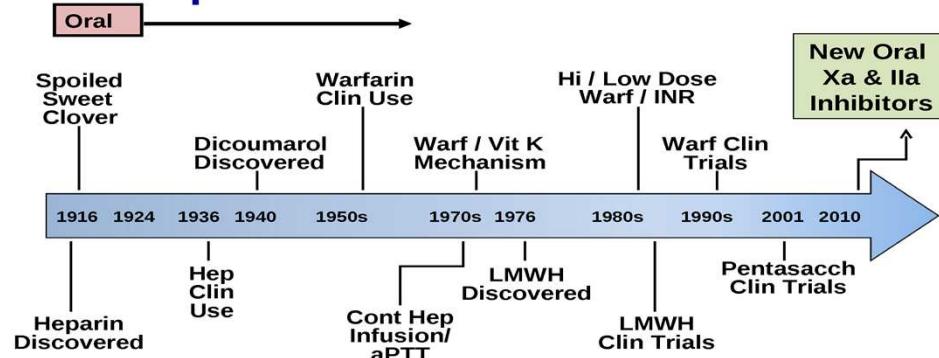


Place des anticoagulants oraux directs (AOD) chez les patients âgés (PA = 75+) en FA

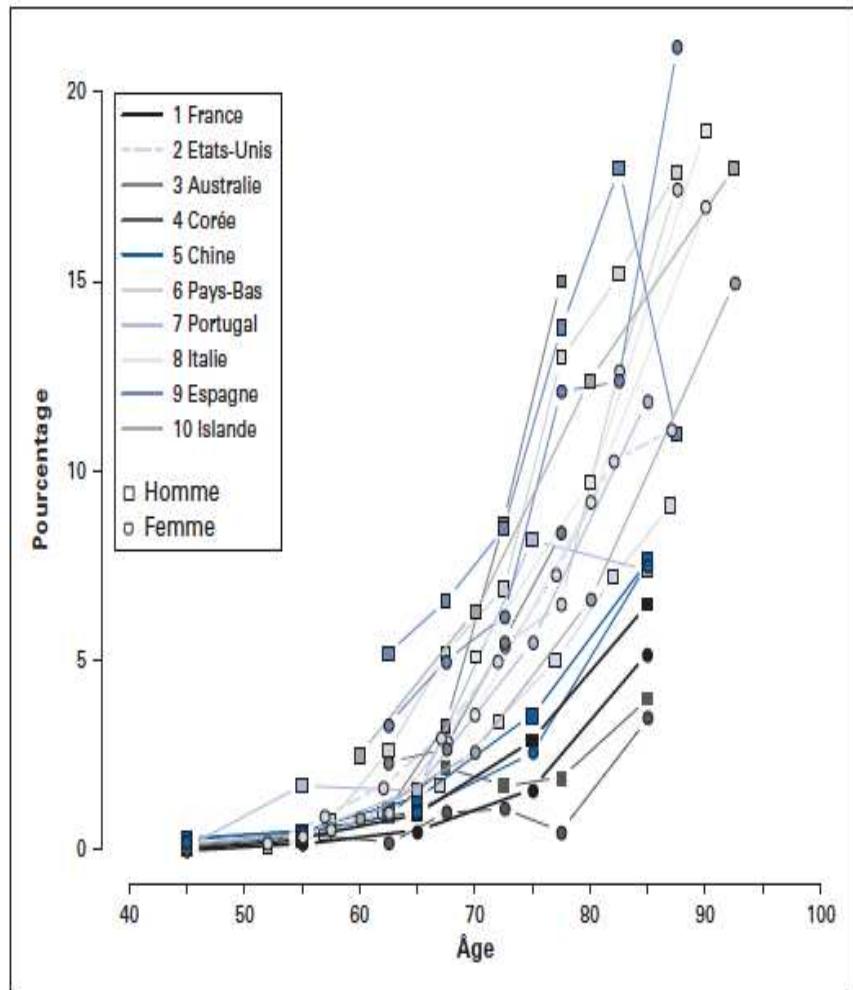
Thierry Pepersack MD PhD, CHU St Pierre, ULB, Bruxelles

Benoit Boland MD PhD, CUSLuc, UCL, Bruxelles

Anticoagulants – Highlights in Development



FA: une condition souvent gériatrique

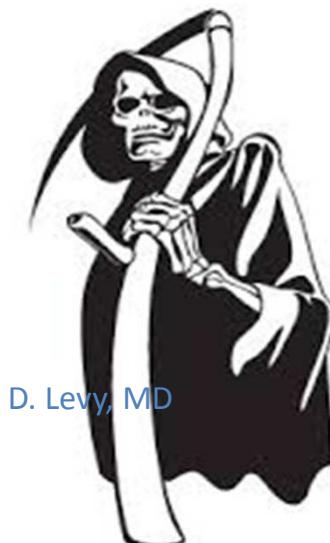


- La prévalence de la FA
 - x2 chaque décennie après 50 ans
 - a augmenté indépendamment du vieillissement de la population
 - va encore augmenter!
- **66% des FA concernent des PA (75+)**
- Problème de Santé Publique
 - Critères (fréquent, grave, dépistable, traitable)
 - Coût des complications (cardio-emboliques et hémorragiques)

Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, et al.
Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study.
European heart journal. 2006;27(8):949-53.

Complications de la FA mortalité

- La FA augmente le risque de **décès** de 50 à 90% par rapport à des sujets du même âge en rythme sinusal.
RR 1.5 (95% CI, 1.2-1.8) chez hommes
RR 1.9 (95% CI, 1.5-2.2) chez femmes
- La mortalité est d'autant plus élevée qu'il existe une cardiopathie ou une insuffisance cardiaque associée.



Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death The Framingham Heart Study

EJ. Benjamin, MD, ScM; PA. Wolf, MD; RB. D'Agostino, PhD; H. Silbershatz, PhD; WB. Kannel, MD; D. Levy, MD
Circulation. 1998;98:946-952

Complications de la FA morbidity

- **AVC : incidence annuelle de 2% à 20%**
(FA paroxystique ou permanente)
- **Troubles cognitifs et démence**
- Qualité de vie : le contrôle de la FC l'améliore

Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS, Kannel WB, D'Agostino RB. Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs. Archives of internal medicine. 1998;158(3):229-34.

Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke; a journal of cerebral circulation. 1991;22(8):983-8.

Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. Jama. 2001;285(22):2864-70

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. European heart journal. 2012;33(21):2719-47.

Risque (annuel) d'AVC

Evaluation du risque cardio-embolique:

- Echelle CHADS₂ (ou CHA₂DS₂ VASc)
- Le risque annuel d'AVC est « **exponentiel** » avec l'âge
 - 2% avant 70 ans
 - 5 à 20% entre 70 et 80 ans
 - 24% entre 80 et 89 ans
 - 35% au delà de 90 ans
- Les AVC liés à la FA sont en général plus graves que ceux des patients sans FA
- L' **anticoagulation diminue ce risque de ± 66%**

Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. Chest. 2010;137(2):263-72

Bilato C, Corti MC, Baggio G et al. Prevalence, functional impact, and mortality of atrial fibrillation in an older Italian population (from the Pro.V.A. study). The American journal of cardiology. 2009;104(8):1092-7.

