

*Journée Scientifique de Broca - \*\*\* Pratiques en Gériatrie \*\*\* - 1ère Edition - PARIS - 01 oct 2014 - Tous droits réservés -*

# Les nouveaux anticoagulants chez le sujet âgé

Pr Olivier Hanon

Paris, France



## Expert consensus of the French Society of Geriatrics and Gerontology and the French Society of Cardiology on the management of atrial fibrillation in elderly people

Consensus d'experts de la Société française de gériatrie et gérontologie et de la société française de cardiologie, sur la prise en charge de la fibrillation atriale du sujet âgé

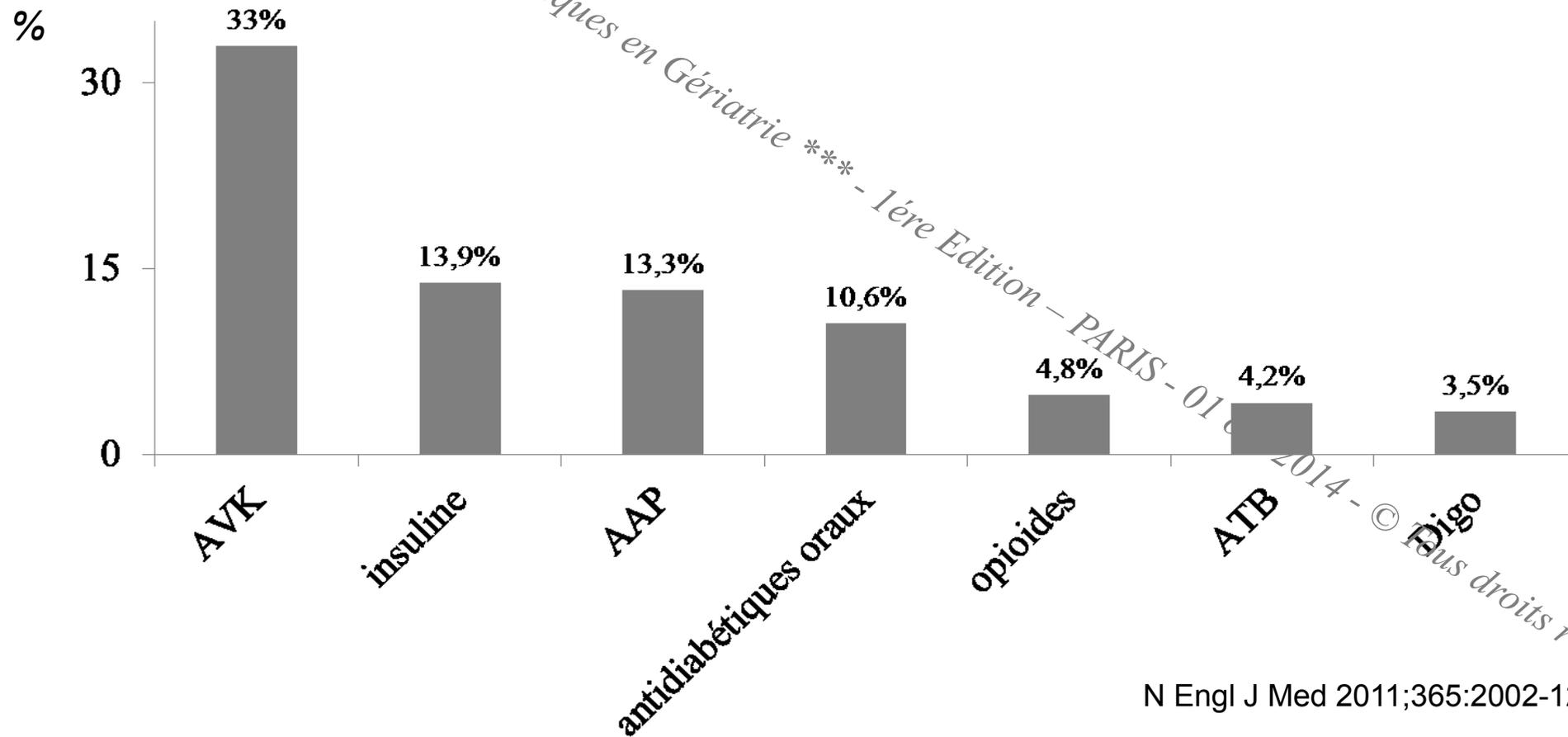
Olivier Hanon<sup>a,b,c,\*</sup>, Patrick Assayag<sup>d,e,f</sup>,  
Joel Belmin<sup>a,g,r</sup>, Jean Philippe Collet<sup>d,h,i</sup>,  
Jean Paul Emeriau<sup>a,j</sup>, Laurent Fauchier<sup>d,k,l</sup>,  
Françoise Forette<sup>a</sup>, Patrick Friocourt<sup>a,m</sup>,  
Armelle Gentric<sup>a,n,o</sup>, Christophe Leclercq<sup>d,p,q</sup>,  
Michel Komajda<sup>d,h,r</sup>, Jean Yves Le Heuzey<sup>d,s,t</sup>

il est recommandé **que tous les patients de 75 ans et plus ayant une FA reçoivent un traitement anticoagulant, en tenant compte du risque hémorragique**

# AVK : 1<sup>ère</sup> cause de iatrogénie chez le sujet âgé

## Emergency Hospitalizations for Adverse Drug Events in Older Americans

Annual National Estimate of Hospitalizations (N = 99,628) for Adverse Drug Events in Older U.S. Adults, 2007–2009



### 3.1.1. Antivitamines K\*\*\*

L'enquête ENEIS 1 et 2<sup>[4]</sup> 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<sup>[5]</sup> 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.

