

Gestion périopératoire des anticoagulants oraux directs Propositions du GIHP

Réunion d'anesthésie- Biarritz 2018

Dr Stéphanie Rouillet

Service Anesthésie Réanimation Pellegrin

CHU Bordeaux

Conflit d'intérêt

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

Pharmacologie

Pharmacodynamie

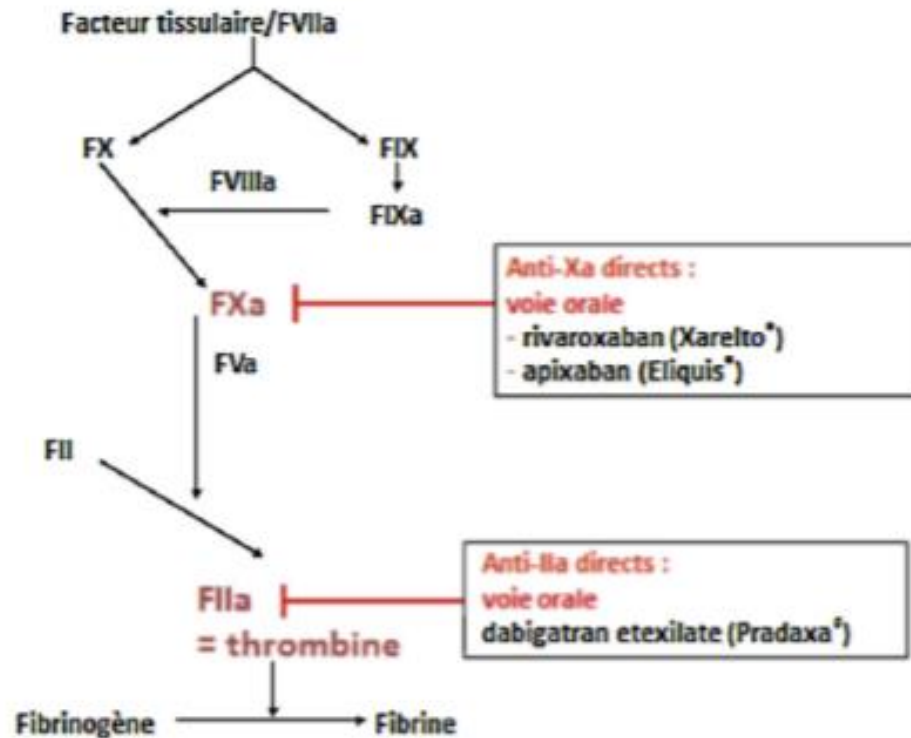


Fig. 1. Schéma simplifié de la coagulation et cibles des AOD.

Indications et pharmacocinétique

Parameter	Apixaban	Betrixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
Target	Factor Xa	Factor Xa	Thrombin	Factor Xa	Factor Xa
FDA-approved indications	Nonvalvular AF, VTE (treatment*, secondary prevention, prophylaxis [‡])	VTE (prophylaxis [§])	Nonvalvular AF, VTE (treatment , secondary prevention, prophylaxis)	Nonvalvular AF, VTE (treatment [§])	Nonvalvular AF, VTE (treatment*, secondary prevention, prophylaxis [‡])
Safety in nonvalvular AF	Lower risk of major bleeding than with warfarin	Lower risk of major bleeding than with warfarin	Higher risk of GI bleeding than with warfarin	Lower risk of major bleeding than with warfarin; higher risk of GI bleeding (60 mg dose) than with warfarin	Higher risk of GI bleeding than with warfarin
Specific reversal agent	Andexanet alfa	Andexanet alfa	Idarucizumab	Andexanet alfa	Andexanet alfa
Half-life (h)	12	20	8–15	10–14	7–11
Renal clearance (%)	25	6–13	80	50	33
Dialysable	No	No	Yes	No	No
Prodrug	No	No	Yes	No	No
Bioavailability (%)	60	34	6	62	60–80
Time to peak effect (h)	1–2	3–4	1–3	1–2	2–4

AF, atrial fibrillation; GI, gastrointestinal; NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; VTE, venous thromboembolism.

