

IMPACT PHARMACEUTIQUE SUR LA PRESCRIPTION D'ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS (AOD) : COMMENT OPTIMISER L'ANALYSE PHARMACEUTIQUE ET SÉCURISER LEUR DISPENSATION ?

CHATRON C (1), DE CHEVIGNY A (1), BANNIE F (1), RENAN X (1), QUEFFEULOU G
(2), LOISELET P (3), DESCAMPEAUX C (1)

1 : Pharmacie du CH de Cherbourg

2 : Service de Néphrologie du CH de Cherbourg

3 : Service de Cardiologie du CH de Cherbourg

CONTEXTE


AOD = ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS
action DIRECTE sur certains facteurs spécifiques de coagulation

Rivaroxaban XARELTO®
Apixaban ELIQUIS®

Anti Xa


Dabigatran PRADAXA®

Anti IIa



- absence de suivi biologique (pas d'INR, pas d'anti Xa, pas de surveillance accrue de plaquettes...)

- pas d'interaction avec les aliments



- multiplicité des indications
- multiplicité des posologies
- absence d'antidote (au moment de l'étude)
- absence de surveillance biologique
- interactions médicamenteuses

Déclaration au CRPV de Caen de la survenue d'événements indésirables graves (hémorragies méningées) : les AOD sont une classe médicamenteuse à risque **nécessitant une prise en charge médicamenteuse renforcée.**



OBJECTIFS

- ▶ **OPTIMISER L'ANALYSE PHARMACEUTIQUE**
- ▶ **TROUVER DES OUTILS D'AIDE À L'ANALYSE PHARMACEUTIQUE**
- ▶ **SÉCURISER LA DISPENSATION DES AOD**
- ▶ **AMÉLIORER LA PRISE EN CHARGE MÉDICAMENTEUSE DU PATIENT**

PATIENTS ET MÉTHODES

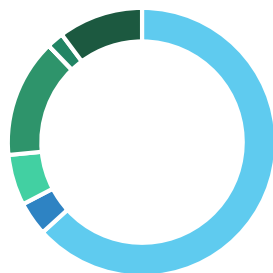
- ▶ Étude prospective sur 5 mois
- ▶ L'étude porte sur toutes les prescriptions analysées à la PUI contenant un AOD.
- ▶ Relevé :
 - des erreurs (réalisation d'une matrice de criticité pour prioriser les actions d'amélioration par la suite)
 - des interventions pharmaceutiques (IP)
 - des modalités de communication des erreurs auprès des prescripteurs
 - du devenir des prescriptions erronées

RESULTATS

78 ordonnances analysées :

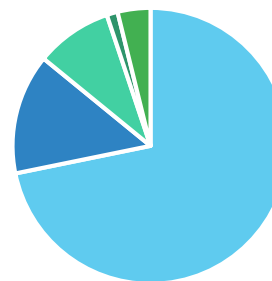
- 36 Rivaroxaban soit 46.1%
- 27 Dabigatran soit 34.1%
- 15 Apixaban soit 19.8%

SERVICES CLINIQUES



- Cardiologie
- Neurologie
- Dermato-endocrino
- Maladies infectieuses-Médecine polyvalente
- Gériatrie
- SSR
- Néphrologie
- hépatogastro
- urgences
- Chirurgie

INDICATIONS



- Fibrillations atriales
- Embolie pulmonaires
- prévention post chirurgie orthopédique
- Thromboses veineuses profondes
- pas d'indication

ERREURS A POSTERIORI

NA : caractère Non Applicable car il n'existe pas de recommandations d'adaptation de posologie dans le RCP

