Est-ce la fin des AVK ?

Pr. Atul PATHAK

Facteurs de Risque, Insuffisance Cardiaque, Pharmacologie

Clinique Pasteur

UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER
Université de Toulouse

Clinique Pasteur TOULOUSE

Déclaration de Relations Professionnelles

- Qui peuvent interferer avec mes propos:
  - Orateur ou invité à des congrès par des industriels qui commercialisent des AOD:
    - Daichii, Boehringer, Bayer et BMS/Pfizer
  - Protocoles de recherche pas dans ce domaine avec :
    - Bayer et Daichii

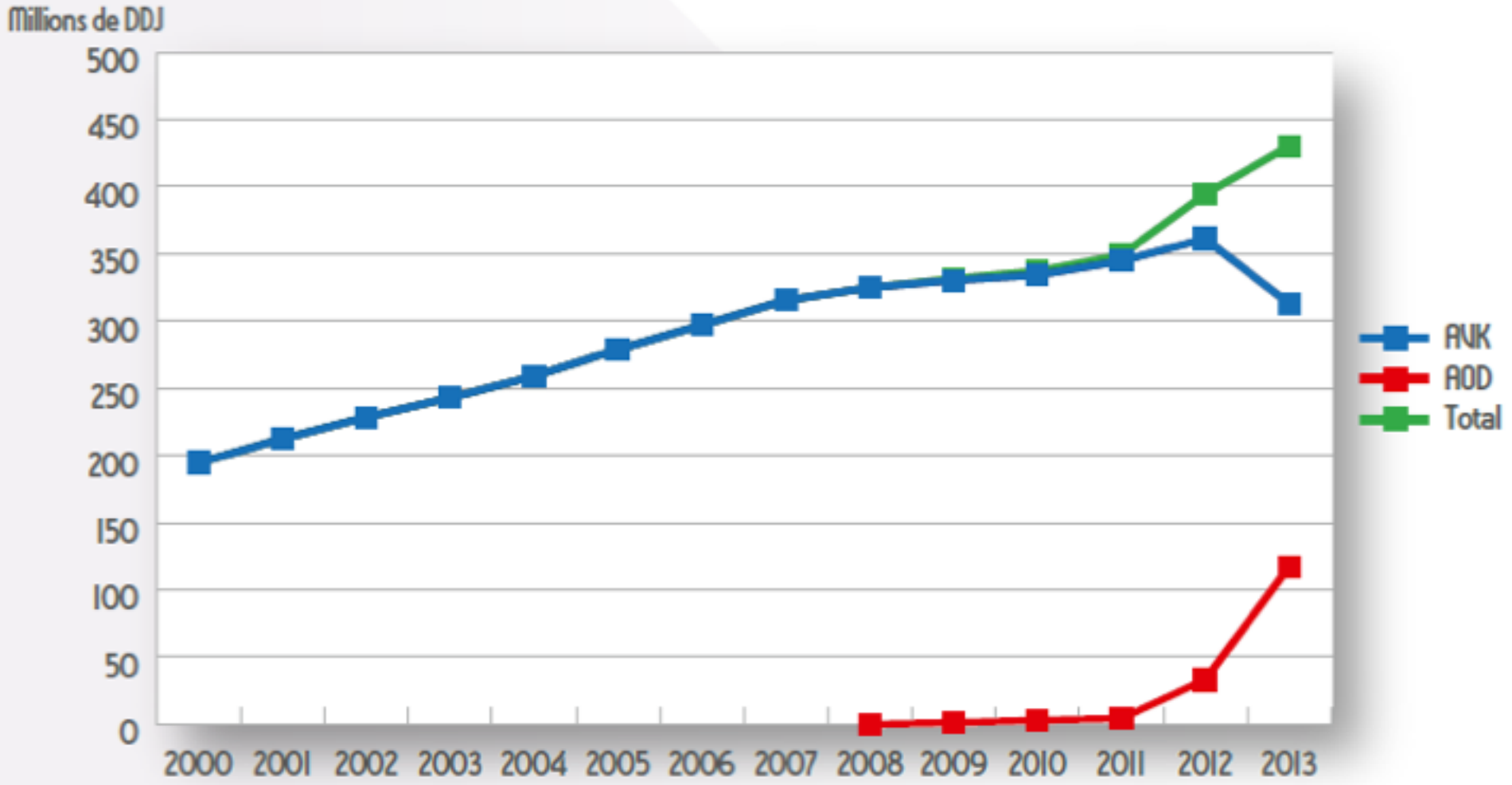
Inconvenients des AVK

- Interfèrent avec la synthèse hépatique de facteurs vitmaine K dépendant
- Marge thérapeutique étroite
- Pharmacodynamie non linéaire
- Risque d'interactions (génétique, médicamenteuse et environnementale)

- Plus d'1/3 du temps hors de la marge (surdosage et sous dosage)

La fin de AVK ?

Figure I : évolution annuelle des ventes des AOD et des AVK en nombre de DDJ, données ANSM



The French Paradox

Tableau I : AVK commercialisés en France et leurs indications

Famille pharmacologique	Dénomination commune internationale	Nom commercial	Indications
Coumarinique	Acénocoumarol	Sintrom® 4 mg, comprimé quadrisécable	• Cardiopathies emboligènes : prévention des complications thrombo-emboliques en rapport avec certains troubles du rythme auriculaire (fibrillations auriculaires, flutter, tachycardie atriale), certaines valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires. • Prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène..., en relais de l'héparine. • Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récidives, en relais de l'héparine.
		Minisintrom® 1 mg, comprimé sécable	
	Warfarine	Coumadine® 2 mg, comprimé sécable	
		Coumadine® 5 mg, comprimé sécable	
Dérivés de l'indanedione	Fluindione	Previscan® 20 mg, comprimé sécable	

C’est la fin des AVK sur la base de données pharmacocinetiques

	Dabigatran	Riva	Api	Edo	AVK
Target	IIa (thrombin)	Xa	Xa	Xa	Facteurs vit K dependant
T_{max}	1.25-3	2-4	1-3	1-2	Plus long
CYP metabolism	None	32%	~25%	<10%	polymorphisme
Bioavailability	6%	80%	66%	62%	Meilleure
Transporters	P-gp	P-gp/BCRP	P-gp/BCRP	P-gp	Non
Protein binding	35%	93%	87%	50%	Tres forte
Half-life	12 - 14 h	5 - 9 h	8 - 15 h	10 - 14 h	Longue (10 à 30h)
Renal elimination	80%*	33%#	25%#	50%*	essentiellement

Oui c'est la fin des des AVK car on oublie….

