

# Gestion des saignements majeurs sous AOD

SSVQ 7 décembre 2022

- Importance des saignements majeurs
- Gérer les saignements
  - Place des antidotes selon les évidences et les recommandations officielles

André Roussin MD, FRCP  
CHUM  
Professeur agrégé  
Université de Montréal



# **Gestion des saignements majeurs sous AOD**

**SSVQ 7 décembre 2022**

**Conflits d'intérêts potentiels 2020-2022**

**Comité aviseur le 30 novembre  
2022 par AstraZeneca, après la  
préparation de cette conférence**

# Risques d'hémorragies associées aux AVK

## Incidence selon l'importance du saignement

- **Hémorragies majeures**

- De 1,2 à 7,0 cas par 100 années-patients (cohortes)
- De 0,5 à 4,2 % (essais cliniques)

- **Hémorragies non majeures**

- De 2 à 24 cas par 100 années-patients

Flaherty *et al.* *Neurology* 2007; 68:116–21; Libby et Garcia. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1893–6; McMahan *et al.* *J Gen Intern Med* 1998; 13: 311–16; Schulman. *N Engl J Med* 2003; 349: 675–83

# Risques d'hémorragies associées aux AVK

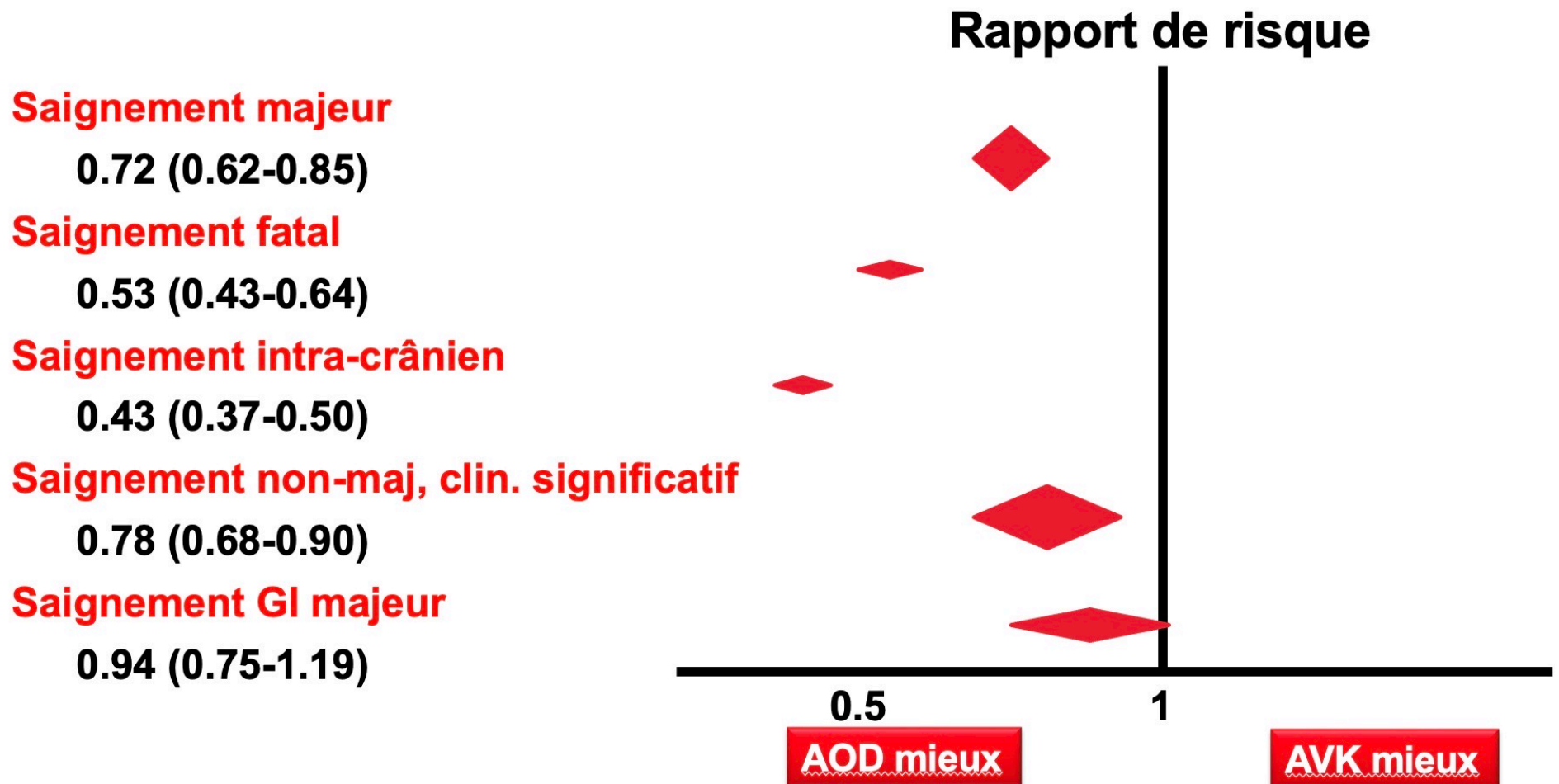
## HIC et mortalité

- **Taux de mortalité lié aux hémorragies intracrâniennes :  
~ 60 %**
  - **Aggravation des saignements chez ~ 50 % des patients dans les 24 heures**

Flaherty *et al.* *Neurology* 2007; 68:116–21; Libby et Garcia. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1893–6; McMahan *et al.* *J Gen Intern Med* 1998; 13: 311–16; Schulman. *N Engl J Med* 2003; 349: 675–83

# AOD vs AVK

## Saignements études en Phase III



Chai-Adisaksopha C, et al. *Blood*. 2014;124(15):2450-2458.

