Anesthésie et coagulation

Dr Luca Torri

Sion, 6 octobre 2018

Coagulopathies et diathèses hémorragiques…

- Maldie de Von Willebrand
- Hémophilie A
- Hémophilie B
- Déficit d'autres facteurs de la [illegible]lation
- Thromboasthénie de Gl[illegible]in
- Thrombocytopénie[illegible]
- Déficit en vitam[illegible]
- CIVD
- HIT
- H[illegible]pathies
- …

DIATHESE HEMORRAGIQUE MEDICAMENTEUSE

Quelques chiffres…

- Anticoagulants:
  - Prévalence en Italie en 2008: 1,58% (source FCSA)
  - En France, 13.7% des personnes >65 ans ont été exposées au moins 1x à un anticoagulant en 2013 (source ANSM)
- Antiagrégants:
  - Encore plus diffus
  - Aspirine est le 7ème médicament le plus vendu en France en 2013 (source ANSM)

Une population en forte expansion

…and counting…

Les défis pour l'anesthésiste

- Détection
- Arrêt
- Bilan d'hémostase
- Switch entre anticoagulants
- Anesthésie neuraxiale
- Prise en charge de l'hémorragie ←
- Reprise de l'anticoagulation
- …

Prise en charge: premier bilan

- Type de médicament
- Indication
- Dernière prise
- Prise d’autres médicaments pouvant interférer de façon pharmacologique ou clinique
- Comorbidités pouvant influencer l’effet ou la duré (insuffisance hépatique, insuffisance rénale)
- Interprétation résultats labo

Prise en charge: évaluation clinique

- Le patient est-il stable sur le plan hémodynamique?
- L'hémorragie est-elle majeure (ex. perte de >20 g/L d'hémoglobine, 2 ou plus CE transfusés)?
- Un site critique est-il atteint?

TABLE 1 Critical Site Bleeds

Type of Bleed	Initial Signs and Symptoms	Potential Consequences of Bleed
Intracranial hemorrhage: Includes intraparenchymal, subdural, epidural, and subarachnoid hemorrhages	**Unusually intense headache, emesis** **Neurological signs:** e.g., reduced LOC, vision changes, numbness, weakness, aphasia, ataxia, vertigo, seizures	Stupor or coma Permanent neurological deficit Death
Other central nervous system hemorrhage: Includes Intraocular, intra- or extra-axial spinal hemorrhages	**Intraocular:** monocular eye pain, vision changes, blindness **Spinal:** back pain, bilateral extremity weakness or numbness, bowel or bladder dysfunction, respiratory failure	**Intraocular:** permanent vision loss **Spinal:** permanent disability, paraplegia, quadriplegia, death
Pericardial tamponade	Shortness of breath, tachypnea Hypotension, jugular venous distension Tachycardia, muffled heart sounds, rub	Cardiogenic shock Death
Airway, including posterior epistaxis	**Airway:** hemoptysis, shortness of breath, hypoxia **Posterior epistaxis:** profuse epistaxis, hemoptysis, hypoxia, shortness of breath	Hypoxemic respiratory failure, Death
Hemothorax, intra-abdominal bleeding, and RPH	**Hemothorax:** tachypnea, tachycardia, hypotension **Intra-abdominal (nongastrointestinal):** abdominal pain, distension, hypotension, tachycardia **RPH:** Back/flank/hip pain, tachycardia, hypotension	**Hemothorax:** respiratory failure **RPH:** femoral neuropathy **All:** hypovolemic shock, death
Extremity bleeds: includes intramuscular and intra-articular bleeding	**Intramuscular:** pain, swelling, pallor, paresthesia, weakness, diminished pulse **Intra-articular:** joint pain, swelling, decreased range of motion	**Intramuscular:** compartment syndrome, paralysis, limb loss **Intra-articular:** irreversible joint damage

LOC = loss of consciousness; RPH = retroperitoneal hematoma.

Hémorragie et anticoagulants

"Oh waiter! Will you pass me the anticoagulant please?"

