

AOD chez les patients fragiles

Patrick Friocourt

Blois

Relations avec l'industrie

Conférencier, Consultant ponctuel:
Bayer, BMS-Pfizer, Boehringer, Daichi Sankyo,
Novartis, Sanofi-Aventis

OAD sujets âgés : un socle, des incertitudes



Les bases : le traitement anticoagulant s'impose

- Maladie veineuse thrombo-embolique (MVTE)
- Embolie pulmonaire (EP)
- Fibrillation atriale (FA)

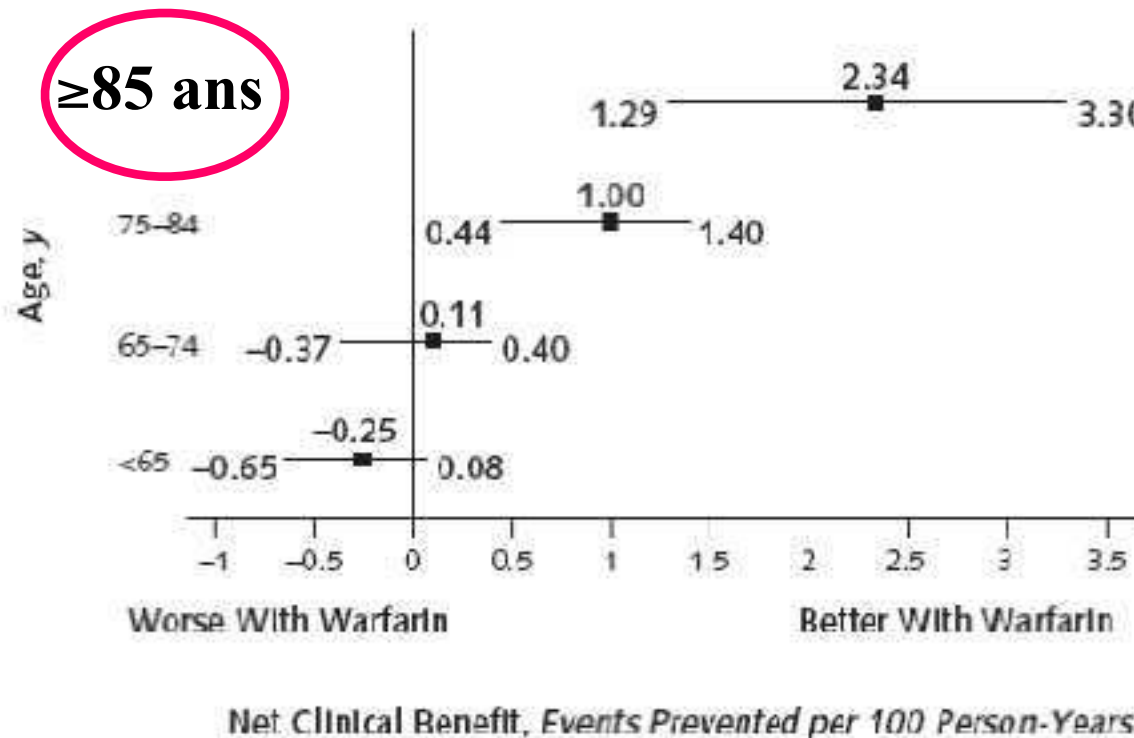
- Tt au long cours
 - voie orale
 - AVK ou AOD

- Particularités
 - Prothèses valvulaires
 - cancer

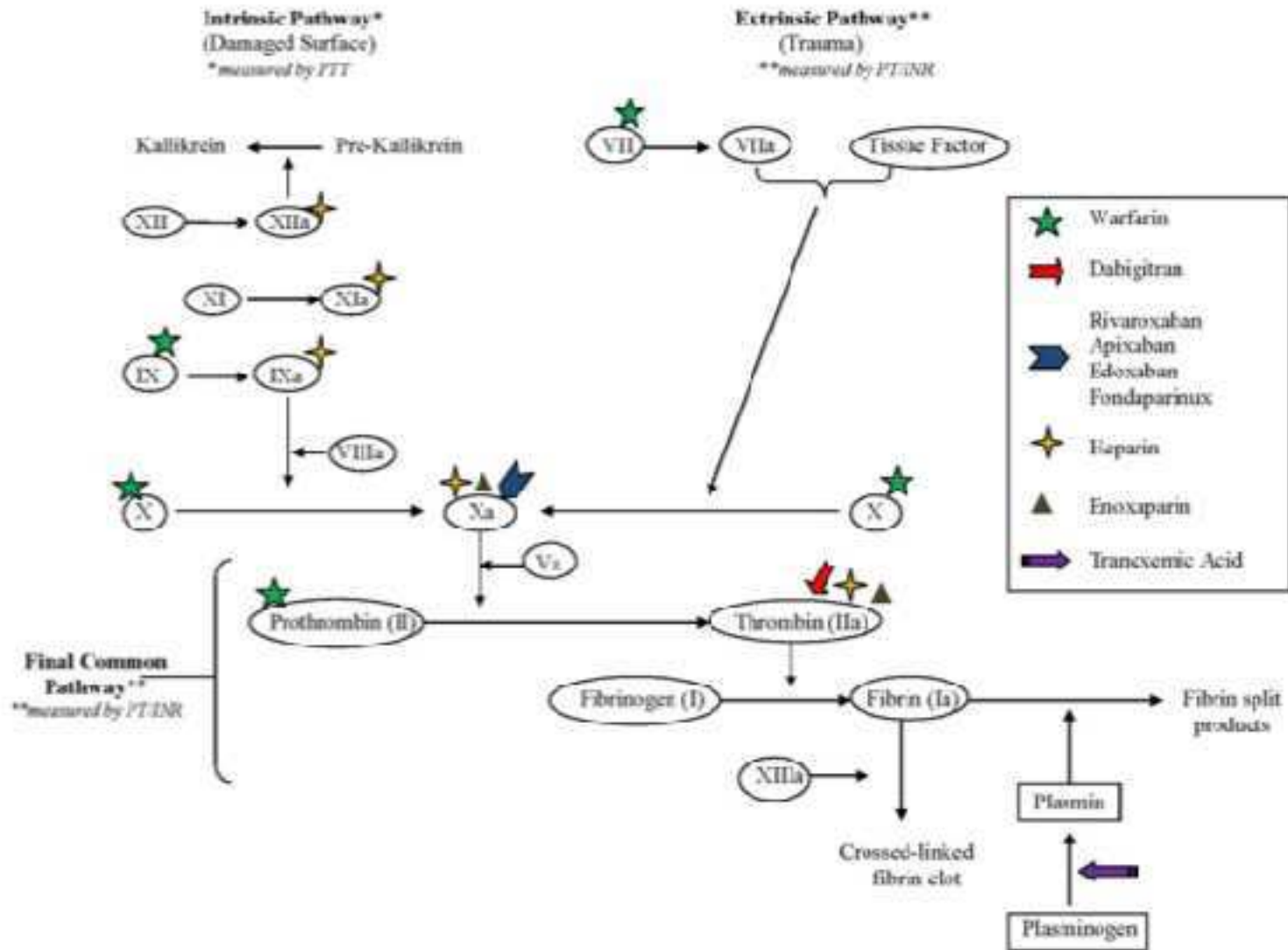
The Net Clinical Benefit of Warfarin Anticoagulation in Atrial Fibrillation

N=13 559 en FA suivis 7 ans

Bénéfice clinique net = évènements ischémiques - hémorragies cérébrales



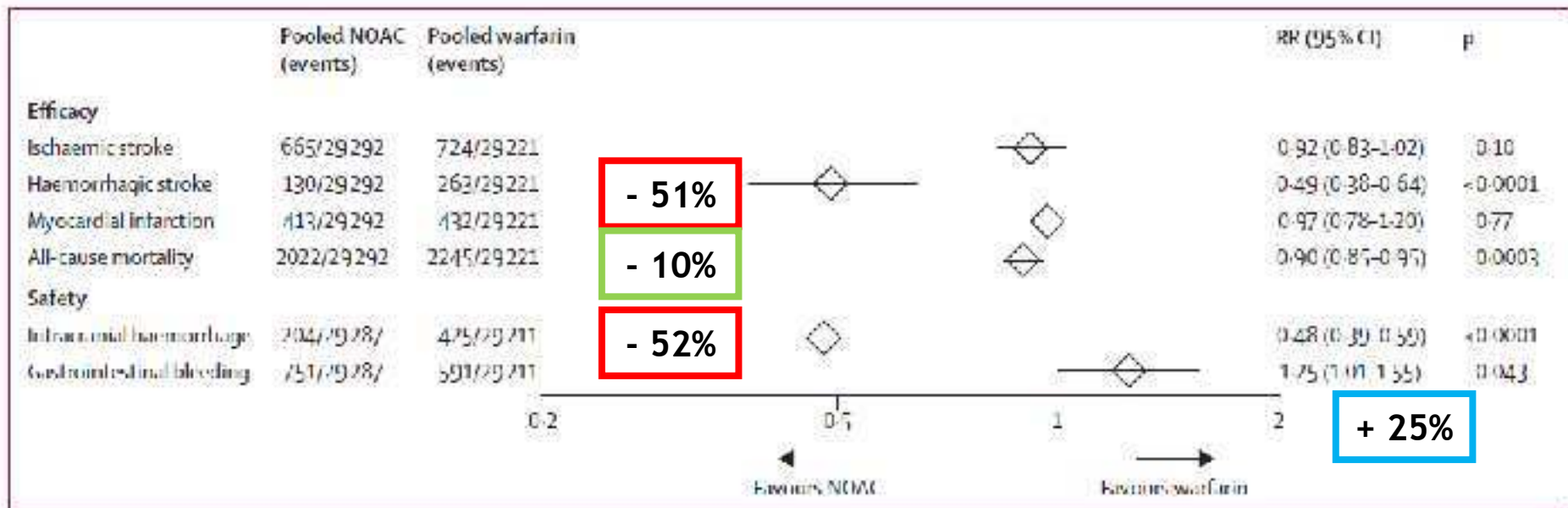
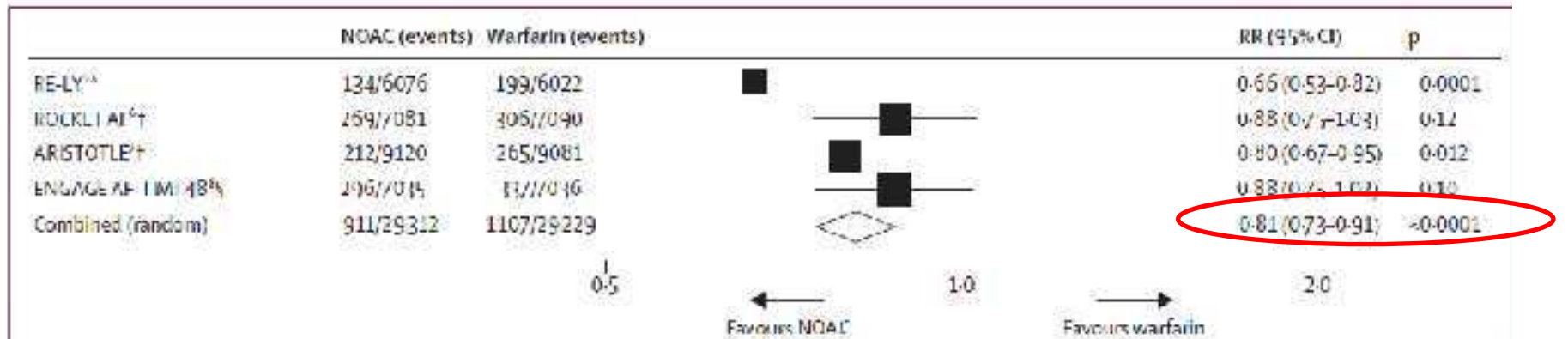
Anticoagulants oraux : sites d'action



