

Les anticoagulants : jusqu'où aller lorsque la fonction rénale se détériore?

21 septembre 2018

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	2015-2018
Consultant, conférencier	Takada, Valeant, Sanofi, Shire, Merck, Amgen, Janssen, Leo	2015-2018
Conférencier	BI, Lilly, Pfiser, Astra, BMS, Bayer	2015-2018

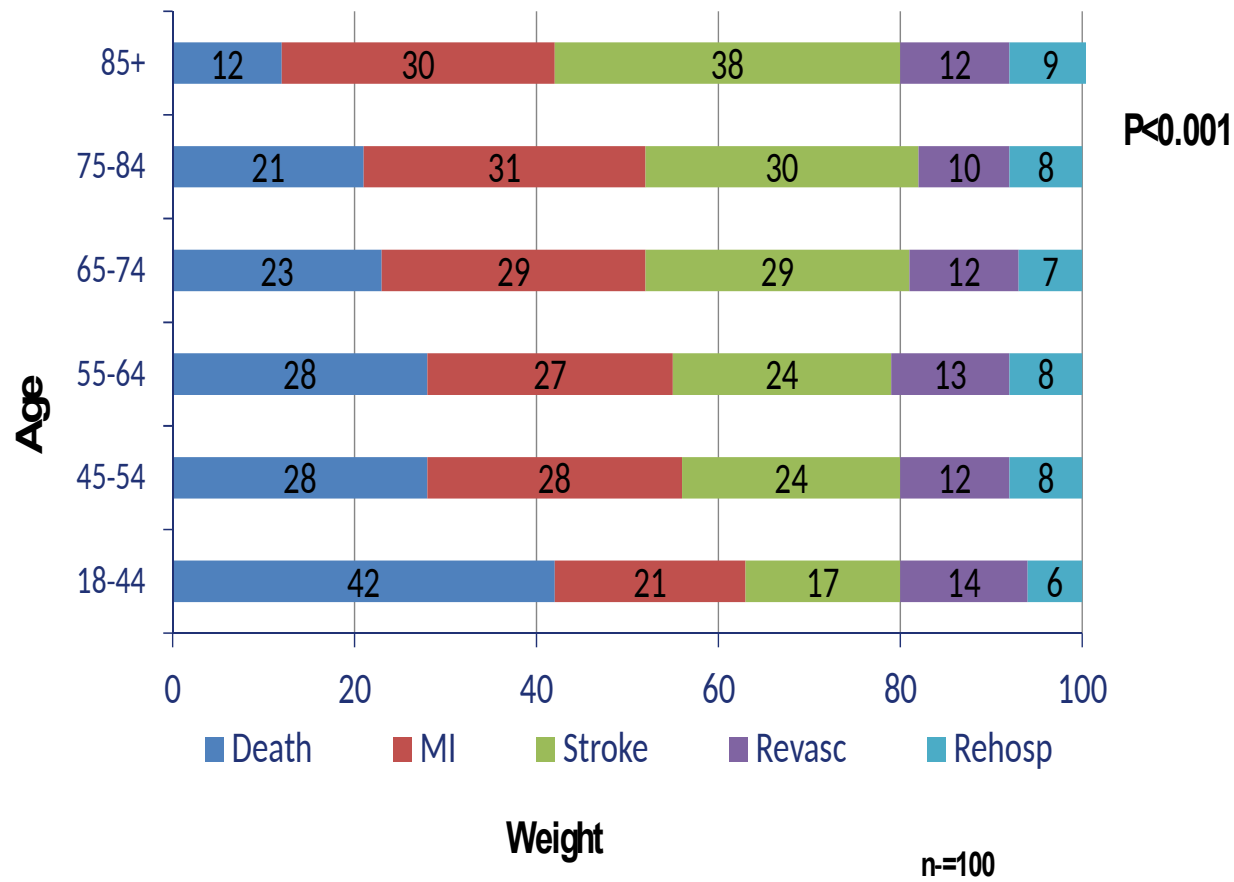
Objectifs

- 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.

L'impact de la FA au Canada

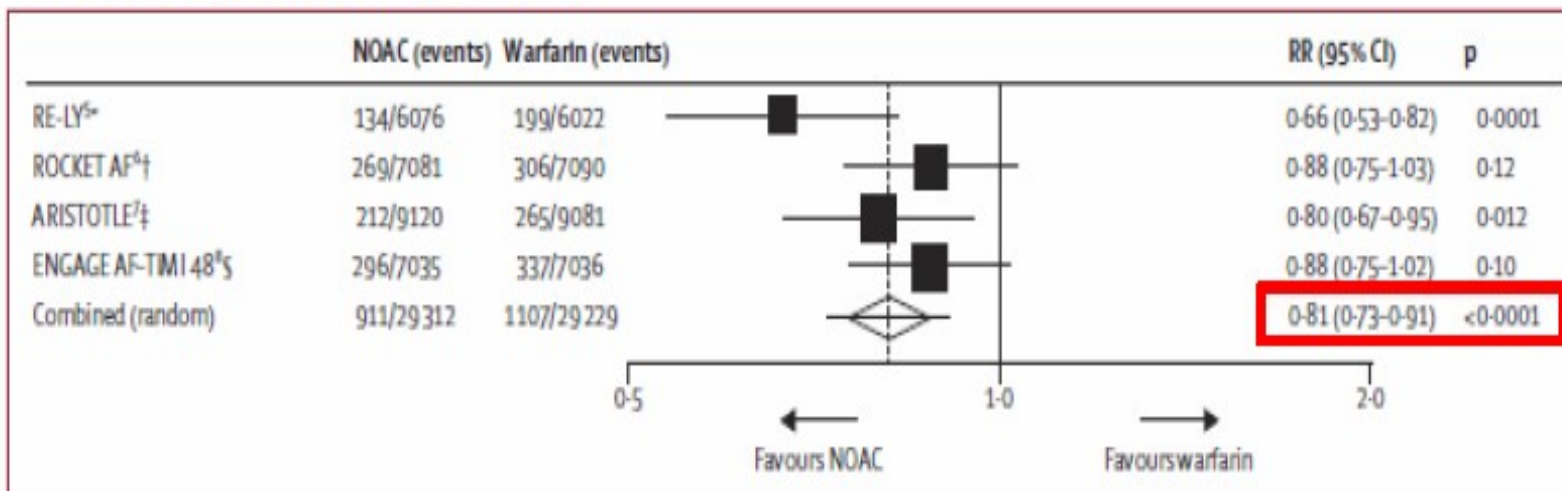
- L'enjeux de l'anticoagulation en IRC est surtout présent en FA
- On estime qu'environ 350 000 Canadiens sont atteints de FA¹
 - La FA touchera 25 % des Canadiens de ≥ 40 ans²
- La FA augmente le risque d'AVC ischémique de 3 à 5 fois^{1,3}
 - Les AVC causés par la FA sont associés à des taux accrus de morbidité et de mortalité par rapport aux AVC non liés à une FA^{4,5}
- En présence de FA, le taux annuel d'AVC est de 4,5 %⁶
 - Environ 16 000 AVC liés à la FA par an au Canada (environ 20 % de tous les AVC⁷)

Les patients âgés préféreraient éviter l'AVC que la mort



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

Stroke or systemic embolic events



NOACs ↓ stroke and systemic embolic events by 19% compared with warfarin

ARR = 0.007 NNT = 147

Principes de base de pharmacologie en IRC

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

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 DOAC 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.
- L'expérience clinique n'est plus favorable à la warfarine
- En plus la warfarine pose des problèmes particuliers de sécurité et d'efficacité en IRC, donc on devrait préférer les DOAC en IRC.

Les Risques de Saignements Majeurs avec la Warfarine sont accentués chez les patients avec une CrCl 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.

