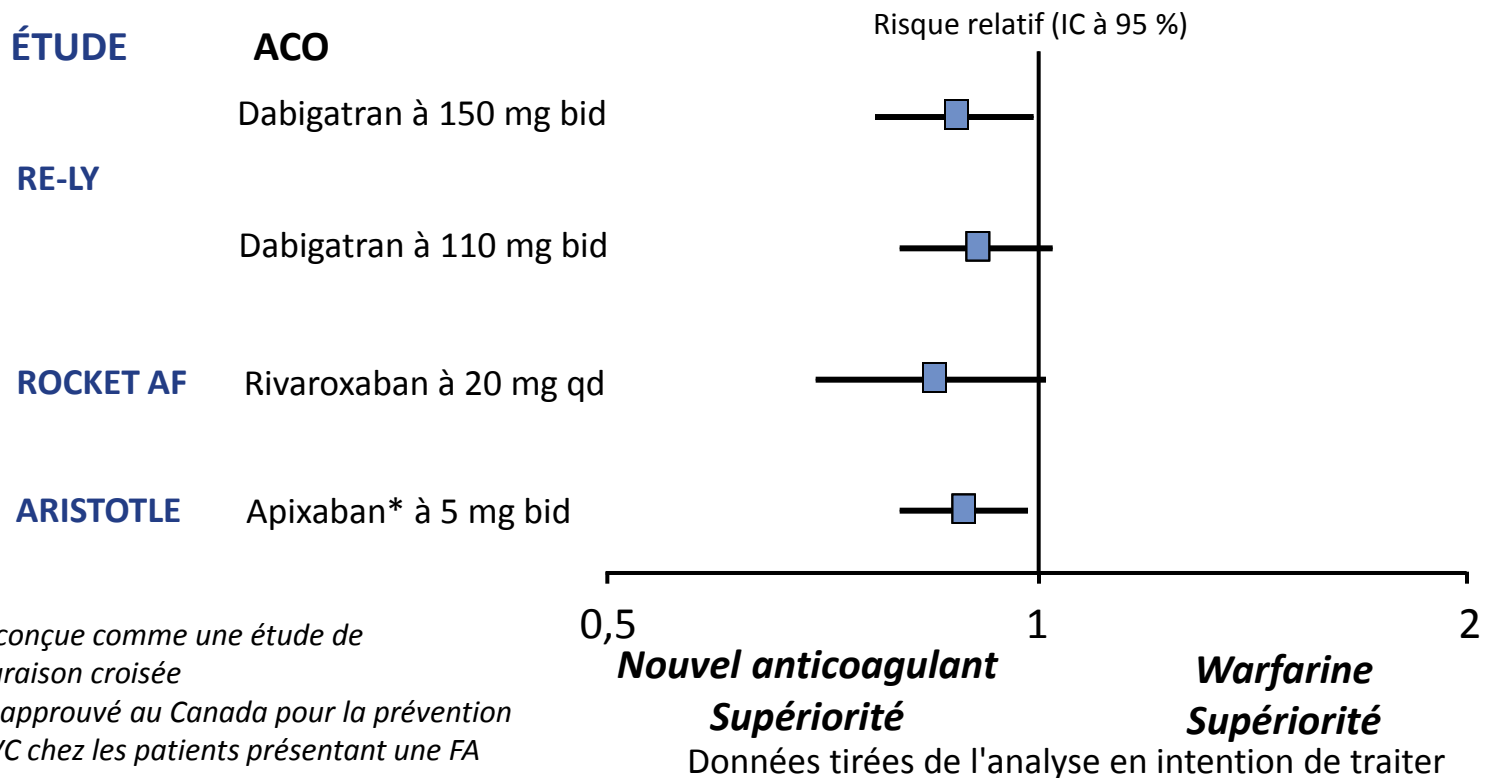
* Non approuvé au Canada pour la prévention de l'AVC chez les patients présentant une FA

Connolly SJ et coll. pour le comité directeur et les investigateurs de l'étude RE-LY. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51;
 Connolly SJ et coll. pour les investigateurs de l'étude RE-LY. *N Engl J Med* 2011;363(19):1875-6 (mise à jour);
 Patel MR et coll. et le comité directeur de l'étude ROCKET AF pour les investigateurs de l'étude ROCKET AF. *N Engl J Med* 2011;365:883-91;
 Granger CB et coll.; pour les comités et les investigateurs de l'étude ARISTOTLE. *N Engl J Med* 2011; 365:981-92.