Malgré les recommandations existantes, les AVK tiennent toujours une place importante dans la iatrogénie médicamenteuse (accidents hémorragiques et récidives thrombotiques).

L'enquête ENEIS 1 et 2[4] a mis en évidence que les anticoagulants, dont les AVK, arrivent en France au premier rang des médicaments responsables d'accidents iatrogènes graves (37 % en 2004 et 31 % en 2009 des événements indésirables graves rapportés liés au médicament).

L'étude EMIR[5] en 2007 avait montré que les AVK correspondaient toujours à la plus forte incidence d'hospitalisation pour effets indésirables (12,3 %).

On estime à environ 5 000 le nombre d'accidents mortels liés aux hémorragies sous AVK par an.

Oui c'est la fin des des AVK car on oublie….

Des manifestations immuno-allergiques ont été observées avec les AVK. Ces effets indésirables paraissent plus fréquents et plus importants avec les dérivés de l'indanedione qu'avec les dérivés coumariniques :

- **les dérivés coumariniques (warfarine et acénocoumarol)** peuvent provoquer des éruptions cutanées allergiques à type d'urticaire et de prurit, réversibles après l'arrêt du traitement. De très rares cas de vascularite et d'atteinte hépatique ont également été décrits ;
- **les dérivés de l'indanedione (fluindione)** peuvent induire chez certains patients des états d'hypersensibilité humorale ou cellulaire. Le tableau clinique peut associer différents symptômes :
  - œdème local, œdème de Quincke, prurit, urticaire, cytopénie par atteinte périphérique ou médullaire (leuco-neutropénie, voire agranulocytose, thrombopénie, exceptionnellement pancytopénie),
  - insuffisance rénale par néphrite tubulo-interstitielle ou par atteinte glomérulaire secondaire à une vascularite allergique, des cas d'aggravations d'insuffisance rénale préexistante ont été rapportés. Une altération de la fonction rénale survenant en début de traitement nécessite d'envisager le rôle de la fluindione et d'évoquer le diagnostic d'une atteinte rénale d'origine immunoallergique. Si celui-ci est confirmé, le traitement doit être interrompu et une corticothérapie pourra être éventuellement proposée et débutée au plus tôt après le diagnostic,
  - augmentation des transaminases, Alanine Aminotransférase (ALAT) et Aspartate Aminotransférase (ASAT), et phosphatases alcalines voire hépatite avérée le plus souvent mixte à prédominance cholestatique, rarement une dyspnée peut être le témoin d'une pneumopathie interstitielle,
  - rarement vascularite cutanée volontiers très purpurique, stomatite,
  - eczéma, éruption maculo-papuleuse, desquamante, vésiculo-bulleuse, pustuleuse ; fièvre, hyperéosinophilie qui peuvent être isolées et constituer chacune le premier signe du développement d'un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS syndrome (« Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms » syndrome).

Ces manifestations immuno-allergiques non dose-dépendantes sont des complications plus rares que les manifestations hémorragiques. Elles imposent l'arrêt définitif du traitement, qui est en général suivi d'une guérison sans séquelle.

Si c'est la fin des AVK est ce la victoire des anticoagulants oraux directs?

Bénéfice clinique augmente	Equivalent, peut être plus?
Risque diminue	Non pas toujours
Cout bas	Non pas forcément
Praticité élevée	Oui pour INR, Non pour indicateur d'observance
Pas d'interactions	Si il y'en a
Des études avant l'AMM	Oui
Utilisable chez la femme enceinte	Non
Pas de risque dans les populations à risque	Non
Antidote	Desormais oui

La pharmacocinétique : *c'est le choix de la dose*

Si la dose est importante le risque hémorragique augmente.

Si la dose diminue la prévention des accidents ischémique (et embols systémiques) diminue mais les hémorragies aussi.

Selon la dose les décès sont ou ne sont pas prévenus.

