

Les NOACs en situation de crise

Vanderhofstadt Quentin

Stagiaire en médecine interne (CHHF)
Février 2013

Supervision : Dr Guillen

Les NOACs en situation de crise

- Pourquoi un staff à ce sujet
 - R/ de plus en plus fréquent
 - Guidelines ESC (European Society of Cardiology)
 - SCA : nouvelle indication Rivaroxaban(Xarelto) (non remboursé)
 - Urgence
 - Prise en charge différente qu'avec les AVKs

Plan

- Pré-test
- Rappels pharmacologiques et physiologiques
- Évaluation de la coagulation
- Prise en charge d'un problème aigu sous NOAC
- AVC sous NOAC
- Prévention des hémorragies sous NOAC
- Coûts
- Conclusions et perspectives
- Bibliographie

Pré-test

- Une patiente de 79 ans se présente aux urgences vers 14h pour « AEG ». R/ actuel : Xarelto 20 mg, Preterax 5/1.25, bisoprolol 10mg. Antécédents : FA chronique et HTA. À l'anamnèse elle signale une diarrhée avec selles très liquides et abondantes depuis 3 jours. La patiente est déshydratée. Elle pèse 59 kg. Bio : nl si ce n'est une créatinine à 2.2 mg/dL (0,9 8 mois plus tôt) et un INR à 2,3.
- Vous mettez le Preterax en attente et ajoutez 1l de physio ainsi que 1l de G5% + 8 gr NaCl par 24h. Quelle autre attitude adoptez-vous ?
 - A) Étant donné l' IRA je diminue la dose de Xarelto à 15mg/24h.
 - B) Je mets le Xarelto en attente.
 - C) Je mets le Xarelto en attente et je téléphone à mon collègue ayant initié le traitement il y a 8 mois pour lui dire (avec tact) qu'il aurait du mettre du Xarelto 15mg et non du 20mg.
 - D) Je suis rassuré par l'INR de la patiente, néanmoins par mesure de précaution je suspends le Xarelto jusqu'à demain midi et programme un INR le matin.
 - E)Autre

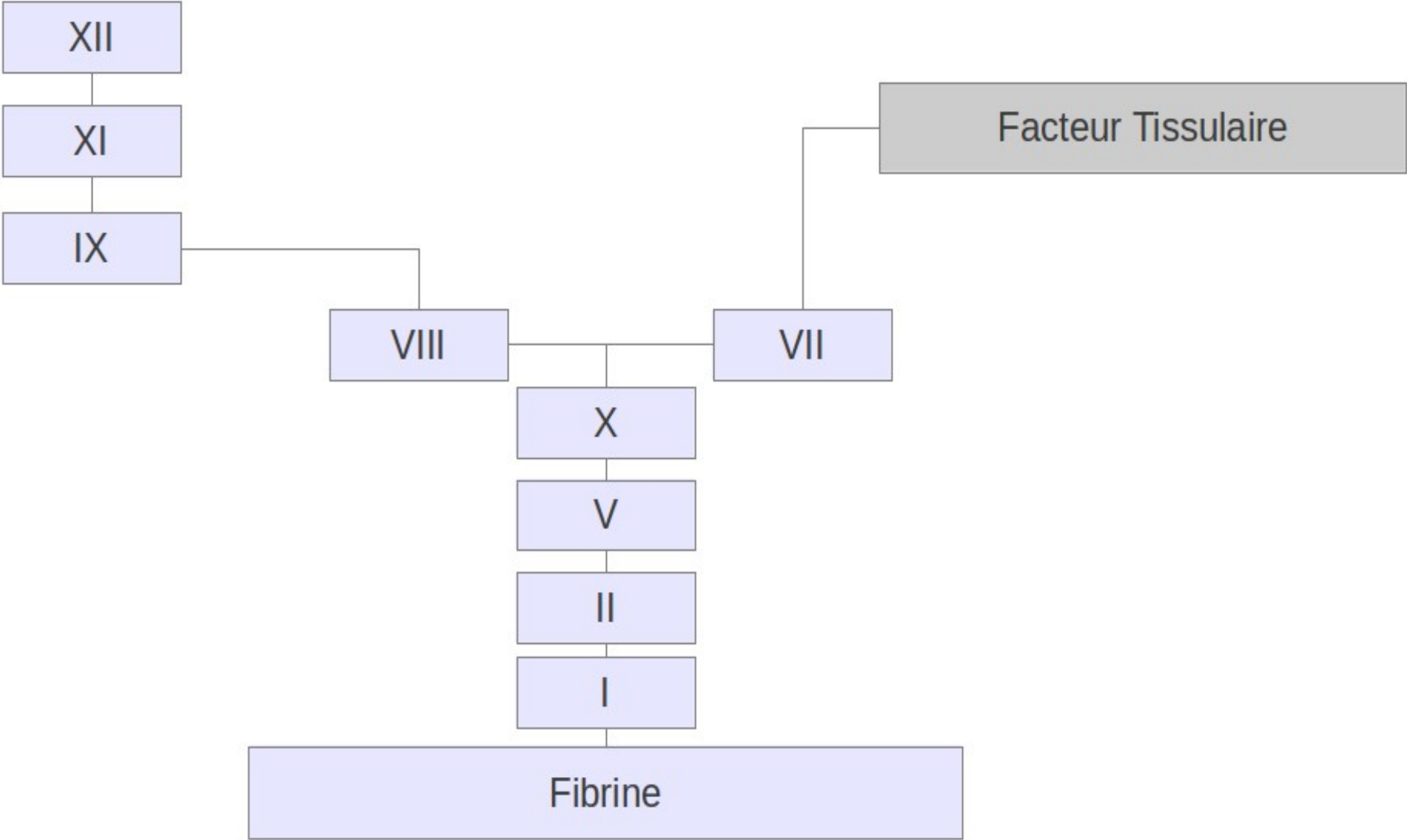
Pré-test

- En cas de surdosage très important en Rivaroxaban(Xarelto) sans signe évident d'hémorragie, en plus de mettre le traitement en attente et d'hospitaliser le patient :
 - A) Je donne tout de suite une ampoule de Koniakon.
 - B) Je prends les mesures nécessaires pour maintenir la diurèse du patient.
 - C) Je transfère le patient en dialyse afin de normaliser la concentration le plus rapidement possible.
 - D) J'administre du Novoseven (rFVIIa) toutes les 3h pendant 24h à titre prophylactique.
 - E) Vu le prix élevé du Novoseven et l'absence de signe hémorragique je me contente de donner du PPSB.