Les nouveaux anticoagulants par rapport à la warfarine

Mortalité toutes causes confondues

Les nouveaux ACO sont systématiquement associés à un risque numériquement inférieur de mortalité toutes causes confondues, comparativement à la warfarine[†]



Connolly SJ et coll. pour le comité directeur et les investigateurs de l'étude RE-LY. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51;
Patel MR et coll. et le comité directeur de l'étude ROCKET AF pour les investigateurs de l'étude ROCKET AF. *N Engl J Med* 2011;365:883-91;
Granger CB et coll.; pour les comités et les investigateurs de l'étude ARISTOTLE. *N Engl J Med* 2011; 365:981-92.

Mise à jour de 2012 des lignes directrices de la SCC

- Pour les patients chez qui une anticoagulothérapie est nécessaire pour la prévention des AVC en présence de FA, on devrait opter pour l'un des nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran, rivaroxaban ou apixaban) plutôt que pour la warfarine



Fibrillation Auriculaire Anticoagulothérapie

• Avec Quoi?

Plupart des Patients: NOAC > Warfarin

Patient déjà sous warfarin

- INR stable: warfarin ++, NOAC a considérer
- INR variable: NOAC

Maladie Valvulaire (prothese metallique, rheumatismale)

- Warfarin

Nouveaux Anticoagulants: Considerations Pratiques

- Sélection du patient
- Doses
- Initiation/Transitions
- Interactions
Nourriture/Médicaments
- Suivi
- Remboursement
- Monitoring Effet
Médicament
- Management
Peri-procedurale
- Patients coronariens
- Patients âgés
- Cardioversion électrique
- Management
Hémorragie
- Management ACV

Fibrillation Auriculaire Anticoagulothérapie

Fonction Renale

CrCl	Warfarin	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban*
< 15 ml/min (dialyse)	Contra-indiqué	Contra-indiqué	Contra-indiqué	Contra-indiqué
15-29 ml/min	Acceptable	Contra-indiqué	Contra-indiqué	Acceptable si > 25 (2.5 bid)
30-49 ml/min	Acceptable	Avec Caution 110 bid	Acceptable 15 mg die	Acceptable
≥ 50 ml/min	Acceptable	Acceptable	Acceptable 20 mg die	Acceptable

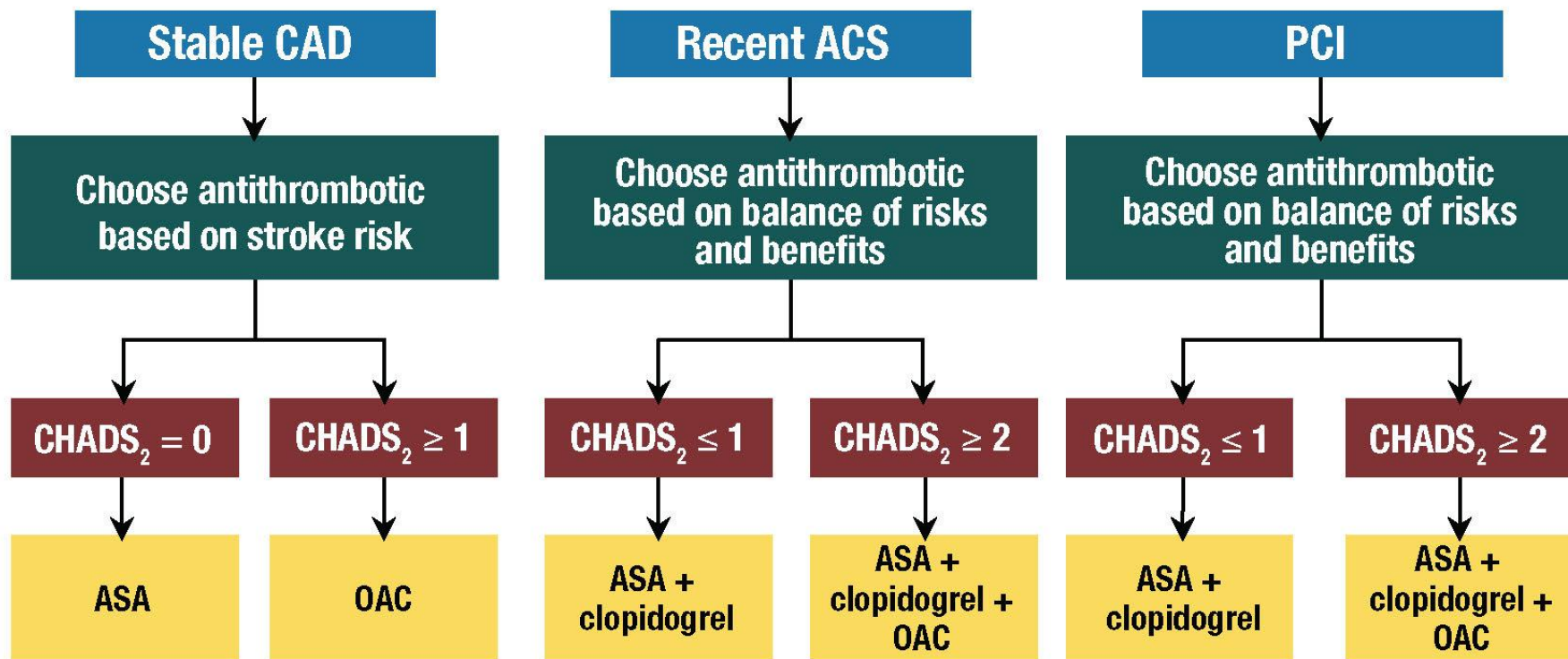
*5 mg bid; 2.5 bid si 2/3 criteres (age ≥ 80, Cr ≥ 133, poids ≤ 60 kg)