# Hémorragies majeures reliées aux inh. Xa

Taux d'hémorragies liées à l'utilisation du rivaroxaban et de l'apixaban au cours des essais sur la FANV

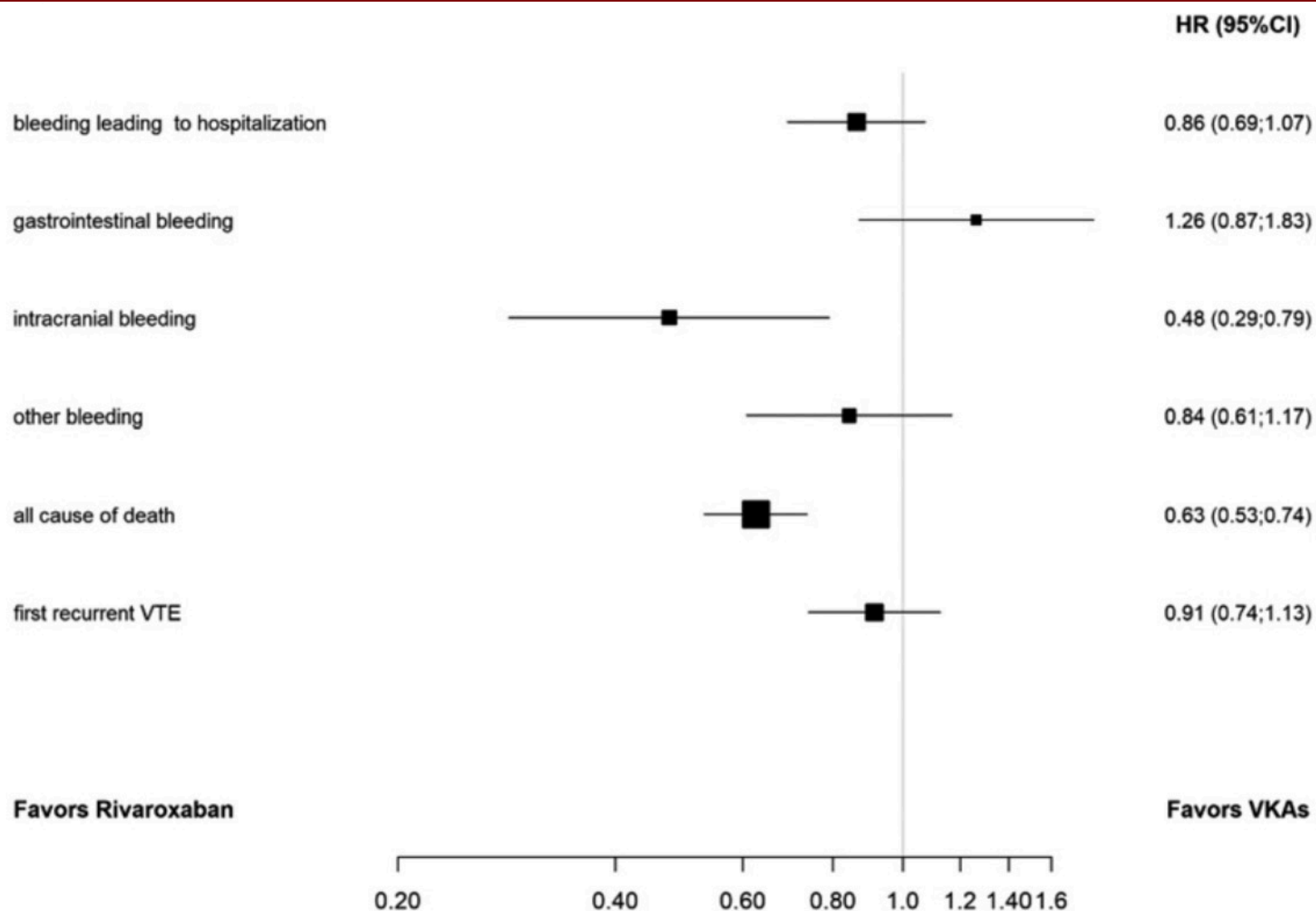
	Hémorragies majeures (%/an)	Hémorragies intracrâniennes (%/année)	Hémorragies gastro-intestinales <sup>a</sup> (%/année)
Rivaroxaban <sup>1</sup> Étude ROCKET-AF	3,6 %	0,5 %	3,2 %
Apixaban <sup>2</sup> Étude ARISTOTLE	2,13 %	0,33 %	0,76 %