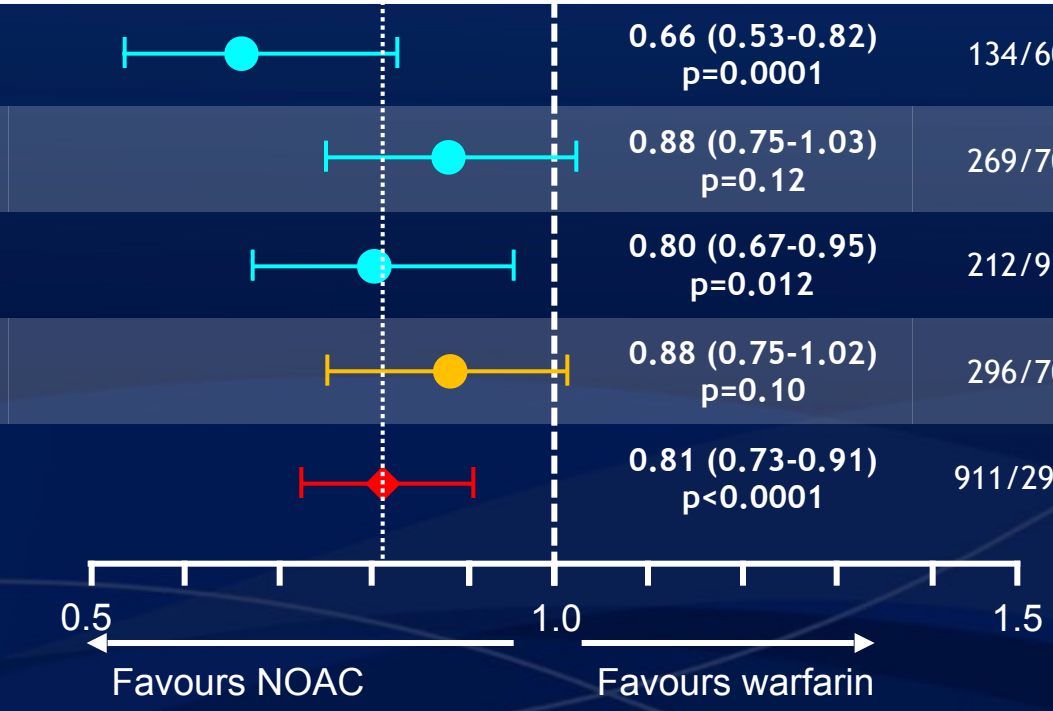
D'autres médicaments ou conditions (poids, fonction rénale) peuvent influence la dose et ses corollaires

Deux stratégies:

- essai de supériorité (on augmente la dose mais on augmente le risque hémorragique)
- essai de non infériorité (on s'assure d'une dose qui n'augmente pas le risque hémorragique au prix d'une efficacité comparable).

Confidential - for internal use only - not for distribution v. 1.5

Comparative efficacy of NOACs and warfarin: *stroke or systemic embolic events*



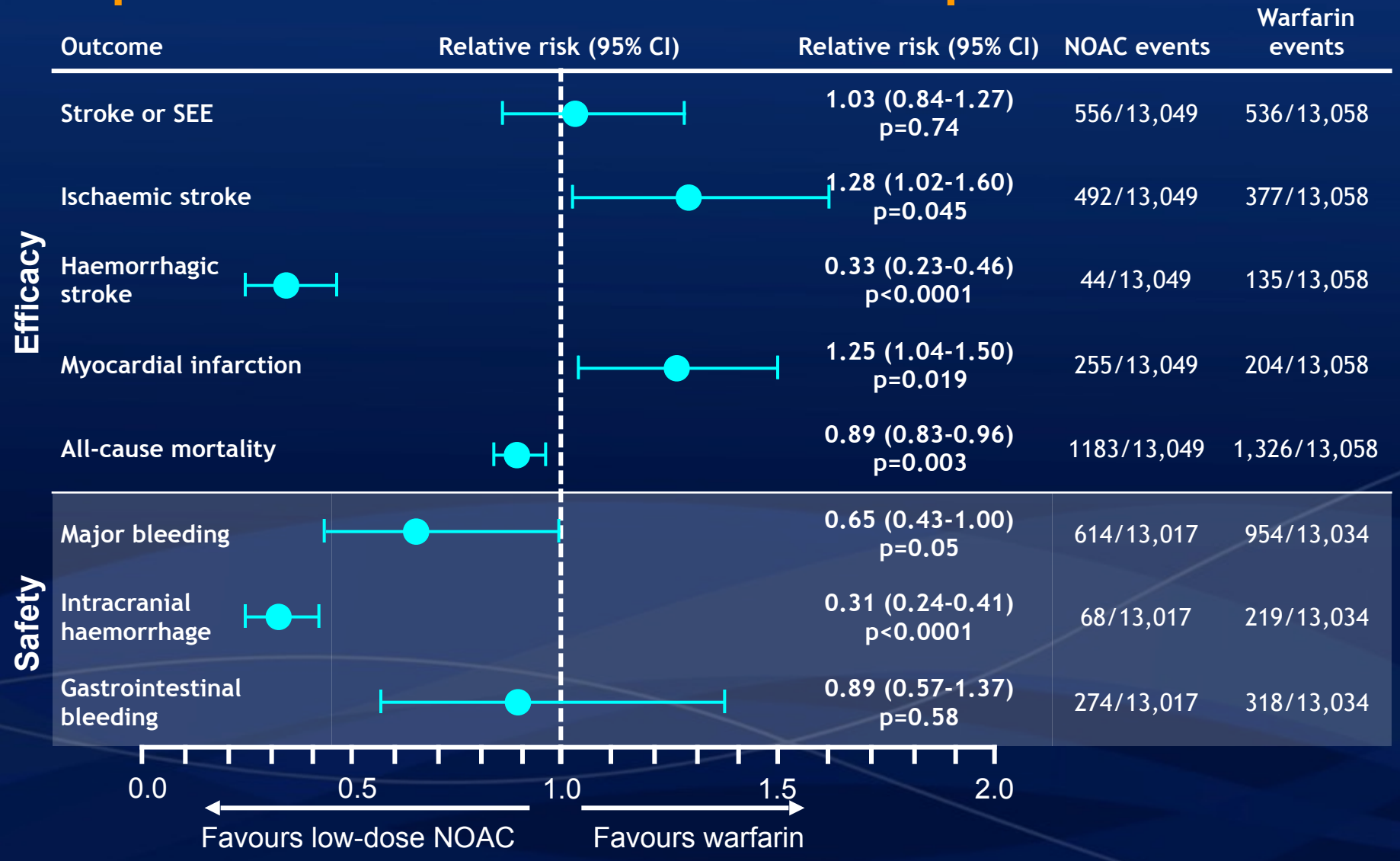
Study	Relative risk (95% CI)	NOAC events	Warfarin events
RE-LY*	0.66 (0.53-0.82) p=0.0001	134/6076	199/6022
ROCKET AF†	0.88 (0.75-1.03) p=0.12	269/7081	306/7090
ARISTOTLE‡	0.80 (0.67-0.95) p=0.012	212/9120	265/9081
ENGAGE AF-TIMI 48§	0.88 (0.75-1.02) p=0.10	296/7035	337/7036
Combined	0.81 (0.73-0.91) p<0.0001	911/29,312	1107/29,229

