

FANV et insuffisance rénale place des AOD



Pr. Vincent Esnault
Néphrologie, CHU de Nice



Liens d'intérêts 2010-2017: AMGEN, Astellas, Baxter, **Bayer**, B Braun, Bellco, **BMS**, **Boehringer-Ingelheim**, Fresenius, Genzyme, Hemotech, Lilly, MSD, Novartis, Otsuka, Roche, Shire

AOD et insuffisance rénale

1/ Pharmacocinétique des AVK et AOD

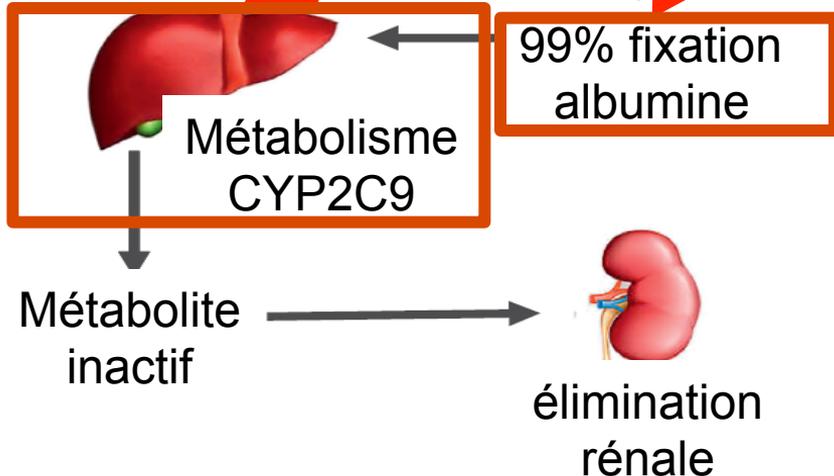
Pharmacocinétique des AVK

Surdosage en AVK ?

Pas d'accumulation
si MRC

MRC augmente
risque hémorragique

Warfarine



DFG
(ml/min)

Hémorragies graves
(pour 100 patient/années)

