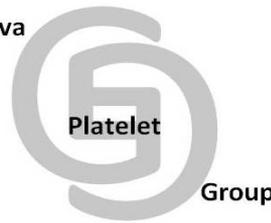




UNIVERSITÉ DE GENÈVE  
FACULTÉ DE MÉDECINE

Geneva



# « Nouveaux » anticoagulants en pratique

**P. Fontana**

Service d'angiologie et d'hémostase  
Hôpitaux Universitaires de Genève

Colloque de formation continue MFGc  
20 novembre 2014

# « NACOs »

➤ Rivaroxaban (Xarelto<sup>®</sup>, Bayer)

➤ Apixaban (Eliquis<sup>®</sup>, BMS/Pfizer)

Xa

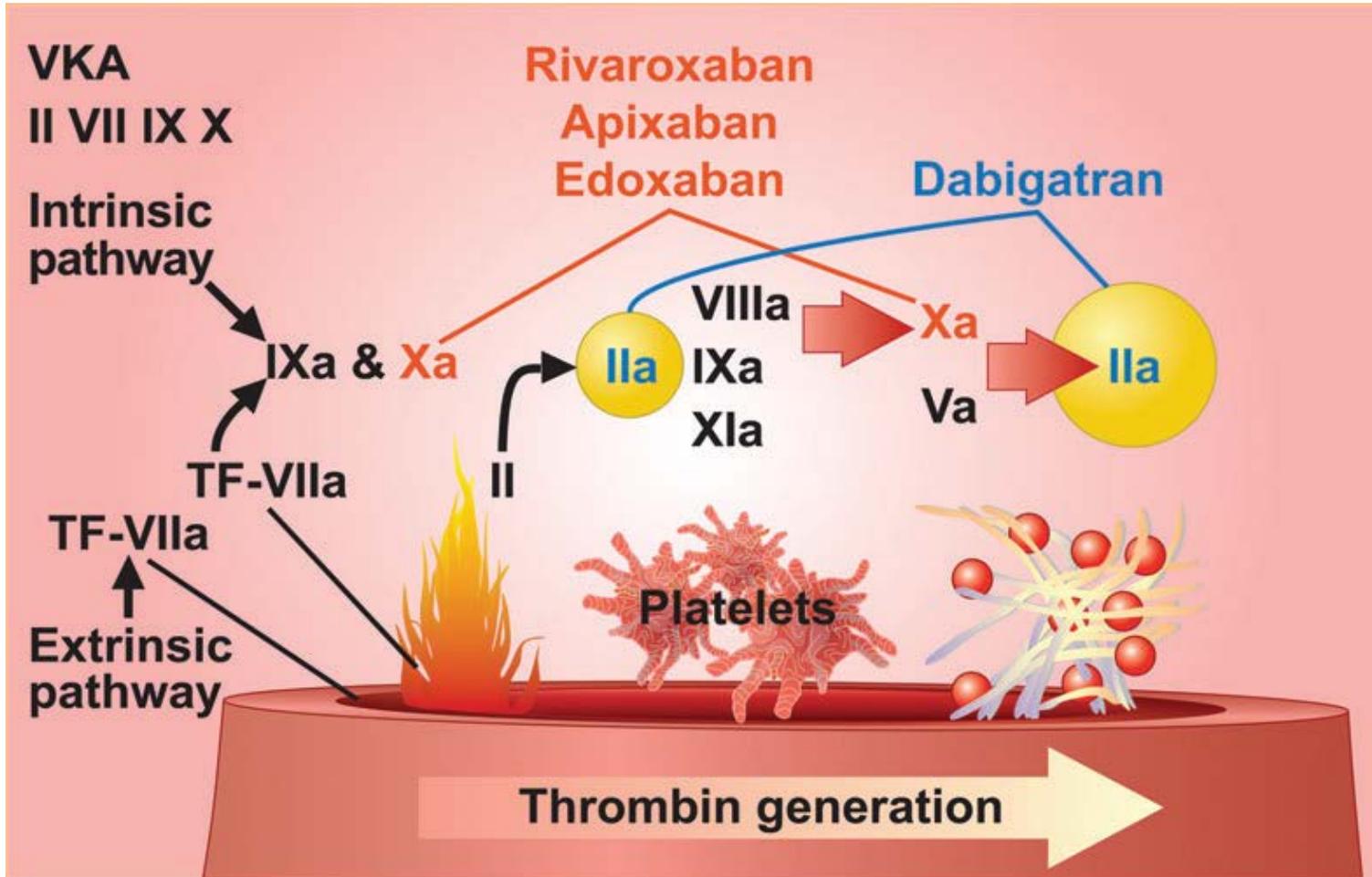
➤ Dabigatran (Pradaxa<sup>®</sup>, Boehringer-I)

