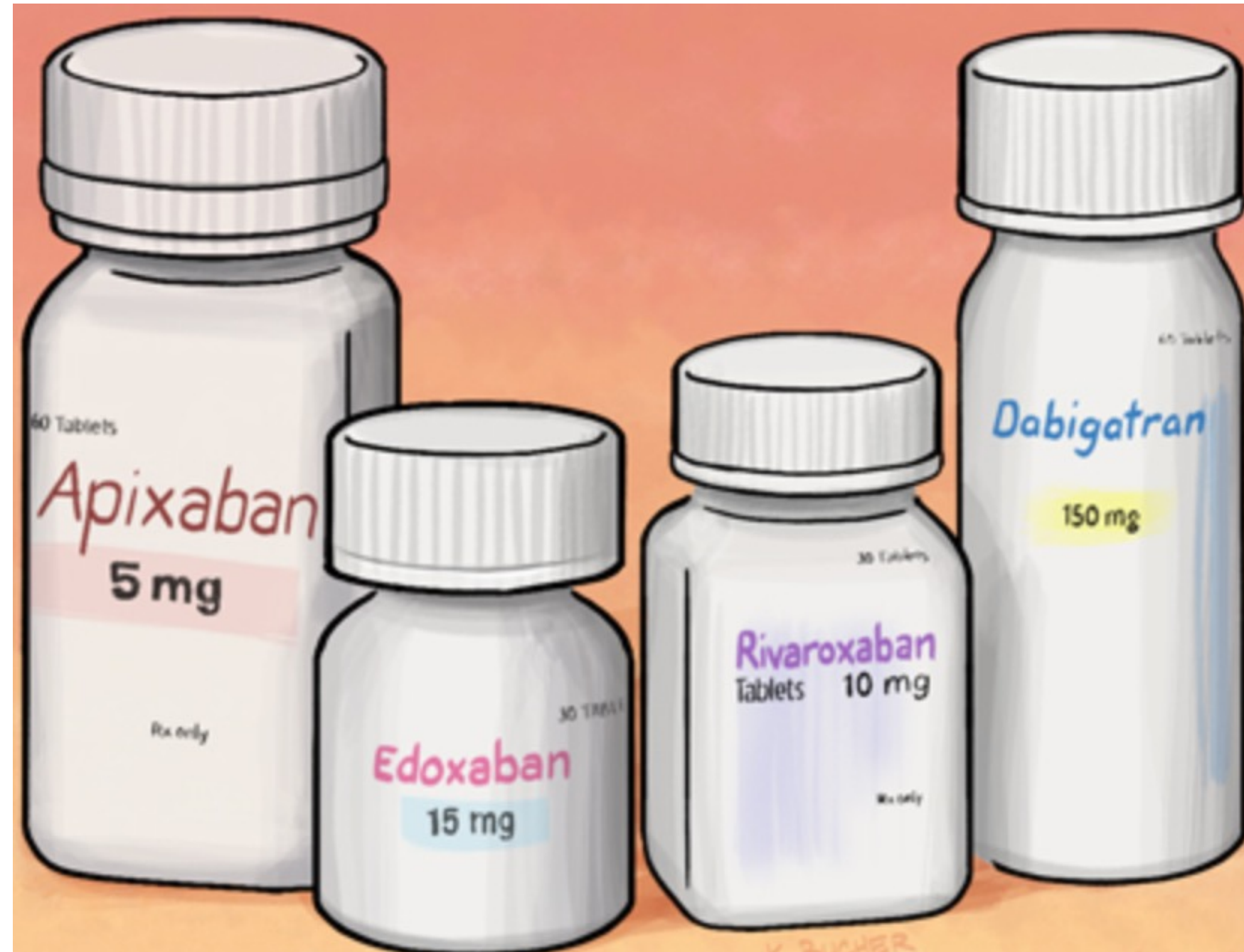


# Est-ce que l'IRC prend trop d'importance dans l'équation des AOD en 2021 ?



SSVQ

# Conflits d'intérêts

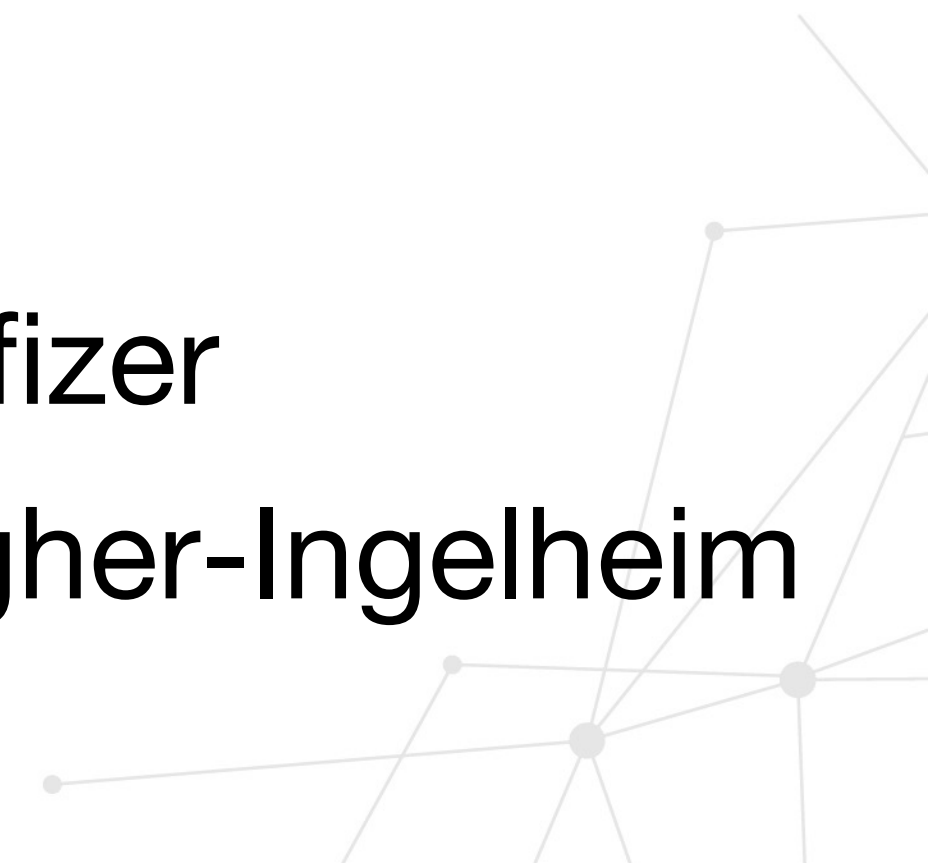
Philippe Gilbert

Présentateur/Comité consultatif: Bayer

Présentateur/Comité consultatif: Servier

Présentateur/Comité consultatif: BMS/Pfizer

Présentateur/Comité consultatif: Boeringher-Ingelheim



# Objectifs

- Connaître le dosage et le choix des AOD dans les différents stades d'IRC
- Reconnaître les possibles contre-indications à l'anticoagulation en lien avec IR terminale.

# Question ouverte

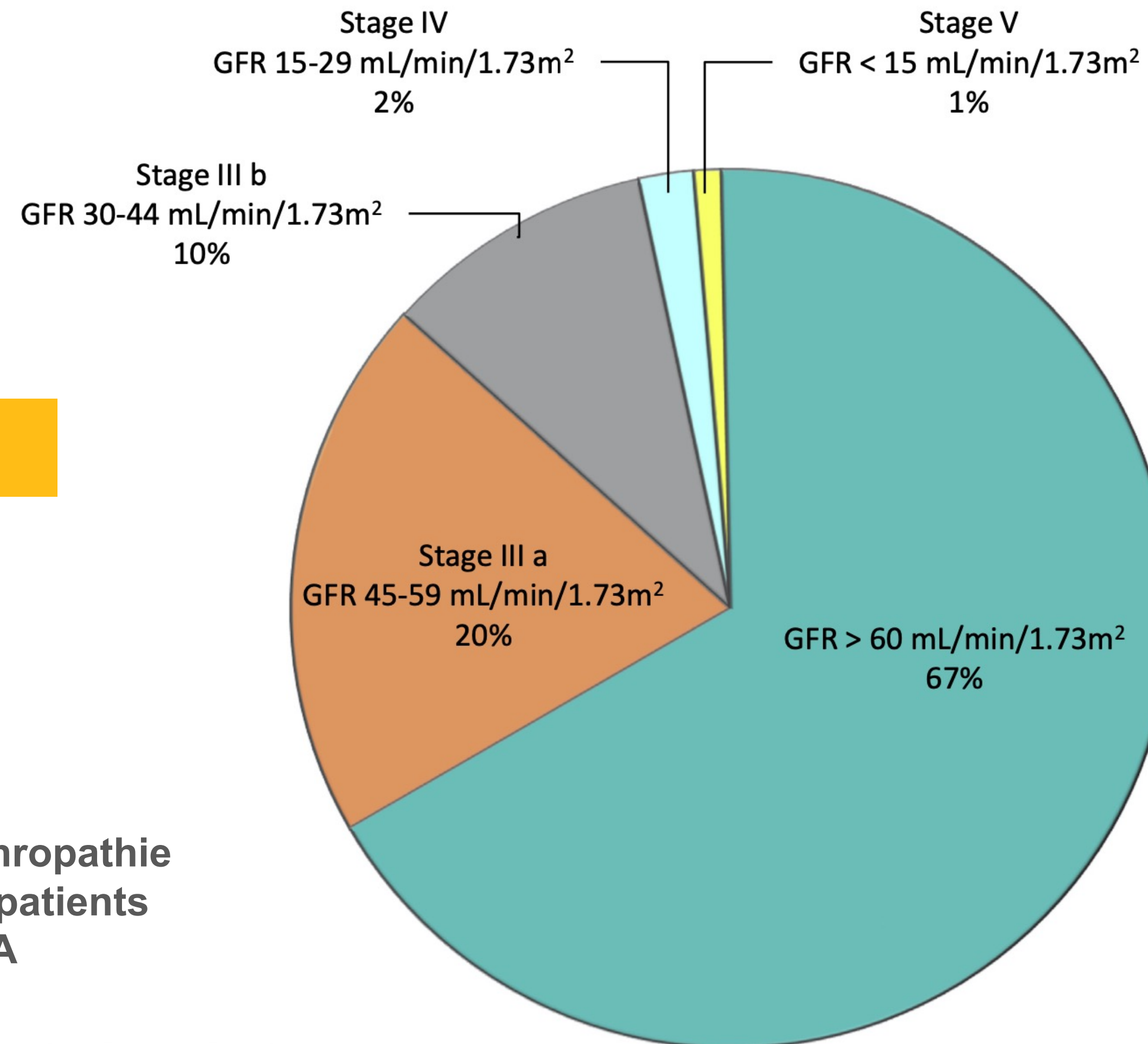
- Qu'est-ce qui vous préoccupe davantage dans la prescription d'un AOD?

Une insuffisance rénale modérée → 50 ml/min

Une insuffisance rénale sévère → 30 ml/min

# IRC et Fibrillation Auriculaire

La FA et la néphropathie chronique sont souvent concomitantes



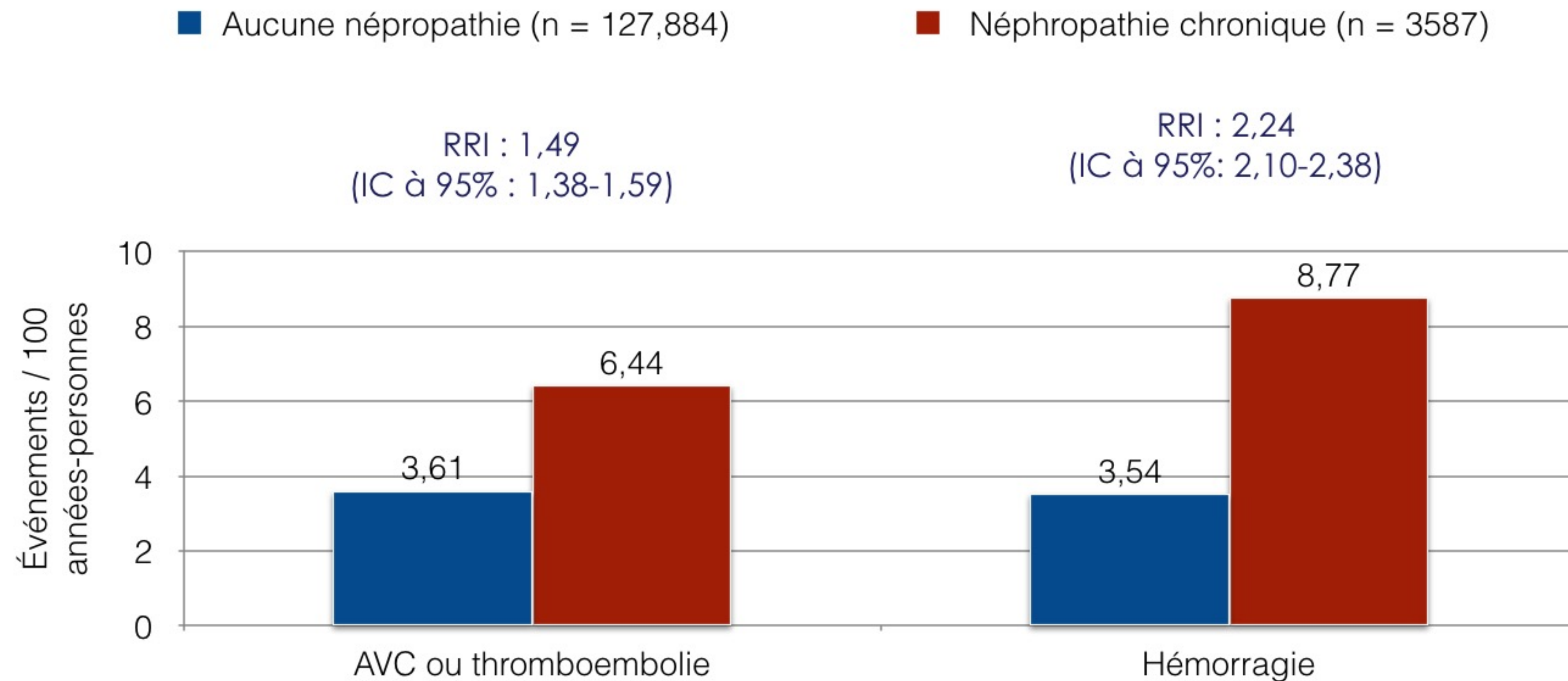
30% IRC modérée

3% IRC sévère à terminale

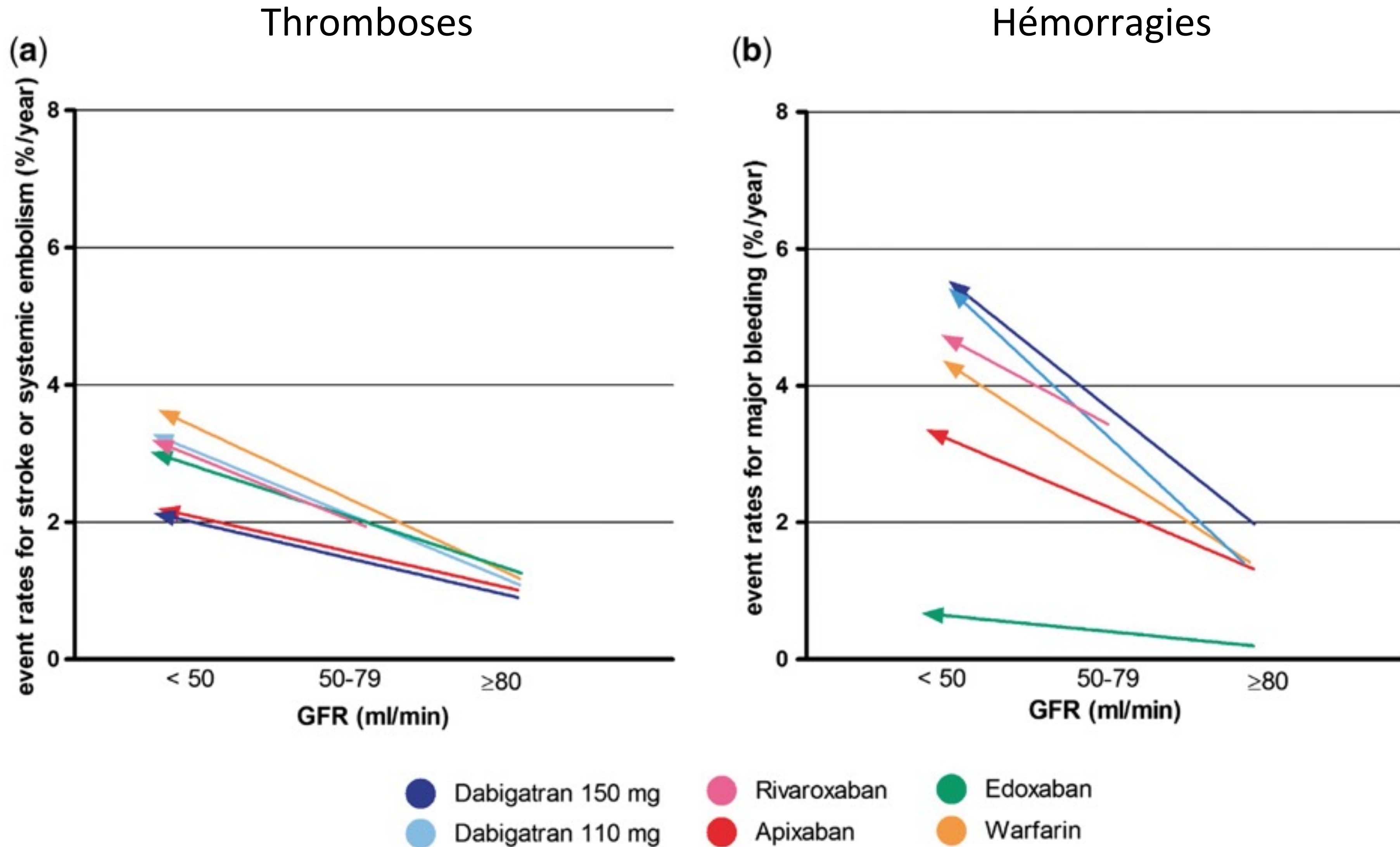
Fréquence de la néphropathie chronique chez les patients atteints de FA

# Néphropathie chronique et FA

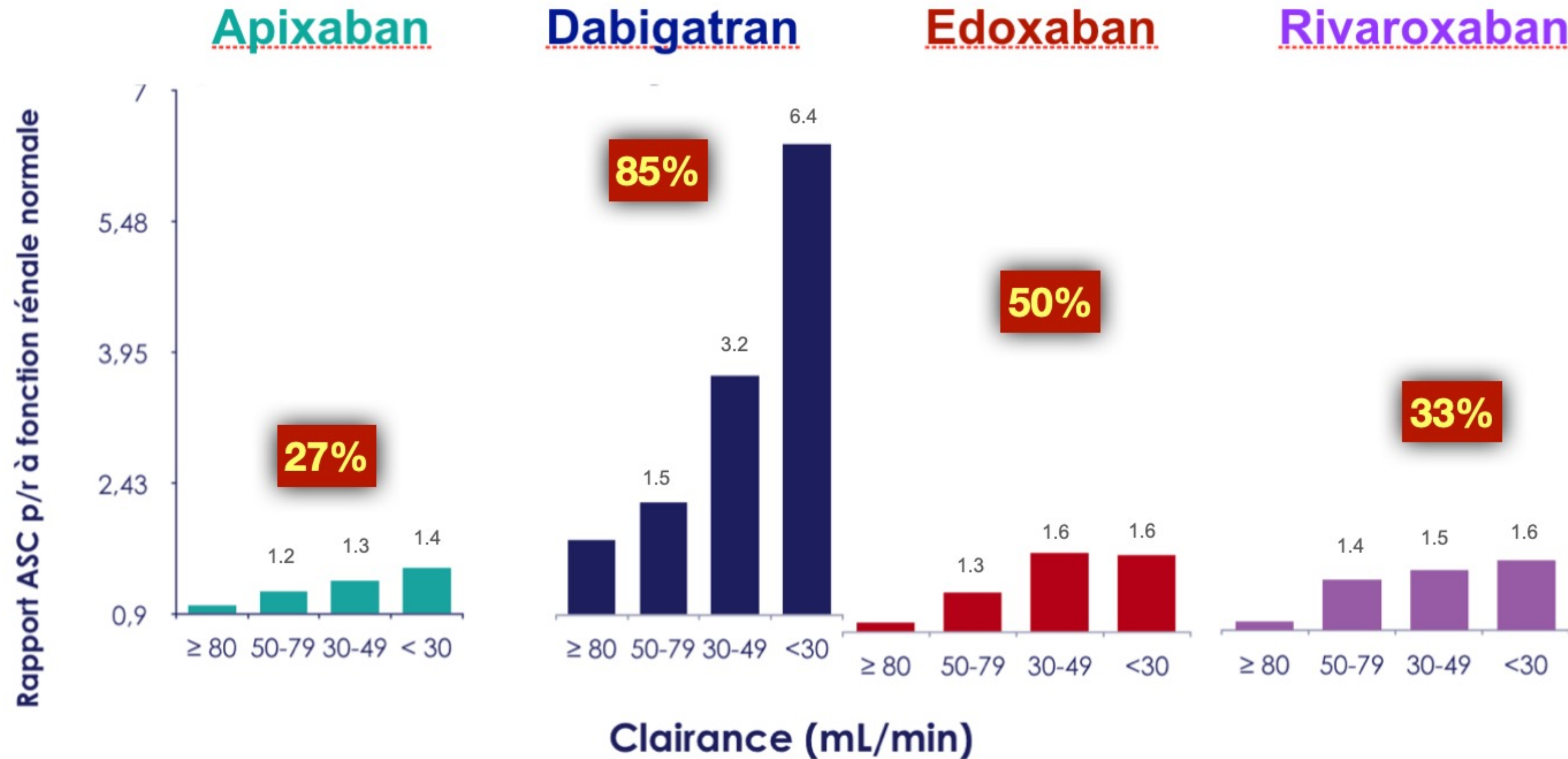
- Patients atteints de FA et d'insuffisance rénale:
  - Risque plus élevé d'hémorragies
  - Risque plus élevé d'AVC



