

PERSPECTIVE DU GÉRIATRE

Anticoagulothérapie en FA chez la personne âgée

Dre Annik Dupras, MD, FRCPC
Interniste-gériatre
Professeure adjoint de clinique,
Université de Montréal
Chef du service de gériatrie
Centre Hospitalier Pierre-Le Gardeur
CISSS Lanaudière

Septembre 2020

Déclaration de conflits d'intérêts potentiels

Conférencière pour:

- Pfizer
- Bristol Myers Squibb

Les compagnies pharmaceutiques n'ont eu aucun droit de regard sur le contenu de cette conférence.

OBJECTIFS

A LA FIN DE CETTE PRÉSENTATION, LE PARTICIPANT SERA EN MESURE DE :

- 1) SOUPESER L'IMPORTANCE DE L'ANTICOAGULOTHÉRAPIE CHEZ LE PATIENT ÂGÉ/TRÈS ÂGÉ VS SES RISQUES ;
- 2) S'APPROPRIER LES DONNÉES PROBANTES SUR L'EFFICACITÉ ET L'INNOCUITÉ DES ANTICOAGULANTS CHEZ LE PATIENT TRÈS ÂGÉ;
- 3) NUANCER L'APPLICATION DES RECOMMANDATIONS CONCERNANT L'UTILISATION DES AOD (ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS) EN FA POUR LE SUJET TRÈS ÂGÉ.

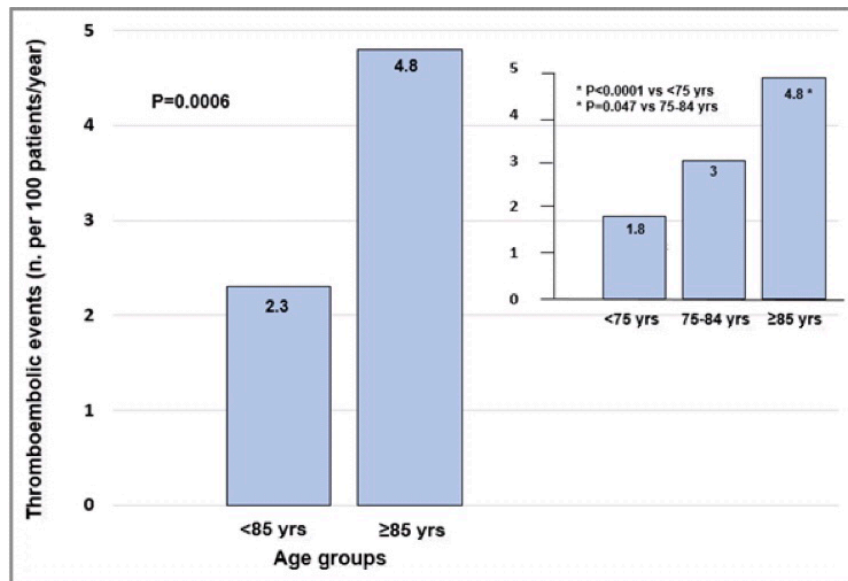
Quelques faits...

- 1.5 millions de Québécois sont âgés de plus de 65 ans.
- La FA est le facteur de risque le plus important de l'accident cérébrovasculaire (ACV): augmente jusqu'à 20 fois le risque.
- 12% des 80 ans et plus sont atteints de fibrillation auriculaire (FA).
- Le risque d'ACV en FA:
 - double à chaque décennie d'âge au-delà de 50 ans.
 - peut atteindre 23% chez les gens plus de 80 ans selon la présence d'autres facteurs de risque.

Thromboembolic Risk, Bleeding Outcomes and Effect of Different Antithrombotic Strategies in Very Elderly Patients With Atrial Fibrillation: A Sub-Analysis From the PREFER in AF (*PRE*vention of Thromboembolic Events–*European Registry in Atrial Fibrillation*)

prospective, real-world registry

Risque d'événements thromboemboliques (%/an)



Risque de saignements (%/an)

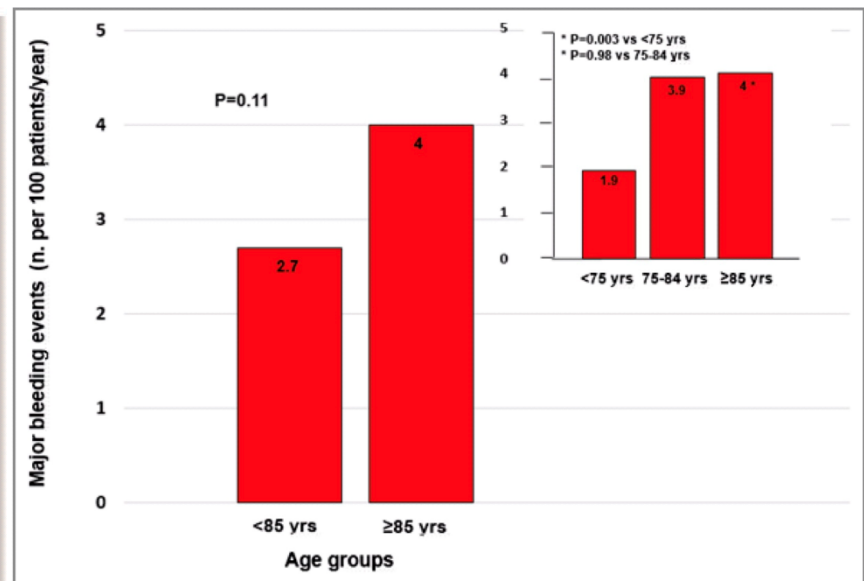
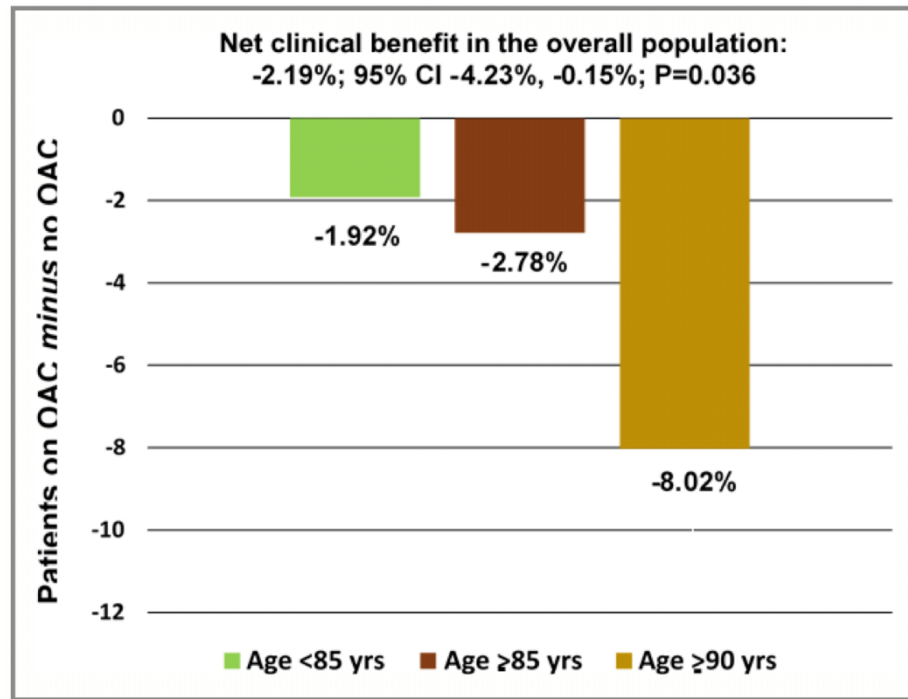


Figure 1. Incidence of thromboembolic events (stroke/TIA/systemic embolism) at 1 year in patients aged <85 and ≥85 years. Rates of thromboembolic events according to 3 age strata (<75, 75–84, and ≥85 years) are also depicted. TIA indicates transient ischemic attack.

Figure 2. Incidence of major bleeding at 1 year in patients aged <85 and ≥85 years. Rates of major bleeding according to 3 age strata (<75, 75–84, and ≥85 years) are also depicted.

Thromboembolic Risk, Bleeding Outcomes and Effect of Different Antithrombotic Strategies in Very Elderly Patients With Atrial Fibrillation: A Sub-Analysis From the PREFER in AF (*PRE*vention of Thromboembolic Events–*EU*ropean Registry in Atrial Fibrillation)



Branche « no OAC » = ASA ou aucune OAC

L'efficacité nette vs ASA ou aucun OAC supérieure et de plus en plus grande avec l'avancement en âge

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 anticoagulant therapy.

ACV: Impact important sur la qualité de vie

- **10% seulement n'ont aucune séquelle**
- 50-60% en restent dépendants sur le plan fonctionnel
- 20-30% sont dépendants aux AVQ à 1 an
- Dépression: 50% **(pt et aidant naturel)**
- Démence: \approx 25%
- Risque \uparrow de chute, fracture de hanche, infection
- Récidive: 10-16% à 1an 30 % à 5 ans
- Mortalité : 20% à 30 jours, **30% à 1 an**

En 2001, la Société américaine de gériatrie s'est positionnée en faveur du traitement à la Warfarine en FA chez les plus de 75 ans ¹

Malgré tout la population âgée atteinte de FA est encore sous anticoagulée

Pourtant la plus à risque d'événements emboliques.....

- L'âge en soi est un facteur de risque important d'ACV: chez les plus de 75 ans sans autre facteur de risque²: **8.1% par année**
- Une grande proportion ont d'autres facteurs de risque concomitants qui augmentent davantage ce risque de base
 - HTA
 - Maladies vasculaires
 - Insuffisance cardiaque
 - Diabète

Vieillesse = hétérogène

Âge physiologique vs âge chronologique



<http://www2.triathlonquebec.org/>



<http://kaystreet.wordpress.com/2011/08/18/>



<http://www.retirement-living.com/publisher/>



izifunny.com


- Population incluse dans l'étude?
- Peut-on extrapoler?
- La fragilité n'est pas toujours apparente à première vue
- Impact des changements physiologiques sur l'efficacité du tx et les risques?
- Espérance de vie dépasse-t-elle les bénéfices?

Raisons sous-jacentes à la crainte d'anticoaguler une personne âgée



- Âge avancée
- Chutes
- Troubles neurocognitifs:
 - Observance thérapeutique
 - Préjugé du bénéfices en perte d'autonomie
- Fragilité
- Diminution physiologique de la fonction rénale avec l'âge
- Malnutrition
- Polypharmacie
- Changements pharmacocinétiques
- Risque accru de saignements

Qu'en est-il vraiment????



LES ANTICOAGULANTS EN
FA CHEZ LA PERSONNE
ÂGÉE/ TRÈS ÂGÉE
OÙ EN SOMMES-NOUS?

Table 1. Mean age and percentage of participants ≥ 75 years old in pivotal studies of NOACs.

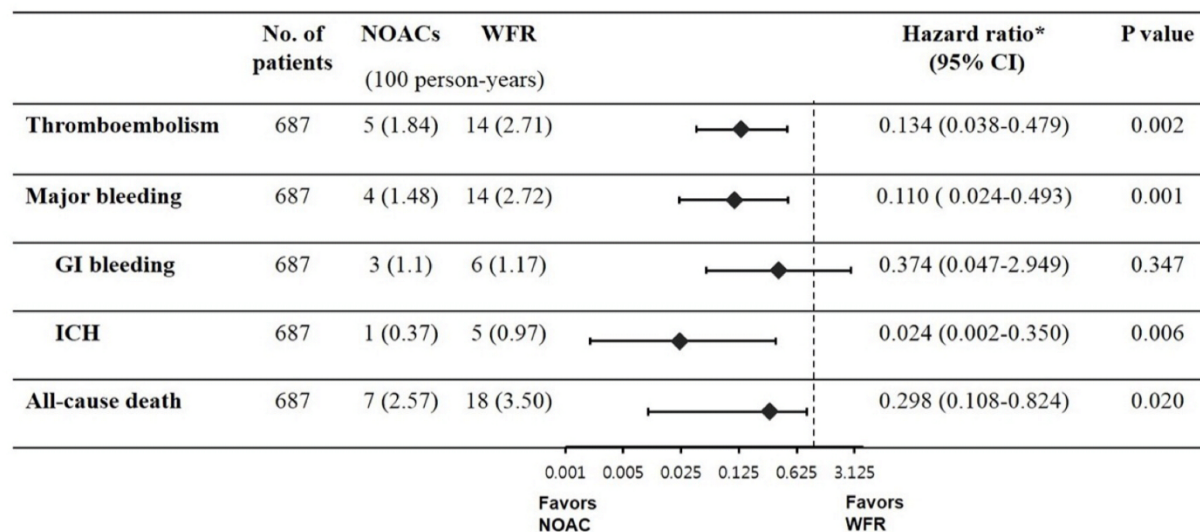
	RE-LY ^[18]			ROCKET-AF ^[19]		ARISTOTLE ^[20]		ENGAGE AF-TIMI 48 ^[21]		
	Dabigatran			Rivaroxaban		Apixaban		Edoxaban		
	D150 mg (n = 6076)	D110 mg (n = 6015)	W (n = 6022)	R (n = 7131)	W (n = 7133)	A (n = 9120)	W (n = 9081)	E60 mg (n = 7035)	E30 mg (n = 7034)	W (n = 7036)
Age (years)	71.5 \pm 8.8	71.4 \pm 8.6	71.6 \pm 8.6	73 (65–78)	73 (65–78)	70 (63–76)	70 (63–76)	72 (64–68)	72 (64–78)	72 (64–78)
≥ 75 yrs	40%	38%	39%	43%	43%	31%	31%	41%	40%	40%

A: apixaban; D: dabigatran; E: edoxaban; NOACs: new oral anticoagulants; R: rivaroxaban; W: warfarin.

- **Moins de 0.5% des patients dans ces études avaient plus de 90 ans**
- Pas de données sur les paramètres/degré de fragilité de la clientèle étudiée
- Warfarine thérapeutique dans 60-70% du temps selon l'étude
- Env 30% sous ASA
- **pas de données solides spécifiquement chez patients fragiles**

Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in octogenarian patients with non-valvular atrial fibrillation

80 ans et plus



*Hazard ratios adjusted with age, sex, previous history of HTN, DM, CHF, vascular disease, and stroke history

Fig 1. Clinical outcomes based on the treatment group. Hazard ratio adjusted with age, sex, previous history of hypertension, diabetes mellitus, congestive heart failure, vascular disease and stroke history. NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulants; WFR, warfarin; GI, gastrointestinal; ICH, intracranial hemorrhage.

687 pts Retrospectif
consecutifs

AOD: CHADS et ATCD
ACV plus élevés

Warfarine: plus IRC

Suivi: AOD: 5.5 mois
Warfarine: 15.3 mois

AOD plus efficace et sécuritaire que warfarine malgré que majorité des pts sous AOD recevait la dose réduite

Net Clinical Benefit of Non-Vitamin K Antagonist vs Vitamin K Antagonist Anticoagulants in Elderly Patients with Atrial Fibrillation

PREFER in AF and PREFER in AF PROLONGATION registries

75 ans et plus

Pts très fragiles en hébergement exclus

Pas de données avec Edoxaban dans cette étude

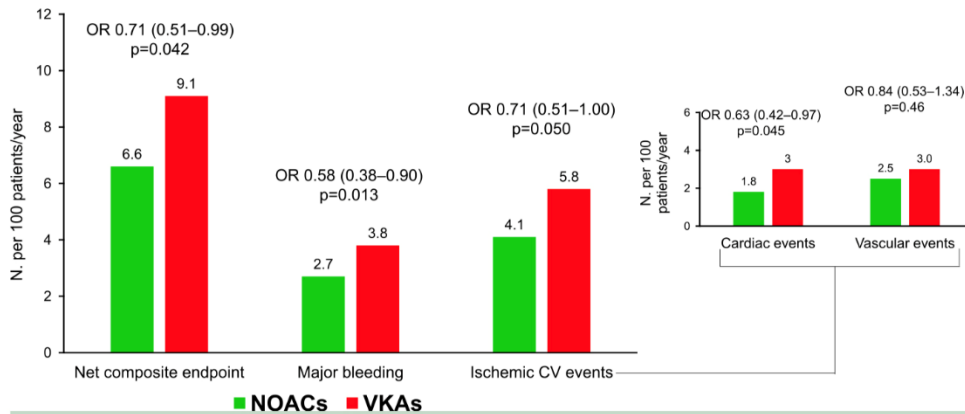


Figure 1 Incidence and related adjusted odds ratios (OR) for the net composite endpoint* and its individual components in patients receiving NOACs or VKAs. CV = cardiovascular; NOACs = non-vitamin K antagonist oral anticoagulants; VKAs = vitamin K antagonists.
*The net composite endpoint included major bleeding and ischemic cardiovascular events (cardiac events [acute coronary syndrome, coronary revascularization] + vascular events [stroke, transient ischemic attack, systemic embolic events]).

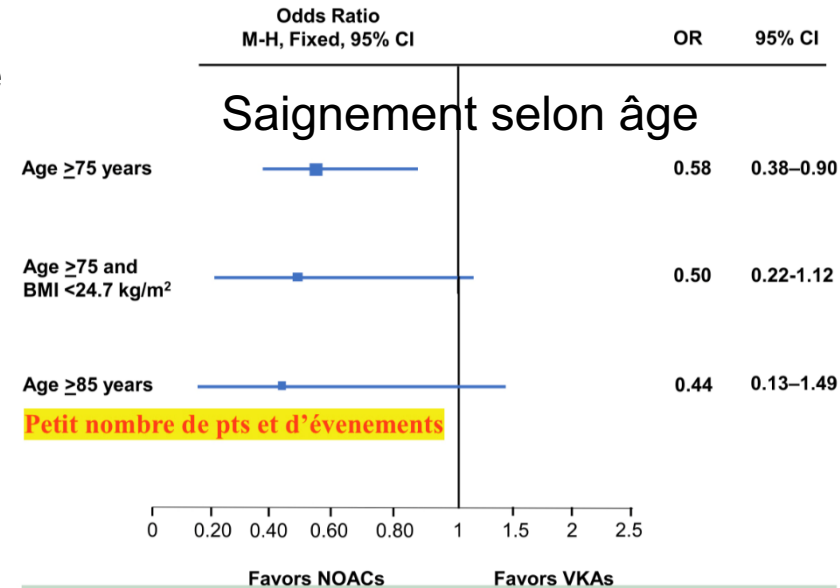


Figure 3 Odds ratios (OR) for major bleeding with NOACs vs VKAs in elderly patients (aged ≥75 years), elderly patients with BMI <24.7 kg/m², and very elderly patients (aged ≥85 years). BMI = body mass index; NOACs = non-vitamin K antagonist oral anticoagulants; VKAs = vitamin K antagonists.

- Benefice net en faveur des AOD chez 75 ans et plus
- Pas d'augmentation des saignements avec AOD chez très âgés
- Pas assez d'événements pour comparer AOD entre eux
- **Plus de comorbidités dans le groupe coumadin**
- **INR inconnu**

