

La fin des AVK dans la FA des patients âgés ?



Pr Eric PAUTAS

Hôpital Charles Foix

G.H. Pitié-Salpêtrière-Ch.Foix
(APHP)



Inserm URM-S1140



UFR Médecine

Université Paris 6
Paris Sorbonne



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

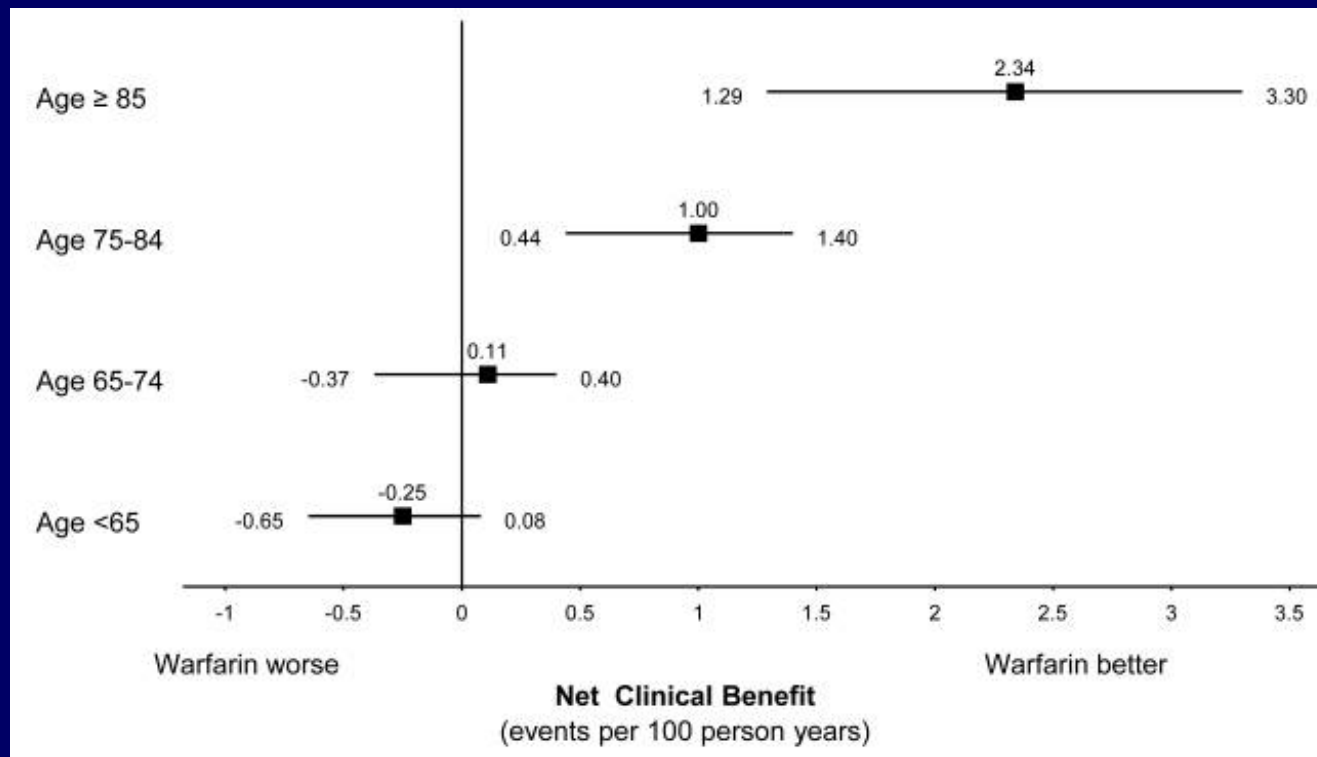
Préambule



La question n'est plus « anticoagulant ou non »

ATRIA (n=13559 sous AVK, 8752 ≥ 80 ans, suivi 66000 patients-années)

Taux annualisés ETE / hémorragies intracrâniennes



Singer, Ann Intern Med 2009

La question n'est plus « anticoagulant ou non »

Registre européen PREFER

2012-2014

6412 patients FA suivis 1 an

505 pts > 85 ans

Variable	Age <85 Y (N=5907)	Age ≥85 Y (N=505)	P Value
Antithrombotic therapies			
No therapy	349 (5.9)	35 (6.9)	0.410
Oral anticoagulant	4917 (83.2)	393 (77.8)	0.019
VKA	4556 (77.3)	362 (71.7)	0.0055
NOAC	361 (6.1)	31 (6.1)	0.9804
Antiplatelet only	641 (10.9)	77 (15.3)	0.0026
Oral anticoagulant plus antiplatelet	662 (11.2)	50 (9.9)	0.3699