AOD : les indications actuelles

Indication / Produit	Apixaban (Eliquis)	Dabigatran (Pradaxa)	Rivaroxaban (Xarelto)	Edoxaban (Lixiana)
Prévention TVP chirurgie programmée hanche et genoux	X (cp à 2,5 mg)	x (gélules à 75 et 110 mg)	X (cp à 10 mg)	X (cp à 30 et 60 mg)
Traitement TVP et EP	X	X (gélules à 110 et 150 mg)	X 15 mg X2/j pdt 15 j puis 20 mg/j	X (cp à 30 et 60 mg)
Prévention récurrences TVP et EP	X (cp à 2,5 mg et à 5 mg)	X (gélules à 110 et 150 mg)	X 10 mg/j ou 20 mg/j	X (cp à 30 et 60 mg)
FA	X (cp à 2,5 mg et à 5 mg)	X (gélules à 110 et 150 mg)	X (cp 20 mg)	X (cp à 30 et 60 mg)

AOD : efficacité et sécurité



Meta-analyse 71 683 participants dont **29 099 ≥ 75 ans** Ruff Lancet 2014, 383 (9921): 955-962

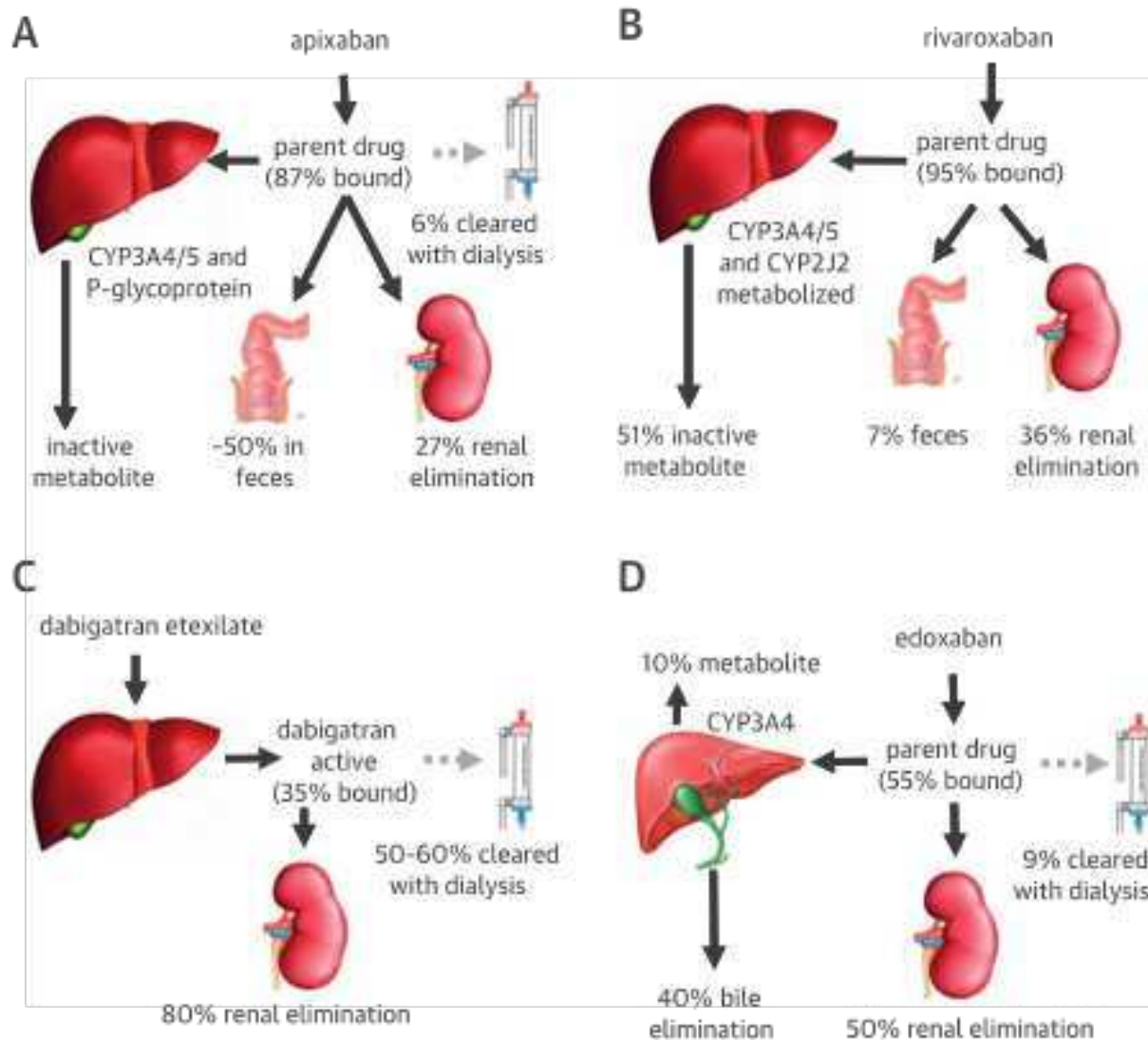
AOD, FA et insuffisance rénale

- 12 545 participants en FA et clearance créatinine entre 15 et 60 ml/mn, 5 études.
- Par comparaison aux AVK, les AOD
 - réduisent probablement l'incidence des AVC et embolies : RR = 0,81 ; IC 0,65-1,00
 - réduisent discrètement l'incidence des hémorragies majeures : RR = 0,79, IC 0,59-1,04.
- Conclusions : Ces résultats devraient encourager les médecins à prescrire les AOD chez les patients en FA qui ont une insuffisance rénale sans crainte des saignements

AOD mais... Précautions

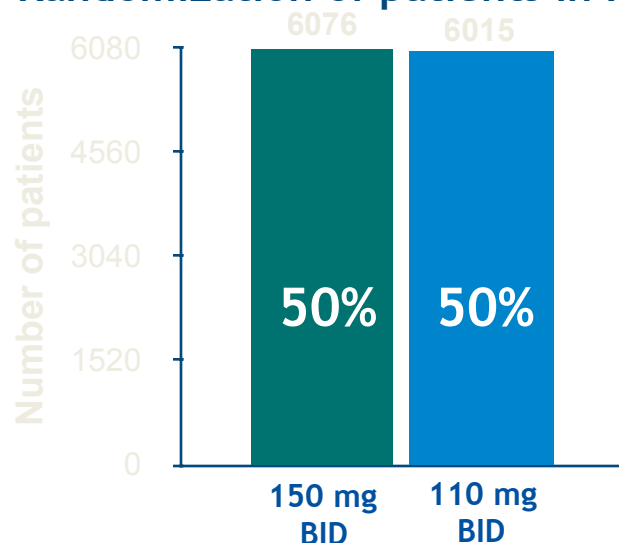
- Dues à la molécule
 - Métabolisme
 - Interactions médicamenteuses
- Dues au patient
 - Évaluation gériatrique
- Surveillance

AOD : métabolisme



Dabigatran is the only NOAC with two fully tested doses and the flexibility to dose according to individual's bleeding and stroke risk

Randomization of patients in RE-LY^{®1}



Summary of dosing recommendations²

Patients	Recommended dose
Adults with NVAF*	150 mg BID
Patients aged ≥80 years or receiving verapamil	110 mg BID
Patients aged 75-80 years, with moderate renal impairment, gastritis, oesophagitis or gastro-oesophageal reflux, or at increased risk of bleeding	110 or 150 mg BID selected based on individual assessment of thromboembolic and bleeding risk

Two fully tested doses provide the flexibility to choose the dabigatran dose according to the individual's bleeding and stroke risk; dosing for other NOACs is less flexible:

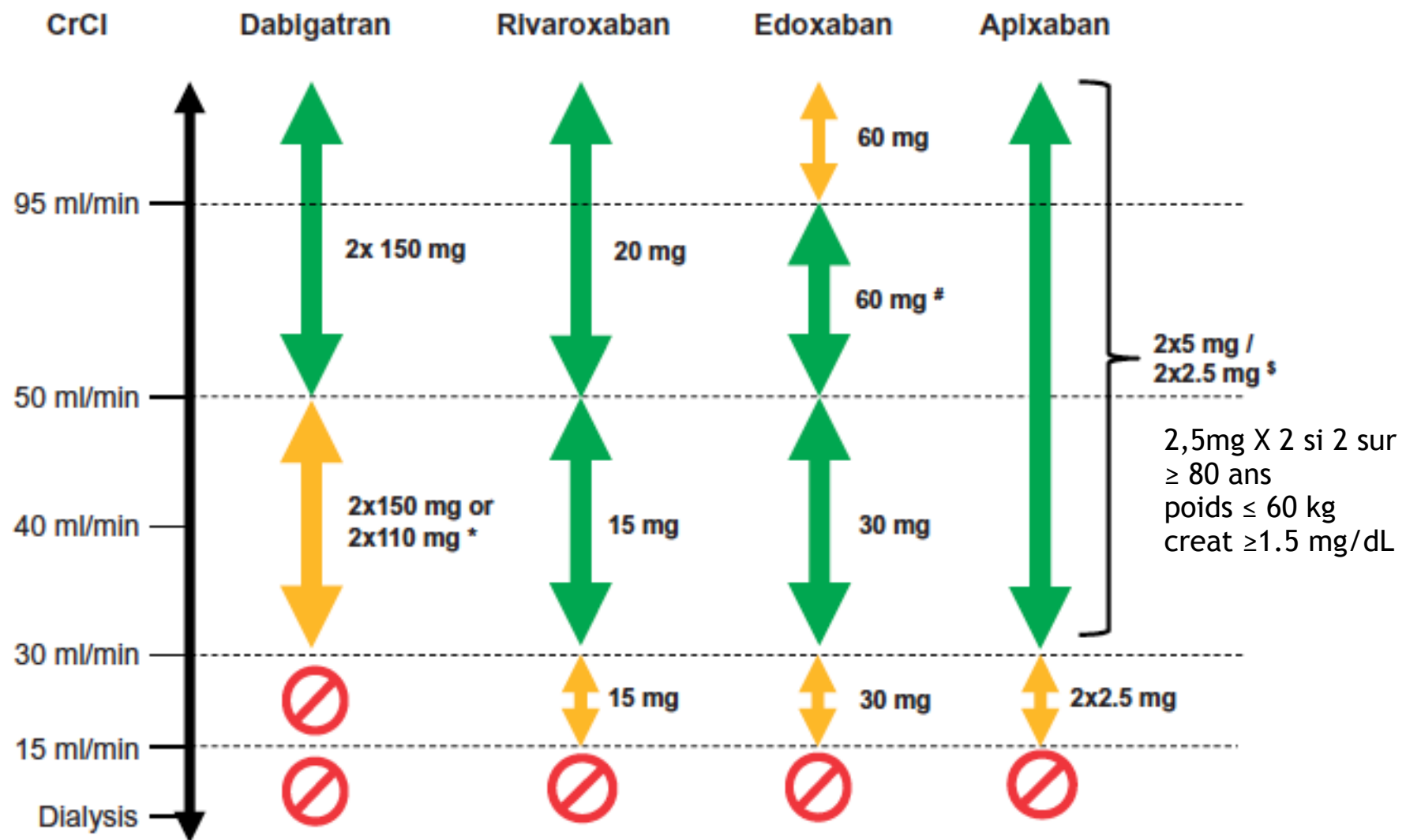
For rivaroxaban and edoxaban, dose reductions are recommended only in patients with renal impairment (CrCl 15 to 50 mL/min).