Anticoaguler ou non un patient âgé en FA ? 2013

RECOMMANDATIONS

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

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

Olivier HANON^{a,b,c}, Patrick ASSAYAG^{d,e,f}, Joel BELMIN^{a,g,r}, Jean-Philippe COLLET^{d,h,j}, Jean-Paul EMERIAU^{a,l}, Laurent FAUCHIER^{d,k,l}, Françoise FORETTE^a, Patrick FRIOCOURT^{a,m}, Armelle GENTRIC^{a,n,o}, Christophe LECLERCQ^{d,p,q}, Michel KOMAJDA^{d,h,r}, Jean-Yves LE HEUZEY^{d,s,t}

Consensus paru initialement :

• dans la revue Archives of Cardiovascular Disease sous la référence : "Guidelines : 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. Hanon O, Assayag P, Belmin J, Collet J-P, Emeriau J-P, Fauchier L, Forette F, Friocourt P, Gentric A, Leclercq C, Komajda M, Le Heuzey J-Y. Archives of Cardiovascular Disease. 2013; 106, 303-323. Copyright 2013. Publié par Elsevier Masson SAS"

et

• dans "la Revue Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement sous la référence Hanon O, Assayag P, Belmin J, Collet J-P, Emeriau J-P, Fauchier L, Forette F, Friocourt P, Gentric A, Leclercq C, Komajda M, Le Heuzey J-Y. 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. Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil. 2013; 11(2) :117-43 doi:10.1684/pnv.2013.0407".

Indications d'anticoagulation

Items	CHADS ₂ (points)	CHA ₂ DS ₂ VASc (points)
Age ≥ 75 ans	1	2
Age 65 à 74 ans		1
Hypertension artérielle	1	1
Diabète	1	1
Insuffisance cardiaque ou dysfonction VG	1	1
Antécédent d'AVC ou d'AIT	2	2
Sexe féminin (si > 65 ans)		1
Maladie vasculaire (antécédent IDM, AOMI, plaque aortique)		1
Score CHADS ₂ (points)	CHA ₂ DS ₂ VASc (points)	
0 : aspirine*	0 : pas d'antithrombotique	
1 : aspirine* ou anticoagulation	1 : anticoagulation	
2 et plus : anticoagulation	2 et plus : anticoagulation	

The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC); Guidelines for the management of atrial Fibrillation Europace (2010) 12, 1360–1420

John Camm, Gregory Y.H. Lip, Raffaele De Caterina, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation Eur Heart J (2012); 33(21):2719–2747

Echelles de risque cardio-embolique: caractéristiques

	CHADS₂ JAMA 2001; 285: 2864-70 USA, Gage et al.	CHA₂DS₂-VASc Chest 2010; 137: 263-72 UK, Lip et al.
Validité	Cohorte rétrosp. 1 an (NRAF) N=1.733, \geq 65 ans (moy. 81ans) 94 AVC isch. (4.4 pour 100 p-a)	Cohorte rétrosp. 1 an (EHS) N=1.084, \geq 18 ans (moy. 66 ans) 25 AVC isch. (2.3 pour 100 p-a) dont 11 AVC chez les 309 PA 75+
Précision	Statistique C: 0.82 [0.80-0.84] <i>score 1 (15%) \rightarrow 2.8 [2-4]</i> <i>score 2 (33%) \rightarrow 4 % [3-5]</i> <i>score 3 (34%) \rightarrow 6 % [5-7]</i> <i>score 4 (19%) \rightarrow 8 % [6-11]</i> <i>score 5 (11%) \rightarrow 12 % [8-17]</i> <i>score 6 (03%) \rightarrow 18 % [11-27]</i> « score x 2 » = risque/an	Statistique C: 0.61 [0.51-0.70] <i>(score 1)</i> <i>score 2 (10%) \rightarrow 1.6 % [0.3-4.7]</i> <i>score 3 (11%) \rightarrow 3.9 % [1.7-7.6]</i> <i>score 4 (22%) \rightarrow 1.9 % [0.5-4.9]</i> <i>score 5 (24%) \rightarrow 3.2 % [0.7-9.0]</i> <i>score 6 (18%) \rightarrow 3.6 % [0.4-12.3]</i> <i>score 7 (10%) \rightarrow 8 % [1.0-26.0]</i> <i>score 8 (05%) \rightarrow 11 % [0.3-48]</i>
Simplicité	5 items, facile	7 items, plus complexe
Gériatrie	<i>valide ++, précis + simple ++</i>	<i>valide \pm, précision \pm, simplicité \pm</i>

Risque hémorragique sous AVK

- patient-dépendent: 2 à 15% par an (hém. majeures)
- accru dans les premiers mois de traitement
- scores pour évaluer le risque hémorragique
- **nettement inférieur au bénéfice du traitement**
- **Et pourtant, sous-prescription !**

Douketis JD, Arneklev K, Goldhaber SZ et al. Comparison of bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with ximelagatran or warfarin: assessment of incidence, case-fatality rate, time course and sites of bleeding, and risk factors for bleeding. Archives of internal medicine. 2006;166(8):853-9.

Fang MC, Go AS, Chang Y, Hylek EM et al. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. The American journal of medicine. 2007;120(8):700-5.

Palareti G, Leali N, Coccheri S, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. Lancet. 1996;348(9025):423-8.

Schulman S. Clinical practice. Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. The New England journal of medicine. 2003;349(7):675-83.

Evaluation du risque hémorragique

Age moyen de 66 ans

HASBLED

	Item	Points
H	Hypertension (PAS > 160 mmHg)	1
A	Anomalies fonction rénale* ou hépatique**	1 ou 2
S	Accident vasculaire cérébral	1
B	Hémorragie	1
L	INR variable	1
E	Age > 65	1
D	Médicaments avec risque hémorragique† ou alcool	1 ou 2

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.

Evaluation du risque hémorragique

HEMORR₂HAGES

Items	Score
Age > 75 ans	1
Cancer actuel	1
Antécédents d'accident vasculaire cérébral	1
Anémie (hématocrite < 30 %)	1
Antécédent d'hémorragie	2
Abus d'alcool	1
Insuffisance rénale ou hépatique	1
Thrombopénie ou thrombopathie ou anti-agrégant	1
HTA non contrôlée	1
Risque de chutes ou pathologie neuropsychiatrique	1
Facteurs génétiques (CYP 2C9)	1
Score Hemorr₂hages total	Nombre d'hémorragies (/100 pts-années)
0	1,9
1	2,5
2	5,3
3	8,4
4	10,4
≥ 5	12,5

Âge moyen 80 ans

Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). American heart journal. 2006;151(3):713-9.

