Gérer une hémorragie sous NACO

P. Ffrench

Hôpitaux de Lyon

HCL : Gestion en urgence des patients sous anticoagulants oraux directs (AOD) ou nouveaux anticoagulants (NACO) en péri-opératoire et/ou dans le cadre des complications hémorragiques

Xavier ARMOIRY ; Dr Céline BERNET ; Dr Yesim DARGAUD ; Pr Jean-Stéphane DAVID ; Dr Bernard FLOCCARD ; Dr Patrick FFRENCH ; Pr Jean-Jacques LEHOT, Pr Norbert NIGHOGHOSSIAN ; Pr Vincent PIRIOU ; Dr Thomas RIMMELE.

GIHP Groupe d'intérêt en hémostase péri-opératoire

GIHP/GEHT : Recommandations présentes sous :

http://site.geht.org/UserFiles/file/NACO/NACO_urgences_fevrier2013.pdf

Utilisation pratique : France 2013

	Dabigatran		Rivaroxaban			Apixaban
Indications	Orthopédie	FA	Orthopédie	FA	TVP-EP[1]	Orthopédie
Dosage (mg)	75-110	110-150	10	15-20	15-20	2,5
Nombre de prise /jour	1	2	1	1	2 puis 1	2
ClCr estimée selon Cockcroft CL > 50mL/min	220	110 ou 150*	10	20	15 puis 20	2,5
30 < CL< 50mL/min	150	110 ou 150*	10	15	15 puis 20	2,5
15 < CL < 30mL/min	CI	CI	10 (avec prudence)	15 (avec prudence)	15 puis 20	2,5 (avec prudence)
CL < 15mL/min	CI	CI	CI	CI	CI	CI
Délai instauration après la chirurgie (h)	1 à 4		6 à 10			12 à 24
Durée (jour)	10 ou 28-35	Long cours	14 ou 35	Long cours	> 3 mois	10-14 ou 32-38

1: sauf EP hémodynamiquement instable ou patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire
Contre indication du dabigatran, non indication du rivaroxaban si prothèse mécanique

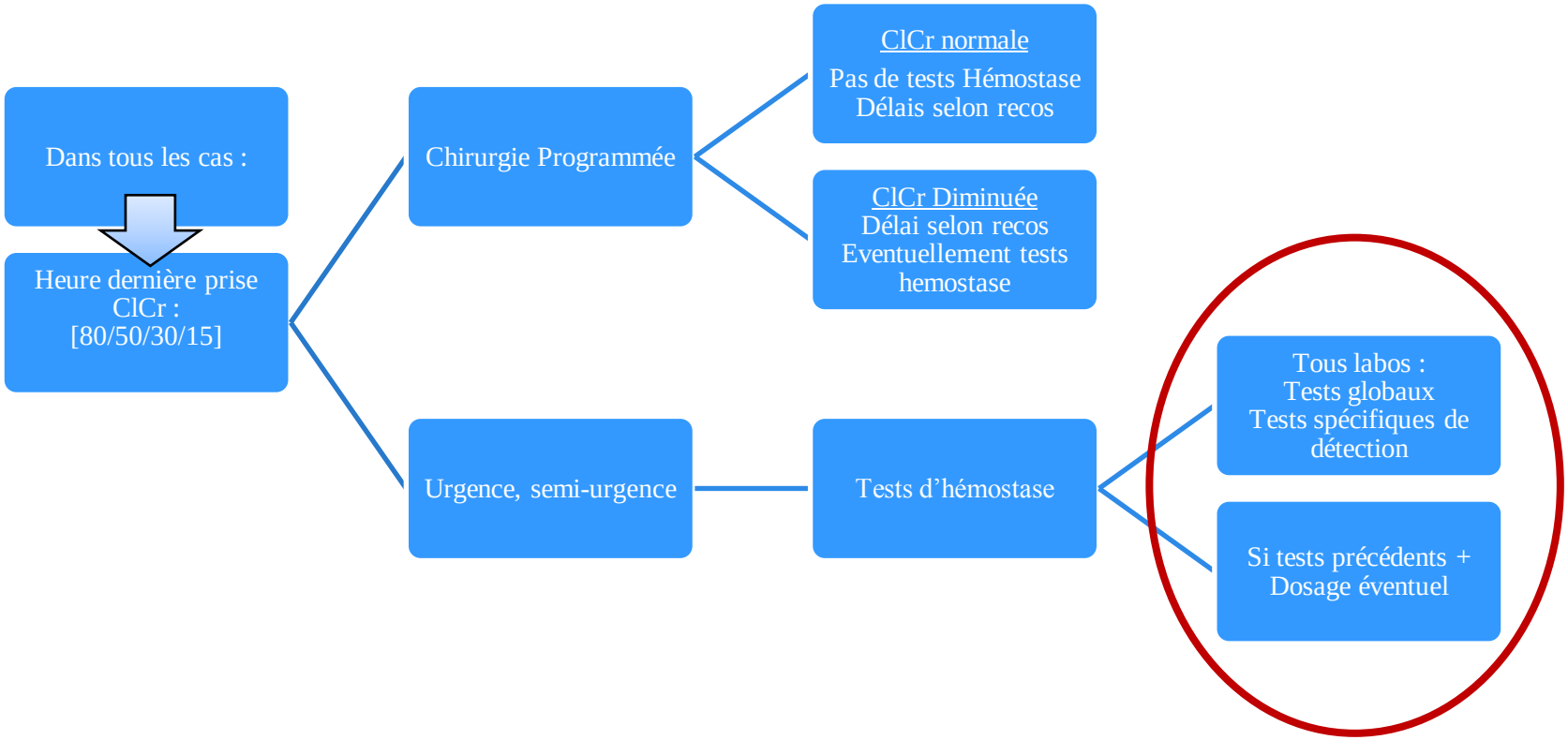
Actuellement 3 médicaments,
1 à 3 indications selon le médicament, autant de protocoles que de médicaments et d'indications, avec des variantes selon la clearance de la créatinine.

