

Utilisation des anticoagulants oraux direct (AOD) aux différents stades de l'insuffisance rénale

Dr Michel Vallée MD PhD

Néphrologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Professeur agrégé de clinique

Faculté de Médecine, Université de Montréal

Hypertension Canada, sous-groupe rénal

Président de la Société des Sciences Vasculaires du Québec (SSVQ)

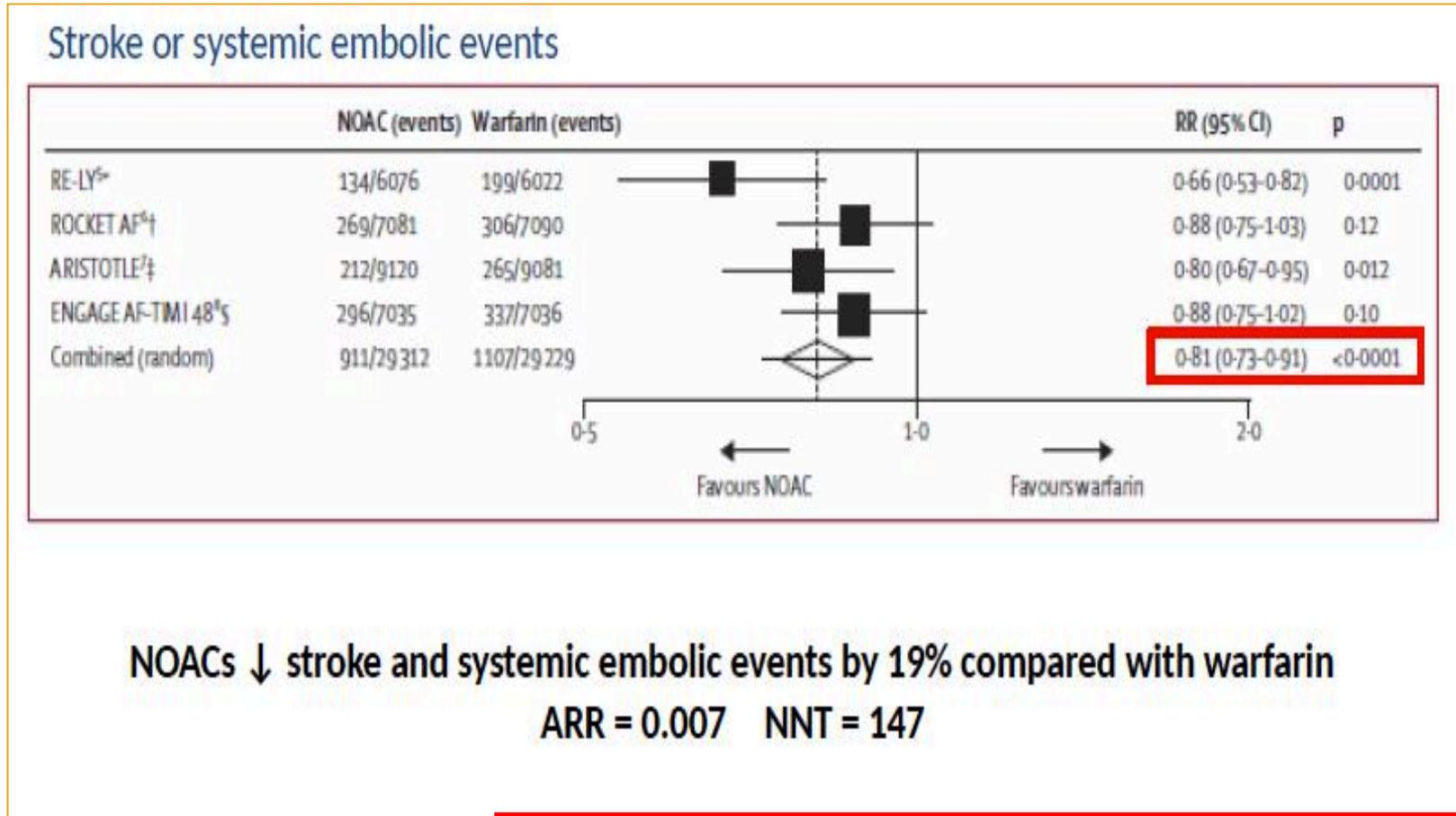
Divulgation de conflits d'intérêt potentiels

Type d'affiliation	Nom de la compagnie	Période(s)
Consultant, conférencier, recherche	Servier, Valencia, Idorsia	2019-2020
Consultant, conférencier	Takada, Valeant, Sanofi, Shire, Merck, Amgen, Janssen, Leo, AZ, Otsuka, BI, Lilly	2019-2020
Conférencier	Pfizer, Astra, BMS, Bayer	2019-2020

Objectifs

- Discuter des données sur l'innocuité et l'efficacité des anticoagulants chez les patients atteints d'insuffisance rénale.
- Déterminer l'ajustement posologique des anticoagulants selon la gravité de l'insuffisance rénale.
- Discuter de la surveillance adéquate à effectuer auprès des patients sous anticoagulothérapie dont la fonction rénale se détériore.

Les AOD sont meilleurs que l'AVK pour prévenir les AVC et les embolies systémiques en FA



-Bénéfices: AOD mieux que warfarine (-19%, P< 0.001),
 -Risques: AOD mieux que warfarine (-20%, P< 0.001),
 -Donc ratio risques / bénéfices très favorable aux AOD

Principes de base de pharmacologie en IRC

- On pourrait potentiellement donner TOUS les médicaments en IRC
 - Tout est une question d'ajustement posologique
- On peut même donner les médicaments qui ont un métabolisme présumé 100% rénal à des patients anuriques (comme le gabapentine, pregabalin ou les aminosides, ...)
- Tout est une question de dose, par contre:
 - Certains petits dosages sont non disponibles ou n'existent pas.
 - Parfois il faut s'abstenir par manque de données et si on ne sait pas quelle dose donner, mais ceci a une fin.

Anticoagulation en IRC

- Dans les études randomisées d'anticoagulation les IRC (surtout sévère) sont habituellement exclus.
- IRC augmente le risque de thrombose ET de saignement, donc le ratio risque/bénéfice est difficile à évaluer dans cette population sans étude randomisée.
- Tous les anticoagulants ont un certain métabolisme rénal
- Les AOD sont intéressant en IRC mais sans étude randomisée en IRC (surtout en IRC sévère) il est difficile de conclure définitivement sur leur ratio risque/bénéfice mais ceci est vrai aussi pour la warfarine.
- Le peu de données qu'on a sont défavorables à la warfarine, mieux avec les AOD
- L'expérience clinique n'est plus favorable à la warfarine
- En plus la warfarine pose des problèmes particuliers de sécurité (saignement, IRA, IRC, calcifications) et d'efficacité et d'interactions en IRC, donc on devrait préférer les AOD surtout en IRC.

Les Risques de Saignements Majeurs avec la Warfarine sont accentués chez les patients avec une ClCr abaissée

TABLE 1 Estimated Major Bleeding Rates for Patients on Warfarin by Creatinine Clearance

