

NOUVELLE GÉNÉRATION D'ANTITHROMBOTIQUES SPÉCIFIQUES LA VÉRITÉ SUR L'AVK ET L'AOD



I. ELALAMY
Service d'Hématologie Biologique
HOPITAL TENON – ER2 UPMC PARIS

Déclaration de relations professionnelles et liens d'intérêt Pr I.ELALAMY

	Conférences	Etudes cliniques	Conseil
Daiichi-Sankyo	X		X
NovoNordisk	X		X
Mitsubishi Pharma	X	X	X
Shire	X	X	X
Boehringer-Ingelheim	X		X
Celgène	X		X
Pfizer	X		X
Bayer HealthCare	X		X
Astra-Zeneca	X	X	X
Sanofi-Aventis	X	X	X
BMS	X		X
GSK	X	X	X
LFB	X		X

MECANISME D'ACTION DE LA VITAMINE K

Précurseur inactif

Acide glutamique
(glu)



γ carboxylase

Vitamine K

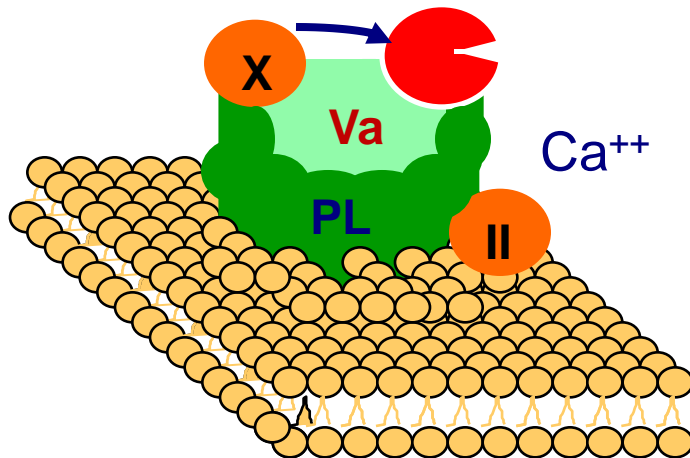
Forme mature

Acide γ -carboxyglutamique
(gla)

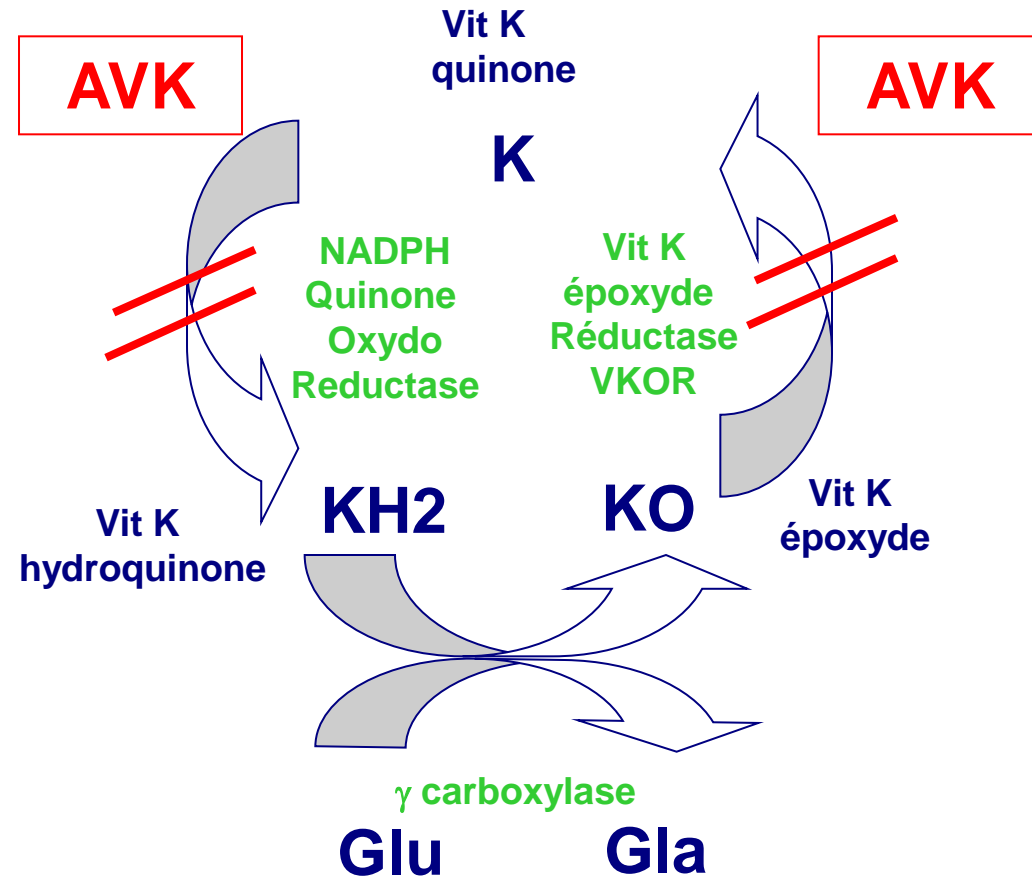
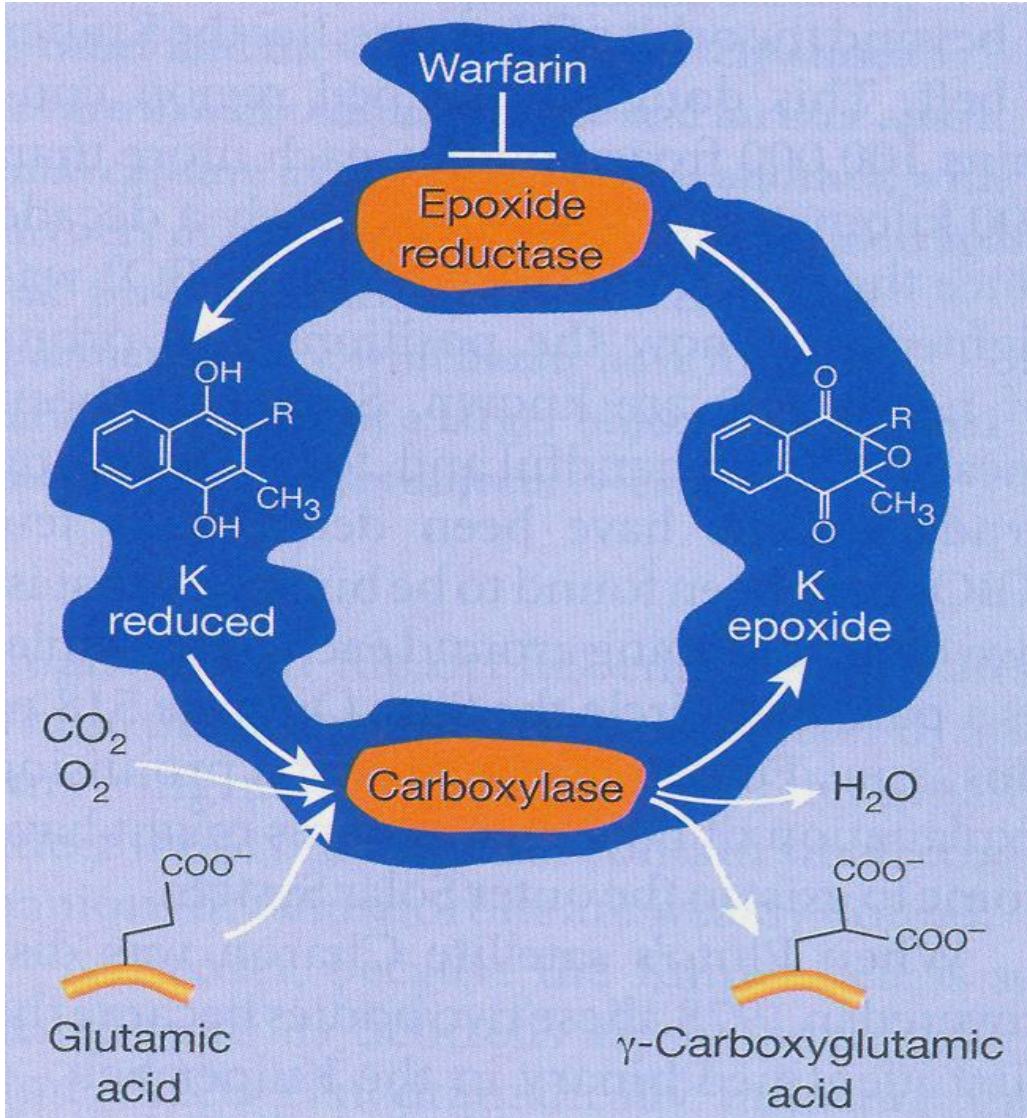


Liaison avec les Ca^{++} et
formation des complexes
enzymatiques

**La Ténase et
la Prothrombinase**



MODE D'ACTION DES AVK



PIVKA II VII IX X PC PS

E. Sadler, NATURE 2004:427;493-494

CARACTÉRISTIQUES DES AVK

- **Absorption intestinale** rapide (estomac-jejunum en 3 à 6 heures)
- Importante fixation à l'**albumine plasmatique** (97%)
- Catabolisme hépatique au niveau du **cytochrome P450** (2C9)
- Excrétion par la **bile** (dérivés inactifs), par voie **glomérulaire** (liée albumine). L'acénocoumarol excrété inchangé dans les **urines**.
- Passent la **barrière placentaire** (CI : 6^{ème}-9^{ème} SA et CI 3^{ème} trim.)
- Sont présents dans le **lait maternel** à l'exception de la warfarine
- Importantes **interactions avec les aliments et nbx médicaments**

AVK ...AVEC ATTENTION!

LIMITES

Action lente et différée

Variation Génétique du métabolisme

Multiples interactions alimentaires et médicamenteuses

Index thérapeutique étroit

CONSEQUENCES

Relai avec anticoagulant parenteral

Variabilité des doses

Monitoring Fréquent (INR)

Monitoring Fréquent (INR)



Mark Stahmann (left) and Karl Paul Link in the laboratory, 1949. Stahmann later enjoyed his own distinguished career as a UW professor of biochemistry. [Courtesy University of Wisconsin-Madison Archives, image #103M]



Link poses with samples of warfarin rodenticides, c. 1950. [Courtesy University of Wisconsin-Madison Archives, image #251416]



Cows feeding in a pasture of clover near Monticello, Wisconsin, August 1929. An outbreak of "sweet clover disease" in 1932 started Link on his anticoagulant research. [Detail of UW-Madison Archives image #11546]



Dicumarol, a trade name registered by the Wisconsin Alumni Research Foundation, began to be used clinically as an anticoagulant in 1941. [WIS Museum object #2008.4.87]

CARACTERISTIQUES DES AOD

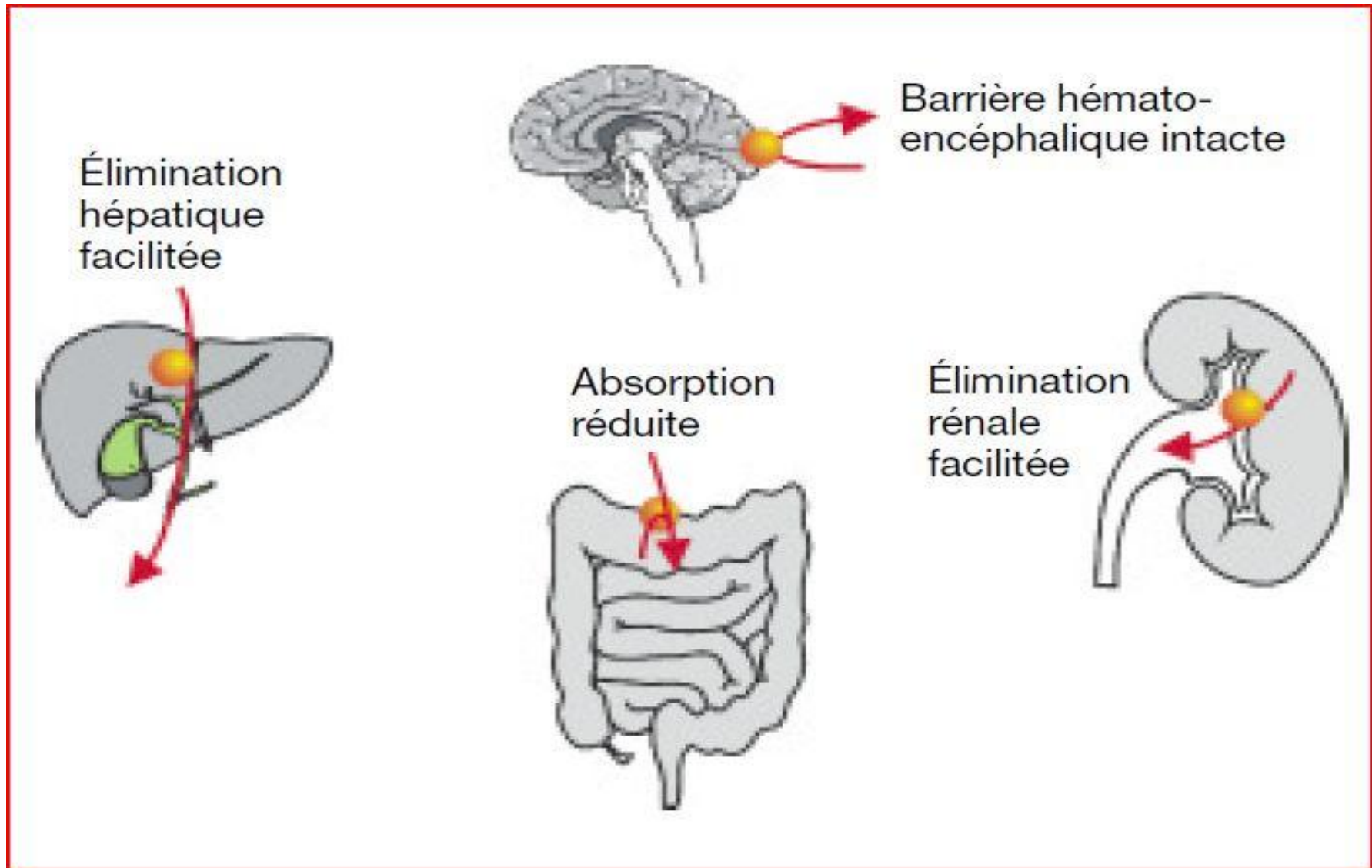
	Dabigatran ¹	Rivaroxaban ^{1,2}	Apixaban ^{1,3}	Edoxaban ⁴⁻⁶
Target	Ila	Xa	Xa	Xa
PM Da	628/472	436	460	548
Hours to Cmax	1.25-3	2-4	3-4	1-2
CYP metabolism	None	2/3 (3A4-2J2)	½ (3A4)	<4%
Bioavailability	6.5%	80-100%	50%	62%
Transporters	P-gp	P-gp/BCRP	P-gp/ BRCP	P-gp
Protein binding	35%	93%	87%	50%
Half-life	12-14h	9-13h	8-15h	8-10h
Renal Clearance	80% (active)	33% (active)	27% (active)	50% (active)
Dose Regimen	BID	BID/QD	BID	QD