Pharmacologie résumée

Pas d'antidote,
Cinétique « courte »

	Dabigatran etexilate (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)
Cible	IIa	Xa	Xa
Prodrogue	Oui	Non	Non
Catabolisme CYP450 3A4	Non	Oui	Oui
Temps pour pic (h)	2-4	2-4	2-4
Biodisponibilité	6,5 %	90 %	65 %
Demi-Vie (h)	9-11	7 - 11	9 – 15
Elimination Biliaire	20 %	35 %	50 %
Elimination rénale Fraction active éliminée	80 % 80 %	66 % 33 %	25 % 80 %

Estimation de l'anticoagulation induite



Protocole d'arrêt d'un AOD avant geste

Doses thérapeutiques :.

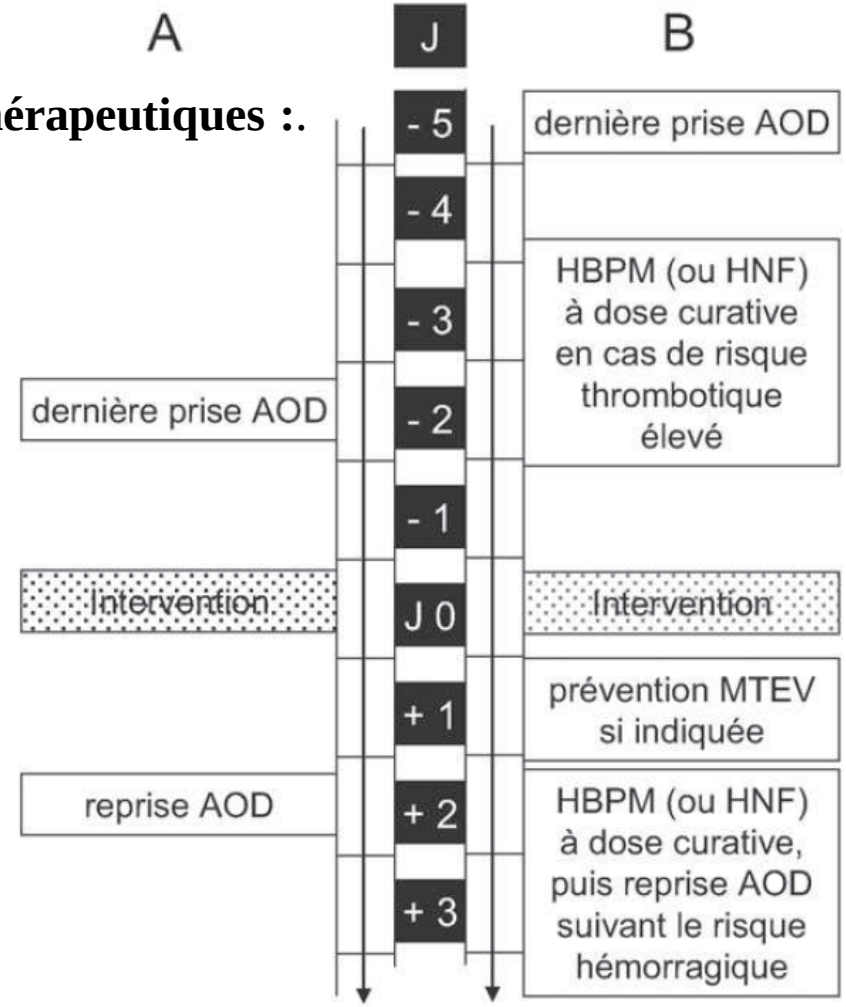


Fig. 1. Exemple de protocole d'arrêt et de reprise d'un AOD pour une chirurgie ou acte invasif à faible risque hémorragique (A) ou à risque hémorragique modéré ou élevé (B). En cas de relais par une héparine (situation B), aucun chevauchement entre les deux anticoagulants n'est autorisé, ni en pré- ni en postopératoire.

Faibles doses :

Avant ablation d'un cathé péridural par ex . Recommandation SFAR :
Deux demi-vies :
Dabigatran 34h,
Rivaroxaban 22-26h,
Apixaban 20-30h,
reprise traitement 4-6 heures après.

Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 30 (2011) 645–650

Tjs contrôle Clearance Créatinine !

Protocole HCL Chirurgie réglée

Si clairance créatinine

< 30 mL/min pour le rivaroxaban et
< 50 mL/min pour le dabigatran

Voir § 2.1.1.2 et § 2.1.2.2

Chirurgie réglée

Risque hémorragique

Faible:

- Dernière prise des AOD 24h avant le geste ;
- Reprise des AOD 24h après ;