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)	P trend
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

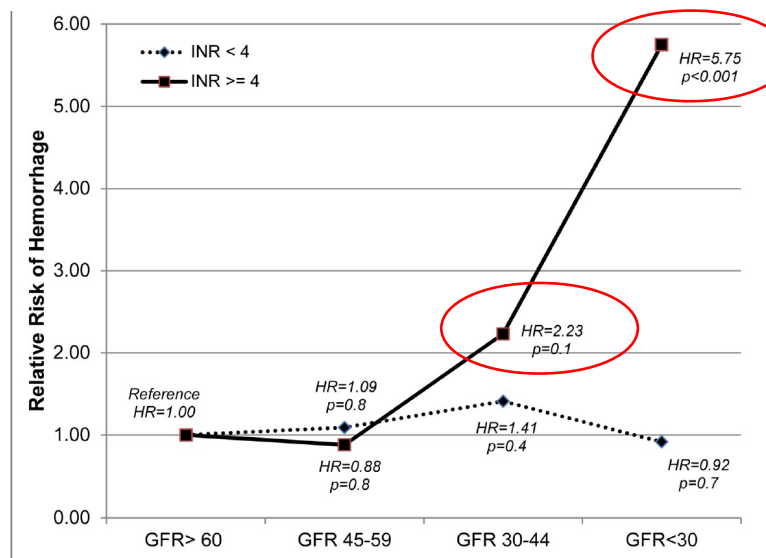


Figure 1. Relative risk of hemorrhage among patients with varying kidney function by INR at the time of the event (eGFR ≥60 is the reference group)

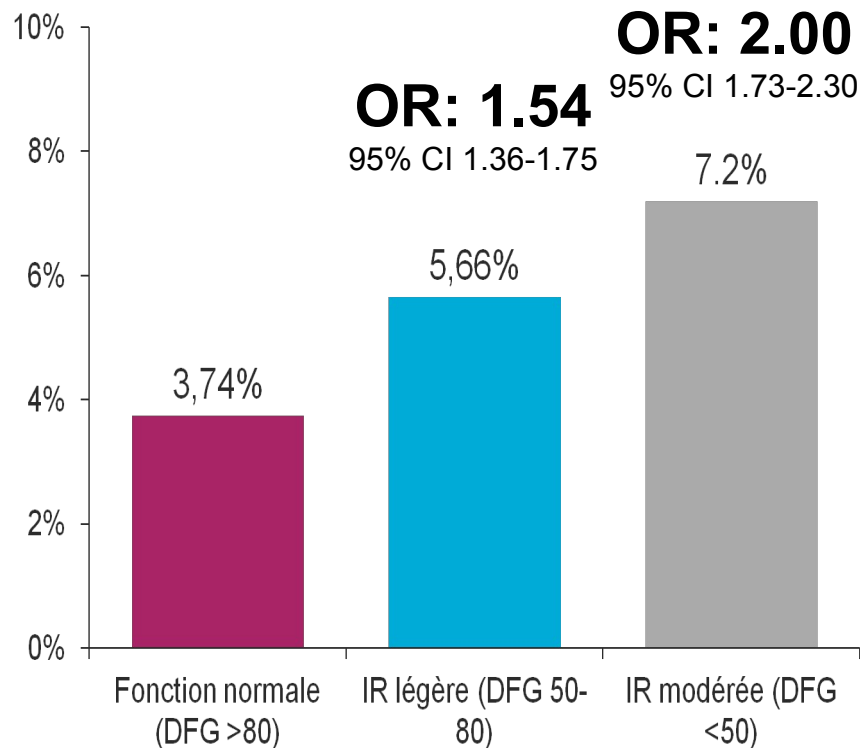
Conclusion: En IRC l'INR est plus souvent hors cible et lorsque hors cible ça saigne plus! Donc la warfarine est plus dangereux en IRC que chez les non-IRC.



Surtout en IRC!!

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

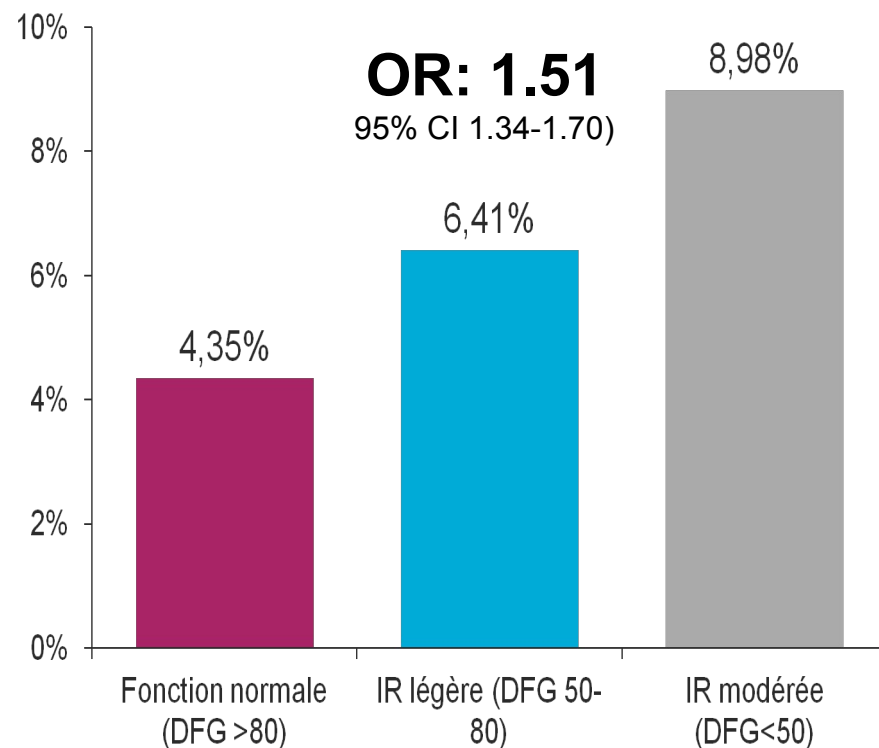
NACOs



Warfarine

OR: 2.17

95% CI 1.90-2.48



NACO vs warfarine: -0.61% -0.75 -1.78

Anticoagulants oraux direct

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

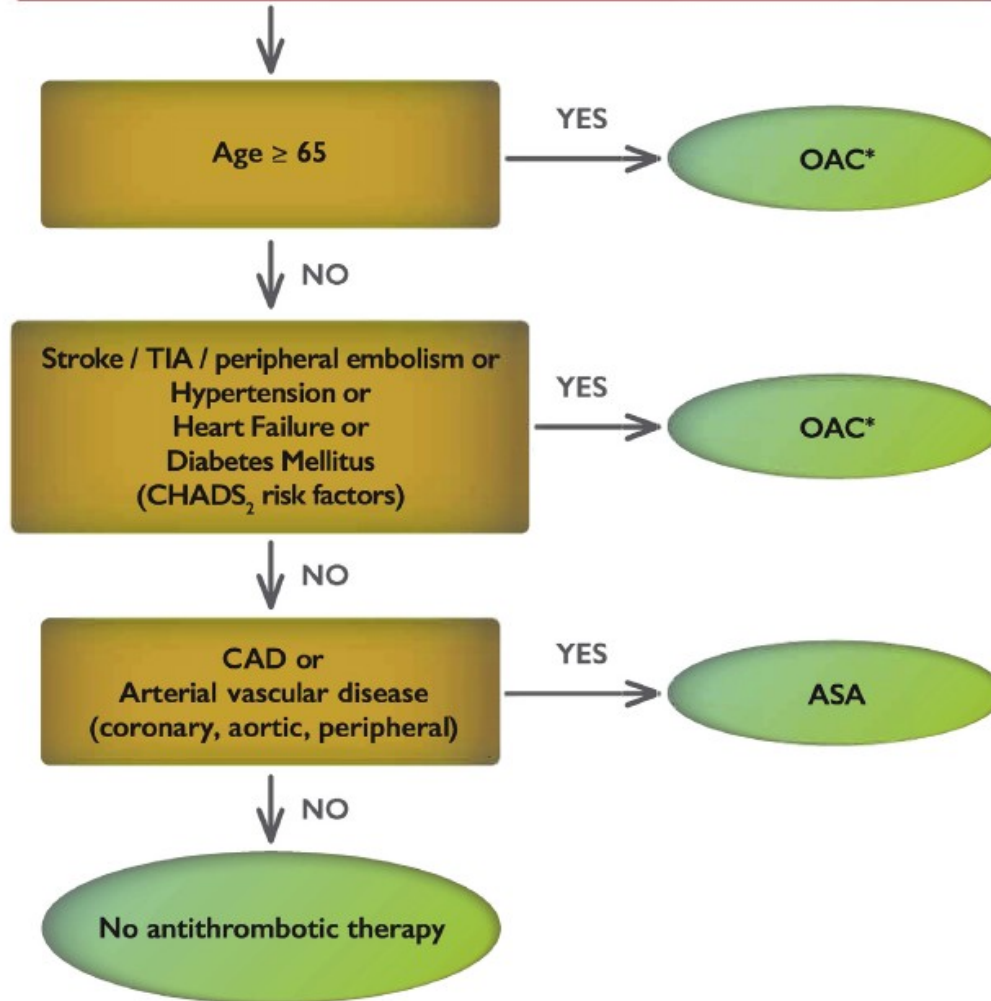
- **ClCr > 30 ml/min** : Nous recommandons que ces patients reçoivent un traitement antithrombotique en fonction de leurs risques évalués par l'algorithme de la SCC, tel que mentionné dans les recommandations pour les patients dont la fonction rénale est normale. (Forte recommandation, données probantes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

