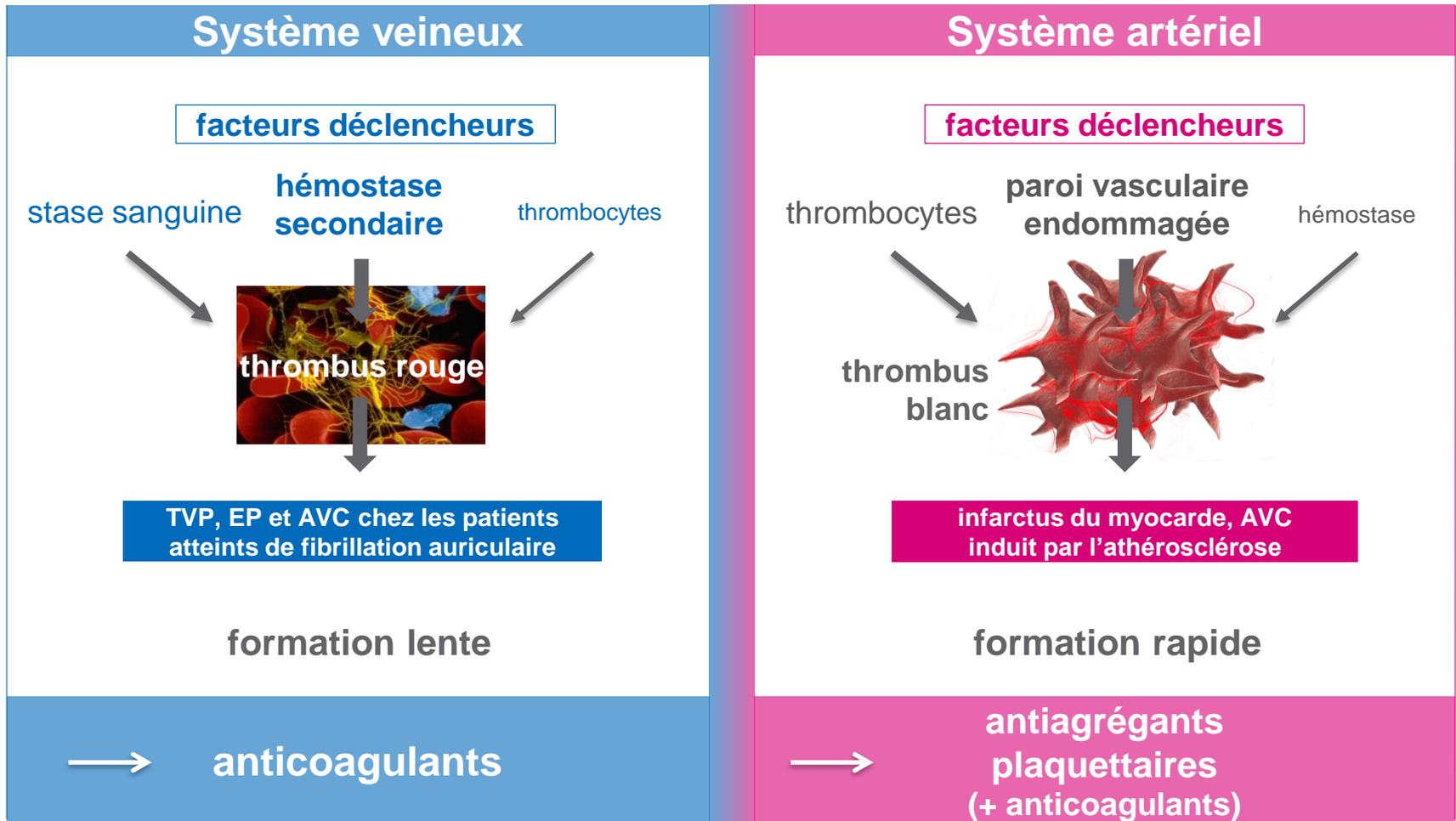


Les AOD en perspective

Dr Grégoire Girod
Service de Cardiologie
Hôpital du Valais

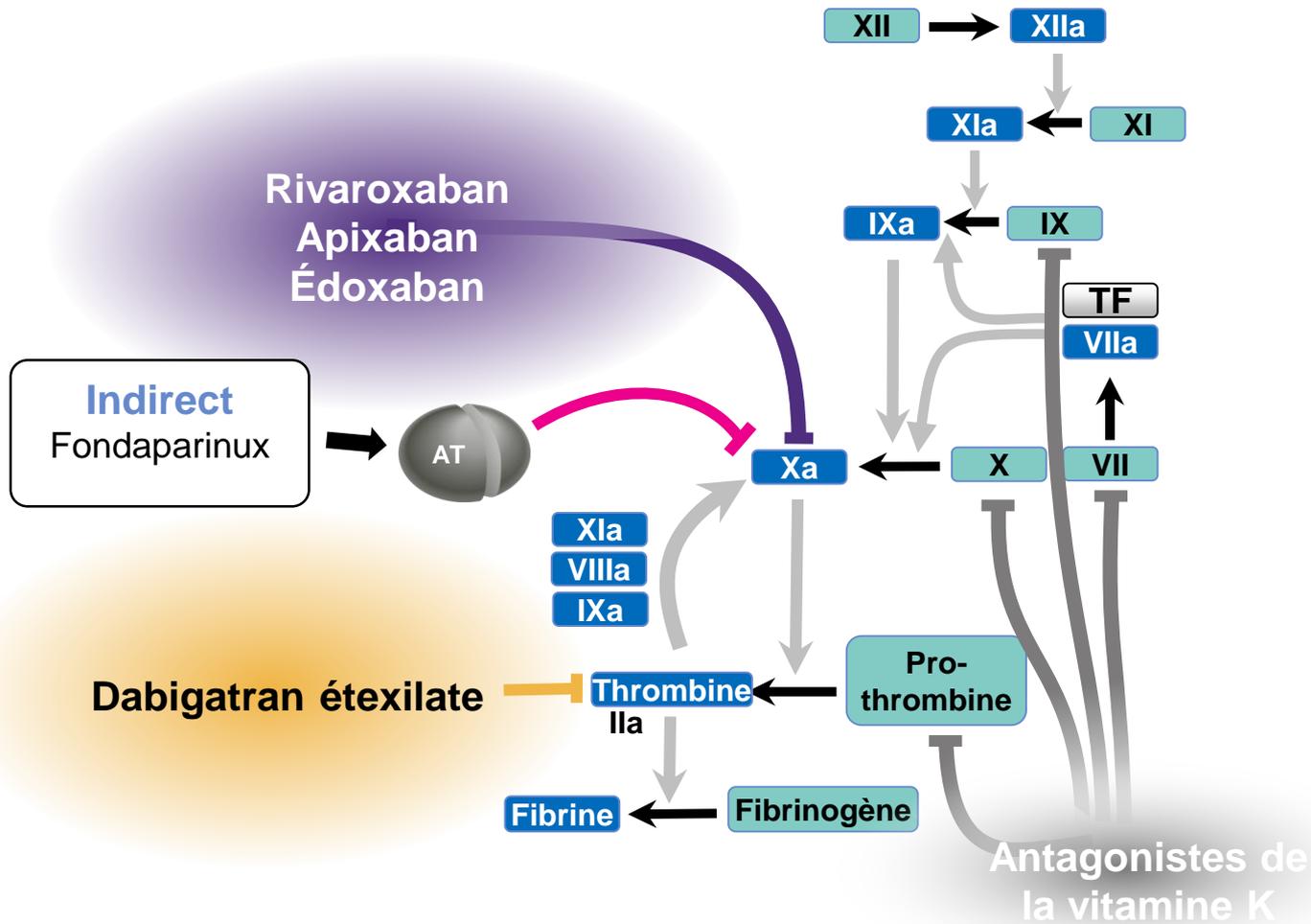
Bases

Physiopathologie de la thrombogénèse



La cascade de coagulation simplifié

Les anticoagulants



adapté d'après Steffel J, Braunwald E. Eur Heart J 2011.

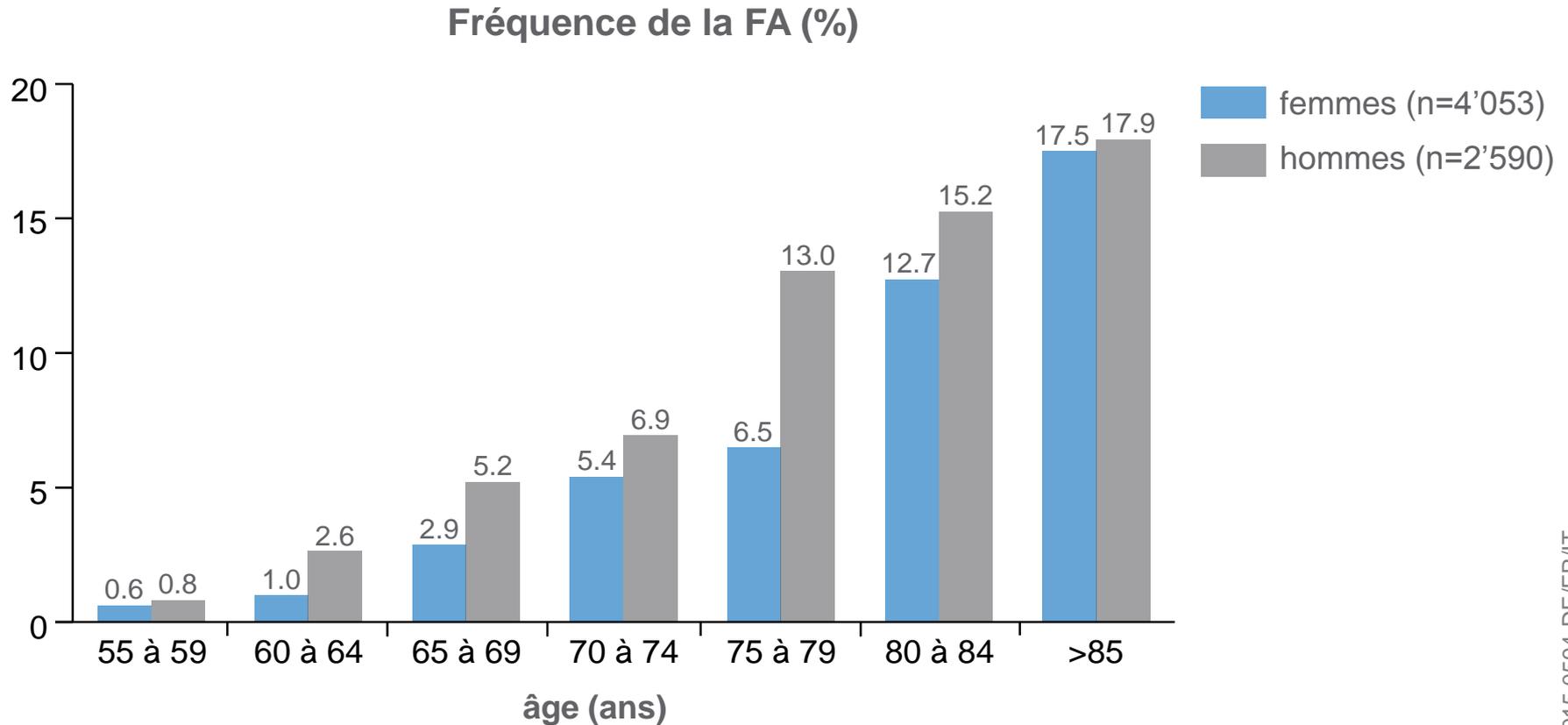
Domaines d'utilisation approuvés des NACO

Indications	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)	Édoxaban (Lixiana®)	Dabigatran (Pradaxa®)
prévention des thromboses en cas d'interventions chirurgicales orthopédiques	10 mg 1x par jour lors d'interventions orthopédiques majeures au niveau des membres inférieurs	2.5 mg 2x par jour lors d'opérations planifiées pour l'implantation de prothèses de genou ou de hanche	x	x
traitement : - - des TVP - - de l'EP	15 mg 2x par jour pendant 3 semaines, puis 20 mg 1x par jour	2x5 mg 2x par jour pendant 7 jours, puis 5 mg 2x par jour	Traitement initial par HBPM ≥5 jours, puis 60 mg 1x par jour; 30 mg 1x par jour si: CrCl 15-50 ml/min; poids ≤60 kg inhibiteurs P-gp*	Traitement initial par HBPM ≥5 jours, puis 150 mg 2x par jour; 110 mg 2x par jour si: CrCl 30-49 ml/min; âge >80 ans
prévention secondaire des récurrences de TVP ou d'EP	20 mg 1x par jour	2.5 mg 2x par jour	60 mg 1x par jour; 30 mg 1x par jour si: CrCl 15-50 ml/min; poids ≤60 kg inhibiteurs P-gp*	150 mg 2x par jour 110 mg 2x par jour si : CrCl 30-49 ml/min; âge >80 ans
prévention des AVC lors de FANv	20 mg 1x par jour 15 mg 1x par jour lors d'une CrCl 15 – 49 ml/min*	5 mg 2x par jour 2.5 mg 2x par jour lors de ≥2 des facteurs suivants : âge ≥80 ans ; poids ≤60 kg ; Cr sérique ≥1.5 mg/dl (133 µmol/l)	60 mg 1x par jour; 30 mg 1x par jour si: CrCl 15-50 ml/min; poids ≤60 kg inhibiteurs P-gp**	150 mg 2x par jour 110 mg 2x par jour si : CrCl 30-49 ml/min; âge >80 ans

* En cas d'insuffisance rénale sévère (CrCl 15-29 ml/min), la prudence est de rigueur

** Cyclosporine, Dronedarone, Erythromycine, Ketoconazole, Chinidine, Verapamil

Fréquence de la FA en fonction de l'âge



FA : fibrillation auriculaire

prévalence initiale/de base déterminée chez 6'808 participants dans une population d'étude européenne

Risque d'AVC en présence d'une FA – score CHA₂DS₂-VASc

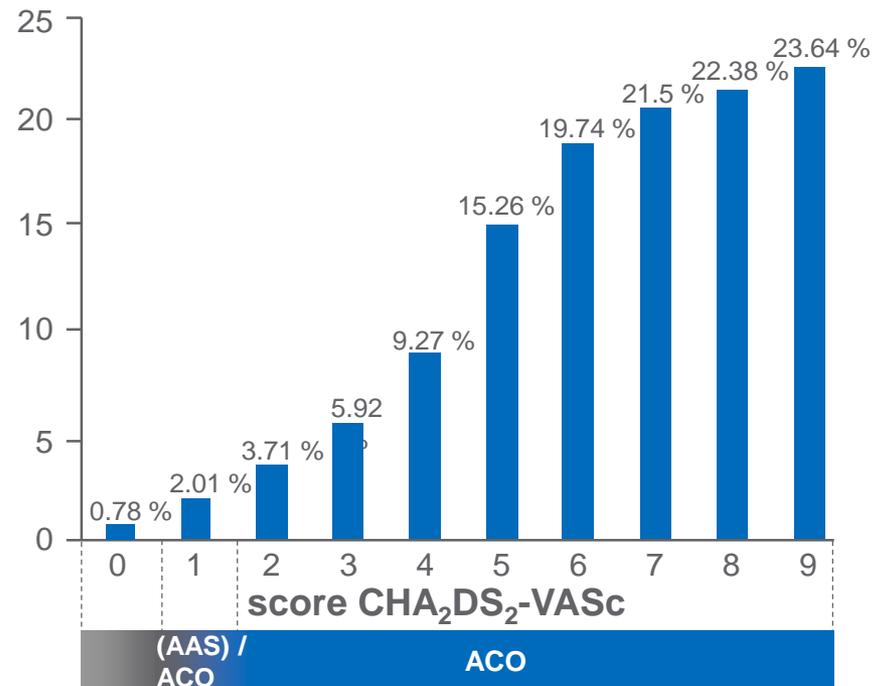
CHA₂DS₂-VASc¹

		Points
C	insuffisance cardiaque	1
H	hypertension	1
A ₂	âge ≥75 ans	2
D	diabète	1
S ₂	AVC / AIT / thromboembolie	2
V	maladie vasculaire (IM, AOMI, plaque aortique)	1
A	âge de 65 à 74 ans	1
Sc	sexe féminin*	1
score total		0 à 9

* Ce point n'est compté qu'en présence d'un facteur de risque supplémentaire.

FA : fibrillation auriculaire, AIT : accident ischémique transitoire, AAS : acide acétylsalicylique, ACO : anticoagulation orale, IM : infarctus du myocarde, AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

Risque annuel d'AVC (%)¹



recommandation thérapeutique d'après les directives l'ESC²

Médication avant l'hospitalisation à cause d'un AVC

Risque d'AVC dans la cohorte

cohorte de prévention primaire (%),
n=597

sexe féminin **55.9**

âge (ans) **77.6**

âge >75 ans **65.3**

âge de 65 à 75 ans **25.1**

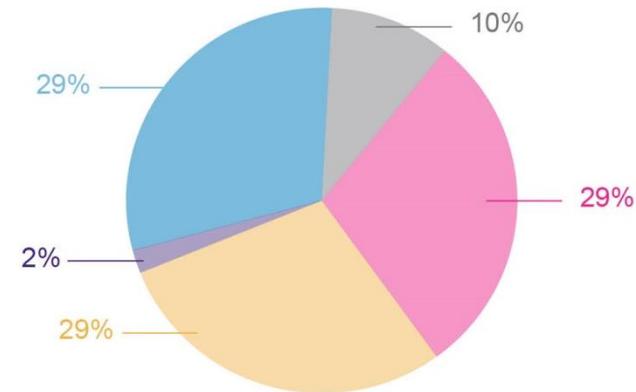
hypertension artérielle **81.7**

insuffisance cardiaque
congestive **19.4**

diabète **21.8**

angor **31**

Médication des patients avec une FA connue, prévention primaire (n=597)



- traitement à la Warfarine, résultat dans le domaine cible (INR 2 à 3)
- traitement à la Warfarine, résultat inférieur au domaine cible (INR <2)
- traitement avec un antiagrégant plaquettaire
- traitement avec deux antiagrégants plaquettaire
- aucun antithrombotique

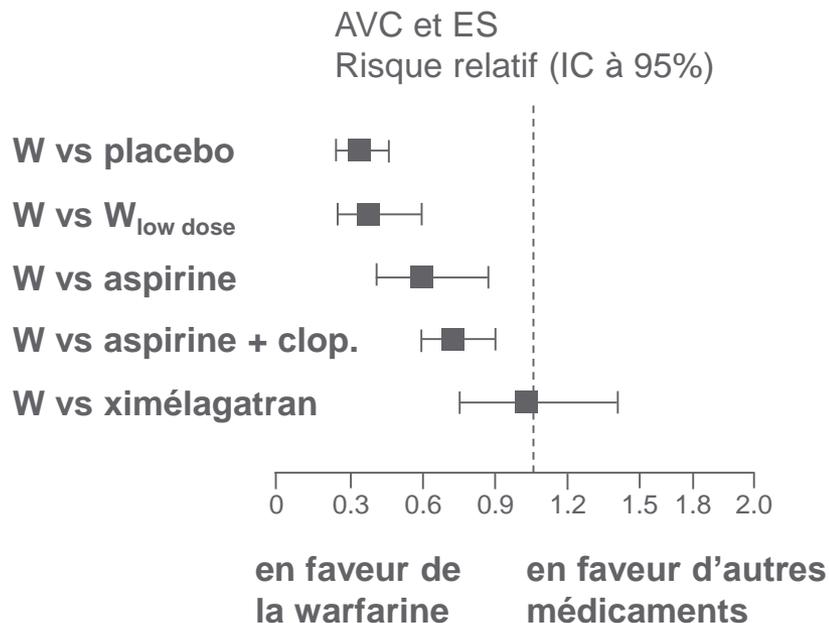
FA : fibrillation auriculaire

Prévention des AVC chez les patients présentant une fibrillation auriculaire

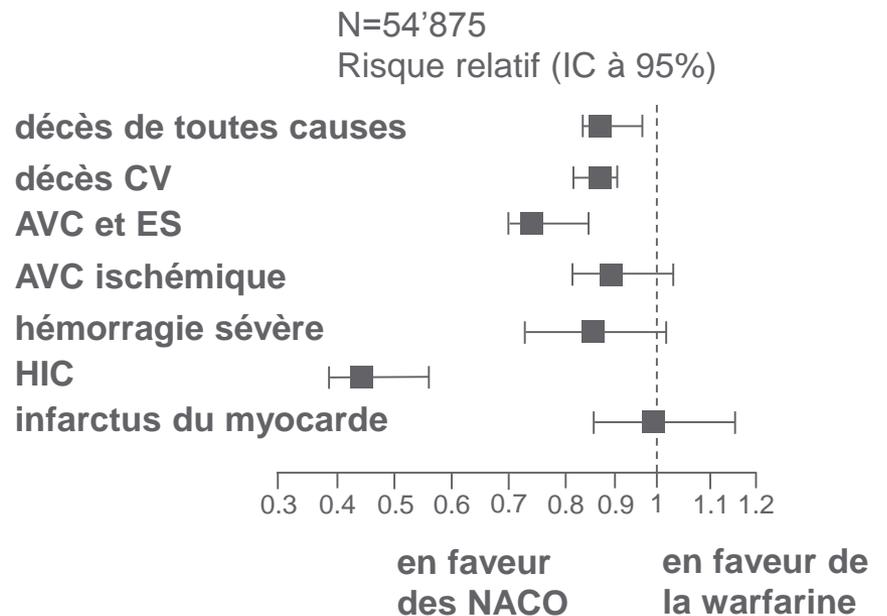
Résultats d'études

NACO versus warfarine dans des méta-analyses systématiques

La warfarine est supérieure au placebo et à l'aspirine pour la prévention des AVC lors de FA¹



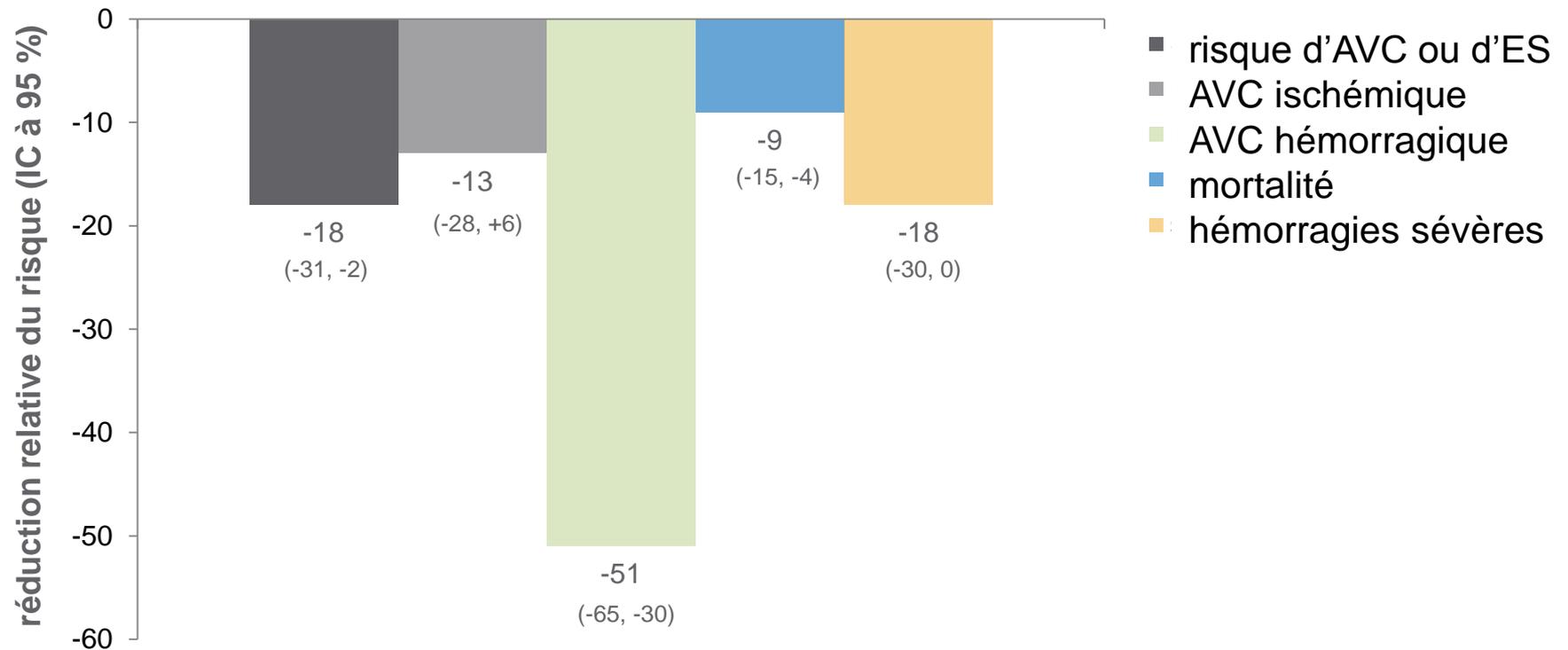
Les NACO sont supérieurs à la warfarine en termes d'efficacité, de mortalité de HIC²



W : warfarine ; CV : cardio-vasculaire ; ES : embolie systémique ;
HIC : hémorragie intracrânienne ; clop. : clopidogrel

NACO versus warfarine

Une méta-analyse sur 51'896 patients avec FA



NACO : nouvel anticoagulant oral ; FA : fibrillation auriculaire ;
ES : embolie systémique

Conceptions des études

(nouveaux ACO vs warfarine)

Attention: il ne s'agit pas d'études directement comparatives

	ROCKET AF¹	RE-LY²	ARISTOTLE³
médicament	rivaroxaban	dabigatran	apixaban
score CHADS ₂ médian	3.5	2	2
aveugle	double aveugle double placebo	étude en ouvert, dose de dabigatran en aveugle	double aveugle double placebo
posologies	1x 20 mg par jour ClCr de 30 à 49 ml/min: 1x 15 mg par jour	2x 150 mg par jour ou 2x 110 mg par jour	2x 5 mg par jour ≥2 critères : ≥80 ans ; ≤60 kg ; créatinine sérique ≥1.5 mg/dl : 2x 2.5 mg par jour
nombre de patients	~14'000	~18'000	~18'000
critères d'efficacité	AVC, embolie systémique	AVC, embolie systémique	AVC, embolie systémique
critères de sécurité	hémorragies sévères et hémorragies non sévères cliniquement significatives	hémorragies sévères ISTH	hémorragies sévères ISTH# (adapté)

ISTH adapté : baisse du taux d'Hb > 2 g/dl en 24 h, hémorragie fatale, hémorragie touchant un organe critique, volume de transfusion >2 unités de concentré érythrocytaire.

