

	Groupe Thrombose Hémostase	Date dernière mise à jour : Octobre 2013
	Usage des nouveaux anticoagulants dans la FA non valvulaire au CHR de la Citadelle	

1. Généralités :

Alternative aux AVK surtout si INR instable, risque hémorragique globalement identique aux AVK, éducation nécessaire, pas de contrôle biologique d'efficacité nécessaire, par contre contrôle de la fonction rénale nécessaire.

Pas d'étude significative actuellement chez les patients valvulaires. Ne pas utiliser chez un patient porteur d'une prothèse valvulaire mécanique.

But : améliorer la connaissance au sein de notre institution des 3 nouveaux anticoagulants oraux dans la FA afin de bien sélectionner et suivre les patients qui peuvent en bénéficier. Ceci doit également permettre de mieux prendre en charge les complications hémorragiques possibles.

	Dabigatran etexilate PRADAXA® (sous forme de mesilate)	Rivaroxaban XARELTO®	Apixaban ELIQUIS®
Mécanisme action	Anti IIa	Anti Xa	Anti Xa
AMM et conditions de remboursement FA Rem : refaire demande de remboursement si changement de dosage	Prévention AVC et Embolie systémique chez patient en FA non valvulaire + - Atcd AVC ou AIT ou Embolie systémique - FEVG < 40% - Insuffisance cardiaque symptomatique ≥ classe II NYHA - > 75 ans - > 65 ans et au moins 1 des facteurs suivants : diabète, maladie coronaire, HTA.		
Dosage	150 mg 2 x /j. (avec repas)	20 mg 1 x/j. (au repas)	5mg 2x/J au repas
Dosage à adapter	110 mg 2 x /j. Si > 80 ans Si Ccréatinine 30-49ml/min. Si prise de verapamil Si risque hémorragique accru, HASBLED score ≥3 Prudence < 50 kg et > 120 kg.	15 mg/j. Si Ccréatinine 30-49ml/min Si risque hémorragique accru HASBLED score ≥3 Prudence >80 ans, < 50kg et >120kg Déconseillé < 30ml/min	2.5mg 2x par jour Si Ccreat 15-30ml/min Si au moins 2 sur 3 >80ans <60kg Creat>1.5mg/dl Prudence GFR<25ml/min
Contre-indications	< 30ml/min GFR Insuffisance hépatique et coagulopathie	< 15ml/min GFR Insuffisance hépatique et coagulopathie	< 15ml/min GFR Insuffisance hépatique et coagulopathie
Score HASBLED	HTA 1 point IR ou hépatique 1 point chacun AVC 1 point Hémorragie 1 point INR instable 1 point Age > 65 ans 1 point Médication favorisant saignement associée (antiag. plaquettaire ou AINS) 1 point Alcool 1 point		
Galénique	Gélule 110 mg- 150 mg ! Ne pas ouvrir, ne pas mastiquer Ne pas administrer par sonde	Comprimé pelliculé Seraït broyable et administrable par sonde gastrique (en cours d'étude)	Comprimé pelliculé
Effets indésirables fréquents	Anémie Epistaxis Hémorragies gastro-intestinales, douleurs abdominales, diarrhée, dyspepsie, nausées Hémorragies génito-urologique	Anémie Vertiges, céphalées, syncopes Hémorragies tractus digestif, urogénitale, épistaxis Tachycardie, hypotension Dyspepsie, nausées, constipation, diarrhée, vomissements Prurit, éruption cutanée, ecchymose Douleurs extrémités Augmentation des transaminases	Anémie Hémorragie oculaire Hématome Epistaxis Nausée Hémorragie digestive Hémorragie urinaire

Usage des nouveaux anticoagulants dans la FA non valvulaire au CHR de la Citadelle

