Hôpital Erasme

ULB

Place des nouveaux anticoagulants dans le traitement de l'embolie pulmonaire

Dr Serge Motte

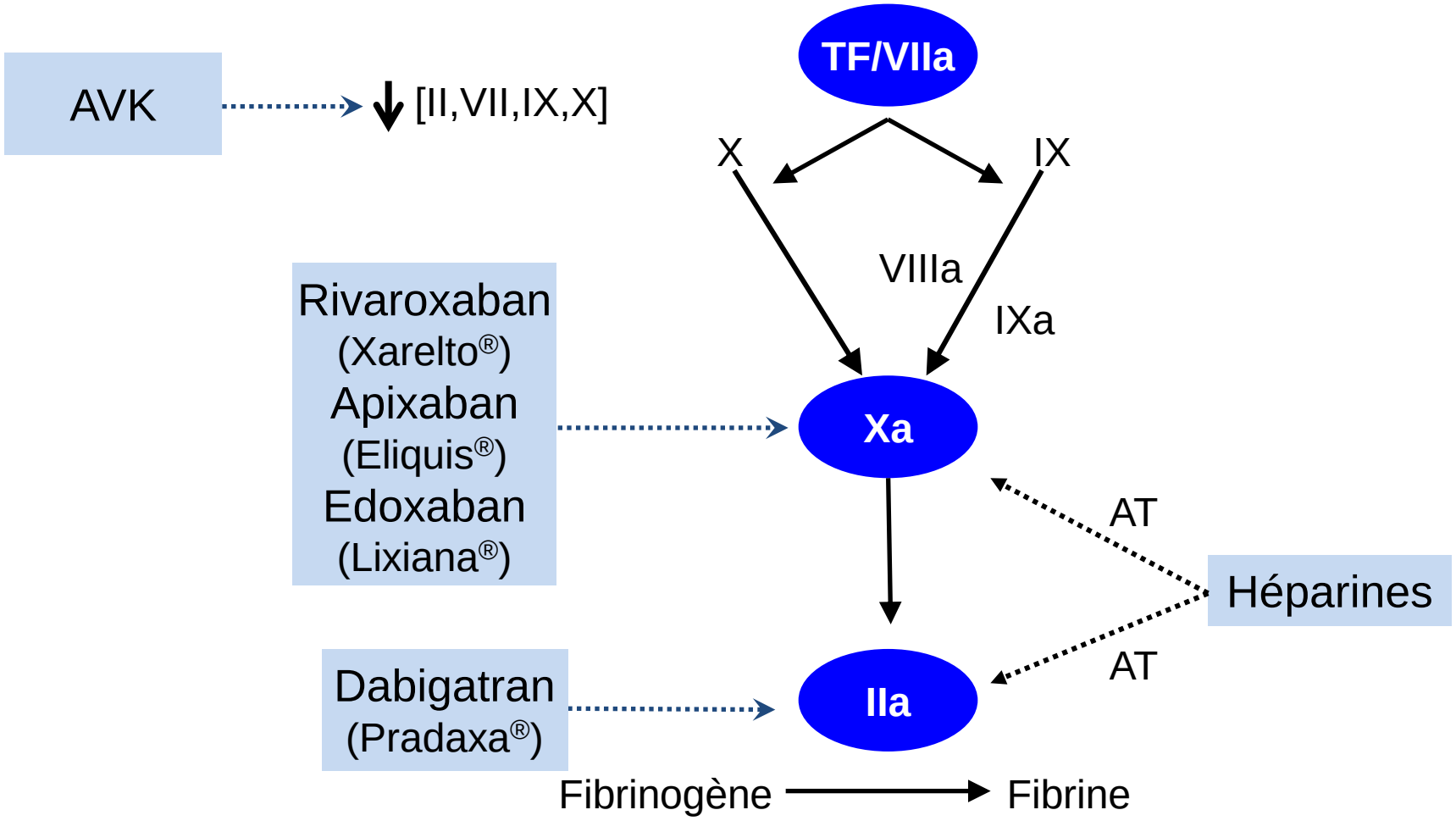
Anvers – 03.12.16 -

PLAN

Place des anticoagulants oraux directs:

- Efficacité, sécurité et commodité d’emploi
- Y-a-il des raisons de rester prudent ?

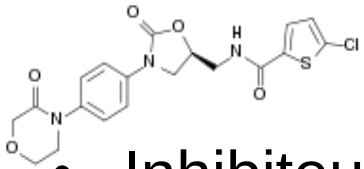
LES ANTICOAGULANTS

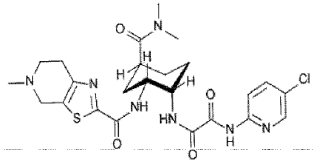


AT: antithrombine

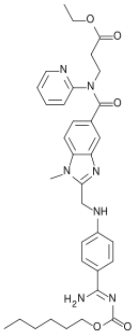
Adapté de Weitz & Bates, *J Thromb Haemost* 2005

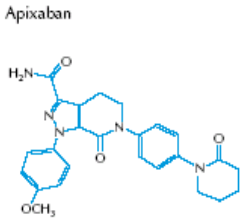
ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS (AODs)





- Inhibiteurs directs hautement spécifiques
  - du facteur Xa: rivaroxaban (Xarelto®), edoxaban (Lixiana®), apixaban (Eliquis ®)
  - de la thrombine (IIa): Dabigatran (Pradaxa®)
- Absorption rapide et non influencée par l'alimentation
- Demi-vie ~ 8 -17 heures
- Peu d'interactions médicamenteuses
- Aucun ajustement de dose ni suivi régulier des paramètres de la coagulation
- Effet sur PT et APTT non recommandés pour monitoring





CARACTÉRISTIQUES PHARMACOLOGIQUES L'ESSENTIEL

Caractéristiques	**Dabigatran (Pradaxa®)**	**Rivaroxaban (Xarelto®)**	**Apixaban (Eliquis®)**	**Edoxaban (Lixiana®)**
Temps C_{max} (h)	2	2-4	1-4	1-2
Demi-vie	14 à 17 h	7 à 13 h	10 à 14 h	9 à 11h
Elimination rénale	80%	35%	27%	50%