- Pas de test biologique d'hémostase.

Modéré ou élevé

- Dernière prise des AOD 5 jours avant la chirurgie
- Relais par Héparine en fonction du risque thrombotique
- Héparine préventive ou curative en postopératoire immédiat selon risque hémorragique
- Reprise postopératoire des AOD en fonction du risque hémorragique et de la prise orale possible

Chirurgie réglée/ClCr perturbée

Si problème sur ClCr soit dosage itératif toutes les 24h soit utilisation règles EHRA

Table 3 Last intake of drug before elective surgical intervention

	Dabigatran		Apixaban		Edoxaban[a]		Rivaroxaban	
	No important bleeding risk and/or adequate local haemostasis possible: perform at trough level (i.e. ≥12 or 24 h after last intake)							
	Low risk (h)	High risk	Low risk	High risk	Low risk	High risk	Low risk	High risk
CrCl ≥80 mL/min	≥24	≥48	≥24	≥48	no data	no data	≥24	≥48
CrCl 50–80 mL/min	**≥36**	**≥72**	≥24	≥48	no data	no data	≥24	≥48
CrCl 30–50 mL/min[b]	**≥48**	**≥96**	≥24	≥48	no data	no data	≥24	≥48
CrCl 15–30 mL/min[b]	not indicated	not indicated	**≥36**	**≥48**	no data	no data	**≥36**	**≥48**
CrCl <15 mL/min	no official indication for use							

Low risk, surgery with low risk of bleeding; high risk, surgery with high risk of bleeding. CrCl, creatinine clearance.
[a]No EMA approval yet. Needs update after finalization of SmPC.
[b]Many of these patients may be on the lower dose of dabigatran (i.e. 110 mg BID) or apixaban (i.e. 2.5 mg BID), or have to be on the lower dose of rivaroxaban (15 mg QD).