# Use of Vitamin K Antagonist Therapy in Geriatrics: A French National Survey from the French Society of Geriatrics and Gerontology (SFGG)

**N= 20,170 patients en EHPAD, N= 2 707 sous AVK**

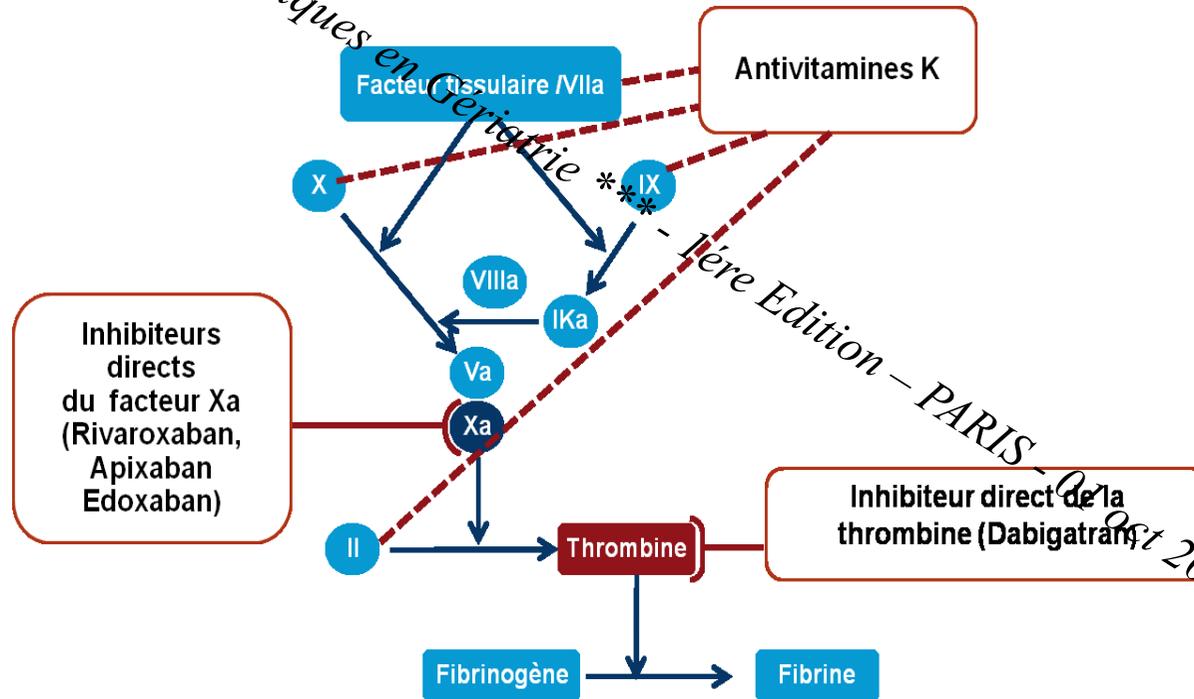
**87 ± 5 ans, femmes 71%, 9 médicaments / jour**

**50% des sujets avec un TTR < 60%**

% TTR [mean (SD)]	57.9 (40.4)
% of patients across TTR categories [% (no.)]	
0 % TTR	22.3 (588)
0–50 % TTR	17.7 (466)
50–100 % TTR	25.4 (660)
100 % TTR	34.9 (919)
History of INR >4.5 [% (no.)] <sup>a</sup>	25.4 (657)

# Anticoagulants Oraux Direct (AOD)

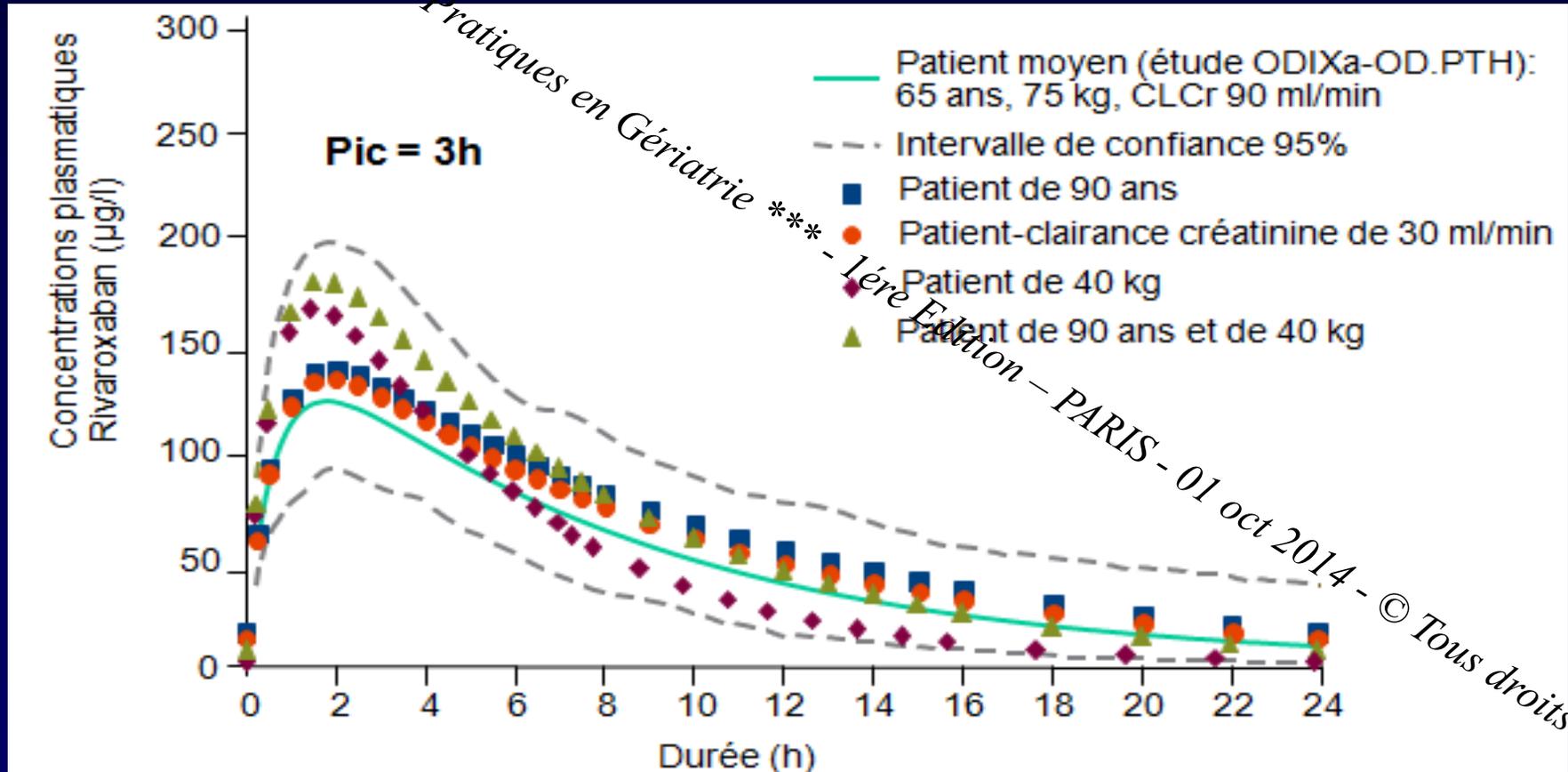
Pharmacocinétique prévisible, marge thérapeutique large, ne nécessite pas de surveillance



