Gestion périopératoire des anticoagulants oraux directs: propositions du GIHP

Cours européens - Lacanau 2017

Dr Stéphanie Roullet

Service Anesthésie Réanimation II

CHU Bordeaux

Conflit d'intérêt

- Pas de conflit d'intérêt à déclarer en relation avec ce sujet

Pharmacologie

Pharmacodynamie

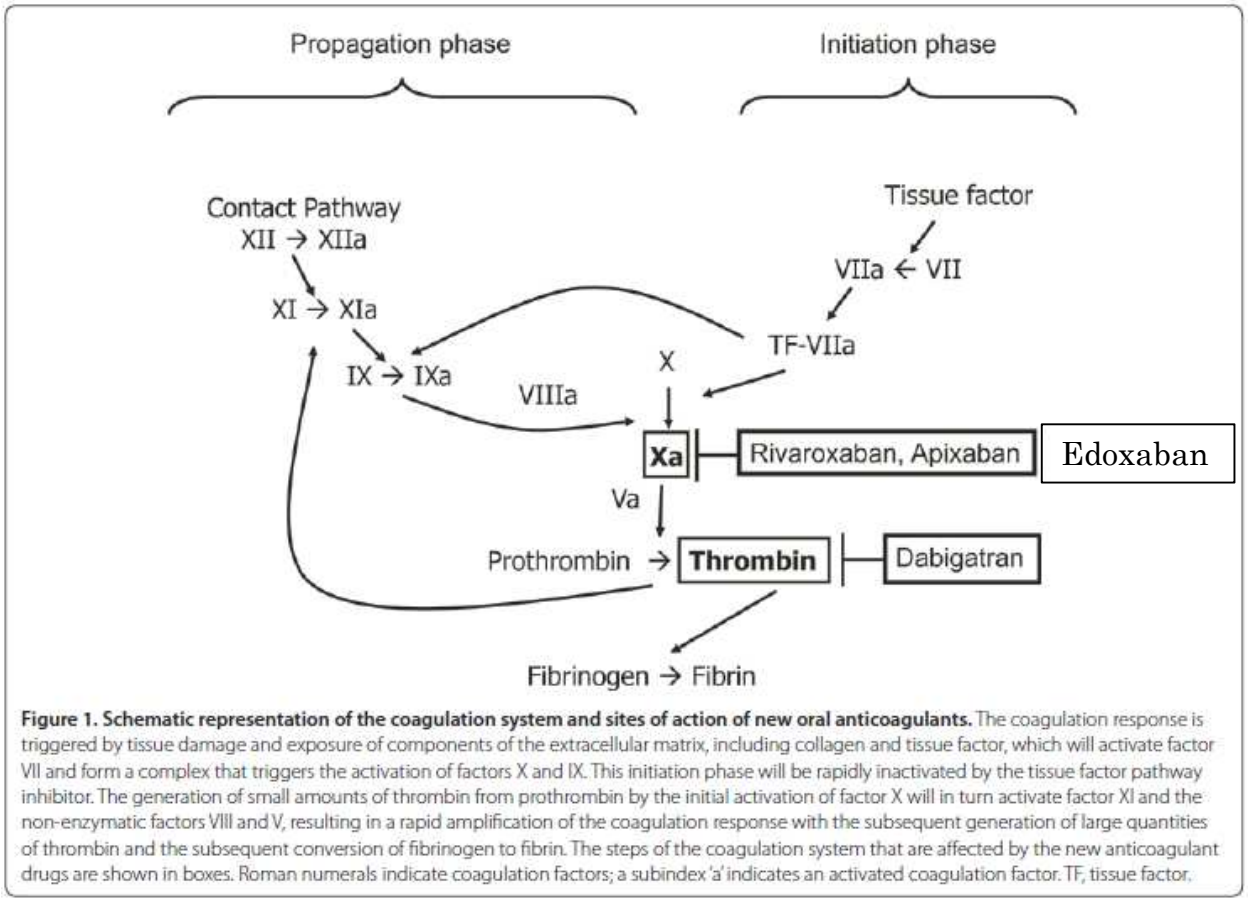


Figure 1. Schematic representation of the coagulation system and sites of action of new oral anticoagulants. The coagulation response is triggered by tissue damage and exposure of components of the extracellular matrix, including collagen and tissue factor, which will activate factor VII and form a complex that triggers the activation of factors X and IX. This initiation phase will be rapidly inactivated by the tissue factor pathway inhibitor. The generation of small amounts of thrombin from prothrombin by the initial activation of factor X will in turn activate factor XI and the non-enzymatic factors VIII and V, resulting in a rapid amplification of the coagulation response with the subsequent generation of large quantities of thrombin and the subsequent conversion of fibrinogen to fibrin. The steps of the coagulation system that are affected by the new anticoagulant drugs are shown in boxes. Roman numerals indicate coagulation factors; a subindex 'a' indicates an activated coagulation factor. TF, tissue factor.