Rappels de physiologie

- Hémostase
 - Plaquettes
 - Vaisseaux sanguins
 - Cascade de coagulation
 - Fibrinolyse

Cascade de coagulation



Action du Sintrom

XII

XI

IX

Demi vie ~ 1 jour

VIII

X

VII

Demi-vie courte

Demi-vie ~ 1,5 jours

V

Demi vie ~2,5 jours

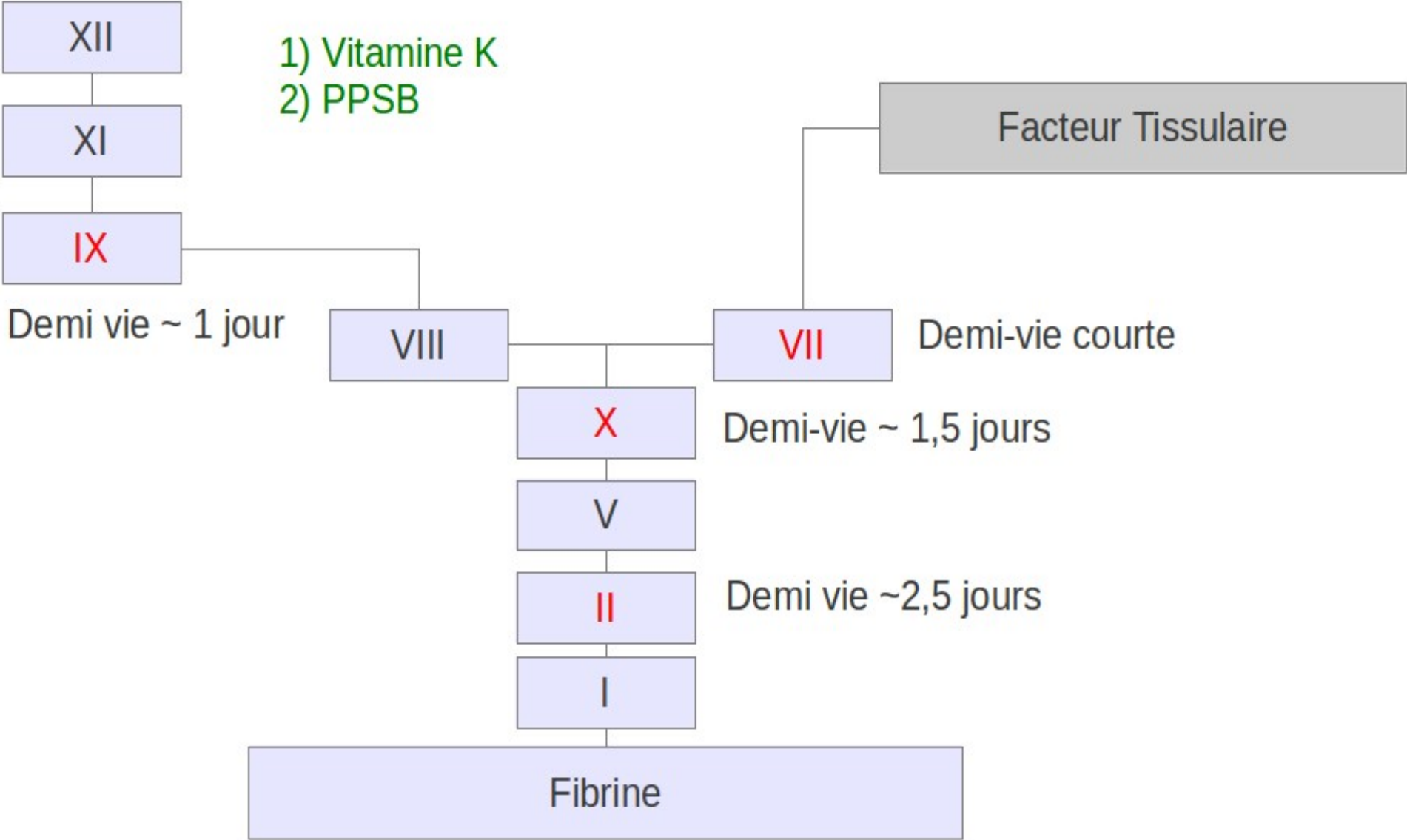
II

I

Fibrine

Facteur Tissulaire

Action du Sintrom



Évaluation hémostase et tests de laboratoire

- aPTT et TCA : temps écoulé entre l'activation du FXII et la détection de la fibrine.
- PTT : rapport entre le temps de Quick (délai entre l'activation du FVII et la détection de la fibrine) chez des témoins sains et le patient .
- Temps de Thrombine : temps de conversion du fibrinogène en fibrine.
- INR : Il s'agit du PTT corrigé pour le suivi des AVKs en fonction des réactifs utilisés par le laboratoire.

$$INR = \left(\frac{TQ_{patient}}{TQ_{temoin}} \right)^{ISI(reactif)}$$

Anti-Xa (Xarelto)

XII

XI

IX

Facteur Tissulaire

VIII

VII

X

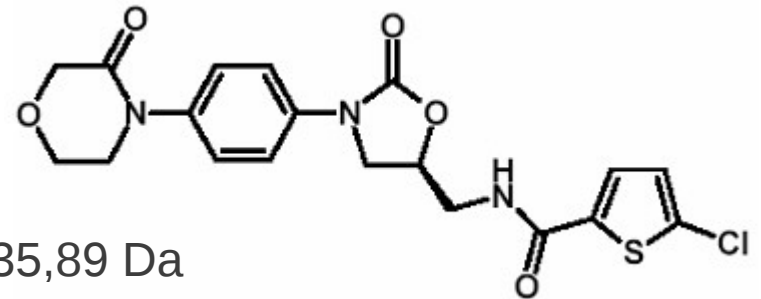
Anti-Xa

V

II

I

Fibrine



Anti-Xa (Xarelto)