*Dabigatran 150 mg BID; †rivaroxaban 20 mg QD;
‡apixaban 5 mg BID; §edoxaban 60 mg QD regimen

Ruff CT et al. Lancet 2013; doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0

Confidential - for internal use only - not for distribution v. 1.5

Efficacy and safety outcomes: pooled low-dose NOACs versus pooled warfarin

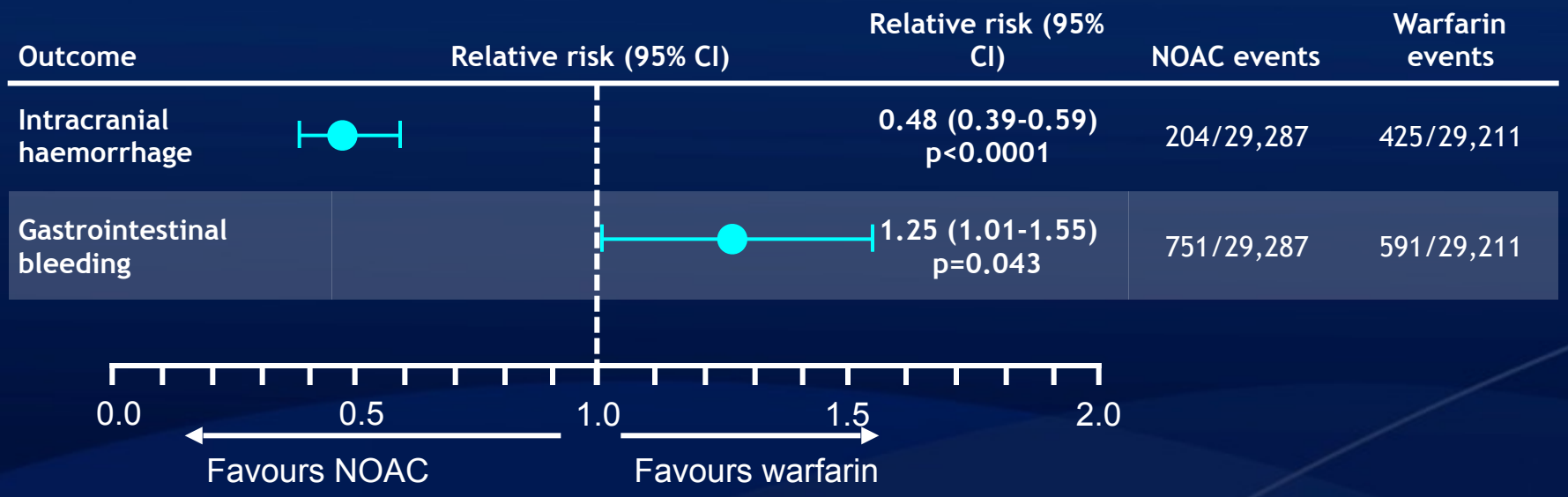


Treatment arms analysed: dabigatran 110 mg BID; edoxaban 30 mg QD regimen

Ref: Giugliano RP et al. Lancet 2013; doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0

Confidential - for internal use only - not for distribution v. 1.5

Secondary safety outcomes: pooled NOACs versus pooled warfarin



Treatment arms analysed:
Dabigatran 150 mg BID; rivaroxaban 20 mg QD;
apixaban 5 mg BID; edoxaban 60 mg QD regimen

Ruff CT et al. Lancet 2013; doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0

Confidential - for int

NACORA CNAM

Patients du Régime Général *stricto sensu* (hors SLM)

Patients débutant un traitement par AVK
(naïfs d'AVK et NACO – 20/7/2011-30/11/2011)
N= 65 746

Patients débutant un traitement par NACO : dabigatran ou rivaroxaban
(naïfs d'AVK et NACO– 20/7/2012-30/11/2012)
N= 38 784

18 974 patients débutant dabigatran

19 815 patients débutant rivaroxaban

Exclusions séquentielles :

3 données manquantes ou aberrantes (âge, sexe, date de décès)
5 avec autre anticoagulant à J0
171 moins de 18 ans

7 décès le jour de l'instauration (date index)

Contre-indications ou non indications[5], N = 15 369 (23,4%)
- 5 886 avec pathologies des valves cardiaques
- 5 323 cancers « actifs »
- 429 dialysés
- 6 525 (10%) maladies hématologiques/système immunitaires
- 992 cirrhose/fibrose ou insuffisance hépatique
- 47 UGD aigus hémorragiques

1 441 (2,9%) avec actes orthopédiques du membre inférieur

Exclusions séquentielles :

0 données aberrantes (âge, sexe, date de décès)
13 avec autre anticoagulant à J0
27 moins de 18 ans
1 décès le jour de l'instauration

Contre-indications ou non indications[5], N = 3 184 (16,8%)
- 1 010 pathologies valves cardiaques
- 1 136 cancers « actifs »
- 3 dialysés
- 1 386 (7,3%) maladies hématologiques/système immunitaires
- 137 cirrhose/fibrose ou insuffisance hépatique
- 1 UGD aigu hémorragique

3 346 (21,2%) avec actes orthopédiques du membre inférieur

Exclusions séquentielles :

0 données aberrantes (âge, sexe, date de décès)
27 avec autre anticoagulant à J0
35 moins de 18 ans
0 décès le jour de l'instauration

Contre-indications ou non indications[5], N = 3 046 (15,4%)
- 679 pathologies valves cardiaques
- 1 126 cancers « actifs »
- 2 dialysés
- 1 545 (7,8%) maladies hématologiques/système immunitaires
- 112 cirrhose/fibrose ou insuffisance hépatique
- 2 UGD aigus hémorragiques