1. Patel et al. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.

2. Granger et al. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.

# AOD vs HBPM-AVK pour TEV

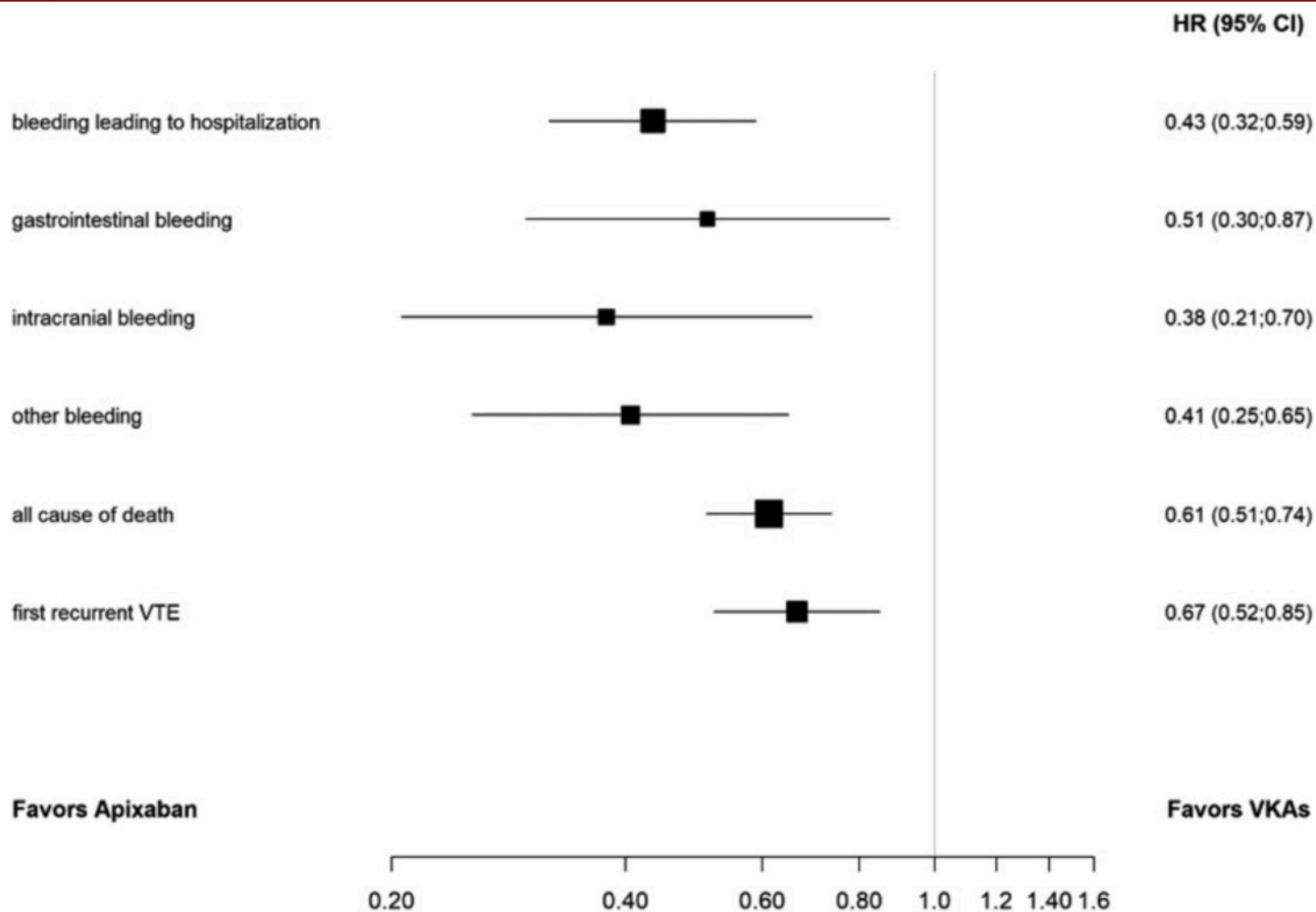
## Effacité/sécurité: étude de la France pour Rivaroxaban



