

AVC hémorragique : traitement aigu et reprise de l'anticoagulation

Laura Gioia, MD FRCPC

Neurologue

Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM- Notre Dame)

14 octobre 2016

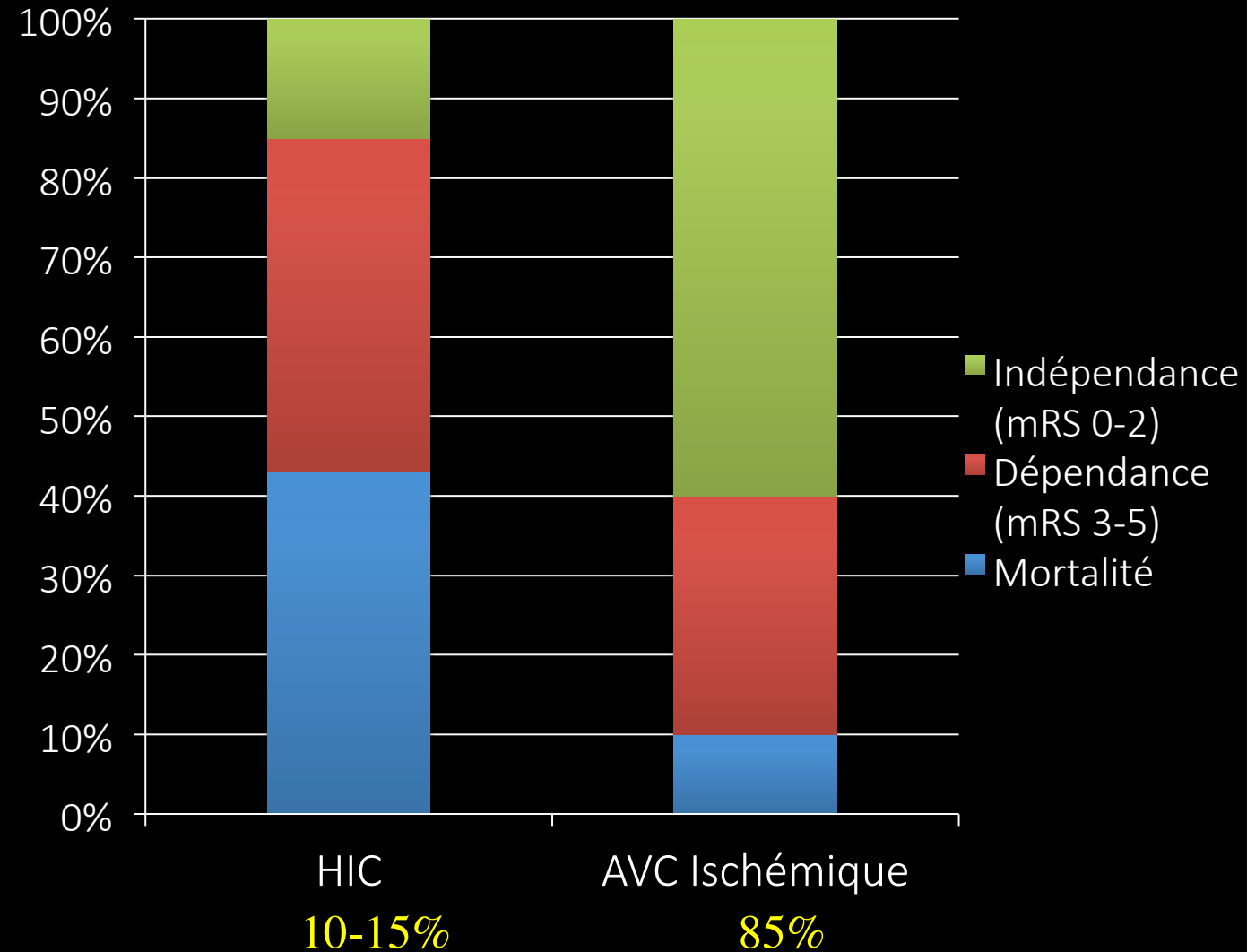
Objectifs

1. Connaître les stratégies de traitement médical et chirurgical de l'hémorragie cérébrale
2. Définir le risque de récurrence d'hémorragie cérébrale primaire
3. Décrire l'approche à la reprise d'un traitement antithrombotique post — hémorragie cérébrale.

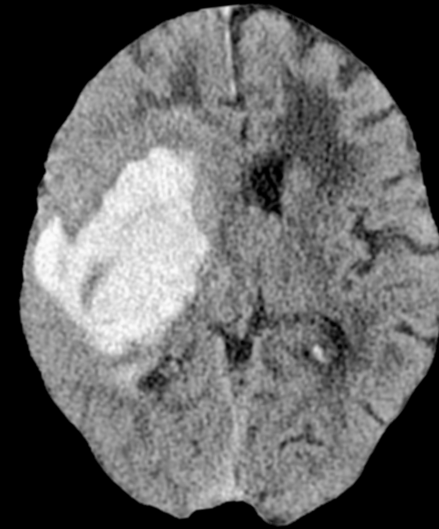
Divulgations d'intérêt

- Ad board honoraria: Bayer Inc

Issues Cliniques à 30 jours



Le volume de l'hématome prédit la mortalité à 30 jours



Volume	<30 cc	30-60 cc	>60 cc
% Mortalité			
-Lobaire	7%	60%	70%
-Profond	23%	64%	93%

