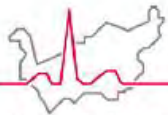




# Revue des prescriptions d'anticoagulants oraux à la sortie du service de médecine interne d'un hôpital régional suisse

*Bochatay L, Beney J, Jordan-von Gunten V, Petignat PA, Roulet L  
Rev Med Interne. 2016 Sep;37(9):579-86*





Hôpital du Valais  
Spital Wallis

# Introduction: contexte

## *Antivitamine K*

**Sintrom<sup>®</sup>**  
**Marcoumar<sup>®</sup>**

- Interactions
- Comorbidités
- Polymorphisme

- Suivi biologique régulier
- Adaptation biologique individuelle



## Antivitamine K

**Sintrom<sup>®</sup>**  
**Marcoumar<sup>®</sup>**

- Interactions
- Comorbidités
- Polymorphisme

- Suivi biologique régulier
- Adaptation biologique individuelle



## Nouveaux anticoagulants oraux

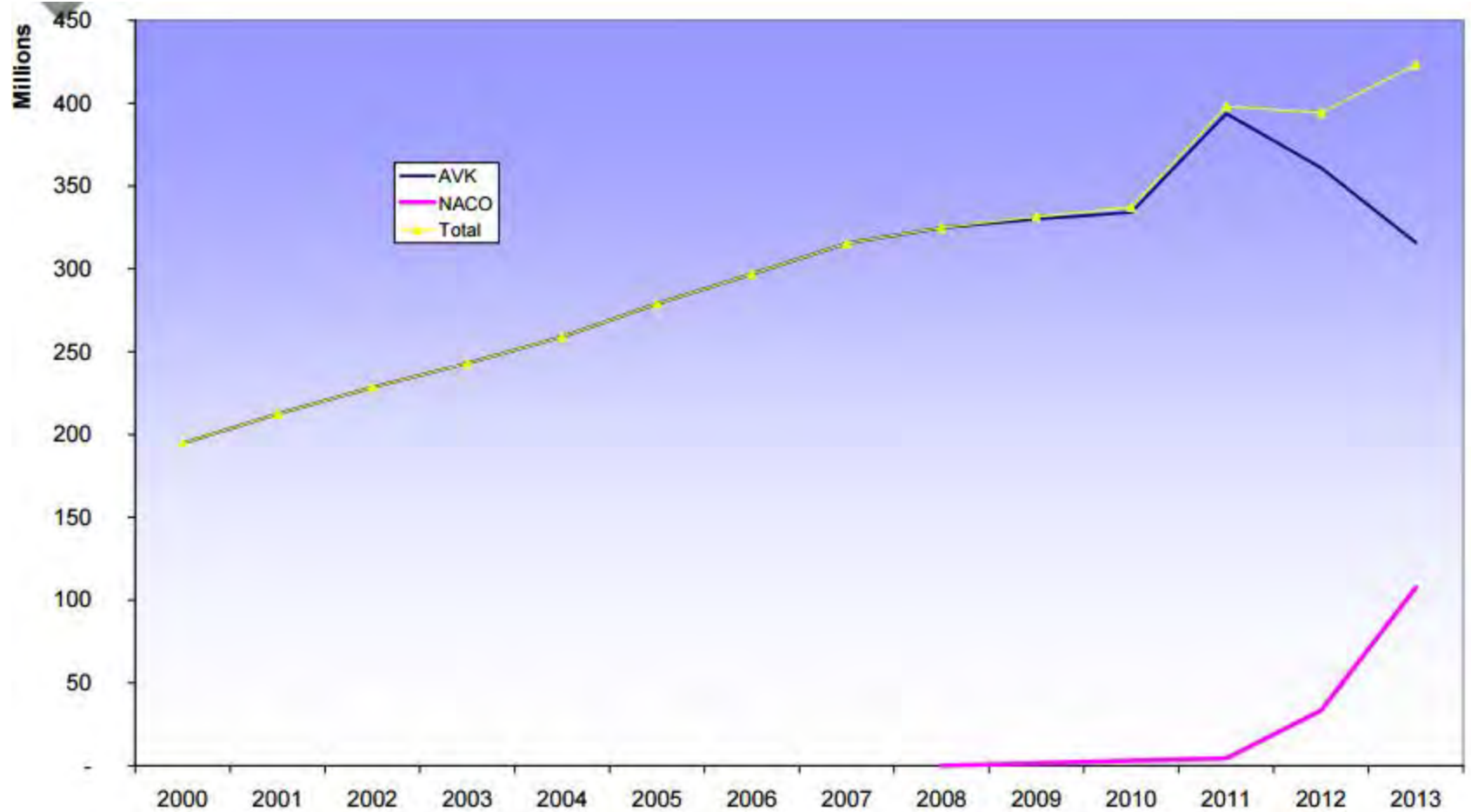
**Xarelto<sup>®</sup>**  
**Pradaxa<sup>®</sup>**  
**Eliquis<sup>®</sup>**  
**Lixiana<sup>®</sup>**

- Pas de suivi biologique
- Pas d'antidote
- Limités en cas d'insuffisance rénale et hépatique
- Risque hémorragique
- Manque de recul