European Heart Rhythm Association practical Guide for use of the new oral anticoagulants: *Since new information is becoming available at a rapid pace, an EHRA web site with the latest updated information accompanies this text :* (www.NOACforAF.eu, which links to www.escardio.org/COMMUNITIES/EHRA, under 'Publications').

Tests d'hémostase : dispositif biologique (Lyon)

Tests	Dabigatran	Rivaroxaban
Tests globaux (Tous labos)		
TCA (ratio M/T)	[1,2 – 1,5]	
TP	[80%]	
Tests spécifiques de détection (Présence/Absence ; tous labos)		
Temps de thrombine	[Normal/Allongé]	
Héparinémie AXa		[<0,10]
Dosage de concentration ng/mL – Labo hémato spécialisé		
Concentration dabigatran (T.Thrombine diluée étalonné)	[30]-[200]-[400]	
Concentration rivaroxaban (Activité AXa étalonnée)		[30]-[200]-[400]

Les seuils de décision sont indiqués entre crochets.
Ces informations doivent être consolidées (REGISTRE !)

Importance du délai par rapport à la dernière prise

- Cinétique rapide, à la différence des AVK
- Les taux attendus sont différents :
  - ➔ **Au pic (2-4h après administration)**
  - ➔ **En résiduel (avant le temps d'administration suivante)**
  - ➔ **On peut en déduire :**
    - ➢ **Une décroissance anormalement lente ;**
    - ➢ **Un taux anormalement élevé avec risque hémorragique :**
      - **Dabigatran > 200 ng/mL en résiduel 12-14h**

Dabigatran : Cmax et Cmin

The calibration-curve should cover a range from 0 – 500 ng/ml

Dose and regimen	$C_{max,ss}$ (ng/ml)	$C_{trough,ss}$ (ng/ml)
220 mg od **Prophylaxis**	183 (62–447)	37 (10–96)[c]
150 mg bid **Therapy**	184 (64–443)	90 (31–225)[d]

Influence on coagulation assays <u>will not differ</u> between prophylactic and therapeutic dosages

Forte dispersion des niveaux résiduels Cmin

Van Ryn et al, Thromb Haemost 2010

Cmax et Cmin Rivaroxaban

The calibration- curve should cover the range: 0 – 500 ng/ml

Dose and regimen	C max (ng/ml)	Ctrough (ng/ml)
10mg od **prophylaxis**	120 (90 - 190)	10 (3 – 25)
20mg od **therapy**	220 (170 – 320)	25 (7 – 65)

Influence on coagulation assays <u>will differ significantly</u> between prophylactic and therapeutic dosages

Mück et al, Thromb Haemost 2008; 100: 453–461

Organisation du prélèvement

- 2 tubes citratés de 5 mL dans tous les cas ;
- Attention, pas de contamination du prélèvement par héparine ! (Tests de détection perturbés)
- Renseigner le médicament en cours, la date et l'heure de la dernière prise et la posologie, et l'éventuelle existence d'un traitement par HNF, HBPM, fondaparinux, ou autre anticoagulant.
- Appeler (24h/24 si urgence …) dès que possible le laboratoire pour l'informer de la nature du problème clinique :
  - ➔ **Dosages immédiats ?**
  - ➔ **Dosages retardés en série ?**

Réversion

Si le médicament est présent, en fonction de l'urgence clinique
A côté des mesures habituelles, mécaniques, remplissage, etc :

