

Nouveaux Anticoagulants Oraux et  
risques liés à l'insuffisance rénale et à  
des interactions médicamenteuses

JM Krzesinski

Professeur de Néphrologie

CHU Liège

# Stroke and Bleeding in Atrial Fibrillation with Chronic Kidney Disease

N Engl J Med 2012;367:625-35.

**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)                     |

# Caractéristiques des NACO

Hart, R. G. et al. *Nat. Rev. Nephrol.* 8, 569–578 (2012);

| Feature             | Drug                 |                           |                           |
|---------------------|----------------------|---------------------------|---------------------------|
|                     | Dabigatran etexilate | Apixaban                  | Rivaroxaban               |
| Coagulation target  | Thrombin             | Factor Xa                 | Factor Xa                 |
| Prodrug             | Yes                  | No                        | No                        |
| Bioavailability (%) | 6                    | 70                        | 80                        |
| Protein binding (%) | 35                   | 90                        | 90                        |
| Dosing frequency*   | Twice daily          | Twice daily               | Once daily                |
| Half-life (h)       | 12–14                | 12                        | 7–11                      |
| Renal clearance (%) | 80                   | 25                        | 35                        |
| Routine monitoring  | No                   | No                        | No                        |
| Drug interactions   | P-glycoprotein       | CYP3A4 and P-glycoprotein | CYP3A4 and P-glycoprotein |
| Approved for ESRD   | No                   | No                        | No                        |