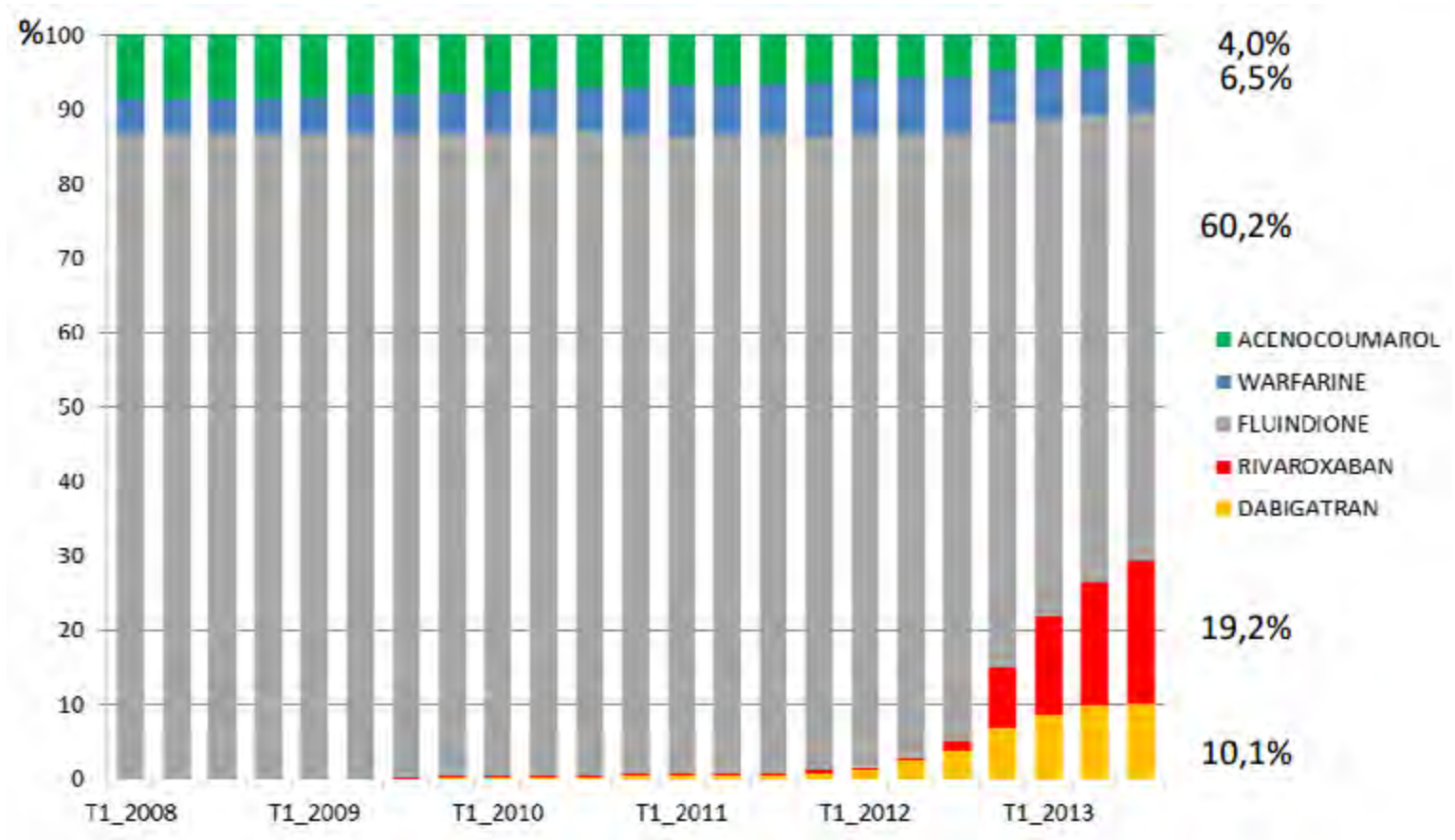
# Introduction: contexte

## *Evolution de la consommation des AOD et des AVK en France entre janvier 2008 et septembre 2013 (en nombre de