≥ 60

6,2

30-59

8,3

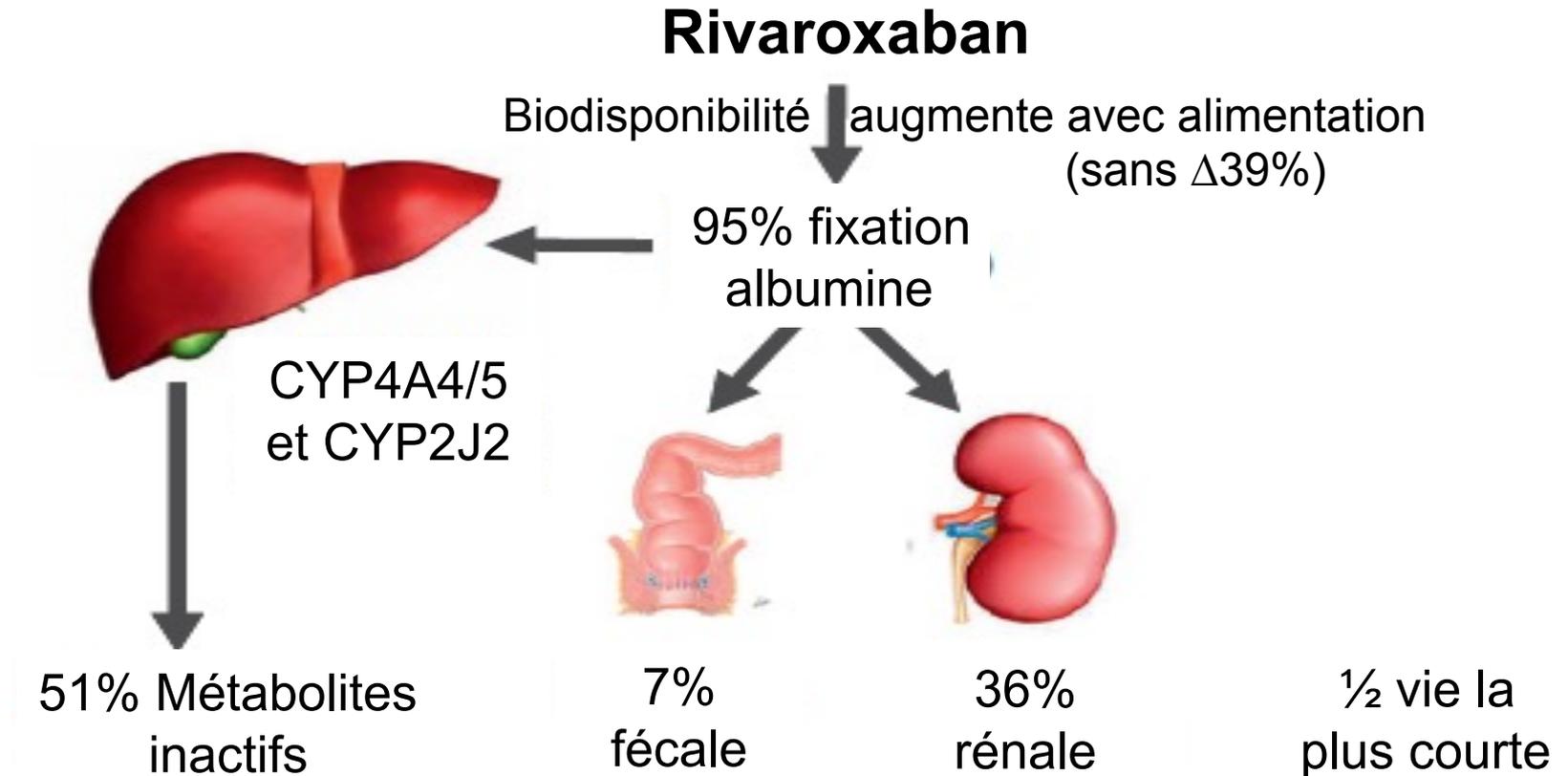
< 30

30,5

dialyse

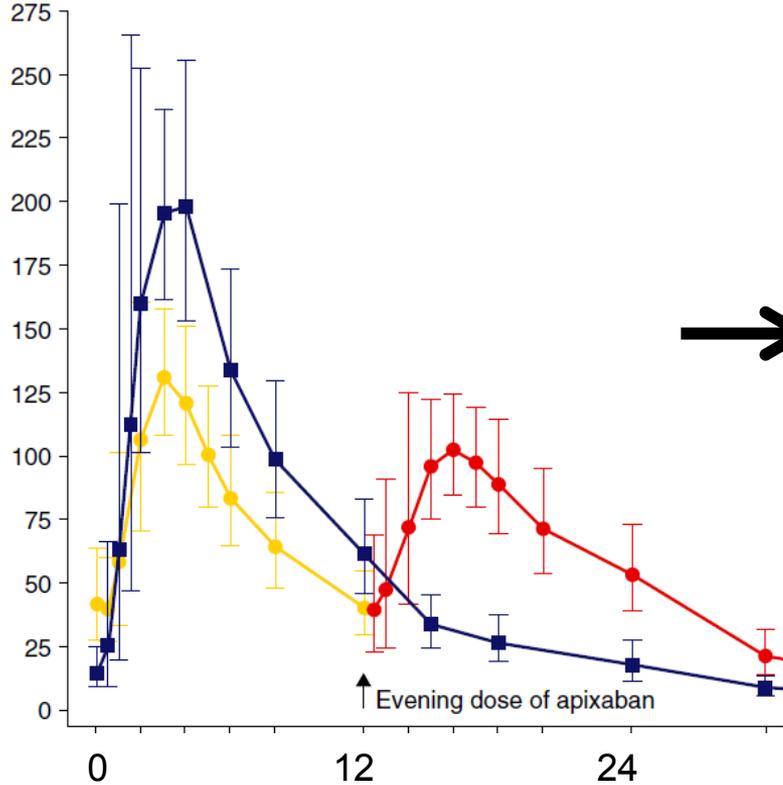
54-100

Pharmacocinétique du rivaroxaban



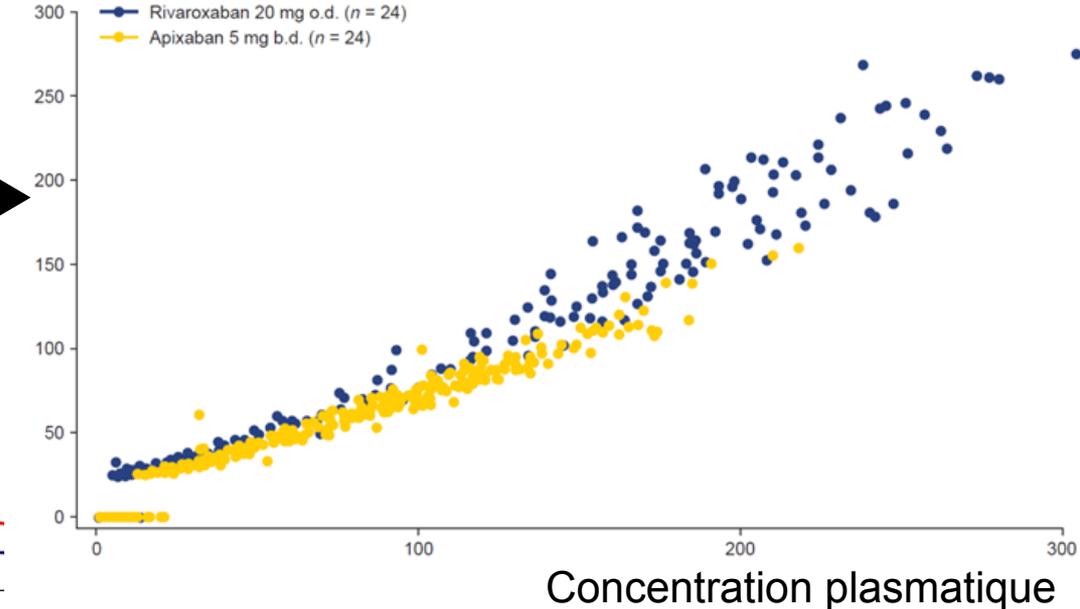
Fluctuation anticoagulation rivaro / api