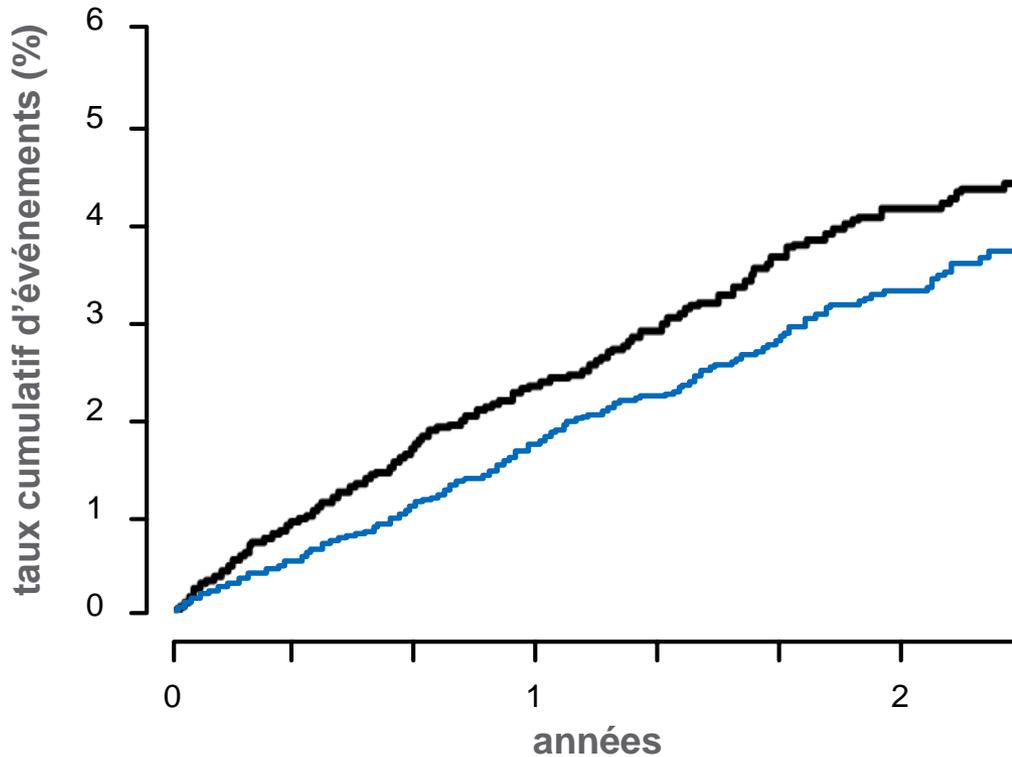
FA : fibrillation auriculaire ; ACO : anticoagulation orale

Prévention des AVC chez les patients présentant
une fibrillation auriculaire

1. Patel MR. NEJM 2011.
2. Connolly SJ. NEJM 2009. 3. Granger CB. NEJM 2011.

ROCKET AF : efficacité

Critère primaire : AVC ou embolie systémique



21% de RRR
chiffre absolu : 0.5 %
NNT : 200

warfarine 2.2% n/an

rivaroxaban 1.7% n/an

20 mg 1x par jour
(ClCr de 30 à 49 ml/min :
15 mg 1x par jour)

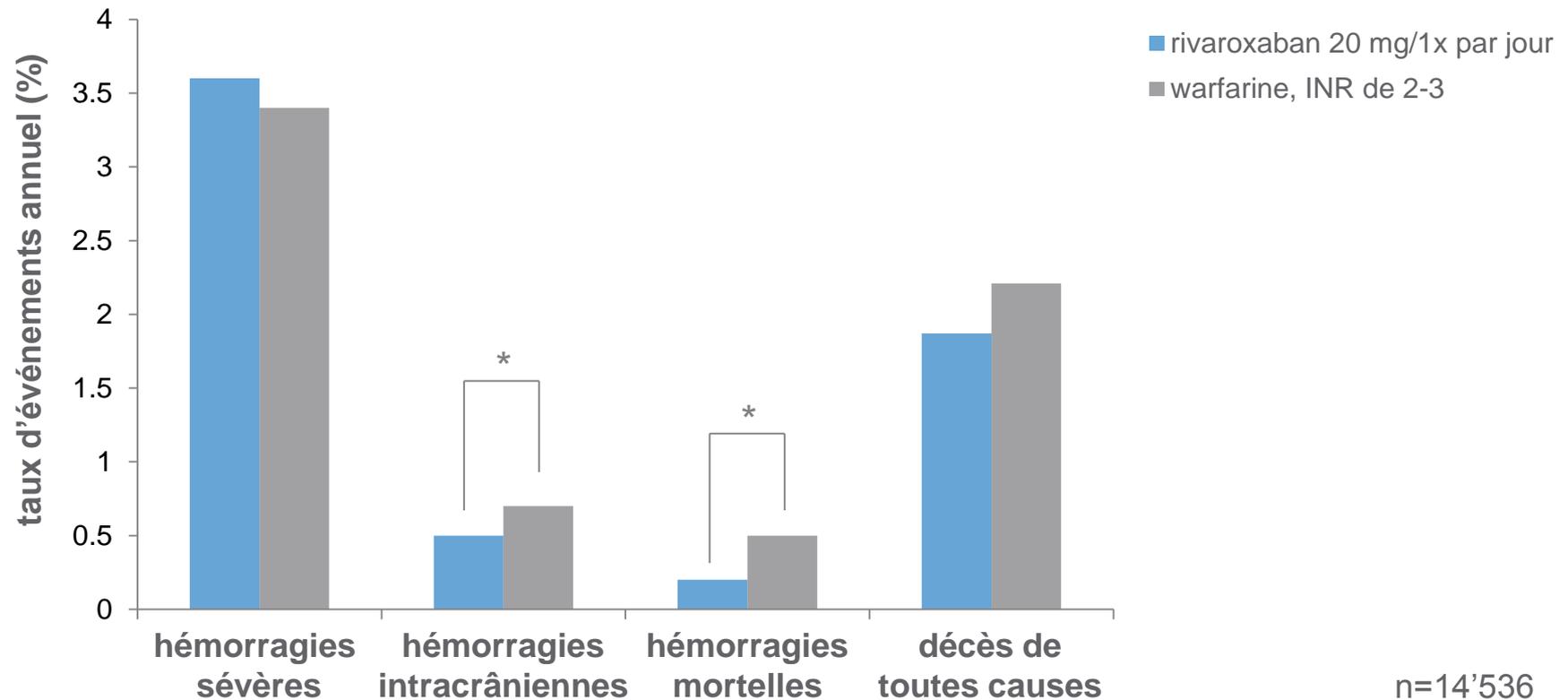
HR=0.79 (0.65 à 0.95)

p=0.012 (pour la supériorité)

RRR : réduction relative du risque, HR : hazard ratio ; NNT=number needed to treat

n=14'143
(analyse en cours de traitement du groupe de sécurité)

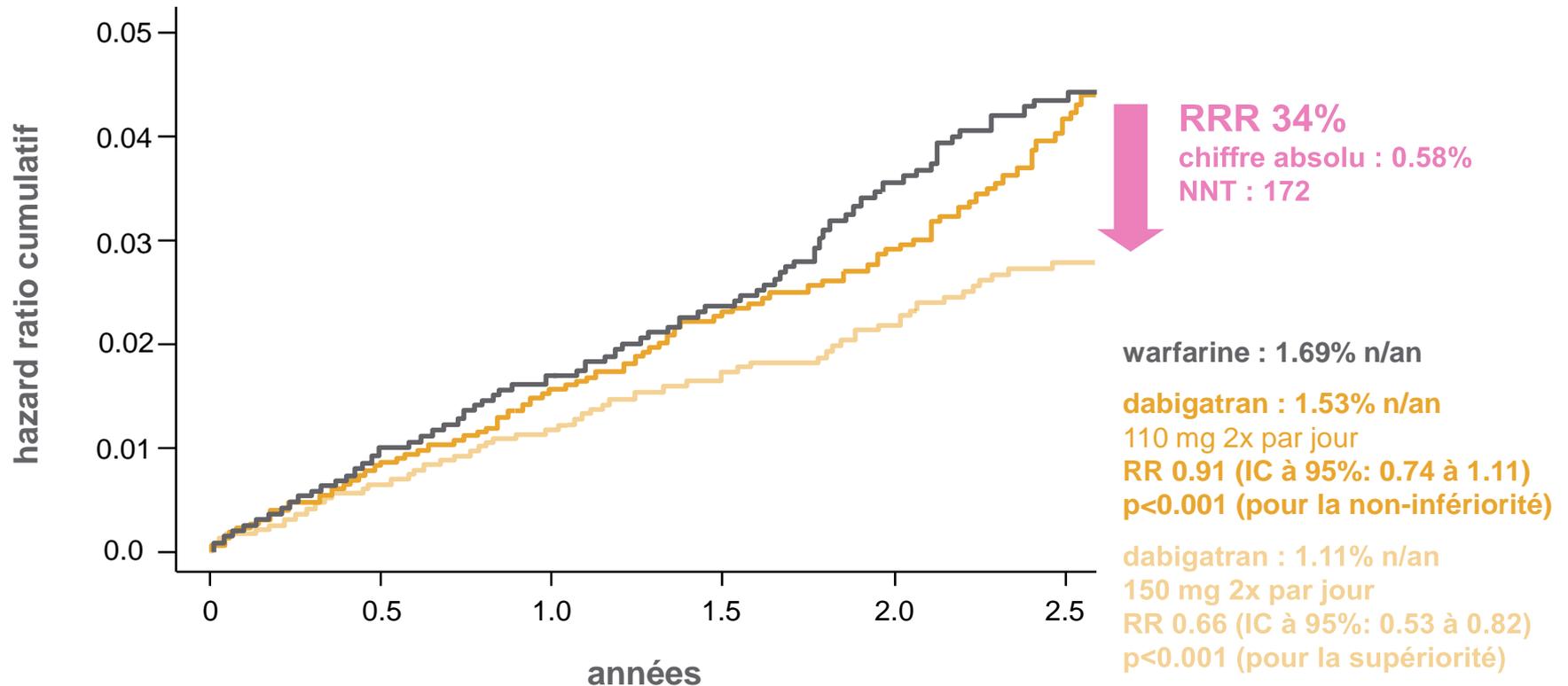
ROCKET AF : sécurité



* signifiante statistique, $p < 0.05$

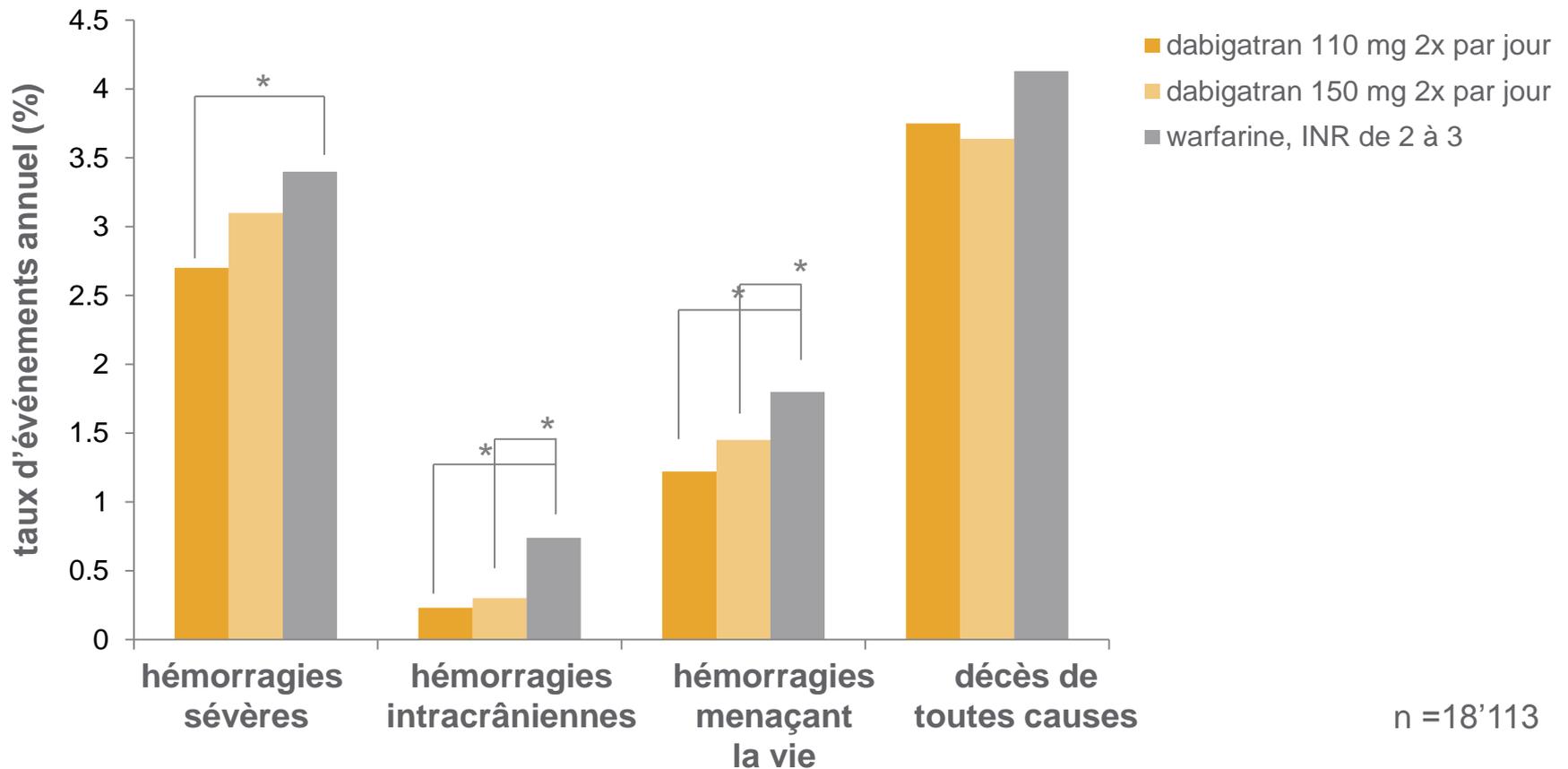
RE-LY : efficacité

Critère primaire : AVC ou embolie systémique



RRR : réduction relative du risque ; RR : risque relatif ; IC : intervalle de confiance ; NNT : number needed to treat

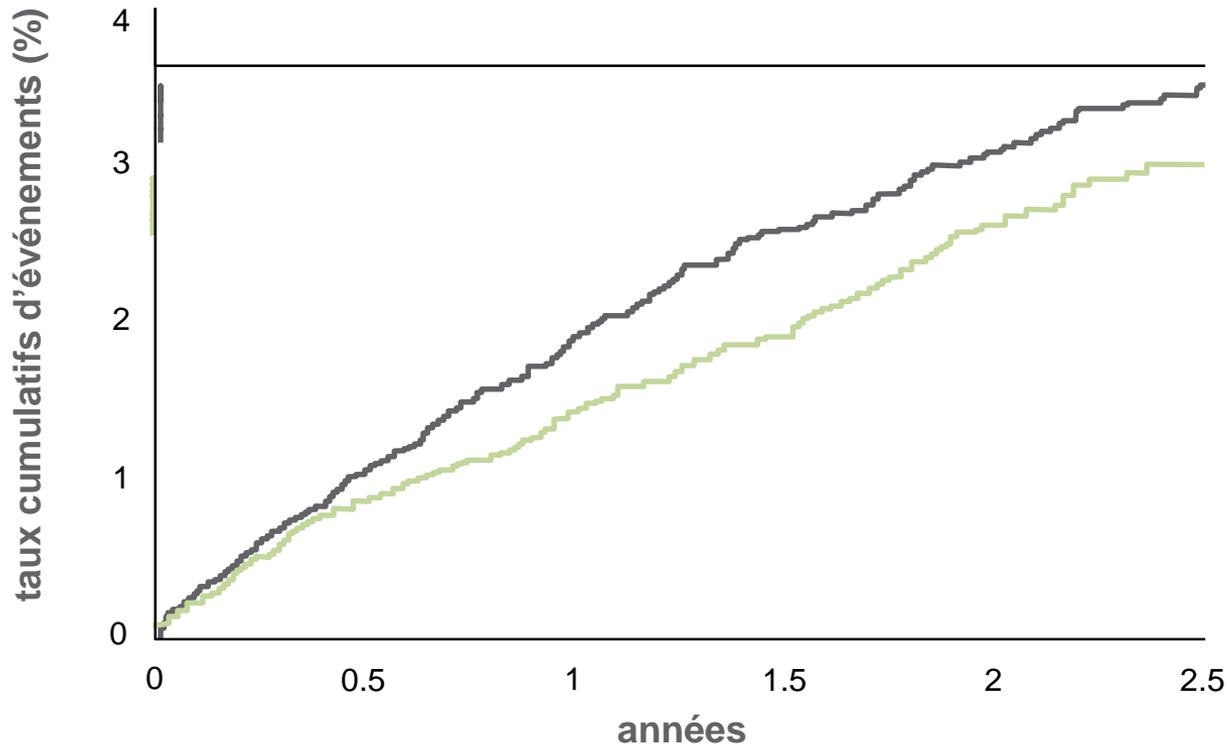
RE-LY : sécurité



* réduction significative

ARISTOTLE : efficacité

Critère primaire : AVC ou embolie systémique



↓ 21% de RRR
chiffre absolu
0.33%
NNT : 303

warfarine 1.60% n/an

apixaban 1.27% n/an

5 mg 2x par jour

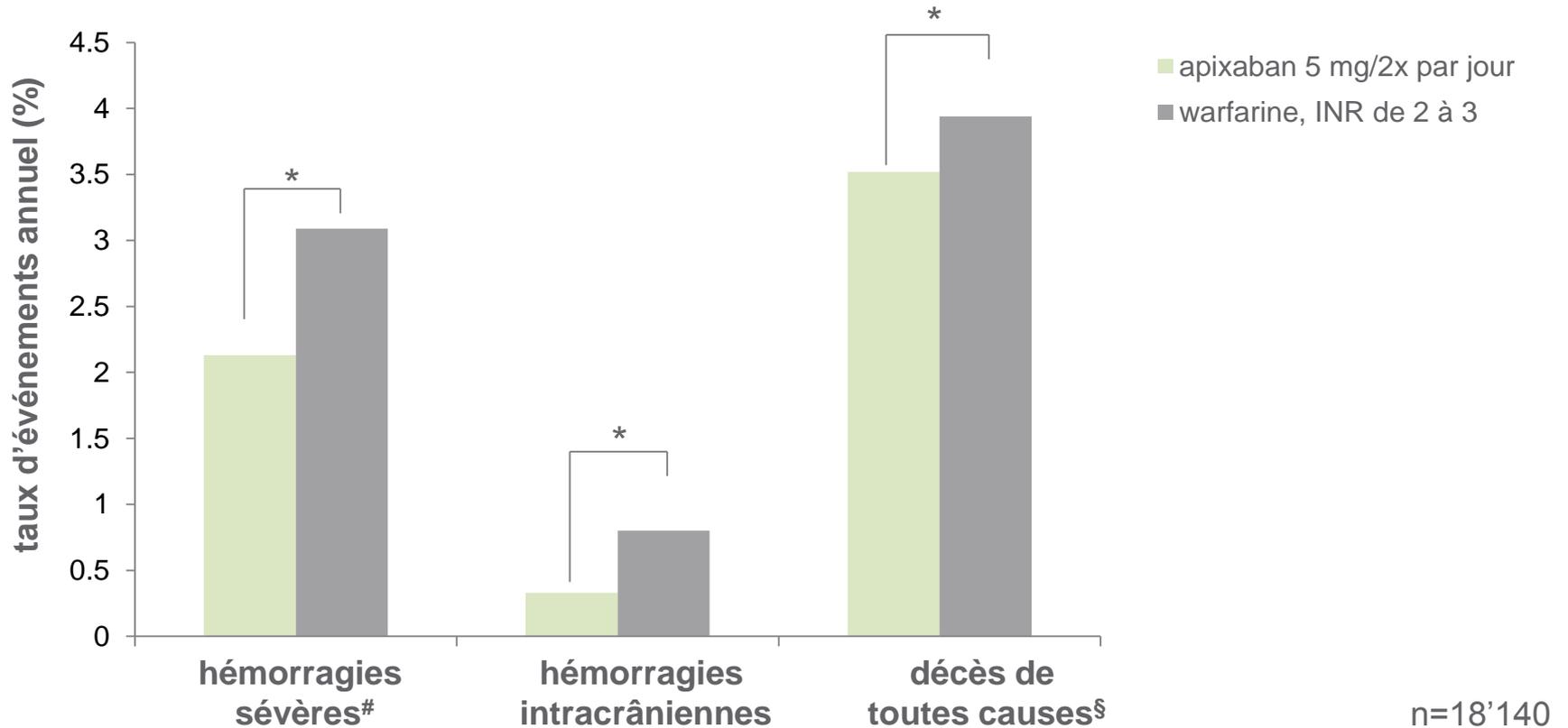
(patients sélectionnés :
2.5 mg 2x par jour)

HR=0.79 (IC à 95% : 0.66 à 0.95)
p=0.01 (pour la supériorité)

population ITT

RRR : réduction relative du risque, HR : hazard ratio, NNT : number needed to treat

ARISTOTLE : sécurité



[#] ISTH adapté : baisse du taux d'Hb >2 g/dl en 24 h, hémorragie fatale, hémorragie touchant un organe critique, volume de transfusion >2 unités de concentré érythrocytaire

* signifiante statistique, $p < 0.05$; [§] Analyse de la population de sécurité au cours du traitement ; n=18'140

Aperçu des 3 grandes études ROCKET AF, RE-LY et ARISTOTLE sur les NACO

Étude	Principe actif	Efficacité vs warfarine	Sécurité vs warfarine			
			hémorragies sévères [#]	hémorragies intracrâniennes	hémorragies mortelles	décès de toutes causes
		AVC et ES				
ROCKET AF ¹	rivaroxaban 20 mg 1x par jour	↓	→	↓	↓	→
RE-LY ²	dabigatran 110 mg 2x par jour	→	↓	↓	↓*	→
	dabigatran 150 mg 2x par jour	↓	→	↓	↓*	→
ARISTOTLE ³	apixaban 5 mg 2x par jour	↓	↓	↓	pas de données	↓

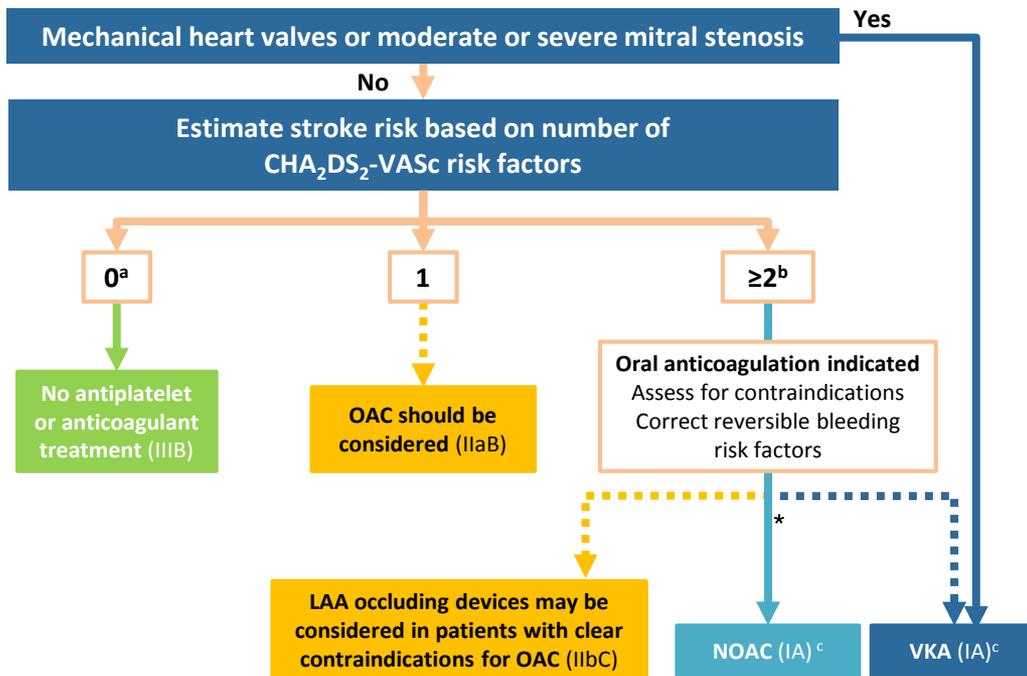
Les nouveaux ACO sont **significativement supérieurs** aux AVK en ce qui concerne l'efficacité et la sécurité.

les études ont utilisé des définitions différentes de l'hémorragie sévère
* hémorragies mettant la vie en péril

Prévention des AVC chez les patients présentant une fibrillation auriculaire

1. Patel MR. NEJM 2011.
2. Connolly SJ. NEJM 2009.
3. Granger CB. NEJM 2011.

2016 ESC Guidelines: la plupart des patients avec FANV devraient recevoir un AOD en première intention



1 Les AOD sont les anticoagulants recommandés en première intention (IA)

2 Les patients porteurs de valve mécanique ou avec une sténose mitrale modérée à sévère doivent être traités par AVK (IB)

3 L'ASA et les autres antiagrégants n'ont aucun rôle dans la prévention de l'AVC (IIIA)

*Solid arrow indicates preference; a. Includes women without other stroke risk factors; b. IIaB for women with only one additional stroke risk factor; c. IB for patients with mechanical heart valves or mitral stenosis. LAA: left atrial appendage; OAC: oral anticoagulant.

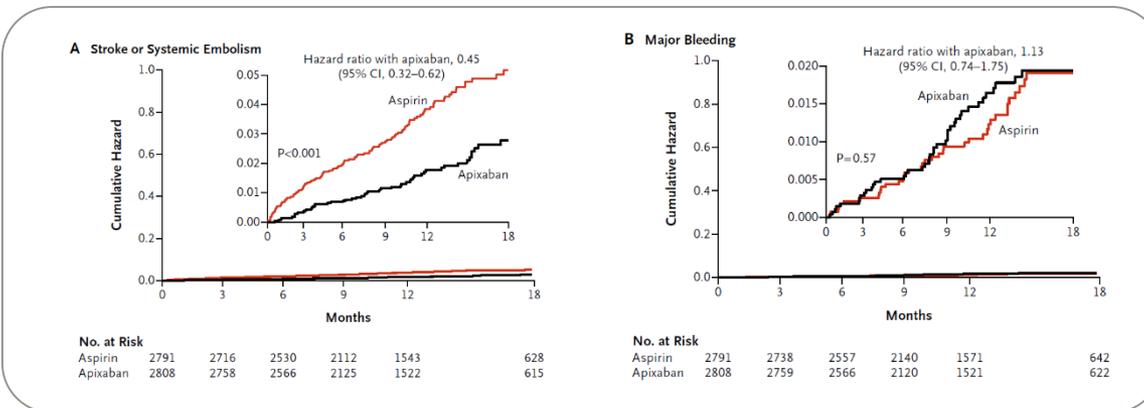
Current guidelines do not recommend ASA for stroke prevention in NVAF patients

2016 ESC Guidelines¹

Recommendations for stroke prevention in patients with AF	Class*	Level†
AP monotherapy is not recommended for stroke prevention in AF patients regardless of stroke risk	III (Harm)	A

NICE 2014 Guidelines on the management of AF²

“Do not offer ASA monotherapy solely for stroke prevention to people with AF”



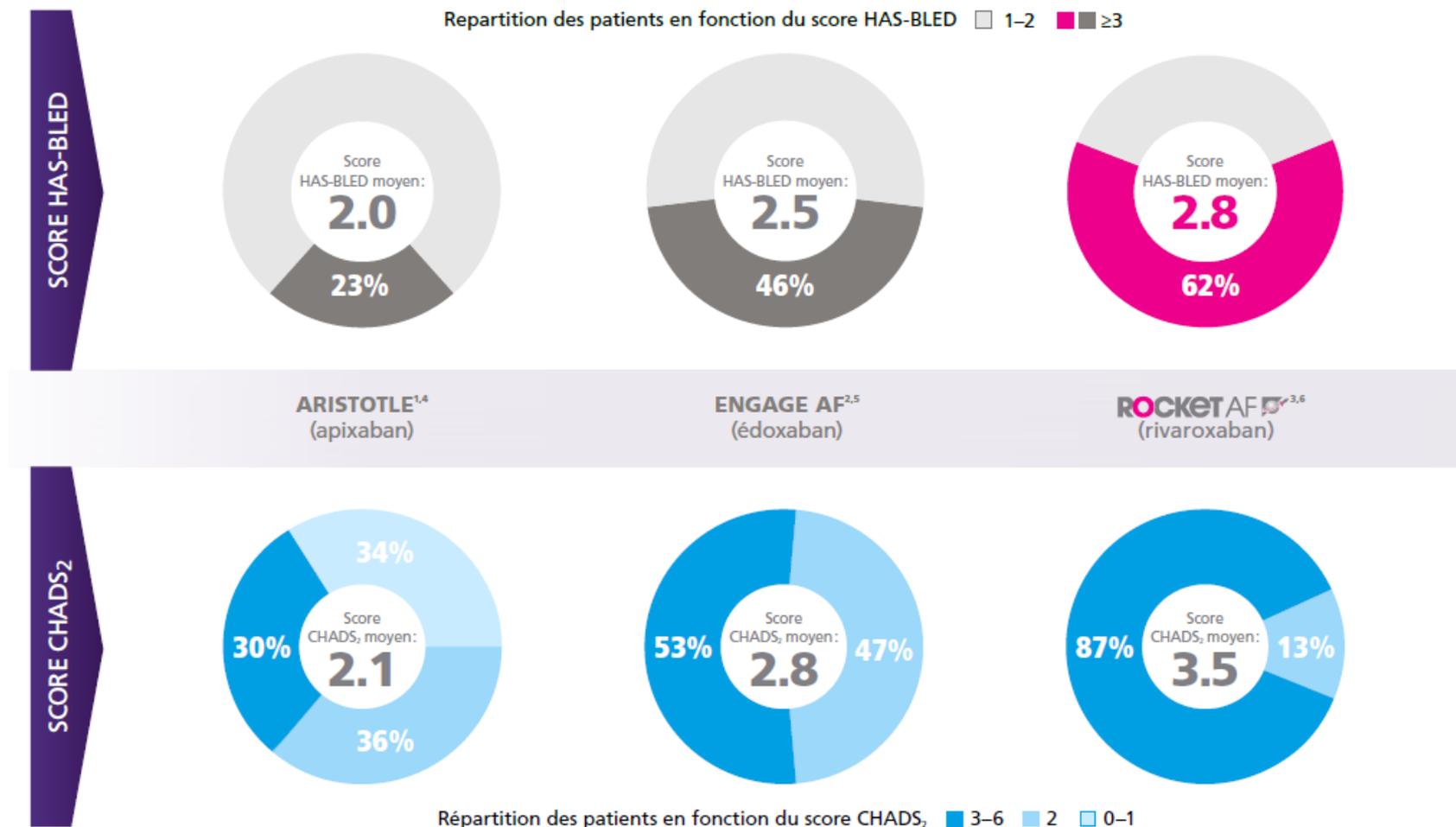
Largely driven by outcomes of the AVERROES trial (apixaban vs warfarin)³

*Class of recommendation; †Level of evidence.