DDJ)*



# Introduction: contexte

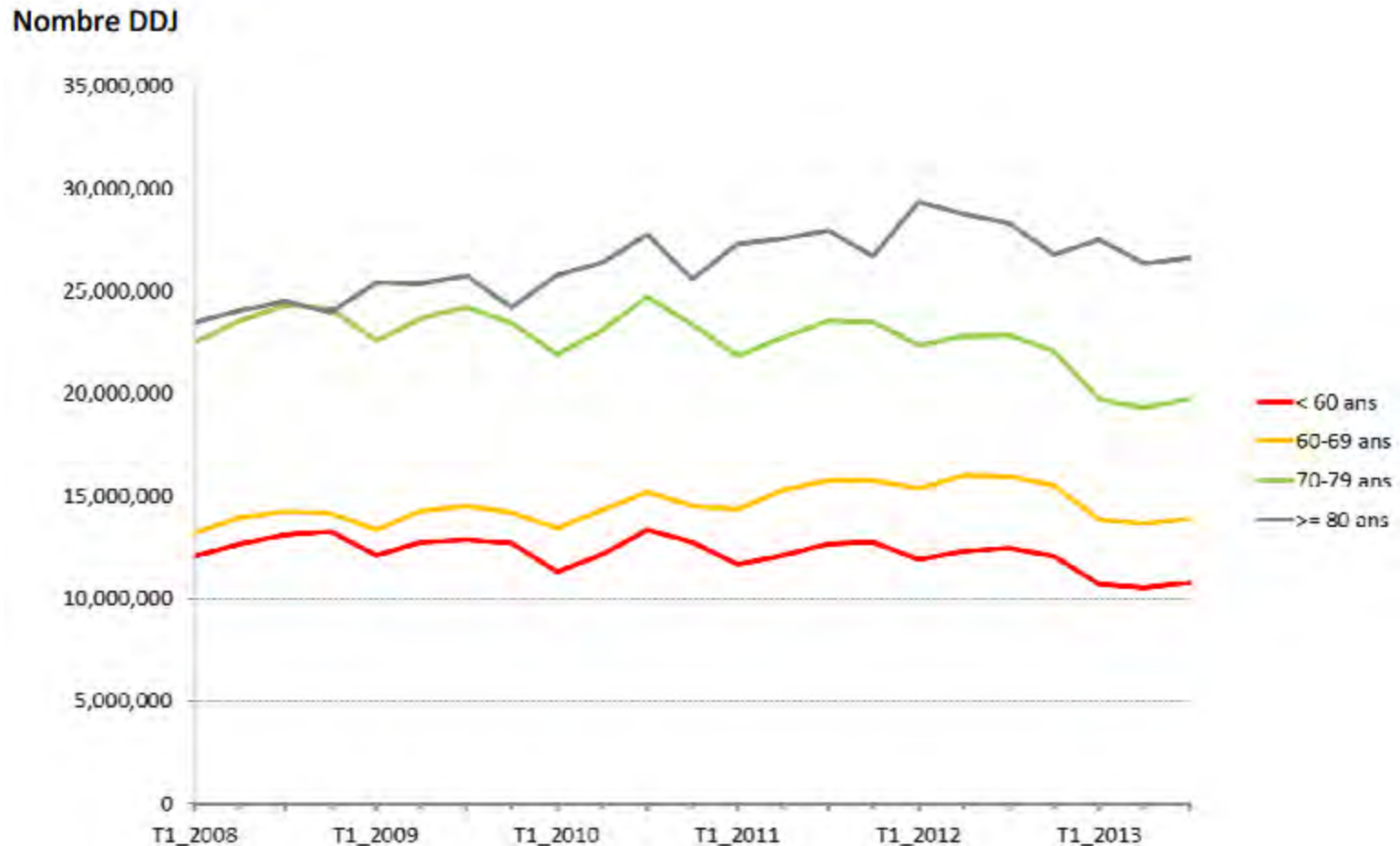
## *Evolution trimestrielle des ventes des anticoagulants oraux en France (janvier 2008-septembre 2013)*