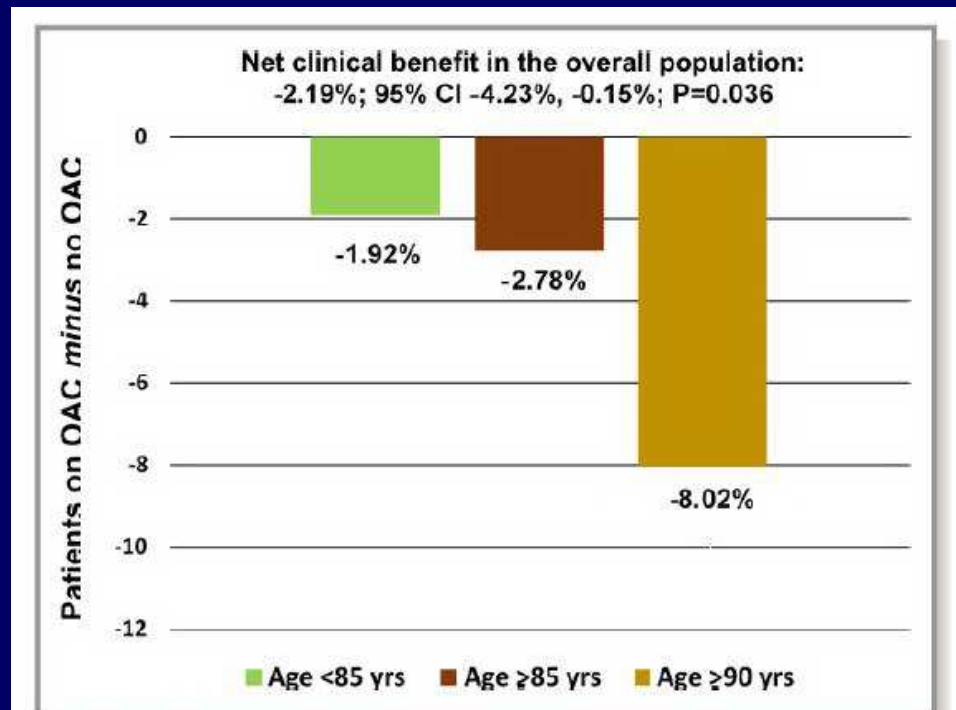


Figure 5. Net clinical benefit, adjusted for the mortality risk, of OAC vs no OAC (antiplatelet therapy only or no antithrombotic drug) according to different age strata, including ischemic stroke, systemic embolism, myocardial infarction, hemorrhagic stroke, and major bleeding as outcome measures. OAC indicates oral

« Les AVK sont finis »

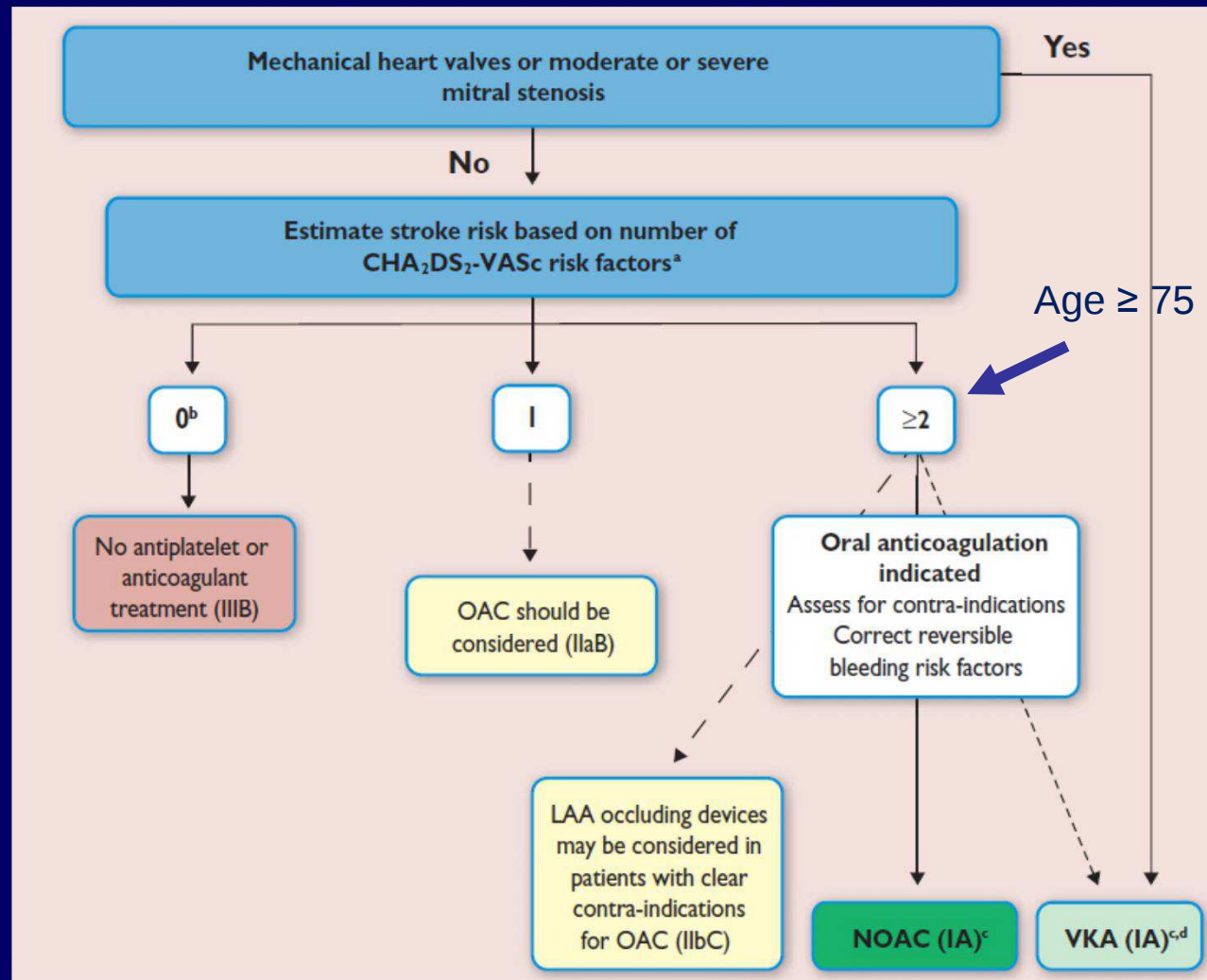
2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS



European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehw210

Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation
CHEST Guideline and Expert Panel Report