Elimination rénale : AOD contre indiqués si  $Cl < 30$  ml/min

# AOD

## une Pharmacocinétique prévisible



Journée Scientifique de Broca - \*\*\* Pratiques en Gériatrie \*\*\* - 1ère Edition - PARIS - 01 oct 2014 - © Tous droits réservés -

# CARACTÉRISTIQUES DES AOD

Journée Scientifique de Broca -

	Dabigatran <sup>1</sup>	Rivaroxaban <sup>2,3</sup>	Apixaban <sup>4</sup>	Edoxaban <sup>5-8</sup>
Target	<b>IIa</b>	<b>Xa</b>	<b>Xa</b>	<b>Xa</b>
Bioavailability, %	<b>397</b>	<b>80</b>	<b>50</b>	<b>62</b>
PM Da	<b>628/472</b>	<b>436</b>	<b>460</b>	<b>548</b>
Half-life, h	<b>12-17</b>	<b>5-13</b>	<b>8-15</b>	<b>8-10</b>
Renal clearance, %	<b>80</b>	<b>33</b>	<b>27</b>	<b>50*</b>
Transporters	<b>P-gp</b>	<b>P-gp</b>	<b>P-gp</b>	<b>P-gp</b>
CYP-metabolism, %	<b>None</b>	<b>60% (3A4-2J2)</b>	<b>&lt;35% (3A4)</b>	<b>&lt;4%</b>
Protein binding, %	<b>35</b>	<b>92-95</b>	<b>87</b>	<b>40-59</b>
Dosing regimen	<b>BID</b>	<b>OD</b>	<b>BID</b>	<b>OD</b>

\*\*\* Pratiques en Gériatrie \*\*\*

1ère Edition - PARIS - 01 oct 2014 - © Tous droits réservés -

	<b>RELY (dabigatran)</b>	<b>ROCKET (rivaroxaban)</b>	<b>ARISTOTLE (apixaban)</b>	<b>ENGAGE (edoxaban)</b>
<b>N=65 500</b>	<b>n=18 113</b>	<b>n=14 264</b>	<b>n=18 201</b>	<b>n= 21 105</b>
<b>Age</b>	<b>71.5</b>	<b>73.1</b>	<b>70</b>	<b>72</b>
<b>&gt; 75 ans (n=29 051)</b>	<b>40% (n=7 245)</b>	<b>43% (n=6 164)</b>	<b>31% (n=5 678)</b>	<b>39%</b>
<b>&gt; 80 ans (n=8000)</b>	<b>3 016</b>	<b>2600</b>	<b>2370</b>	<b>?</b>
<b>Posologies initiales</b>	<b>110mg x 2/j 150mg x 2/j</b>	<b>20 mg/j 15mg/j</b>	<b>5mg x 2/j 2,5 mg x 2/j</b>	<b>60 mg/j 30 mg/j</b>