*Twice daily for the first 21 days of VTE treatment; once daily for other indications for rivaroxaban or twice daily for apixaban.

[‡]Approved for VTE prophylaxis after knee or hip surgery only. [§]Prophylaxis of VTE in adult patients hospitalized for an acute medical illness and for extended use. ^{||}After 5–10 days of parental anticoagulant treatment only.

Interactions médicamenteuses

	via	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Antiarrhythmic drugs:					
Amiodarone	moderate P-gp competition	+12-60% ⁵⁸	No PK data ⁵	+40% ^{63, 64, 244}	Minor effect ⁵ (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 ⁵ (use with caution if CrCl 15-50 ml/min)
Dronedrone	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 ⁵ but no PK or PD data: caution and try to avoid
Quinidine	P-gp competition	+53% ^{248 & 5MPC}	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 ⁵⁸ (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 ^{5MPC}	No data yet	Up to +153% ²⁴⁷

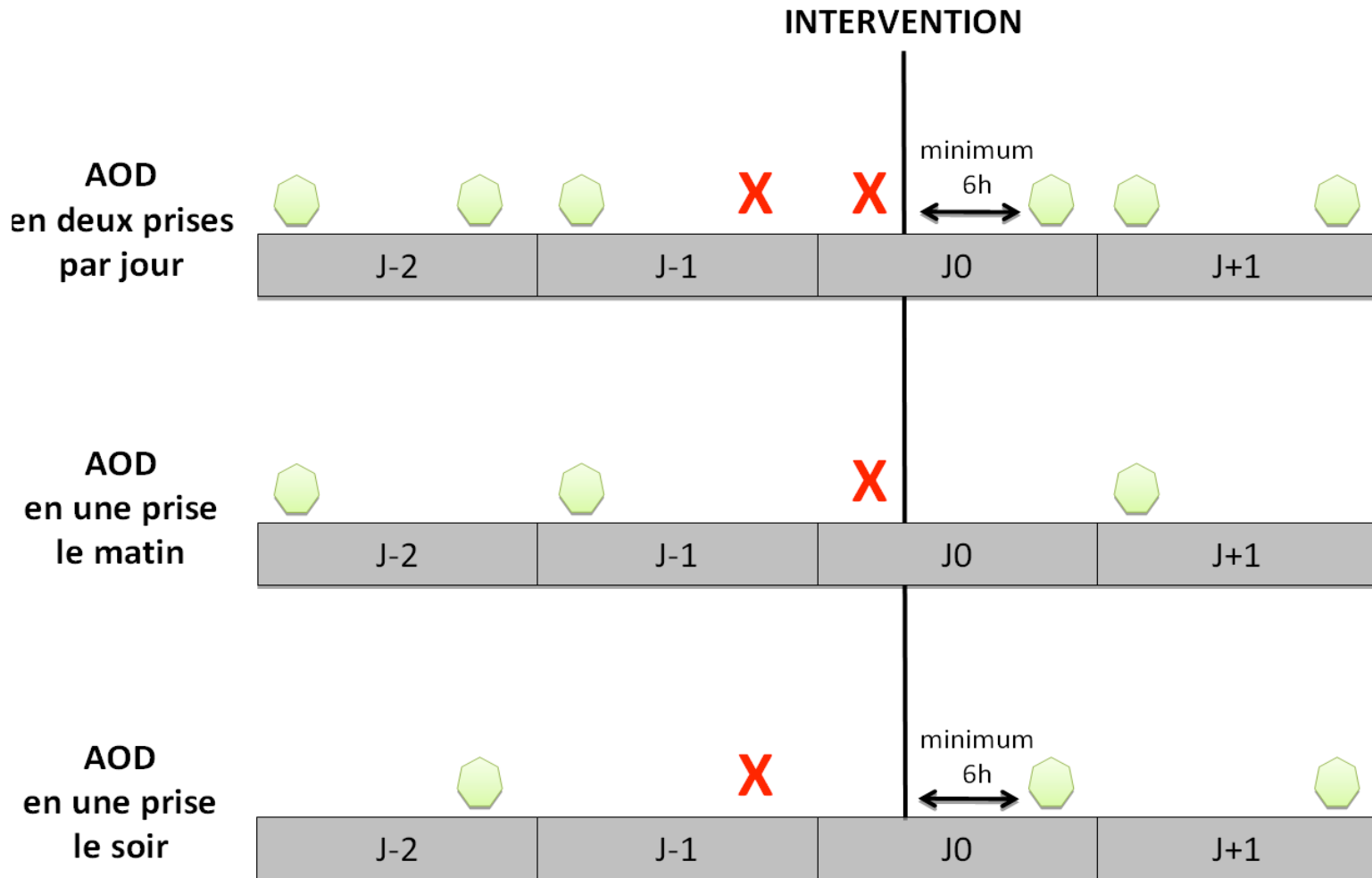
	via	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Fungostatics					
Fluconazole	Moderate CYP3A4 inhibition	No data yet	No data yet	No data yet	+42% (if systemically administered) ²⁴⁷
Itraconazole; Ketoconazole; Posaconazole; Voriconazole;	potent P-gp and BCRP competition; CYP3A4 inhibition	+140-150% (US: 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	No data yet	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% ^{5MPC}	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			

