Quels patients avec FA et IR devraient être anticoagulés et comment?

Eileen O'Meara, M.D.
Institut de Cardiologie de Montréal
SSVQ – 22 septembre 2017

Conflits d'intérêts relatifs à cette présentation

AUCUN

Quels patients avec FA et IR devraient être anticoagulés et comment?

ObjectifS:

- **Décrire comment l'IRC module le risque embolique et hémorragique chez les patients souffrant de FA**
- **Préciser l'approche en anticoagulation chez les pts avec FA, en fonction de divers degrés de sévérité de l'IRC**
- **Intégrer l'IRC dans l'amalgame de comorbidités qui lui sont souvent associées**

À partir d'un cas… vécu!

Mr JP se présente à son RDV annuel le 12/9/2017 en cardiologie…

Il est avec son épouse et ils vous racontent en même temps son hospitalisation récente dans un autre centre dont vous n'avez aucune copie, aucun résumé (oui)! Au moins vous retrouvez votre note…

H86 ans, autonome, suivi pour MCAS diffuse, calcifiée et jugée non revascularisable.

FEVG normale, pas de valvulopathie signif.

HTA, IRC, HTP légère, MVAS, DLP, OA genoux, goutte cataractes.

Il a oublié sa liste de meds mais on la retrouve au DSQ (après quelques minutes de recherche)…

À partir d'un cas…

Dans le secret du DSQ…

Nitrodur 0.8mg die

Nadolol 40mg die

Enalapril 5 mg bid

Atorvastatine 40mg die

ASA 80mg die

Clopidogrel 75mg die

Lasix 20mg bid

Kdur 20 mEq bid

Allopurinol 100mg die

À partir d'un cas… vécu!

Mr JP a été hospitalisé en juin au CH XY pour dyspnée et anasarque selon la description du couple. Il avait des "bulles aux jambes". La dyspnée va mieux et les plaies aux MI sont en résolution. Il circule avec une canne, NYHA ¾ (nouveau mais mieux selon lui).

Non, ils n'ont pas fait de tests pour ses artères, oui ils ont fait une écho cardiaque mais elle n'est pas dans le … DSQ!

Et le couple n'a aucune idée du résultat…

À partir d'un cas… vécu!

À l'examen,

Pls 65, TA 125/83, 186 lbs

TVC 8 (Jug +3)

B2P ↑, Φ B3 ni souffle

MV diminué ¼ dt,Φcrépitants

Abdo globuleux S/P

OMI 2+

À partir d'un cas… vécu!

À l'ECG…

FA à 65 bpm…de novo…

Labos du 7/8/2017:

Na 142, K 5.5, créatinine 160µ,mol/L, TFGe 36mL/min/1.73m^2

FSC N, TSH N, Lipides wow!,

HbA1c 6.2%,

NT-proBNP 5360 ng/L

Quelles sont vos impressions Dx?

A. Les MDs du CH XY ont vu la FA mais ont décidé de l'ignorer et de combiner ASA/ clopidogrel

B. FA de novo/pt ayant fait IC-FEP récente

C. Il a fait un NSTEMI et la FE est abaissée; il a développé ensuite une FA

Quelles sont vos impulsions?

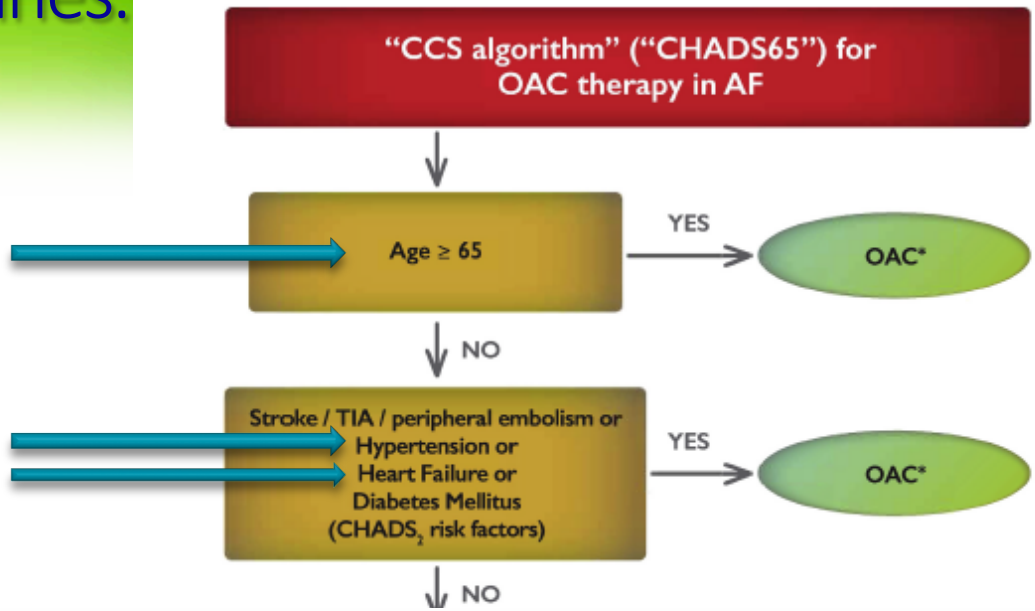
A. Référer à l'urgence parce qu'il faut le cardioverser à tout prix mais ETO avant car ?? depuis quand il est en FA
B. Sortir du bureau et quitter les lieux
C. Un NACO fort convaincu que sa fonction rénale est stable
D. Perdre des cheveux, lui expliquer la situation et prescrire coumadin
E. Demander le dossier en stat du CH XY et le retourner dans la salle d'attente car vous ne pouvez décider des risques vs. bénéfices de l'ACO ici…

Quelles sont vos prescriptions?

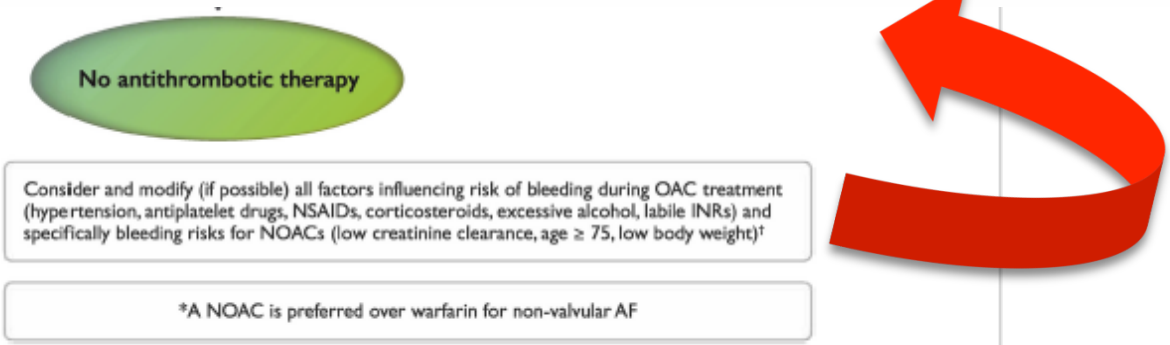
L'Urgence est au rouge et vous devez prendre une décision…

A. Un NACO? À quelle dose?
B. Coumadin? À quelle dose et on fait son INR quand?
C. D'autres changements dans sa médication?
D. Revérifier la fonction rénale? Quand?

N'écoutant que votre courage vous vous souvenez rapidement et vaguement des recommandations canadiennes.