# Taux annuel d'évènements selon le déclin FGR en IRC légère



# Exposition totale au médicament (ASC) en présence d'un déclin de la fonction rénale

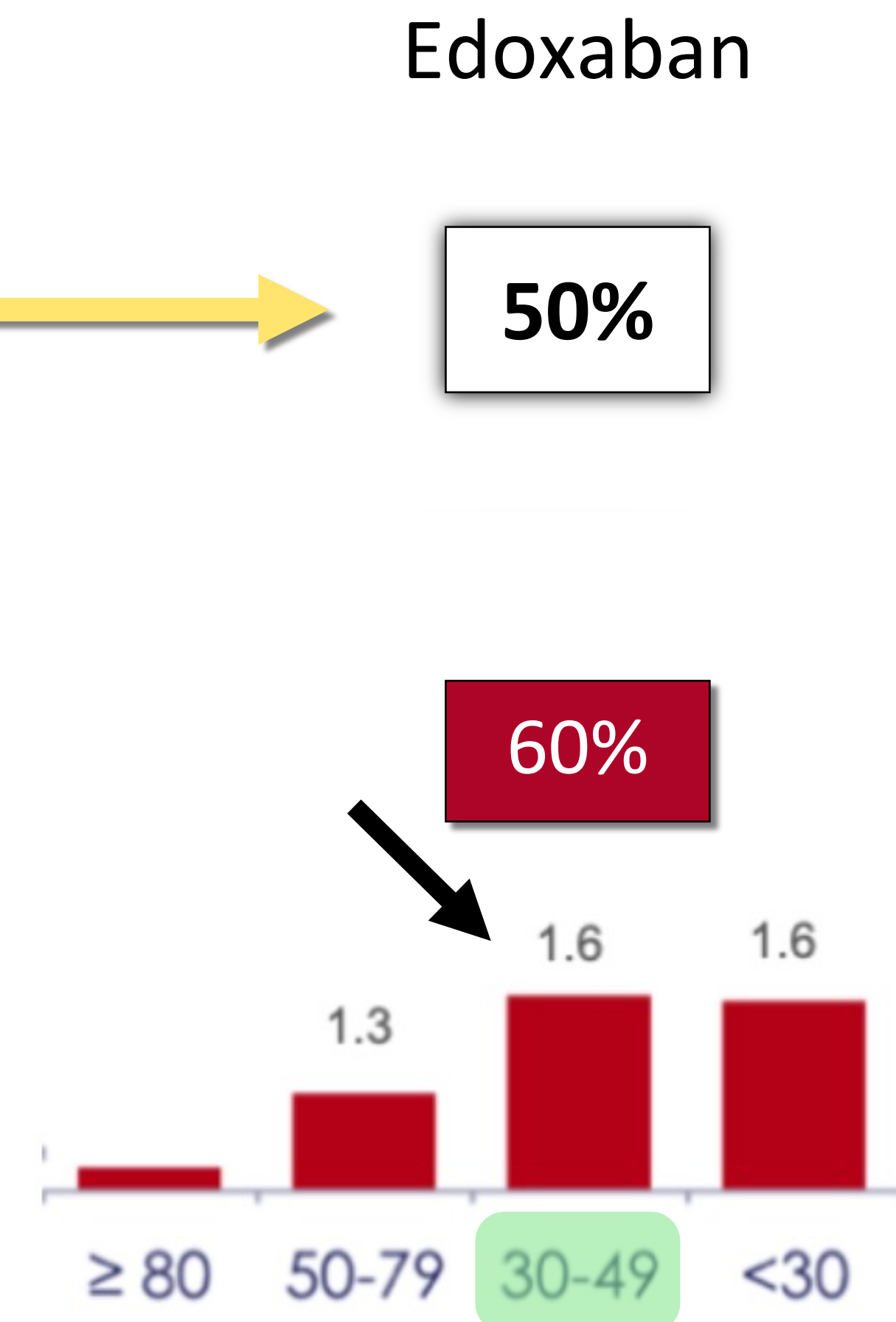
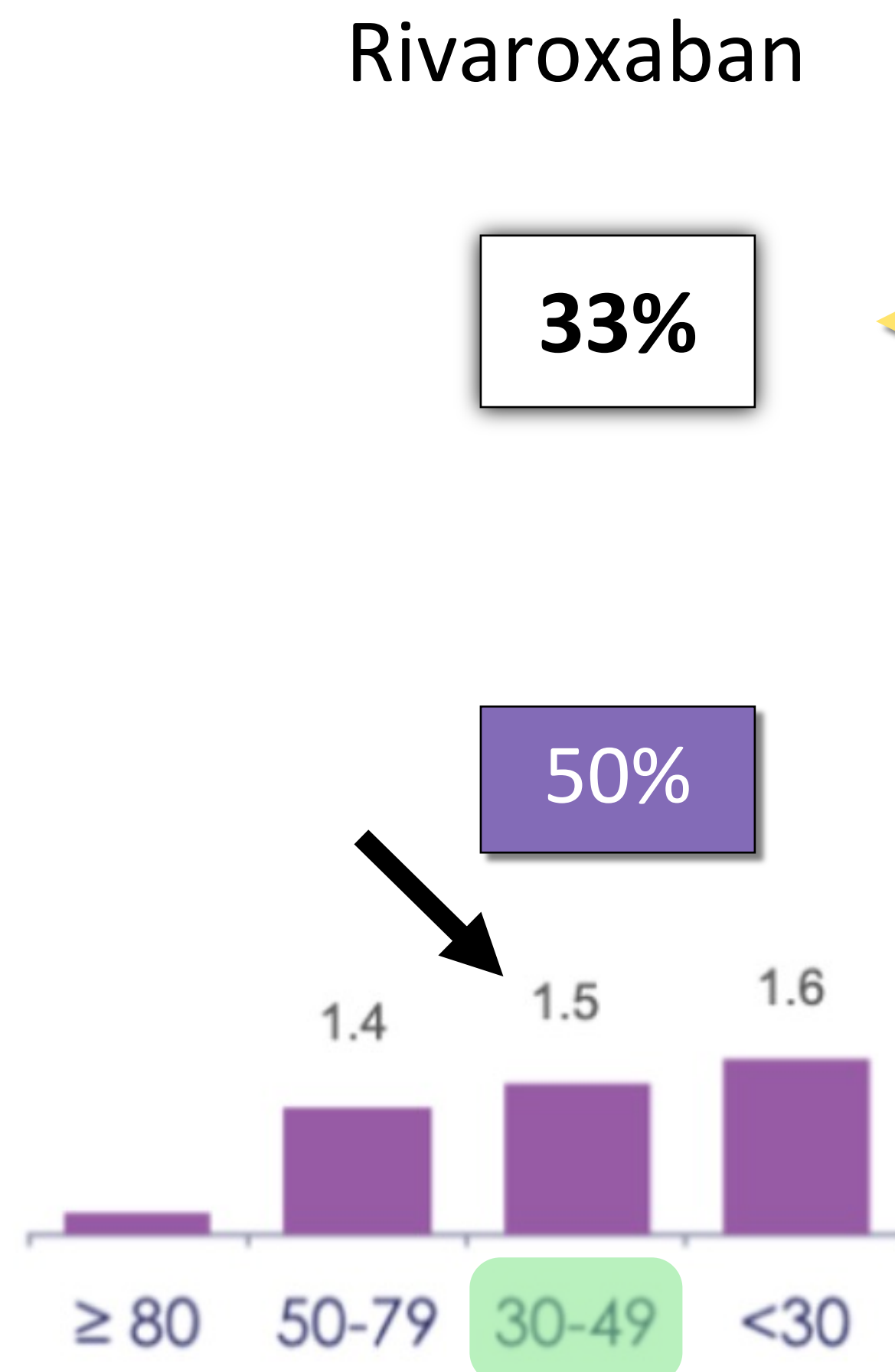


Fonction rénale normale :  $\geq 80$  mL/min; légère insuffisance rénale : 50 à 79 mL/min  
Insuffisance rénale modérée : 30 à 49 mL/min; insuffisance rénale grave :  $< 30$  mL/min



# Exposition totale au médicament (ASC) en présence d'une insuffisance rénale modérée

Rapport ASC p/r à fonction rénale normale



Clairance ml/min

# Cas fictif

- Femme de 78 ans
- CHADS : 4 → vasc 6
  - ACV récent
- HTA
- DB2
- IRC

- Créatinine : 89 mmol/L
  - CKD-EPI / MDRD
  - CG
- Poids : 65 kg
- Labo
  - Hb: 140
  - Plq: 350

- Médicaments
  - Perindopril 8mg
  - Indapamide 2.5mg
  - Diltiazem 300mg
  - MTF 500mg bid
  - ASA 80mg

À risque de chute

QUOI PRESCRIRE ?

# MDRDs - CKD-EPI - Cockcroft

🕒 26/09/2019 👤 Meulders Quentin 📁 Maladies

**DFG** Estimation du débit de filtration glomérulaire ⚠️

Age : 78 ans ⓘ

Créatinine : 89 (si décimales, utilisez des points au lieu de virgules)

-- Unité :  µmol/l  mg/l

-- IDMS :  non  mesure standardisée ⓘ

Sexe :  homme  femme

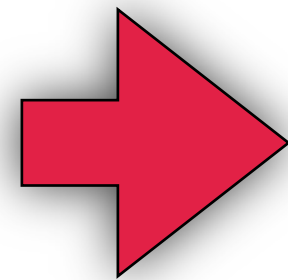
Ethnie :  non africain  africain-américain ⓘ

MDRDs :	54	ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	stade MRC	3	A	ⓘ
CKD-EPI :	54	ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	stade MRC	3	A	ⓘ

Standardisation IDMS indispensable pour l'équation du CKD-EPI

Calculer Réinitialiser

54



**Clairance** Calcul de clairance de la créatinine - Cockcroft-Gault ⓘ

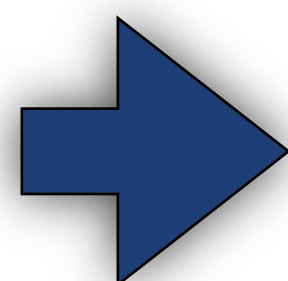
Activer : oui ▾

Poids : 65 kg (si décimales, utilisez des points au lieu de virgules)

Cockcroft : 47 ml/min stade MRC 3 ⓘ

Calculer Réinitialiser

47



# Recommandations posologiques des AOD en présence de FA et d'IRC

Société canadienne de cardiologie

	APIXABAN	RIVAROXABAN	DABIGATRAN	EDOxabAN
<b>Insuffisance rénale légère</b> (ClCr 50-79 mL/min)		Oui 20 mg 1 f.p.j avec nourriture	Oui 150 mg 2 f.p.j**	Oui 60 mg 1 f.p.j
<b>Insuffisance rénale modérée</b> (ClCr 30-49 mL/min)	Oui 5 mg 2 f.p.j Ajustement posologique seulement en présence d'au moins 2 critères <b>ABC</b> de réduction de la dose*	Oui 15 mg 1 f.p.j. avec nourriture	Oui 110 mg 2 f.p.j  > 80 ans > 75 ans et 1 FR	Oui 30 mg 1 f.p.j  (Poids < 60 kg)
<b>Insuffisance rénale sévère</b> (ClCr 25-29 mL/min)		Oui 15 mg 1 f.p.j. avec nourriture	Contre-indiqué	Non recommandé
(ClCr 15-24 mL/min)	Creat 133 Poids < 60 kg Âge > 80 ans Oui Aucune recommandation posologique ne peut être faite car les données cliniques sont très limitées	Comme les données cliniques sont limitées, doit être utilisé avec prudence.		
<b>ClCr &lt;15 mL/min ou patients sous dialyse</b>	Non recommandé	Non recommandé		

# Dosages

78 ans

65 kg

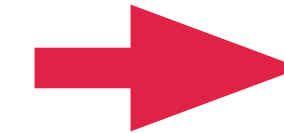
*APIXABAN*

*EDOxabAN*

*RIVAROXABAN*

*DABIGATRAN*

CKD-EPI / MDRD



54 ml/min

5 mg bid

60 mg die

20 mg die

150 mg bid\*

COCKCROFT- GAULT



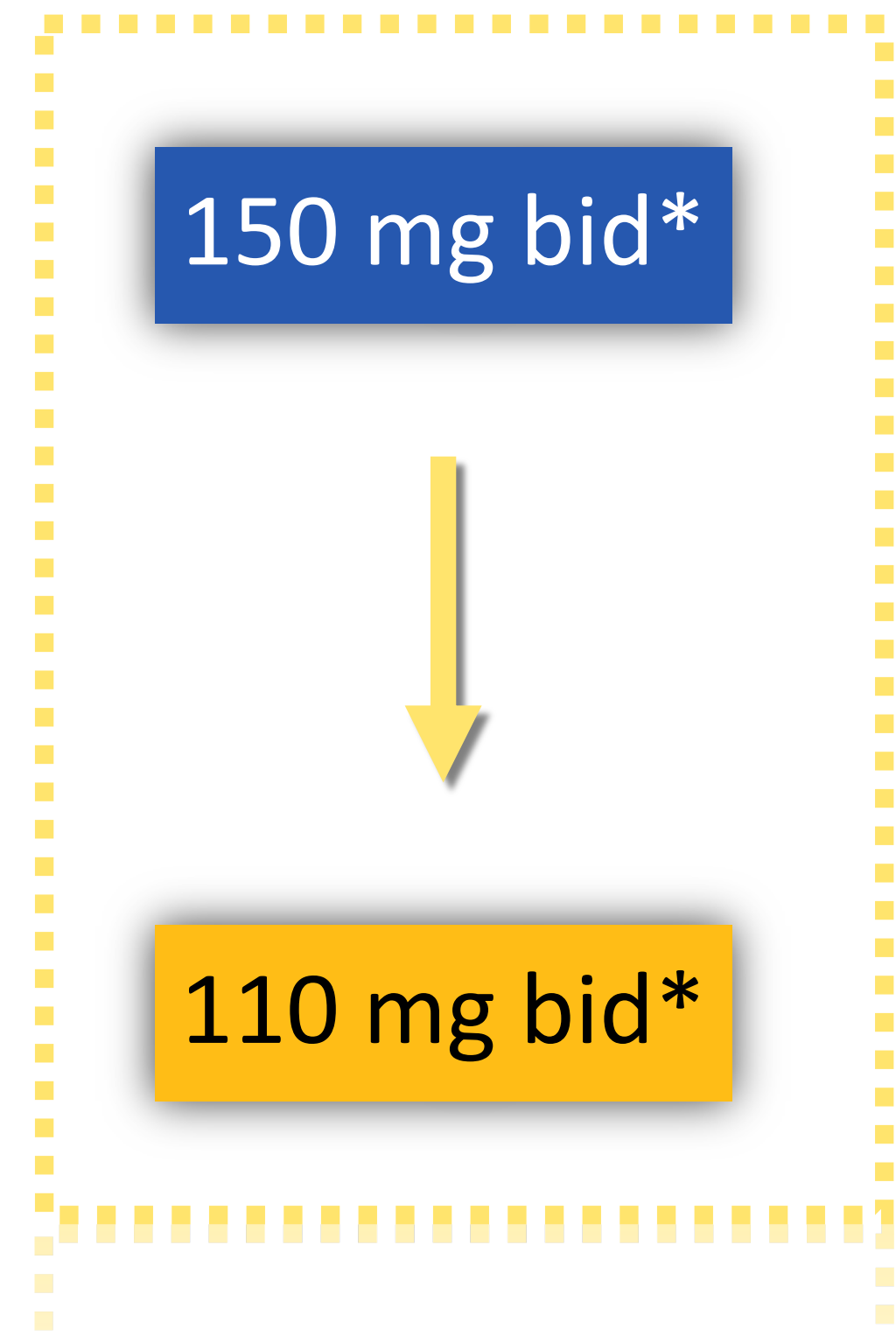
47 ml/min

5 mg bid

30 mg die

15 mg die

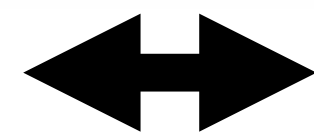
110 mg bid\*



# Abondance d'options

*APIXABAN*

5 mg bid



5 mg bid

*EDOxabAN*

60 mg die



30 mg die

*RIVAROXABAN*

20 mg die



15 mg die

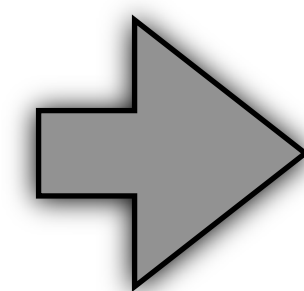
*DABIGATRAN*

150 mg bid



110 mg bid

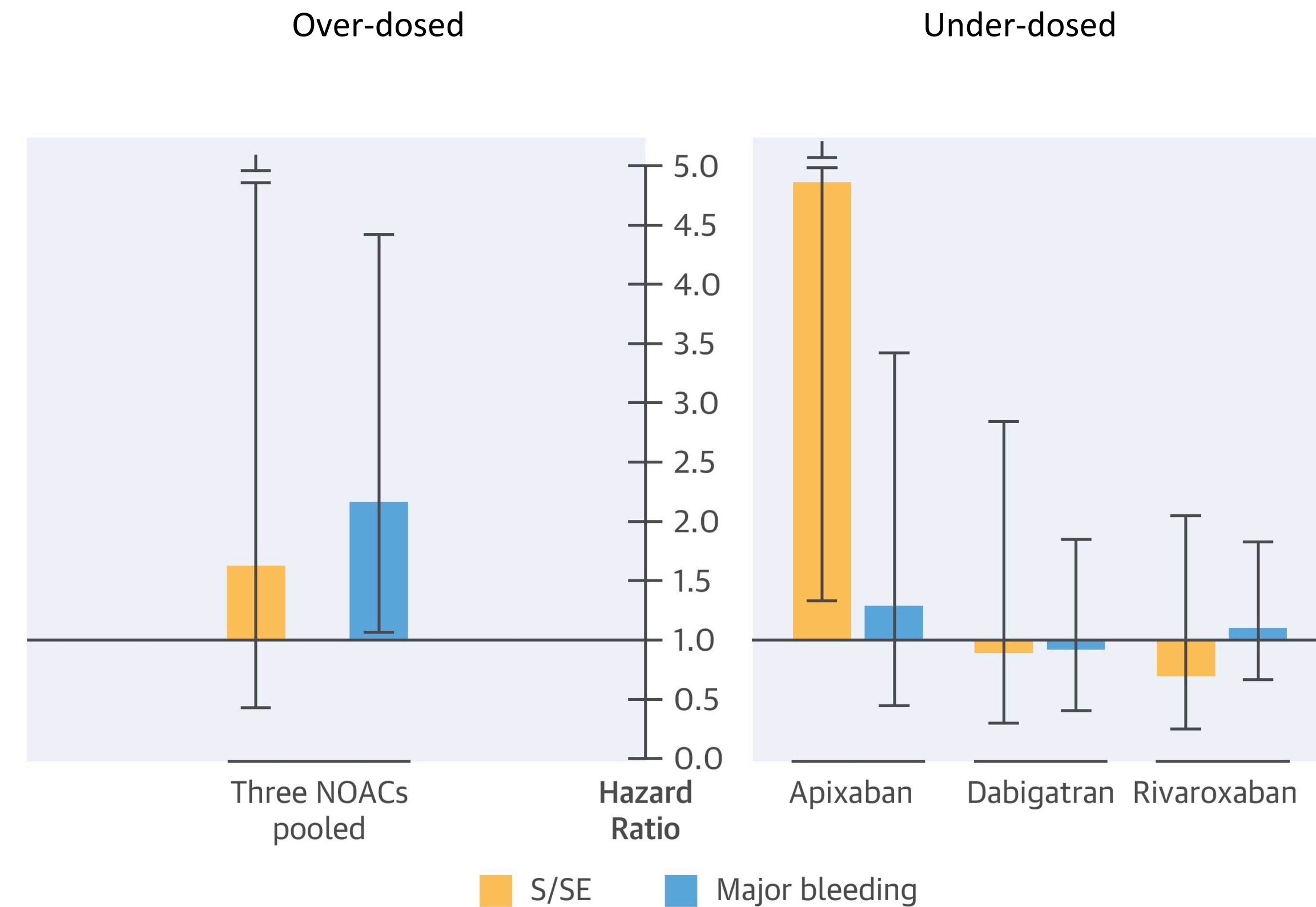
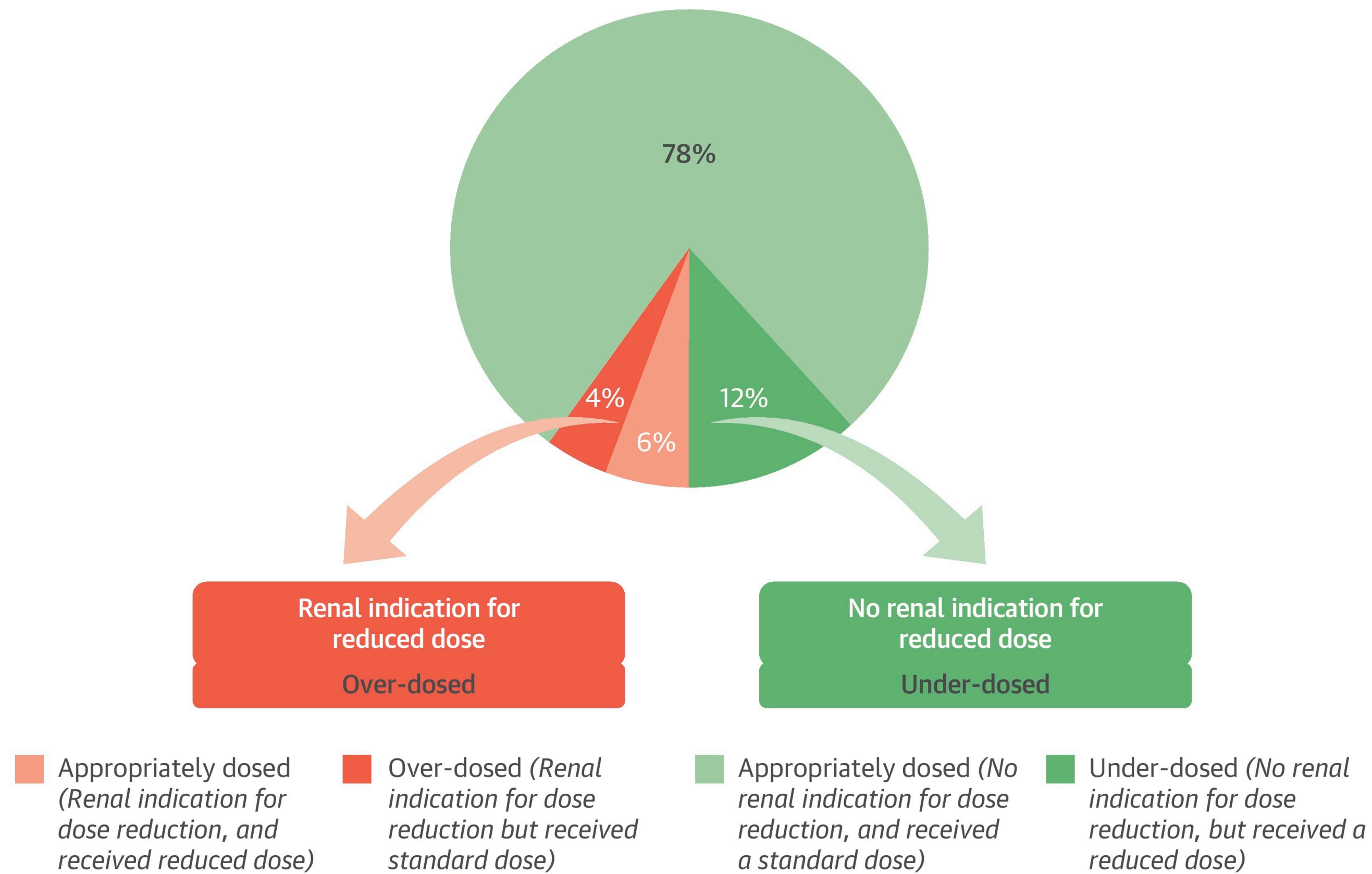
- Multiples choix de prescriptions qui tiennent compte ici de la *fonction rénale*