Fibrillation Auriculaire Anticoagulothérapie

MCAS

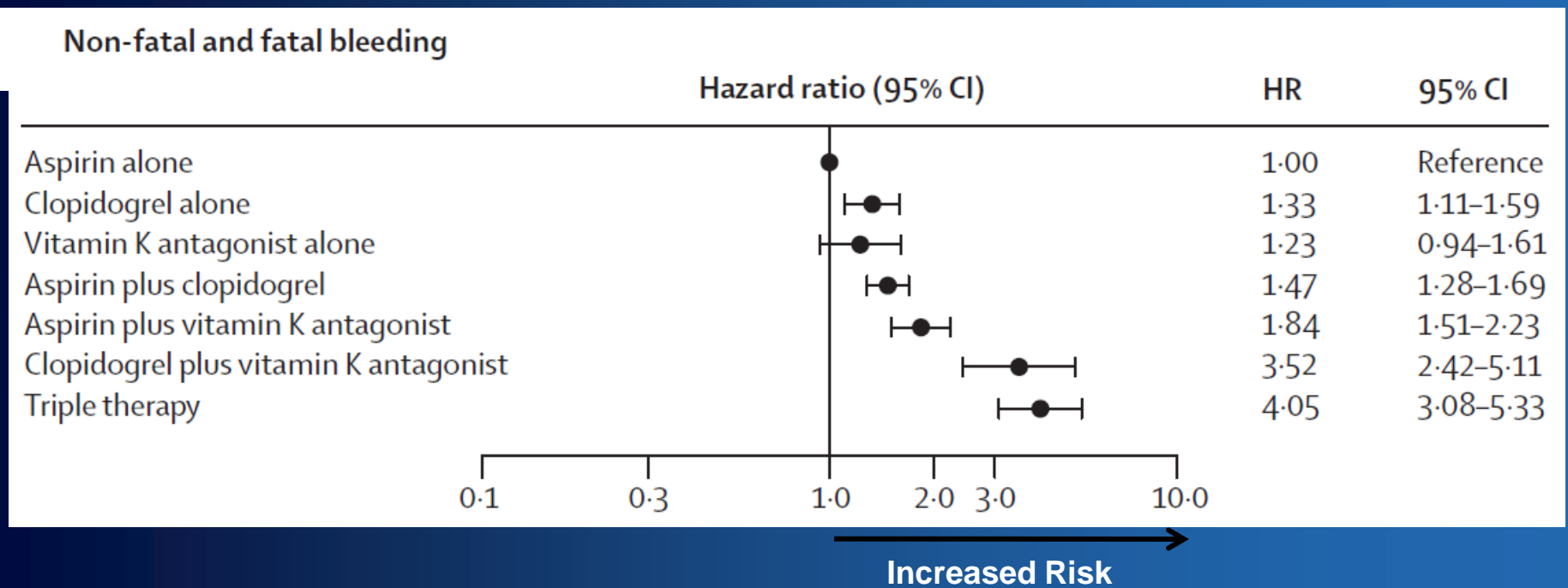
- Si stable: ATC seule...pas de ASA
- Si SCA ou PCI (ASA + Clopidogrel)
 - Cesser ATC
 - Pas de thrombolyse
 - Angioplastie
 - Oui: heparine et BMS si possible
 - Non: heparine 12 hrs apres NOAC
 - Congé: ATC si CHADS ≥ 2 et ASA/Clopidogrel