# AOD après 75 ans

meta-analyse 71 683 participants, dont **29 099 ≥ 75 ans**

Figure 1: Stroke or systemic embolic events

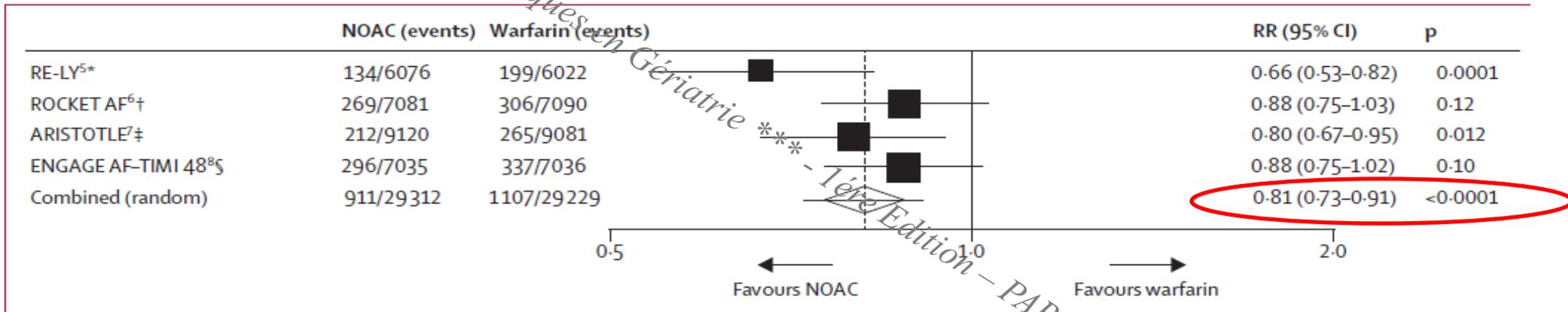
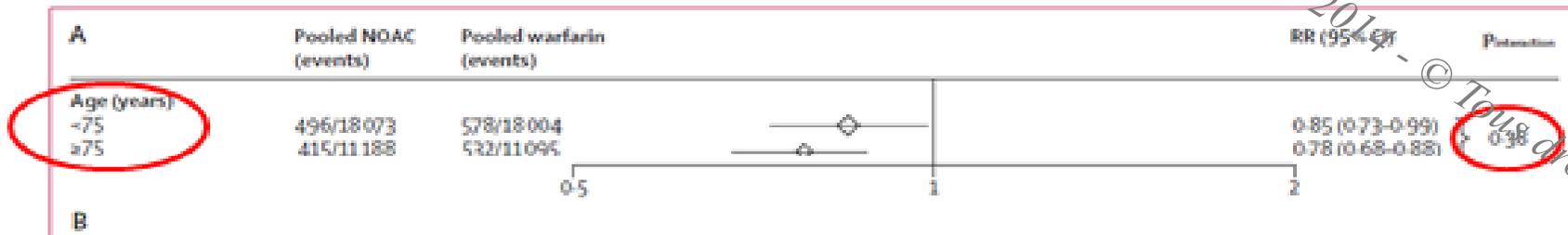
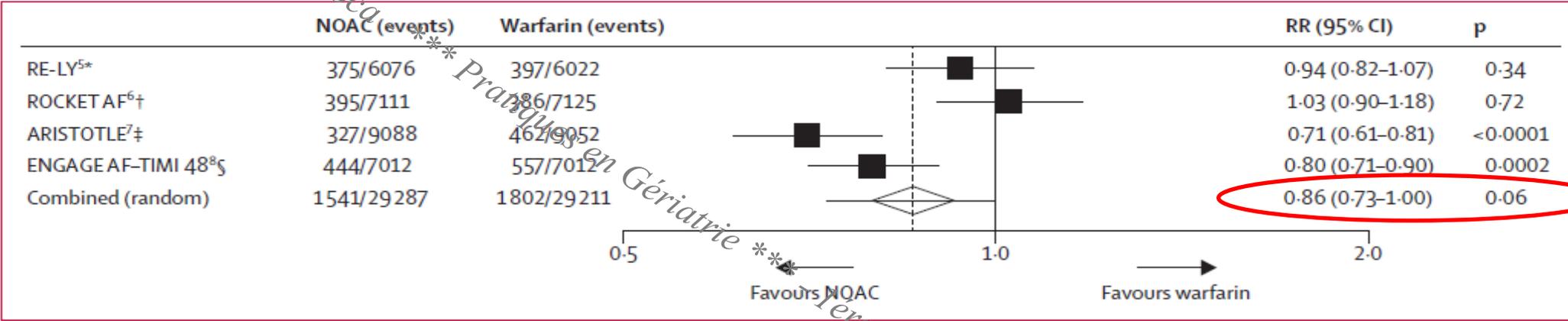


Figure 4: Stroke or systemic embolic events subgroups

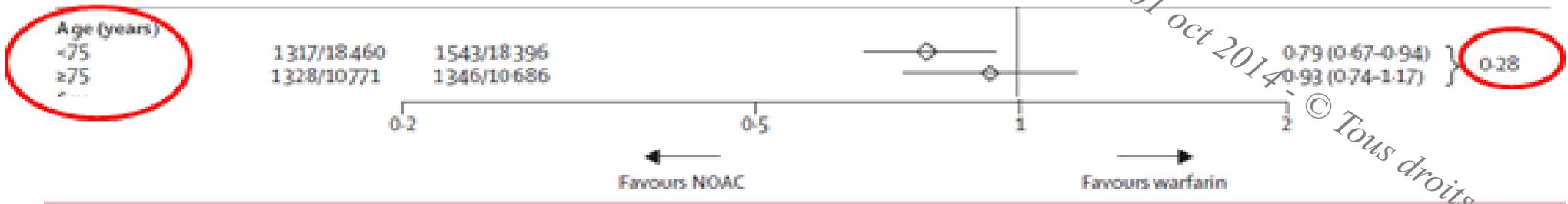


# AOD après 75 ans

Figure 3: Major bleeding



## major bleeding subgroups



Journée Scientifique de Broca

Pratiques en Gériatrie

1ère Edition - PARIS - 01 oct 2014 - © Tous droits réservés -

# Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials

Christian T Ruff, Robert P Giugliano, Eugene Braunwald, Elaine B Hoffman, Naveen Deenadayalu, Michael D Ezekowitz, A John Camm, Jeffrey I Weitz, Basil S Lewis, Alexander Pakhomenko, Takeshi Yamashita, Elliott M Antman