Principaux anticoagulants

Oraux	**Parentéraux**
Antivitamine K • Sintrom, Marcoumar, Warfarin	Héparine non fractionnée
	Héparines à bas poids moléculaire
Anticoagulants directs oraux • Dabigatran (Pradaxa) • Rivaroxaban (Xarelto), Apixaban (Eliquis), Edoxaban (Lixiana)	Fondaparinux (Arixtra)
	Autres (bivalirudine, danaparoïde,…)

Pharmacodynamique

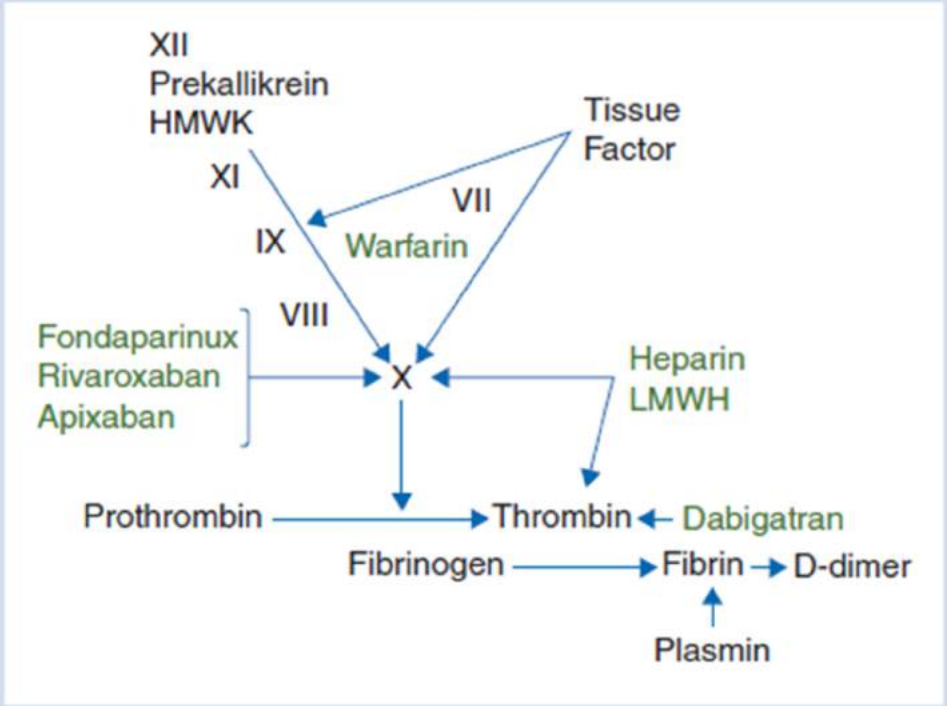


Fig 1 Sites of action of anticoagulant drugs. Clotting factors are indicated by Roman numerals. Warfarin reduces production of factors VII, IX, X, and prothrombin. Heparin and LMWH inhibit factor Xa and thrombin. Fondaparinux, rivaroxaban, and apixaban are direct factor Xa inhibitors. Dabigatran is a DTI. HMWK, high molecular weight kininogen; LMWH, low molecular weight heparin.

Benzon et al, New oral anticoagulants and regional anesthesia, Br J Anaesth. 2013 Dec;111 Suppl 1:i96-113

Hémorragie: mesures générales

- Arrêt de l'anticoagulant
- Si possible, arrêt des antiagrégants
- Traitement local/compression manuelle
- Support hémodynamique
- Traitement des comorbidités pouvant favoriser l'hémorragie (ex. thrombopénie, urémie, insuffisance hépatiques,…)
- Traitements adjuvants: considérer ac. tranexamique
- Prise en charge chirurgicale/interventionnelle du saignement

Anti-vitamine K

- Bilan labo utile à la prise en charge: TP, INR
- Traitement «étiologique»: vitamine K 5-10mg
  - Préférer la voie IV (délai action plus court: 4-6h vs 18-24 pour la voie orale)
- Traitement de première ligne: concentrés complexe prothrombinique (Prothromplex, Beriplex, etc.)
- Traitement de deuxième ligne: plasma frais congelé

Doses

Plusieurs schémas…

- Administer 4F-PCC†:
  - INR 2-4, 25 units/kg
  - INR 4-6, 35 units/kg
  - INR >6, 50 units/kg
- Or low fixed-dose option
  - 1000 units for any major bleed
  - 1500 units for intracranial hemorrhage
  - If 4F-PCC not available, use plasma 10–15 mL/kg[1]

Tomaselli *et al.*

2017 ACC ECDP on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants

In VKA-treated patients undergoing an emergency procedure, we recommend that INR must be measured on the patient's admission to the hospital, with the administration of four-factor PCC to reverse VKA anticoagulant effects (e.g. at an initial dose of 25 IU factor IX kg^{-1} at an INR of 4) rather than the transfusion of plasma. **1B**