Ila

# Aujourd'hui

- **Quelques éléments de base**
- **NACOs pour tous ?**
- **Tests de laboratoire**
- **Gestion péri-opératoire**

# NACOs



# Pharmacologie

Parameter	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Target	Factor IIa (thrombin)	Factor Xa	Factor Xa
T <sub>max</sub>	2 hours	2.5–4 hours	3 hours
Half-life <sup>1</sup>	12–14 hours	9–13 hours	8–11 hours
Metabolism/ Elimination	80% renal 20% biliary No CYP metabolism	33% renal (unchanged) 33% renal (inactive) 33% CYP dependent metabolism	25% renal (mostly unchanged) 55% fecal (metabolites) 15% CYP metabolism
Dose frequency	QD/BID	QD/BID	BID
Monitoring	Not needed	Not needed	Not needed

# Attention à la posologie

	TVP/EP		FA	
	Dose normale		Dose normale	Dose réduite
<b>Rivaroxaban</b>	15 mg 2x/j (3 sem) puis 20 mg 1x/j		20 mg 1x/j	15 mg 1x/j
<b>Dabigatran</b>	-	-	150 mg 2x/j	110 mg 2x/j
<b>Apixaban</b>	-	-	5 mg 2x/j	2,5 mg 2x/j

## Dose réduite :

Rivaroxaban (FA seulement) : si clcreat 30 - 49 ml/min (« prudence » si 15 - 29 ml/min).

Dabigatran : « patients avec risque hémorragique », clcreat 30 - 49 ml/min.

Apixaban : âge >80 ans, poids corporel <60 kg, créatinine sérique >133 mmol/l (2 sur 3).

# Anticoagulant idéal ?

	HNF	HBPM	AVK	NACOs
Administration par voie orale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Large marge thérapeutique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Pharmacocinétique et relation dose-réponse prévisible	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Faible taux de liaison non-spécifique aux prot. plasmatiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Absence de monitoring de laboratoire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Antidote à disposition	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Molécule synthétique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Administration si insuffisance rénale sévère	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Peu d'interaction médicamenteuse ou avec alimentation	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

# NOACs : Interactions

	Dabigatran	Rivaroxaban, edoxaban, apixaban
<b>P-glycoprotein inhibitors</b> (amiodarone, phenotiazin, carboxylic acid, azole antifungals, verapamil, antimalarial, cyclosporine, thioxanthenes)	Yes	Yes
P-glycoprotein inducers (dexamethasone, rifampicin, St. John's Wort)	Yes	Yes
<b>CYP3A4 inhibitors</b> (phenotiazin, carboxylic acid, azole antifungals, verapamil, erythromycin, telithromycin, nefazodone, antimalarial, cyclosporine, thioxanthenes)	No	Yes
<b>CYP3A4 inducers</b> (carbamazepine, efavirenz, nevirapine, phenytoin, phenobarbitone, rifabutin, rifapentine, rifampicin, St. John's Wort, alcohol, eucalyptol)	No	Yes
<b>NSAIDS</b> (aspirin, naproxen, diclofenac)	Yes	Yes
<b>Antiplatelet agents</b> (clopidogrel)	Yes	Yes



# Mise en garde

**Rivaroxaban et**

**Inhibiteurs ou inducteurs forts de la P-gp ou CYP3A4**

**Dabigatran et**

**Inhibiteurs ou inducteurs forts de la P-gp**

# CYP3A4 inhibiteurs

# P-gp inhibiteurs

fort/  
modéré:

[ritonavir](#), [indinavir](#), [nelfinavir](#)  
[erythromycin](#), [telithromycin](#), [clarithromycin](#)  
[fluconazole](#), [ketoconazole](#), [itraconazole](#)  
[nefazodone](#)  
[bergamottin](#)  
[guercetin](#)  
[aprepitant](#)  
[verapamil](#)  
[chloramphenicol](#)

léger:

[cimetidine](#)  
[buprenorphine](#)  
[cafestol](#)

inconnu:

[amiodarone](#)  
[ciprofloxacin](#)  
[ciclosporin](#)  
[diltiazem](#)  
[imatinib](#)  
[echinacea](#)  
[enoxacin](#)  
[ergotamine](#)  
[metronidazole](#)  
[mifepristone](#)  
[norfloxacin](#)  
[tofisopam](#)  
[delavirdine](#), [efavirenz](#), [nevirapine](#)  
[gestodene](#)  
[Mibefradil](#)  
[saquinavir](#)  
[fluoxetine/norfluoxetine](#), [fluvoxamine](#)

## P-gp substrats

quinidine, propafénone, dronedarone  
atorvastatine, simvastatine, lovastatin  
diltiazem, verapamil, nicardipine, bepridil  
celiprolol, talinolol, carvedilol  
digoxine  
amprenavir, saquinavir,  
indinavir, nelfinavir, ritonavir  
cyclosporine, tacrolimus  
[sirolimus](#), [prednisolone](#), [dexaméthasone](#)

**42 /100** of FA patients took at least  
one P-gp-affecting drugs

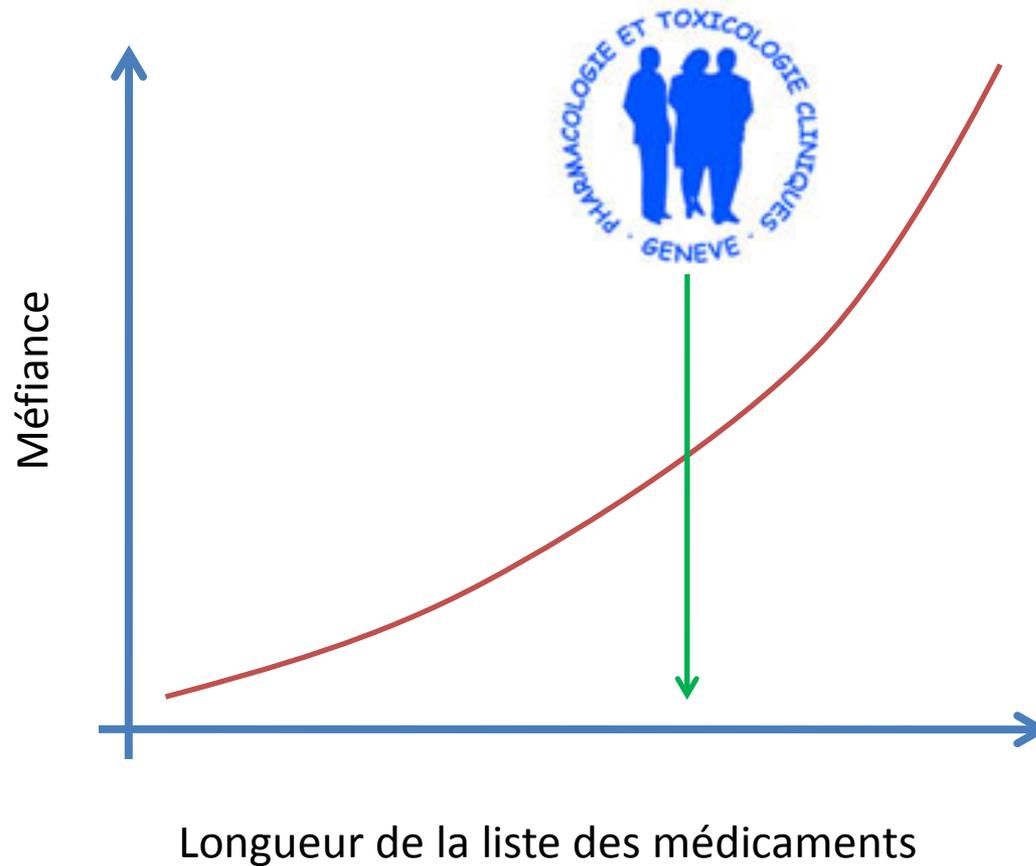
**Jungbauer et al. *JTH* 2010;8:2069**

[loperamide](#), [doxiphenone](#), [phenytoine](#), [morphine](#)