Chirurgie réglée

Propositions GIHP

- 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: 414-20
- Risque hémorragique “faible” versus “mineur” et “majeur”

Procédures à faible risque hémorragique



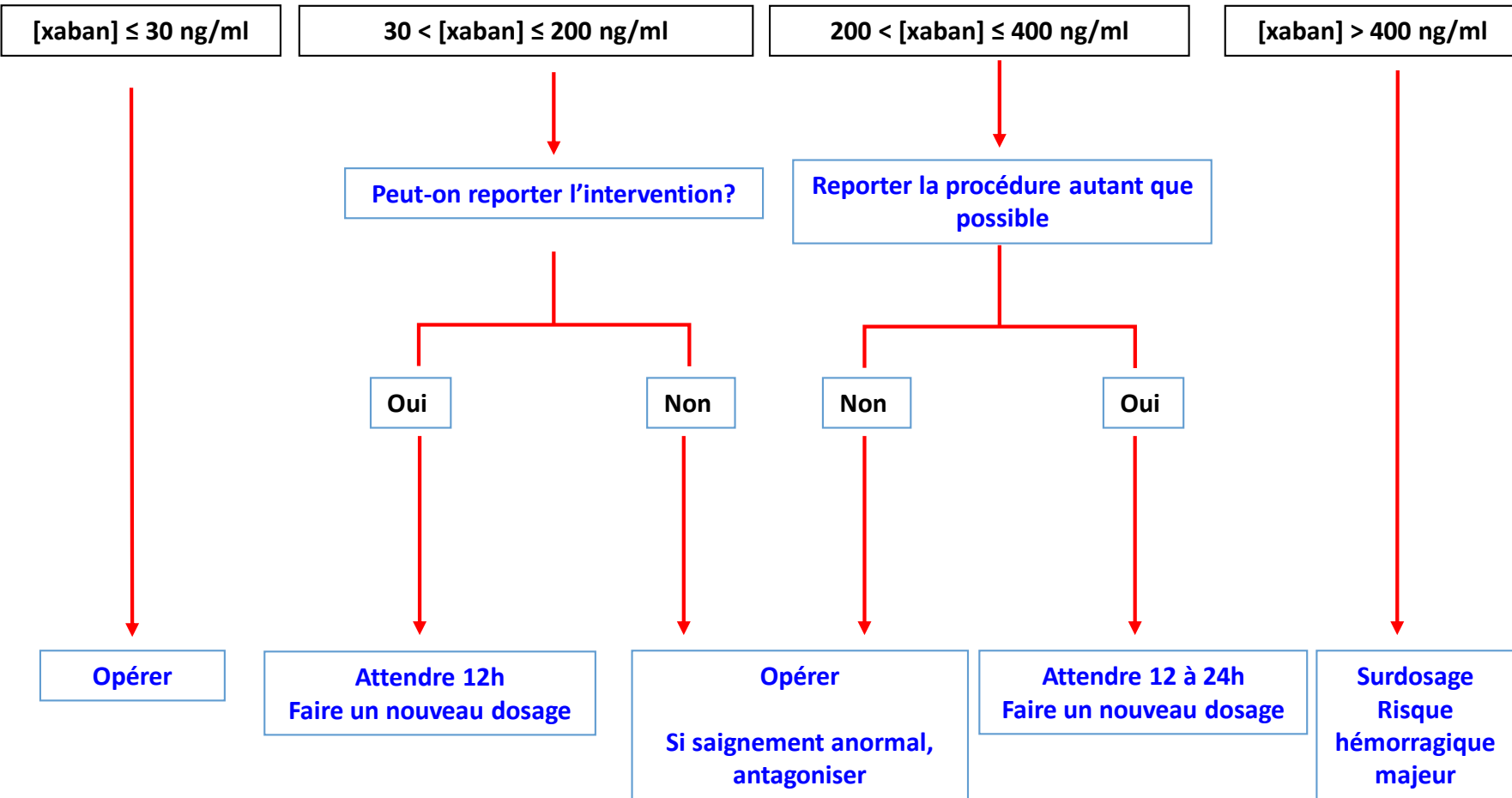
Gestion périopératoires des AOD en fonction du risque hémorragique