If PCC is not available, then in bleeding patients where VKA-induced coagulopathy is considered a contributing factor, we recommend the transfusion of plasma (15 to 20 ml kg^{-1} plus 5 to 10 mg IV vitamin K. **1C**

Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology

•Posologie en cas de déficits acquis en facteurs du complexe prothrombinique
La formule suivante peut être utilisée pour le calcul de la dose:
Dose (en U.I.) = augmentation souhaitée du temps de Quick (en %) × kg de poids corporel × 1,2.

compendium.ch, Prothromplex

Anticoagulants directs oraux

Inhibition directe thrombine (facteur IIa)

- Dabigatran (Pradaxa®)

Inhibition facteur Xa

- Rivaroxaban (Xarelto®)
- Edoxaban (Lixiana®)
- Apixaban (Eliquis®)

L'avantage des AOD par rapport aux AVK est surtout leur simplicité d'utilisation:

- posologie standardisée ne nécessitant pas de monitoring sanguin
- moindre interaction médicamenteuse et alimentaire
- absorption rapide par voie orale et action rapide
- Demi-vie plus brève (entre 9 et 15 h) que celle de la warfarine (35 à 45 h), AVK de référence, ce qui peut être un avantage en cas d'intervention chirurgicale urgente, mais aussi un risque en cas d'oubli de prise médicamenteuse
- moins de saignements intracrâniens

Pierard et Sprynger, Rev Med Suisse 2014; 10: 1562-7

Moins simple la gestion en urgence…

- Difficulté à en estimer l'effet résiduel
- Prolongation effet en cas d'IRA
- Manque d'antidotes
- Encore relativement peu d'études cliniques

Anticoagulants directs oraux et labo

TABLE 3 Suggestions for Laboratory Measurement of DOACs When Specialized Assays are not Available

	Clinical Objective			
	Exclude Clinically Relevant* Drug Levels		Determine Whether On-Therapy or Above On-Therapy Levels Are Present	
Drug	**Suggested Test**	**Interpretation**	**Suggested Test**	**Interpretation**
Dabigatran	TT, aPTT	**Normal TT** excludes clinically relevant* levels **Prolonged TT** does not discriminate between clinically important and insignificant levels **Normal aPTT** usually excludes clinically relevant* levels, if a sensitive reagent is used.	aPTT	**Prolonged aPTT** suggests that on-therapy or above on-therapy levels are present **Normal aPTT** may not exclude on-therapy levels, particularly if a relatively insensitive aPTT reagent is used
Apixaban	None	**Normal PT and aPTT** do not exclude clinically relevant* levels	PT	**Prolonged PT** suggests that on-therapy or above on-therapy levels are present **Normal PT** may not exclude on-therapy *or above on-therapy levels*, particularly if a relatively insensitive PT reagent is used
Edoxaban or rivaroxaban	None	**Normal PT and aPTT** do not exclude clinically relevant* levels	PT	**Prolonged PT** suggests that on-therapy or above on-therapy levels are present **Normal PT** may not exclude on-therapy levels, particularly if a relatively insensitive PT reagent is used

*The term "clinically relevant" refers to DOAC levels that may contribute to bleeding or surgical bleeding risk. The minimum DOAC level that may contribute to bleeding or surgical bleeding risk is unknown. The International Society on Thrombosis and Hemostasis recommends consideration of anticoagulant reversal for patients with serious bleeding and a DOAC level >50 ng/mL, and for patients requiring an invasive procedure with high bleeding risk and a DOAC level >30 ng/mL (17).

Anti-Xa = anti-factor Xa; aPTT = activated partial thromboplastin time; DOAC = direct-acting oral anticoagulant; PT = prothrombin time; TT = thrombin time.