2. Interactions médicamenteuses :

	Dabigatran (PRADAXA®) Via P-Ggp	Rivaroxaban (XARELTO®) Via P-Ggp et Cyp3A4	Apixaban (ELIQUIS®) Via P-Ggp et Cyp3A4 (métabolisation Cyp3A4 ↓ par rapport Rivaroxaban)
↑concentration	amiodarone, clopidogrel, quinidine, clarithromycine, voriconazole <u>dronedarone, ketoconazole, itraconazole,</u> <u>posaconazole</u> <u>tacrolimus et ciclosporine</u> <u>ritonavir</u> <u>verapamil</u>	clarithromycine <u>dronedarone,</u> <u>ketoconazole, voriconazole, itraconazole,</u> <u>posaconazole</u> fluconazole <u>ritonavir</u>	<u>ketoconazole, voriconazole</u> <u>itraconazole, posaconazole</u> <u>ritonavir</u> diltiazem
↓concentration	<u>rifampicine</u> <u>carbamazepine, phénytoïne</u> <u>millipertuis</u> pantoprazole, phenobarbital, tenofovir	<u>rifampicine</u> <u>carbamazepine, phenobarbital, phénytoïne,</u> <u>millipertuis</u> tenofovir	rifampicine carbamazepine phenobarbital, phénytoïne, millipertuis
<u>Légende</u>	<u>Contre indication</u> Prudence <u>Adaptation dose 110mg2x</u> <u>recommandée (uniquement donc pour</u> <u>verapamil)</u>	<u>Contre indication</u> Prudence	<u>Contre indication</u> Prudence

Prudence avec AINS, médicaments donnant 1 point score HASBLED et avec ISRS et IRSNA

3. Monitoring ?

Monitoring fonction rénale 1 x/an sauf si insuffisance rénale (GFR < 60 ml), patient âgé > 75ans ou instable, 3 x/an. Hémogramme si signe d'anémie.

Pas de monitoring d'activité anticoagulation nécessaire sauf si signe clinique de surdosage, chirurgie urgente, doute efficacité. Horaire de la prise très important pour interpréter les résultats. C max. 2 h. post ingestion (4h pour Apixaban). **Dosages quantitatifs disponibles au CHR si nécessaire (contacter biologiste) SAUF pour Apixaban**

	Dabigatran PRADAXA®	Rivaroxaban XARELTO®	Apixaban ELIQUIS®
Qualitatif	aPTT	Quick	aPTT et Quick peu modifiés
Quantitatif	Hemoclot	Anti-Xa	Anti-Xa Rotachrom NON DISPONIBLE CHR

INR non valable, ne pas l'utiliser !

	Dabigatran PRADAXA®	Rivaroxaban XARELTO®	Apixaban ELIQUIS®
1) QUANTITATIF			
Concentration moyenne au pic Risque hémorragique majoré si ces concentrations sont obtenues à la vallée	200 ng/ml	275 ng/ml	Pour 5mg 2x/J 2.55UI/ml (1.36-4.79) pic 1.54UI/ml (0.61-3.43) vallée Pour 2.5mg 2x/J 1.84UI/ml (1.02-3.29) pic 1.18UI/ml (0.51-2.42) vallée NON DISPONIBLE CHR
2) QUALITATIF Approximation de l'intensité de l'anticoagulation			
aPTT	sec.	> 70'' à la vallée = risque hémorragique ↑	Peu modifié
	Tps patient/tps témoin	> 2 à la vallée = risque hémorragique ↑	
Quick (tps et non % !)	sec.	> 35'' à la vallée = risque hémorragique ↑	Peu modifié
	Tps patient/tps témoin	> 2.5 à la vallée = risque hémorragique ↑	

	Groupe Thrombose Hémostase	Date dernière mise à jour : Octobre 2013
	Usage des nouveaux anticoagulants dans la FA non valvulaire au CHR de la Citadelle	

On peut certifier qu'il n'y a plus d'effet anticoagulant lorsque pour le Dabigatran, le rapport aPTT patient/témoin est ≤ 1.0 et pour le Rivaroxaban le rapport temps de Quick patient/témoin est ≤ 1.0 . L'idéal serait d'avoir un rapport de référence du patient avant toute anticoagulation.