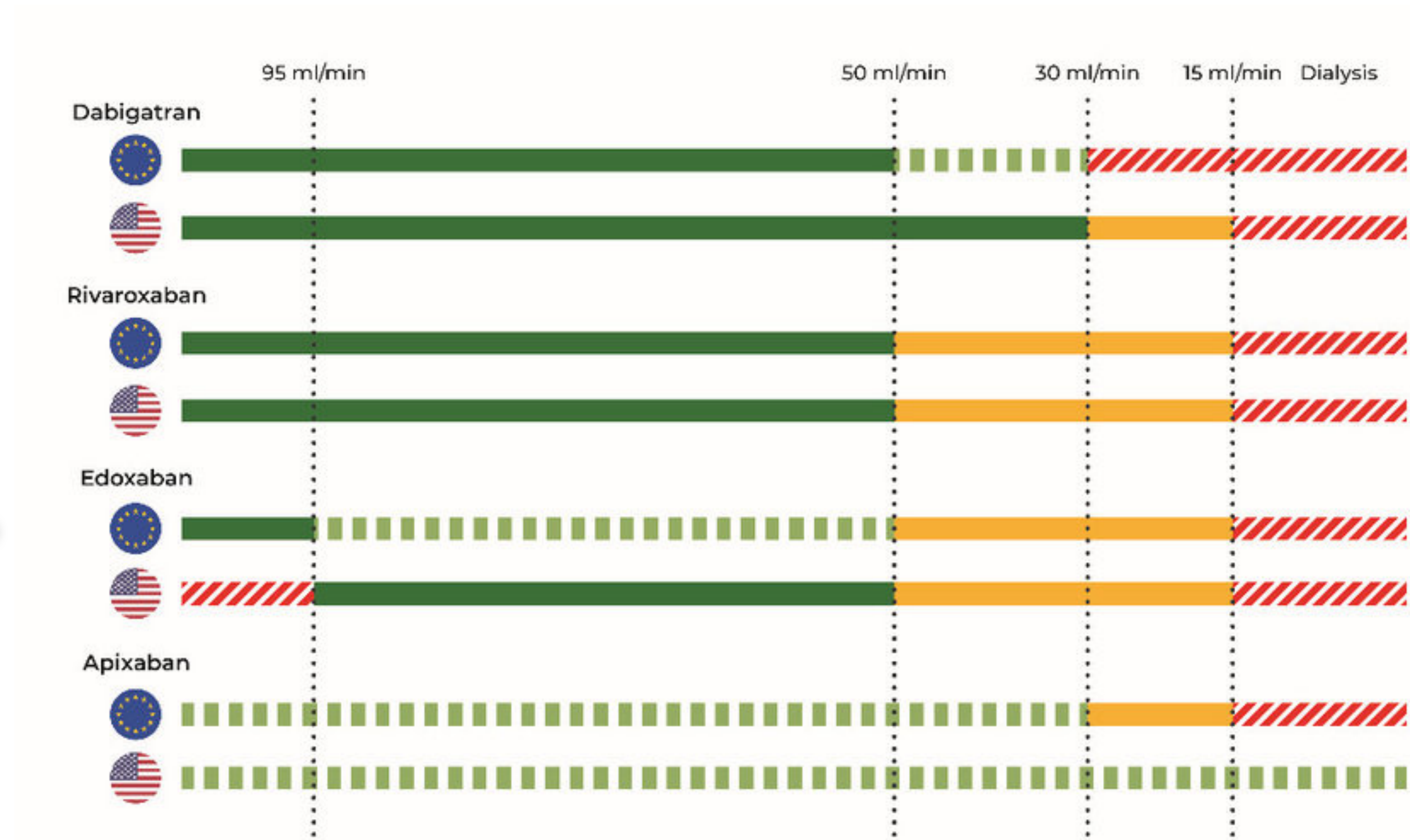
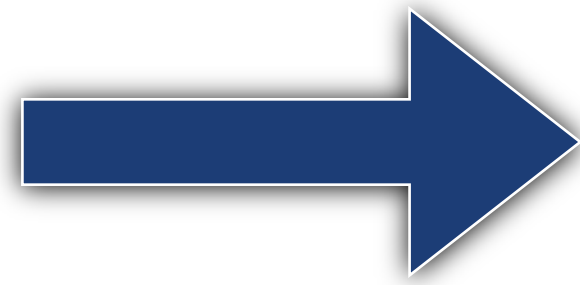
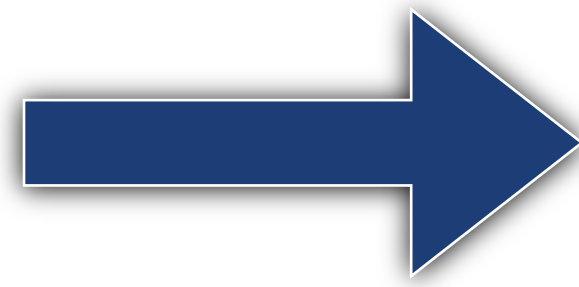
méthode de calcul...

**Risque / Bénéfice**

# Prévalence des évènements selon le dosage inapproprié



# Différents dosages selon pays



<p><b>Standard dose</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dabigatran 150 mg BID</li> <li>- rivaroxaban 20 mg OD</li> <li>- edoxaban 60 mg OD</li> <li>- apixaban 5 mg BID</li> </ul>	<p><b>Reduced dose</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dabigatran 110 mg BID (EU) or 75 mg BID (US)</li> <li>- rivaroxaban 15 mg OD</li> <li>- edoxaban 30 mg OD</li> <li>- apixaban 2.5 mg BID</li> </ul>	<p><b>Standard or reduced dose</b></p> <p>Dose reduction criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dabigatran: high bleeding risk</li> <li>- edoxaban: weight ≤ 60 kg or concomitant potent P-Gp inhibitor</li> <li>- apixaban: at least 2 criteria among age ≥ 80 years, weight ≤ 60 kg, creatinine ≥ 1.5 mg/dl</li> </ul>	<p><b>Contraindicated</b></p>
---	---	--	-------------------------------



# Fonction rénale prend plus d'importance aux USA

**Table 2.** DOACs elimination pharmacokinetic and dose adjustments in atrial fibrillation.

	Apixaban	Dabigatran *	Edoxaban *	Rivaroxaban
Renal excretion	27%	80%	50%	35%
<b>FDA dose recommendation</b>				
Full dose	5 mg BD	150 mg BD	60 mg OD	20 mg OD
Dose reduction	2.5 mg BD if; 2 of 3 below situations: age ≥ 80 years weight ≤ 60 kg SCr ≥ 133 μmol/L (1.5 mg/dL)	75 mg BD if; CrCL 15–30 mL/min	30 mg OD if; CrCL 15–50 mL/min	15 mg OD if; CrCL 15–50 mL/min
Contraindication		CrCL <15 mL/min	CrCL <15 mL/min CrCL >95 mL/min	CrCL <15 mL/min
<b>EMA dose recommendation</b>				
Full dose	5 mg BD	150 mg BD	60 mg OD	20 mg QD
Dose reduction	2.5 mg BD if; 2 of 3 below situations: age ≥ 80 years weight ≤ 60 kg SCr ≥ 133 μmol/L (1.5 mg/dL) Or CrCL 15–29 mL/min	110 mg BD if; age ≥ 75, and CrCL 30–50 mL/min	30 mg OD if; CrCL 15–50 mL/min Or weight ≤ 60 kg	15 mg OD if; CrCL 15–49 mL/min
Contraindication	CrCL <15 mL/min	CrCL <30 mL/min	CrCL <15 mL/min	CrCL <15 mL/min

Différents des études de phase III\*

# Comparison of Estimated Glomerular Filtration Rate Equations for Dosing New Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation



Sergio Manzano-Fernández,<sup>a</sup> José M. Andreu-Cayuelas,<sup>a</sup> Francisco Marín,<sup>a</sup> Esteban Orenes-Piñero,<sup>a</sup> Pilar Gallego,<sup>b</sup> Mariano Valdés,<sup>a</sup> Vicente Vicente,<sup>c</sup> Gregory Y.H. Lip,<sup>d,\*</sup> and Vanessa Roldán<sup>c</sup>

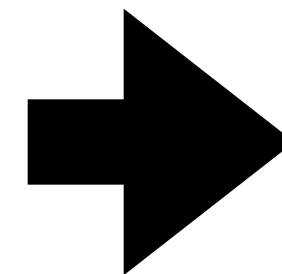
<sup>a</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria, Murcia, Spain

<sup>b</sup> Servicio de Hematología, Hospital Rafael Méndez, Lorca, Murcia, Spain

<sup>c</sup> Unidad de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Universidad de Murcia, Murcia, Spain

<sup>d</sup> Haemostasis, Thrombosis and Vascular Biology Unit, University of Birmingham Centre for Cardiovascular Sciences, City Hospital, Birmingham, United Kingdom

- 910 patients FA non valvulaire
- Concordance de posologie selon méthodes de calcul de la fonction rénale



**Table 1**

New Oral Anticoagulants in Renal Dysfunction: Approved European Labels and Dosing in Chronic Kidney Disease

Drug	Creatinine clearance, mL/min	Dosing recommendation
Dabigatran	≥ 50	150 mg twice daily
	30-49	110-150 mg twice daily*
	< 30	Not recommended
Rivaroxaban	≥ 50	20 mg once daily
	15-49	15 mg once daily
	< 15	Not recommended
Apixaban	≥ 30	5 mg twice daily
	15-29	2.5 mg twice daily
	< 15	Not recommended

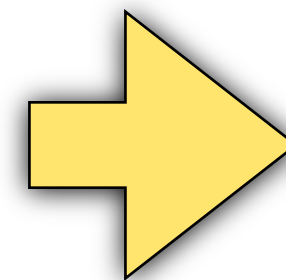
**Table 3**

Concordance Among Drug Dosing Recommendations Using the Cockcroft-Gault Equation vs Estimated Glomerular Filtration Rate Obtained by Using the Modification of Diet in Renal Disease Equation and the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

	Discordance	MDRD		Discordance	CKD-EPI	
		Discordance rate			Discordance rate	
		< CG equation	> CG equation		< CG equation	> CG equation
<i>Overall Study Population (N = 910)</i>						
Dabigatran	104 (11.4)	13 (12.5)	91 (87.5)	91 (10)	24 (32.7)	67 (67.3)
Rivaroxaban	91 (10.0)	11 (12.0)	80 (88.0)	77 (8.5)	15 (19.5)	62 (80.5)
Apixaban	13 (1.4)	2 (15.4)	11 (84.6)	14 (1.5)	9 (64.3)	5 (35.7)
<i>Patients with CG equation &lt; 60 mL/min (n = 339)</i>						
Dabigatran	103 (30.4)	12 (11.7)	91 (88.3)	90 (26.5)	23 (25.6)	67 (74.4)
Rivaroxaban	90 (26.5)	10 (11.1)	80 (88.9)	76 (22.4)	14 (18.4)	62 (81.6)
Apixaban	13 (3.8)	2 (15.4)	11 (84.6)	14 (4.1)	9 (64.3)	5 (35.7)
<i>Patients ≥ 75 years (n = 476)</i>						
Dabigatran	87 (18.3)	3 (3.4)	84 (96.6)	72 (15.1)	10 (13.9)	62 (86.1)
Rivaroxaban	77 (16.2)	2 (2.6)	75 (97.4)	63 (13.2)	5 (7.9)	58 (92.1)
Apixaban	10 (2.1)	1 (10.0)	9 (90.0)	9 (1.9)	5 (55.6)	4 (44.4)

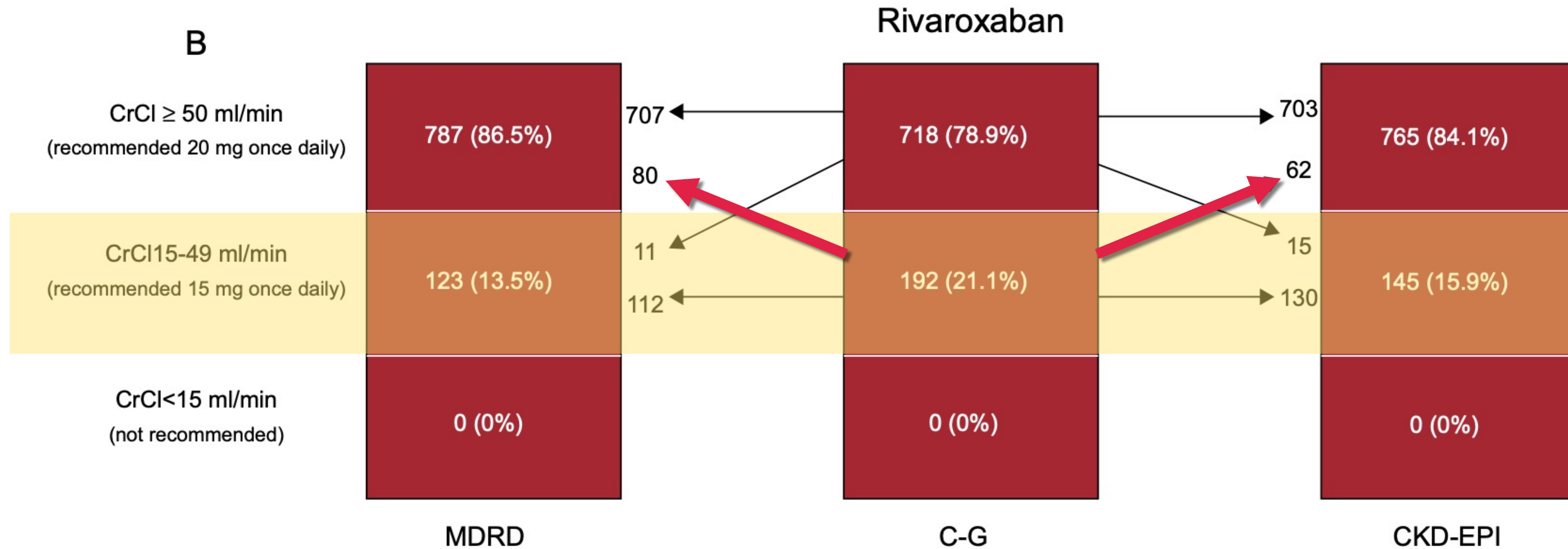
CG, Cockcroft-Gault; CKD-EPI, chronic kidney disease epidemiology collaboration; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease. Data are expressed as No. (%).

Discordance de 25%

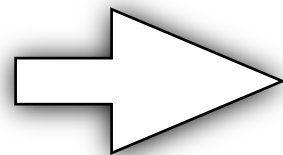


surdosage : > 80%

# Selon Fonction rénale



**IRC modérée**



**Discordance de 30-40%**



*Article*

# Comparison of Renal Function Estimation Formulae for Dosing Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation

Kwang-No Lee <sup>1</sup> , Jong-Il Choi <sup>1,\*</sup> , Yun Gi Kim <sup>1</sup>, Ki Yung Boo <sup>1</sup>, Do Young Kim <sup>1</sup>, Yun Young Choi <sup>1</sup>, Ha Young Choi <sup>1</sup>, Dong-Hyeok Kim <sup>2</sup> , Dae In Lee <sup>3</sup>, Seung-Young Roh <sup>1</sup>, Jaemin Shim <sup>1</sup>, Jin Seok Kim <sup>1</sup>  and Young-Hoon Kim <sup>1</sup>

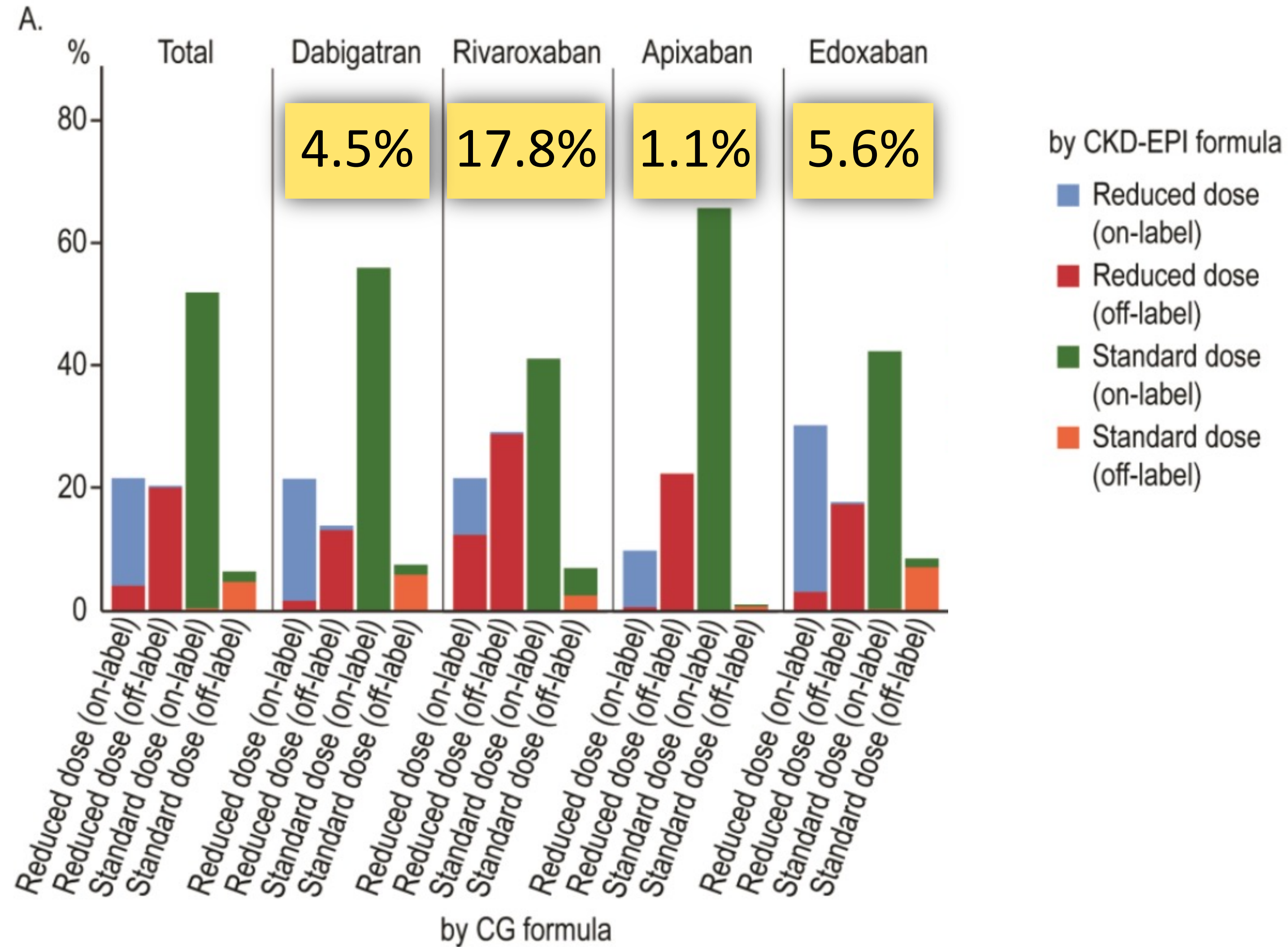
- 3609 patients FA non valvulaire
- Concordance de posologie selon méthodes de Filtration glomérulaire utilisées

