

Anticoagulants oraux directs et patients âgés



Eric PAUTAS

Hôpital Charles Foix

G.H. Pitié-Salpêtrière-Ch.Foix

(APHP)

Inserm URM-S1140

UFR Médecine

P. et M. Curie

Université Paris 6



Liens d'intérêt

Laboratoires Bayer, Boehringer, Daïchi, GSK, Léo, Sanofi, BMS, Merck :

- * symposiums sur pathologies thrombo-emboliques et anticoagulants
- * actions de formations internes
- * boards de diffusion d'informations

Objectifs pédagogiques

- **De quels patients parle-t-on ?**
- **Données des essais FA / MTEV**
- **Données des registres FA / METV**
- **Problématique rein / sujet âgé**
- **Optimiser la prescription**

Définition du « vieux » ?

- OMS : à partir de 65 ans
- Littérature « pubmed » : > 65 ou > 70 ans
- « Toujours au moins 10 ans de plus que le patron »

JP Bouchon

-



Définition du « vieux » ?

- 75 ans ou > 65 ans polypathologiques

ANSM 2005

- « sujet fragile de plus de 75-80 ans » - « frail elderly »

=> polypathologie et donc polymédication

=> dépendance

*Plan solidarité grand âge 2007-2012
CNEG 2015*

Vieux et médicament ?

DRESS 2003

Taux de consommateurs de médicaments (%)

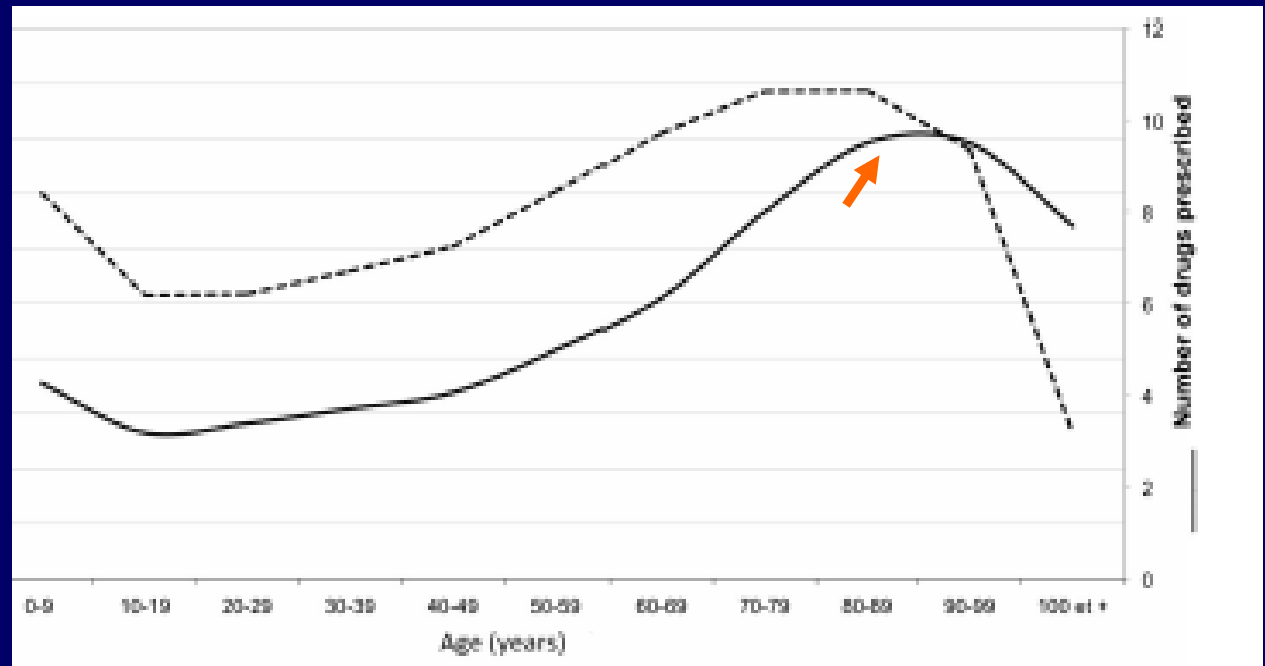
Age	
Moins de 16 ans	20,8
16 - 39 ans	37,5
40 - 64 ans	56,8
65 ans et plus	85,6
80 ans et plus	89,4