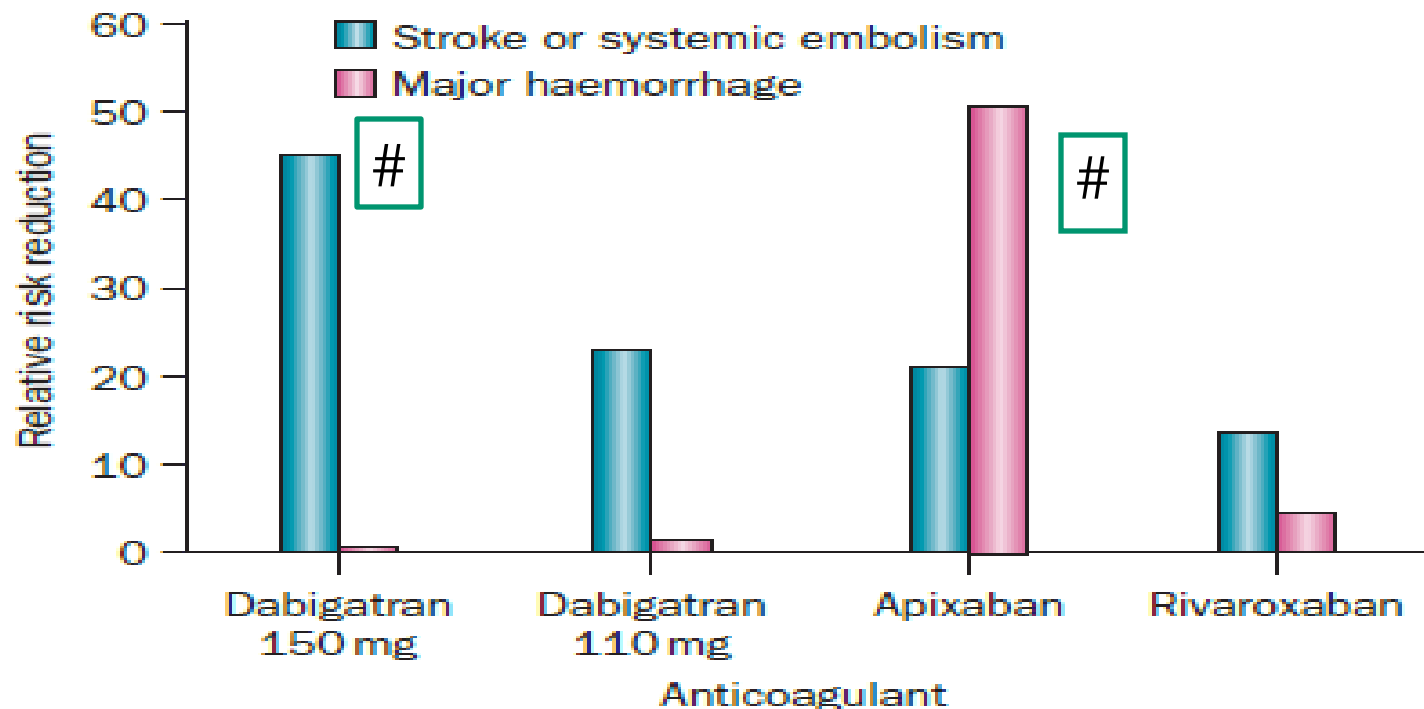
# Estimation de la GFR

- Problème potentiel NACO et adaptation des doses surtout si  $GFR < 50$  ml/min
- Cockcroft-Gault (réf clairance créatinine, fonction rénale N)
- **MDRD (réf mesure précise, GFR abaissée)**

# Limites de GFR dans les études comparant les NACOs avec Warfarine

|                                     |   |   |  |
|-------------------------------------|---|---|--|
| RE-LY <sup>9</sup><br>(18,113)      | Dabigatran<br>150 mg or<br>110 mg<br>twice daily<br>vs warfarin | Warfarin<br>given<br>open-label   | eCrCl<br><30 ml/min  |
| AVERROES <sup>10</sup><br>(5,599)   | Apixaban<br>5 mg twice<br>daily vs<br>aspirin                   | Double-blind;<br>restricted to<br>those<br>deemed<br>unsuitable<br>for warfarin | Serum<br>creatinine<br>>221 µmol/l<br>or eCrCl<br><25 ml/min |
| ROCKET AF <sup>11</sup><br>(14,264) | Rivaroxaban<br>20 mg per<br>day vs<br>warfarin                  | Double-blind;<br>restricted to<br>those at high<br>risk of stroke               | eCrCl<br><30 ml/min  |
| ARISTOTLE <sup>12</sup><br>(18,201) | Apixaban<br>5 mg twice<br>daily vs<br>warfarin                  | Double-blind  | Serum<br>creatinine<br>>221 µmol/l<br>or eCrCl<br><25 ml/min |

# Résultats chez les IRC stade 3 (GFR entre 30 et 50 ml/min)



**Figure 1** | Relative risk reductions in stroke or systemic embolism and major haemorrhage by novel oral anticoagulants versus warfarin in patients with moderate CKD.<sup>9,12,25</sup> Patients with CKD had estimated creatinine clearances of 30–49 ml/min, except for those treated with

#

Risk reductions were statistically significant for dabigatran 150 mg on stroke and for apixaban on major haemorrhage. Abbreviation: CKD, chronic kidney disease.

# Option thérapeutique si IRC et risque de saignement raisonnable

## Preventing Stroke in Patients With Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation

### Benefit and Risks of Old and New Oral Anticoagulants

(*Stroke*. 2013;44:2935-2941.)

#### Warfarin/Phenprocoumon (independent of eGFR)

- target INR 2.0-2.5
- no starting dose of more than 5 mg/day
- determine first INR after two doses
- during the first month, control INR three times a week
- during long-term treatment, control INR at least every 14 days

#### Oral anticoagulation

##### New Oral Anticoagulants

- only in patients with eGFR >30 ml/min or >25 ml/min for apixaban, respectively
  - consider different dosages depending on CKD stages as indicated in the drug information
  - control serum creatinine/eGFR regularly
- No special recommendation for any of the 3 drugs could be made in CKD patients at current.

## La maladie rénale chronique (MRC) et NACOs

|          | Stade | Description                            | DGF<br>ml/min/1.73 | Atteinte rénale                       |           |
|----------|-------|--|--------------------|---------------------------------------|-----------|
| Dose N   | 1     | Lésions rénales avec DGF nl ou aug     | >ou = 90           | Protéinurie, albuminurie<br>Hématurie |           |
|          | 2     | Lésions rénales avec DGF modérément ab | 60-89              | Protéinurie, albuminurie<br>Hématurie |           |
| Dim dose | 3     | Baisse modérée du DGF                  | 30-59              | Insuffisance rénale chronique modérée | Suivi GFR |
| Dim dose | 4     | Baisse sévère du DGF                   | 15-29              | Insuffisance rénale chronique sévère  | Suivi GFR |
| CI       | 5     | Insuffisance rénale                    | < 15               | Insuffisance rénale terminale         |           |



# Suivi du niveau de la fonction rénale après prescription des NACO

- **Suivi /6 mois** si GFR entre 30 et 50 ml/min
- **Suivi /3 mois** si entre 15 et 30 ml/min
- **Suivi très rapproché si événements aigus** et éventuellement arrêt temporaire.