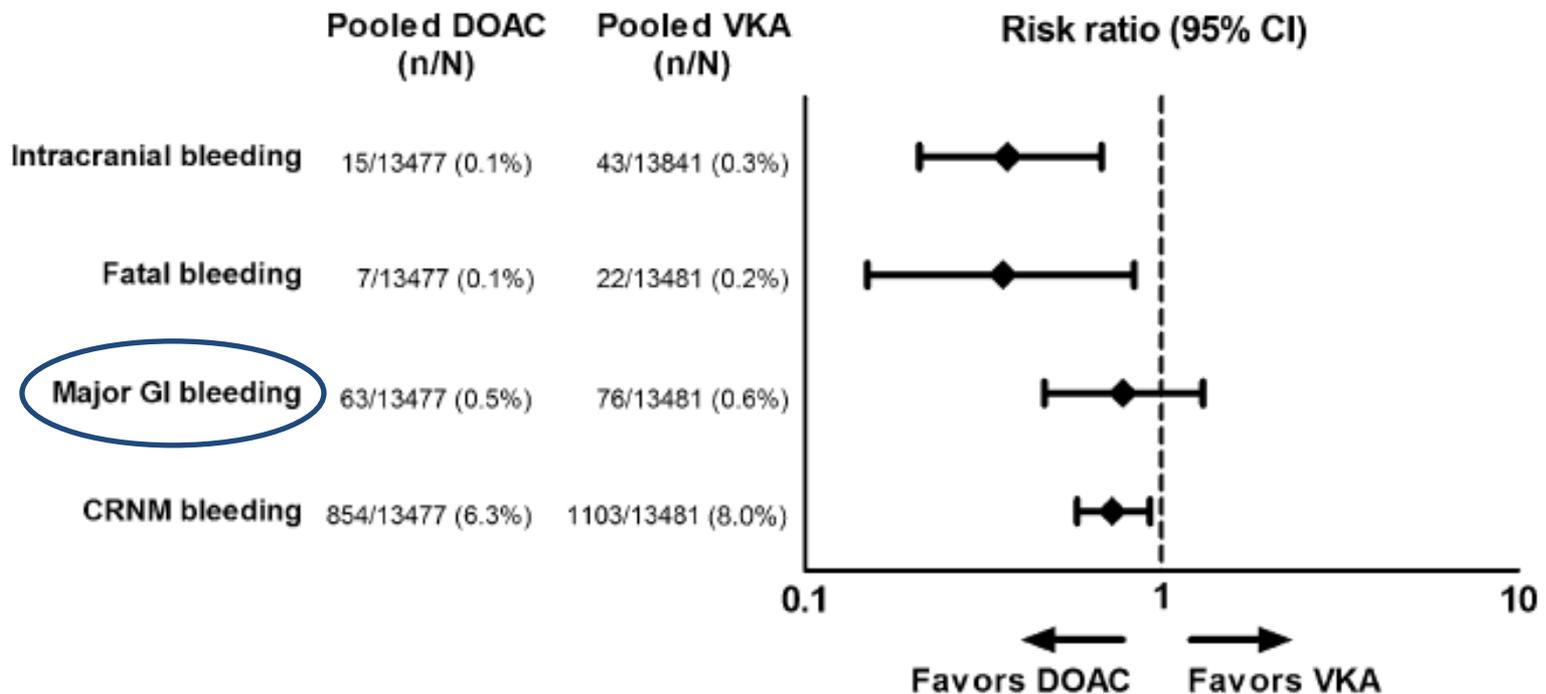
## P-gp inhibiteurs

quinidine  
verapamil  
amiodarone  
erythromycine  
clarythromycine  
ketoconazole  
itraconazole  
ritonavir