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

Chirurgie urgente

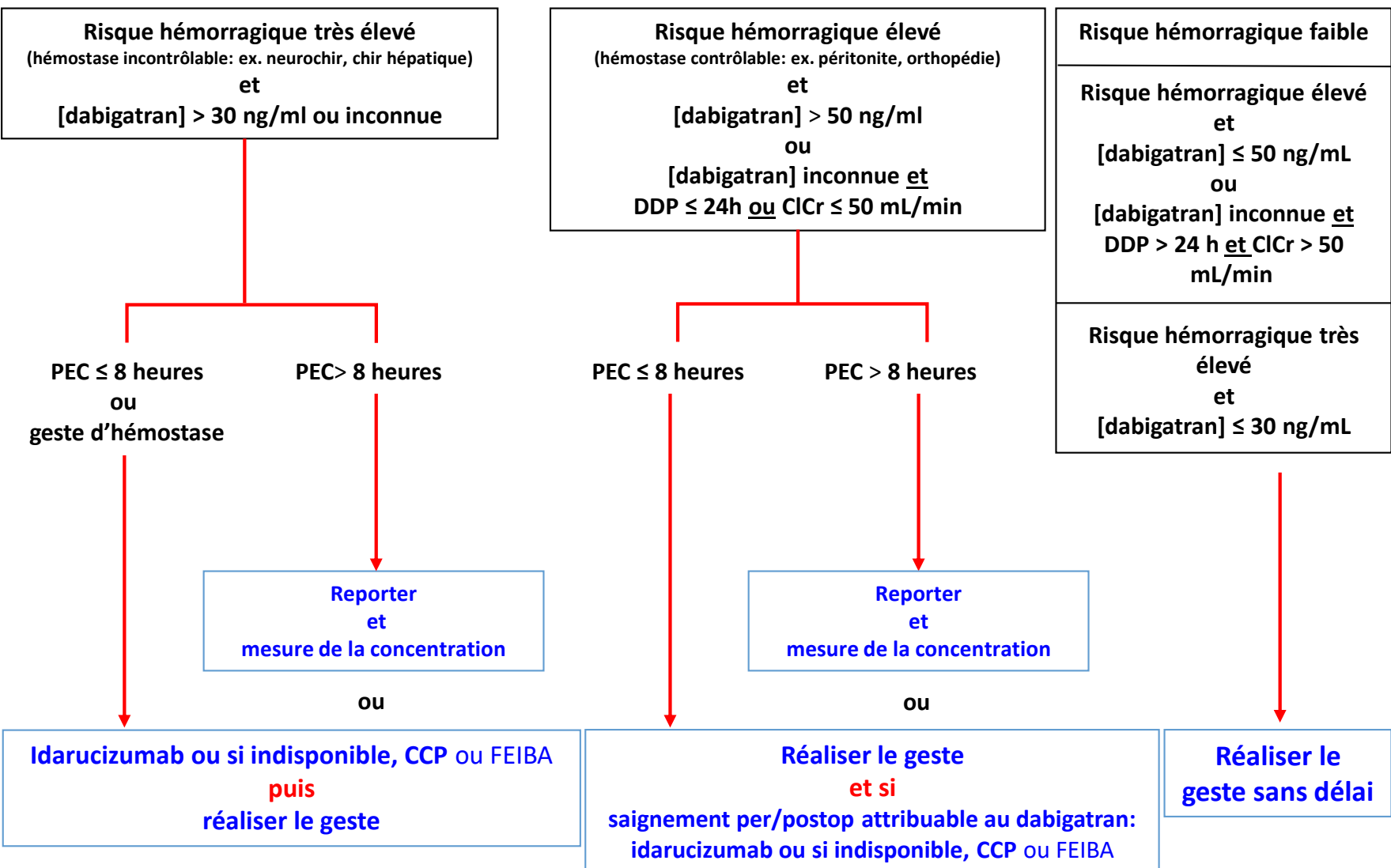
Geste invasif urgent chez un patient traité par -xaban