TRAITEMENT DE LA TVP ET DE L'EMBOLIE PULMONAIRE

Traitement initial	Traitement au long cours	Prévention secondaire
0 à 7 jours	~ 7 jours à 3 mois	~ 3 mois à « à long terme »

TRAITEMENT DE LA TVP ET DE L'EMBOLIE PULMONAIRE

Traitement initial	Traitement au long cours	Prévention secondaire
0 à 7 jours	~ 7 jours à 3 mois	~ 3 mois à « à long terme »
HNF IV ou HBPM SC **et relais AVK**	AVK	AVK

TRAITEMENT DE LA TVP ET DE L'EMBOLIE PULMONAIRE

Hôpital Erasme | ULB

Traitement initial	Traitement au long cours	Prévention secondaire
0 à 7 jours	~ 7 jours à 3 mois	~ 3 mois à « à long terme »
HNF IV ou HBPM SC et relais AVK	AVK	AVK
HNF IV ou HBPM SC	Dabigatran	Dabigatran
HNF IV ou HBPM SC	Edoxaban	Edoxaban
Rivaroxaban	Rivaroxaban	Rivaroxaban
Apixaban	Apixaban	Apixaban

SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES DANS LA TVP ET L'EMBOLIE PULMONAIRE

Hôpital Erasme | ULB

	Dabigatran (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)	Edoxaban (Lixiana®)
Trt initial HBPM	oui	non	non	oui
Posologie	150 mg x 2/J	15 mg x2/j (3 sem), puis 20 mg x1/j	10 mg x2/j, (7 j) puis 5 mg x2/j	60 mg x1/j
Réduction de dose		15 mg/j si haut risque saignement	2,5 mg x2/j après 6 mois	30 mg*

*si un ou plusieurs des facteurs cliniques suivants: ClCr 30-50 ml/min, poids ≤60 kg, utilisation concomitante des inhibiteurs de P-gp: cyclosporine, dronédarone, érythromycine, kétoconazole, quinidine ou vérapamil.