MOLÉCULE / SPECIALITE	NOMBRE DE PRESCRIPTIONS	TYPES ERREURS								TOTAL ERREURS
		POSOLOGIE				AUTRES				
		AGE		INSUFFISANCE RÉNALE		INTERACTIONS MÉDICAMEN- TEUSES (IAM)	SWITCH D'ANTICOA- GULANT	INDICATION	SCHÉMA D'ADMINISTRA- TION	
		CONTRE INDICATION	ADAPTATION NÉCESSAIRE	CONTRE INDICATION	ADAPTATION NÉCESSAIRE					
Rivaroxaban XARELTO®	36	NA		NA	3	NA	2	2	0	7
Dabigatran PRADAXA®	27	1	0	2	0	1	1	2	0	7
Apixaban ELIQUIS®	15	0	0	NA	3	NA	0	0	1	4
TOTAL	78	1	0	2	6	1	3	4	1	18

Remarques : -23% d'erreurs au total dont 55,5% attribuées à l'absence d'adaptation de posologie
-12 introductions de traitement à l'hôpital dont 4 erreurs

MATRICE DE CRITICITÉ

4				
3		indications	Adaptation posologique à la fonction rénale	
2			Switch d'anticoagulant	Contre indication liée à la fonction rénale
1	Rédaction ordonnance		<ul style="list-style-type: none"> - Adaptation de posologie à l'âge - Adaptation de posologie aux IAM - Anomalie de la fréquence de prise journalière 	Contre indication liée à l'âge
Fréquence / Gravité	1	2	3	4

- Très critique
- Critique
- Peu critique
- Mineure

INTERVENTIONS PHARMACEUTIQUES ET COMMUNICATION AUPRÈS DES SERVICES DE SOIN

MOLÉCULE / SPECIALITE	NOMBRE INITIAL DE PRESCRIPTIONS	TOTAL ERREURS	INTERVENTIONS PHARMACEUTIQUES (IP)	ALERTES PAR LA PHARMACIE		MODIFICATION DE LA PRESCRIPTION
				TEL	ECRIT	
Rivaroxaban XARELTO®	36	7	7	2	8	4
Dabigatran PRADAXA®	27	7	6	2	8	3
Apixaban ELIQUIS®	15	4	4	1	3	2
TOTAL	78	18	17	5	19	9

94,4% d'interventions pharmaceutiques
50 % de modifications de prescriptions après IP

DISCUSSION

RECHERCHE DES CAUSES D'ÉCHECS, RESPONSABLES DES ERREURS ET DIFFICULTÉS RENCONTRÉES LORS DE L'ÉTUDE

FONCTION RÉNALE

- Absence des résultats du bilan d'entrée au moment de l'analyse pharmaceutique
- Méconnaissance des prescripteurs et des pharmaciens sur les adaptations posologiques de ces « nouvelles » molécules
- Estimation de la fonction rénale différente selon les recommandations de chaque molécule
- Estimation de la fonction rénale différente entre prescripteurs et potentiellement différente lors de l'analyse pharmaceutique

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Adaptations posologiques non clairement identifiées dans les RCP des trois molécules

COMMUNICATION AUX SERVICES

- Facteur positif : bonne réalisation
- 50% de modifications de prescriptions

INDICATIONS

Pas d'accès dossier informatisé au moment de l'étude

QUALITÉ DES INTERVENTIONS PHARMACEUTIQUES

- Dépendante des recommandations et des mentions des RCP
- Dépendante des recommandations d'adaptation de posologie lors d'une insuffisance rénale (peu claires)
- Dépendante des pratiques de chaque prescripteur (ex : estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG))
- **Pas de recommandations claires devant le cumul de multiples facteurs de risques (âge, fonction rénale, IAM)**



SOUS ESTIMATION DU NOMBRE D'ERREURS

Intégration de ce travail dans travaux sur les Never Events :
→ **Fiche d'alerte sur les AOD**

Outil d'aide à l'analyse pharmaceutique
→ **Tableau d'aide**



Outil d'aide à la prescription informatisée :
→ **Prescriptible**

Recherche de critères d'alerte supplémentaires

BRAINSTORMING
→ **ACTIONS D'AMÉLIORATION**

RECHERCHES DE CRITÈRES D'ALERTE SUPPLÉMENTAIRES

→ Identification de 3 critères jugés à risque pour toutes les molécules :

- DFG estimé < 60 ml/min
(débit de filtration glomérulaire)
- âge > 80 ans
- présence d'une IAM

→ Présence de 2 critères parmi 3



ALERTE PHARMACEUTIQUE

ALERTE PHARMACEUTIQUE ≠ INTERVENTION PHARMACEUTIQUE :

- Ne désigne pas une erreur mais une accumulation de facteurs de risque
- **Permet d'alerter le prescripteur afin de lui permettre d'apprécier au mieux la balance bénéfique/risque pour son patient.**
- Doit être perçu comme une aide pour le prescripteur et non comme une intervention avec recommandation nécessaire d'adaptation de posologie.