6 271 (37,5%) avec actes orthopédiques du membre inférieur

Cohorte AVK comparateur
N= 48 750

Cohorte dabigatran
N= 12 403 dont :
Faibles dosages : dabigatran 75 (N=647 ; 5,2%) ou dabigatran 110 (N=8 098 ; 65,3%)
Fort dosage : dabigatran 150 (N=3 658 ; 29,5%)

Cohorte rivaroxaban
N= 10 436 dont :
Faibles dosages : rivaroxaban 10 (N=1 422 ; 13,6%) ou rivaroxaban 15 (N=3 483 ; 33,4%)
Fort dosage : rivaroxaban 20 (N=5 531 ; 53,0%)

Confidential - for internal use only - not for distribution v. 1.5

RESULTATS

- Cette étude:
- montre une prescription préférentielle des dosages de NACO, faibles (dabigatran 75/110mg notamment et rivaroxaban 10/15mg) chez des sujets plus âgés et plus à risque (hémorragique ou thrombotique artériel) que ceux débutant un AVK ou des forts dosages (dabigatran 150mg et rivaroxaban 20mg) ;
- (2) ne retrouve pas d'excès de risque hémorragique quelle que soit l'indication considérée ou d'excès de risque thrombotique artériel (AVC ischémique, ES ou IDM) dans l'indication de traitement chronique de la FA, chez les patients initiant un NACO, dabigatran ou rivaroxaban, versus AVK dans les 90 premiers jours de traitement

Dans la FA : on nous dit que …..

- AOD au moins aussi efficace que la warfarine dans la prévention des AVC (et supérieur pour 150 mg de dabigatran et apixan) avec moins d'hémorragies graves

- AOD au moins aussi efficace (CE SONT DES ESSAIS d'EQUIVALENCE) que la warfarine (PAS LA FLUINDIONE) dans la prévention des AVC (LESQUELS) (et supérieur pour 150 mg de dabigatran (MOLECULE A NE PAS PRESCIRE) et apixaban) avec moins d'hémorragies graves (LESQUELLES)

Les certitudes avec les AOD : la fin des AVK

- Réduction de la mortalité avec apixaban

- Réduction des hémorragies intracraniennes dont les AVC hémorragique (réduction de 50% mais sur un risque de base faible 0.5% / an avec la warfarine).

Inconvénient des AOD
(donc avantages des AVK)

½ vie courte des AOD

avantage et inconvénient en cas d'oubli de dose surtout en l'absence de monitoring