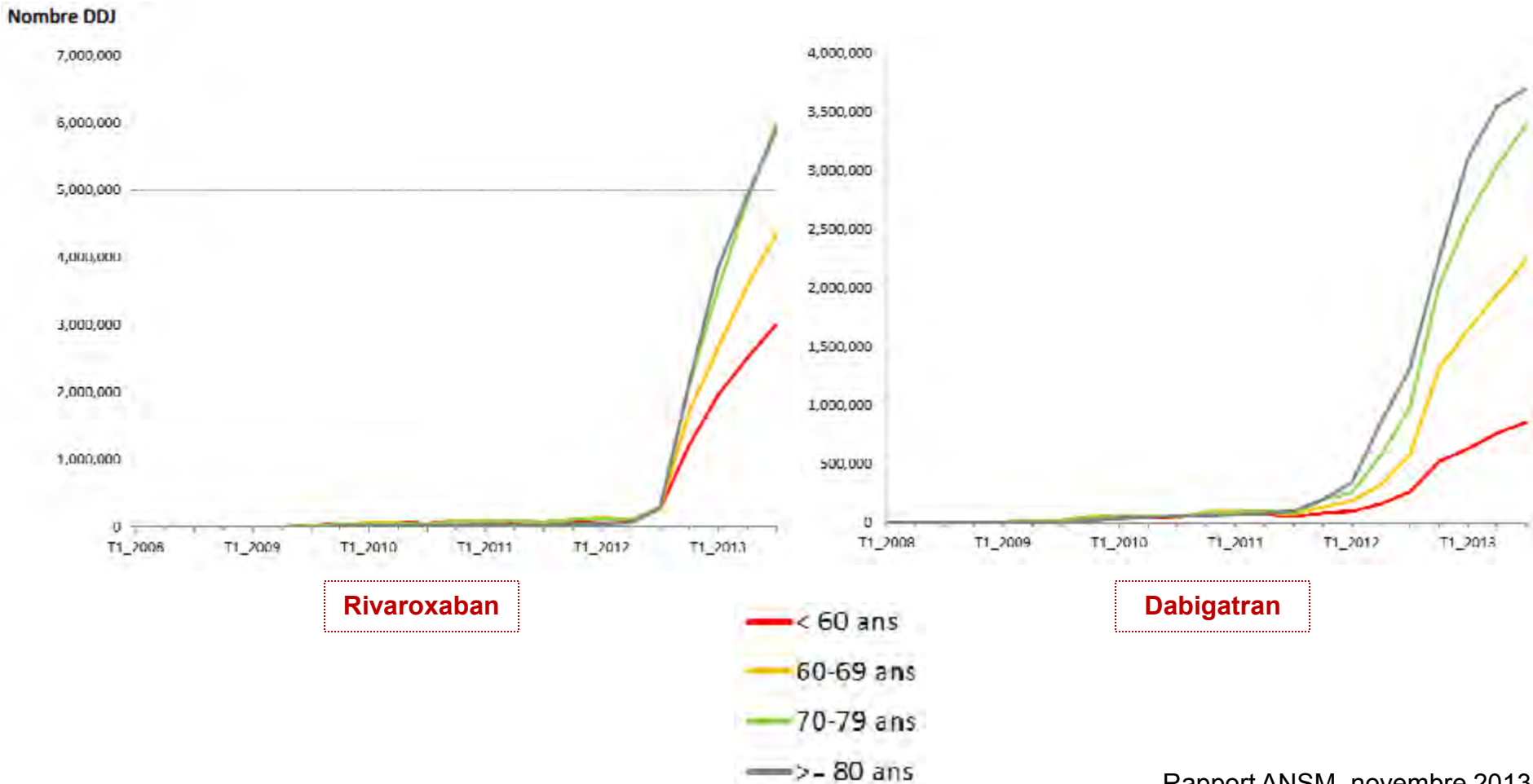
# Introduction: contexte

## *Evolution trimestrielle des ventes d'AVK en fonction de l'âge*



# Introduction: contexte

## *Evolution trimestrielle des ventes d'AOD en fonction de l'âge*



Rapport ANSM, novembre 2013

- AVK largement étudiés mais très peu de données disponibles à l'époque sur l'utilisation des AOD

## AVK

- [7] Albers GW, Yim JM, Belew KM, Bittar N, Hattemer CR, Phillips BG, et al. Status of antithrombotic therapy for patients with atrial fibrillation in university hospitals. *Arch Intern Med* 1996;156:2311–6.
- [8] Ang SY, Peterson GM, Friesen WT, Vial JH. Review of antithrombotic drug usage in atrial fibrillation. *J Clin Pharm Ther* 1998;23:97–106.
- [9] Bo S, Ciccone G, Scaglione L, Taliano C, Piobbici M, Merletti F, et al. Warfarin for non-valvar atrial fibrillation: still underused in the 21st century? *Heart* 2003;89:553–4.
- [10] Bo S, Valpreda S, Scaglione L, Boscolo D, Piobbici M, Bo M, et al. Implementing hospital guidelines improves warfarin use in non-valvular atrial fibrillation: a before-after study. *BMC Public Health* 2007;7:203.
- [11] Mortimer CL, Cottrell WN, Comino NJ. Automatic drug use audit in primary care – a pilot evaluation of warfarin use for patients with atrial fibrillation. *Aust Fam Physician* 2005;34:798–800.
- [12] Nilsson GH, Björholt I, Krakau I. Anticoagulant treatment of patients with chronic atrial fibrillation in primary health care in Sweden – a retrospective study of incidence and quality in a registered population. *Fam Pract* 2004;21:612–6.
- [13] Singh P, Arreva PS, Peterson GM, Bereznicki LR. Evaluation of antithrombotic usage for atrial fibrillation in aged care facilities. *J Clin Pharm Ther* 2011;36:166–71.
- [14] Yan AT, Yan RT, Tan M, Huynh T, Soghrati K, Brunner LJ, et al. Optimal medical therapy at discharge in patients with acute coronary syndromes: temporal changes, characteristics, and 1-year outcome. *Am Heart J* 2007;154:1108–15.

