

Anticoagulation du patient fragile

Dr Khaled RAMOUL
CHU Henri Mondor

Patients âgés en FA : un risque ischémique supérieur au risque hémorragique

L'âge impacte le risque ischémique ¹

SCORE CHA₂DS₂-VASC (maximum 9)

Facteurs de risque	Score
C - dysfonction ventriculaire gauche ou insuffisance Cardiaque congestive	1
H - Hypertension	1
A2 - Age ≥ 75 ans	2
D - Diabète	1
S2 - AVC/AIT (Stroke)/Embolie périphérique systémique	2
V - Pathologie Vasculaire (*)	1
A - Age 65-74 ans	1
Sc - Sexe Catégorie féminine	1

(*) Pathologie vasculaire : infarctus du myocarde, plaque aortique complexe, artériopathie périphérique des membres inférieurs, antécédent de procédure de revascularisation, d'amputation, ou exploration angiographique pathologique...

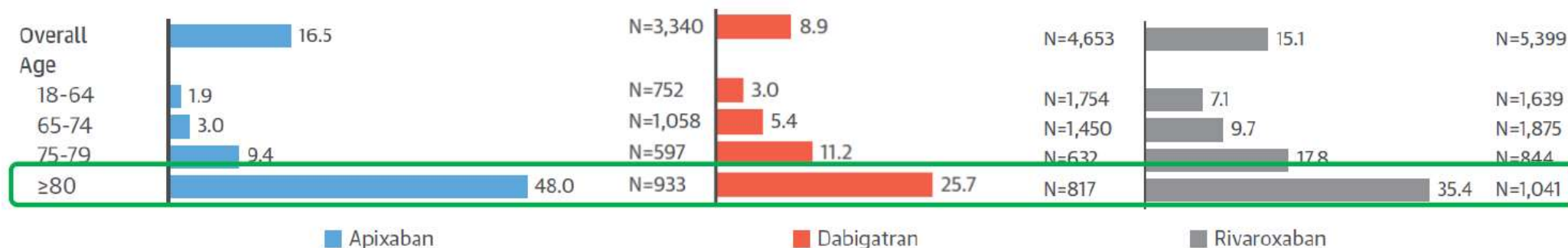
Risque ischémique > Risque hémorragique
chez les patients âgés



GARFIELD AF France / caractéristiques
(Age moyen: 76 ans) ²

Une prescription de doses réduites **majorée** chez des patients avec fonction rénale normale dans la population très âgée (> 80 ans) ⁽¹⁾

Cohorte rétrospective US de 14 865 patients FA traités par AODs
 Age moyen: 71 ans
 % de doses réduites reçus chez des patients avec fonction rénale normale



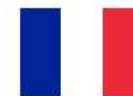
CHA2DS2-VASc = Insuffisance cardiaque , hypertension (PA > 140/90), Age ≥ 75 ans, diabète , AVC/AIT, maladie vasculaire, âge: 65 à 74 ans, sexe (genre)

HAS-BLED = hypertension (PA > 160), dysfonction rénale (créatinémie ≥ 200 micromoles/L), dysfonction hépatique, AVC, antécédent de saignement , INR instable, Age > 65 ans, traitements concomitants (AINS ou aspirine), alcool

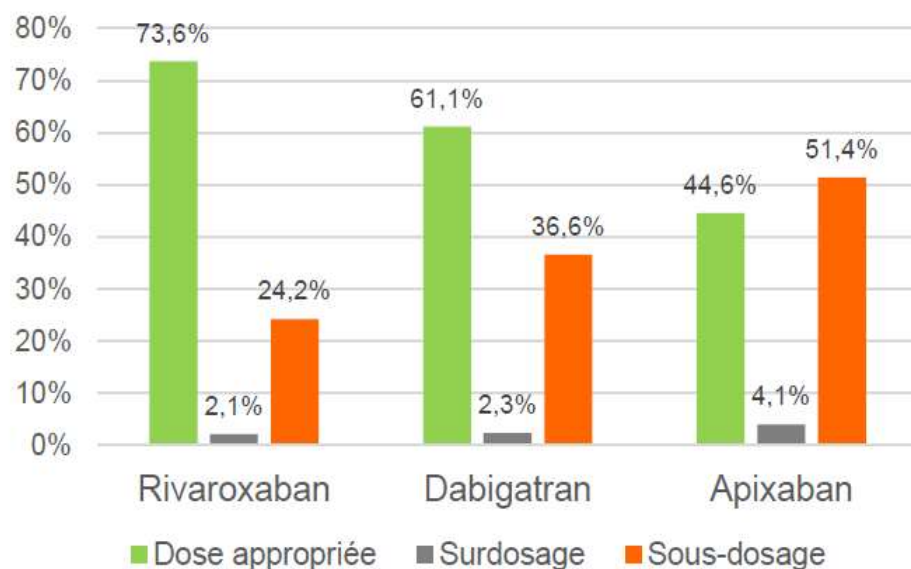
1. Yao X et al. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2779–2790

MA-M_RIV-FR-0372-1

Une prescription inappropriée des doses réduite **associée** à l'âge, la molécule et la fonction rénale



CACAO: Cohorte prospective FR de 1 111 patients FA traités par AODs par les MGs
Age moyen: 76 ans



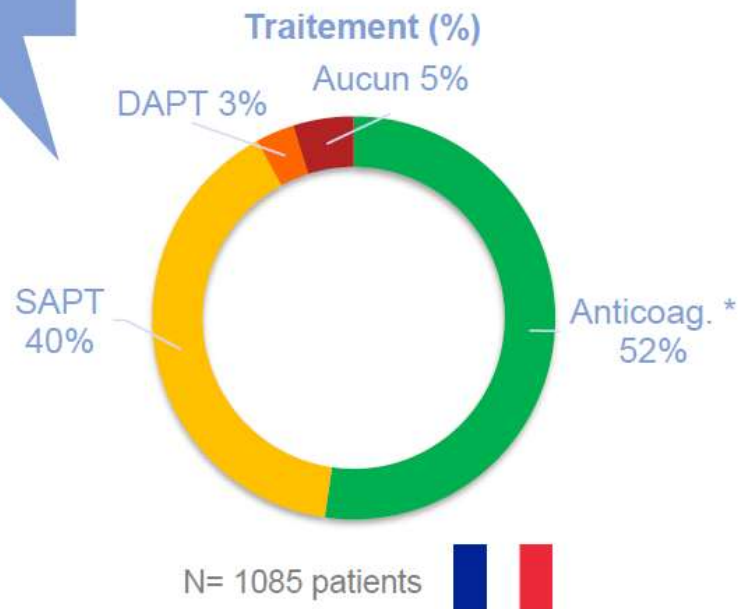
39,4% des patients ont reçu au moins une prescription d'AOD à une dose inappropriée.