Lazo-Langner *Crit Care* 2013

Pharmacocinétique

	Cible	Dose (mg)	Tmax (h)	Voie d'élimination et de métabolisme	T 1/2 élimination (h)[a]	dialysable
Dabigatran (Pradaxa®)	Anti-IIa	110/150 bid	2	Fécal 20 % Rénal 80 %	14–17	Oui
Rivaroxaban (Xarelto®)	Anti-Xa	20 od	2–4	Fécal 65 % Rénal 33 %	7–13	Non
Apixaban (Eliquis®)	Anti-Xa	5/2,5 bid	3–4	Fécal 75 % Rénal 25 %	8–15	Non
Edoxaban	Anti-Xa	30/60 od	1–2	Principalement rénal	8–10	?

Sié *Ann Fr Anesth Réanim* 2011

Interactions médicamenteuses

	via	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Antiarrhythmic drugs:					
Amiodarone	moderate P-gp competition	+12-60%[58]	No PK data[$]	+40%[63, 64, 244]	Minor effect[$] (use with caution if CrCl <50 ml/min)
Digoxin	P-gp competition	No effect[245]	No data yet	No effect	No effect[246, 247]
Diltiazem	P-gp competition and weak CYP3A4 inhibition	No effect[58]	+40%[60]	No data yet	Minor effect[#] (use with caution if CrCl 15-50 ml/min)
Dronedarone	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+70-100% (US: 2 x 75 mg if CrCl 30-50 ml/min)	No PK or PD data: caution	+85% (Reduce NOAC dose by 50%)	Moderate effect[#] but no PK or PD data: caution and try to avoid
Quinidine	P-gp competition	+53%[248 & SmPC]	No data yet	+77%[240, 249, 250] (No dose reduction required by label)	Extent of increase unknown
Verapamil	P-gp competition (and weak CYP3A4 inhibition)	+12-180%[58] (reduce NOAC dose and take simultaneously)	No PK data	+53% (SR)[64, 249] (No dose reduction required by label)	Minor effect[###] (use with caution if CrCl 15-50 ml/min)
Other cardiovascular drugs					
Atorvastatin	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+18%[251]	No data yet	No effect	No effect[252]
Antibiotics					
Clarithromycin; Erythromycin	moderate P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+15-20%	No data yet	+90%[64] (reduce NOAC dose by 50%)	+30-54%[42, 247]
Rifampicin[***]	P-gp/ BCRP and CYP3A4/CYP2J 2 inducers	minus 66%[253]	minus 54%[238]	avoid if possible: minus 35%, but with compensatory increase of active metabolites[243]	Up to minus 50%
Antiviral drugs					
HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir)	P-gp and BCRP competition or inducer; CYP3A4 inhibition	No data yet	Strong increase[SmPC]	No data yet	Up to +153%[247]

	via	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Fungostatics					
Fluconazole	Moderate CYP3A4 inhibition	No data yet	No data yet	No data yet	+42% (if systemically administered)[247]
Itraconazole; Ketoconazole; Posaconazole; Voriconazole;	potent P-gp and BCRP competition; CYP3A4 inhibition	+140-150% (US: 2 x 75 mg if CrCl 30-50 ml/min)	+100%[60]	+87-95%[64] (reduce NOAC dose by 50%)	Up to +160%[247]
Immunosuppressive					
Cyclosporin; Tacrolimus	P-gp competition	[illegible]	No data yet	+73%	Extent of increase unknown
Antiphlogistics					
Naproxen	P-gp competition	No data yet	+55%[254]	No effect (but pharmacodynamically increased bleeding time)	No data yet
Antacids					
H2B; PPI; Al-Mg-hydroxide	GI absorption	Minus 12-30%[45, 53, 58]	No effect[55]	No effect	No effect[241, 242]
Others					
Carbamazepine[***]; Phenobarbital[***]; Phenytoin[***]; St John's wort[***]	P-gp/ BCRP and CYP3A4/CYP2J 2 inducers	minus 66%[253]	minus 54%[SmPC]	minus 35%	Up to minus 50%
Other factors:					
Age ≥ 80 years	Increased plasma level		#	%	
Age ≥75 years	Increased plasma level			%	
Weight ≤ 60 kg	Increased plasma level		#		
Renal function	Increased plasma level	See Table 8			
Other increased bleeding risk		Pharmacodynamic interactions (antiplatelet drugs; NSAID; systemic steroid therapy; other anticoagulants); history of GI bleeding; recent surgery on critical organ (brain; eye); thrombocytopenia (e.g. chemotherapy); HAS-BLED ≥3			