Echelles de risque hémorragique: caractéristiques

	HEMORR₂HAGES Am J Heart 2006; 151: 713-19 USA, Gage et al.	HA^AS_BLED^D Chest 2010; 138: 1093-100 UK, ... et Lip
Validité	Cohorte rétrospectif. 1-3 ans (NRAF) FA, ≥ 65 ans (moy. 81 ans) 42% sous AVK N=3.138 personne-années 162 hémorragies (24 ICraniennes) = 4.9 pour 100 p-an (AVK ou non)	Cohorte rétrospectif. 1 an (EHS 2003-2004) FA, ≥ 18 ans (moy. 66 ans) 65% sous AVK N=3.546 personne-années 53 hémorragies (9 ICraniennes) ~ 1.5 pour 100 p-an
Précision	Statistique C: 0.67 [0.59-0.75] <i>score 1 (01%) → 2.5 % [1.3-4.3]</i> <i>score 2 (11%) → 5.3 % [3.4-8.1]</i> <i>score 3 (28%) → 8.4 % [5-14]</i> <i>score 4 (33%) → 10.4 % [5-19]</i> <i>score 5+ (27%) → 12.3 % [6-23]</i>	Statistique C: 0.72 [0.50-0.80] <i>score 1 (x%) → 1.02 % [0.4-1.6]</i> <i>score 2 (x%) → 1.88 % [0.8-2.9]</i> <i>score 3 (x%) → 3.74 % [0.8-6.7]</i> <i>score 4 (x%) → 8.7 % [0.0 -18]</i> <i>score 5+ (x%) → 12.5 % [...] - ...]</i>
Simplicité	11 lettres = 11 items, dont AME	7 lettres = 9 items, dont « L »...
Gériatrie	<i>valide ++, précis +, simple ±</i>	<i>valide ±, précis ±, simple ±</i>

CHADS ² Risk Factors	score: X/6
Cardiopathie décompensée ou/et fraction d'éjection VG < 30%	1
Hypertension (antécédent)	1
Age (≥ 75 years)	1
Diabète (type 2)	1
Stroke ou AIT	2

Chez les patients de 75 ans et plus,
dépister et confirmer la FA;
puis calculer les 2 scores;

si Stroke risk > Bleed risk (ICH, fatal)

→ Proposer une anti-coagulation
(AVK ou AOD, selon le patient)

HEMORR ² HAGES Risk Factors	score: Y/12
Hepatic (cirrhosis) or Renal (GFR < 40)	1
Ethanol abuse	1
Malignancy (active)	1
Older age (≥ 75 years)	1
Reduced platelet count (< 150.000/ μ l) or function (AT: aspirin, plavix, ...)	1
Rebleeding risk (previous major bleed)	2
Hypertension, uncontrolled (> 160 mmHg)	1
Anaemia (Hb < 10 g/dl)	1
Genetic factors (cyt. P450, ...)	1
Excessive risk of fall (PK, dementia,..., #)	1
Stroke	1

No AC, Stroke risk by cardio-embolism % / yr	No AC, score CHADS ²	score HEMORR ² HAGES	with or without AC, Bleed risk : intra-cranial /fatal [total] % / year
4.0	2	0	0.6 [1.9]
6.0	3	1	0.8 [2.5]
8.5	4	2	1.7 [5.3]
12.5	5	3	2.8 [8.4]
18.2	6	4	3.4 [10.4]
		5 à 12	4.0 [12.3]



Anticoagulants oraux « indirects » les AVK

- AVK et AVC:

Diminuent +++) le risque

- **64 %** par rapport au placebo
- **39 %** par rapport à l'aspirine

- Et ce d'autant plus que le patient est âgé

(l'aspirine seule ne réduit le risque que de 22% par rapport au placebo)

Anticoagulants oraux indirects

- AVK et AVC

Diminuent le risque d'autant plus que le patient est âgé

- **64 %** par rapport au placebo
- **39 %** par rapport à l'aspirine

L'aspirine seule ne réduit le risque que de 22% par rapport au placebo

Et pourtant, sous-prescription !

De Breucker, S., Herzog, G. & Pepersack, T. Could geriatric characteristics explain the under-prescription of anticoagulation therapy for older patients admitted with atrial fibrillation? A retrospective observational study. *Drugs & aging* 27, 807-813, 2010

Denoel, P., Vanderstraeten, J., Mols, P. & Pepersack, T. Could some geriatric characteristics hinder the prescription of anticoagulants in atrial fibrillation in the elderly? *Journal of aging research* 2014

Maes F, Dalleur O, Henrard S, Wouters D, Scavée C, Spinewine A, Boland B. Risk scores and geriatric profile: can they really help us in anticoagulation decision making among older patients suffering from atrial fibrillation? *Clinical Interventions in Aging* 2014:9 1091–1099.

Barhi O, Roca F, Lechani T, Druesne L, Jouanny P, Serot JM, Boulanger E, Puisieux F, Chassagne P. Underuse of Oral Anticoagulation for Individuals with Atrial Fibrillation in a Nursing Home Setting in France: Comparisons of Resident Characteristics and Physician Attitude. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:71-76.

Le grand âge n'est pas une contre-indication aux anticoagulants



Bleeding Risk in Very Old Patients on Vitamin K Antagonist Treatment: Results of a Prospective Collaborative Study on Elderly Patients Followed by Italian Centres for Anticoagulation

Daniela Poli, Emilia Antonucci, Sophie Testa, Alberto Tosetto, Walter Ageno, Gualtiero Palareti and for the Italian Federation of Anticoagulation Clinics (FCSA)

Table 6. Risk Factors Associated With Bleeding Events:
Competing-Risk Regression Analysis

	Hazard Ratio	95% CI	P
Male sex	1.42	0.98–2.08	0.06
Age ≥85 y	1.02	0.71–1.47	0.88
VTE vs AF	1.51	1.01–2.27	0.04
Hypertension	1.30	0.83–2.02	0.23
History of bleeding	5.46	3.29–9.05	<0.0001
Renal failure (serum creatinine ≥1.5 mg/dL)	1.10	0.67–1.79	0.69
Active cancer	2.41	1.47–3.95	<0.0001
History of falls	3.06	1.77–5.27	<0.0001
Comedications (≥3 drugs)	1.32	1.77–5.27	0.16

CI indicates confidence interval; VTE, venous thromboembolism; and AF, atrial fibrillation.

Poli, D. et al. Bleeding risk in very old patients on vitamin K antagonist treatment: results of a prospective collaborative study on elderly patients followed by Italian Centres for Anticoagulation. Circulation 124, 824-829

Conclusions

In this large study on very old patients on VKA treatment, the rate of bleeding complications was low, suggesting that age in itself should not be considered a contraindication to treatment. Adequate management of VKA therapy through careful monitoring of patients in specifically trained centers allows very old and frail patients to benefit from VKA thromboprophylaxis.