# Message No 1

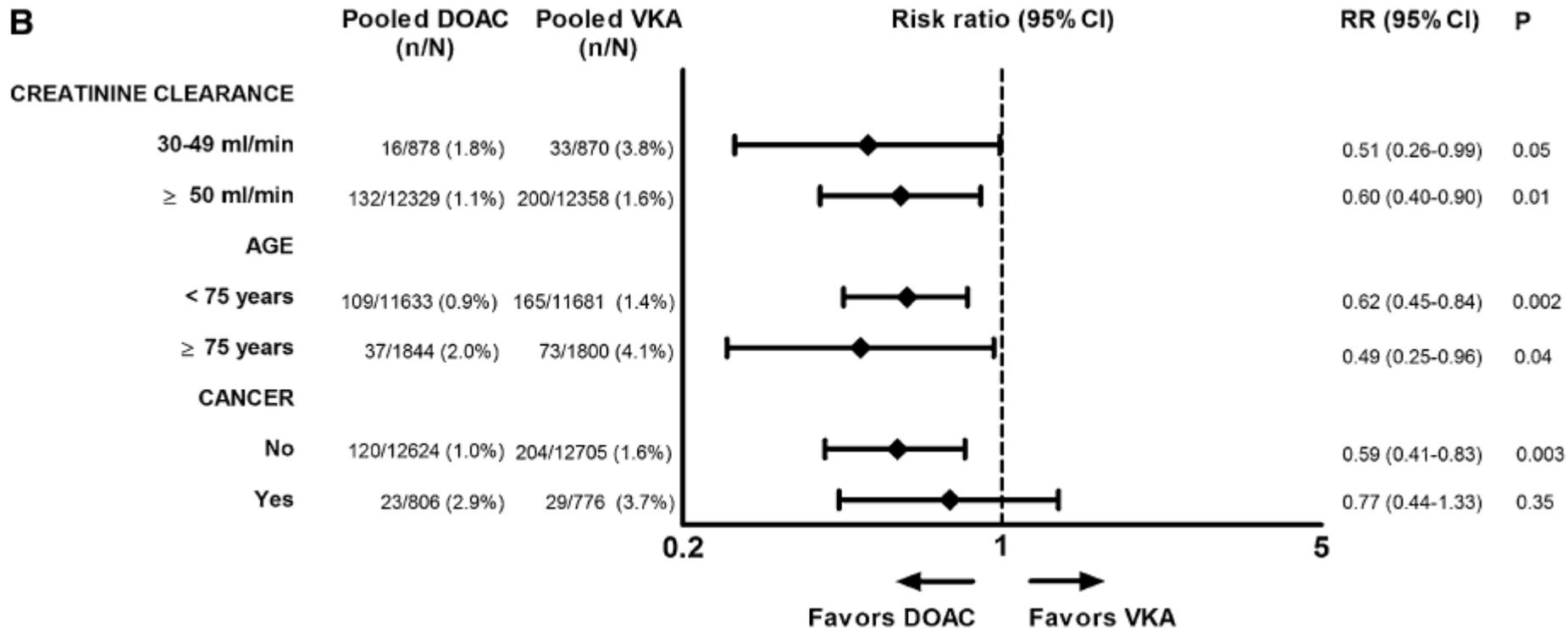


# NACOs pour tous ?



# NACOs pour tous ?

## Hémorragies majeures



# Registre de Dresde

1776 patients suivis du 1<sup>er</sup> octobre 2011 au 31 décembre 2013

762 patients ont eu 1082 hémorragies, >90% non majeure

6.1% hémorragies majeures (66 patients)

“watchful waiting “ : traitement assez efficace

1082 bleeding events in 762 patients	Conservative (no treatment/ compression/tamponade/transfusion)	Surgery or intervention	RBC	Vitamin K	FFP	PCC	rFVII
Minor 637/1082 (58.9%)	637/637 (100.0)	0	0	0	0	0	0
NMCR 379/1082 (35.0%)	328/379 (86.5)	51/379 (13.5)	0	0	0	0	0
Major 66/1082 (6.1%)	41/66 (62.1)	25/66 (37.9)	40/66 (60.6)	1/66 (1.5)	6/66 (9.1)	6/66 (9.1)	0
Total	1006/1082 (93.0)	76/1082 (7.0)	40/1082 (3.7)	1/1082 (0.1)	6/1082 (0.6)	6/1082 (0.6)	0

# NACOs pour tous ?

## Message No 2

- **Attention au cumul des facteurs de risque**  
IR + médicaments + petit poids + âge...
- **MTEV et cancer : HBPM**
- **Syndrome des anticorps antiphospholipides : AVK**
- **Valves mécaniques : AVK**
- **Patients qui vont bien sous AVK : AVK**

