

Gestion des accidents hémorragiques sous anticoagulants

Pr Olivier Hanon
Paris, France



Déclaration de relations professionnelles et liens d'intérêt

- Novartis, Daiichi-Sankyo, Boehringer-Ingelheim, Bayer, Sanofi-Aventis, BMS, Pfizer, Astra-Zeneca, Servier, Vifor, Lilly, Boston

Journée Scientifique de Broca Pratiques en Gériatrie 2^{ème} édition – PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

Gestion des hémorragies sous AVK



Vitamine K + PPSB ?

Journée Scientifique de Broca - Pratiques en Gériatrie : 2ème édition - PARIS le 10 NOV. 2015 © Tous droits réservés

HIC sous AVK

INR 5,1

Après VitK/ PPSB

INR 1,2

- **Malgré « l'antidote » : >75% de handicaps ou de décès à 3 mois**

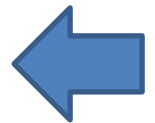
Safety of prothrombin complex concentrates for rapid anticoagulation reversal of vitamin K antagonists

A meta-analysis

Table 2: Rate of complications.

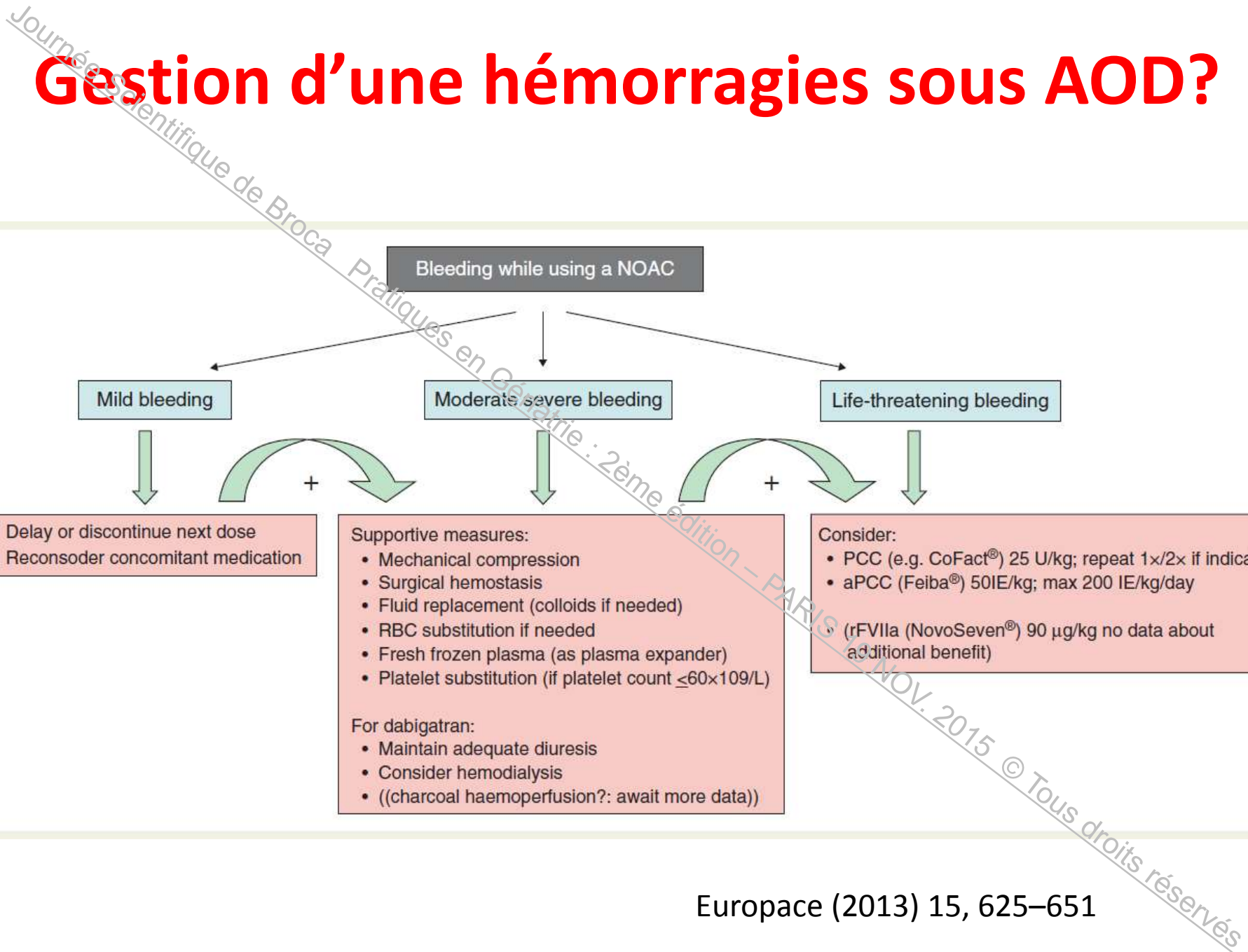
	Rate (95% CI)
TE events	1.4% (0.8–2.1)
Death for all causes	10.6% (5.9–16.6)
TE events in pts treated for bleeding	1.9% (1.0–3.1)
TE events in pts treated before urgent surgery or invasive procedures	0.8% (0.1–2.0)
TE events in pts treated with 4-factor PCCs	1.8% (1.0–3.0)
TE events in pts treated with 3-factor PCCs	0.7% (0.0–2.4)
TE events in high quality studies	2.3% (0.5–5.4)
Viral transmission after PCC administration	1.9% (0.3–4.9)

TE, thromboembolic, pts: patients, PCCs: prothrombin concentrates.



Gestion des hémorragies sous AOD

Gestion d'une hémorragies sous AOD?



Ann Fr Anesth Reanim (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.annfar.2013.04.016>

Hémorragie dans un organe critique
(intracérébral, sous dural aigu, intra-oculaire...)

- 1) FEIBA® 30-50 UI / kg*
- ou
- 2) CCP 50 UI / kg*

**Hémorragie grave
selon la définition HAS 2008**
(hors cas précédent)

- Si []** \leq 30 ng / ml : pas d'antagonisation
- Privilégier un geste hémostatique si réalisable
- Si pas de geste hémostatique immédiat
et si []** > 30 ng / ml
- ▶ Discuter l'antagonisation*** (pas toujours nécessaire)



* Fonction de la disponibilité. Pas de données disponibles sur le risque thrombotique des fortes doses de CCP ou de FEIBA, chez ces patients
** [] signifie concentration
*** CCP=25-50 UI/kg ou FEIBA=30-50 UI/Kg
Le rFVIIa n'est pas envisagé en première intention

Edoxaban Effects on Bleeding Following Punch Biopsy and Reversal by a 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate

Hamin Zahir, PhD*; Karen S. Brown, PhD*; Alexander G. Vandell, PharmD, PhD;
Madhuri Desai, MS; Jen-Fue Maa, PhD; Victor Dishy, MD; Barbara Lomeli, MD;
Annette Feussner; Wenqin Feng, PhD; Ling He, PhD; Michael A. Grosso, MD;
Hans J. Lanz, MD; Elliott M. Antman, MD