meta-analyse 71 683 participants, dont **29 099 ≥ 75 ans**

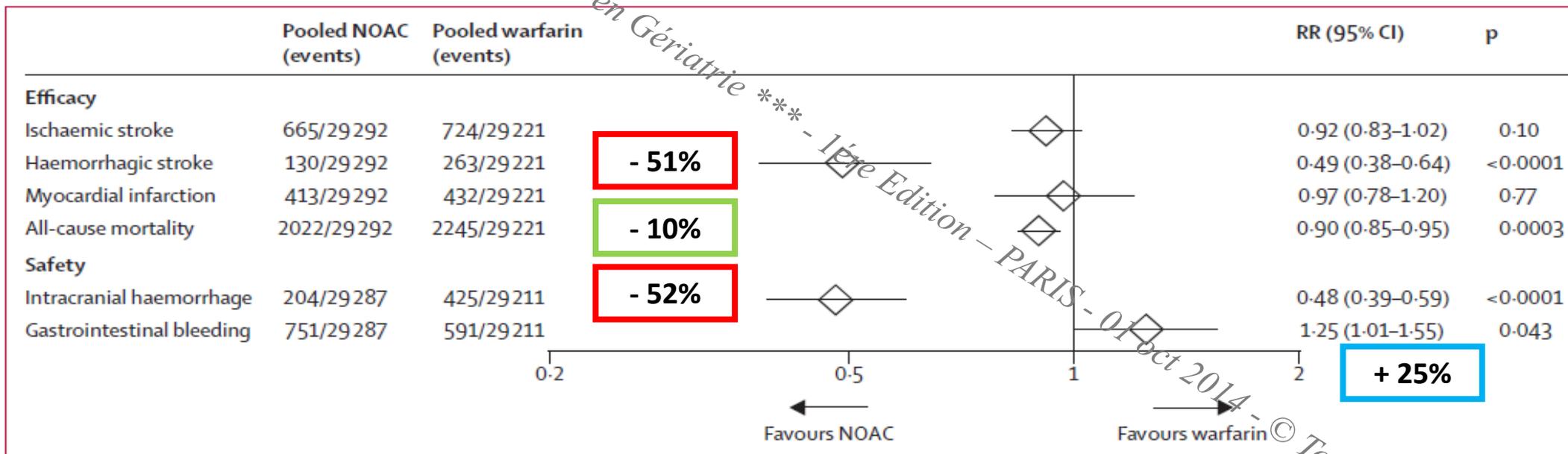


Figure 2: Secondary efficacy and safety outcomes

# AOD chez le sujet âgé > 75 ans

## Vs AVK

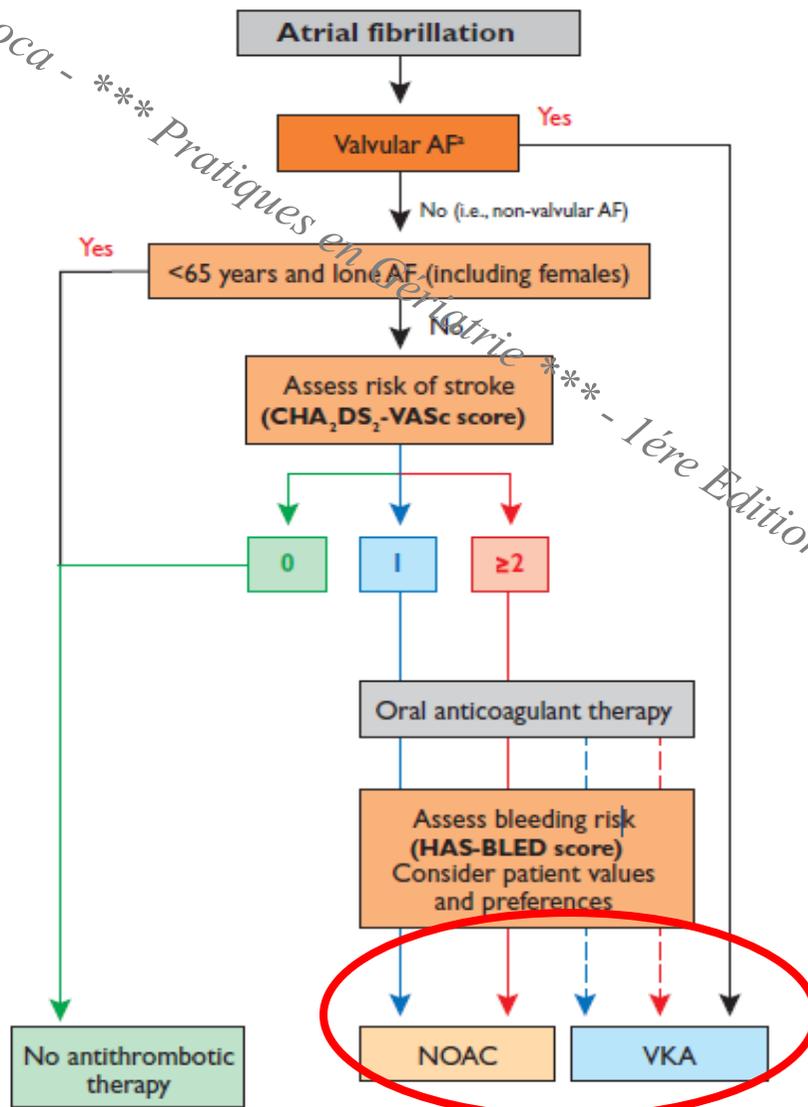
	Dabigatran 150	Dabigatran 110	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban 30	Edoxaban 60
Stroke	↓	=	=	↓	=	=
Cerebral bleeding	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Major bleeding	↑	=	=	↓	↓	↓

# 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



European Heart Journal  
doi:10.1093/eurheartj/ehs253



Line: solid = best option; dashed = alternative option.

*Journées Scientifiques de Broca - \*\*\* Pratiques en Geriatrie \*\*\* - 1ère Edition - PARIS - 01 oct 2014 - © Tous droits réservés*

## 1.1.2. Anticoagulants oraux directs (AOD) ou nouveaux anticoagulants oraux (NACO)

Les anticoagulants oraux directs (AOD), principalement utilisés en alternative des AVK, sont des médicaments destinés à une large population, souvent fragile, et pour de longues durées de traitement.