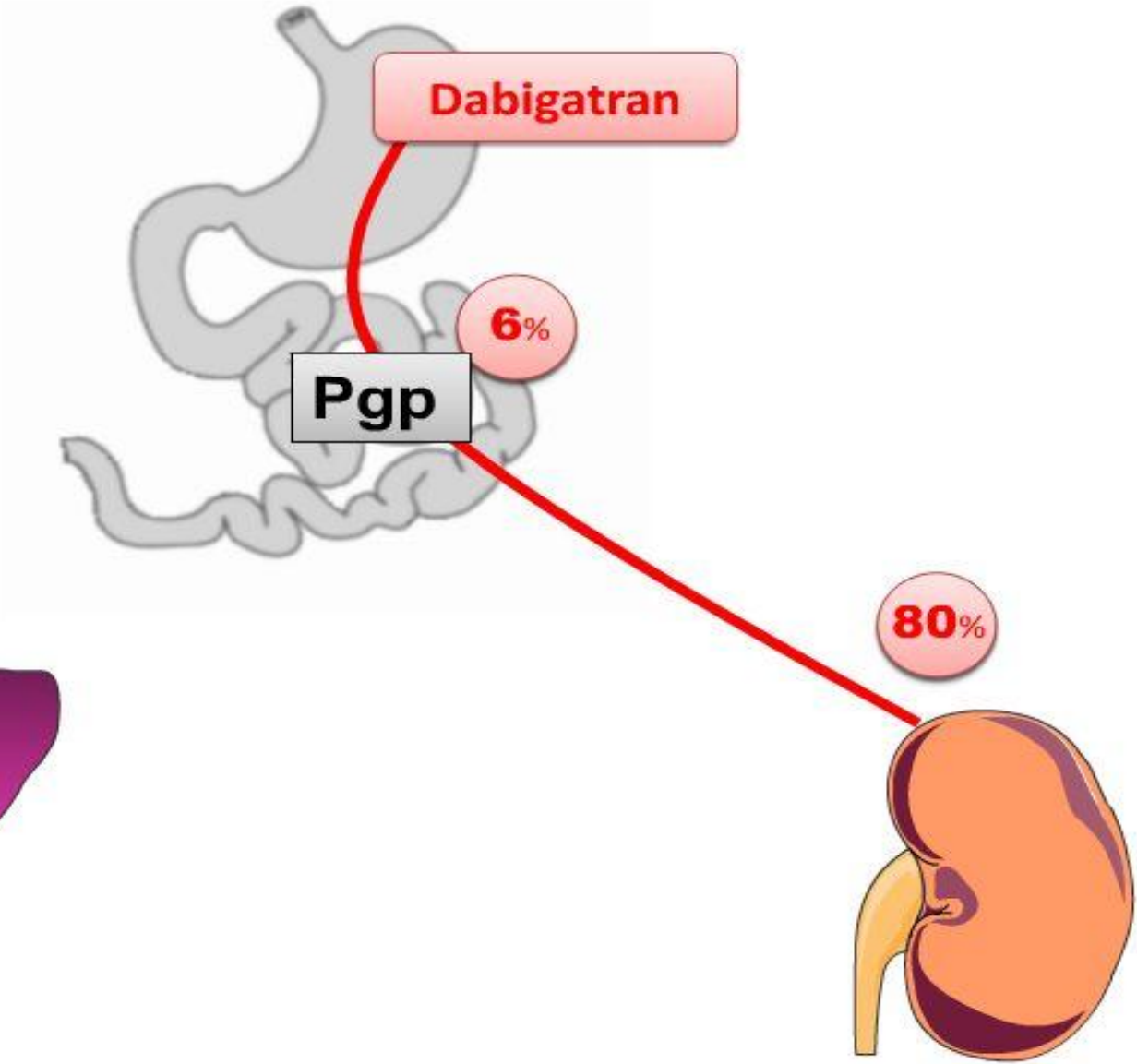
BCRP = breast cancer resistance protein

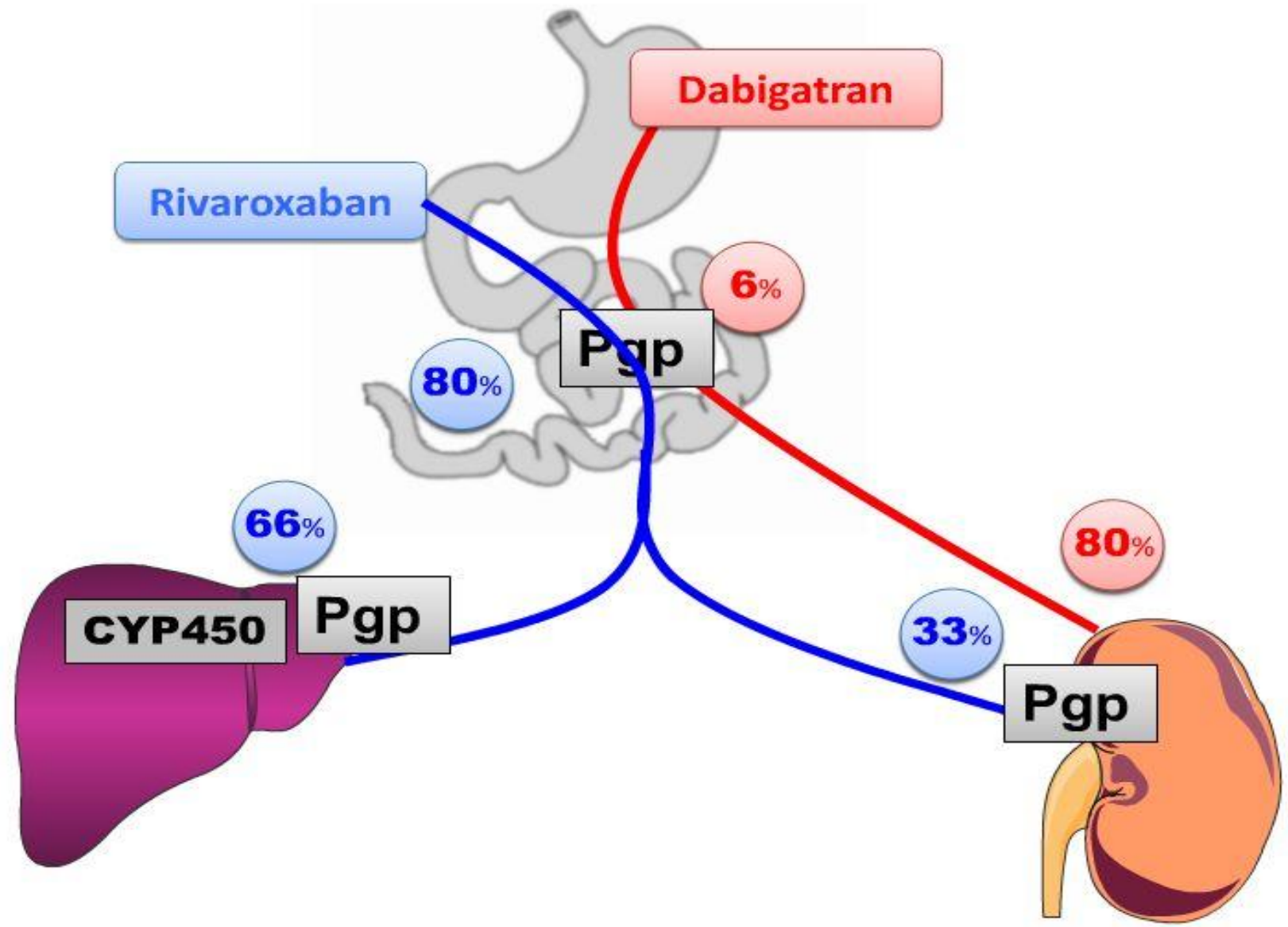
CYP = cytochrome P450; P-gp = P-glycoprotein

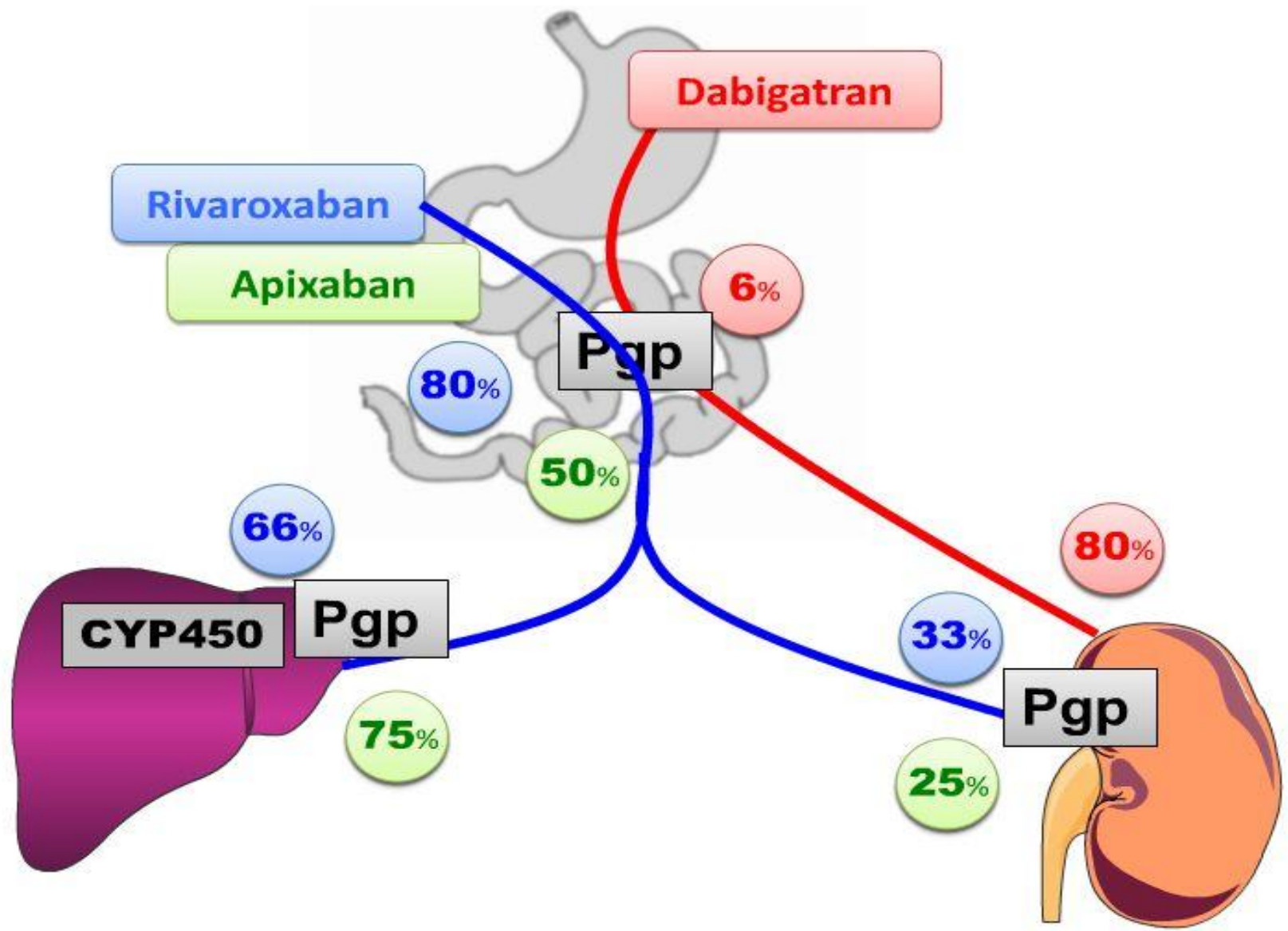
1. Eriksson BI et al. Clin Pharmacokinet 2009; 48: 1-22; 2. Xarelto [package insert]. Titusville, NJ: Janssen Pharmaceuticals, Inc.; 2011;
3. ELIQUIS Summary of Product Characteristics. Bristol Myers Squibb/Pfizer EEIG, UK; 4. Ruff CR et al. Am Heart J 2010;160:635-641;
5. Matsushima et al. Am Assoc Pharm Sci 2011; abstract; 6. Ogata et al. J Clin Pharmacol 2010;50:743-753