# Dosage

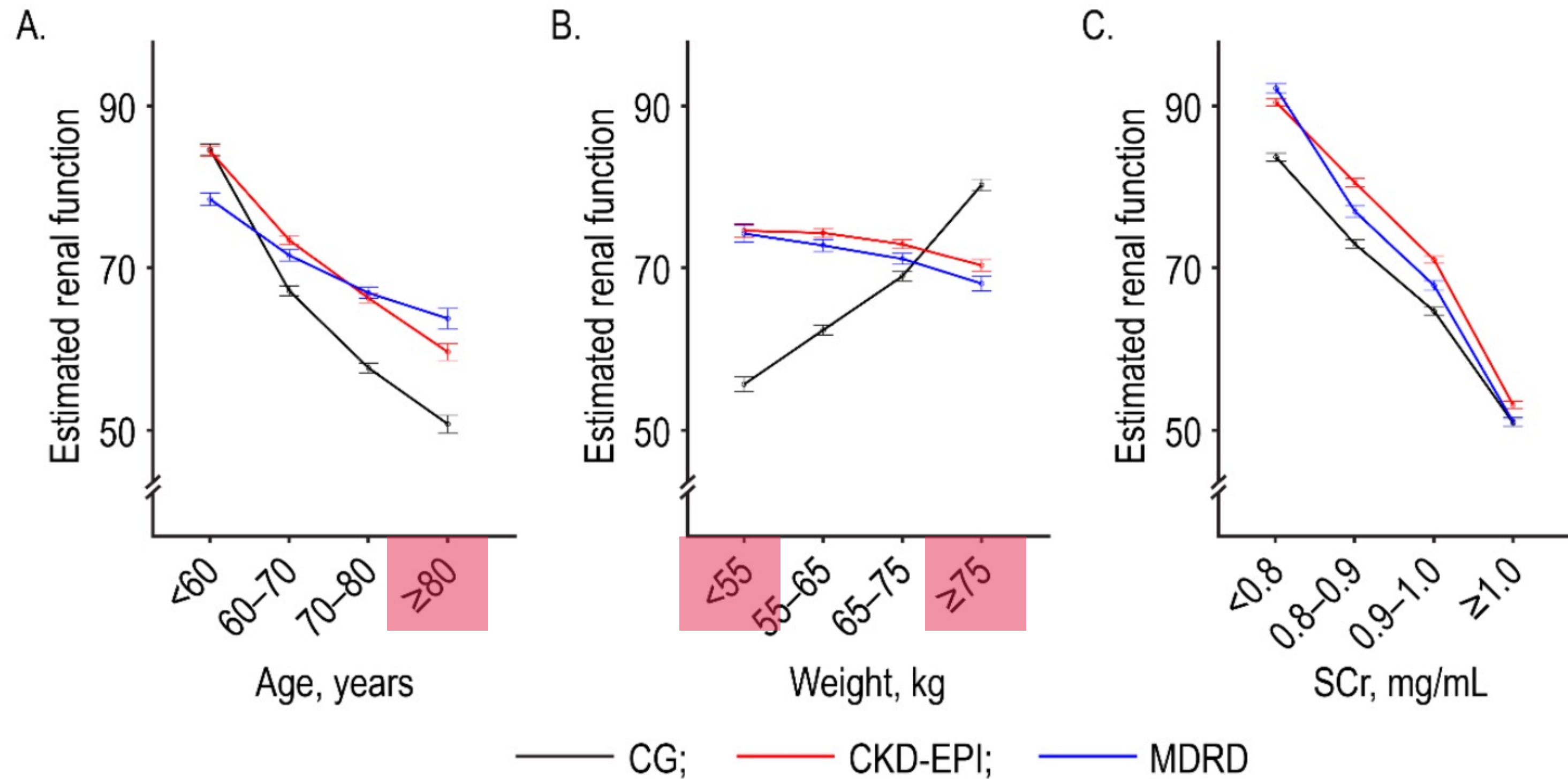
**Table A1.** Guidelines for dosing direct oral anticoagulants according to renal function.

Drug	Dosage and Administration *
Dabigatran	150 mg twice daily 110 mg twice daily 30 ≤ serum creatinine clearance (CrCl) <50 mL/min Body weight ≤50 kg Age ≥75 years Concomitant potent P-glycoprotein inhibitor therapy <sup>†</sup>
Rivaroxaban	20 mg once daily 15 mg once daily 15 ≤ serum CrCl <50 mL/min
Apixaban	5 mg twice daily 2.5 mg twice daily any 2 of age ≥80 years, body weight ≤60 kg, or serum creatinine ≥1.5 mg/dL 15 ≤ serum CrCl <30 mL/min
Edoxaban	60 mg once daily 30 mg once daily 15 ≤ serum CrCl <50 mL/min Body weight ≤60 kg Concomitant potent P-glycoprotein inhibitor therapy <sup>‡</sup>

# Discordance entre formules



# Différence de formules



**Figure 3.** Adjusted marginal means of estimated renal function according to specific age ranges (A), weights (B), and serum creatinine levels (C). Estimated renal function is defined as creatinine clearance (mL/min) in the CG formula and as the estimated glomerular filtration rate (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) in the CKD-EPI and MDRD formulae. Error bars indicate 95% confidence intervals.



# Dose discordance of direct acting oral anticoagulants using different equations for estimating GFR: a literature review

Morteza Nabiee, Simin Dashti-Khavidaki and Behrouz Khajeh

Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

## ABSTRACT

**Introduction:** Direct oral anticoagulants (DOACs) are widely prescribed nowadays. Available DOACs are renally eliminated to some extent and need dose adjustment in patients with kidney dysfunction. Cockcroft-Gault (CG) formula has been used to estimate creatinine clearance in DOACs trials. Nowadays, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) and Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) are preferred equations for estimating glomerular filtration rate (GFR). We reviewed studies that simulated DOACs dosing in patients with atrial fibrillation by MDRD, CKD-EPI, and CG.

**Areas covered:** DOACs dose discordance varies from 28.8% underdosing to 59.2% overdosing when MDRD or CKD-EPI equations are substituted for CG. MDRD and CKD-EPI overestimate the GFR in lower thresholds of kidney function especially in elderly and females and result in overestimation of DOACs dosing or misclassifying the patients to be eligible for receiving DOACs when they are contraindicated. Compared with CG, MDRD and CKD-EPI underestimate the level of kidney function in higher GFR extremes and in these patients suggest DOACs when they are not recommended or suggest lower doses.

**Expert opinion:** Until running large clinical studies on efficacy/safety of DOACs dosing using MDRD or CKD-EPI equations, use of CG method for DOACs dosing is recommended in real practice.

## ARTICLE HISTORY

Received 4 February 2020

Accepted 17 July 2020

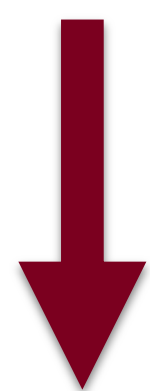
## KEYWORDS

Cockcroft-Gault; CKD-EPI; direct oral anticoagulants; DOACs; dose adjustment; glomerular filtration rate; MDRD

Cockcroft -Gault  
Poids réel du patient

Surestimation  
de la fonction rénale  
MDRD  
CKD-EPI

overdosing



Patient âgé ou  
sexe féminin

**Table 4.** MDRD and CKD-EPI versus CG for DOACs dosing in patients with renal dysfunction.

Studies (first author)	MDRD vs CG		CKD-EPI vs CG	
	Incorrect Dose		Incorrect Dose	
	Overdose	Underdose	Overdose	Underdose
MacCallum PK. [15]	376/4120 (9.1%)	203/4120 (4.9%)		
Kruger PC. [16]	71/185	(38.3%)*	67/185	(36.2%)*
Malavasi VL. [25]	54/402 (13.4%)	14/402 (3.5%)	39/402 (9.7%)	20/402 (5%)
Andrade JG. [26]	81/831 (9.3%)	253/831 (26.9%)	58/831 (7%)	239/831 (28.8%)
Manzano-Fernández S [27].	91/910 (10%)	13/910 (1.4%)	67/910 (7.3%)	24/910 (2.6%)
Ahlert D. [28]	12/55 (21.8%)	7/55 (12.7%)		
Chen YT. [29]	45/76 (59.2%)	6/156 (3.8%)		
Lum CJ. [31]	64/376 (17%)	5/376 (1.3%)	60/376 (16%)	5/376 (1.3%)
Pérez Cabeza Al. [37]	34/454 (7.5%)	6/454 (1.3%)	25/454 (5.5%)	7/454 (1.5%)
Seidi M. [38]	61/192	(32%)*		
Helldén A. [40]	221/433 (51%)	8/433 (2%)		
Schwartz JB. [41]	74/213	(34.7%)*	67/213	(31.5%)*
Pokorney SD. [46]		1304/9315 (14%)		1769/9315 (19%)
Bohula EA. [47]			218/14071 (1.5%)	

Apixaban  
moins affecté

Insuffisance rénale  
modérée

# Position SCC



24. We recommend that CrCl, as estimated using the Cockcroft-Gault method, be used to support dosing decisions of anticoagulant medications (Strong Recommendation; High-Quality Evidence).

**Practical tip.** Multiple formulae have been developed to provide an estimate of renal function. The most commonly applied formulae estimate CrCl or filtration of creatinine by the glomerulus (glomerular filtration rate or eGFR). Although the eGFR equations (MDRD formula or the CKD-EPI formula) provide more accurate estimates of renal function, drug manufacturers have used the CrCl (Cockcroft-Gault formula) when recommending medication dosage adjustments for patients with renal dysfunction.

# AOD et IRC modérée

Efficacité: IRC < 50ml/min

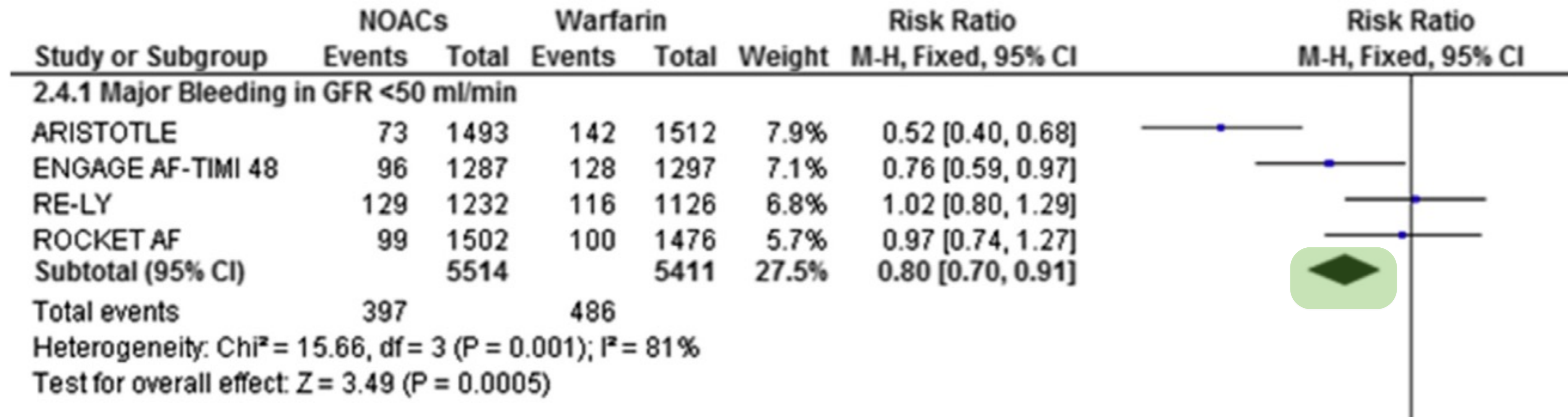
Study or Subgroup	NOACs		Warfarin		Weight	Risk Ratio	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	
<b>1.4.1 Stroke or Systemic Embolism GFR &lt; 50 ml/min</b>							
ARISTOTLE	54	1502	69	1515	6.9%	0.79 [0.56, 1.12]	
ENGAGE AF-TIMI 48	43	1287	49	1297	4.9%	0.88 [0.59, 1.32]	
RE-LY	36	1232	57	1126	5.9%	0.58 [0.38, 0.87]	
ROCKET AF	77	1490	86	1459	8.7%	0.88 [0.65, 1.18]	
Subtotal (95% CI)		5511		5397	26.4%	0.79 [0.66, 0.94]	
Total events	210		261				
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 3.03, df = 3 (P = 0.39); I <sup>2</sup> = 1%							
Test for overall effect: Z = 2.63 (P = 0.008)							

Supériorité AOD

Ajustement posologique selon Cockcroft-Gault

# AOD et IRC modérée

Innocuité: IRC < 50ml/min



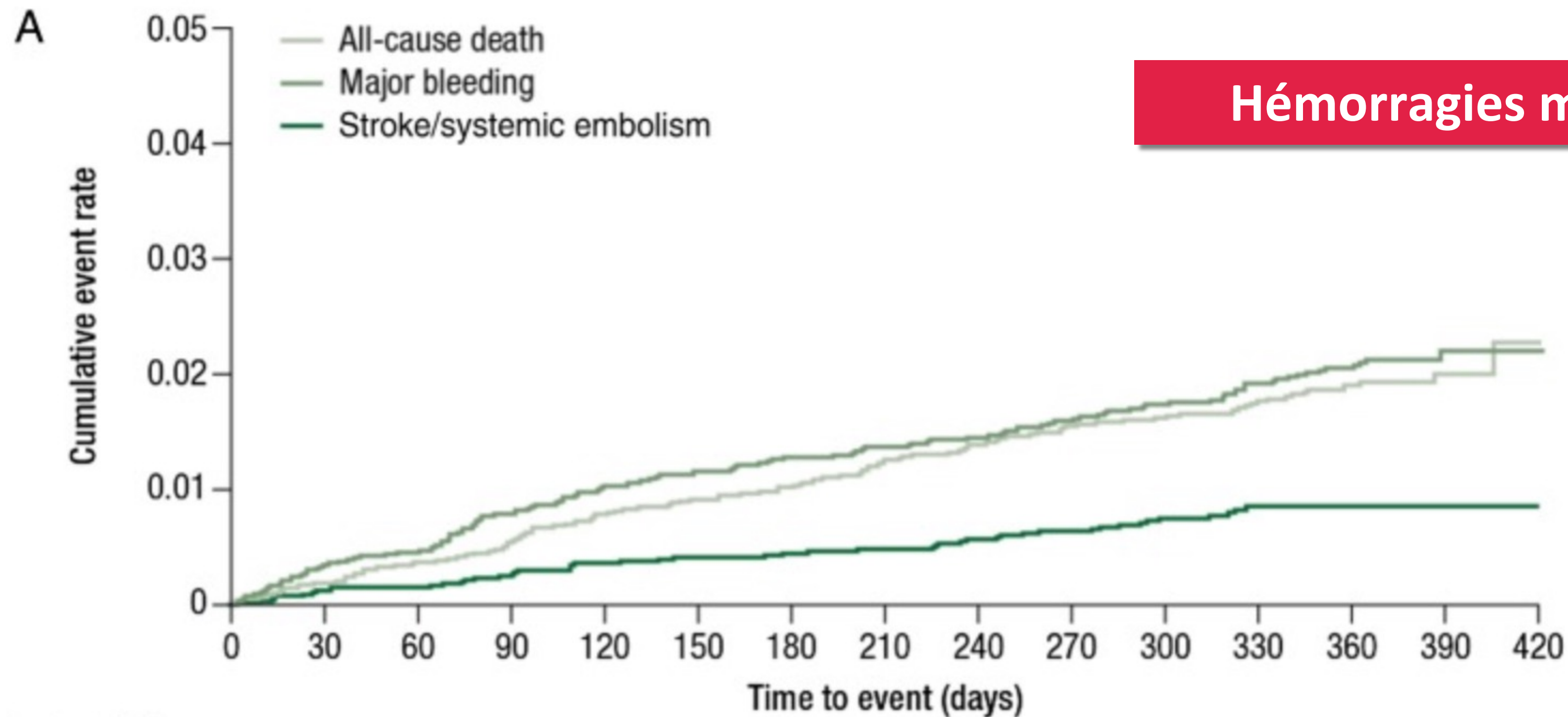
Supériorité AOD

Ajustement posologique selon Cockcroft-Gault

# Étude de la vraie vie

Xantus

Dosage AOD selon md traitant : calcul FGR au choix



Hémorragies majeures : 2.1%

Thromboses : < 1%

Creatinine clearance (mL/min), *n* (%)

<15	20 (0.3)
≥15 to <30	75 (1.1)
≥30 to <50	545 (8.0)
≥50 to ≤80	2354 (34.7)
>80	1458 (21.5)
Missing	2332 (34.4)

# Études de la vraie vie

Aristophanes

Stroke

Volume 49, Issue 12, December 2018;, Pages 2933-2944

<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.020232>



## CLINICAL SCIENCES

---

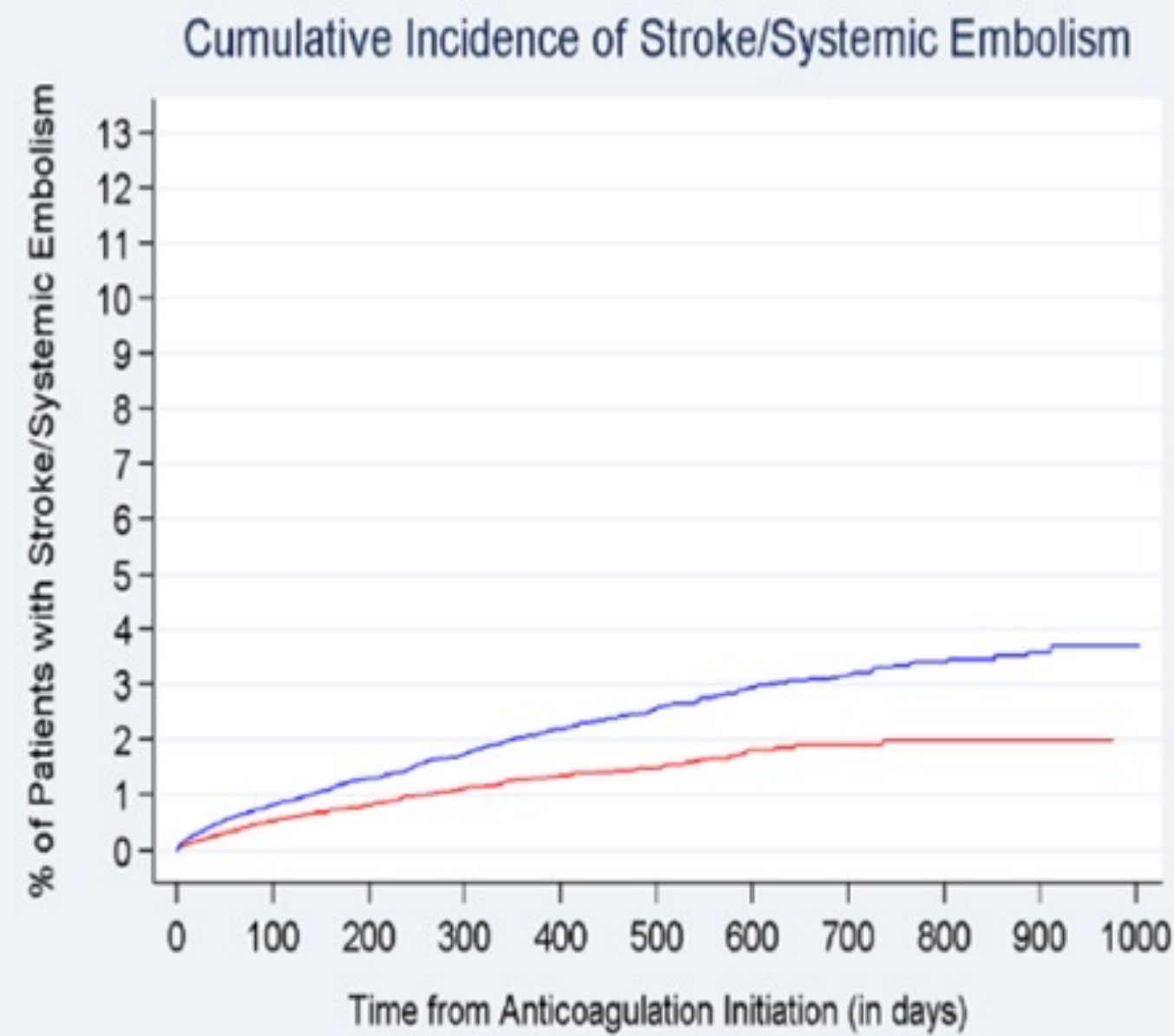
### **Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients**

**The ARISTOPHANES Study**

- Etude observationnelle rétrospective de 285292 patients
- Banques de données américaines
- 2013 à 2015
- étude d'appariement avec la warfarine