FICHE D'AIDE RÉFLEXE

« MÉDICAMENT À RISQUE »

ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS – AOD



Dabigatran	PRADAXA®	75, 110 et 150mg
Rivaroxaban	XARELTO®	10, 15 et 20 mg
Apixaban	ELIQUIS®	2.5 et 5 mg

- AVANTAGE AOD/AVK :

AVK

Médicaments à marge thérapeutique étroite
Intéactions médicamenteuses
Intéactions alimentaires
Ajustements fréquents de la dose

AOD

Mécanisme d'action + spécifique : anti II a ou anti Xa

- PAS D'ANTIDOTE
- SUIVI DE L'INR INUTILE
- PAS D'INTERACTION AVEC LES ALIMENTS
- Il existe des interactions médicamenteuses
- Demi vies (9 à 15h) courtes (intérêt dans les chirurgies urgentes)

MÉDICAMENT A RISQUE :

- hémorragique si surdosage
- thrombotique si sous dosage

- ATTENTION AU RISQUE D'ERREUR MÉDICAMENTEUSE :

- INDICATION DIFFERENTE SELON L'AOD ET SON DOSAGE
- POUR UN MEME AOD : DOSE ET NOMBRE DE PRISES DIFFERENTES SELON L'INDICATION
- POUR UNE MEME INDICATION : DOSE ET NOMBRE DE PRISES DIFFERENTES SELON L'AOD
- PORT D'UNE CARTE et remise au patient d'une fiche de suivi au patient.

- EN CAS D'HEMORRAGIE SEVERE

POUR AOD DONNE, CONNAITRE L'HEURE DE LA DERNIERE PRISE ET SON DOSAGE

Arrêt du traitement en cas d'hémorragie sévère, recherche de l'origine des saignements, réalisation de tests biologique spécifiques.

- PLACE DES AOD DANS LA STRATEGIE D'ANTI COAGULATION :

La Commission de Transparence (Février 2015) considère qu'ils doivent être prescrits en **2ème intention** compte tenu de l'absence d'antidote et de l'absence de possibilité de mesurer en pratique courante le niveau d'anti coagulation.

Les AOD restent donc à réserver aux situations suivantes :

- les patients sous AVK pour lesquels le **maintien de l'INR dans la zone cible n'est pas assuré** malgré une observance correcte
- les patients pour lesquels les AVK sont **contre indiqués ou mal tolérés** ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR.


Il n'y a pas de raison de remplacer un traitement AVK efficace et bien toléré par un anticoagulant non AVK.

- Le **SMR** (Service Médial Rendu) reste « important » pour ELIQUIS® et XARELTO® tandis qu'il est « modéré » pour le PRADAXA®.
- L'**ASMR** (Amélioration du Service Médical Rendu) par rapport aux AVK est « mineure » (**ASMR IV**) pour ELIQUIS® tandis qu'il n'y a « pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux AVK » (**ASMR V**) pour PRADAXA® et XARELTO®.