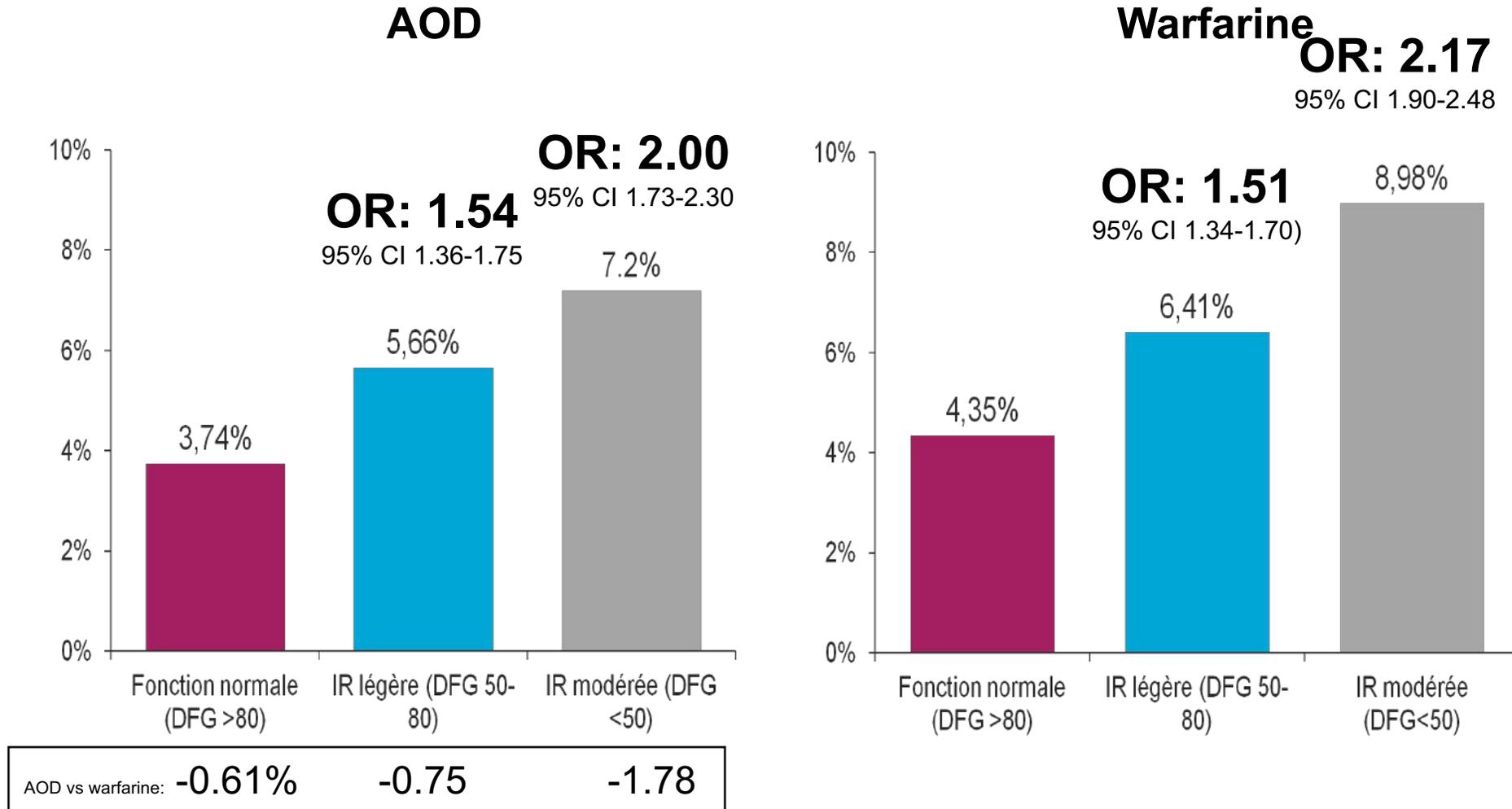
Kidney Function	Major Bleeding (Events per 100 Patient-Years)
CrCl \geq 60 ml/min	6.2 (4.1-8.9)
CrCl 30-59 ml/min	8.3 (5.1-12.8)
CrCl <30 ml/min	30.5 (17.0-50.3)
Dialysis	54-100

Data from Limdi et al. (17) and Elliott et al. (64).

CrCl = creatinine clearance.

(J Am Coll Cardiol 2016;67:2888-99)

Le Déclin de la Fonction Rénale Augmente les Risques de Saignements Majeurs Indépendamment du Traitement, mais c'est PIRE avec la warfarine



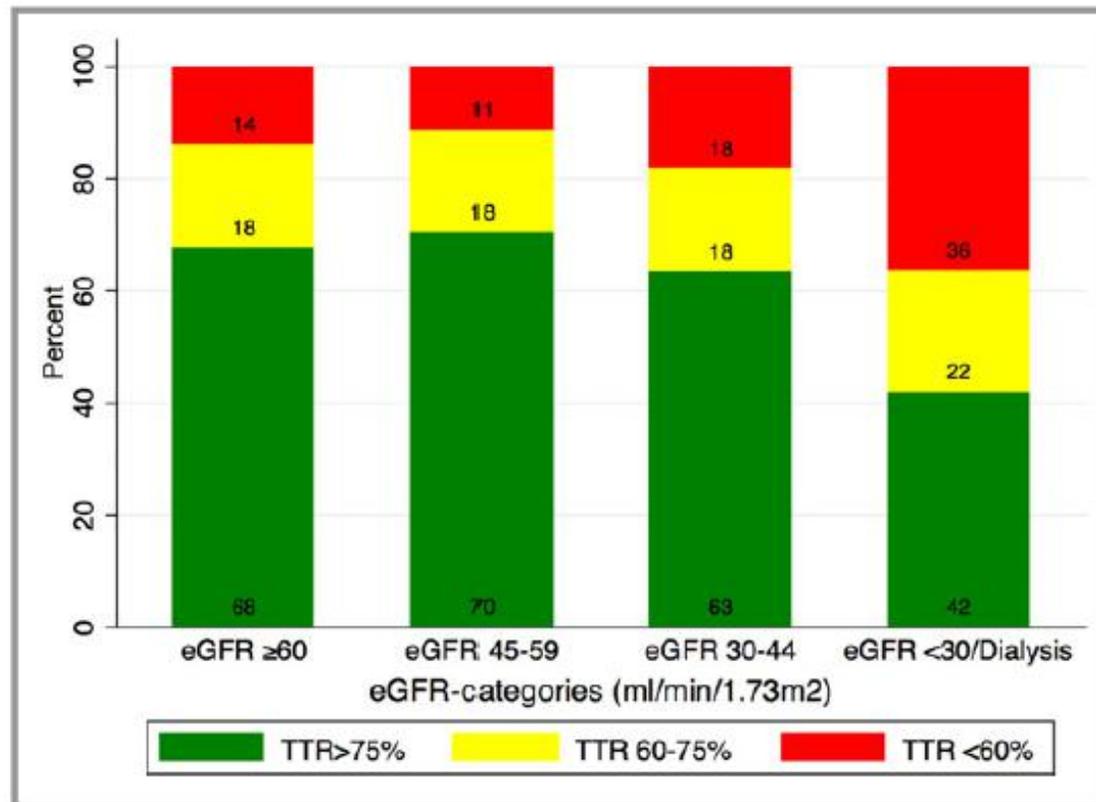


Figure 2. Proportion of patients in different time-in-therapeutic ranges (TTR) across worsening eGFR strata. eGFR indicates estimated glomerular filtration rate.

Conclusion—Severe chronic kidney disease (eGFR <30) patients with atrial fibrillation have worse INR control while on warfarin. An optimal TTR (>75%) is associated with lower risk of adverse events, independently of underlying renal function. (*J Am Heart Assoc.* 2017;6:e004925. DOI: 10.1161/JAHA.116.004925.)

Table 2

Frequency of supra-therapeutic INR and hemorrhage among warfarin users by eGFR category

	eGFR>60 (n=819)	eGFR=45–59 (n=223)	eGFR=30–44 (n=115)	eGFR<30 (n=116)	<i>P trend</i>
INR ≥4					
No. of INRs	20953	6027	3286	3359	
INRs ≥4	1029 (4.9)	292 (4.8)	199 (6.1)	249 (7.4)	<0.001 ^c

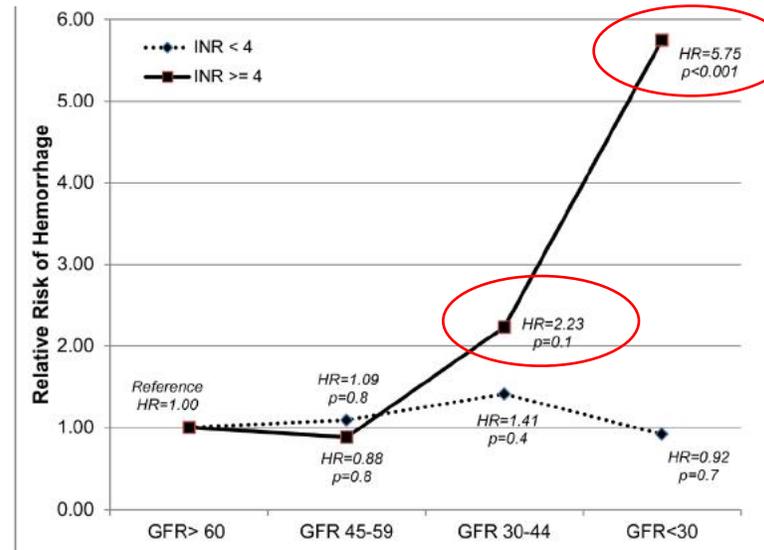


Figure 1. Relative risk of hemorrhage among patients with varying kidney function by INR at the time of the event (eGFR ≥60 is the reference group)

Conclusion: En IRC l'INR est plus souvent hors cible et lorsque hors cible ça saigne plus! Donc la warfarine est plus dangereux en IRC que chez les non-IRC.



Surtout en IRC!!