Et donc préférer DOAC

Risques << bénéfiques, surtout avec DOAC

- **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)

“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 ≥ 75, low body weight)[†]

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

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

	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 Comme les données cliniques sont limitées, doit être utilisé avec prudence.	Contre-indiqué	Non recommandé
(ClCr 15-24 mL/min)				
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 DOAC 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)
Stroke or thromboembolism			
No renal disease	461,734	16,648	3.61 (3.55–3.66)
Non–end-stage CKD	13,078	842	6.44 (6.02–6.89)
Disease requiring renal-replacement therapy	2,922	164	5.61 (4.82–6.54)
Bleeding			
No renal disease	457,605	16,195	3.54 (3.48–3.59)
Non–end-stage CKD	12,515	1,097	8.77 (8.26–9.30)
Disease requiring renal-replacement therapy	2,734	243	8.89 (7.84–10.08)
Myocardial infarction			
No renal disease	480,745	9,037	1.88 (1.84–1.92)
Non–end-stage CKD	13,500	784	5.81 (5.41–6.23)
Disease requiring renal-replacement therapy	2,925	175	5.98 (5.16–6.94)
Death			
No renal disease	493,305	55,297	11.21 (11.12–11.30)
Non–end-stage CKD	14,052	5,431	38.65 (37.63–39.69)
Disease requiring renal-replacement therapy	3,114	914	29.35 (27.51–31.32)

← 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}

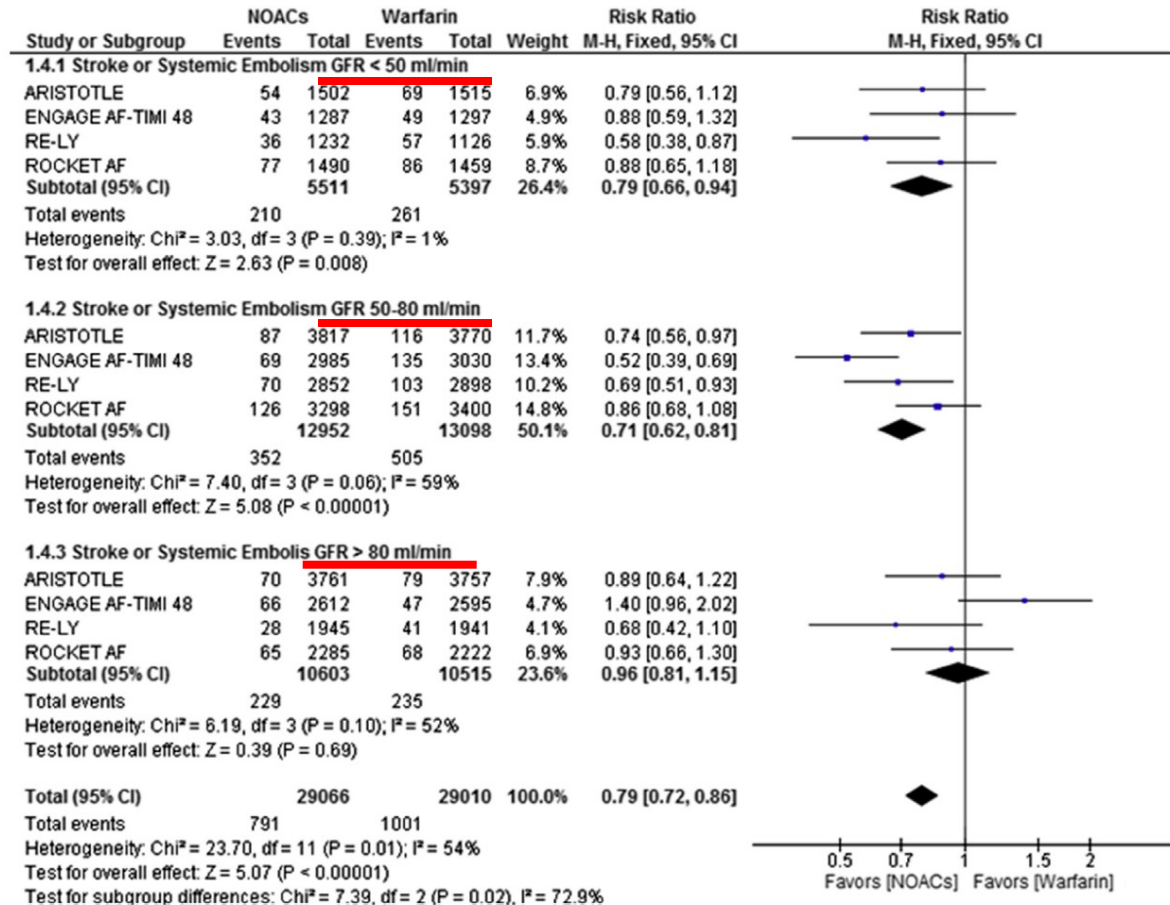


Figure 2. Risk of stroke or systemic embolism and use of NOACs versus warfarin in atrial fibrillation in relation to renal function.