Oral Anticoagulation in Very Elderly Patients With Atrial Fibrillation

A Nationwide Cohort Study

1746 patients **≥90 ans**

Moins de saignements intracrâniens avec AOD

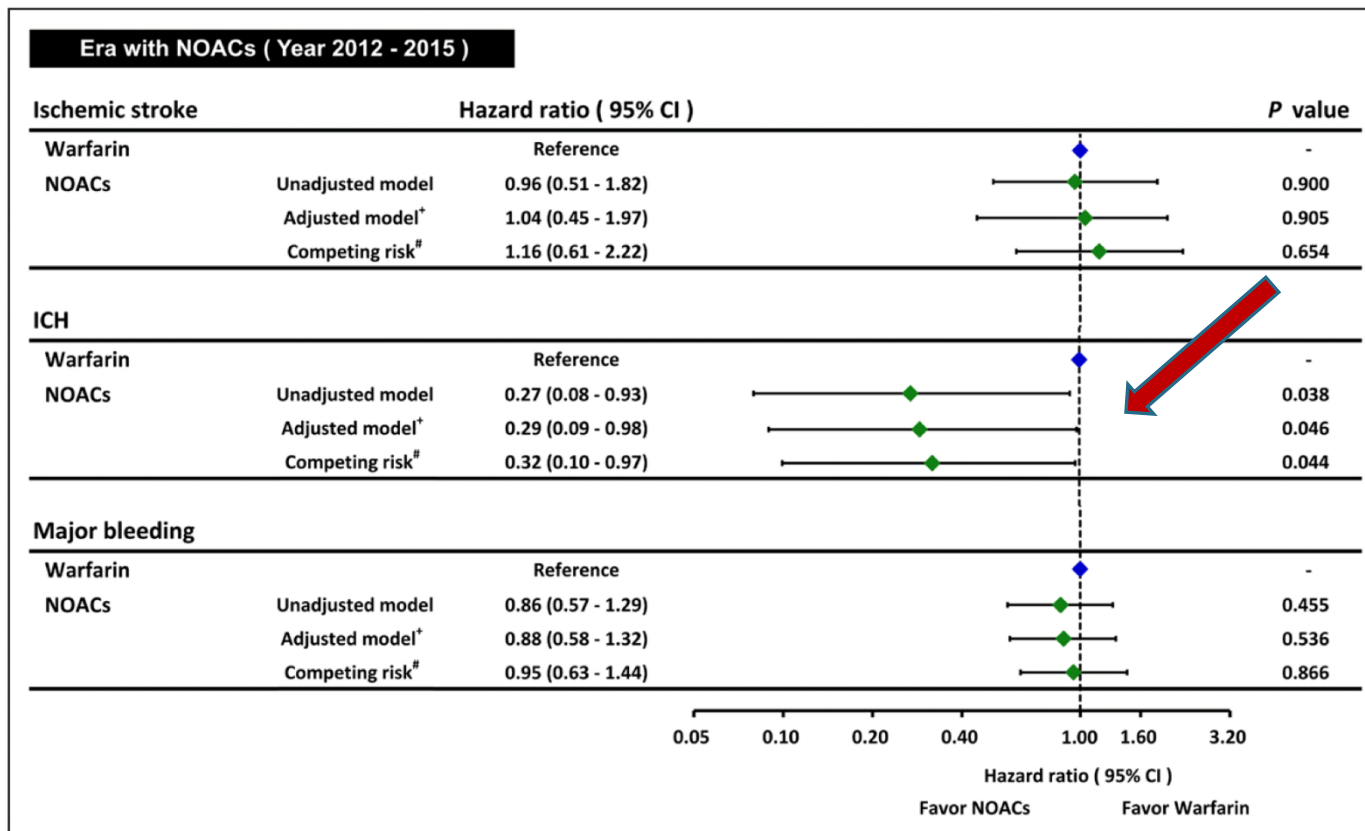
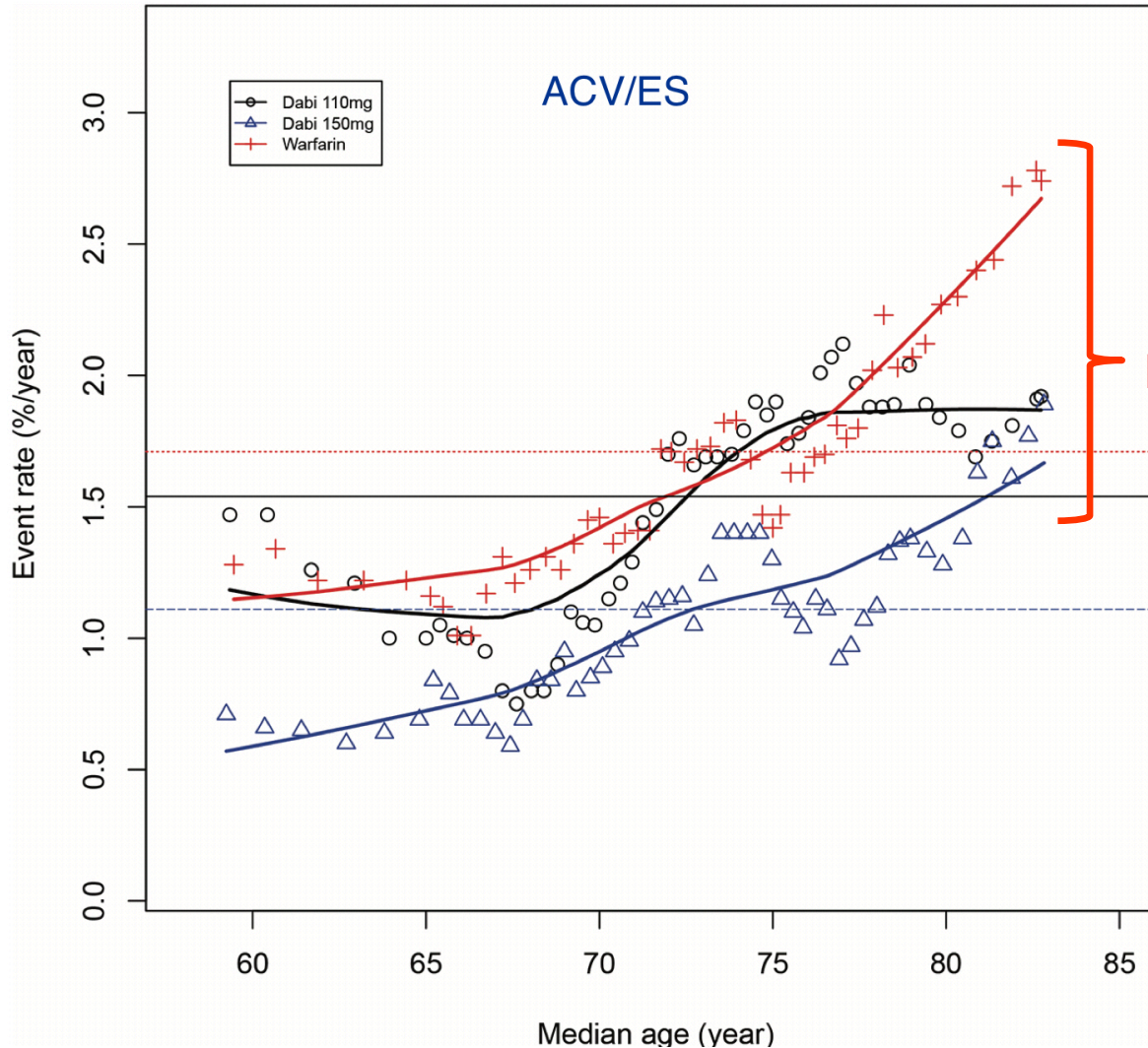


Figure 3. Risks of ischemic stroke, ICH, and major bleeding among patients with AF taking NOACs compared with warfarin.

(dabigatran: 361, rivaroxaban: 557, apixaban:60)

Effects of dabigatran according to age in atrial fibrillation

Sous-analyse chez les 80-84 ans



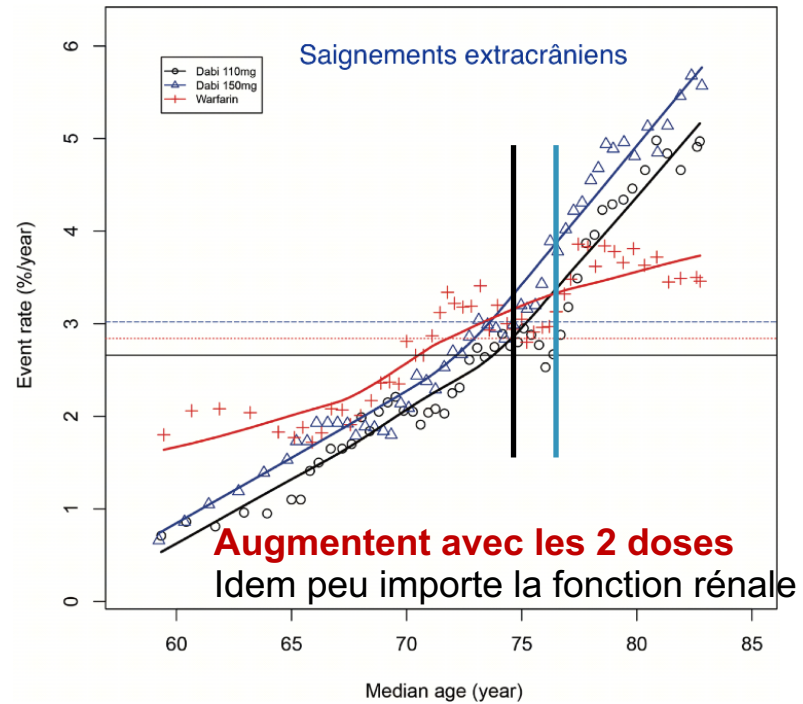
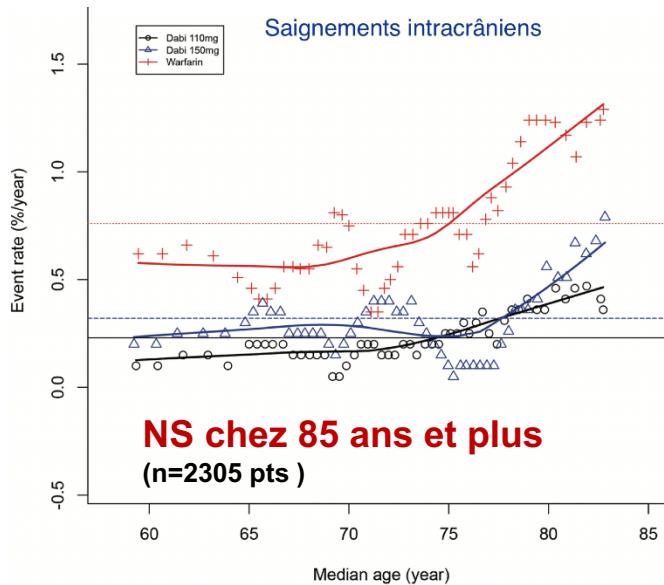
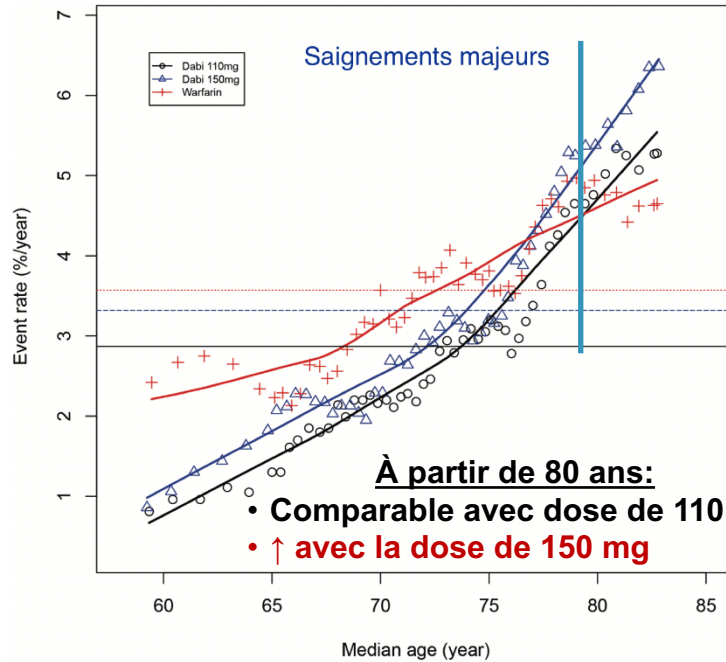
Écart NS

Dans toutes les tranches d'âge (75-79 ans, 80-84 ans, 85 ans et plus) le Dabigatran est **comparable** à la Warfarine **peu importe la force de la dose**

Effects of dabigatran according to age in atrial fibrillation

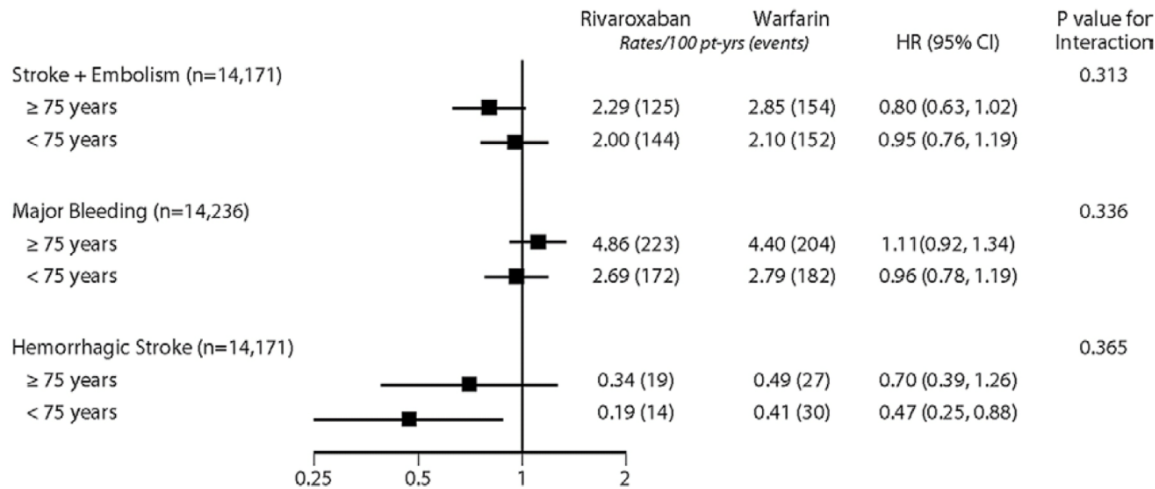
Vs Warfarine

- **Dose recommandée chez les 80 ans et plus: 110 mg po BID**



Efficacy and Safety of Rivaroxaban Compared With Warfarin Among Elderly Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF)

Chez 75 ans et plus



6229 pts, âge médian 79 ans
 CHADS₂ moy : 3.69
 Durée médiane du tx:19.4 mois

Dose réduite: ? %
 INR thérapeutique 60% du temps
 ASA concomitant: 34%

Cl Créat < 50: ?, médiane 55cc/min

Efficacité/ innocuité comparable à Warfarine
Tendance vers plus de saignements majeurs

70% plus de saignements gastro-intestinaux avec Rivaroxaban vs Warfarine
 (Pas représenté dans le graphique)

Efficacy and Safety of Rivaroxaban Compared With Warfarin Among Elderly Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF)

Chez 80 ans et plus

- ❖ Efficacité comparable à warfarine pour l'issue primaire et les issues secondaires
- ❖ **Plus: d'hémorragies toute gravité
d'hémorragies majeures**
- ❖ Sécurité comparable dans les autres sous-groupes d'hémorragies

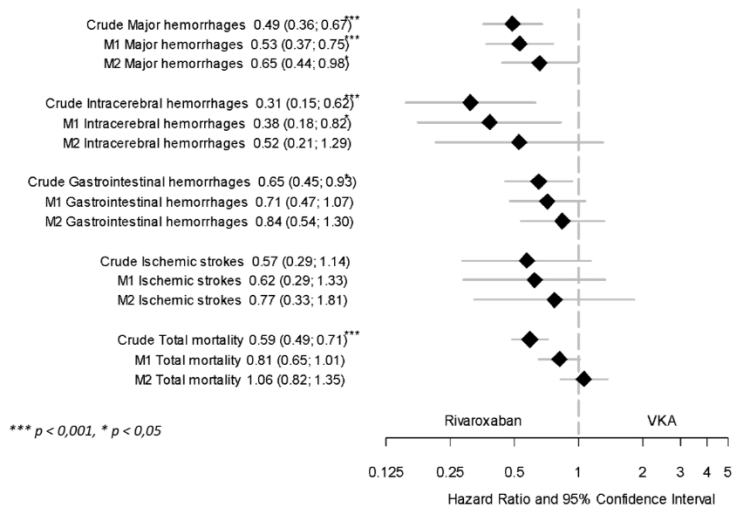
BLEEDING RISK IN ELDERLY SUBJECTS AGED MORE THAN 80 YEARS IN ATRIAL FIBRILLATION TREATED BY RIVAROXABAN ANTICOAGULANT

SAFIR

Propectif, 1 an, 80ans et plus, Rivaroxaban vs Warfarine

	VKA (n=908)	Rivaroxaban (n=995)	p
Age (years) (mean, SD)	86.4 (5.2)	86.0 (4.3)	0.06
BMI (Kg/m2) (mean, SD)	24.8 (5.6)	25.1 (4.9)	0.16
Women, %(N)	66.4 (603)	61.1 (608)	0.02
CHA2DS2VASc (mean, SD)	4.59 (1.40)	4.58 (1.39)	0.93
Dementia % (n)	55.3 (446)	38.5 (382)	<.0001
Anemia % (n)	64.5 (578)	40.8 (396)	<.0001
Clearance Cockcroft (mL/min)	47.2 (26.0)	53.1 (16.4)	<.0001
Falls % (n)	47.6 (374)	27.0 (265)	<.0001
Charlson index (mean, SD)	8.59 (2.65)	6.68 (2.02)	<.0001
HAS BLED (mean, SD)	2.15 (0.85)	1.99 (0.93)	0.003
Antiplatelet % (n)	16.1 (128)	11.6 (114)	0.007
Amiodarone % (n)	19.4 (154)	15.1 (150)	0.02
Proton-pump inhibitor % (n)	46.3 (377)	35.0 (348)	<.0001
Serotonin reuptake inhibitor% (n)	30,6 (244)	19,7 (196)	<.0001

Adjusted hazard ratio



10th Congress
cardiology

Model 1 : adjusted for age, sex, eGFR and Charlson index

Model 2 : adjusted for age, sex, eGFR, Charlson index, falls, antiplatelet agents, PPI, SRI, amiodarone intake

Population dans branche Rivaroxaban avec moins de comorbidités et de syndromes geriatriques

Subventionnée par Bayers (Rivaroxaban)

Abstract Arch of Cardiovasc disease, 2020, supplément, vol12, num 1 p115
Présenté à ESC Paris 2019

Efficacy and Safety of Edoxaban in Elderly Patients With Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial

Chez les 75 ans et plus:

8474 pts, âge moyen 79 ans

CHADS₂ moy: 3.2

HASBLED ≥ 3: 56%

Dose réduite: **41 %**

INR thérapeutique 69% du temps

ASA concomitant: 29%

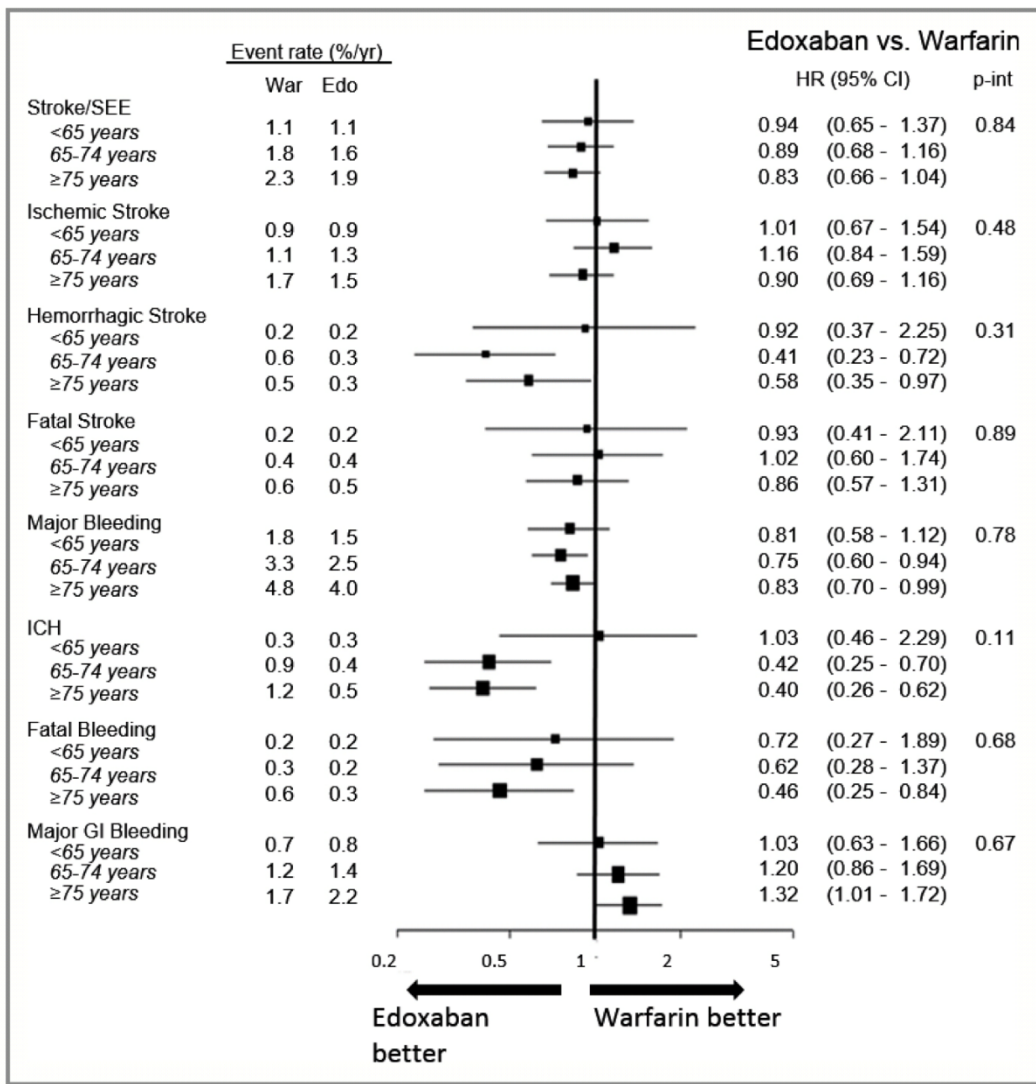
Cl Creat < 50: 37%

Efficacité comparable à Warfarine

Moins de:

- ✓ **ACV hémorragique**
- ✓ **Saignements intracrâniens**
- ✓ **Saignements majeurs**
- ✓ **Saignements fatals**

Plus de saignement gastro-intestinaux

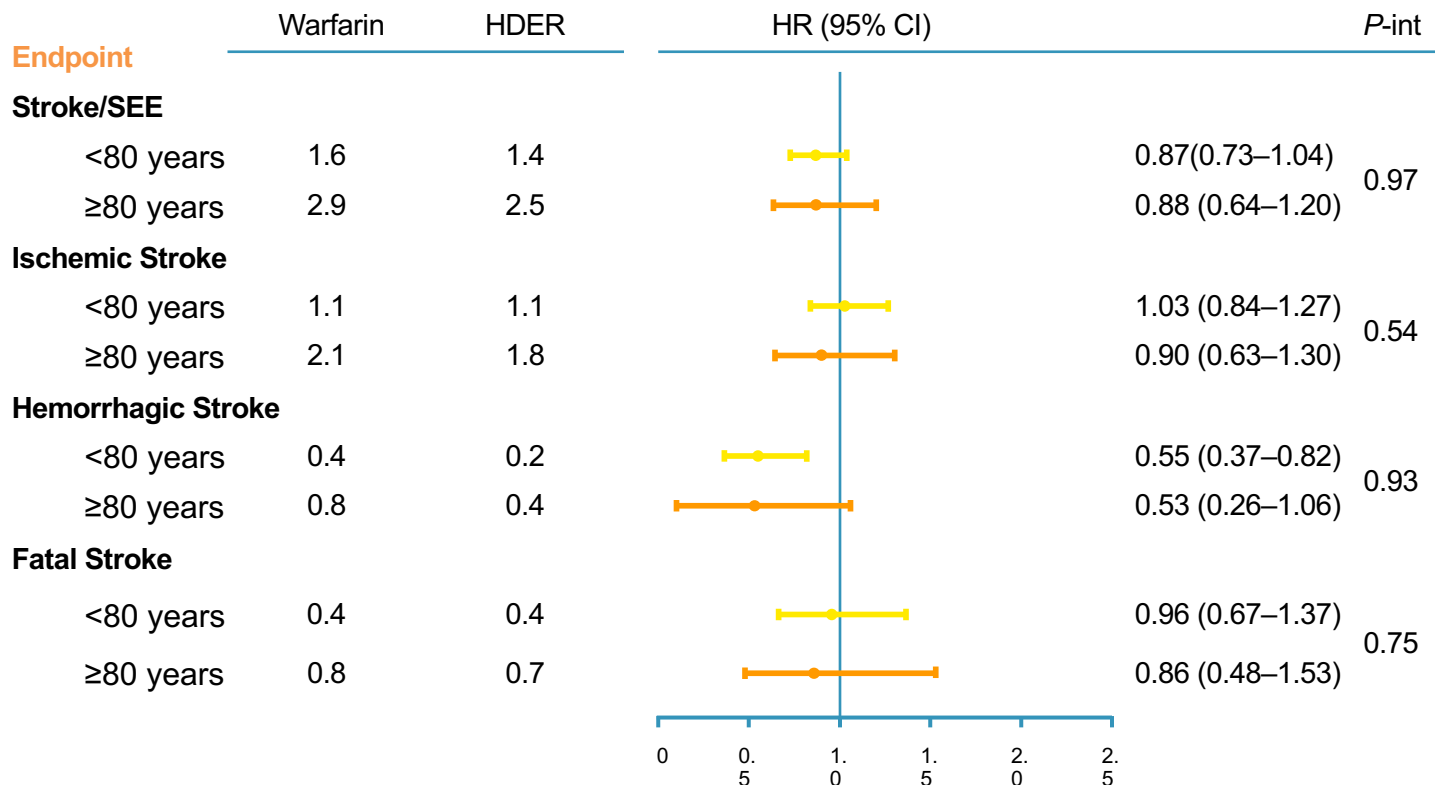


Efficacy and Safety of Edoxaban in Elderly Patients With Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF–TIMI 48 Trial