Anticoagulants oraux direct

Anticoagulants	Dabigatran (Pradaxa)	Edoxaban (Lixiana)	Rivaroxaban (Xarelto)	Apixaban (Eliquis)	Betrixaban
Mécanisme d'action	Anti-IIa	Anti-Xa	Anti-Xa	Anti-Xa	Anti-Xa
Demi-vie	12-17h	9-11h	5-9h <small>jeunes</small> 11-13h <small>âgés</small>	9-14h	19h
Excrétion	80% rénal 20% biliaire	50% rénal 50% biliaire	1/3 rénal 2/3 biliaire	25% rénal 75% biliaire	<5% rénal biliaire
Antidote	Idarucizumab (Praxbind)	Andexanet Alfa			

- Nous recommandons que les patients atteints de FA qui reçoivent des anticoagulants oraux fassent évaluer leur fonction rénale au moins une fois par année en mesurant la créatinine sérique et en calculant la ClCr, et la nécessité d'une modification du traitement aux anticoagulants oraux doit être réévaluée régulièrement. (Forte recommandation, données probantes de qualité modérée)

La décision d'un traitement antithrombotique chez les patients atteints de néphropathie chronique devrait dépendre de la ClCr comme suit :

- **ClCr > 30 ml/min** : Nous recommandons que ces patients reçoivent un traitement antithrombotique en fonction de leurs risques évalués par l'algorithme de la SCC, tel que mentionné dans les recommandations pour les patients dont la fonction rénale est normale. (Forte recommandation, données probantes de haute qualité)
- **ClCr de 15 à 30 ml/min, sans dialyse** : Nous suggérons que ces patients reçoivent un traitement antithrombotique en fonction de leurs risques évalués par l'algorithme de la SCC, comme pour les patients dont la fonction rénale est normale. L'agent de choix pour ces patients est la warfarine. (Recommandation conditionnelle, données probantes de faible qualité)
- **ClCr < 15 ml/min (avec dialyse)** : Nous suggérons que ces patients ne reçoivent pas de façon systématique des anticoagulants oraux ou de l'AAS pour la prévention de l'AVC en cas de FA. (Recommandation conditionnelle, données probantes de faible qualité)

- Nous recommandons que les patients atteints de FA qui reçoivent des anticoagulants oraux fassent évaluer leur fonction rénale au moins une fois par année en mesurant la créatinine sérique et en calculant **DFG**, et la nécessité d'une modification du traitement aux anticoagulants oraux doit être réévaluée régulièrement. (Forte recommandation, données probantes de qualité modérée)

La décision d'un traitement antithrombotique chez les patients atteints de néphropathie chronique devrait dépendre de la CICr comme suit :

DFG > 30 ml/min : Nous recommandons que ces patients reçoivent un traitement antithrombotique en fonction de leurs risques évalués par l'algorithme de la SCC, tel que mentionné dans les recommandations pour les patients dont la fonction rénale est normale. (Forte recommandation, données probantes de haute qualité)

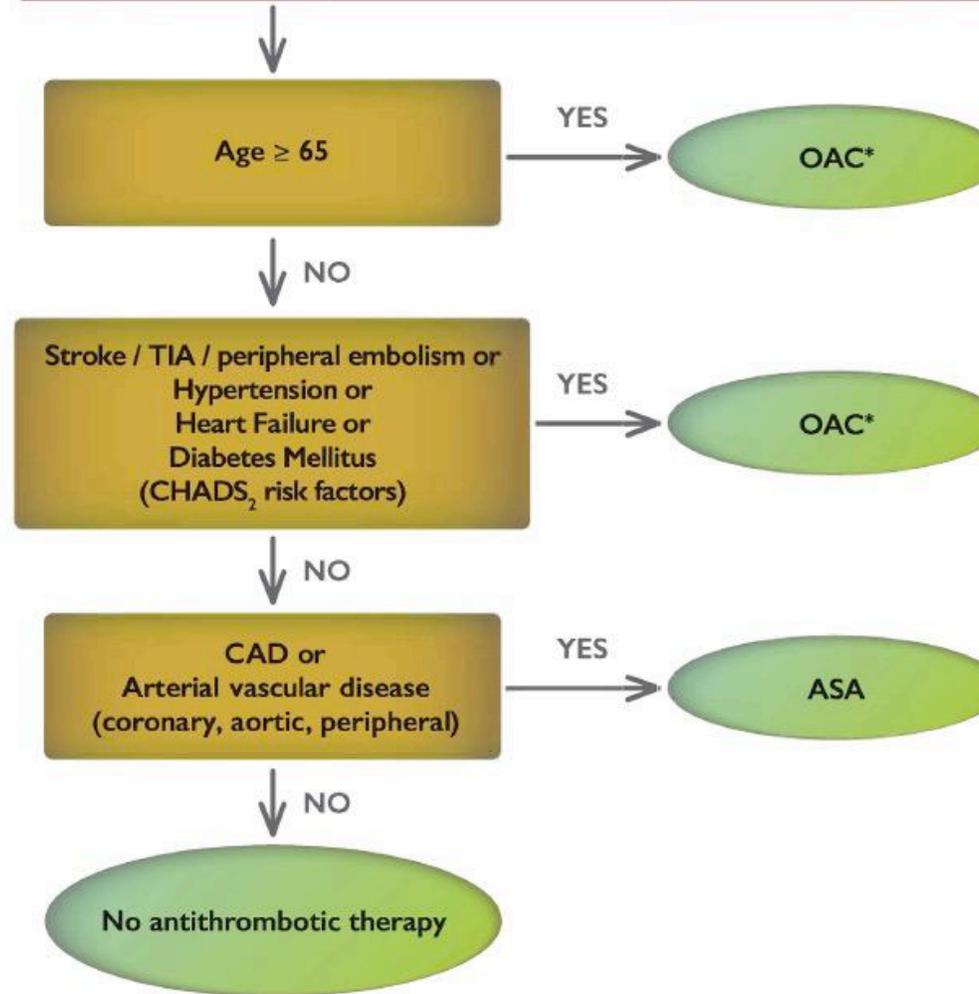
Et donc préférer AOD

Risques << bénéfiques, surtout avec AOD

DFG de 15 à 30 ml/min, sans dialyse : Nous suggérons que ces patients reçoivent un traitement antithrombotique en fonction de leurs risques évalués par l'algorithme de la SCC, comme pour les patients dont la fonction rénale est normale. L'agent de choix pour ces patients est la warfarine. (Recommandation conditionnelle, données probantes de faible qualité)

DFG < 15 ml/min (avec dialyse) : Nous suggérons que ces patients ne reçoivent pas de façon systématique des anticoagulants oraux ou de l'AAS pour la prévention de l'AVC en cas de FA. (Recommandation conditionnelle, données probantes de faible qualité)

“CCS algorithm” (“CHADS₂65”) for OAC therapy in AF



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

*A NOAC is preferred over warfarin for non-valvular AF

Recommandations posologiques des AOD pour la prévention de l'AVC chez les patients atteints de FA et d'insuffisance rénale: selon les monographies

Utiliser DFG	APIXABAN ¹	RIVAROXABAN ²	DABIGATRAN ³	EDOxabAN ⁴
Insuffisance rénale légère (ClCr 50-79 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 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** 15 mg 1 f.p.j. avec nourriture Doit être utilisé avec prudence**		Oui 30 mg 1 f.p.j
Insuffisance rénale sévère (ClCr 25-29 mL/min)		Oui Aucune recommandation posologique ne peut être faite car les données cliniques sont très limitées	Oui 15 mg 1 f.p.j. avec nourriture	Contre-indiqué
(ClCr 15-24 mL/min)	Comme les données cliniques sont limitées, doit être utilisé avec prudence.			
ClCr <15 mL/min ou patients sous dialyse	Non recommandé	Non recommandé		

* Réduction de la dose à 2,5 mg 2 f.p.j. en présence d'au moins 2 des critères ABC suivants : âge ≥ 80 ans, bas poids ≤ 60 kg et/ou créatinine sérique ≥ 133 µmol/L (1,5 mg/dL)

**Insuffisance rénale modérée: Administrer avec prudence surtout s'ils reçoivent des médicaments qui accroissent les concentrations plasmatiques de rivaroxaban, soupeser les avantages et les risques du traitement anticoagulant avant d'administrer rivaroxaban aux patients atteints d'insuffisance rénale modérée dont la clairance de la créatinine est près du seuil de l'insuffisance rénale grave (Clcr < 30 mL/min) ou dont l'insuffisance rénale pourrait devenir grave pendant le traitement.

1. Eliquis PM, 2018.
2. Rivaroxaban PM, 2018
3. Dabigatran PM, 2016
4. Edoxaban PM, 2017

Doit-on vraiment privilégier les AOD en IRC?

- Oui, car il semble que la warfarine est plus risquée (INR plus variable, plus souvent > 4 et ca saigne plus) et aussi moins bénéfique en IRC



Surtout en IRC!!