Bertoletti L et al  
Thromb  
Haemost 2022;  
122: 1384-1396

# AOD vs HBPM-AVK pour TEV

## Effacité/sécurité: étude de la France pour Apixaban

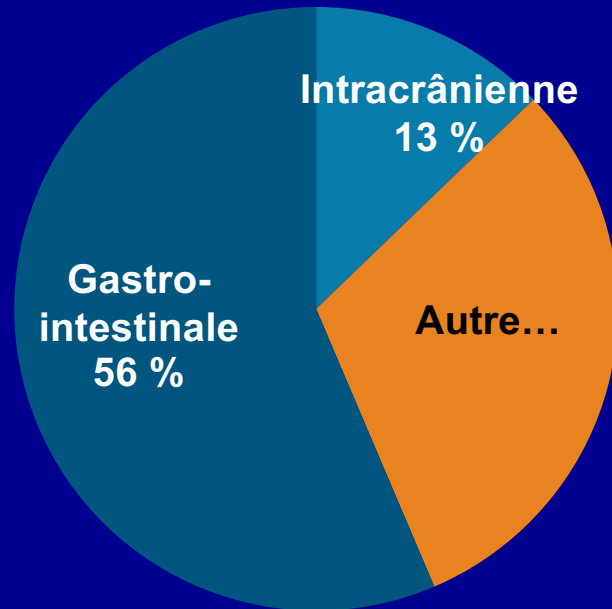


Bertoletti L et al  
Thromb  
Haemost 2022;  
122: 1384-1396



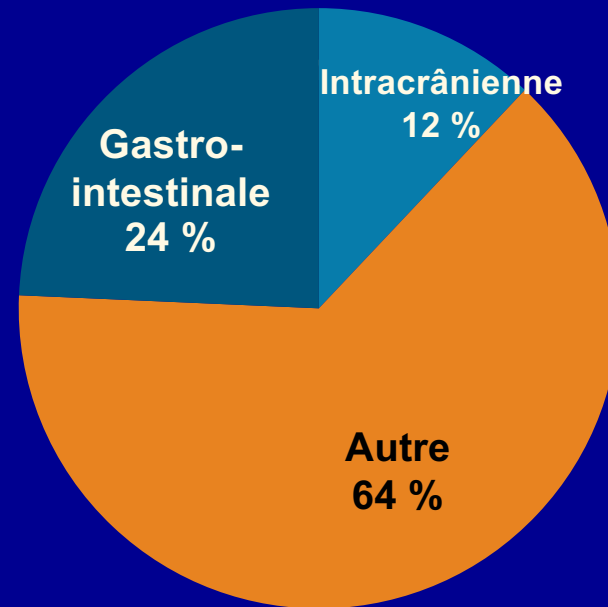
# Hémorragies majeures liées aux inh. Xa