FONCTION DE LA P-GLYCOPROTEINE









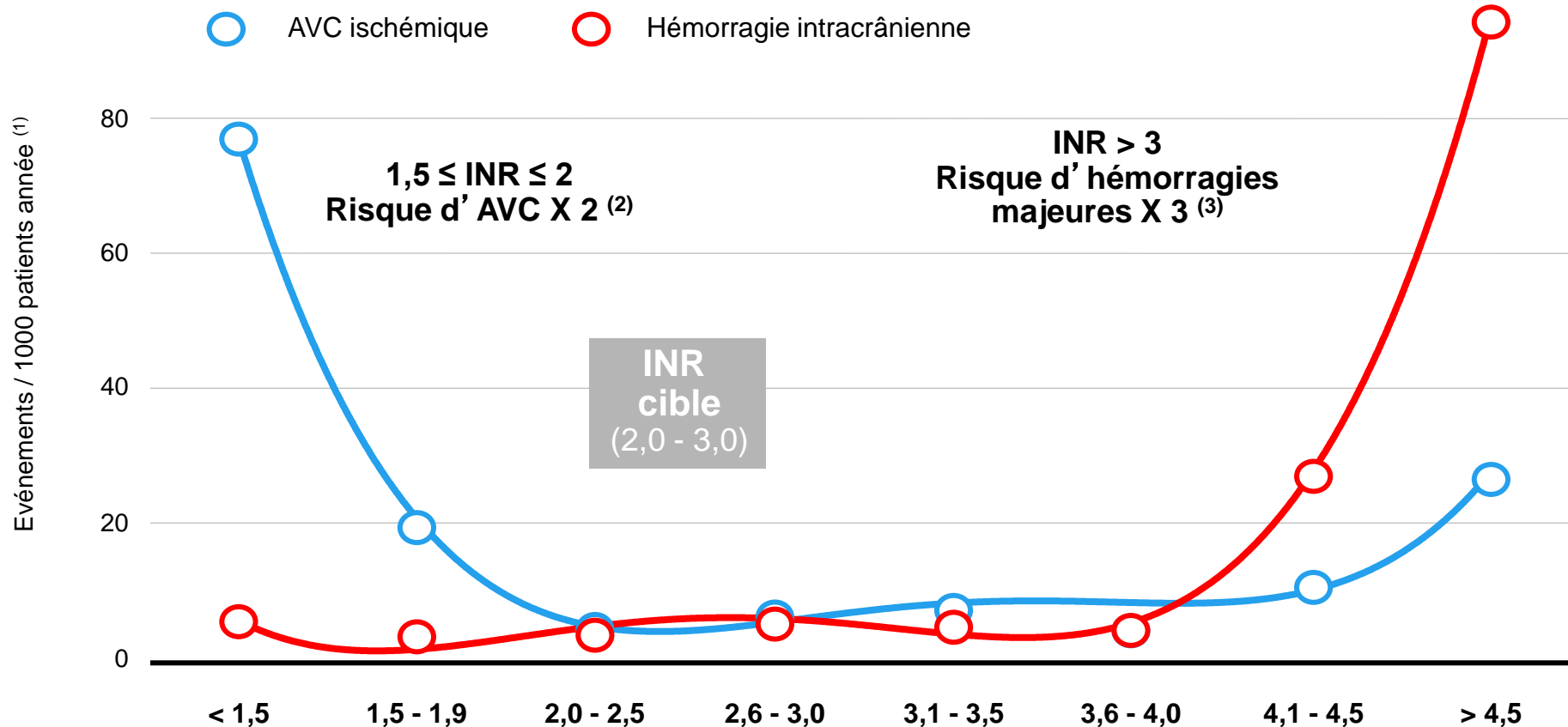
**L'INR EST-IL UN OUTIL FIABLE POUR LE SUIVI DES
POPULATIONS SOUS AVK?**

LE MONITORING DES AOD EST-IL POSSIBLE ET UTILE?

SURVEILLANCE DES AVK

- * **Laboratoire identique pour INR**
- * **Éducation du patient ++++**
- * **Fréquence INR :**
 - **tous les 2 à 3 jours jusqu'à équilibre**
 - **espacer 1x/sem → 1x/15j → minimum 1x/mois**
 - **reprendre haute fréquence dès que :**
 - +++ pathologie intercurrente**
 - toute modification de ttt ou de régime**
- * **Avoir en tête le délai d'action de l'AVK +++**

FENÊTRE THÉRAPEUTIQUE DES AVK



INR = International normalized ratio ; AVK = antivitamines K

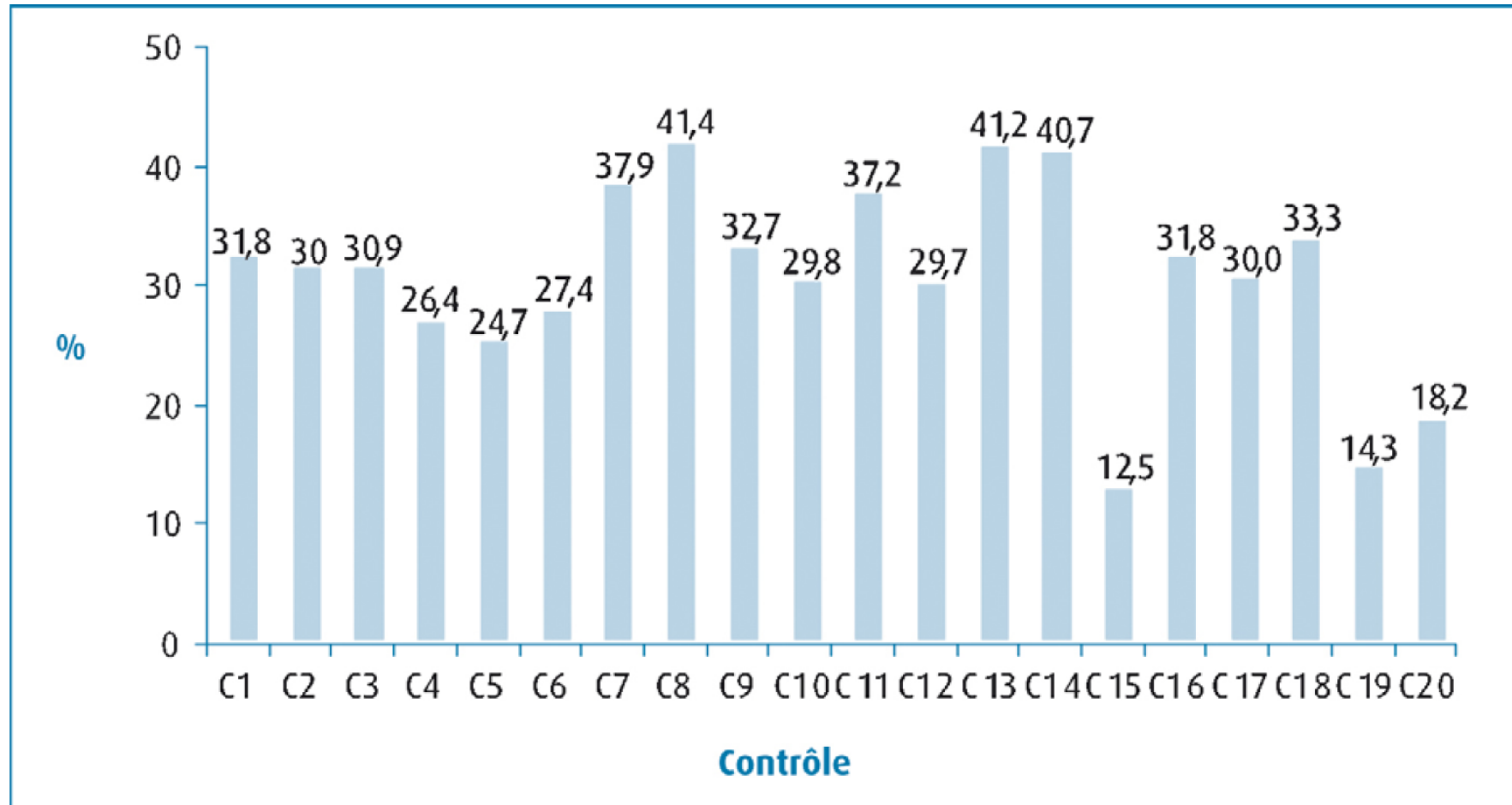
1. Hylek EM *et al.* Effect of Intensity of Oral Anticoagulation on Stroke Severity and Mortality in Atrial Fibrillation. *N Eng J Med* 2003 ; 349 : 1019-1026.
2. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart J* 2010 ; 31(9) : 2369-2429.
3. Gozalo C *et al.* Épidémiologie et facteurs de risque hémorragique des traitements par les antivitamines K. *Sang Thrombose Vaisseaux* 2008 ; 20 : 21-55.

Difficultés pour équilibrer les antivitamines K chez des personnes très âgées hospitalisées : étude prospective chez 110 patients

85 ans
[65–97 ans]

% INR
dans la cible?

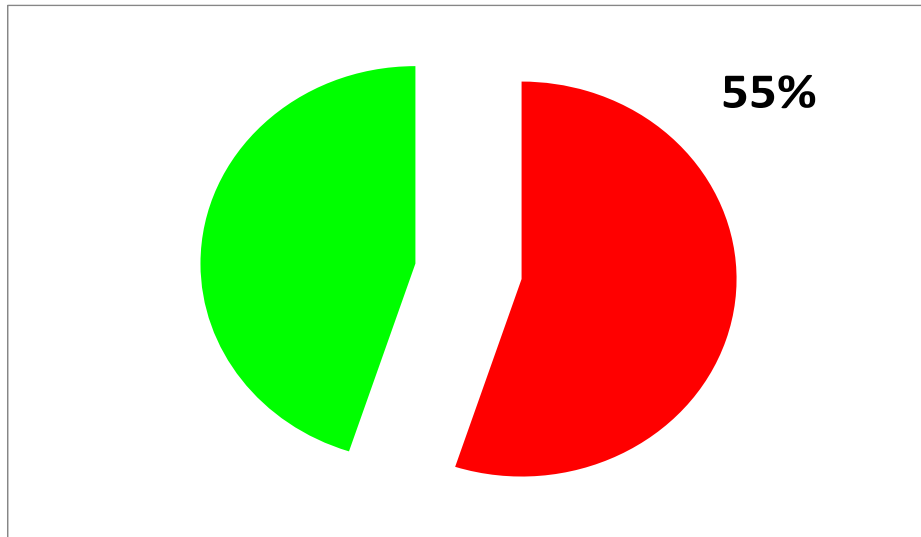
FDR : Poly-
pathologies?



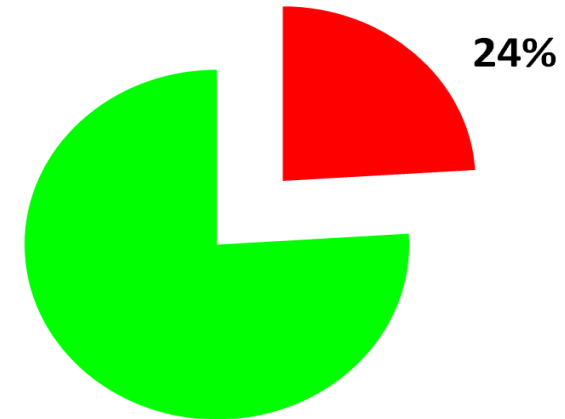
Enquête nationale sur l'usage des anti vitamine K en Gériatrie après 80 ans

N=2633 sujets en EHPAD, 87.2±4.4 ans, 73% Femmes, 9 médicaments/j

temps dans la zone thérapeutique



INR > 4.5 pendant l'hébergement



35 % ont les 2 INR dans la cible (TTR 100%)

27 % ne sont jamais dans la cible (TTR 0%)

INR : INDEX THÉRAPEUTIQUE FIABLE?