Toujours réaliser un dosage du -xaban

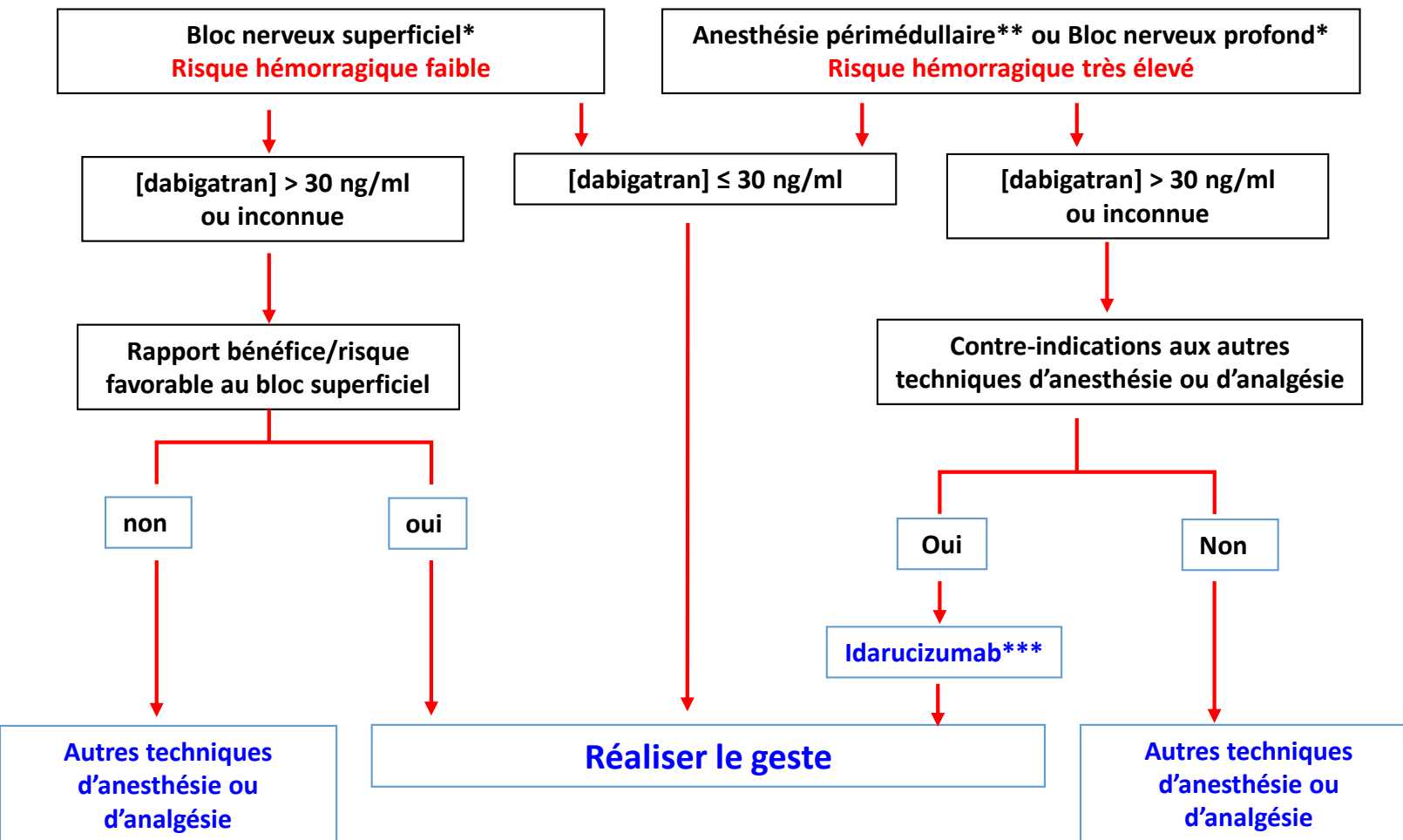


Antagonisation: **CCP 25-50 UI/kg** ou **FEIBA 30-50 UI/kg** (Majeed *Blood* 2017)

Geste invasif urgent chez un patient traité par dabigatran



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, hémopéritoine, hémopéricarde
 - hématome musculaire profond, syndrome de loge...
- Hémorragie digestive aiguë
- Hémarthrose

Hémorragie non grave : aucun de ces critères

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

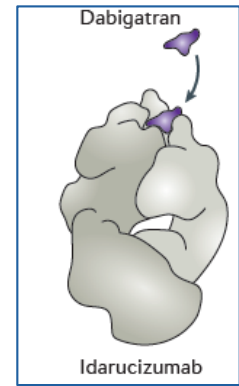
- Si un dosage n'est pas possible, une dernière prise < 24 h ou une clairance de la créatinine ≤ 50 mL/min suggère [AOD] > 50 ng/mL .