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

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

x2

x2

Meta-Analysis of Renal Function on the Safety and Efficacy of Novel Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation

Freddy Del-Carpio Munoz, MD, MSc^{a,*}, S. Michael Gharacholou, MD, MSc^a, Thomas M. Munger, MD^a, Paul A. Friedman, MD^a, Samuel J. Asirvatham, MD^a, Douglas L. Packer, MD^a, and Peter A. Noseworthy, MD^{a,b}

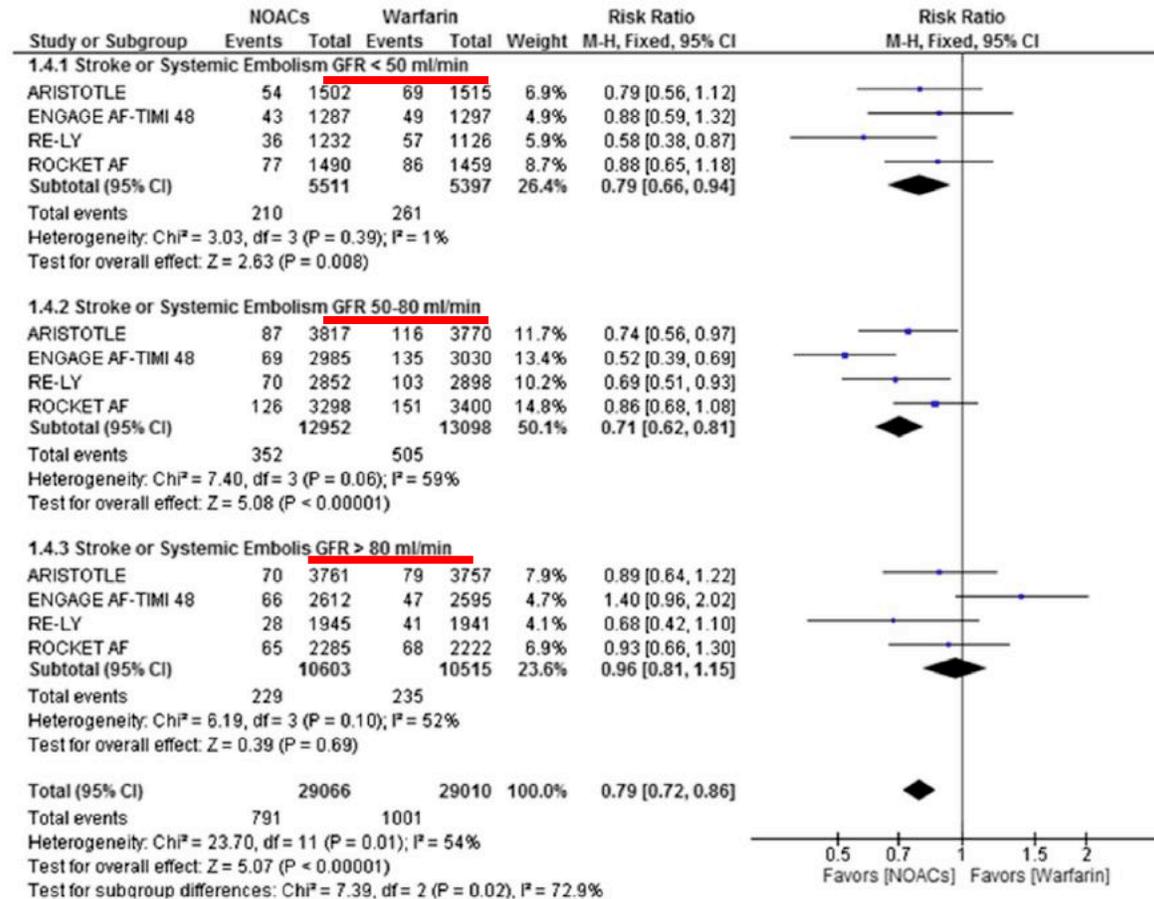


Figure 2. Risk of stroke or systemic embolism and use of NOACs versus warfarin in atrial fibrillation in relation to renal function.

Meta-Analysis of Renal Function on the Safety and Efficacy of Novel Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation

Freddy Del-Carpio Munoz, MD, MSc^{a,*}, S. Michael Gharacholou, MD, MSc^a, Thomas M. Munger, MD^a, Paul A. Friedman, MD^a, Samuel J. Asirvatham, MD^a, Douglas L. Packer, MD^a, and Peter A. Noseworthy, MD^{a,b}

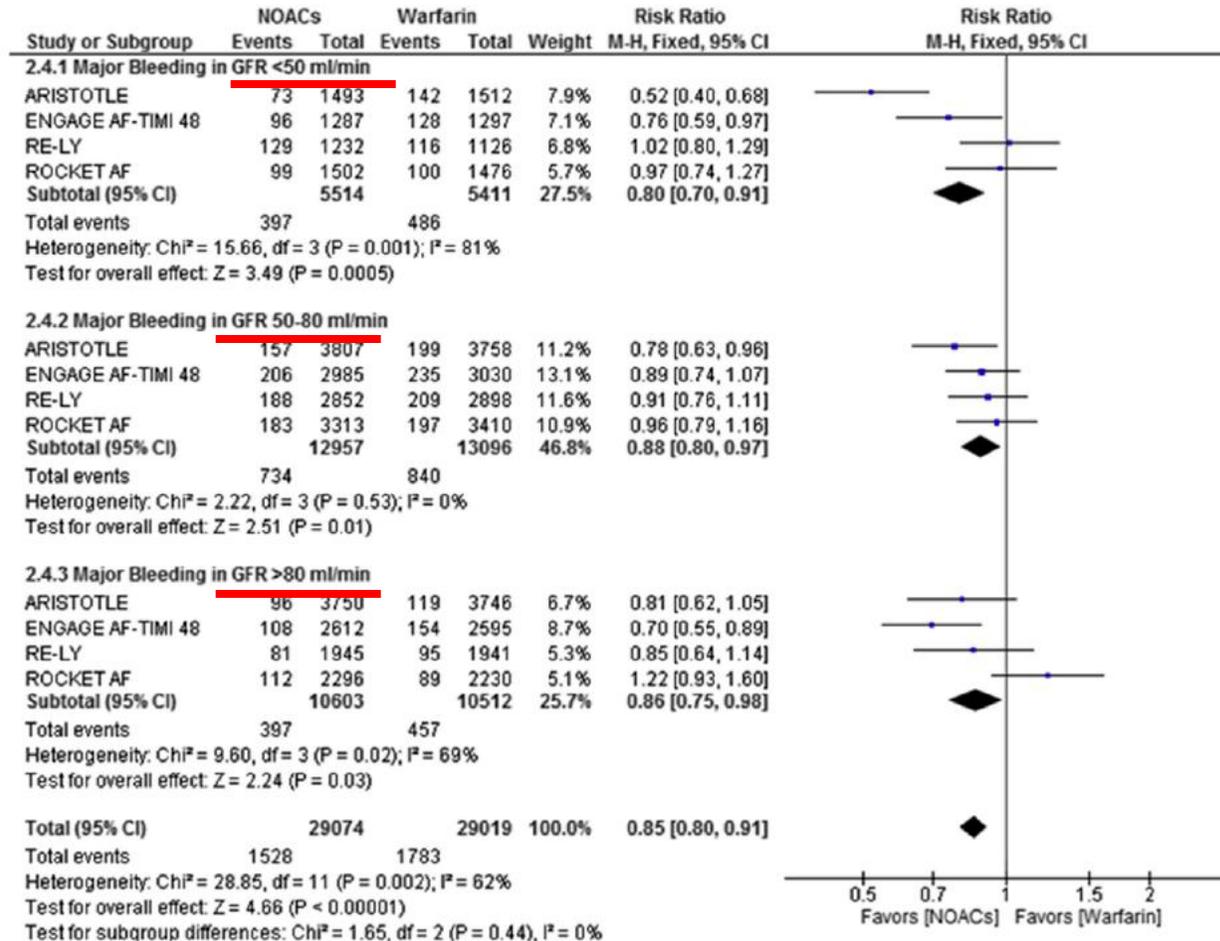


Figure 3. Risk of major bleeding and use of NOACs versus warfarin in relation to renal function.

Meta-Analysis of Renal Function on the Safety and Efficacy of Novel Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation

Freddy Del-Carpio Munoz, MD, MSc^{a,*}, S. Michael Gharacholou, MD, MSc^a, Thomas M. Munger, MD^a,
Paul A. Friedman, MD^a, Samuel J. Asirvatham, MD^a, Douglas L. Packer, MD^a,
and Peter A. Noseworthy, MD^{a,b}

Conclusion: En IRC les AOD préviennent mieux les embolies que la warfarine et ca saigne moins avec les AOD surtout en IRC, par rapport aux gens normaux.

Donc les AOD sont plus efficaces et plus sécuritaires que la warfarine en IRC ou la warfarine est moins efficace et plus dangereux en IRC modéré, par rapport aux gens normaux.