Peeterbroeck J, Danguy C, Lelubre C, Meulemans M, Higuet S. Bleeding complications with oral anticoagulants in the elderly: an observational study. Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil. 2016 Dec 1;14(4):406-412. PubMed PMID: 27507064.

La *chute* n'est **pas** une contre-indication aux anticoagulants

Rechercher causes, pour les corriger

- Hypotension orthostatique
- Psychotropes, Vasodilatateurs
- Hypovolémie
- Pathologies neurologiques
 - Parkinson, PNP, démences

Anticoagulation et chutes

« *Sous anticoagulants, le risque de développer une hématome sous dural après une chute est tellement bas qu'une personne présentant une fibrillation auriculaire devrait tomber 295 fois par an pour que le risque lié à l'anticoagulation dépasse son bénéfice !* »

Et pourtant, sous-prescription !

Man-Son-Hing, M, Laupacis, A. Anticoagulant-related bleeding in older persons with atrial fibrillation: physicians' fears often unfounded. Arch Intern Med 2003; 163:1580.

Man-Son-Hing, M, Nichol, G, Lau, A, Laupacis, A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with AFib who are at risk for falls. Arch Intern Med 1999; 159:677.

Barrières à la prescription des AVK

- Peur de complication hémorragique
- Difficulté d'obtenir une anticoagulation efficace
 - Haute variabilité inter et intra individuelle
 - Marge thérapeutique étroite
 - Nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires
- Nécessité d'un monitoring sanguin (INR mensuels)
- Etc...  **AODirects**

Denoel P, Vanderstraeten J, Mols P, Pepersack T. Could some geriatric characteristics hinder the prescription of anticoagulants in atrial fibrillation in the elderly? Journal of aging research. 2014;2014:693740

De Breucker S, Herzog G, Pepersack T. Could geriatric characteristics explain the under-prescription of anticoagulation therapy for older patients admitted with atrial fibrillation? A retrospective observational study. Drugs & aging. 2010;27(10):807-13

Rouaud A, Hanon O, Boureau AS, Chapelet GG, de Decker L. Comorbidities against quality control of VKA therapy in non-valvular atrial fibrillation: a French national cross-sectional study. PLoS One. 2015;10(3):e0119043.

AOD : anticoagulants Oraux Directs

- Recommandations ESC (Guidelines) actuelles:

utilisation des AOD en première intention en raison d'un bénéfice clinique favorable par rapport aux AVK

« **en tenant compte de** l'évaluation du risque hémorragique et de la fonction rénale » ...

Kirchhof P et al. European 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS
Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehw210

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. European heart journal. 2012;33(21):2719-47

NOAC: suivi !

Clairance de la Créatinine (et pas que DFG par MDRD ou CKD-EPI)

- ✓ 3x/an
- ✓ Et lors d'un épisode pouvant altérer la fonction de filtration rénale :

Les situations-pièges en pratique médicale courante qui induisent une IRA associent fréquemment des facteurs prédisposants et des facteurs déclenchants *

1.3.1. Les principaux facteurs prédisposants à une IRA, d'une part, sont

- les insuffisances d'organe (rénale, cardiaque, pulmonaire, hépatique, ...)
- le diabète sucré avec syndrome pluri-métabolique,
- les cancers,
- l'anémie,
- l'âge avancé; ce dernier facteur de risque est bien souvent associé à plusieurs autres.

1.3.2. Les principaux éléments déclenchants à une IRA, d'autre part, sont

- les hypovolémies / déshydratation,
- les infections sévères, les traumatismes (dont les chutes avec fracture),
- les états de choc cardio-circulatoires,
- les produits néphrotoxiques (tels que les produits de contraste iodés),
- les aminoglycosides,
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

* INAMI, réunion de consensus, les médicaments en cas d'IRénale, situations-pièges, B.Boland, novembre 2015

Dabigatran : inhibiteur de la thrombine; Etude *RELY*

- 2 x 150 mg/j :
Réduction de l'incidence des **AVC emboliques** plus marquée que dans le groupe sous AVK: réduction relative du risque = RRR = - 34 %
Risque d'hémorragie majeure similaire aux AVK
- 2 x 110 mg/j:
Incidence des **événements emboliques** similaire à celle du groupe AVK.
Diminution significative des hémorragies majeures RRR = - 20%
- Quelle que soit la dose, le risque d'**hémorragie intracranienne** est plus faible sous ce NOAC que sous AVK (-60% sous 2x150 mg et - 69% sous 2x110 mg)

Dabigatran est contre-indiqué lorsque **clearance de créatinine < 30 ml/min**

La posologie plus faible (2 x 110) est conseillée:

- après 80 ans
- après 75 ans en cas de risque hémorragique élevé
- si Cl.Créat entre 30 et 50 ml/min, ou petit poids (<50 Kgs) ou HASBLED≥3

Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. The New England journal of medicine. 2009;361(12):1139-51.

Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. Circulation. 2011;123(21):2363-72.

Rivaroxaban : anti-Xa, Etude *ROCKET-AF*

- 20 mg/j (ou 15 mg si Cl.Creat entre 15 et 50 mL/min):
 - non inférieur aux AVK pour la prévention des **événements cardio-emboliques** (AVC et embolies systémiques)
 - **risque hémorragique** du rivaroxaban apparaît similaire à la warfarine
 - réduction significative des **hémorragies intracrâniennes** est retrouvée en comparaison aux AVK (réduction de -33 %).

Rivaroxaban est contre-indiqué lorsque **clearance de créatinine < 15 ml/min**

NB: CHADS² plus élevé que dans l'étude RE-LY ou ARISTOTLE

Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *The New England journal of medicine.* 2011;365(10):883-91.

Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *European heart journal.* 2011;32(19):2387-94.

Apixaban : anti-Xa, Etude ARISTOTLE

- 5 mg 2x/j
- 2.5 mg x 2 : si 2 critères: ≥ 80 ans, créatinine ≥ 133 mol/L, ≤ 60 kg
cfr. sous-groupe étude ARTISTOLE

Apixaban est contre-indiqué lorsque **clearance de créatinine < 15 ml/min**

Réductions significatives :

- 21 % des événements cardio-emboliques,
- 31% des hémorragies majeures
- 11% de la mortalité totale
- 58% des hémorragies intracraniennes

Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine.* 2011;365(11):981-92

EdoXaban : anti-Xa, Etude *ENGAGE-AF*

- 60 mg/j. ou 30 mg/j si ≥ 1 critère:
 - Cl.créat. entre 15 et 50 ml/min
 - poids ≤ 60 kg
 - inhibiteur de P-gp : ciclosporine, dronédarone, érythromycine, kéroconazole

Edoxaban est contre-indiqué lorsque **clearance de créatinine < 15 ml/min**

- non inférieur aux AVK pour la prévention des **événements cardioemboliques** (AVC et embolies systémiques).
- Diminution significative des **hémorragies majeures** (- 20%)
- réduction significative des **hémorragies intracrâniennes** en comparaison aux AVK (réduction de -53 %)

Études AOD

- Population âgée (75+) : n= 27.538

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Etude :	Rely	Rocket	Aristotle	Engage
N=71683	18113	14264	18201	21105
>75 ans n=27538	40% n=7258	43% n=6164	31% n=5642	40% n=8474
>80 ans n=12000	17% 3016	18% 2600	13% 2370	19% 4000

Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. The New England journal of medicine. 2009;361(12):1139-51

Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. The New England journal of medicine. 2011;365(10):883-91.

Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. The New England journal of medicine. 2011;365(11):981-92

Robert P. Giugliano, M.D. et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation N Engl J Med 2013; 369:2093-2104

Comparaisons entre AOD...

- dabigatran, rivaroxaban, apixaban ou edoxaban?
- Il existe des différences entre les études pivots de ces agents en termes de:
 - Design (double aveugle/ouvert)
 - Populations (score CHADS₂)
 - ...
- Pas d'études head to head

→ *une comparaison directe n'est pas possible*

2013 : meta-analysis NOACs in (~20.000) patients 75+

Cardio-embolism

Major bleeding

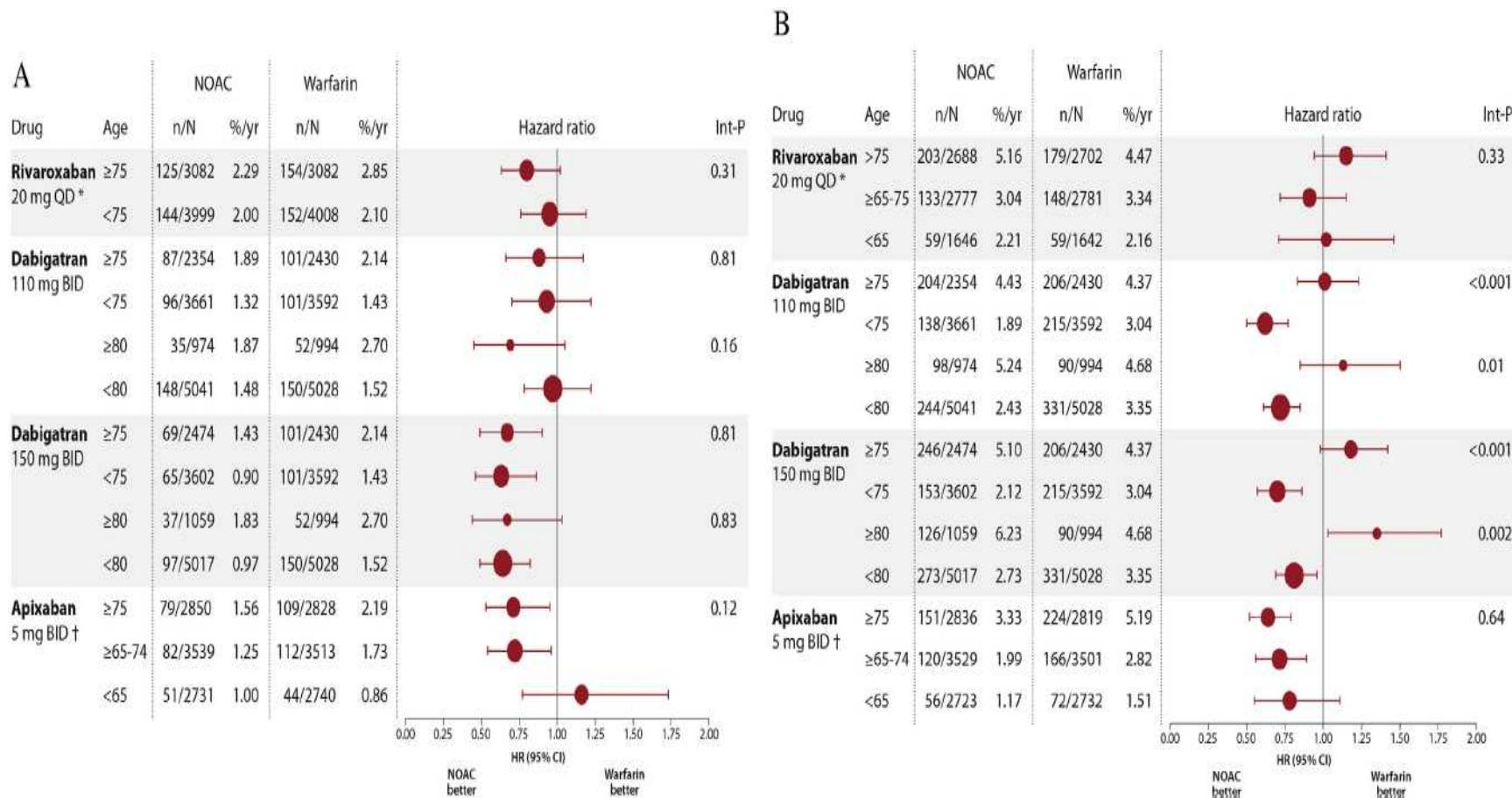


Fig. 1. A. Primary efficacy outcome of stroke or systemic embolism in phase 3 randomized controlled trials comparing a NOAC with vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation. B. Major bleeding in phase 3 randomized controlled trials comparing a NOAC with vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation. NOAC indicates New Oral Anticoagulant; QD, once-daily; BID, twice-daily; n, number of patients with events; N, the total number of patients in the subgroup; %/yr, event-rate expressed as the number

Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial

Page 7 of 9

5.678 PA 75+

CHADS²: 2,7 ± 1,1

Poids 76 ± 16 kg

Cl.Cr < 50 ml/min : 38 %

Risk rebleed: 21 %

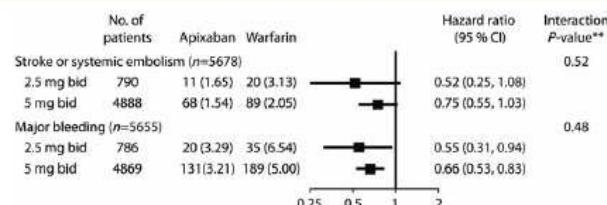
...

Table 3 Primary outcomes in the elderly (≥ 75 years) in relation to renal function

	No. of patients ≥ 75 years	Number of events (%/year)		Hazard ratio (95% CI)	Interaction P-value
		Apixaban	Warfarin		
Stroke/systemic embolism (Cockroft–Gault eGFR mL/min)					
>80	597	8 (1.41)	11 (2.16)	0.65 (0.26, 1.62)	0.4954
>50–80	2922	39 (1.45)	45 (1.70)	0.86 (0.56, 1.32)	
>30–50	1906	28 (1.74)	44 (2.69)	0.65 (0.40, 1.04)	
≤ 30	222	3 (1.70)	9 (5.57)	0.29 (0.08, 1.07)	
Major bleeding (Cockroft–Gault eGFR mL/min)					
>80	596	11 (2.10)	15 (3.39)	0.60 (0.28, 1.32)	0.1635
>50–80	2912	85 (3.53)	104 (4.45)	0.79 (0.60, 1.06)	
>30–50	1898	47 (3.32)	87 (6.27)	0.53 (0.37, 0.76)	
≤ 30	221	7 (4.64)	17 (13.4)	0.35 (0.14, 0.86)	

CI, confidence interval; eGFR, estimated glomerular filtration rates.