Sources : HAS ; ANSM 2015; AFSSAPS 2012 ; RCP ; Avis de la Commission de la Transparence ; Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance, Académie Nationale de Médecine, Vidal Hoptimal

Rédaction mars 2015

TABLEAU D'AIDE À L'ANALYSE PHARMACEUTIQUE

		Dabigatran PRADAXA®		Rivaroxaban XARELTO®		Apixaban ELIQUIS®	
FORMES		75, 110, 150 mg - GELULES		2.5, 10, 15, 20 mg – COMPRIMES non sécables		2,5 et 5 mg – COMPRIMES non sécables	
MECA D'ACTION		Inhibiteur du IIa		Inhibiteur du Xa		Inhibiteur du Xa	
INDICATIONS ET POSO HABITUELLE	- Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire (FANV) associée à un ou plusieurs facteurs de risque (IC, atcdt AVC, HTA, âge > 75 ans, âge >= 65 ans avec diabète ou coronaropathie ou HTA)	150 mg x 2 / j		20mg X 1/j		5mg X 2 / j	
	Traitement des TVP et EP	150 mg x 2 / j après 5 jours de ttt anticoagulant par voie parentérale		15mg x 2 / j pendant 3 semaines puis 20 mg / j		10 mg 2 x / j pendant 7 jours puis 5 mg 2 x / j	
	Prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP suite à une TVP aigüe chez l'adulte.	1 x 110 mg, 1 à 4h ap chirurgie puis 2 x 110 mg en une prise (Durée totale de ttt : G = 10j et H = 35j)		10mg x 1 / j (durée ttt: G= 14 j et H =35 j)		2.5mg X 2 / j (1ère dose dans les 12 à 24h après acte chir) (durée ttt : G = 10 à 14j et H = 32 à 38j)	
	- Prévention des événements thromboemboliques veineux post chirurgies orthopédiques programmées pour prothèse totale de hanche ou de genou.	1 x 110 mg, 1 à 4h ap chirurgie puis 2 x 110 mg en une prise (Durée totale de ttt : G = 10j et H = 35j)		10mg x 1 / j (durée ttt: G= 14 j et H =35 j)		2.5mg X 2 / j (1ère dose dans les 12 à 24h après acte chir) (durée ttt : G = 10 à 14j et H = 32 à 38j)	
- Coadministration avec l'AAS seul ou avec AAS + clopidogrel ou de la ticlopidine en prévention des événements athérothrombotiques chez adultes à la suite d'un SCA	-		2.5mg x 2 / j		-		
ADAPTATION POSO : risque hémorragique	Prévention AVC et ES chez adulte présentant FANV	-Age > 80 ans ou -Adm cocomittente vérapamil	Fonction de risque hemo ou thrombo : 150 mg x 2 ou 110 x 2 / j	IR modérée et sévère soit 15<cl<49 mL/min	15mg x 1 / j	Présence d'au moins 2 caract parmi : - poids<60kg, - âge > 80 ans - créatinine sérique >1.5 ml/dL ou 133µmol/L)	2.5 mg x 2 / j
	Traitement des TVP et EP (et prévention des récurrences)	-Age 75 à 80 ans -gastrite, ulcère digestif, oesophagite -IR modérée (30<Cl<50 mL/min) par clairance de Cockcroft -Risque de saignement élevé	110 mg x 2 / j		Fonction de risque hemo ou thrombo : 15mg x 2 / j pdt 3 sem puis 20 mg x 1 ou 15 mg x 1		
	Prévention ETEV post chirurgie hanche ou genou	-Age > 75 ans -Adm cocomittente de verapamil, quinidine ou amiodarone -IR modérée (30<Cl<50mL/min)	-75 mg x 1, 1 à 4h après chir puis 2 x 75 mg en une prise		Pas d'adaptation posologique		
MOMENT DE PRISE		Pas d'importance		PENDANT LES REPAS		Pas d'importance	
OUBLI D'UNE PRISE		Prise dans les 6h		Prise dans les 12h		Prise dans les 6h	
		Ne pas doubler la prise suivante					