Recommandations posologiques des AOD pour la prévention de l'AVC chez les patients atteints de FA et d'insuffisance rénale: selon les monographies

Utiliser DFG	APIXABAN ¹	RIVAROXABAN ²	DABIGATRAN ³	EDOxabAN ⁴		
Insuffisance rénale légère (ClCr 50-79 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 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 âgée 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** 15 mg 1 f.p.j. avec nourriture Doit être utilisé avec prudence**		Oui 30 mg 1 f.p.j		
Insuffisance rénale sévère (ClCr 25-29 mL/min)		Oui Aucune recommandation posologique ne peut être faite car les données cliniques sont très limitées	Oui 15 mg 1 f.p.j. avec nourriture	Contre-indiqué	Non recommandé	
(ClCr 15-24 mL/min)	Comme les données cliniques sont limitées, doit être utilisé avec prudence.					
ClCr <15 mL/min ou patients sous dialyse	Non recommandé	Non recommandé				

* Réduction de la dose à 2,5 mg 2 f.p.j. en présence d'au moins 2 des critères ABC suivants : âge ≥ 80 ans, bas poids ≤ 60 kg et/ou créatinine sérique ≥ 133 µmol/L (1,5 mg/dL)

**Insuffisance rénale modérée: Administrer avec prudence surtout s'ils reçoivent des médicaments qui accroissent les concentrations plasmatiques de rivaroxaban, soupeser les avantages et les risques du traitement anticoagulant avant d'administrer rivaroxaban aux patients atteints d'insuffisance rénale modérée dont la clairance de la créatinine est près du seuil de l'insuffisance rénale grave (Clcr < 30 mL/min) ou dont l'insuffisance rénale pourrait devenir grave pendant le traitement.

1. Eliquis PM, 2018.
2. Rivaroxaban PM, 2018
3. Dabigatran PM, 2016
4. Edoxaban PM, 2017

Conclusion: DFG > 30 cc/min.: Warfarine
inférieur aux AOD, donc utilisez tout les
AOD: pas de problème > 30 ml/min de
DFG, souvent ajustement de dose, éviter
la warfarine chez les IRC

- Nous recommandons que les patients atteints de FA qui reçoivent des anticoagulants oraux fassent évaluer leur fonction rénale au moins une fois par année en mesurant la créatinine sérique et en calculant **DFG**, et la nécessité d'une modification du traitement aux anticoagulants oraux doit être réévaluée régulièrement. (Forte recommandation, données probantes de qualité modérée)

La décision d'un traitement antithrombotique chez les patients atteints de néphropathie chronique devrait dépendre de la CICr comme suit :

DFG > 30 ml/min : Nous recommandons que ces patients reçoivent un traitement antithrombotique en fonction de leurs risques évalués par l'algorithme de la SCC, tel que mentionné dans les recommandations pour les patients dont la fonction rénale est normale. (Forte recommandation, données probantes de haute qualité)

DFG de 15 à 30 ml/min, sans dialyse : Nous suggérons que ces patients reçoivent un traitement antithrombotique en fonction de leurs risques évalués par l'algorithme de la SCC, comme pour les patients dont la fonction rénale est normale. L'agent de choix pour ces patients est la warfarine. (Recommandation conditionnelle, données probantes de faible qualité)

DFG < 15 ml/min (avec dialyse) : Nous suggérons que ces patients ne reçoivent pas de traitement antithrombotique avec des anticoagulants oraux ou de l'AAS pour la prévention de l'AVC en cas de FA. (Recommandation conditionnelle, données probantes de faible qualité)

???

Risques < bénéfiques avec warfarine
Risques << bénéfiques avec AOD

🕒 Recommandations pour la posologie d'anticoagulants oraux selon la fonction rénale

Choix thérapeutiques pour les patients atteints de néphropathie chronique et facteurs de risque d'AVC (CHADS65)

CICr	Warfarine	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
CICr ≥ 50 ml/min	Dose ajustée pour RIN de 2,0 à 3,0	150 mg bid*	20 mg die	5 mg bid
CICr 30-49 ml/min	se ajustée pour RIN 2,0 à 3,0	Envisager 110 mg bid de préférence à 150 mg bid	15 mg die	5 mg bid (envisager 2,5 mg bid)†
CICr 15-29 ml/min	Pas de données‡ Données défavorables	Pas de données	Pas de données Peu de données	Données très limitées§ Peu de données
CICr < 15 ml/min (Ou patient dépendant de la dialyse)	Pas de données¶ Données défavorables	Pas de données	Pas de données Peu de données	Pas de données Peu de données

BID, deux fois par jour; CICr, clairance de la créatinine; RIN, rapport international normalisé.

*Envisager Dabigatran 110 mg bid si âge > 75 ans.

† Apixaban 2,5 mg bid si 2 des 3 critères suivants sont remplis : 1) âge > 80 ans; 2) poids < 60 kg; 3) créatinine sérique > 133 µmol/l.

‡ Des doses ajustées de warfarine ont été utilisées, mais les données en matière d'innocuité et d'efficacité sont contradictoires.

§ L'essai ARISTOTLE incluait des patients avec une CICr aussi basse que 25 ml/min, mais il s'agissait d'un petit nombre de patients (1,5 % des patients de l'essai).

¶ Des doses ajustées de warfarine ont été utilisées, mais les données en matière d'innocuité et d'efficacité sont contradictoires.

|| Aucune étude randomisée publiée sur le dosage pour ce niveau d'insuffisance rénale; les monographies du produit suggèrent que le médicament est contre-indiqué pour un tel niveau d'insuffisance rénale.

Edoxaban: Peu de données jusqu'en dialyse!

Recommandations posologiques des AOD pour la prévention de l'AVC chez les patients atteints de FA et d'insuffisance rénale: selon les monographies

Utiliser DFG	APIXABAN ¹	RIVAROXABAN ²	DABIGATRAN ³	EDOxabAN ⁴		
Insuffisance rénale légère (ClCr 50-79 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 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 âgée 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** 15 mg 1 f.p.j. avec nourriture Doit être utilisé avec prudence**		Oui 30 mg 1 f.p.j		
Insuffisance rénale sévère (ClCr 25-29 mL/min)		Oui Aucune recommandation posologique ne peut être faite car les données cliniques sont très limitées	Oui 15 mg 1 f.p.j. avec nourriture	Contre-indiqué	Non recommandé	
(ClCr 15-24 mL/min)	Comme les données cliniques sont limitées, doit être utilisé avec prudence.					
ClCr <15 mL/min ou patients sous dialyse	Non recommandé	Non recommandé				

* Réduction de la dose à 2,5 mg 2 f.p.j. en présence d'au moins 2 des critères ABC suivants : âge ≥ 80 ans, bas poids ≤ 60 kg et/ou créatinine sérique ≥ 133 µmol/L (1,5 mg/dL)

**Insuffisance rénale modérée: Administrer avec prudence surtout s'ils reçoivent des médicaments qui accroissent les concentrations plasmatiques de rivaroxaban, soupeser les avantages et les risques du traitement anticoagulant avant d'administrer rivaroxaban aux patients atteints d'insuffisance rénale modérée dont la clairance de la créatinine est près du seuil de l'insuffisance rénale grave (Clcr < 30 mL/min) ou dont l'insuffisance rénale pourrait devenir grave pendant le traitement.