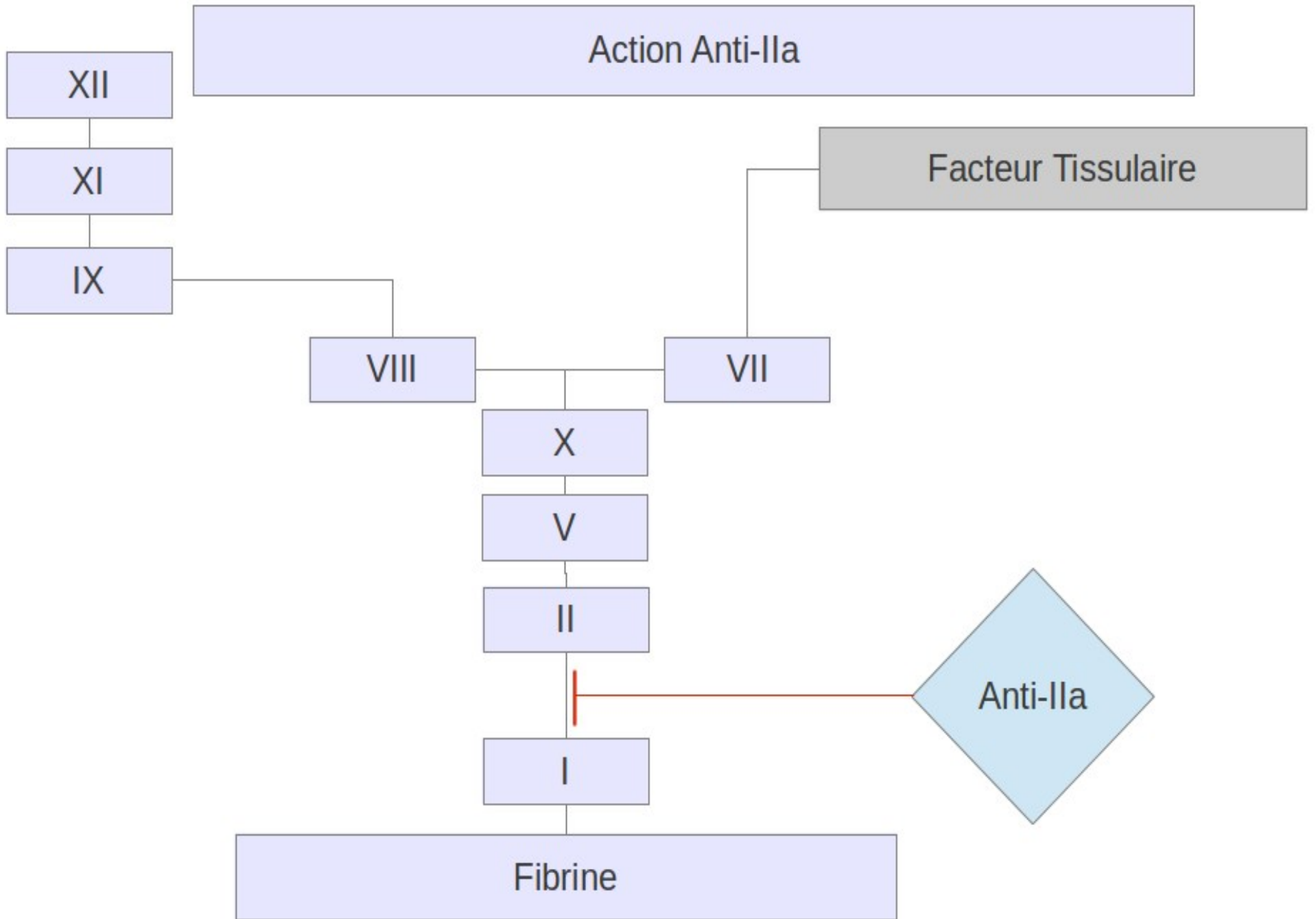
- Biodisponibilité élevée, diminution de l'absorption lors de l'administration de dose supra thérapeutique (à partir de 50mg)
- Volume de distribution d'environ 50 litres
- Élimination
 - Métabolisation par le foie 66 %
 - Métabolites inactifs
 - Ensuite, la moitié des métabolites sont éliminés par voie rénale tandis que l'autre moitié est éliminée par voie biliaire.
 - Excrétion rénale directe 33 %
- 1/2 vie :
 - 5h à 9 h (jeunes)
 - 11h à 13 h (personnes âgées)
- Pas de monitoring requis, pas d'adaptation de la dose en fonction de l'âge ou du régime alimentaire.

Anti-Xa (Xarelto)

- Adaptation à la fonction rénale (méthode de mesure?):
 - $\text{ClCr} \geq 50$: pas d'ajustement de dose requis.
 - (AUC multipliée par 1.4, inhibition Xa multipliée par 1.5)
 - $\text{ClCr} \geq 30 < 50$: diminution de la dose
 - (AUC multipliée par 1.5, inhibition Xa multipliée par 1.9)
 - $\text{ClCr} > 15 < 30$: Déconseillé (Patients non inclus dans les essais cliniques de phase 3)
 - (AUC multipliée par 1.6, inhibition Xa multipliée par 2.0)
 - $\text{ClCr} < 15$: Contre indication formelle.
- Suivi de la fonction rénale requis 1 à 2 fois par an.

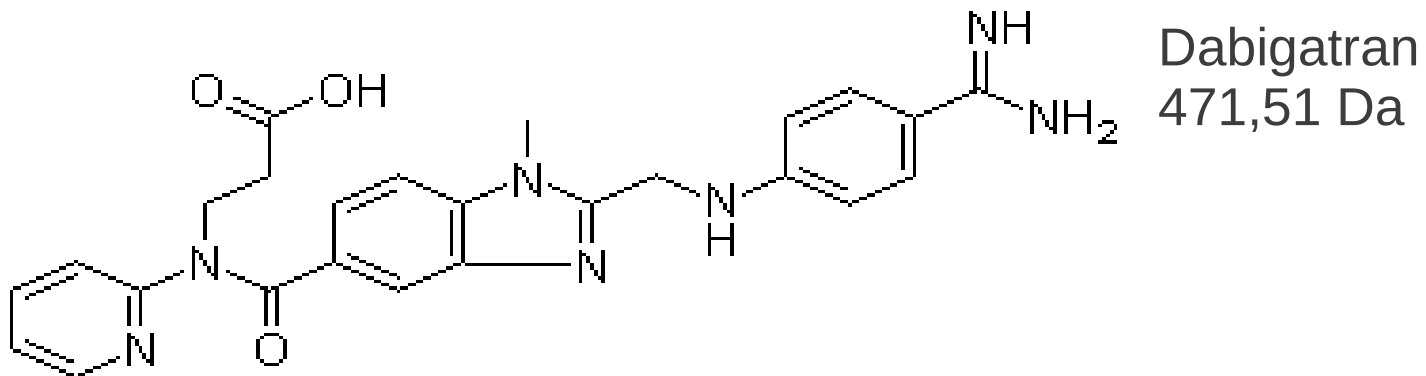
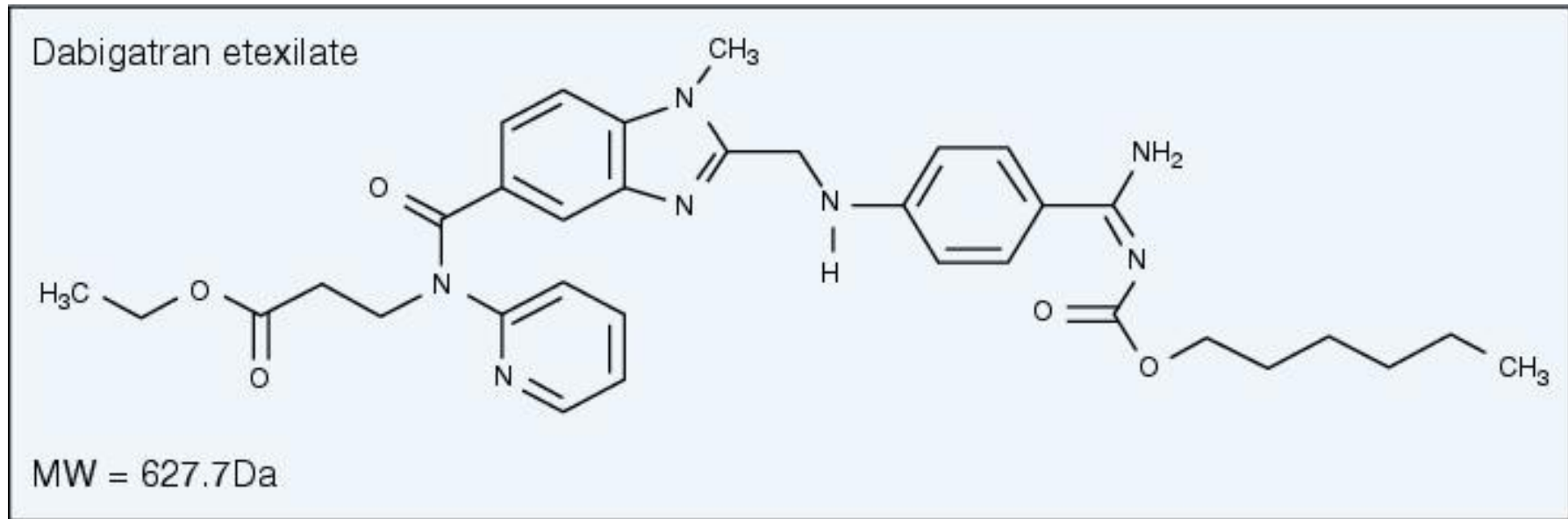
Anti-Xa (Xarelto)