Selon une analyse multivariée, les **facteurs indépendants de sous-dosage** sont:

- l'**Age** (OR 1.03 (1.02-1.05))
- La **molécule**
 - l'Apixaban (OR 3.93 (2.29-6.74))
 - le Dabigatran (OR 1.55 (1.17-2.06))
- Une **fonction rénale altérée** (<60 ml/min) (OR 0.59 (0.42-0.83))

Seulement 52% des patients FA en EHPAD éligibles à une anticoagulation étaient traités en 2015, par crainte des chutes principalement

Age moyen :
87 ans



Principaux facteurs de risques associés à la réticence au choix de l'anticoagulation par le prescripteur (p<0.05)

Facteurs de risque	OR (95% CI)	p
Age	1.1 (1.01-1.17)	0.02
FA paroxystique	3.5 (1.83-6.66)	<0.001
Chutes	4.9 (2.4-9.9)	<0.001
Atcd # saignements	3.62 (1.54-8.51)	0.003

Critères décisionnels associés à la réticence de prescription d'un anticoagulant (en %)

Chutes	47
Déficience cognitive	22.6
Age avancé	16.4
Atcd saignements	10.9
FA paroxystique	7.6
Traitement alternatif	6.9

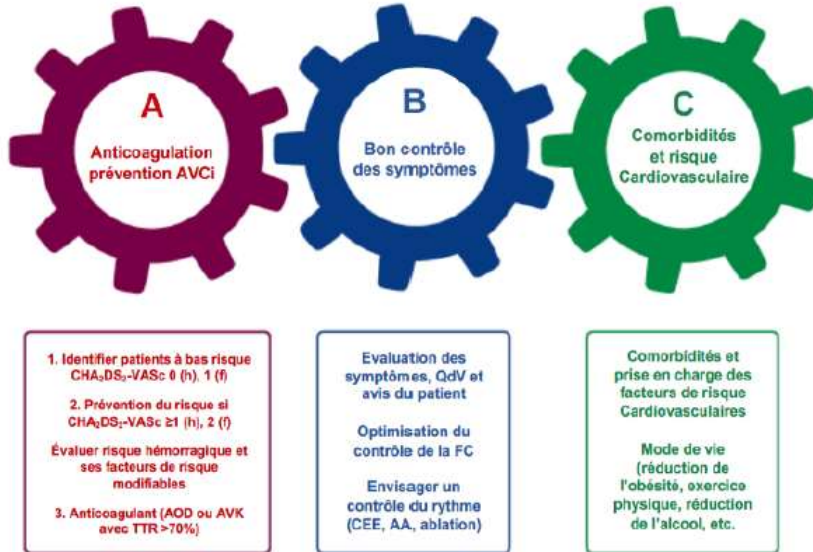
* **Anticoag.** : Anticoagulants / **SAPT**: 1 agent anti-agrégant plaquettaire (principalement aspirine: ASA) / **DAPT**: 2 anti-agrégants plaquettaire (ASA + Clopidogrel) / **Atcd**: antécédents

§ Underuse of Oral Anticoagulation for Individuals with Atrial Fibrillation in a Nursing Home Setting in France: Comparisons of Resident Characteristics and Physician Attitude
Bahri *et al.* J Am Geriatric Soc. 2015 Jan;63(1):71-6

MA-M_RIV-FR-0372-1

Les recommandations ESC FA 2020 : le parcours ABC et le rôle primordial de la prévention de l'AVC

Traiter la FA : ABC



Recommendation	Class	Level
For stroke prevention in AF patients who are eligible for OAC, NOACs are recommended in preference to VKAs*	I	A
OAC is recommended for stroke prevention in AF patients with CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥2 in men or ≥3 in women	I	A
OAC should be considered for stroke prevention in AF patients with a CHA ₂ DS ₂ -VASc score of 1 in men or 2 in women. Treatment should be individualized based on net clinical benefit and consideration of patient values and preferences	IIa	B
Antiplatelet therapy alone (monotherapy or aspirin in combination with clopidogrel) is not recommended for stroke prevention in AF	III	A
Estimated bleeding risk, in the absence of absolute contraindications to OAC, should not in itself guide treatment decisions to use OAC for stroke prevention	III	A

Consensus des gériatres français pour une population à risque (2019)



Il convient de **préférer les AOD aux AVK** chez le sujet âgé de plus de 75 ans

en raison d'un moindre risque d'hémorragie cérébrale (réduction de 50%) et d'une meilleure efficacité (réduction de 20 % des AVC).



Il convient de **préférer les AOD aux AVK** chez le **patient chuteur** en raison d'un moindre risque d'hémorragie cérébrale



Il convient de **préférer les AOD aux AVK** chez le **patient polymédiqué**



Clairance (Cockcroft) < 15 mL/min : les AODs sont contre-indiqués
> 80 ans + Clairance 15-30 mL/min: la prescription des AOD n'est pas recommandée *



En cas de FA, les anticoagulants, en particulier **les AOD**, pourraient **réduire la survenue des troubles neurocognitifs**

Safety and Effectiveness of Oral FXa Inhibitors Versus Warfarin in Patients with NVAf at High Risk of Falls

Background

- ◆ An elevated fall risk and the subsequent development of ICH are often considered reasons for withholding or reducing the intensity of OAC treatment

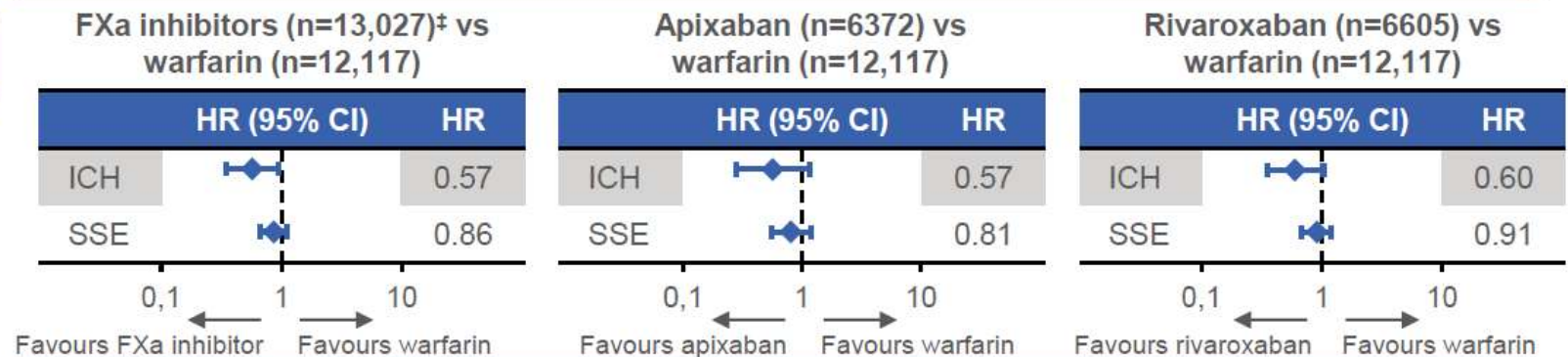
Objective

- ◆ To evaluate the safety and effectiveness of oral FXa inhibitors versus warfarin in patients with NVAf at high risk of falls

Methods

- ◆ Patients at high risk of falls were identified using MarketScan claims data from November 2012 to March 2017* and followed up until an event occurred, OAC discontinuation/switching, insurance disenrollment or the end of claims data availability

Results#



Conclusion

- ◆ In patients with NVAf at high risk of falls, oral FXa inhibitors were at least as effective as warfarin for stroke prevention and reduced the risk of ICH compared with warfarin

*Patients were required to be OAC-naïve for ≥12 months before the first qualifying OAC was dispensed; #The observed fall rate was 11.8 falls/100 person-years;