Huon, Drugs Real World Outcomes 2015

Nbre moyen de médicaments consommés par jour et par personne en France (cohorte CPAM – 32134 > 80 ans)

~ 9 chez les 80 ans et plus



Vieux : « cible » des anticoagulants

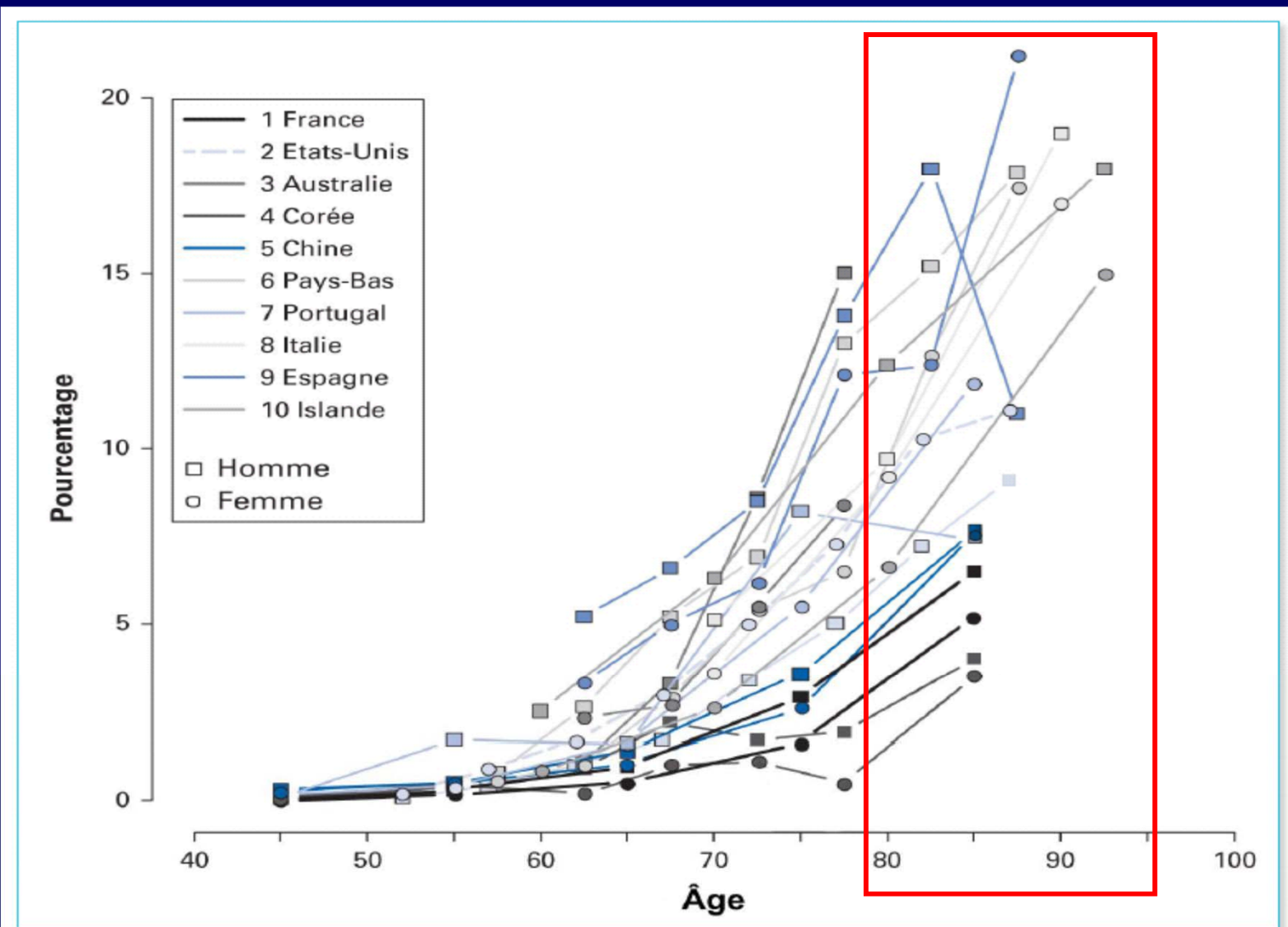
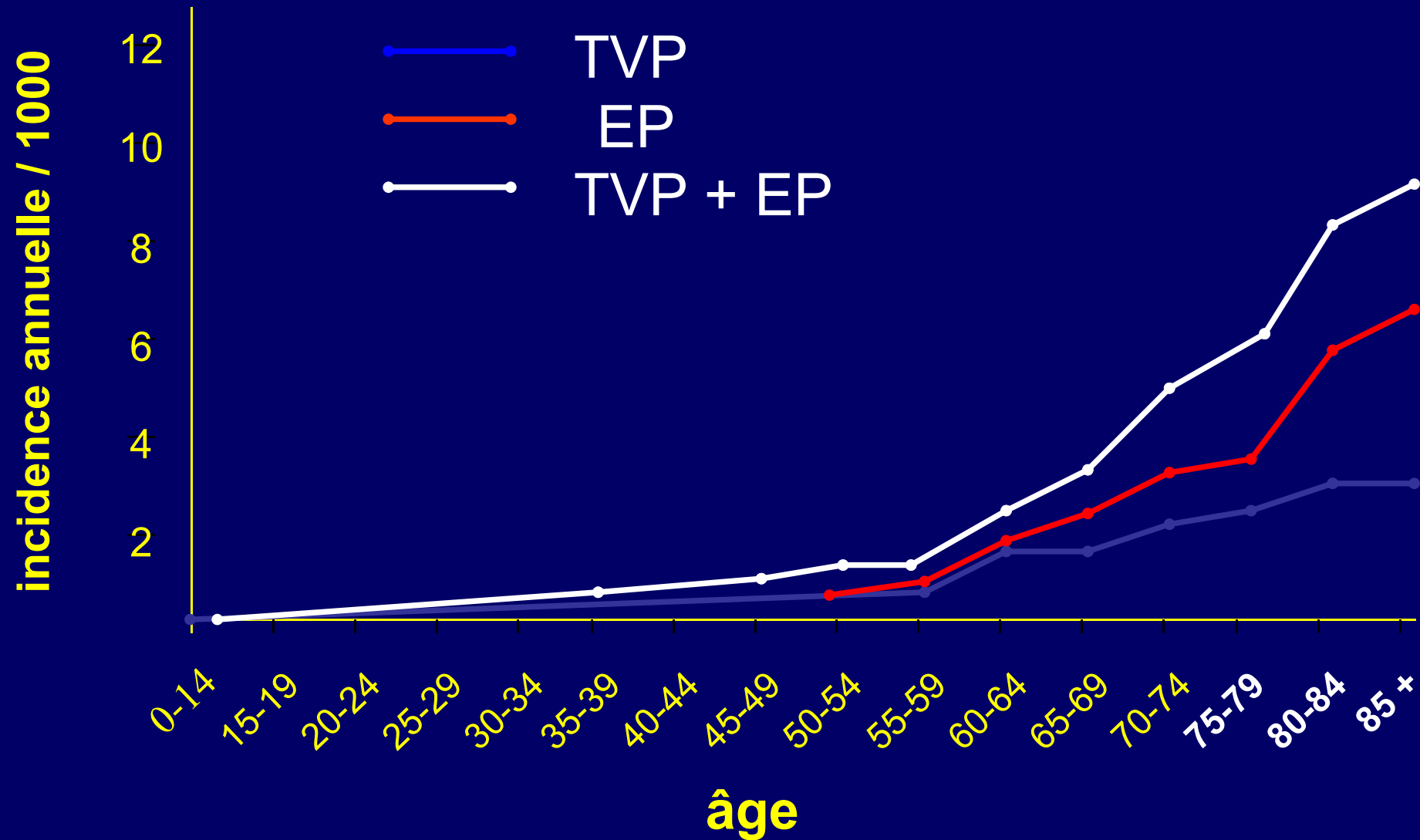