- [AOD] signifie concentration en AOD
- * Selon la disponibilité
- Pas de donnée disponible sur le risque thrombotique de fortes doses de CCP ou FEIBA chez ces patients

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 25-50 UI/kg * - ou FEIBA 30-50 UI/kg *

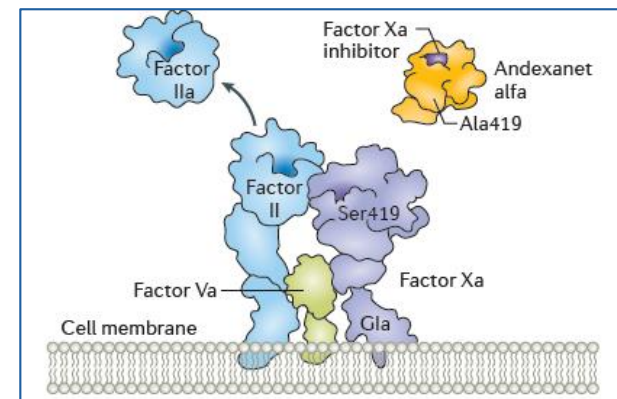
Discuter le charbon activé si prise < 6 h

Idarucizumab (Praxbind®)



- Fragment d'anticorps monoclonal murin humanisé et purifié
- Lie de manière irréversible le dabigatran libre et lié à la thrombine
- Affinité 350 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