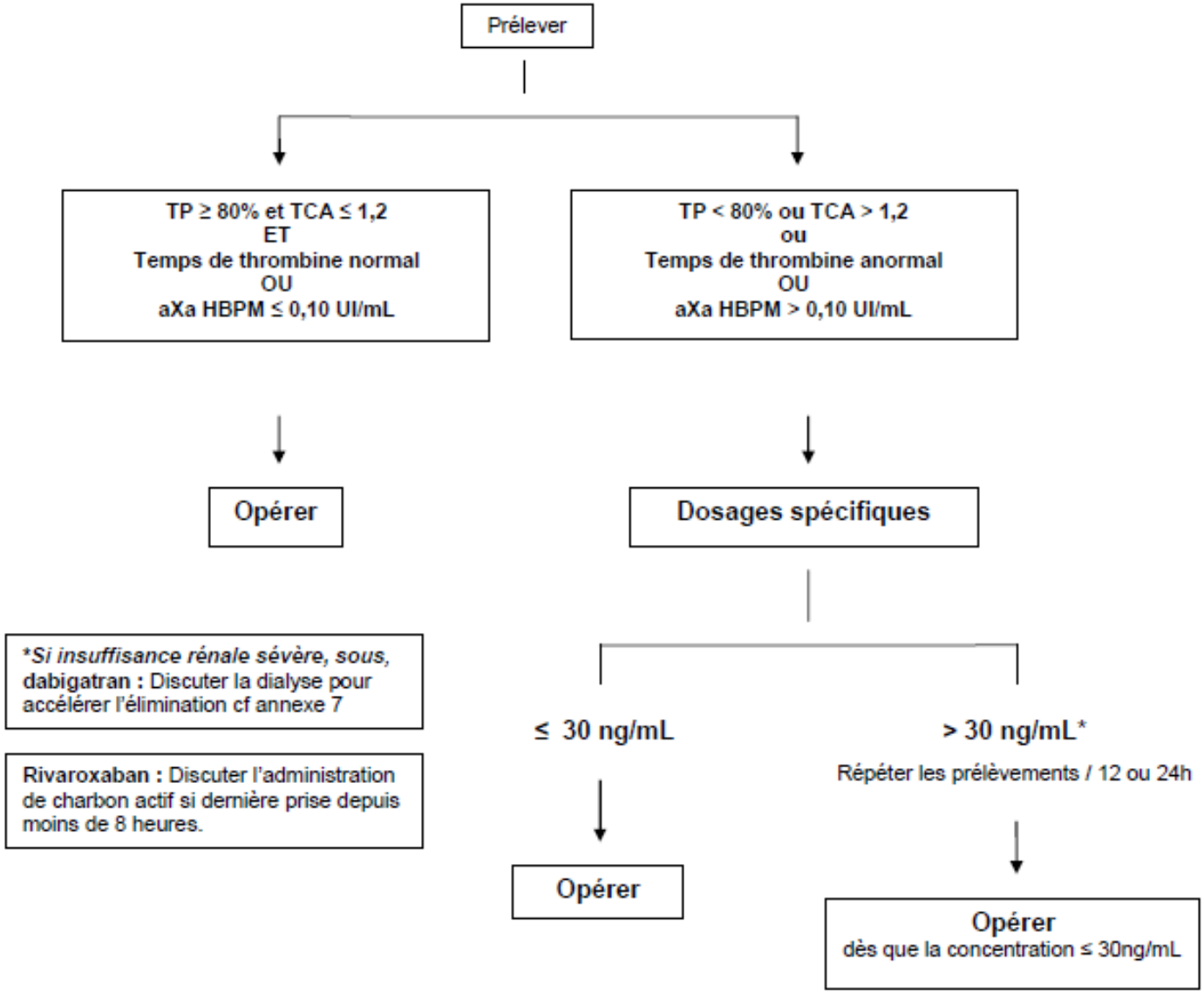
- Dabigatran : Hémodialyse.
- Charbon actif ? pour limiter l'absorption, juste après l'ingestion (30-50 g).
- Transfusion de plaquettes si thrombopénie
- Antagonisation (?)
  - ➔ **CCP : concentrés de complexe prothrombique**
    - ➢ **Kanokad® 50 UI/Kg (2mL/Kg) en première intention**
    - ➢ **CCP Activés : Feiba® 30 UI/Kg dans certains cas**
  - ➔ **rFVIIa (Novoseven®) : peut-être (90µg/Kg).**

Niveau de preuve très faible quant à l'efficacité (hémorragies)
Et à l'innocuité (thromboses) de l'antagonisation