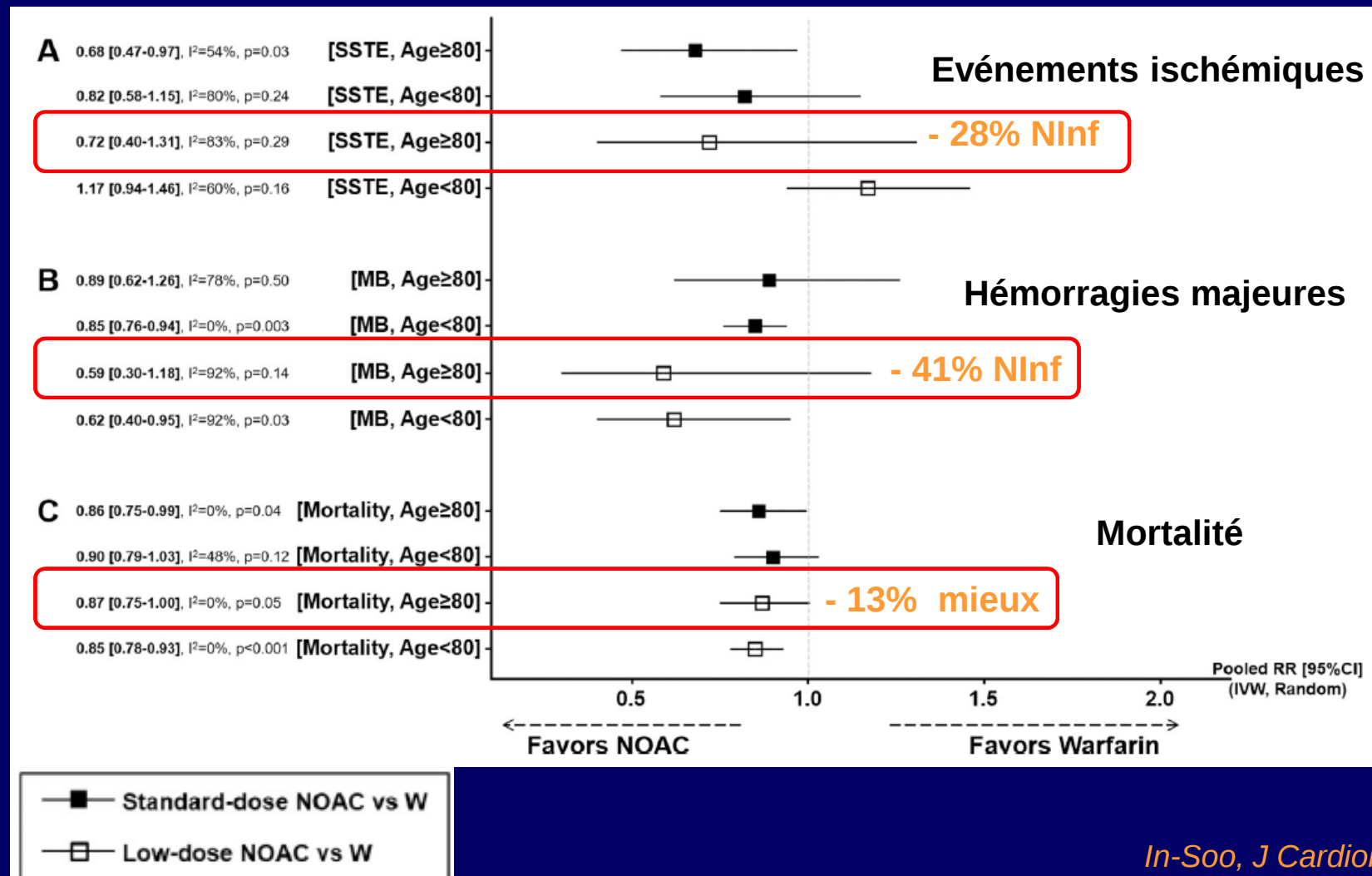
Lip, Chest 2018



Que disent les essais ?

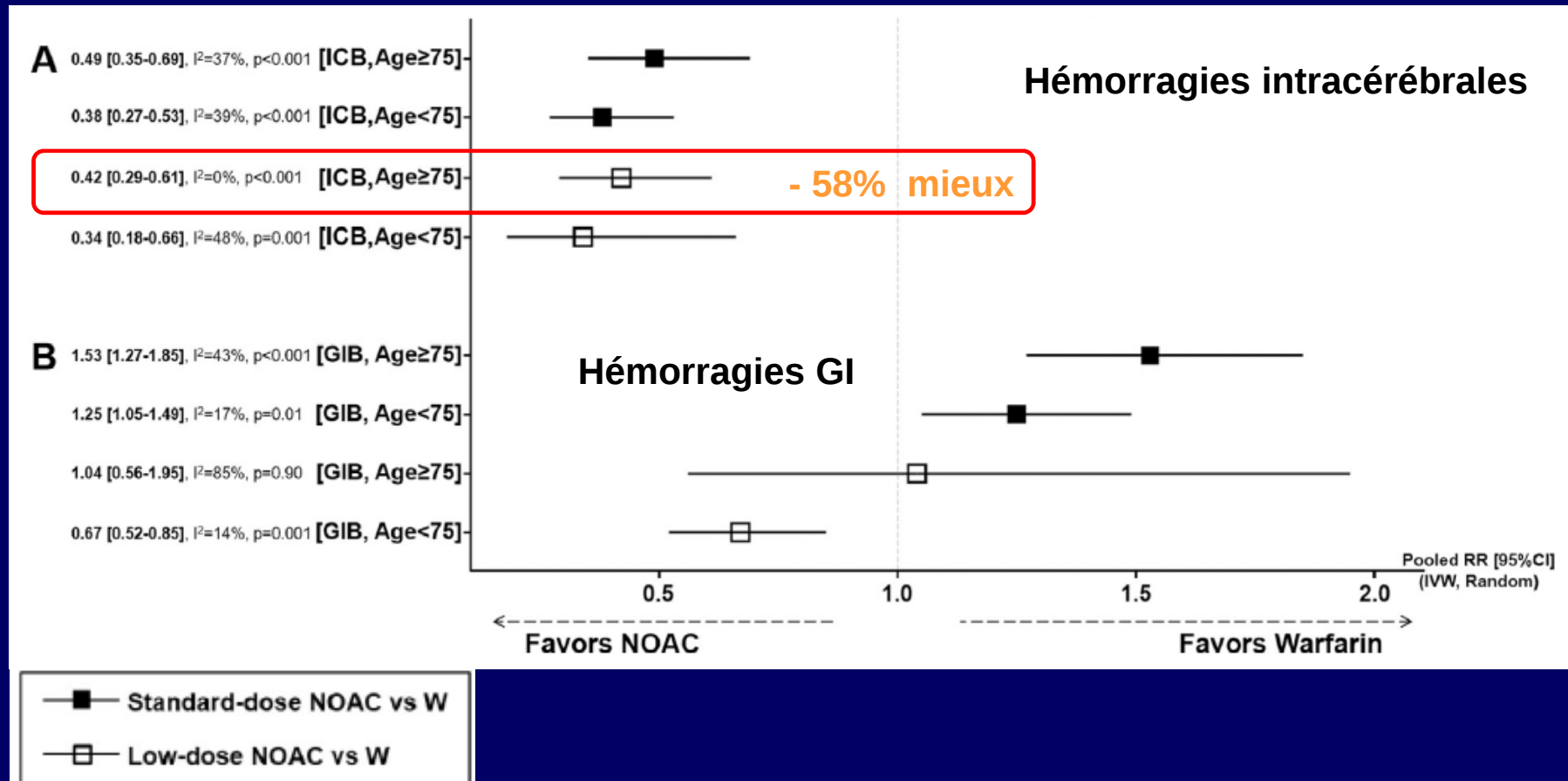
	RE-LY dabigatran	ROCKET AF rivaroxaban	ARISTOTLE apixaban	
Doses	150 mg x 2 ou 110 mg x 2	20 mg ou 15 mg (Cockroft 30-50)	5 mg x 2 ou 2,5 mg x 2 (> 80 ans poids < 60 kg IR creat < 133 µM)	
comparateur	vs warfarine	vs warfarine	vs warfarine	
Nb patients	18 113	14 269	18 205	
Age médian	72 ans 40% ≥ 75 ans 22% ≥ 80 ans	73 ans 44% ≥ 75 ans 18% ≥ 80 ans	70 ans 31% ≥ 75 ans	
CHADS₂ moy	2,2	3,5 (3,7 ≥ 75 ans)	2,1	
≥3	33%	87%	30%	
Atcd AVC/AIT	20%	55%	19%	