- Fenêtre Thérapeutique très étroite
- Entre 2 et 3 : \forall TTT prophylactique ou curatif
- $TTR \leq 50\%$ dans la vraie vie (60% études)
- Nombreuses causes de variations (gènes, alimentation, co-morbidités, médicaments)
- Fluctuation redoutée
=> Fréquence redoublée
- 50% des accidents dans la cible 2-3

Scores +++

DIVERS SCHÉMAS POSOLOGIQUES

Doses « préventives »

Doses « thérapeutiques »

Rivaroxaban

10 mg x 1



15 mg x 1; 15 mg x 2
20 mg

Dabigatran

150 mg x 1

220 mg x 1



110 mg x 2
150 mg x 2

Apixaban

2,5 mg x 2



5 mg x 2
2,5 mg x 2

AOD : PAS DE SURVEILLANCE BIOLOGIQUE EN PRATIQUE COURANTE

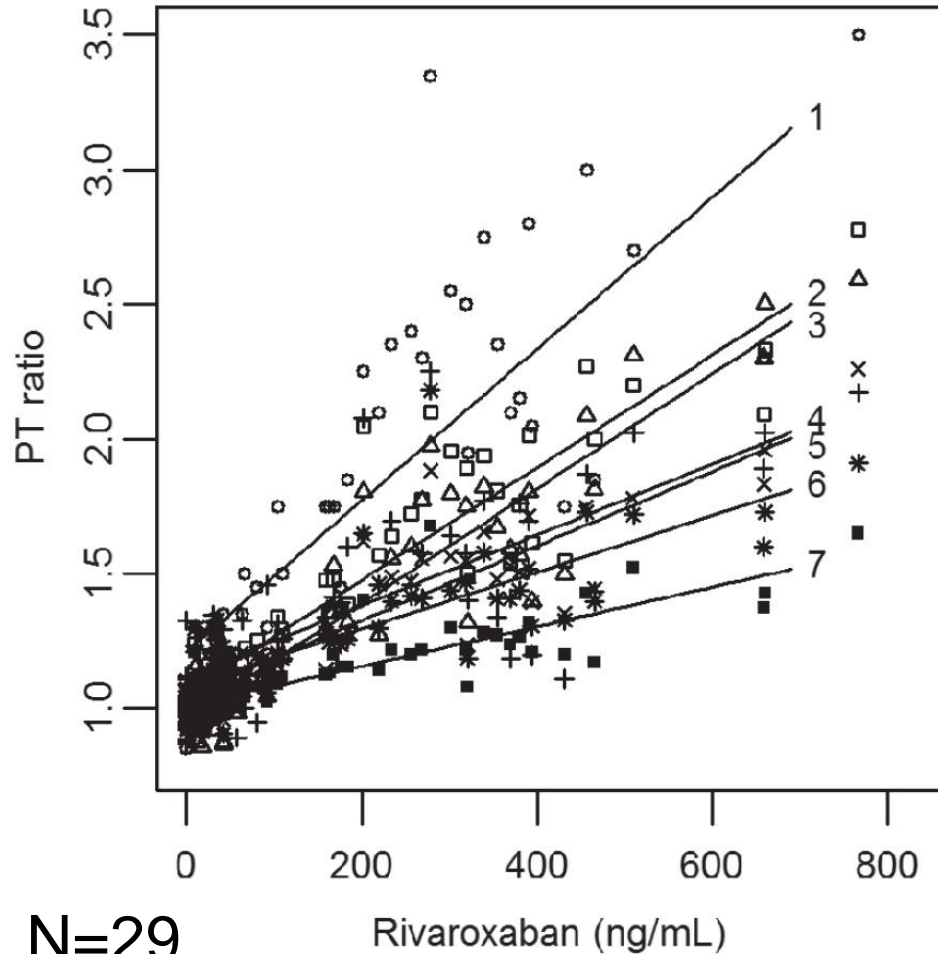
- ❑ Etudes cliniques sans monitoring
- ❑ Posologies fixes selon RCP
- ❑ Fenêtre thérapeutique large
- ❑ Adaptation uniquement sur profil rénal (Cockcroft)
- ❑ Adaptation uniquement sur certaines co-médications

- ❑ **Respect des indications et recommandations!**

INFLUENCE SUR LES TESTS DE COAGULATION

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
▪ ↗TQ	+	++	±
▪ ↗TCA	++	+	±
▪ ↗TT ou Temps d'écarine	+++	-	-
▪ Anti-Xa	-	++	++
▪ Anti-IIa	++	-	-

INFLUENCE DES REACTIFS ET DES TESTS

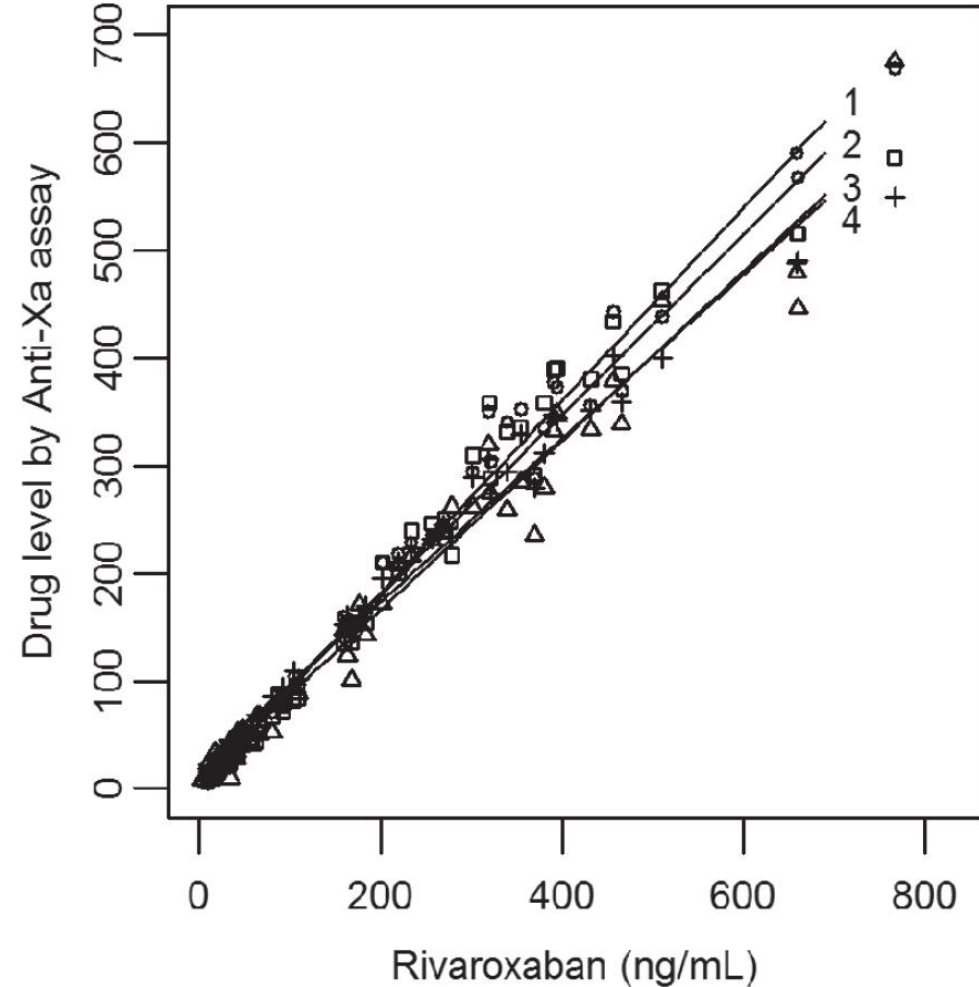


N=29

Rivaroxaban 20 mg/j

Valeurs au pic (100-660 ng/ml)

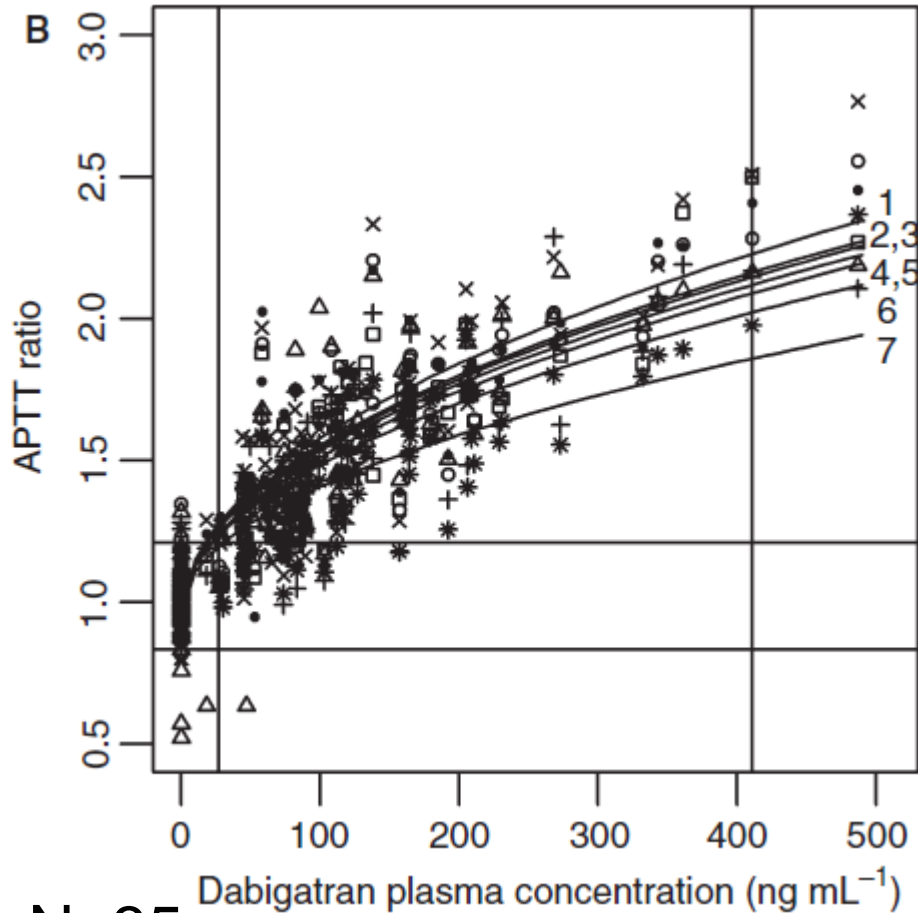
et en résiduel (9-90 ng/ml)



TQ et TCA normaux +++
Sous Rivaroxaban thérapeutique

Francart et al, Thromb Haemost 2014

INFLUENCE DES REACTIFS ET DES TESTS

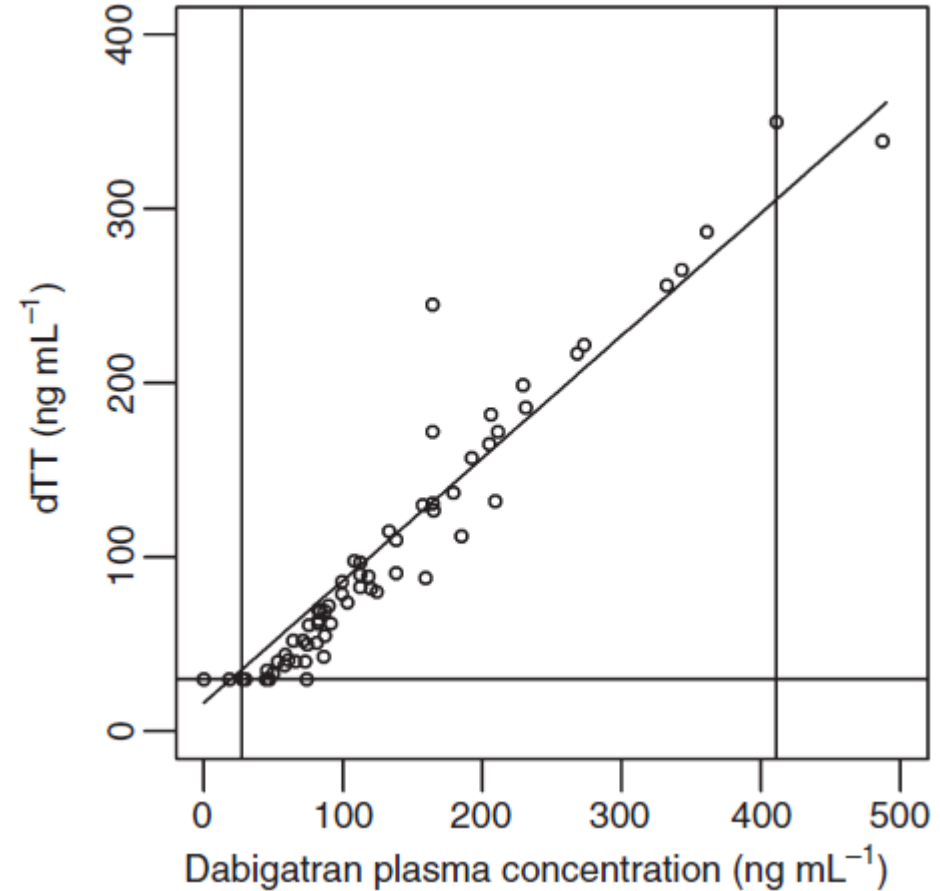


N=35

Dabigatran 150 mgx2 /j

Valeurs au pic (45-487 ng/ml)

et en résiduel (18-206 ng/ml)