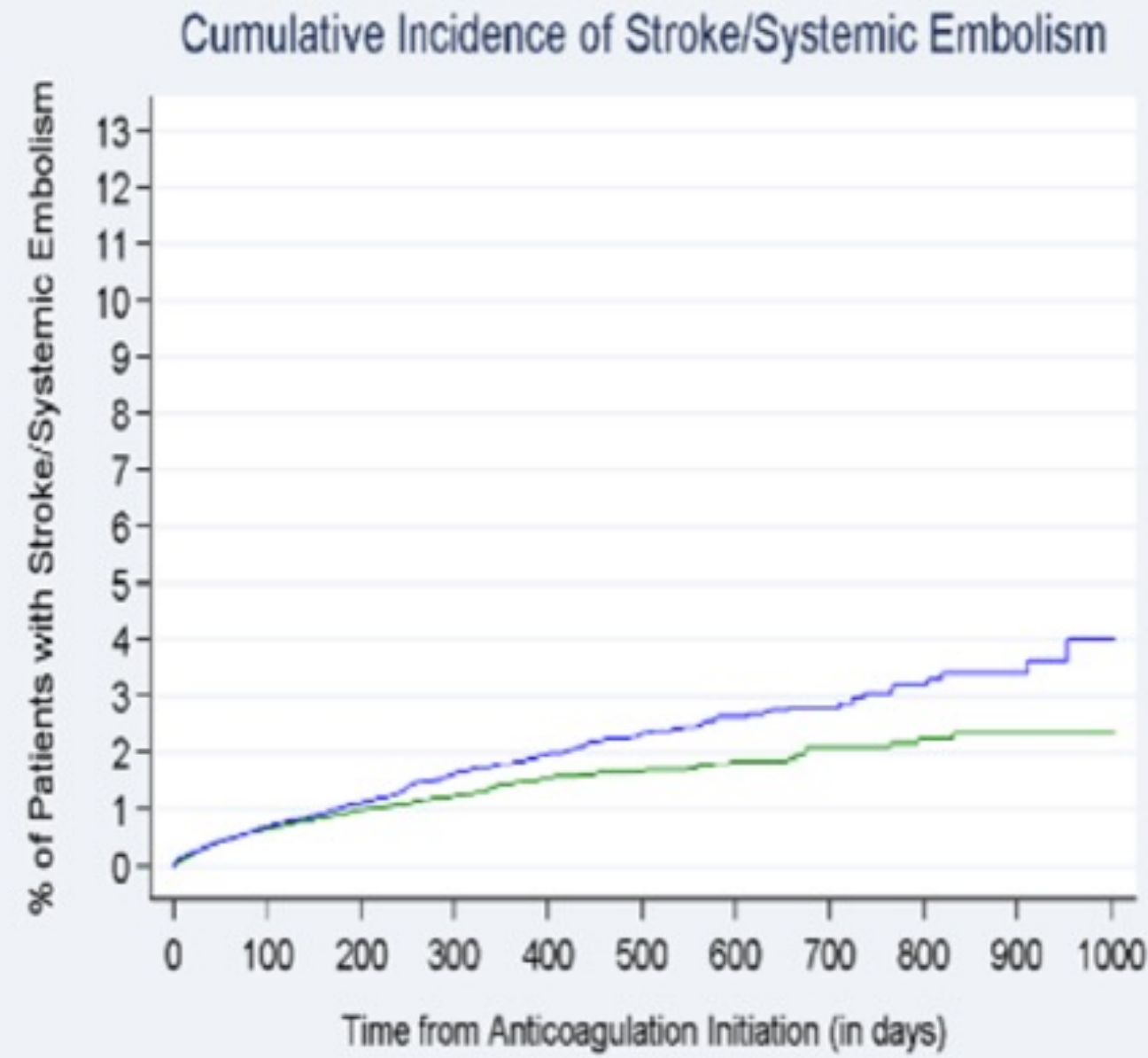
# Etude Aristophanes : thrombose

**A**



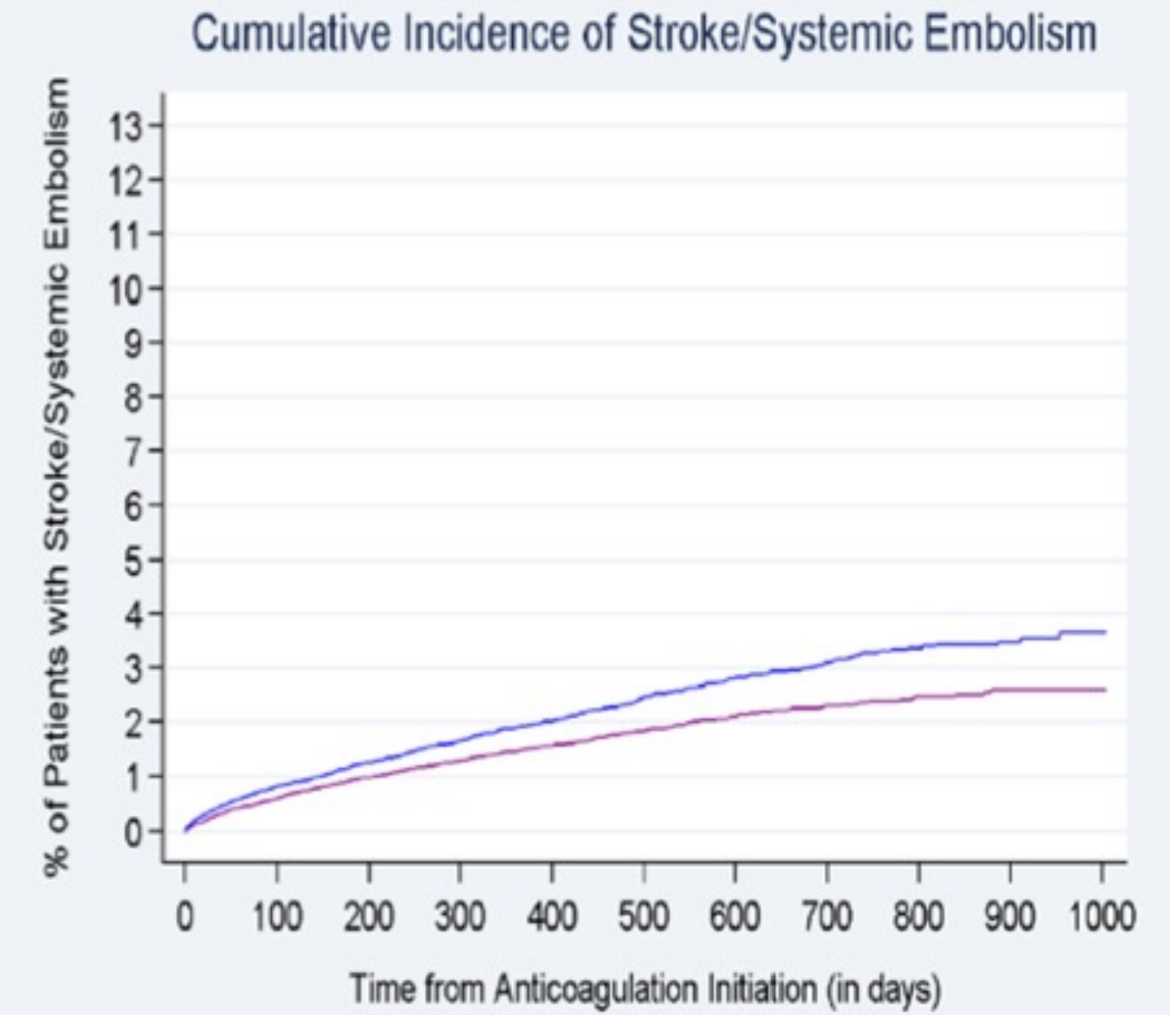
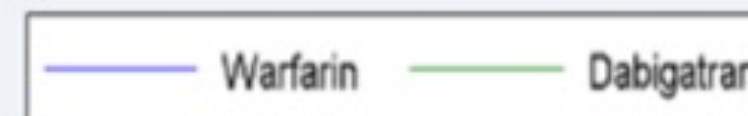
Number of people at risk

Apixaban	57929	35691	21097	12563	8006	5067	2994	1444	574	81	0
Warfarin	57929	39612	24415	16402	11607	8446	6039	3911	2301	1096	50



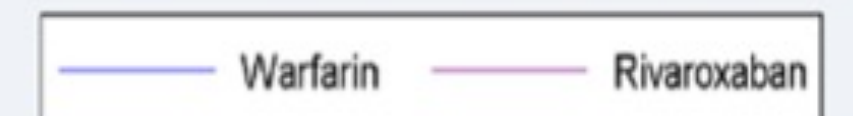
Number of people at risk

Dabigatran	26838	16288	10324	7187	5277	3980	2906	1959	1217	638	22
Warfarin	26838	18379	11246	7558	5328	3890	2812	1800	1026	494	25



Number of people at risk

Rivaroxaban	83007	53126	35112	24360	17641	12822	9067	5885	3517	1540	46
Warfarin	83007	57304	35412	23959	17079	12476	8958	5853	3471	1680	75

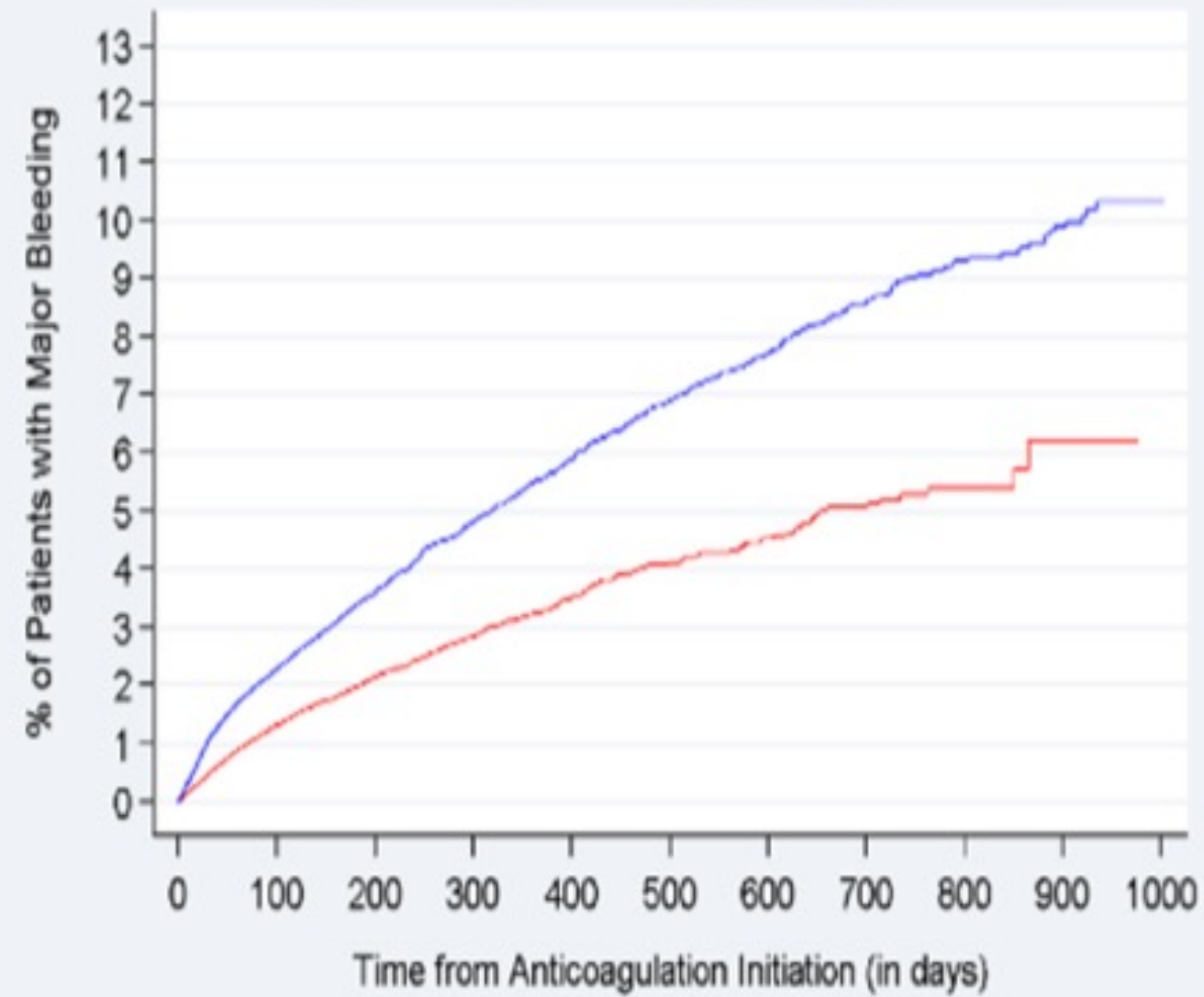


Warfarine > AOD



# Etude Aristophanes : saignements

Cumulative Incidence of Major Bleeding

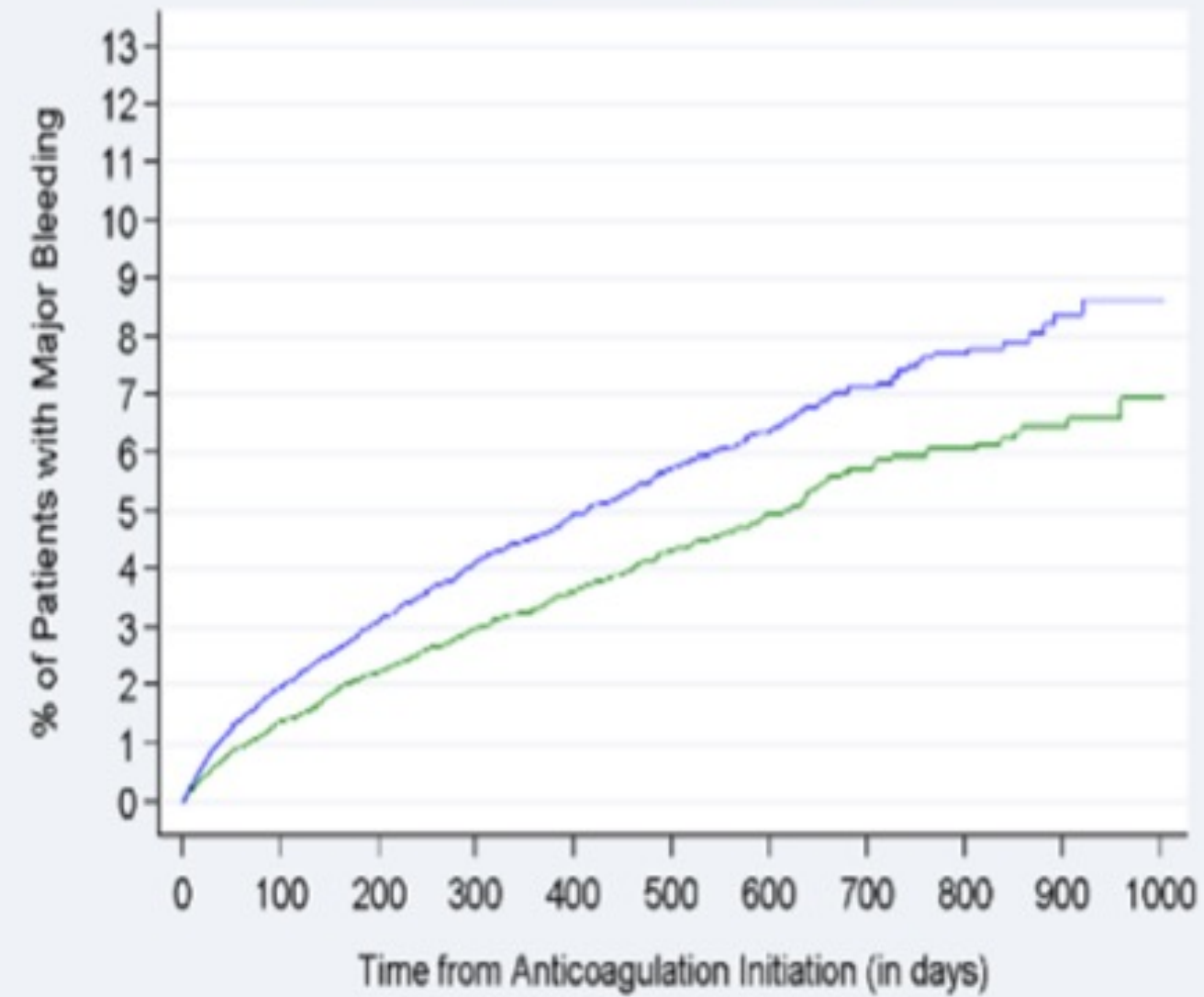


Number of people at risk

Apixaban	57929	35516	20993	12504	7963	5033	2967	1426	569	80	0
Warfarin	57929	39341	24187	16219	11469	8333	5945	3838	2252	1069	50

— Warfarin — Apixaban

Cumulative Incidence of Major Bleeding

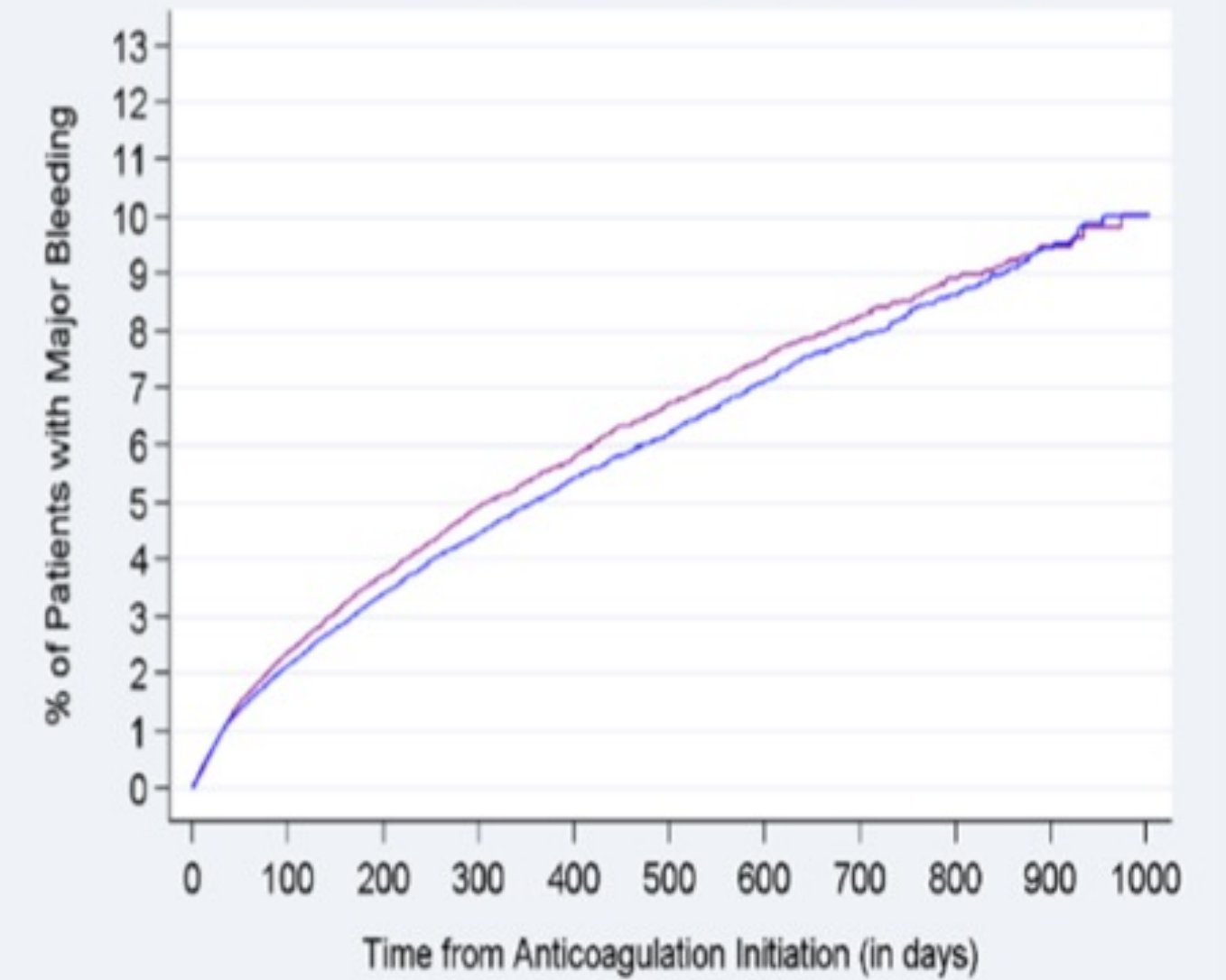


Number of people at risk

Dabigatran	26838	16242	10294	7158	5255	3960	2888	1942	1207	630	22
Warfarin	26838	18267	11159	7505	5286	3850	2777	1772	1011	484	25

— Warfarin — Dabigatran

Cumulative Incidence of Major Bleeding



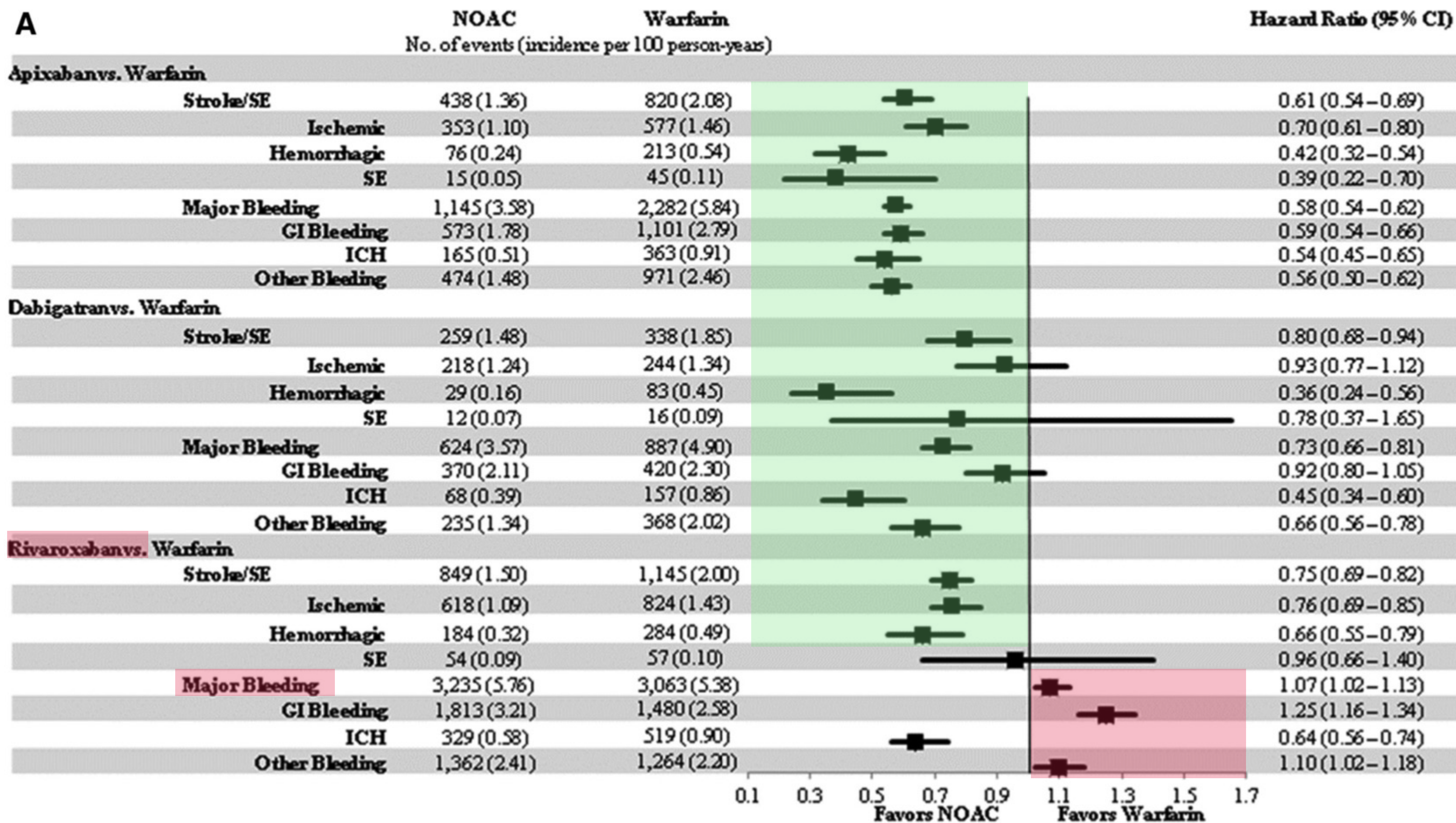
Number of people at risk

Rivaroxaban	83007	52605	34791	24118	17428	12670	8953	5811	3476	1520	45
Warfarin	83007	56916	35133	23744	16895	12341	8836	5765	3418	1644	73