For apixaban, dose reductions are recommended only in patients with ≥2 of the following criteria: age ≥80 years, weight ≤60 kg, serum creatinine ≥1.5 mg/dL (133 μmol/L)

AOD : adaptation dose fct clearance créatinine

Clearance créatinine (ml/mn)	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
≥ 50	Pas d'ajustement 150 mg X 2 110 mg X 2*	Pas d'ajustement 5 mg X 2	Pas d'ajustement 60 mg	Pas d'ajustement 20 mg
≥ 30 à < 50	110 mg X 2	2,5 X 2*	30 mg	15 mg
< 30	Pas recommandé	Pas recommandé	Pas recommandé	Pas recommandé
	* Après 80 ans	* Si âge ≥ 80 ou poids ≤ 60 kg		

AOD : dose fonction clearance créatinine



AOD et I rénale

- Calcul clearance créatinine (Cockcroft-Gault) avant mise en route Tt et au cours du suivi
- Supériorité des AOD vs AVK démontrée dans cette population à risque plus élevé de complications emboliques et hémorragiques
- Posologies réduites si clearance créatinine 30 à 50 ml/mn (+ tenir compte poids et âge pour apixaban)
- Pas d'AOD si clearance créatinine < 30 ml/mn

Warfarine

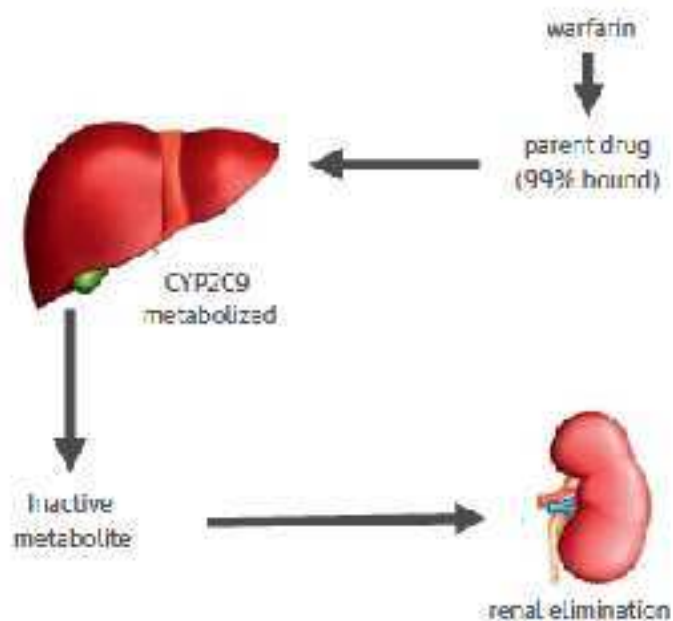


TABLE 1 Estimated Major Bleeding Rates for Patients on Warfarin by Creatinine Clearance

Kidney Function	Major Bleeding (Events per 100 Patient-Years)
CrCl ≥ 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

Risque embolique et fonction rénale

		Risque AVC ou embolie	RR
AOD	FCT rénale normale	2,16 %	ref
	Altération fct rénale légère*	2,72 %	1,27
	Altération fct rénale modérée**	3,81 %	1,79
Warfarine	FCT rénale normale	2,23 %	ref
	Altération fct rénale légère*	3,86 %	1,75
	Altération fct rénale modérée**	4,84 %	2,22

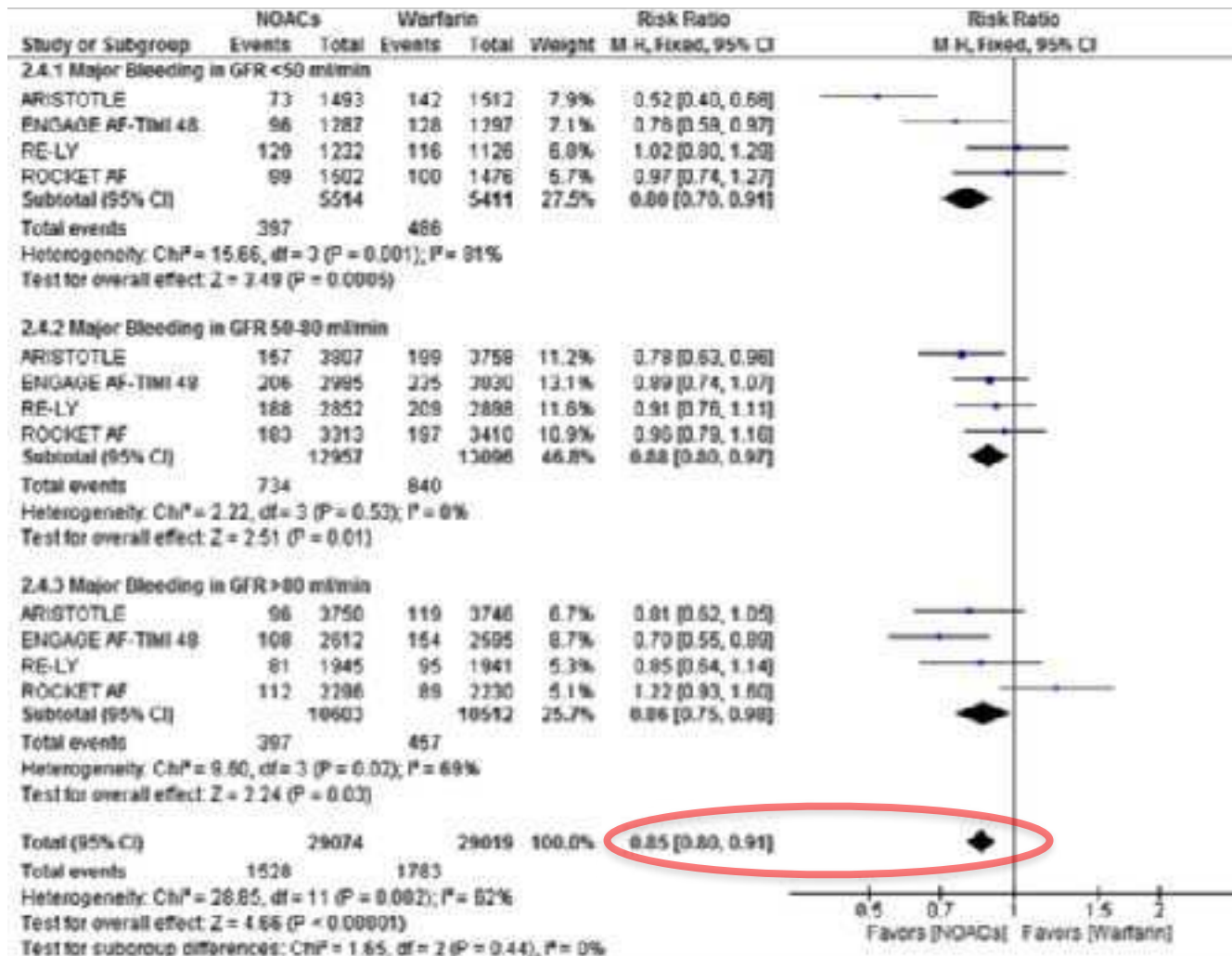
- *Altération fct rénale légère = eGFR 50 à 80 ml/mn
- **Altération fct rénale modérée = eGF < 50 ml/mn

Risque hémorragique et fonction rénale

		Risque hémorragie majeure	RR
AOD	FCT rénale normale	3,74 %	ref
	Altération fct rénale légère*	5,66 %	1,54
	Altération fct rénale modérée**	7,20 %	2,00
Warfarine	FCT rénale normale	4,35 %	ref
	Altération fct rénale légère*	6,41 %	1,51
	Altération fct rénale modérée**	8,98 %	2,17

- *Altération fct rénale légère = eGFR 50 à 80 ml/mn
- **Altération fct rénale modérée = eGF < 50 ml/mn

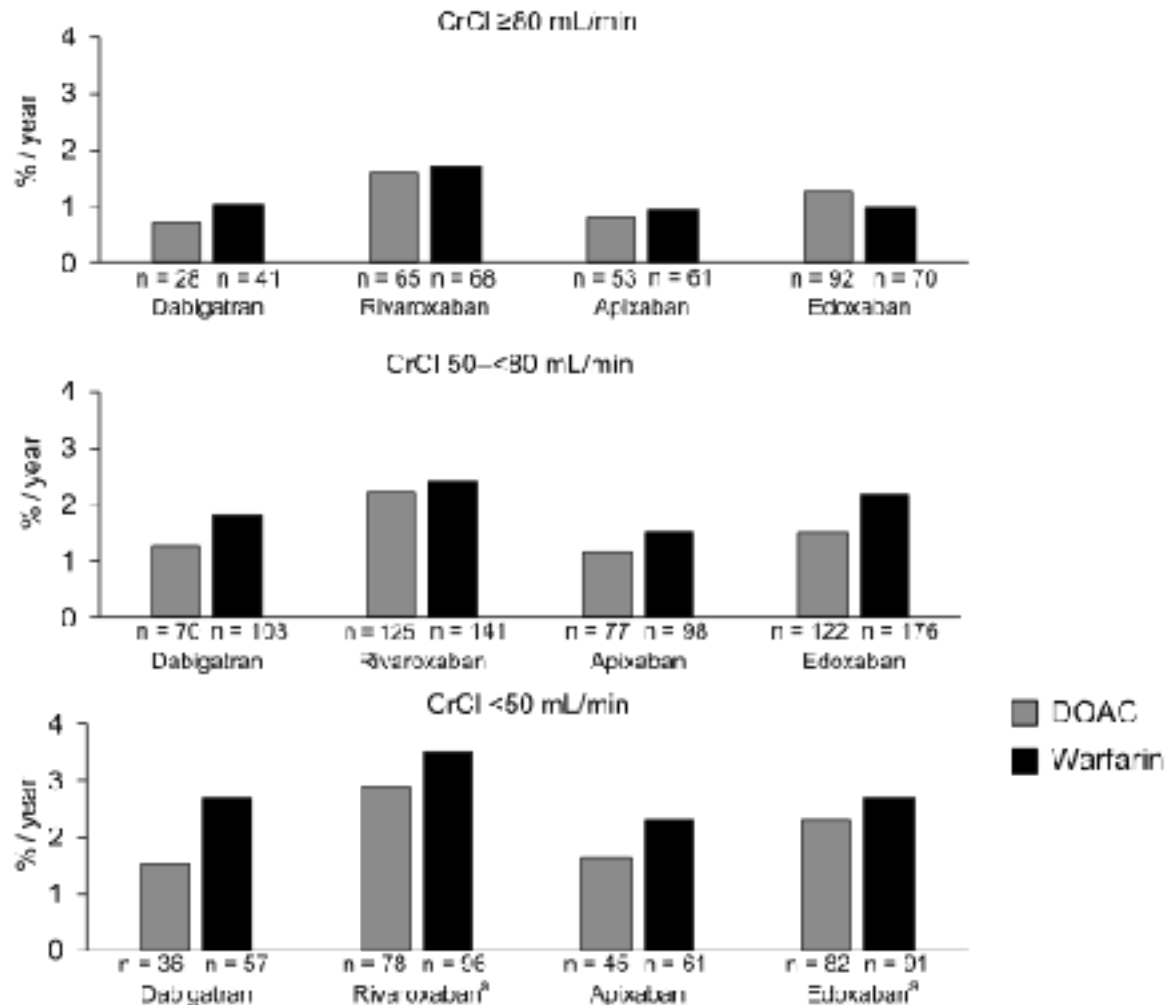
AOD, risque saignement et fonction rénale