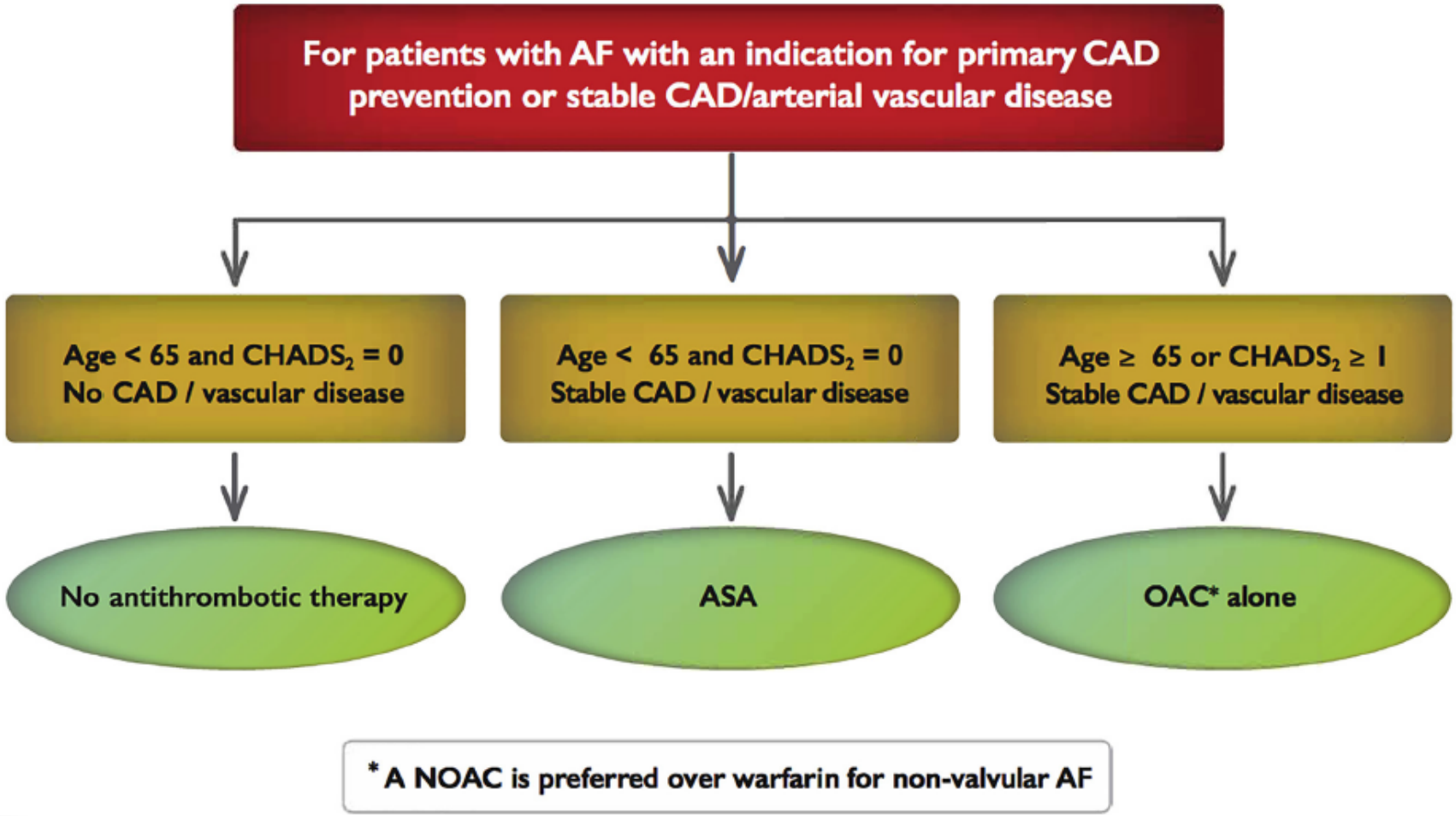


Consider and modify (if possible) all factors influencing risk of bleeding during OAC treatment (hypertension, antiplatelet drugs, NSAIDs, corticosteroids, excessive alcohol, labile INRs) and specifically bleeding risks for NOACs (low creatinine clearance, age ≥ 75, low body weight)†



Macle L, et al. Canadian Journal of Cardiology 32 (2016) 1170-1185.

ET que faire avec les antiplaquettaires?



Macle L, et al. Canadian Journal of Cardiology 32 (2016) 1170-1185.

ET que faire avec les antiplaquettaires si jamais il a eu un SCA récent?

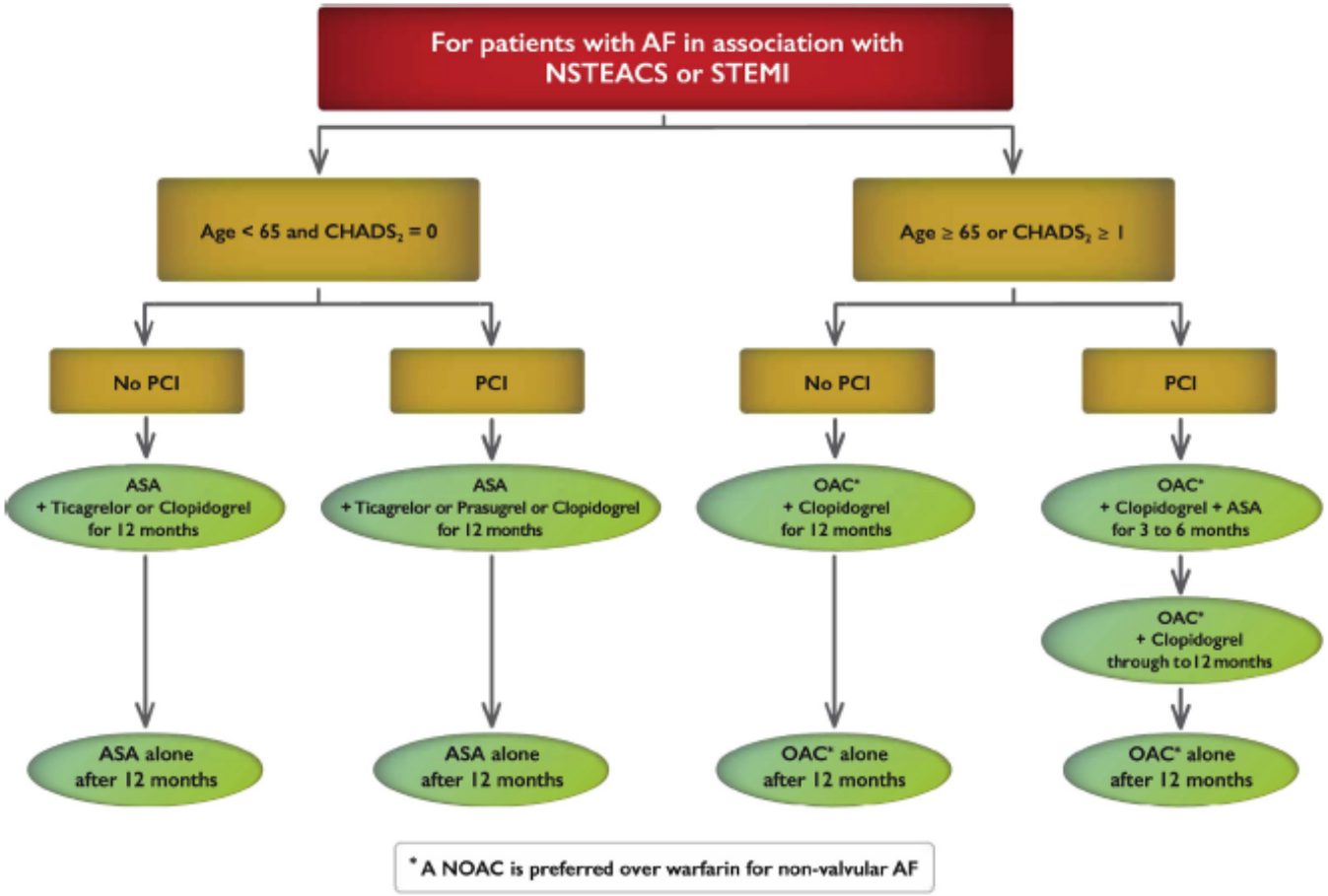


Figure 4. A summary of our recommendations for the management of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation (AF) in association with Non-ST-elevation acute coronary syndrome (NSTEACS) or ST-elevation myocardial infarction (STEMI). ASA, acetylsalicylic acid (aspirin); CHADS$_2$, **C**ongestive Heart Failure, **H**ypertension, **A**ge, **D**iabetes, **S**troke/Transient Ischemic Attack; NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; OAC, oral anticoagulant; PCI, percutaneous coronary intervention.