Concentration plasmatique

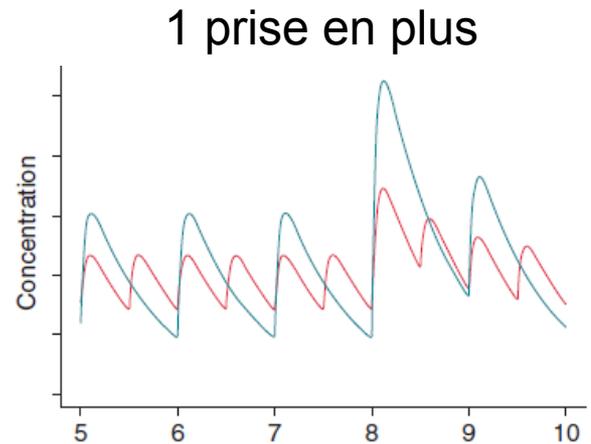
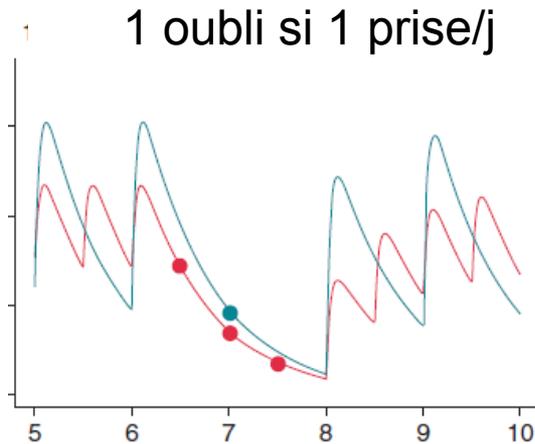
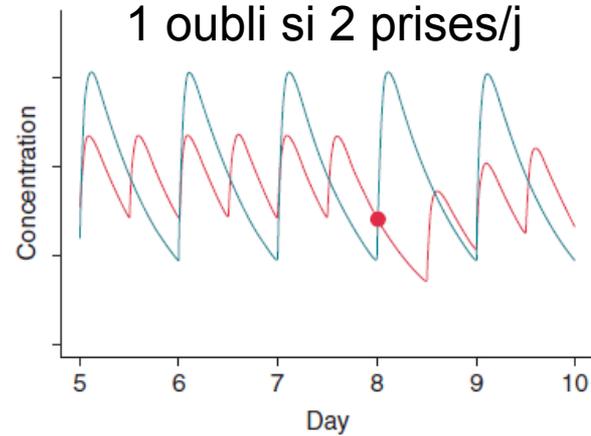
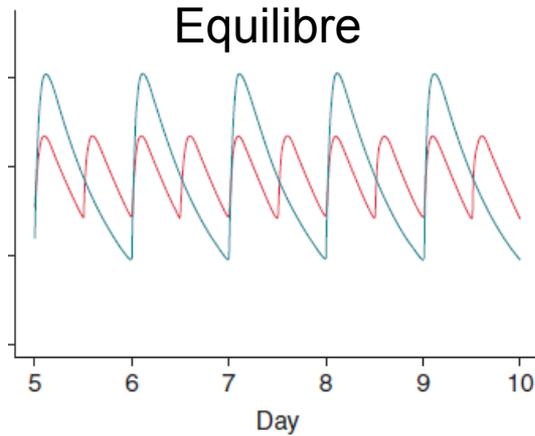