## Rivaroxaban



Taux global d'hémorragie majeure : 3,6 %/an

## Apixaban

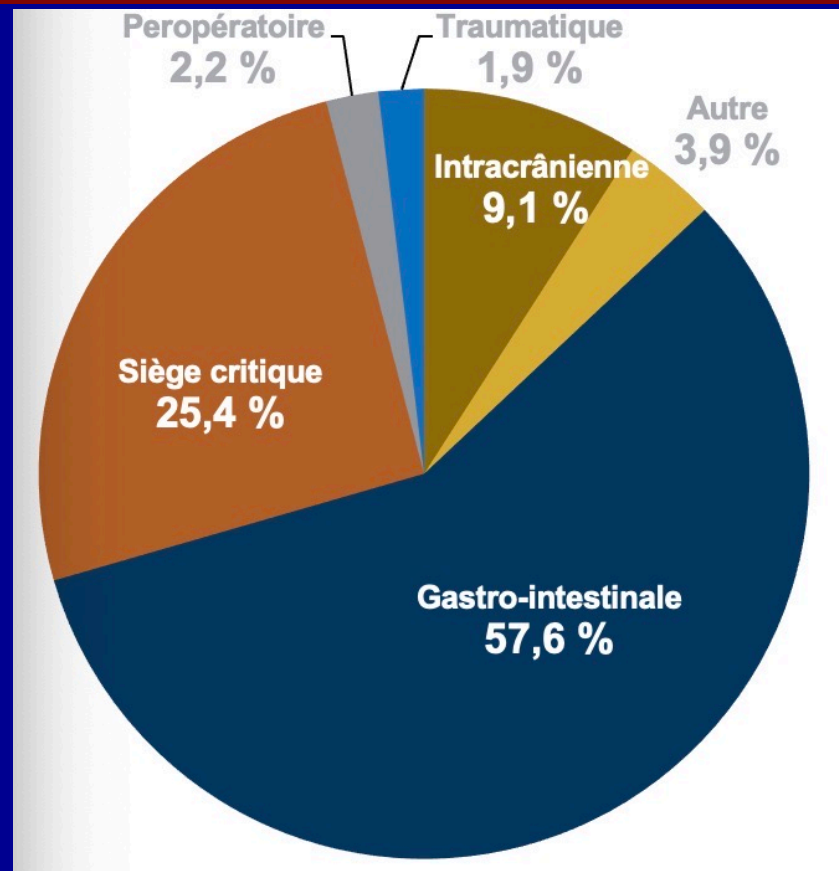


Taux global d'hémorragie majeure : 2,13 %/an

Taux global d'hémorragie majeure avec edoxaban : 2,75 %/an

# Hémorragies majeures associées à l'utilisation d'apixaban ou rivaroxaban ayant nécessité une hospitalisation

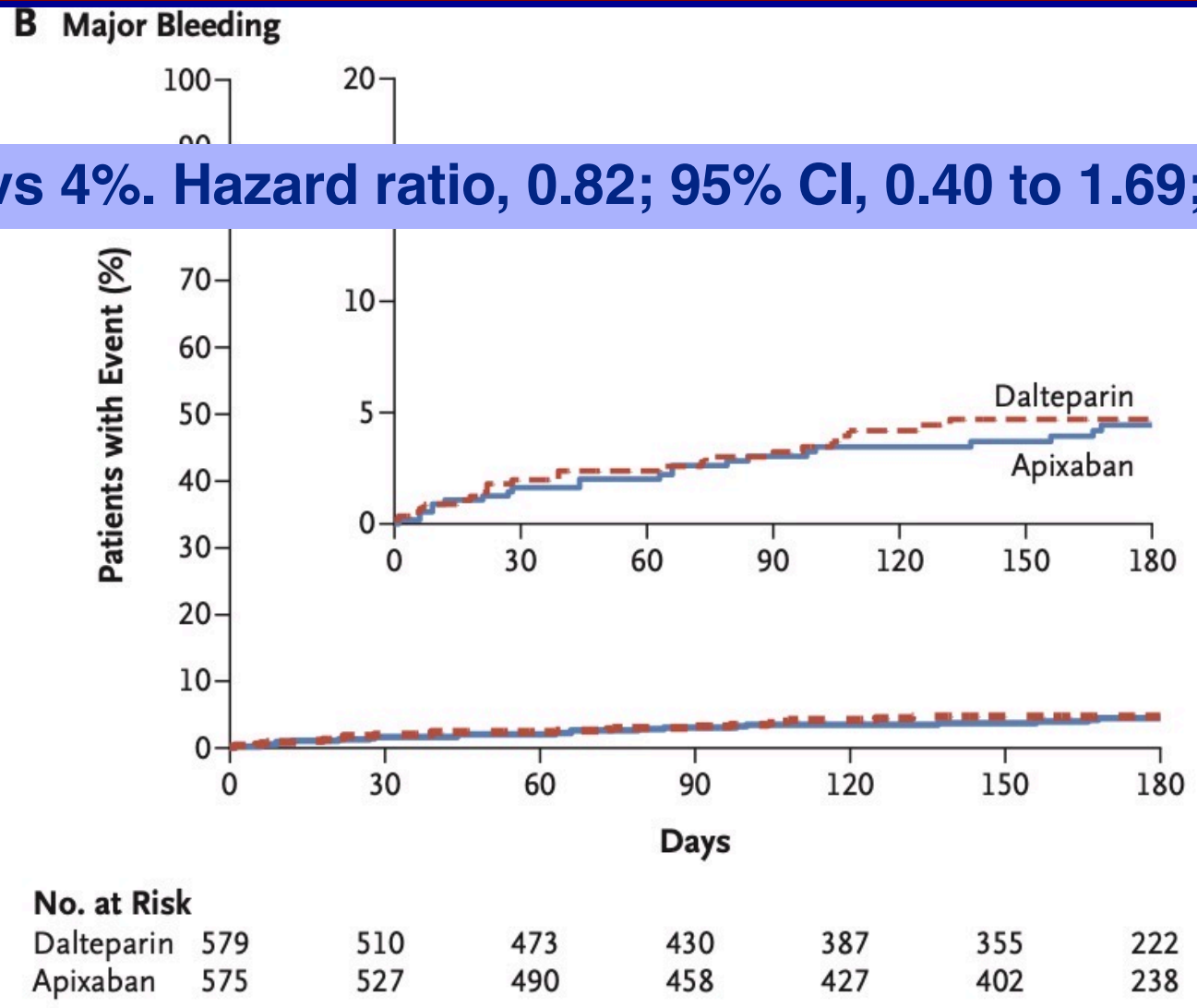
Taux global d'hémorragie majeure = 3,3 %