Figure 2. Prévalence de la fibrillation auriculaire par âge et par sexe dans différentes études publiées depuis 1991.

Vieux : « cible » des anticoagulants



Que disent les essais dans FA ?

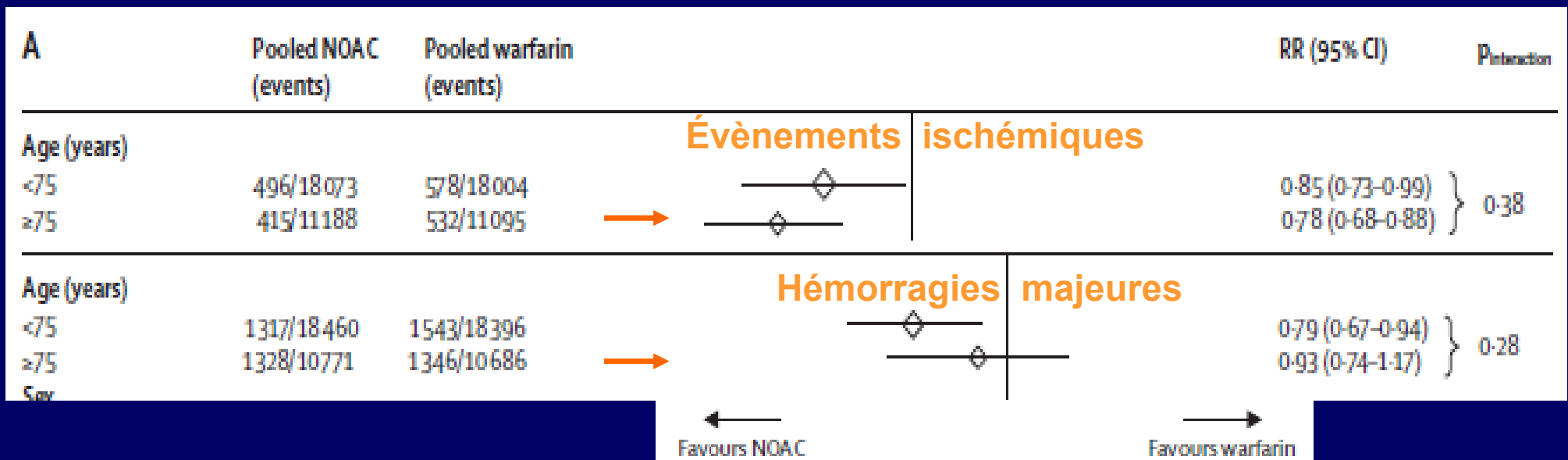
	RE-LY dabigatran	ROCKET AF rivaroxaban	ARISTOTLE apixaban	ENGAGE-AF édoxaban
Doses	150 mg x 2 ou 110 mg x 2	20 mg ou 15 mg (Cockroft 30-50)	5 mg x 2 ou 2,5 mg x 2 (> 80 ans poids < 60 kg IR creat < 133 µM)	60 mg ou 30 mg (poids < 60 kg Cockcroft 30-50)
comparateur	vs warfarine	vs warfarine	vs warfarine	vs warfarine
Nb patients	18 113	14 269	18 205	21 105
Age médian	72 ans 40% ≥ 75 ans 22% ≥ 80 ans	73 ans 43% ≥ 75 ans 18% ≥ 80 ans	70 ans 31% ≥ 75 ans	72 ans 40% ≥ 75 ans
CHADS₂ moy	2,2	3,5 (3,7 ≥ 75 ans)	2,1	2,8
≥3	33%	87%	30%	54%
Atcd AVC/AIT	20%	55%	19%	28%

Que disent les essais dans FA ?

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 Parkhomenko, Takeshi Yamashita, Elliott M Antman

Lancet 2014



Pas d'interaction avec l'âge

en termes d'évènements thrombotiques ou hémorragiques

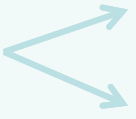
Que disent les essais dans FA ?

	RE-LY Dabigatran (n=7258)		ROCKET Rivaroxaban (n=6164)	ARISTOTLE Apixaban (n=5678)
> 75 ans	150 mg	110 mg		
AVC isch	↘	=	= / ↘	↘
Hémorr. Maj.	↗	=	=	↘
Hémorr. IC	↘	↘	=	↘

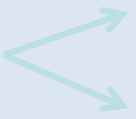
Barco, Best Pract Res Clin Haematol 2013
 Bernacki, Thromb Thrombolysis 2013
 Ruff, Lancet 2014

Que disent les essais dans MTEV ?