2012 update



Anticoagulants + Antiplatelets

Combination therapy with anticoagulant and antiplatelet agents is associated with increased risk of bleeding and is proportional to the number of drugs used



Commencer et arrêter la prise d'un ACO pour une intervention

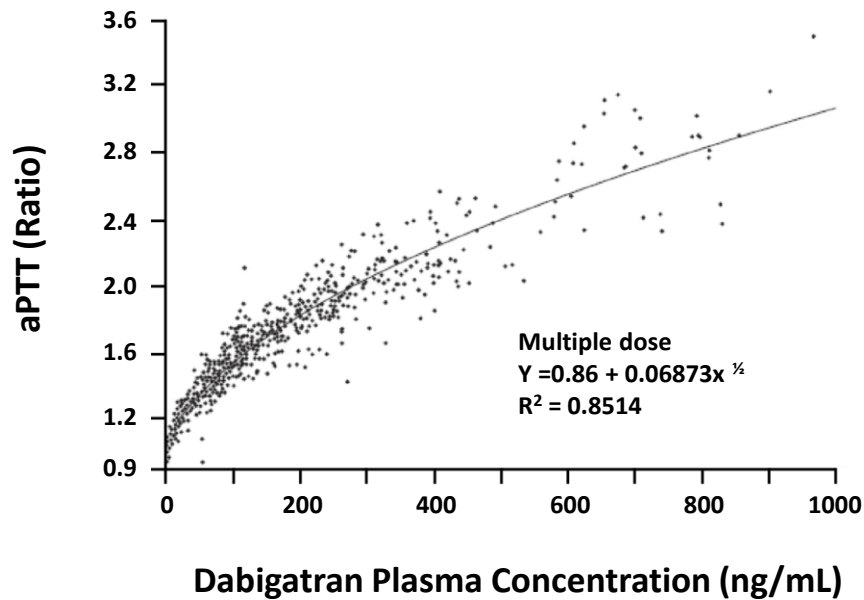
- Les effets des nouveaux ACO se dissipent presque entièrement en 24 heures
- Dans le cadre des études, on a cessé l'administration du médicament 2 jours avant l'intervention non urgente. Aucune transition n'a été nécessaire
- Il pourrait être nécessaire de cesser l'administration plus longtemps si la Cl_{cr} est inférieure à 50 mL/min
- Lors de la reprise du traitement, il ne faut pas oublier que les effets thérapeutiques s'observent dans les 2 à 6 heures suivant l'administration

Ways in which a Measure of Anticoagulant Effect May be Useful:

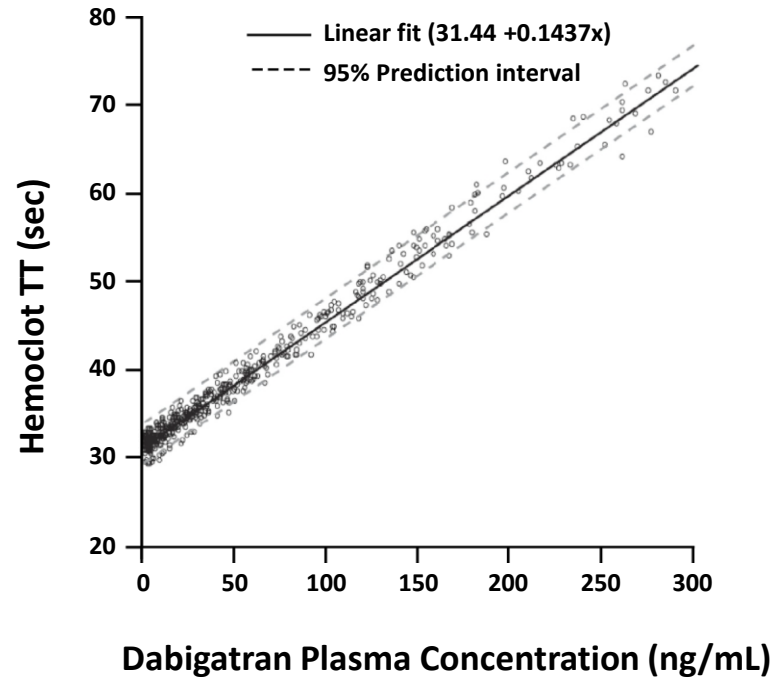
- To assess compliance
- To assess risk of bleeding in emergencies
- To assess when surgery or interventions are safe (is the anticoagulant effect gone?)
- To assess suspected excess drug effect (eg renal dysfunction, small body size, inadvertent increased dose, etc.)