Pratiques en Gériatrie : 2ème édition –

Les AOD

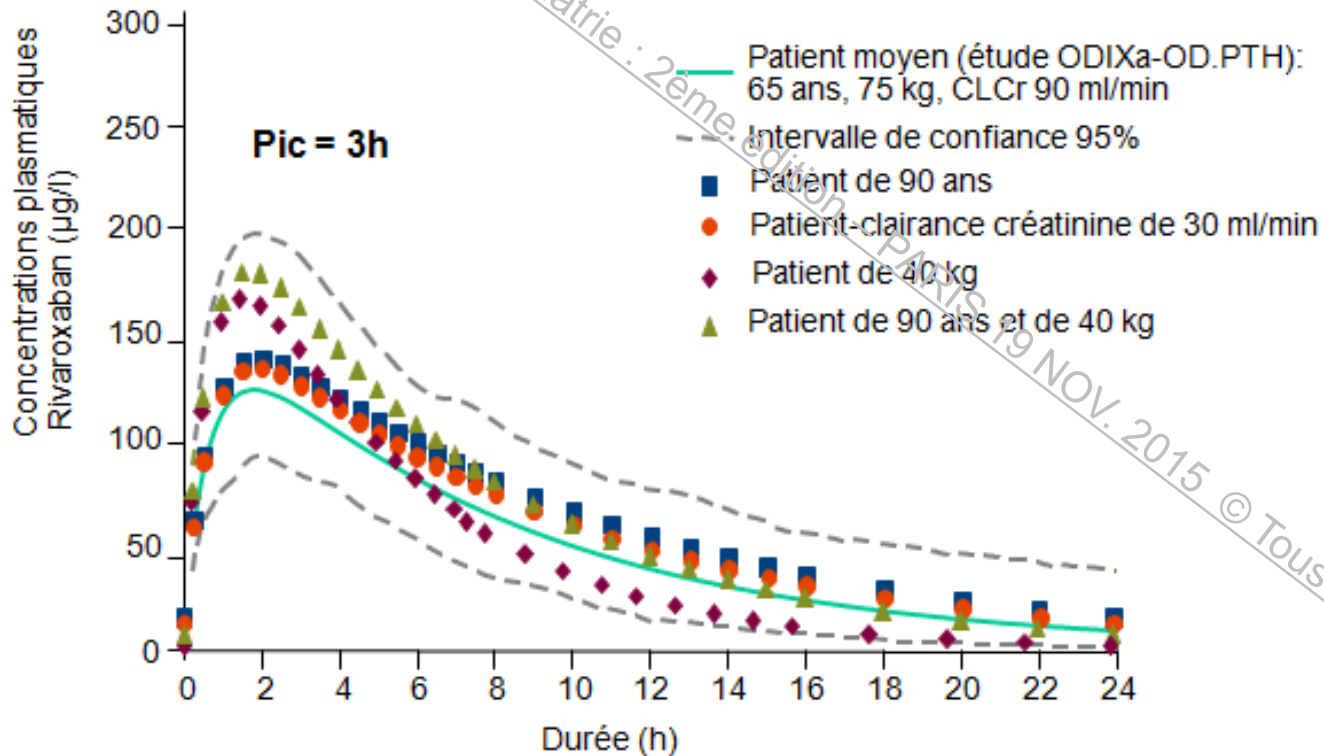
Le meilleur antidote = la demi-vie courte !

Dabigatran = 12h–17h

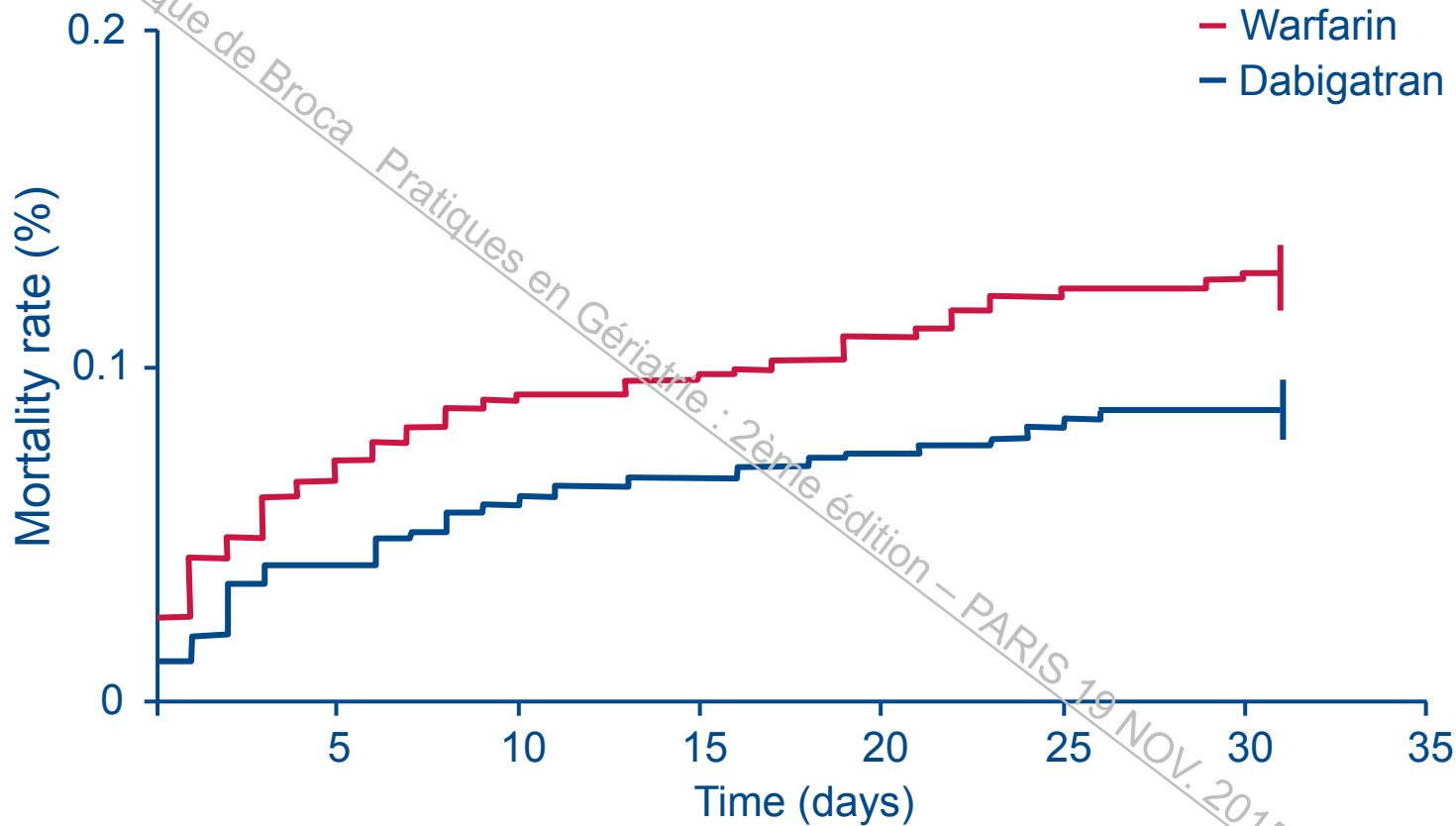
Rivaroxaban = 5h – 13h

Apixaban = 8h – 15h

Edoxaban = 8h – 10h



Mortality After a Major Bleed: Five Phase III Trials - Results



The Kaplan–Meier analysis indicated **a reduced risk for death with dabigatran* vs warfarin** during 30 days from the bleeding ($P=0.052$)

*Data combined from dabigatran 150 mg and 110 mg BID treatment groups. Only first major bleed included. Analysis not adjusted for covariates

AOD - SURDOSAGE ET DIALYSE

- Rivaroxaban, Apixaban : aucune efficacité
>85% liés aux protéines plasmatiques
- Dabigatran : efficace
peu lié aux protéines plasmatiques (35%)
mais diminution lente et progressive
(60 à 70% en 4 à 6 h)

Van Ryn et al. Thromb Haemost 2010



Chirurgie urgente ?