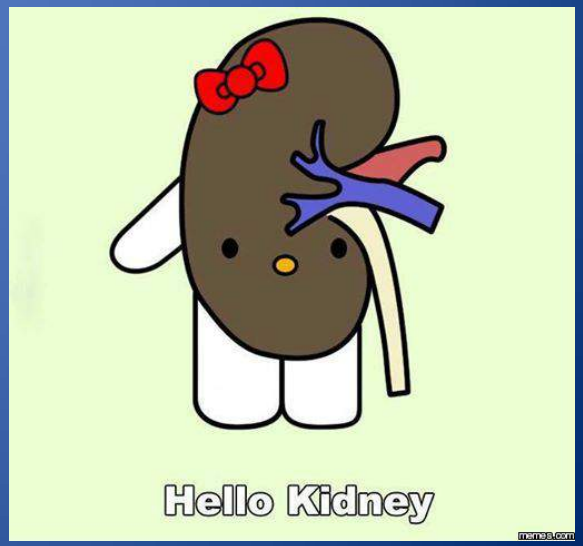
Doherty et al., 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation

Anticoagulants directs oraux et fonction rénale

	Dabigatran				
CrCl, mL/min	≥80	50-79	30-49	15-29	<15
Estimated drug half-life, h	13	15	18	27	30 (off dialysis)

	Apixaban, Edoxaban, or Rivaroxaban		
CrCl, mL/min	≥30	15-29	<15
Estimated drug half-life, h	6-15	Apixaban: 17 Edoxaban: 17 Rivaroxaban: 9	Apixaban: 17 (off dialysis) Edoxaban: 10-17 (off dialysis) Rivaroxaban: 13 (off dialysis)

Doherty et al., 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation



En cas d'hémorragie majeure

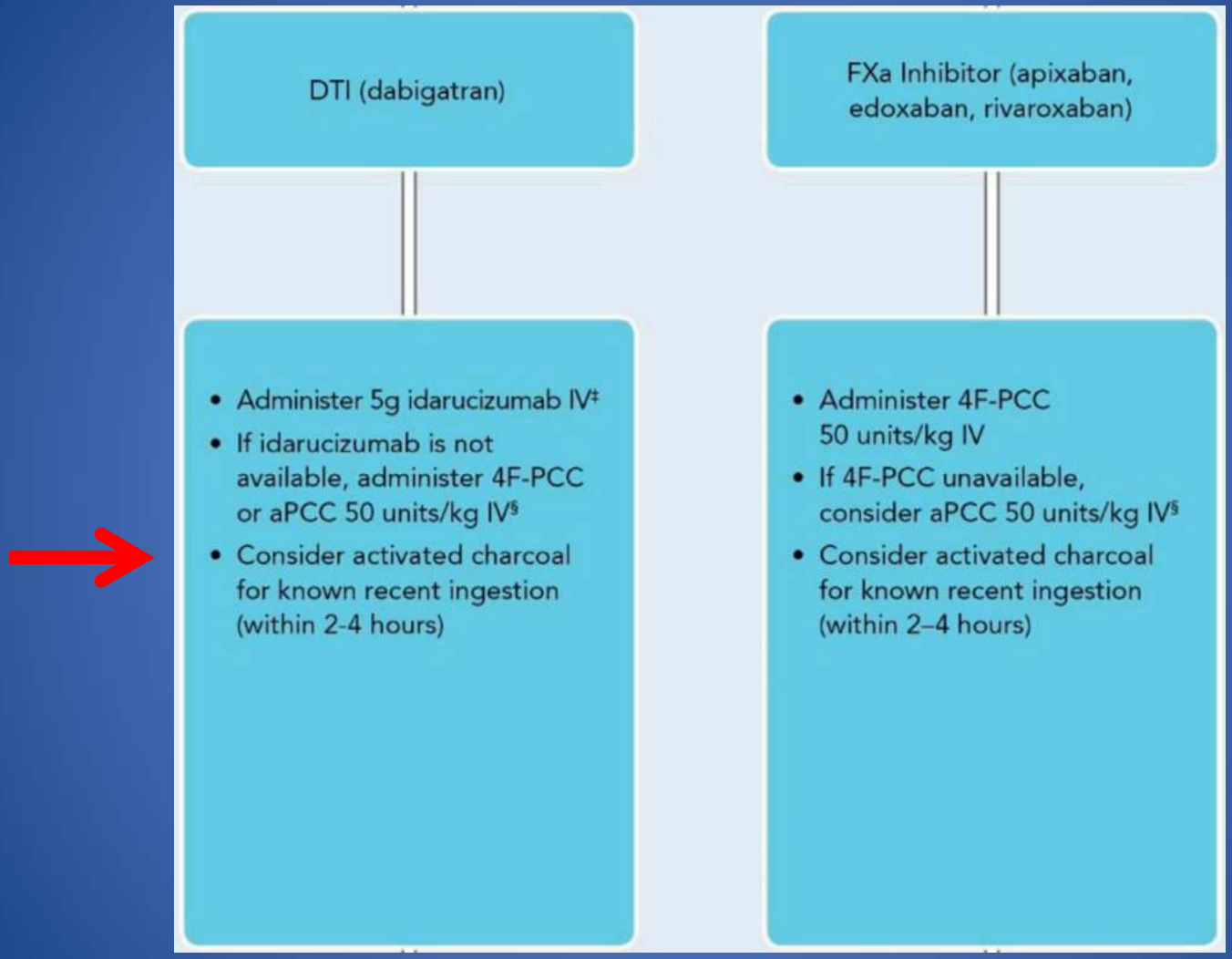
Table 9 Possible measures to take in case of bleeding