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}

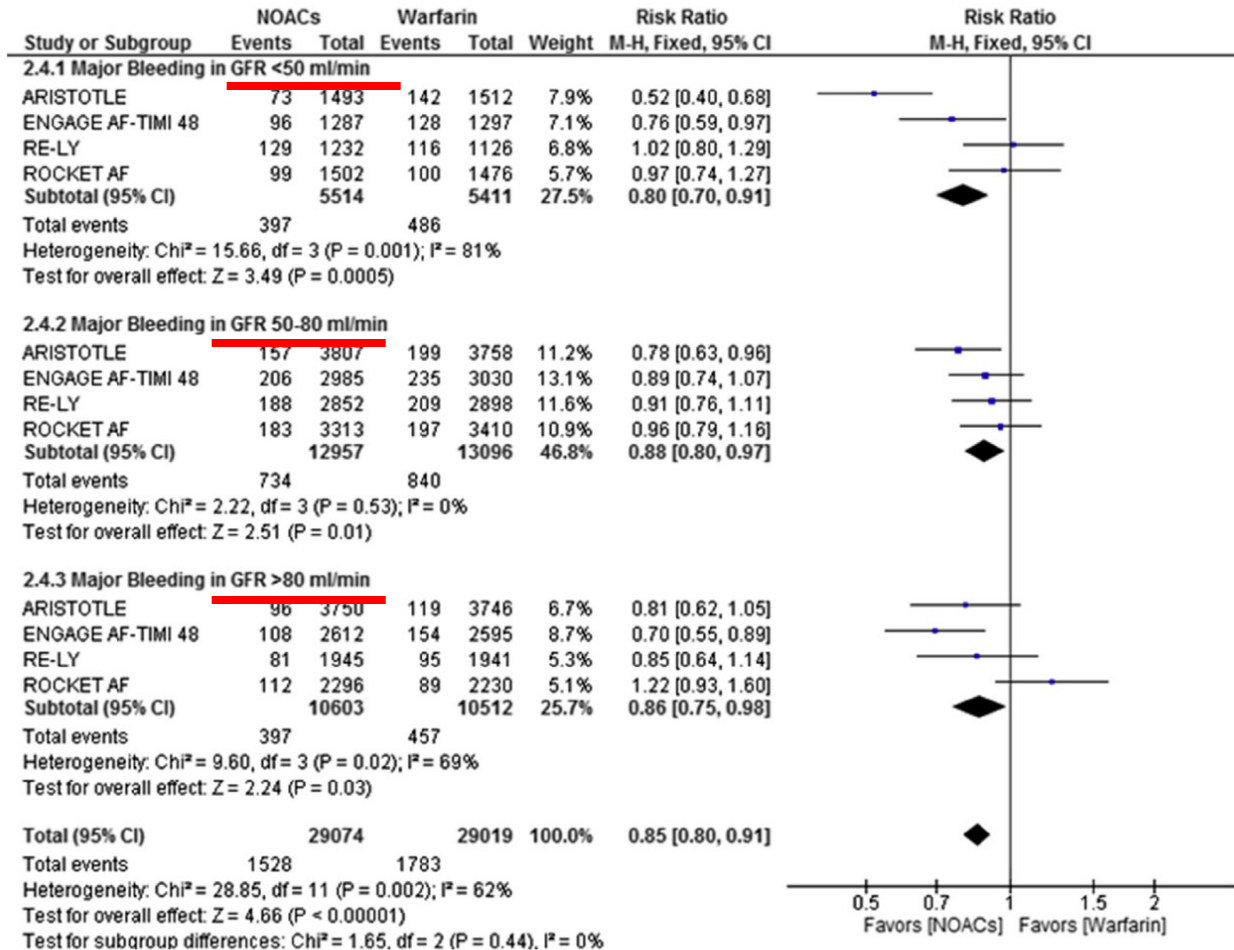


Figure 3. Risk of major bleeding and use of NOACs versus warfarin in relation to renal function.

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 DOAC préviennent mieux les embolies que la warfarine et ca saigne moins avec les DOAC surtout en IRC.

Donc les DOAC sont plus efficaces et plus sécuritaires que la warfarine en IRC ou la warfarine est moins efficace et plus dangereux en IRC modéré.

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

	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 Comme les données cliniques sont limitées, doit être utilisé avec prudence.	Contre-indiqué	Non recommandé
(ClCr 15-24 mL/min)				
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.:
Tous les DOAC: 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 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 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 DOAC

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 \geq 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 [‡]	Pas de données	Pas de données Peu de données	Données très limitées [§] Edoxaban: Peu de données
CICr < 15 ml/min (Ou patient dépendant de la dialyse)	Pas de données [¶]	Pas de données [¶]	Pas de données [¶]	Pas 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 μ mol/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.

Il 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.

Insuffisance rénale

Tableau 10 – Posologie et administration selon l'état de la fonction rénale

Indication	Cl _{cr}		Diminution modérée 30 à < 50 mL/min	Diminution marquée* 15 à < 30 mL/min	< 15 mL/min
	Normale > 80 mL/min	Légère diminution 50 à < 80 mL/min			
Prévention de la TEV après une ATH ou une ATG	10 mg 1 f.p.j.		10 mg 1 f.p.j.	10 mg 1 f.p.j.	Rivaroxaban XARELTO n'est pas recommandé
Traitement de la TEV et prévention de la TVP et de l'EP récurrentes	15 mg 2 f.p.j. pendant 3 semaines, puis 20 mg 1 f.p.j.		15 mg 2 f.p.j. pendant 3 semaines, puis 20 mg 1 f.p.j.	15 mg 2 f.p.j. pendant 3 semaines, puis 20 mg 1 f.p.j.	
Prévention de la TVP et de l'EP récurrentes après au moins 6 mois de traitement	10 ou 20 mg 1 f.p.j.		10 ou 20 mg 1 f.p.j.	10 ou 20 mg 1 f.p.j.	
Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients qui présentent une fibrillation auriculaire	20 mg 1 f.p.j.		15 mg 1 f.p.j.	15 mg 1 f.p.j.	

Cl_{cr} = clairance de la créatinine; f.p.j. = fois par jour

* Utiliser XARELTO avec prudence

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

	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 Comme les données cliniques sont limitées, doit être utilisé avec prudence.	Contre-indiqué	Non recommandé
(ClCr 15-24 mL/min)				
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

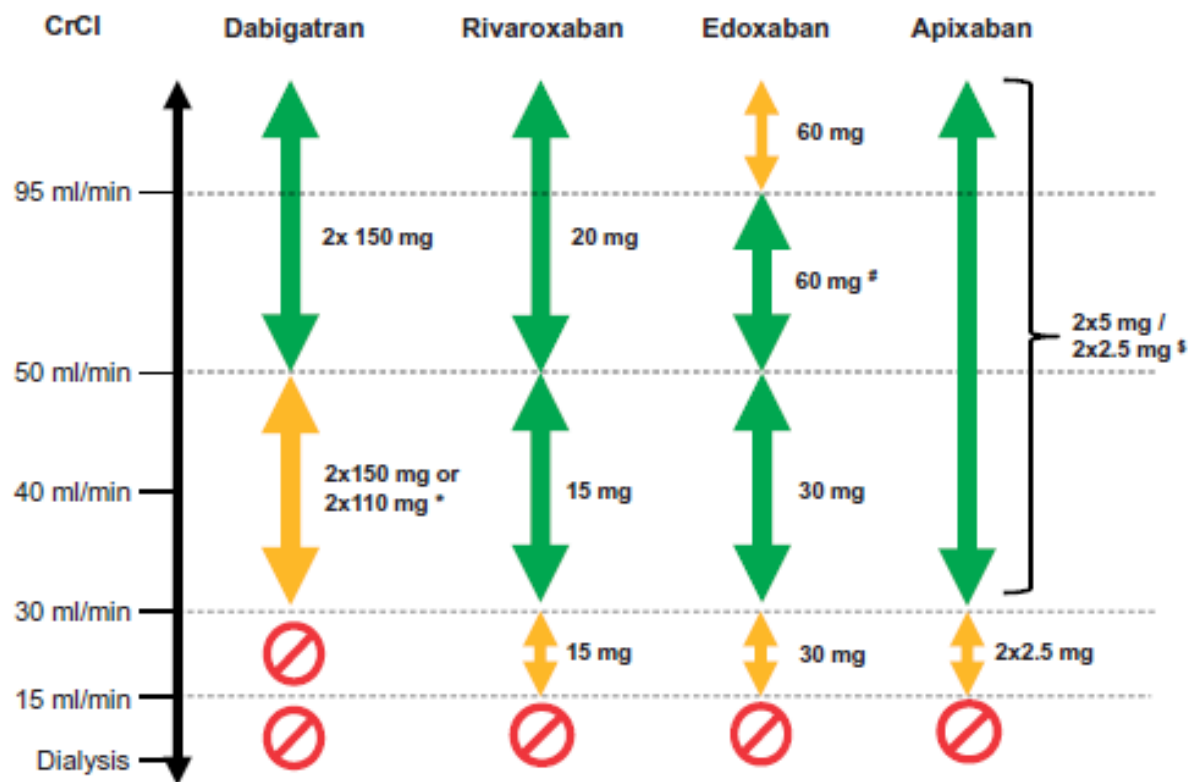


Figure 4 Use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants according to renal function. *2 × 110 mg in patients at high risk of bleeding (per SmPc). #Other dose reduction criteria may apply (weight ≤60 kg, concomitant potent P-Gp inhibitor therapy). §2 × 2.5 mg only if at least two out of three fulfilled: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