AP: antiplatelet; NICE: National Institute for Health and Care Excellence.

1. Kirchhof P, et al. Eur Heart J 2016;37:2893–2962; 2. NICE Clinical Guideline 180. Atrial fibrillation: management. Published June 2014. Available at: www.nice.org.uk/guidance/cg180. Last accessed September 2017. 3. Connolly et al. NEJM 2011; 364: 806–817.

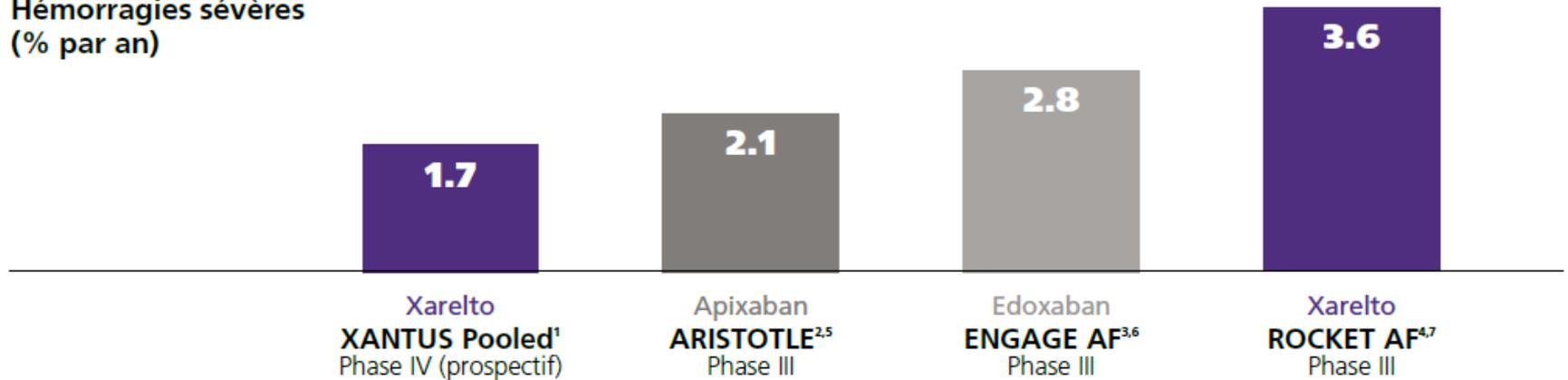
Xarelto – étudié chez des patients multimorbides atteints de FAnv présentant un risque accru d'AVC et de saignements



1. Granger et al. N Engl J Med. 2011;365(11):981-92. ; 2.Giugliano et al. N Engl J Med. 2013;369(22):2093-104. ; 3.Patel et al. N Engl J Med. 2011;365(10):883-91. ; 4. Lopes et al. Lancet. 2012;380(9855):1749-58. ; 5.Kato et al. J Am Heart Assoc. 2016;5(5):e003432. ; 6.Sherwood et al. J Am Coll Cardiol. 2015;66(21):2271-2281.

Corrélation du score HAS-BLED et du taux d'hémorragies sévères

Hémorragies sévères
(% par an)



Score
HAS-BLED moyen



Aucune comparaison directe

1. Kirchhof et al. Poster 86691 2017 ESC Congress. ; 2. Granger et al. N Engl J Med. 2011;365(11):981-92. ; 3. Giugliano et al. N Engl J Med. 2013;369(22):2093-104. ; 4. Patel et al. N Engl J Med. 2011;365(10):883-91. ; 5. Lopes et al. Lancet. 2012;380(9855):1749-58. ; 6. Kato et al. J Am Heart Assoc. 2016;5(5):e003432. ; 7. Sherwood et al. J Am Coll Cardiol. 2015;66(21):2271-2281.

Corrélation du score HAS-BLED et du taux d'hémorragies gastro-intestinales

Hémorragies gastro-intestinales (% par an)



Score HAS-BLED moyen

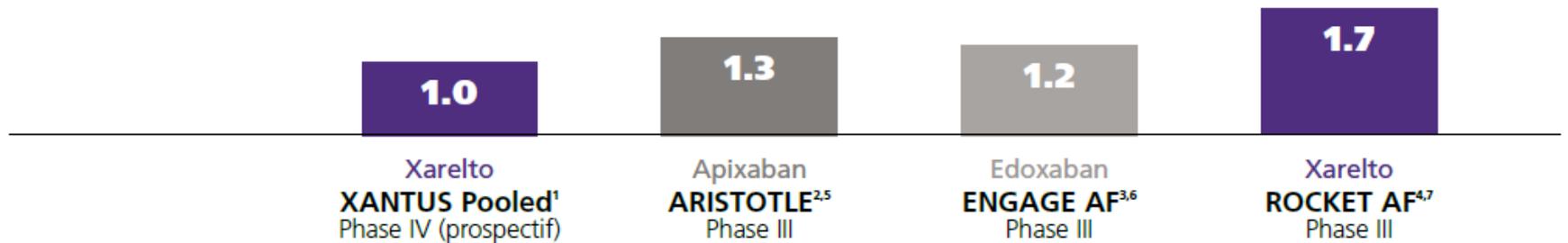


Aucune comparaison directe

1. Kirchhof et al. Poster 86691 2017 ESC Congress. ; 2. Granger et al. N Engl J Med. 2011;365(11):981-92. ; 3. Giugliano et al. N Engl J Med. 2013;369(22):2093-104. ; 4. Patel et al. N Engl J Med. 2011;365(10):883-91. ; 5. Lopes et al. Lancet. 2012;380(9855):1749-58. ; 6. Kato et al. J Am Heart Assoc. 2016;5(5):e003432. ; 7. Sherwood et al. J Am Coll Cardiol. 2015;66(21):2271-2281.

Corrélation du score CHADS₂ et du taux d'AVC/ES

AVC/ES
(% par an)



Score
CHADS₂ moyen



Aucune comparaison directe

1. Kirchhof et al. Poster 86691 2017 ESC Congress. ; 2. Granger et al. N Engl J Med. 2011;365(11):981-92. ; 3.Giugliano et al. N Engl J Med. 2013;369(22):2093-104. ; 4. Patel et al. N Engl J Med. 2011;365(10):883-91. ; 5. Lopes et al. Lancet. 2012;380(9855):1749-58. ; 6.Kato et al. J Am Heart Assoc. 2016;5(5):e003432. ; 7. Sherwood et al. J Am Coll Cardiol. 2015;66(21):2271-2281.

Prévention des AVC chez les **patients âgés** avec fibrillation auriculaire non valvulaire



Contexte

- ◆ Plus de la moitié des patients avec fibrillation auriculaire ont ≥ 80 ans¹
- ◆ ROCKET AF est l'étude de phase III menée avec les AOD incluant la population de patients avec FAnv la plus âgée (44% des patients ≥ 75 ans ; score CHADS₂ 3.7)²
- ◆ Un âge avancé s'accompagne de taux élevés d'AVC et d'hémorragies²
- ◆ L'âge ≥ 75 ans est le facteur de risque d'AVC le plus important chez les patients avec FA³

Le risque (hazard ratio) de subir un AVC ischémique en fonction de facteurs de risque sélectionnés :

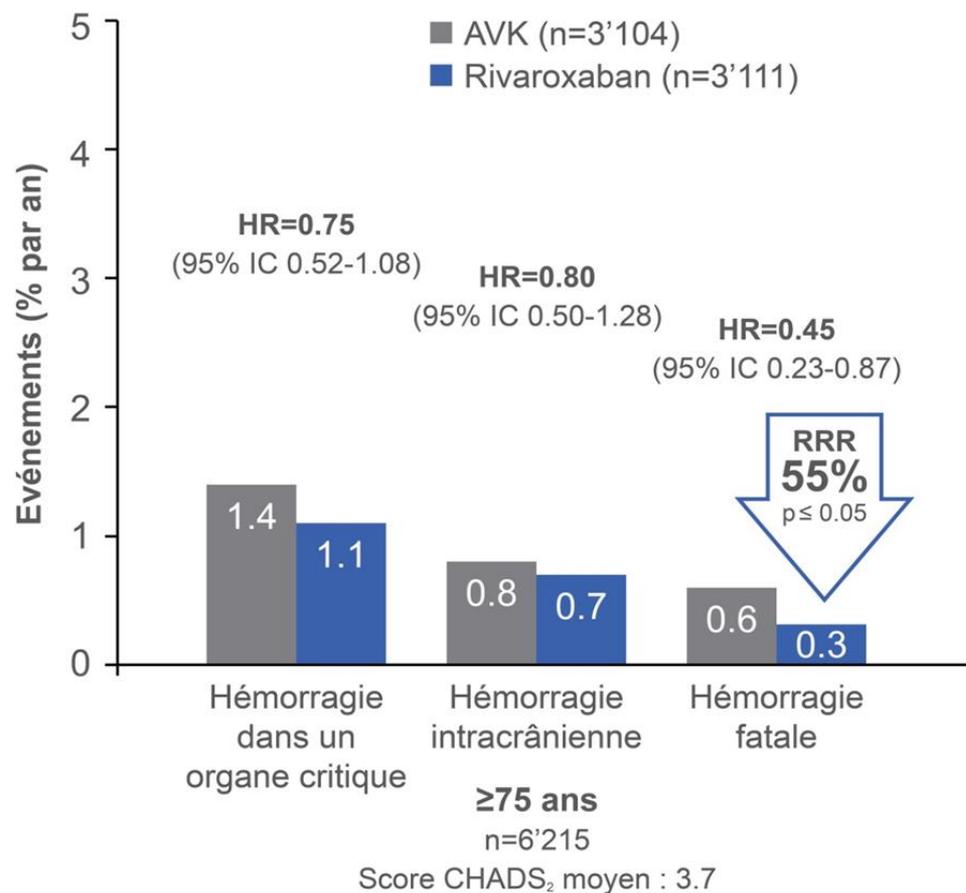
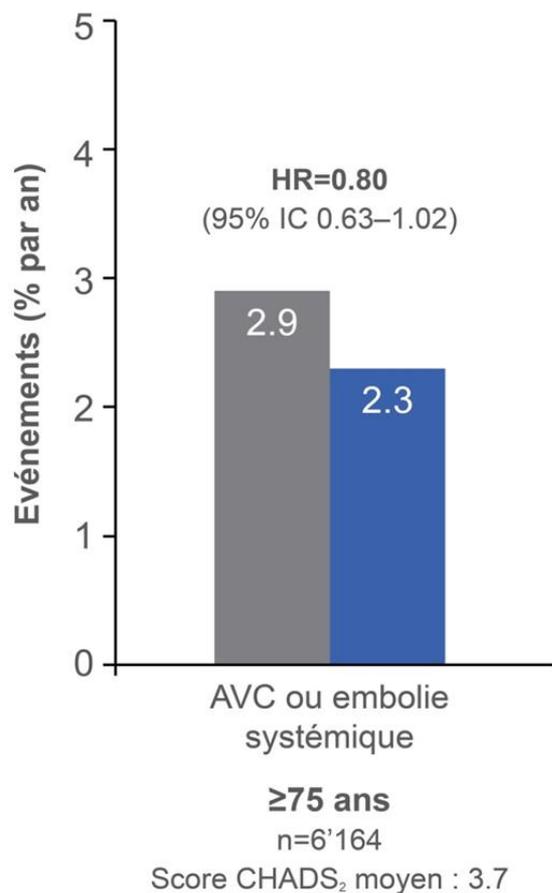
- Age ≥ 75 ans vs < 65 ans : **5.49**
- Antécédent d'AVC ischémique oui vs non : **3.13**
- Diabète oui vs non : **1.19**

AOD = anticoagulants oraux directs ; AVC = accident vasculaire cérébral ; FAnv = fibrillation auriculaire non valvulaire ; FA = fibrillation auriculaire

1. Dewland et al. Circulation 2013 Dec 3;128(23):2470-77.

2. Halperin et al. Circulation 2014 Jul 8;130(2):138-46. 3. Friberg et al. Eur Heart J. 2012 Jun;33(12):1500-10.

ROCKET AF – Bon profil d'efficacité et de sécurité du rivaroxaban, également chez les patients avec FAnv ≥ 75 ans¹



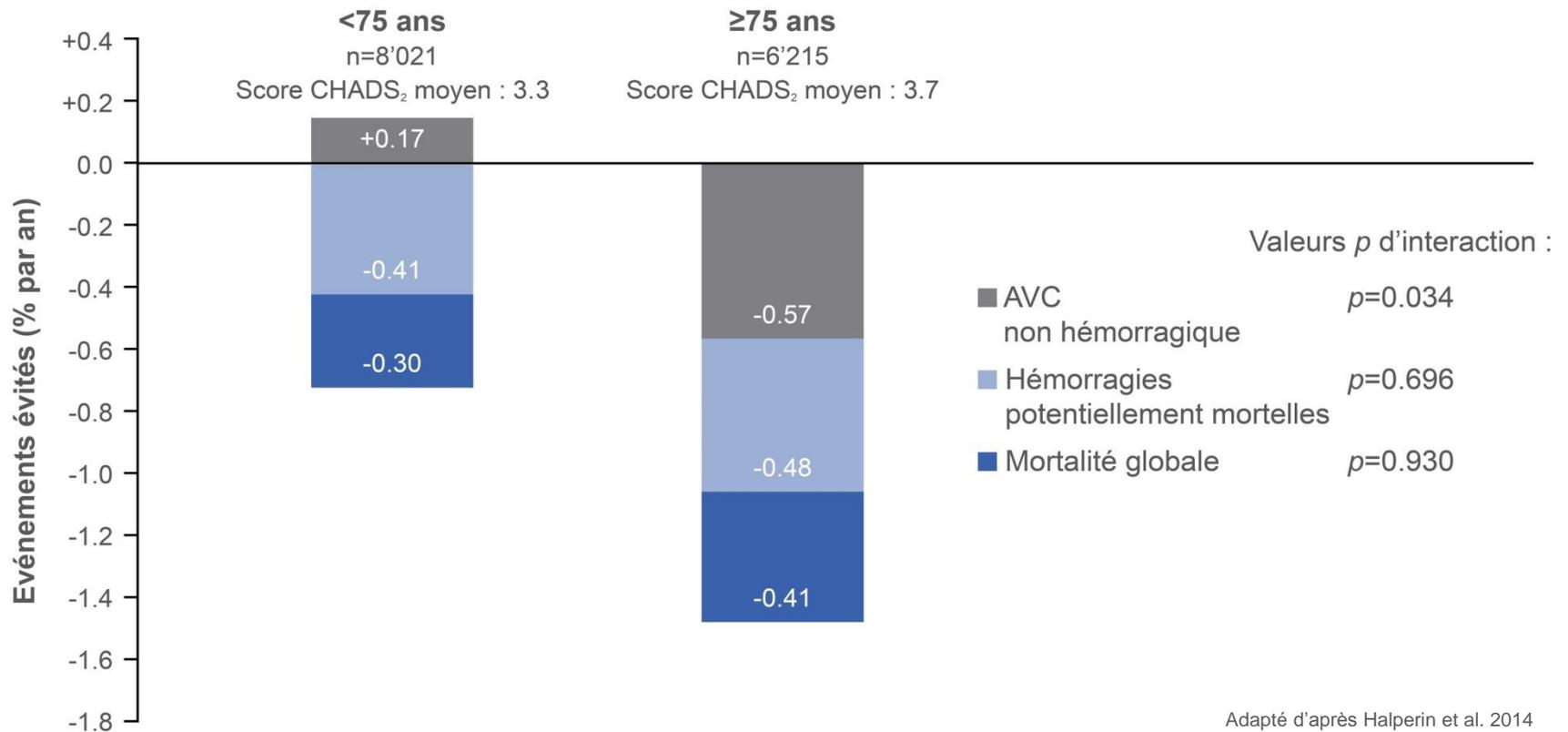
Adapté d'après Halperin et al. 2014

AVK = antagonistes de la vitamine K ; HR = Hazard Ratio ; IC = intervalle de confiance

1. Halperin et al. Circulation 2014 Jul 8;130(2):138-146.

Rivaroxaban – Bénéfice net clair chez les patients âgés avec FAnv¹

Les événements évités par le rivaroxaban vs AVK dans les sous-groupes des patients âgés et plus jeunes



1. Halperin et al. Circulation 2014 Jul 8;130(2):138-146.

Conclusion

- ◆ L'étude de phase III ROCKET AF fournit des preuves solides pour une prévention efficace des AVC et un bon profil de sécurité du rivaroxaban, également chez les patients ≥ 75 ans avec FAnv.¹
- ◆ Les résultats de la publication Coleman et al. (données en vie réelle) sont en accord avec ceux de l'étude de phase III ROCKET AF.²
- ◆ Ces résultats **confirment les preuves déjà existantes concernant l'efficacité et la sécurité du rivaroxaban** dans la prévention des AVC chez les patients avec FAnv.

1. Halperin et al. Circulation 2014 Jul 8;130(2):138-46.

2. Coleman et al. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2017 Nov 7. doi: 10.1093/ehjqcco/qcx044. [Epub ahead of print].

L'adhérence thérapeutique



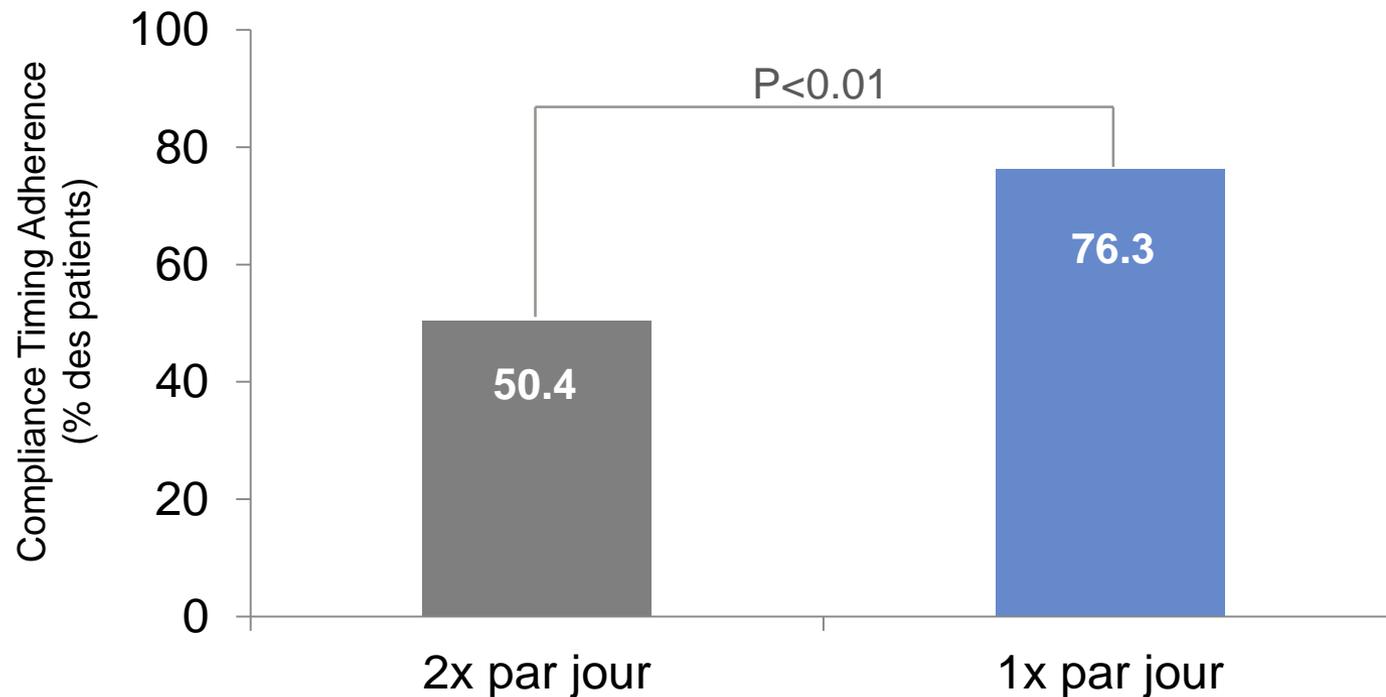
Influence de l'observance du traitement par NACO sur le risque d'AVC

Deshpande CG *et al.*, *CMRO* 2018

DOI: 10.1080/03007995.2018.1428543

Adhérence thérapeutique significativement améliorée avec un dosage 1x par jour vs 2x par jour

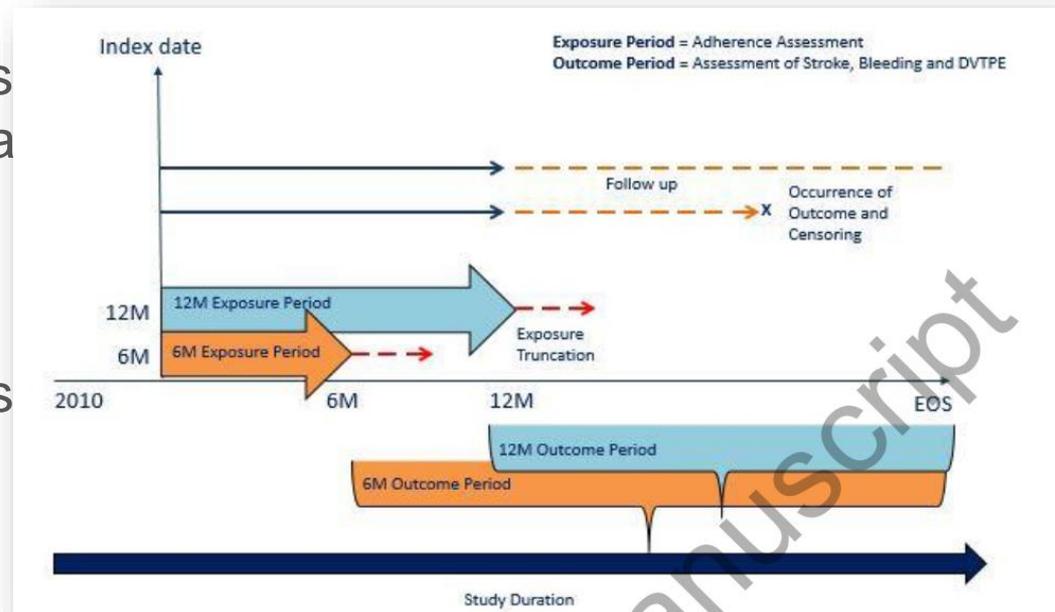
- ◆ Meta-analyse à propos de l'adhérence thérapeutique lors de traitements cardiovasculaires chroniques, notamment un traitement anticoagulant



1. Coleman CI et al. Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence. *Curr Med Res Opin* 2012;28(5):669-80.

Corrélation entre observance et résultat

- ◆ Analyse rétrospective de base de données des Etats-Unis (2010-2012)
- ◆ 3629 patients atteints de FAnv; rivaroxaban vs dabigatran
- ◆ Relevé relatif à l'observance pendant 6-12 mois puis aux critères d'évaluation pendant 6-12 mois (motif analyse séquentielle: exclusion autres liens de causalité critères d'évaluation)



- ◆ Observance = proportion of days covered $\geq 80\%$
- ◆ Critères primaires: AVC et hémorragies sévères

Bonne observance thérapeutique – Moins d'AVC

	Major Bleeding		Ischemic Stroke	
	6 Months	12 Months	6 Months	12 Months
N	3629	1946	3629	1946
Total (N, %)	229 (6.31)	86 (4.42)	96 (2.65)	35 (1.80)
Adherent (N, %)	182 (6.49)	71 (4.80)	65 (2.32)	23 (1.56)
Nonadherence (N, %)	47 (5.70)	15 (3.21)	31 (3.76)	12 (2.56)
p-value	0.4155	0.1425	0.0231	0.1527
Follow up Time; Months; Mean ± (SD)	9.1 (±5.36)	6.83 (±3.64)	9.34 (±5.35)	6.95 (±3.64)

HR après IPTW
 6 Mt. =1.818 (p=0.0022)
 12Mt.=2.077 (p=0.022)

HR après IPTW
 6Mt. =1.056 (p=0.6794)
 12Mt.=0.883 (p=0.5703)

Les patients «adhérents» avaient connu significativement moins d'AVC que les «non adhérents» – avec un taux comparable d'hémorragies sévères.