Macle L, et al. Canadian Journal of Cardiology 32 (2016) 1170-1185.

Définir l'IRC

1.1.1: CKD is defined as abnormalities of kidney structure or function, present for ≥3 months, with implications for health (Table 2). (*Not Graded*)

Table 2 | Criteria for CKD (either of the following present for ≥3 months)

Markers of Kidney Damage	Albuminuria > 30 mg/day
	Urine sediment abnormalities (e.g., hematuria, red cell casts etc)
	Electrolyte and other abnormalities due to tubular disorders
	Abnormalities detected by histology
	Structural abnormalities detected by imaging
	History of kidney transplantation
Decreased GFR	GFR <60 mL/min/1.73 m^2

KDIGO

Kidney Disease: Improving Global Outcomes

http://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/04/KDIGO-CKD-Guideline-Manila_Kasiske.pdf

Définir l'IRC – TFGe

1.4 Evaluation of CKD: GFR

1.4.3.1: We recommend using serum creatinine and a GFR estimating equation for initial assessment. (*1A*)

1.4.3.2: We suggest using additional tests (such as cystatin C or a clearance measurement) for confirmatory testing in specific circumstances when eGFR based on serum creatinine is less accurate. (*2B*)

1.4.3.3: We recommend that clinicians (*1B*):

- use a GFR estimating equation to derive GFR from serum creatinine ($eGFR_{creat}$) rather than relying on the serum creatinine concentration alone
- understand clinical settings in which $eGFR_{creat}$ is less accurate.

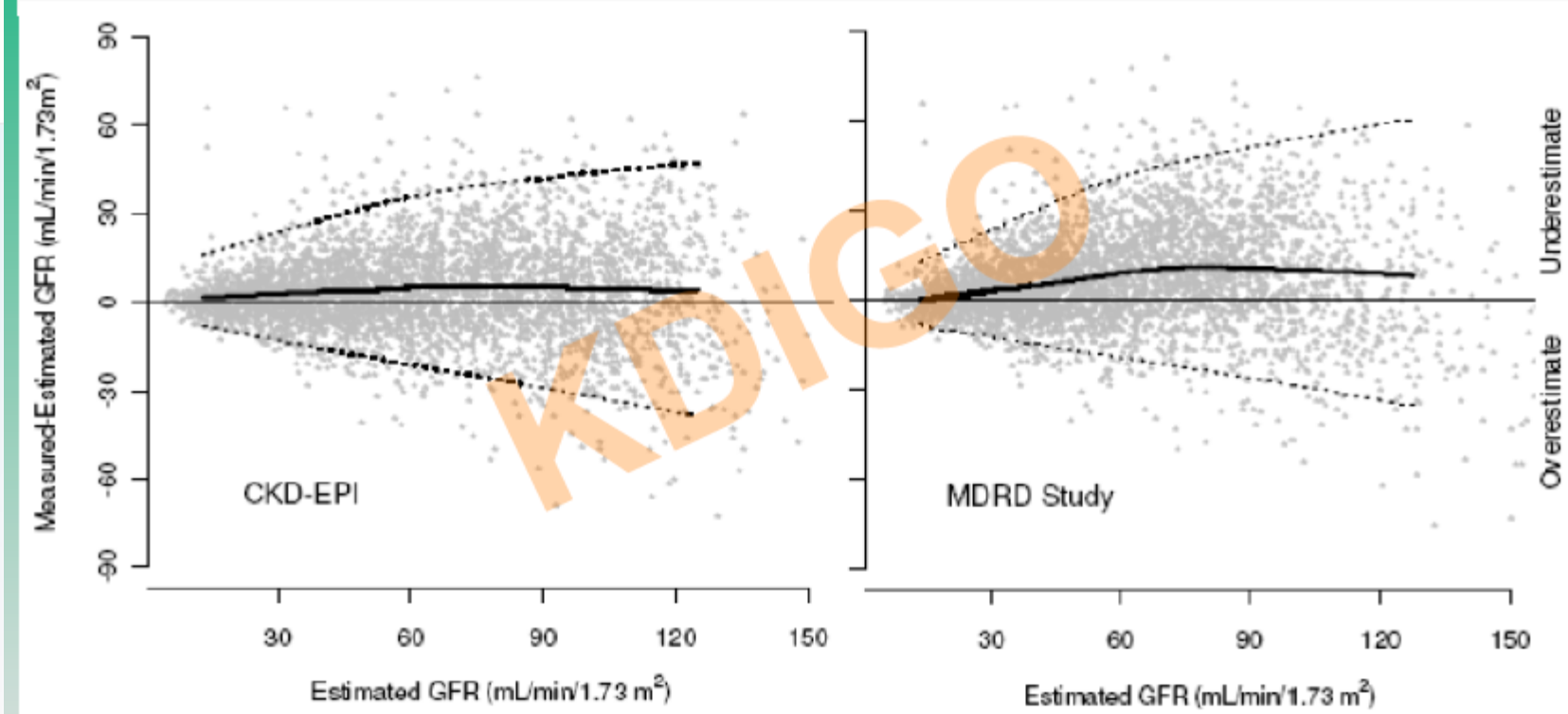
KDIGO

Kidney Disease: Improving Global Outcomes

http://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/04/KDIGO-CKD-Guideline-Manila_Kasiske.pdf

Définir l'IRC – Équations

Performance of the CKD-EPI and MDRD study equations



AS Levey, et al. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604

Kidney Disease: Improving Global Outcomes

http://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/04/KDIGO-CKD-Guideline-Manila_Kasiske.pdf

Définir l'IRC

Rationale for defining CKD by GFR <60 mL/min/1.73m^2

GFR <60 mL/min/1.73m^2 is associated with a higher risk of complications of CKD:

- Drug toxicity
- Metabolic and endocrine complications
- CVD and death

KDIGO

http://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/04/KDIGO-CKD-Guideline-Manila_Kasiske.pdf

Définir l'IRC – Catégories de TFGe

Table 5 | GFR categories in CKD

GFR category	GFR (ml/min/1.73 m^2)	Terms
G1	≥ 90	Normal or high
G2	60–89	Mildly decreased*
G3a	45–59	Mildly to moderately decreased
G3b	30–44	Moderately to severely decreased
G4	15–29	Severely decreased
G5	< 15	Kidney failure

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate.
*Relative to young adult level
In the absence of evidence of kidney damage, neither GFR category G1 nor G2 fulfill the criteria for CKD.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes

www.kdigo.org

http://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/04/KDIGO-CKD-Guideline-Manila_Kasiske.pdf