EINSTEIN PE: n = 4 833 *N Engl J Med 2012* EINSTEIN DVT: n = 3 449 *N Engl J Med 2011*

(LMWH) ®  Rivaroxaban 15 mg bid for 21 days → 20 mg od
LMWH ≥ 5 days → VKA INR 2 to 3


AMPLIFY: DVT and/or PE: n = 5 395 *N Engl J Med 2013*

(LMWH) ®  Apixaban 10 mg bid for 7 days → 5 mg bid
LMWH ≥ 5 days → VKA INR 2 to 3

RECOVER 1: DVT and/or PE n = 2 539 *N Engl J Med 2009* RECOVER 2: n = 2 589

(LMWH) ®  LMWH ≥ 5 days then Dabigatran 150 mg bid *Circulation 2014*
LMWH ≥ 5 days → VKA INR 2 to 3

HOKUSAI (DVT and/or PE): n = 8 240 *N Engl J Med 2013*

(LMWH) ®  LMWH ≥ 5 days then Edoxaban 60 mg od /30 mg od
LMWH ≥ 5 days → VKA INR 2 to 3

Que disent les essais dans MTEV ?

Study	No. in sample	PE at baseline (%)	Mean age (years)	Age ≥ 75 yrs (%)	Male gender (%)	Mean weight (kg)	CrCl < 50 ml/min (%)
Dabigatran (n = 2)							
RE-COVER	2564	31	55	11 (282)	58	83	5 (128)
RE-COVER-II	2589	32	55	9 (233)	61	NA	5 (129)
Rivaroxaban (n = 4)							
EINSTEIN-DVT	3449	1	56	13 (440)	57	82	7 (241)
EINSTEIN-PE	4833	100	58	17 (842)	53	83	8 (386)
Apixaban (n = 2)							
AMPLIFY	5400	33	57	14 (768)	59	85	6 (324)
Edoxaban (n = 1)							
Hokusai-VTE	8292	40	56	13 (1104)	57	NA	7 (580)

Que disent les essais dans MTEV ?

> 75 ans	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Récidive thrombose	=	=	=	↘
Hémorr. Maj.	=	=	↘	↘
Hémorr. IC	↘	↘ NS	↘	ND
Hémorr. dig	↗	ND	ND	ND
Hémorr. clin. pertinente	=	=	↘	=

Que disent les essais dans MTEV ?

Limites des études de sous-groupes ≥ 75 ans

- Faibles taux d'évènements
- Randomisation non stratifiée sur âge
- Equilibre incertain entre les groupes (IR, traitements associés...)
- Définitions hémorragies non superposables
- Pas de comparaison possible entre AOD

Registres FA - dabigatran

	FDA 2012	Danemark 2011-2012	Medicare 2010-2012	Dresde 2011-2013	RELY
	Registre rétrospectif	Registre prospectif	Registre rétrospectif	Registre prospectif	Essai
	<i>FDA</i> <i>2012</i>	<i>Larsen</i> <i>2013</i>	<i>Graham</i> <i>2015</i>	<i>Beyer-Westendorf</i> <i>2015</i>	
Suivi moyen	6 mois	10,5 mois		22 mois	
Dose	75 - 150 mg x 2	110 mg x 2	75 - 150 mg x 2	110 mg x 2	110 mg x 2
Nbe patients		4978	67207	183	6015
Age	21308 ≥ 85 ans	540 ≥ 85 ans	10654 ≥ 85 ans	78	72
Atcd AVC-AIT	19,5 %	17,5 %	3 %	17,5 %	20 %
Hémorragies pour 100 pts-an					
Majeures		2,8		2,9	2,7
Intra-crâne	0,96	0,3	≥ 85 ans : 0,5		0,23 ≥ 80 ans : 0,32
Gastro-intest.	2,6	1,2	≥ 85 ans : 6,5		1,12