Que disent les essais ?



*In-Soo, J Cardiol 2018
 Bai, Age Ageing 2018
 Ruff, Lancet 2014*

Que disent les essais ?



**Pas d'interaction avec l'âge en termes
d'évènements thrombotiques ou hémorragiques**

*In-Soo, J Cardiol 2018
Bai, Age Ageing 2018
Ruff, Lancet 2014*

Que disent les essais ?

> 75 ans

	RE-LY Dabigatran (n=7258)		ROCKET Rivaroxaban (n=6164)	ARISTOTLE Apixaban (n=5678)
	150 mg	110 mg		
AVC isch		- 12% NInf	- 19% NInf	- 28% mieux
Hémorr. Maj.		+ 1% NInf	+ 11% NInf	- 36% mieux
Hémorr. IC		- 53% mieux	- 11% NInf	- 66% mieux
Hémorr. GI		+ 39% pire	+ 42% pire	

Barco, Best Pract Res Clin Haematol 2013 / Bernacki, Thromb Thrombolysis 2013
Ruff, Lancet 2014 / Foody Clin Interv Aging 2017

AOD en “vraie vie” ?

Real-World Setting Comparison of Nonvitamin-K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Vitamin-K Antagonists for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation

A Systematic Review and Meta-Analysis

Ntaios, Stroke 2017

Discussion

The present meta-analysis of real-world data shows that dabigatran, rivaroxaban, and apixaban, as compared with VKAs, are associated with lower risk of intracranial hemorrhage and similar risk of ischemic stroke and ischemic stroke or systemic embolism; apixaban and dabigatran with lower risk of mortality; apixaban with fewer gastrointestinal and major hemorrhages; dabigatran and rivaroxaban with higher risk of gastrointestinal hemorrhage; dabigatran and rivaroxaban with a similar rate of myocardial infarction.

Therefore, these data support the findings of the RCTs, do not uncover new safety concerns, and strengthen their validity.

L'ensemble des données épidémiologiques disponibles pour le rivaroxaban et le dabigatran confirment un profil de patients différent selon l'anticoagulant prescrit à l'instauration du traitement. On observe ainsi une prescription préférentielle d'un AVK aux patients les plus à risque thrombotique et hémorragique.

*Commission transparence HAS 2018
Zhu, Pharmacotherapy 2018*

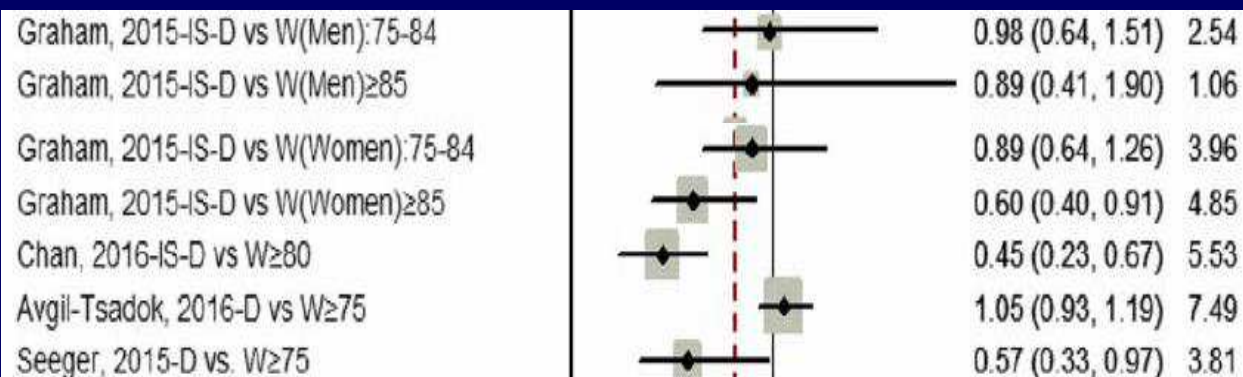
AOD en “vraie vie” ?