Journée Scientifique de Broca Pratiques en Gériatrie : 2ème édition – PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

Chirurgie Urgente

[Rivaroxaban] \leq 30 ng/ml

[Dabigatran] \leq 30 ng/ml

TCA \leq 1.2 et TP \geq 80 %

- Opérer

30 ng/ml < [Rivaroxaban] \leq 200 ng/ml

30 ng/ml < [Dabigatran] \leq 200 ng/ml

1.2 < TCA \leq 1.5 ou TP < 80 %

- Attendre jusqu'à 12 h* puis nouveau dosage**
ou (si délai incompatible avec l'urgence)
- Opérer, si saignement anormal : antagoniser l'effet anti-coagulant***
CCP=25-50 UI/kg ou FEIBA=30-50 UI/Kg en fonction de la disponibilité

200ng/ml < [Rivaroxaban] \leq 400 ng/ml

200 ng/ml < [Dabigatran] \leq 400 ng/ml

TCA > 1.5

Dabi →

- Attendre 12 – 24 h puis nouveau dosage**
ou (si délai incompatible avec l'urgence)
- Retarder au maximum l'intervention
- Discuter la dialyse, notamment si Cockcroft < 50 ml/mn
- Opérer, si saignement anormal : antagoniser***

CCP=25-50 UI/kg ou FEIBA=30-50 UI/Kg en fonction de la disponibilité

[Rivaroxaban] > 400 ng/ml

[Dabigatran] > 400 ng/ml

Dabi →

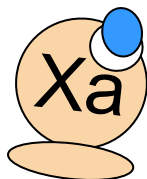
- Surdosage – Risque hémorragique majeur
- Discuter la dialyse avant la chirurgie

AOD ET ANTIDOTE

Antagonistes des Xabans et du Dabigatran en phase III

Antidote des xabans

- variant recombinant du facteur Xa
- sans activité catalytique
- forte affinité pour les anti-Xa



nature
medicine

2013 Lu G.



Antidote du dabigatran

- anticorps spécifique
- similarités structurales avec thrombine
- forte affinité pour le dabigatran
- pas d'activité sur les tests de coag

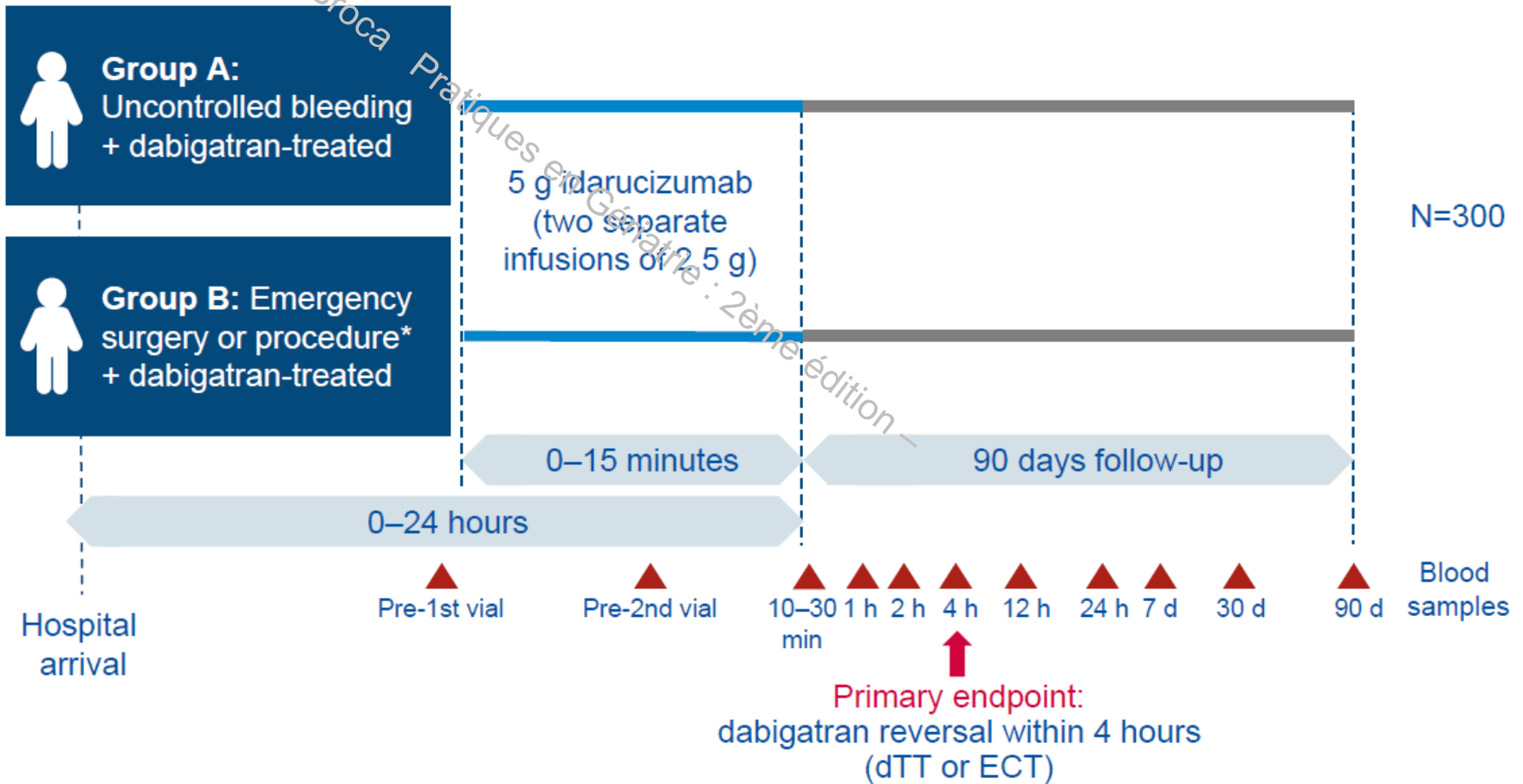


Schiele F. BLOOD, 2 MAY 2013



N Engl J Med. 2015 Aug 6;373(6):511-20.