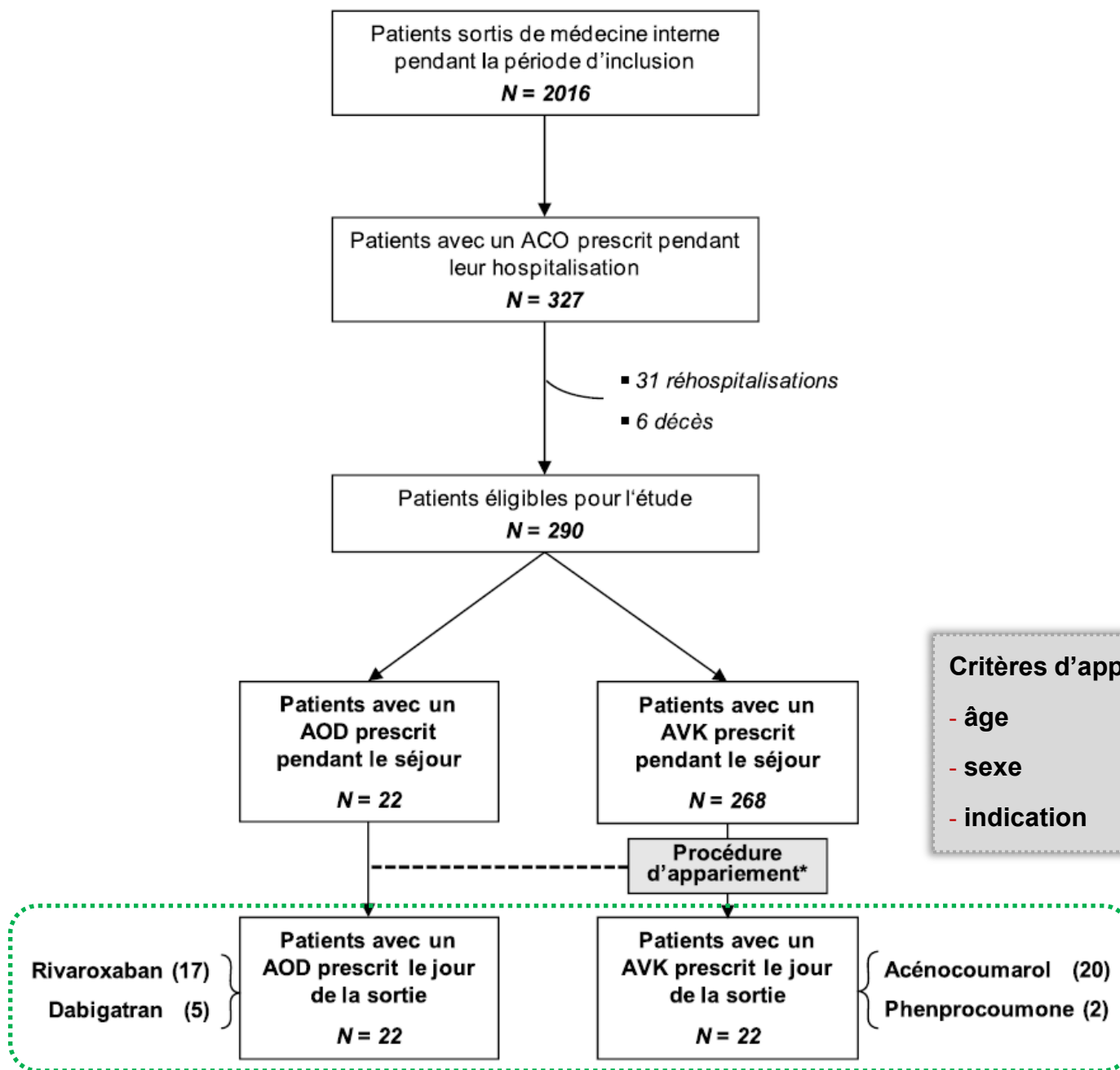
## AOD

- [15] Hussain S, Gebran N, Hussain K, Soliman K. Drug use evaluation of dabigatran in a tertiary care hospital in United Arab Emirates. *Eur J Hosp Pharm* 2013;20:106–9.
- [16] Smythe MA, Fanikos J, Gulseth MP, Wittkowsky AK, Spinler SA, Dager WE, et al. Rivaroxaban: practical considerations for ensuring safety and efficacy. *Pharmacotherapy* 2013;33:1223–45.

- Pas de données comparant l'utilisation des AVK et des AOD en pratique

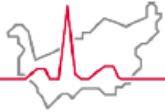
- Intérêt de faire une revue de l'utilisation des ACO dans leur ensemble
- Objectif : évaluation de la pertinence des prescriptions d'ACO chez les patients sortant du service de médecine interne du CHVR, avec une comparaison de l'utilisation des AVK et des AOD

- Etude rétrospective à partir du dossier patient informatisé
- Période étudiée : 12 mois consécutifs (août 2012 à juillet 2013)
- Patients traités pour une FA : utilisation des scores CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc et HAS-BLED pour évaluer les risques embolique resp. hémorragique
- AOD étudiés : rivaroxaban et dabigatran
  - apixaban : pas d'indication en médecine interne en CH au moment de l'étude
  - edoxaban : non commercialisé en CH au moment de l'étude
- Comparaison ⇔ tous les patients sous AOD ont été inclus et chacun a été apparié à un patient sous AVK



### Critères d'appariement :

- âge
- sexe
- indication



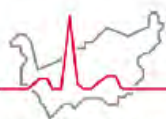
## Méthode: analyse des dossiers patients informatisés

---

**Prescription à la sortie jugée optimale si les 5 critères suivants étaient respectés :**

- ✓ **Indication adéquate**
- ✓ **Posologie adéquate (dose, intervalle, INR)**
- ✓ **Absence de contre-indications**
- ✓ **Absence d'interactions majeures avec les ACO**
- ✓ **Absence de survenue d'un saignement majeur ou d'un événement thrombo-embolique veineux sous ACO**

**→ Critère de jugement principal**



## Résultats: critère principal

Évaluation de la proportion de patients dont le traitement de sortie était conforme selon le critère de jugement principal.