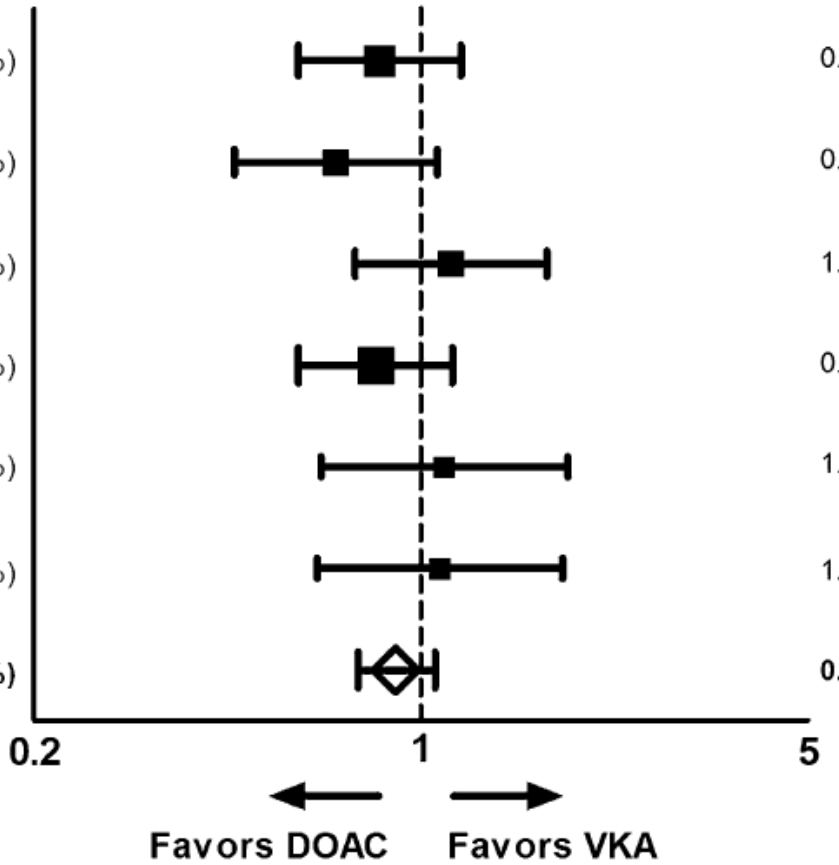
Contre-indication si ClCr < 30 ml/min

AOD ET AVK ONT UNE EFFICACITÉ SIMILAIRE DANS LE TRAITEMENT DE LA TVP ET DE L'EMBOLIE PULMONAIRE

Hôpital Erasme | ULB

Risque de récidive thromboembolique

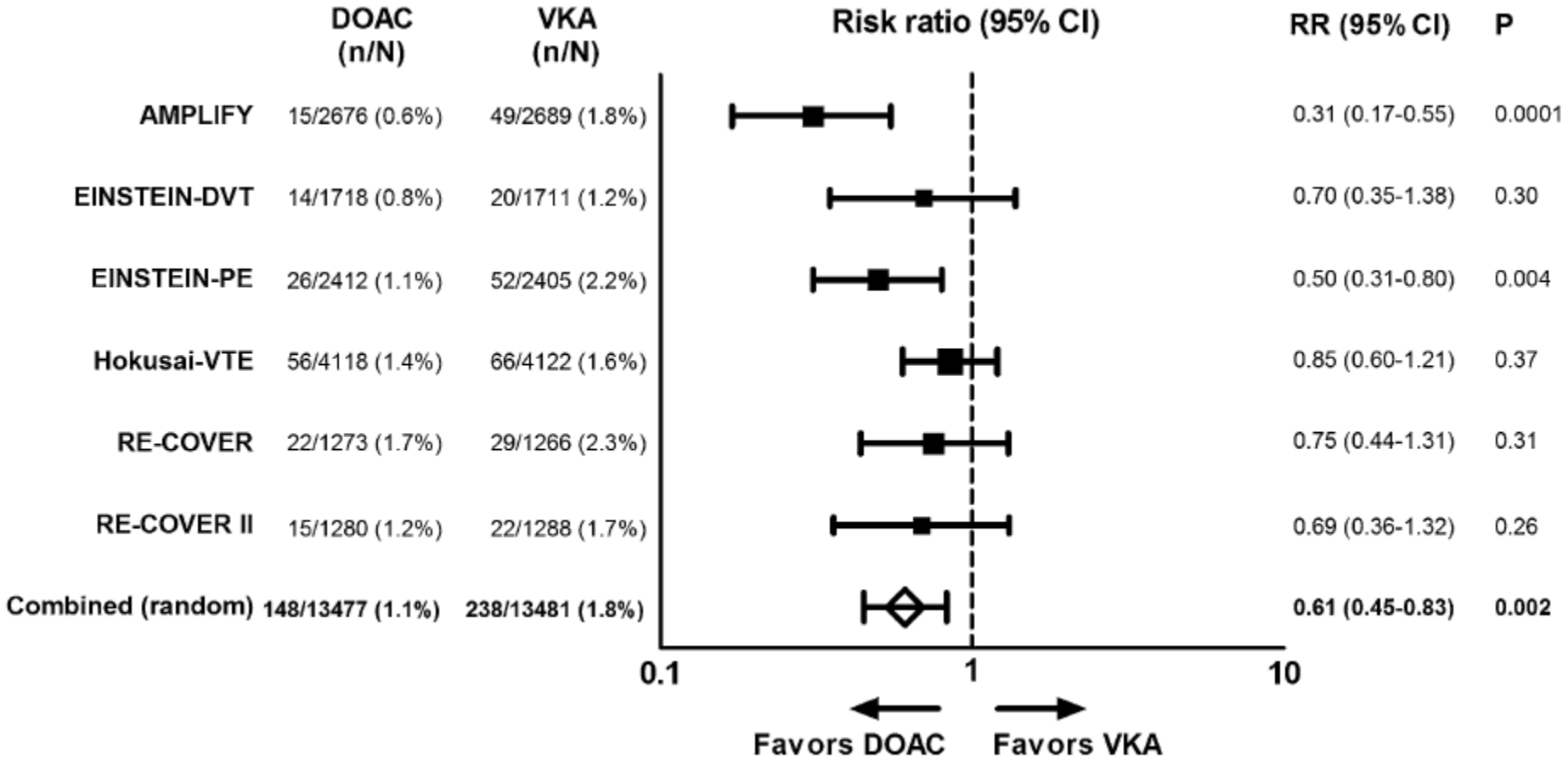
	DOAC (n/N)	VKA (n/N)	RR (95% CI)	P
AMPLIFY	59/2609 (2.3%)	71/2635 (2.7%)	0.84 (0.60-1.18)	0.31
EINSTEIN-DVT	36/1731 (2.1%)	51/1718 (3.0%)	0.70 (0.46-1.07)	0.10
EINSTEIN-PE	50/2419 (2.1%)	44/2413 (1.8%)	1.13 (0.76-1.69)	0.54
Hokusai-VTE	66/4118 (1.6%)	80/4122 (1.9%)	0.83 (0.60-1.14)	0.25
RE-COVER	30/1274 (2.4%)	27/1265 (2.1%)	1.10 (0.66-1.84)	0.71
RE-COVER II	30/1279 (2.3%)	28/1289 (2.2%)	1.08 (0.65-1.80)	0.77
Combined (random)	**271/13430 (2.0%)**	**301/13442 (2.2%)**	**0.90 (0.77-1.06)**	**0.21**