RE-VERSE AD™: multicentre, ongoing, open-label, single-arm Phase III study



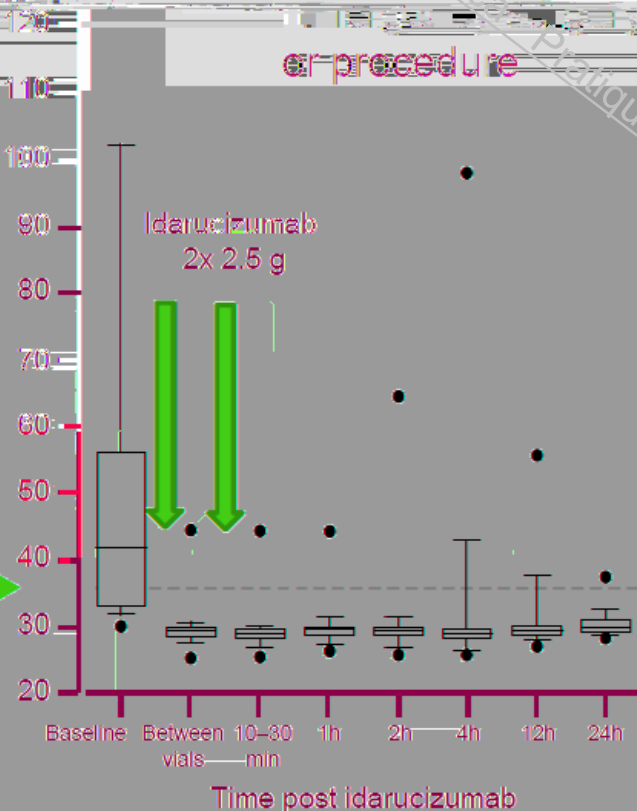
RE-VERSE AD™ interim results: primary endpoint in **Group A** and **Group B** by dTT reversal of dabigatran anticoagulation with idarucizumab

130

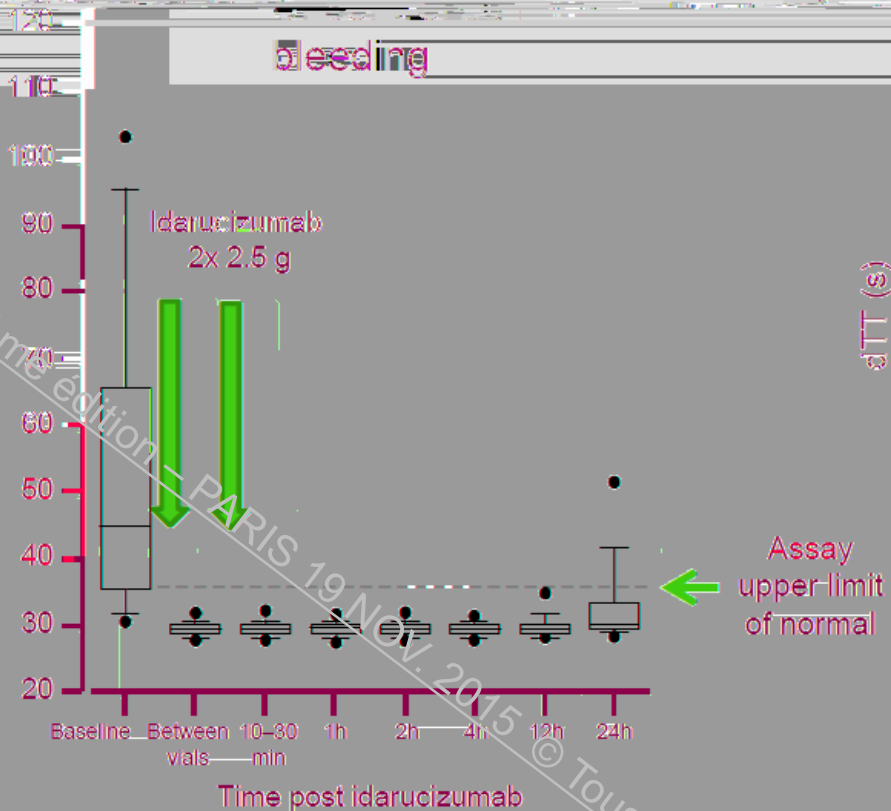
Group A

130

Group B



dTT (s)



dTT (s)



RE-VERSE AD™

Study of reversal effects of idarucizumab in patients on dabigatran

Idarucizumab is currently in development and is not approved for use in the EU.

Interim analysis includes data for the first 100 patients

Tous droits réservés

A 5.0 dose of idarucizumab resulted in immediate and complete

f evaluable

- Secondary clinical endpoints confirmed effective reversal
- Median time to cessation of bleeding in Group A was <12 hours*
- Operator judged intraoperative haemostasis as 'normal' in 92% of Group B patients

No idarucizumab-related safety concerns identified to date in the interim analysis

Idarucizumab is currently in development and is not approved for use in the EU.

Interim analysis includes data for the first 90 patients.