	Total (n = 44)	Groupe AVK (n = 22)	Groupe AOD (n = 22)	p
Prescription d'ACO à la sortie conforme à l'ensemble des critères évalués, n (%)	38 (86,4)	18 (81,8)	20 (90,9)	0,66
Posologie adéquate, n (%)	42 (95,5)	21 (95,5)	21 (95,5)	0,47
Traitement optimal en termes de risque d'interactions avec le traitement ACO, n (%)	40 (91,0)	19 (86,4)	21 (95,5)	0,60
Indication adéquate, n (%)	44 (100)	22 (100)	22 (100)	–
Respect des contre-indications majeures, n (%)	44 (100)	22 (100)	22 (100)	–
Absence d'EIM majeur, n (%)	44 (100)	22 (100)	22 (100)	–

ACO : anticoagulants oraux ; AVK : antagonistes de la vitamine K ; EIM : événement iatrogène médicamenteux ; AOD : anticoagulants oraux directs.

- **86.4% des prescriptions de sortie d'ACO ont été jugées adéquates**
- Pas de différence significative entre les 2 groupes quel que soit le critère

## Résultats: Indication

Évaluation de la proportion de patients dont le traitement de sortie était conforme selon le critère de jugement principal.

	Total (n = 44)	Groupe AVK (n = 22)	Groupe AOD (n = 22)	p
Prescription d'ACO à la sortie conforme à l'ensemble des critères évalués, n (%)	38 (86,4)	18 (81,8)	20 (90,9)	0,66
Posologie adéquate, n (%)	42 (95,5)	21 (95,5)	21 (95,5)	0,47
Traitement optimal en termes de risque d'interactions avec le traitement ACO, n (%)	40 (91,0)	19 (86,4)	21 (95,5)	0,60
Indication adéquate, n (%)	44 (100)	22 (100)	22 (100)	-
Respect des contre-indications majeures, n (%)	44 (100)	22 (100)	22 (100)	-
Absence d'EIM majeur, n (%)	44 (100)	22 (100)	22 (100)	-

ACO : anticoagulants oraux ; AVK : antagonistes de la vitamine K ; EIM : événement iatrogène médicamenteux ; AOD : anticoagulants oraux directs.

- Prévention d'un ETE dans un contexte de **FA** : 81,8 % des patients
- Traitement et prévention de récurrence d'un **ETE** : 18,2 % des patients
- 3 patients avaient une **double indication** :
  - FA + valve mécanique : 2 cas
  - FA + ETE : 1 cas

# Résultats: Posologies

Évaluation de la proportion de patients dont le traitement de sortie était conforme selon le critère de jugement principal.

	Total (n = 44)	Groupe AVK (n = 22)	Groupe AOD (n = 22)	p
Prescription d'ACO à la sortie conforme à l'ensemble des critères évalués, n (%)	38 (86,4)	18 (81,8)	20 (90,9)	0,66
Posologie adéquate, n (%)	42 (95,5)	21 (95,5)	21 (95,5)	0,47
Traitement optimal en termes de risque d'interactions avec le traitement ACO, n (%)	40 (91,0)	19 (86,4)	21 (95,5)	0,60
Indication adéquate, n (%)	44 (100)	22 (100)	22 (100)	–
Respect des contre-indications majeures, n (%)	44 (100)	22 (100)	22 (100)	–
Absence d'EIM majeur, n (%)	44 (100)	22 (100)	22 (100)	–

ACO : anticoagulants oraux ; AVK : antagonistes de la vitamine K ; EIM : événement iatrogène médicamenteux ; AOD : anticoagulants oraux directs.

- **AVK** : 1 seul cas jugé inadéquat (patient sous AVK post-ETE sorti avec un INR infra-thérapeutique sans couverture par HBPM)
- **AOD** : 1 seul cas jugé inadéquat (patient sous dabigatran avec manque de précision = « 2 fois/j » au lieu de « matin et soir » ou « aux 12 heures »)  
: 1 patient sur 5 (4/22) bénéficiait d'une adaptation posologique

## Résultats: contre-indications

Évaluation de la proportion de patients dont le traitement de sortie était conforme selon le critère de jugement principal.

	Total (n = 44)	Groupe AVK (n = 22)	Groupe AOD (n = 22)	p
Prescription d'ACO à la sortie conforme à l'ensemble des critères évalués, n (%)	38 (86,4)	18 (81,8)	20 (90,9)	0,66
Posologie adéquate, n (%)	42 (95,5)	21 (95,5)	21 (95,5)	0,47
Traitement optimal en termes de risque d'interactions avec le traitement ACO, n (%)	40 (91,0)	19 (86,4)	21 (95,5)	0,60
Indication adéquate, n (%)	44 (100)	22 (100)	22 (100)	-
Respect des contre-indications majeures, n (%)	44 (100)	22 (100)	22 (100)	-
Absence d'EIM majeur, n (%)	44 (100)	22 (100)	22 (100)	-

ACO : anticoagulants oraux ; AVK : antagonistes de la vitamine K ; EIM : événement iatrogène médicamenteux ; AOD : anticoagulants oraux directs.