Interventions Potentielles en HIC

1. Réduction de la TA



2. Traitement hémostatique

- Coagulation normale
- Coagulation anormale

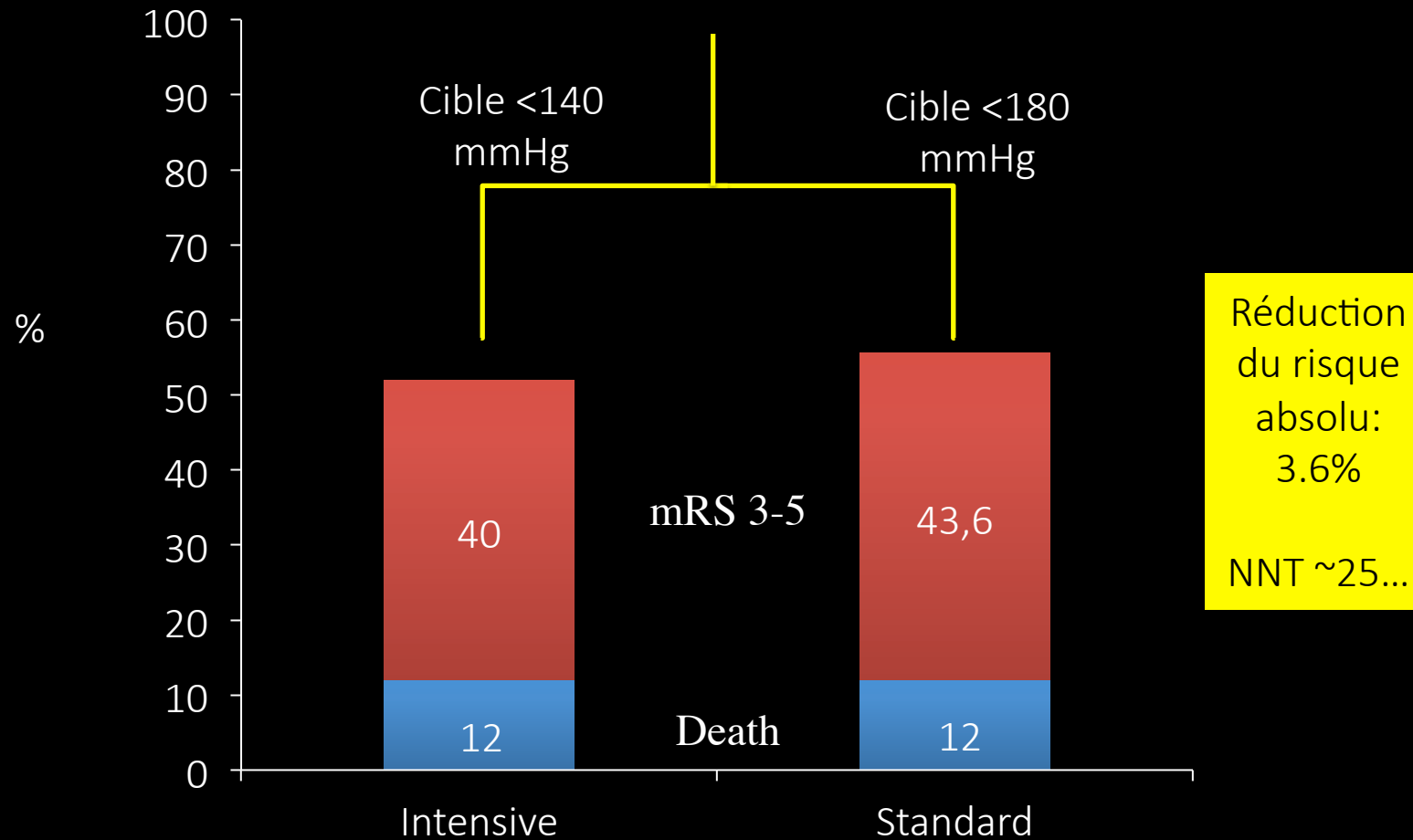


3. Options chirurgicales

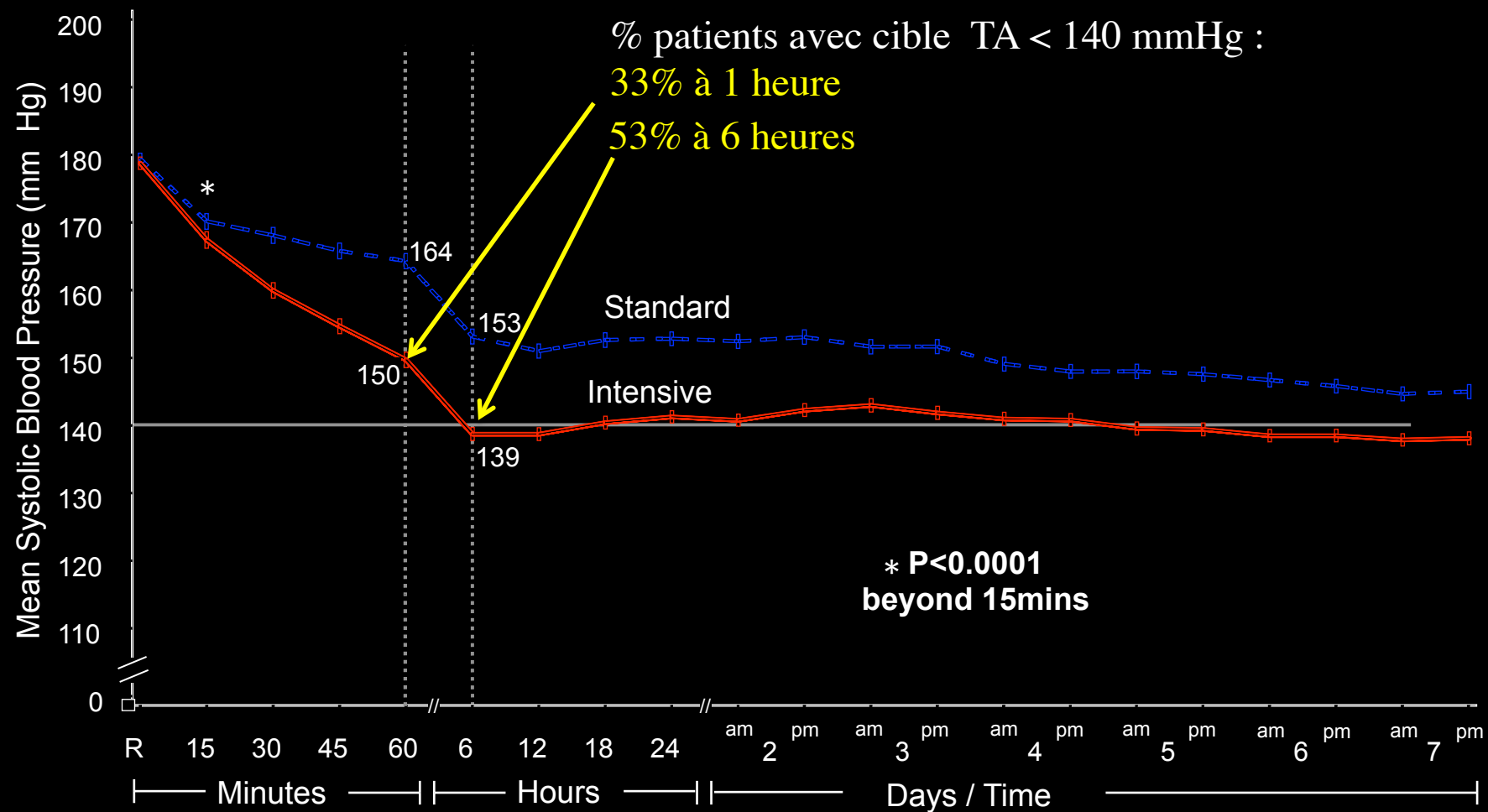


INTERACT 2: mRS 3-6 à 90 jours

Odds ratio 0.87 (95%CI 0.75 to 1.01) P=0.06

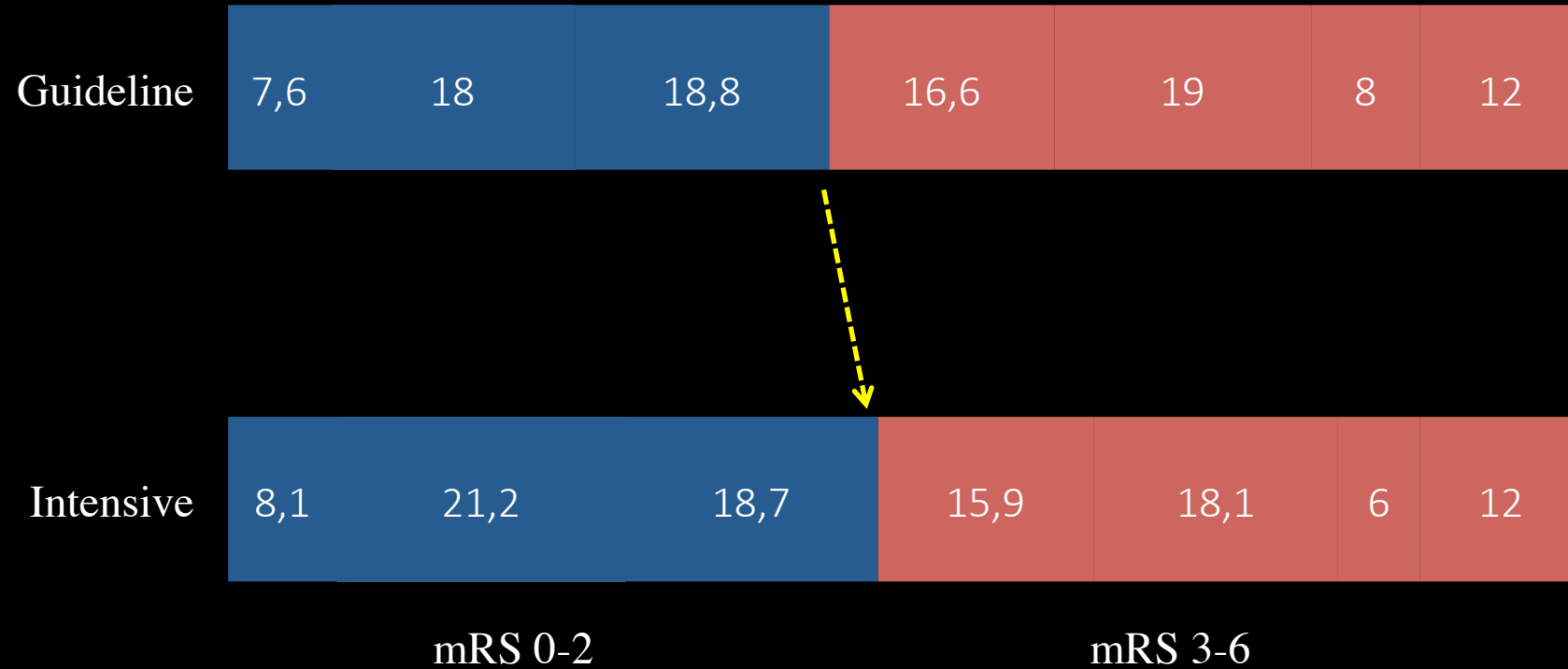


INTERACT 2: Contrôle de la TA



INTERACT 2: Ordinal shift in 90-day mRS

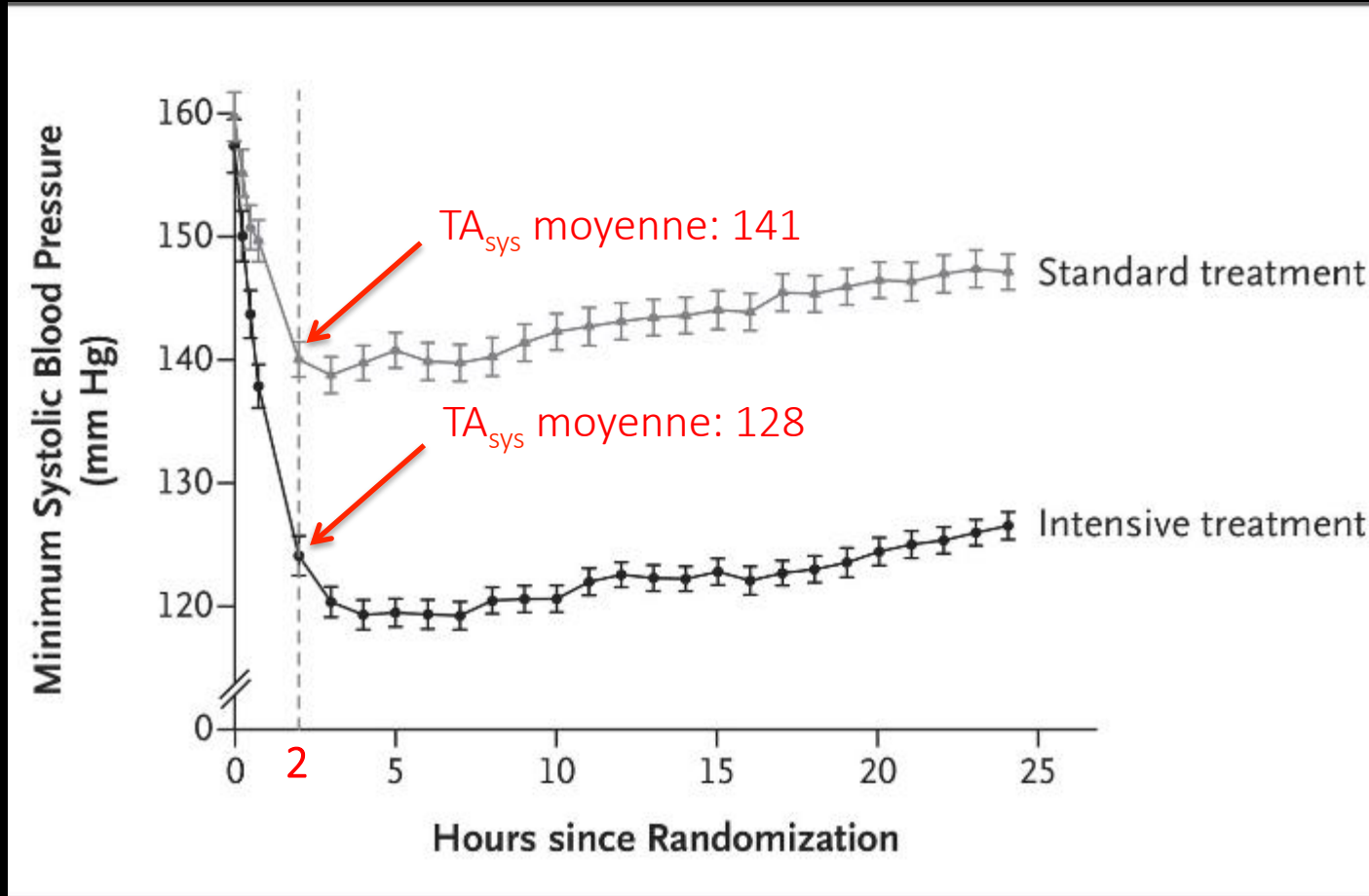
Odds ratio 0.87 (95%CI 0.77 to 1.00); P=0.04



Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) II

- Phase III multicentrique
- N= 1,280
- Infusion nicardipine IV, titré selon la cible TA
 - Intensif (<140 mmHG)
 - Standard (<180 mmHg)
- Critères d'inclusion
 - ≤ 4.5 heures du début des sx
 - Volume HIC < 60 cc
 - TA systolique >180 mmHg
- mRS 4-6 à 90 jours

ATACH II: Résultats



Temps moyen à
la
randomization:
 183 ± 56
minutes

ATACH II: Résultats

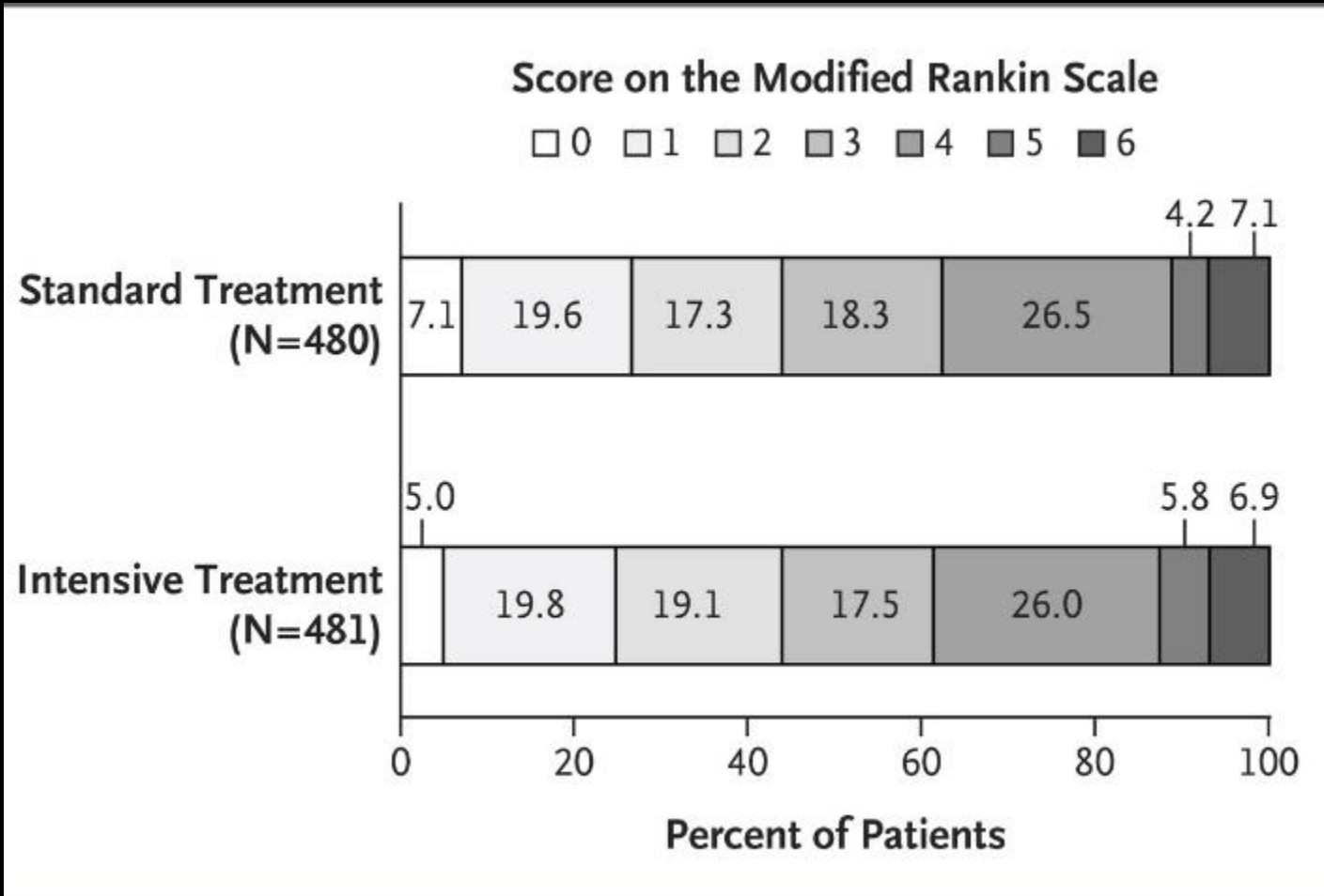


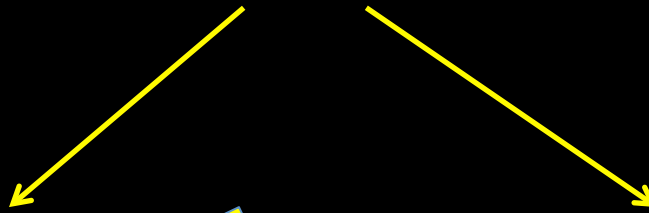
Table 2. Primary, Secondary, and Safety Outcomes, According to Treatment Group.*

Outcome	Intensive Treatment (N = 500)	Standard Treatment (N = 500)	Unadjusted Analysis		Adjusted Analysis†	
			Relative Risk or Beta Estimate (95% CI)	P Value	Relative Risk or Beta Estimate (95% CI)	P Value
Primary outcome: death or disability — no./total no. (%)‡	186/481 (38.7)	181/480 (37.7)	1.02 (0.83 to 1.25)	0.84	1.04 (0.85 to 1.27)	0.72
Hematoma expansion — no./total no. (%)§	85/450 (18.9)	104/426 (24.4)	0.78 (0.59 to 1.04)	0.09	0.78 (0.58 to 1.03)	0.08
Neurologic deterioration within 24 hr — no. (%)¶	55 (11.0)	40 (8.0)	1.38 (0.92 to 2.07)	0.13	1.39 (0.92 to 2.09)	0.11
Treatment-related serious adverse event within 72 hr — no. (%)	8 (1.6)	6 (1.2)	1.33 (0.46 to 3.84)	0.59	1.37 (0.47 to 3.95)	0.56
Any serious adverse event within 3 mo — no. (%)	128 (25.6)	100 (20.0)	1.28 (0.99 to 1.66)	0.06	1.30 (1.00 to 1.69)	0.05
Hypotension within 72 hr — no. (%)	6 (1.2)	3 (0.6)	2.00 (0.50 to 8.00)	0.33	1.96 (0.49 to 7.87)	0.34
Death — no. (%)	33 (6.6)	34 (6.8)	0.97 (0.60 to 1.57)	0.90	0.99 (0.61 to 1.60)	0.97
EQ-5D utility index score**††			−0.01 (−0.05 to 0.02)	0.47	−0.02 (−0.05 to 0.02)	0.29
Median	0.7	0.7				
Range	−0.1 to 1.0	0 to 1.0				
EQ-5D visual-analogue scale score**‡‡			−1.14 (−5.28 to 2.99)	0.59	−1.32 (−5.25 to 2.60)	0.51
Median	62.5	70				
Range	0 to 100	0 to 100				

Conclusions

- La réduction de la TA jusqu'à 140 mmHg:
 - n'est pas associée avec une réduction de la mortalité ni morbidité chez patients avec HIC (*INTERACT II, ATACH II*)
 - est possiblement associée avec une amélioration des outcomes fonctionnels (*INTERACT II*)
- La réduction de la TA <140 mmHg est associée avec plus de événements adverses (surtout néphrologiques). (*ATACH II*)
- A la lumière des données des 2 essais cliniques, il est raisonnable de viser un cible maximal de 140 mmHg

II. Traitement hémostatique de l'HIC



Coagulation normale


- Facteur tissulaire (FAST)
- Antifibrinolytiques (SPOTLIGHT, TICH-2)
- Acide tranexamique (STOP-AUST, TICH-2)

Experimentale, études en cours

Coagulation anormale

- Anticoagulants (ACO)
 - Warfarine
 - NACO (dabigatran, apixaban, rivaroxaban)

HIC associées aux anticoagulants

- 10-12% HIC
 - Cause fréquente et croissante de HIC
 - *Utilisation d'ACO pour FA chez une population vieillissante*
- Souvent associée avec une anomalie sous-jacente
 - HTA mal-contrôlé (lipohyalinose des petits vaisseaux)
 - Angiopathie amyloïde cérébrale
 - Anomalie vasculaire intracrânienne (malformation AV, fistules durales, cavernome)
- L'expansion de l'hématome est plus fréquente (36-54%)
- Le taux de mortalité est plus élevée (33-50%  67%)



A. HIC sur warfarine (avec INR élevé)

1. Cesser warfarine
2. Vitamine K 10 mg IV
 - *Début action 2 heures, maximal à 24 h!*
3. Remplacement des facteurs de coagulation dépendants à la vitamine K (II, VII, IX, X)
 - A. Plasma frais congelé
 - *Délais a/n banque de sang, décongélation, cross-match etc, gros volumes*
 - B. Concentré de complexe prothrombinique (PCC)
 - *Pas de cross-match nécessaires, administration rapide sur 15 minutes, 20-40 ml, risque de thrombose artériel 1-2%*
 - C. Facteur VIIa recombiné

Essai clinique INCH

- Phase II, PROBE
- HIC (HIP ou HSD) <12h + INR \geq 2.0
- Randomisation 1:1 (<1h après CT)
 - 20 ml/kg PFC
 - 30 IU/kg 4-facteur PCC
 - + 10 mg Vitamine K IV chez tous
- Endpoint primaire:
 - INR \leq 1.2 à 3 heures après début du traitement
- Endpoint secondaire:
 - Mortalité
 - mRS
 - % expansion de l'hématome