*As judged by the physician

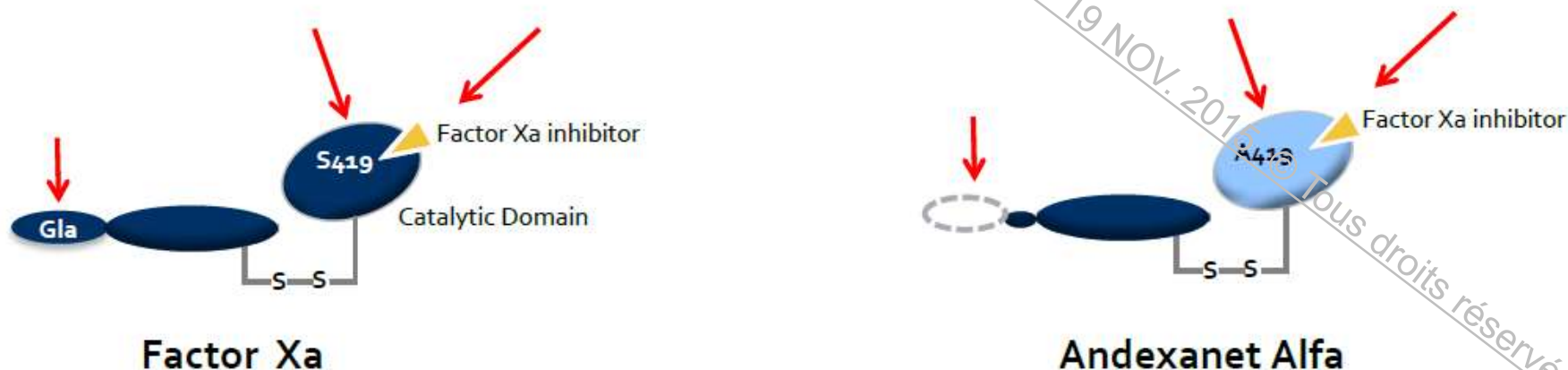


Andexanet Alfa a Novel Antidote to the Anticoagulant Effects of fXA Inhibitors

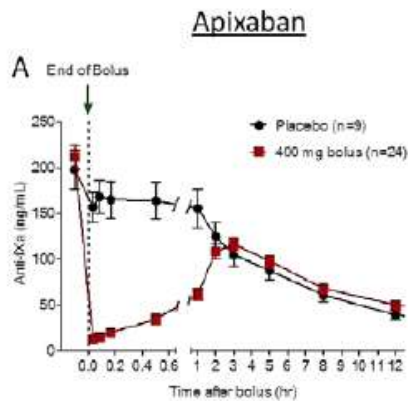
ANNEXA-A: Apixaban

ANNEXA-R: Rivaroxaban

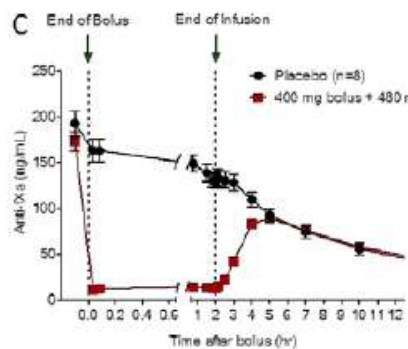
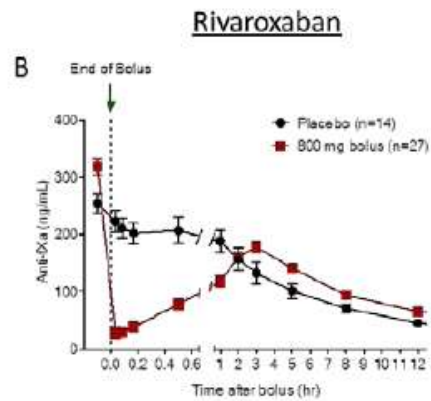
- variant recombinant du facteur Xa
- forte affinité pour les anti-Xa



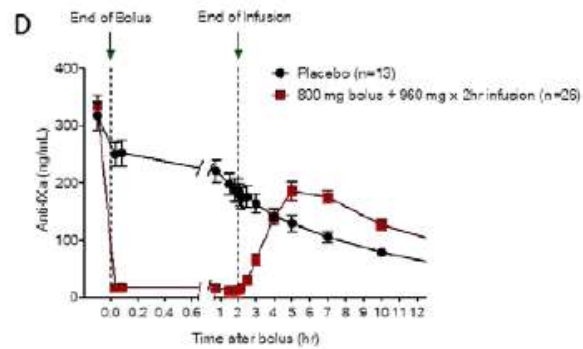
- ▶ The ANNEXA-A and ANNEXA-R study results are available online today at NEJM.org



Bolus



Bolus plus infusion




The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE



- ▶ Greater than 90% reversal of anti-FXa activity
- ▶ No serious or severe adverse events were reported in any subject
- ▶ No thrombotic events, antibodies to FX or FXa, or neutralizing antibodies to andexanet

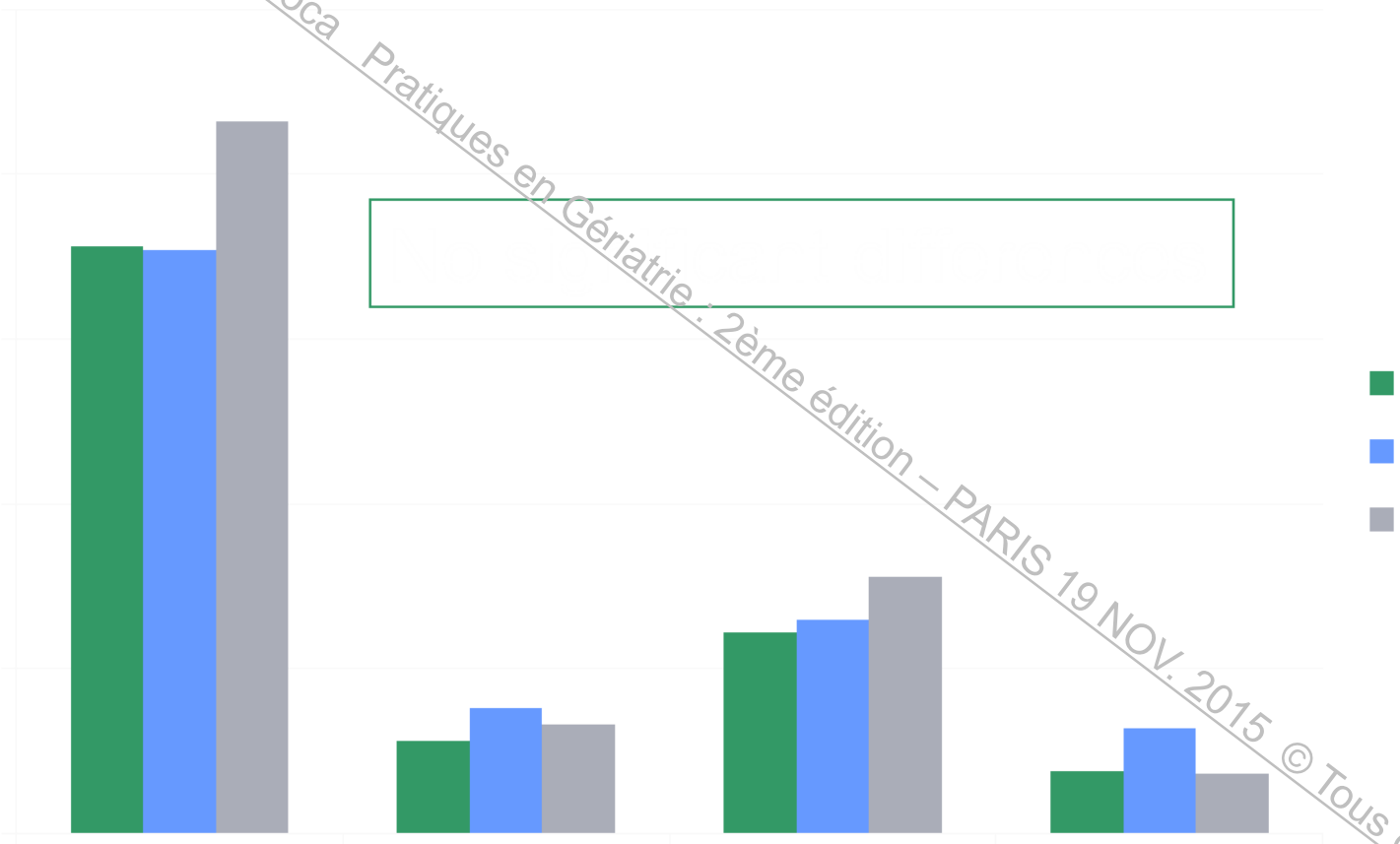
Journée Scientifique de Broca Pratiques en Gériatrie : 2ème édition – PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

Chirurgie programmée ?