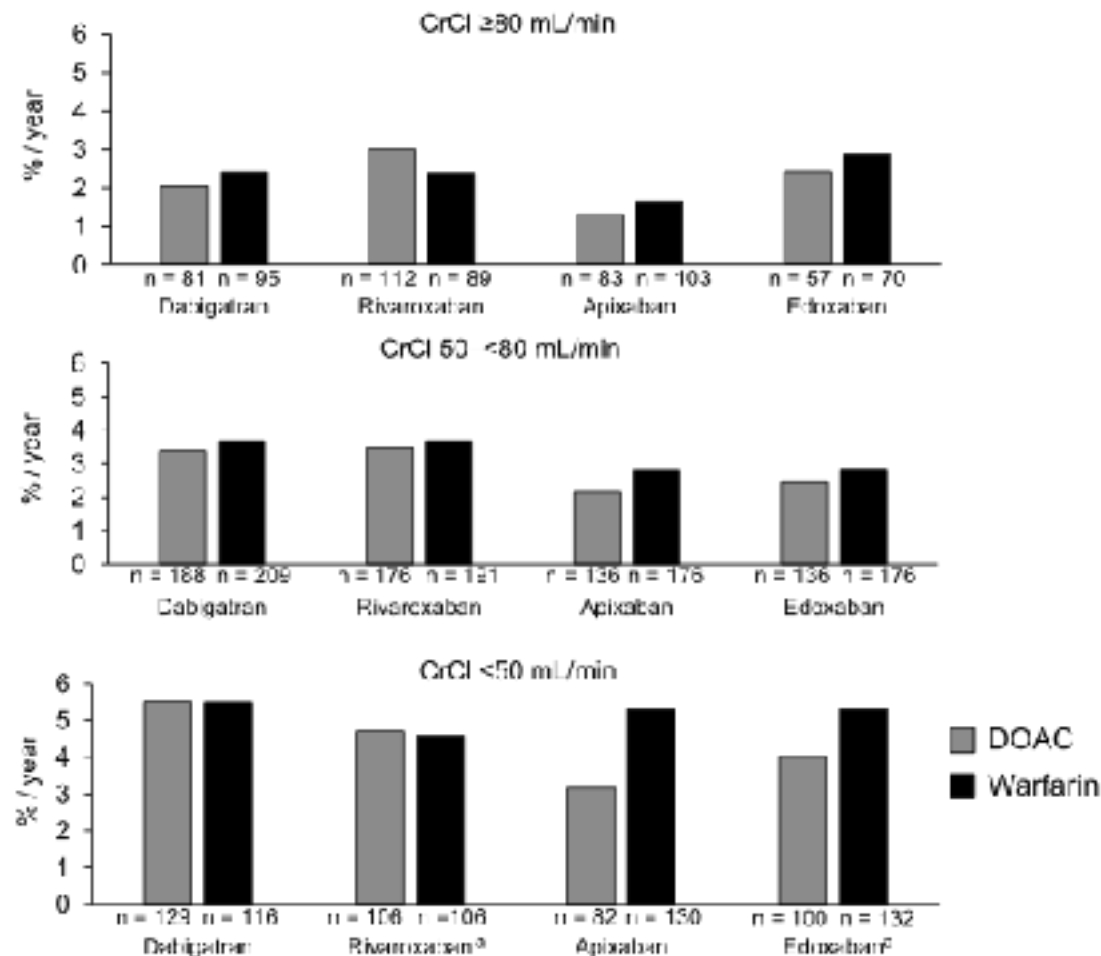
- 15%

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

Risques emboliques AOD/AVK et fct rénale



Risques hémorragiques AOD/AVK et fct rénale

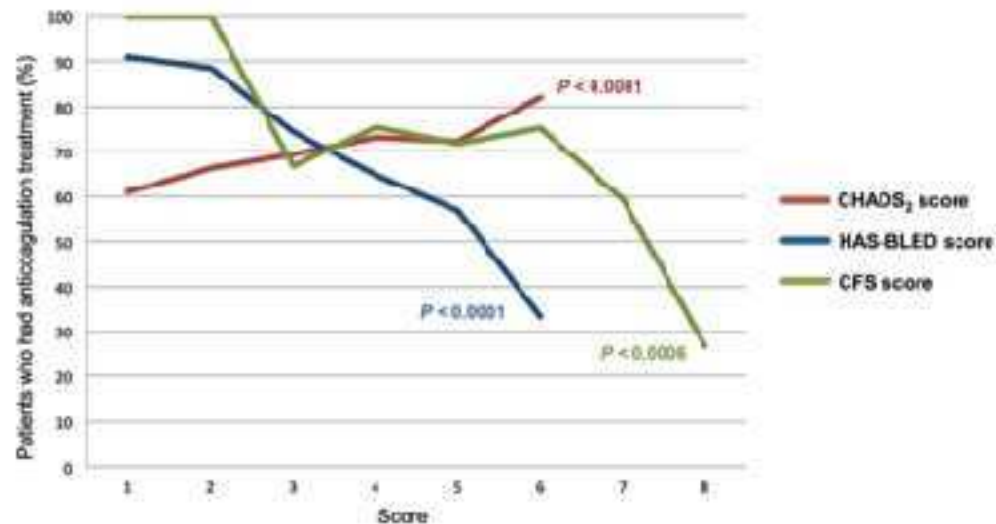


Les difficultés maximales

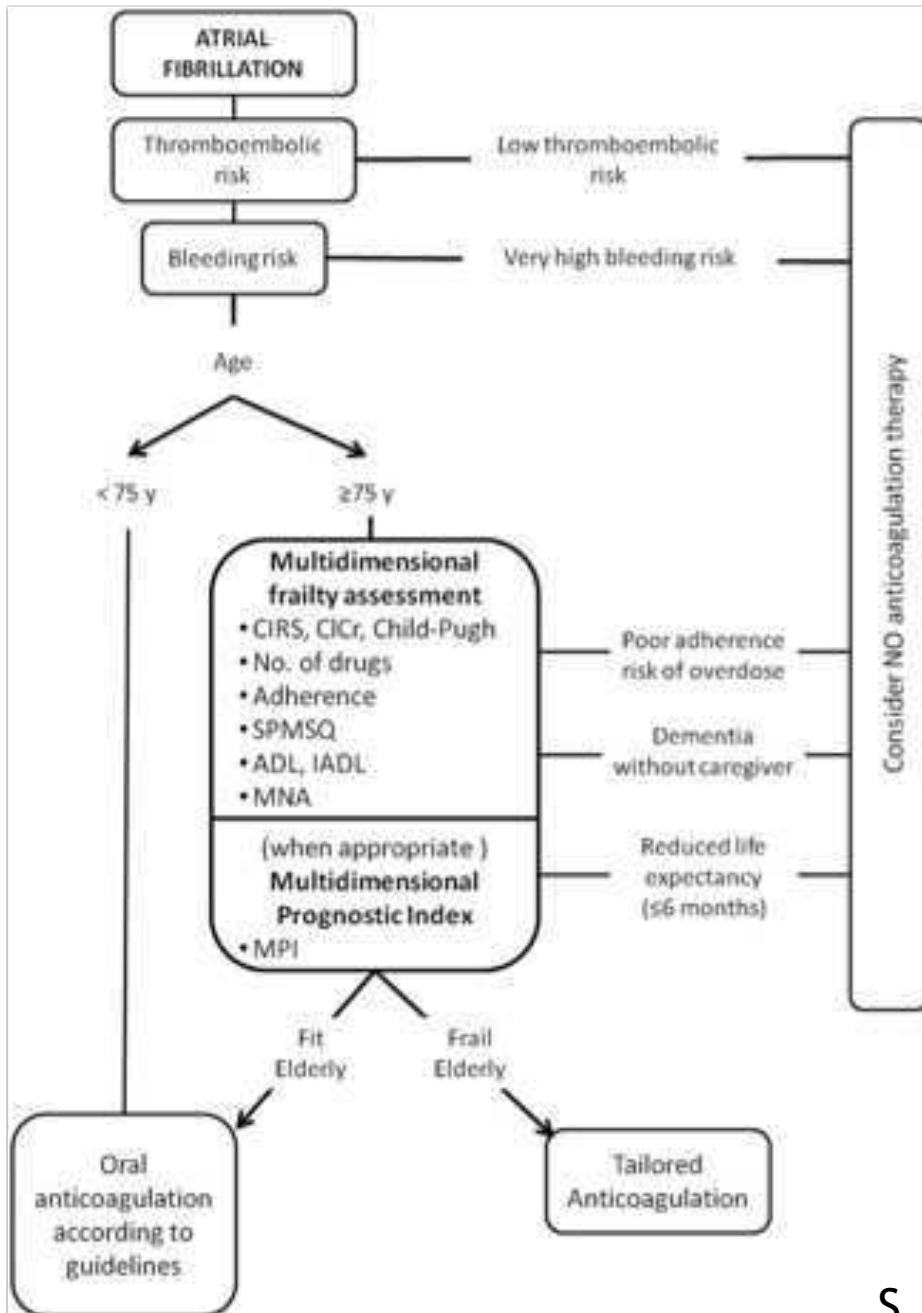
- L'IR est prévalente chez les malades en FA
- La FA est associée à l'IRC
- L'IR chronique modérée élément prédictif indépendant AVC associé à la FA
- IR chronique facteur de risque de saignement