- Adaptation à la fonction hépatique :
 - Cirrhose Child Pugh A sans coagulopathie associée
 - Pas d'ajustement de dose
 - Cirrhose Child Pugh B, C ou coagulopathie associée
 - Contre indiqué
 - Pour une légère augmentation de la dose l'effet est beaucoup plus marqué.
 - L'élimination rénale est également légèrement diminuée
- Fortement lié aux protéines plasmatiques
- Interactions :
 - Substrat CYP3A4
 - Substrat P-gp : Amiodarone



Dabigatran (Pradaxa)

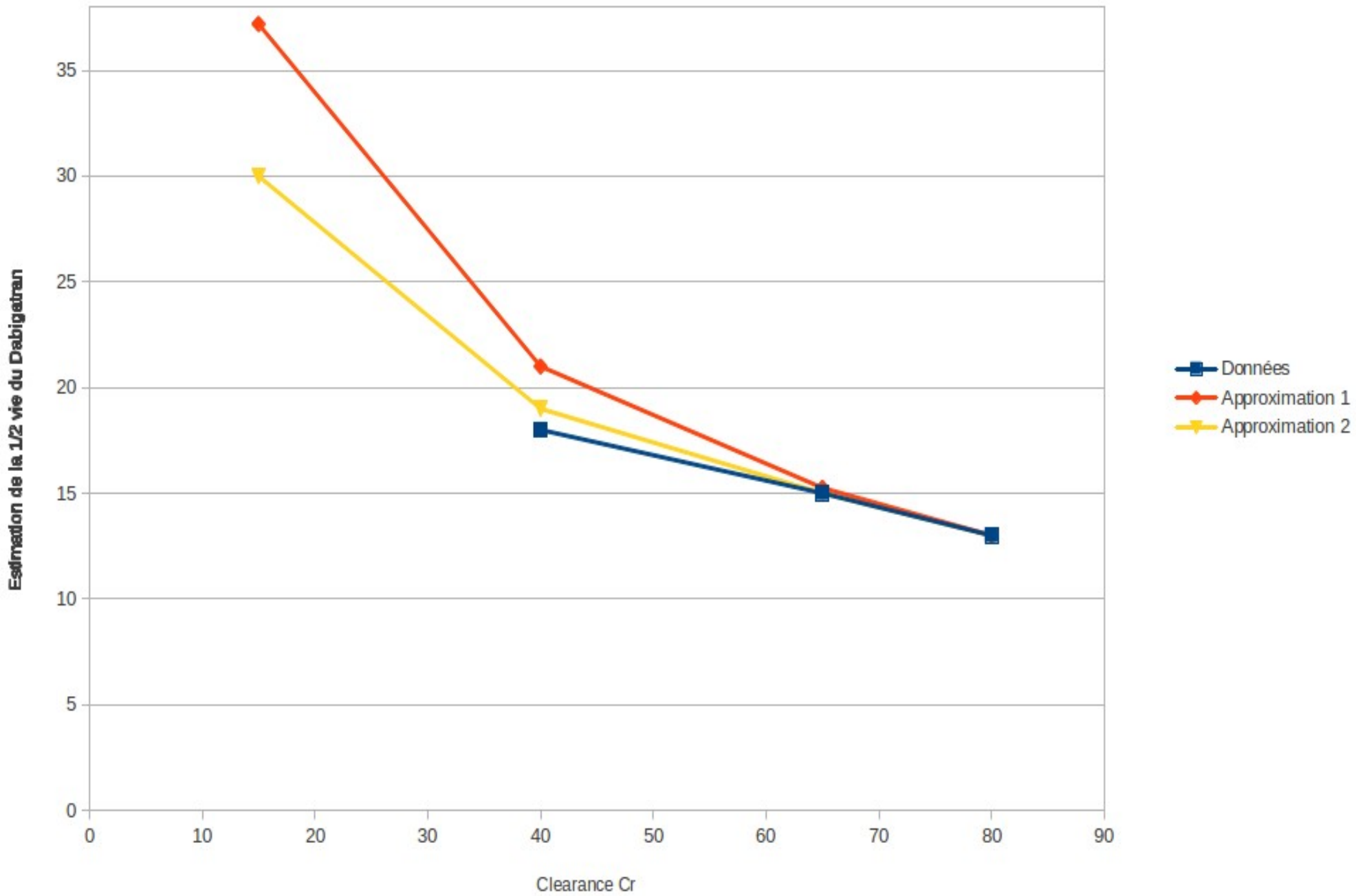
Volume de Distribution:60-70L



Anti-IIa (Pradaxa)

- Anti-IIa
- Élimination : 80 % rénale (inchangé), 20 % voie biliaire
- Pas de monitoring requis, pas d'interaction avec l'alimentation, adaptation de la dose chez patient âgé ou en insuffisance rénale modérée (ClCr : 30 à 50ml/min) estimé par Cockcroft.
- Insuffisance hépatique : contre indiqué si l'on s'attend à un impact de l'insuffisance hépatique sur la survie.
- Interaction :
 - Substrat P-gp : Amiodarone

1/2 Vie du Dabigatran en fonction de la clearance à la créatinine



1/2 Vie en fonction de la ClCr.

Tableau 15 : Demi-vie du dabigatran total chez les sujets sains et les sujets ayant une fonction rénale altérée.

Taux de filtration glomérulaire (ClCr) [mL/min]	Demi-vie moyenne (Coeff. de Variation CV % ; variation) [h]
≥ 80	13,4 (25,7 %; 11,0-21,6)
≥ 50-< 80	15,3 (42,7 %; 11,7-34,1)
≥ 30-< 50	18,4 (18,5 %; 13,3-23,0)
≤ 30	27,2 (15,3 %; 21,6-35,0)

Extrait du RCP du Dabigatran

► ClCr entre 10 et 30 ml/min

- En supposant l'élimination extra-rénale équivalente à celle chez un sujet sain (on néglige les variations liées à l'augmentation de la concentration plasmatique), la demi-vie du Dabigatran chez un patient dont la ClCr est nulle est de l'ordre de 3 jours. (calcul personnel)

Tests de coagulation

- L'INR ne doit PAS être utilisé ni pour le Dabigatran ni pour le Rivaroxaban
- Il est nécessaire de tenir compte de l'heure de la dernière prise du médicament lorsque l'on effectue des tests de coagulation
- Il est possible d'évaluer la compliance « du jour » pas des dernières semaines.