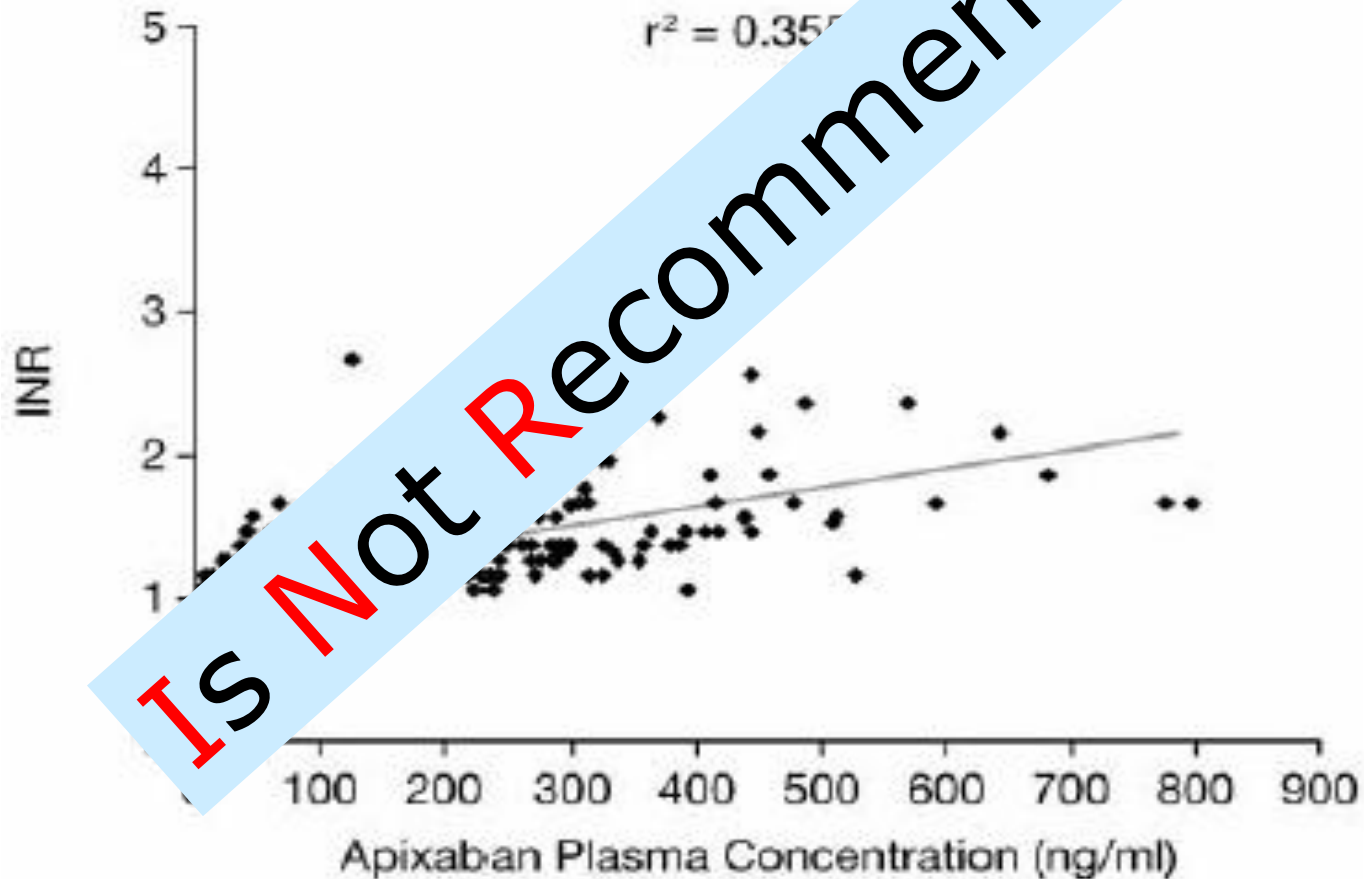


TQ et TCA normaux +++
Sous Dabigatran thérapeutique

Hawes et al, J Thromb Haemost 2013

AOD ET INR

- Résultats *ex-vivo* chez 348 patients traités par AOD (n=1136 prélèvements)



INFLUENCE SUR LES TESTS DE COAGULATION

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
▪ Fibrinogène (claus)	↓↓	-	-
▪ FVIII, FIX, FXI, FXII	↓↓	↓	(↓)
▪ FII, FV, FVII, FX	↓	↓↓	(↓)
▪ FXIII	↓↓	-	-
▪ Antithrombine FXa	-	↑	↑
▪ Antithrombine FIIa	↑	-	-

**AOD et tests de coagulation spécialisés :
interférences et artéfacts +++**

CONTEXTES CLINIQUES À CIBLER?

- **Complication Hémorragique/Thrombotique? (VPP)**
- **Avant un Acte Chirurgical or Invasif? (VPN)**
- **Identification de Niveau Sub- or Supra-Thérapeutique?**
 - **co-médication?**
 - **poids extrêmes?**
- **Insuffisance Rénale ou Hépatique?**
- **Neutralisation de l'Effet Anticoagulant?**
- **Suspicion d'Overdose?**
- **Vérification de la Compliance?**

Non Validé et Absence d'Abaques
Absence d'Orientation Définie



CONTRE-INDICATIONS DES CO-MEDICATIONS?

AVK >> AOD

Interactions médicamenteuses augmentant le risque hémorragique

Mécanisme	Augmentation de l'INR	Potentialisation du risque hémorragique
Médicaments	antibiotiques+++ antifongiques azolés amiodarone, IRS paracetamol > 3g allopurinol, colchicine horm. thyroïdiennes huile de paraffine statines, fibrates Tamoxifène...	AINS corticoïdes aspirine < 3 g/j dérivés hépariniques clopidogrel ...

Interactions médicamenteuses

diminuant l'efficacité du traitement

Mécanisme	Diminution de l'INR	Diminution de l'absorption des AVK
Médicaments	carbamazépine phénobarbital phénytoïne rifampicine griséofulvine Millepertuis...	colestyramine Sucralfate...

CONTRE-INDIQUÉ . RÉDUIRE LES DOSES , RÉDUIRE LES DOSES SI 2 JAUNES

Table 5 Effect on NOAC plasma levels ('area under the curve, AUC') from drug–drug interactions and clinical factors and recommendations towards NOAC dosing

	Via	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban ^a	Rivaroxaban
Atorvastatin	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+18% ²⁹	No data yet	No effect ³⁰	No effect ^{27,31}
Digoxin	P-gp competition	No effect ³²	No data yet	No effect ³⁰	No effect ^{27,33}
Verapamil	P-gp competition and CYP3A4 inhibition				Minor effect (use with caution if CrCl 15–50 ml/min)
Diltiazem	P-gp competition and CYP3A4 inhibition				Minor effect (use with caution if CrCl 15–50 ml/min)
Quinidine	P-gp competition				50%
Amiodarone	P-gp competition				Minor effect (use with caution if CrCl 15–50 ml/min)
Dronedarone	P-gp and CYP3A4 inhibitor	+70–100% (US: 2 × 75 mg)	No data yet	+85% (reduce dose by 50%) ³³	No data yet
Ketoconazole; itraconazole; voriconazole; posaconazole	P-gp and CYP3A4 inhibition				Up to +160% ²⁷
Fluconazole	Moderate inhibition				42% (if systemically administered) ²⁷
Cyclosporin; tacrolimus	P-gp competition				50%
Clarithromycin; erythromycin	P-gp competition and CYP3A4 inhibition				30–54% ^{26,27}
HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir)	P-gp and CYP3A4 inhibition or induction				Up to +153% ²⁷
Rifampicin; St John's wort; carbamazepine; phenytoin; phenobarbital	P-gp/ BCRP and CYP3A4/CYP2J2 inducers	–66% ³⁴	–54% ^{SmPC}	–35%	Up to –50%
Antacids (H2B; PPI; Al-Mg-hydroxide)	GI absorption	–12–30% ^{22–24}	No data yet	No effect	No effect ^{21,25}

40 % de population cible >75 ans
→ au moins 1 inhibiteur P-gp ou CYP3A4
Jungbauer et al. J Thromb Haemost 2010.

HIV
GREFFE
TUBERCULOSE
INSUFFISANCE RENALE SEVERE

EXISTE-T-IL UN ANTIDOTE POUR LES AVK?

EXISTE-T-IL UN ANTIDOTE POUR LES AOD?

Prise en charge hospitalière d'une hémorragie grave (objectif : INR < 1,5)

Arrêt des AVK et mesure
de l'INR en urgence

Si INR disponible :
administration de CCP* à dose
adaptée à l'INR, selon le RCP

Si INR non disponible :
administration de CCP* 25 U/kg
(soit 1 ml/kg)

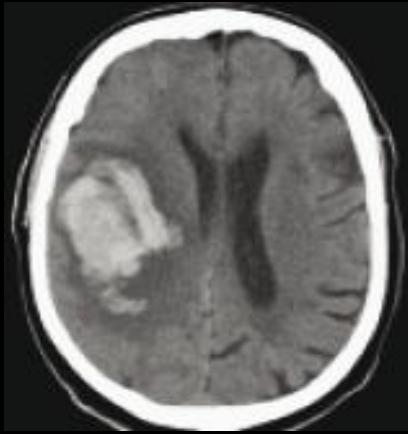
+ Vitamine K 10 mg (1 ampoule adulte ; privilégier la voie orale)

Contrôle de l'INR à 30 min

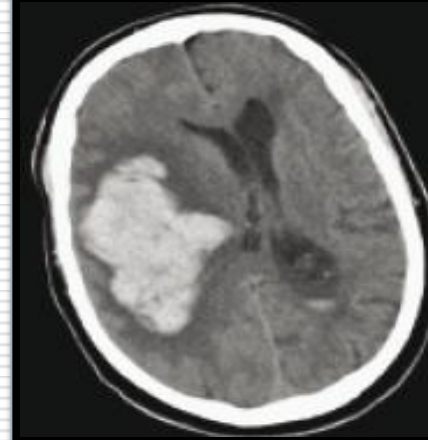
Si INR > 1,5 : nouvelle dose de CCP selon le RCP
Contrôle INR à 6 - 8 h

INTERET DE LA VIT K/PPSB EN CAS D'HIC SOUS AVK?

(>75% de handicaps ou de décès à 3 mois)



INR 3,7



INR 1,2

- La correction de l'INR n'est pas l'arrêt du saignement
- Facteurs non pronostiques : niveau d'INR à l'admission, correction \pm rapide de l'INR, progression ou non de l'hématome
- Facteur pronostique indépendant : sévérité clinique à l'admission (score NIHSS ≥ 10)

Hémorragie dans un organe critique
(intracérébral, sous dural aigu, intra-oculaire...)

- 1) FEIBA® 30-50 UI / kg*
ou
- 2) CCP 50 UI / kg*

**Hémorragie grave
selon la définition HAS 2008**
(hors cas précédent)

- Si []** \leq 30 ng / ml : pas d'antagonisation
- Privilégier un geste hémostatique si réalisable
- Si pas de geste hémostatique immédiat
et si []** $>$ 30 ng / ml
- ▶ Discuter l'antagonisation*** (pas toujours nécessaire)



* Fonction de la disponibilité. Pas de données disponibles sur le risque thrombotique des fortes doses de CCP ou de FEIBA, chez ces patients
** [] signifie concentration
*** CCP=25-50 UI/kg ou FEIBA=30-50 UI/Kg
Le rFVIIa n'est pas envisagé en première intention

CASES REPORTS...

Dager WE, Gosselin RC, Roberts AJ.

Reversing dabigatran in life-threatening bleeding occurring during cardiac ablation with factor eight inhibitor bypassing activity

Crit Care Med. 2013;41(5):e42-6



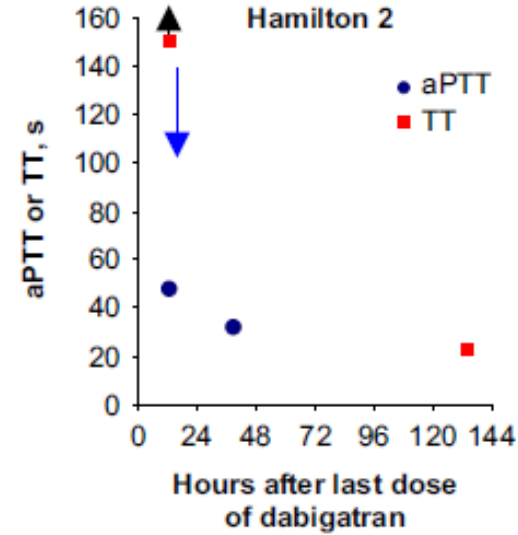
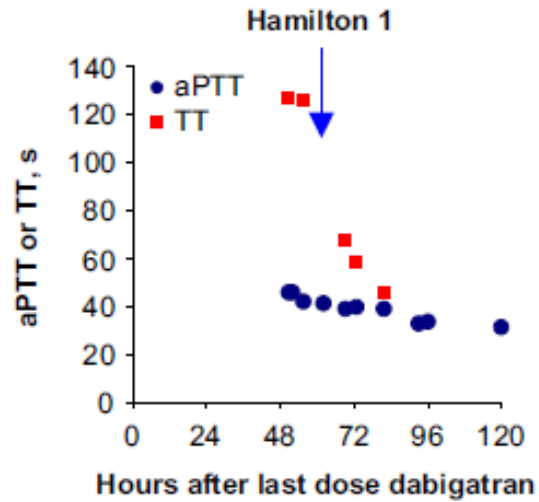
Amy Sarma • Jeffrey E. Rossi • Jean M. Connors • Robert P. Giugliano

Dabigatran Excess: Case Report and Review of the Literature.