IPWT= Inverse Probability Treatment Weighting

HR= Hazard Ratio

Deshpande CG *et al.*, CMRO 2018 DOI: 10.1080/03007995.2018.1428543

Anticoagulation et **insuffisance rénale**

ROCKET AF Provides Robust Evidence for Rivaroxaban Reduced Dose in CKD patients

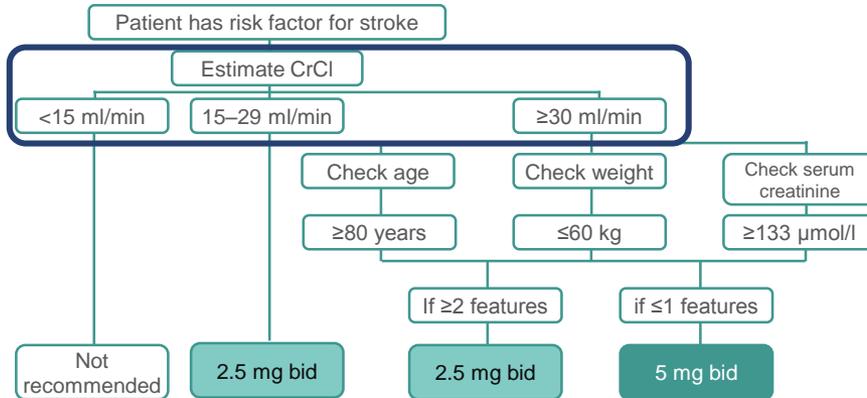
	ROCKET AF ¹ (n=14,264)	ARISTOTLE ^{2,3,4} (n=18,201)	ENGAGE AF ^{5,6} (n=21,105)	RE-LY ^{7,8} (n=18,113)
Specific renal dose studied to support safety	✓	✗	✗	✗
Proportion of patients with moderate renal impairment	21%*	15%#	19%‡	20%§
Number of patients studied with Reduced Dose	15 mg od: 1474	2.5 mg bid: 428	30 mg bid [¶] : 1784	110 mg bid: 6015
Number of patients on Reduced Dose with moderate renal impairment (% of NOAC arm of study)	1474 (20.7%)	149 (1.6%)	1379 ^{¶¶} (19.6% ^{¶¶})	1196 (9.9%)

*CrCl 30–49 ml/min; #eGFR ≤50 ml/min (Cockcroft–Gault); ‡CrCl ≤50 ml/min; §eGFR <50 ml/min; ||renal impairment defined as serum creatine levels ≥1.5 mg/dl; ¶¶data given for dose adjusted arm of ‘high-dose’ (60/30) group

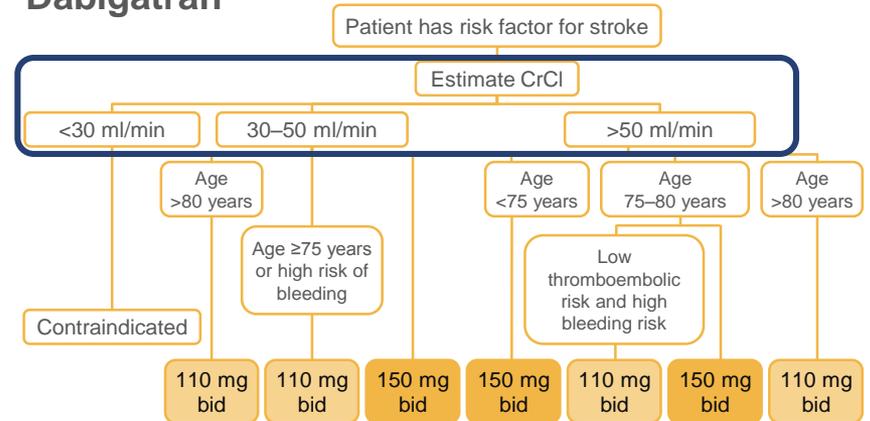
1. Fox KAA *et al*, *Eur Heart J* 2011;32:2387–2394;
2. Granger GB *et al*, *N Engl J Med* 2011;365:981–992;
3. Hohnloser SH *et al*, *Eur Heart J* 2012;33:2821–2830;
4. Apixaban FDA medical review;
5. Giugliano RP *et al*, *N Engl J Med* 2013;369:2093–2104;
6. Bohula EA *et al*, *Circulation* 2016;134:24–36;
7. Connolly SJ *et al*, *N Engl J Med* 2009;361:1139–1151;
8. Hijazi Z *et al*, *Circulation* 2014;129:961–970

Dose Adjustments in NVAF Patients with ≥ 1 Risk Factors for Stroke/Systemic Embolism

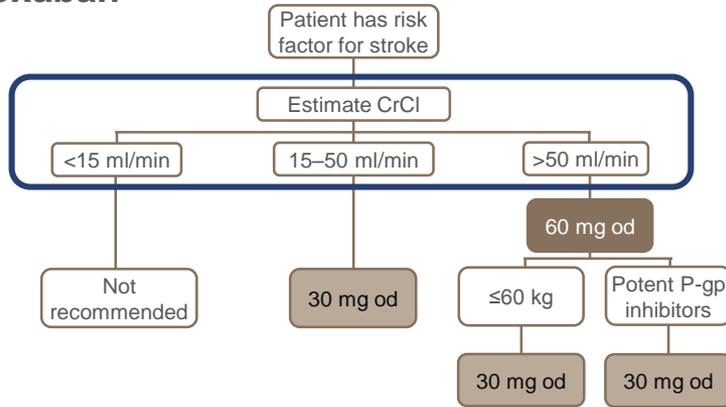
Apixaban¹



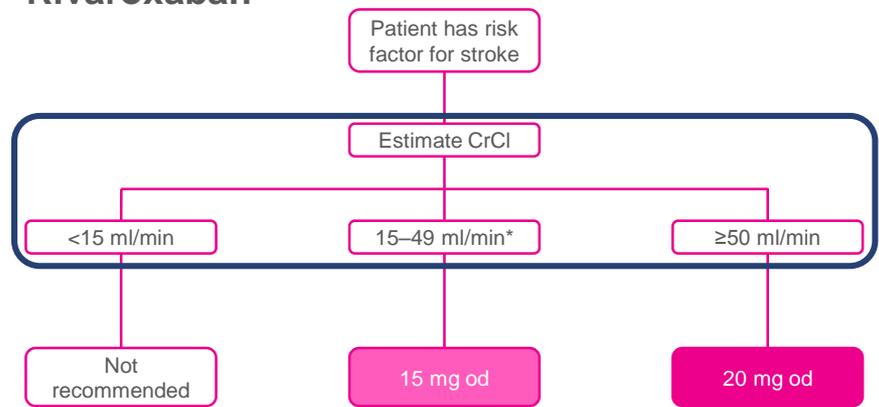
Dabigatran²



Edoxaban³



Rivaroxaban⁴



1. Apixaban SmPC; 2. Dabigatran SmPC; 3. Edoxaban SmPC; 4. Rivaroxaban SmPC

Guidelines EHRA 2018

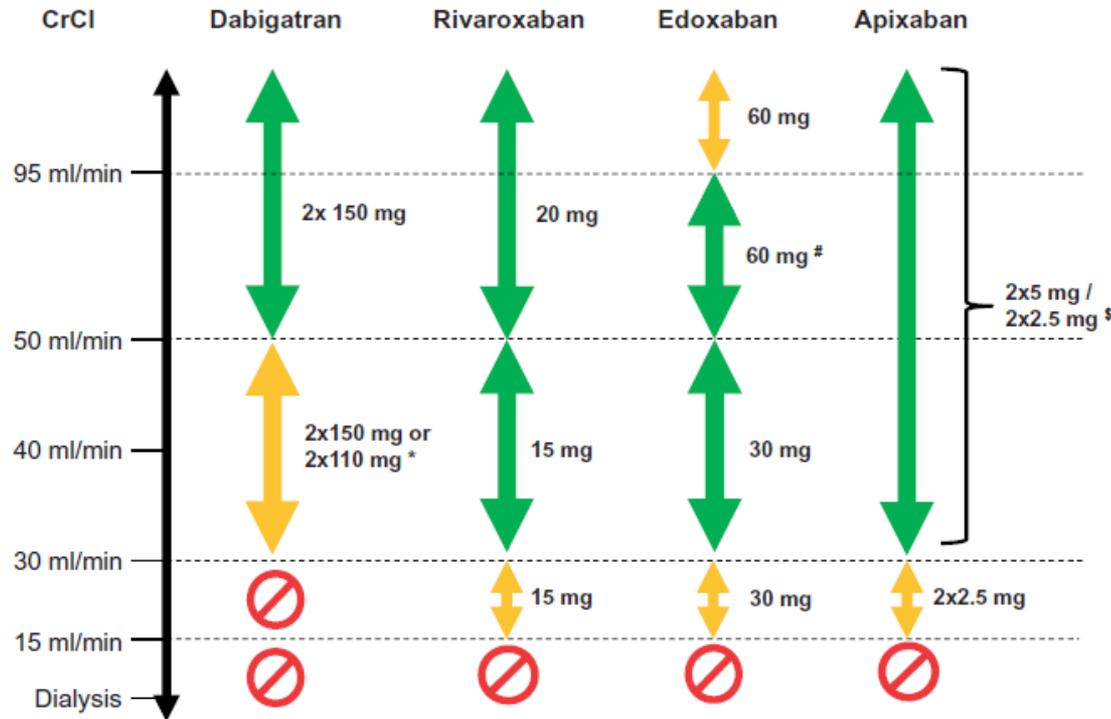


Figure 4 Use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants according to renal function. *2 × 110 mg in patients at high risk of bleeding (per SmPc). #Other dose reduction criteria may apply (weight ≤ 60 kg, concomitant potent P-Gp inhibitor therapy). §2 × 2.5 mg only if at least two out of three fulfilled: age ≥ 80 years, body weight ≤ 60 kg, creatinine ≥ 1.5 mg/dL (133 μmol/L). Orange arrows indicate cautionary use (dabigatran in moderate renal insufficiency, FXa inhibitors in 'supranormal' renal function); see text for details.

Steffel J, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. European Heart Journal (2018) 00, 1–64

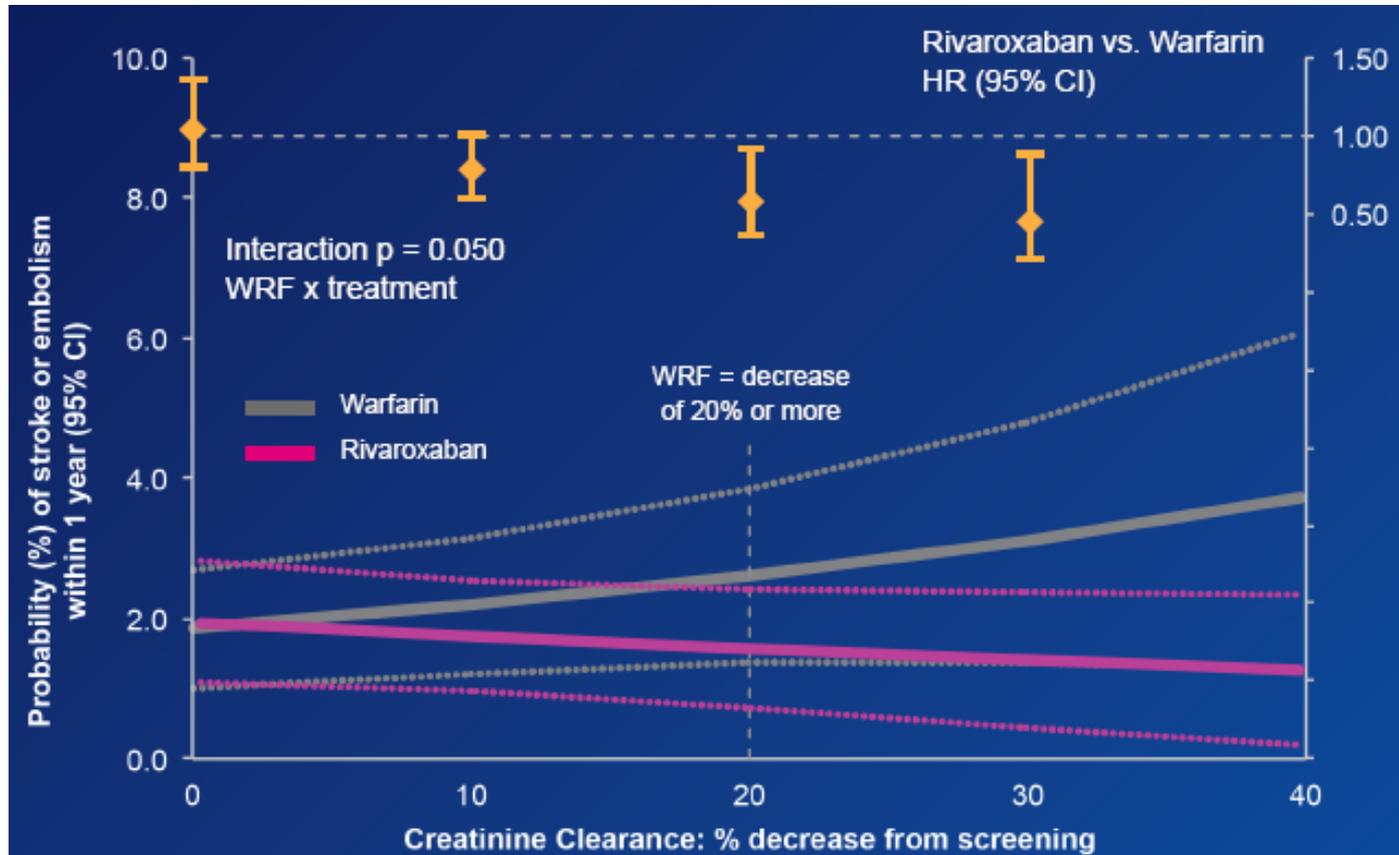
Rivaroxaban Showed Consistent Efficacy & Safety in Eligible AF Patients ± Moderate Renal Impairment

	Riva	Warfarin	Favors rivaroxaban	Favors warfarin	HR (95% CI)	p-value (interaction)
Primary efficacy endpoint*	2.32	2.77			0.84 (0.57–1.23)	0.76
	1.57	2.00			0.78 (0.63–0.98)	
Ischemic stroke	1.98	1.78			1.11 (0.71–1.73)	0.41
	1.20	1.34			0.90 (0.69–1.16)	
Primary safety endpoint#	17.82	18.28			0.98 (0.84–1.14)	0.45
	14.24	13.67			1.04 (0.96–1.13)	
Major bleeding	4.49	4.70			0.95 (0.72–1.26)	0.48
	3.39	3.17			1.07 (0.91–1.26)	
Critical organ bleeding	0.76	1.39			0.55 (0.30–1.00)	0.39
	0.83	1.13			0.74 (0.55–0.99)	
ICH	0.71	0.88			0.81 (0.41–1.60)	0.51
	0.44	0.71			0.62 (0.42–0.92)	
Fatal bleeding	0.28	0.74			0.39 (0.15–0.99)	0.53
	0.23	0.43			0.55 (0.32–0.93)	

Events/100 PY; *Stroke and systemic embolism, per-protocol on-treatment population; #major plus non-major clinically relevant bleeding, safety on-treatment population
 Fox KA *et al. Eur Heart J* 2011;32(19): 2387–2394

◆ CrCl 30–49 ml/min (Rivaroxaban 15 mg OD)
 ◆ CrCl ≥50 ml/min (Rivaroxaban 20 mg OD)

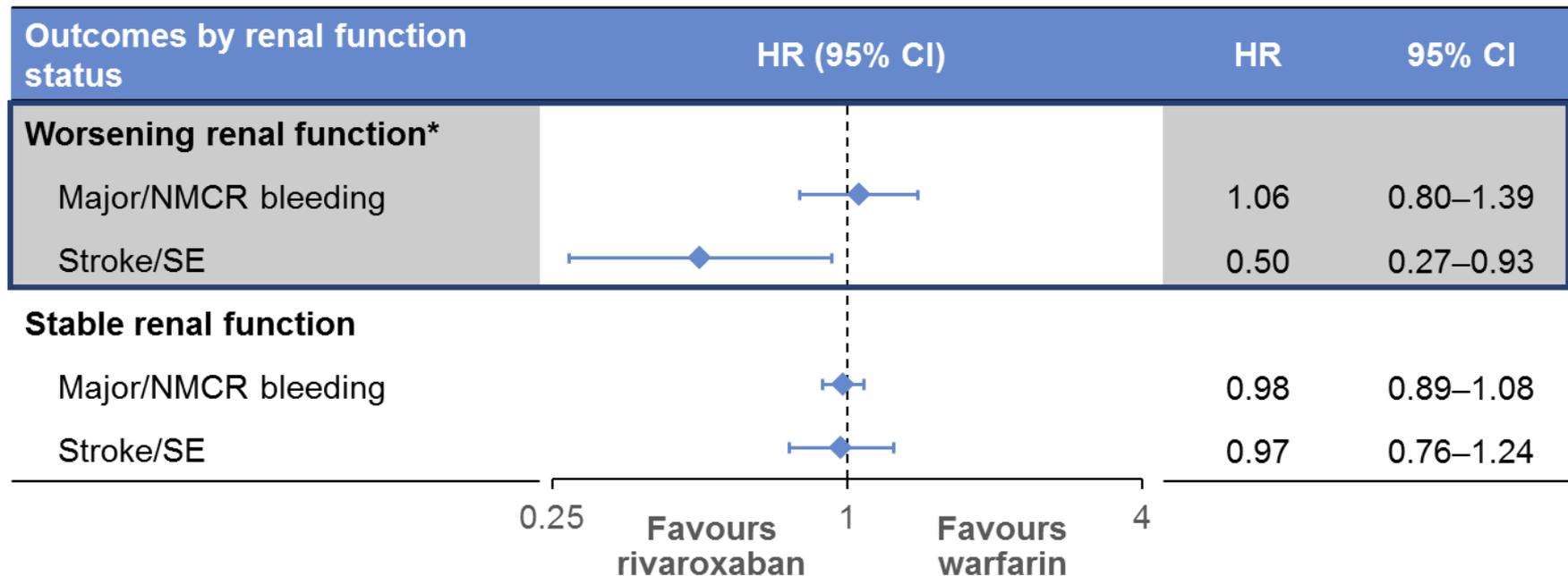
Plus la perte de fonction rénale est importante, et plus le résultat diffère (AVC/ES) entre AVK et rivaroxaban



Pour les patients dont la fonction rénale se détériore, il est judicieux de passer d'AVK à rivaroxaban. Car plus la perte de fonction rénale est importante, plus le résultat (AVC/SE) diffère entre AVK et rivaroxaban – différence significative dès 20% de perte de fonction rénale – sans augmentation des hémorragies graves

Plus la perte de fonction rénale est importante, et plus le résultat diffère (AVC/ES) entre AVK et rivaroxaban

- ◆ Patients with >20% decrease in creatinine clearance during study (worsening renal function) and those without (stable renal function)



- AVC/ES:
 - Rivaroxaban 1.54%
 - AVK 3.25%
 } par année (p=0.05)

Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation



Xiaoxi Yao, PhD,^{a,b} Navdeep Tangri, MD, PhD,^c Bernard J. Gersh, MB, ChB, DPHIL,^d Lindsey R. Sangaralingham, MPH,^a Nilay D. Shah, PhD,^{a,b,e} Karl A. Nath, MB, ChB,^f Peter A. Noseworthy, MD^{b,d}

ABSTRACT

BACKGROUND Lifelong oral anticoagulation, either with warfarin or a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant (NOAC), is indicated for stroke prevention in most patients with atrial fibrillation (AF). Emerging evidence suggests that NOACs may be associated with better renal outcomes than warfarin.

OBJECTIVES This study aimed to compare 4 oral anticoagulant agents (apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin) for their effects on 4 renal outcomes: $\geq 30\%$ decline in estimated glomerular filtration rate (eGFR), doubling of the serum creatinine level, acute kidney injury (AKI), and kidney failure.

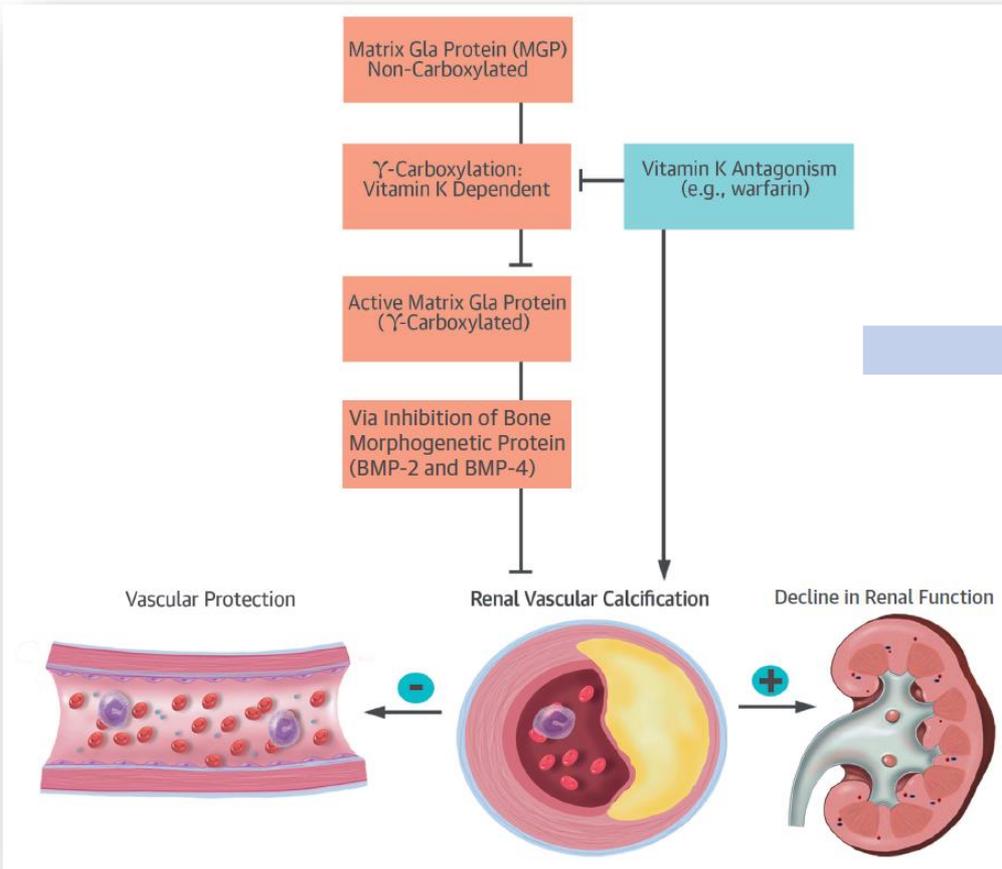
Renal Outcomes in Anticoagulated Patients with Atrial Fibrillation

Yao X *et al.*, *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2621–2632

L'AVK a une influence négative sur le maintien de la fonction rénale

Background

- ◆ Warfarin-related nephropathy may pose challenges in the management of patients with NVAF
- ◆ Emerging evidence suggests that NOACs may be associated with better preservation of renal function compared with warfarin



Les AVK favorisent le durcissement des artères rénales en neutralisant une protéine, appelée MGP, qui inhibe la calcification vasculaire. Elles peuvent contribuer donc à la progression des calcifications et ainsi de l'insuffisance rénale.

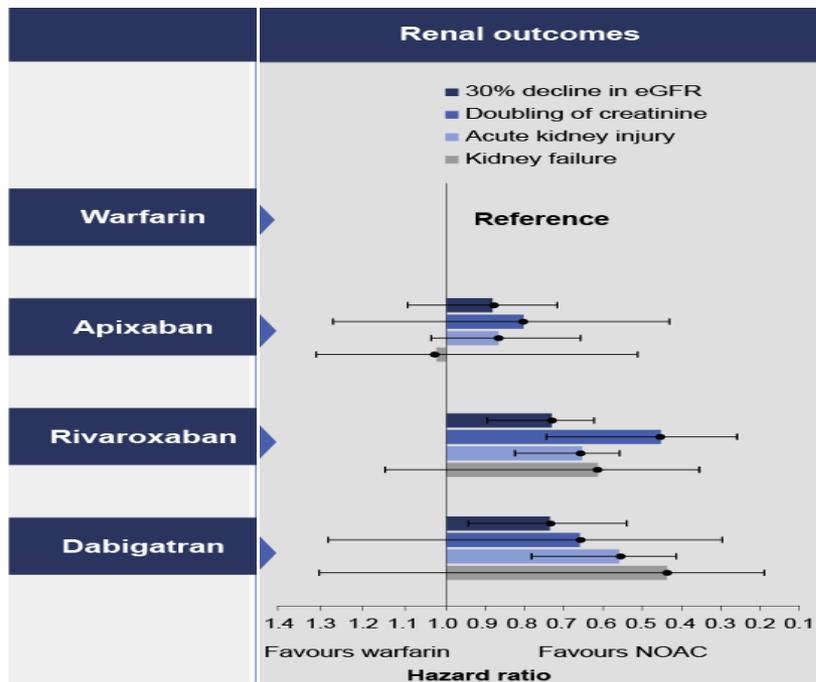
Résultats rénaux – tous les NACO

- ◆ Au bout de 2 ans, le **risque cumulé** était à
 - 24,4% une baisse du TFGe $\geq 30\%$
 - 4,0% un doublement de la créatinine sérique
 - 14,8% une atteinte rénale grave
 - 1,7% une insuffisance rénale



La perte de fonction rénale est courante → risque accru d'AVC et d'hémorragies

- ◆ Résultats rénaux: comparativement à la warfarine, l'utilisation de NACO a été corrélée à des risques réduits de baisse de TFGe $\geq 30\%$, de doublement de la créatinine sérique et d'atteinte rénale grave.



Choix de l'anticoagulant: comparé à l'AVK, l'apixaban n'a pas été associé – contrairement au rivaroxaban et au dabigatran – à de meilleurs résultats de maintien des paramètres de la fonction rénale (statistiquement pas significatif).

Renal Outcomes – each NOAC compared with Warfarin

TABLE 3 Number of Events, Event Rates per 100 Person-Years, and Hazard Ratios With 95% CIs

	No. of Events	Crude Event Rate (95% CI)	Weighted Event Rate (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	p Value for Hazard Ratio
30% decline in eGFR					
Apixaban	166	19.40 (16.66-22.59)	18.31 (14.97-22.60)	0.88 (0.70-1.10)	0.25
Dabigatran	103	10.94 (9.02-13.28)	14.29 (11.24-18.43)	0.72 (0.56-0.93)	0.01
Rivaroxaban	208	14.63 (12.77-16.75)	15.10 (13.06-17.53)	0.73 (0.62-0.87)	<0.001
Warfarin	546	22.61 (20.79-24.59)	20.64 (18.79-22.71)	Reference	Reference
Doubling of creatinine					
Apixaban	20	2.23 (1.44-3.45)	2.54 (1.39-5.14)	0.80 (0.41-1.56)	0.51
Dabigatran	12	1.23 (0.70-2.16)	2.05 (1.03-4.70)	0.64 (0.30-1.34)	0.24
Rivaroxaban	21	1.40 (0.91-2.15)	1.47 (0.96-2.38)	0.46 (0.28-0.75)	<0.01
Warfarin	89	3.43 (2.78-4.22)	3.26 (2.62-4.12)	Reference	Reference
AKI					
Apixaban	131	9.87 (8.32-11.72)	9.38 (7.56-11.77)	0.84 (0.66-1.07)	0.16
Dabigatran	63	4.86 (3.80-6.22)	5.93 (4.36-8.26)	0.55 (0.40-0.77)	<0.001
Rivaroxaban	145	6.87 (5.84-8.09)	7.63 (6.44-9.09)	0.69 (0.57-0.84)	<0.001
Warfarin	441	12.63 (11.51-13.87)	11.15 (10.05-12.39)	Reference	Reference
Kidney failure					
Apixaban	13	0.96 (0.56-1.65)	1.33 (0.61-3.50)	1.02 (0.45-2.31)	0.95
Dabigatran	4	0.30 (0.11-0.80)	0.55 (0.14-3.77)	0.45 (0.13-1.59)	0.21
Rivaroxaban	14	0.64 (0.38-1.09)	0.80 (0.48-1.47)	0.63 (0.35-1.15)	0.13
Warfarin	58	1.58 (1.22-2.04)	1.28 (0.98-1.69)	Reference	Reference

Passage d'un anticoagulant à l'autre et gestion péri-opératoire

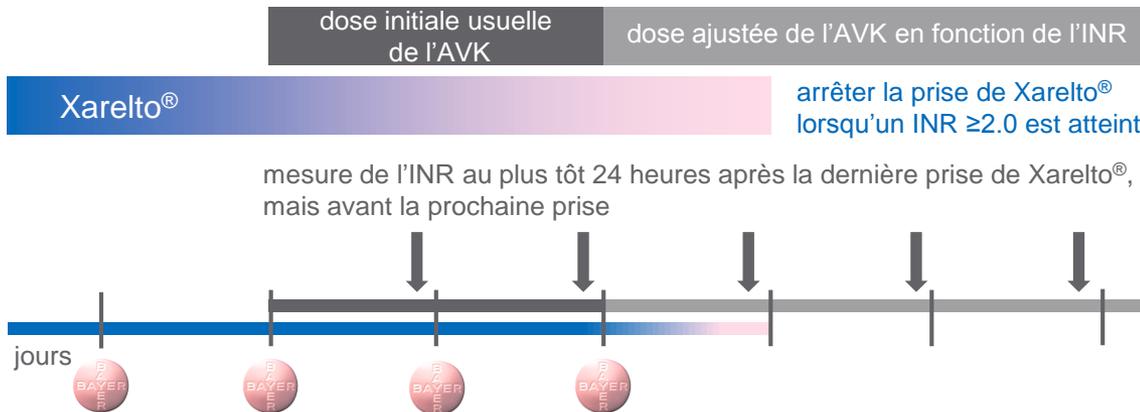
Gestion du changement de traitement

Passage d'un AVK à Xarelto®



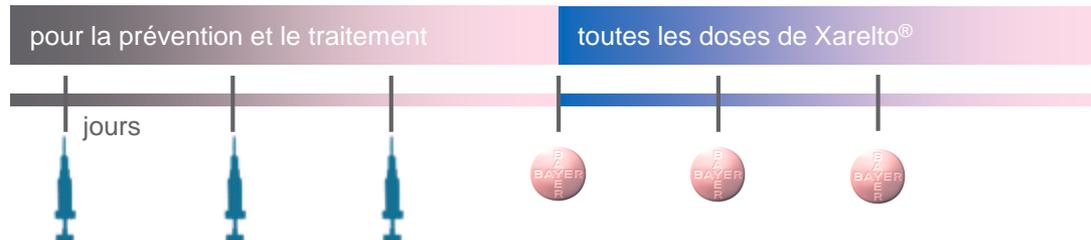
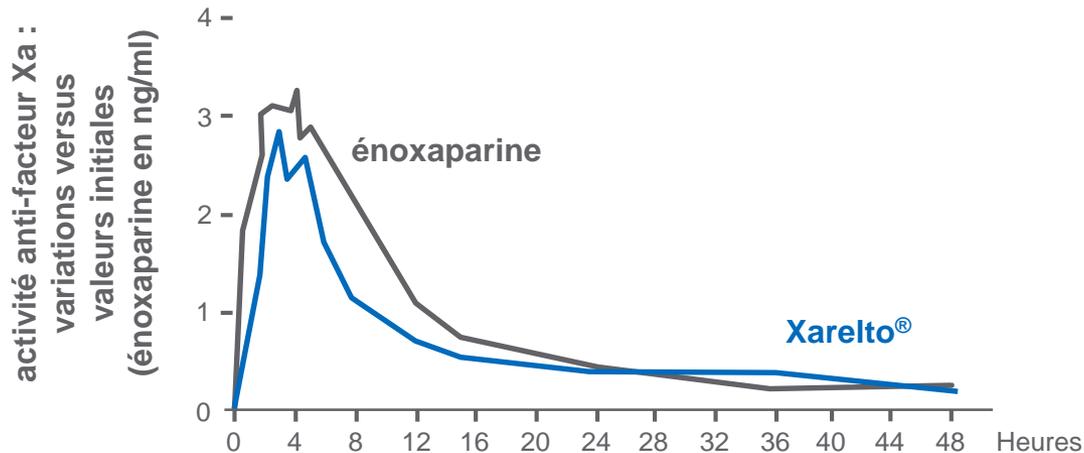
- Contrôler la fonction rénale du patient avant le changement de traitement et ajuster la dose au besoin.