Corrélation entre concentration plasmatique et activité anti-Xa

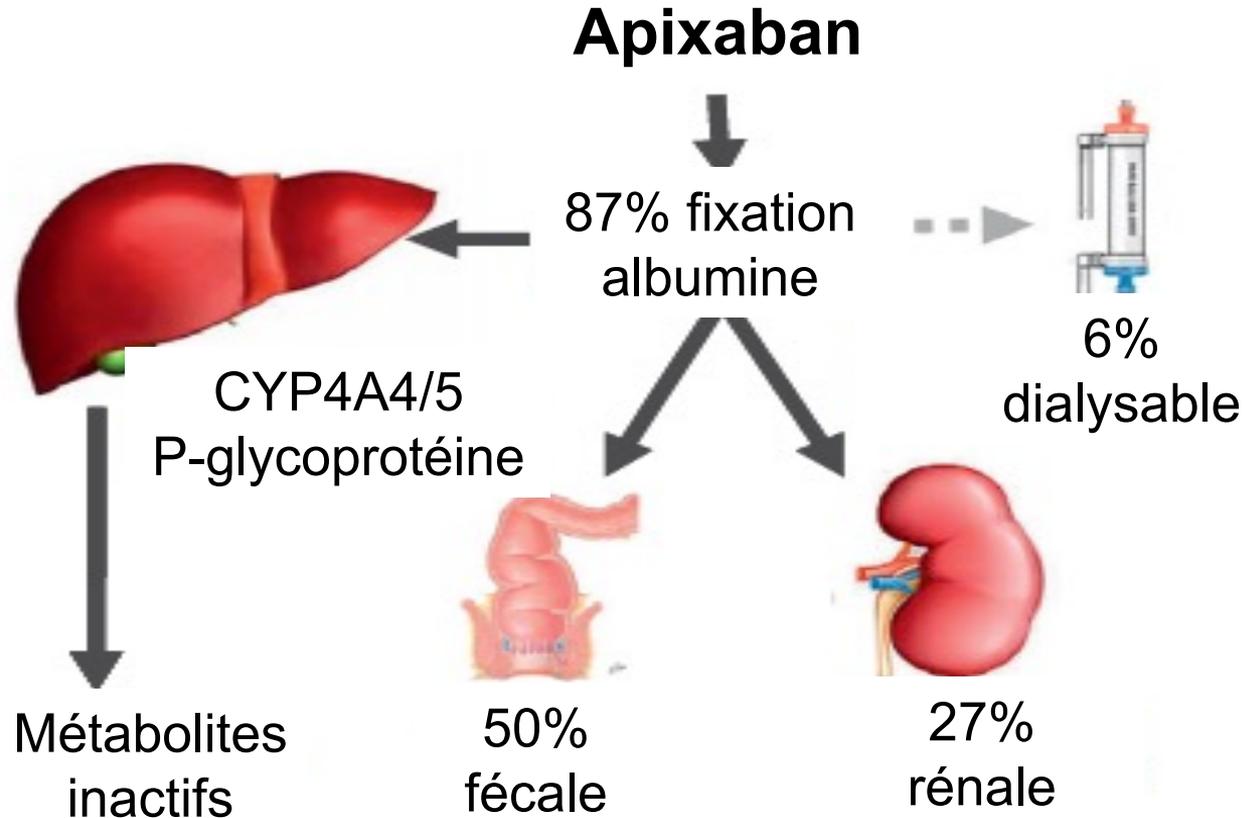
Activité anti-Xa



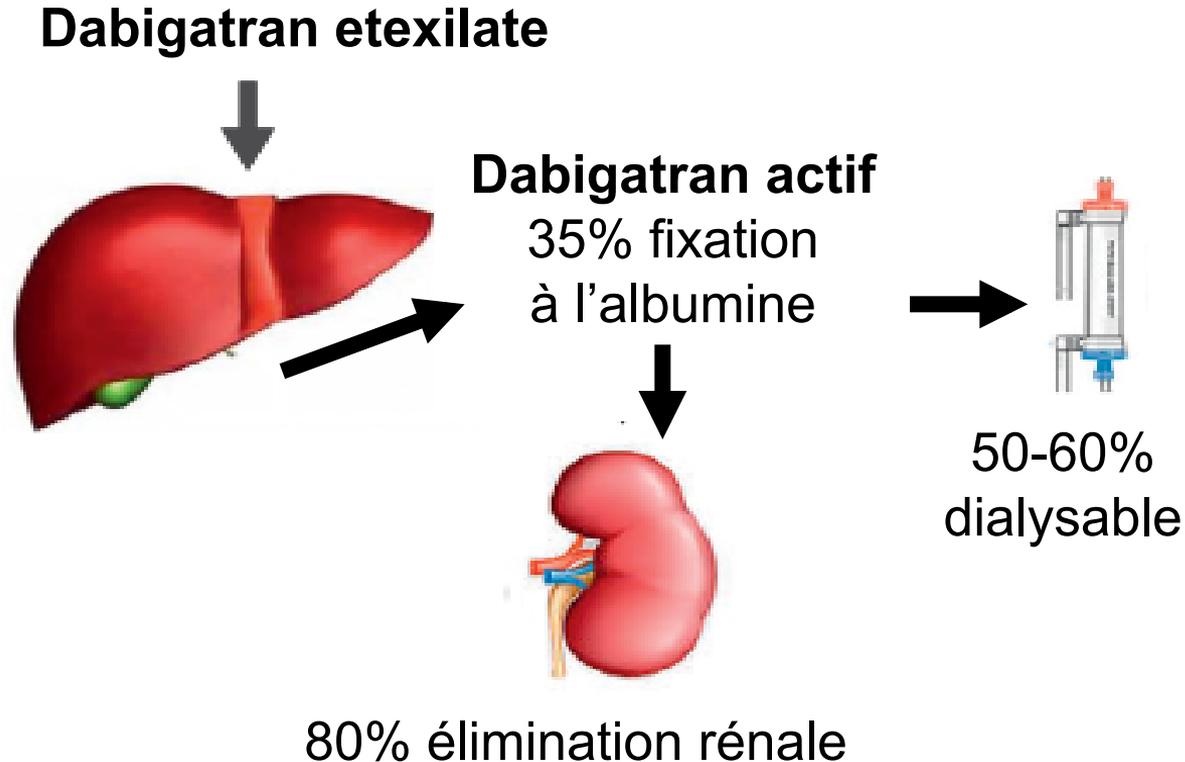
1 vs 2 prises/j – impact des oublis



Pharmacocinétique de l'apixaban



Pharmacocinétique du dabigatran



Pharmacocinétique des AVK et AOD

Conclusions

Si poussée d'insuffisance cardiaque :

→ Insuffisance hépatique (foie cardiaque)

→ Insuffisance rénale (syndrome cardiorénal)

1/ Sous rivaroxaban et apixaban

→ Diminution de l'élimination hépatique et rénale

2/ Sous dabigatran

→ Diminution de l'activation de la pro-drogue

compense la diminution de l'élimination rénale ?

AOD et insuffisance rénale

1/ Pharmacocinétique des AVK et AOD

2/ Comparaison des AMM si IRC

Doses AOD pour FANV si MRC

Cockcroft	30-50	15-30
Dabigatran (Pradaxa 75-110-150)	150x2/j 110x2/j*	CI (France) 75x2 (FDA)
Rivaroxaban (Xarelto 10-15-20)	15	15
Apixaban (Eliquis 2,5-5)	5x2 2,5x2**	2,5x2

* si risque de saignement... risque peut augmenter avec l'âge

**Si 2 critères parmi âge \geq 80ans, poids \leq 60kg, créatinine \geq 133 μ mol/L

Adaptation dose Apixaban (Eliquis)

FDA 2012 : « Pas adaptation si insuffisance rénale »