AOD et problème de la compliance

car pas d'élement de suivi biologique et moins d'interaction clinique

Absence d'antidote en France et Perception du risque

mais ceci pourrait changer

Transferabilité des essais

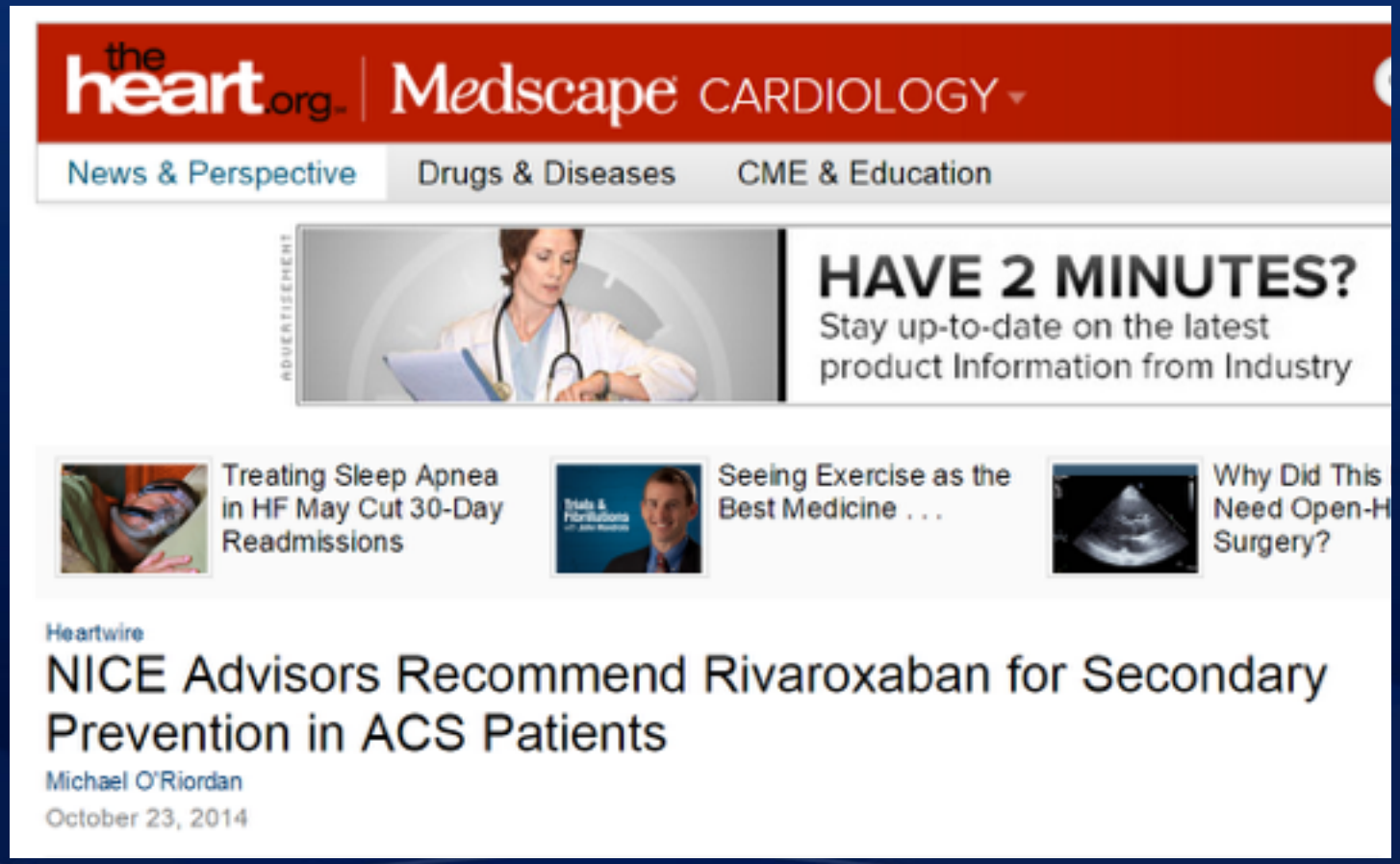
ELIMINATION RENALE

surtout en l'absence de monitoring et prescription chez la personne âgée

Les incertitudes avec les AOD : une place pour les AVK

- Insuffisance Rénale
- Insuffisance hépatique sévère
- Copréscription des nouveaux anti agregants : SCA
  - Désormais Rivaroxaban OK
  - Mais augmentation du risque hémorragique
  - Et les nouveaux nouveaux arrivent (cangrelor, voraxapar…)
- Valve mécanique et sténose mitrale
- Risque hémorragique digesif (+ 25%)
  - IPP possible mais non évalué
  - Eviter AINS et AAP
- Sujet âgé (Dabigatran 80 ans / Apixaban)
- Pas de recommandations unanimes (ESC versus ACC/AHA)

Informations récentes



	n	Groups	Follow-up	NCT number	Hypothesis
PIONEER AF-PCI	2100	3	12 months	01830543	Superiority on bleeding
RE-DUAL PCI	8500	3	12 months	02164864	Superiority on bleeding and efficacy

Informations

	Molecule	Target
Idarucizumab[32]	Humanised monoclonal antibody	Dabigatran
Andexanet-alfa[33]	Decoy (inactivated) factor-Xa	Xa blockers
PER977[34]	Small synthetic molecule	All non-VKA oral anticoagulants

Une réponse pratique l'étude AVERROES

Table 2. Reasons for Unsuitability of Vitamin K Antagonist (VKA) Therapy.*

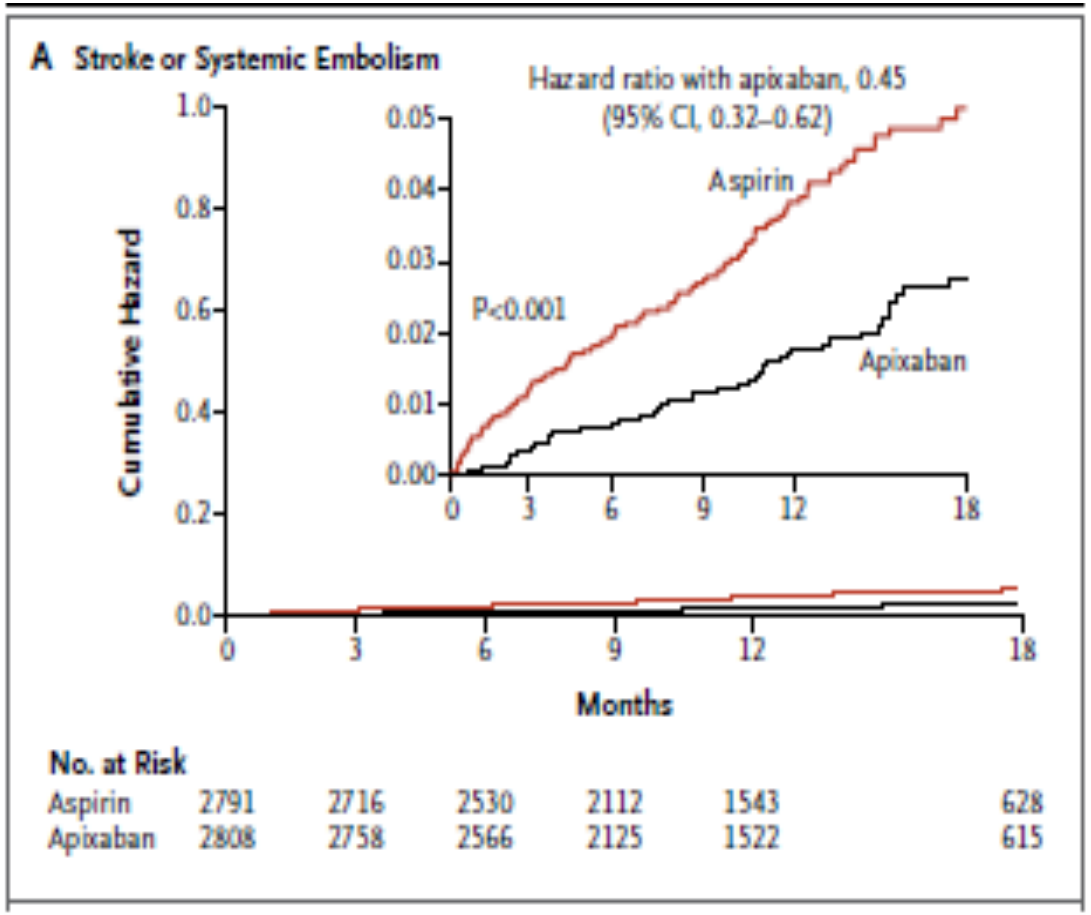
Reason for Unsuitability of Therapy	Apixaban (N=2808)	Aspirin (N=2791)	Previous Use of Vitamin K Antagonist (N=2216)	No Previous Use of Vitamin K Antagonist (N=3383)
			number (percent)	
Assessment that INR could not be maintained in therapeutic range	465 (17)	468 (17)	932 (42)	—
Adverse event not related to bleeding during VKA therapy	86 (3)	94 (3)	180 (8)	—
Serious bleeding event during VKA therapy	92 (3)	82 (3)	173 (8)	—
Assessment that INR could not or was unlikely to be measured at requested intervals	1196 (43)	1191 (43)	827 (37)	1560 (46)
Expected difficulty in contacting patient for urgent change in dose of VKA	322 (11)	331 (12)	167 (8)	486 (14)
Uncertainty about patient's ability to adhere to instructions regarding VKA therapy	437 (16)	405 (15)	262 (12)	580 (17)
Concurrent medications that could alter activity of VKA	50 (2)	53 (2)	33 (1)	70 (2)
Concurrent medications whose metabolism could be affected by VKA	35 (1)	46 (2)	19 (1)	62 (2)
Assessment that patient would be unable or unlikely to adhere to restrictions on factors such as alcohol and diet	134 (5)	141 (5)	127 (6)	148 (4)