# Apixaban: étude CARAVAGGIO

## Saignements majeurs en présence de cancer

3.8% vs 4%. Hazard ratio, 0.82; 95% CI, 0.40 to 1.69; P = 0.60



# Saignements majeurs dans CARAVAGGIO

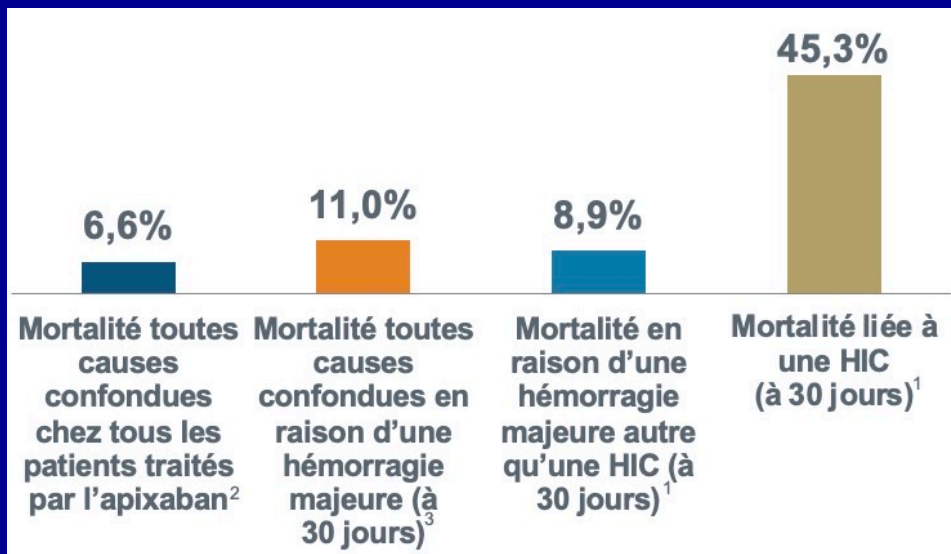
## Sites concernés

Primary Safety Outcomes (Major Bleeding)	Apixaban n = 576	Dalteparin n = 579
<b>Major bleeding, n (%)</b>	<b>22 (3.8%)</b>	<b>23 (4.0%)</b>
Fatal†	0	2
Abdominal	1	0
<b>Intracranial</b>	<b>0</b>	<b>2</b>
Intraspinal	0	1
Pericardial	1	0
Intra-articular	0	1
Retroperitoneal	0	1
Cutaneous	1	1
Genito-urinary	4	1
Lung	1	1
Muscle	0	2
Upper airways	1	2
<b>Gastrointestinal</b>	<b>11</b>	<b>10</b>
Upper	5	6
Lower	6	4
Undetermined site	2	2

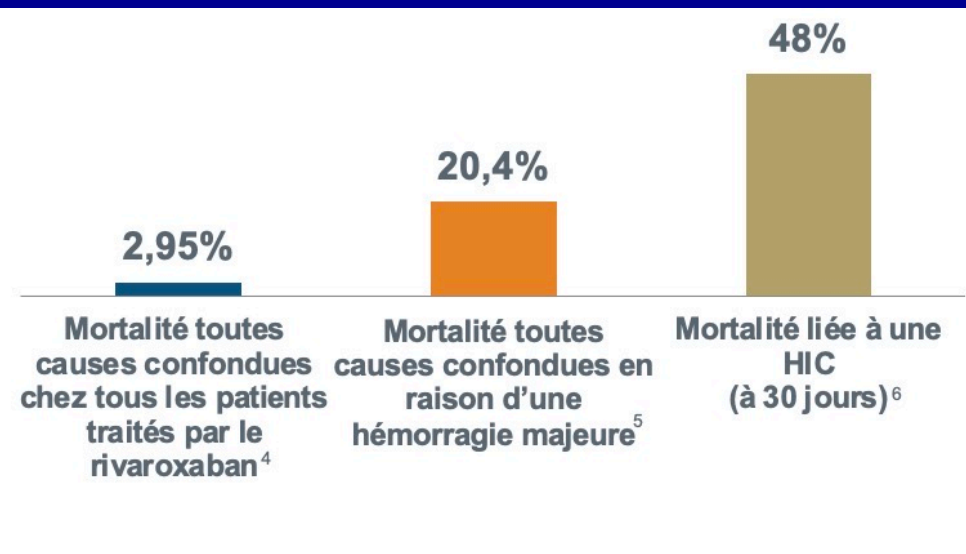
†The site of fatal bleeding was intracranial in 1 patient and retroperitoneal in 1 patient.

# Les taux de mortalité 30 jours après une hémorragie majeure sont particulièrement élevés chez les patients ayant présenté une HIC<sup>1</sup>

Issues des hém. majeures chez les patients traités par l'apixaban dans l'étude ARISTOTE<sup>1-3</sup>



Issues des hém. majeures chez les patients traités par le rivaroxaban dans l'étude ROCKET-AF<sup>4-6</sup>



1. Held *et al.* *Eur Heart J* 2015;36:1264-72.

2. Granger *et al.* *N Engl J Med* 2011;365:981-92.

3. Hylek *et al.* *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2141-47.

4. Patel *et al.* *N Engl J Med* [Annexe supplémentaire] 2011;365:883-91.

5. Piccini *et al.* *Eur Heart J* 2014;35:1873-80.

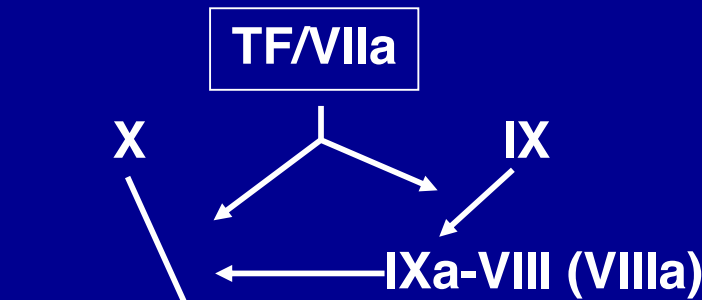
6. Hankey *et al.* *Stroke* 2014;45:1304-12.

# AOD en 2022

Disponibles au Canada

## Cascade de coagulation

### Initiation

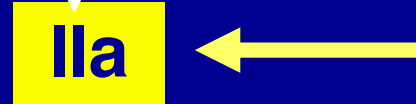


### Production de thrombine



Rivaroxaban (Xarelto™)  
Apixaban (Eliquis™)  
Edoxaban (Lixiana™)

### Thrombine activée



Dabigatran (Pradaxa™)