Mais diminuer posologie si 2 critères parmi :

→ âge \geq 80ans, poids \leq 60kg, créatinine \geq 133 μ mol/L

<u>Cockcroft</u>	<u>Augmentation concentration plasma apixaban</u>
51 à 80 ml/min	16 %
30 à 50 ml/min	29 %
15 à 29 ml/min	44 %

Ex1: femme, **81 ans, 52 kg**, créatinine 45 μ mol/L = Cockcroft 71 ???

Ex2: femme, **81 ans, 52 kg**, créatinine 78 μ mol/L = Cockcroft 41

Ex3: femme, **81 ans, 90 kg, créatinine 135 μ mol/L** = Cockcroft 41

Ex4: femme, **81 ans, 52 kg, créatinine 135 μ mol/L** = Cockcroft 24 ???

FDA 2014 : hémodialyse 5x2, sauf 2,5x2 si âge \geq 80ans ou poids \leq 60kg

→ Que deux études pharmacocinétiques en dose unique...

AOD et insuffisance rénale

1/ Pharmacocinétique des AVK et AOD

2/ Comparaison des AMM si IRC

3/ AOD et IRC dans les études pivots

Pourquoi la FDA recommande dose usuelle de dabigatran si IRC ?

3343 RE-LY patients : Cockcroft 30-50 ml/min
→ bénéfice 150x2 >> 110x2 (1,3 vs 2,4/100pa)
→ même saignement grave (5,3 vs 5,7/100pa)
→ taux sanguins x 2-3 / fonction rénale normale

7238 (40%) RE-LY patients : âge ≥ 75 ans
→ bénéfice 150x2 > 110x2 (1,4 vs 1,9/100pa)
→ plus saignement grave (5,1 vs 4,4/100pa)