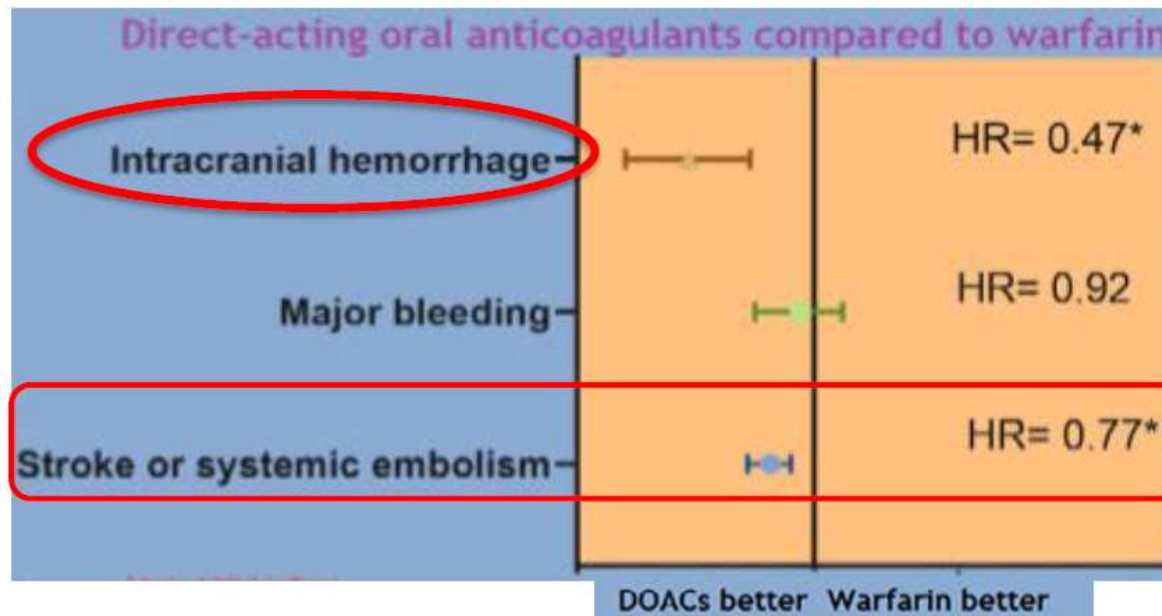
†44% of patients received a reduced dose

Miao B *et al*, *J Thromb Thrombolysis* 2019; doi: 10.1007/s11239-019-01898-7 [Epub ahead of print]

MA-M_RIV-FR-0178-1

Meta-Analysis of Direct-Acting Oral Anticoagulants Compared With Warfarin in Patients >75 Years of Age

Evidence from 28,135 randomized older patients with atrial fibrillation



Am J Cardiol. 2019 Mar 18

MA-M_RIV-FR-0296-1



AOD: moins d'hémorragies cérébrales, moins d'hémorragies fatales que les AVK

Méta-analyse: 71 683 participants en FA, dont 29 099 ≥ 75 ans

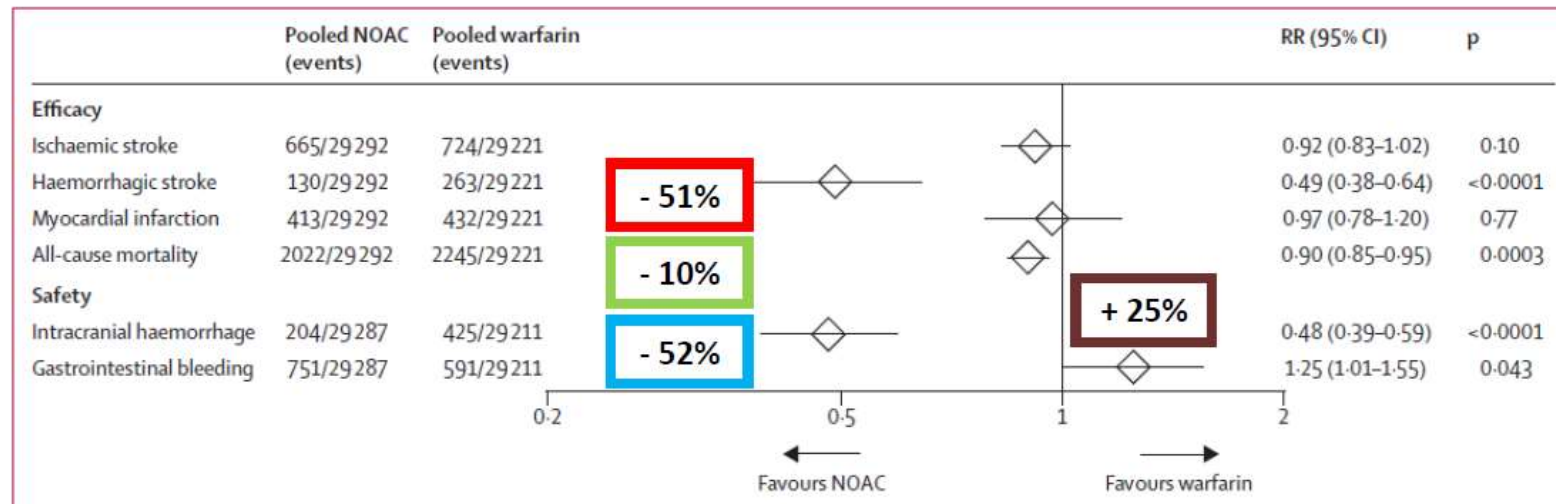


Figure 2: Secondary efficacy and safety outcomes

Le Rivaroxaban peut être utilisé chez les patients gériatriques ≥ 75 ans



Bénéfice Clinique Net (BCN) selon PREFER AF* (étude prospective globale)

HR (IC 95%)

p-value (int.)

0.32

Composite (saignements majeurs & événements CV)

Rivaroxaban vs VKA

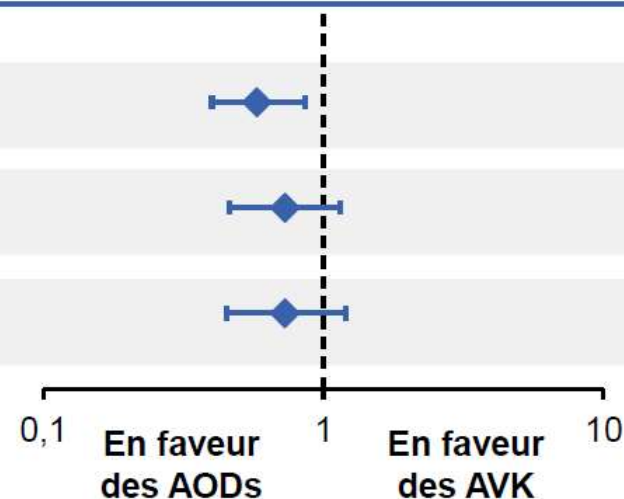
0.58 (0.40–0.86)

Dabigatran vs VKA

0.73 (0.46–1.15)

Apixaban vs VKA

0.73 (0.45–1.20)



* Patti G et al. Net Clinical Benefit of Non-Vitamin K Antagonist vs Vitamin K Antagonist Anticoagulants in Elderly Patients With Atrial Am J Med 2019;132:749–757 - Données issues des registres PREFER in AF and PREFER in AF PROLONGATION (Patients avec FA age ≥ 75 ans)

MA-M_RIV-FR-0372-1

BCN = Ischaemic events defined as cardiac events (acute coronary syndrome, coronary revascularisation) + vascular events [stroke, transient ischaemic attack, systemic embolic events]; fatal bleeding or bleeding into a critical organ or clinically relevant bleeding with haemoglobin decrease ≥ 2 g/dL, consistent with the definition from the International Society on Thrombosis and Haemostasis.

Rivaroxaban dans SAFiR AC : la seule étude prospective d'un AOD chez les patients gériatriques FA > 80 ans (Pr Hanon)



Objectif principal: Evaluation du risque de saignements chez des patients **FANV > 80 ans** traités par Rivaroxaban ou AVK en France



Initiation récente de Rivaroxaban ou AVK

Prospectif, 33 centres gériatriques

N=1903

N=908

Rivaroxaban 15/20 mg OD

suivi téléphonique /3 mois

N=995

Warfarine (INR: 2-3)



M12



M24

Critères de jugements :

- Saignements majeurs (ISTH)
- Evénements Thrombotiques
- Hospitalisations
- Décès

Age = 86,2 (4,6)
23% de + de 90 ans
Démence = 46%
Malnutrition = 66%
Chutes = 36%
Anémie = 52%

* D'après Hanon O et al. Heart 2020; doi:10.1136/heartjnl-2020-317923.