Analyse Post-hoc 80 ans et plus

Event Rate (%/year)

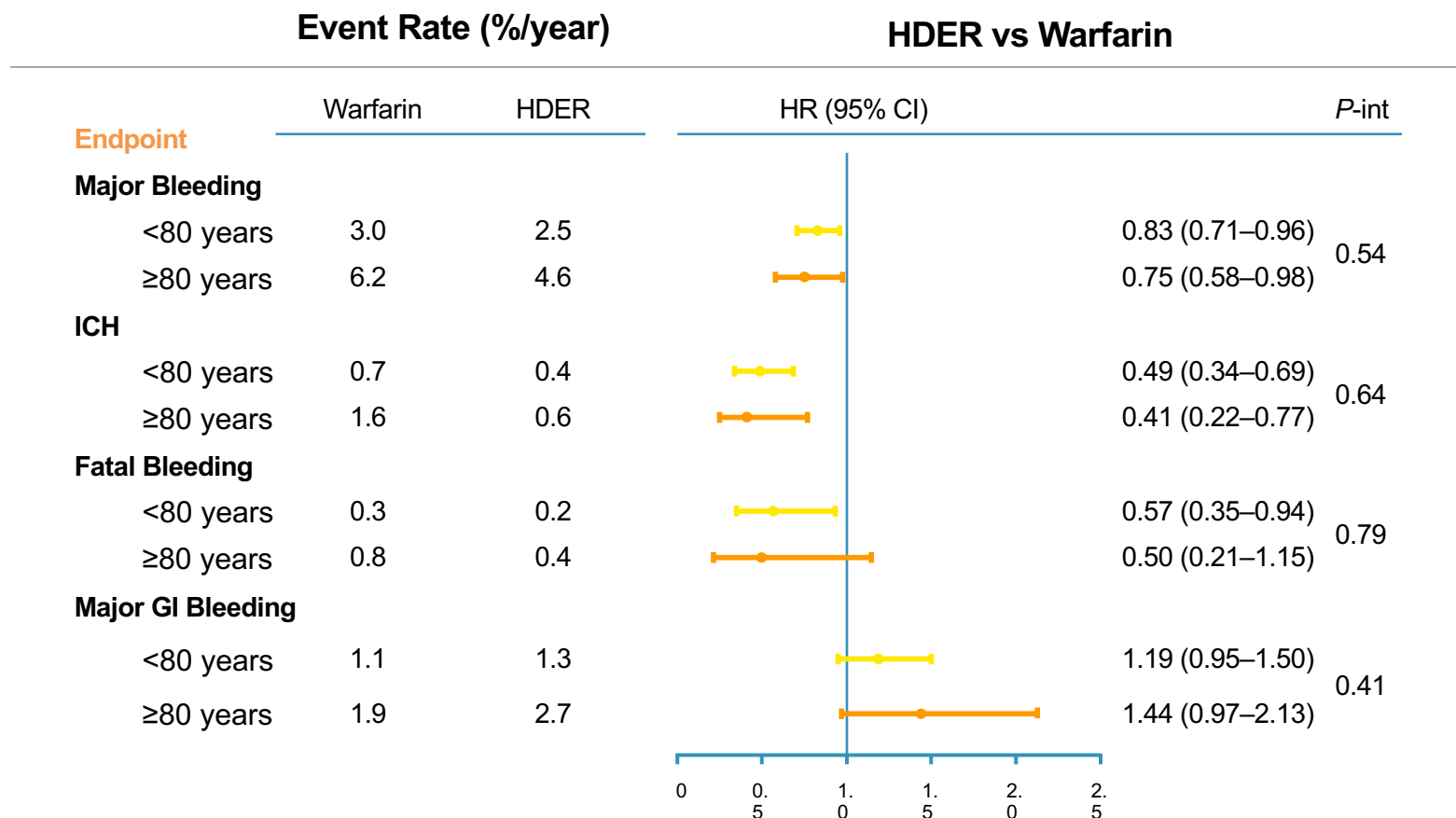
HDER vs Warfarin



efficacité comparable

Efficacy and Safety of Edoxaban in Elderly Patients With Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF–TIMI 48 Trial

Analyse Post-hoc 80 ans et plus



**Chez 80 ans et plus: moins de saignements majeurs et intracrâniens
Tendance plus élevée de saignements gastro-intestinaux vs warfarine**

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

Chez les 75 ans et plus:

5678 pts, âge moyen ?

CHADS₂ moy: 2.7

HASBLED ≥ 3: 33.7%

Dose réduite: **13.9%**

INR thérapeutique 67.2% du temps

ASA concomitant: 30%

Cl Creat < 50: 37.5%

<30: 3.9%

Efficacité supérieure à Warfarine

Moins de:

- ✓ **Saignements majeurs**
- ✓ **Saignements au total**
- ✓ **Saignements intracrâniens**
- ✓ **Pas d'augmentation d'augmentation de saignements digestifs**

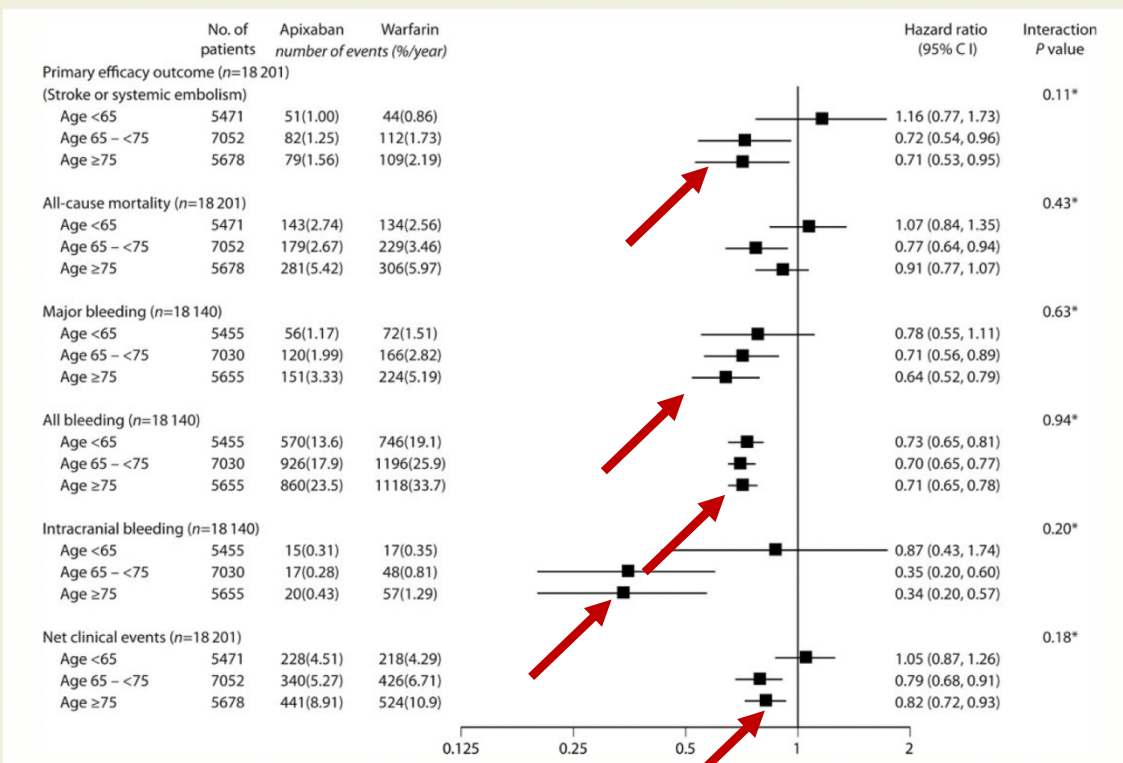
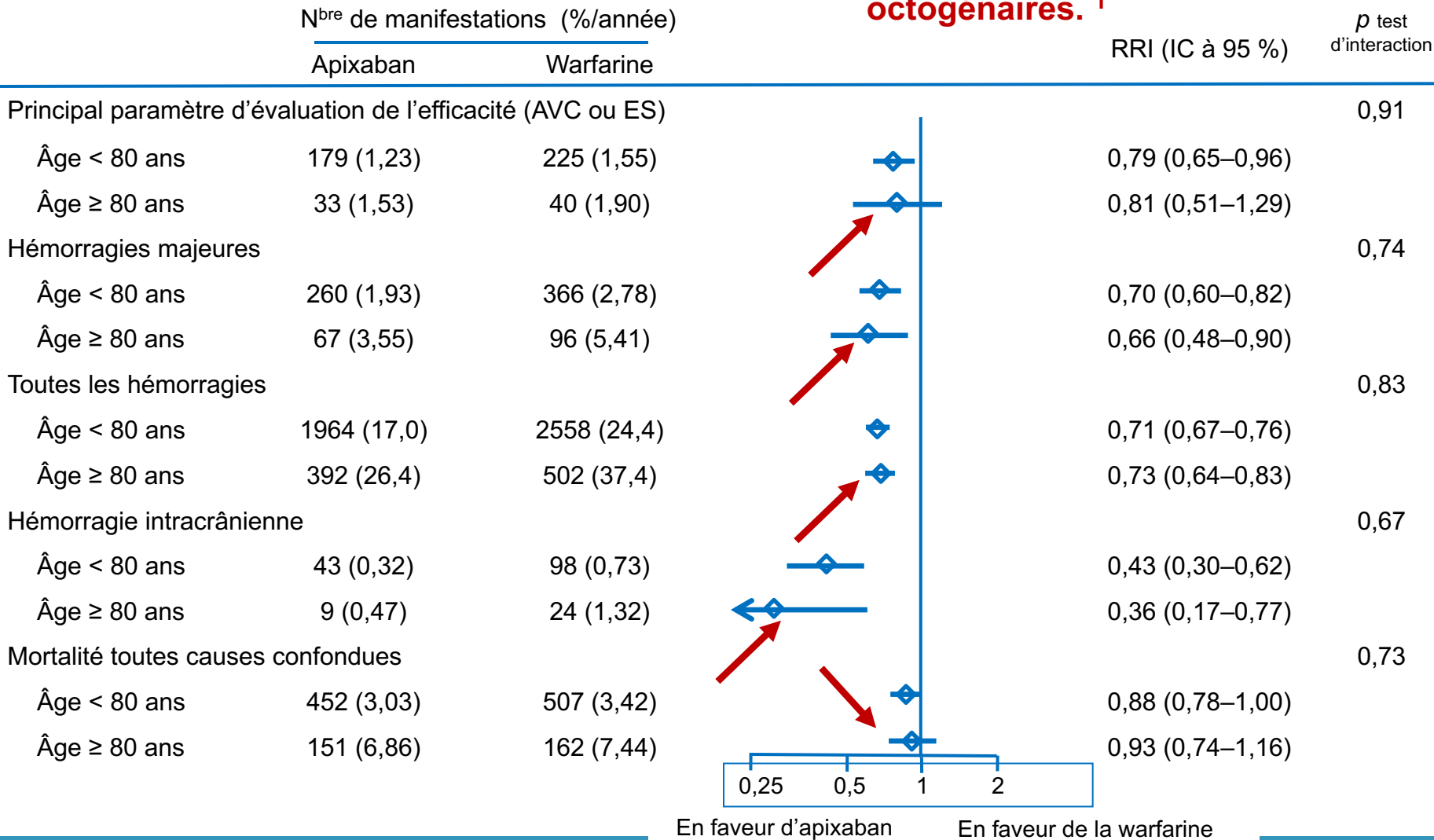


Figure 2 The effect of apixaban vs. warfarin on major study outcomes according to age. *Interaction P-values are based on continuous age.

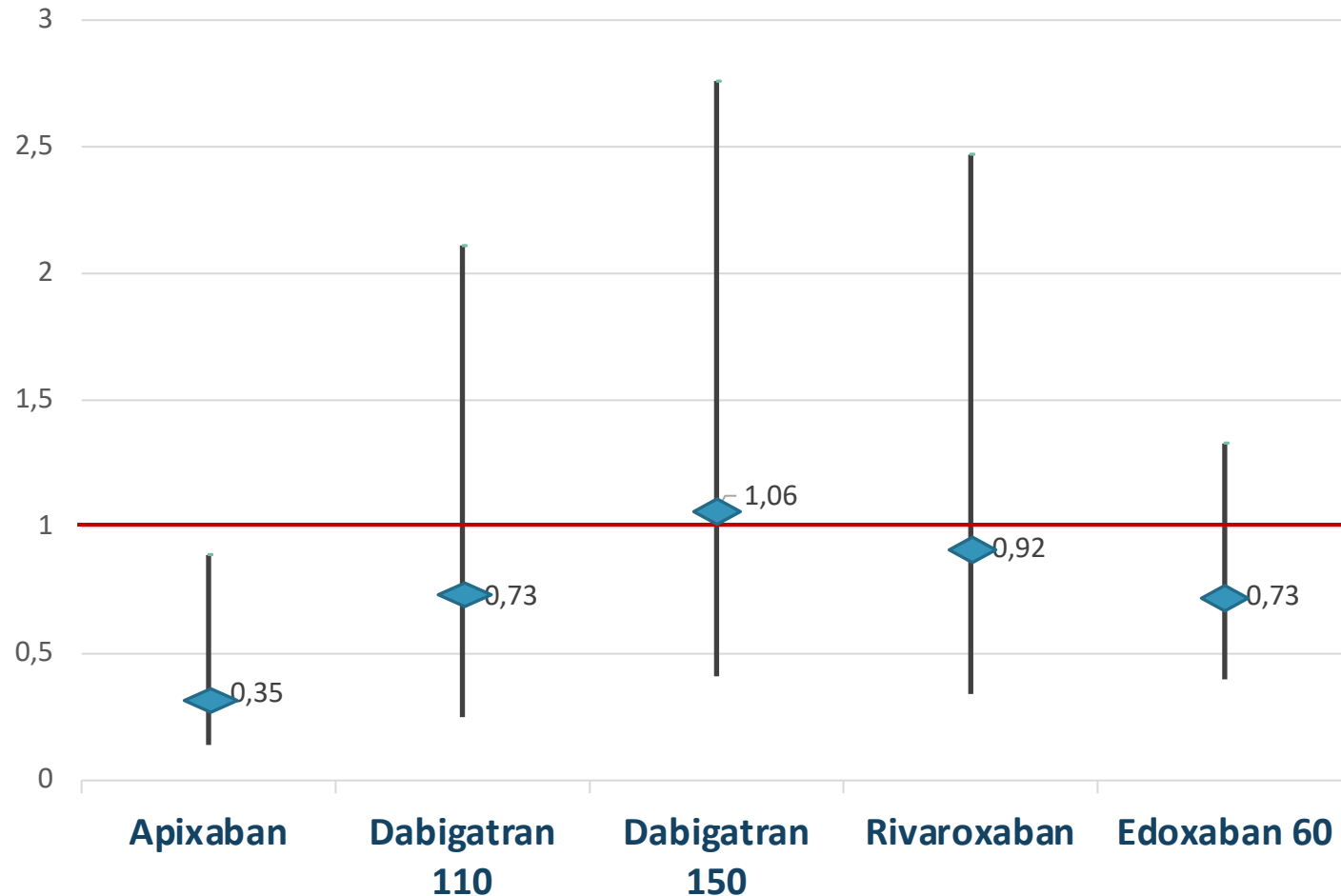
Bénéfice net en faveur de l'Apixaban vs Warfarine

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

**Chez 80 ans et plus
Apixaban demeure plus sécuritaire
que Warfarine malgré que le taux
sérique augmente chez les
octogénaires. ¹**

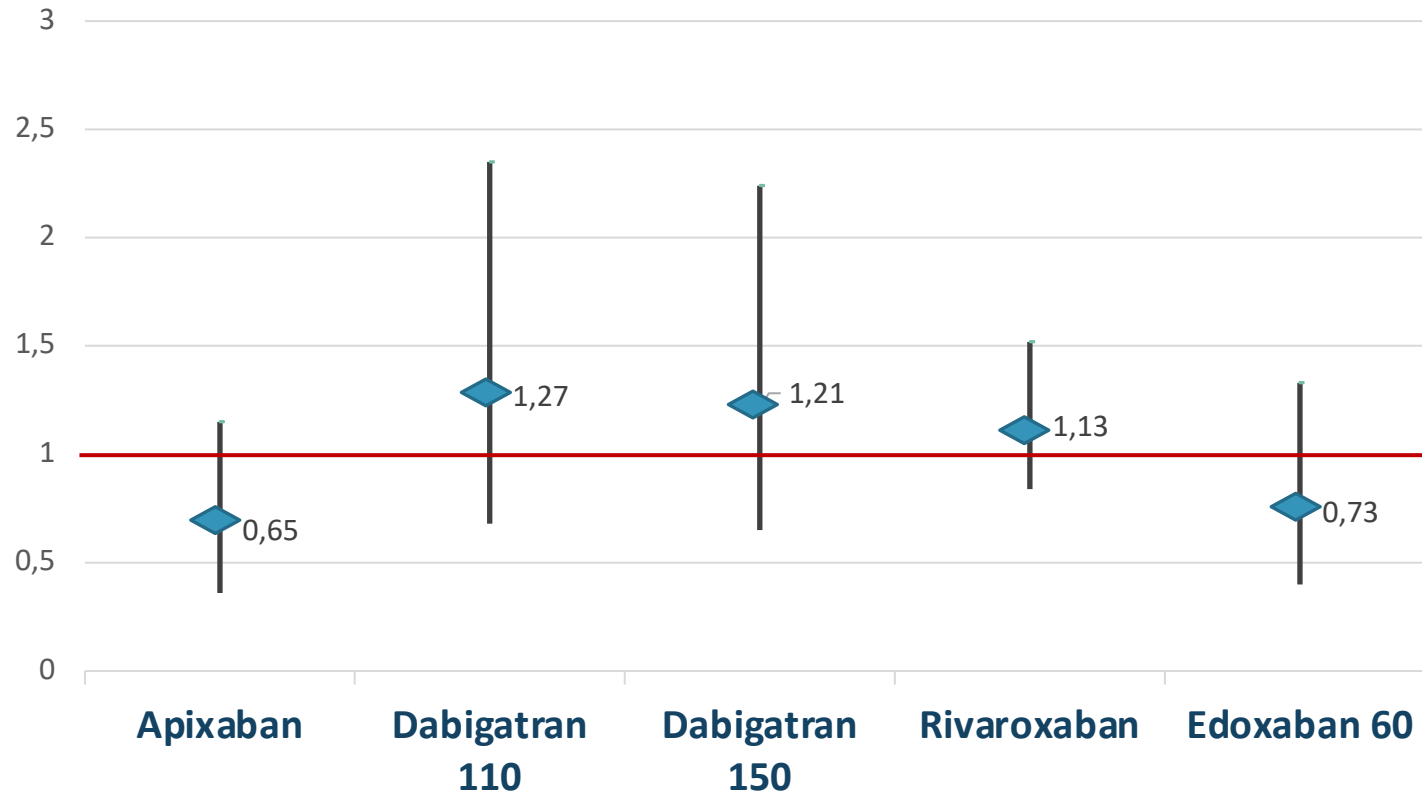


ACV/ES AOD vs Warfarine 85 ans et plus



Apixaban est le seul qui diminue le taux d'ACV vs Warfarine chez les très âgés

Hémorragies majeures AOD vs Warfarine 85 ans et plus



Apixaban est le seul qui diminue le taux d'ACV vs Warfarine chez les très âgés sans augmentation des saignements

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

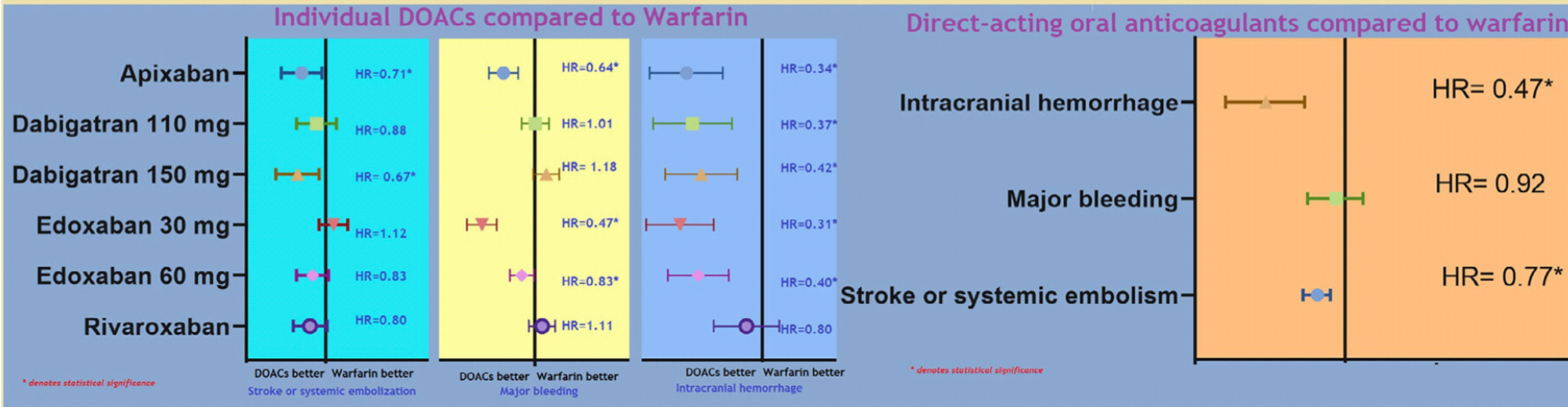


Figure 8. Central summary diagram.