Passage de Xarelto® à un AVK



Passage d'une héparine à Xarelto®

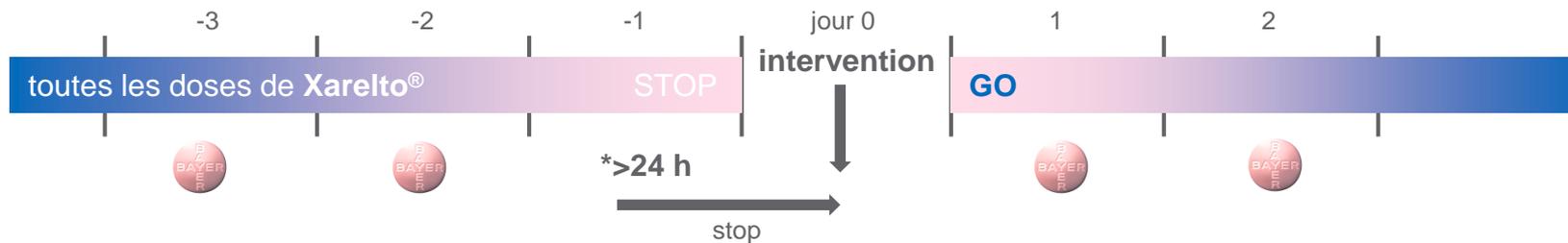
Le changement est facile grâce à la pharmacocinétique comparable



- Début de l'administration de Xarelto® 0 à 2 h avant l'heure prévue sinon pour la prochaine administration d'héparine.

Gestion péri-interventionnelle

Plus besoin de relais avant les interventions invasives programmées¹



* avant l'intervention :

Arrêt de prise de Xarelto® **au moins 24 h avant l'intervention** :

Si l'intervention ne peut pas être reportée, soupeser le risque d'hémorragies accru contre la nécessité de l'intervention.

après l'intervention :

Si la situation clinique le permet et qu'une hémostase appropriée est assurée, le traitement par Xarelto® doit être poursuivi le plus tôt possible après l'intervention invasive ou chirurgicale.

À part cela, les experts recommandent :

Un arrêt éventuellement plus précoce de la prise de Xarelto®, p.ex. 36 heures avant l'intervention, dans le cas d'une opération majeure avec un risque hémorragique spécifiquement accru.²

1. Information professionnelle de Xarelto®, www.swissmedicinfo.ch.

2. Directives du groupe d'experts «Rivaroxaban and anesthesiology», www.sgar-ssar.ch

Interactions médicamenteuses

Association de Xarelto®

avec d'autres médicaments

! L'utilisation de Xarelto® en association avec d'autres anticoagulants est déconseillée en raison du risque hémorragique accru

Principe actif	Médicaments (liste non exhaustive)	Comédication
héparine	Liquemin®	
HBPM	Fragmin®, Clexane®, Flaxiparine®	
antagonistes de la vitamine K	Marcoumar®, Sintrom®	!
AAS + thiénoxyridines (en association)	Aspirine® + Plavix® Aspirine® + Brilique® Aspirine® + Efiend®	

L'association avec d'autres anticoagulants et/ou antiagrégants plaquettaires prolonge le temps de saignement comme sous AVK et HBPM.

Association de Xarelto[®] avec d'autres médicaments

! La prudence est de rigueur lors d'une utilisation concomitante de Xarelto[®] et d'un antiagrégant plaquettaire

Principe actif	Médicaments (liste non exhaustive)	Comédication
acide acétylsalicylique	Aspirine [®] ≤100 mg	!
clopidogrel	Plavix [®] ≤75 mg	
AINS	Naproxène [®]	

Les patients doivent être surveillés étroitement dès le début du traitement quant à la présence de signes et symptômes de complications hémorragiques et d'anémie.
Il faut rechercher l'origine hémorragique de chaque chute inexplicée du taux d'hémoglobine ou de la tension artérielle.

Association de Xarelto®

avec d'autres médicaments

! L'utilisation en association avec un inhibiteur puissant du transporteur P-gp et du CYP3A4 est déconseillée en raison de l'augmentation du taux plasmatique de Xarelto®

Principe actif	Médicaments (liste non exhaustive)	Comédication
antifongiques azolés kétoconazole itraconazole voriconazole posaconazole	Terzolin® Sporanox®/- G Vfend® Noxafil®	!
inhibiteurs de la protéase du VIH (p. ex. ritonavir)	Kaletra®, Norvir®	

Les inhibiteurs puissants du transporteur P-gp et du CYP3A4 peuvent causer une augmentation significative du taux plasmatique de Xarelto® (risque hémorragique accru).

Les patients doivent être surveillés étroitement dès le début du traitement quant à la présence de signes et symptômes de complications hémorragiques et d'anémie.
Il faut rechercher l'origine de chaque chute inexplicée de l'hémoglobine ou de la tension artérielle.

Association de Xarelto[®] avec d'autres médicaments

! La prudence est de rigueur lors d'une utilisation concomitante de Xarelto[®] et d'un inhibiteur modéré du CYP3A4/de la P-gp

Principe actif	Médicaments (liste non exhaustive)	Comédication
érythromycine	Erythrocin [®] /- ES, Eryaknen [®] 2/4	
fluconazole*	Diflucan [®]	
clarithromycine [#]	Klacid [®]	

Les inhibiteurs modérés du CYP3A4 et de la P-gp et les inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou inhibiteurs modérés de la P-gp peuvent accroître le taux plasmatique de Xarelto[®] de façon cliniquement significative (risque hémorragique accru).

Les patients doivent être surveillés étroitement dès le début du traitement quant à la présence de signes et symptômes de complications hémorragiques et d'anémie.

Il faut rechercher l'origine de chaque chute inexplicée de l'hémoglobine ou de la tension artérielle.

* inhibiteurs modérés du CYP3A4 / de la P-gp

inhibiteur puissant du CYP3A4 / inhibiteur modéré de la P-gp

Association de Xarelto® avec d'autres médicaments

! Lors d'une utilisation concomitante de Xarelto® et d'un inducteur puissant du CYP3A4 seul, la prudence est de rigueur à cause de la réduction du taux plasmatique de Xarelto®

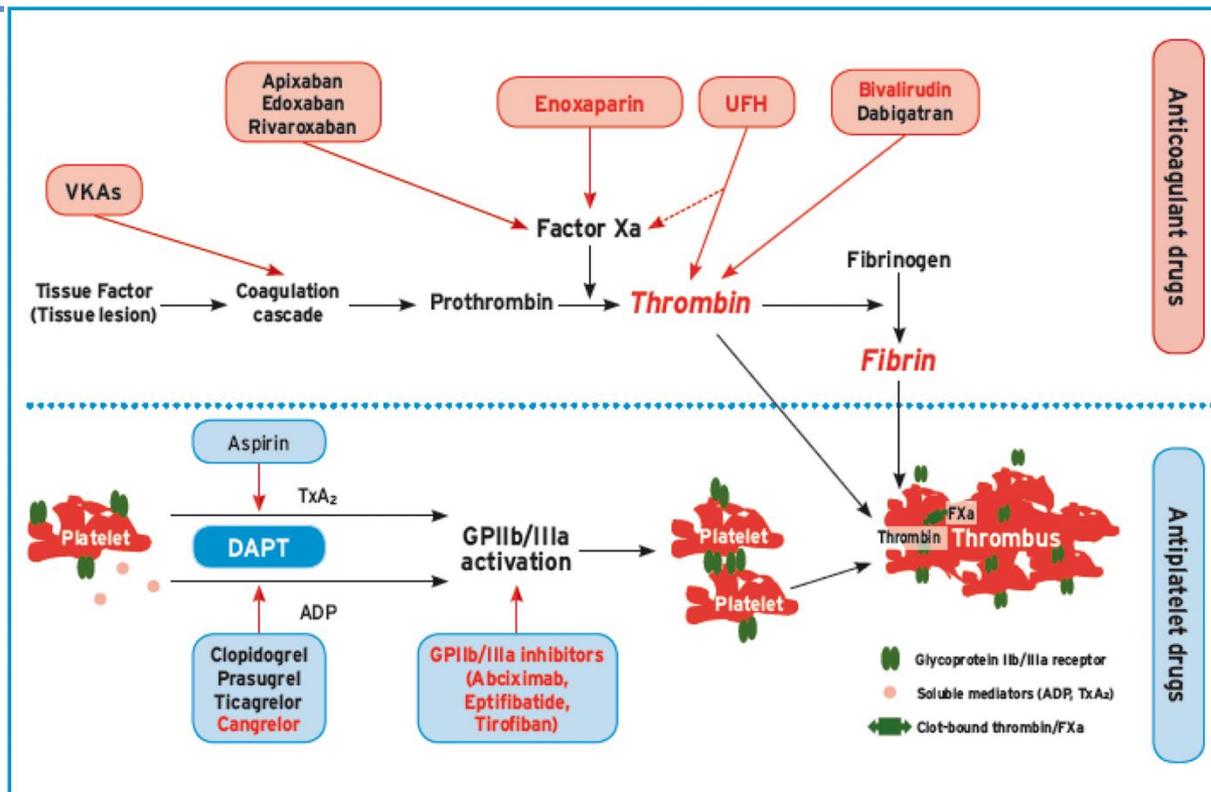
Principe actif	Médicaments (liste non exhaustive)	Comédication
carbamazépine	Tegretol®, Carsol®, CR, Timonil/-retard	
phénobarbital	Aphenylbarbit® 15 mg/50 mg/100 mg, Phénobarbital «Bichsel», solution injectable	
millepertuis	Hyperiforce®, HyperiMed®, Hyperiplant 600®, Hyperiplant® Rx	
phénytoïne	Phenhydan® comprimés, Phenytoin-Gerot®	
rifampicine	Rimactan®, Rifater®	

Les inducteurs puissants du CYP3A4 seul qui n'influencent pas le transporteur P-gp peuvent causer une réduction cliniquement significative du taux plasmatique de Xarelto® (perte d'efficacité, p.ex. avec la rifampicine).

Les patients doivent être surveillés étroitement dès le début du traitement quant à la présence de signes et symptômes de complications hémorragiques et d'anémie.

Il faut rechercher l'origine de chaque chute inexplicée de l'hémoglobine ou de la tension artérielle.

AOD et antiaggrégants plaquettaires dans la maladie coronaire



The figure illustrates anticoagulant and antiplatelet drugs being used during and after myocardial revascularization (percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting). Drugs with oral administration are shown in black letters and drugs with preferred parenteral administration in red. ADP = adenosine diphosphate; DAPT = dual antiplatelet therapy; FXa = factor Xa; GP = glycoprotein; TxA₂ = thromboxane A₂; UFH = unfractionated heparin; VKAs = vitamin K antagonists.

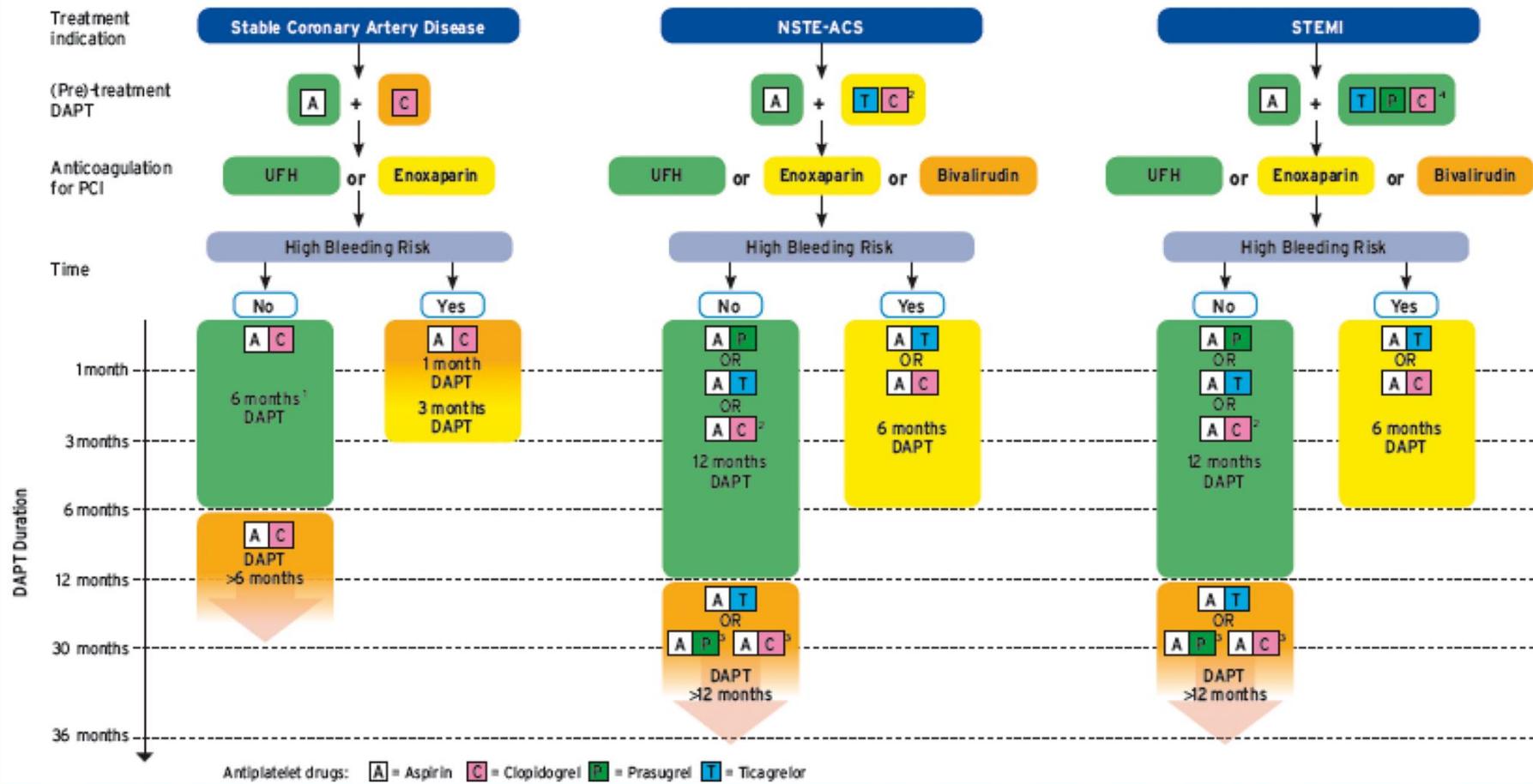
©ESC 2018

From: 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization

Eur Heart J. Published online August 25, 2018. doi:10.1093/eurheartj/ehy394

Eur Heart J | This article has been co-published with permission in the European Heart Journal and European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. All rights reserved. © 2018 European Society of Cardiology. The articles are identical except for minor stylistic and spelling differences in keeping with each journal's style. Either citation can be used when citing this article. This article is published and distributed under the terms of the Oxford University Press, Standard Journals Publication Model (https://academic.oup.com/journals/pages/open_access/funder_policies/chorus/standard_publication_model)

Antithrombotic Treatment in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention



DAPT = dual antiplatelet therapy; DCB = drug-coated balloon; NSTEMI-ACS = non-ST-elevation acute coronary syndrome; PCI = percutaneous coronary intervention; PRECISE-DAPT = PREDicting bleeding Complications in patients undergoing Stent implantation and subSequent Dual AntiPlatelet Therapy; STEMI = ST-elevation myocardial infarction; UFH = unfractionated heparin.

Colour-coding refers to the ESC classes of recommendations (green = Class I; yellow = Class IIa; orange = Class IIb).

¹After PCI with DCB 6 months DAPT should be considered (class IIa) - ²Clopidogrel if patient is not eligible for a treatment with prasugrel or ticagrelor; or in a setting of DAPT de-escalation (Class IIb).

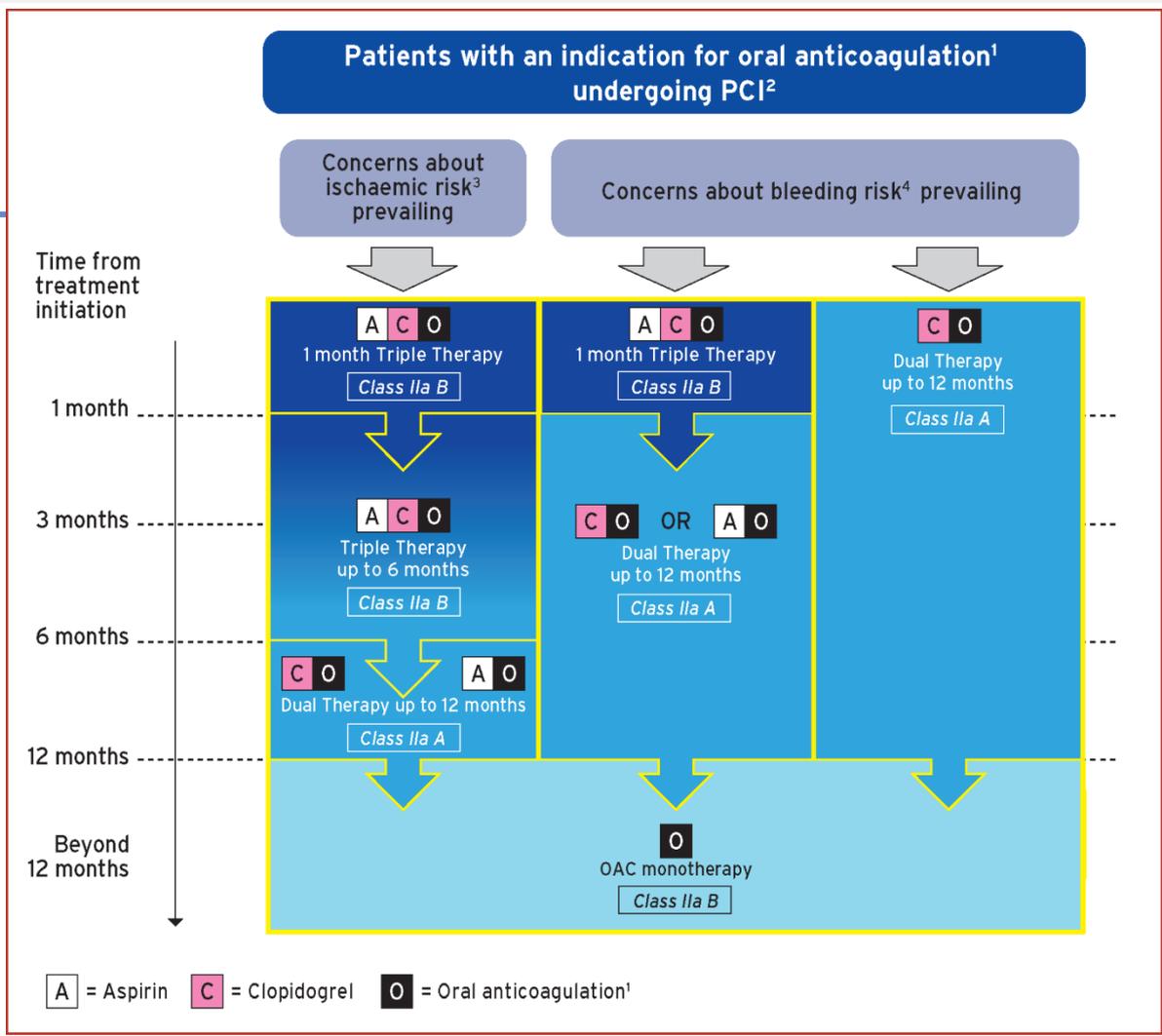
³Clopidogrel or prasugrel if patient is not eligible for a treatment with ticagrelor - ⁴Pretreatment before PCI (or at the latest at the time of PCI); clopidogrel if potent P2Y12 inhibitors are contraindicated or not available. (For scores see Supplementary Table 4.)

High bleeding risks is considered as an increased risk of spontaneous bleeding during DAPT (e.g. PRECISE-DAPT score ≥ 25)

From: 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization

Eur Heart J. Published online August 25, 2018. doi:10.1093/eurheartj/ehy394

Eur Heart J | This article has been co-published with permission by the European Heart Journal and European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. All rights reserved. © 2018 European Society of Cardiology. The articles are identical except for minor stylistic and spelling differences in keeping with each journal's style. Either citation can be used when citing this article. This article is published and distributed under the terms of the Oxford University Press, Standard Journals Publication Model (https://academic.oup.com/journals/pages/open_access/funder_policies/chorus/standard_publication_model)



©ESC 2018

Colour-coding refers to the number of concomitant antithrombotic medication(s). Triple therapy denotes treatment with DAPT plus oral anticoagulant (OAC). Dual therapy denotes treatment with a single antiplatelet agent (aspirin or clopidogrel) plus OAC.
 ABC = Age, Biomarkers, Clinical history; AF = atrial fibrillation; HAS-BLED = Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/alcohol concomitantly; VKA = vitamin K antagonist.
¹Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant (NOAC) preferred over VKA in patients with non-valvular AF. (Class IIaA).
²Periprocedural administration of aspirin and clopidogrel during PCI is recommended irrespective of the treatment strategy.
³High ischaemic risk is considered as an acute clinical presentation or anatomical/procedural features which might increase the risk for myocardial infarction.
⁴Bleeding risk can be estimated by HAS-BLED or ABC score.

From: 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization

Nouvelles perspectives



ORIGINAL ARTICLE

Rivaroxaban with or without Aspirin in
Stable Cardiovascular DiseaseThis article was published on August 27,
2017, at NEJM.org.

DOI: 10.1056/NEJMoal709118

Copyright © 2017 Massachusetts Medical Society.