— Warfarin — Rivaroxaban

Warfarine > AOD



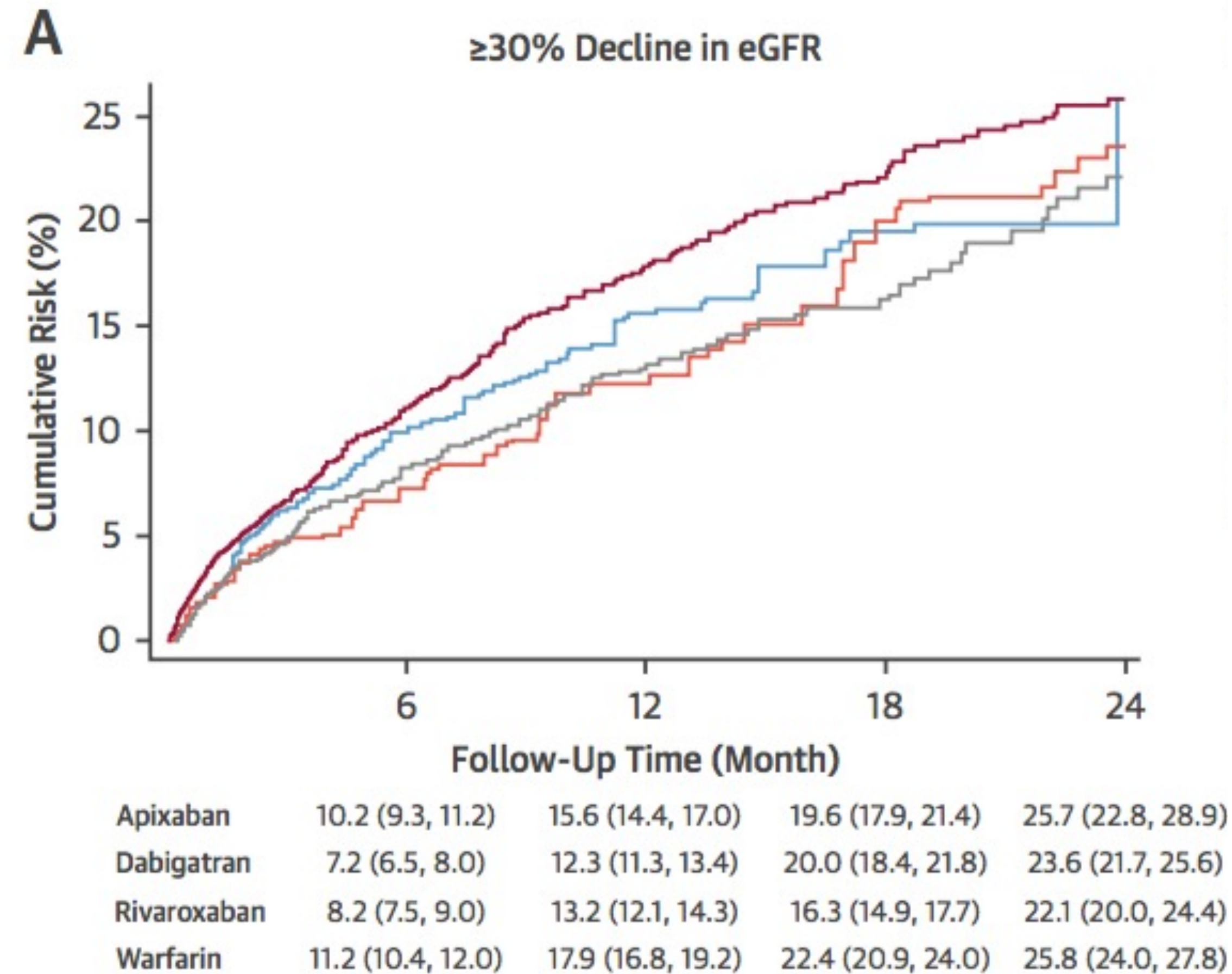


# Devenir de l'IRC



# Déclin de la FGR

**FIGURE 1** Cumulative Incidence of Renal Outcomes



# Changes in Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation

## An Analysis From the RE-LY Trial

Michael Böhm, MD,\* Michael D. Ezekowitz, MD, CHB, DPHIL,†† Stuart J. Connolly, MD,§ John W. Eikelboom, MBBS,§ Stefan H. Hohnloser, MD,|| Paul A. Reilly, PhD,¶ Helmut Schumacher, PhD,# Martina Brueckmann, MD,#\*\* Stephan H. Schirmer, MD, PhD,\* Mario T. Kratz, MD,\* Salim Yusuf, MD, DPHIL,§ Hans-Christoph Diener, MD,†† Ziad Hijazi, MD,†† Lars Wallentin, MD, PhD††

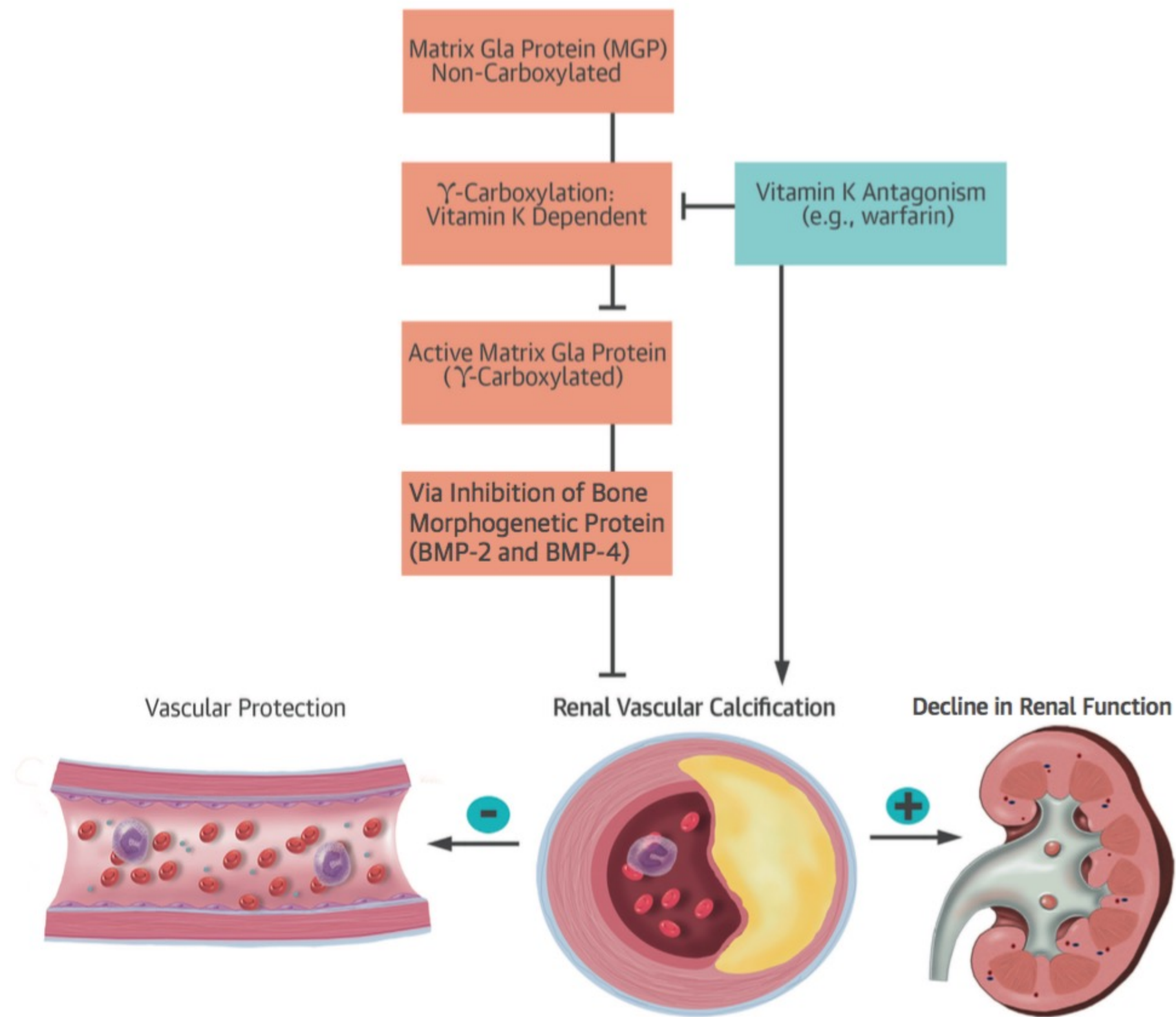


CrossMark

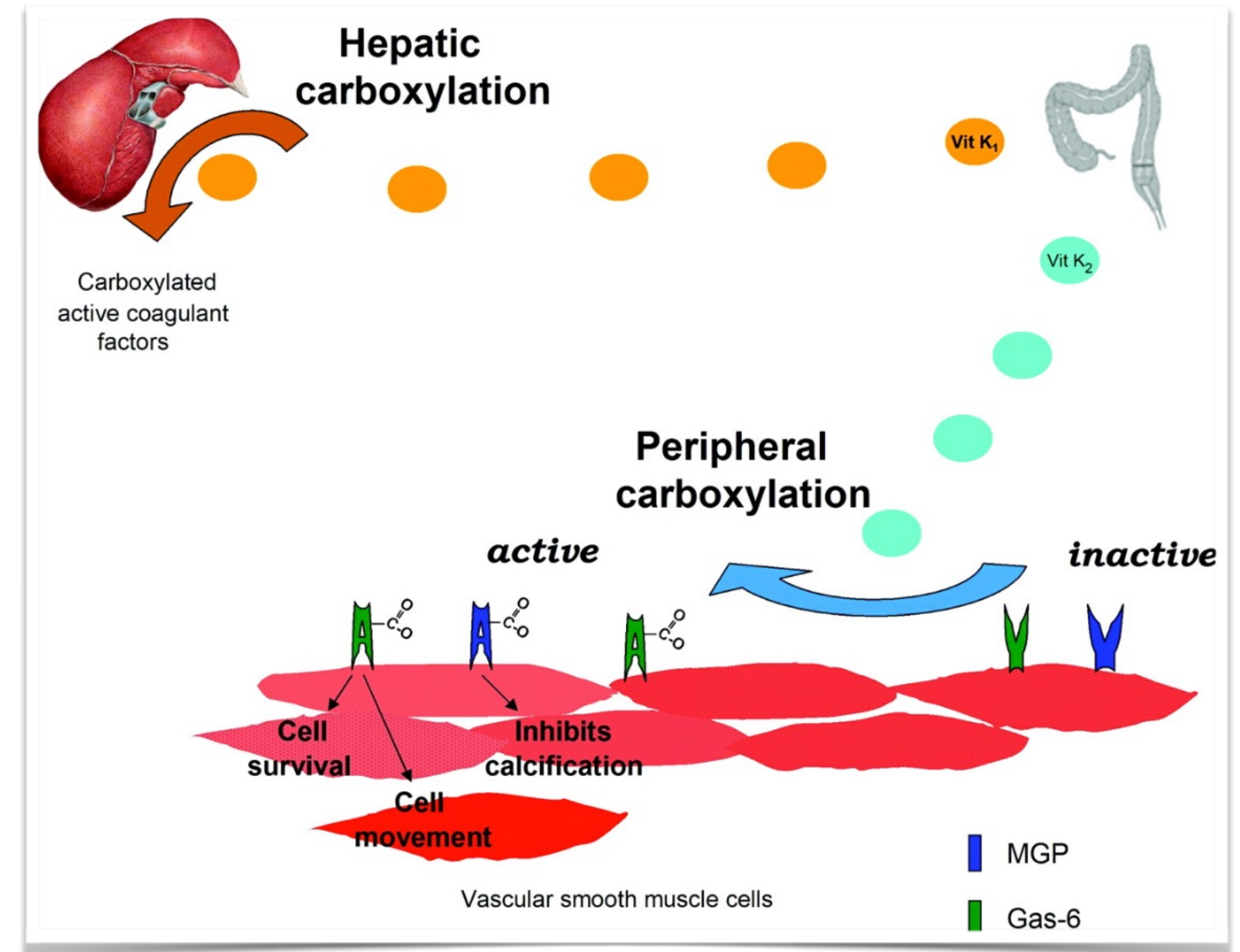


# Physiopathologie

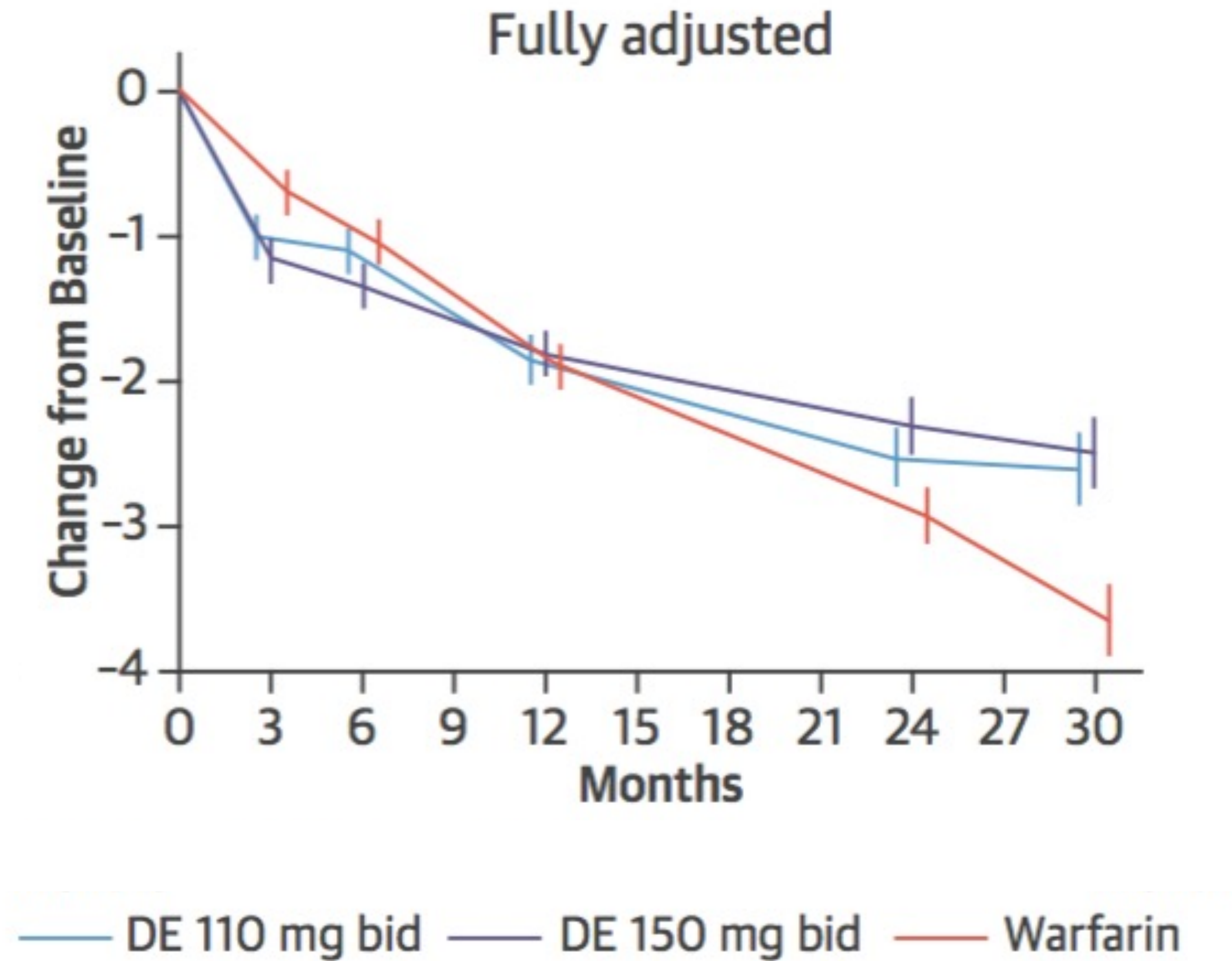
**CENTRAL ILLUSTRATION** Vascular Calcification, Arterial Damage, and Decline in Renal Function May Be Triggered by the Inhibition of the Vitamin K-Dependent Protein Matrix Gamma-carboxyglutamic Acid (Gla/MGP) by Vitamin K Antagonists



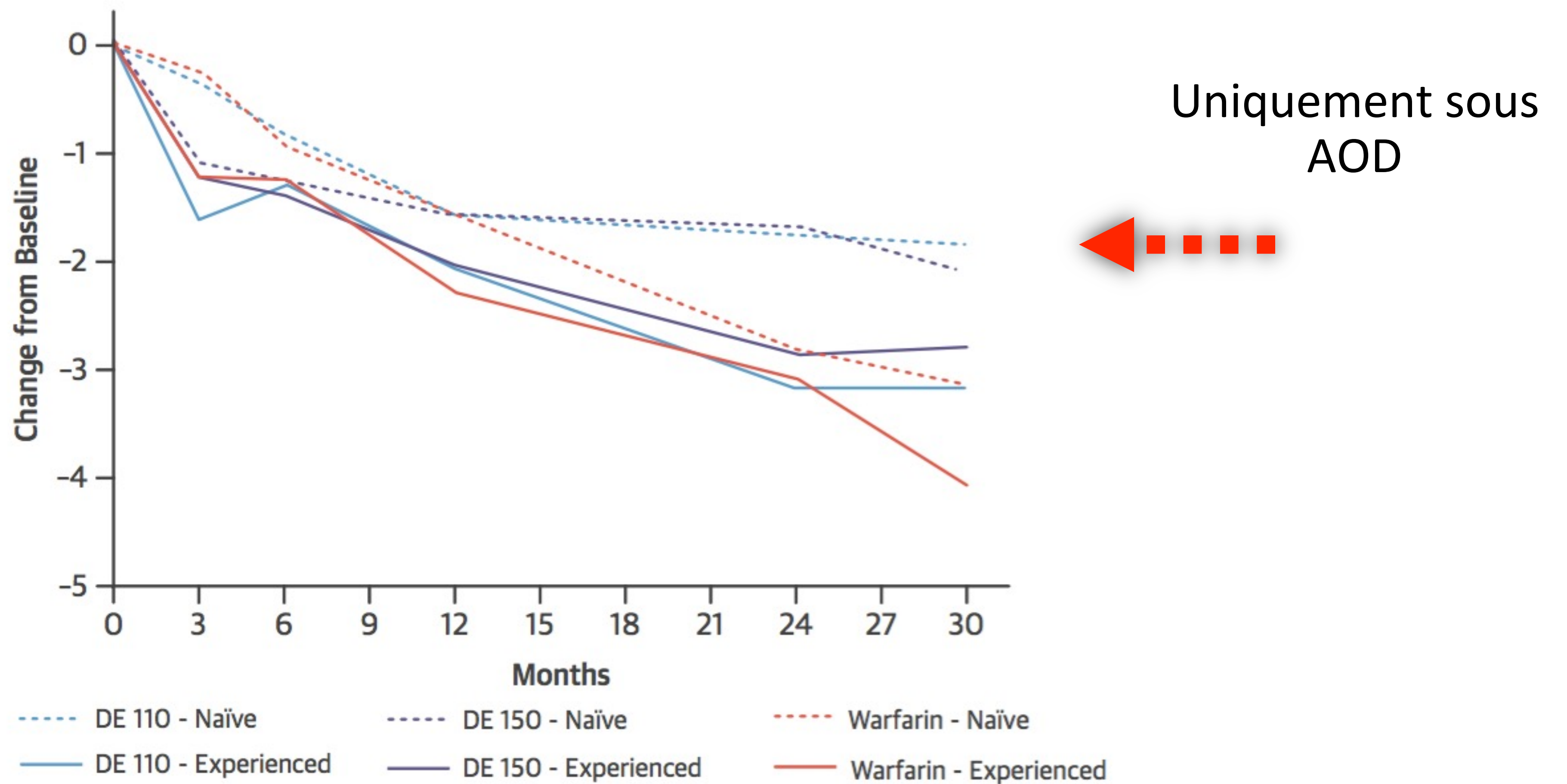
Böhm, M. et al. J Am Coll Cardiol. 2015; 65(23):2481-93.