Registres FA - rivaroxaban

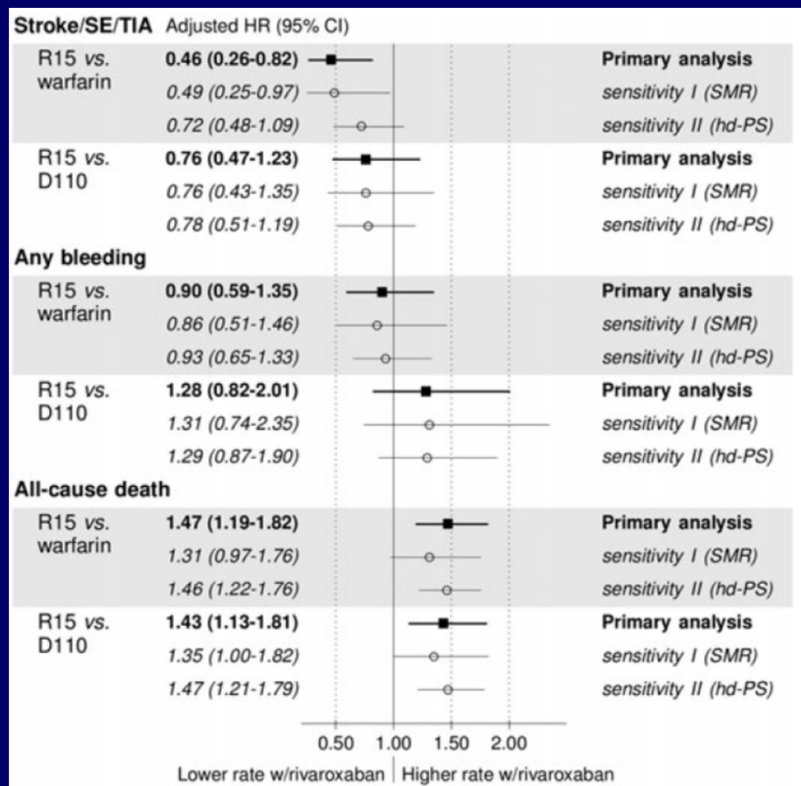
	Medicare 2011-2012	Dresde 2011-2013	US Depart ^t Def. 2013-2014	Xantus	Rocket
	Registre rétrospectif	Registre prospectif	Registre rétrospectif	Registre prospectif	Essai
	<i>Laliberté 2014</i>	<i>Beyer-Westendorf 2015</i>	<i>Tamayo 2015</i>	<i>Camm 2015</i>	
Suivi moyen		11 mois		11 mois	
Nbe patients	3654	1200	27467	6784	7111
Age moyen	73,5 1983 ≥ 75 ans	74 ans		71,5 2524 ≥ 75 ans	73
CHADS moyen	2			2	3,5
Hémorragies pour 100 pts-an					
Majeures	3,3	3,1	2,86 ≥ 85 ans : 3,5	2,1 ≥ 75 ans : 3,2	3,6 ≥ 75 ans : 5,2
Intracrâne	1,8			0,4	0,5
Gastro-intest.	9,5			0,9	3,2
Cliniq ^t Signif.		20,7			11,8
Fatales			0,08	0,2	0,2

Registre FA - rivaroxaban/dabigatran

Registre danois - utilisateurs anticoagulant < 2 ans

Suivi moyen 1,08 ans

Dabigatran 110	âge moyen 80,8	2921 pts ≥ 75 ans
Rivaroxaban 15	âge moyen 82,8	641 pts ≥ 75 ans
Warfarine	âge moyen 72,6	4984 ≥ 75 ans



Hémorragies intracrâniennes

R15	0,6 /100 pts-années
D110	0,5 /100 pts-années
W	0,7 /100 pts-années




Registre MTEV - rivaroxaban

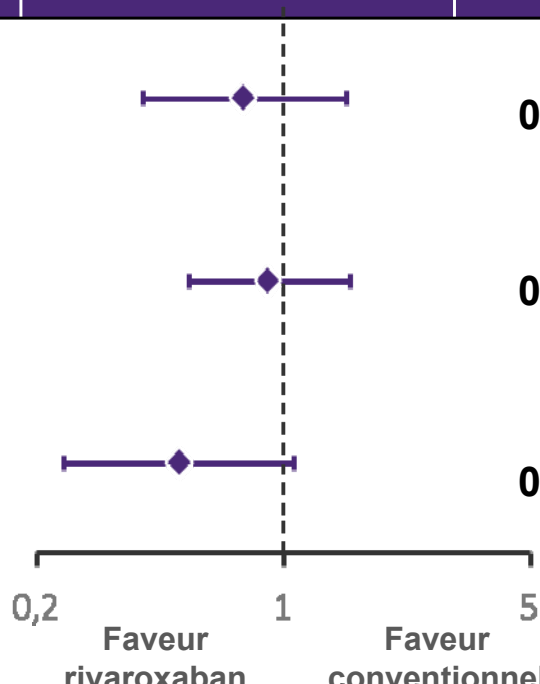
- Quasiment toutes les cohortes ou registres publiés = FA
- Registre Dresde 2011/2013 - rivaroxaban
575 patients traités en moyenne 274 jours

	Dresde	Einstein
Âge moyen	68	57
H. majeures	4,1%	1%
H. significatives	17,2% (incidences annuelles)	9,5% (incidences sur durée ttt)