FA et IRC essais – statistiques 2013

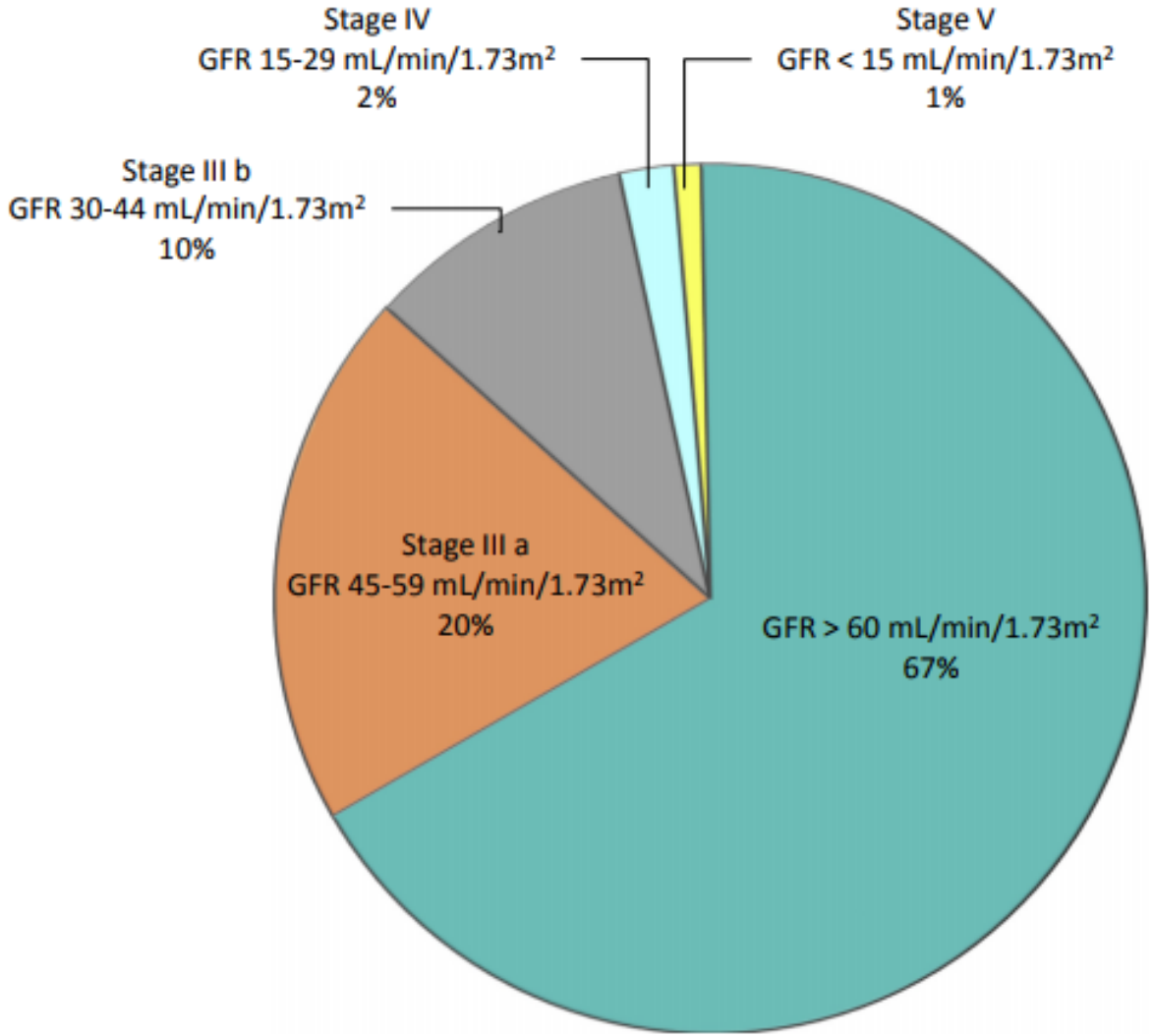


Figure 1. Frequency of chronic kidney disease in patients with atrial fibrillation. Modified from Hart et al.[1] with permission from Elsevier.

Hart RG, et al. Canadian Journal of Cardiology 2017;33: 211-213.

IRC: modulation du risque thromboembolique et du risque de saignement

ABSTRACT

BACKGROUND

Both atrial fibrillation and chronic kidney disease increase the risk of stroke and systemic thromboembolism. However, these risks, and the effects of antithrombotic

From the Department of Cardiology, Copenhagen University Hospital Gentofte,

CONCLUSIONS

Chronic kidney disease was associated with an increased risk of stroke or systemic thromboembolism and bleeding among patients with atrial fibrillation. Warfarin treatment was associated with a decreased risk of stroke or systemic thromboembolism among patients with chronic kidney disease, whereas warfarin and aspirin were associated with an increased risk of bleeding. (Funded by the Lundbeck Foundation.)

non–end-stage chronic kidney disease had an increased risk of stroke or systemic thromboembolism (hazard ratio, 1.49; 95% confidence interval [CI], 1.38 to 1.59; P<0.001), as did those requiring renal-replacement therapy (hazard ratio, 1.83; 95% CI, 1.57 to 2.14; P<0.001); this risk was significantly decreased for both groups of patients with warfarin but not with aspirin. The risk of bleeding was also increased among patients who had non–end-stage chronic kidney disease or required renal-replacement therapy and was further increased with warfarin, aspirin, or both.

CONCLUSIONS

Chronic kidney disease was associated with an increased risk of stroke or systemic thromboembolism and bleeding among patients with atrial fibrillation. Warfarin treatment was associated with a decreased risk of stroke or systemic thromboembolism among patients with chronic kidney disease, whereas warfarin and aspirin were associated with an increased risk of bleeding. (Funded by the Lundbeck Foundation.)

IRC: modulation du risque thromboembolique et du risque de saignement – FA non valvulaire

Table 2. Event Rates, According to Status with Respect to Renal Disease.*

Event	No. of Person-yr	No. of Events	Event Rate per 100 Person-yr (95% CI)
Stroke or thromboembolism			
No renal disease	461,734	16,648	3.61 (3.55–3.66)
Non–end-stage CKD	13,078	842	6.44 (6.02–6.89)
Disease requiring renal-replacement therapy	2,922	164	5.61 (4.82–6.54)
Bleeding			
No renal disease	457,605	16,195	3.54 (3.48–3.59)
Non–end-stage CKD	12,515	1,097	8.77 (8.26–9.30)
Disease requiring renal-replacement therapy	2,734	243	8.89 (7.84–10.08)
Myocardial infarction			
No renal disease	480,745	9,037	1.88 (1.84–1.92)
Non–end-stage CKD	13,500	784	5.81 (5.41–6.23)
Disease requiring renal-replacement therapy	2,925	175	5.98 (5.16–6.94)
Death			
No renal disease	493,305	55,297	11.21 (11.12–11.30)
Non–end-stage CKD	14,052	5,431	38.65 (37.63–39.69)
Disease requiring renal-replacement therapy	3,114	914	29.35 (27.51–31.32)

* A patient's renal status could change during follow-up. CI denotes confidence interval, and CKD chronic kidney disease.

Olesen JB, et al. N Engl J Med 2012;367:625-35.