Essai clinique INCH

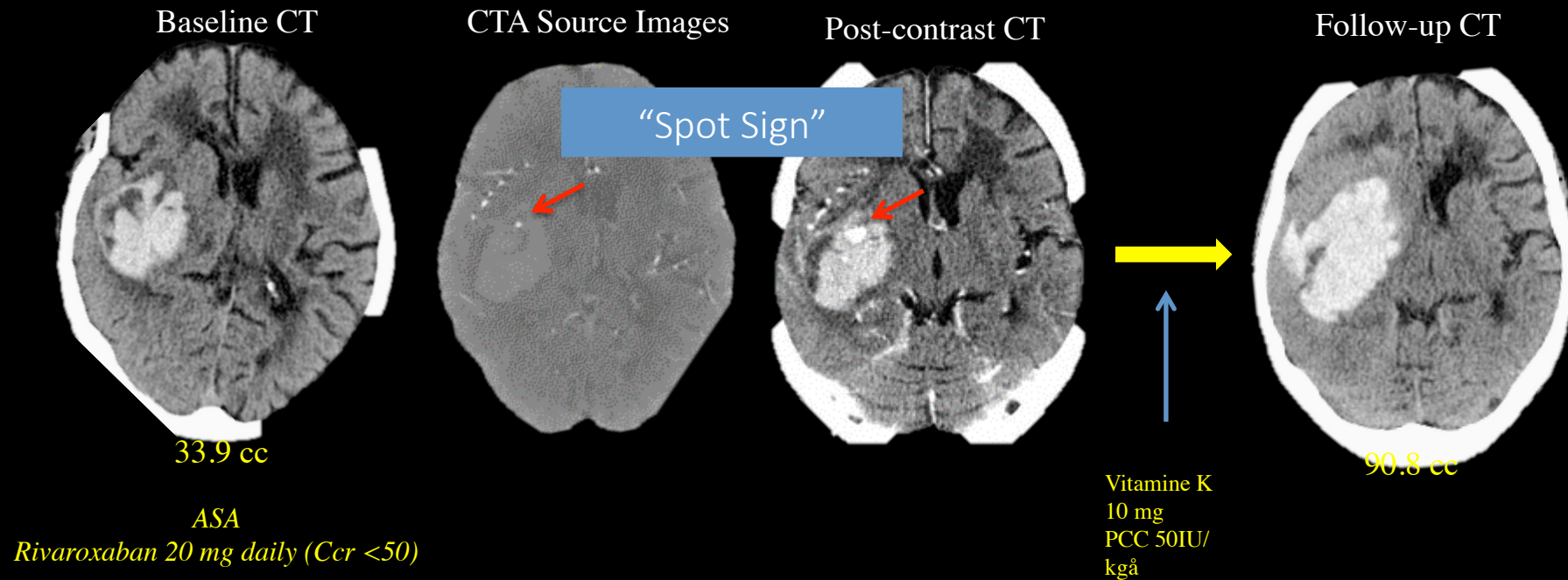
	PFC (n=23)	PCC (n=27)
Age moyen	76.6	74.5
INR initial	3.3	2.8
TA systolique (moy)	178	165
TA diastolique (moy)	97	88
NIHSS	7 (2-19)	10 (0-22)
GCS	15 (10-15)	13 (9-15)
Volume hématome median	13.2 (0.2-44)	13.0 (0.6-78)
Sx -> CT (min)	202 (152)	199 (160)
HIP profond	12 (52%)	14 (52%)
HIP lobaire	7 (30%)	4 (15%)
HIP tronc	1 (4%)	3 (11%)
HIV	0	2 (7%)
HSD	2 (9%)	4 (15%)

	Fresh frozen plasma (n=23)	Prothrombin complex concentrate (n=27)	Treatment effect (95% CI)	p value
Primary outcome				
INR \leq 1.2 within 3 h	2 (9%)	18 (67%)	OR 30.6 (4.7 to 197.9)*	0.0003
Secondary clinical outcomes				
Deaths at day 90	8 (35%)	5 (19%)	No proportional hazard assumed	0.14†
Functional independence (mRS score 0–3)				
At day 15 or discharge	7 (30%)	7 (26%)	OR 2.3 (0.5 to 13.1)*	0.31
At day 90	9 (39%)	10 (37%)	OR 1.7 (0.4 to 6.8)*	0.47
NIHSS score at day 15 or discharge	10.9	12.2	–1.9 (–8.3 to 4.4)‡	0.53
Barthel index at day 90	52.5 (40.3)	70.0 (37.7)	–16.0 (–44.9 to 12.8)‡	0.27
Quality of life at day 90§	8.21	9.25	–0.7 (–5.6 to 4.2)‡	0.78
Extended Glasgow Outcome Scale at day 90	4.60	4.18	0.39 (–0.84 to 1.63)‡	0.52
Secondary imaging outcomes				
Time until INR \leq 1.2 normalisation of INR (min)	1482 (1335–1610)	40 (30–1610)	No proportional hazard assumed	0.050†
Imaging data at 3 h¶				
Haematoma expansion (mL)	23.7 (28.4)	9.7 (20.9)	16.9 (2.5 to 31.3)‡	0.023
\geq 15% growth	16/22 (73%)**	15/26 (58%)**	OR 2.0 (0.6 to 7.3)*	0.29
\geq 33% growth	13/22 (59%)**	12 (44%)**	OR 3.8 (1.1 to 16.0)*	0.048
Imaging data at 24 h				
Haematoma expansion (mL)	22.1 (27.1)	8.3 (18.3)	16.4 (2.9 to 29.9)‡	0.018
\geq 15% growth or death	14/20 (70%)††	12/27 (44%)	OR 3.9 (1.0 to 17.6)*	0.044
\geq 33% growth or death	12/20 (60%) ††	8/27 (30%)	OR 4.8 (1.3 to 20.4)*	0.024
Secondary exploratory outcomes				
Time from onset to baseline CCT (min)	202 (152)	199 (160)	–6 (–98 to 90)‡	0.90
Time from baseline CCT to start of treatment (min)	80 (33)	59 (20)	26 (13 to 39)‡	0.0002
Duration of infusion (min)	129 (69)	34 (31)	103 (75 to 130)‡	<0.0001

B. HIC associée aux nouveaux anticoagulants oraux (NACO)

- Les NACO sont associées avec une réduction de risque d'HIC comparé à la warfarine (RELY, ROCKET-AF, ARISTOTLE)
- Risque d'HIC avec NACO:
 - 0.31%, 0.67%, 0.24%/an

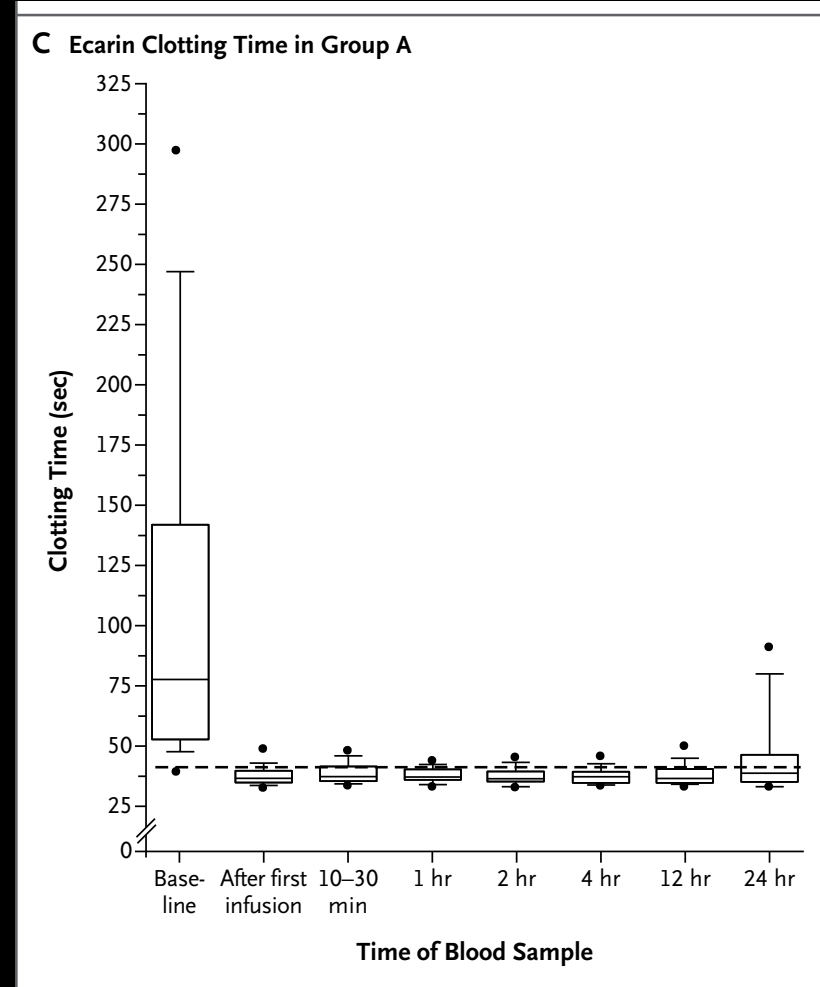
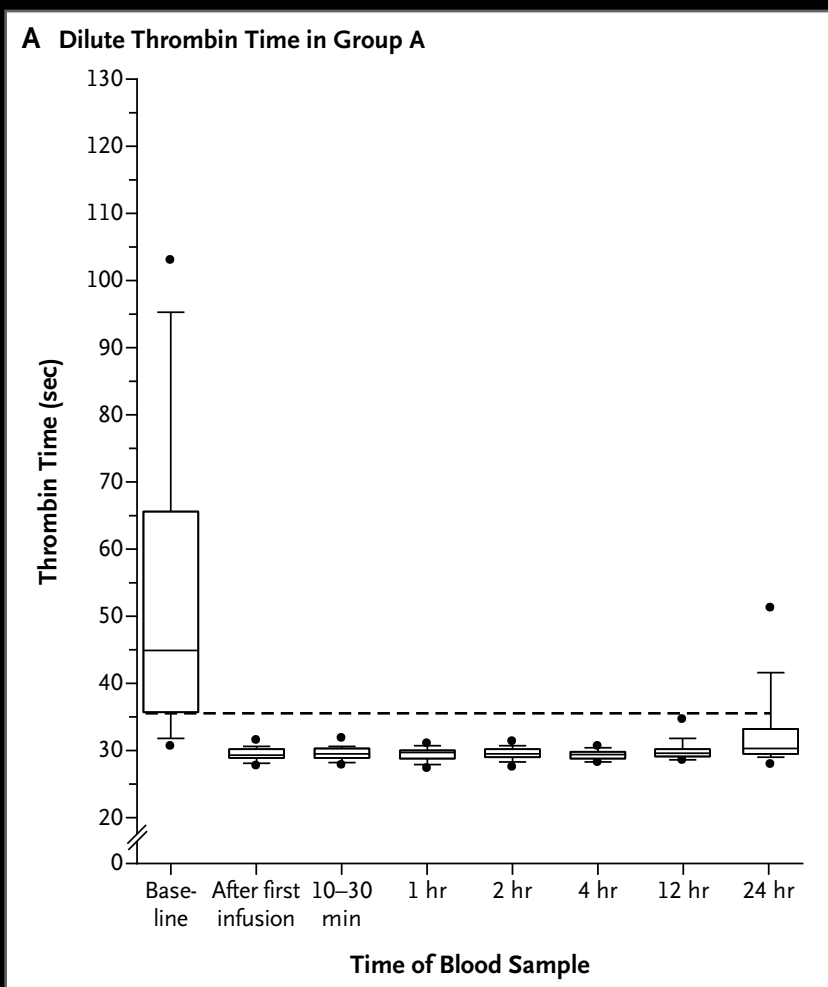
Exemple: HIP associée à l'anticoagulation