# Pourquoi C/I des NACO en greffe?

**Tableau des interactions médicamenteuses des nouveaux anticoagulants**

|                                    | DABIGATRAN (PRADAXA®)<br><i>substrat du transporteur d'efflux P-gp</i>  | RIVAROXABAN (XARELTO®)<br><i>substrat du CYP 450, de la P-gp et BCRP</i>                                   | APIXABAN (ELIQUIS®)<br><i>substrat du CYP 450, de la P-gp et BCRP</i> |    |
|------------------------------------|---|--|---|----|
| <i>Chez le patient transplanté</i> |   |  |   |    |
| Ciclosporine                       | IAM T : Contre-indication :<br>Augmentation x 2 des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec majoration du risque de saignement. | IAM MB et IAM T :<br>Risque de majoration des saignements par augmentation des concentrations plasmatiques |   |    |
| Tacrolimus                         |   |  |   |    |
| Sirolimus                          |   |  |   | ND |
| MMF                                |   |  |   | ND |

On peut, d'une façon générale, classer les IAM selon 3 catégories :

- 1) Les IAM pharmacodynamiques (IAM PD)
- 2) Les IAM Métaboliques (IAM MB)
- 3) Les IAM de transport (IAM T)

# Comment prescrire si FA et prévention de l'AVC et de l'embolie systémique

PRADAXA 110 mg  
1 gélule 2 fois par jour

Très Grande prudence si  
GFR <30ml/min

- ◆ Age  $\geq$  80 ans
- ◆ Administration concomitante de vérapamil

XARELTO 15 mg  
1 comprimé en 1 prise par jour

- ◆ Insuffisance rénale sévère (Clcr : 15-29 mL/min)

ELIQUIS 2,5 mg  
1 comprimé 2 fois par jour

- ◆ Créatinine sérique  $\geq$  133  $\mu$ mol/L (1,5 mg/dL) en association à au moins une des caractéristiques suivantes :
  - âge  $\geq$  80 ans
  - poids corporel  $\leq$  60 kg
- ◆ Insuffisance rénale sévère (Clcr : 15-29 mL/min)

# Prudence si associations médicamenteuses

- Jus de pamplemousse, macrolides, diltiazem, amiodarone, verapamil et un autre FR
- C/I des NACO vu gros danger de surdosage si antimycotiques azolés, inhibiteurs de protéases, CNI
- C/I des NACO vu potentiel sous-dosage si antiépileptiques, rifampicine, millepertuis

# Conclusions

- Les NACO apportent une facilité apparente d'utilisation et une légère avancée en termes de résultats et de prévention de saignement.
- Cependant, la prudence est de mise lorsque la fonction rénale est possiblement abaissée et lors d'associations médicamenteuses aux métabolismes similaires.

Merci pour votre attention!

# Risques emboliques et de saignement

**CHA2DS2-VASC  $\geq 2$**

|           |                      |         |
|-----------|----------------------|---------|
| <b>C</b>  | Dysfonction VG ou IC | Score 1 |
| <b>H</b>  | HTA                  | Score 1 |
| <b>A2</b> | Age $\geq$ à 75 ans  | Score 2 |
| <b>D</b>  | Diabète              | Score 1 |
| <b>S2</b> | AVC/AIT/embolie      | Score 2 |
| <b>V</b>  | Maladie vasculaire   | Score 1 |
| <b>A</b>  | Age 65 - 74 ans      | Score 1 |
| <b>Sc</b> | Sexe féminin         | Score 1 |

**HAS-BLED  $> 3$**

| Caractéristiques cliniques      | Points        |
|---------------------------------|---------------|
| HTA                             | 1             |
| Dysfonction rénale ou hépatique | 1 pour chacun |
| AVC                             | 1             |
| Saignement                      | 1             |
| INR labile                      | 1             |
| Age $>$ à 65 ans                | 1             |
| Alcool ou médicaments           | 1 ou 2        |