IRC et le risque de saignement

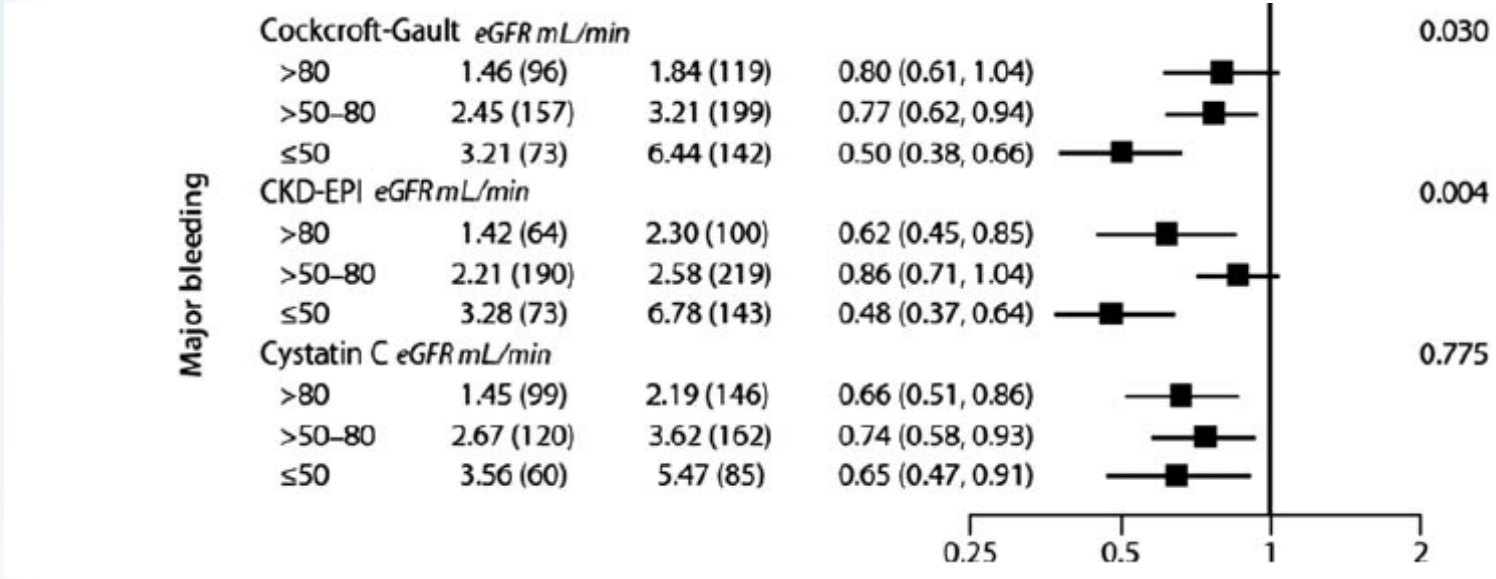
Baseline characteristics of patients initiating NOACs, by presence or absence of major bleeding events during the on-treatment study period

Characteristics	Total (n = 39,539)	Major Bleeding		Univariable Hazard Ratio (95% CI)	Multivariable Hazard Ratio (95% CI)
		No (n = 38,874)	Yes (n = 665)		
Age, years					
Median (IQR)	71 (63–79)	71 (63–79)	78 (72–84)		
18–64	11,863 (30%)	11,798 (30%)	65 (10%)	Ref	Ref
65–74	12,335 (31%)	12,166 (31%)	169 (25%)	2.33*** (1.75, 3.11)	1.93*** (1.44, 2.58)
≥75	15,341 (39%)	14,910 (38%)	431 (65%)	4.94*** (3.80, 6.41)	3.52*** (2.67, 4.64)
Female	16,612 (42%)	16,259 (42%)	353 (53%)	1.55*** (1.33, 1.80)	1.25** (1.06, 1.46)
Non-white Race	7,775 (20%)	7,619 (20%)	156 (24%)	1.31** (1.10, 1.57)	1.15 (0.96, 1.38)
Heart Failure	11,100 (28%)	10,802 (28%)	298 (45%)	2.20*** (1.89, 2.56)	1.56*** (1.32, 1.83)
Hypertension	33,825 (86%)	33,195 (85%)	630 (95%)	2.77*** (1.97, 3.90)	1.63** (1.15, 2.31)
Diabetes	13,434 (34%)	13,167 (34%)	267 (40%)	1.29** (1.10, 1.50)	1.03 (0.88, 1.21)
Previous stroke/TIA	5,467 (14%)	5,339 (14%)	128 (19%)	1.46*** (1.20, 1.77)	1.02 (0.84, 1.24)
Vascular disease	18,838 (48%)	18,407 (47%)	431 (65%)	2.10*** (1.79, 2.46)	1.43*** (1.21, 1.70)
Stage III or IV chronic kidney disease	2,784 (7%)	2,698 (7%)	86 (13%)	2.19*** (1.75, 2.75)	1.30* (1.03, 1.64)
Abnormal liver function	1,484 (4%)	1,457 (4%)	27 (4%)	1.16 (0.79, 1.71)	1.08 (0.73, 1.59)
Previous major bleeding	3,406 (9%)	3,294 (9%)	112 (17%)	2.24*** (1.82, 2.74)	1.61*** (1.30, 1.98)
Anemia	8,581 (22%)	8,335 (21%)	246 (37%)	2.26*** (1.93, 2.65)	1.41*** (1.19, 1.66)
Alcoholism	1,048 (3%)	1,026 (3%)	22 (3%)	1.45 (0.95, 2.21)	1.74* (1.13, 2.69)
Antiplatelet use	2,635 (7%)	2,556 (7%)	79 (12%)	1.89*** (1.49, 2.39)	1.47** (1.15, 1.87)
NSAIDs use	1,910 (5%)	1,875 (5%)	35 (5%)	1.10 (0.78, 1.54)	1.24 (0.88, 1.74)
Previous warfarin exposure	10,990 (28%)	10,747 (28%)	243 (37%)	1.21* (1.03, 1.42)	1.02 (0.87, 1.20)
CHA_2DS_2-VASc					
Median (IQR)	4 (2–5)	4 (2–5)	5 (4–6)		
0,1	5,010 (13%)	4,999 (13%)	11 (2%)	Ref	
2,3	12,853 (33%)	12,744 (33%)	109 (16%)	3.22*** (1.73, 5.98)	
≥4	21,676 (55%)	21,131 (54%)	545 (82%)	9.97*** (5.49, 18.10)	
$CHADS_2$					
Median (IQR)	2 (1–3)	2 (1–3)	3 (2–4)		
0,1	13,340 (34%)	13,250 (34%)	90 (14%)	Ref	
2,3	20,428 (52%)	20,045 (52%)	383 (58%)	2.63*** (2.09, 3.30)	
≥4	5,771 (15%)	5,579 (14%)	192 (29%)	4.96*** (3.86, 6.37)	
HAS-BLED					
Median (IQR)	2 (1–3)	2 (1–3)	3 (2–3)		
0,1	10,503 (27%)	10,447 (27%)	56 (8%)	Ref	
2	14,722 (37%)	14,501 (37%)	221 (33%)	2.58*** (1.93, 3.46)	
≥3	14,314 (36%)	13,926 (36%)	388 (58%)	4.96*** (3.75, 6.56)	

Yao X, et al. Am J Cardiol 2017 Jul 31

Table 1 Clinical characteristics and medications at the baseline according to renal function by Cockcroft–Gault

Characteristic	>80 mL/min (*n* = 7518; 41%)	>50–80 mL/min (*n* = 7587; 42%)	≤50 mL/min (*n* = 3017; 17%)	*P*-value
Low apixaban dose	1 (0.0%)	96 (1.3%)	733 (24.3%)	<0.0001
Age (mean, SD)	62.9 (8.6)	71.8 (7.5)	77.6 (7.1)	<0.0001
Age ≥75	597 (7.9%)	2922 (38.5%)	2128 (70.5%)	<0.0001
Female sex	1938 (25.8%)	2837 (37.4%)	1609 (53.3%)	<0.0001



From the ARISTOTLE trial: Hohnloser SH, et al. Eur Heart J 2012; 33: 2821–2830.