4. **Surdosage ou intoxication sans complication hémorragique:**

	Dabigatran (PRADAXA®)	Rivaroxaban (XARELTO®)	Apixaban (ELIQUIS®)
Antidote spécifique	aucun	aucun	aucun
1/2vie courte ->interrompre et attendre	oui (1/2 vie 12 à 14 h. si fonction rénale normale)	oui (1/2 vie 5 à 9 h. jeune et 11-13h. âgé)	Oui (½ vie 12h)
Charbon actif dans 2 h. post prise	oui	oui	oui
Majorer diurèse	oui (élimination rénale 85%)	oui (élimination rénale 33%)	Oui (élimination rénale 27%)
Hémodialyse	Oui si possible au niveau HD, efficace (expérience limitée) vu faible liaison protéines plasmatiques, risque hémorragique sur point de ponction du KT dialyse	Non, inefficace vu forte liaison protéines plasmatiques	Non, inefficace vu forte liaison protéines plasmatiques

5. **Gestion des complications hémorragiques :**

1° **Evaluation** : interruption du traitement (demi-vie courte), horaire de la dernière prise, monitoring biologique. Recherche cause saignement → HEMOSTASE MECANIQUE SI REALISABLE DES QUE POSSIBLE.

2° «**Antagonisation** » de l'anticoagulation si saignement significatif et sans hémostase mécanique rapide.

→**Aucun antidote spécifique**

- EXACYL® 1gr IV à répéter.
- MINIRIN® 0.3 µg/kg IV lente (si thrombopathie associée, usage antiagrégant).
- PPSB® 25U/kg, 400 u facteur IX par flacon 20 ml soit 1 flacon par 16 kg, à répéter si nécessaire (efficacité davantage démontrée pour le rivaroxaban), non remboursé.

3° Durant étape 1 et 2, « **gestion classique hémorragie** » avec restitution masse sanguine, transfusion CGR, plaquettes (surtout si $< 50\ 000$, si thrombopathie associée, usage antiagrégant concomitant), transfusion de PFC 10 à 20 ml/kg en relation avec perte masse sanguine et transfusion CGR

4° En présence d'un saignement exceptionnel, d'une hémostase mécanique difficile ou impossible, d'un pronostic vital raisonnable si arrêt du saignement...l'utilisation de facteur VII activé NOVOSEVEN® 90µg/kg ou du FEIBA (facteur VII activé + facteur équivalent PPSB®) 30 à 50 UI/kg peut être nécessaire MAIS efficacité peu démontrée, très cher, **non remboursé** et associé à un risque thrombogène.

3000U de FEIBA® sont disponibles salle 30 à cet usage. Si la dose est insuffisante, un complément peut être commandé et être disponible dans les 2h via le pharmacien de garde.

5° Hémodialyse possible pour Dabigatran mais semble difficile à effectuer en cas d'hémorragie significative.



Usage des nouveaux anticoagulants dans la FA non valvulaire au CHR de la Citadelle

Coûts des spécialités potentiellement concernées				
		Forfait	Prix	Catégorie remboursement
EXACYL®	100 mg/ml 5 ml	oui	1,04 €/amp	
MINIRIN®	4 µg/ml 1 ml	non	2,481 €/amp	A, selon critère remboursement.
PPSB®	20ml	non	279.89 €/flacon (soit 1399.45€ pour 5 flacons)	A, selon critère remboursement.
FEIBA®	50 IU/ml 20 ml	non	792.4 €/1000UI (soit entre 2773.23€ et 5546.45€ pour un poids de 70kg)	A, selon critère remboursement.
NOVOSEVEN®	1mg/ml ou 50 KUI/ml 1ml, 2ml, 5 ml	non	610.17 €/mg (soit 3844.05 € pour un poids de 70kg)	A, selon critère remboursement.

6. Intervention chirurgicale :

Pour Dabigatran, Rivaroxaban et Apixaban

Urgente ou semi urgente : essai de post poser au maximum intervention au moins 24 h si intervention mineure ou 48-72 h si risque modéré à élevé. Aide dosage efficacité résiduelle via laboratoire si nécessaire. Ne pas utiliser d'agents hémostatiques à titre systématique MAIS si risque hémorragique élevé sur base du type de chirurgie, de patient, de tests biologiques montrant un risque majoré, l'utilisation de PPSB®, MINIRIN® et EXACYL® en préopératoire peut être tout à fait justifiée. En cas d'hémorragie, cfr ci-dessus.

Programmée :

- **Si faible risque** : saignement peropératoire possible peu abondant, hémostase mécanique accessible, angiographie, endoscopie sans résection, chirurgie ophtalmo cataracte, glaucome, chirurgie superficielle

->**Arrêt 24 h avant**, reprise 24 h après.