Tests de coagulation

- Rivaroxaban :
 - Pas encore de test standardisé permettant d'évaluer l'effet anticoagulant
 - Prothrombine Time : permet de mettre en évidence une prise durant les 7 dernières heures
 - Anti-Xa chromogenic assay : permet d'évaluer la concentration plasmatique mais pas de seuil d'efficacité/risque hémorragique déterminé.
- Dabigatran
 - aPTT : > 80 seconde ou > 45 secondes (2 ou 1 prises par jour) il y a majoration du risque hémorragique.
 - Hemoclot : « Diluted TT » spécialement conçu pour évaluer la concentration plasmatique en Dabigatran.
 - >200 ng/mL ou > 67 ng/mL (2 ou 1 prise par jour) il y a majoration du risque hémorragique

Temps de prothrombine : Xarelto

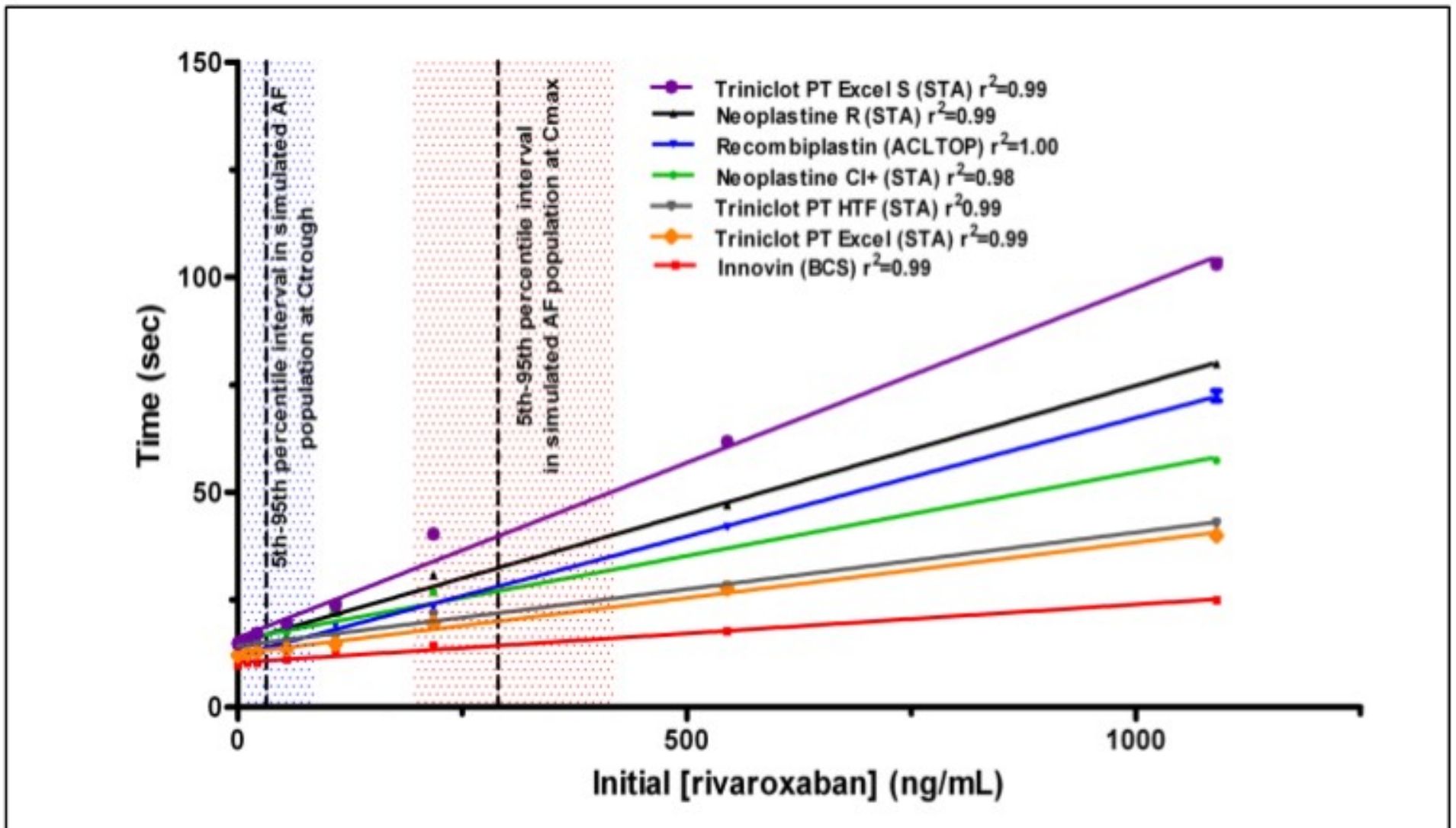


Figure 10: Influence of rivaroxaban on prothrombin time

Temps de prothrombine avec la recombiplastine

! ici le labo donne le PTT \neq PT

	PT (secondes) (ne pas utiliser)	INR (ne pas utiliser !)
IC 95 % Borne sup Cmax(2-4 h)	37 s	3,08
IC 95 % Borne inf Cmax(2-4 h)	22 s	1,8
IC 95 % Borne sup Cmin(24h)	17 s	1,4
IC 95 % Borne inf Cmin(24h)	12 s	1,0

Sur base du schéma
précédent

Calcul personnel sur base du²⁵
schéma précédent

Prise en charge d'un problème aigu

	Sous-dosage	Normal	Surdosage
Pas d'hémorragie Pas d'intervention	Pas d'hémorragie Pas d'intervention	Normal	Surdosage
Pas d'hémorragie Intervention		Normal	Surdosage
Hémorragie	Surdosage	Surdosage	Surdosage

Surdosage sans hémorragie

	Sous-dosage	Normal	Surdosage
Pas d'hémorragie Pas d'intervention			X
Pas d'hémorragie Intervention			X
Hémorragie			

	Dabigatran (Pradaxa)	Rivaroxaban (Xarelto)
Antidote	N'existe pas	
Surveillance	Selon risque hémorragique	
Suspension du R/	OUI	
Maintenir la fonction rénale	OUI	
Hémodialyse	À discuter selon ClCr et imprégnation	NON
Charbon Actif	<2h	<4h
	20g/240 ml H2O -> 30 à 50g	

Intervention sans surdosage

	Sous-dosage	Normal	Surdosage
Pas d'hémorragie Pas d'intervention			
Pas d'hémorragie Intervention	X	X	
Hémorragie			

	Dabigatran (Pradaxa)	Rivaroxaban (Xarelto)
Élective	1 à 4 jours selon la ClCr et le risque de saignement	1 jour ; 2 jour si risque de saignement élevé
Urgente	Minimum 12h Si ce n'est pas possible il y à un risque hémorragique	De préférence 24h