NOAC dosing in patients with CKD

	APIXABAN[1]	RIVAROXABAN[2]	DABIGATRAN[3]
Moderate renal impairment (CrCl 30-50 mL/min)	**Yes** Generally no dose reduction Dose adjustment only if ≥2 of **ABC*** criteria	Yes 15mg QD	Yes Dose reduction to be considered in elderly or those with other risk factors for bleeding
Severe renal impairment (CrCl 25-29 mL/min)		**No** Not recommended	**No** Not recommended
(CrCl 15-24 mL/min)	no dosing recommendation can be made		
CrCl <15 mL/min or patients undergoing dialysis	**No** Not recommended		

*ABC criteria: Dose reduction to 2.5 mg BID if at least 2 of the following:
Age ≥ 80, Body weight ≤ 60kg, serum Creatinine ≥ 133µmol/L

NOAC: novel oral anticoagulant
CrCL: estimated creatinine clearance
1.Eliquis PM, 2015. 2. Rivaroxaban PM, 2014. 3. Dabigatran PM, 2015

RIVAROXABAN ET ÉVOLUTION DE LA FONCTION RÉNALE DANS L'ESSAI ROCKET-AF

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

On-Treatment Outcomes in Patients With Worsening Renal Function With Rivaroxaban Compared With Warfarin

Insights From ROCKET AF

Christopher B. Fordyce, MD, MHS, MSc
Anne S. Hellkamp, MS
Yuliya Lokhnygina, PhD
Samuel M. Lindner, MD
Jonathan P. Piccini, MD, MHS
Richard C. Becker, MD
Scott D. Berkowitz, MD
Günter Breithardt, MD
Keith A. A. Fox, MB ChB
Kenneth W. Mahaffey, MD
Christopher C. Nessel, MD
Daniel E. Singer, MD
Manesh R. Patel, MD
On behalf of the ROCKET AF Steering Committee and Investigators

Impact de l'évolution de la fonction rénale sur l'évolution clinique,
selon le type d'anticoagulothérapie

Circulation. 2016;134:37-47.

ROCKET-AF et fonction rénale

Dose fixe de rivaroxaban (20mg ou 15 mg die, pour patients avec CrCl 30–49 mL/min au baseline) vs. warfarine (INR cible 2.0–3.0)

4 mesures de creatinine sérique étaient prévues: au dépistage, à 24 semaines, 52 semaines et à la fin de l'étude

D'autres mesures de créatinine étaient faites au besoin, à la discrétion de l'investigateur

La clairance de la créatinine (ClCr) était déterminée selon la formule de Cockcroft-Gault (vérifications ensuites faites avec MDRD et CKD-EPI)

Les patients avec ClCr <30 mL/min étaient exclus de ROCKET AF

Circulation. 2016;134:37-47.

ROCKET-AF et fonction rénale

Les patients avec IRC modérée (ClCr, 30–49 mL/min) ont des concentrations plasmatiques plus élevées de rivaroxaban (conc maximale augmentée de 12% et aire sous la courbe de concentration plasmatiques augmentée de 52%) comparativement à fonction rénale préservée.

Au départ/baseline, pour le groupe rivaroxaban: rivaroxaban 20 mg si ClCr ≥50 mL/min ou 15 mg die si ClCr 30- 49 mL/min étaient débutés (vs. coumadin)

Patients avec ClCr <25 mL/min sur 2 mesures consécutives devaient cesser la médication à l'étude

Sinon, aucun autre ajustement durant l'étude

Circulation. 2016;134:37-47.

Critères d'évaluation de l'efficacité et de la sécurité de l'étude sur l'IR

<u>Critère primaire d'efficacité</u>: Composé de tous les AVCs (ischémiques et hémorragiques) et des embolies systémiques

<u>Critères secondaires d'efficacité</u>:

- **AVC, embolie systémique non SNC, mortalité cardiovasculaire et IM**
- **Composantes individuelles du critère composé ci-haut**

<u>Critère primaire de sécurité</u>: composé de tous les saignements majeurs et non majeurs cliniquement pertinents

Circulation. 2016;134:37-47.

Résultats – ROCKET-AF IR

Population finale analysée: 12612 patients, desquels 9292 (73.7%) ont eu une fonction rénale stable (SRF) et 3320 (26.3%) ont eu un déclin de la fonction rénale (WRF)

Définition du WRF: ↓ CrCl ≥ 20% alors qu'ils étaient sous traitement: Pas de différence entre les 6253 patients radomisés au rivaroxaban (26% WRF, n=1632) et ceux (6359) randomisés à la warfarine (WRF 27%, n=1688); P=0.09

Résultats

Il y a eu toutefois une diminution légère mais statistiquement significative de la ClCr chez les patients recevant la warfarine (−4.3±14.6 mL/min) en comparaison au groupe recevant le rivaroxaban (−3.5±15.1 mL/min; *P*<0.001 pour la différence)

Résultats – Impact de WRF

Table 3. Outcomes by Renal Function Over the Course of the Study On-Treatment Period

Outcomes	SRF Patients, Event Rate per 100 patient-years (95% CI) (Total Events, n)	WRF Patients, Event Rate per 100 patient-years (95% CI) (Total Events, n)	HR (95% CI), WRF Versus SRF Patients	*P* Value
Efficacy outcomes				
Stroke or systemic embolism	1.82 (1.60–2.04) (262)	2.37 (1.68–3.07) (45)	1.25 (0.89–1.75)	0.19
Vascular death	1.41 (1.21–1.60) (203)	2.21 (1.54–2.88) (42)	1.47 (1.05–2.06)	0.026
MI	0.93 (0.77–1.09) (134)	1.22 (0.72–1.72) (23)	1.19 (0.75–1.90)	0.47
Stroke/embolism/vascular death/MI	3.87 (3.55–4.19) (557)	5.66 (4.59–6.74) (107)	1.40 (1.13–1.73)	0.0023
All-cause mortality	1.93 (1.70–2.15) (279)	3.10 (2.31–3.89) (59)	1.49 (1.12–1.98)	0.0067
Ischemic stroke	1.24 (1.06–1.42) (179)	1.63 (1.06–2.21) (31)	1.25 (0.83–1.87)	0.29

Circulation. 2016;134:37-47.

Résultats – Impact de WRF

Safety outcomes				
Major or NMCR bleeding	11.44 (10.87–12.01) (1529)	11.97 (10.34–13.61) (206)	1.05 (0.90–1.21)	0.55
Major bleeding	3.16 (2.87–3.45) (451)	3.69 (2.82–4.56) (69)	1.08 (0.83–1.40)	0.59
Fatal bleeding	0.28 (0.19–0.36) (40)	0.26 (0.03–0.49) (5)	0.98 (0.37–2.56)	0.96
Critical organ bleeding	0.98 (0.82–1.14) (141)	0.74 (0.35–1.12) (14)	0.68 (0.38–1.21)	0.19
Transfusion ≥2 U	0.73 (0.59–0.87) (105)	1.11 (0.63–1.58) (21)	1.34 (0.81–2.22)	0.25
Hemoglobin decrease ≥2 g/dL	2.21 (1.96–2.45) (316)	2.72 (1.97–3.46) (51)	1.08 (0.78–1.48)	0.64
ICH	0.63 (0.50–0.76) (91)	0.68 (0.31–1.05) (13)	1.00 (0.54–1.83)	0.99
NMCR bleeding	8.56 (8.07–9.06) (1159)	8.53 (7.16–9.90) (149)	1.02 (0.86–1.21)	0.82

CI indicates confidence interval; HR, hazard ratio; ICH, intracranial hemorrhage; MI, myocardial infarction; NMCR, nonmajor clinically relevant; SRF, stable renal function; and WRF, worsening renal function.