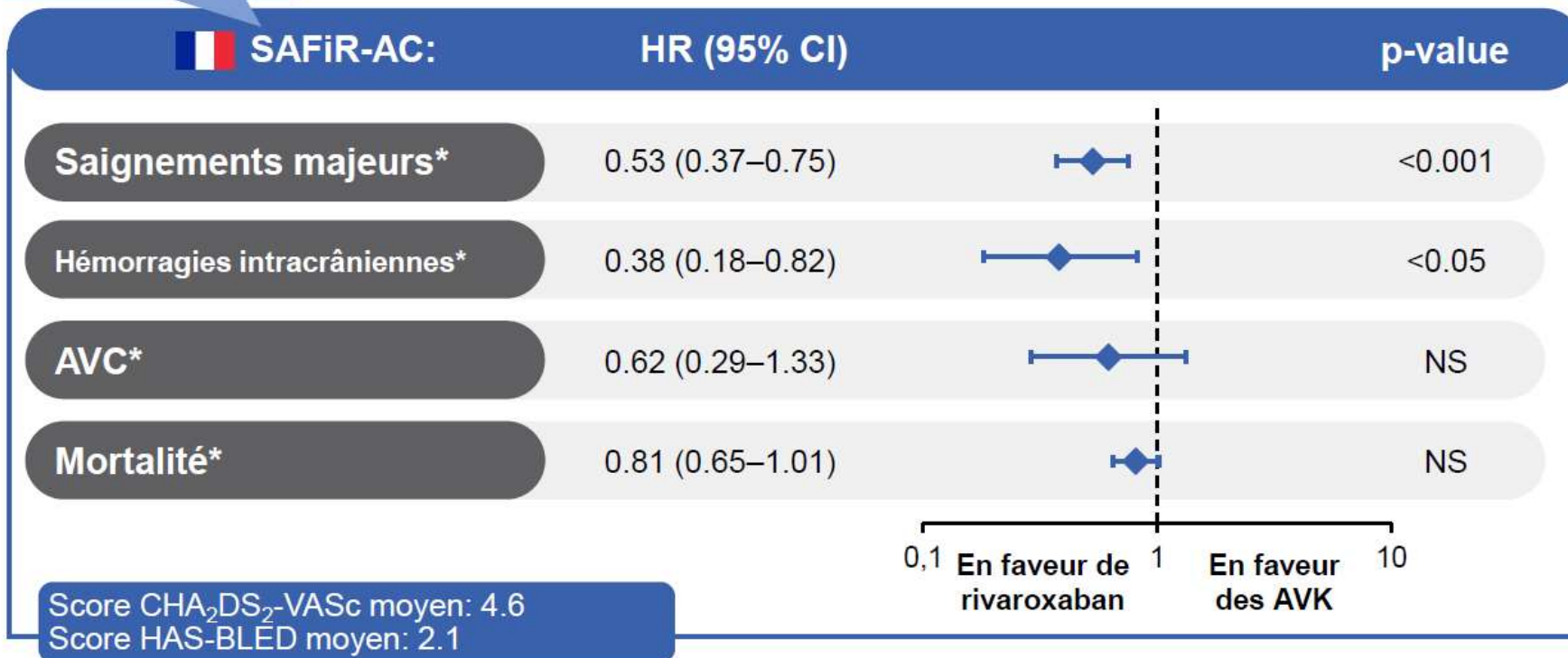
SAFiR AC : Bleeding risk in elderly Subjects Aged more than 80 years in atrial Fibrillation treated by Rivaroxaban AnTICOAGULANT (Pr. O. HANON)

Rivaroxaban dans SAFiR AC : la seule étude prospective d'un AOD chez les patients gériatriques FA > 80 ans



Age moyen :
86 ans

Le Rivaroxaban peut être utilisé chez les patients gériatriques



* Données selon le modèle d'ajustement #1: selon age, sexe, eGFR et index Charlson (22 variables)
Hanon O *et al.* Présentation orale - ESC Congress 2019, Paris, France

Facteurs indépendants associés au risque hémorragique* :
Age, Sexe masculin, Insuffisance rénale et Anémie (ASIA)



	Pas de saignements majeurs (n=932)	Avec saignements majeurs (n=63)	p
Facteurs associés			
Age (years) (moyenne, IC)	85.9 (4.2)	87.5 (4.8)	0.003
Homme % (n)	38,1(355)	50.8 (32)	0.06
Anémie % (n)	39.9 (362)	54.0 (34)	0.04
Cl creat (ml/min) (moyenne, IC)	53.5 (16.5)	47.6 (14.7)	0.006
Facteurs non associés			
Antécédents de chute % (n)	26.8 (247)	28.6 (18)	0.88
Antécédents de saignement (n)	16.5 (130)	22.8 (13)	0.23
Démence % (n)	39.1 (364)	28.6 (18)	0.12
IMC (Kg/m2) (moyenne, IC)	25.2 (5.0)	24.4 (4.0)	0.22
Albumine < 35 g/l % (n)	50.5 (333)	57.1 (28)	0,13
Score de Charlson (moyenne,IC)	6.70 (2.01)	6.44 (1.54)	0.32
Agents antiplaquettaires % (n)	11.2 (103)	17.5 (11)	0.20
HAS-BLED (moyenne, IC)	1.98 (0.93)	2.12 (0.97)	0.29

Facteurs associés :
score ASIA
 Age, **S**exe, **A**némie &
 Insuffisance Rénale

Facteurs non associés
 Cognition & chutes

Selon SAFIR AC : Etude prospective Française / Rivaroxaban versus AVK / patients > 80 ans

* D'après Hanon O. Communication Orale JESFC 2020, ESC 2019

ROCKET AF : des données robustes chez le patient insuffisant rénal grâce à une dose spécifiquement adaptée

	ROCKET AF ¹ (n=14,264)	ARISTOTLE ^{2,3,4} (n=18,201)	ENGAGE AF ^{5,6} (n=21,105)	RE-LY ^{7,8} (n=18,113)
Dose spécifiquement étudiée selon la fonction rénale	✓	✗	✗	✗
Proportion de patients avec une insuffisance rénale modérée	21%*	15%#	19%‡	20%§
Nombre de patients étudiés avec la Dose Réduite	15 mg od: 1474	2.5 mg bid: 428	30 mg bid [¶] : 1784	110 mg bid: 6015
Nombre de patients avec une dose réduite et ayant une insuffisance rénale modérée (% dans le bras AOD)	1474 (20.7%)	149 (1.6%)	1379¶¶ (19.6%¶¶)	1196 (9.9%)

*CrCl 30–49 mL/min; #eGFR ≤50 mL/min (Cockcroft–Gault); †CrCl ≤50 mL/min; ‡eGFR <50 mL/min; §renal impairment defined as serum creatine levels ≥1.5 mg/dl; ¶data given for dose adjusted arm of 'high-dose' (60/30) group.