Éléments intervenant dans décision anticoagulation

- Étude canadienne 682 pts en FA > 80 ans
- Anticoagulation : 70% des patients (Age anticoagulés 87,4 ans vs 85,3)
- Facteurs associés à anticoagulation
 - Risque élevé AVC (CHADS₂ = 3 vs CHADS₂ = 1) : RR = 3,58
 - Absence de fragilité importante (CFS < 7) : RR = 3,41
- Facteurs associés à non anticoagulation
 - Risque élevé de saignement (HAS-BLED ≥ 3) : RR = 0,33

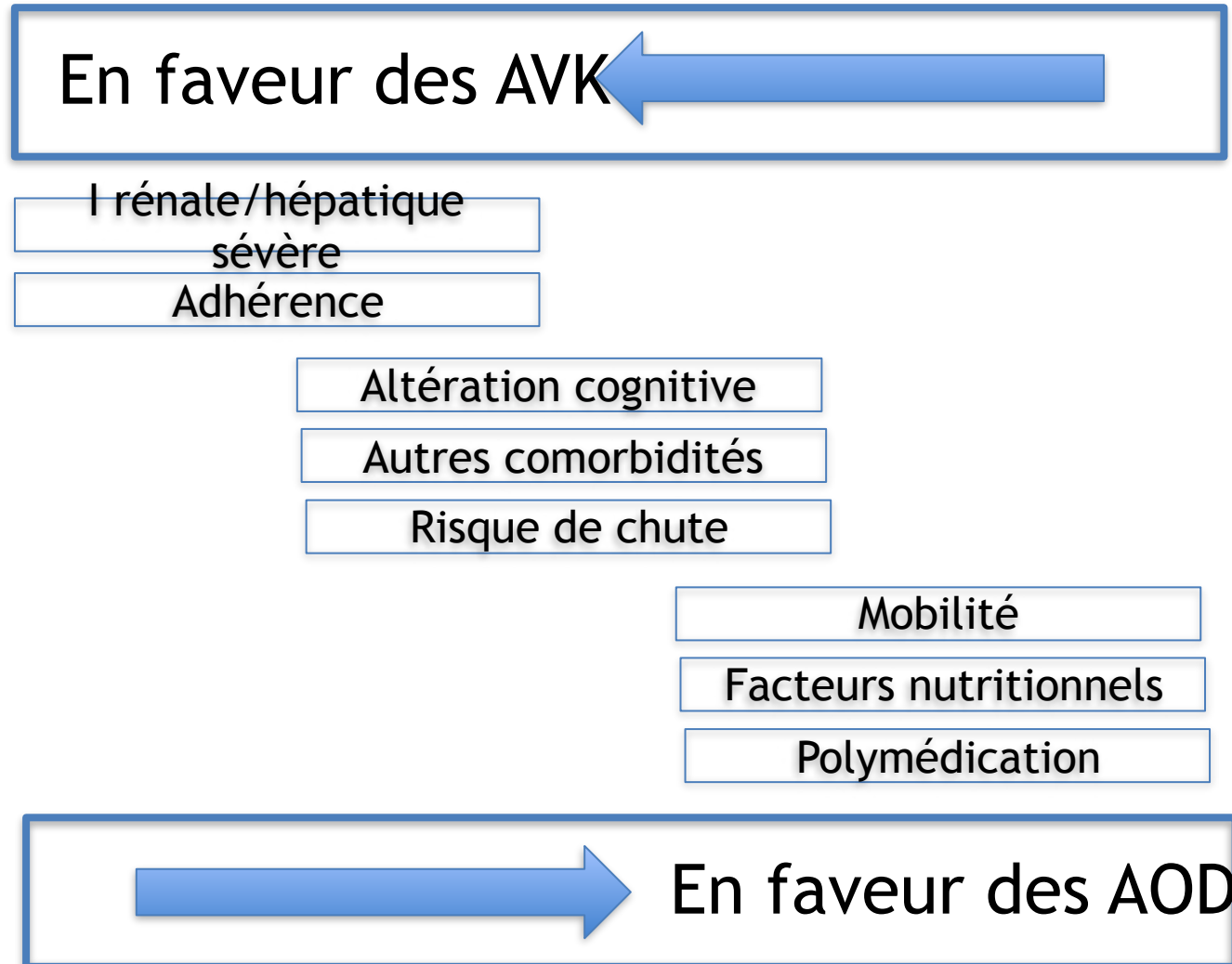


Anticoagulation PA fragile



- Calcul des risques
- Évaluation gériatrique

Anticoagulants oraux et fragilité

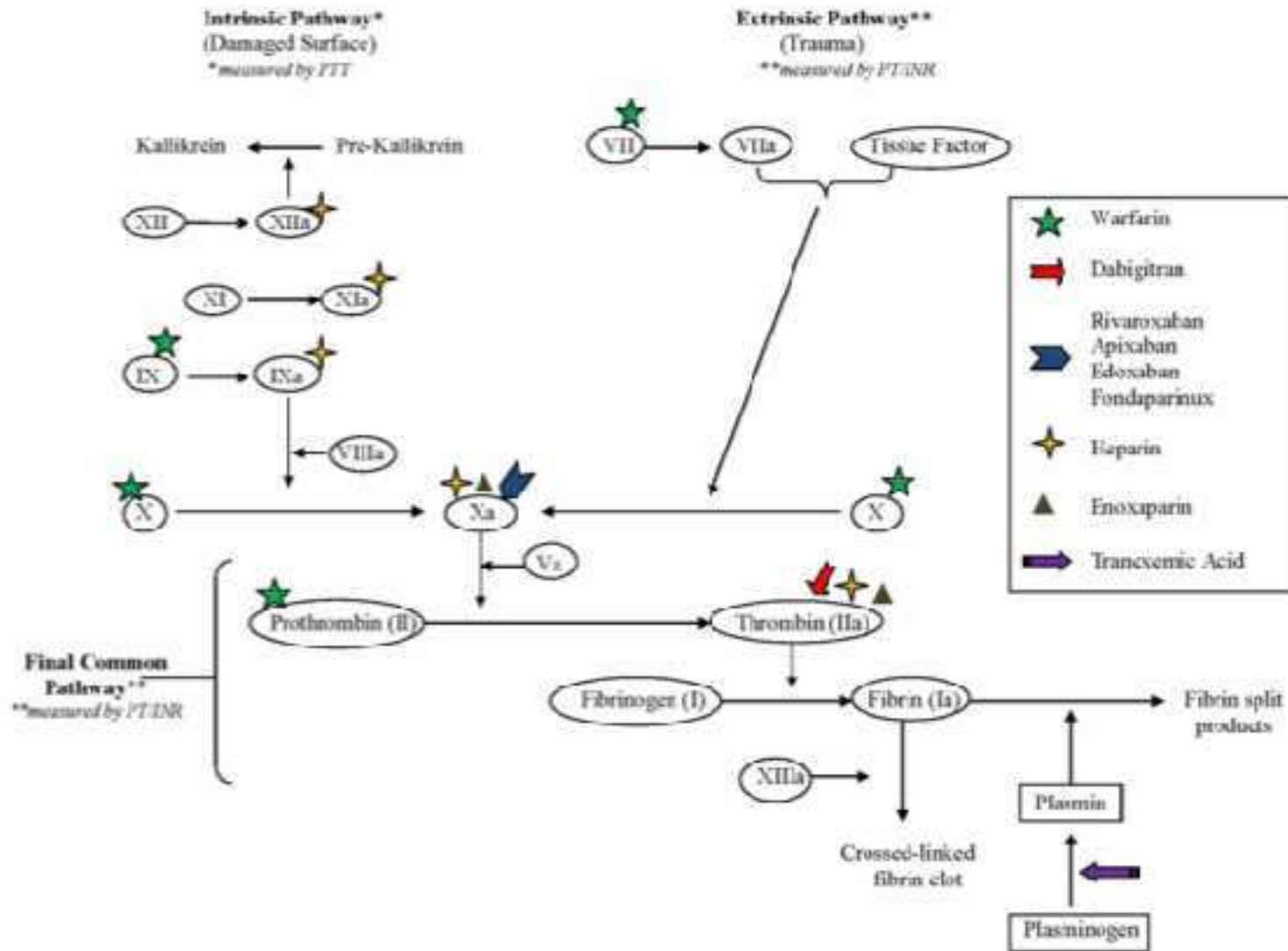


Balance bénéfices/risques



Neutralisation des AOD

Anticoagulants oraux : sites d'action



Effets des AOD sur les tests de coagulation

Drug Class	DOAC	Conventional Coagulation Testing			Specialized Coagulation Testing		
		PT	APTT	TT	dTT	ECT/EC A	Anti-Xa Activity
Direct Thrombin Inhibitor Factor Xa Inhibitor	Dabigatran	↑/↔	↑	↑	↑	↑	N/A
	Rivaroxaban	↑/↔	↑/↔	N/A	N/A	N/A	↑
	Apixaban	↑/↔	↑/↔	N/A	N/A	N/A	↑
	Edoxaban	↑/↔	↑/↔	N/A	N/A	N/A	↑

Color key: red, inappropriate testing; yellow, may be useful for excluding clinically relevant drug levels and may approximate drug levels; green, best test available. Adapted from Siegel et al²³ with permission.

↑, increase; ↓, decrease; ↔, no change; N/A, not advised.

ATTP = TCA

PT = TP

Tests hémostasie et dabigatran

Produit	Test suggéré	Interprétation
Dabigatran	Temps thrombine	TT normal élimine taux significatifs TT allongé ne permet pas de distinguer entre taux cliniquement importants et insignifiants
	TCA (aPTT)	TCA normal élimine taux cliniquement significatifs

Hémorragies sous anticoagulants : sites critiques

- Hémorragies intracraniennes
 - Intraparenchymateuses, sous-durales, épidurales, sous-arachnoïdiennes
- Autres hémorragies système nerveux
 - Intraoculaires, colonne vertébrale
- Tamponade péricardique
- Voies aériennes (y compris épistaxis postérieures)
- Hémothorax, hémorragies intra-abdominales, rétropéritonéales
- Hémorragies des membres
 - Intramusculaires, intra-articulaires

Neutralisation dabigatran

Anticoagulant	Reversal/treatment options
Dabigatran	Idarucizumab (Praxbind) 50mg total dose (given as divided doses of 25mg, 15 minutes apart) Alternatives if idarucizumab is unavailable Hemodialysis Activated charcoal 100g po/NG if ingestion time <2 hours 4F-aPCC (FEIBA)[#] 50 units/kg IV; <i>not to exceed 5000 units (single dose only)</i> Tranexamic acid 25mg/kg IV Desmopressin 0.3mcg/kg SQ or IV; limit to 2 IV doses given Increased risk of tachyphylaxis FFP: Not recommended rFVIIa: Not recommended