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

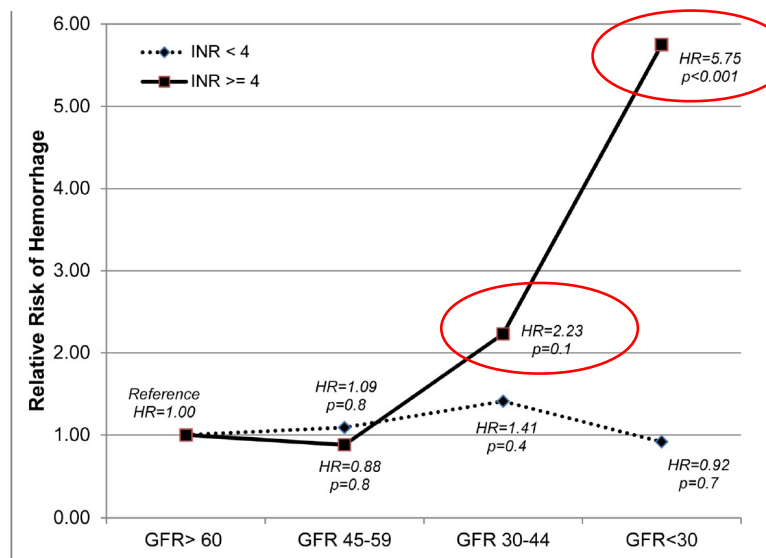


Figure 1. Relative risk of hemorrhage among patients with varying kidney function by INR at the time of the event (eGFR ≥60 is the reference group)

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.

**Conclusion: DFG 15-30
cc/min.: Warfarine: pas de
raison de le préférer, moi je
suggère plutôt de l'éviter et de
suivre les recommandations
Européenne 2018: ici tous les
DOAC à petite dose sauf
dabigatran.**



- 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)

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)

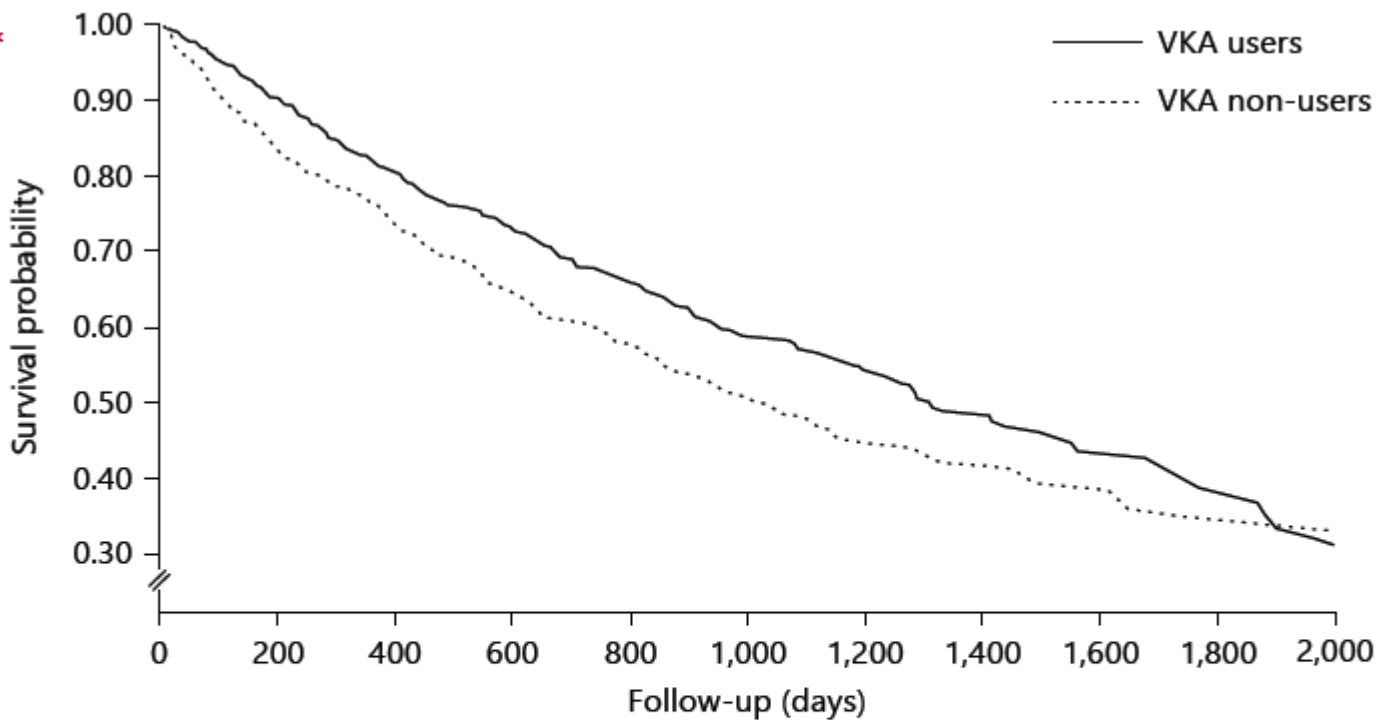
Table 3. Association between Warfarin Use and the Risk for Stroke and Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation

Patients With AF	Outcomes	Adjusted* HR (95% CI)	Propensity Score† Adjusted HR (95% CI)
Dialysis (n=1626)	Stroke‡	1.14 (0.78–1.67)	Risques > Bénéfices
	Bleeding§	1.44 (1.13–1.85)	
Nondialysis (n=204 210)	Stroke‡	0.87 (0.85–0.90)	Risques < Bénéfices
	Bleeding§	1.19 (1.16–1.22)	

La conclusion de l'étude n'est pas de ne pas anticoaguler les patients en dialyse

for this patient population.^{18–23} Because of the observational nature of our and previous studies, the study results may not be conclusive. We propose that a large multicenter randomized, controlled trial should be undertaken to clarify this issue and to guide AF management guideline bodies around the world.

(Circulation. 2014;129:1196-1203.)



6 ans

	Patients at risk								
VKA users	657	592	522	380	223	133	64	35	17
VKA non-users	657	549	468	347	188	93	48	24	10
Days of follow-up	0	90	180	365	730	1,095	1,460	1,825	2,190

FA, patients en dialyse, VKA vs non-users:

Survie à: 90 jours: 0.47, $p < 0.01$

6 ans: 0.76, $p < 0.01$

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

	APIXABAN ¹	RIVAROXABAN ²	DABIGATRAN ³	EDOXYABAN 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 Comme les données cliniques sont limitées, doit être utilisé avec prudence.	Contre-indiqué	Non recommandé
(ClCr 15-24 mL/min)				
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