Schéma général de prise en charge

- Chirurgie réglée
  - ➔ **Pas de tests biologiques d'hémostase, mais créatinine Cf recos GIHP/GEHT. Si pb ClCr : dosages itératifs ou recos EHRA**
- Chirurgie semi-urgente
  - ➔ **Tests d'hémostase successifs pour feu vert opératoire**
- Chirurgie urgente
  - ➔ **De sauvetage : réversion si : saignement peri-opératoire, et si les tests biologiques de détection n'excluent pas la présence de l'anticoagulant ou ne sont pas disponibles.**
  - ➔ **Différable : si le médicament est présent, on se base sur le dosage pour savoir si la concentration est inférieure au seuil critique afin d'opérer (répétitions …)**
- Hémorragie
  - ➔ **Dans un organe critique : Réversion**
  - ➔ **Hémorragie grave : Réversion**
  - ➔ **Hémorragie non grave : En principe, pas de réversion.**
- Neurologie : Accident ischémique/Thrombolyse/Hémorragie
  - ➔ **Si détection + → mesure impérative de la concentration**

HCL : Chirurgie semi-urgente



Protocole HCL Chirurgie urgente

Prélever

Possibilité de différer la chirurgie

NON
Urgence extrême ou absolue :
Discuter l'antagonisation systématique en fonction des signes hémorragiques et du risque hémorragique
((**Kanokad® 50 UI/Kg, 2 mL/Kg,** cf annexe 6)

Opérer

Antagoniser si :
- Absence d'antagonisation préopératoire
et
- Saignement anormal

Si l'hémorragie persiste après antagonisation
➔ appeler la permanence d'hémostase clinique pour décision consensuelle

OUI
Environ 30 mn après réception des tubes, pour obtenir

Patient sous :

dabigatran

TP ≥ 80 %
et
TCA ≤ 1,2
et
TT normal
→ **Opérer**

TP < 80 %
ou
TCA > 1,2
ou
TT anormal
→ Tenir compte du dosage spécifique
Délai : environ 2h

30 ng/ml < [Dabigatran] ≤ 200 ng/ml	Attendre jusqu'à 12h puis nouveau dosage Ou (si délai incompatible avec l'urgence) . Opérer, si saignement anormal : antagoniser l'effet anticoagulant
200 ng/ml < [Dabigatran] ≤ 400 ng/ml	. Attendre 12h-24h puis nouveau dosage** Ou (si délai incompatible avec l'urgence) . Discuter la dialyse, notamment si Cockcroft <50 ml/mn . Opérer, si saignement anormal : antagoniser
[Dabigatran] > 400 ng/ml	. Surdosage – Risque hémorragique majeur . Discuter la dialyse avant la chirurgie