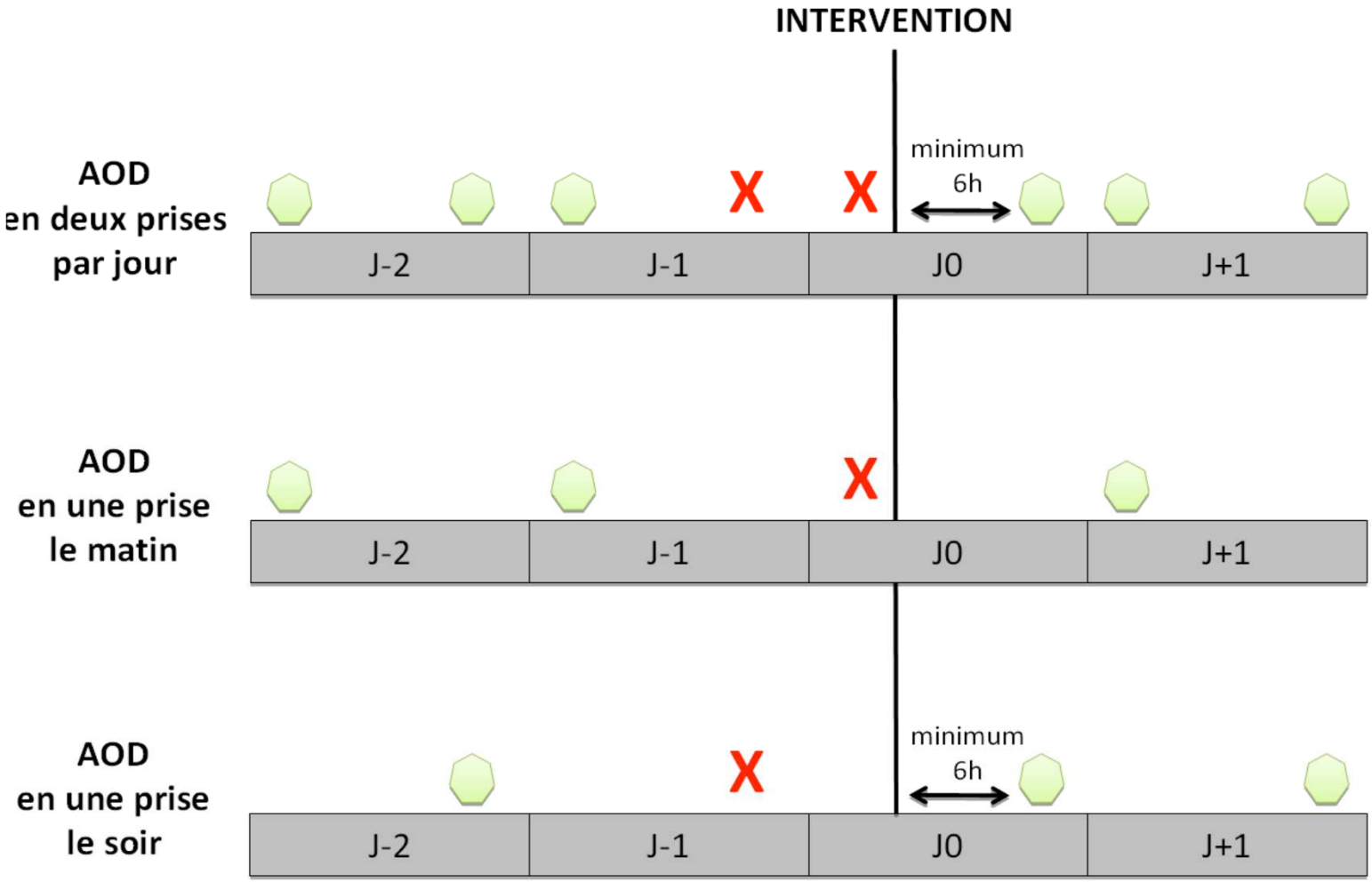
Heidbuchel *Europace* 2015

Chirurgie réglée

Propositions GIHP 2015

- Objectifs
  - Réserver les relais aux situations exceptionnelles
  - Réduire la période préopératoire sans anticoagulation afin de limiter le risque thrombotique et réduire la période sans relais sans augmenter le risque hémorragique
    - Douketis *N Engl J Med* 2015
  - Tenir compte des différences pharmacologiques entre le dabigatran et les xabans
  - Préciser la place des mesures de concentrations
- Albaladejo. *Anesth Reanim* 2016; 2: 414
- Risque hémorragique “faible” versus “mineur” et “majeur”