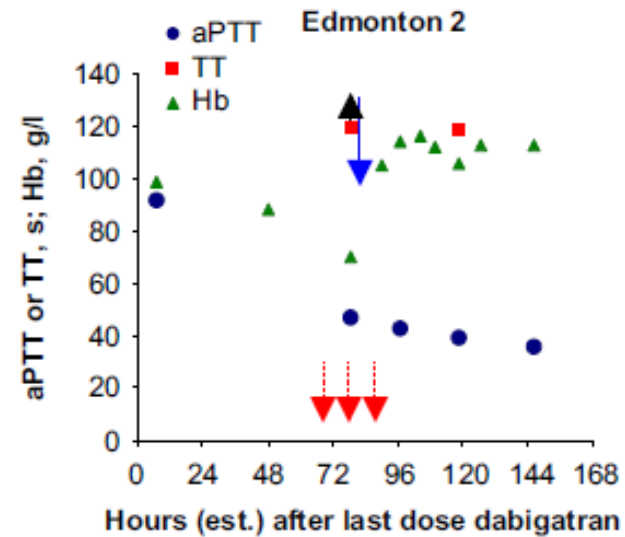
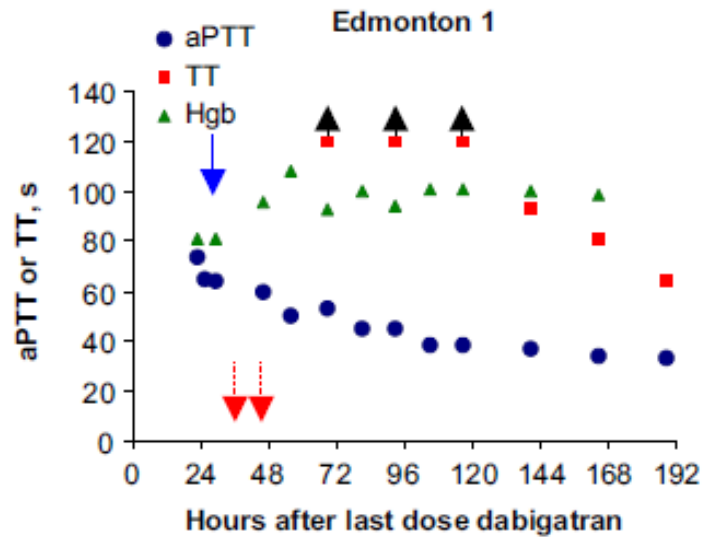
Cardiol Ther 2013; 2: 111-124



FEIBA ET HIC SOUS DABIGATRAN



FEIBA IV
50 U/kg



SURDOSAGE ET DIALYSE

- Rivaroxaban, Apixaban : aucune efficacité
>85% liés aux protéines plasmatiques
- Dabigatran : efficace
peu lié aux protéines plasmatiques (35%)
mais diminution lente et progressive
(60 à 70% en 4 à 6 h)

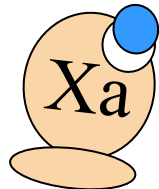


L'ANTIDOTE D'AOD EXISTE = REVERSION SPÉCIFIQUE ET IMMEDIATE (1-2 MIN)

Antagonistes des Xabans et du Dabigatran en phase I et II

Antidote des xabans

- variant recombinant du facteur Xa
- sans activité catalytique
- forte affinité pour les anti-Xa



2013 Lu G.



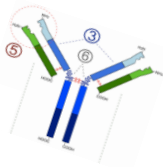
nature
medicine

Antidote du dabigatran

- anticorps spécifique
- similarités structurales avec thrombine
- forte affinité pour le dabigatran
- pas d'activité sur les tests de coag



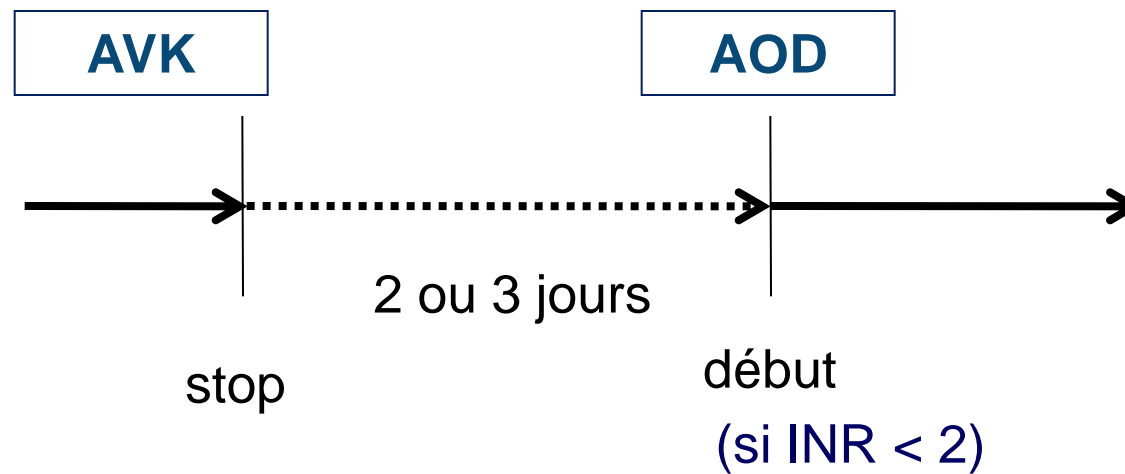
Schiele F. BLOOD, 2 MAY 2013



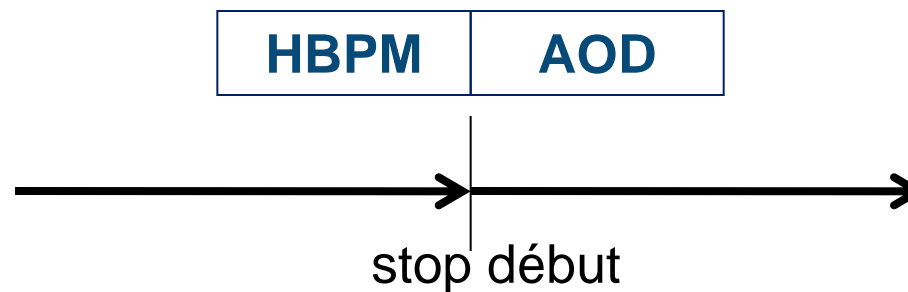
COMMENT SWITCHER?

COMMENT GÉRER LE PERI-OPERATOIRE?

Switch AVK - AOD



Switch HBPM - AOD



Pradaxa® et FA en pratique : actes invasifs

Chirurgie programmée :

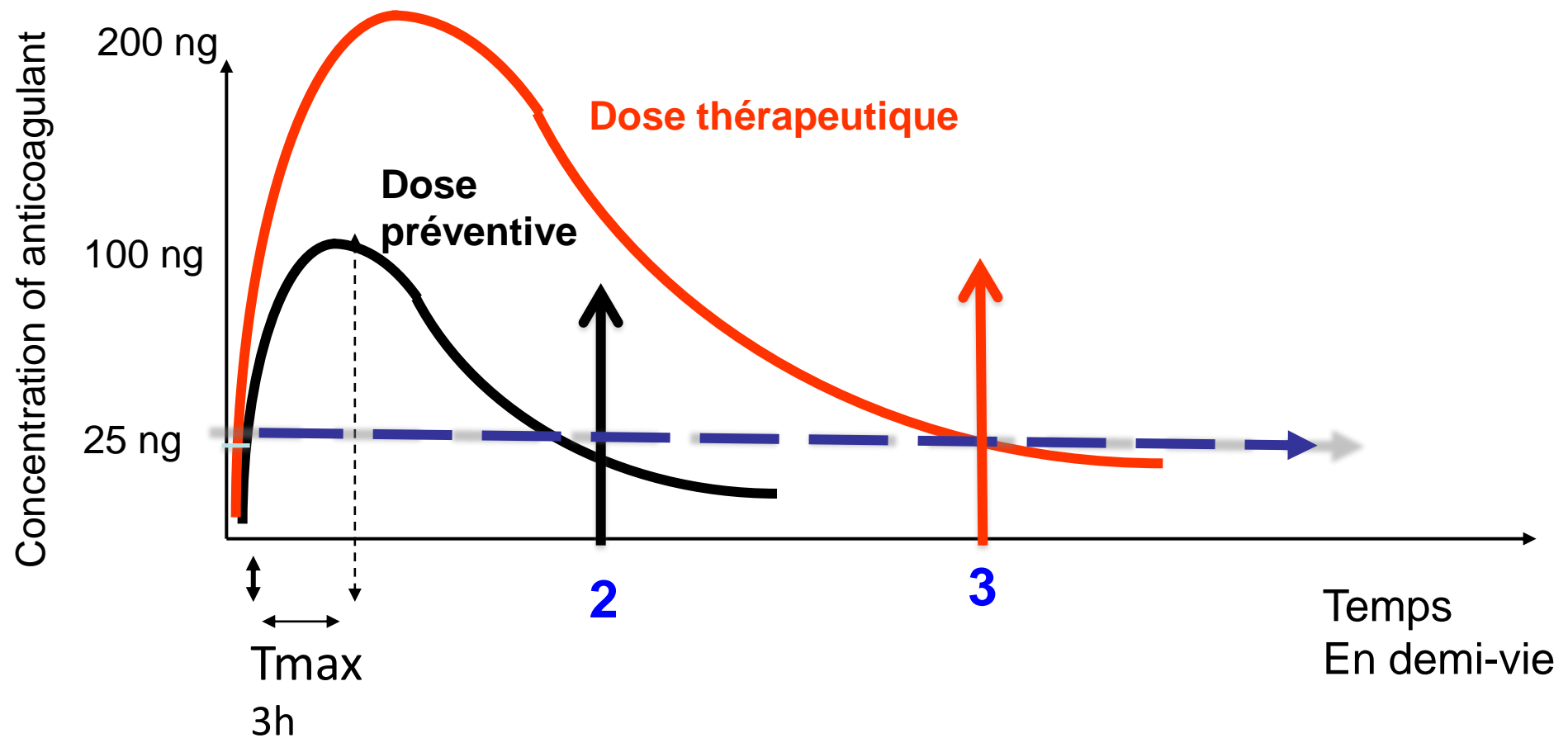
→ pré-opératoire

- risque hémorragique majeur → arrêt du Pradaxa® **5 jours** avant
 - relais parentéral si risque TE élevé
 - pas de relai si risque TE faible
- risque hémorragique modéré → arrêt du Pradaxa® :
 - **2 jours** avant si Cl.Cr > 80 ml/mn
 - 3 jours “ “ 50-80 ml/mn
 - 4 jours “ “ < 50 ml/mn

→ post-opératoire

- reprise ttt prophylactique → hémostase puis ttt curatif

« DÉLAI HÉMOSTATIQUE » ET CHIRURGIE À RISQUE HÉMORRAGIQUE



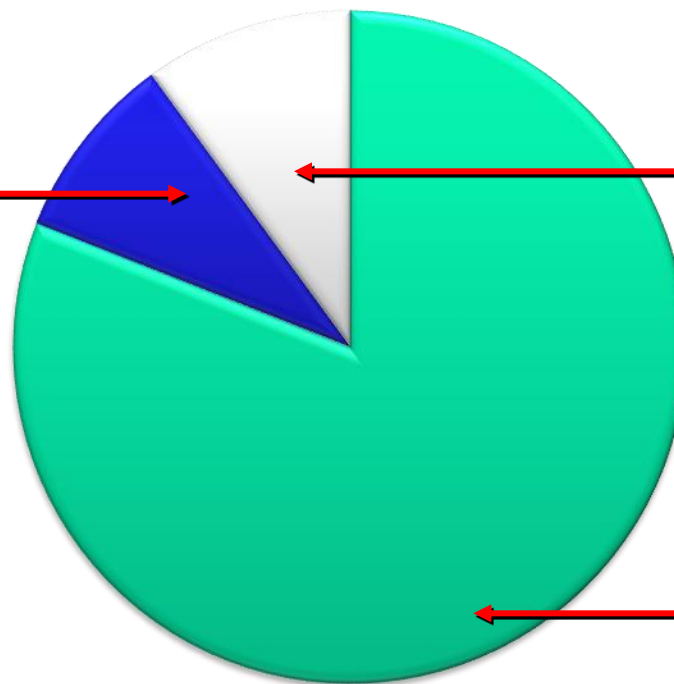
**QUELLES SONT LES DONNÉES DISPONIBLES SUR
L'UTILISATION DES AVK ET DES AOD DANS LES
CONDITIONS RÉELLES DE PRESCRIPTIONS ?**

LA VRAIE VIE...