Données « vraie vie » MTEV

**Etude Xalia : patients avec TVP, soit rivaroxaban soit standard
2505 R vs 2010 S analysés avec score de propension**

	Rivaroxaban (n = 2 505) Âge moy 57 ans	Prise en charge conventionnelle (n = 2 010) Age moy 63 ans	Hazard ratio (IC _{95%})	p
	n (%)	n (%)		
Hémorragie majeure	19 (0,8)	43 (2,1)		0,44
Récidive d'EVEV	36 (1,4)	47 (2,3)		0,72
Mortalité toutes causes	11 (0,4)	69 (3,4)		0,07



0,2 1 5
Faveur rivaroxaban Faveur conventionnel

Agno, Thromb J 2014

Problématique rein / sujet âgé

	dabigatran etexilate (Pradaxa)	rivaroxaban (Xarelto)	apixaban (Eliquis)	édoxaban (Lixiana)
Cible	Anti-IIa direct	Anti-Xa direct	Anti-Xa direct	Anti-Xa direct
Biodispo	6%	80%	50-65%	60%
Liaison prot.	35%	90-95%	85%	40-50%
Pic	1-2h	2-4h	1-3h	1-2h
Demi-vie	10-17h	5-13h	8-15h	5-11h
Métabolisme Transport	- P-gP	CYP3A4, CYP2J2 P-gP	CYP3A4-5 P-gP	modeste P-gP
Elimination rénale				
Dose admin.	4% inchangée	33% inchangée	22% inchangée	24% inchangée
Dose absorb.	80% inchangée	37% inchangée	44% inchangée	40% inchangée

*Salem, Fund Clin Pharmacol 2015
Gomez-Outes, Eur J Haematol 2015
Janus, Cardiologie Cardinale 2015*

Problématique rein / sujet âgé

	dabigatran	rivaroxaban	apixaban
Insuffisance rénale			
modérée	AUC x 3	AUC + 52%	AUC + 29%
sévère	AUC x 6 ½ vie x 2	AUC + 65%	AUC + 44%
Age > 65 ans		AUC +10% /décade ½ vie x 1,5	AUC + 32%

*Pokorney, J Thromb Thrombolysis 2013
Gong, Can J Cardiol 2013*

IR modérée : > 50% des + de 80 ans traités par anticoagulants pour FA

Poli, Circulation 2011

17 à 20% des patients des essais AOD

Verdecchia, Exp Opin Drug Saf 2015

$$Cl_{Cr} = \frac{140 - \hat{Age}}{[Cr]} \times Poids \times k$$

Cl_{Cr} : en mL/min [Cr] : créatininémie (μmol/L) Poids (kg)
 k : coefficient 1,23 chez l'homme et 1,04 chez la femme.

Cockcroft altéré = mauvais reflet du degré d'insuffisance rénale

Femme 88 ans	50 kgs	50 kgs	80 kg
Créatininémie (μmol/L)	65	115	115
MDRD (mL/min)	79	41	41
CK-EPI (mL/min)	73	37	37
Cockcroft (mL/min)	40	23	37

mais bon reflet de la fragilité pharmacologique

Recommandations ?



EHRA guidelines 2015

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban*	Rivaroxaban
Label dosing recommendation	CrCl ≥ 50 ml/min, no adjustment (i.e. 150 mg bid)	Serum creatinine ≥ 1.5 mg/dl, no adjustment (i.e. 5 mg bid)	CrCl ≥ 50 ml/min: no adjustment (i.e. 60 mg od)	CrCl ≥ 50 ml/min, no adjustment (i.e. 20 mg od)
Dosing if CKD	CrCl 30–49 ml/min: 150 mg bid is possible (SmPC) but 110 mg bid should be considered (ESC guidelines) Note: 75 mg bid approved in US only: if CrCl 15–30 ml/min or if CrCl 30–49 ml/min and other orange factor ³	CrCl 15–29 ml/min: 2.5 mg bid If two-out-of-three: serum creatinine ≥ 1.5 mg/dl, age ≥ 80 years, weight ≤ 60 kg: 2.5 mg bid	CrCl 15–49 ml/min: 30 mg od	CrCl 15–49 ml/min: 15 mg od
Not recommended	CrCl < 30 ml/min	CrCl < 15 ml/min	CrCl < 15 ml/min	CrCl < 15 ml/min

Alors... AOD pour les patients âgés ?