Procédures à faible risque hémorragique



Gestion périopératoires des AOD en fonction du risque hémorragique

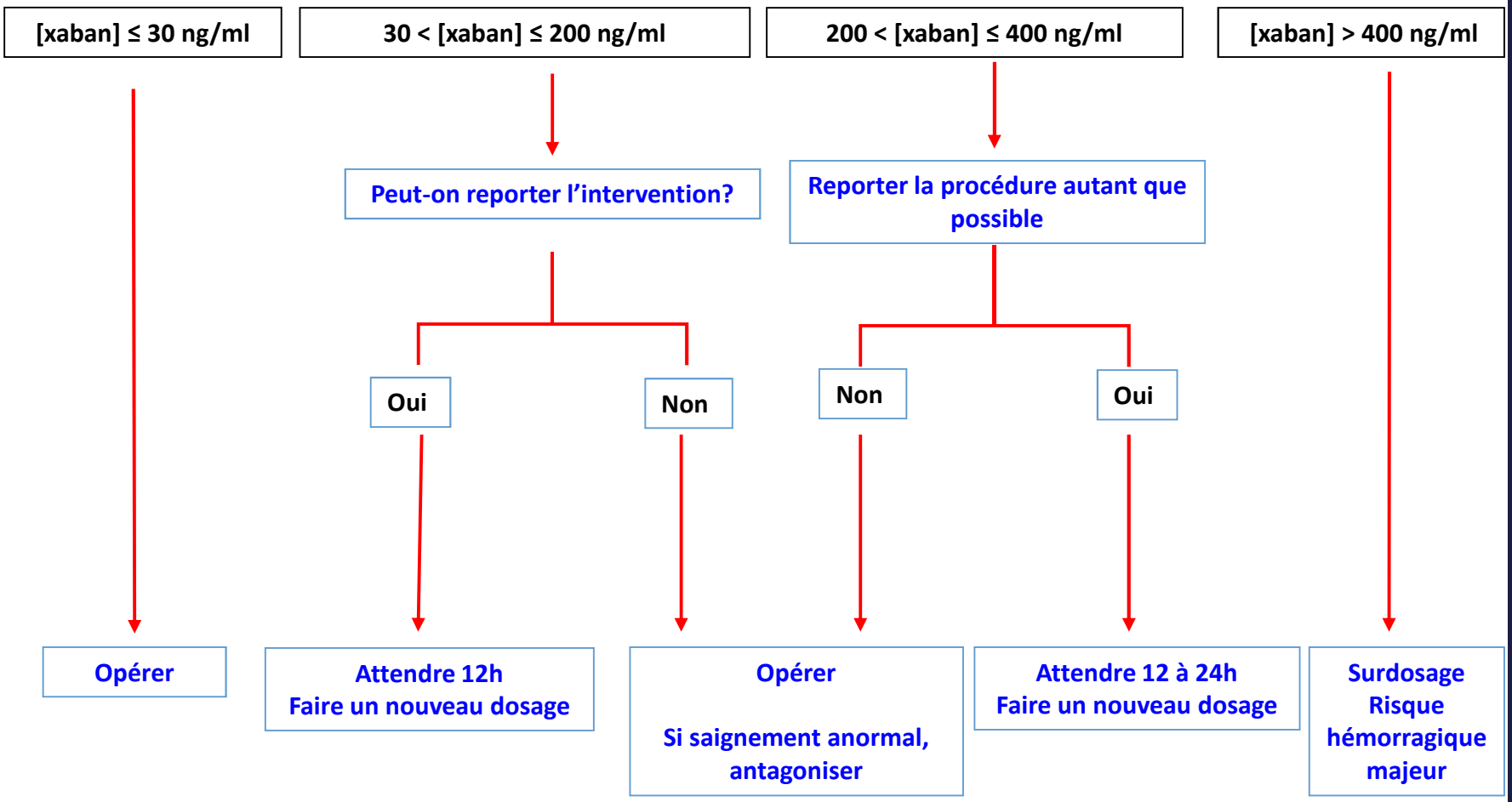
GIHP Groupe d'intérêt en hémostase péri-opératoire	Risque hémorragique faible	Risque hémorragique élevé		
Avant le geste	Pas de prise la veille au soir ni le matin de l'acte invasif	rivaroxaban apixaban edoxaban	Cockroft ≥ 30 ml/min	dernière prise J-3
		dabigatran	Cockroft ≥ 50 ml/min	dernière prise J-4
			Cockroft 30-49 ml/min	dernière prise J-5
Après le geste	Reprise à l'heure habituelle et au moins 6 heures après la fin de l'acte invasif	Anticoagulant à dose « prophylactique » au moins 6 heures après le geste, si une thromboprophylaxie veineuse est indiquée		
		Anticoagulant à dose « curative » dès que l'hémostase le permet (à titre indicatif: entre 24 et 72 heures)		