1. Fox KAA *et al*, *Eur Heart J* 2011;32:2387–2394; 2. Granger GB *et al*, *N Engl J Med* 2011;365:981–992; 3. Hohnloser SH *et al*, *Eur Heart J* 2012;33:2821–2830;

4. Apixaban FDA medical review; 5. Giugliano RP *et al*, *N Engl J Med* 2013;369:2093–2104; 6. Bohula EA *et al*, *Circulation* 2016;134:24–36;

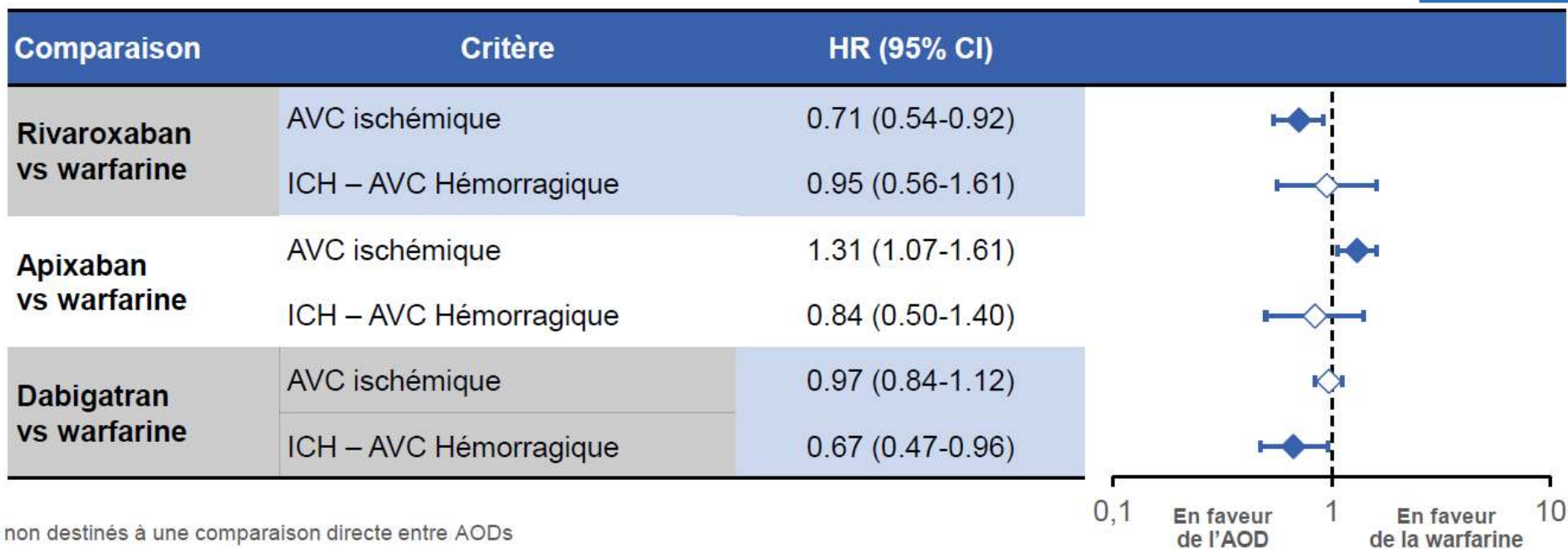
7. Connolly SJ *et al*, *N Engl J Med* 2009;361:1139–1151; 8. Hijazi Z *et al*, *Circulation* 2014;129:961–970.

Doses réduites appropriées dans une population fragile: Un avantage au niveau ischémique pour le Rivaroxaban



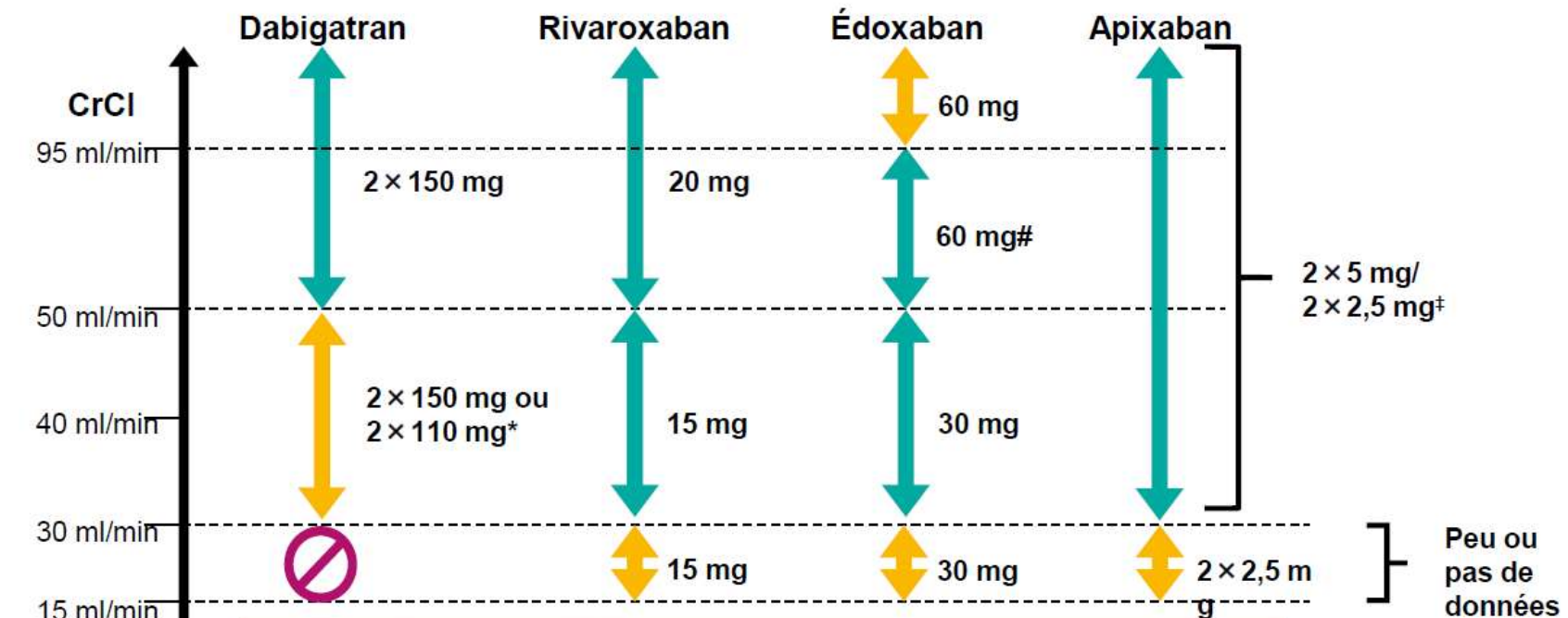
Cohorte danoise retrospective; "Indication à une dose réduite": Age ≥ 80 \pm insuffisance rénale
N=21,949 patients, Suivi à 2,5 ans, Age moyen: 74 ans

thebmj



*This data is reflective of real world practice of clinicians – please consult your local prescribing information for regulatory approved dosing adjustment in your country for each NOAC based on age and/or renal impairment