- **Aucune contre-indication majeure** à l'ACO retrouvée
- Des contre-indications **relatives** ont été discutées pour 3 patients, illustrant la difficulté d'évaluer avec certitude le rapport bénéfice-risque de l'ACO dans certains cas

## Résultats: contre-indications

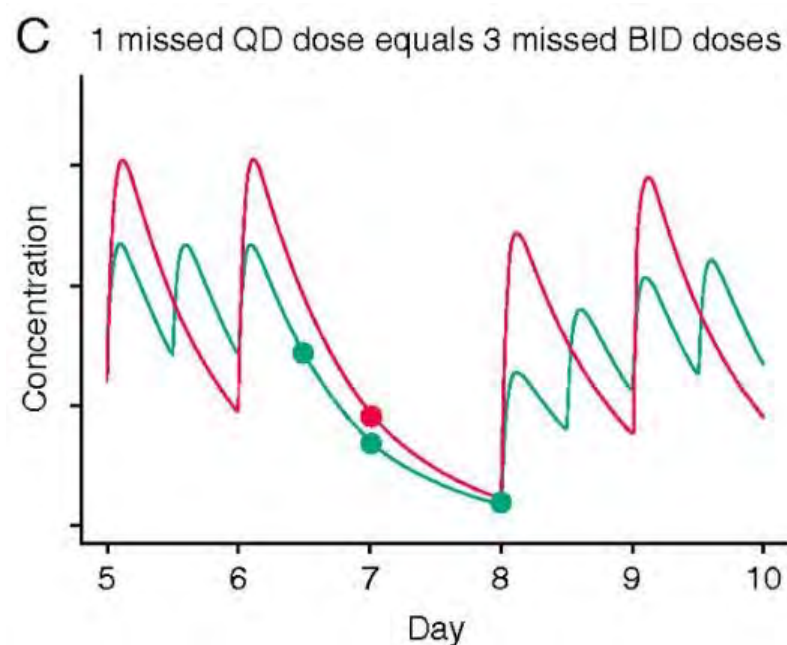
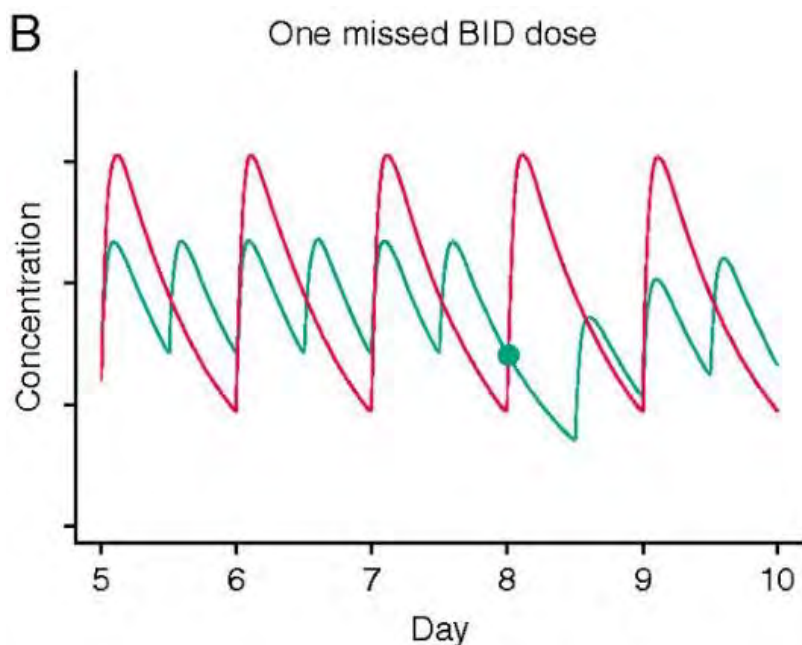
---

- Cas 1 : patiente **âgée** chez laquelle le bénéfice attendu de l'ACO pouvait être contrebalancé par ses antécédents de chute et de démence
  - exposition à un ACO associée à une augmentation du taux de mortalité chez les patients âgés traités dans un contexte de FA
  - évaluer la pertinence d'une ACO en fonction du profil des patients (âge, risque de chute, handicap, maladie cérébro-vasculaire)
  - décision finale ⇔ consensus avec le patient ou son entourage

- Cas 2 : femme avec un **projet de grossesse**
  - AVK : risque malformatif connu (via des phénomènes hémorragiques)
  - AOD : risque théoriquement similaire + manque de recul
  - AC de référence pendant la grossesse : HBPM
  
- Cas 3 : switch AVK→AOD après un ETE sur **probable défaut d'observance**
  - AVK : contraintes liées à l'adaptation posologique mais suivi possible via l'INR
  - AOD : évaluation uniquement déclarative, suivi biologique non prévu en routine
  - schémas « *bid dose* » : pour et contre → à intégrer dans la réflexion

## Résultats: contre-indications

- Once-daily dosing (**red**) may increase absolute adherence
- Twice-daily dosing (**green**) may be more forgiving in patients with sub-optimal adherence



- Au final, il semblerait que chez ces patients, un schéma *bid* soit plus sûr (à confirmer)

Vrijens B, Heidbuchel H. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: considerations on once- vs. twice-daily regimens and their potential impact on medication adherence. *Europace*. 2015;17(4):514-23

## Résultats: Interactions majeures

Évaluation de la proportion de patients dont le traitement de sortie était conforme selon le critère de jugement principal.