Interaction P-values are based on categorical eGFR.



A reduced dose of 2.5 mg twice daily or placebo were administered to a total of 831 patients; 790 of these patients were ≥ 75 years.

** Interaction among treatment, age and dose based on randomized or treated population

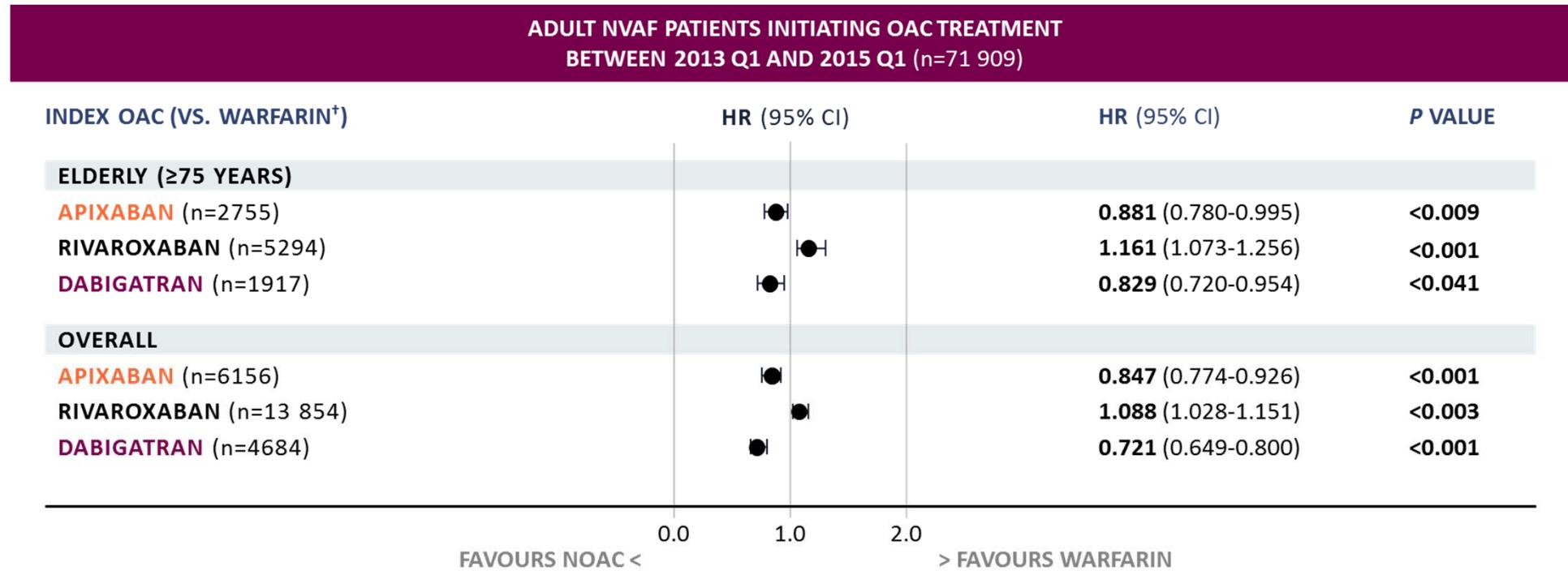
Figure 3 The effect of apixaban vs. warfarin on stroke or systemic embolism and major bleeding in patients ≥ 75 years in relation to apixaban dose.

Et dans la vraie vie?

Attention:

- Simples observations
- Pas de relation cause à effet possible
- Biais de selection (choix thérapeutique du médecin,
sélection de population en fonction de la molécule...)
- “Vraie vie”

*Elderly Subgroup Analysis: Bleeding Results
Real Life, ~ 10.000 PA*



Regression adjusted for age, sex, region, Charlson Comorbidities Index score, CHADS2 score, and baseline comorbidities;

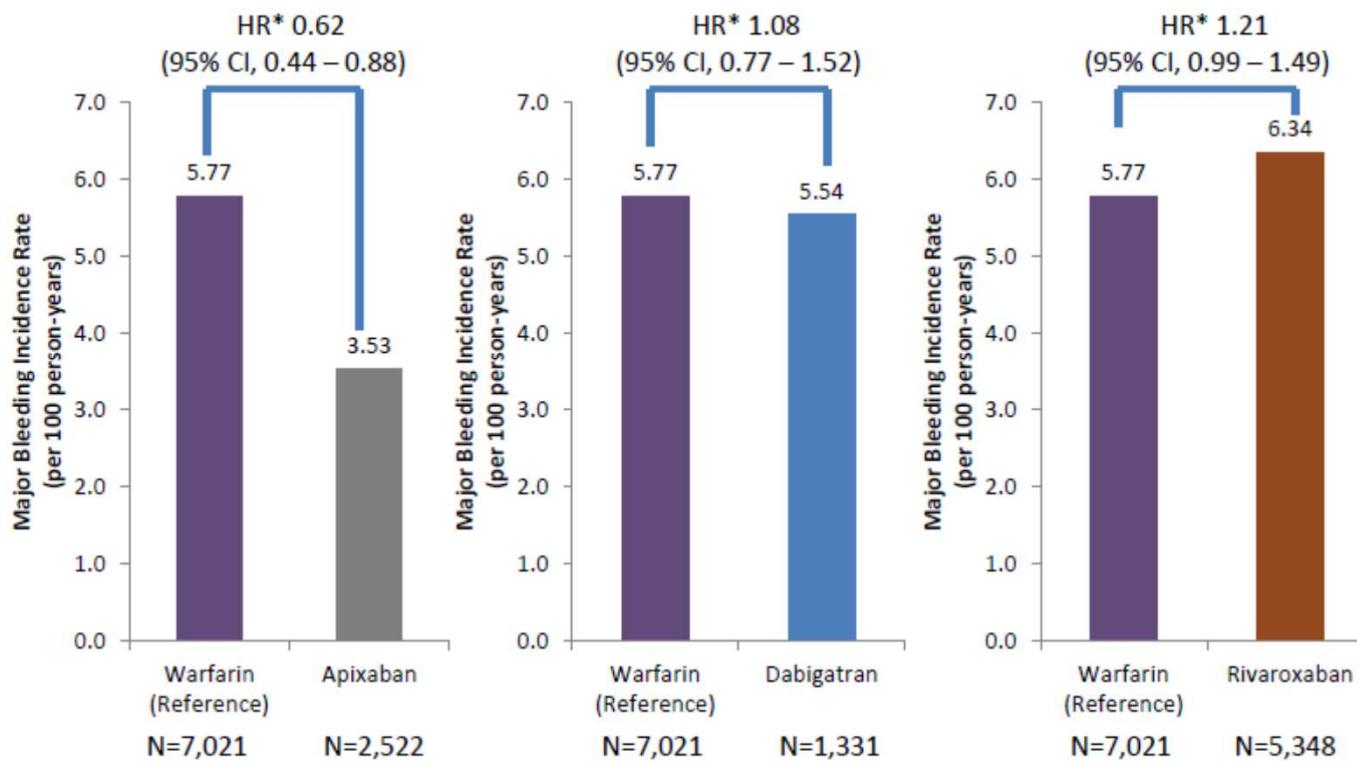
[†] Warfarin: n=26 686 (elderly) and n=47 215 (overall)