Effectiveness and safety of oral anticoagulants in older patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-regression analysis

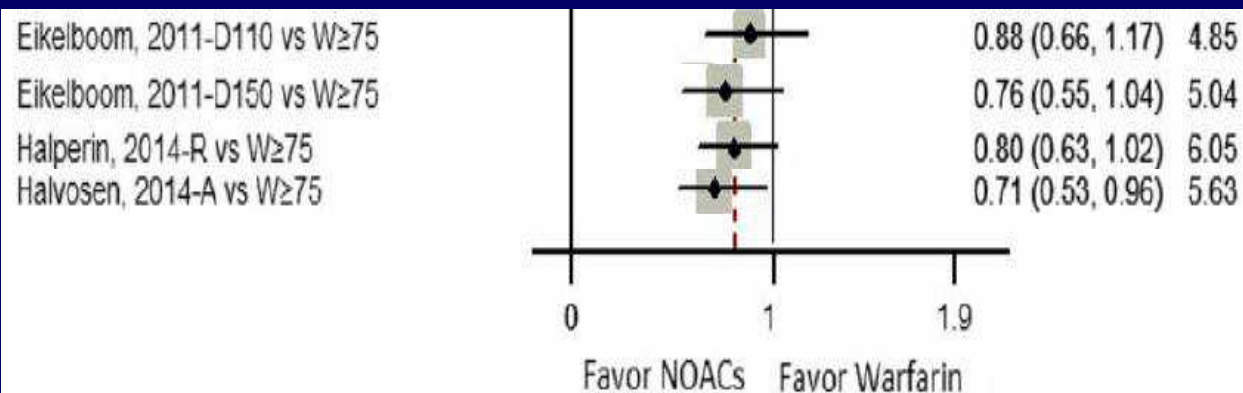
Bai, Age Ageing 2018

Real-world

Evènements ischémiques



RCT



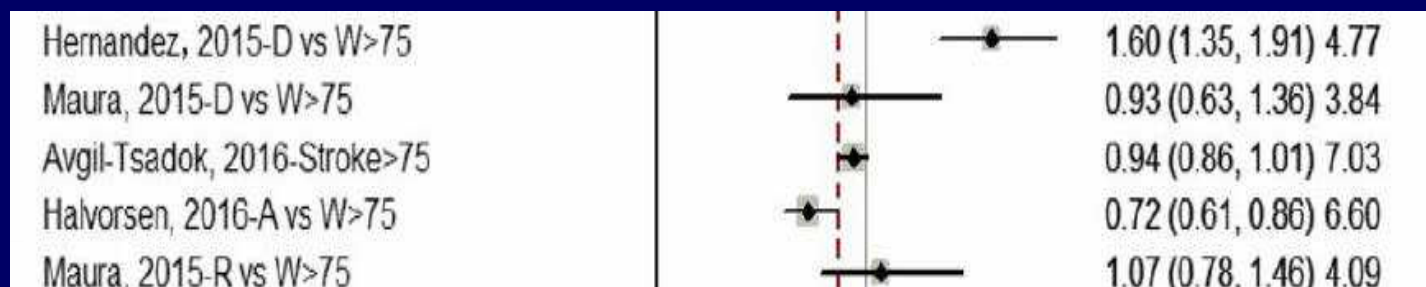
AOD en “vraie vie” ?

Effectiveness and safety of oral anticoagulants in older patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-regression analysis