Précaution ?



On ose ?



Alors... AOD pour les patients âgés ?



« Trucs » pratiques

* **Décision fonction du patient**

rassuré par INR ?

réelles difficultés d'équilibre ?

Quand les AVK sont équilibrés...

Méta-analyse AOD/AVK FA : saignements majeurs

TTR >65%

1. RE-LY	387	5954	194	2996	5.0%	1.00 [0.85, 1.19]
2. ROCKET-AF	135	1689	115	1839	4.0%	1.28 [1.01, 1.62]
3. ARISTOTLE	201	4517	245	4529	4.8%	0.82 [0.69, 0.99]
Subtotal (95% CI)		12160		9364	13.8%	1.01 [0.80, 1.27]

Total events

723

554

Heterogeneity: $\tau^2 = 0.03$; $\chi^2 = 8.35$, $df = 2$ ($P = 0.02$); $I^2 = 76\%$

Test for overall effect: $Z = 0.06$ ($P = 0.95$)

Test for subgroup differences: $P = 0.09$; $I^2 = 66.0\%$

TTR > 65%

TTR <65%

1. RE-LY	347	6056	225	3018	5.1%	0.77 [0.65, 0.90]
2. ROCKET-AF	249	5252	271	5284	5.0%	0.92 [0.78, 1.09]
3. ARISTOTLE	125	4522	217	4518	4.3%	0.58 [0.46, 0.71]
Subtotal (95% CI)		15830		12820	14.4%	0.75 [0.58, 0.96]

Total events

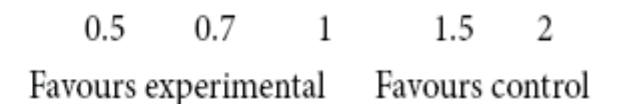
721

713

Heterogeneity: $\tau^2 = 0.04$; $\chi^2 = 11.53$, $df = 2$ ($P = 0.003$); $I^2 = 83\%$

Test for overall effect: $Z = 2.27$ ($P = 0.02$)

TTR < 65%



« Trucs » pratiques

- * **Décision fonction du patient**

 - rassuré par INR ?

 - réelles difficultés d'équilibre ?

- * **DFG calculé par Cockcroft régulièrement**

 - => tous les X mois où $X = \text{DFG}_{(\text{ml/min})} / 10$

 - => dès que pathologie aiguë intercurrente

« Trucs » pratiques

* **Décision fonction du patient**

rassuré par INR ?

réelles difficultés d'équilibre ?

* **DFG calculé par Cockcroft régulièrement**

=> tous les X mois où $X = \text{DFG}_{(\text{ml/min})} / 10$

=> dès que pathologie aiguë intercurrente

* **Evaluer (ou assurer) l'observance**

troubles cognitifs ?

AVK pour assurer surveillance ?

mono-prise ?

prise AOD hors autres comprimés

attention dabigatran si pilulier

« Trucs » pratiques

Règle des 4 C pour les médicaments cardio-vasculaires

Cockcroft

Cognitif

Chutes

Comédications

pour éventuelle évaluation gériatrique

« Trucs pratiques » - Choix de l'AOD ?

Table 2 Suggested NOAC by patient condition

Condition	Suggested NOAC
Kidney disease	
Moderate	Rivaroxaban, apixaban
Severe	None (use warfarin instead)
History of	
Dyspepsia	Rivaroxaban or apixaban
Myocardial infarction (MI)	Rivaroxaban, or possibly apixaban
Frequent falls	Dabigatran, rivaroxaban or apixaban
Low body weight	Rivaroxaban, apixaban
Frail	Rivaroxaban, apixaban
Needs to use pill box	Rivaroxaban, apixaban
Needs once daily dosing	Rivaroxaban

Bernacki

Thromb Thrombolysis 2013

Optimiser la prescription

- **Information / formation prescripteurs / soignants sur les AOD**
Elaboration de supports / COMEDIM : plaquettes d'aide à la prescription (surveillance) anticoagulants pour les juniors
- **Nécessité d'informer le patient de son nouveau traitement (patient naïf) ou de son changement de traitement anticoagulant (AVK → NAO)**
→ remise d'une carte personnalisée au patient
- **Programmes d'éducation thérapeutique des patients**

donc... bon appétit mais revenez cet AM !!