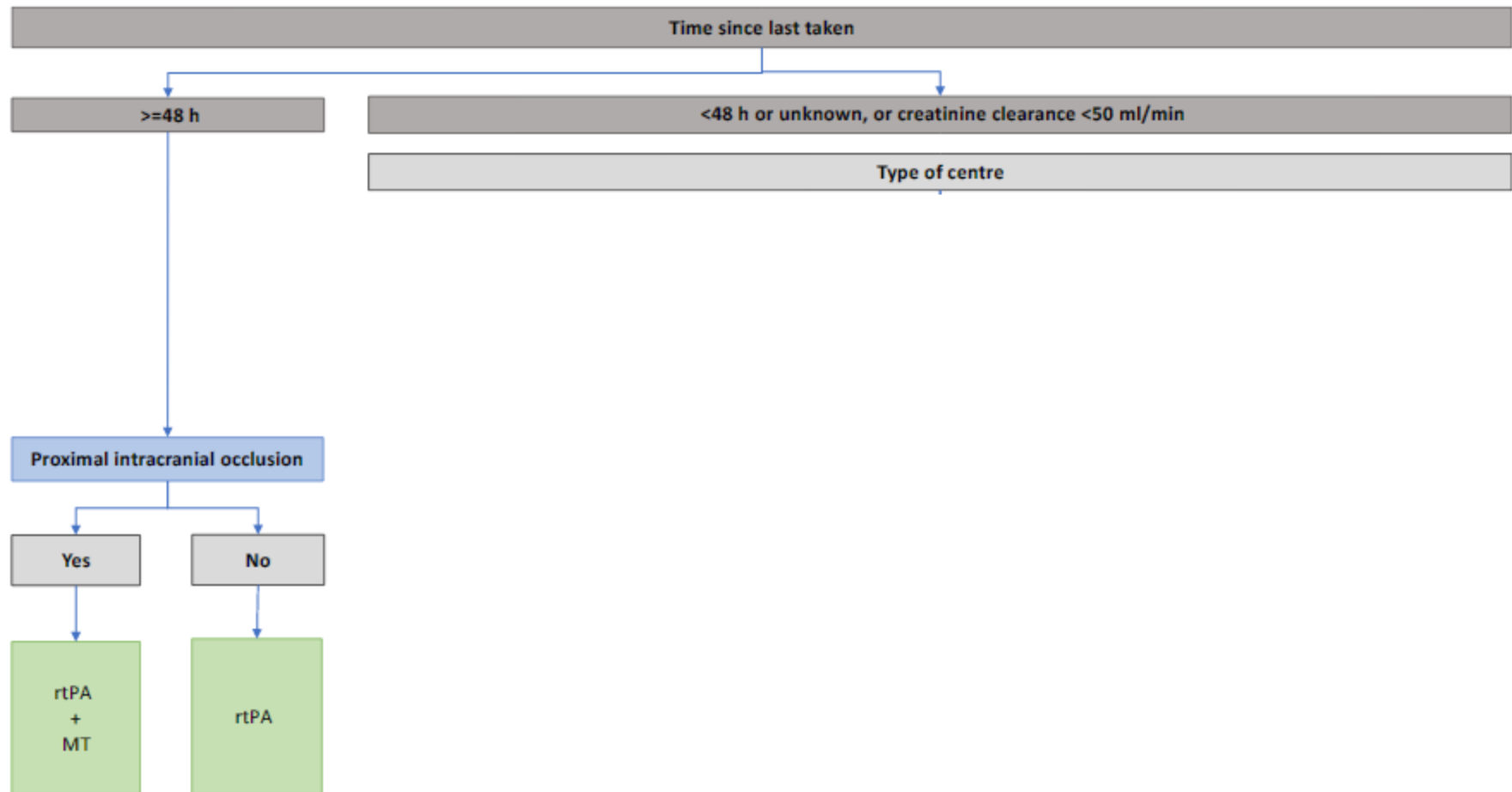
Andexanet alfa



- 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 ANNEXA-4 : patients avec hémorragie sévère
 - Connolly *N Engl J Med* 2016
 - Efficacité biologique mais effet rebond; efficacité clinique?
- En cours d'évaluation par la FDA et l'EMA

AVC ischémique

Thrombolyse et AOD?



AD = idarucizumab (only for patients on dabigatran)

Seuil AOD<50 ng/ml

*MT, only feasible after transfer to CSC

Figure 1 Decision algorithm for recanalization in a cerebral infarction patient on a direct oral anticoagulant. In the case of idarucizumab use, it is important to proceed to intravenous thrombolysis immediately after antidote administration to prevent sudden anticoagulation correction from leading to prolonged thrombosis in the patient who has just experienced a thrombotic event. AD, antidote (to date, only idarucizumab is available); rtPA-intravenous thrombolysis (IV rtPA); MT, mechanical thrombectomy; creatinine clearance, Cockcroft formula. [Colour figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com].

Conclusion

Gestion périopératoire 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
 - Appareil délocalisé pour évaluer la concentration des AOD
 - Ebner *Crit Care* 2017
 - Padayattil Jose *Thromb Res* 2018



Groupe d'intérêt en hémostase péri-opératoire

Congrès et événements

Qui sommes-nous ?

Nom d'utilisateur *

Mot de passe *

Se connecter

**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

Congrès 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