1. Apixaban PM, 2018.
2. Rivaroxaban PM, 2018
3. Dabigatran PM, 2016
4. Edoxaban PM, 2017

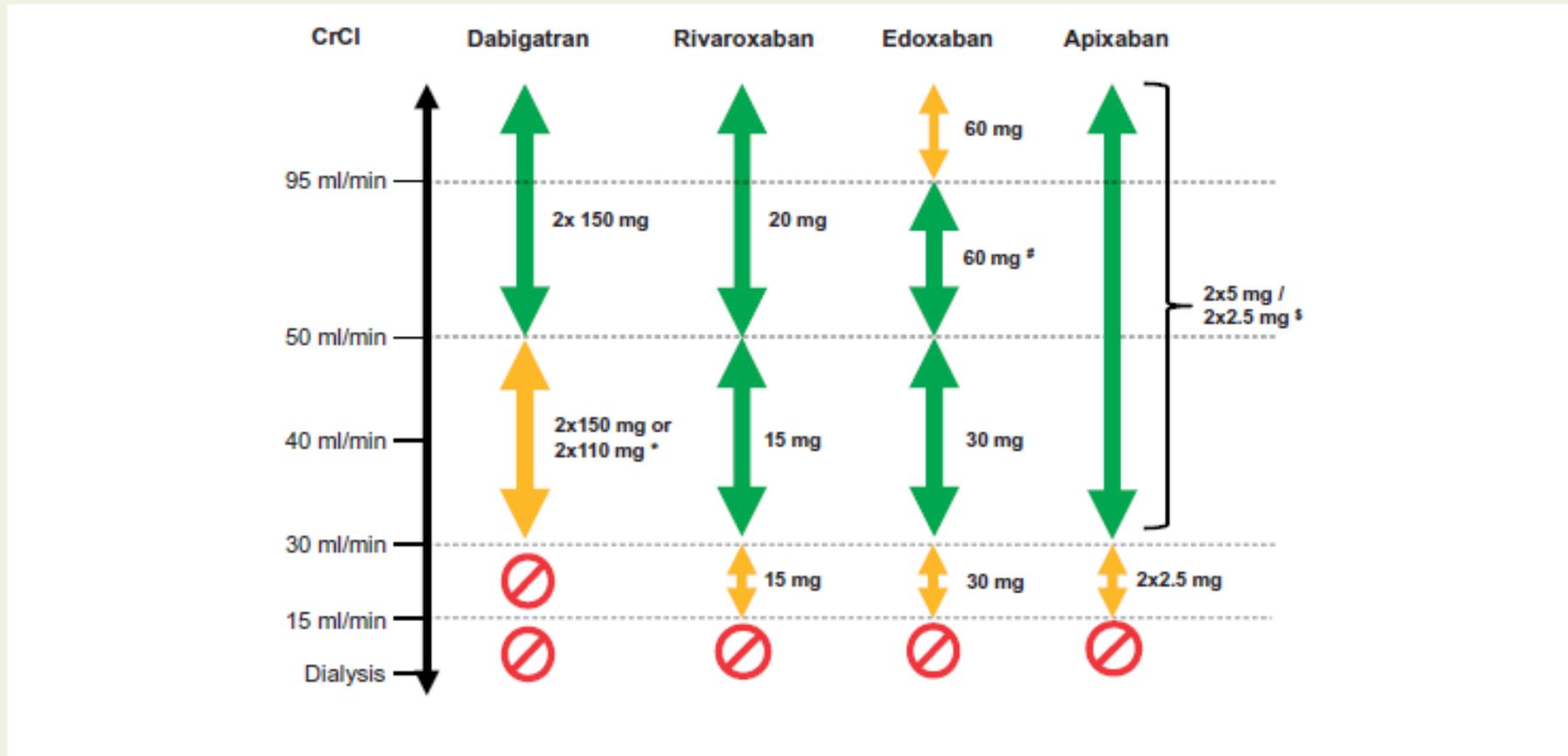
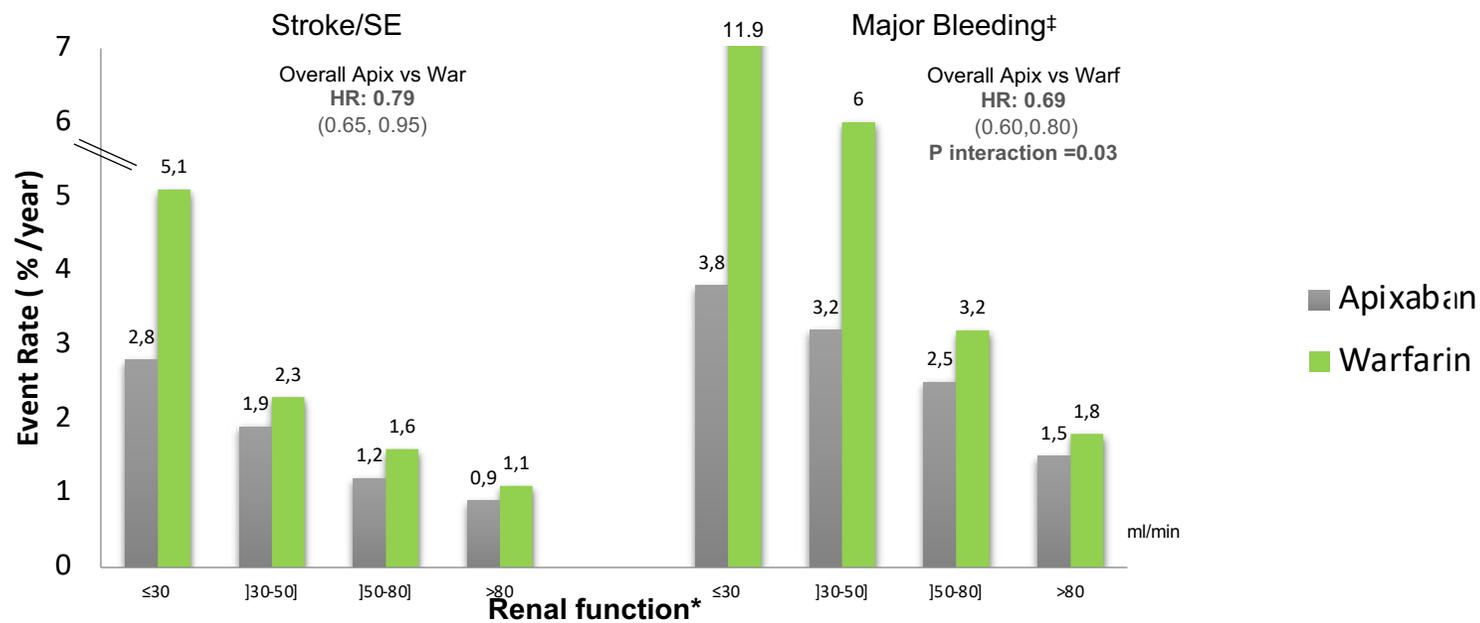


Figure 4 Use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants according to renal function. ^{*}2 × 110 mg in patients at high risk of bleeding (per SmPc). [#]Other dose reduction criteria may apply (weight ≤60 kg, concomitant potent P-Gp inhibitor therapy). [§]2 × 2.5 mg only if at least two out of three 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 severe renal insufficiency, edoxaban in 'supranormal' renal function); see text for details.

ARISTOTLE



# of patients	≤30 ml/min	30-50]ml/min]50-80]ml/min	>80ml/min
Apixaban	137	1365	3817	3761
Warfarin	133	1385	3770	3757

Conclusion: DFG 15-30 cc/min.:
Warfarine: pas de raison de le préférer
maintenant par rapport à 2014,
aujourd'hui c'est moi bon que les AOD,
moi je suggère plutôt de l'éviter et de
suivre les monographies canadiennes et
les recommandations européennes: ici
apixaban et rivaroxaban (edoxaban).

- Nous recommandons que les patients atteints de FA qui reçoivent des anticoagulants oraux fassent évaluer leur fonction rénale au moins une fois par année en mesurant la créatinine sérique et en calculant **DFG**, et la nécessité d'une modification du traitement aux anticoagulants oraux doit être réévaluée régulièrement. (Forte recommandation, données probantes de qualité modérée)

La décision d'un traitement antithrombotique chez les patients atteints de néphropathie chronique devrait dépendre de la CICr comme suit :

DFG > 30 ml/min : Nous recommandons que ces patients reçoivent un traitement antithrombotique en fonction de leurs risques évalués par l'algorithme de la SCC, tel que mentionné dans les recommandations pour les patients dont la fonction rénale est normale. (Forte recommandation, données probantes de haute qualité)

DFG de 15 à 30 ml/min, sans dialyse : Nous suggérons que ces patients reçoivent un traitement antithrombotique en fonction de leurs risques évalués par l'algorithme de la SCC, comme pour les patients dont la fonction rénale est normale. L'agent de choix pour ces patients est la warfarine. (Recommandation conditionnelle, données probantes de faible qualité)

DFG < 15 ml/min (avec dialyse) : Nous suggérons que ces patients ne reçoivent pas de façon systématique des anticoagulants oraux ou de l'AAS pour la prévention de l'AVC en cas de FA. (Recommandation conditionnelle, données probantes de faible qualité)

Risques > bénéfiques?

Prévention de l'AVC

Nous suggérons que ces patients ne reçoivent pas de façon systématique...: **cela suggère qu'il y a des patients en dialyse qu'on doit anticoaguler! (comme post AVC secondaire à FA)**

Recommandations posologiques des DOAC pour la prévention de l'AVC chez les patients atteints de FA et d'insuffisance rénale: selon les monographies

Utiliser DFG	APIXABAN ¹	RIVAROXABAN ²	DABIGATRAN ³	EDOxabAN ⁴
Insuffisance rénale légère (ClCr 50-79 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 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 âgée 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** 15 mg 1 f.p.j. avec nourriture Doit être utilisé avec prudence**		Oui 30 mg 1 f.p.j
Insuffisance rénale sévère (ClCr 25-29 mL/min)	Oui Aucune recommandation posologique ne peut être faite car les données cliniques sont très limitées	Oui 15 mg 1 f.p.j. avec nourriture	Contre-indiqué	Non recommandé
(ClCr 15-24 mL/min)		Comme les données cliniques sont limitées, doit être utilisé avec prudence.		
ClCr <15 mL/min ou patients sous dialyse	Non recommandé	Non recommandé		

* Réduction de la dose à 2,5 mg 2 f.p.j. en présence d'au moins 2 des critères ABC suivants : âge ≥ 80 ans, bas poids ≤ 60 kg et/ou créatinine sérique ≥ 133 µmol/L (1,5 mg/dL)

**Insuffisance rénale modérée: Administrer avec prudence surtout s'ils reçoivent des médicaments qui accroissent les concentrations plasmatiques de rivaroxaban, soupeser les avantages et les risques du traitement anticoagulant avant d'administrer rivaroxaban aux patients atteints d'insuffisance rénale modérée dont la clairance de la créatinine est près du seuil de l'insuffisance rénale grave (Clcr < 30 mL/min) ou dont l'insuffisance rénale pourrait devenir grave pendant le traitement.