COMPASS Topline Results

A Randomized Controlled Trial of Rivaroxaban for the Prevention of Major Cardiovascular Events in Patients With Coronary or Peripheral Artery Disease

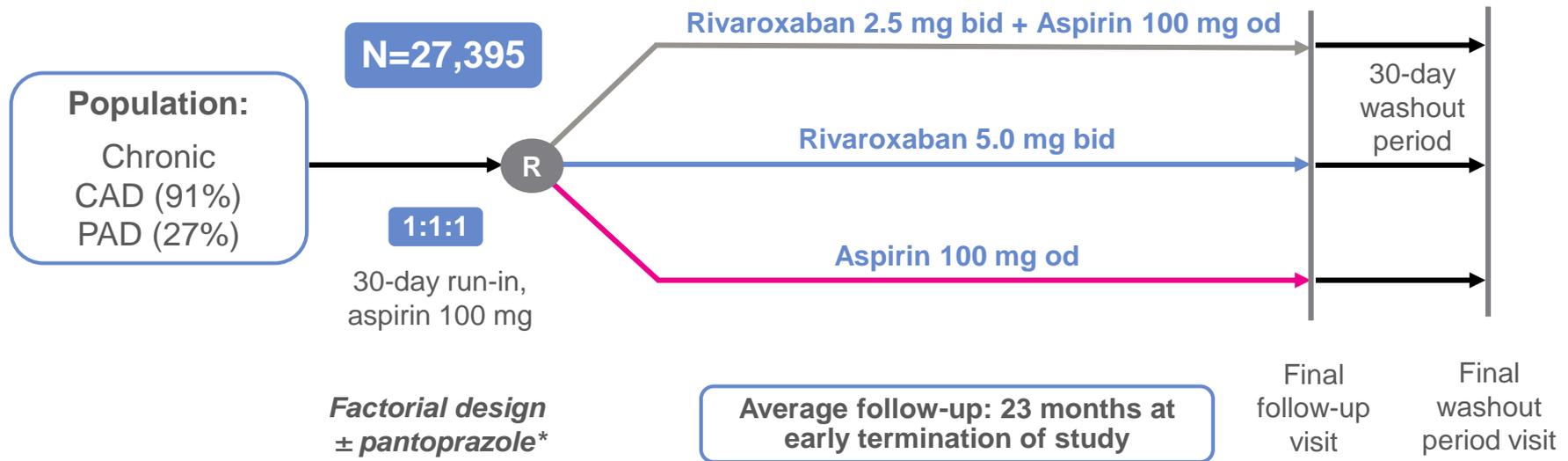
Study number 15786

(Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies)

www.clinicaltrials.gov/show/NCT01776424**Co-PIs:** John Eikelboom & Stuart Connolly**SC Chair:** Salim Yusuf**SC Co-Chair:** Keith Fox

A Dual Pathway Approach Targeting Chronic Patients with CAD or PAD was Investigated in COMPASS

Objective: To determine the efficacy and safety of rivaroxaban, vascular dose of rivaroxaban plus aspirin or aspirin alone for reducing the risk of MI, stroke and cardiovascular death in CAD or PAD



Antithrombotic investigations* were stopped 1 year ahead of expectations in Feb 2017 due to superior efficacy in the rivaroxaban 2.5 mg bid + aspirin arm

*Patients who were not receiving a proton pump inhibitor (PPI) were randomized to pantoprazole or placebo (partial factorial design); the PPI pantoprazole component of the study is continuing; data will be communicated once complete

Please note: The dosing regimens rivaroxaban 2.5 mg BID and rivaroxaban 5 mg BID tested in COMPASS are currently **not approved in Switzerland**

1. Eikelboom JW *et al.* *N Engl J Med* 2017; DOI: 10.1056/NEJMoa1709118;
2. Bosch J *et al.* *Can J Cardiol* 2017;33(8):1027–1035

Inclusion and Exclusion Criteria Ensure That Patients Are Chronic CAD and PAD Patients

Key inclusion criteria*

- ◆ PAD
- ◆ CAD with ≥ 1 of:
 - Age ≥ 65 years
 - Age < 65 years plus atherosclerosis in ≥ 2 vascular beds or ≥ 2 additional risk factors
 - Current smoker
 - Diabetes mellitus
 - Renal dysfunction (eGFR < 60 ml/min)
 - Heart failure
 - Non-lacunar ischemic stroke ≥ 1 month ago

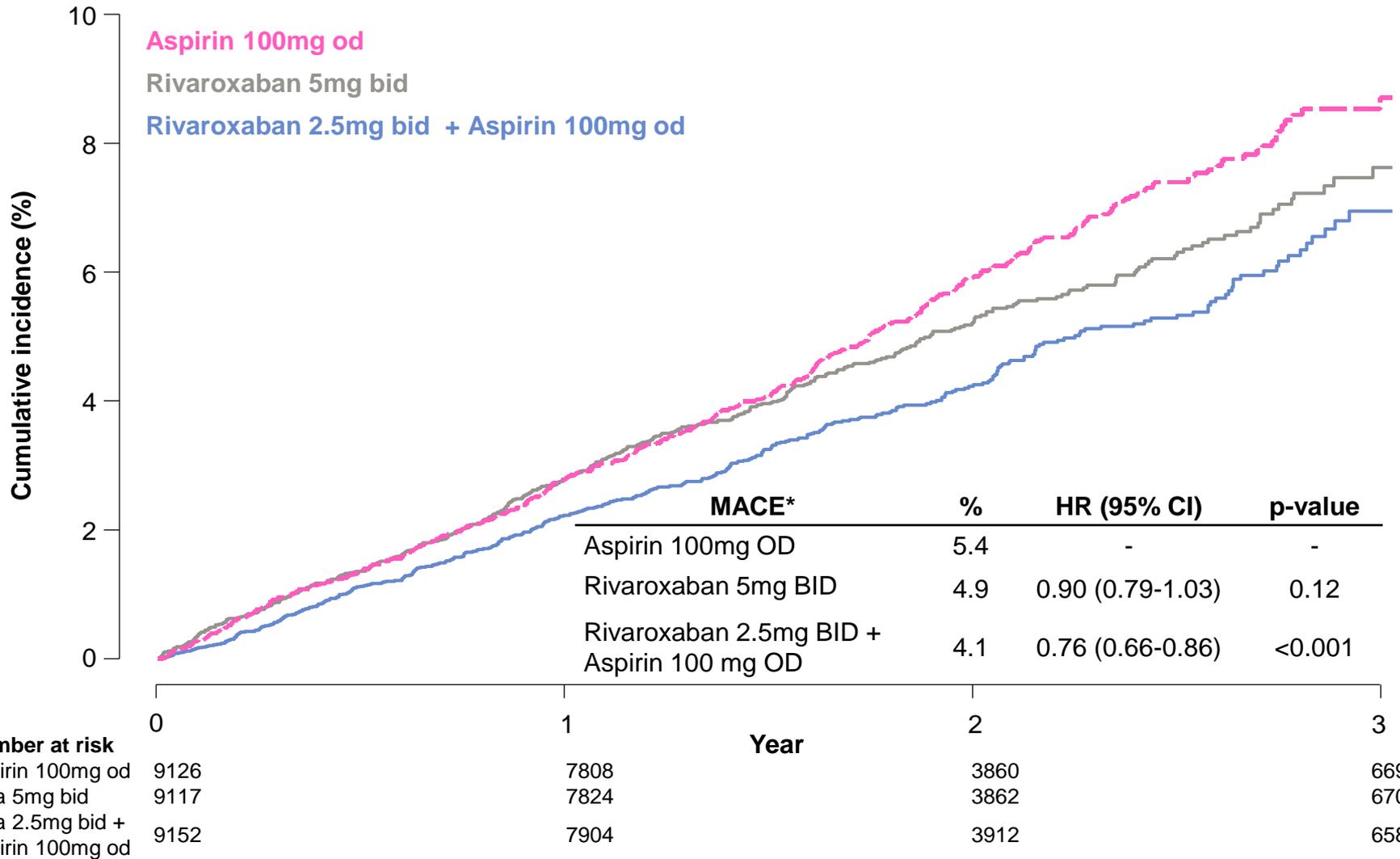
Key exclusion criteria‡

- ◆ Stroke ≤ 1 month or any haemorrhagic or lacunar stroke
- ◆ Severe HF with known ejection fraction $< 30\%$ or NYHA class III or IV symptoms
- ◆ Need for dual antiplatelet therapy, other non-aspirin antiplatelet therapy, or oral anticoagulant therapy
- ◆ eGFR < 15 ml/min

#Including but not limited to; ‡any other exclusion criteria in conjunction with the local Product Information and any other contraindication listed in the local labelling for rivaroxaban or the comparator have to be considered

www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01776424 [accessed 21 Mar 2017];
Bosch J *et al*, *Can J Cardiol* 2017;33:1027–1035

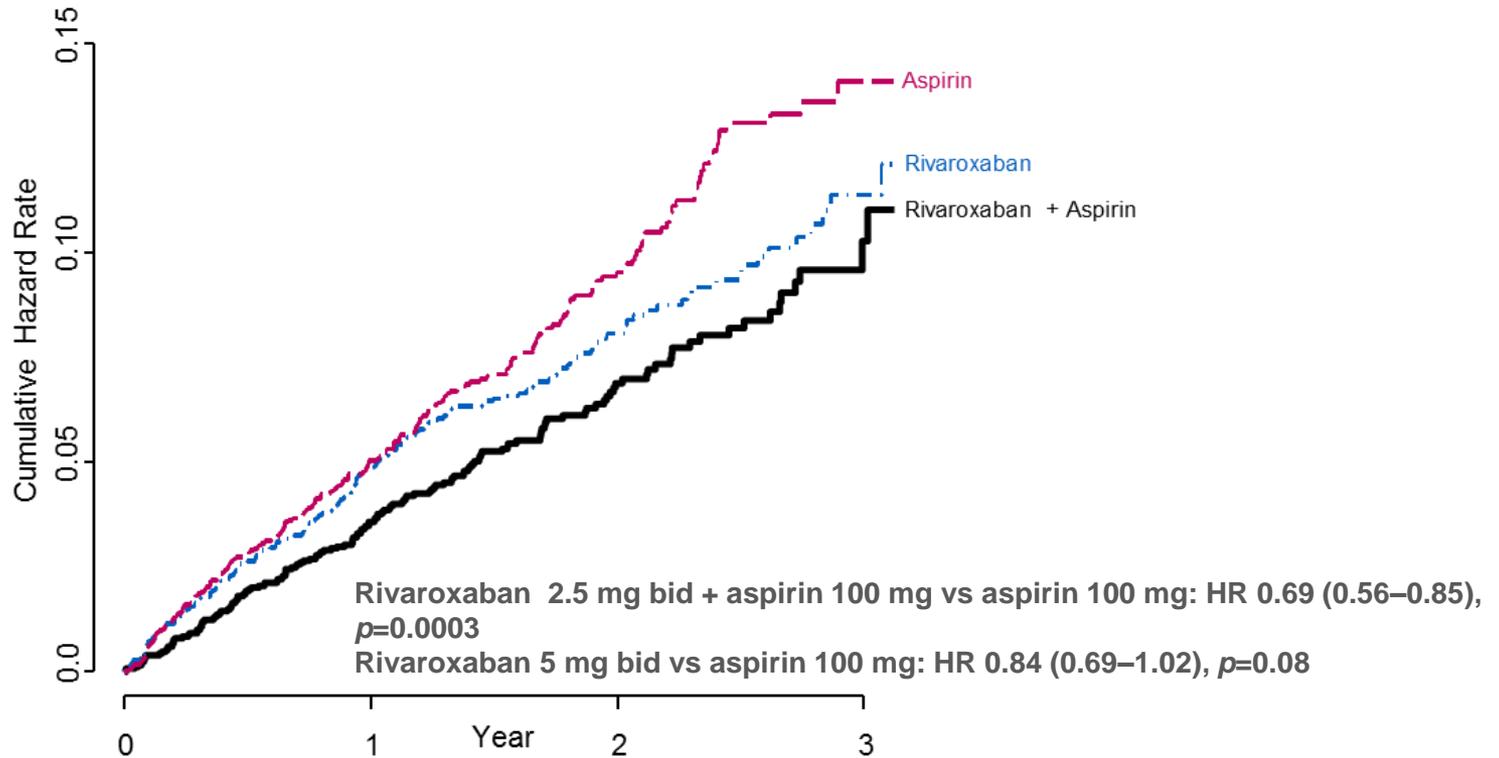
Dual Pathway Inhibition with Rivaroxaban Vascular Dose 2.5 mg bid + Aspirin Reduced CV Death, Stroke and MI



*Rates as at mean follow up of 23 months
 Eikelboom JW et al. N Engl J Med 2017; DOI: 10.1056/NEJMoa1709118

31% RRR in MACE or MALE Including Major Amputation with Rivaroxaban 2.5 mg bid + Aspirin Versus Aspirin in Patients with PAD

Cardiovascular death/stroke/MI or MALE including major amputation



Number at risk

	0	1	2	3
Rivaroxaban + aspirin	2492	2069	893	124
Rivaroxaban	2474	2023	864	147
Aspirin	2504	2034	911	113

Anand SS *et al.* ESC 2017, Abs 1157; Available at: <http://spo.escardio.org/SessionDetails.aspx?eevtid=1220&sessId=22247&subSessId=0>; Anand SS *et al.* *Lancet* 2017; In Press



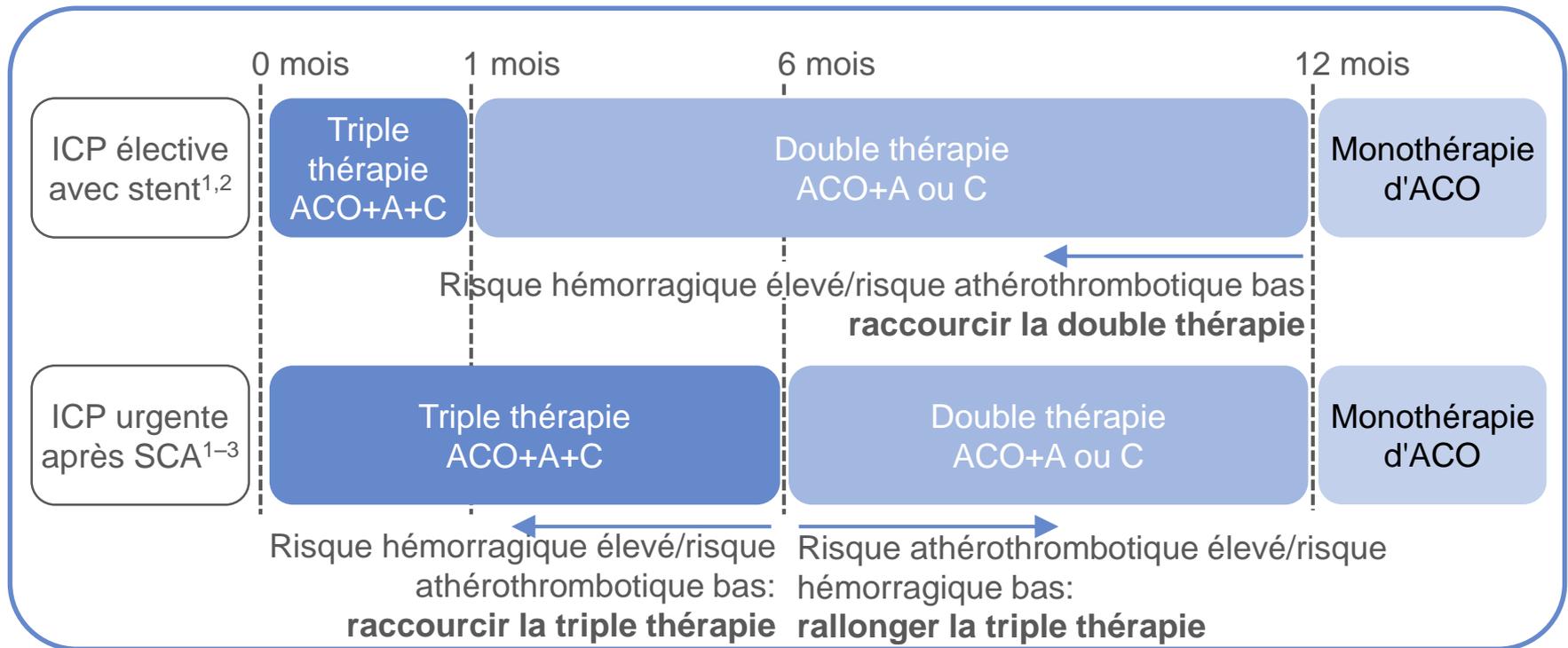
PIONEER AF-PCI: Première étude prospective chez des patients atteints de FA et subissant une ICP qui prennent un NACO

Epidémiologie: FA et ICP

- ◆ Il est courant qu'une FA et une coronaropathie soient concomitantes en raison de la forte association de ces deux maladies avec le vieillissement et du chevauchement de leurs facteurs de risque
 - On estime qu'une coronaropathie se manifeste chez 20 à 45% des patients atteints de FA^{1,2}
 - En raison du vieillissement de la population, le nombre de patients ne pourra qu'augmenter globalement au cours des décennies à venir
- ◆ La littérature indique que 20 à 45% des patients atteints de FA et de coronaropathie nécessitent une revascularisation coronaire par ICP ou PAC^{3,4}
 - Dans une étude prospective, 34% des patients atteints de FA avaient aussi une coronaropathie, dont 21% nécessitaient une ICP ou un PAC³
 - 24,9% des patients atteints de FA inclus dans ARISTOTLE avaient eu auparavant une ICP⁴
- ◆ ~1–2 millions de patients atteints de FA qui répondent à l'indication d'anticoagulation aux États-Unis et en Europe sont des candidats pour une revascularisation coronaire²

Guidelines pour la gestion de la FA et de l'ICP: 'Minimiser la durée de la triple thérapie'

- ◆ Les guidelines recommandent ce qui suit chez les patients atteints de FA après une ICP:

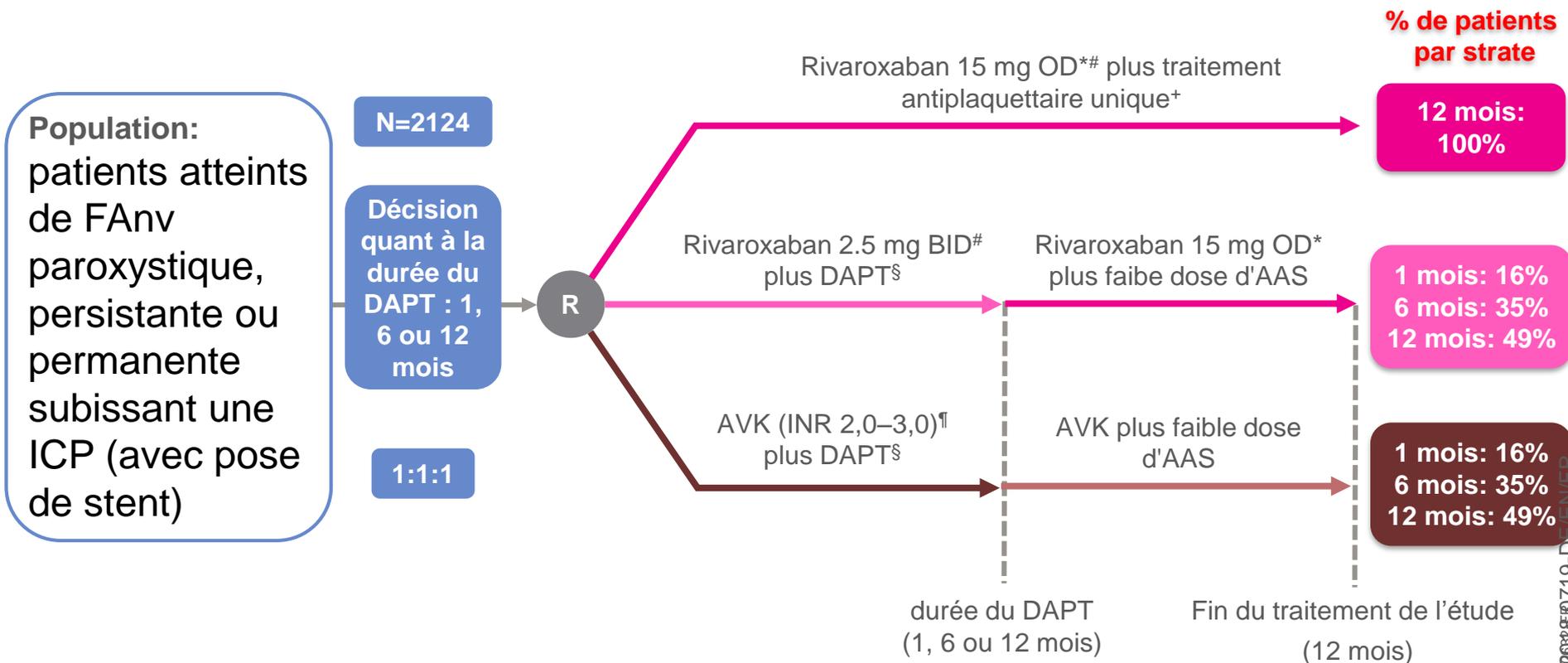


- ◆ Chez des patients sélectionnés, la double thérapie peut être envisagée plutôt que la triple thérapie¹
- ◆ Les guidelines européennes suggèrent que des NACO peuvent être utilisés dans la triple/double thérapie,¹⁻³ tandis que les guidelines des États-Unis recommandent un AVK^{4,5}

1. Kirchhof P *et al*, *Eur Heart J* 2016; doi:10.1093/eurheartj/ehw210; 2. Heidbuchel H *et al*, *Europace* 2015;17:1467–1507; 3. Windecker S *et al*, *Eur Heart J* 2014;35:2541–2619; 4. Amsterdam EA *et al*, *Circulation* 2014;130:e344–e426; 5. O’Gara PT *et al*, *J Am Coll Cardiol* 2013;61:e78–e140

Le rivaroxaban est le premier et présentement le seul NACO qui fournisse des données d'un RCT dédié dans la FA-ICP

PIONEER AF-PCI Study Design : étude de sécurité de phase IIIb, contrôlée, randomisée, ouverte



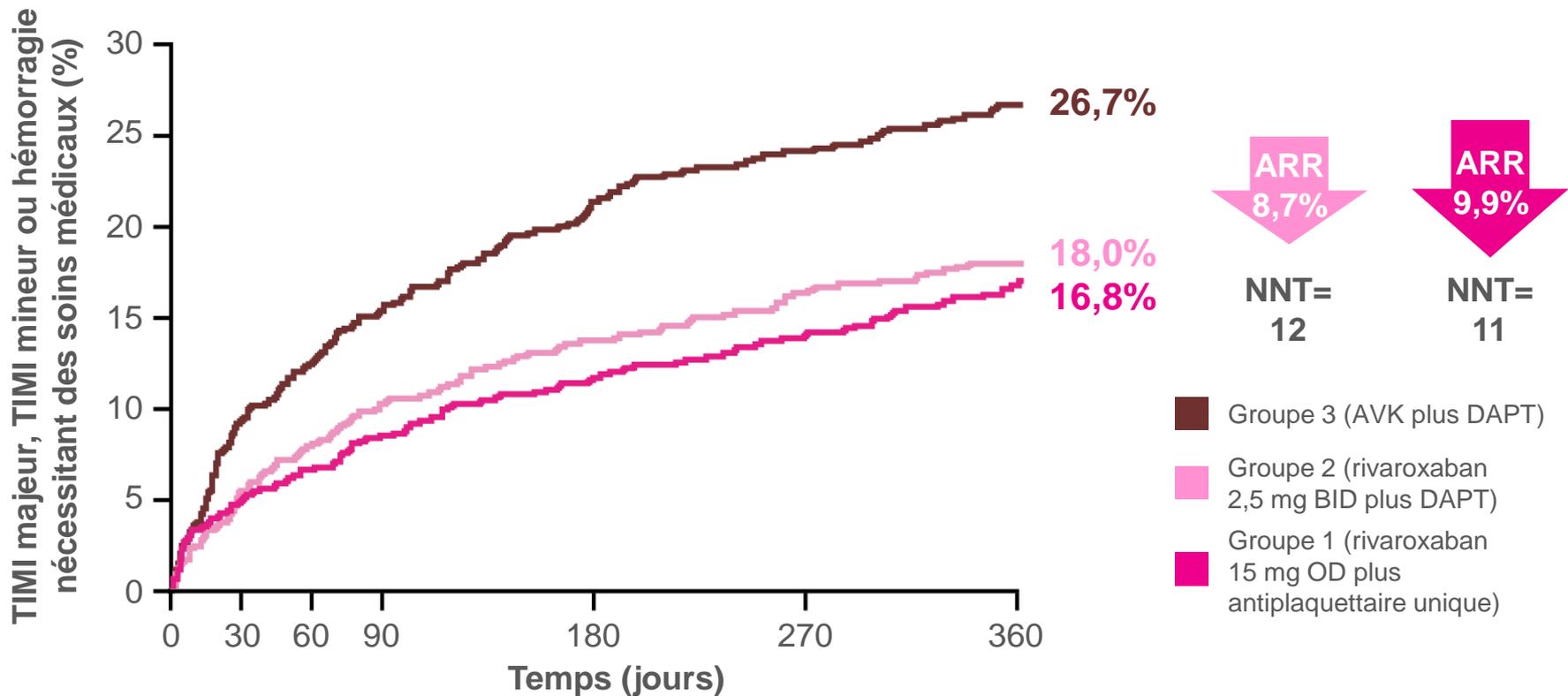
*CrCl 30–49 ml/min: 10 mg OD; #première dose 72–96 heures après le retrait du manchon; ‡clopidogrel (75 mg par jour) (alternativement, l'usage du prasugrel ou du ticagrélol est autorisé mais plafonné à 15%); §AAS (75–100 mg par jour) plus clopidogrel (75 mg par jour) (alternativement, l'usage du prasugrel ou du ticagrélol est autorisé mais plafonné à 15%); †première dose 12–72 heures après le retrait du manchon

1. Janssen Scientific Affairs, LLC. 2016. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01830543> [accessed 10 Oct 2016];
2. Gibson CM *et al*, *Am Heart J* 2015;169:472–478e5; 3. Gibson CM *et al*, *New Engl J Med* 2016; doi: 10.1056/NEJMoa1611594

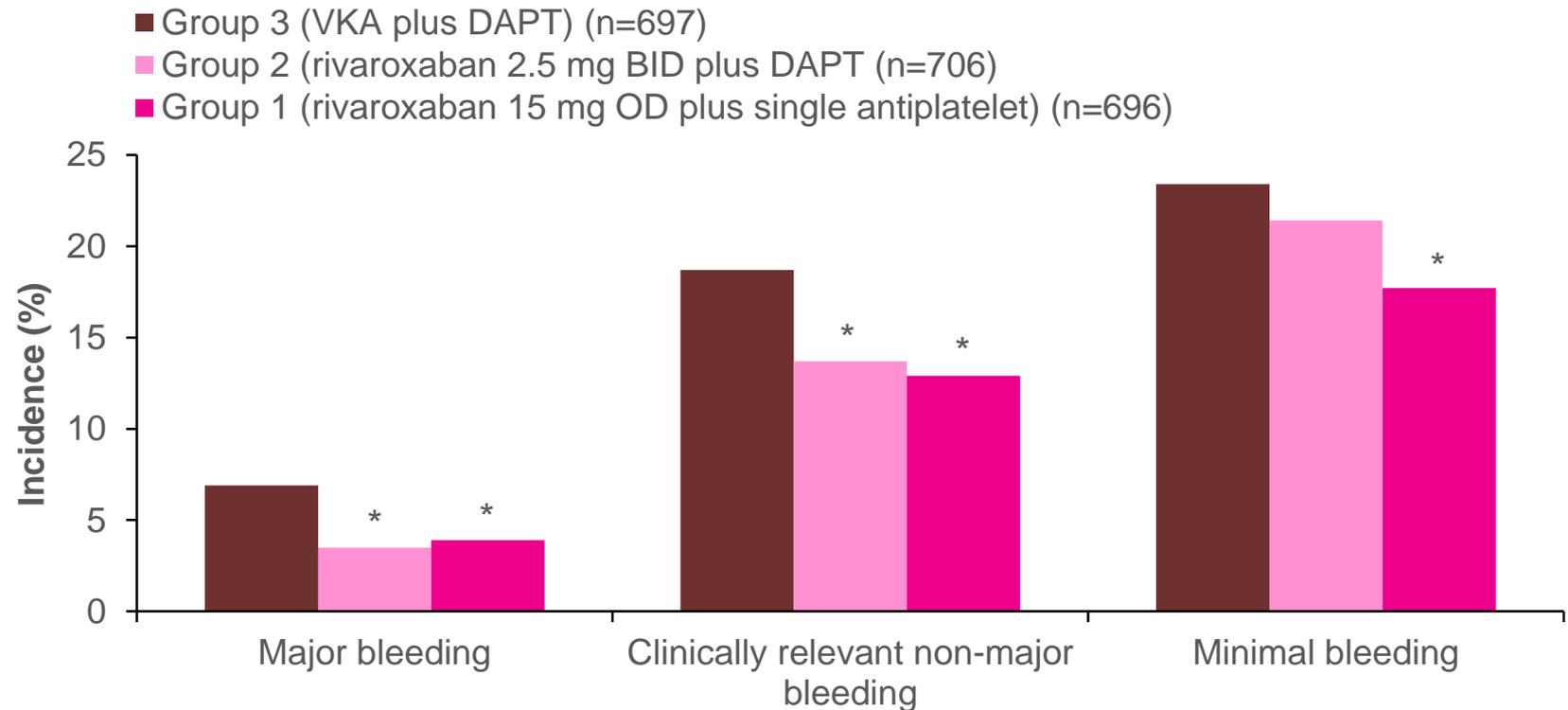
Les deux stratégies avec le rivaroxaban ont été associées à une amélioration significative de la sécurité

Rivaroxaban 15 mg OD plus traitement antiplaquettaire unique vs AVK plus DAPT: HR=0,59; (IC à 95% 0,47–0,76); $p<0,001$

Rivaroxaban 2,5 mg BID plus DAPT vs VKA plus DAPT: HR=0,63; (IC à 95% 0,50-0,80); $p<0,001$



Hémorragies ISTH majeures significativement réduites avec les stratégies de rivaroxaban vs AVK



Incidence d'hémorragies fatales: 0,3% dans le groupe 1, 0,3% dans le groupe 2, 0,9% dans le groupe 3