Table 2
Ranking of oral anticoagulants based on p scoring system in patients >75 years of age with atrial fibrillation

	Stroke or systemic embolization	Major bleeding	Intracranial hemorrhage
Apixaban	2 (74%)	1 (99%)	1 (79%)
Dabigatran 150 mg	1 (83%)	6 (11%)	4 (61%)
Edoxaban 60 mg	4 (45%)	2 (79%)	3 (65%)
Rivaroxaban	3 (58%)	5 (19%)	5 (19%)
Dabigatran 110 mg	5 (34%)	4 (44%)	2 (72%)
Warfarin	6 (6%)	3 (48%)	6 (0.3%)

Avantage AOD sur Warfarine

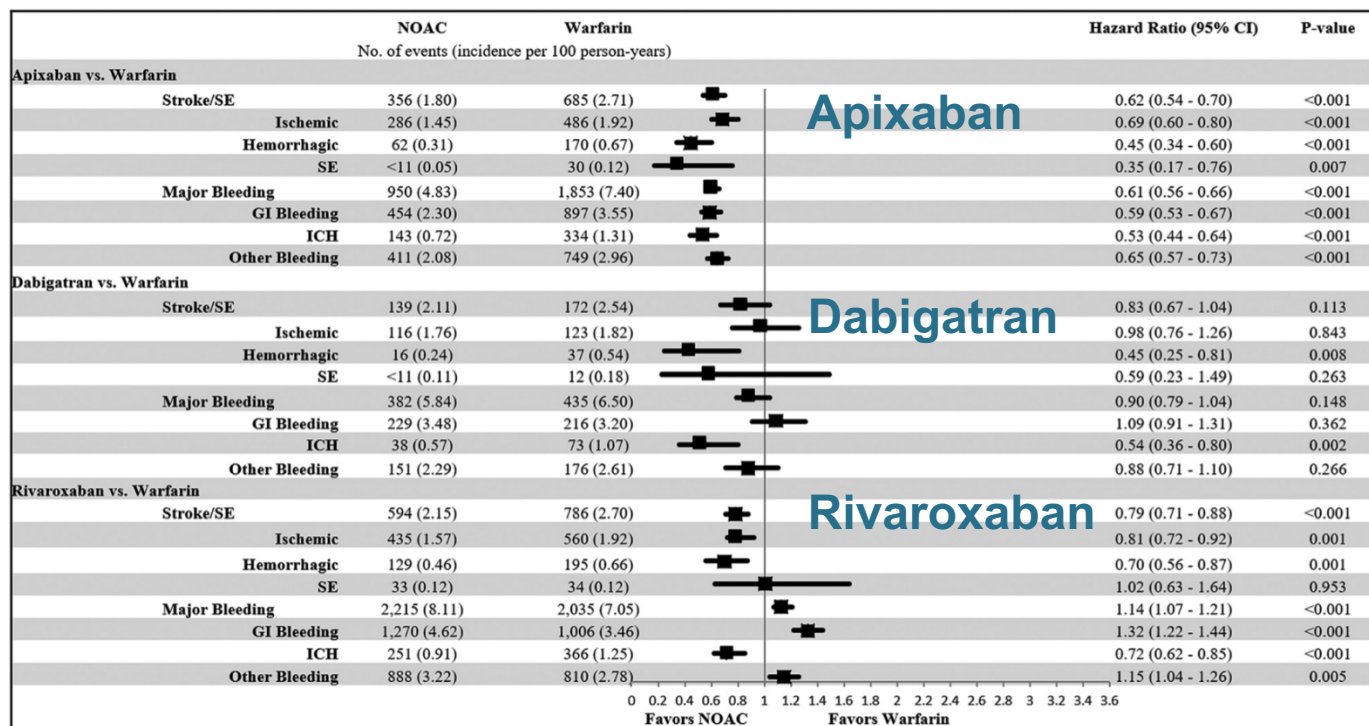
Apixaban présente le meilleur profil d'efficacité et innocuité vs Warfarine chez les 75 ans et plus

Comparisons between Oral Anticoagulants among Older Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients

The ARISTOPHANES Study version corrigée

AOD vs Warfarine

Sous groupe 80 ans et plus, 149 761 pts



Pts de l'étude:

- 80% avec CHADS-VASC ≥ 4
- 70% HASBLED ≥ 3
- Dose reduite selon monographie:
 - Apixaban et Rivaroxaban: ~50%
 - Dabigatran: ~35%

Figure 2. Propensity score matched incidence rates and hazard ratios of stroke/systemic embolism (SE) and major bleeding for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) vs warfarin. CI, confidence interval; GI, gastrointestinal; ICH, intracranial hemorrhage; SE, systemic embolism.

Comparisons between Oral Anticoagulants among Older Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients

The ARISTOPHANES Study version corrigée

AOD vs AOD

Sous groupe 80 ans et plus, 149 761pts

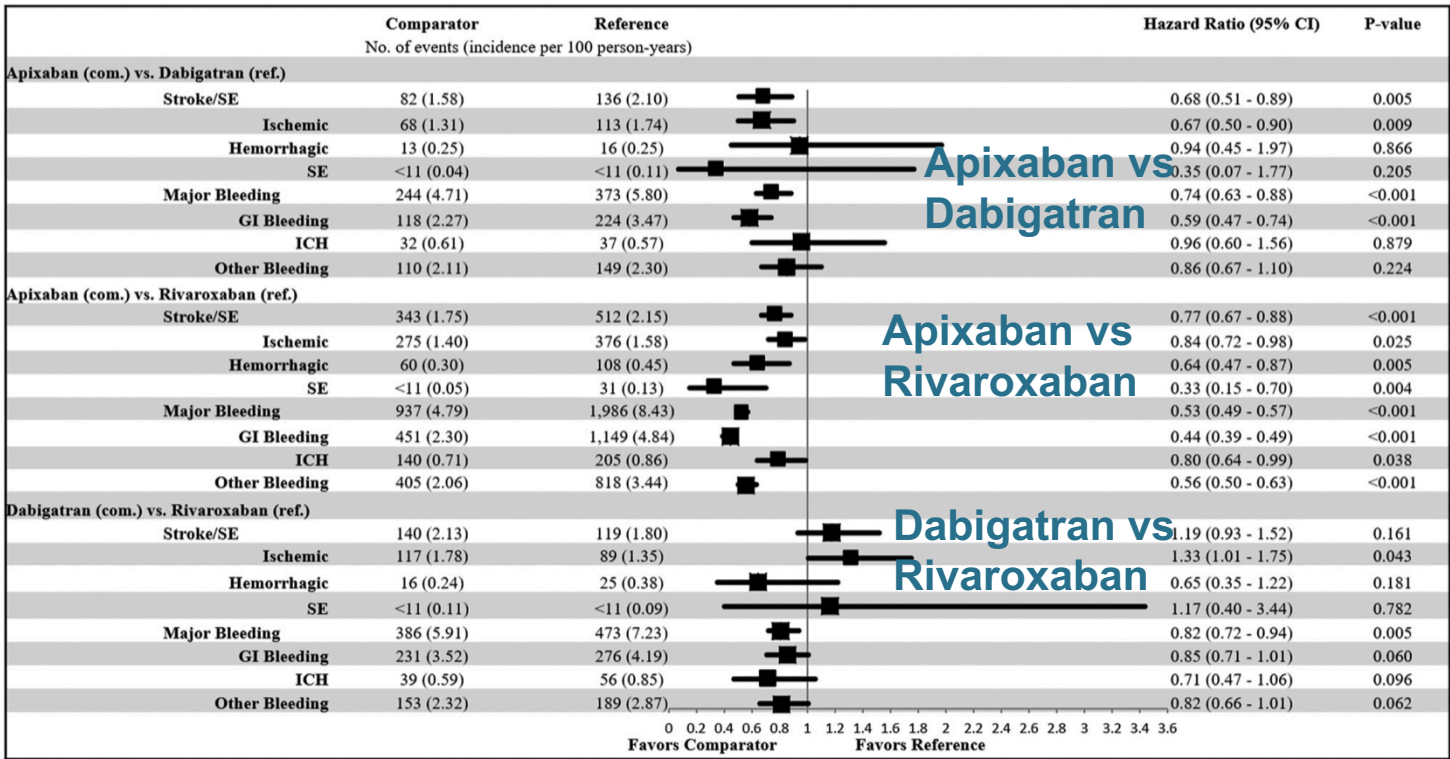


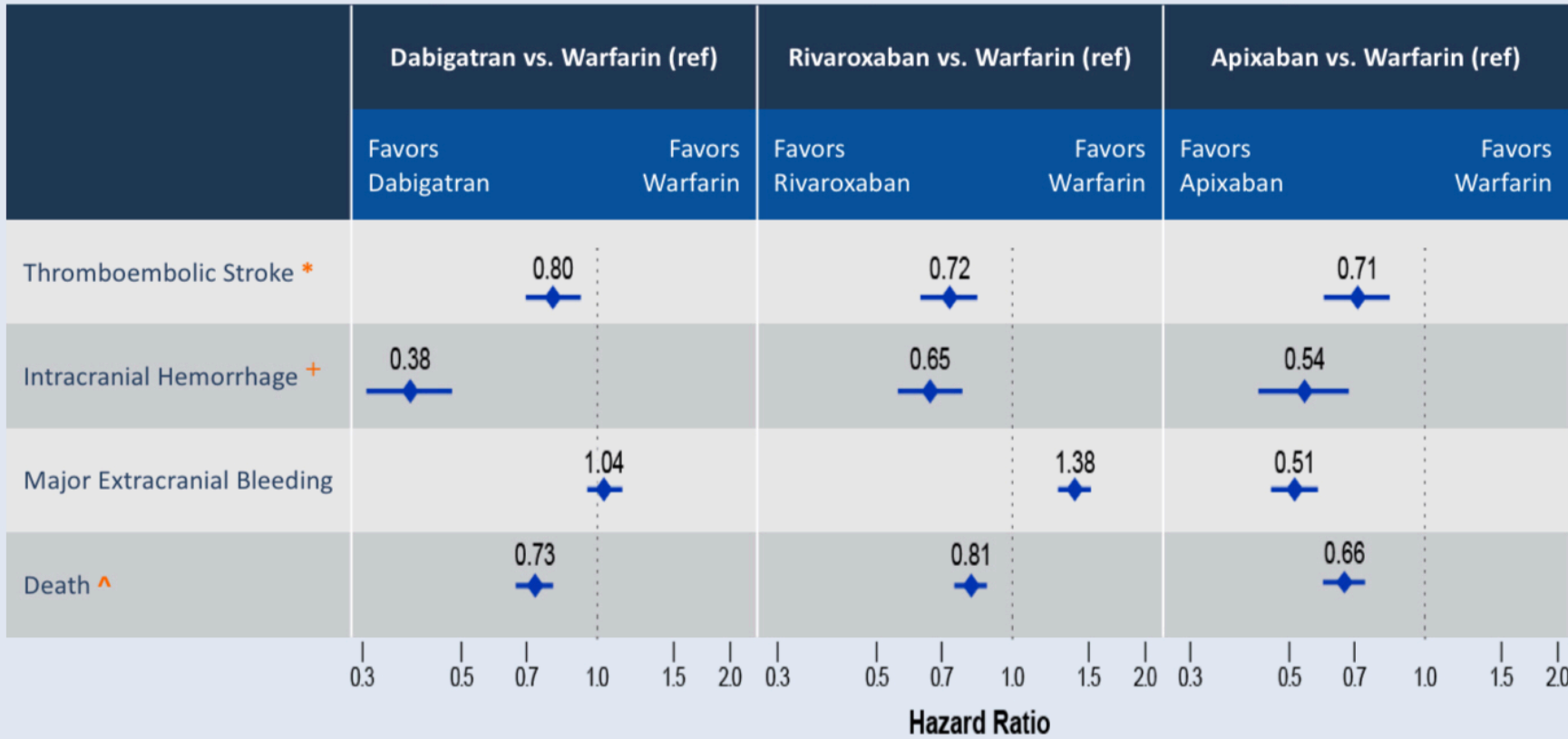
Figure 3 Propensity score matched incidence rates and hazard ratios of stroke/systemic embolism (SE) and major bleeding for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) vs NOACs. CI, confidence interval; GI, gastrointestinal; ICH, intracranial hemorrhage; SE, systemic embolism

Apixaban plus efficace et sécuritaire que Dabigatran et Rivaroxaban

Comparative Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Older Medicare Patients Treated with Oral Anticoagulants for Nonvalvular Atrial Fibrillation

448 944 pts 65 ans et plus
159 927 personne-année

Results - Adjusted Hazard Ratio (NOACs Vs Warfarin)

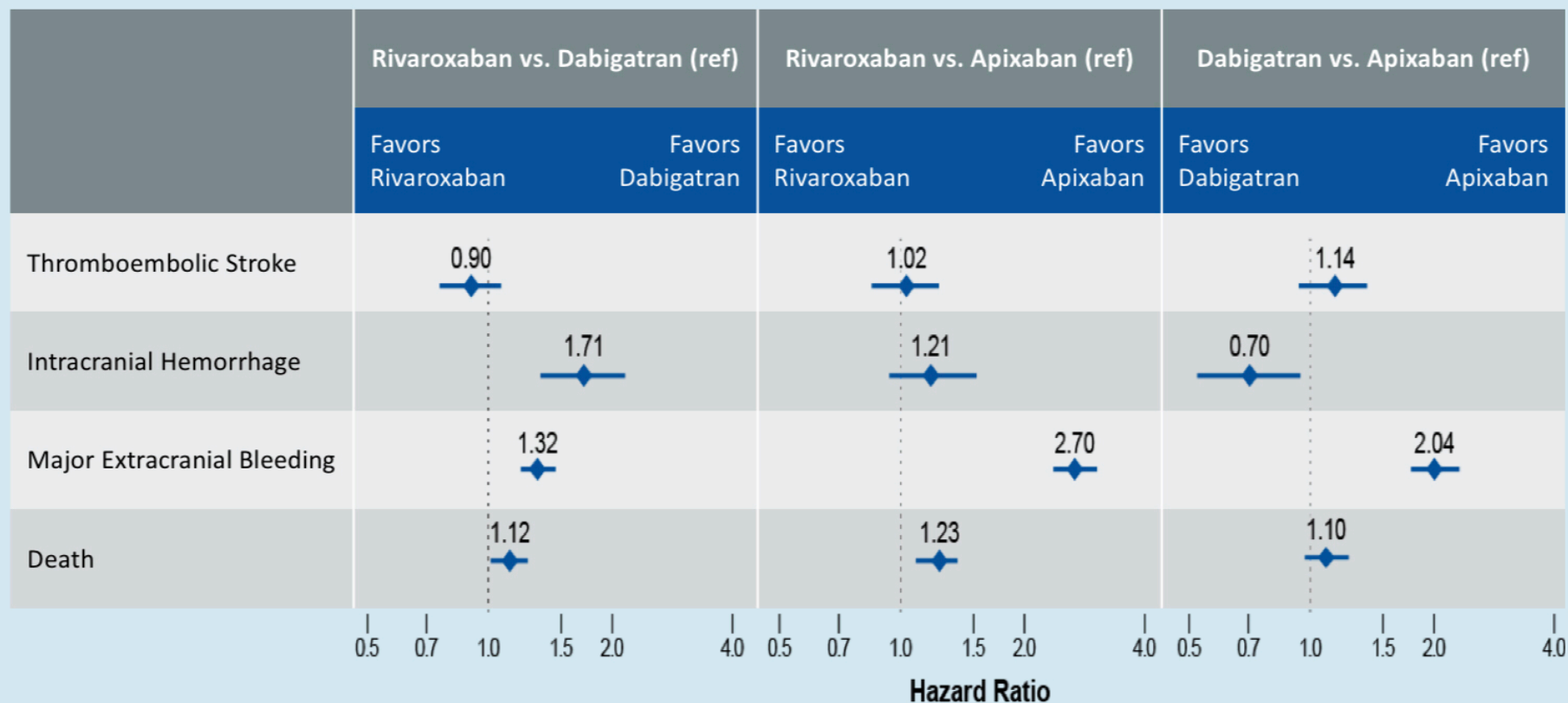


Saignements gastro-intestinaux majeurs: (vs Warfarine)

Augmentation des avec Dabigatran et Rivaroxaban, Diminution avec Apixaban

Comparative Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Older Medicare Patients Treated with Oral Anticoagulants for Nonvalvular Atrial Fibrillation

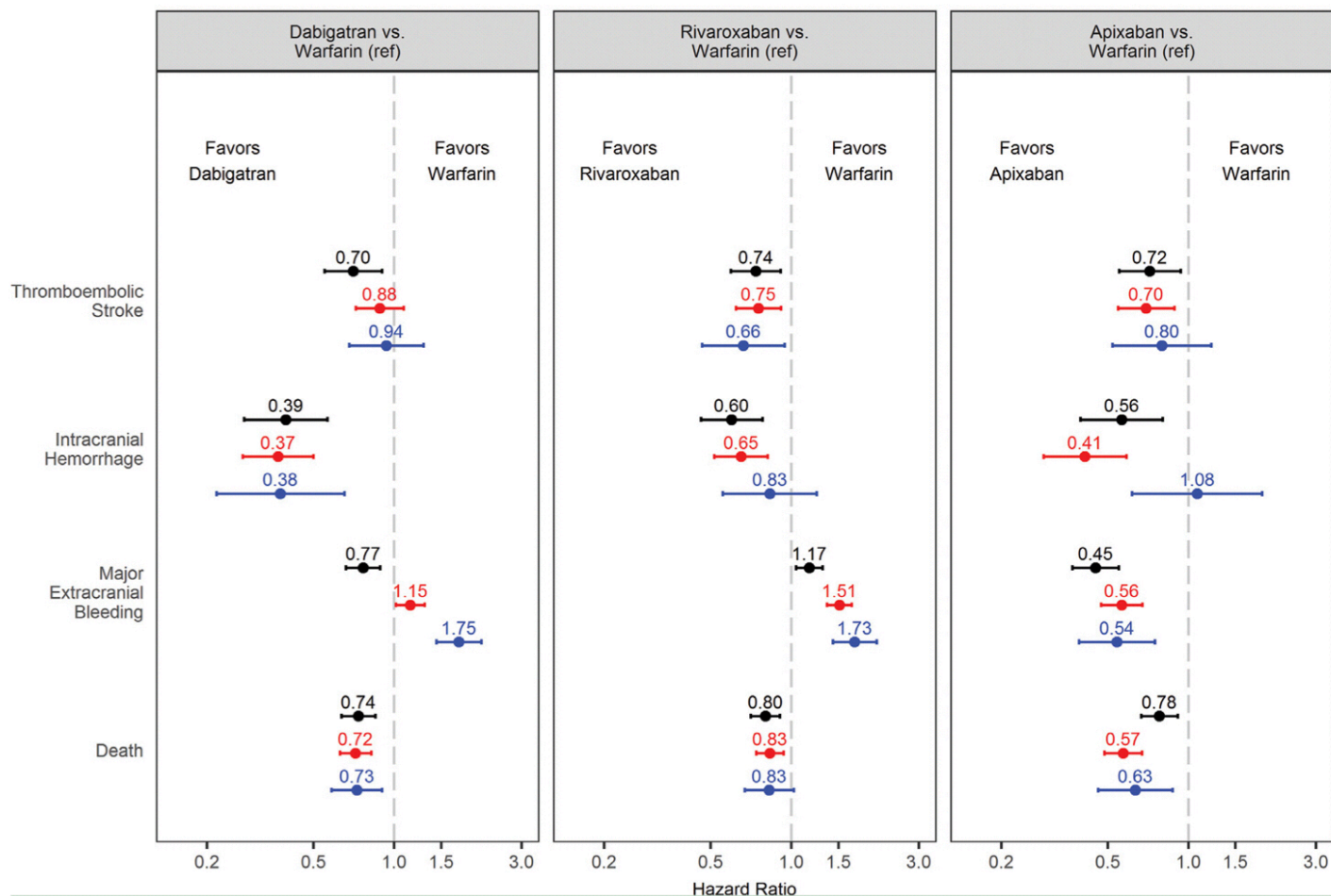
448 944 pts 65 ans et plus
159 927 personne-année



Comparative Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Older Medicare Patients Treated with Oral Anticoagulants for Nonvalvular Atrial Fibrillation

Par sous-groupe d'âge

Subgroup ● 65 to 74 ● 75 to 84 ● 85+

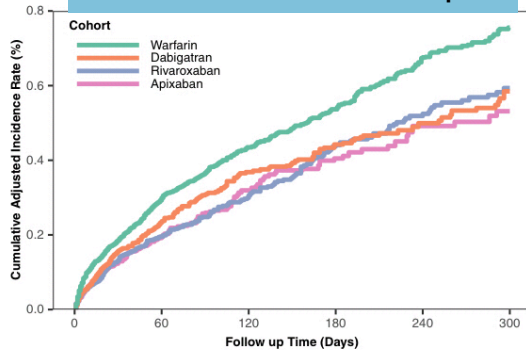


Apixaban est celui qui a le meilleur profil efficacité/risque également chez les 75-84 et 85 ans et plus

Supplementary Figure 1 Age-subgroup-specific adjusted hazard ratios and 95% confidence intervals for thromboembolic stroke, intracranial hemorrhage, major extracranial bleeding, and all-cause mortality in elderly patients treated with dabigatran, rivaroxaban, or apixaban compared with warfarin for nonvalvular atrial fibrillation.

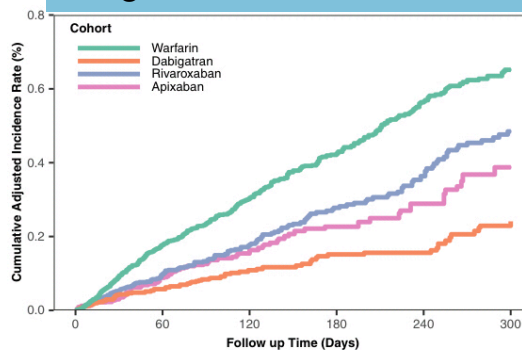
Comparative Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Older Medicare Patients Treated with Oral Anticoagulants for Nonvalvular Atrial Fibrillation

ACV Thromboembolique



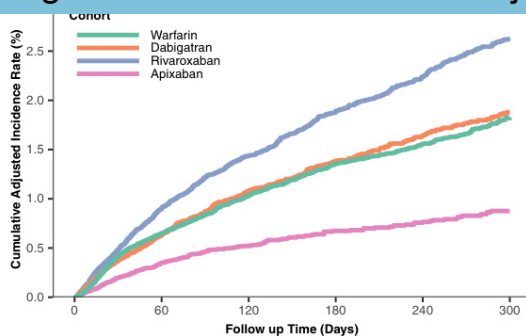
	Warfarin	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Warfarin	183,003	119,051	58,261	41,797
Dabigatran	86,293	46,264	24,764	18,037
Rivaroxaban	106,369	61,124	35,676	25,738
Apixaban	72,921	38,260	20,583	13,562
				8,589
				5,679

Saignements intra-crâniens



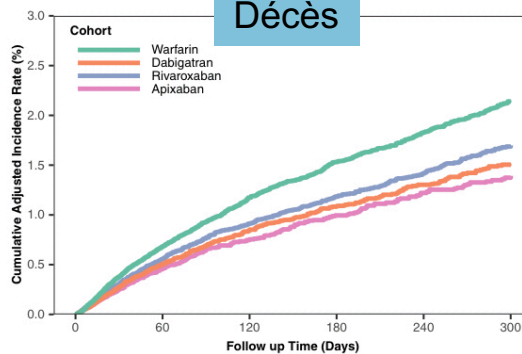
	Warfarin	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Warfarin	183,003	119,051	58,261	41,797
Dabigatran	86,293	46,264	24,764	18,037
Rivaroxaban	106,369	61,124	35,676	25,738
Apixaban	72,921	38,260	20,583	13,562
				8,589
				5,679

Saignements extra-crâniens majeurs



	Warfarin	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Warfarin	183,003	119,051	58,261	41,797
Dabigatran	86,293	46,264	24,764	18,037
Rivaroxaban	106,369	61,124	35,676	25,738
Apixaban	72,921	38,260	20,583	13,562
				8,589
				5,679

Décès



	Warfarin	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Warfarin	183,003	119,585	58,458	41,904
Dabigatran	86,293	46,444	24,845	18,084
Rivaroxaban	106,369	61,467	35,792	25,826
Apixaban	72,921	38,369	20,616	13,580
				8,603
				5,685

Figure 3 Adjusted Kaplan-Meier plots for thromboembolic stroke, intracranial hemorrhage, major extracranial bleeding, and all-cause mortality, in cohorts of Medicare beneficiaries treated with warfarin, dabigatran, rivaroxaban, or apixaban for nonvalvular atrial fibrillation. Weighted cohort sizes are shown.