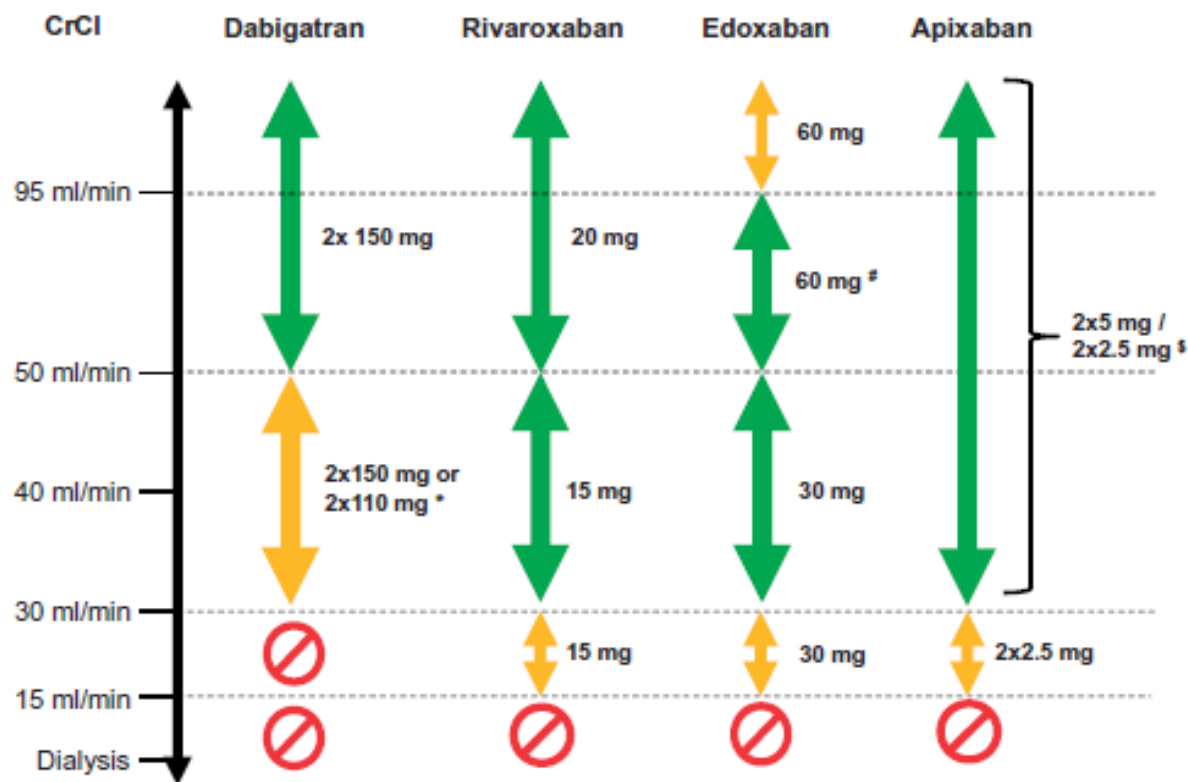


Figure 4 Use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants according to renal function. *2 × 110 mg in patients at high risk of bleeding (per SmPc). [#]Other dose reduction criteria may apply (weight ≤60 kg, concomitant potent P-Gp inhibitor therapy). [§]2 × 2.5 mg only if at least two out of three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

FDA Approved Use of NOACs				
CrCl	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
50	150 mg BID	20 mg Daily	5 or 2.5 mg BID	60 mg Daily
30	150 mg BID	15m Daily	5 or 2.5 mg BID	30 mg Daily
	RE-LY CrCl>30	ROCKET-AF CrCl>30	ARISTOTLE CrCl>25	ENGAGE CrCl>30
15	75 mg BID	15mg Daily	5 or 2.5 mg BID	30 mg Daily
Dialysis	NOT APPROVED	NOT APPROVED	5 or 2.5 mg BID	NOT APPROVED
	NOT APPROVED	NOT APPROVED	5 or 2.5 mg BID	NOT APPROVED

CrCl, creatinine clearance; BID, twice daily.

Figure 1. FDA approved use of NOACs. CrCl = creatinine clearance; BID = twice daily.

Approbation de la FDA de l'apixaban en dialyse

This Prior Approval supplemental new drug application provides verbiage to better differentiate temporary interruption vs. discontinuation, new information and dosing recommendations for patient with end stage renal disease, and to include data from a drug-drug interaction study with prasugrel. The agreed upon changes to the Full Prescribing Information (FPI) language are as follows:

- The title of subsection 2.3 was changed to “**Temporary Interruption for Surgery and Other Interventions**”
- The subsection of **DOSAGE AND ADMINISTRATION**, **2.7 Renal Impairment**, was changed from:

“The dosing adjustment for moderate renal impairment is described above [*see Dosage and Administration (2.2)*]. No data inform use in patients with creatinine clearance <15 mL/min or on dialysis.”

To

“The dosing adjustment for moderate renal impairment is described above [*see Dosage and Administration (2.2)*]. The recommended dose for patients with end-stage renal disease (ESRD) maintained on hemodialysis is 5 mg twice daily. Reduce dose to 2.5 mg twice daily if one of the following patient characteristics (age ≥80 years or body weight ≤60 kg) is present [*see Use in Specific Population (8.6) and Clinical Pharmacology (12.3)*].”

01/30/2014

Approbation de la FDA de l'apixaban en dialyse

Population Description

End-Stage Renal
Disease*/Normal

Renal Impairment:
Severe†/Normal

Renal Impairment:
Moderate/Normal

Renal Impairment:
Mild/Normal

PK

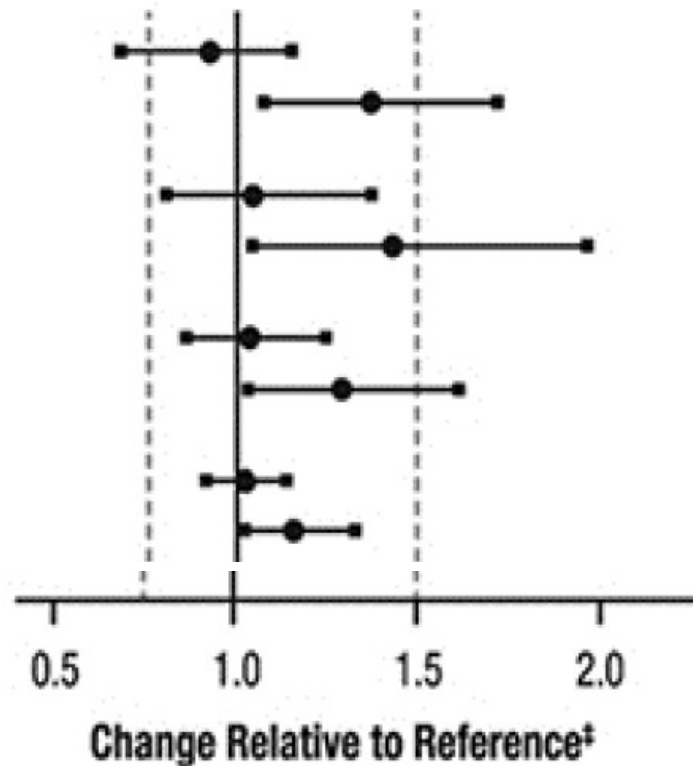
C_{max}
AUC

C_{max}
AUC

C_{max}
AUC

C_{max}
AUC

Fold Change and 90% CI



Recommendation

No dose adjustment

No dose adjustment

No dose adjustment

No dose adjustment

Apixaban Pharmacokinetics at Steady State in Hemodialysis Patients

Thomas A. Mavrakanas,^{*†} Caroline F. Samer,[‡] Sharon J. Nessim,^{*} Gershon Frisch,^{*} and Mark L. Lipman^{*}

^{*}Division of Nephrology, Jewish General Hospital, McGill University, Montreal, Quebec, Canada; and [†]Division of General Internal Medicine and [‡]Department of Clinical Pharmacology and Toxicology, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

Table 1. PK parameters during phase 1

Apixaban 2.5 mg Twice Daily	Day 1	Day 8	P Value	Reference Levels (for the 2.5 mg twice daily dose)
AUC ₀₋₁₂ , ng h/ml	298.6 (38.0%)	1009.8 (30.7%)	<0.001	—
AUC ₀₋₂₄ , ng h/ml	597.3 (38.0%)	2019.7 (30.7%)	<0.001	1661 (1120–2620) ¹⁹
C _{max} , ng/ml	45.2 (49.9%)	131.5 (31.1%)	<0.001	123 (69–221) ^{a20}
t _{max} , h	4.4 (62%)	3.6 (48%)	0.32	—
C _{min} , ng/ml	22.3 (41.2%)	58.0 (31.2%)	<0.001	56 (24–103) ¹⁹
t _{1/2} , h	5.9 (15.8%)	7.5 (64.3%)	0.94	—
AI	N/A	3.6 (33.9%) [3.4]	N/A	[1.3–1.7] ^{14,22}

Results are presented as mean (coefficient of variation), median (10th–90th percentile), or median (5th–95th percentile). The geometric mean (in brackets) is also provided for the AI. t_{max}, Time to peak apixaban concentration; AI, accumulation index; N/A, not applicable.