Any bleeding defined by ICD-9-CM codes indicative of a major or clinically-relevant non-major bleed in an inpatient or outpatient setting

Lin I et al. at ESC Congress; August 27–31, 2016; Rome, Italy

Incidence des hémorragies majeures and HRratio ajusté (AOD vs. AVK)

Figure 3. Unadjusted Major Bleeding Incidence Rates (per 100 person-years) and Adjusted Hazard Ratios for Anticoagulant Initiation for Patients ≥ 75 years - Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban Compared to Warfarin



CI: confidence interval; HR: hazard ratio *Hazard ratio adjusted for baseline comorbidities and comedications.

Registre national Danois : Dabi vs. AVK

- Méthodes: Registre national: N=13.914 (4.978 Dabi vs. 8.936 AVK)
80+ ans : 4028; 85+ ans : 1188
- Objectif: Évaluer efficacité et sécurité dabigatran *versus* AVK
après mise en application au Danemark
- Follow-up 1 an
- Résultats
 - Taux similaires de cardio-embolie entre groupes (Dabi 2 doses vs. AVK)
 - ↓ dans groupe Dabi vs. AVK :
 - Mortalité
 - Hémorragies ICraniennes
 - Infarctus myocardiques

Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F, Due KM, Callreus T, Rosenzweig M, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in "real-world" patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. Journal of the American College of Cardiology. 2013;61(22):2264-73.

PA en FA: anticoaguler ou non, et comment: un algorithme 2015

JAMDA 16 (2015) 358–364

 ELSEVIER

JAMDA

journal homepage: www.jamda.com



Review Article

Thromboembolic Prevention in Frail Elderly Patients With Atrial Fibrillation: A Practical Algorithm



Serena Granziera MD^{a,b,*}, Alexander T. Cohen MD^c, Giovanni Nante MD^a, Enzo Manzato MD, PhD^a, Giuseppe Sergi MD^{a,*}

^a University of Padova, Department of Medicine- DIMED, Padova, Italy

^b King's College Hospital, London, United Kingdom

^c Department of Thrombosis and Hemostasis, Guy's and St Thomas' Hospitals, London, United Kingdom

A B S T R A C T

Keywords:
Elderly
frailty
atrial fibrillation
stroke prevention
bleeding risk
oral anticoagulants

Atrial fibrillation is a common condition in the elderly, and the incidence of thromboembolic events secondary to atrial fibrillation increases with age. Antithrombotic therapy effectively prevents stroke and systemic embolism but also exposes patients to the risk of bleeding. Because the risk of bleeding also increases with age, clinicians tend to withhold anticoagulation in the elderly. Anticoagulation is particularly complex in the frail elderly patient, who presents additional risk factors affecting both efficacy and safety of thromboembolic prevention. The main clinical trials rarely include frail elderly patients and, consequently, the guidelines do not provide guidance for their management. In the absence of clear indications for this class of patients, we identified some areas that should be taken into account both before starting and when discontinuing anticoagulation: comorbidities, polypharmacotherapy, adherence, cognitive impairment, mobility and monitoring barriers, nutritional status and swallowing disorders, risk of falls, and reduced life expectancy. We also suggest a multidimensional algorithm covering both a standard ischemic and bleeding risk assessment and an additional anticoagulation-focused frailty assessment. This is of particular relevance given the recent introduction of the oral direct inhibitors, as they are likely to widen the treatment options for the frail elderly. Depending on which aspect of frailty is present, anticoagulation can now be tailored accordingly.

© 2015 AMDA – The Society for Post-Acute and Long-Term Care Medicine.

Anticoaguler ou non un patient âgé ...

Thromboembolic prevention in frail elderly patients
with atrial fibrillation: a practical algorithm

JAMDA 2015;16:358-64

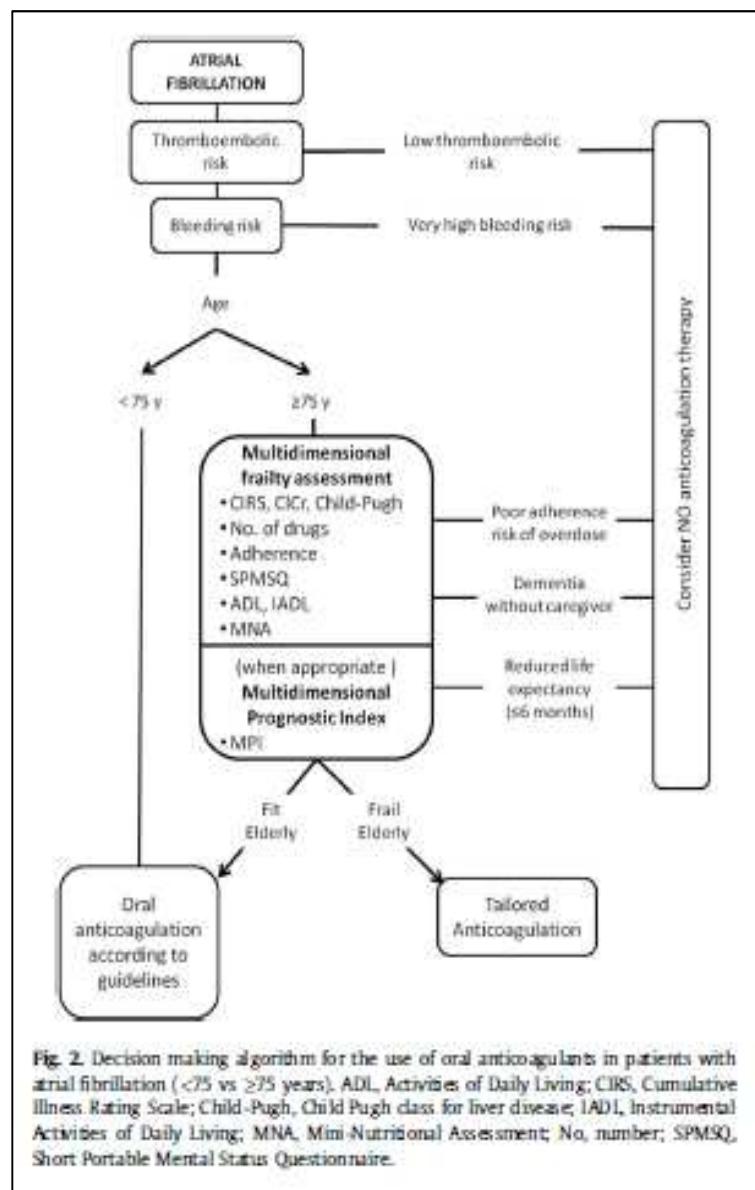
(AMDA : Society for Post-Acute and Long-Term Care Medicine)