- Tous les AOD sont meilleurs que la Warfarine pour prévenir l'ACV et l'hémorragie cérébrale
- Dabigatran présente le moins de saignements intracrâniens mais plus de saignements extra crâniens que Apixaban
- Rivaroxaban présente le plus de saignements extra crâniens et saignements digestifs
- Apixaban présente le moins de saignements extra crâniens et digestifs vs tous les autres

Twice- or Once-Daily Dosing of Novel Oral Anticoagulants for Stroke Prevention: A Fixed-Effects Meta-Analysis with Predefined Heterogeneity Quality Criteria

Abstract

Background: A number of novel oral anticoagulants (direct thrombin inhibitors or factor Xa inhibitors) are in clinical use for various indications. The dosing regimens differ between twice-daily and once-daily dosing for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. With the availability of the results from four phase 3 studies (>70,000 patients), we explored whether twice-daily or once-daily dosing provides better risk-benefit balance among novel oral anticoagulants.

Methods: We conducted a strict, stepwise, fixed-effects meta-analysis with predefined heterogeneity quality criteria to generate the most appropriate common estimates for twice-daily (BID) or once-daily (QD) dosing regimens. An indirect comparison of these dosing regimens with fixed-effects meta-analysis common estimates (where available), or individual compound results, was done respectively.

Results: Comparing indirectly BID vs QD dosing regimens resulted in hazard ratios (HR [95% confidence interval]) for stroke and systemic embolism of 0.75 (0.58–0.96) for dabigatran 150 mg BID, and 0.91 (0.73–1.13) for apixaban BID vs the QD dosing regimen. For ischemic stroke, the HR of BID vs QD was 0.85 (0.69–1.05). For intracranial hemorrhage, BID vs rivaroxaban QD was 0.57 (0.37–0.88) and, vs edoxaban QD, 0.81 (0.54–1.22). Due to heterogeneity, common estimates for major bleeding QD or BID were not justified, therefore indirect comparison of regimens were not possible. All non-vitamin K antagonist oral anticoagulants reduced all-cause mortality vs warfarin with a HR of 0.90 (0.86–0.96) without differences between regimen.

Conclusions: Based on the available phase 3 study evidence, the twice-daily dosing regimen of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants appears to offer a more balanced risk-benefit profile with respect to stroke prevention and intracranial hemorrhage.

Dose réduite:

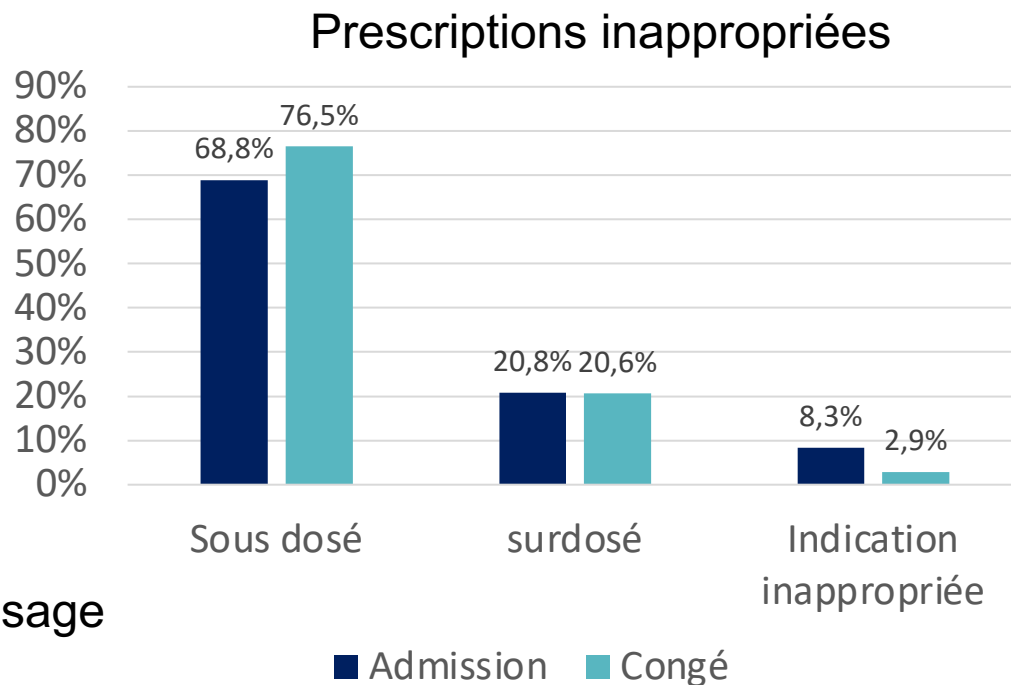
Quand?

Pour qui?

Burden of Inappropriate Prescription of Direct Oral Anticoagulants at Hospital Admission and Discharge in the Elderly: A Prospective Observational Multicenter Study

Âge median: 85 ans
Cl creat median: 48 ml/min
Poids median: 75 kg

- à l'admission: 30.6%
- Au congé: 22.4%
- 92% sont des erreurs de dosage
 - Le plus sous-dosé: Apixaban
 - Le plus sur-dosé: Rivaroxaban
- 37.5% ont été corrigées per hospit



Effet de dose réduite vs Warfarine selon les critères établis des études

Étude **RELY** (Dabigatran)¹

- **perte de la supériorité** avec dose de 110 mg
- Moins de saignements
- Il **persiste plus de risque** de saignements extracranien avec la dose de 110 mg

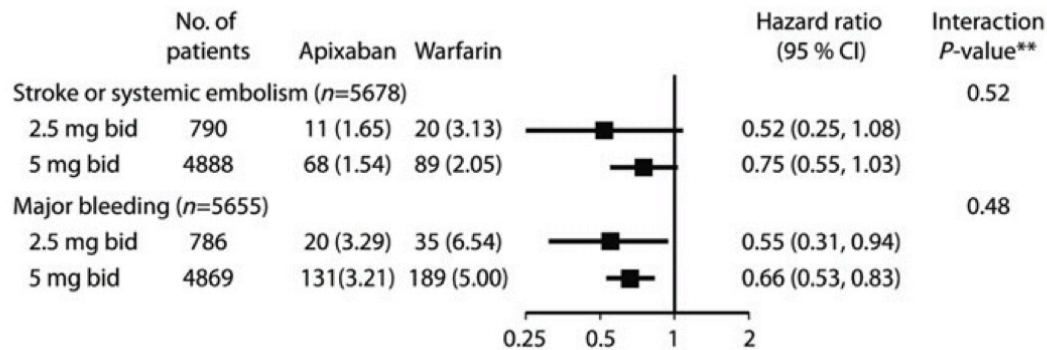
Étude **ENGAGE** (Edoxaban)²

- légère perte d'efficacité avec la dose réduite
- moins de saignements avec dose réduite

Dose réduite de 30mg non approuvée au Canada

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

Chez les 75 ans et plus avec 2 critères de réduction de dose.



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.

Dans population avec indication de dose réduite
Même efficacité et sécurité que dose de 5mg vs warfarine

Apixaban 5 mg Twice Daily and Clinical Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation and Advanced Age Low Body Weight, or High Creatinine

A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial

Aristotle

Pas d'augmentation des saignements avec 5mg BID chez pts avec 1 critère de réduction de dose

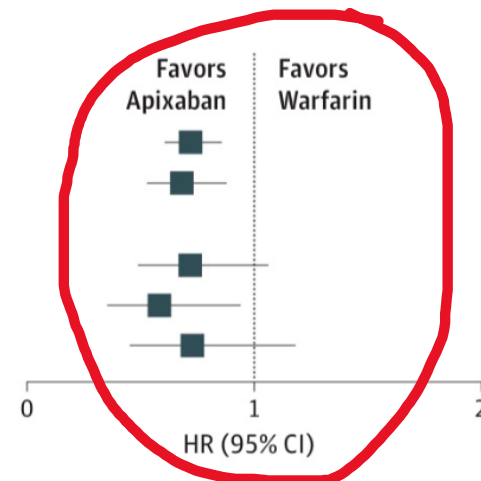
➤ Aucun avantage sur la sécurité de diminuer la dose

Table 3. Rates of Events Among Patients With 1 and No Dose-Reduction Criteria and the Effect of Apixaban Compared With Warfarin

Outcome by No. of Dose-Reduction Criteria	No. of Events (Annual %)		Apixaban vs Warfarin, HR (95% CI)	P Value for Interaction
	Apixaban (n = 8665) ^a	Warfarin (n = 8657)		
Stroke or SE				
1	63 (1.80)	67 (1.93)	0.94 (0.66-1.32)	.36
None	137 (1.10)	176 (1.42)	0.77 (0.62-0.97)	
Ischemic or unspecified stroke				
1	52 (1.49)	43 (1.23)	1.21 (0.81-1.81)	.14
None	100 (0.80)	118 (0.95)	0.84 (0.65-1.10)	

Figure 1. Rates of Major Bleeding and the Effect of Apixaban Compared With Warfarin

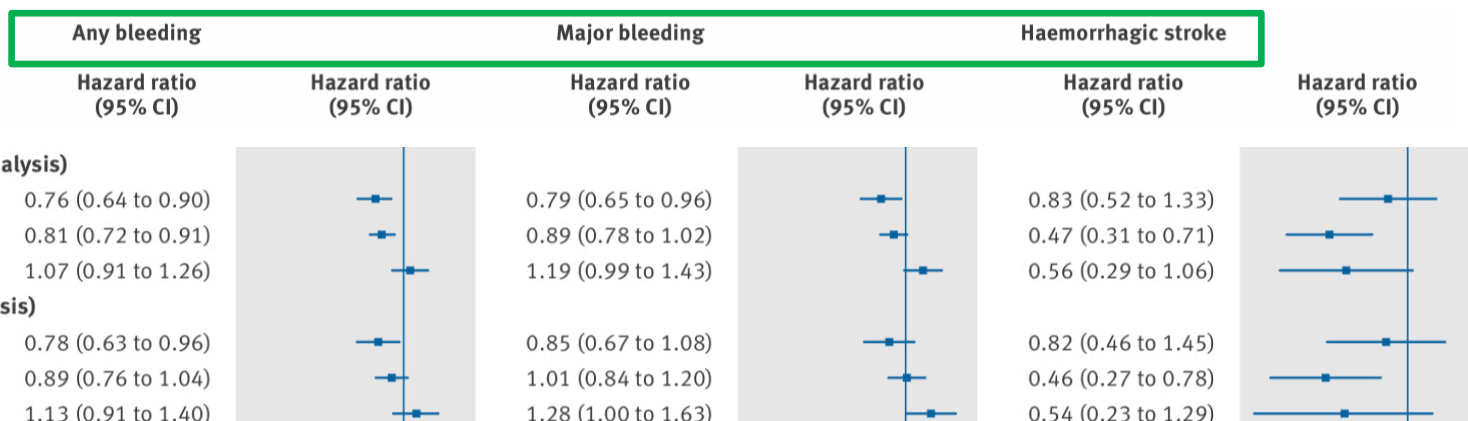
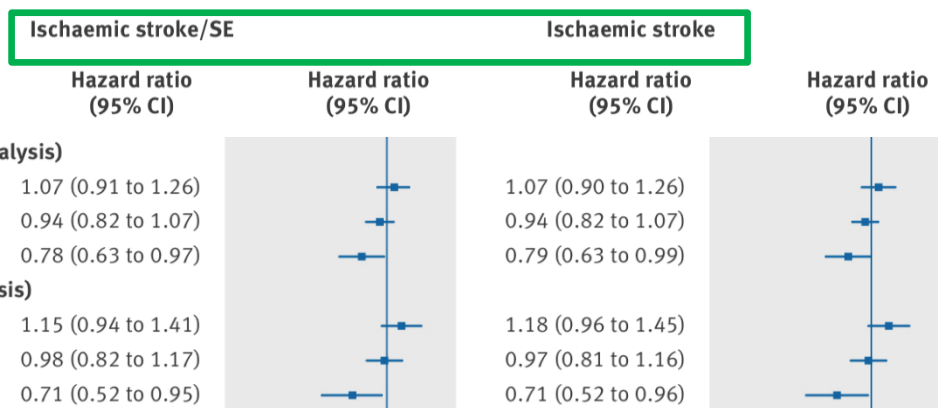
Subgroup	No. of Events (Annual %)		HR (95% CI)
	Apixaban Treatment	Warfarin Treatment	
No dose-reduction criteria	204 (1.8)	279 (2.5)	0.7 (0.6-0.9)
1 Dose-reduction criterion	102 (3.2)	145 (4.8)	0.7 (0.5-0.9)
Criteria			
Age ≥80 y	46 (3.5)	61 (4.9)	0.7 (0.5-1.1)
Weight ≤60 kg	26 (2.3)	44 (4.0)	0.6 (0.4-0.9)
Creatinine level ≥1.5 mg/dL	30 (4.2)	40 (5.8)	0.7 (0.5-1.2)



Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study

Populations non comparables entre AOD:

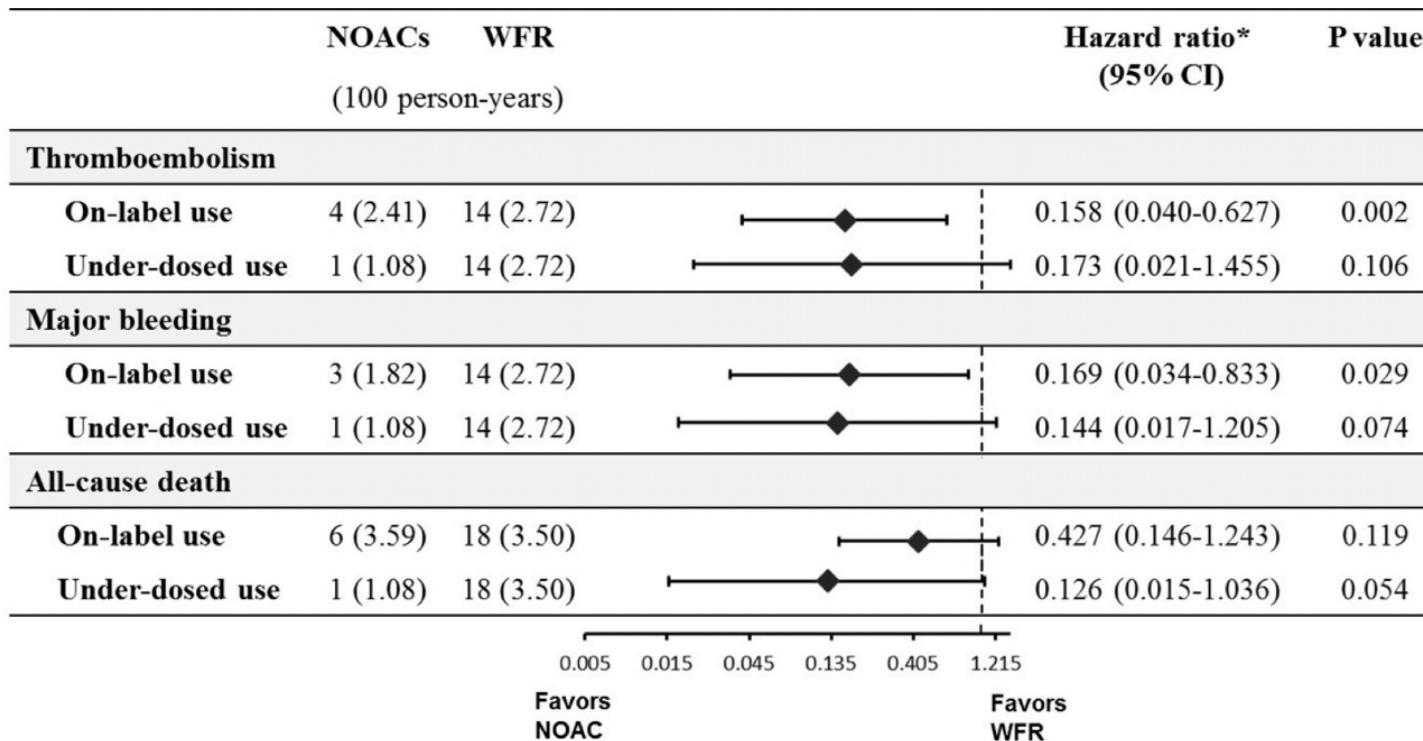
Cohorte Apixaban nettement plus âgée (~75% vs 55% de 80 ans et plus) et prévalence plus élevée de comorbidités vasculaires dont ATCD ACV (~22% vs 15%)



- **AOD à dose réduite selon critères de monographie demeurent au moins aussi efficaces que Warfarine**
- **Malgré une population plus âgée et avec plus de comorbidités vasculaires, Apixaban vs Warfarine continue de se démarquer au niveau du risque de saignements vs les autres AOD**

Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in octogenarian patients with non-valvular atrial fibrillation

80 ans et plus



Dose réduite hors critères recommandés par fabricant est moins efficace sans avantage au niveau sécurité

il faut respecter la posologie recommandée par la monographie.



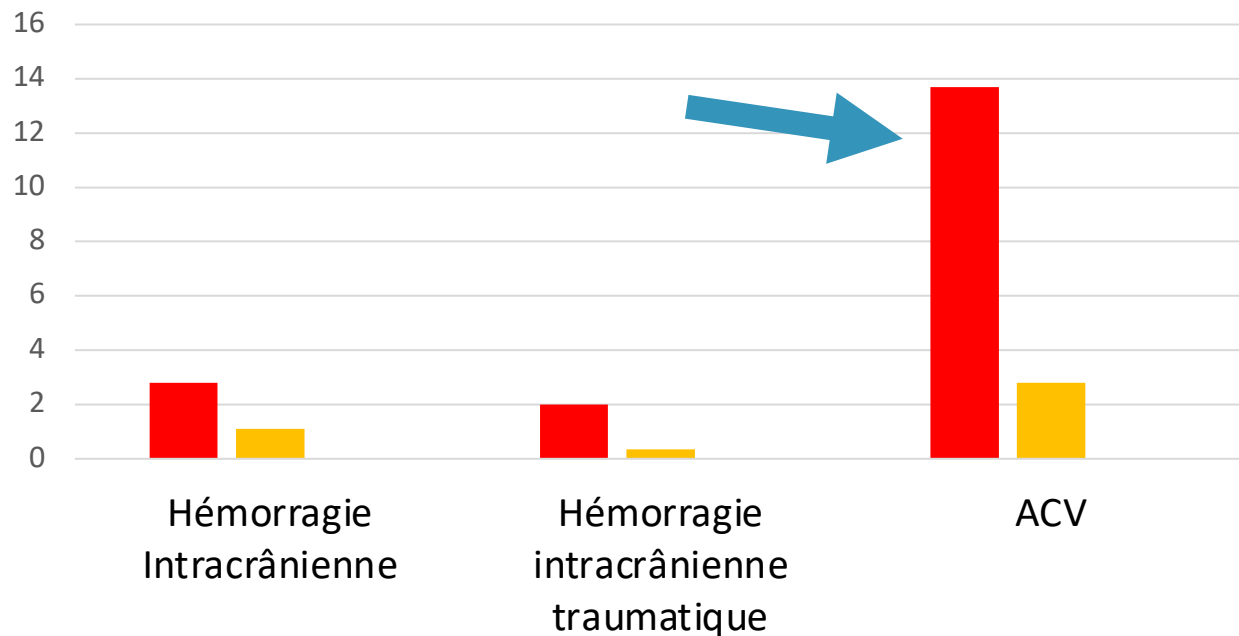
Anticoagulothérapie et chutes

**Aucune donnée dans l'ère pré AOD
qui soutient la crainte d'anticoaguler
les patients chuteurs ou à haut
risque de chutes.**

L'ère pré AOD

Incidence of intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation who are prone to fall

Taux par 100 patients-année



- Moyenne d'âge: 83 ans
- **43% transférés en CHSLD au congé**
- **37.8% sous aspirine simultanément**
- 36% avec Tr neuro-psychiatriques

■ Haut risque de chutes ■ Faible risque de chutes

Les patients à haut risque de chutes sont à très haut risque d'ACV:
chaque augmentation de 1 point au CHADS₂ augmente le risque d'ACV par un facteur de 1.42

Recurrent Falls Among Elderly Patients and the Impact of Anticoagulation Therapy

Banque de données Nationwide Readmission Database, 65 ans et plus
Inclus lorsque admis à l'hôpital pour chute
Données analysées sur chute récurrente post hospit, observation de 6 mois

- 41% ont 85 ans et plus
- 62% en hébergement

Pas de différence dans le taux de saignement incluant intracrâniens entre ceux sous ACO ou pas