^aMedian (5th–95th percentile).

Apixaban Pharmacokinetics at Steady State in Hemodialysis Patients

Thomas A. Mavrakanas,^{*†} Caroline F. Samer,[‡] Sharon J. Nessim,^{*} Gershon Frisch,^{*} and Mark L. Lipman^{*}

^{*}Division of Nephrology, Jewish General Hospital, McGill University, Montreal, Quebec, Canada; and [†]Division of General Internal Medicine and [‡]Department of Clinical Pharmacology and Toxicology, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

Table 2. PK parameters of apixaban after administration of 5 mg twice daily for a week and comparison with expected levels in the general population

Apixaban 5 mg Twice Daily	Day 22	P Value	Reference Levels (for the 5 mg twice daily dose)
AUC ₀₋₁₂ , ng h/ml	3026.6±46.6% [2770.4]	0.03	[1474–1717] ¹⁸
AUC ₀₋₂₄ , ng h/ml	6053.2±46.6% (3505.5–9469.7)	0.03	3370 (2070–5250) ¹⁹
C _{max} , ng/ml	307.0±39.4% (189.0–455.0)	0.02	171 (91–321) ^{a20}
t _{max} , h	3.8±35.6% (2.5–6.0)	0.89	—
C _{min} , ng/ml	217.5±51.9% (91.0–337.4)	0.03	107 (56–203) ¹⁹
t _{1/2} , h	17.4±51.3% (7.1–29.8)	0.13	—

This table shows the PK parameters of apixaban 5 mg twice daily at steady state (day 8). Results are presented as mean ± coefficient of variation (range), median (10th–90th percentile), or median (5th–95th percentile). For AUC₀₋₁₂, the geometric mean (in brackets) is also depicted. P values are comparing apixaban 5 mg twice daily (day 22) with apixaban 2.5 mg twice daily at steady state (day 8; data depicted in Table 1, column 3). t_{max}, Time to peak apixaban concentration.

^aMedian (5th–95th percentile).

Apixaban Pharmacokinetics at Steady State in Hemodialysis Patients

Thomas A. Mavrakanas,^{*†} Caroline F. Samer,[‡] Sharon J. Nessim,^{*} Gershon Frisch,^{*} and Mark L. Lipman^{*}

^{*}Division of Nephrology, Jewish General Hospital, McGill University, Montreal, Quebec, Canada; and [†]Division of General Internal Medicine and [‡]Department of Clinical Pharmacology and Toxicology, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

In conclusion, apixaban at the currently recommended dose of 5 mg twice daily led to supratherapeutic levels in patients on hemodialysis and should be avoided in this population. On the contrary, the reduced dose of 2.5 mg twice daily resulted in drug exposure that was comparable with that of the standard dose in patients with preserved renal function. These data suggest that apixaban might be a reasonable alternative to warfarin for stroke prevention in patients with ESRD and AF, and a randomized clinical trial is warranted.

1

2

3

**Conclusion: DFG < 15 cc/min.
pré-dialyse: Près de la dialyse
on peut poursuivre
l'anticoagulation avec DOAC
(sauf dabigatran) mais rendu
en dialyse on peut ré-évaluer le
ratio risques/bénéfices: cesser
ou passer à la warfarine (ou à
l'apixaban au USA)**

Conclusion: En dialyse: Le problème en dialyse ce n'est pas d'anticoaguler mais c'est l'utilisation de la warfarine: on peut ne pas anticoaguler s'il n'y a jamais eu d'événement embolique mais ne pas oublier d'anticoaguler ceux qui ont fait des événements ou ceux à très haut risques (ou utiliser l'apixaban au USA)

Études à Venir: FA et anticoagulation en dialyse

- Étude RENAL-AF: USA
 - RCT de 15 mois, apixaban 5 BID vs warfarine
 - Paramètre principal: saignement, secondaire: embolies
 - 762 patients, Fin: avril 2019
- Étude AXADIA: Allemagne
 - RCT de 6-24 mois, apixaban 2.5 BID vs phenprocoumone
 - Paramètre principal: saignement, secondaire: embolies
 - 222 patients, Fin: juillet 2019
- Étude WATCH-HD: Espagne
 - Cohorte de patients avec fermeture de l'appendice auriculaire par WATCHMAN device
 - Paramètre principal: composé de saignements et embolies
 - 150 patients, Fin: mars 2021
- Étude AVKDIAL: France
 - RCT durée? AVK vs placebo
 - Paramètre principal: composé de saignements et embolies
 - 855 patients, Fin: janvier 2023

Safety and effectiveness of apixaban compared to warfarin in dialysis patients

Daniel Reed MD¹ | Surabhi Palkimas PharmD² | Rebecca Hockman PharmD² |
Sumner Abraham MD³ | Tri Le MD¹ | Hillary Maitland MD¹

Étude rétrospective, 1 seul centre de 375 patient en dialyse Charlottesville USA,
74 apixaban, 50 warfarine.

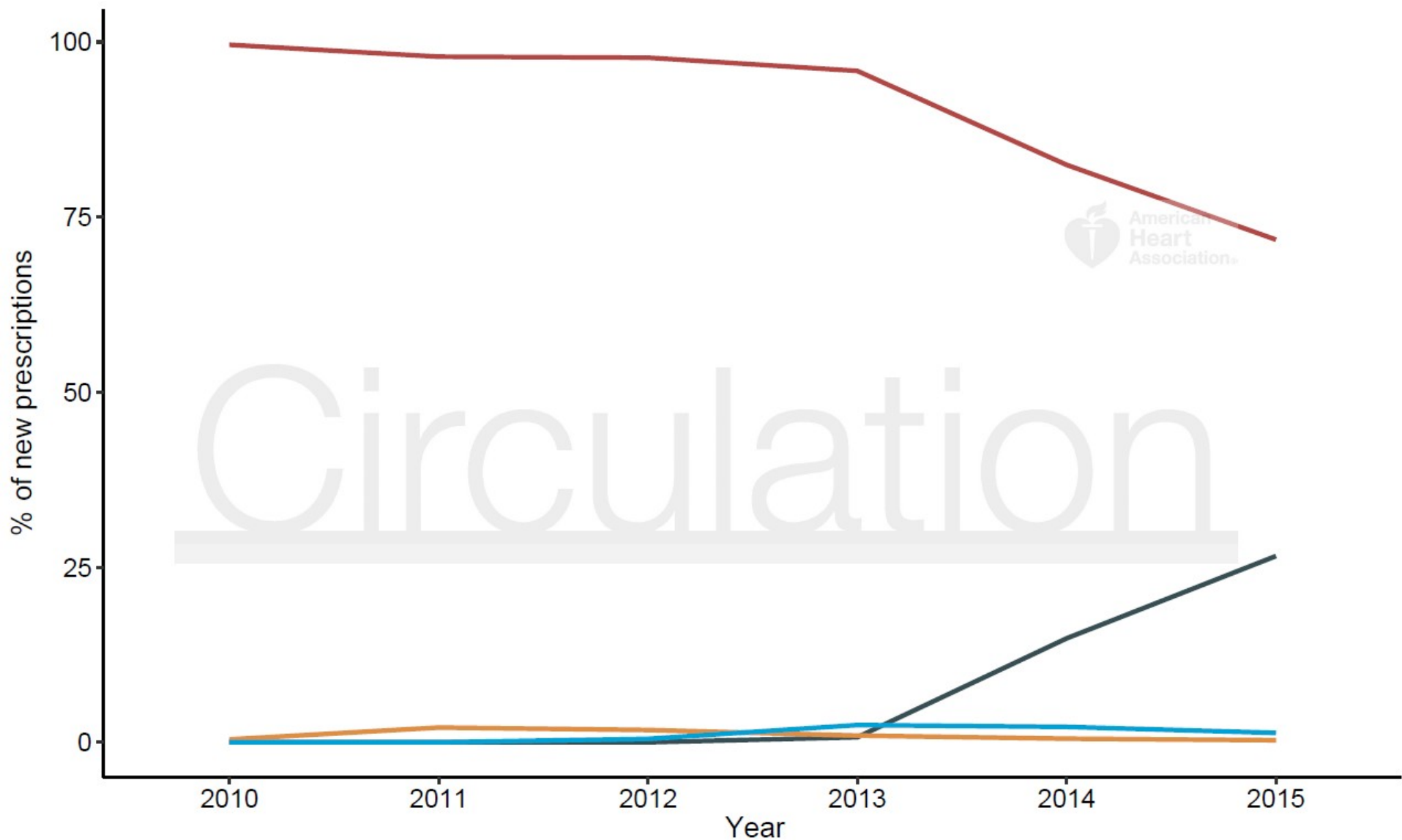
TABLE 3 Adjusted odds of experiencing a bleeding event