- ◆ comme tout anticoagulant, leur utilisation est associée à un risque hémorragique ;
- ◆ il existe un risque potentiel d'utilisation inappropriée de ces médicaments en raison :
  - de la nouveauté de la pratique,
  - des recommandations posologiques différentes en fonction des indications et des facteurs de risque hémorragique à prendre en compte (âge, fonction rénale qui doit être systématiquement évaluée avant la mise en route du traitement et pendant son suivi, poids, co-médications, etc.),

# Adapter les posologies au Rein, Age, Poids

Heidbuchel Europace 2013

**Table 1** New anticoagulant drugs\* approved or under evaluation for prevention of systemic embolism or stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban <sup>a</sup>	Rivaroxaban
Action	Direct thrombin inhibitor	Activated factor Xa inhibitor	Activated factor Xa inhibitor	Activated factor Xa inhibitor
Dose	150 mg bid 110 mg bid	5 mg bid 2.5 mg bid	60 mg qd 30 mg qd 15 mg qd	20 mg qd 15 mg qd

## Adapter les posologies à l'indication: FA / MTEV



<u>Dabigatran</u>	Hep. ou fonda ≥ 5 j	150 mg x 2 / j (110 mg x 2 / j)
<u>Edoxaban</u>	Hep. ou fonda ≥ 5 j	60 mg / j (30 mg / j)
<u>Rivaroxaban</u>	15 mg x 2 / j - 21 j	20 mg od (15 mg / j)
<u>Apixaban</u>	10 mg x 2 / j - 7 j	5 mg x 2 / j

# Bon usage des AOD (anticoagulants oraux directs)

## ■ Anomalie de la fonction rénale

- contre indication si  $cl < 30$  ml/min (Cockcroft)

## ■ Observance

- Cognition

## ■ Drogues

- Antifongiques Imidazolés, vérapamil

#### 4.2.2.2. Evaluation de la fonction rénale

La fonction rénale doit être systématiquement évaluée, par le calcul de la clairance de la créatinine (ClCr) selon la méthode de Cockcroft-Gault, avant la mise en route du traitement afin :

À noter que la méthode d'évaluation de la fonction rénale (ClCr en mL/min) qui a été utilisée lors du développement clinique des AOD est celle de Cockcroft-Gault, d'où la recommandation de se baser sur cette méthode.

Elle doit être réévaluée en fonction du statut rénal du patient, en cas de détérioration avérée ou suspectée (par exemple en cas d'hypovolémie, de déshydratation ou d'association avec certains médicaments), et d'une manière générale tous les 3 ou 4 mois après la mise en place du traitement chez les plus de 75 ans, afin d'adapter si nécessaire la posologie de l'AOD.

**Femme 83 ans, poids = 55 kg,  
créatinine = 125  $\mu\text{mol/l}$**

**CI Cockcroft = 26 ml/min**

**DFG MDRD = 38 ml/min**

*Journée Scientifique de Broca - \*\*\* Pratiques en Géométrie \*\*\* - 1ère Edition - PARIS - 01 oct 2014 - © Tous droits réservés -*

# **Et dans la vraie vie ?**



U.S. Food and Drug Administration  
Protecting and Promoting Your Health

# Drug Safety Communications

**FDA Drug Safety Communication: FDA study of Medicare patients finds risks lower for stroke and death but higher for gastrointestinal bleeding with Pradaxa (dabigatran) compared to warfarin**

**134 000 pts**  
**≥ 65 ans**  
6 mois de suivi

	Incidence Rate per 1000 person-years		Adjusted HR (95% CI)	
	Dabigatran	Warfarin		
Ischemic Stroke	11.3	13.9	0.80 (0.67-0.96)	- 20%
Intracranial Hemorrhage	3.3	9.6	0.34 (0.26-0.46)	- 66%
Major GI Bleeding	34.2	26.5	1.28 (1.14-1.44)	+ 28%
Acute MI	15.7	16.9	0.92 (0.78-1.08)	
Mortality	32.6	37.8	0.86 (0.77-0.96)	- 14%

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm396470.htm>

Journée Scientifique de Broca - \*\*\*

Pratiques en Gériatrie \*\*\*

1ère Edition - PARIS - 01 oct 2014

© Tous droits réservés -

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

Danish Registry of Medicinal Product Statistics (n=13914)

Dabi 2011- 2012

AVK 2009-2010

>80 yo = 4028 pts

> 85 ys = 1188 pts

N = 13914 pts >80 yo = 4028 pts	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]

Bases médico-administratives françaises (**SNIRAM**, régime général / **PMSI** (MCO))  
 Nouveaux utilisateurs AOD\* (2e semestre 2012), nouveaux utilisateurs AVK (2e semestre 2011)

### Hémorragies Majeures

	Nombre de patients	Nombre de cas	HR ajusté <sup>d</sup> [IC à 95%]
<b>1. Analyse principale<sup>e</sup></b>			
DABIGATRAN	12 403	68	<b>0,68 [0,52 - 0,89]</b>
RIVAROXABAN	10 436	66	<b>0,95 [0,73 - 1,24]</b>
AVK	48 750	391	1