Table 3 Outcomes based on anticoagulation status at time of recurrent fall

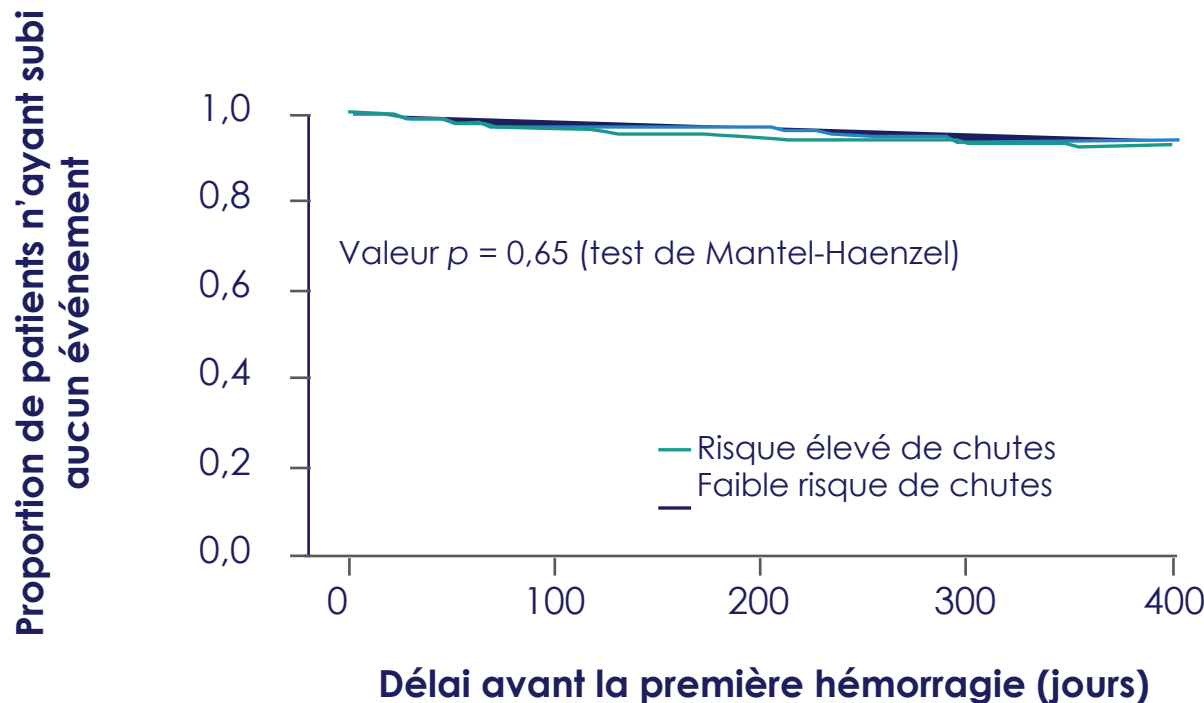
	No anticoagulation		Anticoagulation		<i>P</i> value
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	
Total patients	300,159		31,823		
Number of patients with recurrent fall	14,160	4.7	1,406	4.4	0.69
Bleeding injury with recurrent fall ^a					
Head bleed	1652	11.7	161	11.5	0.90
Hemothorax	106	0.7	a	a	0.32
Solid organ bleed	54	0.4	a	a	0.13
Any bleed	1810	12.8	179	12.7	0.97
Mortality rate on recurrent admission	480	3.4	76	5.4	<0.01
Mortality rate with a bleeding injury	125	6.9	38	21.5	<0.01

^aData censored as one of the values is below the number allowed to report

L'ère pré AOD

Risk of Falls and Major Bleeds in Patients on Oral Anticoagulation Therapy

Délai non ajusté avant la première hémorragie majeure, selon le risque de chute chez les pts anticoagulés aux AVK¹



Risque d'hémorragie majeure¹
RRI : 1,09 (0,54-2,21)
(risque élevé p/r à risque faible de chutes)

Résultat inchangé en analyse multivariée

L'ère pré AOD

Choosing Antithrombotic Therapy for Elderly Patients With Atrial Fibrillation Who Are at Risk for Falls

- Pour que le risque l'emporte sur les bénéfices, il faudrait qu'un patient présentant un risque annuel d'AVC attribuable à la FA de 5 % (5000/100 000pts /an) tombe **295 fois** par année¹
 - Risque de HSD chez chuteur: 23 /100 000pts/ an¹
 - Risque d'hémorragie intracrânienne: 14/100 000pts / an

= NNH: 7142



ESTIMATING THE RATE OF FALL-RELATED INTRACRANIAL HEMORRHAGE IN NONVALVULAR ATRIAL FIBRILLATION PATIENTS RECEIVING ORAL ANTICOAGULATION

28 308 pts consécutifs (20 582 pts-année de suivi), US market scan claim

FA, nouvellement anticoagulés (Warfarin ou AOD)

2231 chuteurs (10.8 chutes/100 pts-année)

6 hémorragies intracrâniennes, 3 reliées à la chute

Taux HIC liée à chute: 14 /100 000 pts année

(même taux que étude de Man-Song-Hing de 1999)¹

Dabigatran Use Does Not Increase Intracranial Hemorrhage in Traumatic Geriatric Falls When Compared with Warfarin

- Étude rétrospective
 - Régistre prospectif d'un centre de trauma
 - 65 ans et plus avec chute et signes externes d'un trauma à la tête ou perte de conscience
 - Sous Dabigatran ou Warfarine à dose thérapeutique pré chute
-
- Âge moyen: 85 ans
 - HTA: 70 %
 - ATCD de chutes: 28%

Résultats:

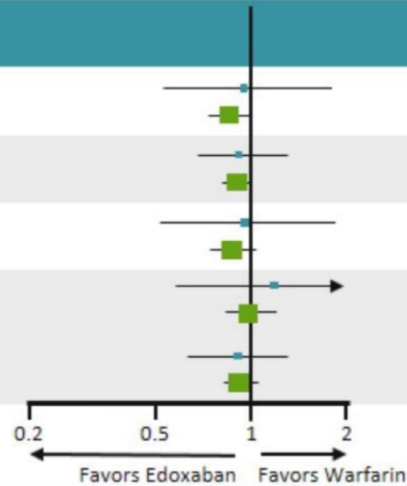
Aucune différence dans le taux de saignement intracrânien ni la sévérité des blessures entre Dabigatran et Warfarine

Edoxaban Versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients at Risk of Falling

ENGAGE AF-TIMI 48 Analysis

Efficacy Endpoint	HDER (n = 310)	Warfarin (n = 307)	Hazard Ratio (HDER vs Warf)	P-int
Stroke / SEE	22 (2.81%) 274 (1.51%)	22 (2.85%) 315 (1.76%)	0.96 (0.53, 1.75) 0.86 (0.73, 1.01)	.74
All-cause death / Stroke / SEE	73 (9.27%) 876 (4.83%)	78 (9.98%) 968 (5.38%)	0.92 (0.67, 1.26) 0.90 (0.82, 0.98)	.96
Stroke	20 (2.55%) 261 (1.44%)	20 (2.58%) 297 (1.66%)	0.97 (0.52, 1.81) 0.87 (0.74, 1.03)	.76
Primary ischemic stroke	17 (2.17%) 219 (1.21%)	14 (1.78%) 221 (1.23%)	1.18 (0.58, 2.41) 0.98 (0.82, 1.19)	.63
All-cause death	58 (7.14%) 715 (3.86%)	64 (7.79%) 775 (4.2%)	0.91 (0.64, 1.29) 0.92 (0.83, 1.02)	.90

■ Increased risk of falling
 ■ No increased risk of falling



Edoxaban (60mg)

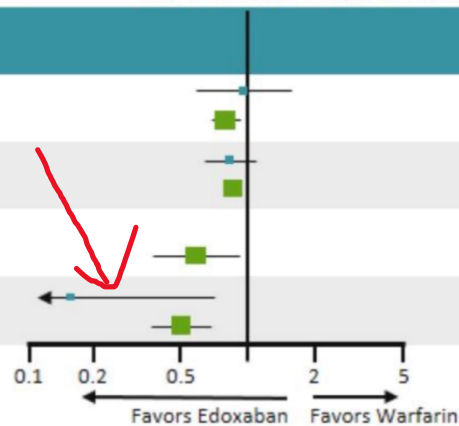
➤ non inferieur dans l'efficacité

➤ Moins de saignement intra-crânien

➤ Aucun saignement fatal sous Edoxaban

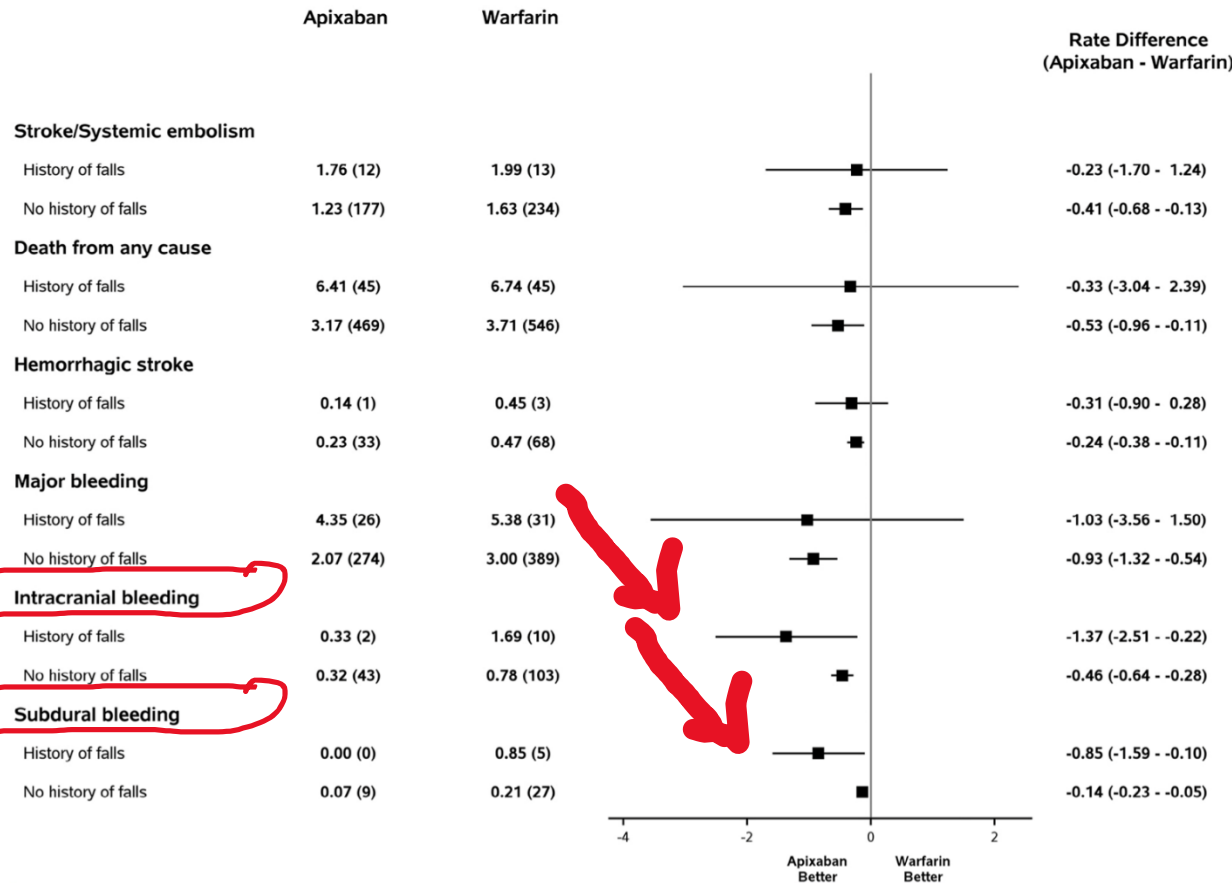
Safety Endpoint	HDER (n = 310)	Warfarin (n = 307)	Hazard Ratio (HDER vs Warf)	P-int
Major bleed	31 (5.43%) 413 (2.77%)	34 (5.55%) 523 (3.5%)	0.96 (0.59, 1.56) 0.79 (0.70, 0.90)	0.45
Major / CRNM bleed	103 (21.74%) 1472 (10.92%)	127 (26%) 1683 (12.72%)	0.83 (0.64, 1.08) 0.86 (0.80, 0.93)	0.76
Fatal bleed	0 (0%) 32 (0.21%)	4 (0.64%) 55 (0.36%)	0.59 (0.38, 0.91)	---
Intracranial hemorrhage	2 (0.33%) 59 (0.39%)	13 (2.08%) 119 (0.78%)	0.16 (0.04, 0.71) 0.50 (0.37, 0.68)	0.13

■ Increased risk of falling
 ■ No increased risk of falling



Clinical Outcomes and History of Fall in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Oral Anticoagulation: Insights From the ARISTOTLE Trial

Sous étude des patients avec histoire de chute dans l'année **précédant** la randomisation dans l'étude




Malgré que chuteurs plus âgés avec CHADS, HASBLED, Comorbidités, ATCD d'ACV/ICT et saignements plus élevés



Figure Treatment effect of apixaban and warfarin on major study outcomes for patients with and without a history of fall. Event rates are presented as rate per 100 patient-years of follow-up (total number of events).

- Diminution aussi de tout saignement de 35% vs warfarin chez chuteur.
- Pas d'augmentation des saignements majeurs.

Prevalence and Severity of Traumatic Intracranial Hemorrhage in Older Adults with Low-Energy Falls

Alina Lampart, MD,* Tobias Kuster, MD,* Christian H. Nickel, MD,* Roland Bingisser, MD,*
and Vera Pedersen, MD, PhD*[†] 

Clinical Predictors of Intracranial Bleeding in Older Adults Who Have Fallen: A Cohort Study

Kerstin de Wit, MBChB, MD, MSc,*[†]   Sameer Parpia, PhD,[†] Catherine Varner, MD, MSc,^{‡§}
Andrew Worster, MD, MSc,*[†] Shelley McLeod, MSc,^{‡§} Natasha Clayton, CRA,*[¶]
Clive Kearon, MB, PhD,* and Mathew Mercuri, PhD*

The Incidence of Traumatic Intracranial Hemorrhage in Head-Injured Older Adults Transported by EMS with and without Anticoagulant or Antiplatelet Use

Daniel K. Nishijima,¹ Samuel D. Gaona,¹ Trent Waechter,² Ric Maloney,³ Adam Blitz,⁴ Andrew R. Elms,⁵
Roel D. Farrales,⁶ James Montoya,⁷ Troy Bair,⁸ Calvin Howard,⁹ Megan Gilbert,¹ Renee P. Trajano,¹
Kaela M. Hatchel,¹ Mark Faul,¹⁰ Jeneita M. Bell,¹⁰ Victor C. Coronado,^{10,15} David R. Vinson,^{11,12}
Dustin W. Ballard,^{1,13} Daniel J. Tancredi,¹ Hernando Garzon,¹ Kevin E. Mackey,⁵ Kiarash Shahlaie,¹⁴
James F. Holmes¹ for the Sacramento County Prehospital Research Consortium

Pas d'association entre saignement intracrânien et anticoagulothérapie chez chuteur

CME Risk of Intracranial Hemorrhage in Ground-level Fall With Antiplatelet or Anticoagulant Agents

Michael Ganetsky, MD, Gregory Loper, Tara Coreanu, BSc, Victor Novack, MD, PhD,
Steven Horng, MD, Nathan I. Shapiro, MD, MPH, and Kenneth A. Bauer, MD



Le mythe que les antiplaquettaires font l'affaire

La supériorité de la Warfarine aux antiplaquettaires a largement été démontrée dans la prévention de l'ACV en FA même chez le sujet très âgé

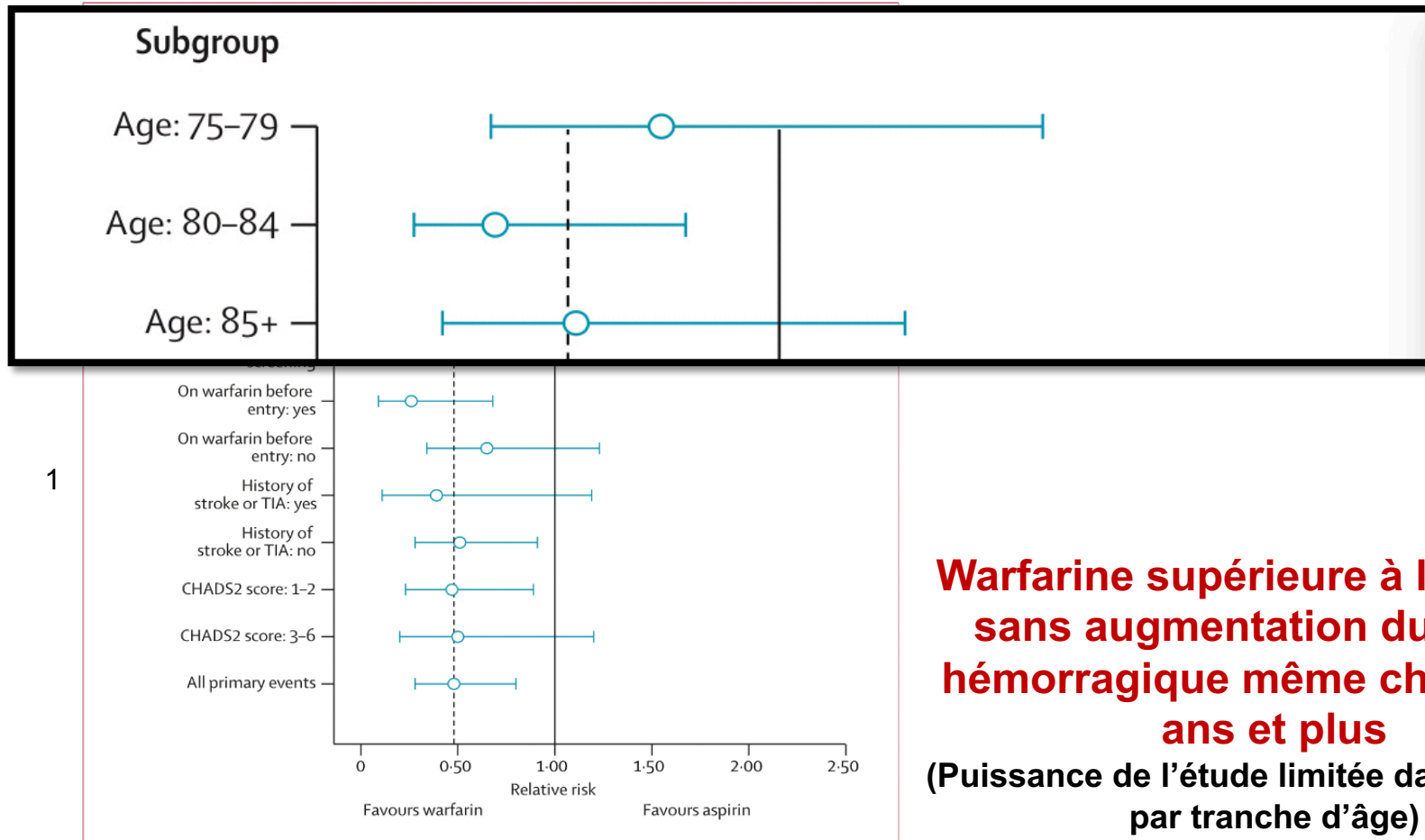
- Aspirine vs placebo diminue risque ACV de 21%
- la warfarine vs placebo de 62%
- Réduction de 32% avec warfarin vs ASA

L'aspirine n'est pas plus sécuritaire que les ACO

- Risque de saignements (dont intracrâniens) idem ou supérieur à la warfarine selon les études de l'époque

Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial

L'ère pré AOD



Warfarine supérieure à l'Aspirine sans augmentation du risque hémorragique même chez les 80 ans et plus
 (Puissance de l'étude limitée dans l'analyse par tranche d'âge)

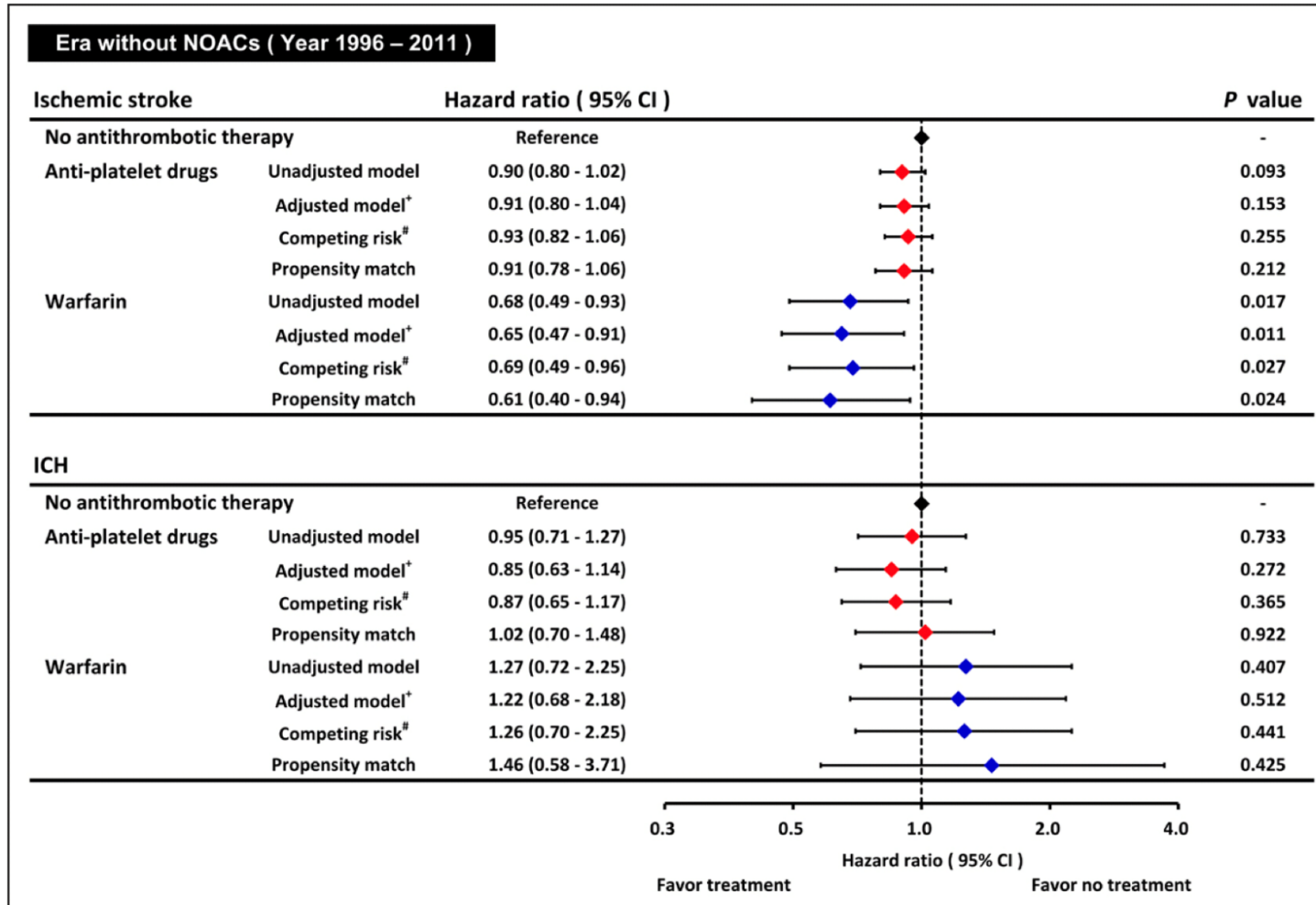
Figure 4: Relative risk of all primary events by subgroup
 Bars show the 95% CIs calculated by Poisson exact method. The broken line shows relative risk of primary events in the whole trial population. TIA=transient ischaemic attack.