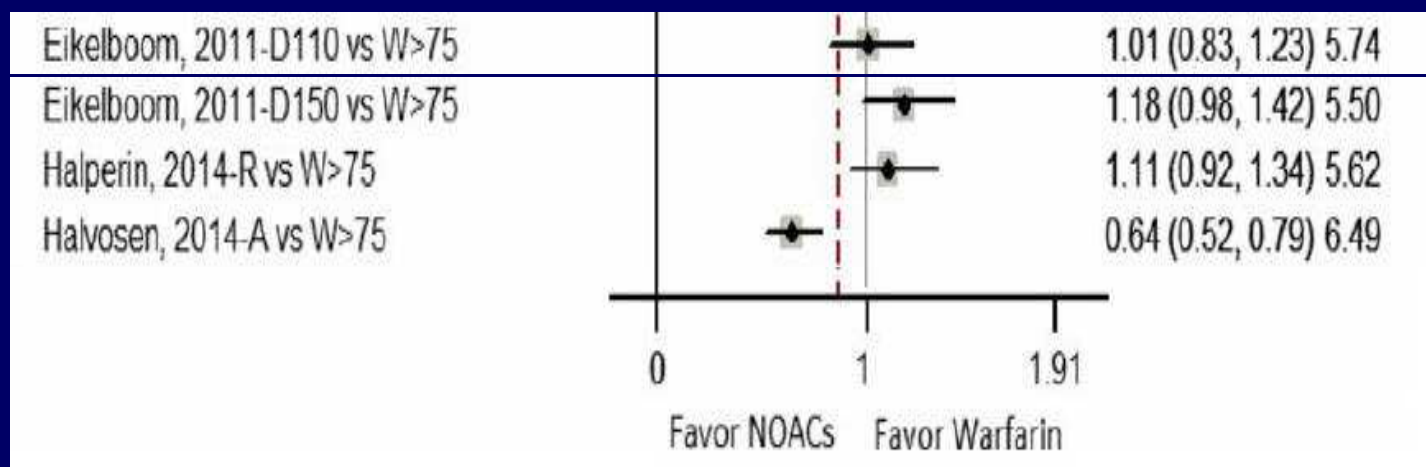
Bai, Age Ageing 2018

Real-world

Hémorragies majeures



RCT



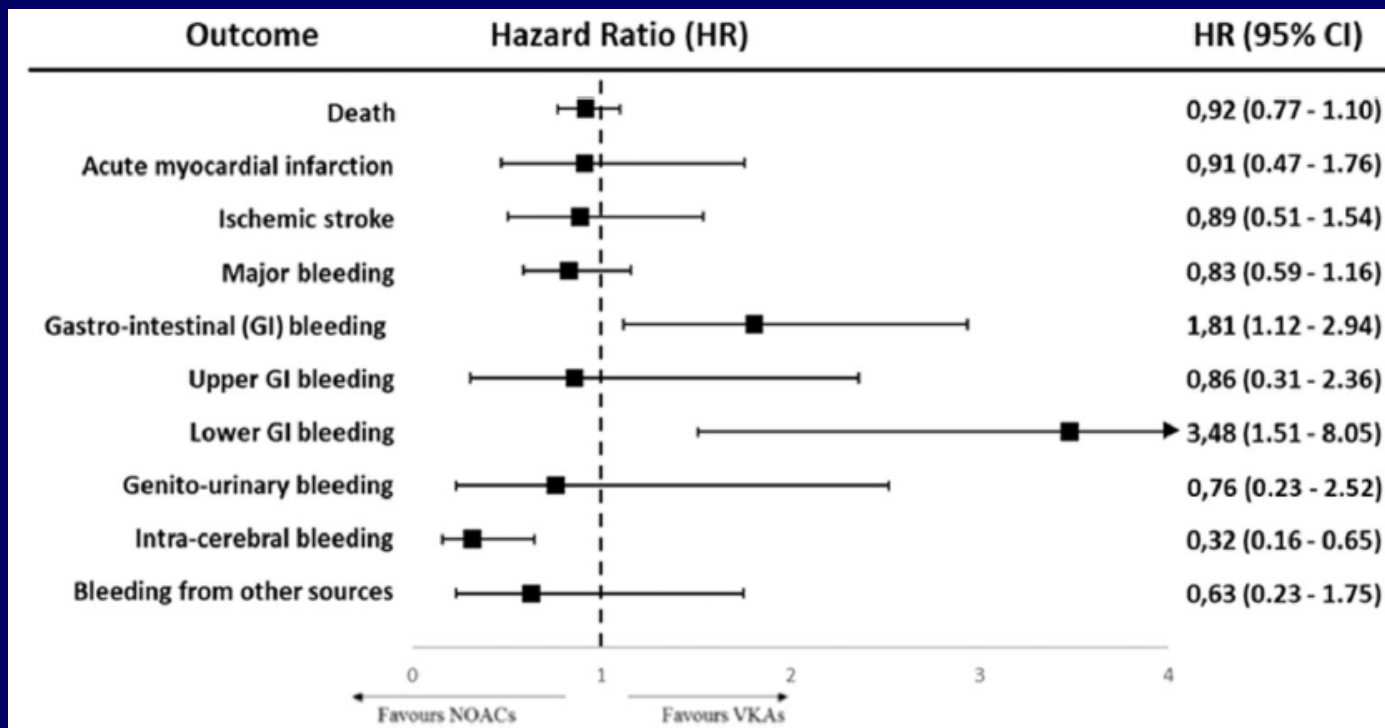
AOD en “vraie vie” ?

Different safety profiles of oral anticoagulants in very elderly non-valvular atrial fibrillation patients. A retrospective propensity score matched cohort study

Zoppellaro, *Int J Cardiol* 2018



FA ≥ 80 ans Base données cliniques AC Vénétie
12254 AVK vs 2882 AODs (~ 1/3 D-R-A)
Suivi moyen 5,1 mois



- 11% non inf
- 17% non inf
+ 81% pire

- 68% mieux

AOD en “vraie vie” ?