Cas particuliers: neurochirurgie, anesthésie rachidienne, phase précoce d'un évènement thrombo-embolique veineux…: équipe pluridisciplinaire pour discuter des délais d'arrêt, des dosages…

Chirurgie urgente

Geste invasif urgent chez un patient traité par -xaban

Toujours réaliser un dosage du -xaban



Antagonisation: CCP 25-50 UI/kg ou FEIBA 30-50 UI/kg

Geste invasif urgent chez un patient traité par dabigatran

Risque hémorragique très élevé
(hémostase incontrôlable: ex. neurochir, chir hépatique)
et
[dabigatran] > 30 ng/ml ou inconnue

- PEC ≤ 8 heures ou geste d'hémostase → **Idarucizumab ou si indisponible, CPP ou FEIBA puis réaliser le geste**
- PEC> 8 heures → **Reporter et mesure de la concentration** ou **Idarucizumab ou si indisponible, CPP ou FEIBA puis réaliser le geste**

Risque hémorragique élevé
(hémostase contrôlable: ex. péritonite, orthopédie)
et
[dabigatran] > 50 ng/ml
ou
[dabigatran] inconnue et
DDP ≤ 24h ou ClCr ≤ 50 mL/min

- PEC ≤ 8 heures → **Réaliser le geste et si saignement per/postop attribuable au dabigatran: idarucizumab ou si indisponible, CCP ou FEIBA**
- PEC > 8 heures → **Reporter et mesure de la concentration** ou **Réaliser le geste et si saignement per/postop attribuable au dabigatran: idarucizumab ou si indisponible, CCP ou FEIBA**