N Van Es et al. Blood. 2014;124:1968-1975

LE TRAITEMENT AVEC UN AOD RÉDUIT SIGNIFICATIVEMENT LE RISQUE DE SAIGNEMENT MAJEUR

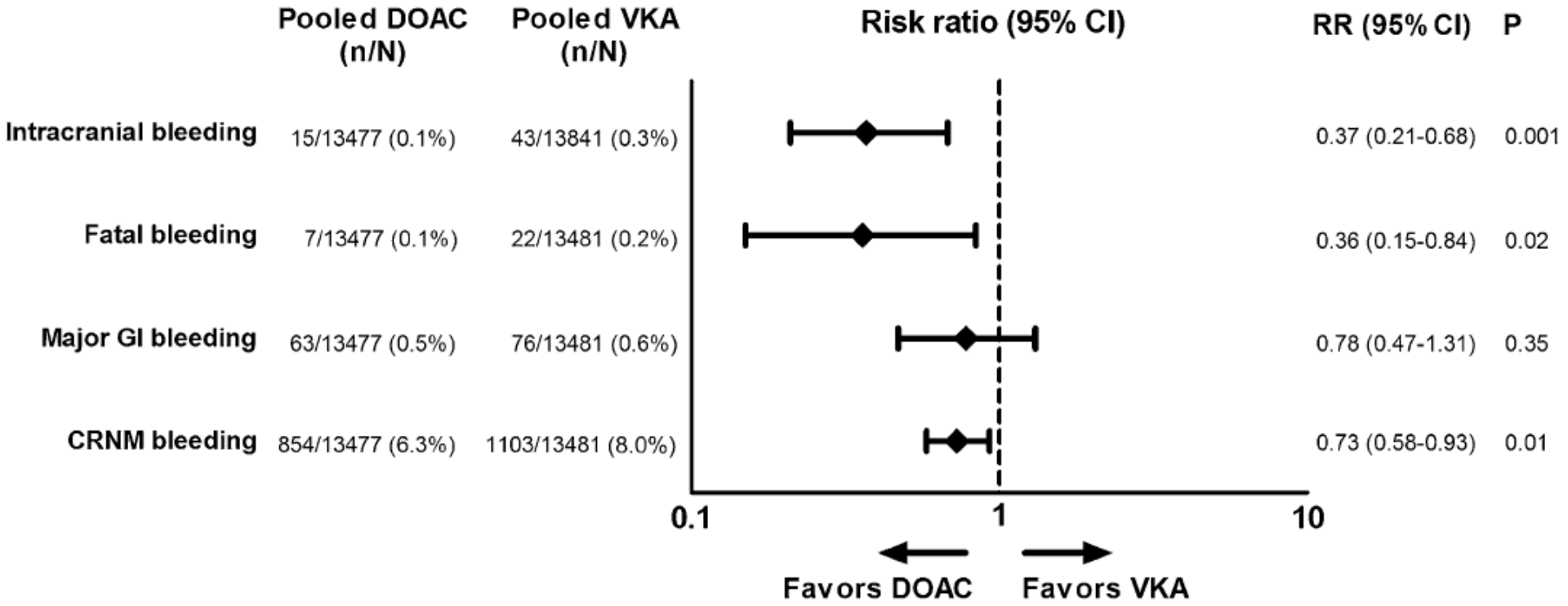
Hôpital Erasme | ULB



N Van Es et al. Blood. 2014;124:1968-1975

Hôpital Erasme ULB

Risque de saignement majeur



N Van Es et al. Blood 2014;124:1968-1975

ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS VERSUS AVK ?

Hôpital Erasme ULB

Antithrombotic Therapy for VTE Disease

CHEST Guideline and Expert Panel Report

Choice of Long-Term (First 3 Months) Anticoagulant

***2. In patients with DVT of the leg or PE and no cancer, as long-term (first 3 months) anticoagulant therapy, we suggest dabigatran, rivaroxaban, apixaban, or edoxaban over vitamin K antagonist (VKA) therapy** (all Grade 2B).

C Kearon et al. CHEST 2016; 149:315-352

PRÉCAUTIONS AVANT L'INSTAURATION D'UN AOD

Hôpital Erasme | ULB

La prescription doit prendre en compte:

- le cadre strict des conditions de remboursement: indications, posologies
- l'évaluation individuelle:
  - du risque thrombotique et hémorragique,
  - des interactions médicamenteuses possibles
  - des pathologies associées
- le contexte médicosocial, l'âge, les fonctions cognitives du patient (capacité d'adhésion au traitement)

PRÉCAUTIONS AVANT L'INSTAURATION D'UN AOD

Fonction rénale:

- À documenter avant l'instauration du traitement
- À surveiller régulièrement en cours de traitement (tous les 3 à 12 mois, en fonction du statut rénal)

PLAN

Place des anticoagulants oraux directs:

- Efficacité, sécurité et commodité d'emploi
- Y-a-il des raisons de rester prudent ?
  - Populations spéciales
  - Gestion des arrêts temporaires pour procédures invasives programmées
  - Gestion des saignements et des procédures invasives en urgence

Y-A-IL DES RAISONS DE RESTER PRUDENT ?

- Populations spéciales sous-représentées dans les essais:
  - Âge > 75 ans, fragilité gériatrique
  - Patients avec insuffisance rénale
  - Patients avec cancer
  - Patients avec polymédication
  - Poids «extrêmes» < 50 kg ou > 150 kg

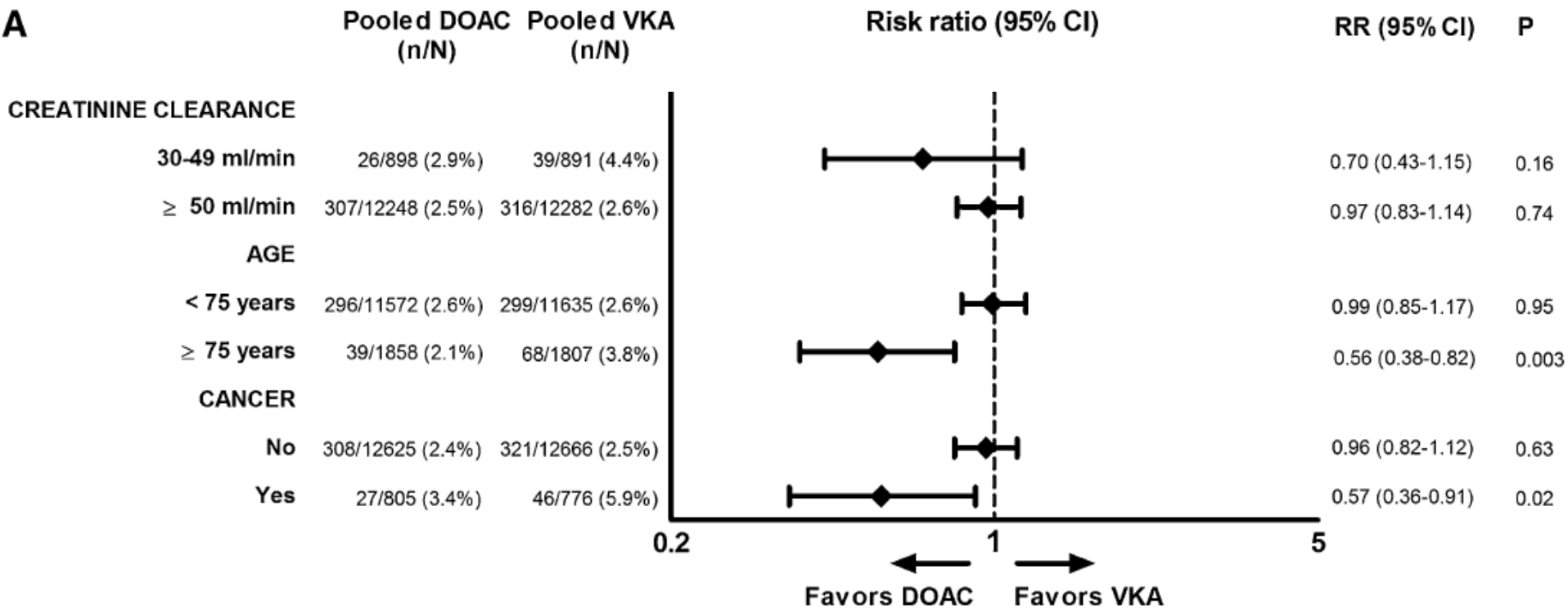
Hôpital Erasme ULB

Caractéristiques des patients dans les études comparant les AODs avec le traitement conventionnel