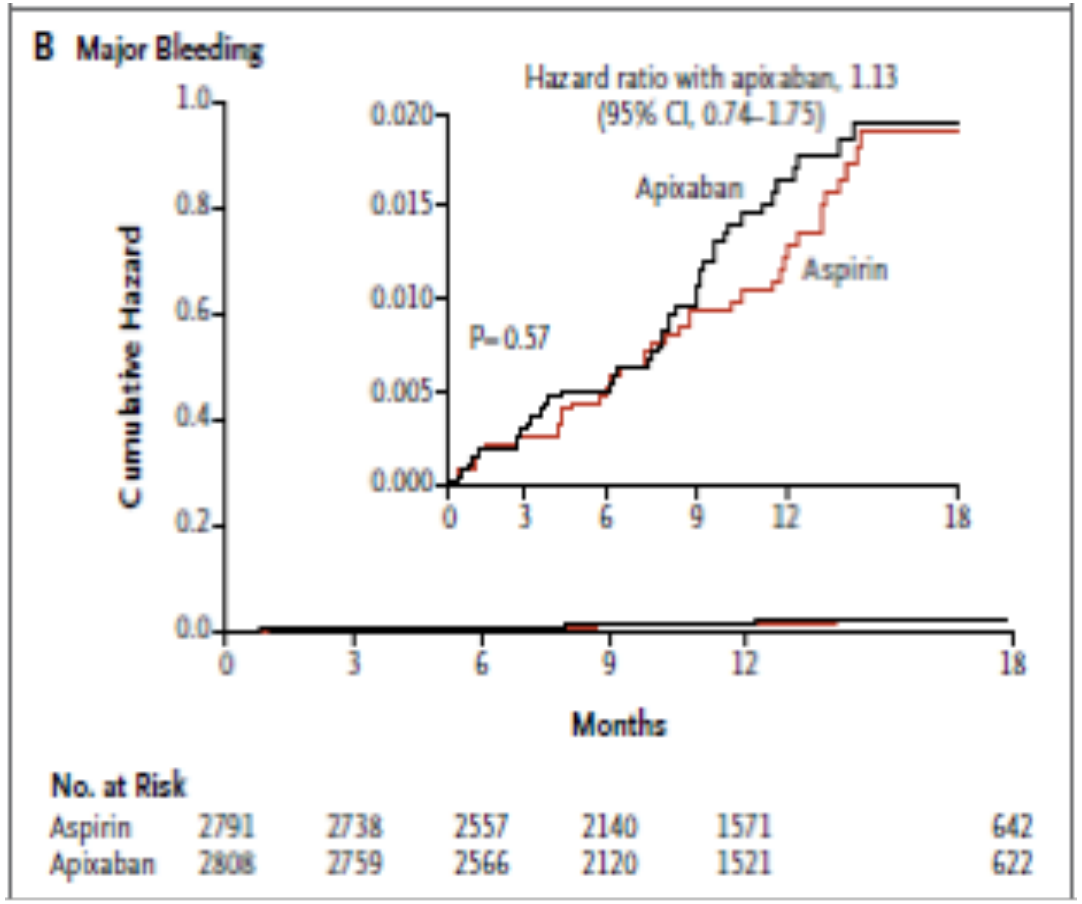
N ENGL J MED 364;9 NEJM.ORG MARCH 3, 2011

Une réponse pratique l'étude AVERROES

Hepatic disease	13 (<1)	9 (<1)	4 (<1)	18 (1)
Mild cognitive impairment	85 (3)	86 (3)	56 (3)	115 (3)
Heart failure or cardiomyopathy	179 (6)	188 (7)	95 (4)	272 (8)
Other factors that could be associated with increased risk of VKA use	96 (3)	123 (4)	121 (5)	98 (3)
$CHADS_2$ score of 1 and VKA therapy not recommended by physician†	590 (21)	605 (22)	458 (21)	737 (22)
Other characteristics indicating risk of stroke too low to warrant treatment with VKA	55 (2)	40 (1)	32 (1)	63 (2)
Patient's refusal to take VKA	1053 (38)	1039 (37)	819 (37)	1273 (38)
Other reasons	184 (7)	189 (7)	249 (11)	124 (4)
$CHADS_2$ score of 1 as only reason for unsuitability of VKA therapy	313 (11)	336 (12)	216 (10)	433 (13)
Patient's refusal to take VKA as only reason for unsuitability	421 (15)	394 (14)	199 (9)	616 (18)
Multiple reasons for unsuitability of VKA therapy	1444 (51)	1440 (52)	1436 (65)	1448 (43)

N ENGL J MED 364;9 NEJM.ORG MARCH 3, 2011


A Stroke or Systemic Embolism
Hazard ratio with apixaban, 0.45
(95% CI, 0.32–0.62)
Aspirin
Apixaban
P<0.001
Cumulative Hazard
Months
No. at Risk
Aspirin 2791 2716 2530 2112 1543 628
Apixaban 2808 2758 2566 2125 1522 615