Idarucizumab (PRAXBIND)

- Fragment d'anticorps monoclonal, spécifique au dabigatran (affinité 350x plus élevée que celle de la thrombine)
- Capable de neutraliser le dabigatran libre et le dabigatran lié à la thrombine
- Etude REVERSE-AD
 - Etude prospective multicentrique
 - Deux groupes de patients
 - A: hémorragies majeures (incluant HIC)
 - B: procédure chirurgicale urgente
 - Outcome primaire: % renversement de l'effet d'anticoagulation de dabigatran à 4 heures

REVERSE AD



REVERSE AD

Characteristic	Group A (N=51)	Group B (N=39)	Total (N=90)
Indication for dabigatran — no. (%)			
Atrial fibrillation	47 (92)	39 (100)	86 (96)
Venous thromboembolism	1 (2)	0	1 (1)
Other	3 (6)	0	3 (3)
Time since last intake of dabigatran			
Median — hr	15.2	16.6	15.4
Distribution — no. (%)			
<12 hr	17 (33)	15 (38)	32 (36)
12 to <24 hr	21 (41)	10 (26)	31 (34)
24 to <48 hr	12 (24)	10 (26)	22 (24)
≥48 hr	1 (2)	4 (10)	5 (6)
Elevated dilute thrombin time at baseline — no. (%)	40 (78)	28 (72)	68 (76)
Elevated ecarin clotting time at baseline — no. (%)	47 (92)	34 (87)	81 (90)
Type of bleeding — no. (%)§			
Intracranial	18 (35)	—	18 (20)
Trauma-related	9 (18)	—	9 (10)
Gastrointestinal	20 (39)	—	20 (22)
Other	11 (22)	—	11 (12)

1. INR, PTT stat

- *Si élevé: effet anticoagulant probable*
- *Si N: effet AC encore possible*

2. Test validée (dilute (dTT, hemoclot, ECT)

- *<30 ng/ml: pas d'effet AC significatif*
- *>30 ng/ml: effet AC probable*

3. Si non-disponible, présence cliniquement significatif de dabigatran ?

- Dernière dose?
- Créatinine (5 demi-vies)

**HIC sur
dabigatran**

Si dTT >30-50 ng/ml(?) ou
présence significative de DBG suspectée

Idarucizumab (PRAXBIND)

- Bolus 2.5 g IV (50 mL) q 15 min
x 2

Tx empirique (FEIBA 2000 U ou
PCC 50 U/kg, max 3000 U)

Andexanet-alfa

- Antidote contre les anti-Xa (apixaban, endoxaban, enoxaparin, rivaroxaban)
- Analogue de anti-Xa qui lié aux inhibiteurs de facteur Xa
- Étude ANNEXA-4
 - Phase II multicentrique, n=67
 - Bolus andexanet sur 15-30 minutes + infusion de 2 heures
 - Bolus 400 mg + infusion 480 mg (si prise >7 heures d'apixaban, rivroxaban)
 - Bolus 800 mg + infusion 960 mg (si <7 heures (ou temps inconnu) endoxaban, enoxaprin, rivaroxaban)
 - Endpoint primaire:
 - % différence d'activité ati-Xa et efficacité hémostatique à 12 heures
 - HIC: <20% ou <35% augmenattion volume de 1 à 12 heures

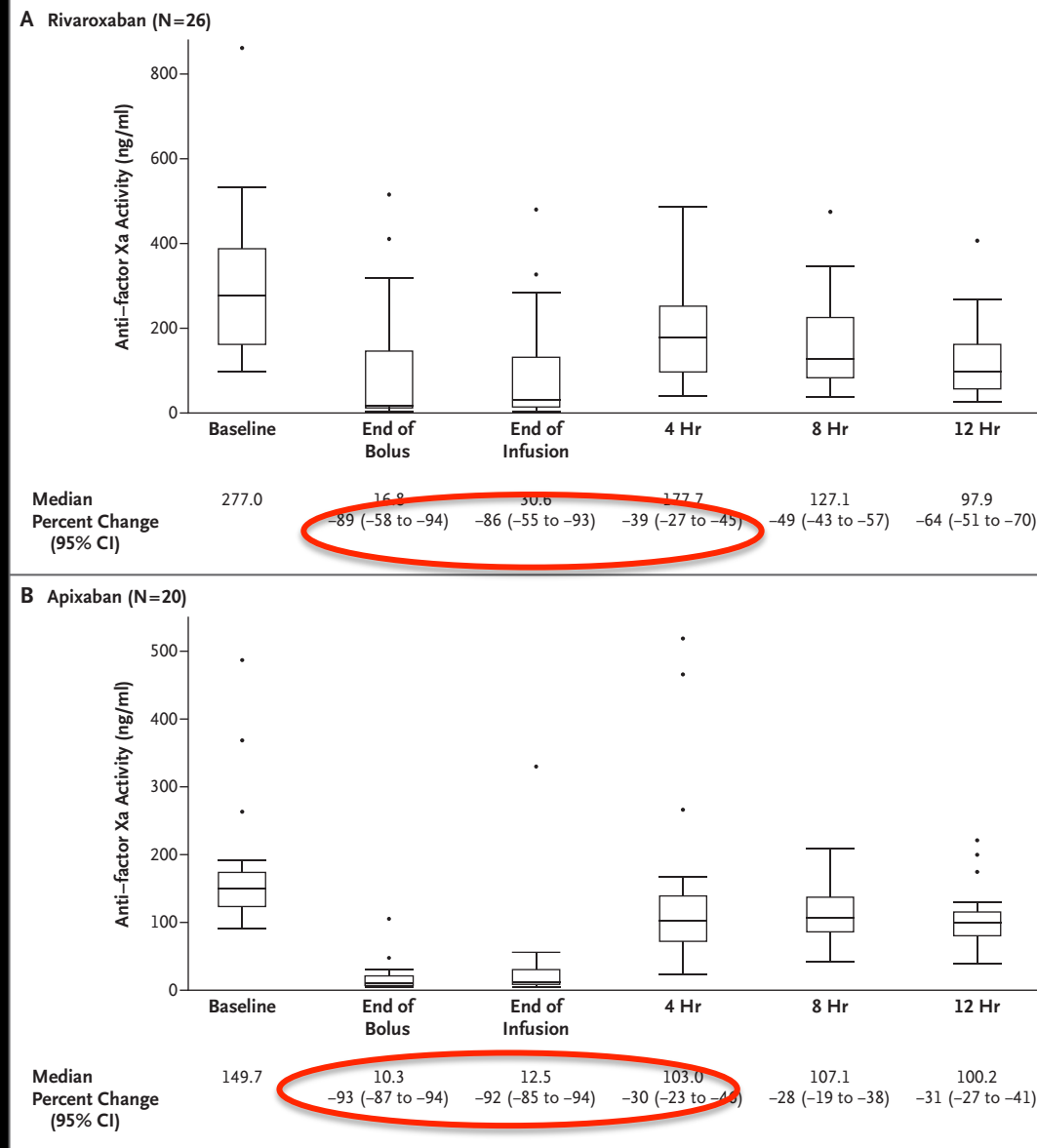
ANNEXA-4

Characteristic	Safety Population (N = 67)	Efficacy Population (N = 47)
Factor Xa inhibitor		
Rivaroxaban		
No. of patients	32	26
Median daily dose (IQR) — mg	20 (15–20)	20 (20–20)
Time from last dose to andexanet bolus — hr	12.8±4.2	12.0±4.1
Baseline anti-factor Xa activity — ng/ml	247.4±186.0	297.0±171.0
Median unbound fraction of the plasma level (IQR) — ng/ml	16.7 (10.2–25.5)	19.3 (12.0–26.9)
Apixaban		
No. of patients	31	20
Median daily dose (IQR) — mg	5 (5–10)	5 (5–10)
Time from last dose to andexanet bolus — hr	12.1±4.7	11.0±4.7
Baseline anti-factor Xa activity — ng/ml	137.7±102.3	174.5±97.0
Median unbound fraction of the plasma level (IQR) — ng/ml	9.4 (6.0–19.2)	10.5 (8.1–19.2)
Enoxaparin		
No. of patients	4	1
Median daily dose (IQR) — mg	90 (80–150)	200
Time from last dose to andexanet bolus — hr	10.8±3.5	13.1
Baseline anti-factor Xa activity — IU/ml	0.4±0.2	0.6

