



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 + <ul style="list-style-type: none"> <li>- Atcd AVC ou AIT ou Embolie systémique</li> <li>- FEVG &lt; 40%</li> <li>- Insuffisance cardiaque symptomatique ≥ classe II NYHA</li> <li>- &gt; 75 ans</li> <li>- &gt; 65 ans et au moins 1 des facteurs suivants : diabète, maladie coronaire, HTA.</li> </ul>		
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 Serait 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 <b>dronedarone, ketoconazole,itraconazole, posaconazole tacrolimus et ciclosporine ritonavir verapamil</b>	clarithromycine <b>dronedarone, ketoconazole,voriconazole,itraconazole, posaconazole fluconazole ritonavir</b>	<b>ketoconazole,voriconazole itraconazole, posaconazole ritonavir</b> diltiazem
↓concentration	<b>rifampicine carbamazepine, phénytoïne millipertuis</b> pantoprazole, phenobarbital, tenofovir	<b>rifampicine carbamazepine,phenobarbital,phénytoïne, millipertuis</b> tenofovir	rifampicine carbamazepine phenobarbital,phénytoïne, millipertuis
<b>Légende</b>	<b>Contre indication</b> Prudence <b>Adaptation dose 110mg2x recommandée (uniquement donc pour verapamil)</b>	<b>Contre indication</b> Prudence	<b>Contre indication</b> 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)

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

**INR non valable, ne pas l'utiliser !**

	Dabigatran PRADAXA®	Rivaroxaban XARELTO®	Apixaban ELIQUIS®
<b>1) QUANTITATIF</b>			
<b>Concentration moyenne au pic</b> Risque hémorragique majoré si ces concentrations sont obtenues à la vallée		200 ng/ml	275 ng/ml
			Pic 171ng/ml Vallée 103ng/ml
<b>2) QUALITATIF</b> Approximation de l'intensité de l'anticoagulation			
<b>aPTT</b>	<b>sec.</b>	> 70'' à la vallée = risque hémorragique ↑	<b>Peu modifié</b>
	<b>Tps patient/tps témoin</b>	> 2 à la vallée = risque hémorragique ↑	

Ce document se veut le plus complet possible mais des informations supplémentaires sont disponibles sur les notices scientifiques.  
Les membres du groupe thrombose de la Citadelle sont disponibles pour répondre à d'éventuelles questions.  
Dr Borgoens Dr Appeltants Dr Miron Dr Dewandre Dr Blom-Peters Dr Legrand Dr Henroteaux, Dr Berg, Dr Biemar, Dr Shalchian  
Mme Coibion, Monsieur Moermans  
Mr Delhauteur, Mme Thiry



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

<b>Quick (tps et non % !)</b>	<b>sec.</b>		> 35'' à la vallée = risque hémorragique ↑	<b>Peu modifié</b>
	<b>Tps patient/tps témoin</b>		> 2.5 à la vallée = risque hémorragique ↑	

On peut certifier qu'il n'y a plus d'effet anticoagulant lorsque pour le Dabigatran, le rapport aPTT patient/témoin est  $\leq 1.0$  et pour le Rivaroxaban le rapport temps de Quick patient/témoin est  $\leq 1.0$ . 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	Oui Praxbind®	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 (1/2 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 :**

Tous les facteurs sanguins sont disponibles à l'armoire d'urgence. Liste complète ici :

- <https://intranetsites.chrcitadelle.be/Pharmacie/Forms/AllItems.aspx?RootFolder=%2FPharmacie%2F%2E%20Armoire%20urgence&FolderCTID=0x01200068B0A3C07120BC48B6D931AD697A89DE&View=%7BE6AF8B81%2DF051%2D4C8C%2DAB70%2DC8A1B8A67628%7D>

<b>Coûts des spécialités potentiellement concernées</b>				
		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.
COFACT®	20ml	non	297 €/flacon (soit 1188€ pour 4 flacons)	A selon critère de 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.



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

### Hémorragie menaçant le pronostic vital sous NOAC

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 : si hémorragie non contrôlée et/ou menace pronostic vital du patient

#### Xarelto<sup>®</sup>, Eliquis<sup>®</sup>, Lixiana<sup>®</sup> = antiXa

##### Aucun antidote spécifique :

Exacyl 1gr IV à répéter

Minirin<sup>®</sup> : 0.3 µg/kg IV lente (si thrombopathie associée, usage antiagrégant).

Complexe prothrombinique (anciennement PPSB) 25-50U/kg : Octaplex<sup>®</sup> ou Cofact<sup>®</sup> (anciennement PPSB), 1 flacon/20kg à répéter SN

Si saignement exceptionnel, vital, hémostase impossible, FEIBA<sup>®</sup> 30-50/kg mais coût très élevé (non remboursé) et risque thrombotique

#### Pradaxa<sup>®</sup> = antiIIa

##### ANTIDOTE SPECIFIQUE : PRAXBIND<sup>®</sup>

##### UNIQUEMENT POUR LE PRADAXA

Anticorps monoclonal => action immédiate pour une durée de 12h-24h

DISPONIBLE ARMOIRE DES URGENCES

**Dose unique**, aucune adaptation à la fonction rénale, aucune contre-indication

=> **2 flacons de 2.5g/50ml consécutivement** en 5-10min **SOIT 5gr en tout** (solution 2.5g/50ml prête à l'emploi en perfusion rapide ou bolus) doit couler seul sur KT périphérique.

