

Pierre SABOURET

ACTION-Group, Institut du Cœur Paris

Saturday 30th August | 15.30–17.00| ESC.

La fibrillation atriale non valvulaire (FANV) est devenue, notamment par le vieillissement de la population, un problème majeur de santé publique, dont la prévalence et l'incidence sont en constante augmentation. Ces dernières années ont vu l'émergence des anticoagulants oraux directs (AOD), qui ont démontré leur non-infériorité sur les événements ischémiques, avec une supériorité sur les événements hémorragiques, notamment sur les hémorragies intracrâniennes (HIC) (réduction du risque relatif de 52% dans la métaanalyse), partiellement contrebalancées par une augmentation du risque d'hémorragies digestives de 15% lors des métaanalyses récentes.

4 études randomisées ont été réalisées dans la versus la Warfarine, AVK de référence : RELY, ROCKET AF, ARISTOTLE, et ENGAGE-AF par ordre chronologique.

The pharmacology of edoxaban and the rationale for once-daily anticoagulation

Pr Kreutz, Allemagne

L'edoxaban appartient à la classe des inhibiteurs sélectifs du facteur Xa, inhibant une étape clé de la cascade de la coagulation pour prévenir la formation de thrombus. Le programme du développement clinique de l'edoxaban a été réalisé sur la monoprise, en raison des résultats d'une étude de phase II qui démontrait un faible taux d'hémorragies de la monoprise versus deux prises par jour, sans différence sur les événements ischémiques, en sachant que l'étude avait une puissance statistique « modérée ». L'edoxaban présente donc une simplicité d'utilisation via la monoprise, et identique pour toutes les indications autorisées, pouvant être pris pendant ou en dehors des repas et présente un risque limité d'interactions médicamenteuses^{5,8}. La dose recommandée d'edoxaban est de 60 mg en une seule prise par jour pour tous les patients, mais dans le cas des personnes présentant une altération de la fonction rénale, des personnes de petit poids ou des personnes prenant certains inhibiteurs puissants de la glycoprotéine P (ciclosporine, dronédarone, érythromycine ou kétoconazole), la possibilité de diminuer la dose à 30 mg par jour, comme pratiqué dans l'étude ENGAGE-AF-TIMI 48 ¹.

Stroke prévention in AF-Balancing benefits and bleeding risks with edoxaban in the ENGAGE-AF-TIMI 48 trial.

C. Ruff, TIMI-Group, Boston, USA.

C. Ruff a souligné que cette étude a permis de valider l'efficacité de l'edoxaban versus la warfarine, cette étude se distinguant notamment par le suivi le plus long réalisé (2,8 ans), chez plus de 21 000 patients, qui présentant la meilleure prise en charge des études sous Warfarine, puisque le TTR (Time To Range) de l'INR était de 69%, donc supérieur à ce qui a été observé dans les registres et les autres études évaluant les AOD.

L'efficacité sur les événements ischémiques a été comparable entre la Warfarine et la stratégie Edoxaban 60 mg (diminuée à 30 mg/jour chez les patients pré-définis à risque), avec une diminution des hémorragies majeures, notamment des HIC et des hémorragies majeures.

Les bénéfices de l'edoxaban ont été homogènes dans tous les sous-groupes de patients pré-définis, notamment ceux ayant un traitement associé par antiagrégants plaquettaires, chez les patients traités antérieurement par AVK, et chez les patients âgés. Comme les autres AOD, il n'y a pas besoin de monitorer l'activité anticoagulante, mais il demeure nécessaire de surveiller la fonction rénale sur la formule de Cockcroft et Gault.

Un registre ETNA-AF Europe a été initié récemment dans 12 pays européens, avec 1450 centres investigateurs, qui actualisera les données de vie réelle fournie par les registres existants, notamment le registre GARFIELD.

Which NOAC for which patient – treatment algorithms for anticoagulation in AF
Gregory Lipp, Birmingham, Royaume Uni

Un certain nombre de scores de risque et d'algorithmes décisionnels ont été développés cette dernière décennie pour optimiser la prise en charge des patients avec FANV, en évaluant la balance risques (événements hémorragiques)-bénéfices (réduction des AVC ischémiques emboliques).

Le score CHAD₂DS₂Vasc, mis au point par G.Lip, a été intégré dans les dernières recommandations de 2012 de l'ESC afin d'affiner la stratégie et de mieux définir les patients relevant d'un traitement ACO (anticoagulant oral).

Le score SAME-TT₂R₂, mis au point par le même Gregory Lipp pourrait constituer une aide décisionnelle pour opter entre un AVK, ou un AOD, mais est issu d'une seule étude observationnelle, et nécessiterait une validation sur plusieurs cohortes de patients, par d'autres équipes de recherche.