Oral Anticoagulation in Very Elderly Patients With Atrial Fibrillation

L'ère pré AOD

A Nationwide Cohort Study

15 756 patients **≥90 ans**



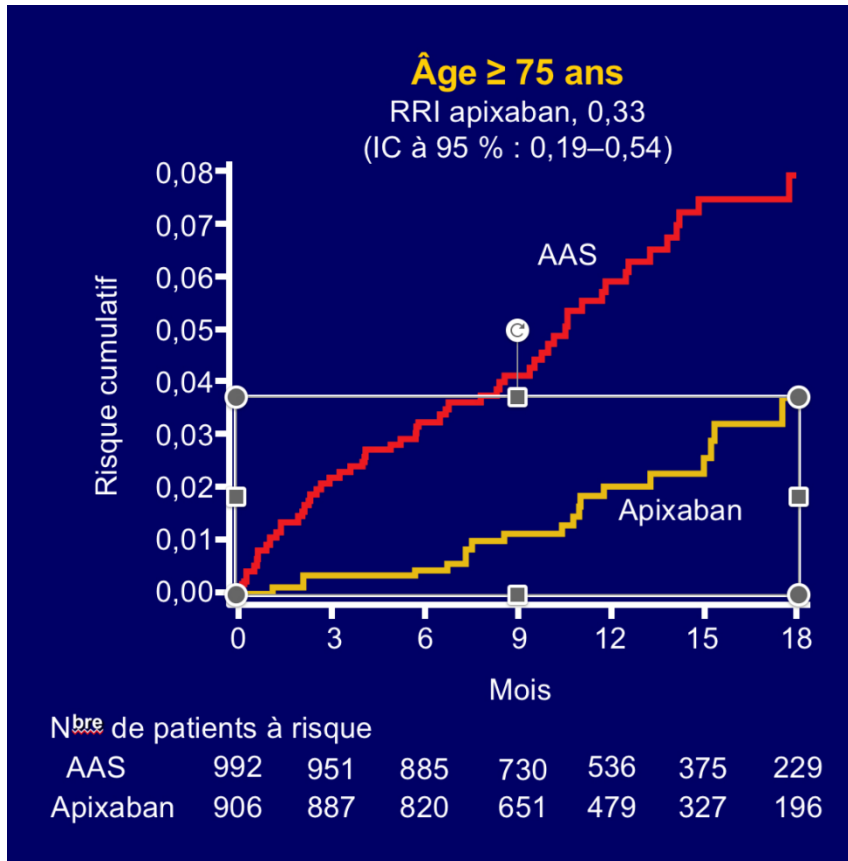
Aspirine idem à placebo

Bénéfice net en faveur de Warfarine qui protège sans augmentation des saignements

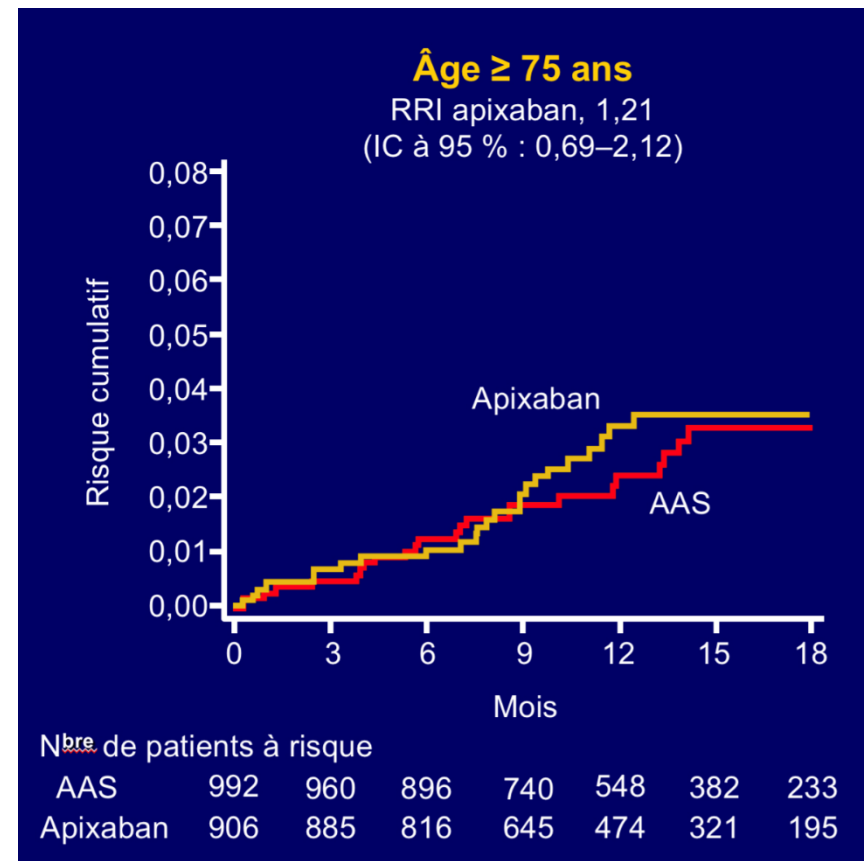
Figure 2. Risks of ischemic stroke and ICH stratified based on the strategies for stroke prevention among patients with AF ≥90 years of age.

AVERROES sous-groupe 75 ans et plus

Taux cumulatifs d'ACV



Taux cumulatifs d'hémorragie grave



Plus efficace que l'Aspirine, pas plus de saignements

AVERROES sous-groupe 85 ans et plus

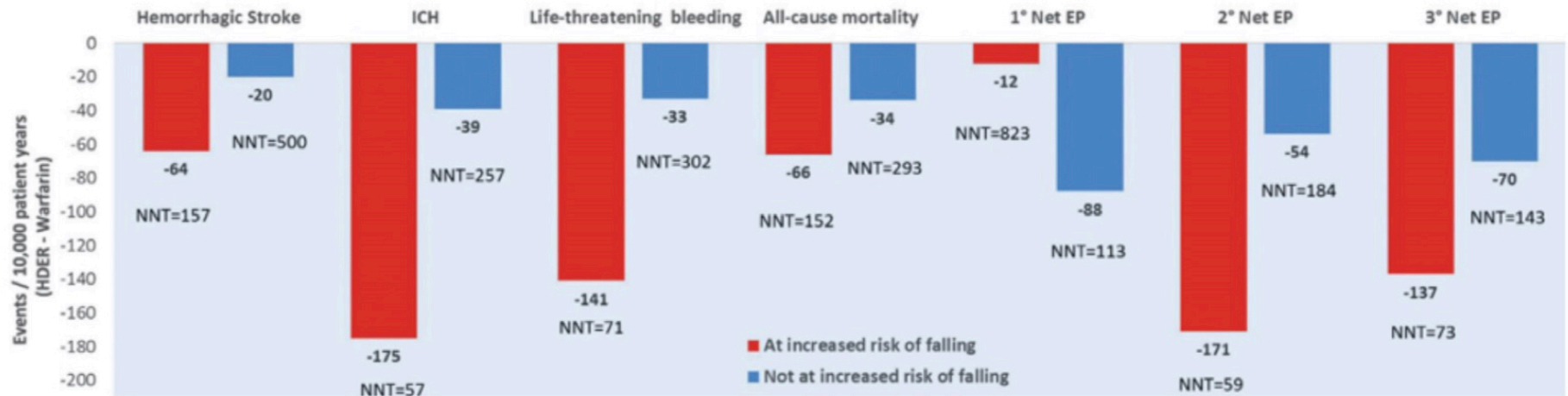
366 pts

Taux d'AVC ou d'embolie systémique et d'hémorragie grave

	Apixaban N ^{bre} de manifestations (%/année)	AAS N ^{bre} de manifestations (%/année)	RRI (IC À 95 %)	p (effet du traitement)	<i>P</i> _{interaction} pour l'âge
AVC ou ES					0,05
≥ 85 ans	2 (1,0)	15 (7,5)	0,14 (0,02–0,48)	< 0,001	
< 85 ans	49 (1,7)	98 (3,4)	0,50 (0,35–0,69)	< 0,001	
Hémorragie grave					0,65
≥ 85 ans	9 (4,7)	10 (4,9)	0,96 (0,38–2,39)	0,93	
< 85 ans	35 (1,2)	29 (1,0)	1,21 (0,74–1,99)	0,45	
HIC					0,04
≥ 85 ans	1 (0,5)	6 (2,9)	0,17 (0,01–1,02)	0,05	
< 85 ans	10 (0,3)	7 (0,2)	1,43 (0,55–3,93)	0,47	

Plus efficace que l'Aspirine pour prévention ACV et hémorragies intracrâniennes, pas plus de saignements

Bénéfice absolu de l'anticoagulothérapie en FA plus grand chez pts à haut risque de chutes



Le risque d'hémorragie n'est donc habituellement pas une raison suffisante pour éviter le traitement aux ACO chez le chuteur

Ce qui est primordial chez le chuteur: évaluer/traiter pour prévenir.

Référer le patient en clinique de gériatrie pour évaluer les facteurs de risque de chutes et intervenir:

- Évaluer l'étiologie des troubles d'équilibre et de la marche et traiter ce qui est possible
- HTO
- Polypharmacie psychotrope: **les fameux somnifères!**
- Assurer une correction optimal de la vision et un contrôle des maladies de l'œil: **opérer les cataractes....**
- Évaluer le besoin d'aides à la mobilité
- Évaluation des risques dans son environnement quotidien
- Le programme PIED (programme intégré d'équilibre dynamique)
- Encourager l'exercice physique: le Taichi

STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2

Denis O'Mahony, David O'Sullivan, [...], and Paul Gallagher

AGS BEERS CRITERIA
FOR POTENTIALLY INAPPROPRIATE
MEDICATION USE IN OLDER ADULTS
FROM THE AMERICAN GERIATRICS SOCIETY

- Hypertension → traiter la tension artérielle aux valeurs cibles
- Alcool → encourager l'abstinence
- Médicaments
 - Éviter les AINS
 - Éviter l'AAS sauf si prévention secondaire clairement indiquée
- Prévention Hémorragie GI → utiliser des inhibiteurs de la pompe à protons en double thérapie ACO et antiplaquettaires
- Surveiller la fonction rénale chez patient à risque d'IRA ou IRC progressive
- **Utiliser des AOD plutôt que Warfarine** si pas de contre-indication

Agir sur le risque hémorragique

ACO ET POLYPHARMACIE

Table 2. Clinical Pharmacology of Oral Anticoagulants

	Warfarin	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Mechanism of action	Inhibitor of vitamin K–dependent factors	Direct thrombin inhibitor	Direct factor Xa inhibitor	Direct factor Xa inhibitor	Direct factor Xa inhibitor
Oral bioavailability	>95%	≈6.5%	80%–100%	≈50%	≈62%
Pro-drug	No	Yes	No	No	No
Food effect	Yes (foods high in vitamin K)	No	Yes (20 mg and 15 mg doses need to be taken with food)	No	No
Renal clearance	Metabolized in liver, and excreted in urine mainly as metabolites	85%	≈33%*	≈27%	50%
Mean half-life ($t_{1/2}$)	40 h	14–18 h†	5–9 h (young)	12 h	10–14 h
			11–13 h (elderly)		
T_{max}	72–96 h	0.5–2 h	2–4 h	3–4 h	1–2 h

OACs indicates oral anticoagulants; PI, prescribing information; and T_{max} , time to reach peak plasma concentration.

*Direct renal excretion as unchanged active substance.

†Prolonged in patients with impaired renal function, licensed for patients up to moderate renal impairment.

Rivaroxaban 20 et 15mg doit être pris avec de la nourriture

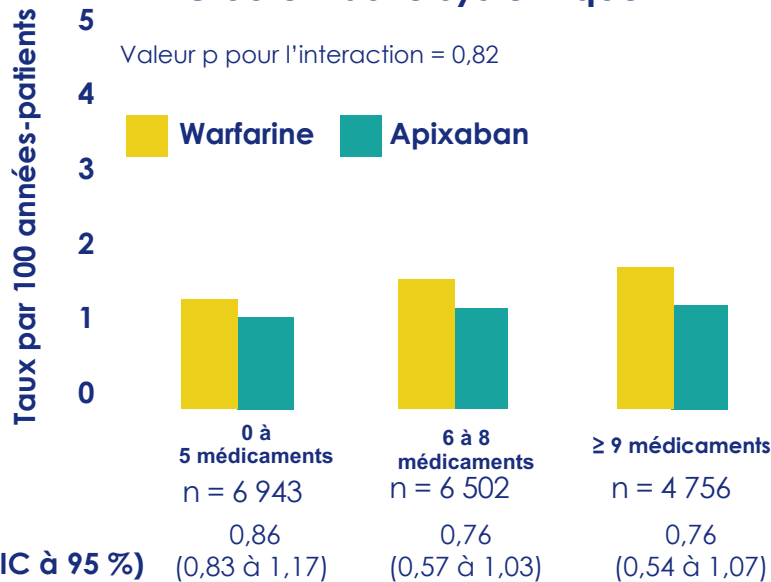
Polypharmacy and effects of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation: post hoc analysis of the ARISTOTLE trial

Efficacité d'Apixaban comparable et sécurité demeure supérieure dans sous-groupes avec polypharmacie

Bénéfice protecteur sur les saignements majeur s'amenuise avec l'augmentation de la polypharmacie (interaction positive)

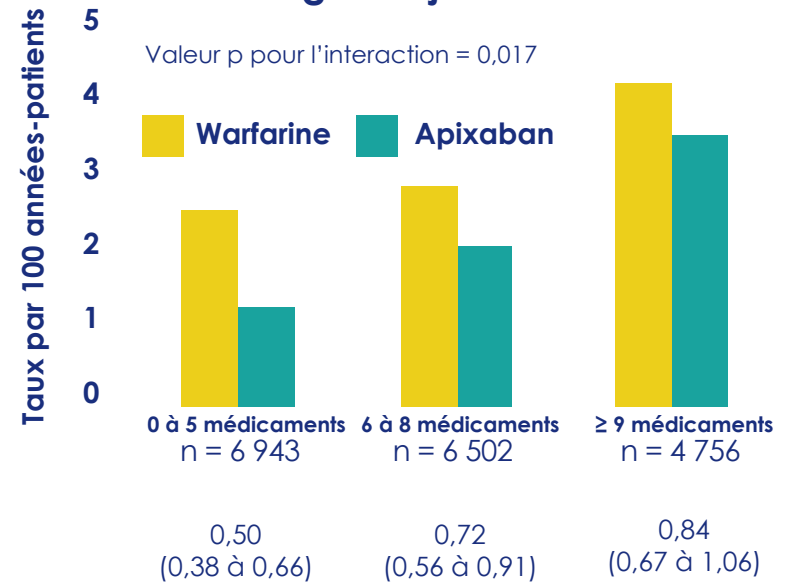
AVC ou embolie systémique

Valeur p pour l'interaction = 0,82



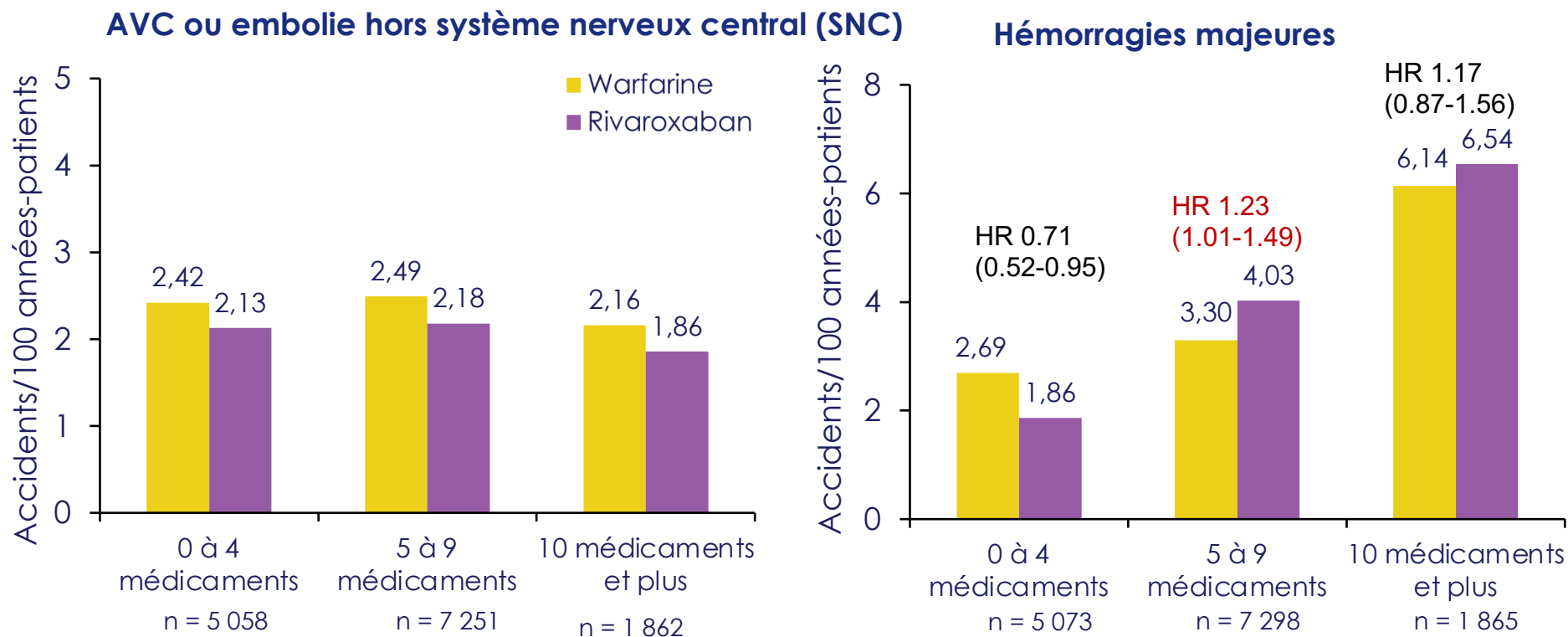
Hémorragie majeure

Valeur p pour l'interaction = 0,017



Polypharmacy and the Efficacy and Safety of Rivaroxaban Versus Warfarin in the Prevention of Stroke in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation

66.6% des patients de l'étude avaient une polypharmacie (>5 Rx)



Efficacité comparable mais augmentation des hémorragies majeures avec l'augmentation de la polypharmacie

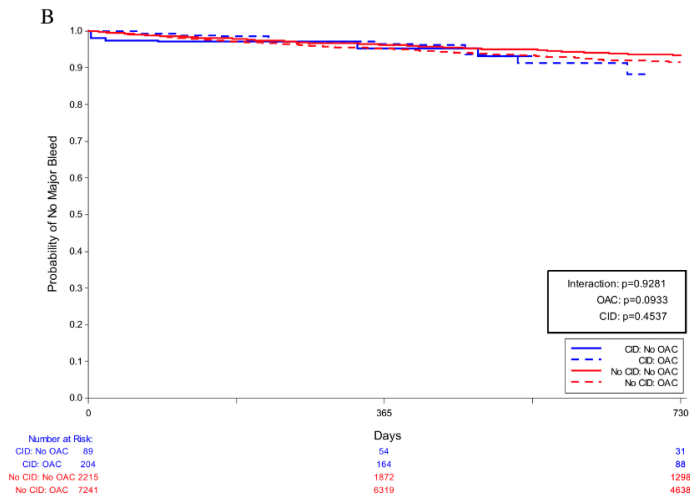
ACO ET FRAGILITÉ

Association of frailty and cognitive impairment with benefits of oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation

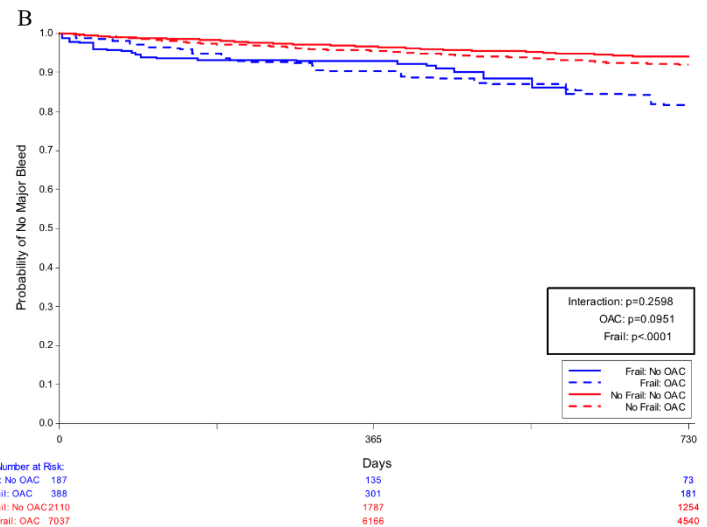
Pas de différence dans le risque de saignements majeurs entre les pts sous ACO ou pas après ajustement pour les facteurs confondants

Clientèle avec atteinte neurocognitive (en bleu)

Clientèle fragile (en bleu)



Survival free of outcome event in AF patients stratified by cognitive impairment/dementia (CID) and oral anticoagulation use after adjustment for confounders. A, Survival in AF patients stratified by cognitive impairment/dementia (CID) and oral anticoagulation use. B, Survival free of major bleeding in AF patients stratified by cognitive impairment and oral anticoagulation use. C, Survival free of composite end point of stroke/TIA/non-CNS systemic embolism, myocardial infarction, and cardiovascular death stratified by cognitive impairment and oral anticoagulation use.



Survival free of outcome event in AF patients stratified by frailty status and oral anticoagulation use after adjustment for confounders. A, Survival in patients with atrial fibrillation stratified by frailty status and oral anticoagulation. B, Survival free of major hemorrhage stratified by frailty status and oral anticoagulation. C, Survival free of composite end point of stroke/TIA/non-CNS systemic embolism, myocardial infarction, and cardiovascular death stratified by frailty status and oral anticoagulation.

Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban Versus Warfarin in Frail Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation

Brandon K. Martinez, PharmD; Nitesh A. Sood, MD; Thomas J. Bunz, PharmD, PhD; Craig I. Coleman, PharmD

Âge médian 85 ans

	Dabigatran/Warfarine (n =1350/ 1 350)	Apixaban/Warfarine (n = 1392/1 392)	Rivaroxaban/Warfarine (n =2635/2 635)
nb d'événements (AOD/Warfarine) Nb/100-pt-année RRI (IC à 95 %) p/r à la warfarine			
AVC/ES	39/41 2.06/2.20 0,94 (0,60 - 1,45)	24/29 1.68/2.15 0,78 (0,46 - 1,35)	60/86 1.78/2.61 0,68 (0,49 - 0,95)
AVC ischémique	33/36 1.73/1.93 0,90 (0,56 - 1,45)	20/27 1.40/2.0 0,70 (0,39 - 1,25)	51/72 1.51/2.18 0,69 (0,48 - 0,99)

Rétrospectif

US MarketScan
claims data de 2011
à 2016

Johns Hopkins
Claims-based Frailty
Indicator score

Aucune différence au niveau de tous types d'hémorragie entre tous les AOD et Warfarine

Dans la branche Rivaroxaban:

- 2 fois plus de pts et d'événements que dans les groupe Dabigatran et Apixaban
- Taux d'événements dans le groupe Warfarine plus élevé
- meilleure puissance statistique pour cette molécule

À retenir:

les AOD sont au moins aussi efficaces et sécuritaires que la warfarine chez les pts âgés fragiles. On ne peut conclure à une supériorité du Rivaroxaban compte tenu de l'inéquité entre les groupes

Subventionnée par Bayers (Rivaroxaban)

(J Am Heart Assoc. 2018;7:e008643. DOI: 10.1161/JAHA.118.008643.)

Assessment of the bleeding risk of anticoagulant treatment in non-severe frail octogenarians with atrial fibrillation

483 pts consécutifs,
Moyenne d'âge : 83.7 ans

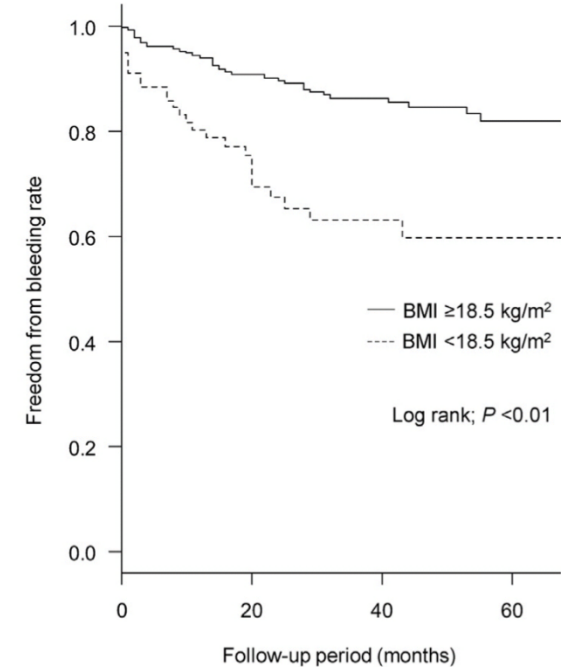
CHADS2score moyen: 2.7
CHA2 DS 2 –VASc score moyen: 5.3
Clinical Frailty Scale moyen: 4
HAS-BLED score: 2.3
Cl Creat moy: 45 cc/min

Table 3b

Risk factors for bleeding in the patients treated with appropriately adjusted-dose oral anticoagulants by a Cox proportional hazard model.

Variable	HR (95%CI)	p-value
BMI <18.5 (kg/m ²)	2.17 (1.01–4.70)	0.048
BW ≤50 (kg)	1.12 (0.51–2.48)	0.78
Age ≥85 (years)	1.11 (0.57–2.15)	0.75
HAS-BLED score ≥3	2.03 (0.97–4.25)	0.06
Chronic kidney disease	1.14 (0.56–2.32)	0.71
Hemoglobin <10.0 (ng/dl)	1.21 (0.62–2.36)	0.57
Use of warfarin (%)	0.57 (0.26–1.27)	0.17
Antiplatelet therapy (%)	1.07 (0.48–2.39)	0.87

BMI, body mass index; BW, body weight; HR, hazard ratio; CI, confidence interval.



	Number at risk			
BMI ≥18.5 kg/m ²	267	176	114	35
BMI <18.5 kg/m ²	79	38	21	8

Fig. 3. Kaplan–Meier curves regarding the bleeding events during the follow-up period. This figure shows the comparison of the bleeding events between the patients with a body mass index (BMI) <18.5 kg/m² and BMI ≥18.5 kg/m². The rate differed significantly in the log-rank test between the two groups.

Chez les patients sous dose adéquate d'anticoagulants, l'IMC est un facteur de risque independant de saignement, pas le HAS-BLED

Assessment of the bleeding risk of anticoagulant treatment in non-severe frail octogenarians with atrial fibrillation

Tendances: % d'événements par ACO

	ACV/ES	Saignements
Warfarine	5%	17.5
Dabigatran	4.7%	12.5 %
Rivaroxaban	1.3%	22.5%
Apixaban	1.1%	15.8%
Edoxaban	3.7%	14.8%



ACO ET TROUBLES NEUROCOGNITIFS

Relationship of Anticoagulant Therapy With Cognitive Impairment Among Patients With Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis and Systematic Review

Diminution du risque de démence chez pt avec dose thérapeutique > 75 %

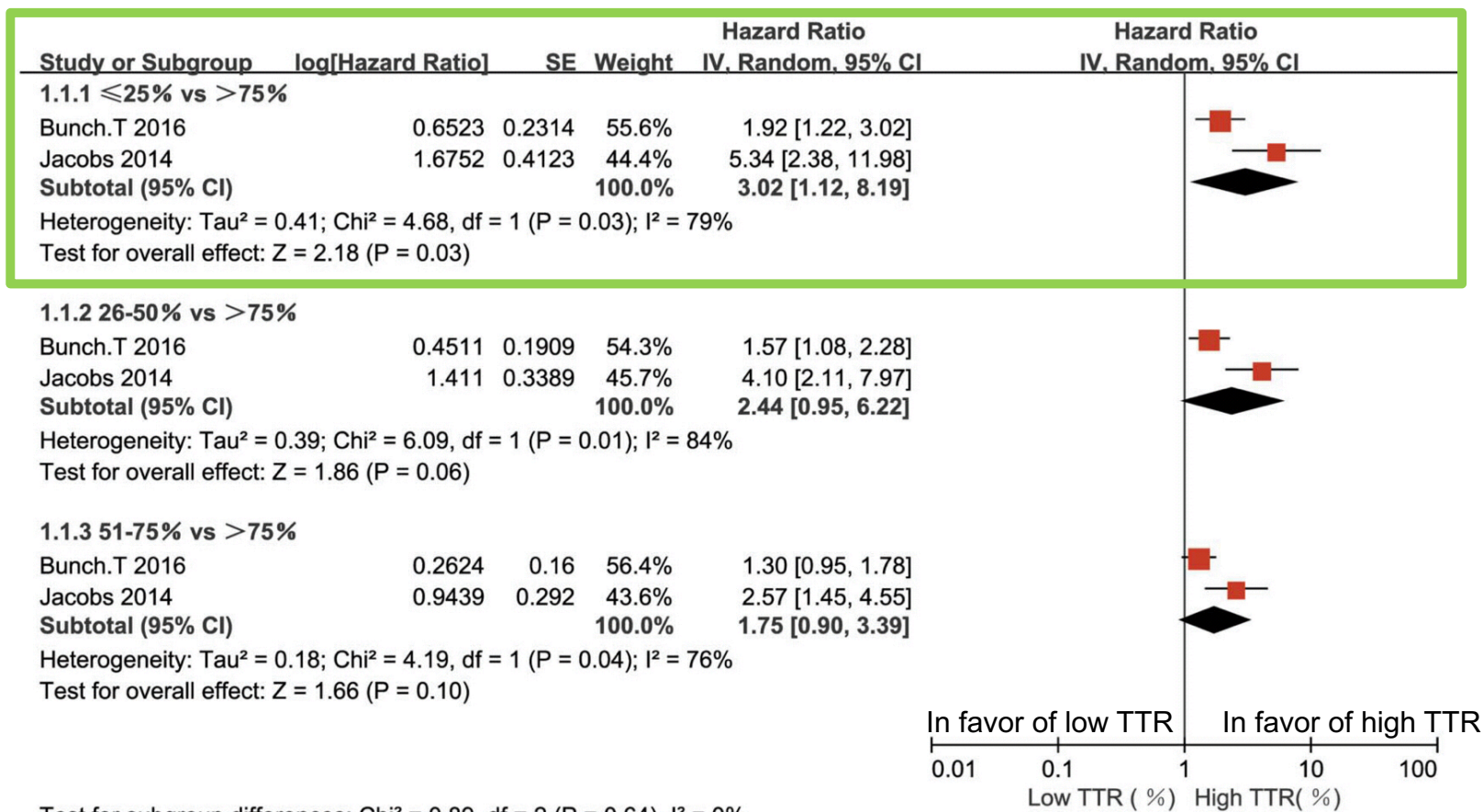
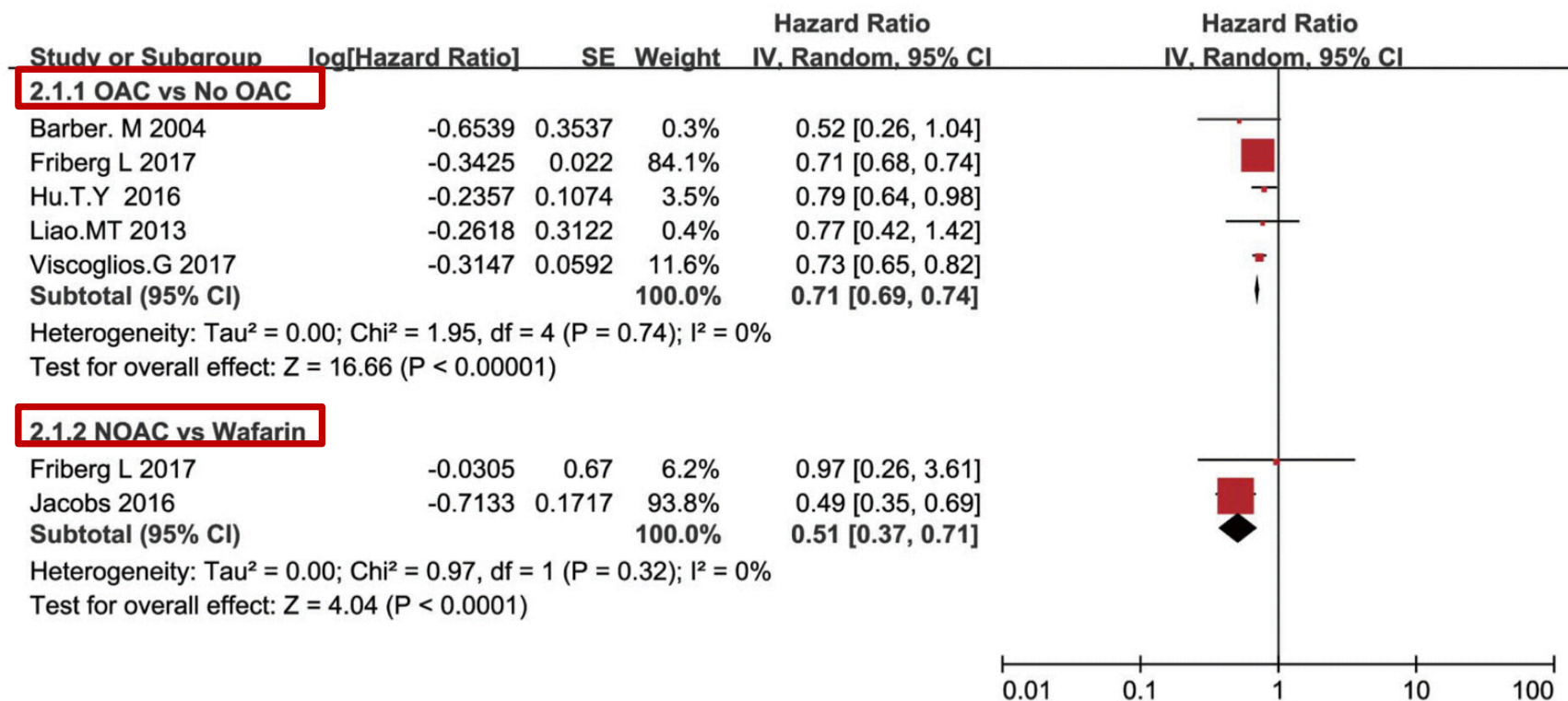


FIGURE 2. Comparison of the indexes between the low TTR group and the high TTR group.

Relationship of Anticoagulant Therapy With Cognitive Impairment Among Patients With Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis and Systematic Review

AOD plus protecteurs que Warfarine



Test for subaroup differences: Chi² = 4.00. df = 1 (P = 0.05). I² = 75.0%

FIGURE 3. Comparison of the OAC group and no OAC group and group NOAC and group warfarin.

Anticoagulothérapie et Troubles neurocognitifs (TNC)

- ✓ Il n'a jamais été démontré que les patients avec TNC saignaient plus
- ✓ L'anticoagulothérapie protège les fonctions cognitives
- ✓ La capacité du patient à l'automédication doit être évaluée et peut être compensée si échec à l'automédication
- ✓ Les aidants naturels doivent recevoir l'enseignement sur les risques et quoi faire en cas de saignement

Stratégies pour améliorer l'observance

- ❑ Inclure le patient ou son représentant dans le processus décisionnel **en présentant les faits objectivement**
- ❑ Important de favoriser l'observance puisque l'effet anticoagulant chute rapidement après 12 à 24 heures
 - Éduquer les patients
 - ✓ Expliquer aux patients qui ne prennent pas leur anticoagulant qu'ils s'exposent à un risque d'AVC
 - ✓ Feuillettes et directives lors de l'instauration des AOD
 - ✓ Fiche sur l'innocuité pour le patient
 - ✓ Séances de groupe
 - ✓ Partenariat avec le pharmacien du patient
 - Simplifier l'horaire de prise de médicaments
 - Faire participer les membres de la famille, le CLSC et/ou la pharmacie
 - Rendez-vous de suivi
- ❑ Aides technologiques pour favoriser l'observance thérapeutique (alarmes, applications pour téléphone intelligent, emballages, etc.)

A Systematic Review of the Associations Between Dose Regimens and Medication Compliance

Ami J. Claxton, MS, PhD,^{1,2} Joyce Cramer, BS,³ and Courtney Pierce, BA^{1,2}

¹Global Health Outcomes Research, Eli Lilly and Company, ²Department of Public Health, School of Medicine, Indiana University, Indianapolis, Indiana, and ³Department of Psychiatry, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut

« There were no significant differences in compliance between once- daily and twice-daily regimens.... »

CONCLUSION



Le choix des traitements en médecine doit être fondé sur l'évidence scientifique.

Craintes d'anticoaguler les personnes âgées dérive de mythes liés à des expériences qui frappent l'imaginaire sans considérer tous ceux qui bénéficient du traitement sans complications, qu'on ne voit pas (**biais d'exposition**)

Depuis 20 ans, les études sont claires:

- Le bénéfice de l'anticoagulothérapie surpasse clairement les risques.
- L'anticoagulothérapie diminue le risque de démence vasculaire et d'ACV invalidant affectant directement la qualité de vie.
- L'aspirine n'est pas une alternative sécuritaire ni efficace.

Conclusion

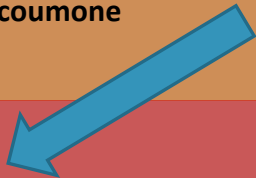
Chez la
personne âgée
et très âgée:

Contre-indications
absolues à
l'anticoagulothérapie
peu importe l'âge

- Saignement actif
- Saignement récent
(= contre-indication temporaire)
- Diathèse hémorragique
- Thrombopénie sévère
- HTA mal contrôlée
- Non observance non compensée

Les chutes ne sont pas une contre-indication et ne l'ont jamais été

Classification FORTA pour les anticoagulants oraux dans le traitement de la fibrillation auriculaire

Classe A (fortement recommandé) Médicaments indispensables, avantage évident en ce qui a trait au rapport efficacité/innocuité chez les patients âgés pour une indication donnée	<ul style="list-style-type: none">• Apixaban
Classe B (bénéfique) Médicaments dotés d'une efficacité éprouvée ou évidente chez les patients âgés, mais dont les effets sont limités ou pour lesquels il existe des préoccupations concernant l'innocuité	<ul style="list-style-type: none">• Rivaroxaban• Édoxaban (forte dose)• Dabigatran (forte ou faible dose)• Warfarine
Classe C (prudence) Médicaments dont la marge d'efficacité ou d'innocuité chez les patients âgés est mise en doute , dont l'emploi concomitant avec plusieurs autres médicaments doit être évité, qui n'offrent pas de bienfaits réels ou qui sont associés à de nouveaux effets indésirables; évaluer les données/choisir un autre agent	<ul style="list-style-type: none">• Acénocoumarol• Fluindione• Phenprocoumone
Classe D (à éviter) Médicaments dont l'emploi est à éviter chez les patients âgés, à éliminer en premier; évaluer les données/choisir un autre agent	<ul style="list-style-type: none">• Aspirine 

American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults

Table 4. 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medications: Drugs To Be Used With Caution in Older Adults^a

Drug(s)	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer	Risk of major bleeding from aspirin increases markedly in older age. Several studies suggest lack of net benefit when used for primary prevention in older adult with cardiovascular risk factors, but evidence is not conclusive. Aspirin is generally indicated for secondary prevention in older adults with established cardiovascular disease.	Use with caution in adults ≥70 years	Moderate	Strong
Dabigatran Rivaroxaban	Increased risk of gastrointestinal bleeding compared with warfarin and reported rates with other direct oral anticoagulants when used for long-term treatment of VTE or atrial fibrillation in adults ≥75 years.	Use with caution for treatment of VTE or atrial fibrillation in adults ≥75 years	Moderate	Strong

Pas assez d'expérience

Conclusion

Chez la personne âgée et très âgée:



Le bénéfice absolu des AOD est démontré supérieur que chez les moins de 75 ans.



Les AOD sont plus efficaces et sécuritaires que la Warfarine pour prévenir les événements thromboemboliques et ce en moins d'un an de traitement.



Leur efficacité et sécurité ne sont probablement pas comparables d'un AOD à l'autre.



L'Apixaban est le meilleur choix d'AOD en terme d'efficacité et d'innocuité. L'Edoxaban est une alternative unique quotidienne acceptable seulement si il y a risque de non observance non compensable pour une prise biquotidienne



Le Rivaroxaban et le Dabigatran ne sont pas recommandés. L'aspirine ne doit JAMAIS être une alternative.

Il est primordial de respecter la posologie recommandée pour bénéficier de l'avantage de AOD sur l'efficacité et l'innocuité vs warfarine

Recommandations posologiques des AOD selon les monographies pour la prévention de l'AVC chez les patients atteints de FA et d'insuffisance rénale

	APIXABAN ¹	RIVAROXABAN ²	DABIGATRAN ³	EDOXYBAN ⁴		
Insuffisance rénale légère (ClCr 50-79 mL/min)	5 mg 2 f.p.j Ajustement posologique seulement en présence d'au moins 2 critères ABC de réduction de la dose*	20 mg 1 f.p.j avec nourriture	150 mg 2 f.p.j Réduction de la dose si ≥ 80 ans ou risque plus élevé de saignement, y compris chez les patients âgée de ≥75 ans avec au moins 1 facteur de risque de saignement	60 mg 1 f.p.j		
Insuffisance rénale modérée (ClCr 30-49 mL/min)		15 mg 1 f.p.j. avec nourriture Doit être utilisé avec prudence**		30 mg 1 f.p.j		
Insuffisance rénale sévère (ClCr 25-29 mL/min)		Aucune recommandation posologique ne peut être faite car les données cliniques sont limitées	15 mg 1 f.p.j. avec nourriture	Contre-indiqué	Non recommandé	
(ClCr 15-24 mL/min)	Comme les données cliniques sont limitées, doit être utilisé avec prudence.					
ClCr <15 mL/min ou patients sous dialyse	Non recommandé	Non recommandé				

AOD = nouvel anticoagulant oral; FA, fibrillation auriculaire; ClCr: Clairance à la créatinine estimée

1. Eliquis PM, 2018.
2. Rivaroxaban PM, 2018
3. Dabigatran PM, 2016
4. Edoxaban PM, 2017

* Réduction de la dose à 2,5 mg 2 f.p.j. en présence d'au moins 2 des critères ABC suivants : âge ≥ 80 ans, bas poids ≤ 60 kg et/ou créatinine sérique ≥ 133 µmol/L (1,5 mg/dL)

**Insuffisance rénale modérée: Administrer avec prudence surtout s'ils reçoivent des médicaments qui accroissent les concentrations plasmatiques de rivaroxaban, soupeser les avantages et les risques du traitement anticoagulant avant d'administrer rivaroxaban aux patients atteints d'insuffisance rénale modérée dont la clairance de la créatinine est près du seuil de l'insuffisance rénale grave (Clcr < 30 mL/min) ou dont l'insuffisance rénale pourrait devenir grave pendant le traitement.

Étude en cours

The EUROSAF study

CLINICAL TRIAL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02973984>

Trial identifier NCT02973984, 162REG2016, 28UCS2015

EUROSAF is an observational study aiming at evaluating the efficacy and risks of anticoagulant treatments in multi-morbid frail older subjects with Atrial Fibrillation, through a multi-center analysis including old patients (over 65) affected by atrial fibrillation and hospitalized several Geriatric Wards in Europe. This study is performed in the framework of the Special Interest Group on Comprehensive Geriatric Assessment (SIG - on - CGA), supported by the European Geriatric Medicine Society (EuGMS). The involved centers are located in 10 different countries.

Fin du recrutement dec 2020

Étude en cours ?

Comparison of Efficacy and Safety Among Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban in Non-Valvular Atrial Fibrillation (DARING-AF)

The safety and scientific validity of this study is the responsibility of the study sponsor and investigators. Listing a **▲** study does not mean it has been evaluated by the U.S. Federal Government. Read our [disclaimer](#) for details.

ClinicalTrials.gov Identifier:
NCT02666157

[Recruitment Status](#) ⓘ : Unknown
[Verified February 2016](#) by National Cheng-Kung University Hospital.
Recruitment status was: Recruiting
[First Posted](#) ⓘ : January 28, 2016
[Last Update Posted](#) ⓘ : February 17, 2016

Sponsor:

National Cheng-Kung University Hospital

Collaborators:

Tainan Municipal Hospital

E-DA Hospital

National Cheng-Kung University Hospital Dou-Liou Branch

Ministry of Health and Welfare, Taiwan

Information provided by (Responsible Party):

National Cheng-Kung University Hospital