B Major Bleeding
Hazard ratio with apixaban, 1.13
(95% CI, 0.74–1.75)
Apixaban
Aspirin
P=0.57
Cumulative Hazard
Months
No. at Risk
Aspirin 2791 2738 2557 2140 1571 642
Apixaban 2808 2759 2566 2120 1521 622

Les incertitudes avec les AOD : une place pour les AVK

- Insuffisance Rénale
- Insuffisance hépatique sévère
- Copréscription des nouveaux anti agregants : SCA
  - Désormais Rivaroxaban OK
  - Mais augmentation du risque hémorragique
  - Et les nouveaux nouveaux arrivent (cangrelor, voraxapar…)
- Valve mécanique et sténose mitrale
- Risque hémorragique digesif (+ 25%)
  - IPP possible mais non évalué
  - Eviter AINS et AAP
- Sujet âgé (Dabigatran 80 ans / Apixaban)
- Pas de recommandations unanimes (ESC versus ACC/AHA)

1. En pratique AVK versus Dabigatran

- Il y'a des patients de plus de 80 ans dans les essais avec Dabigatran on devrait leur proposer 110 mg au lieu de 150 car ainsi moins de risque hémorragique mais moins de bénéfice et risque d'interaction avec une fluctuation de la fonction rénale….

- Patients à haut risque d'AVC et à faible risque hémorragique on devrait leur proposer Dabigatran 150 mg mais ce sont aussi des patients à haut risque coronarien
- Inférieur à la warfarine dans les valves mécaniques
- Enfin risque d'interactions (c'est une prodrogue et la voie de la PGP)

DONC NE PAS PRESCRIRE DABIGATRAN

…..DOMMAGE SON ANTIDOTE ARRIVE….

2. En pratique: Ce n'est pas la fin des AVK données pharmacocinetiques

	Dabigatran	Riva	Api	Edo	AVK
Target	IIa (thrombin)	Xa	Xa	Xa	Facteurs vit K dependant
T_{max}	1.25-3	2-4	1-3	1-2	Plus long
CYP metabolism	None	32%	~25%	<10%	polymorphisme
Bioavailability	6%	80%	66%	62%	Meilleure
Transporters	P-gp	P-gp/BCRP	P-gp/BCRP	P-gp	Non
Protein binding	35%	93%	87%	50%	Tres forte
Half-life	12 - 14 h	5 - 9 h	8 - 15 h	10 - 14 h	Longue (10 à 30h)
Renal elimination	80%*	33%#	25%#	50%*	essentiellement

Ce n’est pas la fin des AVK car la gestion du surdosage est aisée ….?

INR mesuré	INR cible 2,5 (fenêtre 2 – 3)	INR cible ≥ 3 (fenêtre 2,5 – 3,5 ou 3 – 4,5)
INR < 4	• Pas de saut de prise • Pas d’apport de vitamine K	
4 ≤ INR < 6	• Saut d’une prise • Pas d’apport de vitamine K	• Pas de saut de prise • Pas d’apport de vitamine K
6 ≤ INR < 10	• Arrêt du traitement par AVK • 1 à 2 mg de vitamine K per os (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)	• Saut d’une prise • Un avis spécialisé (ex. cardiologue si le patient est porteur d’une prothèse valvulaire mécanique) est recommandé pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K per os (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)
INR ≥ 10	• Arrêt du traitement par AVK • 5 mg de vitamine K per os (1/2 ampoule buvable forme adulte) • Avis spécialisé recommandé en l’absence de cause évidente à ce surdosage	• Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé(e), notamment chez les porteurs de prothèses valvulaires

Ce n’est pas la fin des AVK car les interactions médicamenteuses sont maîtrisables

- Il y’en a aussi avec les AVK

- Mieux connues

Induction enzymatique	CYP450 2C9 CYP1A2 CYP2C19

VKOR

- Maitrisables et évitables grâce à l’INR

Sujet âgé
Insuffisance rénale
Insuffisance hépatique
Poids < 50 kg
Événement pathologique intercurrent, épisode infectieux aigu
Hypoprotidémie
Polypathologie
Alimentation riche en vitamine K
Médicaments/Plantes agissant sur le métabolisme hépatique

Donc finalement les choses sont très simples

1. On demande aux patients (préférence éclairée)
2. Sur la base des essais cliniques et du terrain on choisit avec lui (préférence partagée)
3. On adapte sa prescription
   1. Pas de Dabigatran
   2. Attention aux sujets âgés à la fonction rénale
   3. Risque hemorragie digestive
4. On personnalise

	AOD de choix	Avis
Préférences patient		
Une prise par jour	Riva et Edox	Ce qui compte ce sont les effets : apixaban
Personnalisation		
Age > 80 ans	Dabi 110 / Api / Riva/ Edox	Pas Dabi/ préfère AVK / Pas Aspirine
Antécédents d'AVC	Api / Riva	Api + efficace /Riva population + importante
Saignement digestifs	Api	Réduction idem warfarine / Moi AVK
AVC important +Saignement faible	Dabi 150	Dabi avec la réduction la plus importante MAIS NON
AVC+ Saignement important	Dabi 110 Api / Edo	Mieux que warfarine. Dabi non. AVK ?
Maladie coronarienne	Riva	Seul AOD baisse mortalité post SCA mais AAP ancien

Ce n’est jamais la fin d’un médicament

- Utilisation historique
- Données cliniques
- Recul
- Cela reste toujours une alternative
- Habitude

- Regardez :
  - La Digoxine
  - L’amiodarone
  - L’aspirine

- Est-ce la fin des AVK c’est comme si on disait est ce la fin des ALL BLACKS !

« it is not the end of AVK it is not the beginning of AVK but the beginning of the end of AVK »