Le choix de la stratégie sera préférentiellement basé sur une décision collégiale, en tenant compte des antécédents du patient, des pathologies associées, des comorbidités, et de ses préférences, après une information claire sur les différentes options thérapeutiques^{15, 24}.

References

1. Daiichi Sankyo GmbH. Edoxaban. Summary of Product Characteristics. 2015.
2. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2013; 369(22): 2093-104.
3. Hannon N, Daly L, Murphy S, Smith S, Hayden D, Ni Chroinin D, et al. Acute hospital, community, and indirect costs of stroke associated with atrial fibrillation: population-based study. *Stroke*. 2014; 45(12): 3670-4.
4. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007; 146(12): 857-67.
5. Zahir H, Matsushima N, Halim AB, He L, Zhang G, Lee F, et al. Edoxaban administration following enoxaparin: a pharmacodynamic, pharmacokinetic, and tolerability assessment in human subjects. *Thromb Haemost*. 2012; 108(1): 166-75.
6. Weitz JI, Connolly SJ, Patel I, Salazar D, Rohatagi S, Mendell J, et al. Randomised, parallel-group, multicentre, multinational phase 2 study comparing edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2010; 104(3): 633-41.

7. Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M, Masumoto H, Oguma T, Kojima M, et al. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *J Clin* 2010; 50(7): 743-53.

Plitt A, Giugliano RP. Edoxaban: Review of pharmacology and key phase I to III clinical trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2014; 19(5): 409-16.

9. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, Crugnale SE, Bocanegra T, Mercuri M, et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: Design and rationale for the Effective aNticoagulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J*. 2010; 160(4): 635-41 e2.

10. Giugliano RP, Ruff CT, Wiviott SD, Murphy S, Kappelhof JAN, Shi M, et al. Reduction in bleeding with edoxaban vs warfarin linked to lower all-cause mortality in 21,105 patients randomized in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Eur Heart J*. 2014; 35 (Suppl 1): 1.

11. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Morrow DA, Murphy SA, Kuder JF, et al. Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet*. 2015.

12. Xu H, Ruff CT, Giugliano RP, Murphy SA, Patel I, Shi M, et al. Abstract 19119: Concomitant Use of Antiplatelet Therapy with Edoxaban or Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Circulation*. 2014; 130(Suppl 2): A19119.

13. O'Donoghue ML, Ruff CT, Giugliano RP, Murphy SA, Grip LT, Mercuri MF, et al. Edoxaban vs. warfarin in vitamin K antagonist experienced and naive patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2015; 36(23): 1470-7.

14. Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, Murphy SA, Nordio F, Kimura T, et al. Abstract 16612: Efficacy and Safety of Edoxaban for the Management of Elderly Patients With Atrial Fibrillation: Engage AF-TIMI 48. *Circulation*. 2014; 130(Suppl 2): A16612.

15. Shields AM, Lip GY. Choosing the right drug to fit the patient when selecting oral anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Intern Med*. 2015; 278(1): 1-18.

16. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*. 2011; 342: d124.

17. Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip GY. The value of the CHA₂DS₂-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS₂ score 0-1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2012; 107(6): 1172-9.

18. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010; 138(5): 1093-100.

19. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(2): 173-80.

20. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012; 33: 2719-47.

21. Lip GY, Lane DA. Modern management of atrial fibrillation requires initial identification of "low-risk" patients using the CHA₂DS₂-VASc score, and not focusing on "high-risk" prediction. *Circ J*. 2014; 78(8): 1843-5.

22. Griffiths HR, Lip GY. New biomarkers and risk stratification in atrial fibrillation: simplicity and practicality matter. *Circulation*. 2014; 130(21): 1837-9.

23. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GY. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT(2)R(2) score. *Chest*. 2013; 144(5): 1555-63.
24. Savelieva I, Camm AJ. Practical considerations for using novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2014; 37(1): 32-47.
25. Daiichi Sankyo press release – Daiichi Sankyo’s Once-Daily Edoxaban (edoxaban) Approved for the Prevention of Stroke and Systemic Embolism in Non-Valvular Atrial Fibrillation and for the Treatment and Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Switzerland. 15 April 2015. Available at: http://www.daiichisankyo.com/media_investors/media_relations/press_releases/detail/006269.html [Last accessed: June 2015].
26. Daiichi Sankyo press release – Daiichi Sankyo Receives Approval for Additional Indications of (edoxaban) in Japan. 26 September 2014. Available at: http://www.daiichisankyo.com/media_investors/media_relations/press_releases/detail/006189.html [Last accessed: June 2015].