	Risque hémorragique faible
Avant le geste	Pas de prise la veille au soir ni matin de l'acte invasif
Après le geste	Reprise à l'heure habituelle et au moins 6 h après la fin de l'acte invasif

- Dentaire
- Ophtalmo (cataracte, glaucome)
- Endoscopie
- Chirurgie superficielle (abcès, dermato)
- Biopsie de prostate
- Angiographie
- Pace maker

Rates of Major Hemorrhage with Type of Surgery

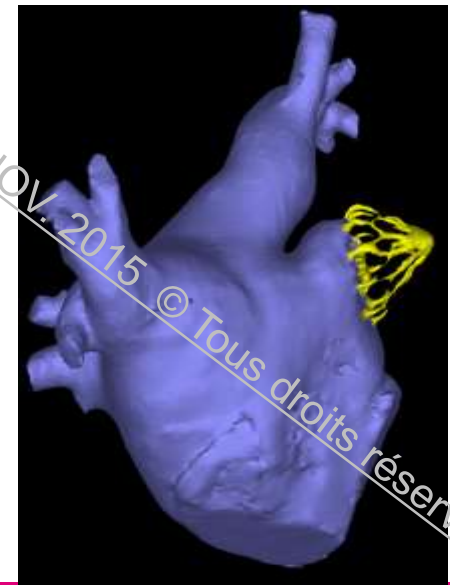
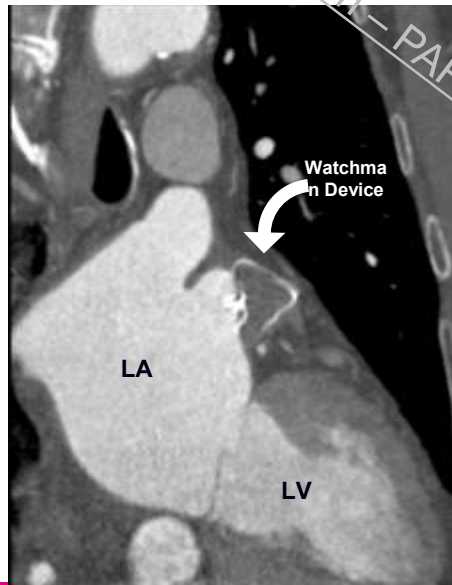
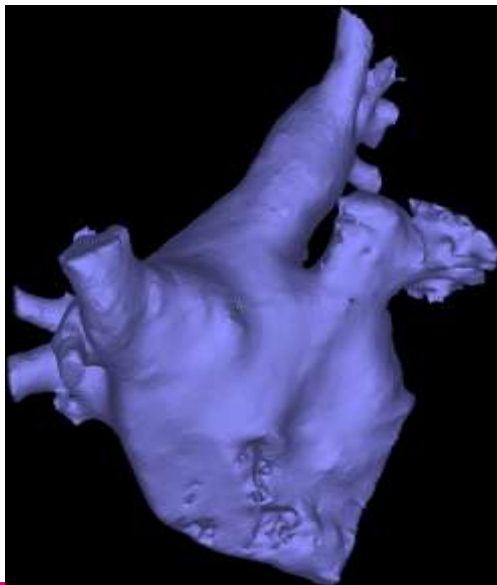
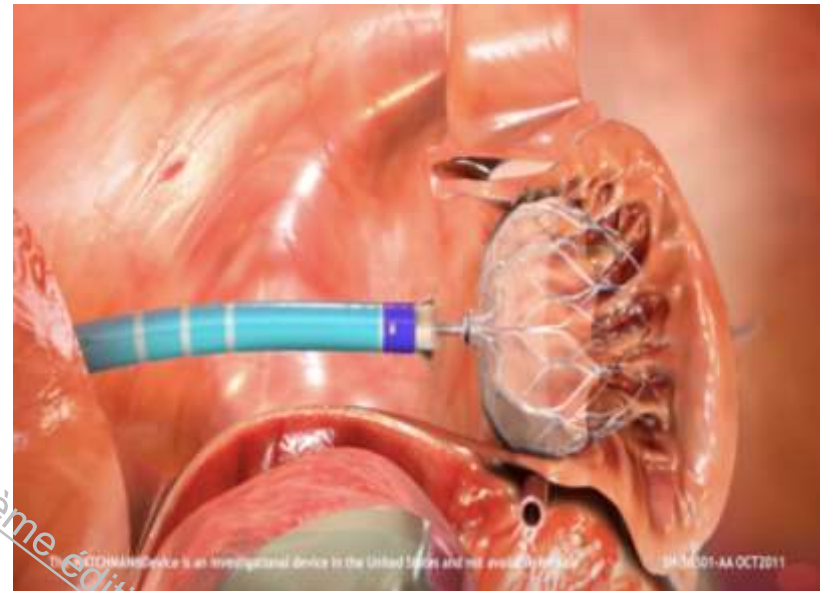
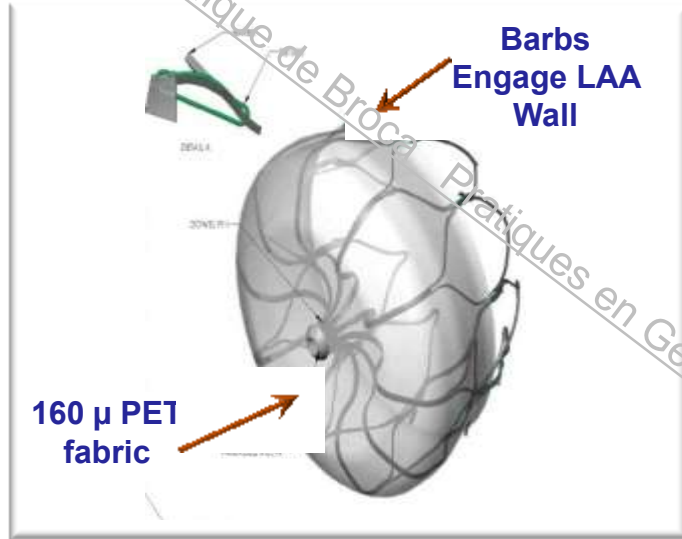


Healey et al; Circulation 2012

Journé Scientifique de Broca Pratiques en Gériatrie : 2ème édition – PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

Après une hémorragie grave sous anticoagulant?