Covariate	Adjusted odds ratio	95% CI	P-value
Anticoagulation			
Warfarin (ref)			
Apixaban	0.15	0.05-0.46	.001

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

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

Dabigatran Rivaroxaban Apixaban Warfarin



Utilisation de l'anticoagulation en dialyse aux USA

10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035418

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 2.5

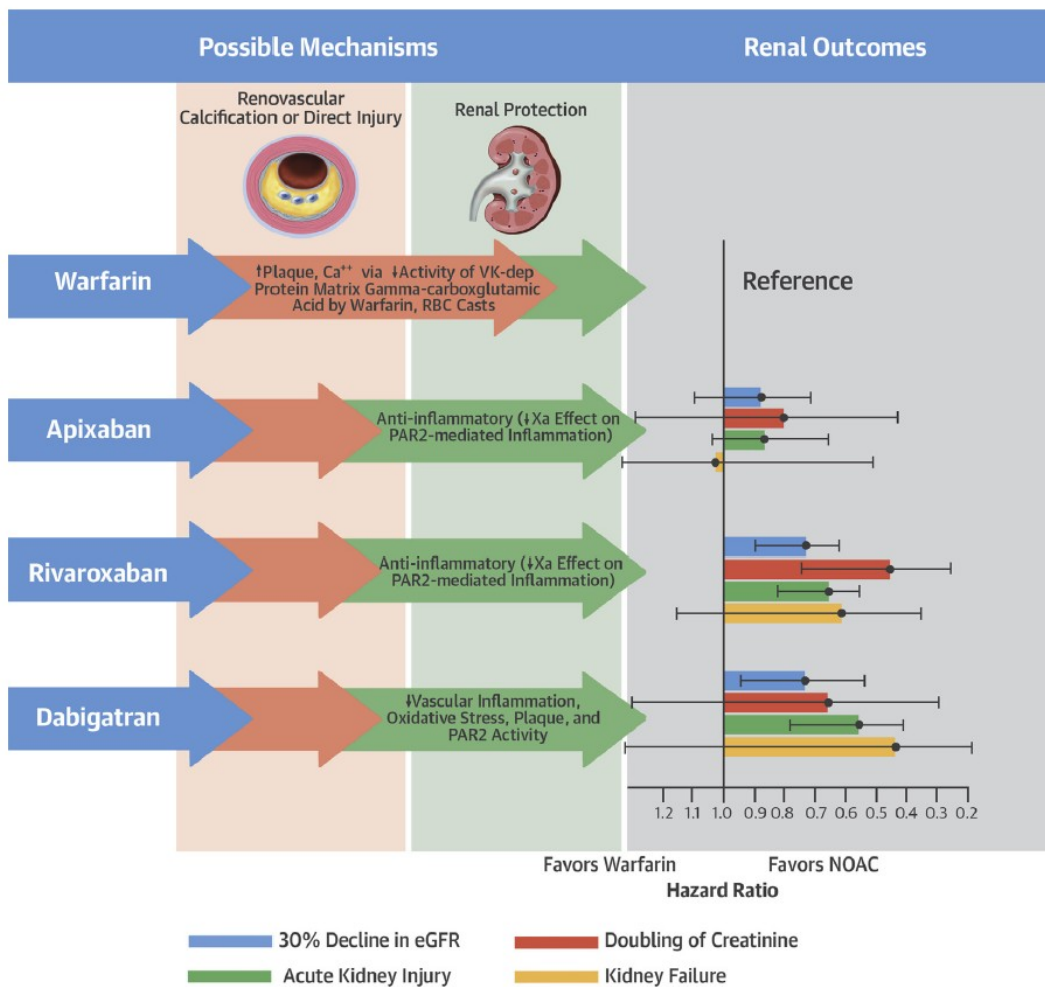
Autre problème avec la warfarine en IRC: Augmentation du risque de calcification vasculaire

- La warfarine inhibe la Matrix Gla protein 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 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

Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation

CENTRAL ILLUSTRATION Renal Outcomes Associated With the Various Oral Anticoagulant Agents: Possible Mechanisms and Outcomes



Anticoagulation: Suivi de la fonction rénale

- Mesurer la fonction rénale au moyen du débit de filtration glomérulaire estimé par une méthode reconnue (CKD epi > MDRD)
- DFG > 60: une fois par année
- En présence d'insuffisance rénale, la fonction rénale doit être évaluée
 - tous les 3 mois chez les patients ayant un DFGe de 15 à 30 mL/min
 - tous les 6 mois chez les patients ayant un DFGe de 30 à 60 mL/min
- De plus, la fonction rénale doit être surveillée
 - durant le cours de toute maladie intercurrente pouvant modifier la volémie ou la fonction rénale (p. ex., gastro-entérite, grippe, après une chirurgie, ...)
 - à l'instauration d'un traitement par un médicament susceptible de modifier la fonction rénale (IECA et ARA, ...)

Conclusions

> 30cc/min

- Tous les DOAC: pas de problème > 30 ml/min de DFG, souvent ajustement de dose, éviter la warfarine chez les IRC

15-30cc/min

- Pas de raison de préférer la warfarine entre 15-30cc/min, moi je suggère plutôt de l'éviter et de suivre les recommandations Européenne, ici tous les DOAC à petite dose sauf dabigatran.

< 15cc/min: Pré-dialyse

- Près de la dialyse on peut poursuivre l'anticoagulation avec DOAC (sauf dabigatran) mais rendu en dialyse on peut ré-évaluer le ratio risques/bénéfices: cesser ou passer à la warfarine. (attendre les résultats en dialyse avec apixaban: < 1 an)

Dialyse

- Ce ne sont pas tous les patients qui font de la FA en dialyse qui doivent être anticoagulés (surtout avec warfarine)
- Si on doit anticoaguler un patient en dialyse pour FA (comme post AVC): ce doit être de la warfarine au Canada pour encore quelques mois seulement!

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

	APIXABAN ¹	RIVAROXABAN ²	DABIGATRAN ³	EDOXYBAN 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

Messages à retenir

- L'anticoagulant le plus à craindre en IRC est la warfarine:
 - Semble moins efficace que les autres anticoagulant
 - Augmentation des saignements
 - 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 DOAC), l'expérience clinique n'est plus favorable à la warfarine
- < 30 ml/min: Tous les DOAC peuvent être administrés en IRC, souvent ajustement de dose, éviter la warfarine
- < 30 ml/min sans dialyse: plusieurs options, pleine dose ou à dose réduite, éviter la warfarine
- En dialyse le problème n'est probablement pas d'anticoaguler, mais d'anticoaguler AVEC de la warfarine (études RCT à venir avec apixaban: printemps 2019)

Merci de votre attention!!

Questions ?

Commentaires ?