Apixaban et MRC - ARISTOTLE

Risque thromboembolique selon Cockcroft

< 50 ml/min	3,017	54 (2.1)	69 (2.7)
50 – 80 ml/min	7,587	87 (1.2)	116 (1.7)
> 80 ml/min	7,518	70 (1.0)	79 (1.1)

p = 0,72

Hémorragies selon Cockcroft

< 50 ml/min	3,005	73 (3.2)	142 (6.4)
50 – 80 ml/min	7,565	157 (2.5)	199 (3.2)
> 80 ml/min	7,496	96 (1.5)	119 (1.8)

p = 0,03

0.25 0.50 1.00 2.00

Avantage apixaban

warfarine

Rivaroxaban et MRC – ROCKET AF

Risque thromboembolique selon Cockcroft

		Rivaroxaban	Warfarin	Hazard Ratio	P-value*
Population totale		269/7081 (3.8%)	306/7090 (4.32%)	0.88 (0.75, 1.03)	
< 50 ml/min		77/1490 (5.17%)	86/1459 (5.89%)	0.88 (0.65, 1.19)	0.900
50 – 80 ml/min		126/3298 (3.82%)	151/3400 (4.44%)	0.85 (0.67, 1.08)	
> 80 ml/min		65/2285 (2.84%)	68/2222 (3.06%)	0.94 (0.67, 1.31)	

Hémorragies selon Cockcroft

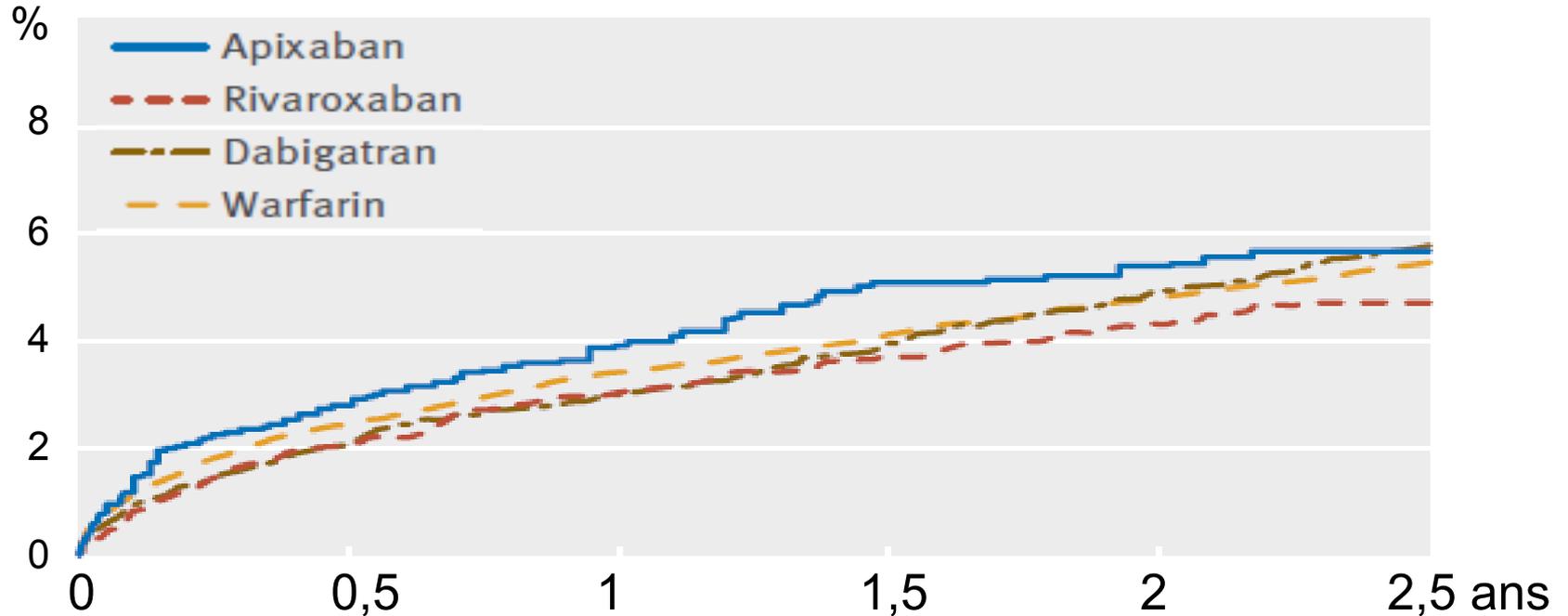
		Rivaroxaban	Warfarin	HR (95% CI)	P-value
Population totale		1475 (20.74)	1449 (20.34)	1.03 (0.96, 1.11)	
< 50 ml/min		336 (22.37)	342 (23.17)	0.98 (0.84, 1.14)	0.735
50 – 80 ml/min		725 (21.88)	719 (21.09)	1.04 (0.93, 1.15)	
> 80 ml/min		412 (18.01)	388 (17.40)	1.06 (0.92, 1.21)	