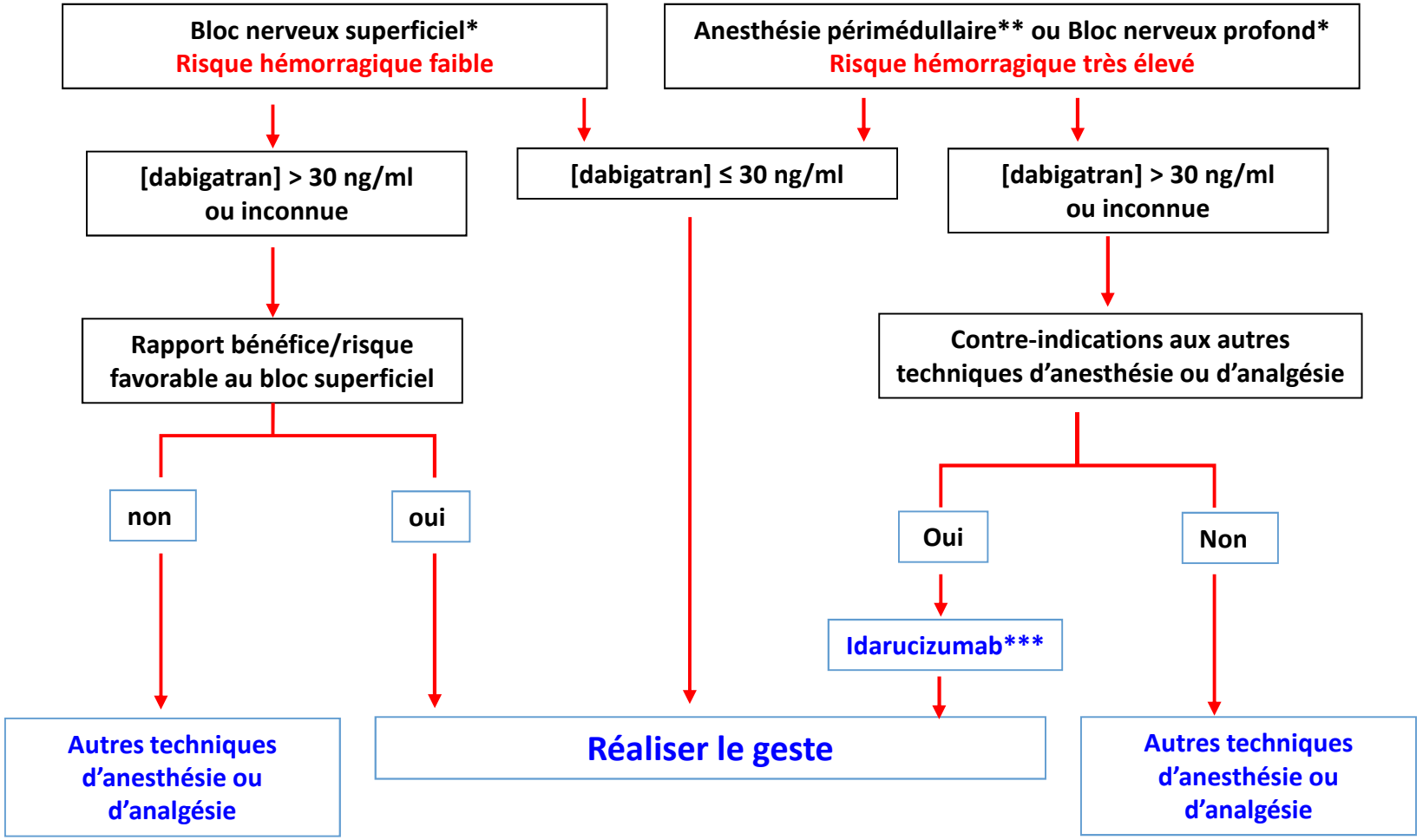
Risque hémorragique faible

Risque hémorragique élevé
et
[dabigatran] ≤ 50 ng/mL
ou
[dabigatran] inconnue et
DDP > 24 h et ClCr > 50 mL/min

Risque hémorragique très élevé
et
[dabigatran] ≤ 30 ng/mL
→ **Réaliser le geste sans délai**

(DDP: délai de dernière prise; ClCr: clairance de la créatinine, Cockcroft et Gault)

Anesthésie, analgésie et intervention chirurgicale urgente sous dabigatran



* les blocs nerveux périphériques doivent être réalisés par un opérateur expérimenté et par une technique d'échoguidage. La mise en place d'un cathéter périnerveux ne doit pas compromettre la reprise postopératoire des anticoagulants. Son retrait doit être réalisé dans des conditions hémostatiques optimales.

** les anesthésies périmédullaires doivent être réalisées par un opérateur expérimenté. La mise en place d'un cathéter péridural ne doit pas compromettre la reprise postopératoire des anticoagulants. Son retrait doit être réalisé dans des conditions hémostatiques optimales.

*** les CCP, activés ou non, n'ont pas démontré leur capacité à neutraliser le dabigatran. Ils ne peuvent pas être recommandés pour permettre la réalisation de l'ALR.

Conc: concentration plasmatique

Hémorragie

Classement des hémorragies (HAS)

Hémorragie grave, ou potentiellement grave : au moins un des critères suivants:

- Hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels
- Instabilité hémodynamique : - PAS < 90 mmHg
  - ou diminution de 40 mmHg par rapport à la PAS habituelle
  - ou PAM < 65 mmHg
  - ou tout signe de choc
- Nécessité d'1 geste hémostatique urgent: chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie
- Nécessité de transfusion de culots globulaires
- Localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel:
  - hémorragie intracrânienne et intraspinale
  - hémorragie intraoculaire et rétro-orbitaire
  - hémothorax, hémo et rétropéritoine, hémopéricarde
  - hématome musculaire profond, syndrome de loge…
- Hémorragie digestive aiguë
- Hémarthrose

Hémorragie non grave : aucun de ces critères

GIHP Groupe d'intérêt en hémostase péri-opératoire

Hémorragie chez un patient traité par AOD

- **Dosage de la créatinine et de l'AOD**
- **Geste hémostatique** *chirurgie, endoscopie, embolisation, compression*
- **Traitement symptomatique**

Hémorragie dans un organe critique
(cerveau, moelle épinière, oeil)
ou choc hémorragique

→ **Réversion immédiate sans attendre le résultat du dosage**

Autre hémorragie grave
selon la définition HAS 2008

→ **Geste hémostatique efficace: pas de réversion**

→ **Saignement persistant et [AOD] ≤50 ng/mL : pas de réversion**

→ **Saignement persistant et [AOD] >50 ng/mL : réversion**

Hémorragie non grave

→ **Traitement étiologique – pas de réversion**
Rechercher une contre-indication aux AOD
(dont Cl créat≤30 ml/min ou interactions médicamenteuses)
Discuter : saut d'une prise, réévaluation du traitement

- *Si un dosage n'est pas possible, une dernière prise<24h ou une clairance de la créatinine≤50 mL/min suggère [AOD] >50 ng/mL .*
- *[AOD] signifie concentration en AOD*
- ** Selon la disponibilité*
- *Pas de donnée disponible sur le risque thrombotique de fortes doses de CCP ou FEIBA chez ces patients*

Moyens de réversion des AOD	
Dabigatran	***Idarucizumab*** *5 g (2 x 2,5 g en 15 min)*
	*Si pas d'idarucizumab : CCP 50 UI/kg ou FEIBA 30-50 UI/kg **
Apixaban ***Rivaroxaban***	*- **CCP** 50 UI/kg ** *- ou **FEIBA** 30-50 UI/kg **