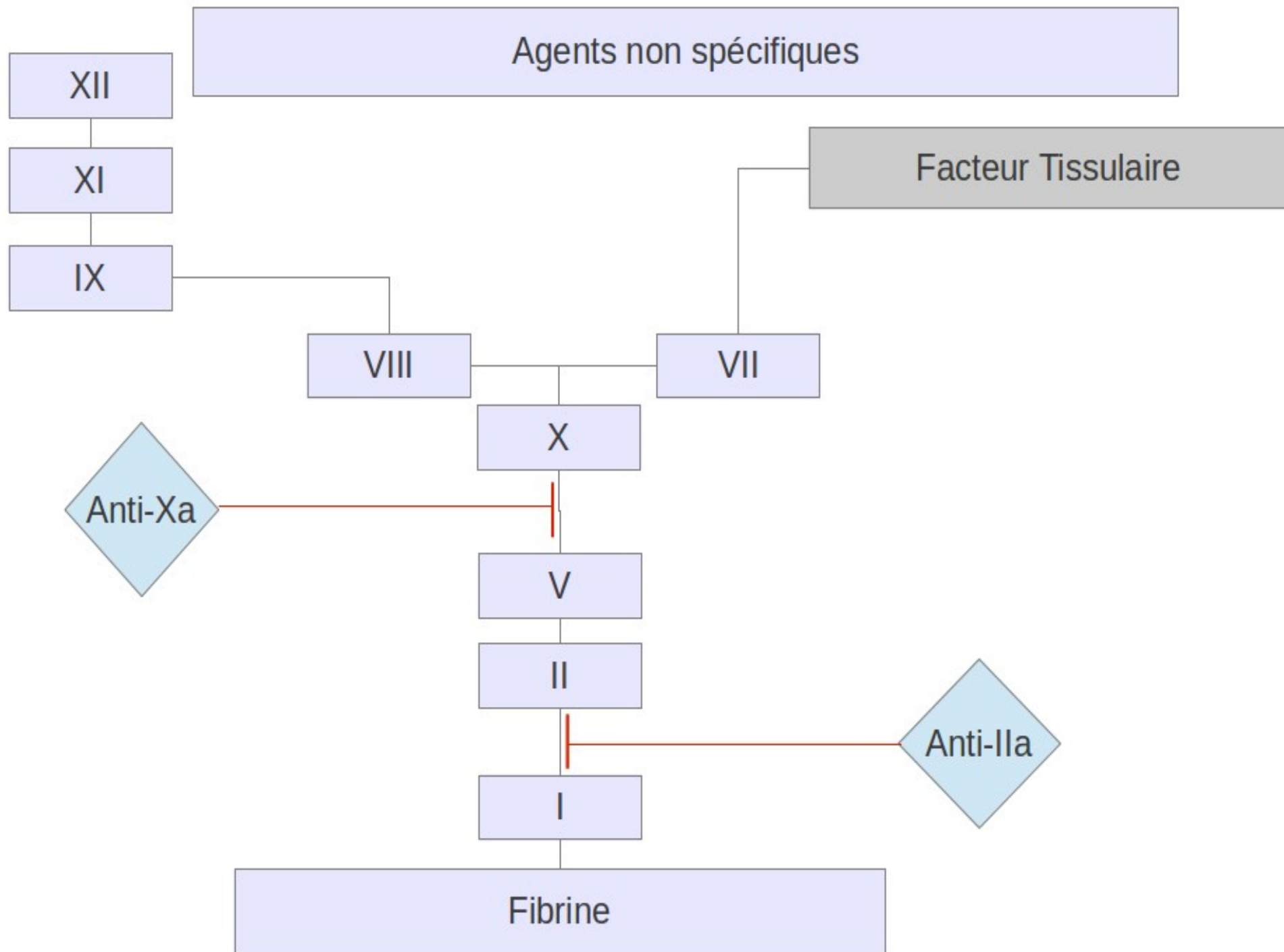
Hémorragie sous NOAC

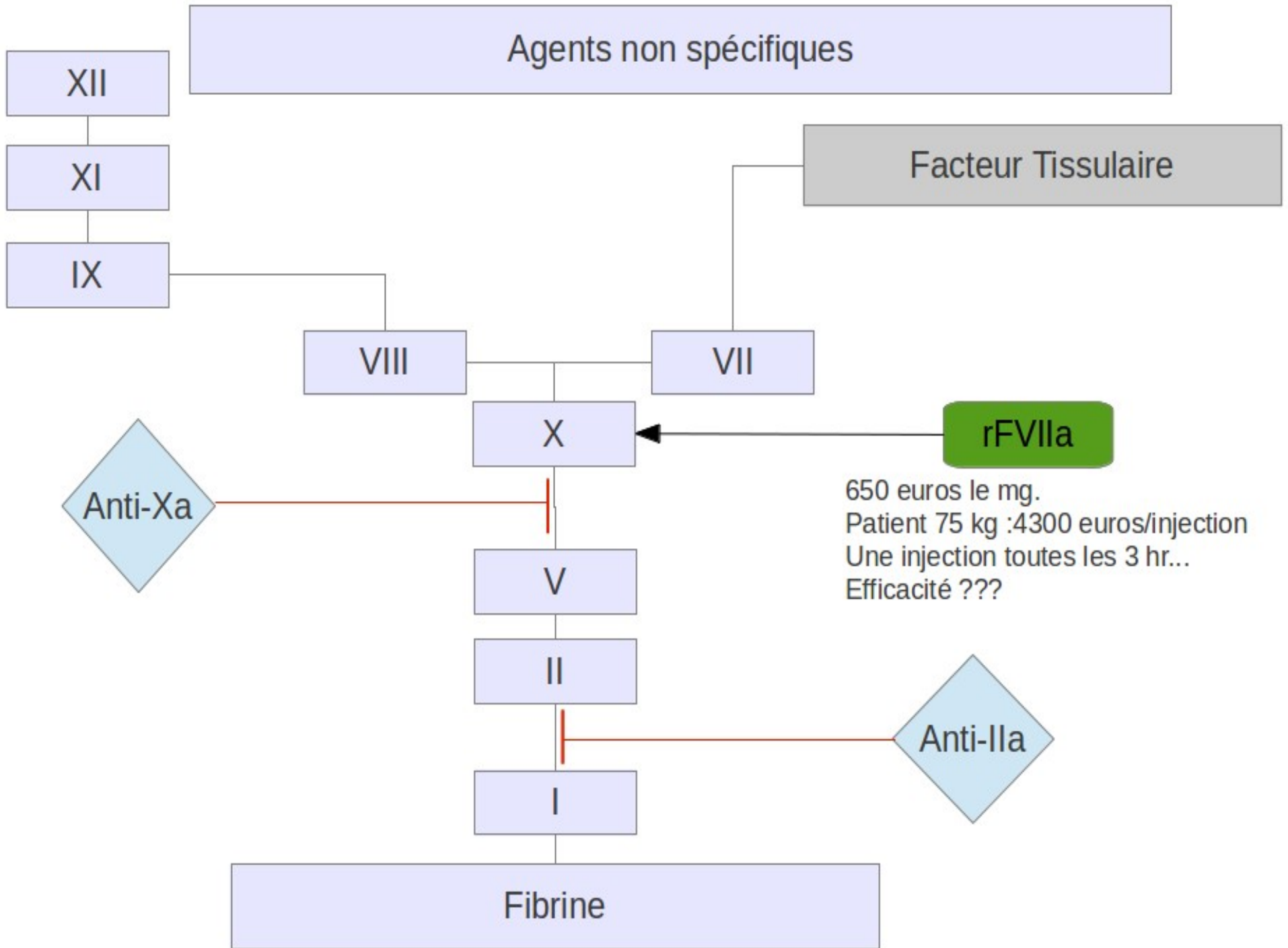
	Sous-dosage	Normal	Surdosage
Pas d'hémorragie Pas d'intervention			
Pas d'hémorragie Intervention			
Hémorragie	X	X	X