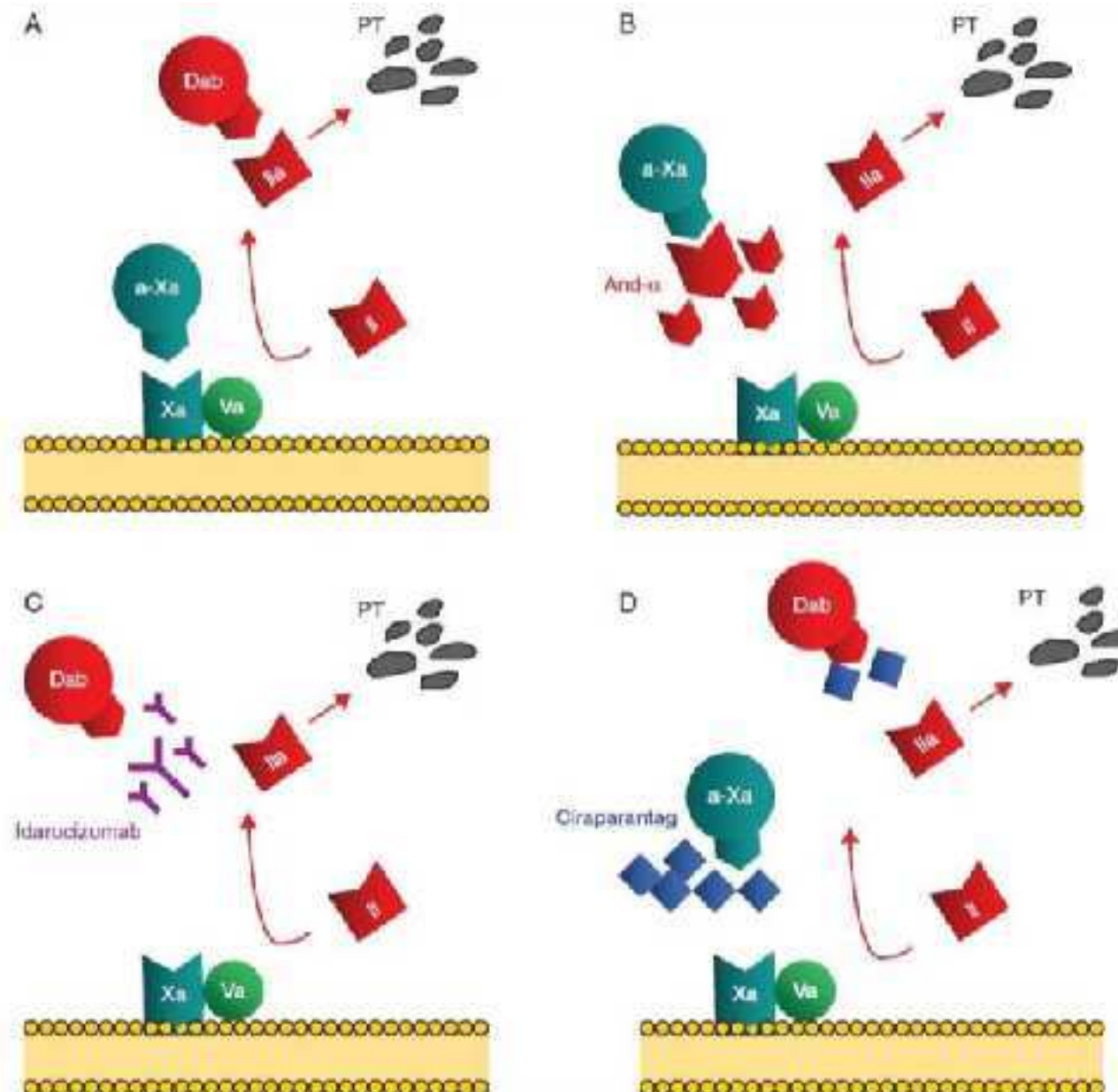
Agents neutralisants les AOD

	Idarucizimab	Andexanet alpha	Ciraparantag
Structure chimique	Anticorps monoclonal	Fxa recombinant inactivé	Molécule synthétique hydrosoluble
Cible	Dabigatran	Tous les antiXa	Tous les antiXa, dabigatran, HNF, HBPM, fondaparinux
Posologie dans les essais	5 g IV bolus en 2 injections à 15 mn intervalle	400 mg IV bolus puis perfusion 4 mg/mn pdt 2 h	100-300 mg IV bolus
Effet	Normalisation dans les mn	↓ 94% activité Fxa en 2 mn	
Statut	commercialisé		
	PRAXBIND		

Hu vascular Health and Risk Management 2016;12 35-44

Lohrmann Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 2016, 30 (3): 823-8

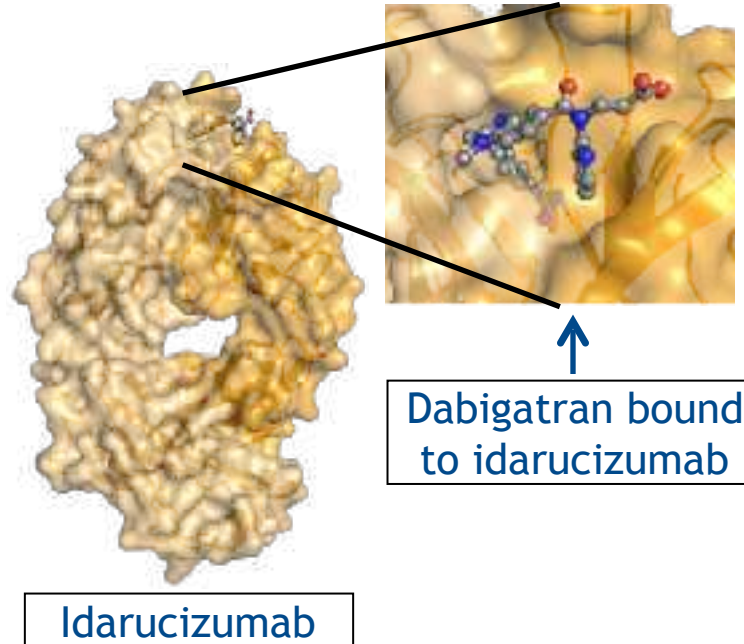
Antagonistes des AOD



Boehringer Ingelheim has pioneered development of idarucizumab as a specific reversal agent to dabigatran

Humanized Fab
fragment

Binding affinity
~350× higher
than binding of
dabigatran to
thrombin



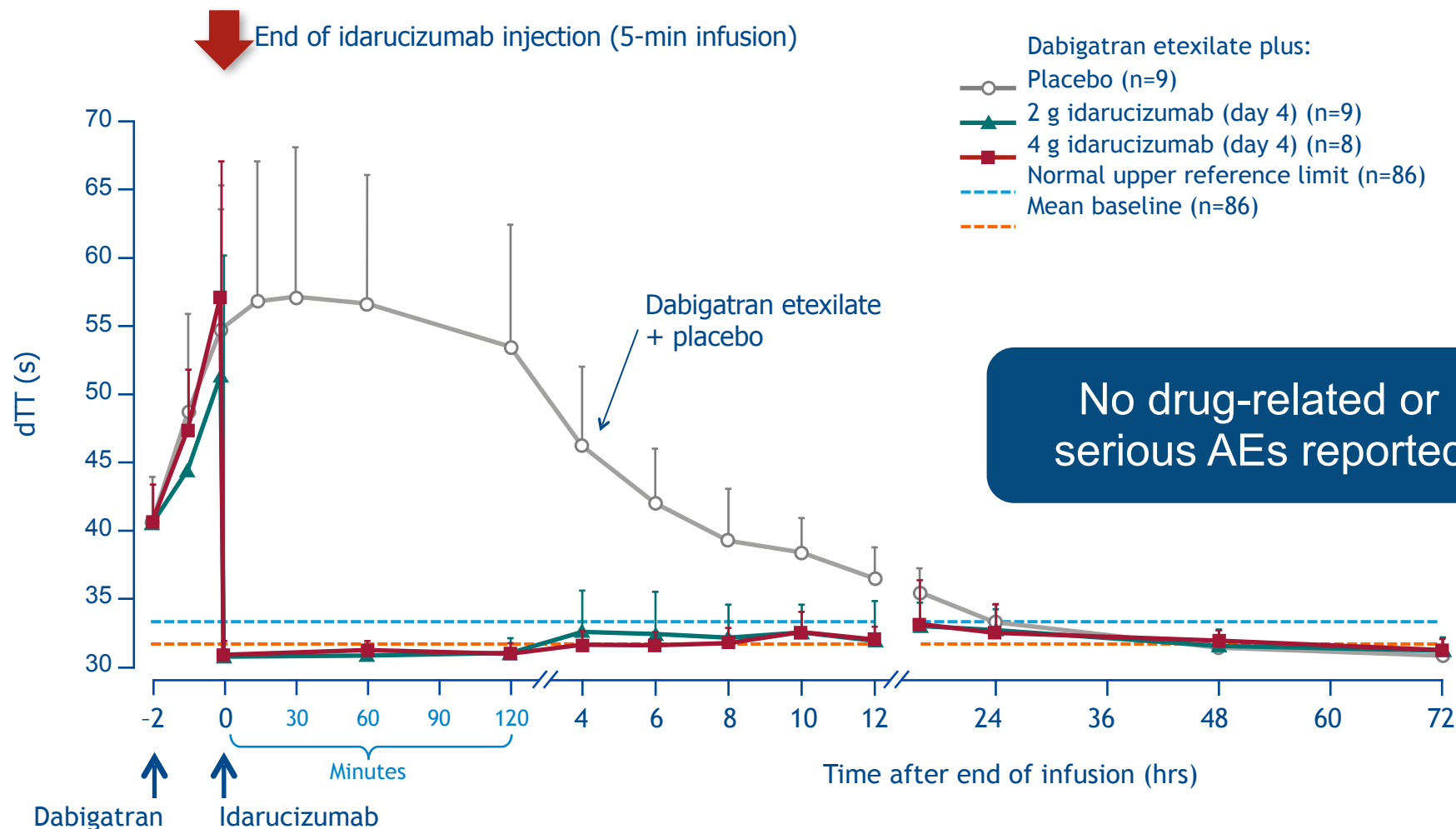
Short half-life

Intravenous
administration,
immediate onset
of action

No
prothrombotic or
antithrombotic
effects expected

Idarucizumab shows immediate, complete, and sustained reversal of dabigatran anticoagulation in healthy volunteers