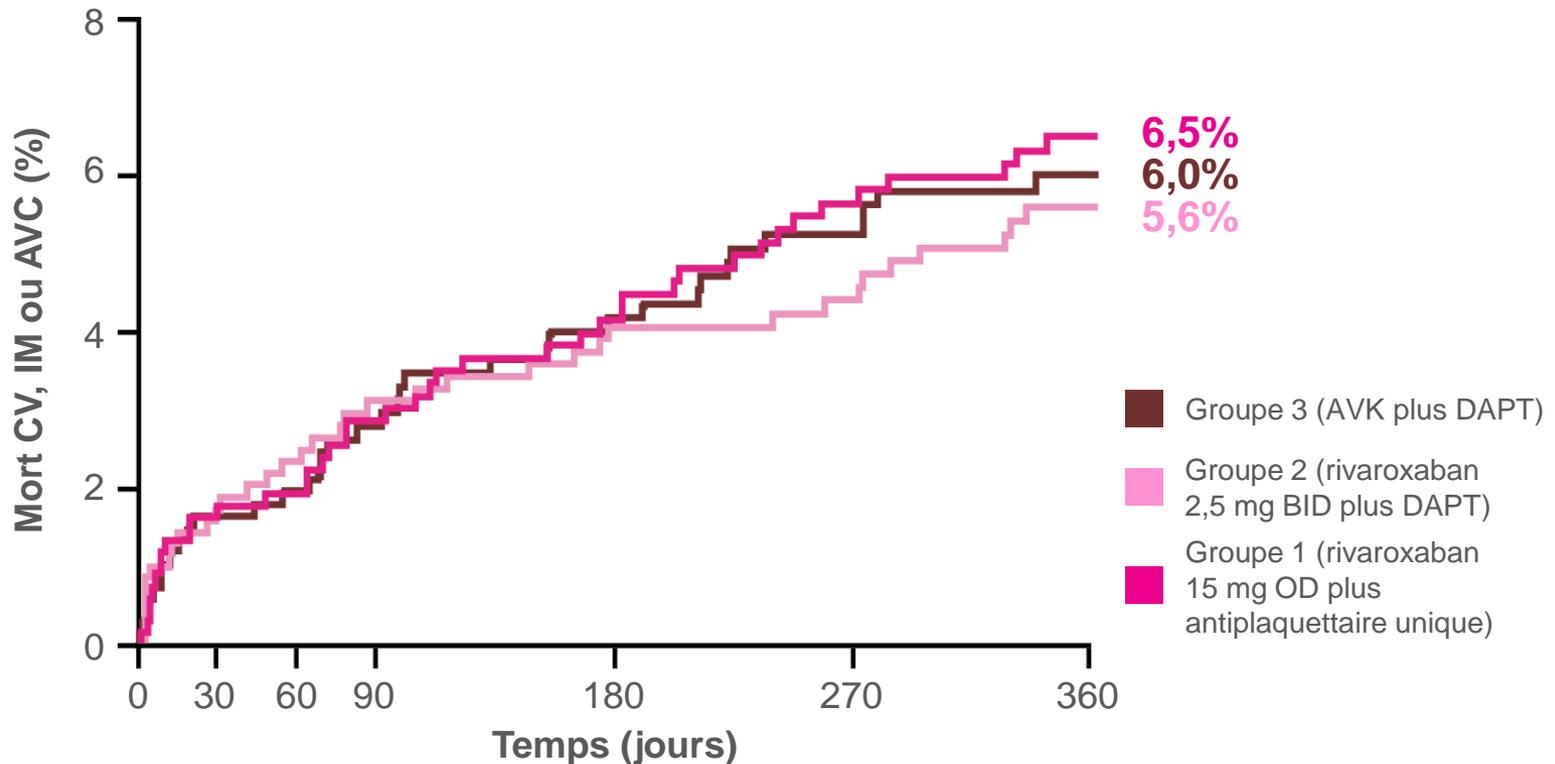
Les deux stratégies avec le rivaroxaban étaient associées à une réduction significative des hémorragies ISTH majeures et des hémorragies non majeures cliniquement importantes vs la stratégie d'AVK plus DAPT

*p<0.05 vs groupe 3

L'efficacité a été comparable entre les trois stratégies de traitement*

Rivaroxaban 15 mg OD plus traitement antiplaquettaire unique vs AVK plus DAPT: HR=1,08; (IC à 95% 0,69-1,68); $p < 0,750$

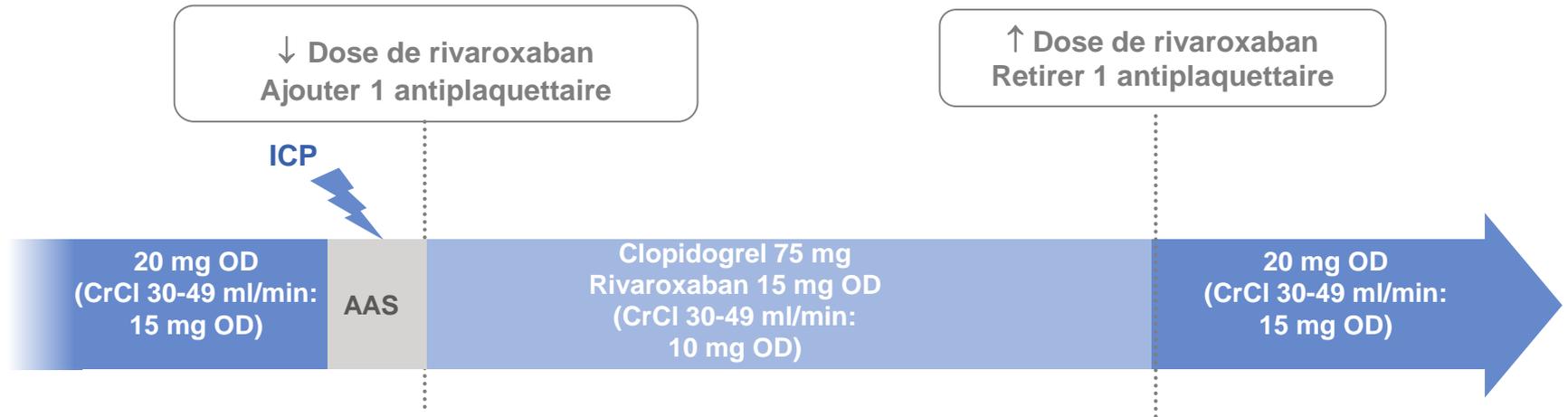
Rivaroxaban 2,5 mg BID plus DAPT vs VKA plus DAPT: HR=0,93 (IC à 95% 0,59–1,48); $p = 0,765$



*L'essai n'avait pas la puissance permettant de démontrer définitivement soit une supériorité soit une non infériorité pour les critères d'efficacité

Implications pratiques pour le patient souffrant de FA nv

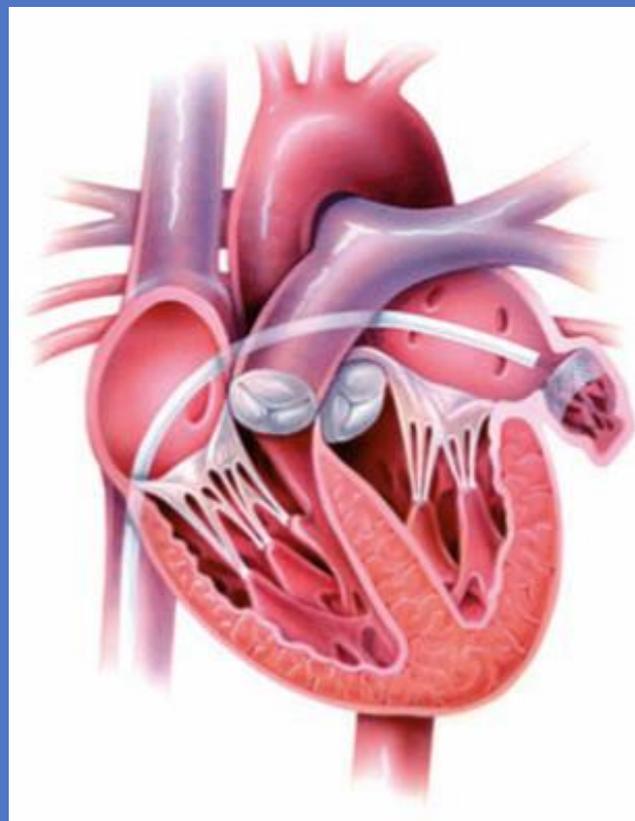
Les régimes de dosage testés avec le rivaroxaban dans PIONEER AF-PCI ne sont **pas** autorisés actuellement





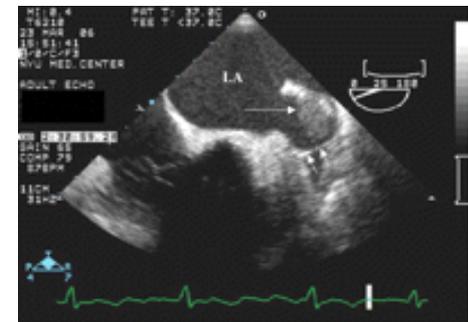
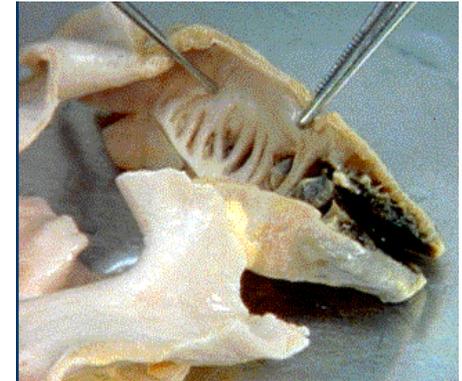
Hôpital du Valais
Spital Wallis

Fermeture d'auricule gauche



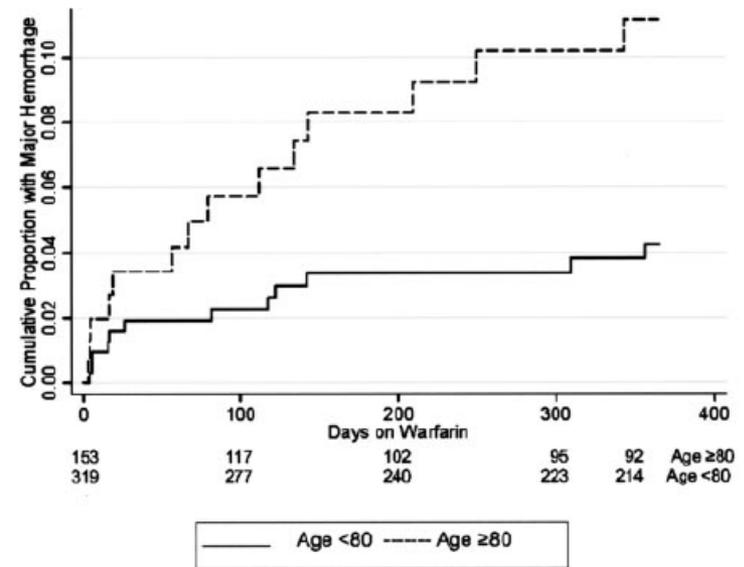
FERMETURE PERCUTANEE DE L'AURICULE GAUCHE

- ◆ Auricule G est la source >90% des événements TE de la FA:
 - Nécropsie: *Alberg H. et al. Acta Med Scand 1969;185:373-9*
 - TEE chez FA et AVC: *Stoddard MF et al. JACC 1995;25:452-9*
- ◆ Événements ischémiques surviennent:
 - Arrêt ACO (*AFFIRM 2002*)
 - Lorsque INR infraTx (*AFFIRM 2002*)



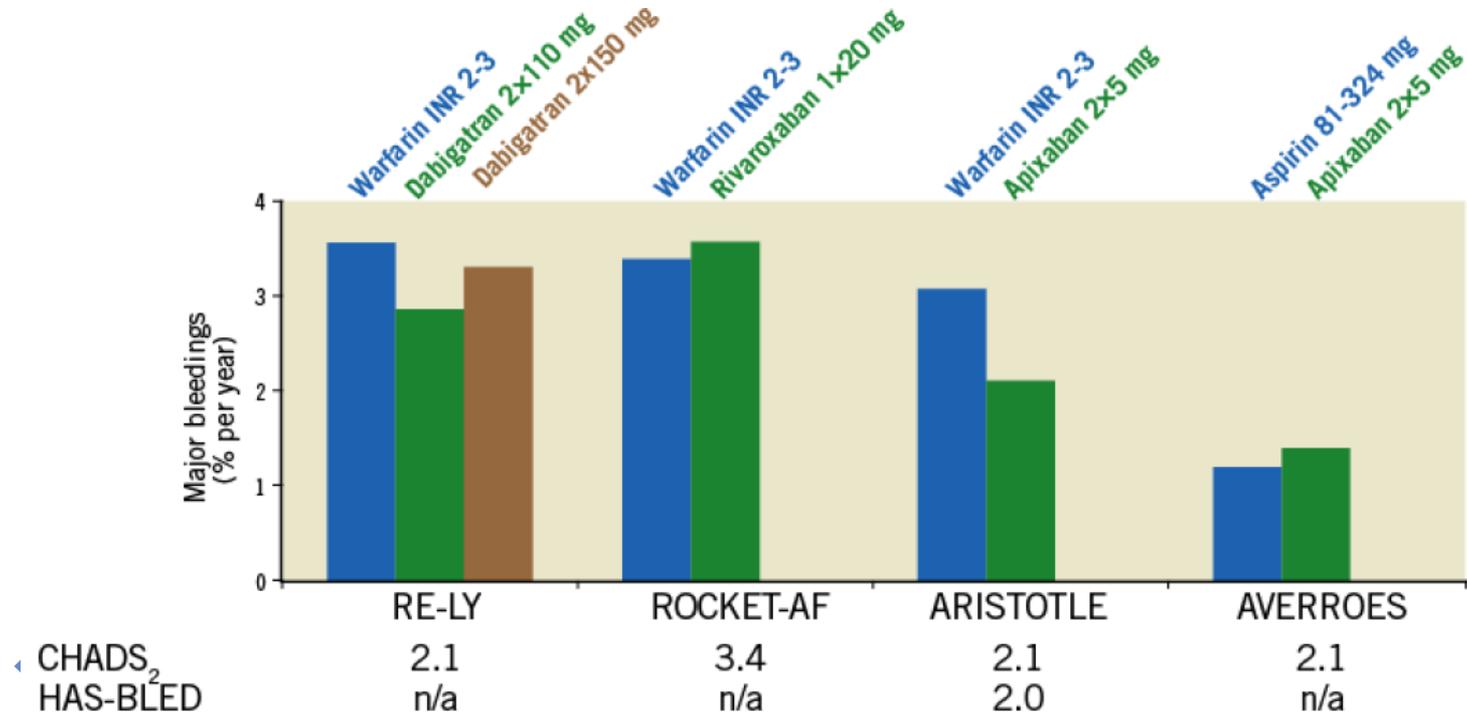
HEMORRAGIE ET ACO CHEZ LES SUJETS AGES

- ◆ 58% INR entre 2-3, 29% <2 et 13% >3;
- ◆ Risque d'hémorragie majeure:
 - 7.2%/an tous pts
 - 4.8%/an c/o <80 ans
 - 13%/an c/o >80 ans !!!!!
- ◆ Risque hémorr. cérébr:
 - 2.5%/an tous pts
 - 4.8%/an c/o >80 ans !!!!!
- ◆ FR d'hémorragie:
 - INR ≥ 4 (x19)
 - âge (x3)
 - les 90j suivant introduction ACO (x3)



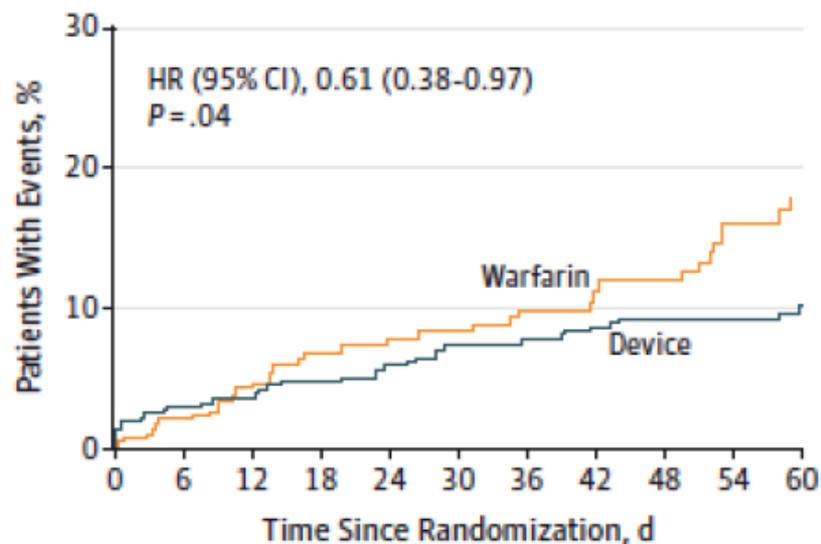
Et les NACO ?

◆ Taux de saignement dans les études randomisées



PROTECT AF à 4 ans de suivi

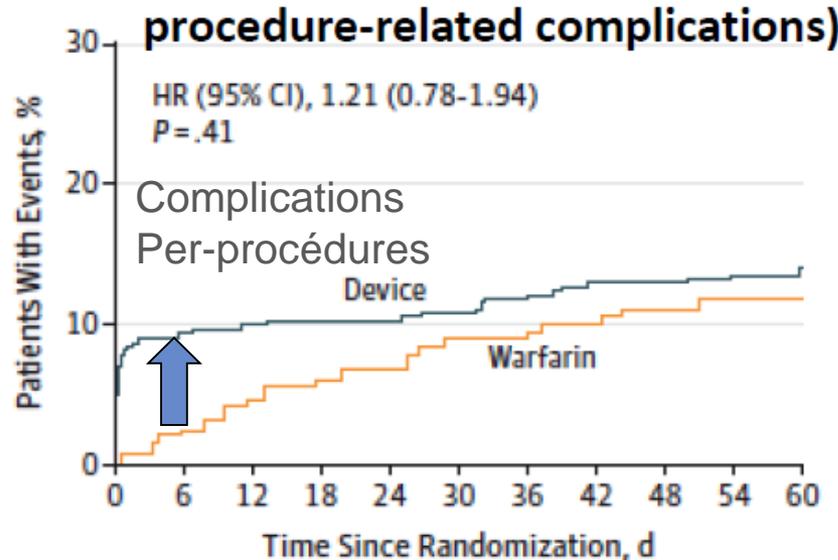
Primary Efficacy end point (Stroke, systemic embolization, CV death)



No. of patients	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Device	463	398	382	370	360	345	337	327	317	285	196
Warfarin	244	230	218	210	200	188	173	159	147	121	87

**Primary efficacy endpoint 2.3 % vs 3.8 %
non-inferiority and superiority to warfarin**

Primary Safety end point (Major bleeding events, procedure-related complications)



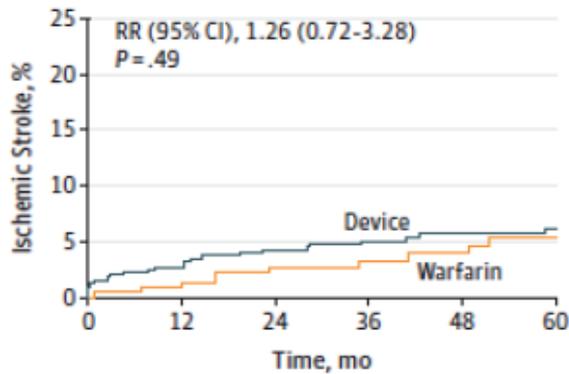
No. of patients	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Complications	463	376	364	357	353	341	332	320	310	277	190
Per-procédures	244	228	214	207	195	183	169	153	139	117	86
Warfarin	244	228	214	207	195	183	169	153	139	117	86

**Primary safety endpoint 3.6 % vs 3.1 %
non-inferiority to warfarin**

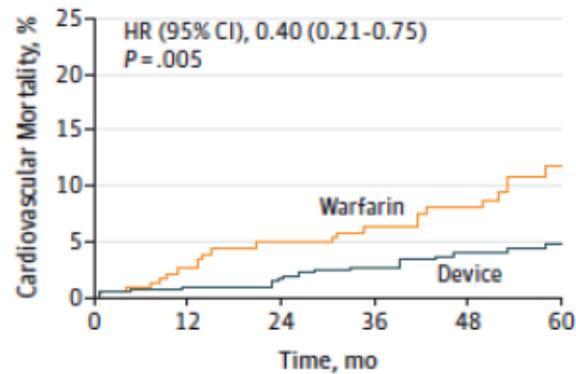
PROTECT AF à 4 ans de suivi

- ◆ Hémorragie cérébrale fatale :
 - Fermeture d'auricule : 0.4%
 - AWK : 3.3%

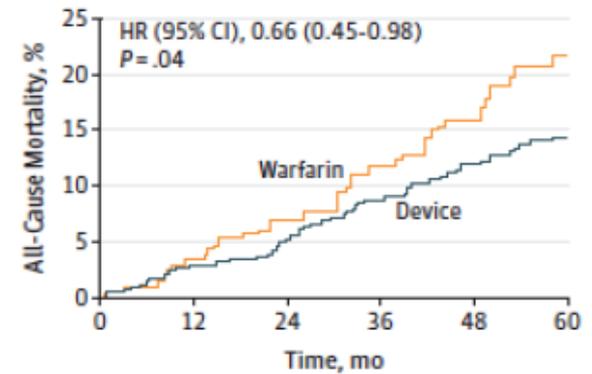
A Ischemic stroke



B Cardiovascular mortality



C All-cause mortality



No. of patients		0	12	24	36	48	60
Device	463	382	360	336	314	156	
Warfarin	244	220	200	172	144	64	

463	389	372	351	328	165
244	222	204	176	147	69

463	389	373	352	330	202
244	222	204	177	150	92

2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS

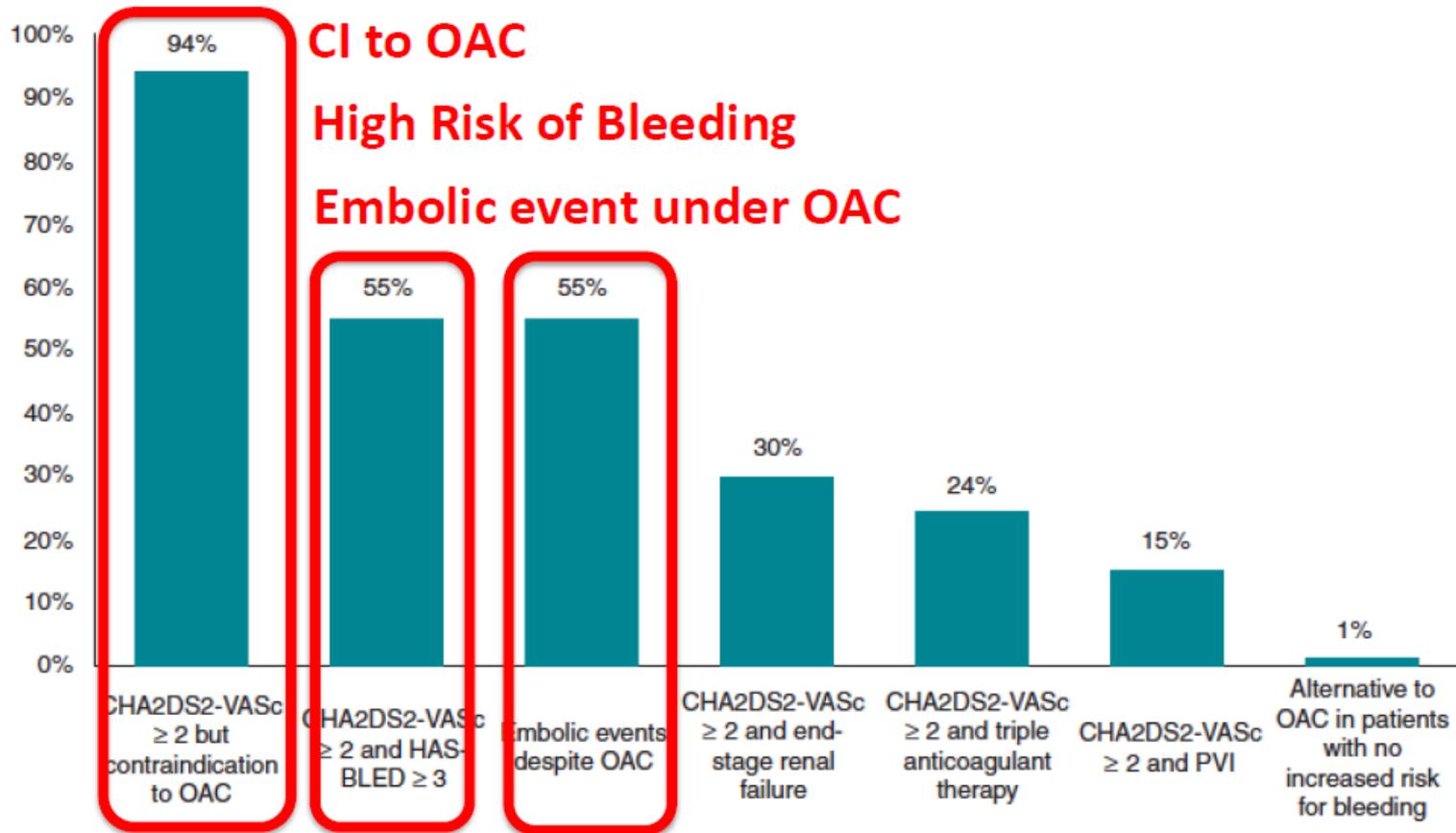
LAA occlusion may be considered for stroke prevention in patients with AF and contra-indications for long-term anticoagulant treatment (e.g. those with a previous life-threatening bleed without a reversible cause).