rivaroxaban

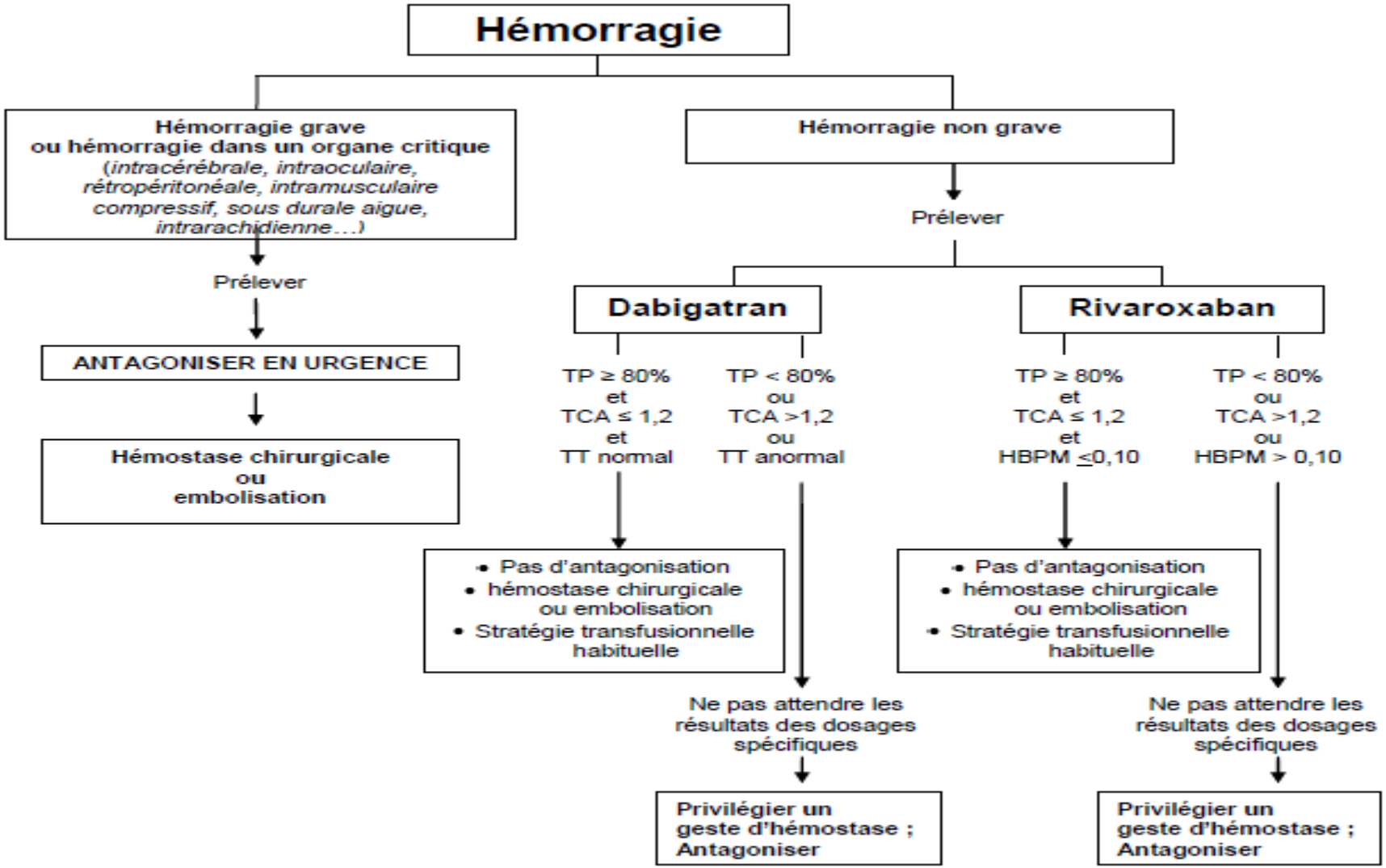
TP ≥ 80 %
et
TCA ≤ 1,2
et
HBPM < 0,10
→ **Opérer**

TP < 80 %
ou
TCA > 1,2
ou
HBPM >0.10
→ Tenir compte du dosage spécifique
Délai : environ 2h

30 ng/ml < [Rivaroxaban] ≤ 200 ng/ml	Attendre jusqu'à 12h puis nouveau dosage Ou (si délai incompatible avec l'urgence) . Opérer, si saignement anormal : antagoniser l'effet anticoagulant
200 ng/ml < [Rivaroxaban] ≤ 400 ng/ml	. Attendre 12h-24h puis nouveau dosage** Ou (si délai incompatible avec l'urgence) . Retarder au maximum l'intervention . Opérer, si saignement anormal : antagoniser
[Rivaroxaban] > 400 ng/ml	. Surdosage – Risque hémorragique majeur

ANTAGONISATION : Kanokad® 50 UI/Kg, 2 mL/Kg, cf annexe 6, en première intention.

Protocole HCL - Hemorragie



ANTAGONISATION : (Kanokad® 50 UI/Kg, 2 mL/Kg, cf annexe 6).

NB : **APRES TOUTE ANTAGONISATION**, réaliser de nouveaux dosages biologiques de contrôle cf § 1.3.4

Point actuel - Perspectives

- Utilisation limitée des dosages ;
  - ➔ **B300 pour le dabigatran**
  - ➔ **B110 pour le rivaroxaban**
- Evolution des techniques biologiques ;
- Utilisation prudente de l'antagonisation ;
- Consolidation et évolution fréquente des recommandations : registre de partage des expériences (cf GIHP) .
- Mise au point d'antidotes .
- La gravité actuelle des complications n'a pas modifié, pour la FDA, l'estimation d'un rapport bénéfice/risque favorable …
- « *We recommend consultation among cardiologists, haemostasis experts and emergency physicians to develop a hospital-wide policy concerning bleeding management. Such policy should be communicated well, and be easily accessible (e.g. on an Intranet site or in pocket-sized leaflets).*"