Healthy
volunteer
studies

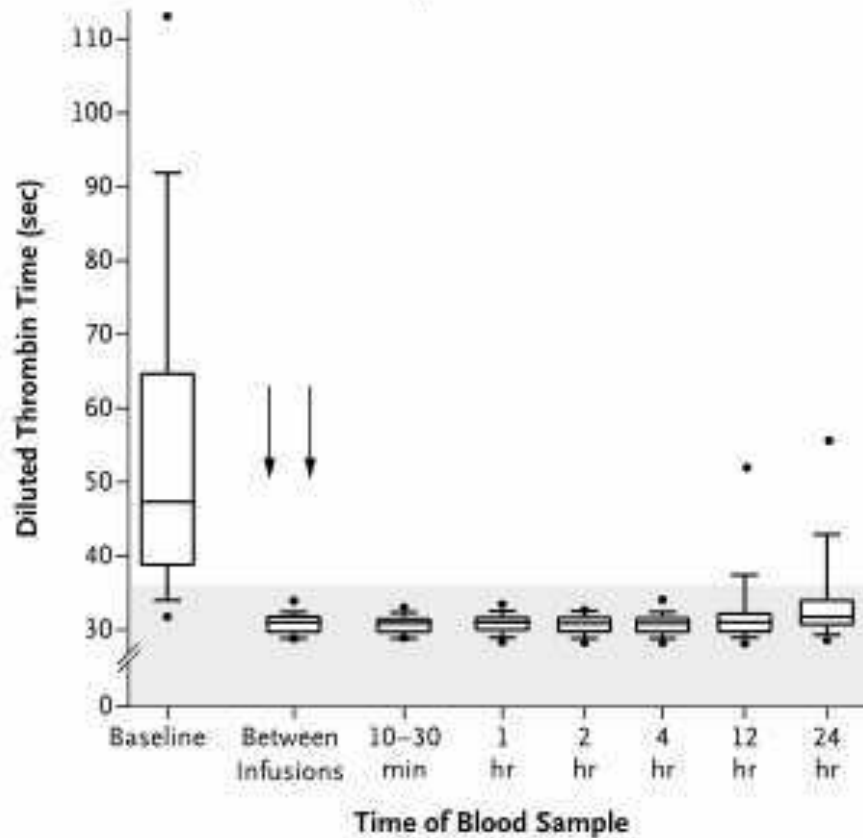


Idarucizumab is currently in development and is not approved for use in any country. The information presented here is intended for medical education purposes only

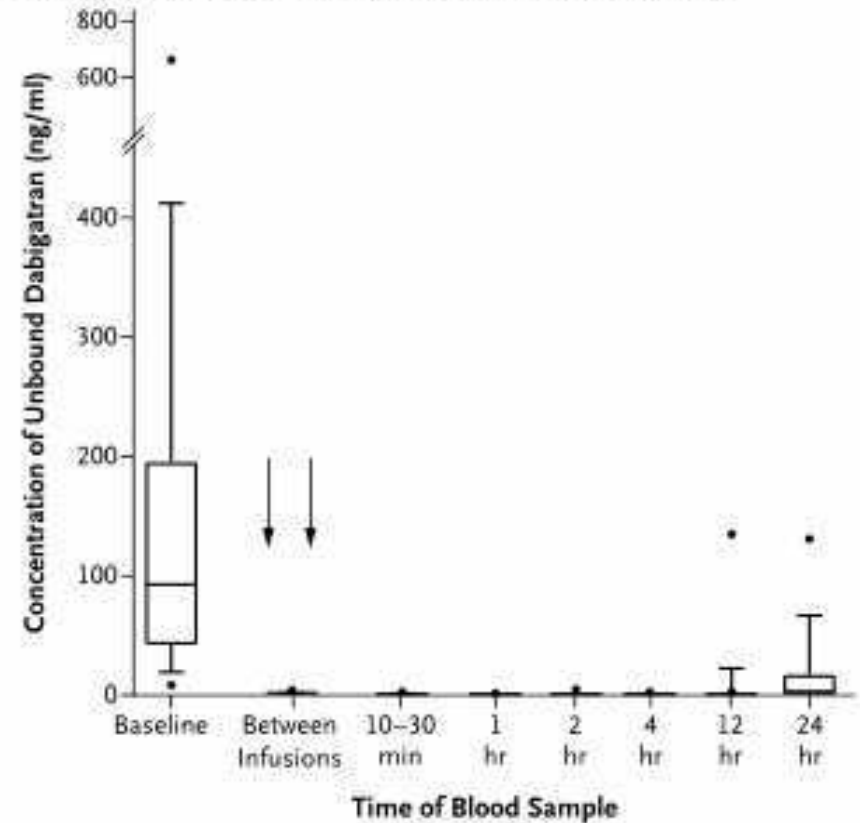
'Normal upper reference limit' refers to (mean + 2SD) of 86 predose measurements from a total of 51 subjects; AE, adverse event; dTT, dilute thrombin time; Glund S et al. AHA 2013

RE-VERSE AD

A Diluted Thrombin Time in Group A



C Concentration of Unbound Dabigatran in Groups A and B



Praxbind®

- Idarucizumab
- « Indiqué chez les patients adultes traités par Pradaxa (dabigatran étexilate) quand une réversion de ses effets anticoagulants est requise :
 - Pour une urgence chirurgicale ou des procédures urgentes
 - En cas de saignements menaçant le pronostic vital ou incontrôlés
- Usage hospitalier

The recommended dose of idarucizumab is 5 g to be administered intravenously

Composition

- 1 vial of 50 mL contains 2.5 g idarucizumab*
- Vials contain solution ready for infusion; no need to reconstitute anything → easy to use

Recommended dose of idarucizumab is 5 g IV

- Two 50 mL vials (2×2.5 g) constitute one complete dose



Recommended routes for administration of idarucizumab†



Infuse intravenously

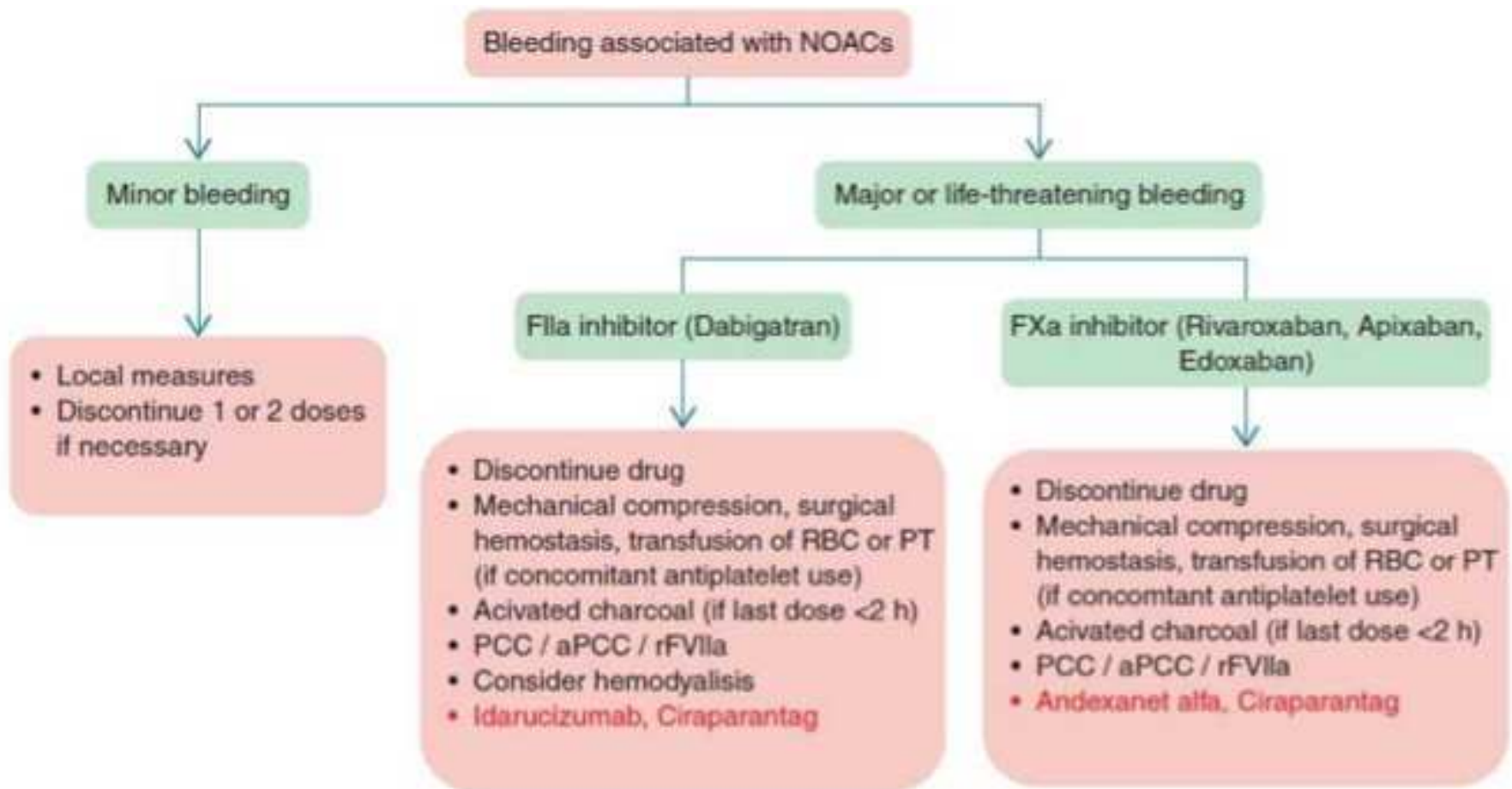
The complete 5 g dose should be given as two consecutive intravenous infusions over 5-10 minutes each

Inject intravenously

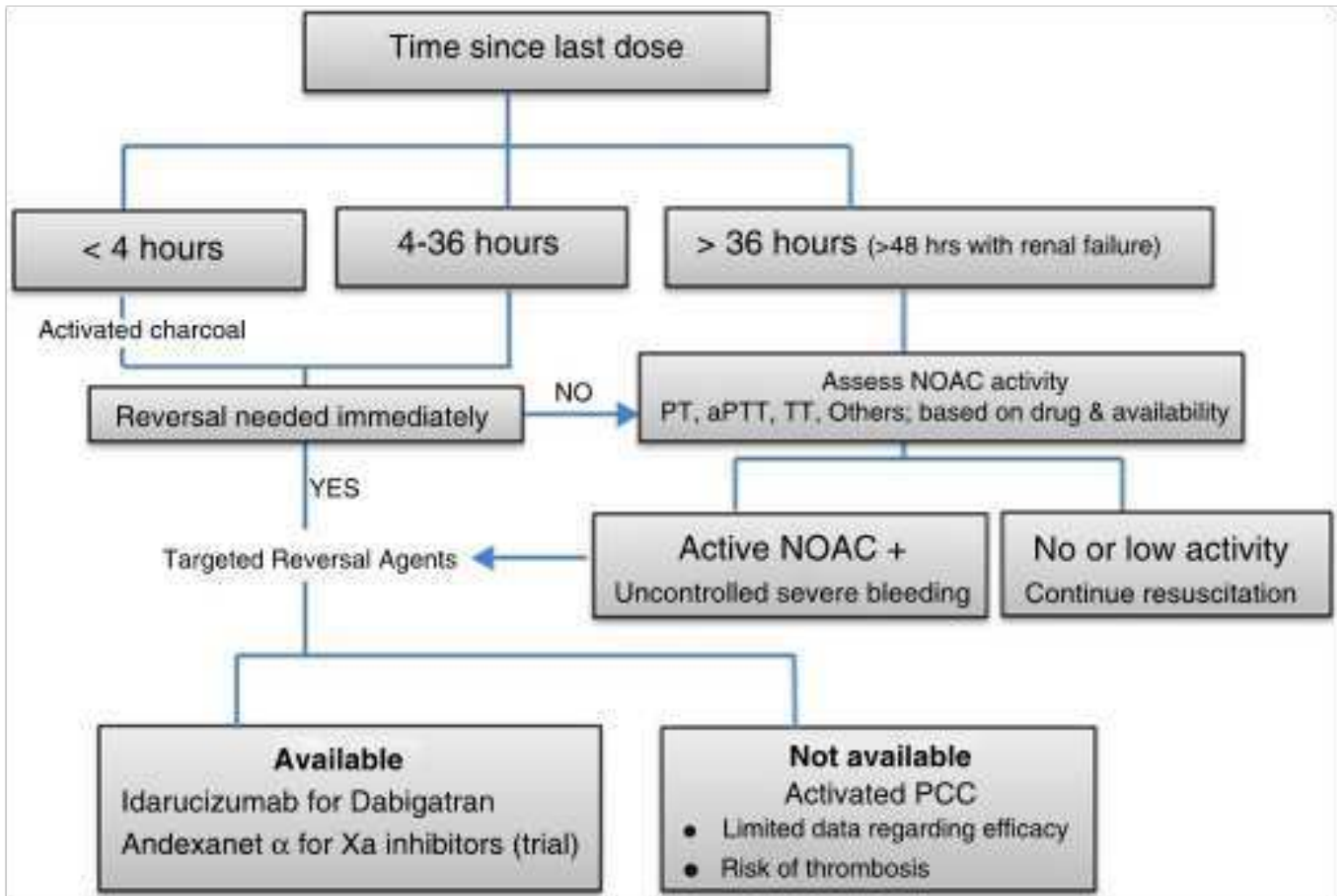
Give the complete 5 g dose in two separate bolus injections