AOD et insuffisance rénale

- 1/ Pharmacocinétique des AVK et AOD
- 2/ Comparaison des AMM si IRC
- 3/ AOD et IRC dans les études pivots
- 4/ AOD dans la vraie vie**

AOD faibles doses au Danemark

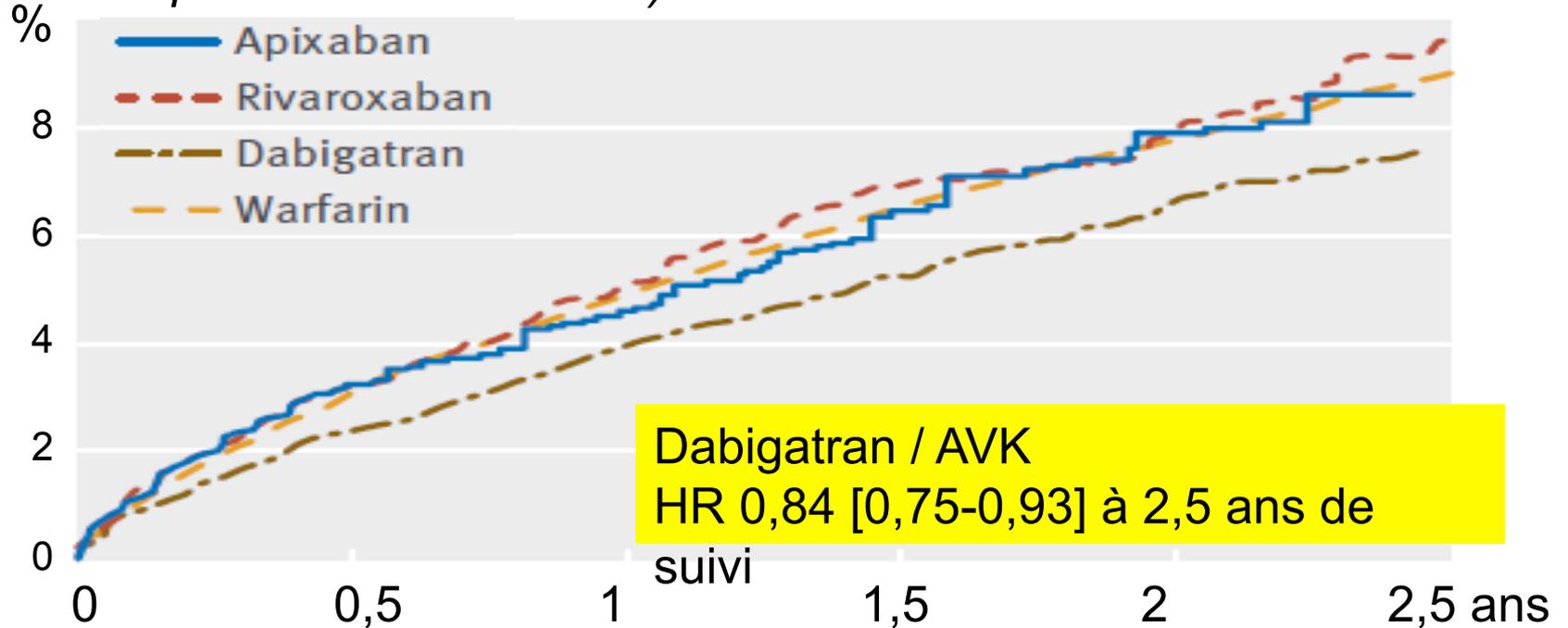
AVC ischémique ou embolie systémique
(pondération pour biais d'indication)