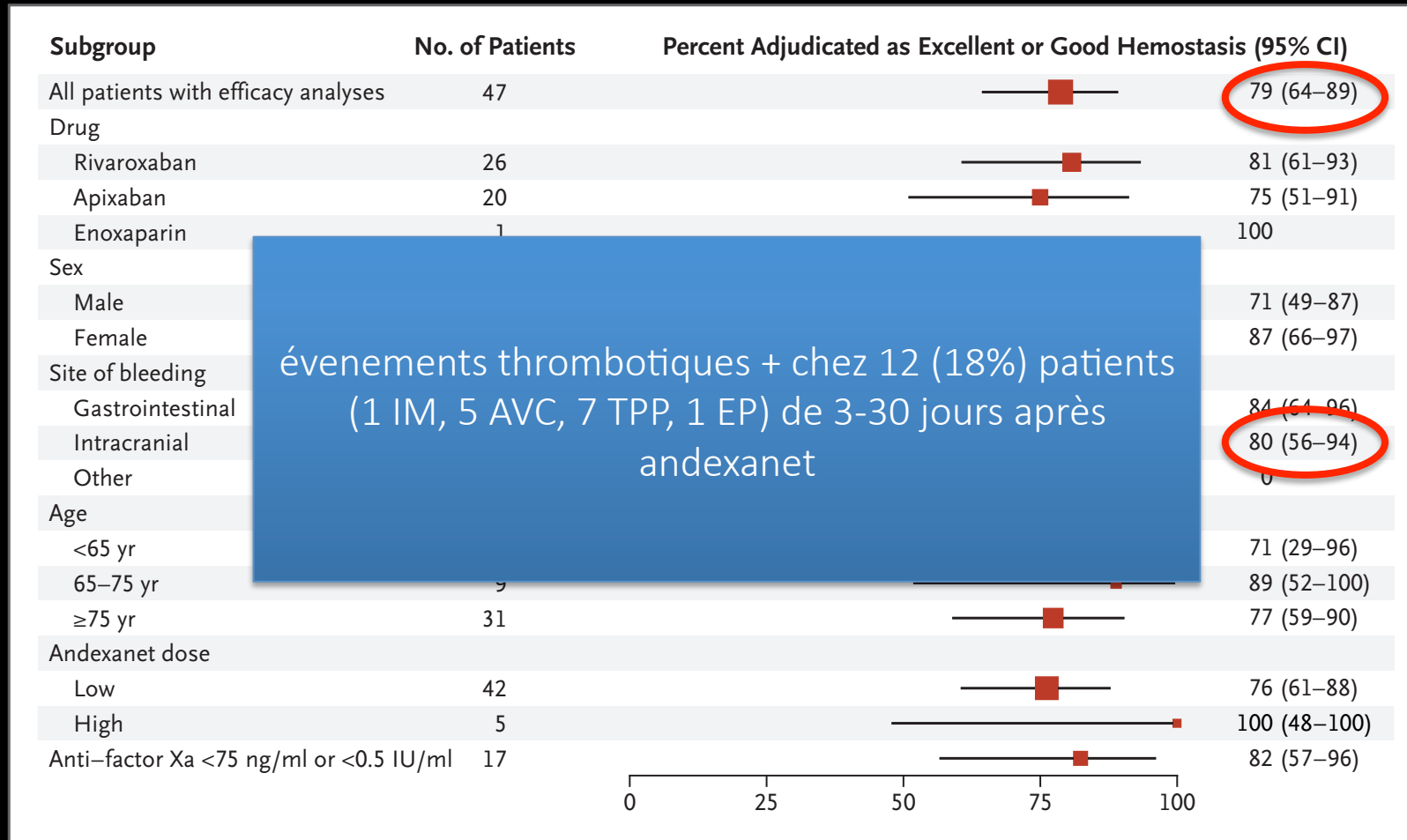
ANNEXA-4

Intracranial bleeding — no./total no. (%)	28/67 (42)	20/47 (43)
Patients receiving rivaroxaban — no./total no. (%)	10/28 (36)	8/20 (40)
Patients receiving apixaban — no./total no. (%)	17/28 (61)	12/20 (60)
Baseline score on Glasgow Coma Scale†	14.1±1.7	14.1±1.7
Intracerebral site — no./total no. (%)	14/28 (50)	12/20 (60)
Baseline score on modified Rankin scale‡	3.0±1.8	2.8±1.9
Hematoma volume — no./total no. (%)		
≤10 ml	8/14 (57)	8/12 (67)
11 to 60 ml	6/14 (43)	4/12 (33)
Subdural site — no./total no. (%)	11/28 (39)	7/20 (35)
Baseline score on modified Rankin scale	2.1±1.6	1.4±1.5
Maximal thickness — no./total no. (%)		
≤10 mm	8/11 (73)	5/7 (71)
>10 mm	3/11 (27)	2/7 (29)
Subarachnoid site — no./total no. (%)	3/28 (11)	1/20 (5)

Temps moyen debut sx au bolus andexanet: 4.8 h



ANNEXA-4



1. **INR, PTT stat**

- *Si eleve: poss. Effet Anticoagualnt*
- *Si N: effet AC encore possible*

2. **Test validée (anti-Xa calibrée)**

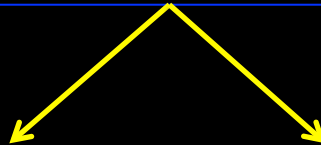
- *<30-50 ng/ml: pas d'effet AC significatif*
- *>30-50 ng/ml: effet AC probable*

3. **Si non-disponible, présence cliniquement significatif d'apixaban/rivaroxaban?**

- *Derniere dose?*
- *Créatinine (5 demi-vies)*



Si anti-Xa calibrée >30-50 ng/ml ou présence significative de apixaban/rivaroxaban suspectée



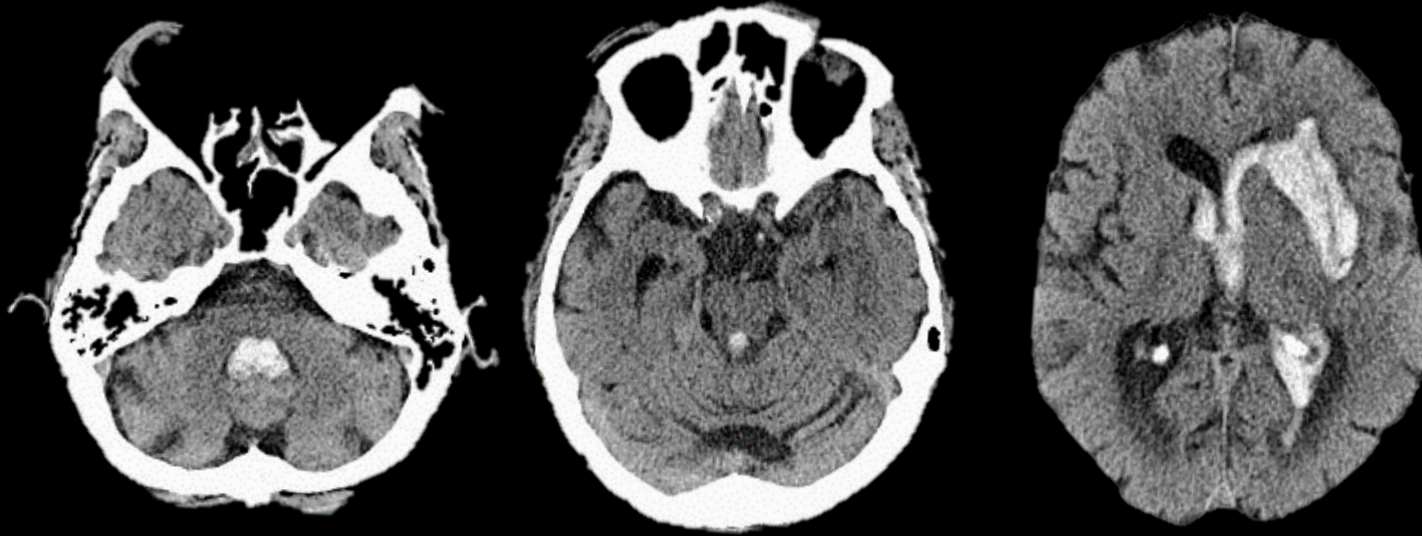
Andexanet alfa (éventuellement)

Tx empirique:

- *PCC 50 U/kg (max 3000 U) ou 2000 U stat si poids non-dispo*
- ± *hémodialyse*
- ± *charbon activé (<2 heures de derniere prise)*
- ± *acide tranémique?*

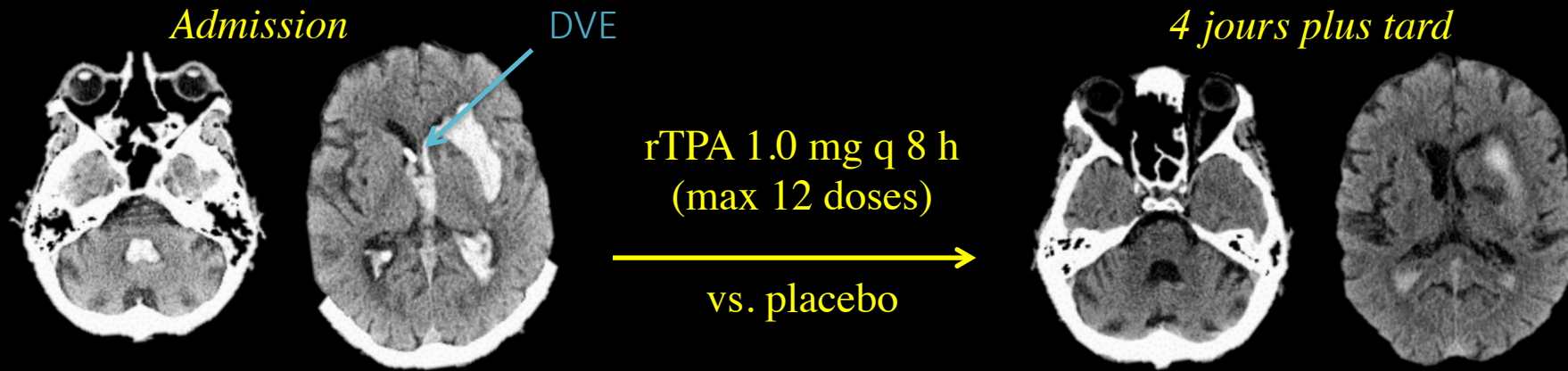
OPTIONS CHIRURGICALES EN HIC

Pose d'un drain ventriculaire externe



- Indications cliniques
 - $GCS \leq 8$
 - Hydrocéphalie obstructive
 - Signes d'engagement
 - HIV significative

Clot Lysis: Evaluating Accelerated Resolution of Intraventricular Hemorrhage Phase III (CLEAR-III)

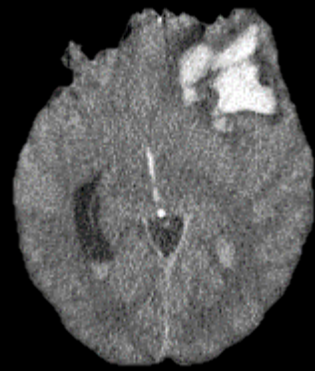


- RCT phase III multicentrique, n=500
- Critères d'inclusion
 - HIC supratentorielle <30 cc + HIV (+ obstruction 3/4^e ventricule)
 - Pose de DVE (pour indication clinique)
 - Preuve de stabilité HIC/HIV sur scan de contrôle
 - Randomisation < 72 h du début des sx
 - rTPA
 - Placebo
- mRS à 180 jours