Circulation. 2016;134:37-47.

Résumé des résultats – comorbidités et détérioration de la fonction rénale

Plus de patients avec IC développent une WRF (65% WRF vs. 61% WRF avec vs. sans histoire d'IC)

Ls patients avec WRF avaient aussi plus d'ATCD d'hypertension, de diabete, d'IM, utilisaient plus de diurétiques et avaient un score CHADS2 plus élevé

WRF associée à une incidence accrue de mortalité vasculaire (HR ajusté 1.47; 95% CI, 1.05-2.06; P=0.026), une incidence accrue du critère comibiné d'AVC, embolie systémique, mortalité vasculaire ou IM (HR ajusté 1.40; 95% CI, 1.13-1.73; P=0.0023), et des taux plus élevés de mortalité de toute cause (HRa 1.49; 95% CI, 1.12-1.98; P=0.0067)

Les taux de saignements majeurs et mineurs ne différaient pas entre les patients ayant WRF vs. SRF

Chez les patients avec WRF, le rivaroxaban (en comparaison à la warfarine) était associé à une diminution du critère d'évaluation primaire (AVC ou embolie systémique), ainsi qu'à une diminution du composé d'AVC, embolie systémique, mortalité vasculaire ou IM

Circulation. 2016;134:37-47.

Editorial

Environ 1 patient/5 enrollés dans les essais sur la FA comparant les NACOs à la warfarine avaient une ClCr <50 mL/min

Dans ces essais, les risques d'AVC, de mortalité et de saignement étaient plus élevés chez pts avec fct rénale abaissée au départ, dans les groupes NACO et warfarine

Les sous-études sur les anti Xa apixaban et rivaroxaban et sur l'inhibitor du facteur IIA dabigatran on démontré que l'efficacité et la supériorité de ces agents s'étendait aux patients atteints d'IRC et ceci peu importe l'evolution de la fonction rénale (à l'intérieur du cadre des protocoles)

Circulation. 2016;134:48-51.

Éditorial – quelques inconnus

Bénéfices à long terme des NACOs comparativement à la warfarine, considérant une éventuelle détérioration plus rapide de la fonction rénale sous warfarine en raison de la calcification vasculaire induite par la warfarine

Meilleures strategies anti-thrombotiques chez patients avec FA et IR terminale (IRT)

Circulation. 2016;134:48-51.

Les recommandations CCS 2015

Table 6. Recommendations for dosage of oral anticoagulants based on renal function

CrCl	Warfarin	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
CrCl > 50 mL/min	Dose adjusted for INR 2.0-3.0	150 mg bid*	20 mg daily	5 mg bid
CrCl 30-49 mL/min	Dose adjusted for INR 2.0-3.0	Consider 110 mg bid in preference to 150 bid	15 mg daily	5 mg bid (consider 2.5 mg bid)†
CrCl 15-29 mL/min	No RCT data‡	No RCT data	No RCT data	Very limited RCT data§
CrCl < 15 mL/min (or the patient is dialysis-dependent)	No RCT data¶	No RCT data‖	No RCT data‖	No RCT data‖

ARISTOTLE, A… nine clearance; INR, international normali…

*Consider dabig…

†Consider apixab… m creatinine > 133 µmol/L.

‡Dose-adjusted …

§The ARISTOT… patients in the trial).

¶Dose-adjusted …

‖No published s… el of renal function.

How often should we measure renal function?

Renal function, hemoglobin, and hepatic function should be assessed on an annual basis for stable patients with preserved renal function.

For patients with renal dysfunction, kidney function should be measured every 3 months for patients with an eGFR of 15-30 mL/min, and every 6 months for those with an eGFR of 30-60 mL/min.

In addition, renal function should be monitored during the course of any intercurrent illness that might affect volume or renal status (eg, gastroenteritis, influenza, after surgery); or with the initiation of medications that have the potential to affect renal function (eg, angiotensin-converting enzyme inhibitor, angiotensin receptor blocker, mineralocorticoid receptor antagonists, or nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy).

Insuffisance rénale terminale et anticoagulation

Études récentes et en cours

Warfarine délétère avec IRC en pratique?

Chest. 2016 Apr;149(4):951-9. doi: 10.1378/chest.15-1719. Epub 2016 Jan 12.

Stroke, Major Bleeding, and Mortality Outcomes in Warfarin Users With Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis of Observational Studies.

Dahal K[1], Kunwar S[1], Rijal J[2], Schulman P[3], Lee J[4].

⊕ **Author information**

Abstract

BACKGROUND: The use of warfarin in patients with atrial fibrillation (AF) and chronic kidney disease (CKD) can be problematic because of increased bleeding risk. We performed a systematic review and meta-analysis of observational studies that evaluated the use of warfarin in patients with AF and CKD to evaluate the risks of ischemic stroke/thromboembolism, major bleeding, and mortality.

METHODS: PUBMED, EMBASE, CINAHL, ProQuest, and Google Scholar databases were electronically searched through January 12, 2015. Additionally, a manual search was performed for relevant references. Random-effects model was used to estimate the pooled hazard ratio (HR) with 95% CI. CKD was divided into non-end-stage CKD and end-stage CKD (on renal replacement therapy) and separate analyses were performed.

RESULTS: Thirteen publications from 11 cohorts (six retrospective and five prospective) including >48,500 total patients with >11,600 warfarin users were included in the meta-analysis. In patients with AF and non-end-stage CKD, warfarin resulted in a lower risk of ischemic stroke/thromboembolism (HR, 0.70; 95% CI, 0.54-0.89; P = .004) and mortality (HR, 0.65; 95% CI, 0.59-0.72; P < .00001), but had no effect on major bleeding (HR, 1.15; 95% CI, 0.88-1.49; P = .31). In patients with AF and end-stage CKD, warfarin had no effect on the risks of stroke (HR, 1.12; 95% CI, 0.69-1.82; P = .65) and mortality (HR, 0.96; 95% CI, 0.81-1.13; P = .60), but increased the risks of major bleeding (HR, 1.30; 95% CI, 1.08-1.56; P = .005).

CONCLUSIONS: Based on this meta-analysis, the use of warfarin for AF may have an unfavorable risk/benefit ratio in patients with end-stage CKD but not in those with non-end-stage CKD.

Warfarine délétère en IRT?

Am J Nephrol. 2017 Sep 15;46(4):249-256. doi: 10.1159/000481207. [Epub ahead of print]

Warfarin Use and Increased Mortality in End-Stage Renal Disease.

Lin MC[1], Streja E, Soohoo M, Hanna M, Savoj J, Kalantar-Zadeh K, Lau WL.

⊕ Author information

Abstract

BACKGROUND: Controversy exists regarding the benefits and risks of warfarin therapy in chronic kidney disease (CKD) and end-stage renal disease (ESRD) patients. In this study, we assessed mortality and cardiovascular outcomes associated with warfarin treatment in patients with stages 3-5 CKD and ESRD admitted to the University of California-Irvine Medical Center.

METHODS: In a retrospective matched cohort study, we identified 59 adult patients with stages 3-6 CKD initiated on warfarin during the period 2011-2013, and 144 patients with stages 3-6 CKD who had indications for anticoagulation therapy but were not initiated on warfarin. All-cause mortality risk associated with warfarin treatment was estimated using Cox proportional hazard regression analysis, and the risk of significant bleeding and major adverse cardiovascular events were analyzed with Poisson regression analysis. Adjustment models were used to account for age, gender, diabetes mellitus, use of antiplatelet agents, and preexisting cardiovascular disease, and stratified by pre-dialysis CKD stages 3-5 vs. ESRD.