=> Rem pas encore de critère de remboursement mais disponible +-2700EUR

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



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

### 6. Intervention chirurgicale :

#### Chirurgie urgente:

Reporter l'intervention si possible 24h voir 48h si risque hémorragique chirurgical modéré ou élevé.

Aide dosage efficacité résiduelle via laboratoire si nécessaire. Ne pas utiliser d'agents hémostatiques ou « antagonistes » à titre systématique MAIS si risque hémorragique élevé sur base du type de chirurgie, de patient, de tests biologiques montrant un risque majoré alors :

#### Xarelto®, Eliquis®, Lixiana®= antiXa

Cofact® ou Octaplex®, Minirin®, Exacyl® cfr gestion hémorragie

#### Pradaxa®= antiIIa

Utilisation du PRAXBIND®-> même dosage que dans l'hémorragie 2x2.5gr

Chirurgie programmée : selon **risque hémorragique** chirurgie ou procédure.

- ❖ **1° Si faible risque** : saignement peropératoire possible peu abondant, hémostase mécanique accessible, angiographie, endoscopie sans résection, chirurgie ophtalmo cataracte, glaucome, chirurgie superficielle
  - Arrêt du NOAC 24 h avant, reprise 24 h après.
- ❖ **2° Si risque intermédiaire ou élevé**
  - Arrêt du NOAC, **pas de relais par HBPM nécessaire sauf cas particuliers** chez patients à très haut risque thrombotique et arrêt prolongé (>48h) NOAC préopératoire. Si relais HBPM décidé, alors HBPM (adapté fonction rénale et poids) à dose intermédiaire (1x/J) ou éventuellement thérapeutique (2x/J) à débiter à la place de la prise du NOAC et dernière injection au moins 24h avant chirurgie
  - Très haut risque thrombotique : embolie pulmonaire ou TVP proximale < 3mois, thrombophilie sévère, CHADS2 score >4 ou thrombus intracardiaque, AVC embolique récent 3 mois
  - **ELIQUIS et XARELTO** : dernière prise
    - J-3 si cl creat>30ml/min
  - **PRADAXA** : dernière prise
    - J-4 si cl creat>50ml/min
    - J-5 si cl creat 30-50ml/min
- ❖ **3° Si risque hémorragique très élevé** : neurochirurgie, anesthésie neuroaxiale OU chirurgie jugée à très haut risque hémorragique au cas par cas.

	<b>Groupe Thrombose Hémostasie</b>	Date dernière mise à jour : <b>Mai 2016</b>
	<b>Usage des nouveaux anticoagulants dans la FA non valvulaire au CHR de la Citadelle</b>	

- **ELIQUIS<sup>®</sup>, XARELTO<sup>®</sup>, PRADAXA<sup>®</sup>** : dernière prise J-5 -> dans ce cas penser éventuellement à relais HBPM vu durée arrêt NOAC si patient à très haut risque thrombotique.

Reprise NOAC dès que risque hémorragique post op contrôlé (48 h ?), recours aux doses prophylactiques HBPM avant reprise des anticoagulants selon thromboprophylaxie chirurgicale habituelle.

#### **7. Soins dentaires :**

Si dentiste d'accord sur risque hémorragique et informé. Extraction jusqu'à 3 dents avec plaies suturées, Exacyl<sup>®</sup> 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.

#### **8. Syndrome coronarien aigu :**

Arrêt durant phase aiguë. 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 ou stent enrobé dernière génération si possible pour éviter association double antiagrégation plaquettaire longue durée.

#### **9. Cardioversion :**

3 sem avant et 4 sem après selon ESC, ETO préalable si doute concernant la compliance au traitement.

#### **10. 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**

#### **11. Passage d'un AVK au dabigatran/rivaroxaban, passage HBPM**

Ce document se veut le plus complet possible mais des informations supplémentaires sont disponibles sur les notices scientifiques.

Les membres du groupe thrombose de la Citadelle sont disponibles pour répondre à d'éventuelles questions.

Dr Borgoens Dr Appeltants Dr Minon Dr Dewandre Dr Blom-Peters Dr Legrand Dr Henroteaux, Dr Berg, Dr Biemar, Dr Shalchian

Mme Coibion, Monsieur Moermans

Mr Delhauteur, Mme Thyry

	<b>Groupe Thrombose Hémostase</b>	Date dernière mise à jour : <b>Mai 2016</b>
	<b>Usage des nouveaux anticoagulants dans la FA non valvulaire au CHR de la Citadelle</b>	

DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN
<b>Passage AVK &gt; Dabigatran/Rivaroxaban/Apixaban</b>		
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.
<b>Passage Dabigatran/Rivaroxaban/Apixaban -&gt; HBPM</b> , faire injection HBPM à la place et au même timing que la prochaine prise prévue de Dabigatran/Rivaroxaban/Apixaban		
<b>Passage HBPM -&gt; Dabigatran/Rivaroxaban/Apixaban</b> : prise du médicament à la place et même timing que la prochaine injection d'HBPM		

## **12. 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.