		Dabigatran PRADAXA®	Rivaroxaban XARELTO®	Apixaban ELIQUIS®
Prix journalier		0.61€	0.47€	0.37€
Pharmacocinétique	Bd	6.5 % (pro drogue)	> 80 %	50 %
	T 1/2	12-17h	5-13h	12h
	Élimination rénale	80 %	66 %	25 %
CONTRE INDICATIONS		Hypersensibilité, saignements et troubles de l'hémostase, atteinte hépatique associée à une coagulopathie, traitement concomittant avec un autre anticoagulant (sauf dans un cas de relais), grossesse et allaitement, enfant		
		Cl (Cockroft) < 30mL/min	Non recommandé quand cl < 15 ml/min	Non recommandé quand cl < 15 ml/min
INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES		avec des inhibiteurs (= augmentation risque hémorragique) et inducteurs (= perte d'efficacité) de CYT P450 3A4 et Glycoprotéine P (P Gp) ⇒ <u>MÊME SI MOLECULE IMPLIQUEE N'EST PAS DANS LES « CONTRE INDICATIONS », RESTER TRES VIGILANT VOIRE ADAPTER LA POSOLOGIE DE L'AOD SI AUTRE FDR PRESENT</u>		
		Contre indication : ketoconazole, itraconazole, ciclosporine, drodénarone Attention avec : amiodarone, verapamil, quinidine, ticagrelor, posaconazole, ISRS, rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, clarithromycine	NON RECOMMANDATION AVEC : KETOCONAZOLE, ITRACONAZOLE, VORICONAZOLE, POSACONAZOLE, RITONAVIR, DRONEDARONE, RIFAMPICINE, PHENITOINE, CARBAMAZÉPINE, PHENOBARBITAL, MILLEPETUIS, RITONAVIR ATTENTION AVEC : AINS, AAP, ISRS	
RELAIS	Relais AVK par AOD	arrêter l'AVK puis administration dès que INR < 2.0	AVK d'abord interrompu. Instauration une fois que l'INR < 3.0 (dans la FA) et INR < 2.5 (dans TVP et EP)	l'AVK doit être interrompu. Le traitement par apixaban peut débuter dès que l'INR < 2.0.
	Relais AOD par AVK	début de l'AVK AVANT l'arrêt du PRADAXA : - cl > 50 mL/min : coadministration pendant 3 jours - 30 < cl < 50 mL/min : coadministration pendant 2 jours <i>Mesures fiables de l'INR après interruption du traitement 48h au moins après la dernière prise de PRADAXA.</i>	AVK administré conjointement jusqu'à ce que l'INR soit > 2. Maintien jusqu'à deux jours après l'arrêt de l'AVK <i>(quand AOD interrompu, mesure fiable de l'INR 24h après).</i>	Poursuivre ELIQUIS au moins deux jours après le début du traitement par AVK, jusqu'à ce que l'INR soit > 2.0
	Relais anticoagulant parentéral par AOD	arrêt de l'héparine puis administration de l'AOD au moment (ou 2h avant) de l'heure prévue de l'héparine ou au moment de l'arrêt de l'héparine si adm continue		
	Relais AOD par anticoagulant parentéral	L'héparine est à prendre au moment de la prochaine prise habituelle de l'AOD		
AUTRE		-Ne jamais ouvrir les gélules : car peut augmenter le risque de saignement - Surdosage : dialysable	Le comprimé peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pomme puis suivi d'un apport alimentaire entérale. -Possible par sonde gastrique	Surdosage : charbon activé
EFFETS INDESIRABLES		Anémie, sensation vertigineuse, hémorragies gastro intestinales, oculaires, épistaxis, tractus urogénital et moins fréquent intracranien, augmentation des transaminases,		

Sources : HAS ; ANSM ; AFSSAPS 2012 ; RCP ; Avis de la Commission de la Transparence ; Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance, Académie Nationale de Médecine, Vidal Hoptimal

OUTIL D'AIDE À LA PRESCRIPTION INFORMATISÉE D'AOD

- Nom et prénom du patient
- Date de naissance
- Lit
- Poids

- TP
- TCA

- créatininémie
- DFG estimé :
 - CKD-EPI
 - Formule de Cockcroft

» AOD : Anticoagulants Oraux Directs (NACO)

[Lien tableau AOD Claire](#)