FINDINGS: During 5.8 years of follow-up, unadjusted mortality risk was higher in CKD patients on warfarin therapy (hazard ratio [HR] 2.34 with 95% CI 1.25-4.39; $p < 0.01$). After multivariate adjustment and stratification by CKD stage, the mortality risk remained significant in ESRD patients receiving warfarin (HR 6.62 with 95% CI 2.56-17.16; $p < 0.001$). Furthermore, adjusted rates of significant bleeding (incident rate ratio, IRR 3.57 with 95% CI 1.51-8.45; $p < 0.01$) and myocardial infarction (IRR 4.20 with 95% CI 1.78-9.91; $p < 0.01$) were higher among warfarin users. No differences in rates of ischemic or hemorrhagic strokes were found between the 2 groups.

CONCLUSIONS: Warfarin use was associated with several-fold higher risk of death, bleeding, and myocardial infarction in dialysis patients. If additional studies suggest similar associations, the use of warfarin in dialysis patients warrants immediate reconsideration.

Étude RENAL-AF

Plan de l'étude : patients atteints de FANV sous hémodialyse aux États-Unis

15 mois

Critères d'admissibilité

- § ≥ 18 ans*
- § FANV
- § Score CHA_2DS_2-VASc ≥ 2
- § NT traitée par hémodialyse depuis ≥ 3 mois

RA

Apixaban à 5 mg 2 f.p.j.
(2,5 mg 2 f.p.j. chez certains patients)

Warfarine
Ajustement quotidien de la dose jusqu'à l'atteinte d'un RIN de 2-3

Suivi : 15 mois

Critères d'exclusion choisis

- § Patients non considérés comme candidats à l'anticoagulothérapie orale par leur médecin traitant†
- § Sténose mitrale modérée ou grave
- § Patients devant prendre de l'AAS à > 81 mg par jour ou un inhibiteur de P2Y12

Paramètre principal	§ Temps écoulé (en jours) entre la répartition aléatoire et la première hémorragie majeure/NGIC, selon les critères de l'ISTH
Principaux paramètres secondaires	§ AVC ou ES § Mortalité

* Ou ayant l'âge de donner leur consentement selon la loi de l'État concerné si celui-ci est plus élevé que 18 ans.
† P. ex., taux d'hémoglobine < 8,5 g/dL, antécédents d'HIC, hémorragie active, récente hémorragie GI ou rétropéritonéale, insuffisance hépatique grave ou réaction anaphylactique à l'apixaban.

AVC = accident vasculaire cérébral; ES = embolie systémique; FANV = fibrillation auriculaire non valvulaire; GI = gastro-intestinale; HD = hémodialyse; HIC = hémorragie intracrânienne; ISTH = International Society on Thrombosis and Haemostasis; NGIC = non grave mais d'importance clinique; NT = néphropathie terminale; RA = répartition aléatoire; RIN = rapport international normalisé; score CHA_2DS_2-VASc = insuffisance cardiaque congestive, hypertension, âge ≥ 75 (double), diabète, AVC/accident ischémique transitoire (double), maladie vasculaire, âge 65-74 et sexe féminin.

Christopher Granger, Duke University Medical Center. *Trial to evaluate anticoagulation therapy in hemodialysis patients with atrial fibrillation* (RENAL-AF).
Accessible au : https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02942407.
Identifiant NLM : NCT02942407.

Étude AXADIA

Plan de l'étude : patients atteints de FANV sous hémodialyse en Allemagne

6-24 mois

Critères d'admissibilité

- § ≥ 18 ans
- § NT traitée par HD chronique 3 fois par semaine*
- § FANV
- § Score CHA_2DS_2-VASc ≥ 2

RA

Apixaban
à 2,5 mg 2 f.p.j.

Phenprocoumone
Ajustement de la dose jusqu'à l'atteinte d'un RIN de 2,0 à 3,0

Critères d'exclusion choisis

- § HD ayant débuté au cours des 3 derniers mois
- § AVC, quel que soit le type, dans les 3 mois ayant précédé l'évaluation initiale
- § Hémorragie grave dans les 6 mois ayant précédé le recrutement
- § Indication de TAPD lors de l'évaluation initiale**

Paramètre principal	§ Incidence de l'hémorragie majeure et NGIC et de types d'hémorragie spécifiques chez des patients sous dialyse (p. ex., après la dérivation) pendant l'anticoagulothérapie
Principal paramètre secondaire	• Prévention des manifestations thromboemboliques

* Séances d'HD d'environ 4 heures.
** AAS ≤ 100 mg par jour permis, clopidogrel interdit, quelle que soit la dose.
† Les manifestations thromboemboliques constituent un paramètre d'évaluation secondaire.

AAS = acide acétylsalicylique; AVC = accident vasculaire cérébral; FANV = fibrillation auriculaire non valvulaire; HD = hémodialyse; NGIC = non grave mais d'importance clinique; NT = néphropathie terminale; RA = répartition aléatoire; RIN = rapport international normalisé; score CHA_2DS_2-VASc = insuffisance cardiaque congestive, hypertension, âge ≥ 75 (double), diabète, AVC/accident ischémique transitoire (double), maladie vasculaire, âge 65-74 et sexe féminin; TAPD = traitement antiplaquettaire double.

German Atrial Fibrillation Network. *Compare apixaban and vitamin-K antagonists in patients with atrial fibrillation (AF) and end-stage kidney disease (ESKD)* (AXADIA).
Accessible au : https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02933697.
Identifiant NLM : NCT02933697.

Labos de Mr JP 15-09-2017

B I O C H I M I E G E N E R A L E

ANALYSES	RESULTATS	ALARME	REFERENCES	UNITES	TECH
SPÉCIMEN VP4 PRÉLEVÉ 17/09/15 08:08 PAR JAMN RECU 17/09/15 08:26 PAR COUM					
Aspect du plasma	Normal				LEML1
Sodium	141		134-145	mmol/L	LEML1
Potassium	**5,6**	**H**	3,5-5,1	mmol/L	LEML1
Chlorure	106		95-108	mmol/L	LEML1
Créatinine (Enz-IDMS)	**176**	**H**	55-110	umol/L	LEML1

***Pour l'ajustemement de doses de médicaments, il faut continuer d'utiliser l'équation de Cockcroft-Gault en ajoutant 10 umol/L aux résultats de créatinine enzymatique-IDMS.*

DFGe (MDRD)	**32**	**B**	>= 60	mL/min/1,7	LEML
Troponine-T hs	23	**H**	<=14	ng/L	BU
NT-pro BNP	**7414**	**H**	5-486	ng/L	BU

*** Interprétation du NT-proBNP : voir message à la fin de la section*

HORMONES					
TSH	2,01		0,27-4,20	mU/L	
Traitement (thyroïde) ?	Non				

Quelles sont vos prescriptions? Retour sur Mr JP

A. Un NACO? À quelle dose?
B. Coumadin? À quelle dose et on fait son INR quand?
C. D'autres changements dans sa medication?
D. On revérifie la fonction rénale quand?

À partir d'un cas…

Nitrodur 0.8mg die

Nadolol 40mg die

Enalapril 5 mg bid

Atorvastatine 40mg die

~~ASA 80mg die~~

Clopidogrel 75mg die

Lasix 20mg bid

~~Kdur 20 mEq bid~~

Allopurinol 100mg die