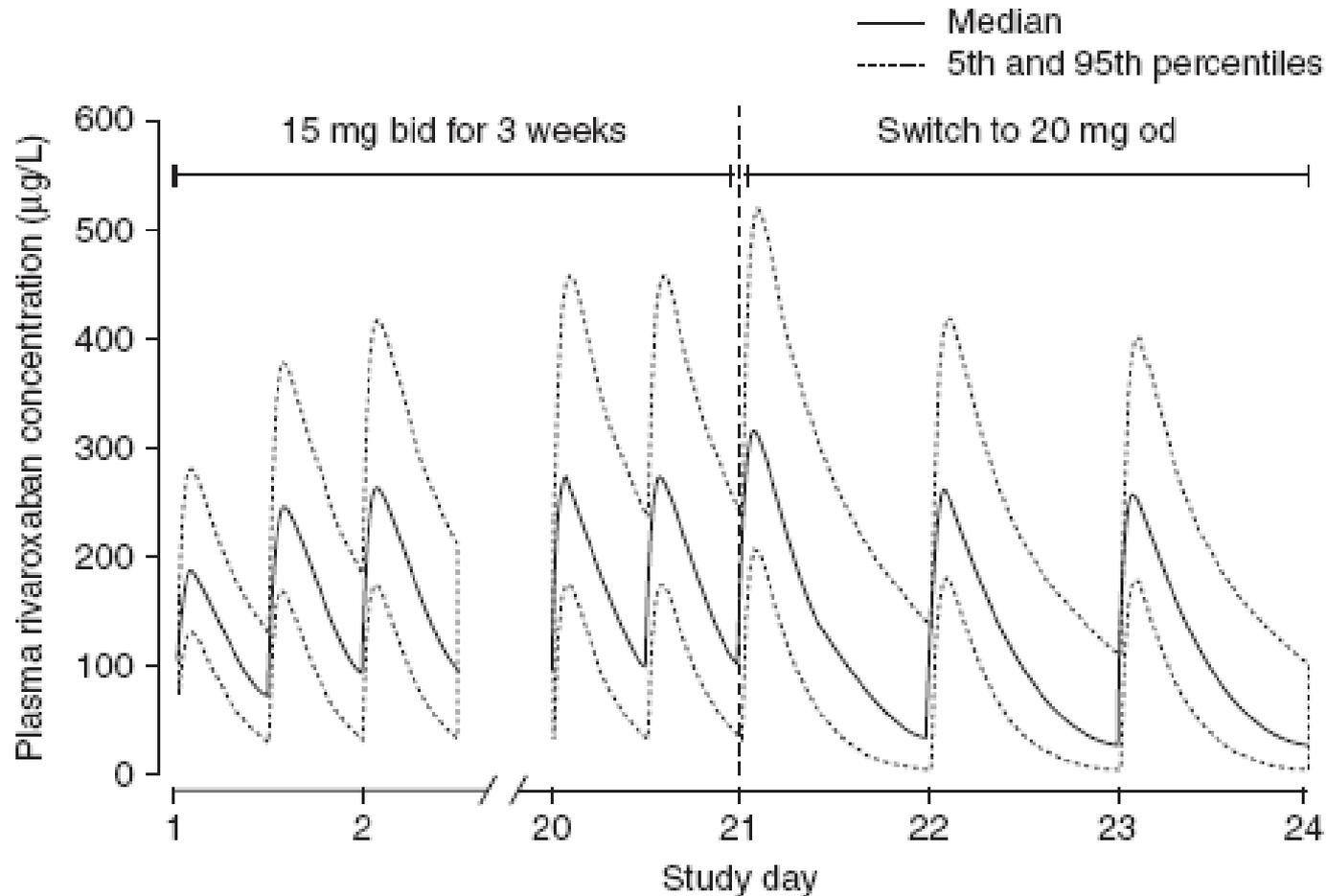
# NACOs et tests d'hémostase

	Rivaroxaban	Dabigatran	Apixaban
Quick	↑	±↑	~
aPTT	±↑	↑	~
Fibrinogène	OK	↓	OK
Temps de thrombine	OK	↑↑	OK
Facteurs	±↓	±↓	~
D-dimères et autres tests immuno	OK	OK	OK
Tests génétiques	OK	OK	OK
Protéines C et S (activité)	↑	↑	↑
Anticoagulant lupique	Faux positif	Faux positif	Faux positif
Antithrombine (basé sur l'inhibition du Xa)	↑	OK	↑