Utilisation des AODs selon la fonction rénale



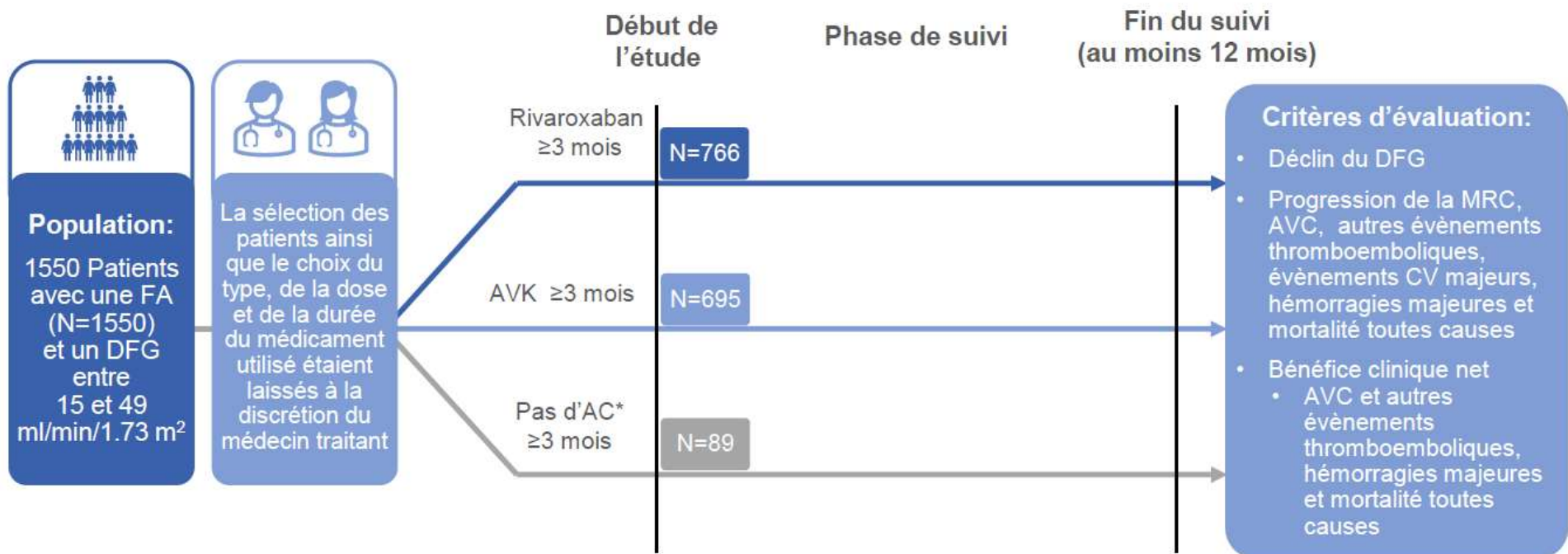
- Contraindicated as per SmPCs
- Very limited published RCT outcomes
- Individualized, multidisciplinary approach
- Patient engagement, shared decision making, including information about off label situation

*2x110 mg chez les patients à haut risque d'hémorragie (selon le RCT). Les autres critères de réduction de dose peuvent s'appliquer (poids ≤60 kg, traitement concomitant par un puissant inhibiteur de la gp-P). †2x2,5 mg uniquement si au moins 2 des 3 conditions suivantes sont remplies : âge ≥80 ans, poids ≤60 kg, créatinine ≥1,5 mg/dl (133 μmol/l). Steffel J et al. *Europace* 2021;00:0-65; <https://doi.org/10.1093/europace/euab065>

XARENO : Design de l'étude 1-4



Factor **XA** – Inhibition in **REN**al patients with non-valvular AF **O**bservational registry



*Thérapie antiplaquettaire autorisée chez les patients du bras sans anticoagulant

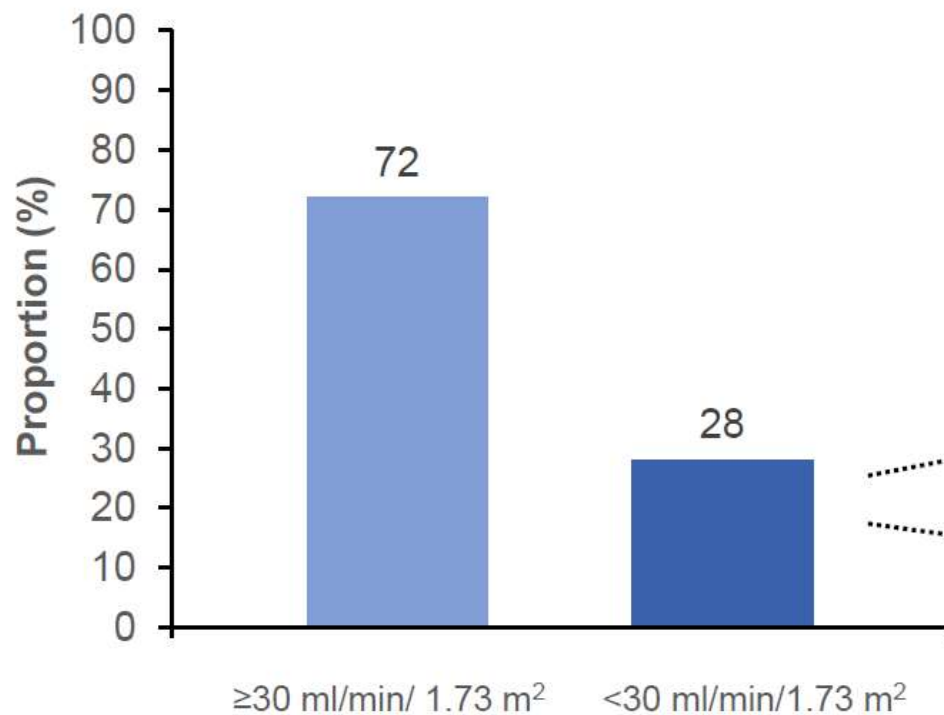
DFG calculé selon la formule CKD-EPI

1. Kreutz R *et al.* *Circulation* 2020;142:A13927. Abstract 13927. 2. Kreutz R *et al.* ACC. Washington DC, USA, 2-4 April 2022. 3. GWT-TUD GmbH *et al.* 2019. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02663076> [accessed 25 Feb 2022]; 4. Kreutz R *et al.*; Rationale and design of XARENO: XA inhibition in RENal patients with non-valvular atrial fibrillation. *Observational registry.* *Kardiol Pol.* 2021;79(11):1265-1267. doi: 10.33963/KP.a2021.0134

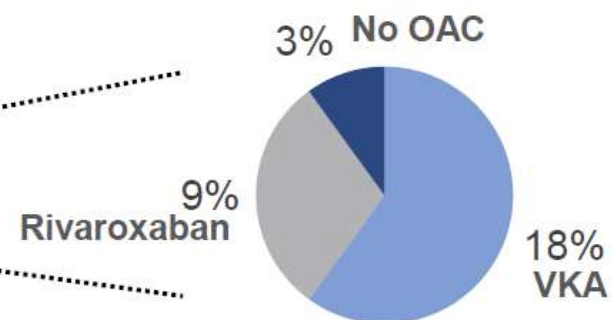
MA-M_RIV-FR-0637-1

Résultats pour la première série de patients (n=1485)

Répartition des patients selon la fonction rénale à l'inclusion (DFG, ml/min/1.73 m²)