AOD et saignement : CAT

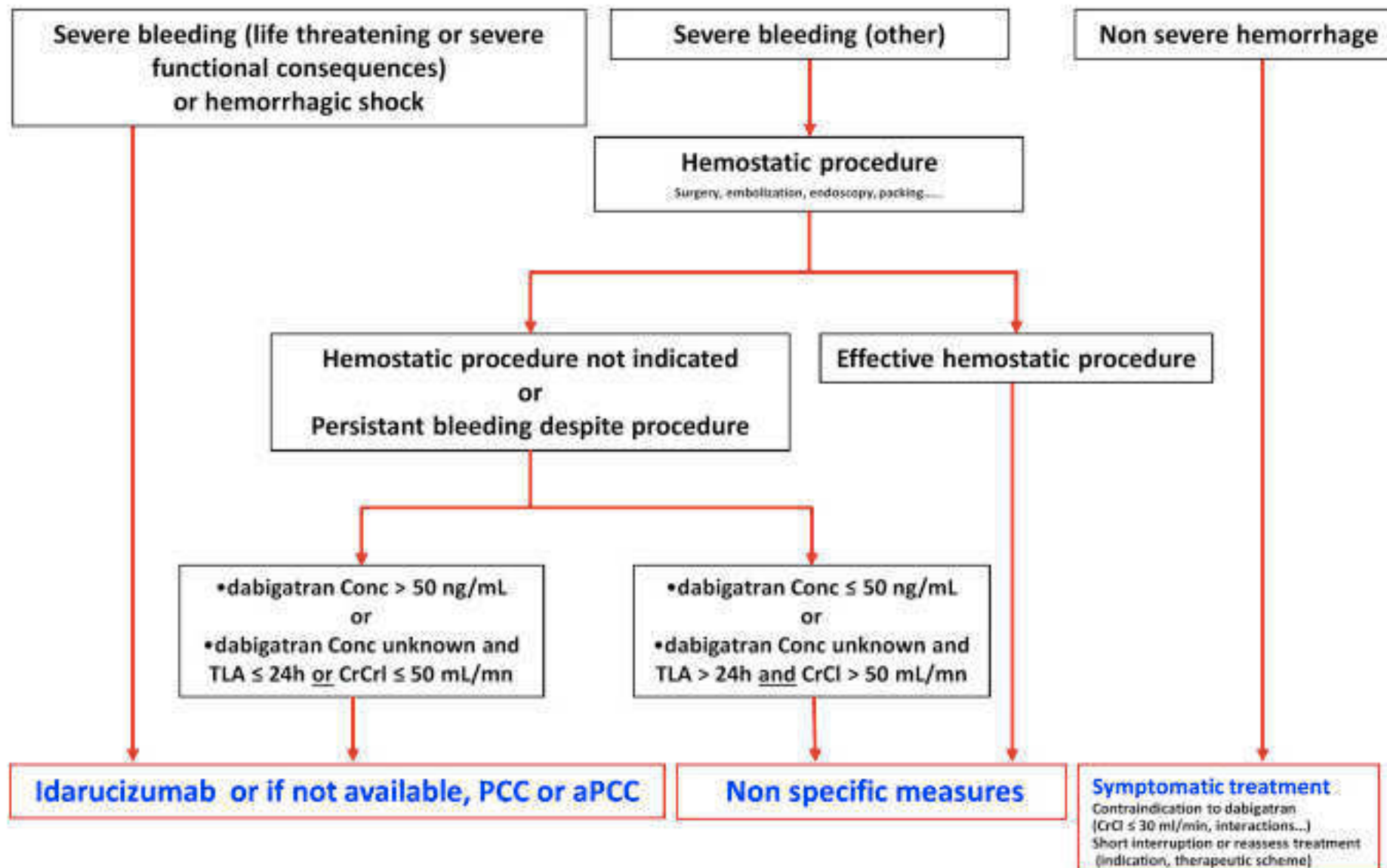


Neutralisation AOD



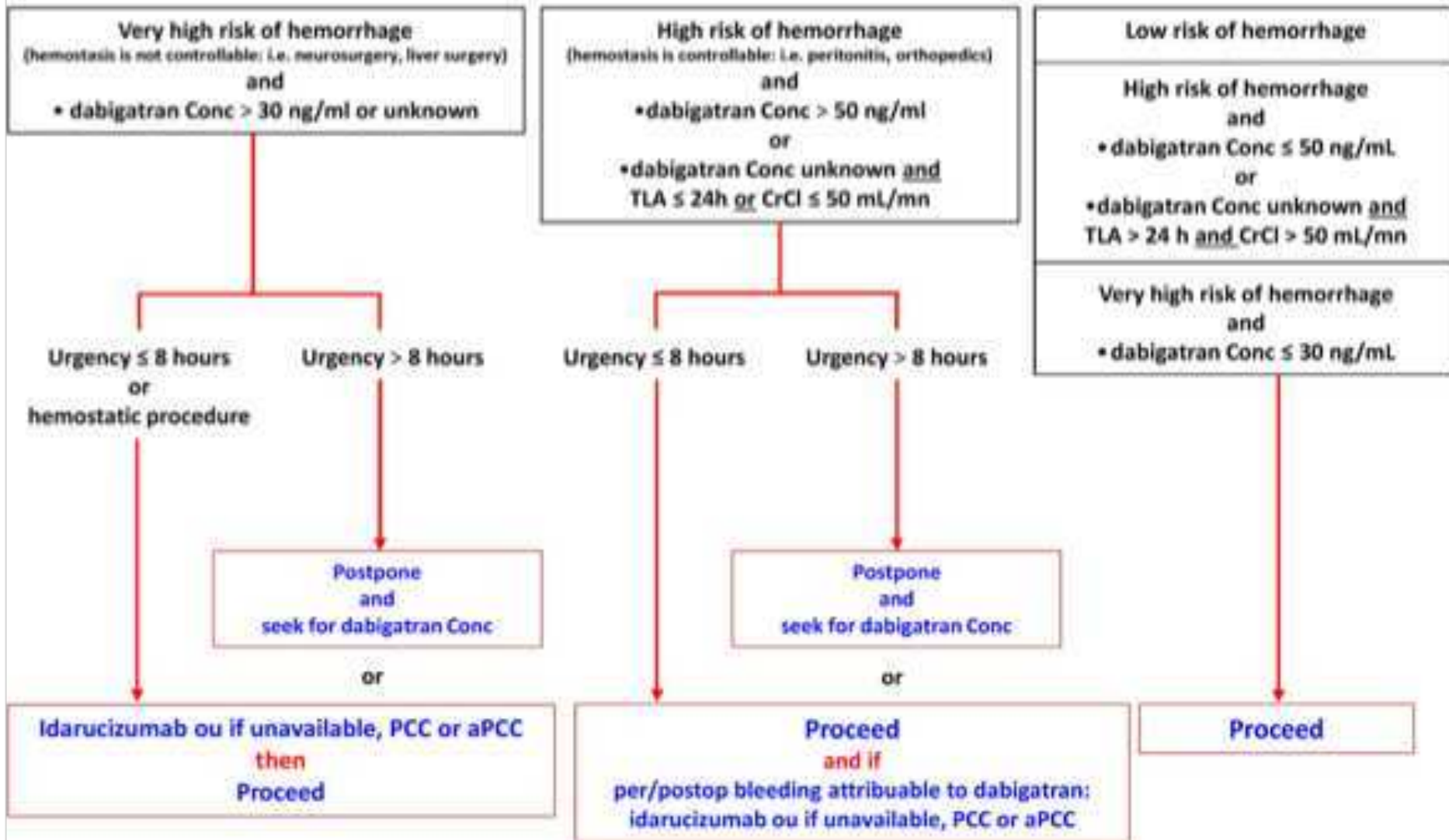
Current Opinion in Pharmacology

Hemorrhage in a patient treated with dabigatran



(TLA: Time since Last Administration; CrCl: Creatinine Clearance (Cockcroft and Gault); Conc: Plasmatic concentration)

Urgent invasive procedure in a patient treated with dabigatran



(TLA: Time since Last Administration; CrCl: Creatinine Clearance, Cockcroft and Gault; Conc: plasmatic concentration; PCC: non-activated PCC; aPCC: activated PCC)

Durée interruption dabigatran

Dabigatran					
CrCL, mL/min	≥80	50-79	30-49	15-29	<15
Estimated drug half-life, h	13	15	18	27	30 (off dialysis)
Procedural bleed risk					
Low	≥24 h	≥36 h	≥48 h	≥72 h	No data. Consider measuring dTT and/or withholding ≥96 h
Uncertain, intermediate, or high	≥48 h	≥72 h	≥96 h	≥120 h	No data. Consider measuring dTT



ESC

European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2018) **39**, 1330–1393

doi:10.1093/eurheartj/ehy136

SPECIAL ARTICLE

The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation

**Jan Steffel^{1*}, Peter Verhamme², Tatjana S. Potpara³, Pierre Albaladejo⁴,
Matthias Antz⁵, Lien Desteghe⁶, Karl Georg Haeusler⁷, Jonas Oldgren⁸,
Holger Reinecke⁹, Vanessa Roldan-Schilling¹⁰, Nigel Rowell¹¹, Peter Sinnaeve²,
Ronan Collins¹², A. John Camm¹³, and Hein Heidbüchel^{6,14}**