	Dabigatran	**Rivaroxaban DVT and PE**	**Apixaban**	**Edoxaban**
Âge moyen ± SD (année)	54.9 ±16.0	57.0 ± 17.0	57.0 ±16.0	55.8 ±16.3
Âge ≥ 75 y, n (%)	529 (10)	1283 (15)	768 (14)	1104 (13)

EFFICACITÉ DES AODs DANS LES POPULATIONS SPÉCIALES

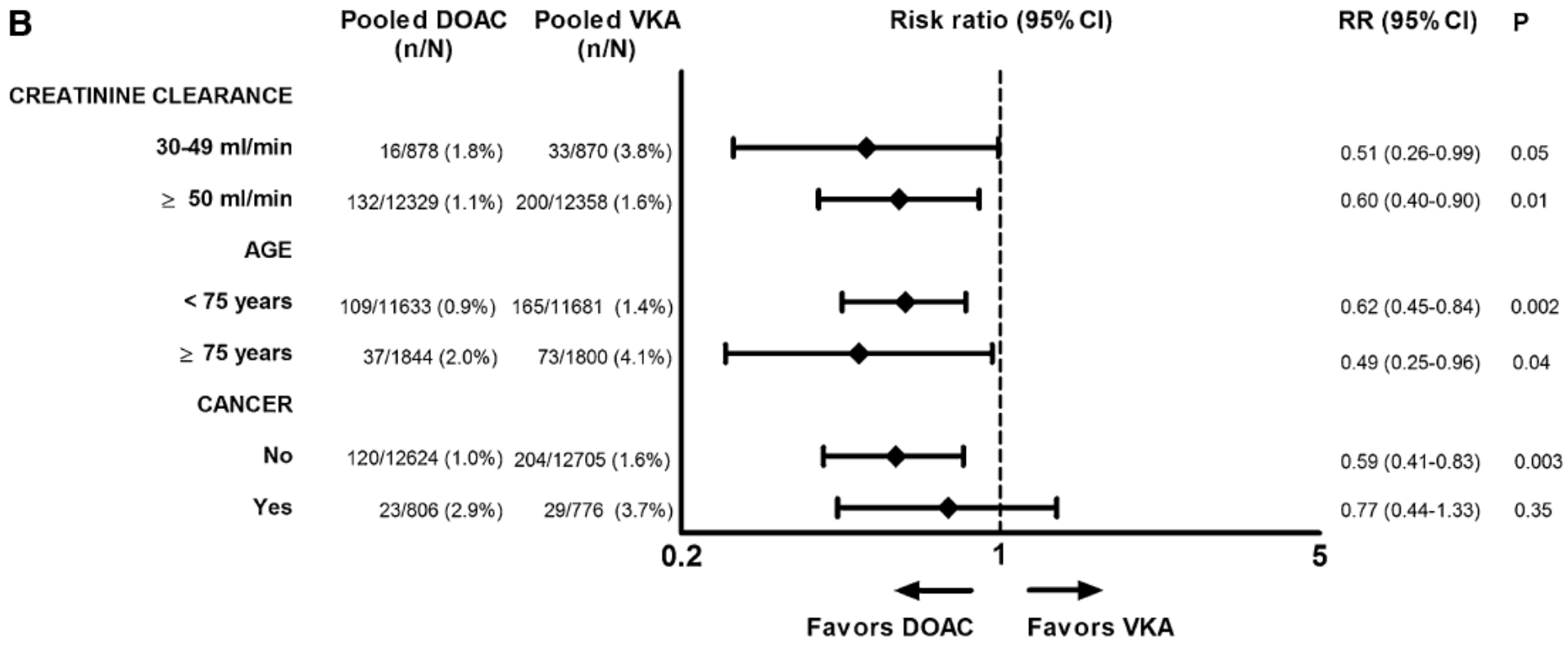
Risque de récidive thromboembolique



N Van Es et al. Blood. 2014;124:1968-1975

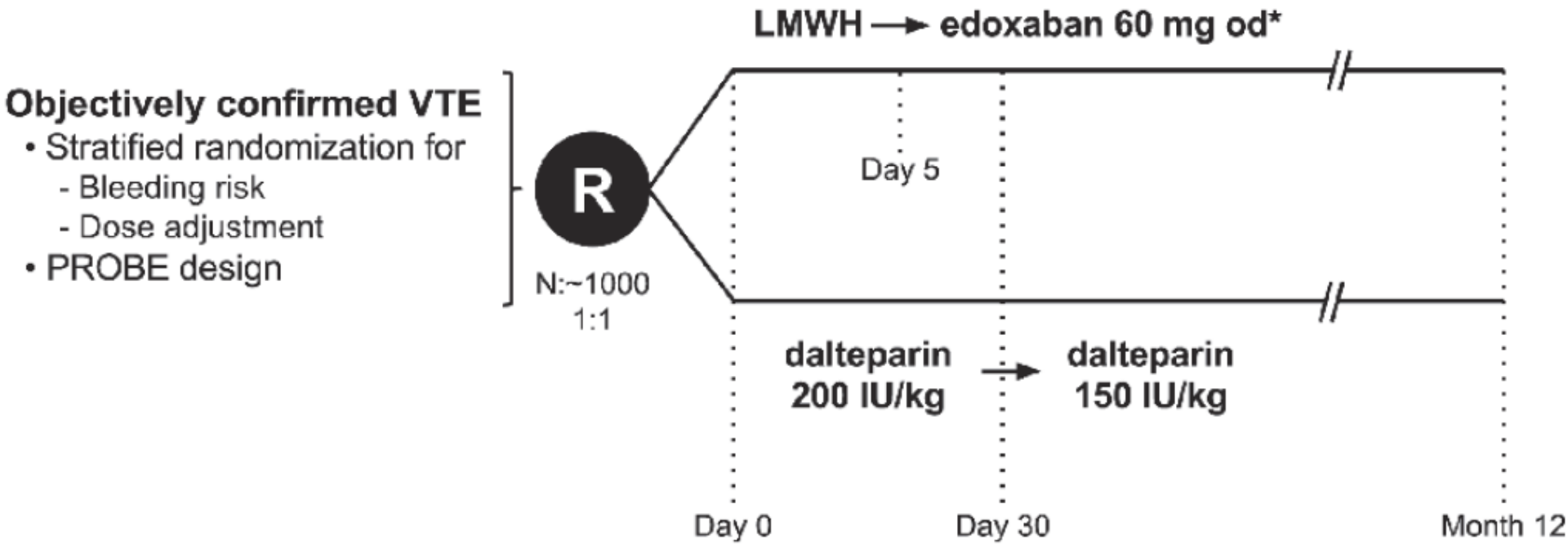
Hôpital Erasme ULB

Risque de saignement majeur



N Van Es et al. Blood. 2014;124:1968-1975

The Hokusai VTE-cancer study



N. Van ES et al. Thromb Haemost 2015; 114: 1268–1276

Y-A-IL DES RAISONS DE RESTER PRUDENT ?

Hôpital Erasme | ULB

Place des anticoagulants oraux directs:

- Efficacité, sécurité et commodité d'emploi
- Y-a-il des raisons de rester prudent ?
  - Populations spéciales
  - Gestion des arrêts temporaires pour procédures invasives programmées
  - Gestion des saignements et des procédures invasives en urgence

Conduite périopératoire du traitement par Pradaxa® (dabigatran)

Haut risque de saignement?

Oui

Dernière dose avant intervention selon Cl_{CR}
- > 80 ml/min : 3 jours
- 50 - 80 ml/min : 3 - 4 jours