	Direct thrombin inhibitors (dabigatran)	FXa inhibitors (apixaban, edoxaban, and rivaroxaban)
None life-threatening bleeding	Inquire last intake + dosing regimen. Estimate normalization of haemostasis: Normal renal function: 12–24 h CrCl 50–80 mL/min: 24–36 h CrCl 30–50 mL/min: 36–48 h CrCl < 30 mL/min: ≥48 h Maintain diuresis. Local haemostatic measures. Fluid replacement (colloids if needed). RBC substitution if necessary. Platelet substitution (in case of thrombocytopenia ≤60 × 10^9/L or thrombopathy). Fresh frozen plasma as plasma expander (not as reversal agent) Tranexamic acid can be considered as adjuvans. Desmopressin can be considered in special cases (coagulopathy or thrombopathy) Consider dialysis (preliminary evidence: −65% after 4 h).[122] Charcoal haemoperfusion can be considered (based on preclinical data)	Inquire last intake + dosing regimen. Normalisation of haemostasis: 12–24 h Local haemostatic measures. Fluid replacement (colloids if needed). RBC substitution if necessary. Platelet substitution (in case of thrombocytopenia ≤60 × 10^9/L or thrombopathy). Fresh frozen plasma as plasma expander (not as reversal agent) Tranexamic acid can be considered as adjuvans. Desmopressin can be considered in special cases (coagulopathy or thrombopathy)
Life-threatening bleeding	All of the above. Prothrombin complex concentrate (PCC) 50 U/kg (with additional 25 U/kg if clinically needed) (but no clinical ata). Activated PCC 50 U/kg; max 200 U/kg/day): no strong data about additional benefit over PCC. Can be considered before PCC if available. Activated factor VII (rFVIIa; 90 μg/kg) no data about additional benefit + expensive (only animal evidence) Idarucizumab 5 g IV (approval waiting)	All of the above. Prothrombin complex concentrate (PCC) 50 U/kg (with additional 25 U/kg if clinically needed) (healthy volunteer data) Activated PCC 50 U/kg; max 200 U/kg/day): no strong data about additional benefit over PCC. Can be considered before PCC if available. Activated factor VII (rFVIIa; 90 μg/kg) no data about additional benefit + expensive (only animal evidence)

RBC, red blood cells; CrCl, creatinine clearance; PCC, prothrombin complex concentrate.

H. Heidbuchel et al., Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation, Europace (2015) 17, 1467–1507

Au delà de l'Atlantique…



Tomaselli *et al.*

2017 ACC ECDP on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants

Pour résumer

TABLE 5 Available Reversal Agents and Suggested Use

Reversal Agent	Vitamin K Antagonists (Warfarin)	Factor IIa Inhibitor (Dabigatran)	Factor Xa Inhibitor (Apixaban, Edoxaban and Rivaroxaban)
4F-PCC (56)	First line	Second line	First line
aPCC	Not indicated	Second line	Second line
Idarucizumab	Not indicated	First line	Not indicated
Plasma	If 4-PCC is unavailable	Not indicated	Not indicated

4F-PCC = 4-factor prothrombin complex concentrate; aPCC = activated prothrombin complex concentrate.