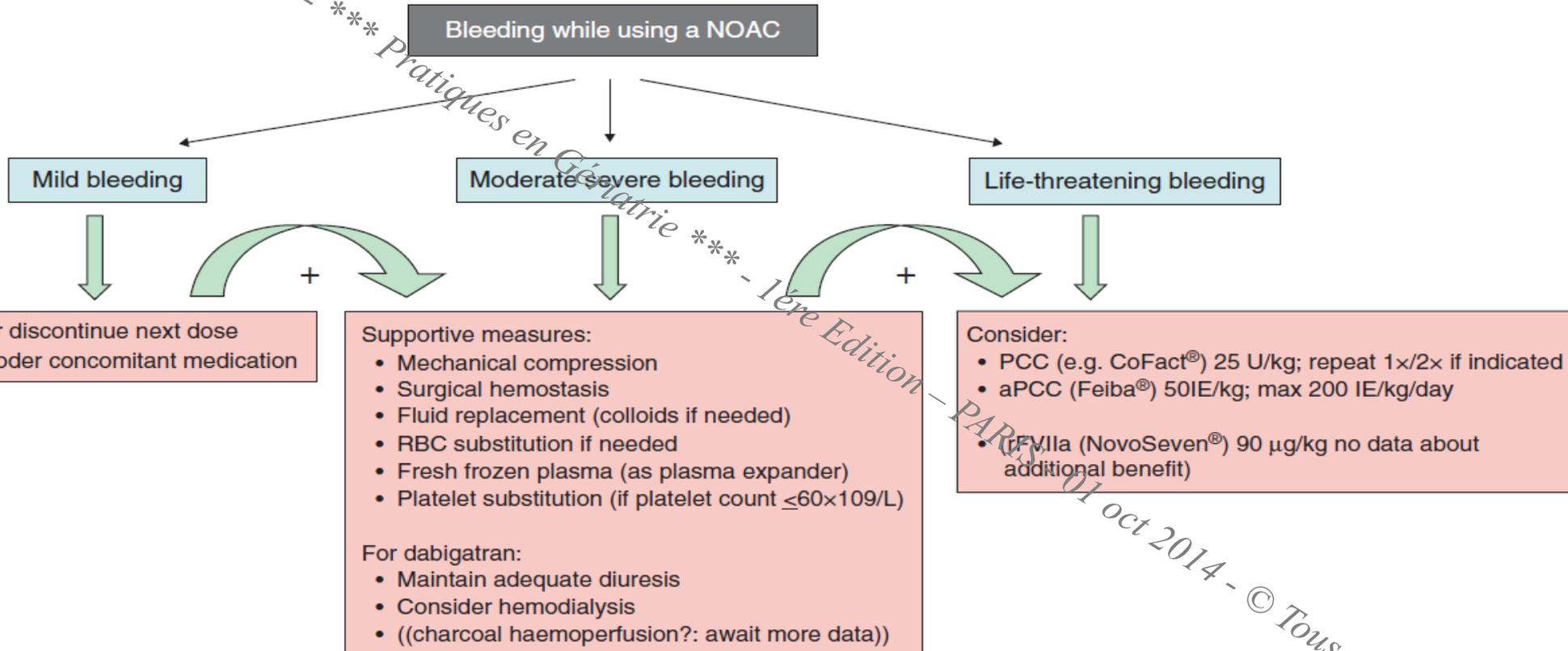
### Hémorragies majeures ou décès

	Nombre de patients	Nombre de cas	Durée du suivi <sup>a</sup>	Taux d'incidence <sup>b</sup>	IRR <sup>c</sup> [IC à 95%]	HR ajusté <sup>d</sup> [IC à 95%]
DABIGATRAN <sup>e</sup>	12 403	209	2 475	84,4	0,83 [0,71 - 0,96]	<b>0,82 [0,70 - 0,95]</b>
RIVAROXABAN <sup>e</sup>	10 436	140	1 917	73,0	0,72 [0,60 - 0,85]	<b>0,87 [0,73 - 1,04]</b>
AVK	48 750	1 026	10 047	102,1	1	1

*Journée Scientifique de Broca - \*\*\* Pratiques en Générrie \*\*\* - 1ère Edition - PARIS - 01 oct 2014 - © Tous droits réservés -*

# Hémorragies?

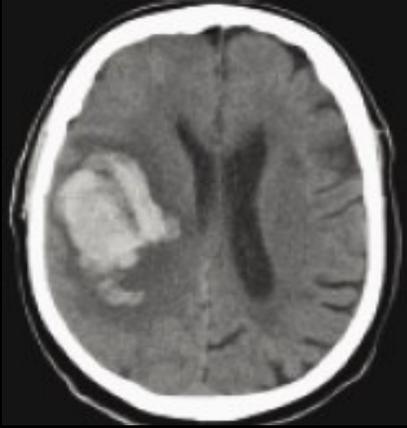
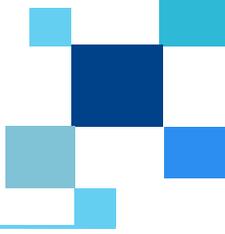
# European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation



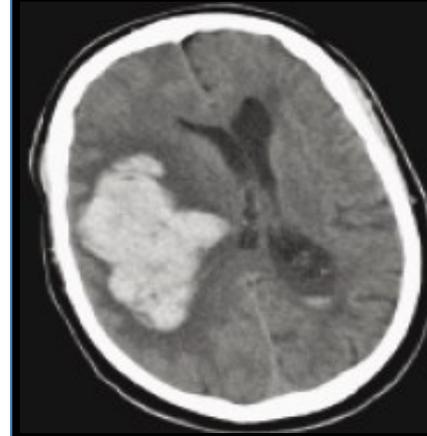
*Journée Scientifique de Broca - \*\*\* Pratiques en Gériatrie \*\*\* - 1ère Edition - PARIS - 01 oct 2014 - © Tous droits réservés -*

# **Pas d'antidote ?**

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



INR 3 ,7

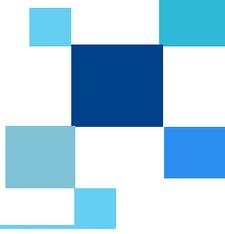


INR 1 ,2

- La correction de l'INR n'est pas l'arrêt du saignement
- **Malgré « l'antidote » : >75% de handicaps ou de décès à 3 mois**