- **Si risque intermédiaire ou élevé** (y compris anesthésie locorégionale neuroaxiale):

->**Arrêt 5 jours avant**, relais par HBPM curative ou intermédiaire 2 x/j. jusqu'à 24 h avant chirurgie ou 8 h si HNFsc, ce relais sera réalisé en fonction du risque thrombotique (par exemple embolie pulmonaire ou TVP récente, FA avec atcd cardio-embolique) et du risque hémorragique (insuffisance rénale par ex, nature intervention). Reprise dès que risque hémorragique post op contrôlé (48 h ?), recours aux doses prophylactiques HBPM avant reprise des anticoagulants selon thromboprophylaxie chirurgicale habituelle.

Soins dentaires :

Si dentiste d'accord sur risque hémorragique et informé. Extraction jusqu'à 3 dents avec plaies suturées, Exacyl® 4 x/j. 10ml bain de bouche 5 jours. Chirurgie parodontale, incision abcès, implant, disponibilité dentiste. Idéalement soins 12 h. post prise pour Dabigatran et Apixaban et 18 h-24 h post Rivaroxaban. Sinon 24 h arrêt.

Syndrome coronarien aigu :

Arrêt durant phase aigue. Traitement classique. Horaire de la dernière prise pour charge en héparine (surtout pour Rivaroxaban)

Anticoagulation classique par héparine lors du cathétérisme (risque de thrombose sur stent ou cathéter possible). Usage stent non enrobé si possible pour éviter association double antiagrégation plaquettaire longue durée.

	Groupe Thrombose Hémostasie	Date dernière mise à jour : Octobre 2013
	Usage des nouveaux anticoagulants dans la FA non valvulaire au CHR de la Citadelle	

Cardioversion :

3 sem avant sous dabigatran et 4 sem après selon ESC, ETO préalable. Peu d'évidence pour rivaroxaban, étude en cours, ETO préalable (compliance aux nouveaux anticoagulants non connue).

AVC :

Sous traitement : compliance ?

Stop Dabigatran, Rivaroxaban et Apixaban si AVC → imagerie.

CI thrombolyse, éventuellement cas par cas en fonction risque neuro et horaire dernière prise.

Pour dabigatran, CI sauf si APTT dans les limites de la normale.

Éventuellement envisager désocclusion mécanique ?

Si sténose carotidienne symptomatique associée, préférer TEA au stenting pour éviter association double antiagrégation plaquettaire

Sans traitement :

Même si Rivaroxaban non étudié dans les 3 jours post AIT, 2 sem. post AVC ou 3 mois post AVC sévère, même si dabigatran non étudié dans les 15 jours post AVC et même si Apixaban non étudié dans les 7 jours post AVC, nous recommandons de **suivre même cinétique qu'avec les AVK. Passage HBPM non nécessaire vu rapidité efficacité**

7. Passage d'un AVK au dabigatran/rivaroxaban, passage HBPM

DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN
Passage AVK > Dabigatran/Rivaroxaban/Apixaban		
Le traitement peut être instauré une fois que l'INR est < 2.	Le traitement peut être instauré une fois que l'INR est < 2.	Le traitement peut être instauré une fois que l'INR est < 2.
Si INR 2-2.5 débiter le lendemain.	Si INR 2-2.5 débiter le lendemain.	Si INR 2-2.5 débiter le lendemain.
Passage Dabigatran/Rivaroxaban/Apixaban -> HBPM , faire injection HBPM à la place et au même timing que la prochaine prise prévue de Dabigatran/Rivaroxaban/Apixaban		
Passage HBPM -> Dabigatran/Rivaroxaban/Apixaban : prise du médicament à la place et même timing que la prochaine injection d'HBPM		

8. Oubli d'une dose :

Le comprimé oublié peut être pris si l'oubli est constaté :

- jusqu'à 6 heures avant la dose suivante pour le DABIGATRAN et APIXABAN,

- le jour prévu de la prise pour le RIVAROXABAN.

Ce délai dépassé, la dose oubliée ne doit pas être prise, la dose suivante sera prise à l'heure prévue. Ne jamais doubler une dose pour compenser la dose oubliée.