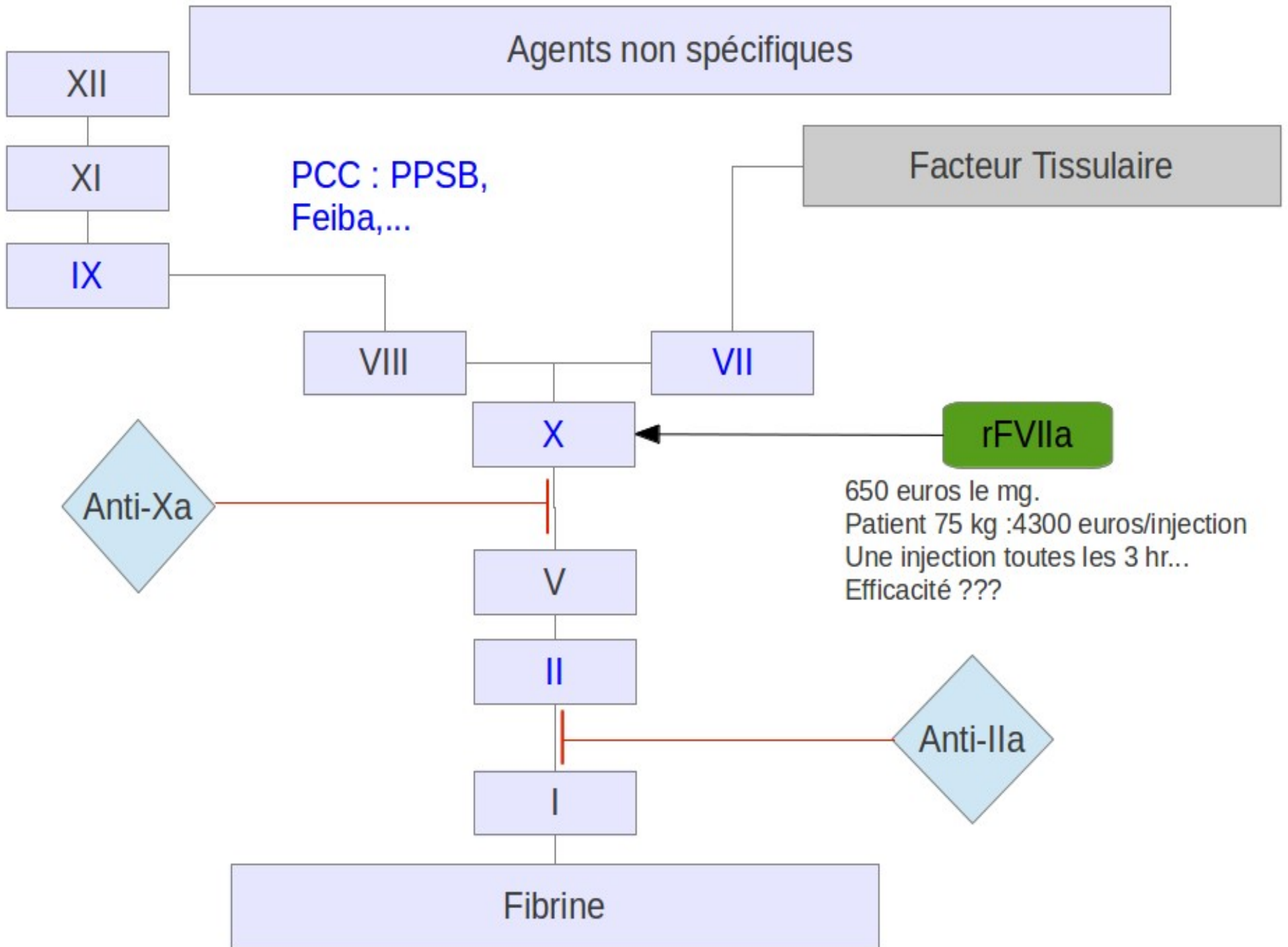
	Dabigatran (Pradaxa)	Rivaroxaban (Xarelto)
Antidote	N'existe pas	
Surveillance	Selon risque hémorragique	
Suspension du R/	OUI	
Maintenir la fonction rénale	OUI	
Hémodialyse	À discuter selon ClCr et situation	NON
Charbon Actif	<2h	<4h
	20g/240 ml H2O -> 30 à 50g	
Prise en charge « standard »	OUI	