1 flacon ampoule de Prothromplex NF 600 contient respectivement:

Protéines totales	300-750 mg
Facteur II	600 U.I.
Facteur VII	500 U.I.
Facteur IX	600 U.I.
Facteur X	600 U.I.
Protéine C	≥400 U.I.
Antithrombine III	15-30 U.I.
Héparine	≤ 0,5 U.I. / U.I. de facteur IX

PFC:

- Facteur II: 0,7-1,5 U/ml
- Facteur VII: 0,6-1,6 U/ml
- Facteur IX: 0,6-1,5 U/ml
- Facteur X: 0,8-0,9 U/ml
- Protéine C: 0,7-1,4 U/ml

Adapté de «Perioperative hemostasis – Coagulation for anesthesiologist», C.E. Marcucci, P. Schoettker editors, 2015

Héparines

- Non fractionnées
  - Liquemine, calciparine,…
- Bas poids moléculaire
  - Enoxaparine
  - Fraxiparine
  - …
- Fondaparinux (Arixtra)

La protamine

- Protéine basique, qui se lie à l'héparine (acide) en formant un complexe stable avec elle
- Les héparines non fractionnées et à bas poids moléculaires répondent à la protamine, qui les lie et les inactive. La réponse des HBPM est seulement partielle
- Le Fondaparinux ne répond pas à la protamine

Doses

Héparine non fractionnée:

- 1 mg pour 100 UI d'héparine reçues dans les dernières 2-3h (ex. perfusions continues)
- En cas d'héparine s.c. ne répondant pas à la dose de 1 mg/100 UI, une perfusion continue peut être envisagée, sous contrôle du PTT

Héparine bas poids moléculaire

- 1 mg pour 100 UI antifacteur Xa
- Si pas de réponse, 0,5 mg pour 100 UI antifacteur Xa
- Si reçue depuis plus que 8h, des doses plus faibles peuvent être considérées

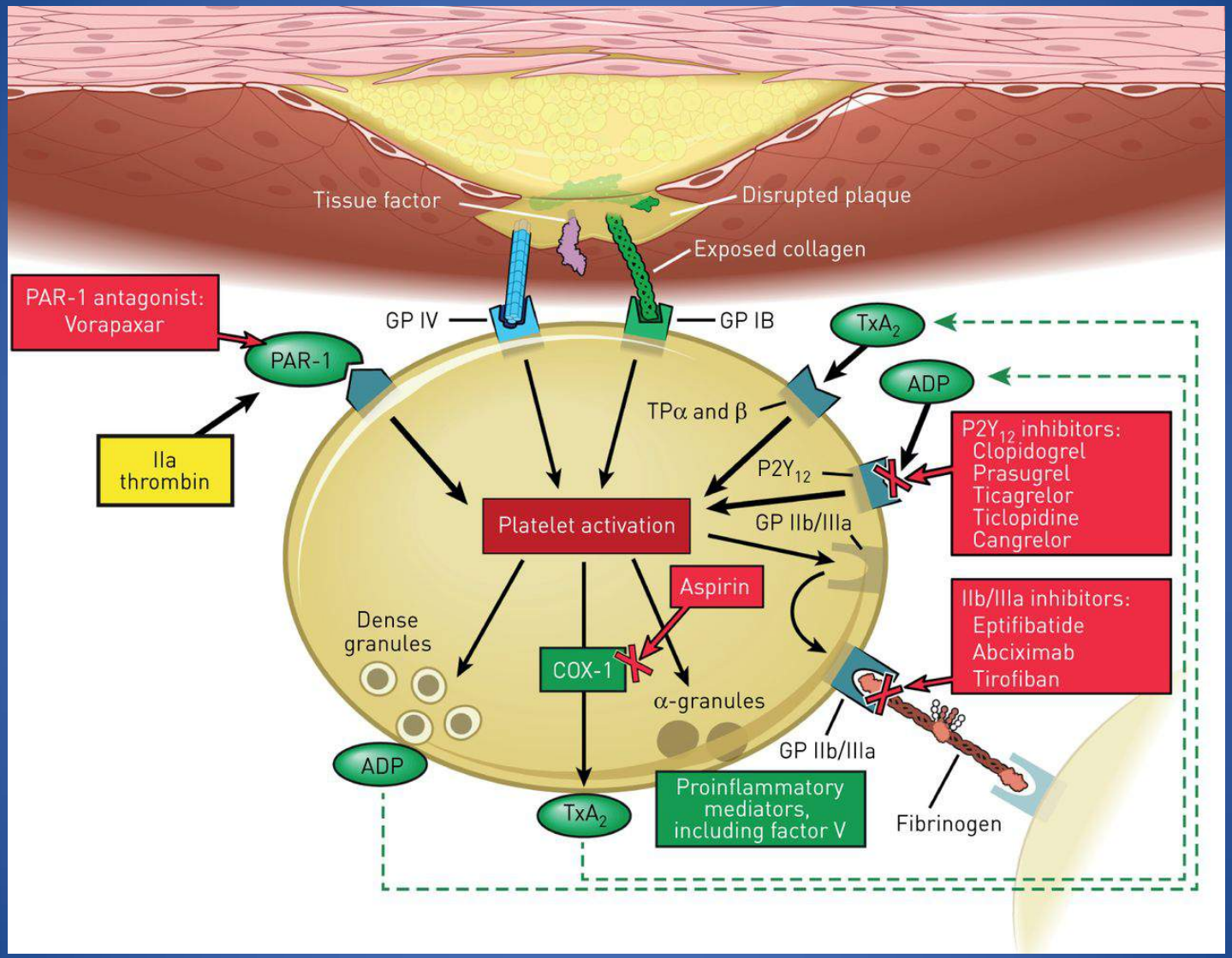
Perfusion lente (>5 minutes) et attention au calcul des doses: en cas de surdosage, la protamine exerce un effet anticoagulant