Oral Anticoagulation in Very Elderly Patients With Atrial Fibrillation

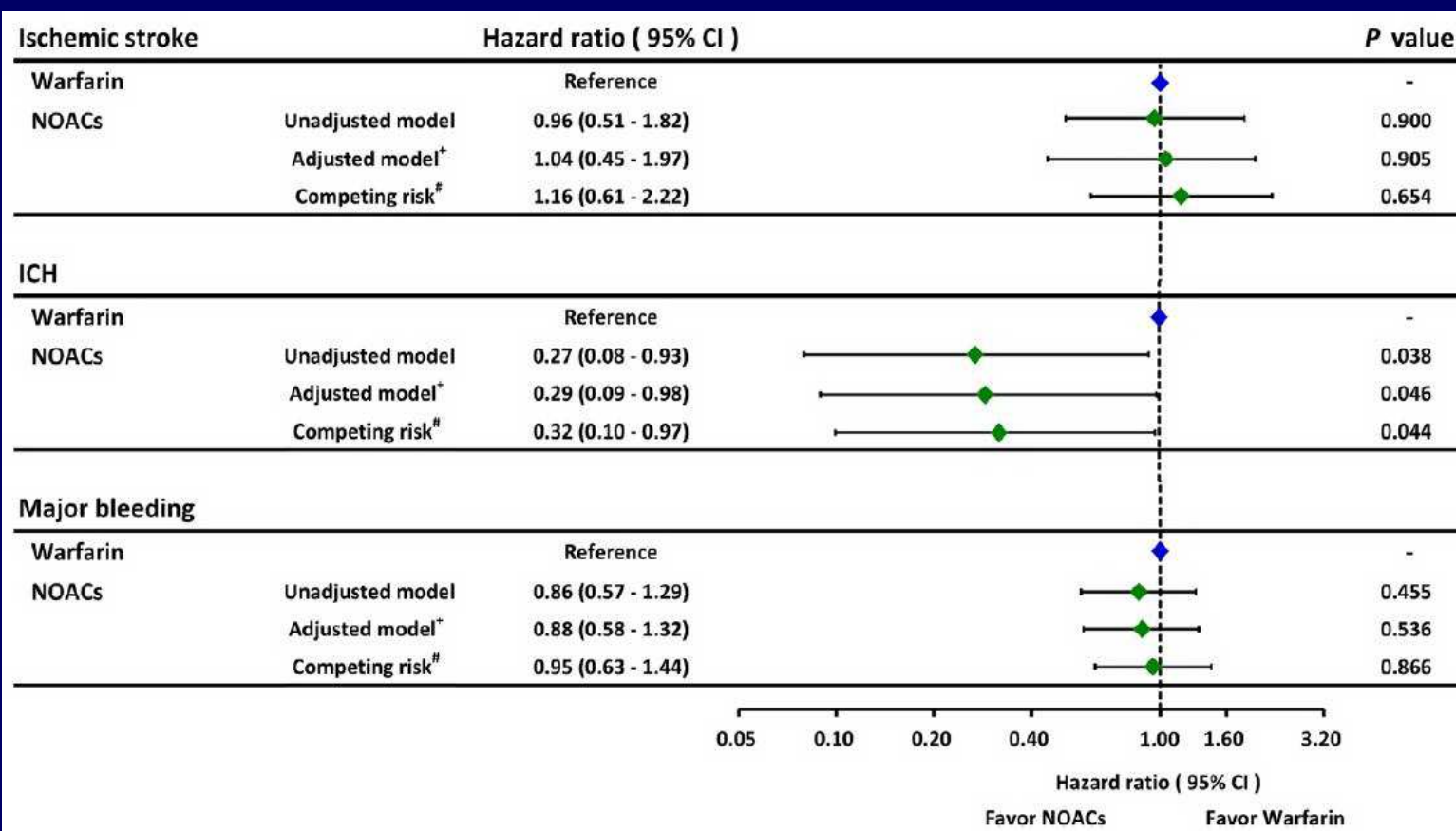
A Nationwide Cohort Study

Chao, Circulation 2018

Base données Taiwan

10852 pts FA ≥ 90 ans

768 warfarine – 978 AODs



+ 4% non inf

- 71% mieux

-12 % non inf

Alors... AVK finis ?



mai 2018

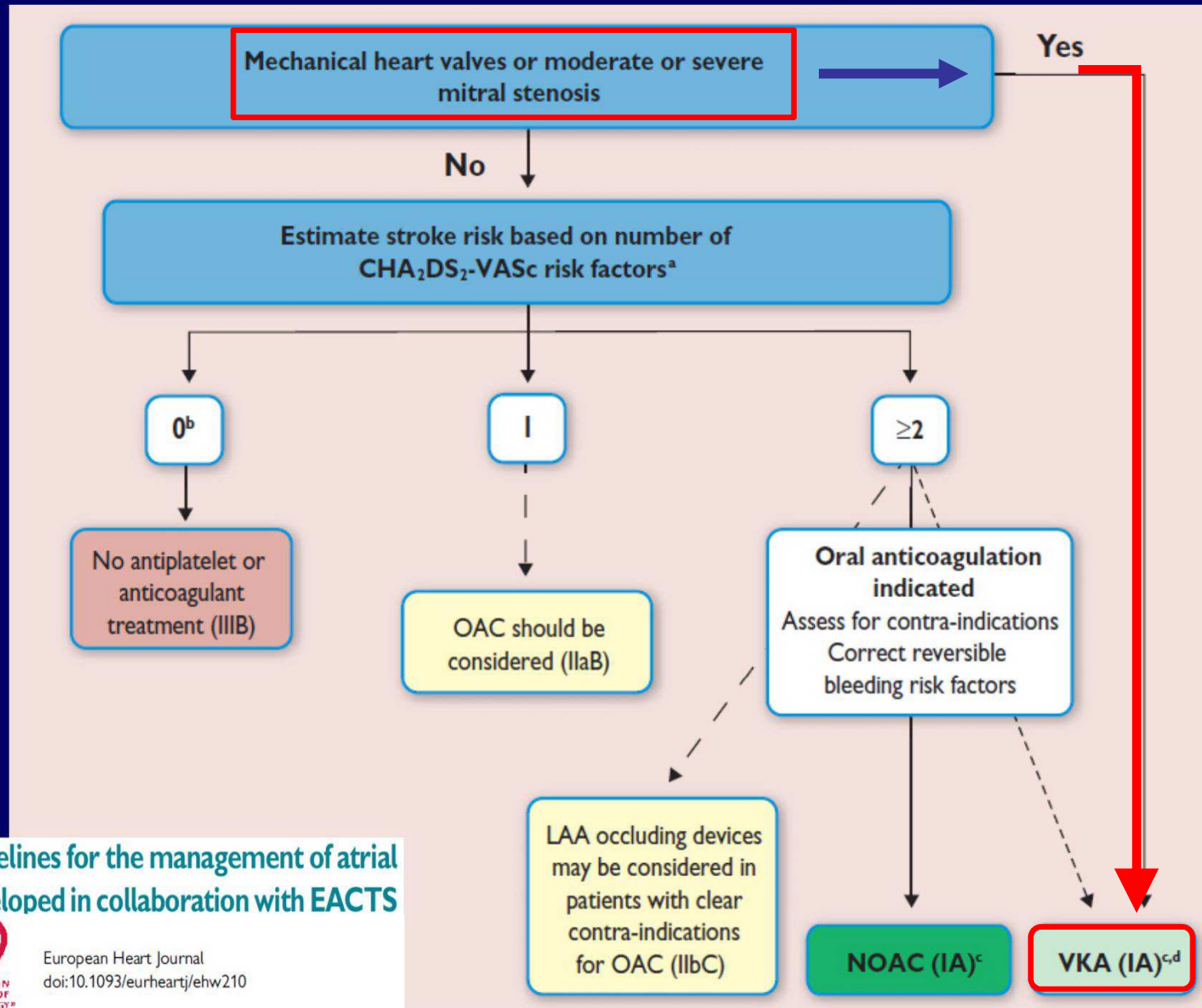
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Rapport d'évaluation des médicaments anticoagulants oraux

Lors de l'instauration du traitement anticoagulant, la Commission considère qu'un AVK ou un AOD peut être prescrit en première intention¹²⁷. **Le choix entre ces deux familles d'anticoagulants sera fait au cas par cas en tenant compte d'un nombre important de critères**, notamment de l'âge, du poids, de l'état de la fonction rénale, de la qualité prévisible de l'observance et de la préférence du patient après information adaptée. Tous ces anticoagulants sont susceptibles d'induire des hémorragies graves. **A la différence des AOD, on dispose pour les AVK de davantage de recul dans leur utilisation et de la possibilité de surveiller le degré d'anticoagulation, en particulier chez les patients les plus fragiles.**



Quand discuter les AVK ?