- > 30 - 50 ml/min : 5 jours

Reprendre 48 h-72 h après l'intervention selon état clinique*

Non

Dernière dose avant intervention selon Cl_{CR}
- > 80 ml/min : 2 jours
- 50 - 80 ml/min : 2 - 3 jours
- > 30 - 50 ml/min : 3 - 4 jours

Reprendre 24 h après l'intervention*

* Prévention de la TVP selon les recommandations standards
Dernière dose de Clexane® 12 h avant la reprise du dabigatran

Cl_{CR} : clairance de la créatinine selon formule de Cockcroft & Gault

Conduite périopératoire du traitement par anti-Xa: Xarelto® (rivaroxaban), Lixiana® (edoxaban) et Eliquis® (apixaban)

Haut risque de saignement ou
âge > 75 ans ou Cl_{CR} < 50 ml/min ?

Oui

Dernière dose 72 h avant intervention
Pas d'HBPM avant l'intervention

Reprendre Anti-Xa 48 h-72 h après l'intervention selon état clinique*

Non

Dernière dose 48 h avant intervention
Pas d'HBPM avant l'intervention

Reprendre Anti-Xa 24 h après l'intervention*

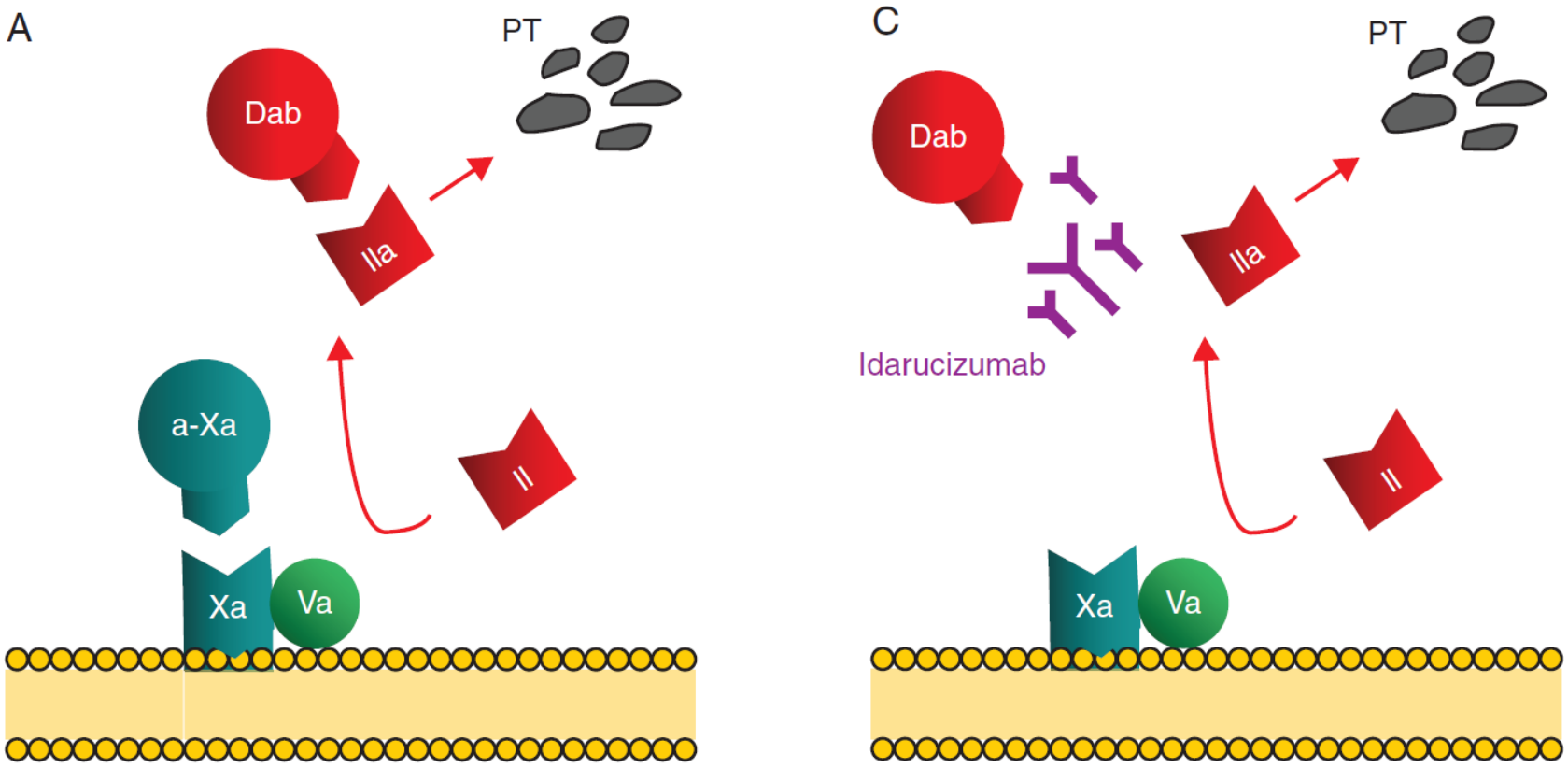
* Prévention de la TVP selon les recommandations standards
Dernière dose de Clexane® 12 h avant la reprise du dabigatran

Y-A-IL DES RAISONS DE RESTER PRUDENT ?