Fondaparinux

- Polysaccaride synthétique, se lie à l'antithrombine III avec un effet anti-Xa mais sans effet sur la thrombine. Ne provoque pas de HIT.
- Longue démi-vie (17-20h), élimination rénale
- Pas de réponse à la protamine
- Pas d'antidote
- En cas d'hémorragie avec risque vital, l'utilisation de facteur VIIa recombinant (Novoseven) a été proposée (off-label et dose non établie: 90 mcg/Kg?)

Les antiagrégants

Larousse.fr



Abuqayyas S, Raju S, Bartholomew JR, et al. Management of antithrombotic agents in patients undergoing flexible bronchoscopy. Eur Respir Rev 2017; 26: 170001

- Courte démi-vie mais long effet biologique
- Pas d'antidote ou antagoniste existant
- Souvent patient à haut risque thrombotique: toute intervention pro-hémostatique doit être balancé avec le risque thrombotique

Drug	Time to normal platelet function/ coagulation activity after drug discontinuation
Antiplatelet drugs	
NSAIDs	24 h
Aspirin	5–7 d
Clopidogrel	5–7 d
Prasugrel	5–7 d
Ticagrelor	3–5 d
Tirofiban	4–8 h
Eptifibatide	4–8 h
Abciximab	24–48 h

Makris et al, British Journal of Haematology, 2012, 160, 35-46

Hémorragie: mesures générales

- Arrêt de l'antiagrégant selon risque hémorragique ET thrombotique
- Arrêt d'autres médicaments pro-hémorragiques
- Traitement local/compression manuelle
- Support hémodynamique
- Traitement des comorbidités pouvant favoriser l'hémorragie
- Prise en charge chirurgicale/interventionnelle du saignement

- Traitements adjuvants: desmopressine
  - Effet: augmentation des niveaux de facteur de von Willebrand et de facteur VIII dans le sang; possiblement augmentation adhésion plaquettaire
  - Indications «classiques»: certains types de maladie de Von Willebrand,hémophilie A mineure
  - Dose: 0,3 mcg/Kg dans NaCl 0,9%, à passer sur 30’
  - Efficacité: données contrastantes, pourrait avoir un rôle dans les hémorragies plus sévères, notamment chez les patients sous aspirine ou en cas d’urémie
  - Rares épisodes de thrombose artérielle