Discuter le charbon activé si prise <6h

Management of Severe Bleeding in Patients Treated with Direct Oral Anticoagulants

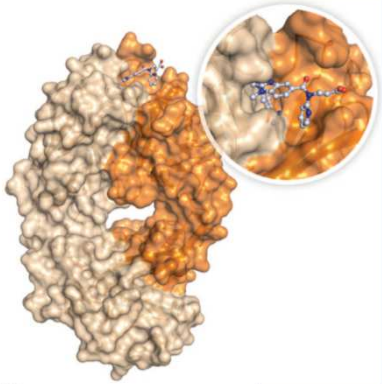
An Observational Registry Analysis

Anesthesiology 2017

Pierre Albaladejo, M.D., Ph.D., Charles-Marc Samama, M.D., Ph.D., F.C.C.P., Pierre Sié, M.D., Ph.D., Sophie Kauffmann, M.D., Vincent Mémier, M.D., Pierre Suchon, M.D., Ph.D., Alain Viallon, M.D., Ph.D., Jean Stéphane David, M.D., Ph.D., Yves Gruel, M.D., Ph.D., Lorenn Bellamy, M.D., Emmanuel de Maistre, M.D., Ph.D., Pauline Romegoux, B.Sc., Sophie Thoret, Ph.D., Gilles Pernod, M.D., Ph.D., Jean-Luc Bosson, M.D., Ph.D., on behalf of the GIHP-NACO Study Group*

- Juin 2013-novembre 2015, 732 patients sous AOD à dose curative hospitalisés pour hémorragie grave
- 37% de saignement gastro-intestinal, 24% intracrânien
- Cl créatinine <60 ml/min dans 61% des cas
- Concentration de l'AOD disponible dans 62% des cas
  - < 50 ng/ml dans 9,2% des cas
  - > 400 ng/ml dans 38% des cas
- CCP ou FEIBA administrés dans 38% des cas
- MACCE à J30: 7,4%
- Mortalité à J30: 13,5%

Idarucizumab (Praxbind®)



- Fragment d'anticorps monoclonal murin humanisé et purifié
- Lie de manière irréversible le dabigatran libre et lié à la thrombine
- Affinité 300 fois plus forte que l'affinité du dabigatran pour la thrombine
- Le complexe est éliminé par le rein
- Demi-vie d'élimination 45 min
- Posologie: 2 injections de 2,5 g en 15 min
- Seulement une étude clinique humaine
  - Etude RE-VERSE AD. Pollack *N Engl J Med* 2015

Antidote pour les -xabans?