- Gestion des arrêts temporaires pour procédures invasives programmées
- Gestion des saignements et des procédures invasives en urgence

ANTIDOTE DU DABIGATRAN (PRAXBIND®)

Idarucizumab: affinité pour dabigatran >>> affinité dabigatran pour la thrombine



A. Enriquez et al. Europace 2016;18:955-964

RÉVERSION DES AODs ?

Hôpital Erasme | ULB

Antidote	• Niveau d'anticoagulation variable • Efficacité et sécurité peu évaluées • Coût
CCP	• Efficacité incertaine • Risque thromboembolique non évalué • Coût

CCP: Concentrés de Complexe Prothrombinique (facteurs de coagulation)

PRISE EN CHARGE DES HÉMORRAGIES OU GESTE INVASIF URGENT SOUS AOD

Hôpital Erasme | ULB

- Degré d'urgence ?
- Délai de Dernière Prise (DDP) ?
- Clearance créatinine (ClCr) ?
- Mesure de la concentration circulante de l'AOD ?

AODs : SEUIL HÉMOSTATIQUE ?

Intérêt des tests spécifiques ?

- Estimer la concentration circulante des AODs
- Évaluer l'imputabilité du saignement ou le risque hémorragique potentiel liés à l'anticoagulant

30

Hôpital Erasme ULB

Intérêt des tests spécifiques ?

Saignement:

- Concentration ≤ 50 ng/ml: saignement probablement non imputable à l'anticoagulant, pas de neutralisation

Geste urgent à risque hémorragique

- Concentration permettant la réalisation du geste: ≤ 30 ng/ml

J . H. Levy et al. J Thromb Haemost 2016; 14: 623–7

HÉMORRAGIE CHEZ UN PATIENT SOUS AOD

Hôpital Erasme | ULB

- Dosage créatinine et de l'AOD
- Geste hémostatique
- Traitement symptomatique

Hémorragie dans un organe critique
(HIC, intramédullaire, rétinienne)
Ou choc hémorragique

↓

Réversion immédiate

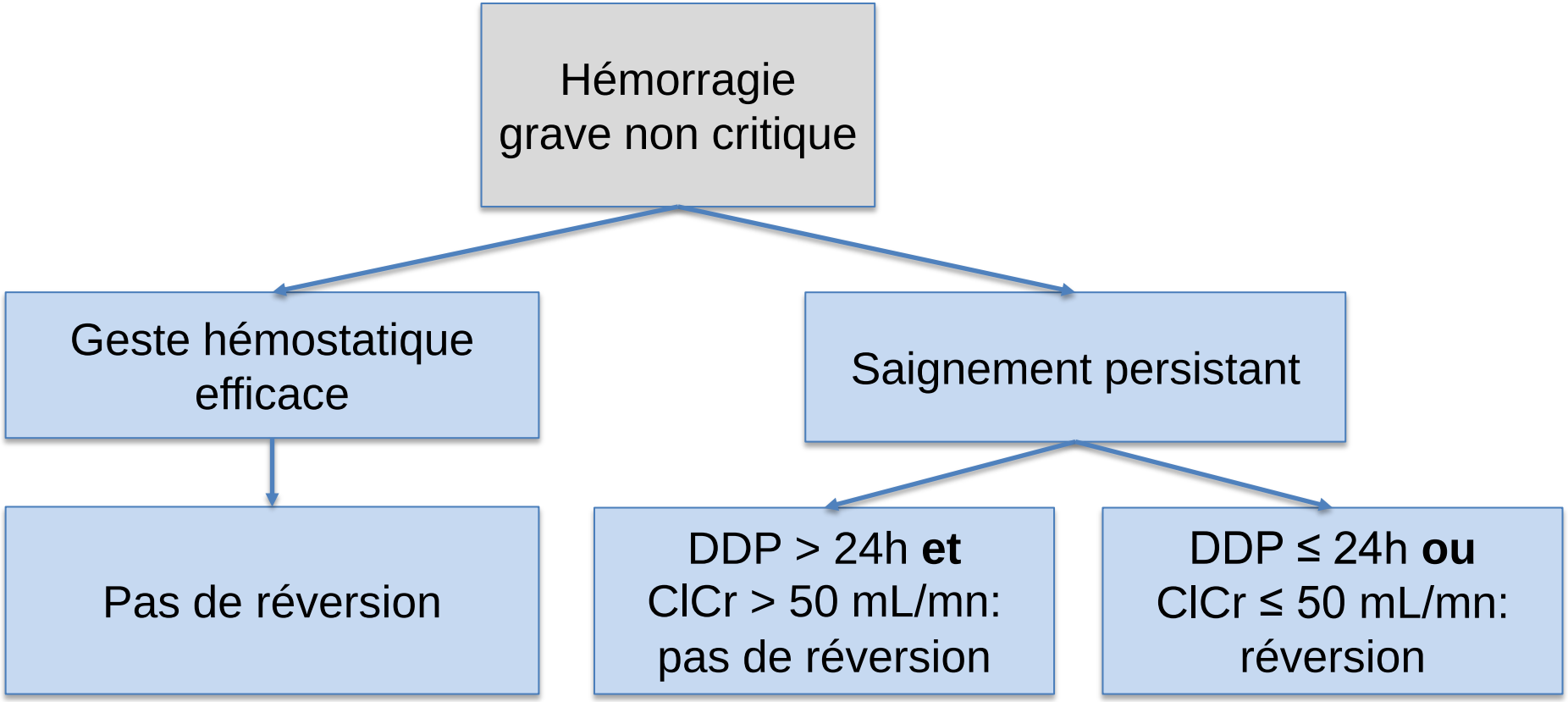
Moyens de réversion	
Dabigatran	Praxbind®: 2 x 2,5 gr en 15 min
	Si pas de Praxbind® : CCP 50 UI/kg
Apixaban, Edoxaban Rivaroxaban	CCP 50 UI/kg