# TFG estimée au fil du temps



# TFG estimée au fil du temps selon usage warfarine





# Recommandations posologiques des AOD en présence de FA et d'IRC

Société canadienne de cardiologie

	APIXABAN	RIVAROXABAN	DABIGATRAN	EDOXABAN																				
<b>Insuffisance rénale légère</b> (ClCr 50-79 mL/min)		<p><b>Rapport ASC p/r à fonction rénale normale</b></p> <table border="1"> <caption>Clairance ml/min</caption> <thead> <tr> <th>Clairance (ml/min)</th> <th>Apixaban</th> <th>Rivaroxaban</th> <th>Edoxaban</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥ 80</td> <td>0.9</td> <td>0.9</td> <td>0.9</td> </tr> <tr> <td>50-79</td> <td>1.2</td> <td>1.4</td> <td>1.3</td> </tr> <tr> <td>30-49</td> <td>1.3</td> <td>1.5</td> <td>1.6</td> </tr> <tr> <td>&lt; 30</td> <td>1.4</td> <td>1.6</td> <td>1.6</td> </tr> </tbody> </table> <p>                         Apixaban: 27% (≥80), 40% (50-79), 1.3 (30-49), 1.4 (&lt;30)                          Rivaroxaban: 33% (≥80), 60% (50-79), 1.5 (30-49), 1.6 (&lt;30)                          Edoxaban: 50% (≥80), 60% (50-79), 1.6 (30-49), 1.6 (&lt;30)                     </p>		Clairance (ml/min)	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban	≥ 80	0.9	0.9	0.9	50-79	1.2	1.4	1.3	30-49	1.3	1.5	1.6	< 30	1.4	1.6	1.6	Oui 60 mg 1 f.p.j
Clairance (ml/min)	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban																					
≥ 80	0.9	0.9	0.9																					
50-79	1.2	1.4	1.3																					
30-49	1.3	1.5	1.6																					
< 30	1.4	1.6	1.6																					
<b>Insuffisance rénale modérée</b> (ClCr 30-49 mL/min)	Oui 5 mg 2 f.p.j Ajustement posologique seulement en présence de moins 2 critères ABC de réduction de la dose			Oui 30 mg 1 f.p.j																				
<b>Insuffisance rénale sévère</b> (ClCr 25-29 mL/min)		Oui 15 mg 1 f.p.j. avec nourriture																						
(ClCr 15-24 mL/min)	Oui Aucune recommandation posologique ne peut être faite car les données cliniques sont très limitées	Comme les données cliniques sont limitées, doit être utilisé avec prudence.	Contre-indiqué	Non recommandé																				
ClCr <15 mL/min ou patients																								

SCC reconnaît le plancher de 15 ml/min

Basées sur des données pharmacocinétiques et non cliniques

# Recommandations posologiques des AOD en présence de FA et d'IRC

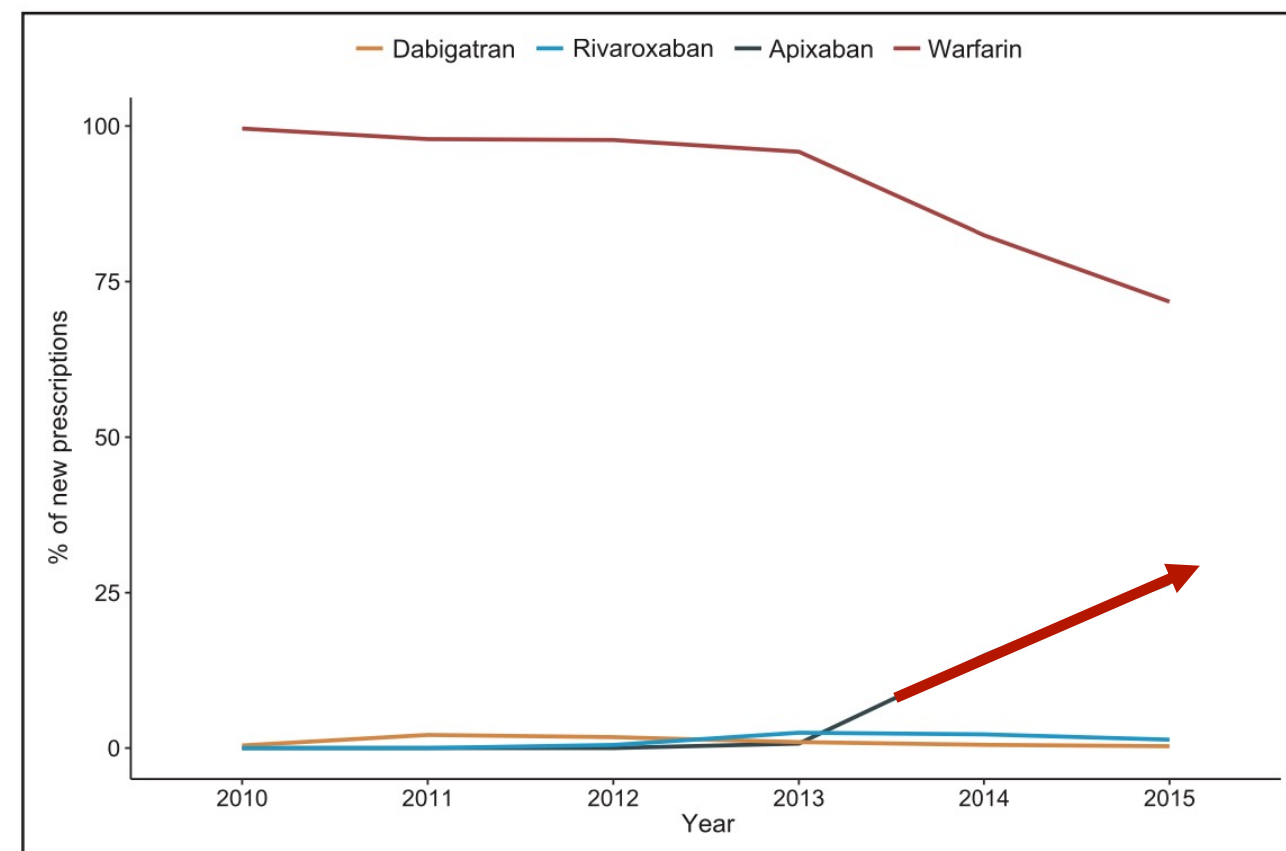
Société canadienne de cardiologie

	APIXABAN	RIVAROXABAN	DABIGATRAN	EDOxabAN
Insuffisance rénale légère (ClCr 50-79 mL/min)	Oui	Oui 20 mg 1 f.p.j avec nourriture	Oui 150 mg 2 f.p.j Réduction de la dose si ≥ 80 ans ou risque plus élevé de saignement, y compris chez les patients âgés de ≥ 75 ans avec au moins 1 facteur de risque de saignement	Oui 60 mg 1 f.p.j
Insuffisance rénale modérée (ClCr 30-49 mL/min)	Oui 5 mg 2 f.p.j Ajustement posologique seulement en présence d'au moins 2 critères ABC de réduction de la dose*	Oui 15 mg 1 f.p.j. avec nourriture		Oui 30 mg 1 f.p.j
Insuffisance rénale sévère (ClCr 25-29 mL/min)		Oui 15 mg 1 f.p.j. avec nourriture		
(ClCr 15-24 mL/min)	Oui Aucune recommandation posologique ne peut être faite car les données cliniques sont très limitées	Comme les données cliniques sont limitées, être utilisé avec prudence.	Contre-indiqué	Non recommandé
ClCr <15 mL/min ou patients sous dialyse	Non recommandé	Non recommandé		

**SCC reconnaît le plancher de 15 ml/min**

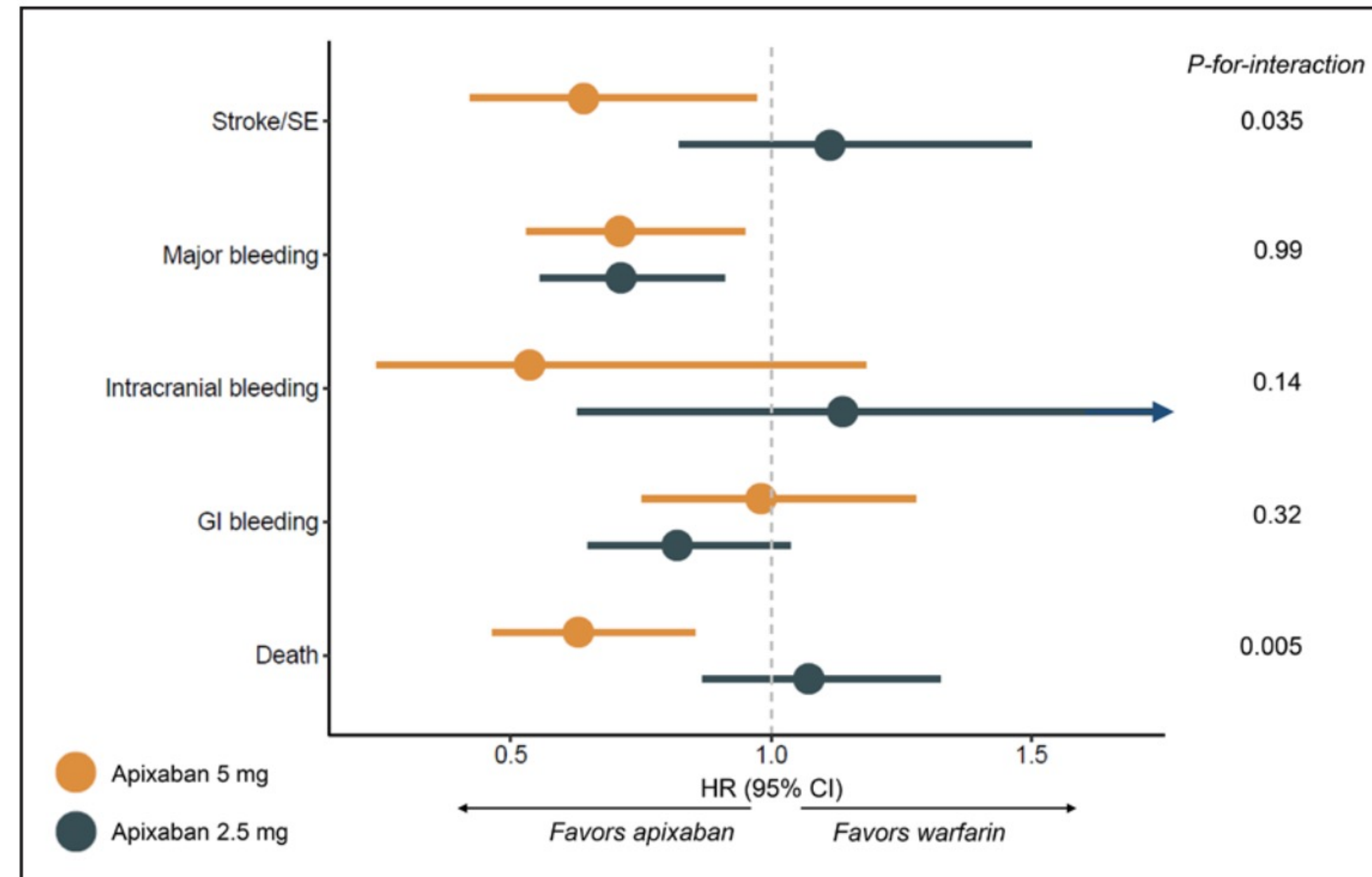
# AOD et IRT

## Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States



2010-2015: 25 523 patients

- Warfarine: 23 172
- Apixaban 5mg BID: 1034
- Apixaban 2.5 mg BID: 1317





# RENal hemodialysis patients ALlocated apixaban versus warfarin in Atrial Fibrillation - RENAL-AF

Nov 17, 2019

## Study Design

Eligible patients were randomized in a 1:1 fashion to either apixaban 5 mg BID (29% received 2.5 mg BID) (n = 82) or warfarin with international normalized ratio (INR) goal 2-3 (n = 72). Time in therapeutic range (TTR) for warfarin: 44.3%.

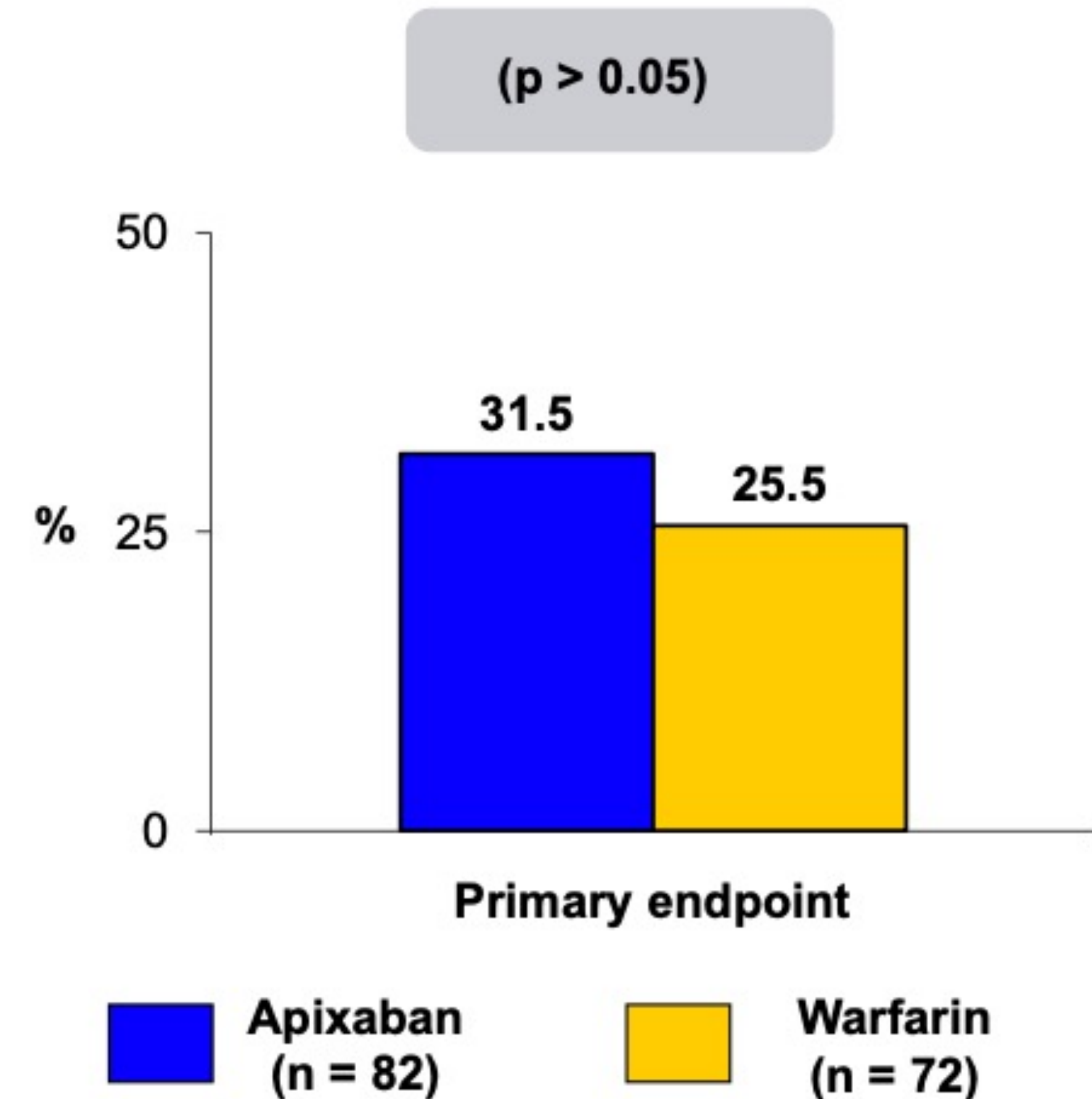
- Total number of enrollees: 154
- Duration of follow-up: 1 year
- Mean patient age: 69 years
- Percentage female: 35%

71% Apixaban 5 bid

## Évènements primaires

Clinically relevant nonmajor bleed

50% saignements 2nd site HD



# RENAL-AF

RENAL-AF

Résultats : sur 154 patients

Évènements secondaires	<i>Warfarine</i>	<i>Apixaban</i>
HIC	1.4%	1.2%
Hémorragies digestives	8.3%	2.4%
Saignements majeures	9.7%	8.5%
ACV	2.8%	2.4%
Mortalité cardiovasculaire	5.6%	11%

**Aucune différence dans les saignements et ACV  
Warfarine et Apixaban 5 mg bid**

# AOD : Exposition totale au médicament [ASC] en présence d'un déclin de la fonction rénale

	Stade II ↑ ASC	Stade III ↑ ASC	Stade IV ↑ ASC	Dialyse ↑ ASC
Apixaban	<b>16 %</b>	<b>29 %</b>	<b>44 %</b>	<b>36 %</b>
Edoxaban	<b>32 %</b>	<b>74 %</b>	<b>72 %</b>	<b>97 %</b>
Rivaroxaban		<b>52 %</b>	<b>64 %</b>	<b>56 %</b>

# Étude Valkyrie

25% d'arrêt prématuré AC

**Safety and efficacy of vitamin K antagonists versus rivaroxaban in hemodialysis patients with atrial fibrillation: a multicenter RCT**

**JASN**  
JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY

## METHODS



N=132



VKA INR 2-3

Rivaroxaban 10 mg od

Rivaroxaban+vitamin K2

## OUTCOME

### Primary efficacy end point:

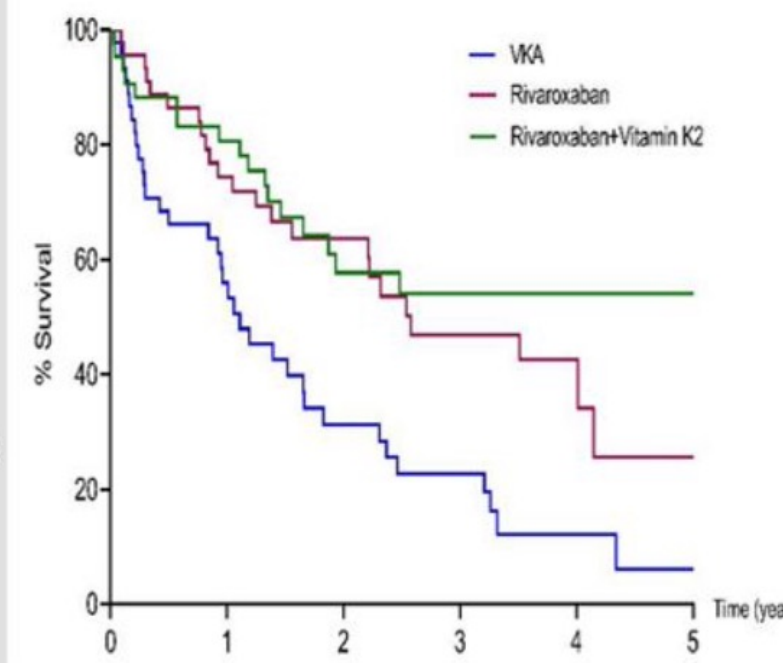
HR for composite of fatal and non-fatal stroke, cardiac events and other vascular events (95% CI, P-value vs VKA):

- Rivaroxaban: 0.41 (0.25-0.68, P=0.0006)
- Rivaroxaban+vitamin K2: 0.34 (0.19-0.61, P=0.0003)

### Safety end point:

Outcome parameter	VKA (n=44)	Rivarox (n=46)	Rivarox + vit K2 (n=42)	P <sub>Cox-adj</sub>
Life-threatening or major bleeding	17 (30)	8 (11)	9 (12)	P=0.048
Minor bleeding	13 (19)	16 (27)	16 (22)	P=0.639
Gastrointestinal bleeding	12 (23)	9 (16)	13 (19)	P=0.478

number of patients with at least one bleeding episode (total number bleeding episodes)



- 5% ACV ischémique
- 18% Hémorragie majeure ou menaçant la vie
  - ∅ GI
- ↓ 50% ischémie sx MI

## Conclusion

In hemodialysis patients with AF, rivaroxaban reduced the composite of fatal and non-fatal cardiovascular events and major bleeding complications in comparison to VKA.

doi: 10.1681/ASN.2020111566

# Insuffisance rénale terminale - AOD



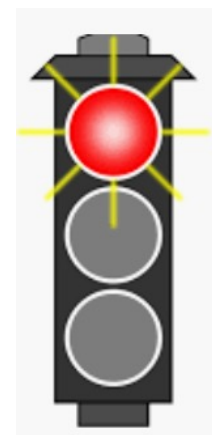
C. Stage 5 CKD (eGFR < 15mL/min or dialysis-dependent): we suggest that such patients **not routinely receive antithrombotic therapy** for stroke prevention in AF (Weak Recommendation; Low-Quality Evidence).

- **Anticoaguler les plus à risque**
  - **ATCD ACV**

**Practical tip.** Because of the lack of prospective data showing benefit in patients with a CrCl < 15 mL/min, the decision to use antithrombotic therapy should be individualized on the basis of physician and patient preference and considering the relative risks of stroke and bleeding. Therapy with antithrombotic therapy might be appropriate for some patients with AF and CrCl < 15 mL/min (or dialysis-dependent) in whom the benefit of preventing stroke outweighs the increased risk of bleeding.