Fibrinogène → Fibrine

# Pharmacologie clinique comparée

## Importance des demi-vies et de ClCr

	<b>Apixaban</b> (Eliquis™)	<b>Rivaroxaban</b> (Xarelto™)	<b>Edoxaban</b> (Lixiana™)	<b>Dabigatran</b> (Pradaxa™)
<b>Mécanisme d'action</b>	Inhibiteurs Xa			Inhibiteur IIa
<b>Clairance rénale</b>	~27 %	33 %	50%	85 %
<b>ASC: ClCr 15-29 ml/min</b>	↑ 1,44X	↑ 1,60X	↑ 1,70X	↑ 6X
<b>Demi-vie (t1/2)</b>	<b>8-12 h</b> Si ClCr ≥ 30 mL/min	<b>7-11 h</b> Si ClCr ≥ 30 mL/min	<b>10-14 h</b> Si ClCr ≥ 50 mL/min	<b>7-17 h</b> Si ClCr ≥ 50 mL/min <b>17-20 h</b> Si ClCr 30-49 mL/min

# Renversement des AOD en 2022

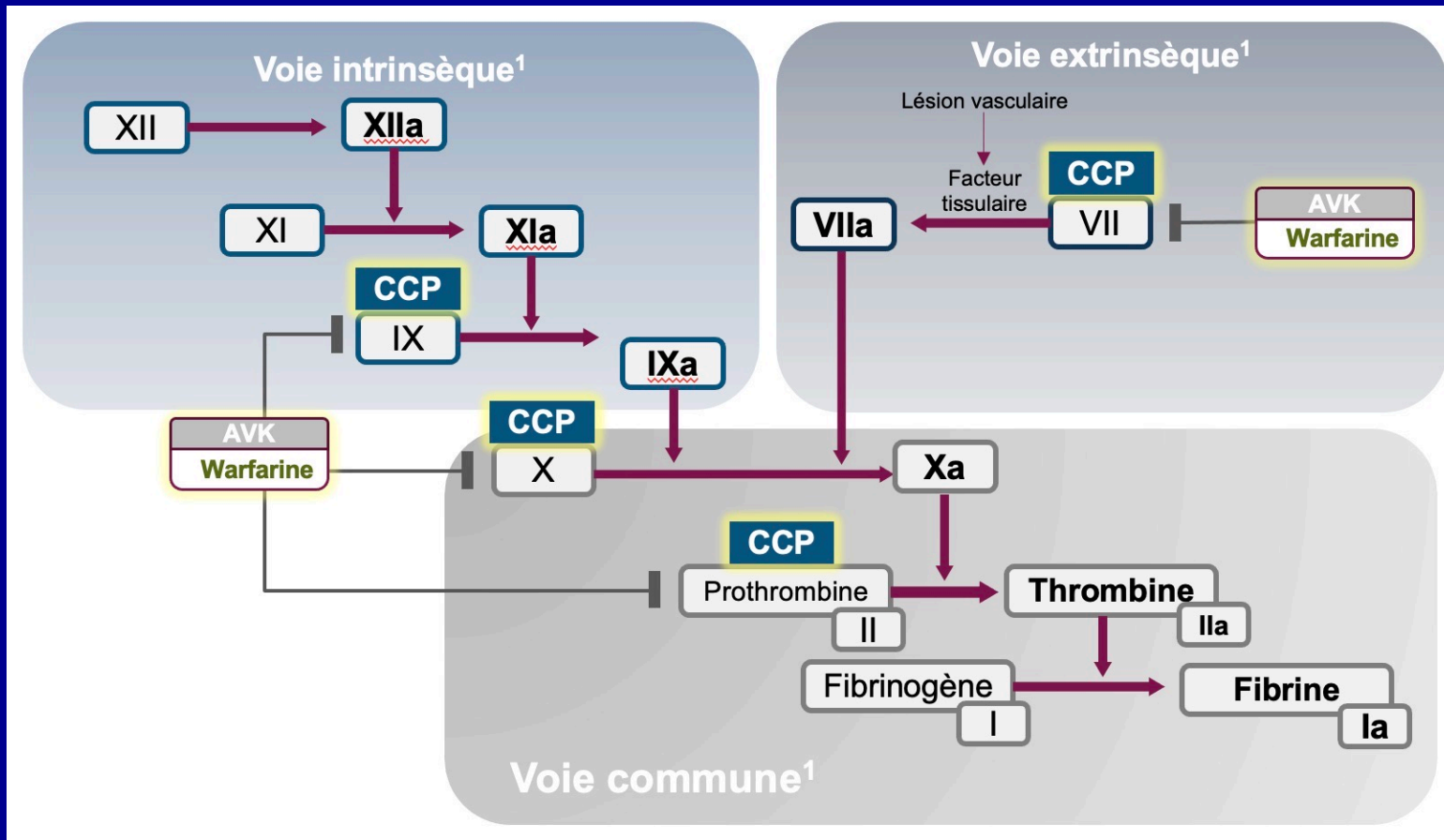
## Antidotes et spécificité

Compagnie	Produit	Renversement pour:			Statut
		Inh. Xa	Inh. IIa	HNF/HBPM/ fondaparinux	
Portola Pharmaceuticals  (AstraZeneca éventuellement au Canada)	<b>Andexanet alfa</b> ANDEXXA™  25,000 à 50,000\$	<b>Universel</b>	Non	<b>Oui</b>	Non encore approuvé au Canada  Disponible Europe et USA
Boehringer Ingelheim	<b>Idarucizumab</b> PRAXBIND™  2,000\$	Non	<b>Spécifique pour dabigatran</b>	Non	<b>Approuvé</b>
AMAG / Perosphere	<b>Ciraparantag</b>  Bas prix	<b>Universel</b>	Non?	<b>Oui</b>	Phase II