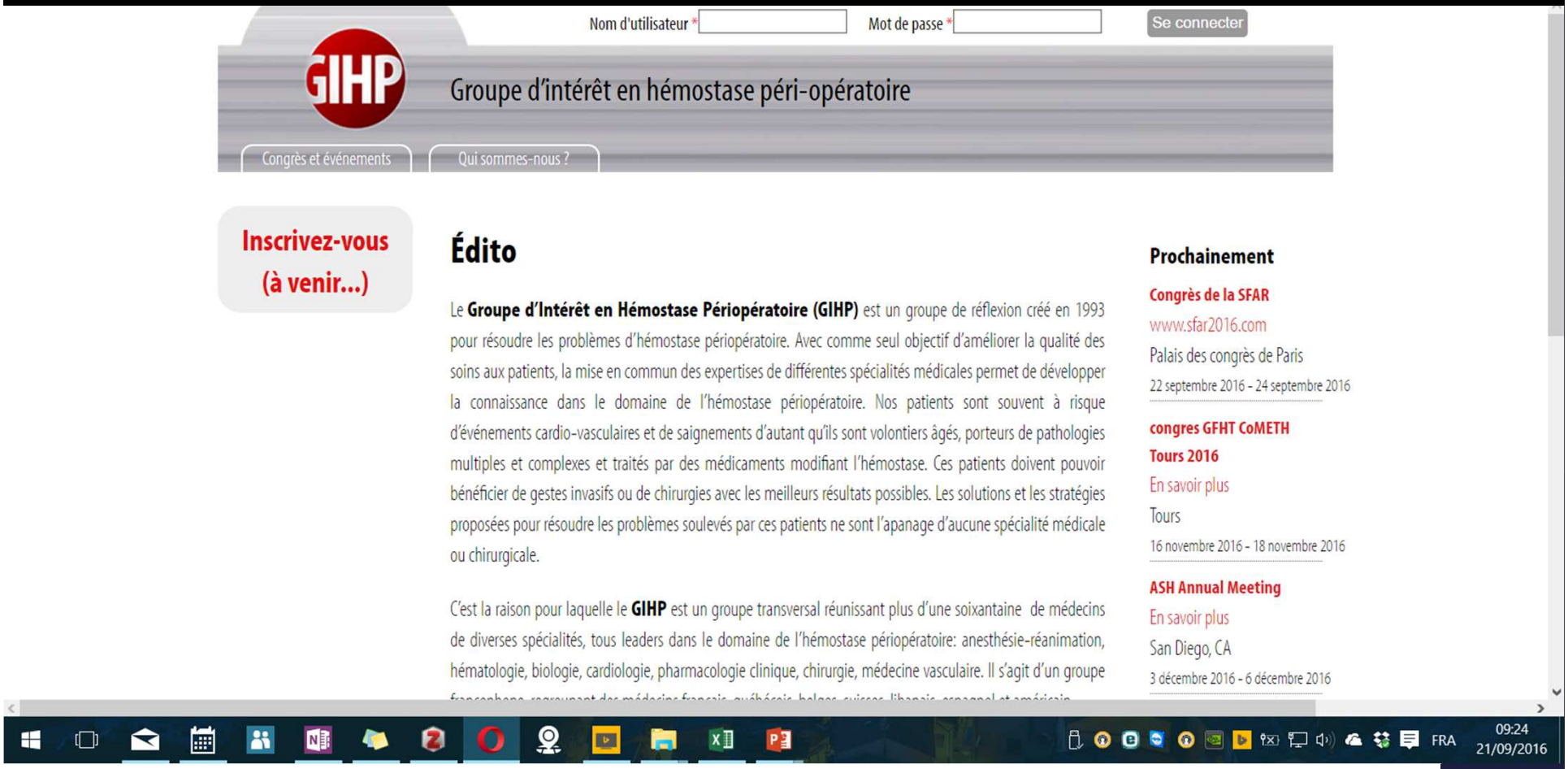
- Andexanet alfa
- Leurre des anti-Xa
- Forme tronquée du facteur Xa, avec un site catalytique inactif
- Forte affinité pour les inhibiteurs du facteur Xa et pour le complexe héparine-AT, HBPM-AT et fondaparinux-AT
- Diminue la fraction plasmatique libre de l'anti-Xa et son activité
- Les études animales et humaines ont montré l'efficacité de l'andexanet alfa pour neutraliser l'activité anti-Xa du rivaroxaban, de l'apixaban et des autres anti-Xa
- Etude ANEXA-4 : patients avec hémorragie sévère
  - Connolly *N Engl J Med* 2016

Conclusion

Gestion périopératoires des AOD

- En chirurgie programmée
  - Gestion selon le risque hémorragique de la procédure
- En situation d'urgence
  - Intervention urgente: dosage de l'AOD, clairance de la créatinine
  - Hémorragie: évaluer la sévérité de l'hémorragie, antagonisation possible
- Evolutions à venir
  - Place de l'antidote des anti-Xa
  - Retour d'expérience

www.gihp.org


Nom d'utilisateur *
Mot de passe *
Se connecter
GIHP
Groupe d'intérêt en hémostase péri-opératoire
Congrès et événements
Qui sommes-nous ?
Inscrivez-vous
(à venir...)
Édito
Le Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) est un groupe de réflexion créé en 1993 pour résoudre les problèmes d'hémostase périopératoire. Avec comme seul objectif d'améliorer la qualité des soins aux patients, la mise en commun des expertises de différentes spécialités médicales permet de développer la connaissance dans le domaine de l'hémostase périopératoire. Nos patients sont souvent à risque d'événements cardio-vasculaires et de saignements d'autant qu'ils sont volontiers âgés, porteurs de pathologies multiples et complexes et traités par des médicaments modifiant l'hémostase. Ces patients doivent pouvoir bénéficier de gestes invasifs ou de chirurgies avec les meilleurs résultats possibles. Les solutions et les stratégies proposées pour résoudre les problèmes soulevés par ces patients ne sont l'apanage d'aucune spécialité médicale ou chirurgicale.
C'est la raison pour laquelle le GIHP est un groupe transversal réunissant plus d'une soixantaine de médecins de diverses spécialités, tous leaders dans le domaine de l'hémostase périopératoire: anesthésie-réanimation, hématologie, biologie, cardiologie, pharmacologie clinique, chirurgie, médecine vasculaire. Il s'agit d'un groupe
Prochainement
Congrès de la SFAR
www.sfar2016.com
Palais des congrès de Paris
22 septembre 2016 - 24 septembre 2016
congres GFHT CoMETH
Tours 2016
En savoir plus
Tours
16 novembre 2016 - 18 novembre 2016
ASH Annual Meeting
En savoir plus
San Diego, CA
3 décembre 2016 - 6 décembre 2016
FRA
09:24
21/09/2016