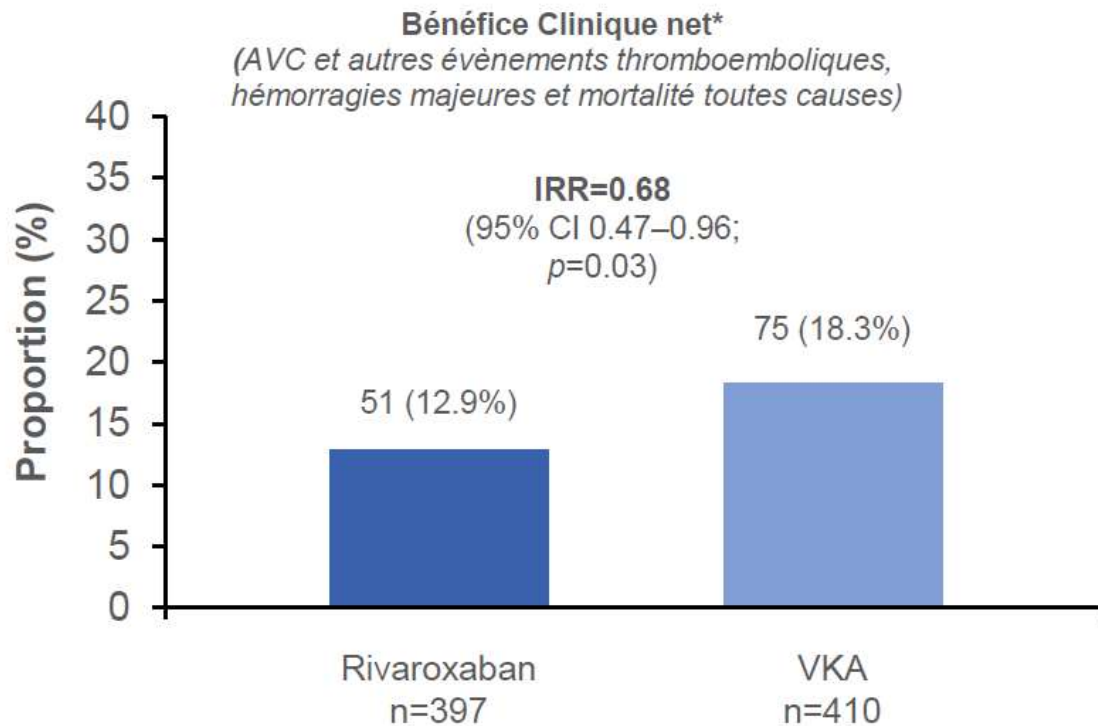


Répartition des traitements dans les cas d'IRC avancée (DFG <30 ml/min/1.73 m²)





Bénéfice Clinique net et Déclin du DFG



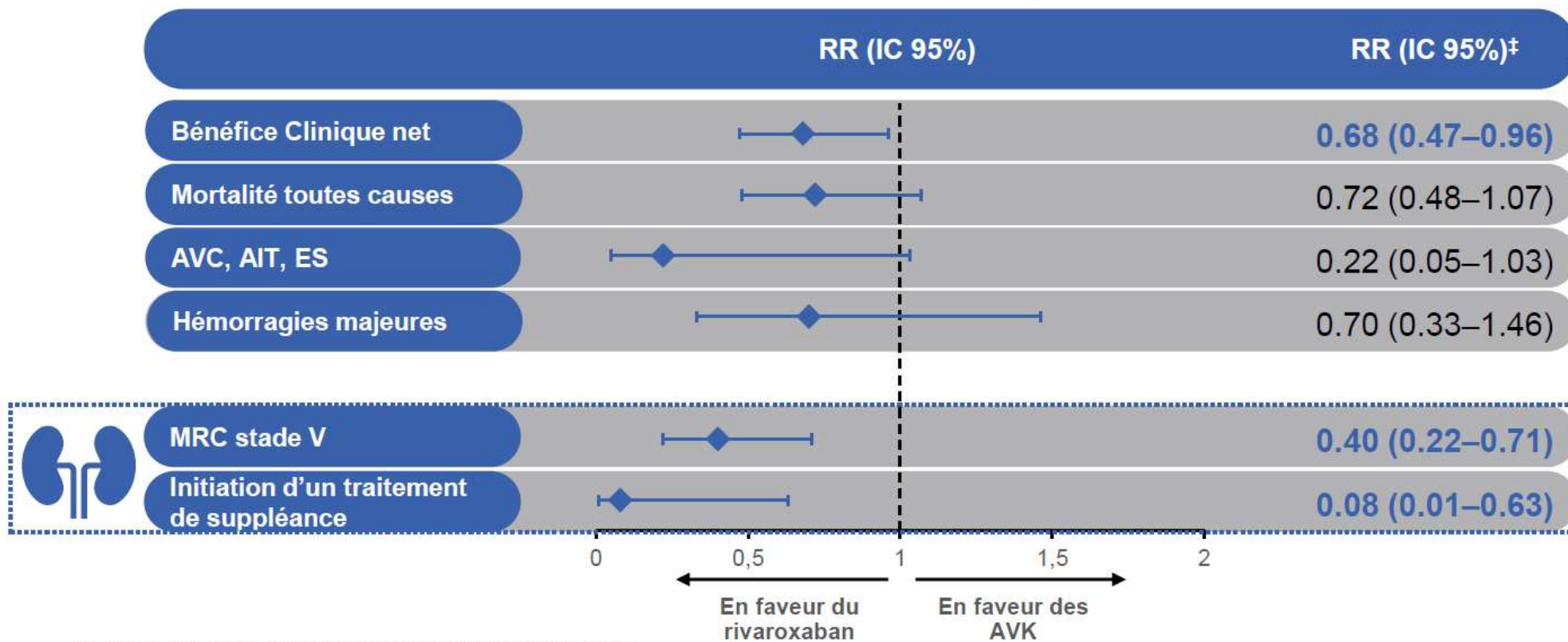
DFG numériquement plus élevé dans le groupe de patients sous rivaroxaban **après 1 an de suivi**

Difference 1.0 ml/min/1.73 m²
95% CI -0.48 to 2.51; p=0.18

*Comme les patients ayant la fonction rénale la plus basse étaient plus fréquemment mis sous AVK, une analyse avec un score de propension a été nécessaire

Kreutz R et al. ACC. Washington DC, USA, 2–4 April 2022., Kreutz R et al. *J Am Coll Cardiol.* 2022 Mar, 79 (9_Supplement) 201

Risque Relatif et Intervalle de Confiance 95% après 1 an de suivi *

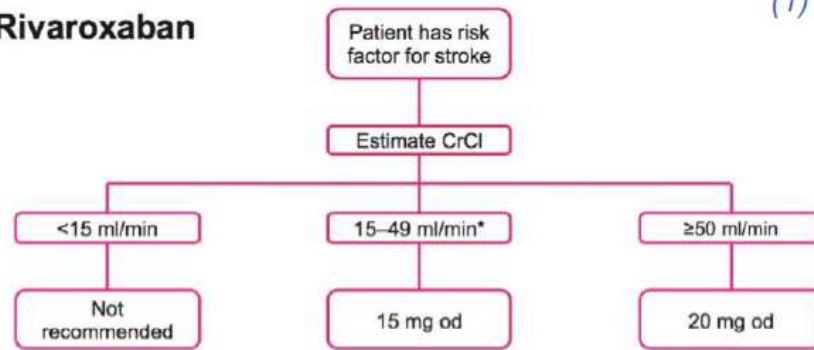


*Analyse avec score de propension; ‡Valeurs significatives en bleues.

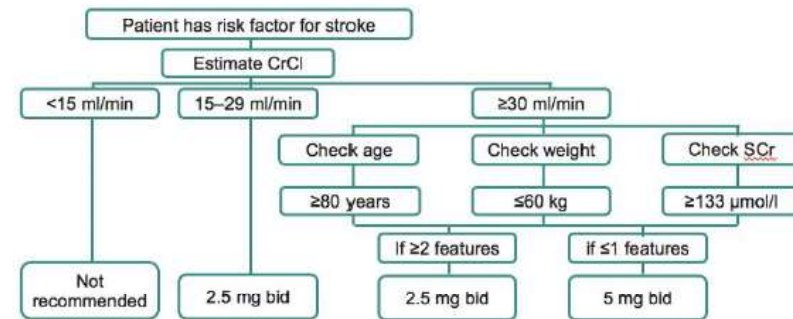
Un seul critère d'adaptation posologique pour une facilité d'utilisation pour le rivaroxaban



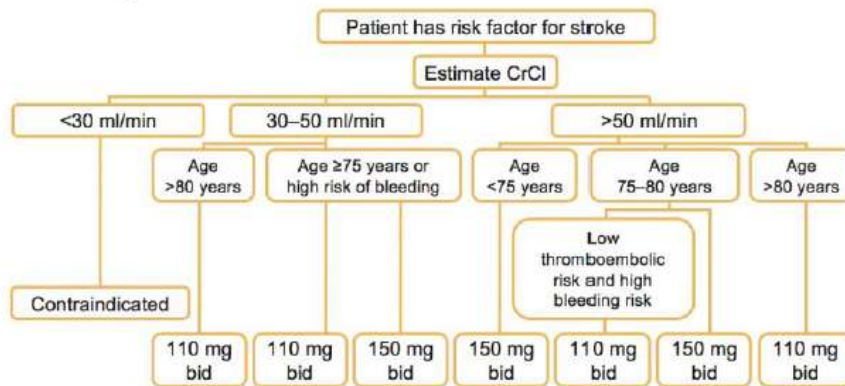
Rivaroxaban



Apixaban



Dabigatran*



(4, 5)

$$ClCr = \frac{[(140 - \text{âge}) \times \text{poids}]}{\text{Créatininémie } (\mu\text{mol/L})} \times \begin{cases} 1,24 & \text{♂} \\ 1,04 & \text{♀} \end{cases}$$

DIAPORAMA / Patient Agé

Monoprise ou biprise?