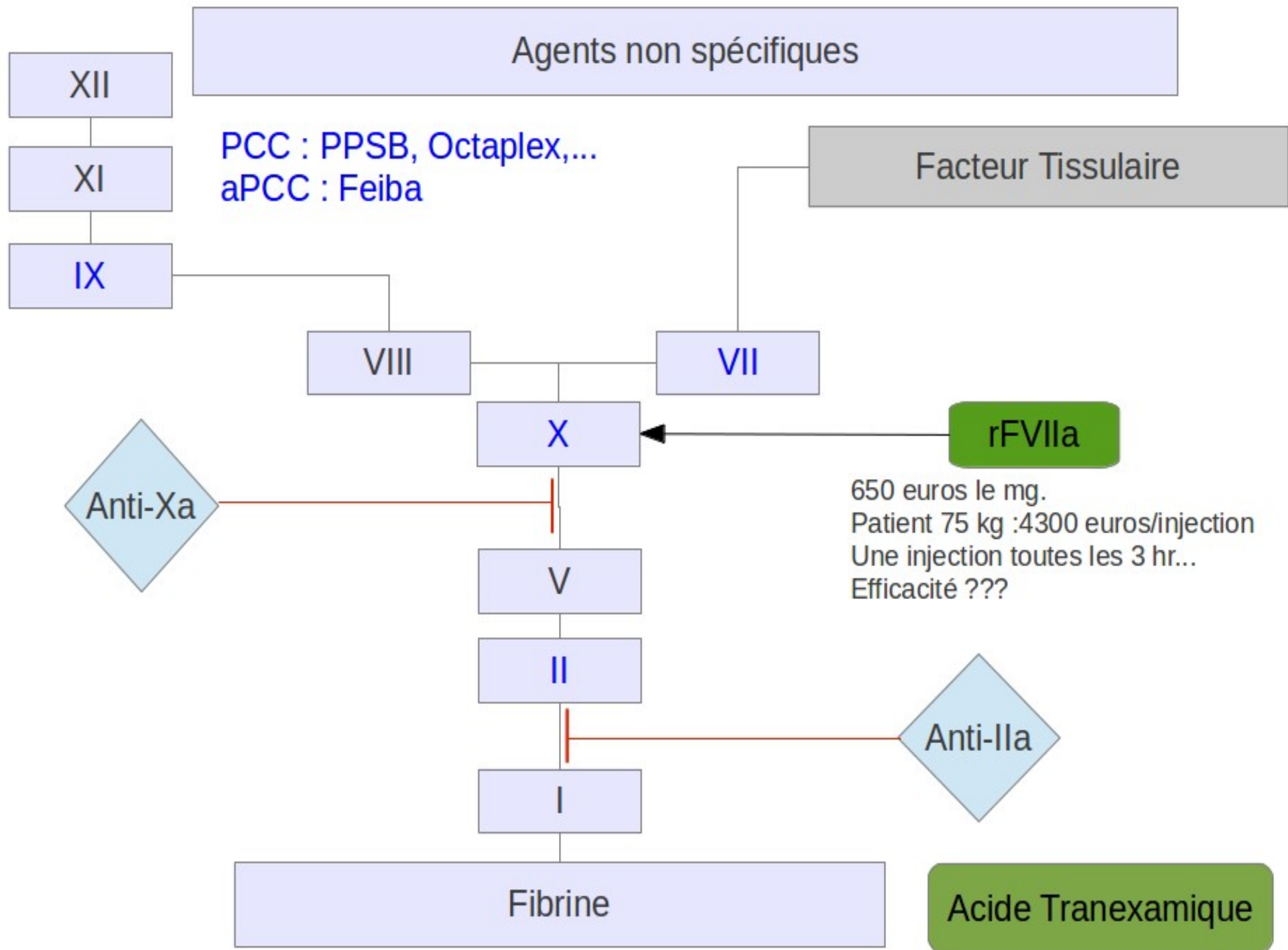
Hémorragie sous NOAC

- Prise en charge hémorragique « Standard »
 - Administration de liquide de remplissage et GR
 - Prise en charge des troubles de l'hémostase associés
 - Thrombopénie / antiagrégation longue durée
 - Autres (Hémophilie, déficit en fibrinogène,...)
 - Recherche de l'étiologie
 - Hémostase chirurgicale/compression
- Agents non spécifiques si la vie du patient est mise en danger









Agents non spécifiques

	Dabigatran (Pradaxa)	Rivaroxaban(Xarelto)
PCC : PPSB, Octaplex, Confidex	25 U/kg puis réévaluer	
aPCC	NON	
rFVIIa	NON	
Acide Tranexamique	?? Prévention PTH	NON

AVC sous NOAC

- Interrompre la prise tant que l'on n'a pas exclu une étiologie hémorragique
- Si hémorragie cérébrale, demander l'avis du neurochirurgien et effectuer la prise en charge précédemment discutée (saignement mettant la vie du patient en danger sous NOAC)
- Si AVC ischémique : prise en charge classique
 - Dabigatran : la thrombolyse n'est à première vue pas encouragée sauf si tous les tests de coagulation sont normaux
 - Rivaroxaban : manque de donnée, tenir compte de l'heure de dernière prise si connue.
 - Vérifier la compliance du patient

Prévention des problèmes hémorragiques sous NOAC

- Suivre la fonction rénale régulièrement
- Éducation du patient
 - Signes de saignements
 - Mesures à prendre en cas d'infection, diarrhées,...
 - Problème de la compliance : perte rapide de l'effet anticoagulant, pas facile d'évaluer la compliance à long terme.
 - Argument de vente : facilité d'utilisation favoriserait la compliance. Quid de la « banalisation » du médicament par le patient ?
 - Carte d'information
- Vérifier les contre indications : ClCr (Pradaxa : Cockcroft), Child-Pugh, interactions, fonction rénale non stable (post IRA, IRC en progression)

Coût-Bénéfice

- ESC/CBIP
- Coût patient / coût société Sintrom vs Xarelto
 - Coût produit par an : 120 euros / 931 euros (anciennement 3200 euros)
 - Patient : 13,87 euros / 54 euros
 - En tenant compte du suivi :
 - Patient : Sintrom > Xarelto
 - Société : Xarelto > Sintrom (sans tenir compte des complications)
- Indication propre au Rivaroxaban(Xarelto) (SCA)
- Thrombocytopénie induite par l'héparine (Xarelto et Pradaxa)

Conclusions

- Les NOACs possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes et ils deviennent abordable. On peut s'attendre à ce que leur champ d'application s'étende.
- Aucun NOAC ne possède actuellement d'antidote et il n'existe pas de test permettant d'évaluer précisément leur activité anticoagulante.
- Nous manquons actuellement d'expérience clinique concernant la prise en charge des hémorragies sous NOAC.
- Il est indispensable de suivre la fonction rénale 1 à 2 fois par an.
- La prescription d'un NOAC ne dispense pas d'informer le patient.
- Choix R/ au cas par cas en discussion avec le patient
 - Prévention de problèmes médico-légaux.

Perspectives

- Optimisation du traitement par AVK
 - Utilisation de logiciels spécialisés aidant à rester dans la fenêtre thérapeutique.
 - Contrôle de l'INR par le patient
- Antidotes spécifiques en cours d'élaboration et d'évaluation.
- Amélioration de l'éducation du patient

Bibliographie

Thrombosis Guidelines Group. Rivaroxaban : A practical Guide V1.0 ; 2012. <http://www.thrombosisguidelinesgroup.be/>.

Thrombosis Guidelines Group. Practical guide dabigatran V1.0;. <http://www.thrombosisguidelinesgroup.be/>.

Members AF, Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation : An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. European Heart Journal. 2012 ;33(21) :2719–2747. Available from : <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/33/21/2719.short>.

CBIP. Quelle est la place des nouveaux anticoagulants oraux dans la fibrillation auriculaire ? Folia pharmacotherapeutica. 2012 mars ;39.

RCP Dabigatran ;. Consulté le 12 février 2013. <http://www.ema.europa.eu>.

RCP Rivaroxaban ;. Consulté le 12 février 2013. <http://www.ema.europa.eu>.

Fitchett DH. Potential role of rivaroxaban in patients with acute coronary syndrome. Drug Des Devel Ther. 2012 ;6 :349–57. Fitchett, David H New Zealand Drug design, development and therapy Drug Des Devel Ther. 2012 ;6 :349-57. doi : 10.2147/DDDT.S30342. Epub 2012 Nov 22.

Coleman CI, Roberts MS, Sobieraj DM, Lee S, Alam T, Kaur R. Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence. Current Medical Research and Opinion. 2012 ;28(5) :669–680. PMID : 22429067. Available from : <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1185/03007995.2012.677419>.

Structure du dabigatran;. Consulté le 20/02/2013. <http://www.chemblink.com/products/211914-51-1.htm>.

PDR. PDR product labeling (xarelto);. Consulté le 17 février 2013. <http://www.pdr.net/drugpages/productlabeling.aspx?mpcode=40229000>.

MM Samama, F Depasse. Des anciens aux nouveaux anticoagulants : le rôle du biologiste. *Annales de biologie clinique*. 2009;67.

PharmacologyCorner. Dabigatran (Pradaxa, Pradax) for the prevention of VTE. Mechanism of action, indications, contraindications, pharmacodynamics and pharmacokinetics.;. Consulté le 16 février 2013. <http://pharmacologycorner.com/dabigatran-pradaxa-pradax-for-the-prevention-of-vte-mechanism-of-action-indications-contraindications-pharmacodynamics-and-pharmacokinetics/>.

Krauel K, Hackbarth C, Füll B, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia : in vitro studies on the interaction of dabigatran, rivaroxaban, and low-sulfated heparin, with platelet factor 4 and anti-PF4/heparin antibodies. *Blood*. 2012;119(5) :1248–1255. Available from : <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/119/5/1248.abstract>.

Annicherico F, Alonso J, Urbietta M, Pérez Ricarte S. Dabigatran as a therapeutic possibility in heparin-induced thrombocytopenia type II; 2012. PMID : 23296239.

Clavé A, Fazilleau F, Dumser D, Lacroix J. Efficacy of tranexamic acid on blood loss after primary cementless total hip replacement with rivaroxaban thromboprophylaxis : A case-control study in 70 patients. *Orthopaedics & Traumatology : Surgery & Research*. 2012;98(5) :484 – 490. Available from : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877056812000527>.