2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS

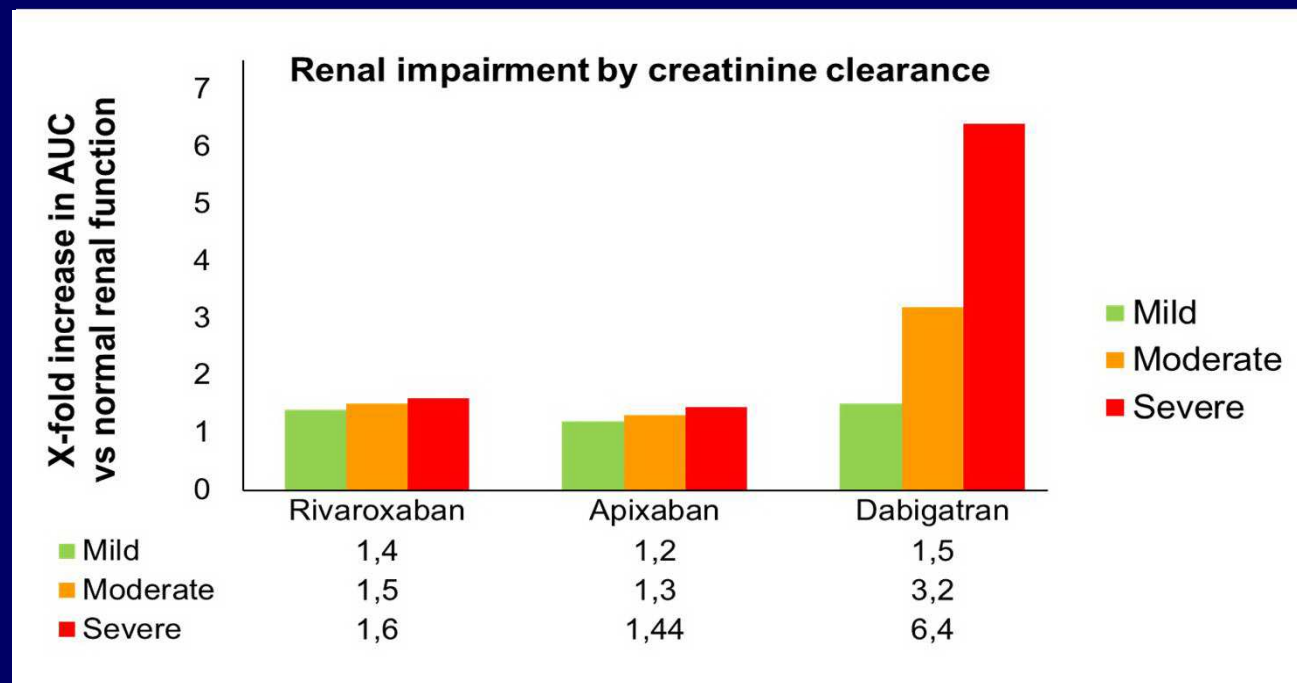


European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehw210

Quand discuter les AVK ?

Elimination rénale	dabigatran etexilate (Pradox)	rivaroxaban (Xarelto)	apixaban (Eliquis)
Dose admin.	4% inchangée	33% inchangée	22% inchangée
Dose absorb.	80% inchangée	37% inchangée	44% inchangée

Salem, Fund Clin Pharmacol 2015 ; Janus, Cardiologie Cardinale 2015



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

Quand discuter les AVK ?

	Dabigatran	Apixaban	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. 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)	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: 15 mg od
Not recommended	CrCl < 30 ml/min	CrCl < 15 ml/min	CrCl < 15 ml/min

*EHRA Guidelines, Europe 2015
Commission transparence HAS 2018*

- **ClCr 30-50 mL/min : données RCT et vraie vie rassurantes**
- **ClCr < 30 mL/min : données très parcellaires**
- **Utilisons déjà bien les AOD pour ClCr > 30 mL/min et on verra...**
- **IR sévère = sur-risque hémorragique avec AVK mais surveillance**
- **Recos permettent de gérer IR aiguë fonctionnelle ?**

Quand discuter les AVK ?

Tenir compte du patient

- observance douteuse ?
- rassuré par INR ?
- réelles difficultés d'équilibre AVK ?
- il a entendu parler du problème d'antidote?

Pas d'antidote : en faveur des AVK ?

Calcul théorique en considérant :

- risque décès par HIC sous AVK avec CCP et AOD sans rien
- valeurs basses de réduction d'HIC sous AOD

100 patients âgés sous AVK



0,8 à 1 HIC /an

100 patients âgés sous AOD



0,6 à 0,8 HIC /an



0,3 à 0,4 décès /an

Take home messages

- **Données essais et cohortes / registres => AOD**
- **On traite des patients et pas la pathologie => moduler**
 - **Interaction patients / médicaments**
 - **Règle des 4 C pour médicaments cardio-vasculaires**

Cockcroft => plutôt AVK ClCr < 30 mL

Comédications => plutôt AOD

Chutes => plutôt AOD

Cognitif => neutre si observance assurée

- **Attention à savoir encore utiliser les AVK !!**