Transfusion plaquettaire

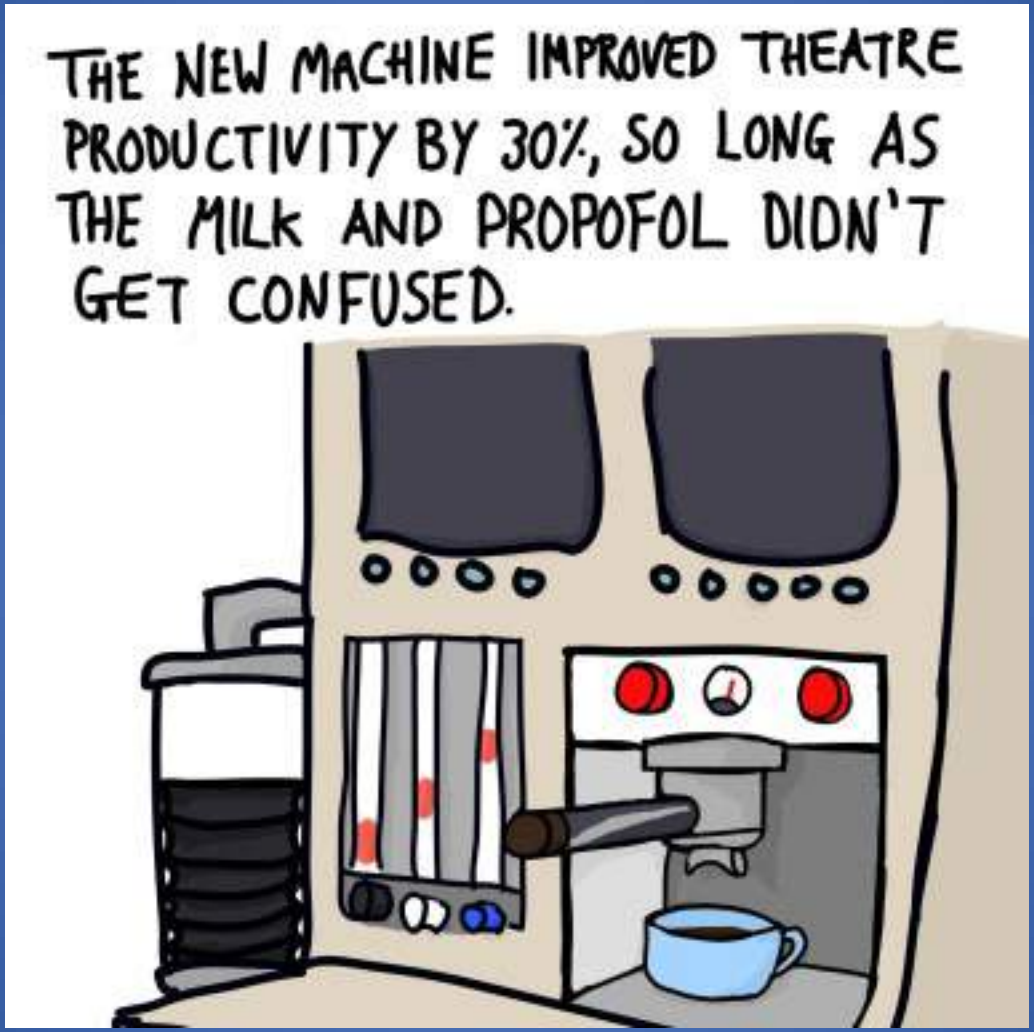
- Seul moyen de reverser l'anti-agrégation
- Pas d'accord sur la dose
  - 0,7 x 10^{11} pour 10Kg de poids (ESA)
  - 2-3 doses adultes (British Commitee for Standards in Haematology)
- Produit sanguin «rare», taux d'effets secondaires plus élevé que les autres produits sanguins
- La transfusion plaquettaire pourrait être ieficace chez les patients sous Ticagrelor (Brilique), surtout si reçu depuis moins que 12h

Conclusions

- De plus en plus de patients ont un trouble médicamenteux de la coagulation/agrégation, et certains vont saigner
- L'attente est une bonne stratégie dans les cas non urgents
- Dans l'urgence, un bilan ciblé et des mesures générales restent primordiales
- Chez les anticoagulés, les concentrés du complexe prothrombinique sont plus efficaces des PFC (et plus rapidement disponibles)

Conclusions

- Les antidotes des nouveaux anticoagulants sont encore peu et chers, mais pourraient être la solution du futur
- Pour les antiagrégants, les plaquettes restent le seul traitement reconnu en cas d'hémorragie massive
- Les traitement adjuvants peuvent être une option intéressante
- Le ticagrelor représente un challenge dans la prise en charge de l'hémorragie


THE NEW MACHINE IMPROVED THEATRE PRODUCTIVITY BY 30%, SO LONG AS THE MILK AND PROPOFOL DIDN'T GET CONFUSED.

Merci

Références principales

- Kozek-Langenecker et al, Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anesthesiology. First update 2016, Eur J Anesthesiol 2017; 34:332-395
- Tomaselli et al, 2017 ACC ECDP on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants
- Doherty et al., 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation
- H. Heidbuchel et al., Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation, Europace (2015) 17, 1467–1507
- Makris et al, Guideline on the Management of Bleeding in Patients on Antithrombotic Agents, British Journal of Haematology, 2012, 160, 35-46
- «Perioperative hemostasis – Coagulation for anesthesiologist», C.E. Marcucci, P. Schoettker editors, 2015