# AOD et si ça saigne...



**Pas d'antidote ...**

**les HBPM et les antiplaquettaires non plus !**

**Le meilleur antidote = une demi-vie courte !**

Demi-vie AOD : de 5 à 18 h\*

\*En fonction ClCr pour le dabigatran



*Journée Scientifique de Broca - \*\*\* Pratiques en Geriatrie \*\*\* - 1ère Edition - PARIS - 01 oct 2014 - © Tous droits réservés -*

# Chirurgie ?

# Chirurgie programmée

*Journée Scientifique de Broca -*

**Risque hémorragique faible**

- Dentaire
- Ophtalmo (cataracte, glaucome)
- Endoscopie
- Chirurgie superficielle (abcès, dermato)
- Biopsie de prostate
- Angiographie
- Pace maker

J 5

J 4

J 3

J 2

J 1

J 0

J +1

J +2

**Pas d'AOD la veille au soir**

**Pas d'AOD le jour de l'ITV**

**Reprise AOD J+1 (matin ou soir)**

*Pratiques en Gériatrie \*\*\* - Père Edition - PARIS 07 09 2014 -*



Risque hémorragique important

- Chirurgie thoracique, abdominale
- Chirurgie orthopédique
- Chirurgie de prostate
- Ponction lombaire
- Biopsie hépatique, rénale

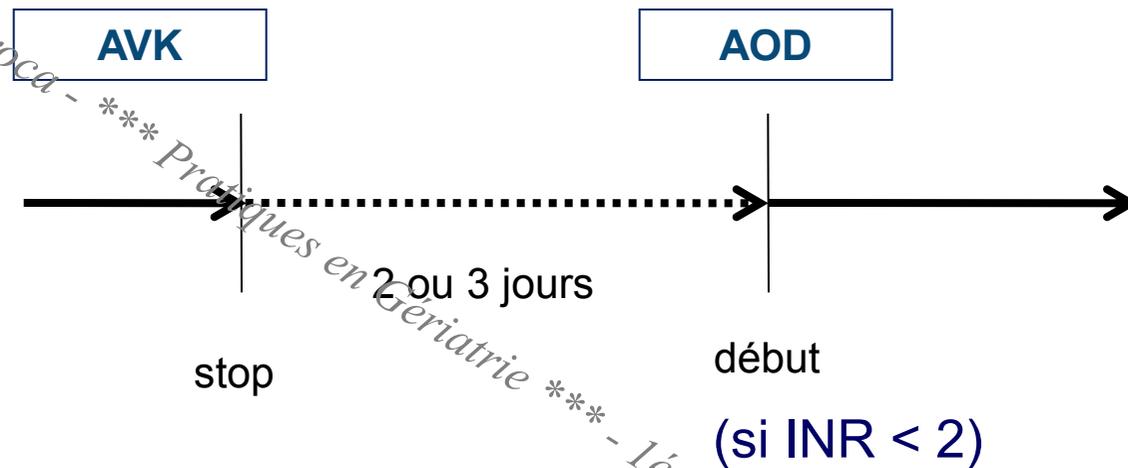
\* l'aspirine ne modifie pas le schéma

Tableau I6 : mesures en cas de chirurgie et actes invasifs avec les AOD

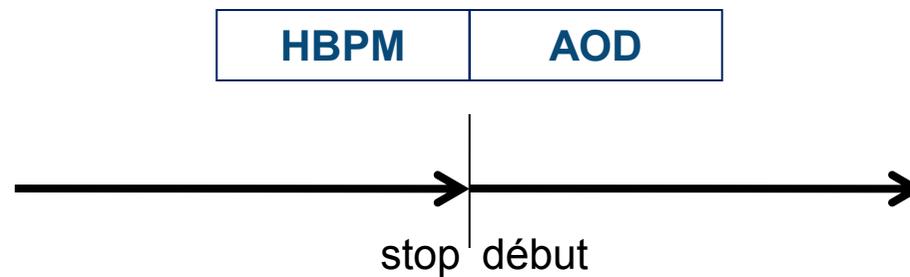
Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
<b>Arrêt provisoire du traitement</b>		
> 12h avant si possible en cas d'urgence	En cas d'urgence, tenir compte du risque hémorragique majoré	
> 24h avant si risque hémorragique standard > 48h avant si risque hémorragique élevé ou chirurgie majeure	> 24h avant si possible, selon le risque hémorragique	> 24h avant si risque hémorragique faible > 48h avant si risque hémorragique modéré/élevé
<b>Test biologique</b> selon l'AOD (voir Tableau II)	Opérer si : [dabi], [rivarox] < 30 ng/ml, ou TP > 80% et TCA ≤ 1.2	
<b>Reprise du traitement dès que possible</b> si la situation clinique et biologique le permet		
Pendant la fenêtre thérapeutique, <b>relais par traitement héparinique</b> en fonction du risque thrombotique individuel		

Si urgence opérer et antagoniser si besoin :  
**PPSB 25-50 U/kg ou FEIBA 30-50 U/kg**

# Switch AVK - AOD



# Switch Héparine - AOD





# Conclusions

- **Les nouveaux anticoagulants chez le sujet âgé**
  - Plus efficaces (ou aussi efficaces) que les AVK
  - Moins d'hémorragie cérébrales
  - Moins d'hémorragies fatales
  - Moins de décès
  - Pas de surveillance INR
  - Mais ....
    - Elimination rénale
    - Observance doit être bonne
    - Pas d'étude chez le patient âgé « fragile » > 80 ans

**SAFiR**



**safir@cemka.fr**