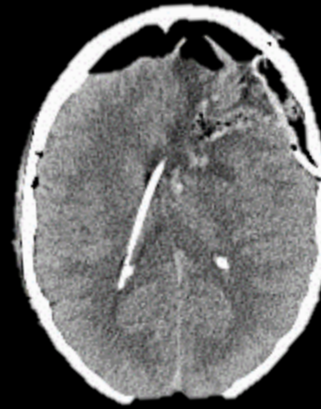
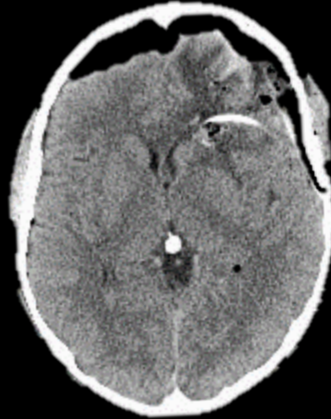


CLEAR-III: résultats

- Présenté à ISC 2016, publication pas encore disponible
- Pas de différence significative pour l'outcome primaire (mRS 0-3) à 6 mois dans les deux groupes
- Mais baisse de 10% mortalité chez des patients ayant reçu tPA intraventriculaire



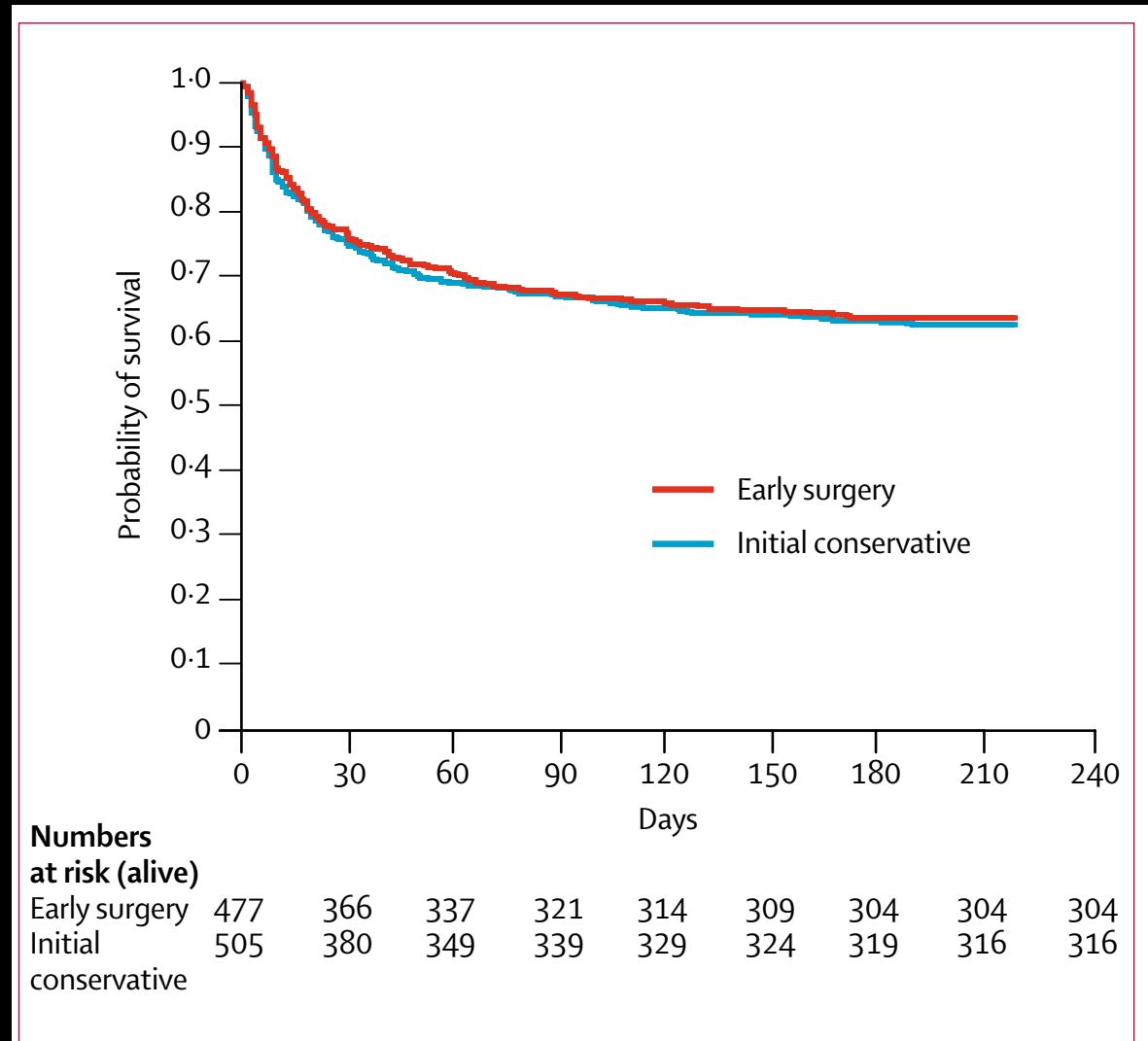
H 62 ans,
volume HIC
~100 mL



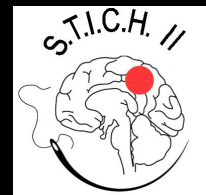
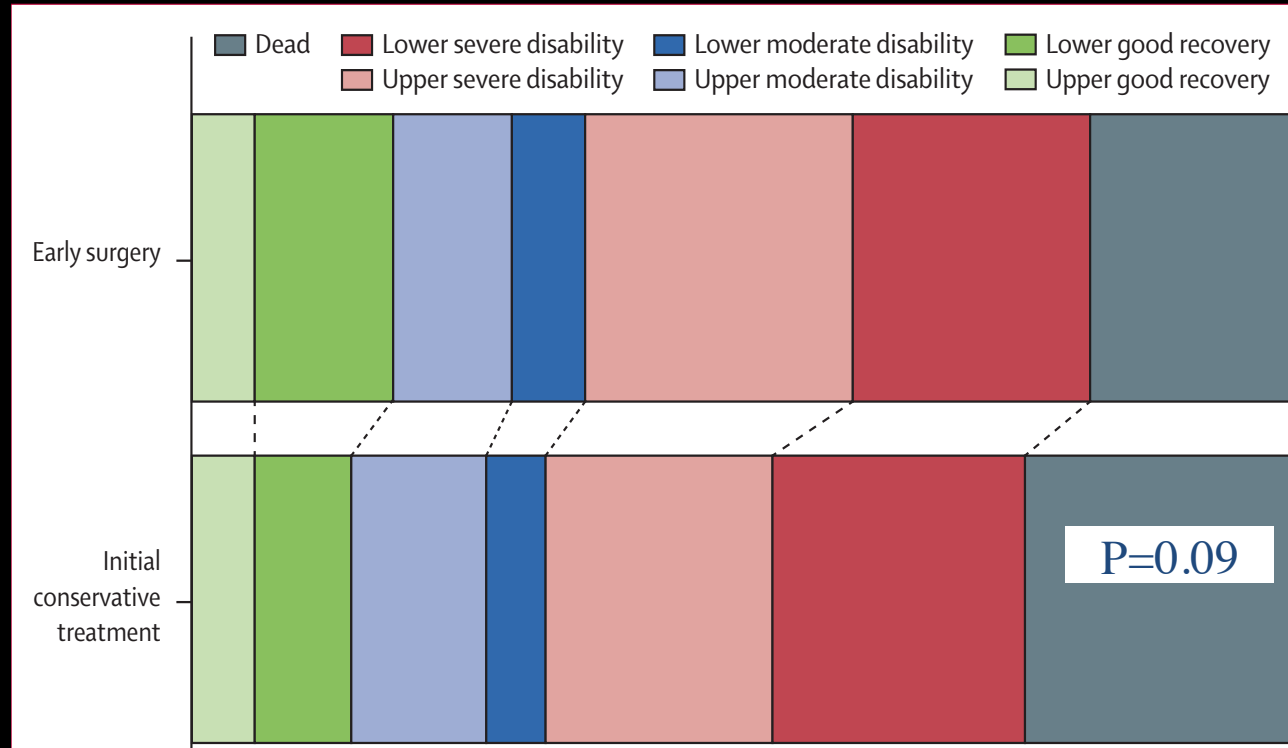
24 heures
post-op

INDICATION
D'HÉMICRÂNIECTOMIE EN HIC?

Essai Clinique STICH: Outcomes



Early surgery vs. initial conservative treatment in patients with spontaneous lobar supratentorial ICH (STICH II)





HIC cérébelleuses

- 10-15% des HIC
- *Généralement exclues des essais cliniques...*
- Indications chirurgicales
 - Détérioration neurologique
 - Compression du tron cérébral
 - Hydrocéphalie obstructive