1. Eliquis PM, 2018.
2. Rivaroxaban PM, 2018
3. Dabigatran PM, 2016
4. Edoxaban PM, 2017

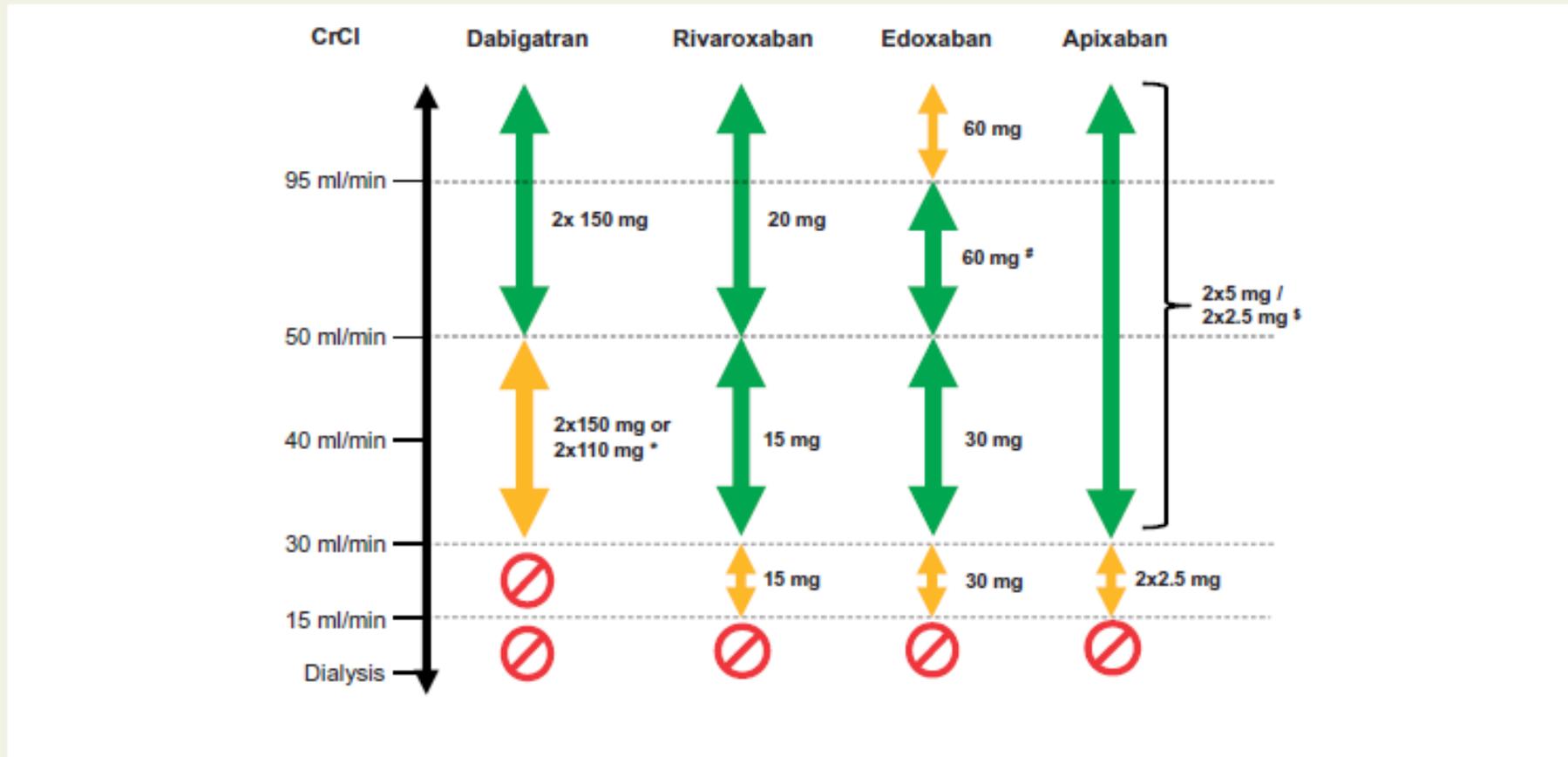


Figure 4 Use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants according to renal function. *2 × 110 mg in patients at high risk of bleeding (per SmPc). #Other dose reduction criteria may apply (weight ≤60 kg, concomitant potent P-Gp inhibitor therapy). §2 × 2.5 mg only if at least two out of three fulfilled: 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 severe renal insufficiency, edoxaban in 'supranormal' renal function); see text for details.

- Apixaban approuvé par la FDA en hémodialyse en 2014 (car pas d'accumulation significative) à la pleine dose.
 - On peut donner aussi rivaroxaban et edoxaban basé sur des données pharmacocinétique.

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

- Étude rétrospective américaine
- CohorteUSRDS
- 2010-2015: 25 523 patients
 - Warfarine: 23 172
 - Apixaban 5mg BID: 1034
 - Apixaban 2.5 mg BID: 1317

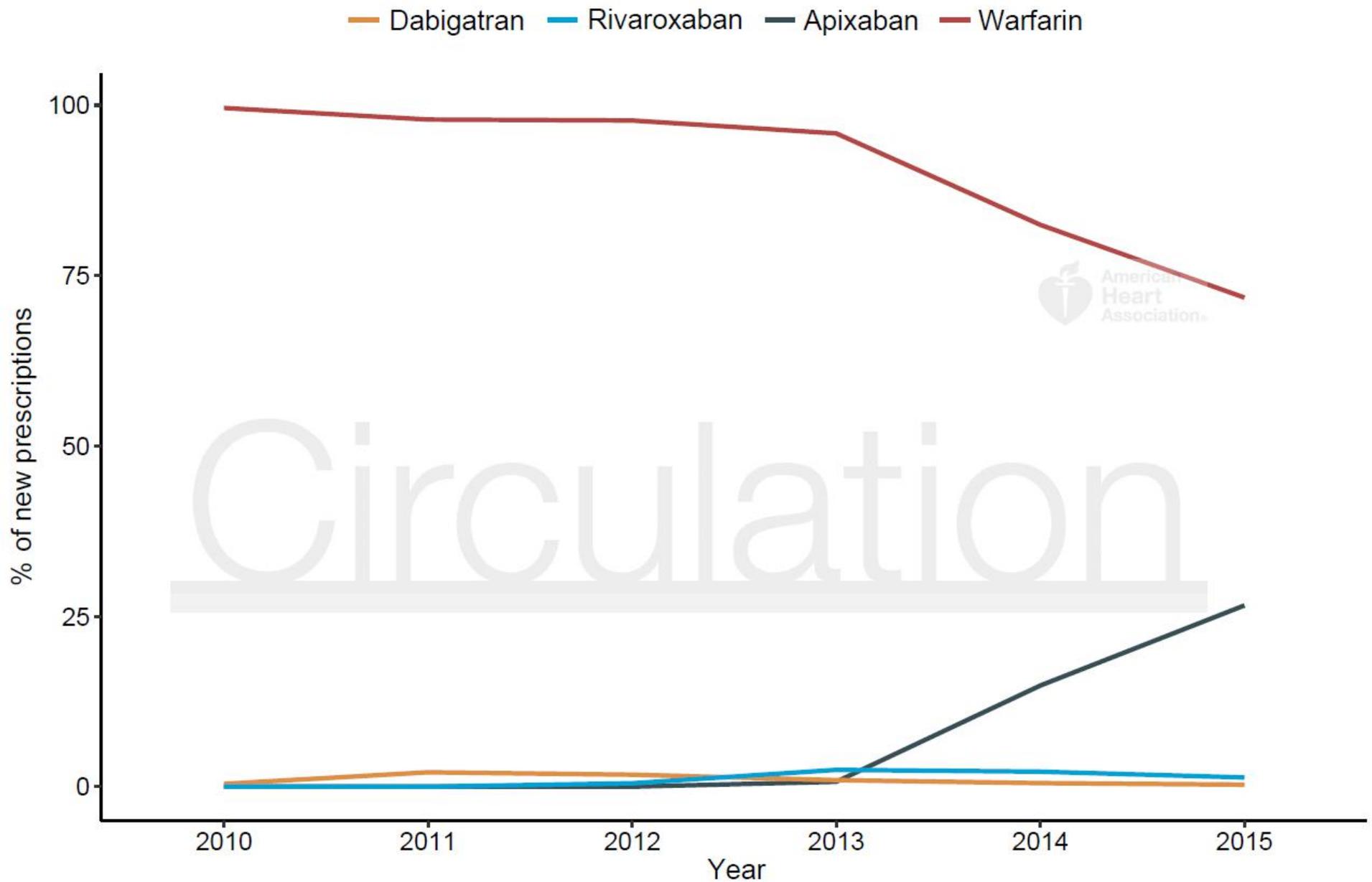


Table 2. Event rates and association estimates from Cox regression analyses in prognostic score-matched cohorts of apixaban and warfarin

	Overall	Apixaban	Warfarin	HR (95% CI)	p-value
Stroke/SE					
N patients	9,404	2,351	7,053	0.88 (0.69-1.12)	0.29
N events	454	81	373		
Event rate per 100 PY	11.9	12.4	11.8		
→ Major bleeding					
N patients	9,404	2,351	7,053	0.72 (0.59-0.87)	<0.001
N events	844	129	715		
Event rate per 100 PY	22.3	19.7	22.9		
GI bleeding					
N patients	9,404	2,351	7,053	0.86 (0.72-1.02)	0.09
N events	865	155	710		
Event rate per 100 PY	23.4	23.8	23.4		
Intracranial bleeding					
N patients	9,400	2,350	7,050	0.79 (0.49-1.26)	0.32
N events	132	21	111		
Event rate per 100 PY	3.4	3.1	3.5		
Death					
N patients	9,404	2,351	7,053	0.85 (0.71-1.01)	0.06
N events	912	159	753		
Event rate per 100 PY	24.7	23.7	24.9		

Abbreviations: PY, patient-years; HR, hazard ratio; CI, confidence interval

Association estimates are derived from univariable Cox regression analyses with drug exposure (apixaban or warfarin) as the only predictor variable. HR<1 favors apixaban.