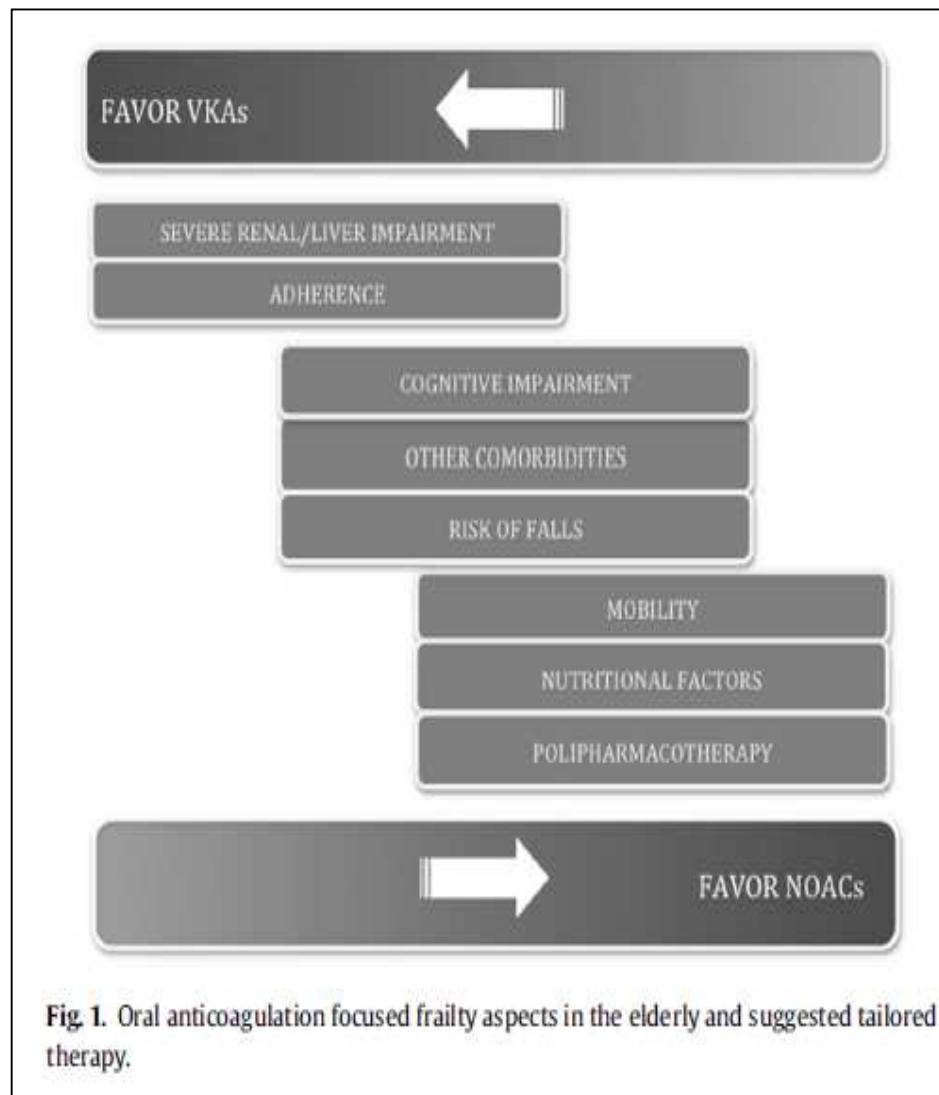
Décision médicale complexe

Pas de guidelines

Domaines à prendre en compte

→ Algorithme





Commentaires, diapositive suivante

Anticoagulation chez les PAgés gériatriques : évaluation globale (visions personnelles, B Boland)

		AVK	AOD
IRénale III-IV	Cl.Cr < 30 ml/min	OUI	NON
Polymédication	5+	±	±
Adhérence (chutes)	proches <i>anamnèse</i>	oui (oui)	non (oui)
Tb cognitifs	Mini-Cog/Codex	±	±
Dénutrition	MNA-SF	±	±
Immobilisation (Grand âge)	grabataire 85+ ans	± (oui)	oui (oui)
Fin de vie	question...	?	?
Préférence	Patient / Médecin	...	OUI ?

Conclusions: PAgés & FA

- La FA majore le risque de mortalité et représente un important facteur de risque d' AVC
- La prévention des complications de la FA repose essentiellement sur le traitement anticoagulant
- Chez le sujet âgé, la prise en charge de la FA doit s'accompagner d'une évaluation gériatrique (ex: HEMORRHAGES) afin d'évaluer la balance risque/bénéfice du traitement anticoagulant
- La prise en charge comprend le traitement de la cardiopathie sous-jacente et de la fréquence/rythme

Hanon O, Assayag P, Belmin J, Collet JP, Emeriau JP, Fauchier L, Forette F, Friocourt P, Gentric A, Leclercq C, Komajda M, Le Heuzey JY. 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. Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil 2013 ; 11 (2) : 117-43

Conclusions: PAgés & AOD

- Sous réserve d'une **clairance selon Cockcroft** > 30 mL/min et d'une bonne **observance**,
- les AOD sont prometteurs pour la prise en charge des patients âgés en FA : **balance bénéfices-risques favorable**
+ moindre risque d'HIC (hémorragie intra-cranienne)
- Perspectives:
 - les AOD pourraient permettre de diminuer la sous-prescription (**under-use**) de l'anticoagulation chez les PAgés en FA
 - Etudes head-to-head entre AOD

Anti-coaguler un patient âgé en FA, selon un gériatre

- ❖ Etablir la balance bénéfices/risques
 - ✓ Indication relative selon le risque embolique (CHADS², ...)
 - ✓ C-Indications selon le risque hémorragique (HEMORR²HAGES, ...)
- ❖ Discussion entre médecins
- ❖ Informer le patient et recueillir son avis
- ❖ Si feu vert, choix entre
 - AVK : connu; bon marché; ok si Cl.Cr<30; *cave interactions*; suivi INR
 - DOAC : «récents»; non-visibilité; coût direct; si Cl.Cr 30-60, suivi DFG
- ❖ Insister, suivre, informer ...

Merci pour votre attention