ENQUÊTE SUR L'UTILISATION DES AVK

SINTROM 9,1%

COUMADINE 9,5%

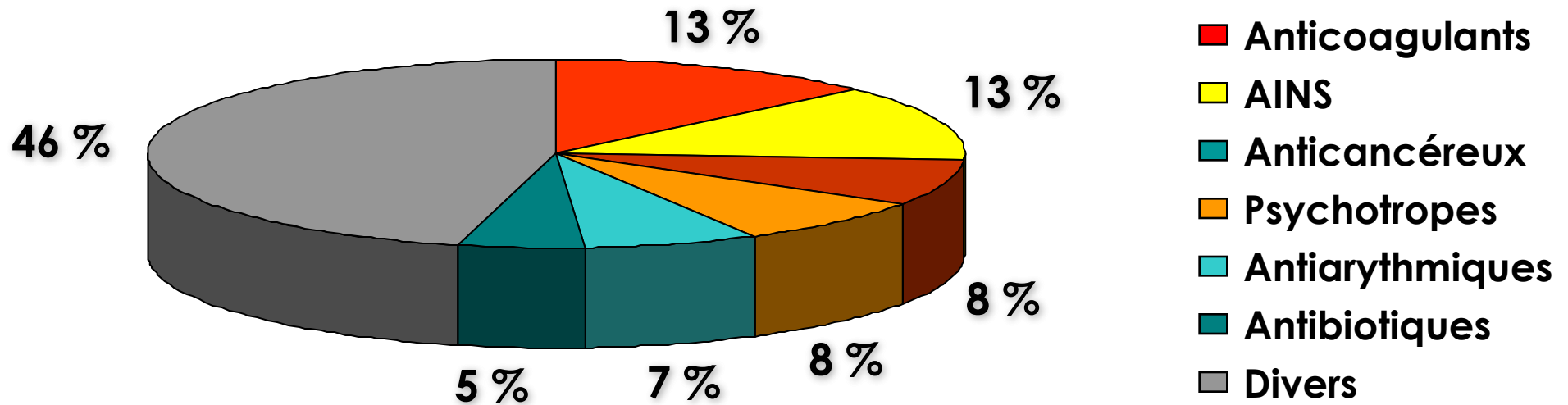


PREVISCAN 81,4%

1,1 millions patients
≈1,5% de la population
12% des sujets >75 ans
13% des sujets >85 ans
Âge moyen 72,5 ans
7,5% avec co-prescription d'antiplaquettaire

TAUX D'HOSPITALISATION POUR EFFET INDÉSIRABLE MÉDICAMENTEUX EN FRANCE : 3,2 %

Médicaments en cause



Incidence des hospitalisations liées
à un accident des AVK : 17 000 / an

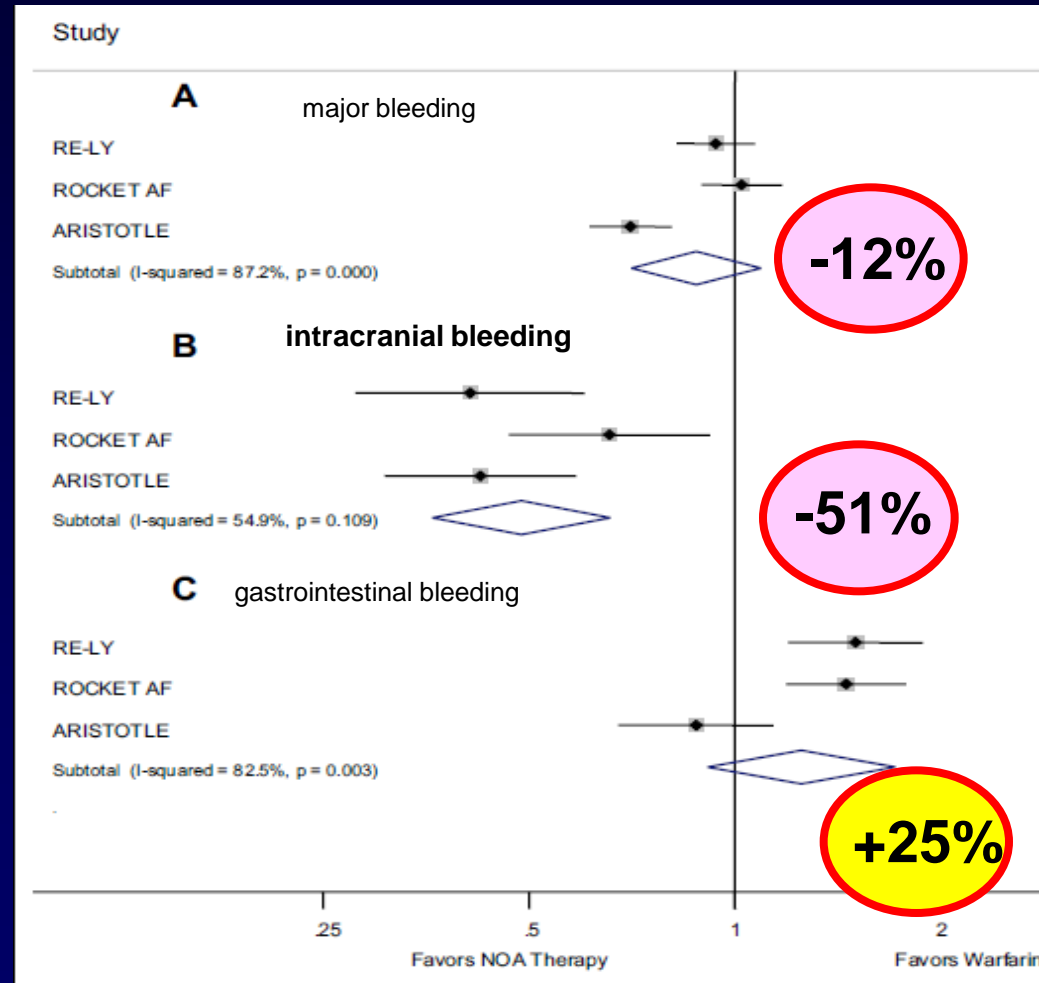
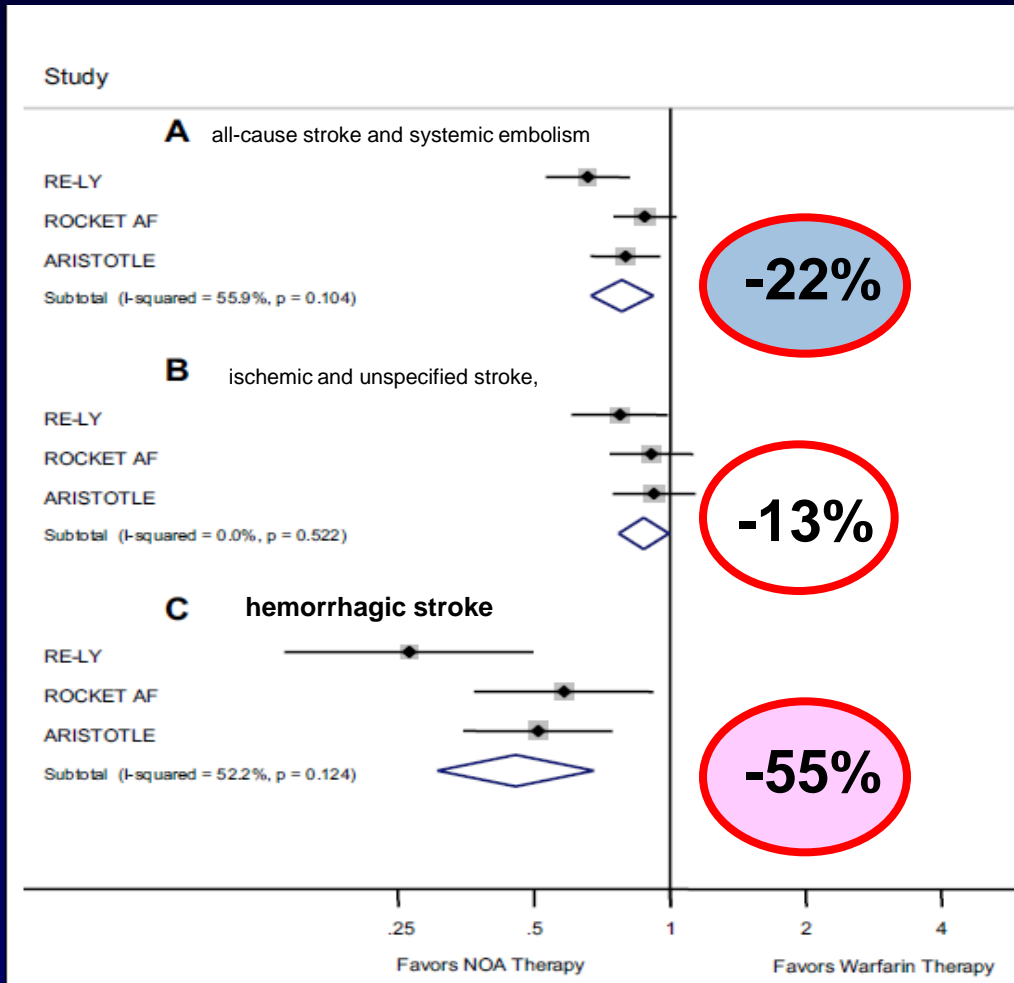
5000 morts/an : 1 décès toutes les 12 heures

RELY, ROCKET & ARISTOTLE :

Principales caractéristiques cliniques

	RE-LY dabigatran	ARISTOTLE apixaban	ROCKET-AF rivaroxaban
Nb pts	18 113	18 201	14 264
Age	72 ± 9	70 (63-76)	73 (65-78)
Femmes	36%	35%	40%
CHADS2 ≥ 3	32%	30%	87%
AVK naïfs	50%	43%	38%
TTR	64%	55%	62%
FA paroxystique	33%	15%	18%
ATCDs AVC/AIT	20%	19%	55%
Diabète	23%	25%	40%
ATCDs IC	32%	35%	62%
HTA	79%	87%	91%

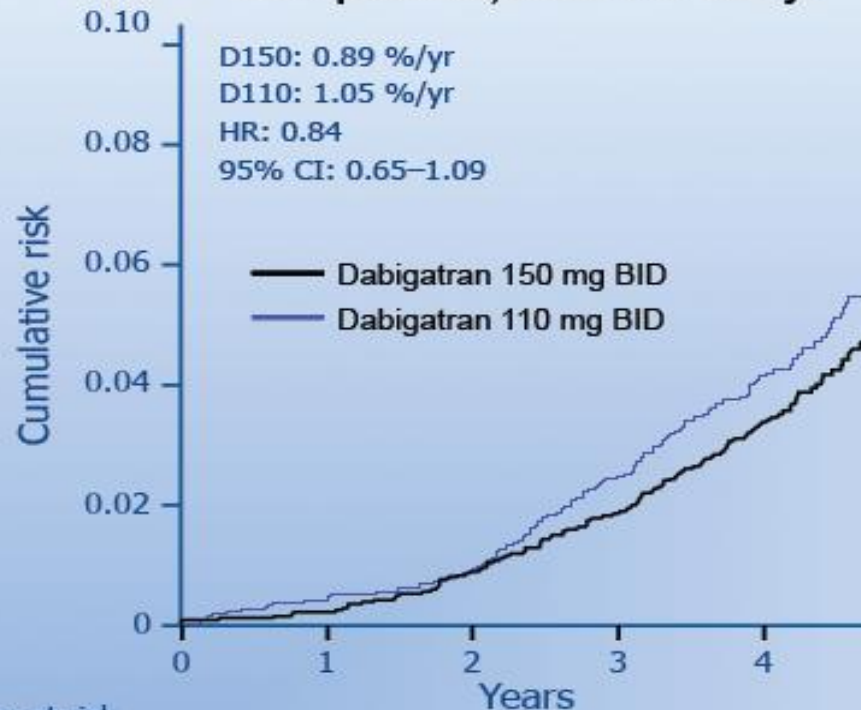
Meta-Analysis of Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation



<p>When adjusted-dose VKA (INR 2–3) cannot be used in a patient with AF where an OAC is recommended, due to difficulties in keeping within therapeutic anticoagulation, experiencing side effects of VKAs, or inability to attend or undertake INR monitoring, one of the NOACs, either:</p> <ul style="list-style-type: none"> • a direct thrombin inhibitor (dabigatran); or • an oral factor Xa inhibitor (e.g. rivaroxaban, apixaban)^d <p>... is recommended.</p>	I	B
<p>Where OAC is recommended, one of the NOACs, either:</p> <ul style="list-style-type: none"> • a direct thrombin inhibitor (dabigatran); or • an oral factor Xa inhibitor (e.g. rivaroxaban, apixaban)^d <p>... should be considered rather than adjusted-dose VKA (INR 2–3) for most patients with non-valvular AF, based on their net clinical benefit.</p>	IIa	A
<p>Where dabigatran is prescribed, a dose of 150 mg b.i.d. should be considered for most patients in preference to 110 mg b.i.d., with the latter dose recommended in:</p> <ul style="list-style-type: none"> • elderly patients, age ≥ 80 • concomitant use of interacting drugs (e.g. verapamil) • high bleeding risk (HAS-BLED score ≥ 3) • moderate renal impairment (CrCl 30–49 mL/min). 	IIa	B
<p>Where rivaroxaban is being considered, a dose of 20 mg o.d. should be considered for most patients in preference to 15 mg o.d., with the latter dose recommended in:</p> <ul style="list-style-type: none"> • high bleeding risk (HAS-BLED score ≥ 3) • moderate renal impairment (CrCl 30–49 mL/min). 	IIa	C
<p>Baseline and subsequent regular assessment of renal function (by CrCl) is recommended in patients following initiation of any NOAC, which should be done annually but more frequently in those with moderate renal impairment where CrCl should be assessed 2–3 times per year.</p>	IIa	B
<p>NOACs (dabigatran, rivaroxaban, and apixaban) are not recommended in patients with severe renal impairment (CrCl < 30 mL/min).</p>	III	A