Y a-t-il une différence entre monoprise et biprise?

Des schémas en monoprise ou biprise sont associés à une efficacité et tolérance similaire dans les études de Phase II

Méta-analyse récente de 12 études de phase II évaluant les AOD (10 716 patients)



Thrombosis Research 197 (2021) 24–32

Contents lists available at ScienceDirect

Thrombosis Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/thromres

Twice- or Once-Daily Dosing of Direct Oral Anticoagulants, a systematic review and meta-analysis

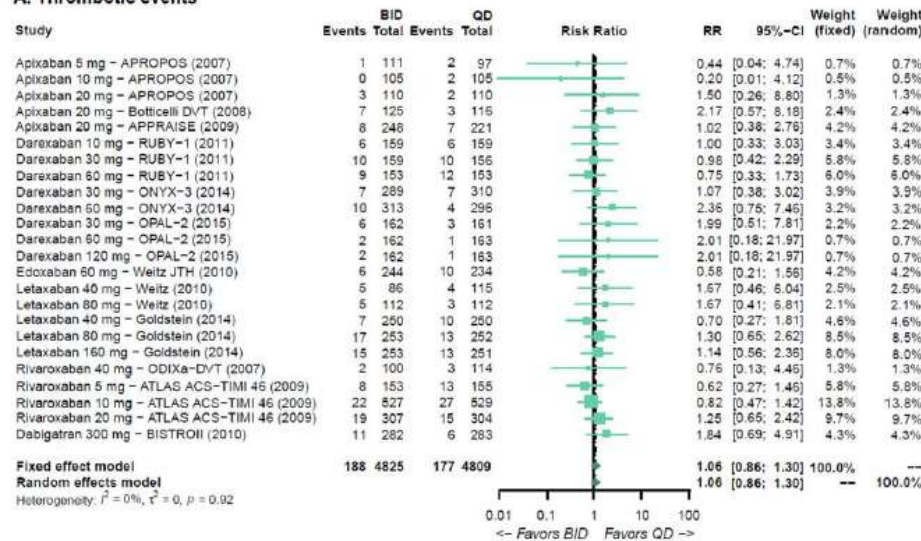
S. Mainbourg^{a,b,*}, M. Cucherat^{a,c}, S. Provencher^d, L. Bertoletti^{e,f,g}, P. Nony^a, F. Gueyffier^{a,f}, P. Mismetti^{e,h}, C. Grange^{b,i}, I. Durieu^b, R. Kilo^a, S. Laporte^e, G. Grenet^{a,c}, J.-C. Lega^{a,b,f}, on behalf of META-EMBOL group

^a Université de Lyon, Université Lyon 1, CNRS, Laboratoire de Biométrie et Biologie Évolutive (UMR 5558, F-69622 Villeurbanne, France)
^b Service de Médecine Interne et Vasculaire, Hôpital Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
^c Département de pharmacovigilance, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
^d Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec, Université Laval, Ville de Québec, Canada
^e Service de Médecine Vasculaire et Thrombotique, CHU de Saint-Etienne, INSERM, UMR1059, Université Jean Monnet, F-42055 Saint-Etienne, France
^f Groupe D'Etude Multidisciplinaires des Maladies Thrombotiques (GEMMAT), Lyon, France
^g Unité de Recherche Clinique, Innovation, Pharmacologie, Centre hospitalo-universitaire de Saint-Etienne, Saint-Etienne, France
^h INSERM, CIC-1408, CHU de Saint-Etienne, INNOVTE, CHU de Saint-Etienne, F-42055 Saint-Etienne, France

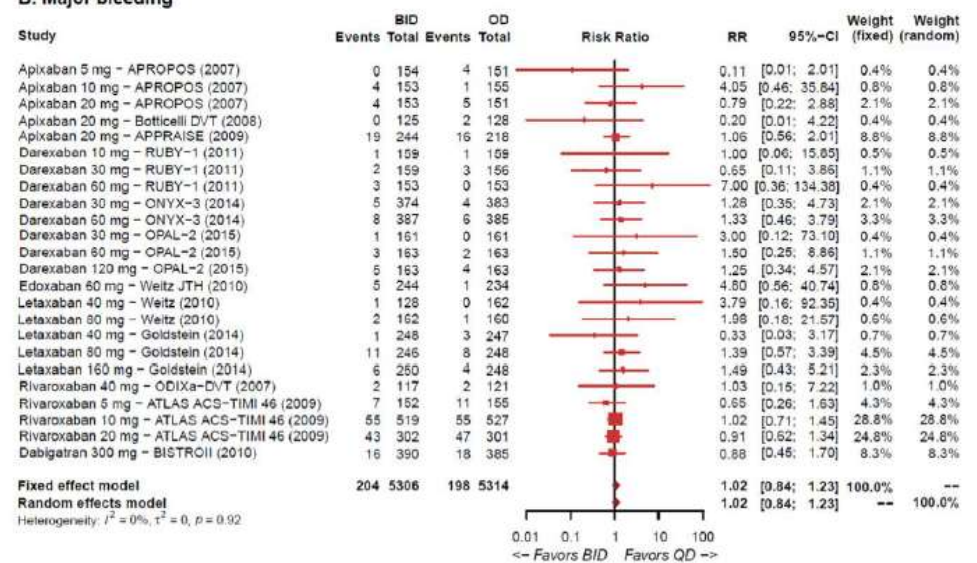
- **Objectif** : comparer l'effet d'un traitement AOD administré en **monoprise vs biprise**
- **12 études de phase II** ont été incluses dans l'analyse – regroupant les 4 indications (orthopédie, FANV, MTEV, SCA)
 - ✓ **10 716 patients**
 - ✓ Comparaison de **24 schémas posologiques** (Rivaroxaban, Apixaban, Dabigatran, etc..)
- **Critères d'évaluation** :
 - ✓ **Efficacité** : Evénements thrombotiques majeurs (selon l'indication) : TVP ou EP, AVC ou IDM, ou récurrence d'événements ischémiques majeurs
 - ✓ **Sécurité** : Evénements hémorragiques majeurs : selon la définition ISTH ou BARC

Twice- or Once-Daily Dosing of Direct Oral Anticoagulants, a systematic review and meta-analysis

A. Thrombotic events



B. Major bleeding



	AOD twice daily	AOD once daily	RR [IC95%]
E. Thromboembolique	188 / 4 825	177 / 4 809	1.06 [0.86 – 1.30]
Hémorragie majeure	204 / 5 306	198 / 5 314	1.02 [0.84 – 1.23]

Méta-analyse 12 études de phase II (dose ranging) – 10 716 patients

Conclusion: Patients âgés en FA & Anticoagulation