Fermeture de l'auricule gauche



PROTECT-AF

N= 707, âge moyen = 72 ans, 43% > 75 ans,
Watchman vs Warfarine

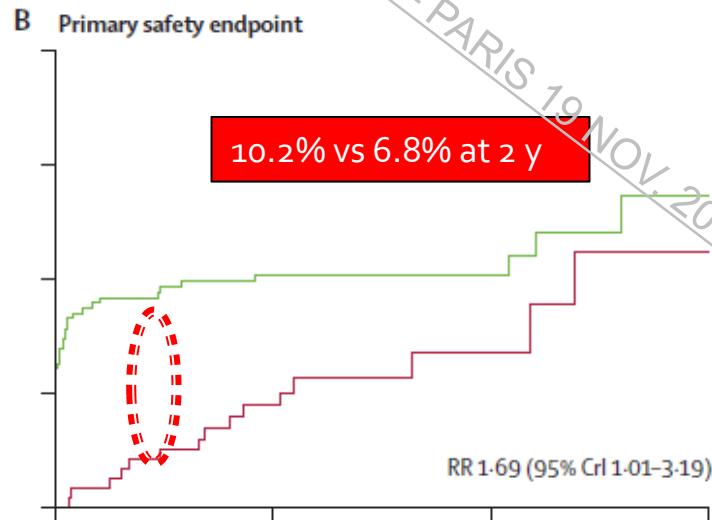
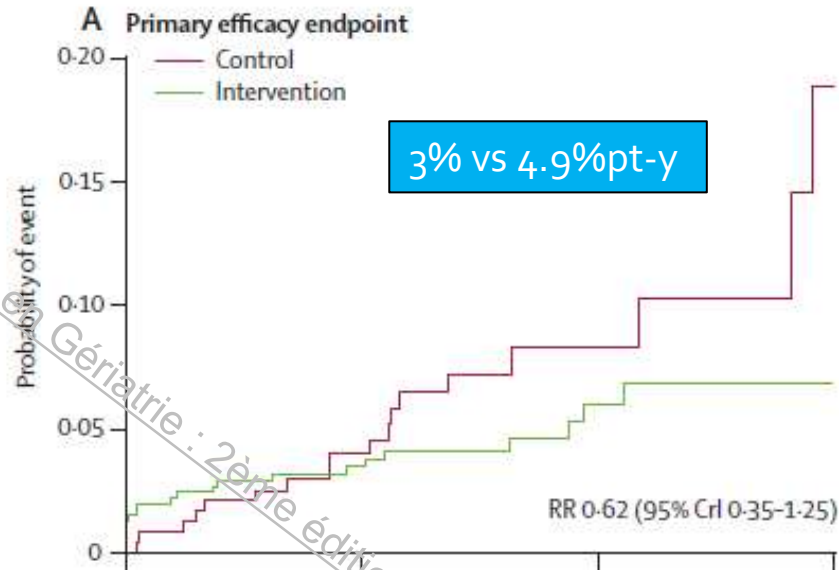
Suivi moyen = 38 mois

Primary EP

AVC, Décès CV, embolie systémique

Safety EP

Saignement majeur, épanchement péricardique, migration de prothèse



Lancet 2009; 374: 534-42

Journée Scientifique de Proca Pratiques de Gériatrie : 2ème édition - PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

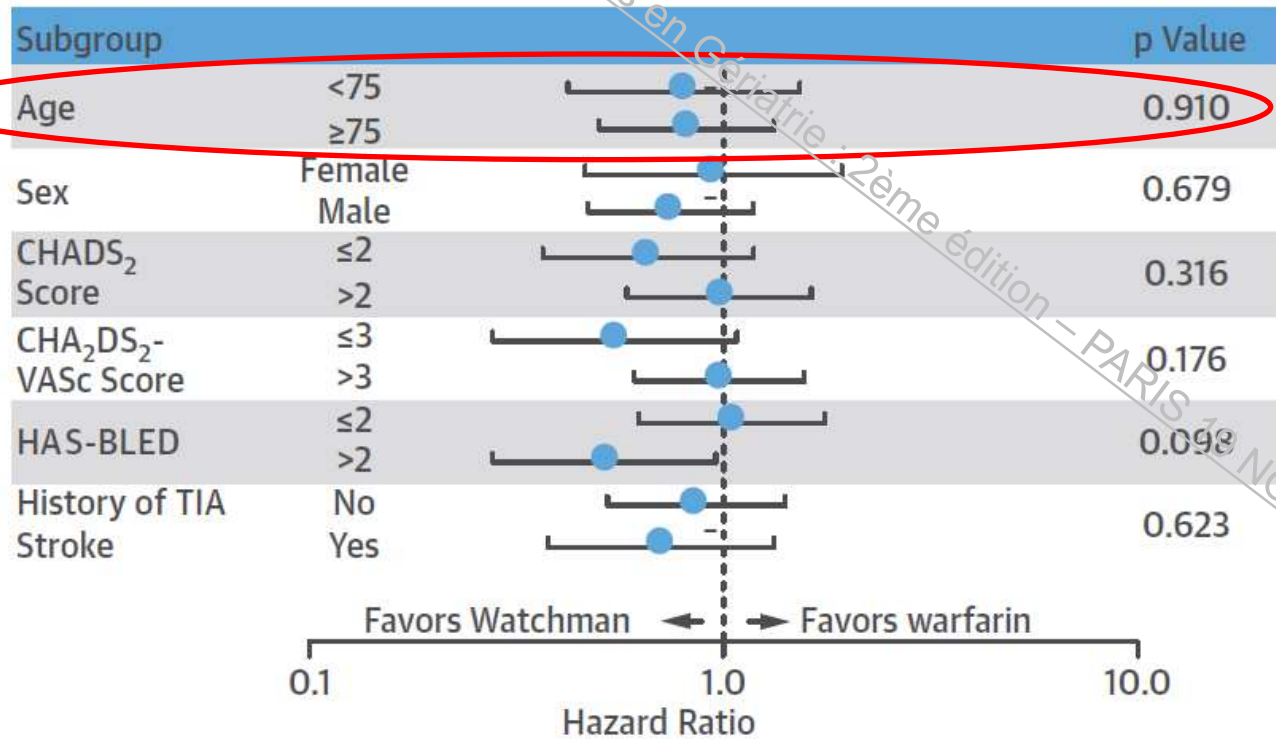
Left Atrial Appendage Closure as an Alternative to Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation

A Patient-Level Meta-Analysis

PROTECT AF, PREVAIL

N = 2 406 patients

FIGURE 3 Pooled Watchman Efficacy Performance in Randomized Clinical Trials (PROTECT AF/PREVAILE)



© Tous droits réservés

Percutaneous Left Atrial Appendage Closure vs Warfarin for Atrial Fibrillation

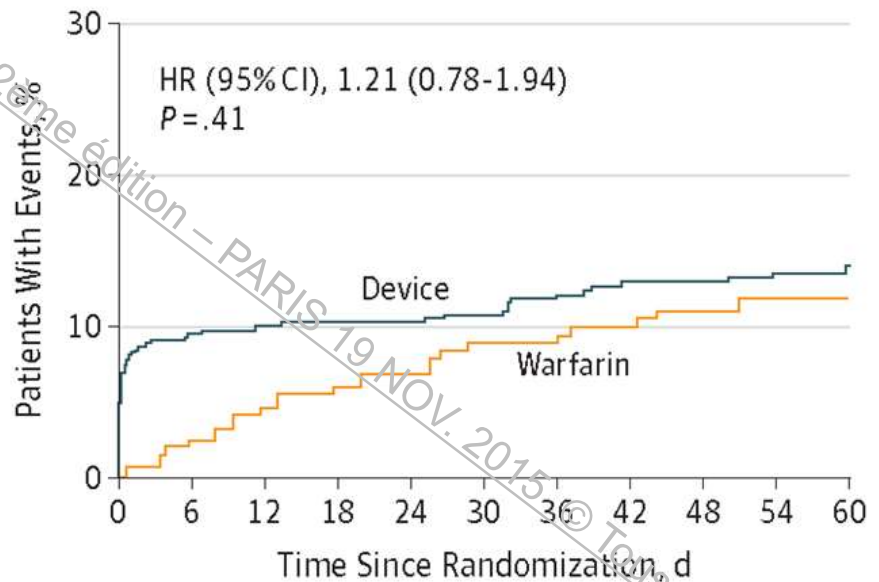
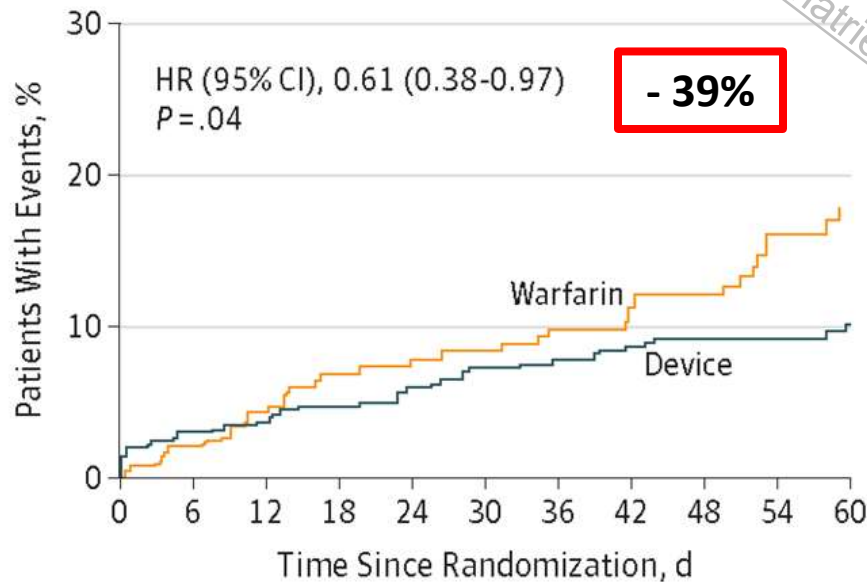
PROTECT AF, suivi : 3.8 (1.7) ans