Measurement of Dabigatran Levels

aPTT



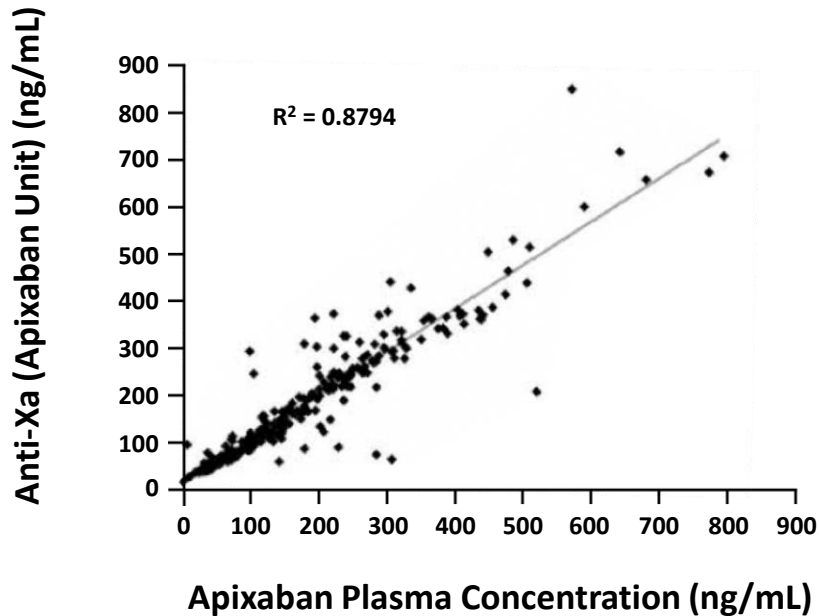
Hemoclot Test



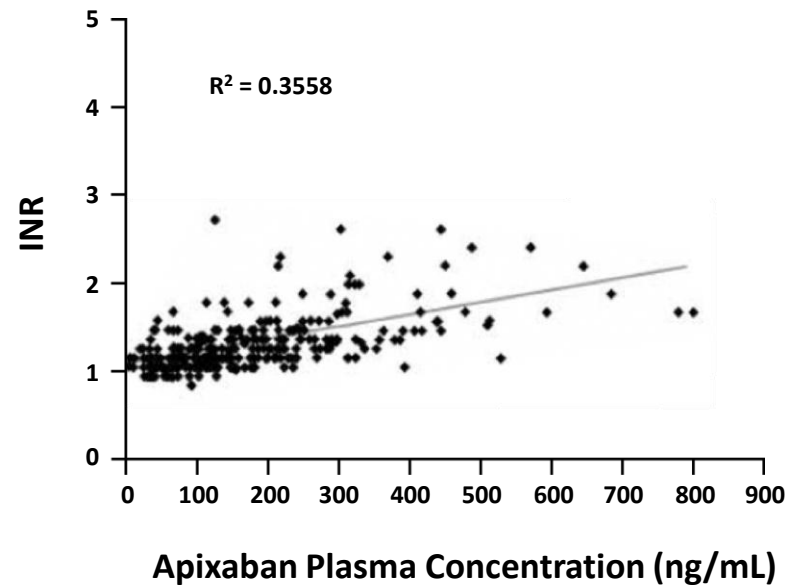
Clinical Laboratory Measurement of Direct Factor Xa Inhibitors: Anti-Xa Assay is Preferable to Prothrombin Time Assay

Thrombosis and Haemostasis 104.6/2010

**Anti Xa assay is a good measure of
Factor Xa anticoagulant effect**



**INR is a poor measure of Factor
Xa anticoagulant effect**



Innocuité de la cardioversion

- Autant dans l'étude RE-LY (dabigatran) que dans l'étude ROCKET AF (rivaroxaban), des centaines de patients ont dû subir une cardioversion
- Si le patient prend l'ACO depuis 3 semaines (tout comme la warfarine), une cardioversion peut être effectuée en toute sécurité
- Le TP est prolongé avec le rivaroxaban
- Le TC est prolongé avec le dabigatran