D'après une présentation de Anne GODIER, SFAR septembre 2016

HÉMORRAGIE CHEZ UN PATIENT SOUS AOD

Hôpital Erasme | ULB

- Dosage créatinine et de l'AOD
- Geste hémostatique
- Traitement symptomatique



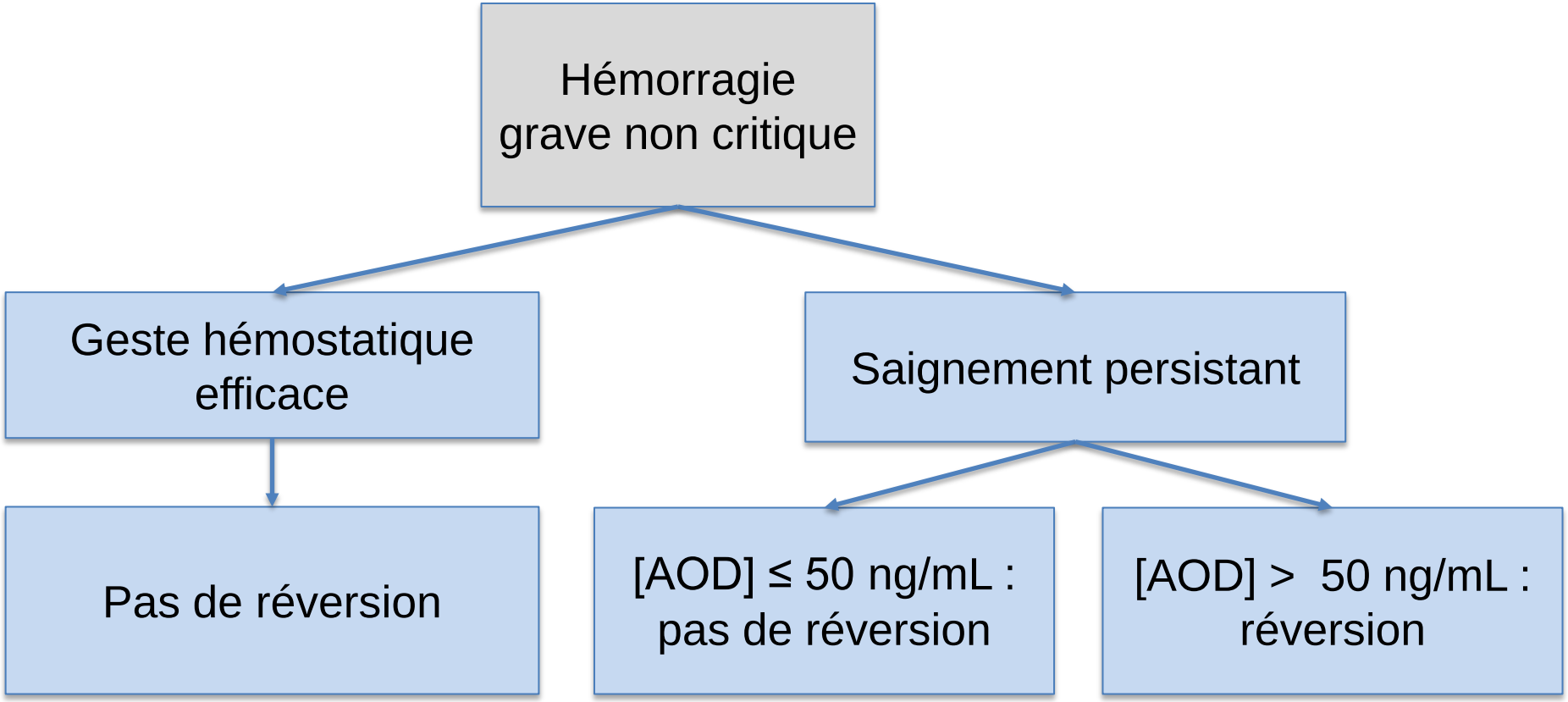
(DDP: délai de dernière prise de l'AOD; ClCr: formule de Cockcroft et Gault)

D'après une présentation de Anne GODIER, SFAR septembre 2016

HÉMORRAGIE CHEZ UN PATIENT SOUS AOD

Hôpital Erasme | ULB

- Dosage créatinine et de l'AOD
- Geste hémostatique
- Traitement symptomatique



D'après une présentation de Anne GODIER, SFAR septembre 2016

HÉMORRAGIE CHEZ UN PATIENT SOUS AOD

Hôpital Erasme | ULB

- Dosage créatinine et de l'AOD
- Geste hémostatique
- Traitement symptomatique

Hémorragie non grave

↓

Traitement étiologique
Pas de réversion

↓

Rechercher une contre-indication à l'AOD
Clearance créatinine < 30 ml/min, interaction médicamenteuse

D'après une présentation de Anne GODIER, SFAR septembre 2016

CONCLUSIONS
PLACE DES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS

Progrès thérapeutique:

- Efficacité au moins équivalente au traitement de référence
- Sécurité et facilité d'emploi incluant voie orale
- Choix de la molécule et/ou de la posologie selon le profil individuel du patient

Y-A-IL DES RAISONS DE RESTER PRUDENT ?

- Questions nécessitant des données supplémentaires sur le plan biologique et/ou clinique :
  - Efficacité et sécurité chez les patients sous-représentés dans les essais
  - Gestion:
    - des arrêts temporaires pour procédures invasives programmées
    - des saignements et des procédures invasives en urgence