PRÉVENTION SECONDAIRE DE L'HIC

Risque de récurrence

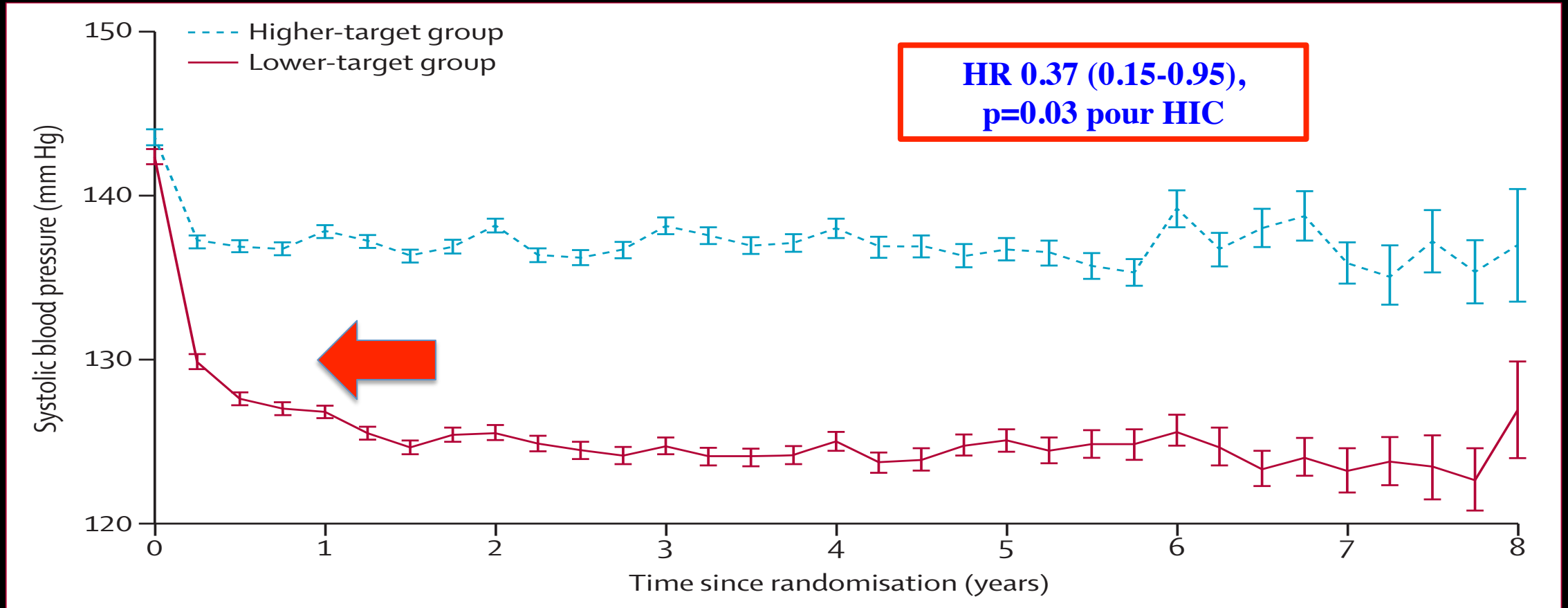
- Patients avec HIC demeurent à haut risque de récurrence
 - Risque 1-5%/année
- Facteurs de risques:
 - HTA non-contrôlé 
 - Age
 - Localisation de HIC
 - Profond (~2%/an)
 - Lobaire (~7-11%/an)
 - Utilisation de antithrombotiques 
 - Microsaignements
 - Status APOE ε2/ε4

PROGRESS: Réduction TA diminue le risque d'HIC

	Number of events				
	Active (n=3051)	Placebo (n=3054)	Favours active	Favours placebo	Relative risk reduction (95% CI)
Stroke subtypes					
Fatal or disabling	123	181			33% (15 to 46)
Not fatal or disabling	201	262			24% (9 to 37)
Ischaemic stroke	246	319			24% (10 to 35)
Cerebral haemorrhage	37	74			50% (26 to 67)
Stroke type unknown	42	51			18% (-24 to 45)
Total stroke	307	420			28% (17 to 38)

Réduction
TA
moyenne:
12 mmHg/
5 mmHg

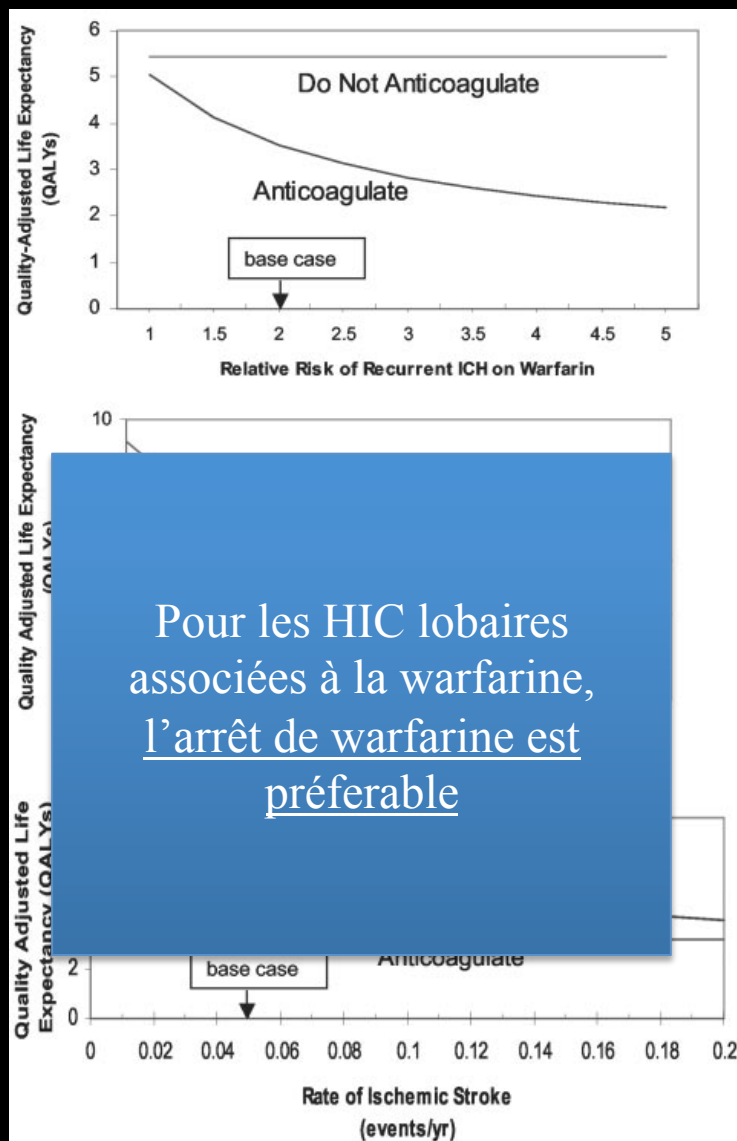
SPS3: Réduction TA intensive (<130 mmHg) bénéfique pour la prévention d'HIC



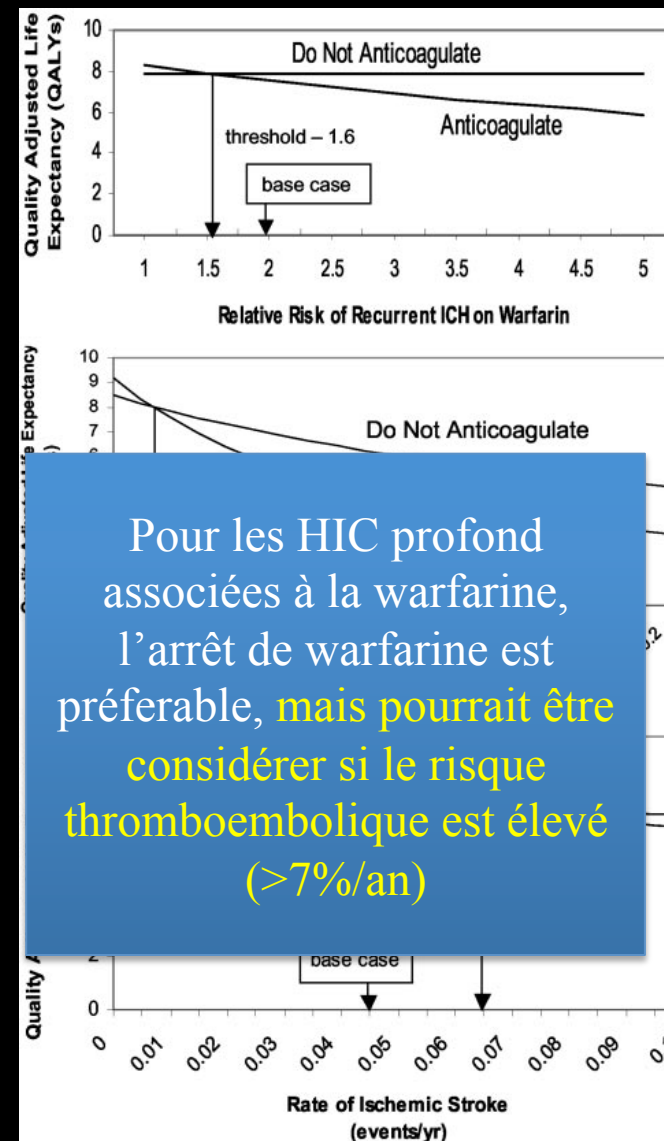
HIC et reprise des antithrombotiques

- Equipoise!!!
 - HIC associée aux ACO = haut risque de récurrence (surtout si HIC lobaire)
 - Patients anticoagulés pour la fibrillation auriculaire = haut risque d'AVC ischémique
- Facteurs de risques à considérer:
 - HTA non-contrôlé
 - Age
 - Localisation de HIC
 - Microsaignements (+ autres signes suggestifs de CAA)
 - Status APOE $\epsilon 2/\epsilon 4$

HIC lobaire



HIC profond



Reprise de NACO?

- NACO sont associés avec une diminution de risque d'HIC comparé à la warfarine
- Cependant, pas de données concernant la sécurité des NACO post-HIC pour le moment

Antithrombotiques: Quand débiter post-HIC?

- Incertain (peu de données)
- Selon AHA/ASA:
 - Éviter la reprise des ACO > 4 semaines post-HIC (chez des patients sans valves métalliques)
 - Reprise ASA (si indiquée) pourra être considéré après quelques jours post-HIC (souvent 2 semaines)

Messages-Clés: Traitement aigu

- L'HIC est une urgence médicale
- Il est important d'identifier les patients à haut risque de l'expansion de l'hématome afin d'intervenir le plus rapidement possible
- La réduction de la TA ad 140 mmHG semble sécuritaire (moins clair <140) sans bénéfice prouvée
- Pour les HIC associées à la warfarine, l'utilisation des PCC est associée avec une normalisation plus rapide de INR
- L'apparition des antidotes contre dabigatran (et les anti-Xa éventuellement) devront normaliser les NACO rapidement
- Actuellement les indications chirurgicales pour des HIC demeurent empiriques.

Messages-Clés: Prévention 2°

- Patients avec HIC = haut risque de récurrence
- La réduction de TA et l'utilisation des antithrombotiques sont parmi les facteurs de risques modifiables pour diminuer le risque de récurrence
- La réduction de TA intensive (possiblement <130 mmHg) est associée à une diminution importante d'HIC récurrente
- La reprise des antithrombotiques post-HIC demeure un sujet d'équilibre et plus de recherche est nécessaire.