Spécialité	Prévention AVC et ES/FANV	Traitement TVP / EP	Prévention METV post chir	Contre-indication
Dabigatran PRADAXA (Inhibiteur IIa)	<ul style="list-style-type: none"> 150 mg/12h 110 mg/12h <ul style="list-style-type: none"> > 80 ans Vérapamil 	Après 5 J de TTT AC INJ <ul style="list-style-type: none"> 150 mg/12h 110 mg/12h <ul style="list-style-type: none"> > 80 ans Vérapamil, amiodarone 30<DFG<50 mL/mn Haut risque de saignement 	(110 mg 1 à 4 h après la chir) <ul style="list-style-type: none"> 110 mg/12h 75 mg/12h <ul style="list-style-type: none"> > 80 ans Vérapamil, Amiodarone, Quinidine 30<DFG<50 mL/mn 	DFG < 30 mL/mn
Rivaroxaban XARELTO (Inhibiteur Xa)	<ul style="list-style-type: none"> 20 mg/24h 15 mg/24h <ul style="list-style-type: none"> 15<DFG<49 mL/mn 	<ul style="list-style-type: none"> 15 mg/12h pendant 3 sem puis 20 mg/24h 15 mg/24h <ul style="list-style-type: none"> 15<DFG<49 mL/mn Risque hémorragique 	<ul style="list-style-type: none"> 10 mg/24h Durée <ul style="list-style-type: none"> PTG 14 jours PTH 35 jours 	DFG < 15 mL/mn (RCP) < 30 mL/mn comdims
Apixaban ELIQUIS (Inhibiteur Xa)	<ul style="list-style-type: none"> 5 mg/12h 2.5 mg/12h 	<ul style="list-style-type: none"> 10 mg/12h pdt 7 J puis 5 mg/12h 	<ul style="list-style-type: none"> 2.5 mg/24h Durée <ul style="list-style-type: none"> PTG 14 jours PTH 35 jours 	DFG < 15 mL/mn (RCP) < 30 mL/mn (Comdims)
		<ul style="list-style-type: none"> 15<DFG<30 mL/mn en prévention TVP/TP 	ou 2 critères parmi les suivants : <ul style="list-style-type: none"> < 60 kg - > 80 ans - creatinémie 133 ou < 60 mL/mn 	

Éducation thérapeutique

A venir :

- Lien vers ANSM
- Lien vers la Société savante européenne de cardiologie

VALIDATION DE TOUTES CES ACTIONS D'AMÉLIORATION PAR :

- ▶ **COMEDIMS** : Commission du médicaments et des dispositifs médicaux stériles
- ▶ **Commission de Cardiologie**

COMMUNICATION AUX SERVICES ++

CONCLUSION

- **Impact positif** de l'analyse pharmaceutique sur la sécurisation de la dispensation des AOD
- ++ rôle de l'informatisation
- Mise en place de nombreuses **actions d'amélioration** validées :
 - diffusion à l'ensemble des services de l'hôpital
 - bien acceptées par communauté médicale



PERSPECTIVES

- Développer la **communication**
- Limiter la survenue d'événements indésirables graves
- Effectuer une **évaluation des pratiques professionnelles (EPP)** par revue de pertinence des prescriptions
 - de manière à améliorer le bon usage des AOD et d'impliquer davantage l'établissement dans l'activité de gestion de risques
 - Améliorer la qualité et la sécurité des soins
- Effectuer une **analyse pharmaceutique de meilleure qualité** (accès au dossier informatisé)
- **Dispenser une carte** « Je suis sous Anticoagulants Oraux Directs » aux patients
- Développer l'activité de **conciliation médicamenteuse du patient d'entrée et de sortie**
- **Favoriser le lien ville/hôpital**
- Rédiger un **support d'éducation thérapeutique du patient (ETP)**
 - ➔ **DÉVELOPPER L'ACTIVITÉ DE PHARMACIE CLINIQUE DANS NOTRE ÉTABLISSEMENT**

An aerial photograph of a massive crowd gathered in a city square. The crowd is dense and extends far into the background. Many people are holding up yellow and blue flags, creating a vibrant sea of color. The surrounding buildings are multi-story and feature balconies. There are some trees and structures on the right side of the square.

MERCI DE VOTRE ATTENTION