Apixaban vs warfarine en HD

Endpoints	HR (95% confidence interval)		
	5mg vs warfarine	2.5mg vs warfarine	5mg vs 2.5 mg
Stroke and embolism	0.64 (0.24-0.97)	1.11 (0.82-1.50)	0.61 (0.37-0.98)
Death	0.63 (0.46-0.85)	1.07 (0.87-1.33)	0.64 (0.45-0.92)
Major Bleeding	0.71 (0.53-0.95)	0.71 (0.56-0.91)	0.98 (0.68-1.42)

Conclusion: supériorité de la dose de 5mg d'apixaban vs warfarine ET la dose de 2.5mg

Conclusions:

- **FA en dialyse.:**
 - **Prévention primaire: Études en cours: inclure les patients.**
 - **Prévention secondaire:**
 - **Patients incidents: Anticoaguler les patients avec idéalement autre chose que de la warfarine**
 - **Patients prévalents sous warfarine: 'SWITCH' si TTR difficile à atteindre, récurrence de saignements mineurs ou saignement majeur, calciphylaxie, calcifications,**
- **Tout autres indications en dialyse: préférence AOD pour la sécurité et la facilité.**

Autre problème avec la warfarine en IRC: Augmentation du risque de calcification vasculaire

- La warfarine inhibe la protéine Matrix G1a qui est un inhibiteur naturel des calcifications vasculaire dépendant de la vitamine K: augmente le risque de calcification vasculaire surtout en IRC
- Augmente le risque de calcifilaxie
- Donc le problème en dialyse n'est pas d'anticoaguler les patients mais d'anticoaguler les patients AVEC la warfarine!

Autre problème avec la warfarine en IRC: Augmentation du risque d'IRA et de progression d'IRC

Yao, X. et al. J Am Coll Cardiol. 2017;70(21):2621-32.

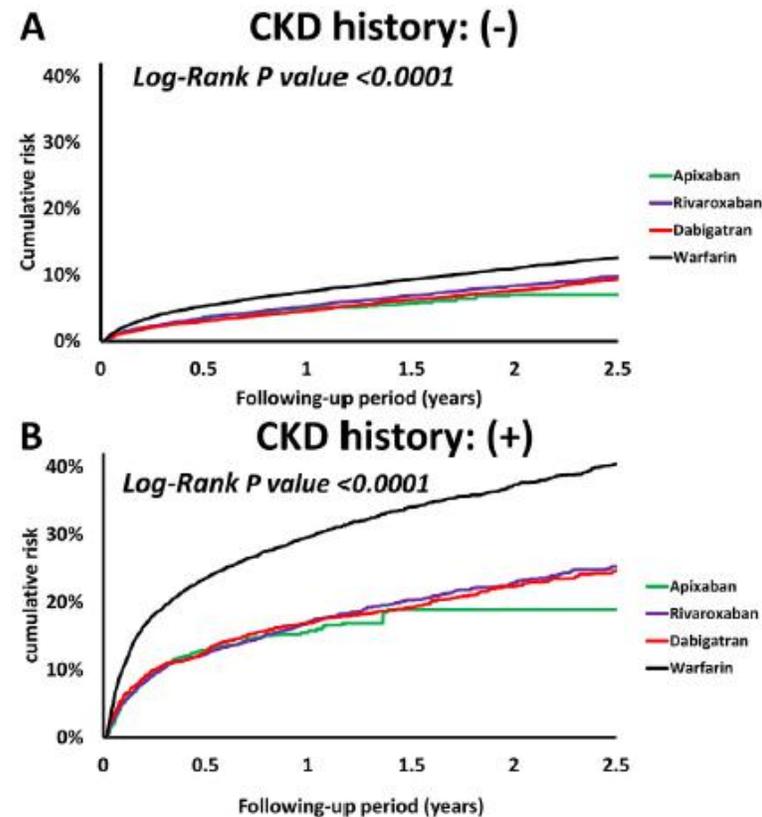


Fig. 2. The cumulative risk curves of acute kidney injury (AKI) for NVAF patients taking different oral anticoagulants. Patients taking apixaban (green line), dabigatran (red line), and rivaroxaban (purple line) were all associated with a significantly lower risk of AKI compared with patients taking warfarin (black line) after propensity score weighting regression among both CKD-free (A) and CKD cohorts (B). AKI = acute kidney injury; CKD = chronic kidney disease; NVAF = non-valvular atrial fibrillation.

Autre avantage des AOD: Interactions médicamenteuses et alimentation

- Beaucoup beaucoup beaucoup... moins pire que la warfarine!!!
- Apixaban, rivaroxaban, edoxaban
 - Amiodarone, verapamil, diltiazem
 - Tacrolimus, cyclosporine
 - Mineurs: Pas d'ajustement nécessaire
 - Avec IRC (DFG < 30??): interaction double: IRC et rx ci-haut: pas de contre indication mais donner la petite dose.
- Dr Philippe Gilbert, pharmacien et cardiologue HEJ, SSVQ 22 mars 2019

Messages à retenir

- L'anticoagulant le plus à craindre en IRC est la warfarine:
 - Est moins efficace que les autres anticoagulant, surtout en IRC
 - Augmentation des saignements, surtout en IRC
 - Augmentation de la calcification vasculaire et de la calcifilaxie
 - Augmentation des IRA et de progression de l'IRC
- On n'est pas plus prudent si on utilise de la warfarine en IRC (pas plus de données que les AOD, ces rares données sont défavorables à la warfarine), l'expérience clinique n'est plus favorable à la warfarine
- > 30 ml/min: Warfarine inférieure aux AOD, tout les AOD peuvent être administrés en IRC, souvent ajustement de dose, éviter la warfarine
- < 30 ml/min sans dialyse: Warfarine probablement inférieure aux AOD, plusieurs options d'AOD, pleine dose ou à dose réduite, éviter la warfarine
- FA en dialyse: Études en cours en prévention primaire: inclure les patients, en prévention secondaire et autres indications: il faut anticoaguler les patients: préférer les AOD

Recommandations posologiques des AOD pour la prévention de l'AVC chez les patients atteints de FA et d'insuffisance rénale: selon les monographies

Utiliser DFG	APIXABAN ¹	RIVAROXABAN ²	DABIGATRAN ³	EDOxabAN ⁴
Insuffisance rénale légère (ClCr 50-79 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 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 âgée 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** 15 mg 1 f.p.j. avec nourriture Doit être utilisé avec prudence**		Oui 30 mg 1 f.p.j
Insuffisance rénale sévère (ClCr 25-29 mL/min)	Oui Aucune recommandation posologique ne peut être faite car les données cliniques sont très limitées	Oui 15 mg 1 f.p.j. avec nourriture	Contre-indiqué	Non recommandé
(ClCr 15-24 mL/min)		Comme les données cliniques sont limitées, doit être utilisé avec prudence.		
ClCr <15 mL/min ou patients sous dialyse	Non recommandé	Non recommandé		

* Réduction de la dose à 2,5 mg 2 f.p.j. en présence d'au moins 2 des critères ABC suivants : âge ≥ 80 ans, bas poids ≤ 60 kg et/ou créatinine sérique ≥ 133 µmol/L (1,5 mg/dL)

**Insuffisance rénale modérée: Administrer avec prudence surtout s'ils reçoivent des médicaments qui accroissent les concentrations plasmatiques de rivaroxaban, soupeser les avantages et les risques du traitement anticoagulant avant d'administrer rivaroxaban aux patients atteints d'insuffisance rénale modérée dont la clairance de la créatinine est près du seuil de l'insuffisance rénale grave (Clcr < 30 mL/min) ou dont l'insuffisance rénale pourrait devenir grave pendant le traitement.

1. Eliquis PM, 2018.
2. Rivaroxaban PM, 2018
3. Dabigatran PM, 2016
4. Edoxaban PM, 2017

Merci de votre attention!!

Questions ?
Commentaires ?