RE-LY + RELY-ABLE : Embolies Systémiques et AVC

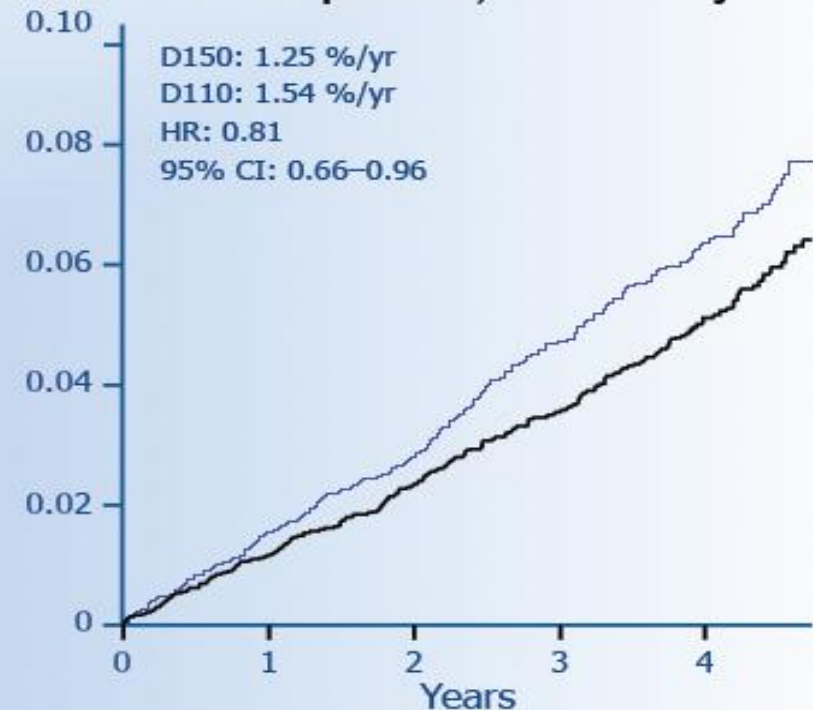
RELY-ABLE® patients only
5851 patients, mean FU 4.25 yr



No. at risk

D110	2914	2902	2860	2711	1905
D150	2937	2931	2882	2729	1929

All dabigatran patients
12 091 patients, mean FU 3 yr

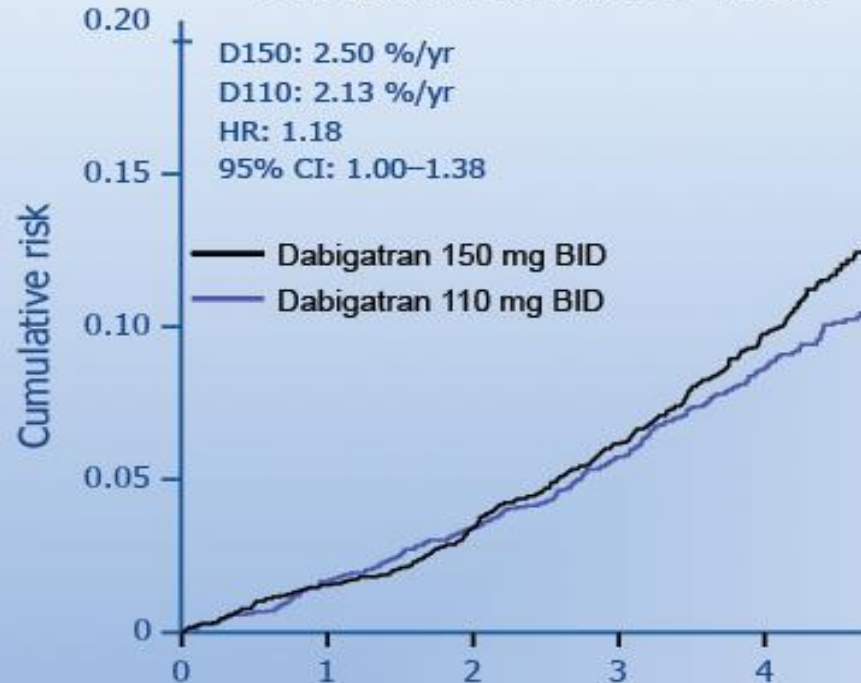


D110	6015	5709	4208	2740	1921
D150	6076	5777	4298	2757	1943

In the secondary analysis of RE-LY® and RELYABLE®, dabigatran 150 mg BID was associated with a lower rate of stroke/SE than the 110 mg BID dose

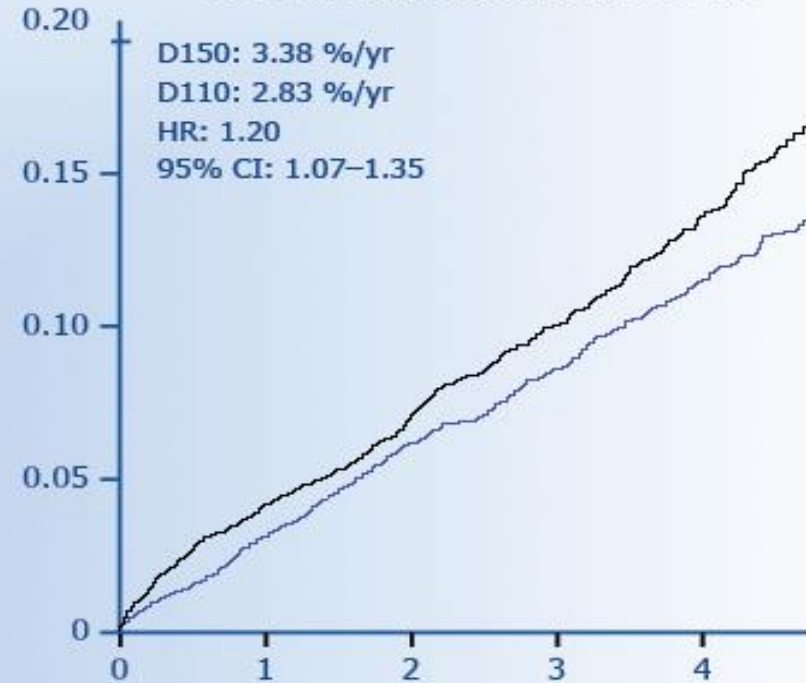
RE-LY + RELY-ABLE : Hémorragies majeures

RELY-ABLE® patients only
5851 patients, mean FU 4.25 yr



No. at risk	Years				
	0	1	2	3	4
D110	2914	2867	2796	2634	1852
D150	2937	2892	2815	2617	1831

All dabigatran patients
12 091 patients, mean FU 3 yr



No. at risk	Years				
	0	1	2	3	4
D110	6015	5622	4092	2661	1868
D150	6076	5627	4152	2644	1846

Lower rate of major bleeding with 110 mg BID dose in the secondary analysis covering both RE-LY® and RELY-ABLE®

Dabigatran and Postmarketing Reports of Bleeding

Mary Ross Southworth, Pharm.D., Marsha E. Reichman, Ph.D., and Ellis F. Unger, M.D.

October 2010 - December 2011, the Food and Drug Administration (FDA) received through the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) many reports of serious and fatal bleeding events associated with use of the drug

Intracranial and Gastrointestinal Bleeding Events in New Users of Dabigatran and Warfarin from the Mini-Sentinel Distributed Database, October 2010 through December 2011.*

Analysis	Dabigatran			Warfarin		
	No. of Patients	No. of Events	Incidence <i>no. of events/ 100,000 days at risk</i>	No. of Patients	No. of Events	Incidence <i>no. of events/ 100,000 days at risk</i>
Gastrointestinal hemorrhage						
Analysis with required diagnosis of atrial fibrillation	10,599	16	1.6	43,541	160	3.5
Sensitivity analysis without required diagnosis of atrial fibrillation	12,195	19	1.6	119,940	338	3.1
Intracranial hemorrhage						
Analysis with required diagnosis of atrial fibrillation	10,587	8	0.8	43,594	109	2.4
Sensitivity analysis without required diagnosis of atrial fibrillation	12,182	10	0.9	120,020	204	1.9

Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in 'real world' patients with atrial fibrillation: A prospective nationwide cohort study.

Torben Bjerregaard Larsen, MD, PhD^{1,2}
 Lars Hvilsted Rasmussen, MD, PhD²
 Flemming Skjøth, MSc, PhD¹
 Karen Margrete Due, MSc¹
 Torbjörn Callréus, MD, PhD³
 Mary Rosenzweig, MSc³
 Gregory Y.H. Lip, MD^{2,4}

JACC, available online 3 April 2013

Web-only Table 1 Baseline characteristics of propensity matched treatment and control

groups

	Warfarin matched to dabigatran 150mg (N=3996)	Dabigatran, 150mg (N=2239)	Standardized distance %	Warfarin matched to dabigatran 110mg (N=4940)	Dabigatran, 110mg (N=2739)
Age, yrs mean (SD)	66.3 (10.3)	67.4 (8.5)	11.7	72.4 (13.5)	74.7 (11.8)
Age ≥65, % (N)	62.9 (2512)	68.6 (1536)	12.0	75.5 (3730)	80.5 (2206)
Age ≥75, % (N)	18.8 (751)	18.3 (410)	-1.3	51.5 (2544)	52.8 (1445)
Age ≥80, % (N)	2.0 (78)	2.4 (54)	2.7	34.8 (1719)	40.9 (1121)
Age ≥85, % (N)	0.6 (22)	0.8 (19)	2.4	13.1 (648)	19.7 (540)
Female, % (N)	33.3 (1330)	38.5 (861)	10.9	45.9 (2265)	53.1 (1455)
CHADS ₂ , mean (SD)	1.04 (1.09)	0.96 (1.07)	-7.4	1.27 (1.23)	1.27 (1.27)

**Danish Registry
of Medicinal
Product Statistics
(n=13914)**

Dabi aout 2011-dec 2012

AVK 2009-2010

	Dabigatran 110 mg vs VKA adjusted	Dabigatran 150 mg vs VKA adjusted
Stroke	0,73 [0,53-1,00]	1,18 [0,85-1,64]
Systemic Embolism	0,60 [0,19-1,60]	1,00 [0,26-3,35]
Death	0,79 [0,65-0,95]	0,57 [0,40-0,80]
Myocardial Infarction	0,30 [0,18-0,49]	0,40 [0,21-0,70]
Pulmonary Embolism	0,33 [0,12-0,74]	0,24 [0,06-0,72]
Hospitalisation	0,53 [0,49-0,57]	0,86 [0,79-0,93]
Major Bleeding	0,82 [0,59-1,12]	0,77 [0,51-1,13]
Intracranial Bleeding	0,24 [0,08-0,56]	0,08 [0,01-0,40]
GI Bleeding	0,60 [0,37-0,93]	1,12 [0,67-1,83]

AOD : UNE NOUVELLE VOIE ECONOMIQUE

Stroke

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION



Cost-Effectiveness of Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban, and Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation

Amanda R. Harrington, Edward P. Armstrong, Paul E. Nolan, Jr and Daniel C. Malone

Stroke. 2013;44:1676-1681; originally published online April 2, 2013;

[Rognoni C](#), [Marchetti M](#), [Quaglini S](#), [Liberato NL](#). **Apixaban, dabigatran, and rivaroxaban versus warfarin for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: a cost-effectiveness analysis.**

[Clin Drug Investig](#). 2014 Jan;34(1):9-17.

[Lefebvre P](#), [Coleman CI](#), [Bookhart BK](#), [Wang ST](#), [Mody SH](#), [Tran KN](#), [Zhuo DY](#), [Huynh L](#), [Nutescu EA](#) **Cost-effectiveness of rivaroxaban compared with enoxaparin plus a vitamin K antagonist for the treatment of venous thromboembolism.**

[J Med Econ](#). 2014 Jan;17(1):52-64..

AOD : COMPLIANCE ET PERSISTANCE

Higher Persistence in Newly Diagnosed Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients Treated with Dabigatran versus Warfarin

Facteurs de non persistance

Age

CHAD2 <2

HEMORR2HAGES >3

Score Co-morbidités

Antécédent d'HIC

Dept Défense US : période Oct 2010-Juin 2012

Warfarine n=3370 vs Dabigatran n=1775

AOD : UNE OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE

**BENEFICE
CLINIQUE
NET**



AOD



**LARGE FENETRE
THERAPEUTIQUE**



**SIMPLICITE
ORALE**

**PREDICTIBLE
PAS DE MONITORING**

AOD : UNE OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE

**PAS DE
MESUSAGE**



AOD



MONITORABLE

NEUTRALISABLE



RECOMMANDABLE

AOD : POSOLOGIE CONTEXTUALISÉE SIMPLIFIÉE

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
	150 mg x 2	20 mg x 1	5 mg x 2
FA atteinte rénale Clcr 30-50 ml/min	110 mg x 2	15 mg x 1	2.5 mg x 2
	Âge ≥ 80 ans TT verapamil Cl 30-50 ml/min 75-80 ans Risque hémo Oesophagite, RGO	Cl 30-50 ml/min	âge ≥ 80 ans, poids ≤ 60 kg créat ≥ 1,5 mg/dl (133 µmoles/l)
TVP/EP: 3 sem		15 mg x 2 20 mg x 1	

AOD EN FA : ANTICOAGULANT OPTIMAL DISPONIBLE



- Oral, Spécifique et Rapide
- Simple à utiliser en monoquotidien
- A large fenêtre thérapeutique
- Sans monitoring
- Sans interférence alimentaire
- Avec bénéfice clinique net
- Efficience coût/bénéfice
- Avec... antidote