AVC, Décès CV, embolie systémique

Saignement majeur, épanchement péricardique, migration de prothèse

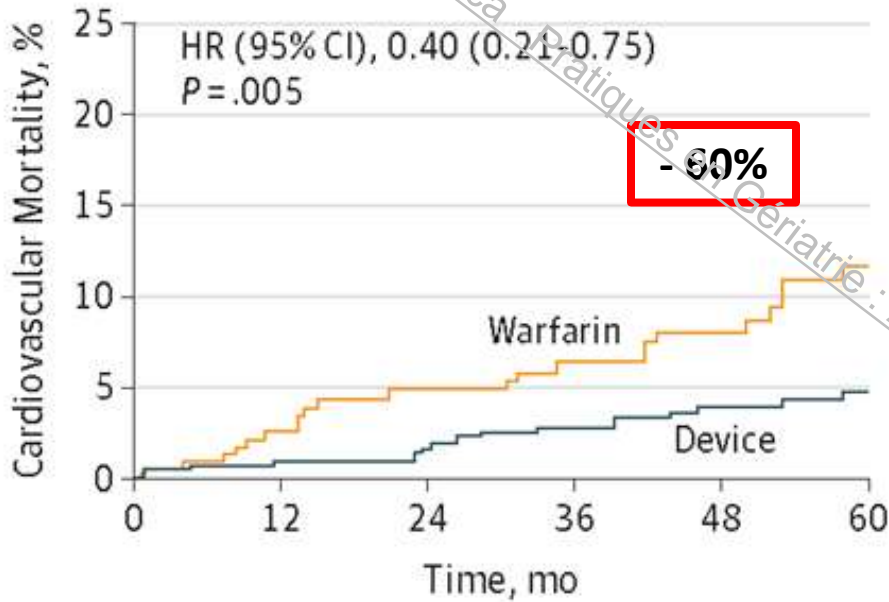
A Primary efficacy end point

B Primary safety end point

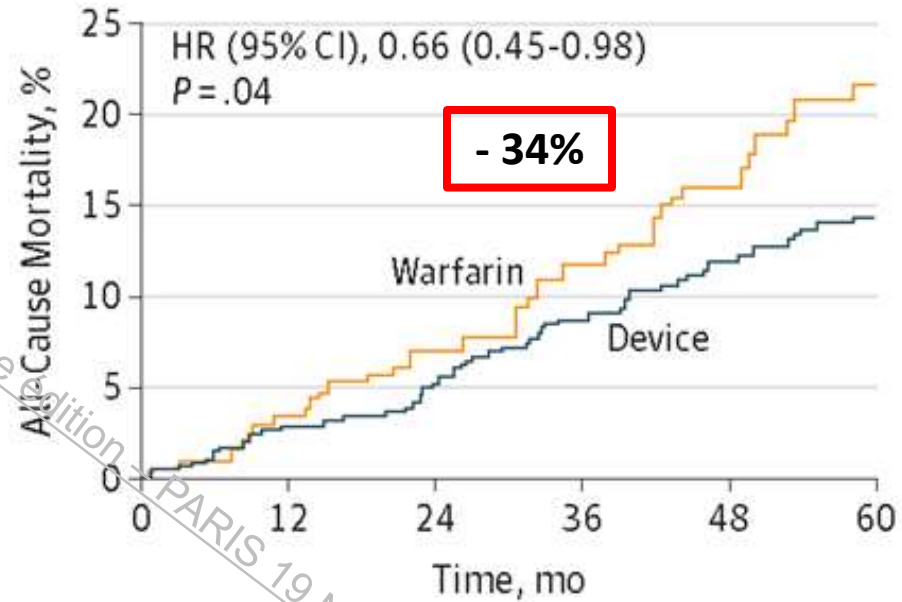


Percutaneous Left Atrial Appendage Closure vs Warfarin for Atrial Fibrillation

B Cardiovascular mortality



C All-cause mortality



“Percutaneous LAA closure met criteria for both **noninferiority and superiority**, compared with warfarin, for preventing the combined outcome of stroke, systemic embolism, and cardiovascular death, as well as **superiority for cardiovascular and all-cause mortality**”.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE

AVIS DE LA CNEDiMTS
03 juin 2014

Au total, la Commission considère que le service attendu du dispositif WATCHMAN est suffisant pour son inscription sur la liste des produits et prestations remboursables en prévention des événements thromboemboliques dans la FA non valvulaire chez les patients à haut risque thromboembolique avec un score CHA₂DS₂-VASc \geq 4 et une contre-indication formelle et permanente aux anticoagulants oraux.

2^{ème} édition – PARIS 19 NOV. 2015 © Tous droits réservés

Contre indication aux anticoagulants

- **1. Antécédent d'hémorragie cérébrale +++**
- **2. Antécédent d'hémorragie(s) majeure(s)**
- **3. Chutes graves (sans étiologie curable retrouvée)**
- **4. Mauvaise observance des anticoagulants** (troubles cognitifs)
- **5. Autres :**
 - **Thrombopathie/thrombopénie sévère**
 - **Médicaments (AINS, corticoïdes, 2AAP)**

=> Décision lors de réunion pluridisciplinaire

CONCLUSIONS

- **Gestion des hémorragies sous AOD**
 - Traitement de la cause
 - Attendre l'élimination de l'AOD
 - PPSB si hémorragies sévères
 - => Moins de décès que sous AVK
- **Prochainement: Antidotes Dabigatran (puis anti Xa)**
- Si contre indication formelle aux anticoagulant : **Fermeture Auricule Gauche**