	Total (n = 44)	Groupe AVK (n = 22)	Groupe AOD (n = 22)	p
Prescription d'ACO à la sortie conforme à l'ensemble des critères évalués, n (%)	38 (86,4)	18 (81,8)	20 (90,9)	0,66
Posologie adéquate, n (%)	42 (95,5)	21 (95,5)	21 (95,5)	0,47
Traitement optimal en termes de risque d'interactions avec le traitement ACO, n (%)	40 (91,0)	19 (86,4)	21 (95,5)	0,60
Indication adéquate, n (%)	44 (100)	22 (100)	22 (100)	–
Respect des contre-indications majeures, n (%)	44 (100)	22 (100)	22 (100)	–
Absence d'EIM majeur, n (%)	44 (100)	22 (100)	22 (100)	–

ACO : anticoagulants oraux ; AVK : antagonistes de la vitamine K ; EIM : événement iatrogène médicamenteux ; AOD : anticoagulants oraux directs.

- **4 interactions potentielles** repérées (aucun impact clinique) :
  - acénocoumarol + allopurinol 100 mg/j
  - acénocoumarol + amiodarone 200 mg/j
  - acénocoumarol + sucralfate 2 sachets/j en R sans délai précisé
  - rivaroxaban + diclofénac 50 mg × 3/j
- **AVK** : attention aux réserves
- **AOD** : prévention++ (conséquences non repérables avant la survenue d'un EIM)

## Résultats: EIM majeurs

Évaluation de la proportion de patients dont le traitement de sortie était conforme selon le critère de jugement principal.

	Total (n = 44)	Groupe AVK (n = 22)	Groupe AOD (n = 22)	p
Prescription d'ACO à la sortie conforme à l'ensemble des critères évalués, n (%)	38 (86,4)	18 (81,8)	20 (90,9)	0,66
Posologie adéquate, n (%)	42 (95,5)	21 (95,5)	21 (95,5)	0,47
Traitement optimal en termes de risque d'interactions avec le traitement ACO, n (%)	40 (91,0)	19 (86,4)	21 (95,5)	0,60
Indication adéquate, n (%)	44 (100)	22 (100)	22 (100)	-
Respect des contre-indications majeures, n (%)	44 (100)	22 (100)	22 (100)	-
Absence d'EIM majeur, n (%)	44 (100)	22 (100)	22 (100)	-

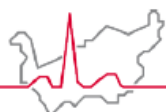
ACO : anticoagulants oraux ; AVK : antagonistes de la vitamine K ; EIM : événement iatrogène médicamenteux ; AOD : anticoagulants oraux directs.

- **Aucun EIM majeur** survenu **pendant** l'hospitalisation, mais **5 EIM avant** :
  - 4 admissions pour ETE au cours d'un traitement par AVK (dont 3 sous INR infraT)
  - 1 admission pour HSH sur chute au cours d'un traitement par rivaroxaban
- Biais : effectif faible, milieu hospitalier
- Importance de la iatrogénie liée aux ACO en milieu ambulatoire → ex en France :
  - > 1/3 des médicaments responsables d'EIM graves
  - > 10 % des hospitalisations secondaires à des EIM liées à une hémorragie sous AVK

## Autres résultats

ACO à l'entrée	ACO à la sortie	Nombre de patients (%)	Délai moyen (jours) entre l'introduction du nouvel ACO pendant le séjour et la sortie [min – max]
AVK	AVK	18 (40.9)	-
-	NACO	11 (25.0)	2.4 [0 – 12]
NACO	NACO	6 (13.6)	-
AVK	NACO	5 (11.4)	2.6 [0 – 8]
-	AVK	4 (9.1)	6.5 [4 – 14]
NACO	AVK	0	-

- ✓ Près d'**1/4** des patients sortis avec un AOD (5/22) étaient entrés avec un AVK
- ✓ Près de **2/3** des traitements par AOD introduits pendant le séjour (10/16) l'ont été le jour ou la veille de la sortie, sans que cela ne semble avoir d'impact sur la durée moyenne de séjour de ces patients



## Autres résultats

	Total	Groupe AVK	Groupe AOD	<i>p</i>
Risque de saignement <sup>b</sup> (score HAS-BLED)				
Faible (score $\leq 2$ ), <i>n</i> (%)	22 (61,1)	7 (38,9)	15 (83,3)	0,02
Elevé (score $\geq 3$ ), <i>n</i> (%)	14 (38,9)	11 (61,1)	3 (16,7)	0,02

<sup>b</sup> Parmi les 36 patients traités par ACO dans le contexte d'une fibrillation atriale

Pour les patients traités dans le contexte d'une FA, une majorité des patients traités par un AOD avaient un risque de saignement faible (score HAS-BLED  $\leq 2$ )

- La **qualité** de la prescription de sortie était **globalement bonne** (attention aux interactions)
- Dans certaines situations cliniques, le rapport B/R reste **difficile** à évaluer → importance de la **discussion** avec le patient
- Supériorité supposée du **schéma *bid*** chez les patients sous **AOD** avec une **mauvaise observance**
- **iatrogénie** liée aux ACO : principalement en **ambulatoire** (et donc aux **urgences**)
- A l'époque de l'étude : tendance à la **prudence** dans la prescription des **AOD** → est-ce toujours le cas ??

***Merci de votre attention !***

**Questions?**