# Cytochrome P-450\* et P-gp

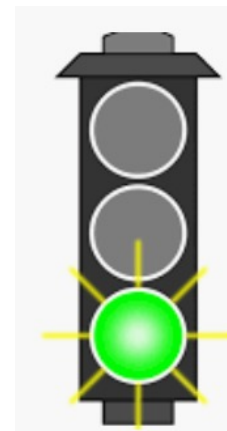


## *Inhibiteurs puissants*

- Antifongique azolé
- Inhibiteur protéase VIH

## ▪ *Inhibiteurs modérés*

- Amiodarone
- Dronadérone
- Vérapamil
- Diltiazem\*
- Clarithromycine



## ▪ *Inducteurs puissants*

- Carbamazépine
- Phénytoïne
- Phénobarbital
- Primidone
- Rifampicine



En général, ne devrait pas être utilisé

Utiliser avec précautions  
selon fonction **réna**le, âge ou  
le poids

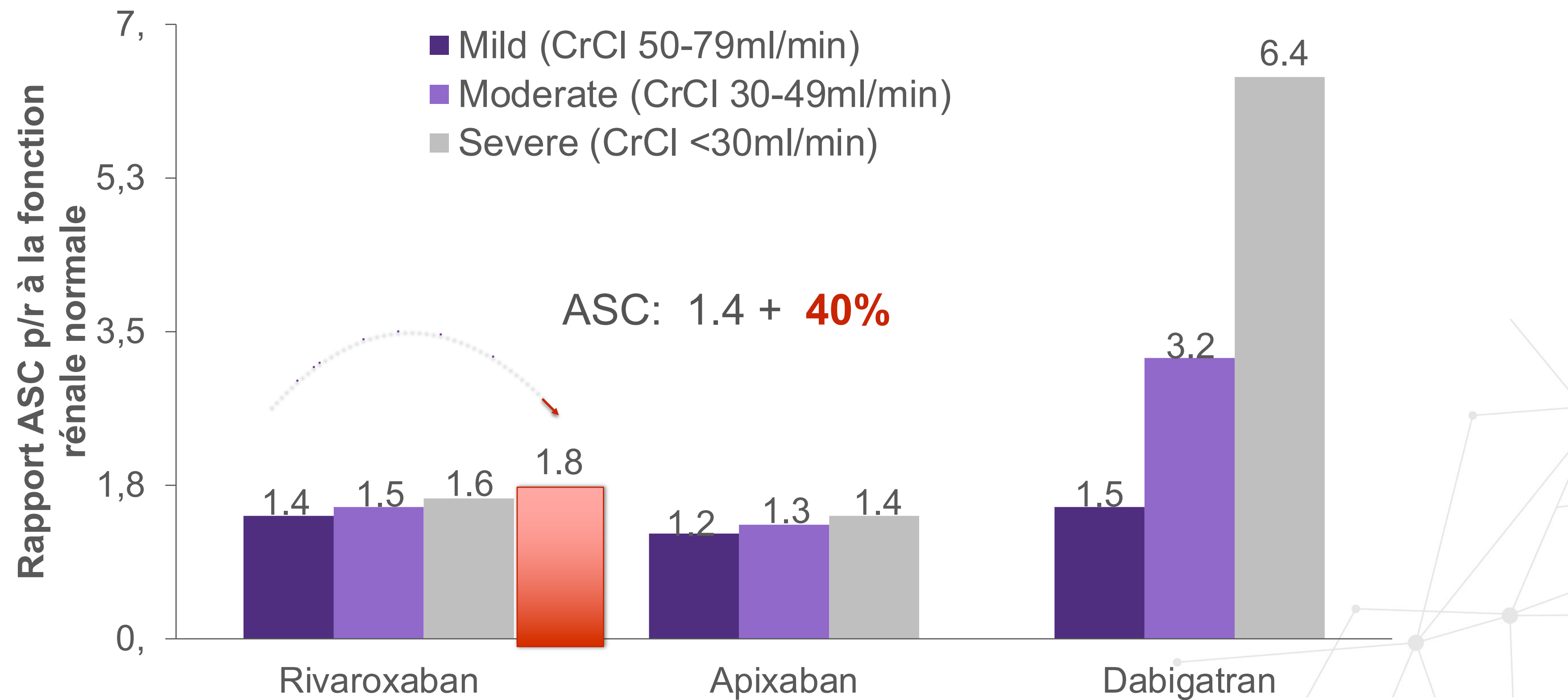


# Interactions médicamenteuses

Inhibiteurs modérés

	<i>Dabigatran</i>	<i>Edoxaban</i>	<i>Apixaban</i>	<i>Rivaroxaban</i>
Amiodarone	↑ 12-60%	↑ 40%	↑	↑ 37 %
Dronadérone	↑ 70-100%	↑ 85%	↑	↑ 31 %
Diltiazem	-	-	↑ 40%	→
Vérapamil	↑ 10-180%	↑ 50%		
Clarithromycine	↑ 20%	↑ 85%	↑ 60%	↑ 55%
Inh protéase VIH	↑↑↑	30-40%	↑ 100%	↑ 150%
Azolé	↑ 150%	↑ 85%	↑ 100%	↑ 150%
Fluconazole				↑ 40%
Inducteurs	↓ 66%	↓ 35%	↓ 55%	↓ 50%

# Exposition ASC selon...



ASC : aire sou la courbe

Monographie de produit de l'apixaban (Eliquis), Bristol-Myers Squibb Canada. Monographie de produit du dabigatran (Pradaxa), Boehringer Ingelheim Canada Ltée. Monographie de produit du rivaroxaban (Xarelto), Bayer Inc.

# Monographie Apixaban

Diltiazem

EC

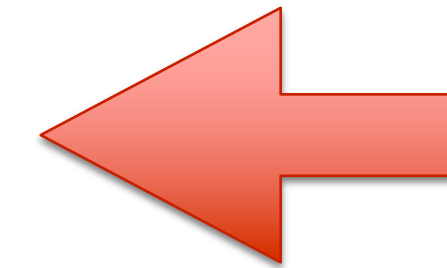
Le diltiazem (360 mg, 1 f.p.j.), inhibiteur modéré de la CYP3A4 et inhibiteur faible de la P-gp, a multiplié par 1,4 et par 1,3, respectivement, l'ASC et la  $C_{max}$  moyennes de l'apixaban.

D'autres inhibiteurs modérés de la CYP3A4 et/ou de la P-gp, comme l'amiodarone et la dronédarone, devraient avoir un effet similaire.

Il n'est pas nécessaire de modifier la dose d'apixaban. Utiliser avec prudence.

Diltiazem 360

↑ 30%



Clarithromycine

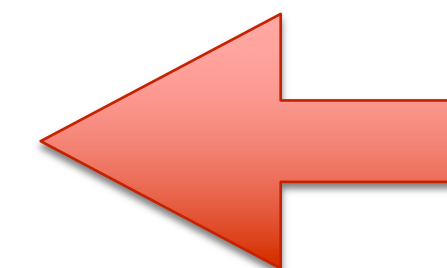
EC

L'administration de clarithromycine (500 mg, 2 f.p.j.), inhibiteur de la P-gp et inhibiteur puissant de la CYP3A4, a multiplié par 1,6 et par 1,3, respectivement, l'ASC et la  $C_{max}$  moyennes de l'apixaban.

Il n'est pas nécessaire de modifier la dose d'apixaban. Utiliser avec prudence.

Clarithromycine 500<sup>2</sup>

↑ 60%



# Monographie Edoxaban

Erythromycine 500<sup>4</sup>

↑ 85%

EC

L'administration d'érythromycine à raison de 500 mg quatre fois par jour pendant 8 jours avec une dose unique concomitante de LIXIANA à 60 mg le jour 7 a entraîné des augmentations de 85 % et de 68 % de la SSC et de la C<sub>max</sub> de LIXIANA, respectivement.

L'utilisation concomitante de LIXIANA avec ce médicament nécessite une réduction de la posologie de LIXIANA à 30 mg une fois par jour.



85% justifie



50%

# Monographie Rivaroxaban

Erythromycine 500<sup>4</sup>

↑ 30%

EC

L'érythromycine (500 mg tid), qui produit une inhibition modérée de l'isoenzyme CYP 3A4 et de la gp-P, a multiplié par 1,3 l'ASC et la C<sub>max</sub> moyennes de XARELTO.

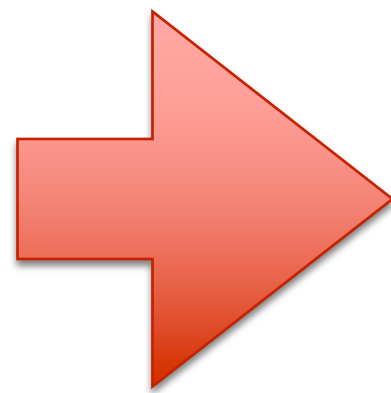
Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie.

Pour les patients présentant une insuffisance rénale, voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** – **Interactions médicamenteuses** et

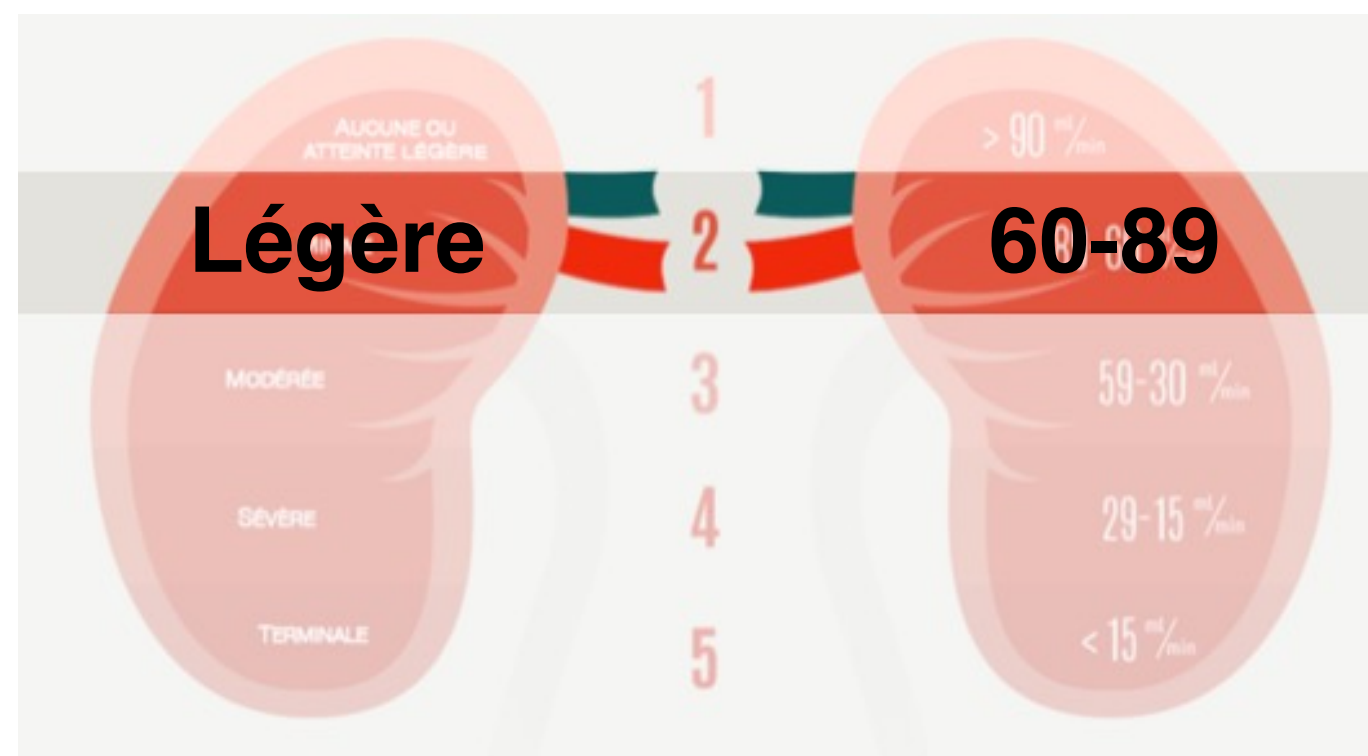
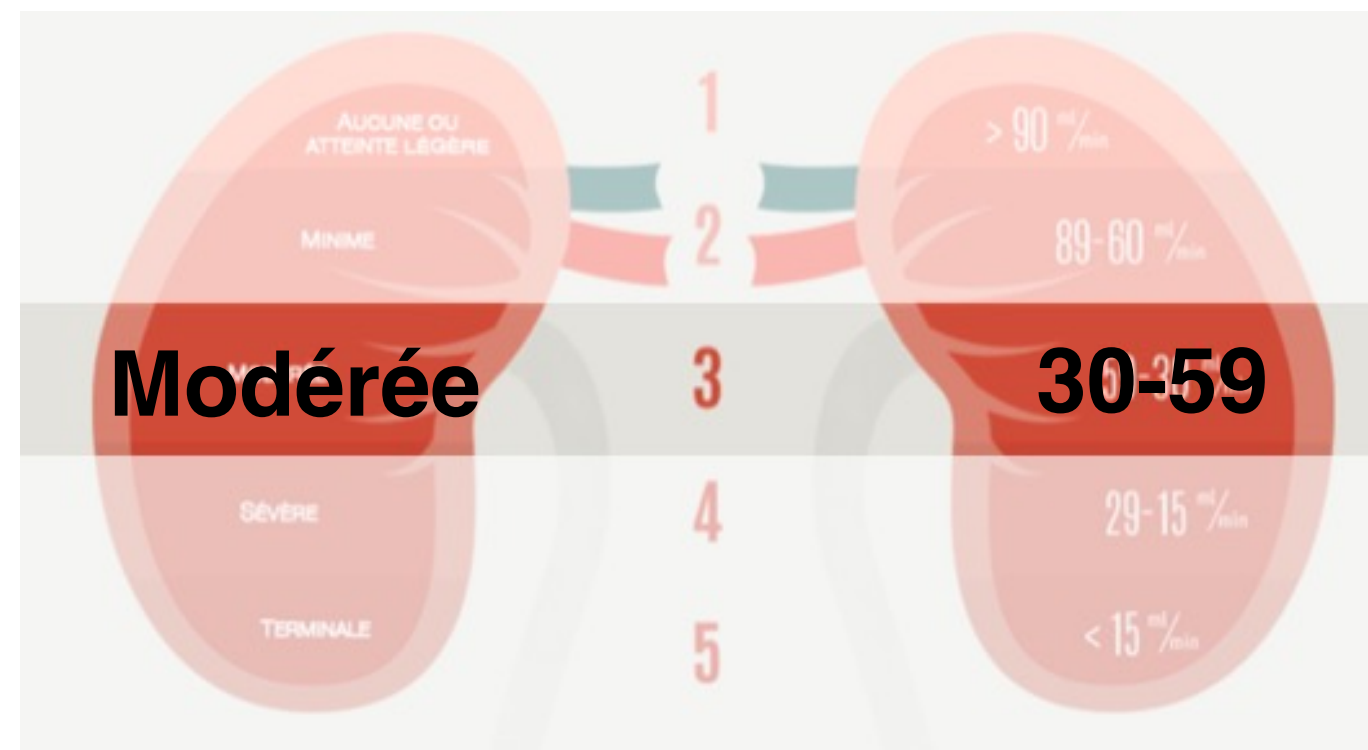
## *Interaction avec les inhibiteurs modérés de l'isoenzyme CYP 3A4*

Le fluconazole, antifongique azolé qui est un inhibiteur modéré de l'isoenzyme CYP 3A4, et l'érythromycine n'ont pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au rivaroxaban (multiplication par 1,4 et 1,3, respectivement) et peuvent être administrés avec XARELTO chez les patients dont la fonction rénale est normale (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

L'utilisation de XARELTO chez des sujets présentant une insuffisance rénale légère et modérée qui recevaient aussi un médicament qui était à la fois un inhibiteur de la gp-P et un inhibiteur modéré de l'isoenzyme CYP 3A4, tel que l'érythromycine, a multiplié par 1,8 et 2,0, respectivement, l'exposition au rivaroxaban par rapport à des sujets ayant une fonction rénale normale et qui ne prenaient pas de médicament concomitant. La prudence s'impose si XARELTO doit être utilisé chez des tels sujets.

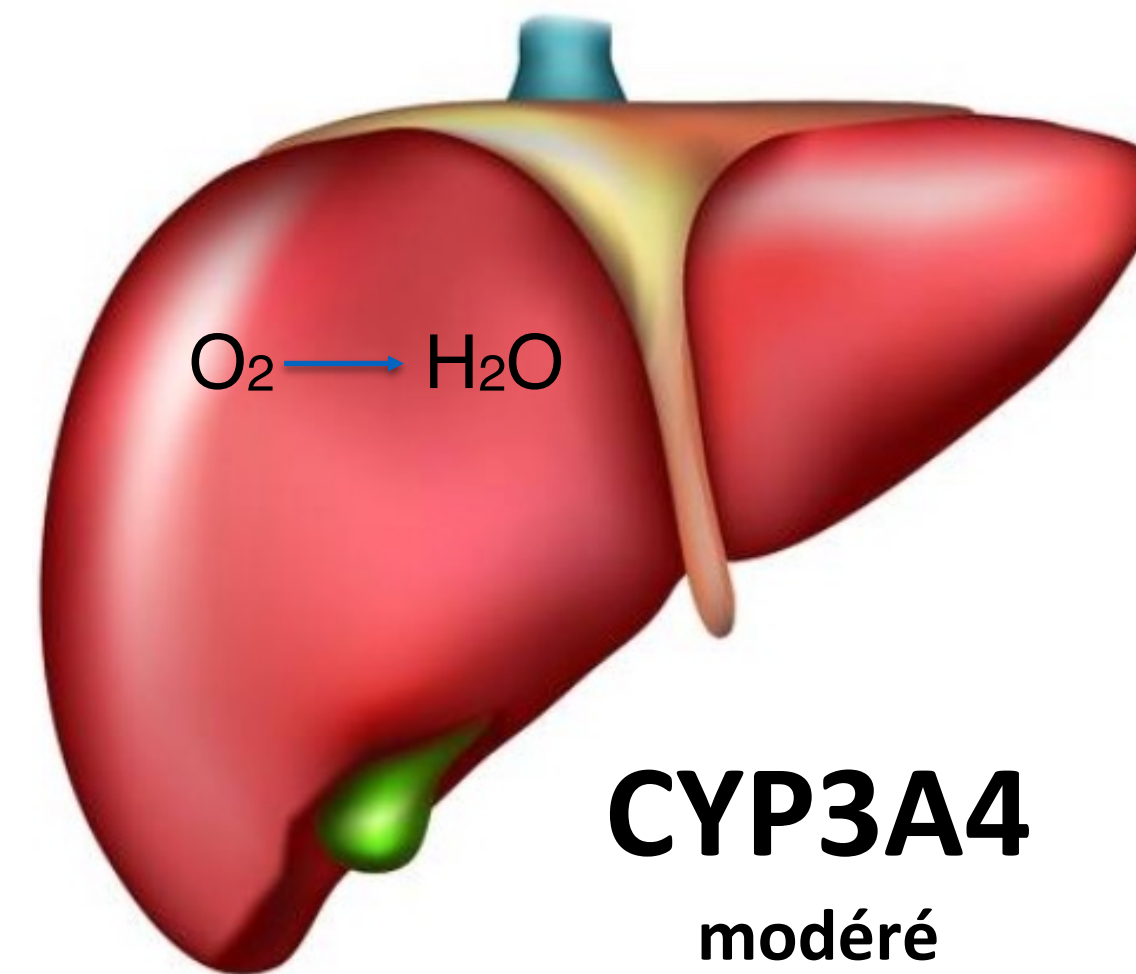


# Prudence s'impose...



Insuffisance rénale

+



Inhibiteur

100%



80%

# Recommandation sur ajustement dose : Interactions Rx et facteurs cliniques

	Via	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
<b>Antiarrhythmic drugs:</b>					
Amiodarone	moderate P-gp competition	+12-60%	No PK data <sup>a</sup>	+40%	Minor effect <sup>a</sup> (use with caution if CrCl <50 ml/min)
Digoxin	P-gp competition	No effect	No data yet	No effect	No effect
Diltiazem	P-gp competition and weak CYP3A4 inhibition	No effect	+40%	No data yet	Minor effect (use with caution if CrCl 15-50 ml/min)
Dronedarone	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+70-100% (US: 2 x 75 mg if CrCl 30-50 ml/min)	No PK or PD data: caution	+85% (Reduce NOAC dose by 50%)	Moderate effect but no PK or PD data: caution and try to avoid
Quinidine	P-gp competition	+53%	No data yet	+77% (No dose reduction required by label)	Extent of increase unknown
Verapamil	P-gp competition (and weak CYP3A4 inhibition)	+12-180% (reduce NOAC dose and take simultaneously)	No PK data	+53% (SR) (No dose reduction required by label)	Minor effect (use with caution if CrCl 15-50 ml/min)
<b>Antibiotics</b>					
Clarithromycin; Erythromycin	moderate P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+15-20%	No data yet	+90% (reduce NOAC dose by 50%)	+30-54%
<b>Other factors:</b>					
Age ≥ 80 years	Increased plasma level		b	d	
Age ≥75 years	Increased plasma level			d	
Weight ≤ 60 kg	Increased plasma level		b		

**Red:** contra-indicated/not recommended. **Orange:** reduce dose (from 150 mg BID to 110 mg BID for dabigatran; from 20 to 15 mg OD for rivaroxaban; from 5 mg BID to 2.5 mg BID for apixaban). **Yellow:** consider dose reduction if two or more 'yellow' factors are present.



# Conclusion

- La fonction rénale demeure importante dans la prescription de l'OAD mais n'est rarement une CI à l'anticoagulation.
- Utiliser la formule de Cockcroft et Gault pour le dosage de l'AOD.
- Établir pour chaque : le RISQUE/BÉNÉFICE
  - Être en mesure de naviguer avec les différents dosages de molécules pour un traitement optimal

# RISQUE/BÉNÉFICE

- Patient de 68 ans
- CHADS **élevé**
- Faible risque saignement
- Clairance à 48 ml/min
- Poids 90 kg

- Patiente de 76 ans
- CHADS bas
- Haut risque de saignement
- Clairance à 55 ml/min
- Poids 50 kg

Apixaban 5 BID

Rivaroxaban 15 die

Apixaban 5 BID

Rivaroxaban 20 die

Dabigatran 110 Bid

Edoxaban 30 die

Dabigatran 110 Bid

Edoxaban 30 die

# Conclusion

- Ne pas anticoaguler d'emblée les clairances de moins de 15 ml/min
  - Uniquement si haut risque de thrombose : ATCD ACV
  - Warfarine vs Apixaban (5 - 2.5)<sup>2</sup> vs Rivaroxaban 10
  - Régistres en cours dans plusieurs hopitaux
- Considérer les autres variables
  - Poids - âge avancé - interactions