AOD faibles doses au Danemark

Hémorragie

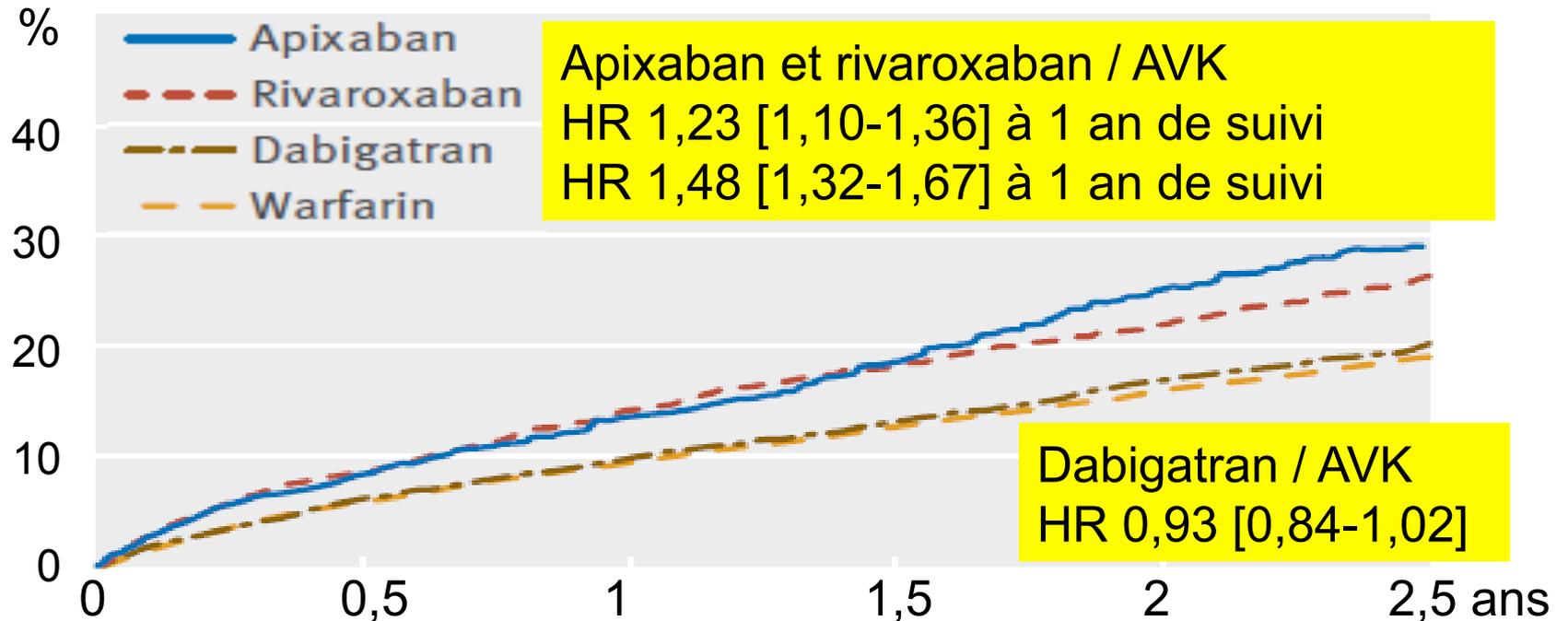
(pondération pour biais d'indication)



AOD faibles doses au Danemark

Mortalité (pondération pour biais d'indication)

(indication pour une dose réduite : âge ≥ 80 and et/ou maladie rénale)



BROTHER (dabigatran versus rivaroxaban)

Etude observationnelle Française (SNIIRAM) faite par BAYER

	Rivaroxaban 15 mg vs dabigatran 110 mg			Rivaroxaban 20 mg vs dabigatran 150 mg		
	R 15 n=15 138	D 110 n=15 138	HR [IC95%]	R 20 n=15 363	D 150 n=15 363	HR [IC95%]
AVC ischémique/ES	2,3 %	2,0 %	1,20 [1,00-1,43] p=0,0461	1,1 %	1,3 %	0,88 [0,70-1,12]
Hémorragie majeure	2,3 %	1,8 %	1,21 [1,01-1,45]	1,1 %	0,6 %	1,77 [1,31-2,39]
dont AVC hémorragique	0,5% [0,4-0,7]	0,3% [0,2-0,4]		0,3% [0,2-0,5]	0,1% [0,1-0,2]	
Saignement cliniquement significatif	4,3 %	3,2 %	1,32 [1,15-1,51]	2,7 %	1,4 %	1,85 [1,53-2,23]
gastro-intestinal	1,6% [1,4-1,9]	1,5% [1,3-1,7]		0,9% [0,8-1,1]	0,6% [0,5-0,8]	
urogénital	0,6% [0,5-0,8]	0,5% [0,4-0,6]		0,6% [0,5-0,8]	0,3% [0,2-0,4]	
Mortalité toutes causes	8,5 %	8,2 %	1,04 [0,95-1,14]	2,3 %	1,8 %	1,23 [1,02-1,48]
Événement coronarien aigu (IDM, angor instable)	1,5 %	1,6 %	0,98 [0,80 -1,21]	1,1 %	0,9 %	1,31 [1,01-1,70]

AOD et insuffisance rénale

1/ Hémorragie sous AVK

- augmente si IRC (malgré l'absence d'élimination rénale)
- surdosage si hypoalbuminémie et foie cardiaque +++

2/ Liaison à l'albumine : Rivaro > Api >> Dabigatran

3/ Dabi + forte rénale / Rivaro + forte élimination hépatique

4/ DFG 30-50 : pas d'adaptation dabigatran (âge, risque Hgic)

- diminuer apixaban : créat ≥ 133 (âge, poids)
- diminuer rivaroxaban pour FA

5/ Index thérapeutique antithrombine semble large

6/ AOD en dose unique source d'instabilité ?