# NACOs et tests d'hémostase

- Ils modifient souvent les tests de routine
- Effet dépend du laboratoire
- Ne pas se fier à l'INR !
- On peut être parfaitement anticoagulé avec une crase normale

# Pharmacologie



**~ 20 – 500 ng/ml !**

Mani H. et al *Thromb Haemost* 2011;106

Mueck W et al, *Clin Pharmacokinet* 2011;50:675

# Quand faut-il quantifier ?

## Box 2. Examples of indications to determine the anticoagulant effect/concentration of new oral direct anticoagulants.

- • Before surgery
- At any hospitalization
- • Any bleeding/hemorrhage
- Any thrombotic and embolic event
- Indication for thrombolytic therapy
- Known suspicion of deterioration of renal function
- Dehydration/exsiccation
- Newly confirmed pregnancy
- Very elderly
- Children
- Adherence to therapy/compliance
- Suspicion of intoxication

# Message No 3

- **En principe, ne pas quantifier les NACOs**
- **Lorsqu'il faut le faire, noter  
le type de médicament et l'heure de la dernière prise**

# Anticoagulation et chirurgie : Le dilemme

## Risque hémorragique

Hémorragie post-op :  
3% de mortalité



## Risque thrombotique

Veineux : 6% de mortalité  
Artériel : 20% de mortalité

# Pharmacologie

Parameter	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Target	Factor IIa (thrombin)	Factor Xa	Factor Xa
T <sub>max</sub>	2 hours	2.5–4 hours	3 hours
Half-life <sup>1</sup>	12–14 hours	9–13 hours	8–11 hours
Metabolism/ Elimination	80% renal 20% biliary No CYP metabolism	33% renal (unchanged) 33% renal (inactive) 33% CYP dependent metabolism	25% renal (mostly unchanged) 55% fecal (metabolites) 15% CYP metabolism
Dose frequency	QD/BID	QD/BID	BID
Monitoring	Not needed	Not needed	Not needed

# Attitude péri-interventionnelle

Calculated creatinine clearance, mL/min	Half-life, hours	Timing of last dose before surgery	
		Standard risk of bleeding*	High risk of bleeding†
<b>Dabigatran</b>			
> 80	13 (11-22)	24 h	2 d
> 50- ≤ 80	15 (12-34)	24 h	2 d
> 30- ≤ 50	18 (13-23)	2 d	4 d
≤ 30	27 (22-35)	4 d	6 d
<b>Rivaroxaban</b>			
> 30	12 (11-13)	24 h	2 d
< 30	Unknown	2 d	4 d

\*Examples are cardiac catheterization, ablation therapy, colonoscopy without removal of large polyps, and uncomplicated laparoscopic procedures, such as cholecystectomy.

†Examples are major cardiac surgery, insertion of pacemakers or defibrillators (resulting from the risk for pocket hematoma), neurosurgery, large hernia surgery, and major cancer/urologic/vascular surgery.

# **Interventions à faible risque hémorragique**

- **Mise en place de pacemaker**
- **Endoscopie (et résection de polypes < 1cm, avec adrénaline ou clips)**
- **Chirurgie de prostate avec laser**
- **Chirurgie de la chambre antérieure de l'œil (cataracte)**
- **Chirurgie dentaire**

# NACOs et chirurgie

Pas de données spécifiques entre risque hémorragique et taux des médicaments

Etudes de sous-groupes de l'étude RELY (opération 24-72h après la dernière dose)

Rivaroxaban / Dabigatran < 30 ng/ml → OK (?)

# Message No 4

- **Gestion péri-interventionnelle plus facile**
- **Plus besoin de relais par héparine en particulier en pré-op**
- **Dosage spécifique possible (haut risque hémorragique, IR...)**

# Conclusions

- **Les NACOs représentent une avancée majeure mais plusieurs questions restent en suspens**
- **Attention à la fonction rénale**
- **Gestion des NACOs basée sur des consensus plus que sur l'expérience**