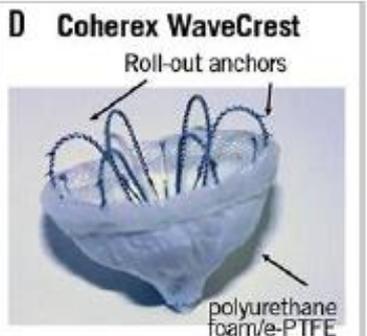
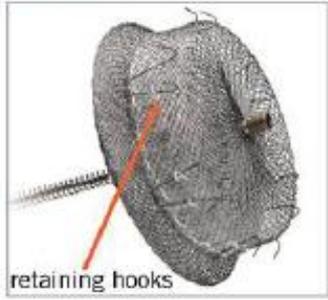
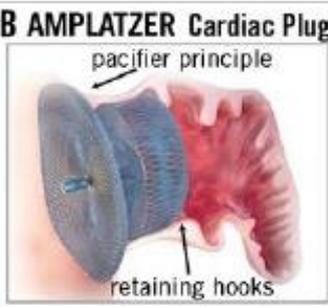
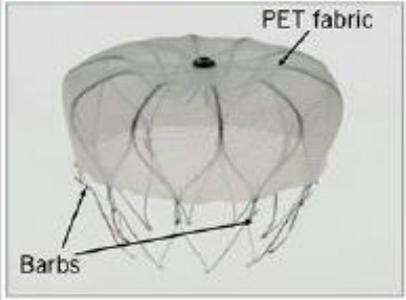
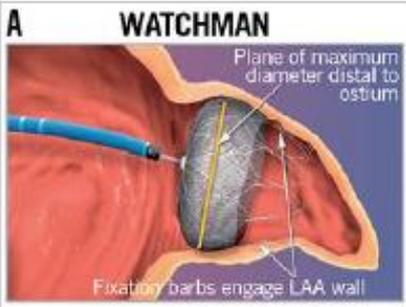
IIb

B

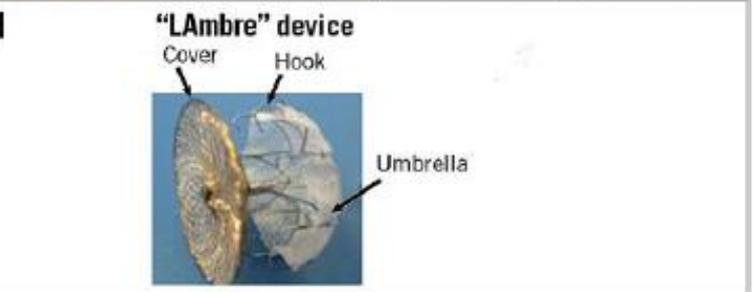
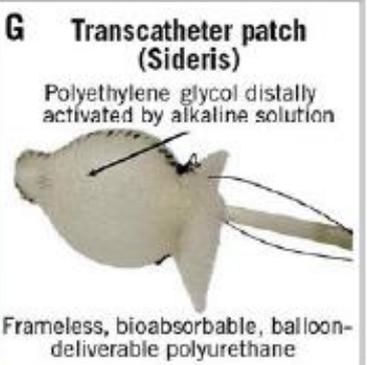
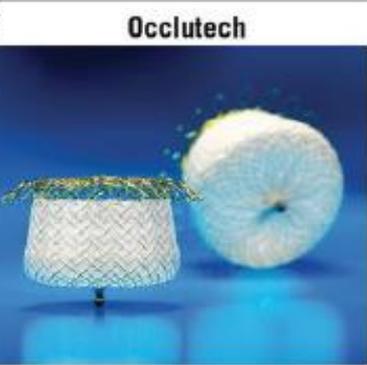
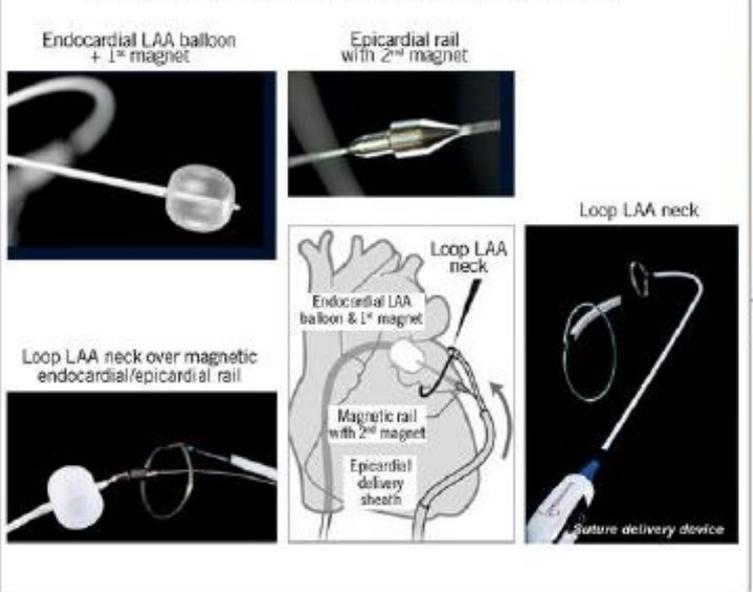
Fermeture d'auricule : dans quelle situations ?

33 European centres





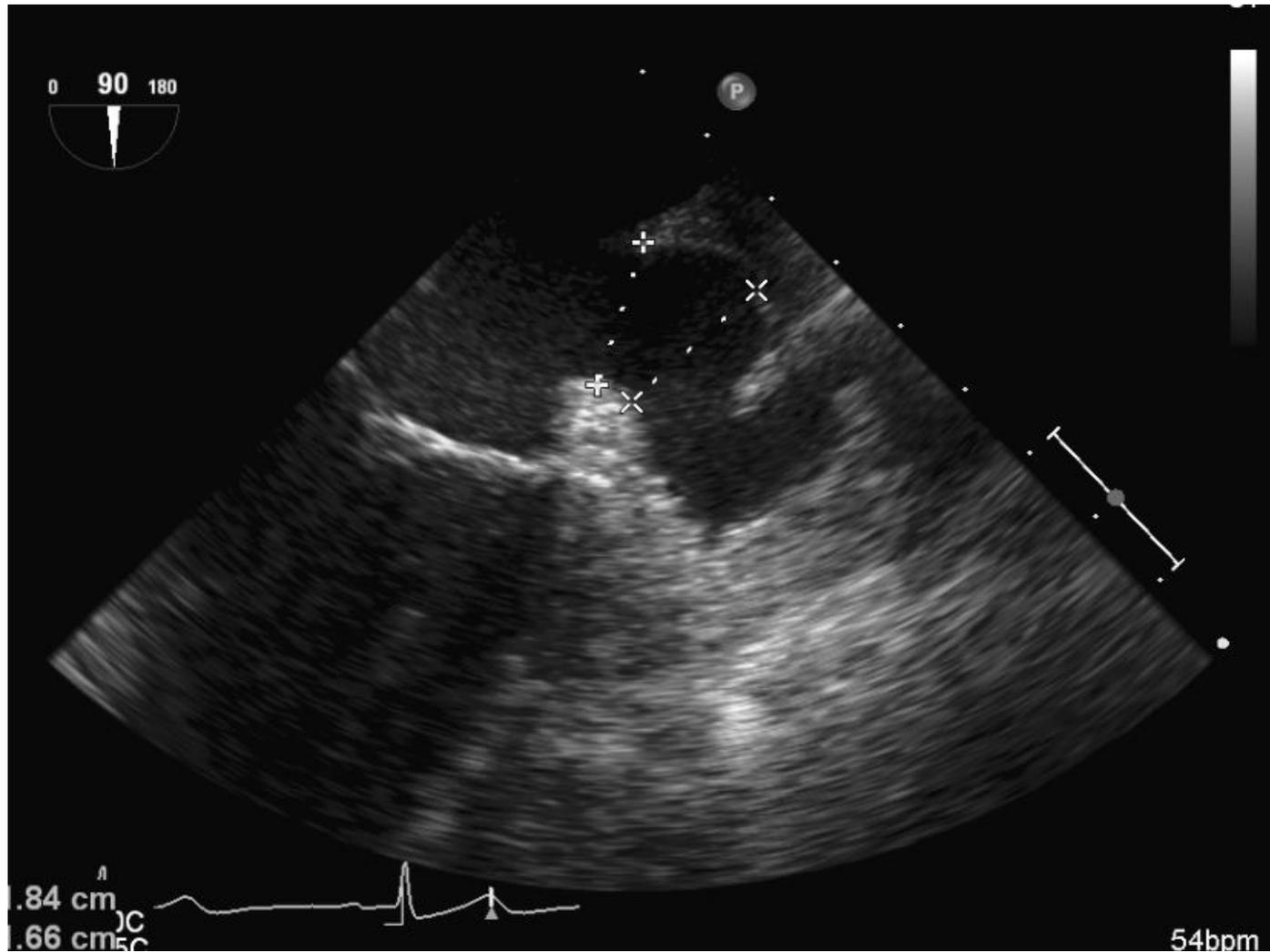
E LARIAT device (SentreHeart)
A combined endocardial and epicardial (transpericardial) approach



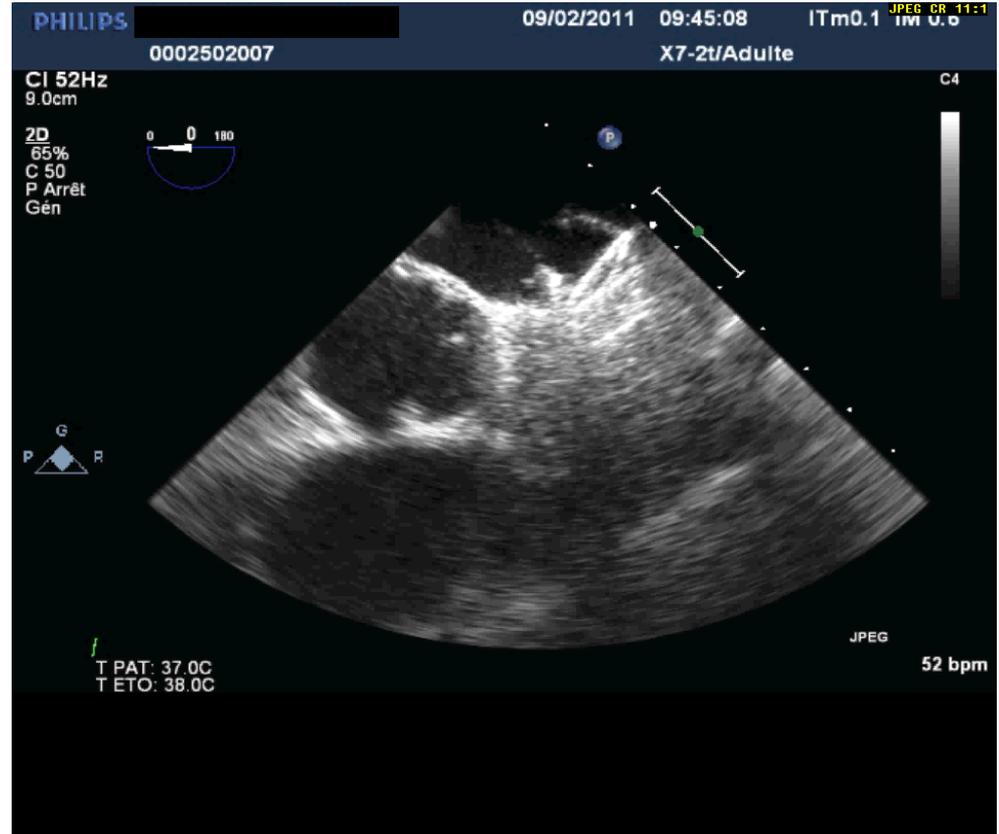
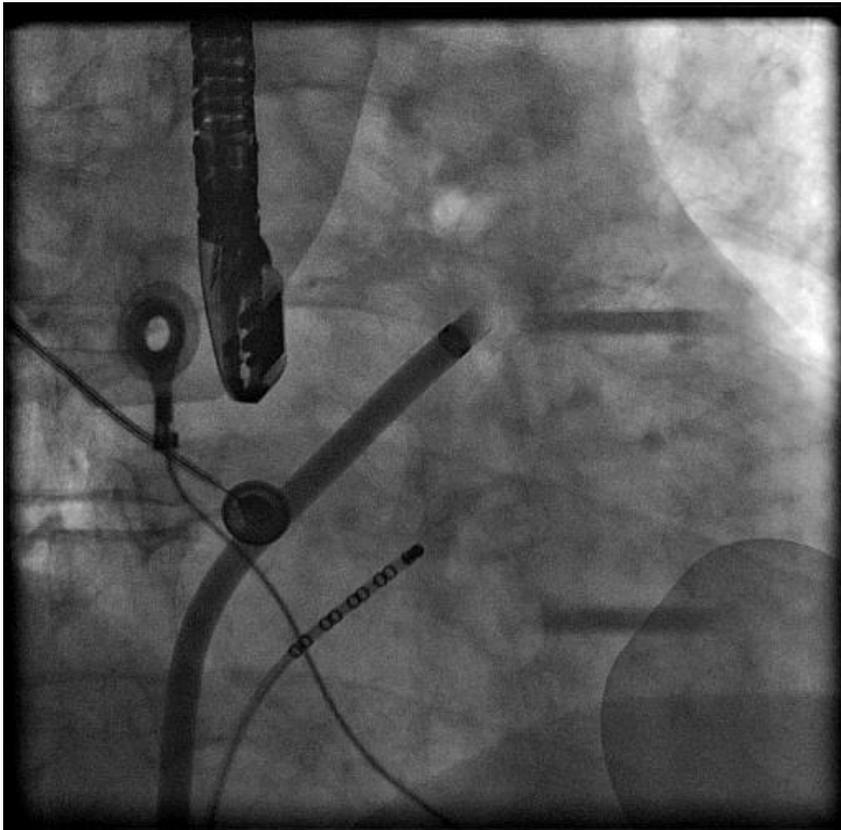
SYSTEME DE FERMETURE AMPLATZER



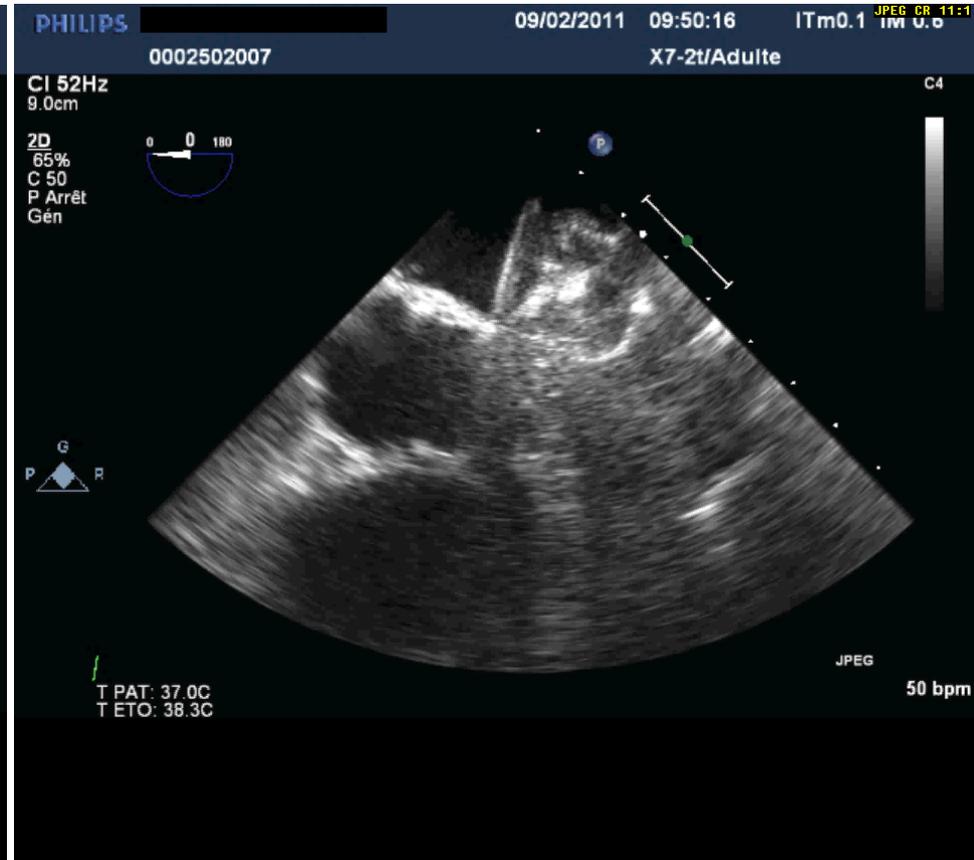
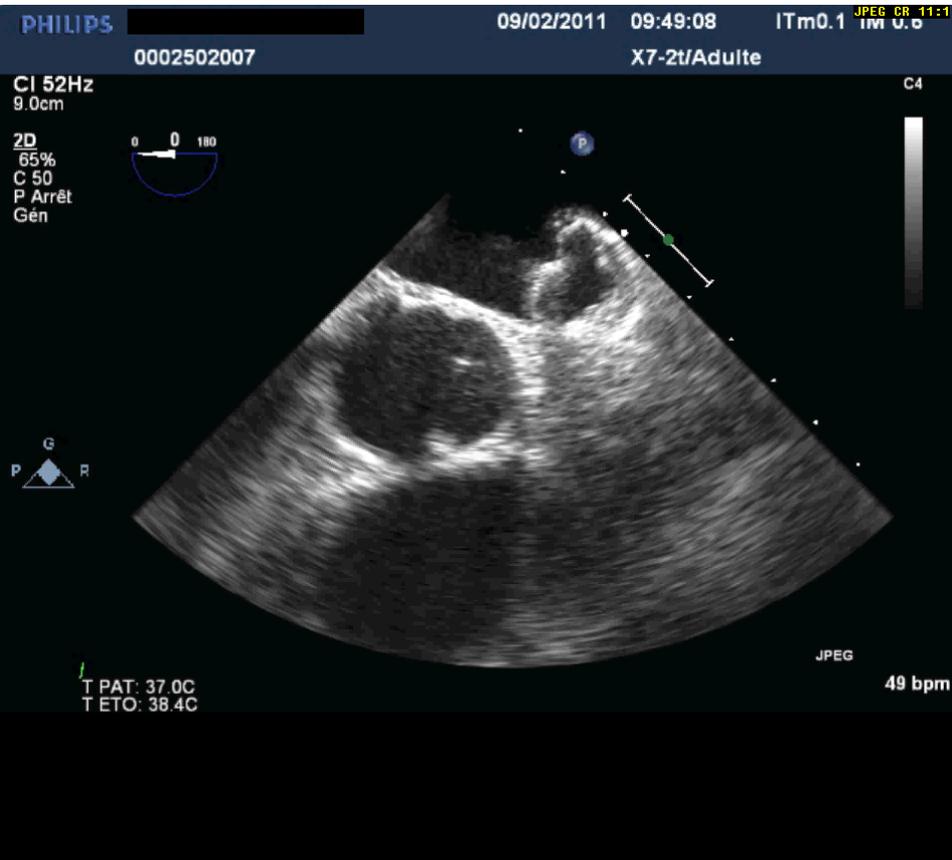
MESURE DU DIAMETRE DU COLLET



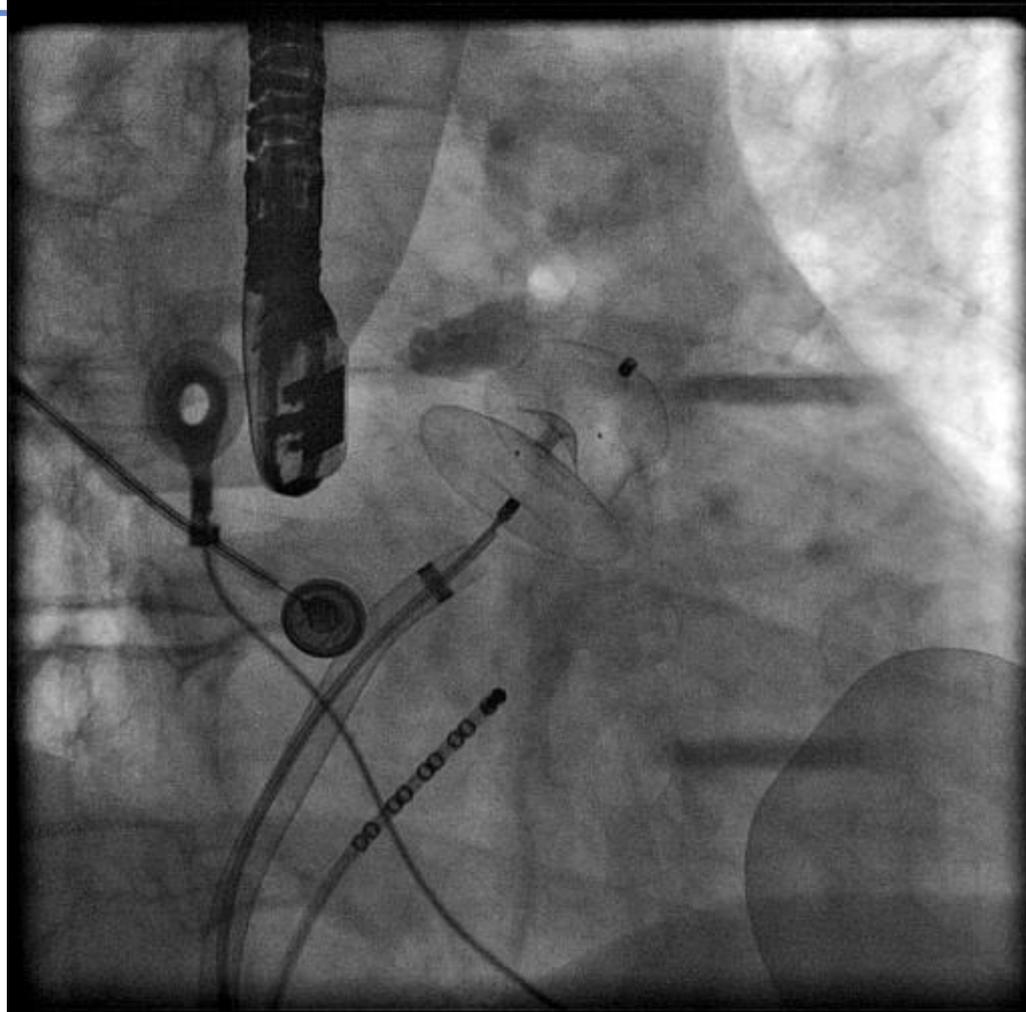
Contrôle et implatation



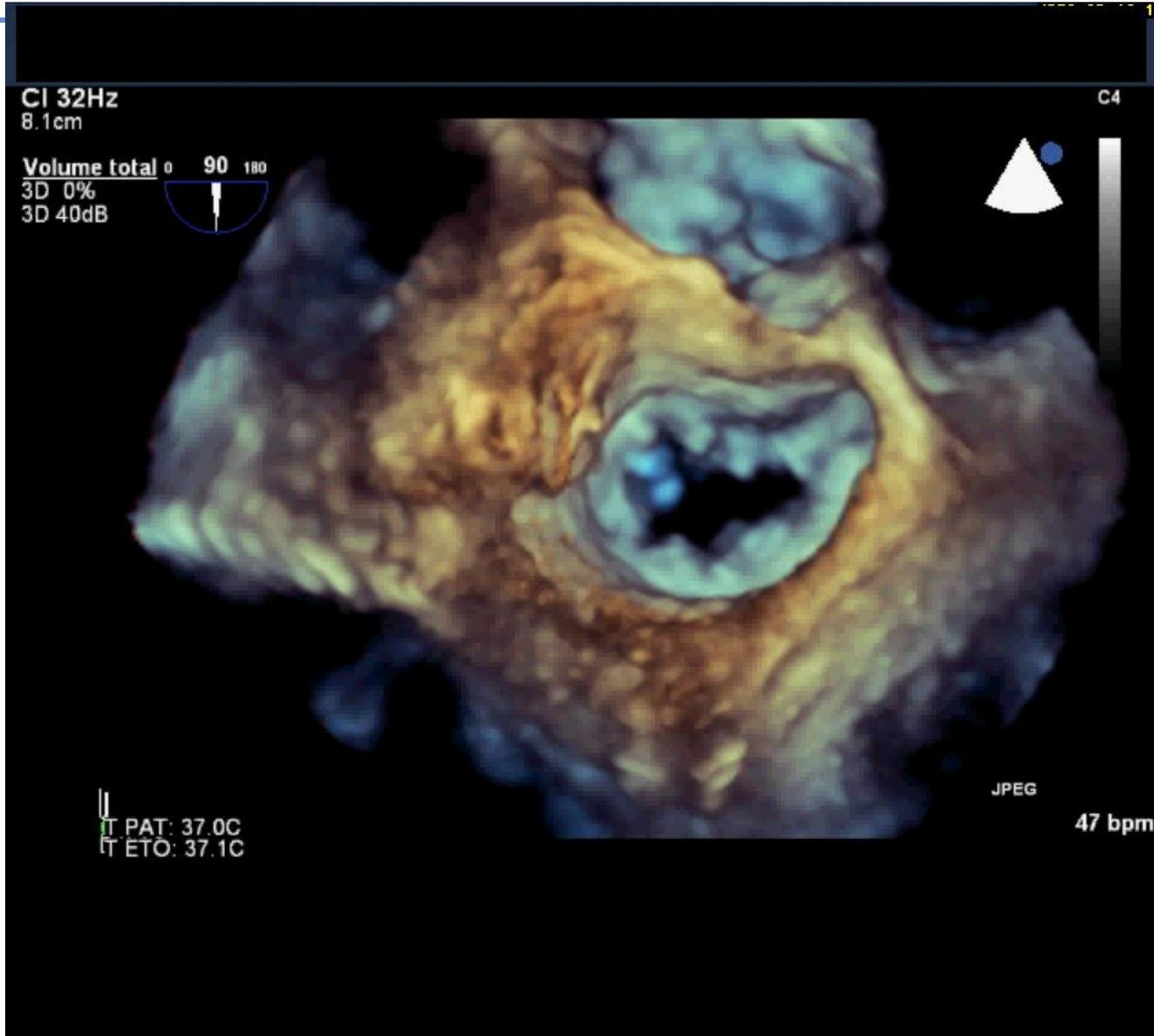
DEPLOIEMENT DE LA PROTHESE



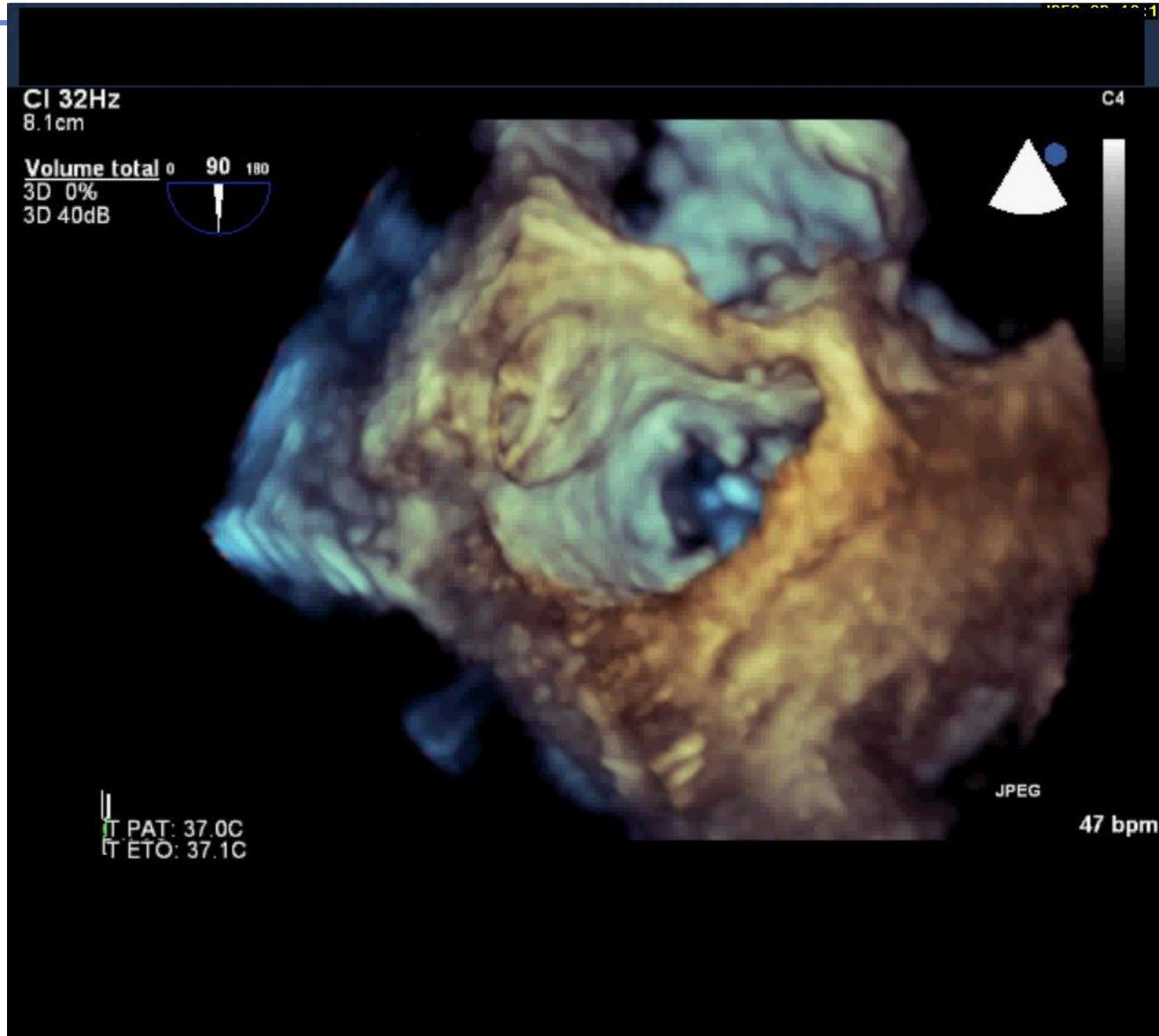
ANGIOGRAPHIE DE CONTROLE



ECHOCARDIOGRAPHIE 3D



ECHOCARDIOGRAPHIE 3D



MERCI DE VOTRE ATTENTION !