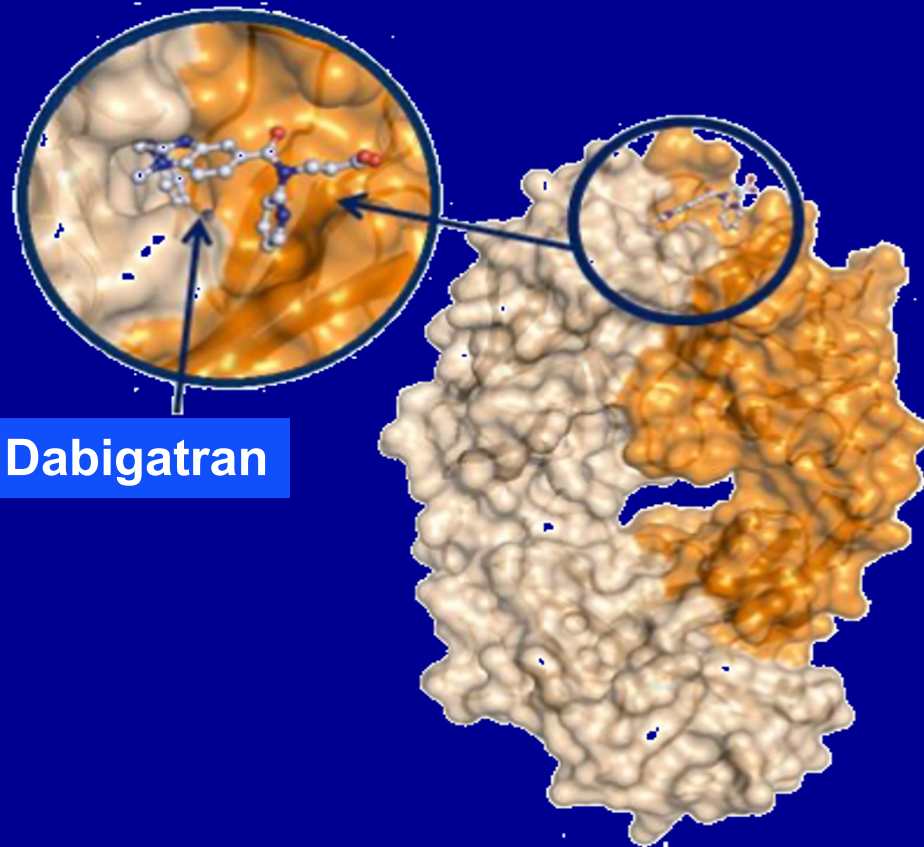
# CCP-4F comme Beriplex™ et Octaplex™

## Approuvés pour renverser les AVK



**Facteurs II, VII, IX et X**  
**Mais aussi Prot C et S et HNF**

# Antidote pour Dabigatran: Idarucizumab Praxbind™



Dabigatran

Idarucizumab

Fragment Fab humanisé

Affinité pour dabigatran  $\sim 300 \times$  plus que la thrombine

Pas d'activité intrinsèque pro- ou anti-coagulante

Administration IV bolus: début d'action immédiat

**Demie-vie (4.5 – 9 hr)**

van Ryn J. Presented at the AHA Congress, Los Angeles, USA. 5 November 2012. Presentation 9928;

van Ryn J et al. Circulation 2012;126:A9928;

Glund S et al. Presented at AHA, Dallas, TX, USA, 16–20 November 2013; Abstract 17765

Schiele F et al. Blood 2013;121:3554–62

A. Roussin

# Idarucizumab: Praxbind™

## Administration IV par infusion ou injection

2 X 2.5 g

50 ml / fiole

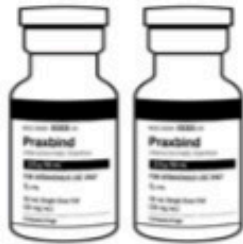


Figure 1 Recommended dose of PRAXBIND provided as two vials.

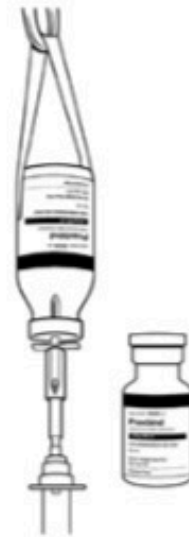


Figure 2 Two consecutive infusions by hanging vials.

Ou bien



Figure 3 Inject both vials consecutively via syringe.

# Idarucizumab: étude RE-VERSE AD

## Indications d'administration: saignement ou chirurgie

	Group A (n=51)
<b>Type of bleeding</b>	
<b>Intracranial</b>	<b>18</b>
<b>Trauma</b>	<b>9</b>
<b>Gastrointestinal</b>	<b>20</b>
<b>Other*</b>	<b>11</b>

\*'Other' bleeding types: urogenital, epistaxis, liver, aortic aneurism and aortic dissection

	Group B (n=39)
<b>Reason for surgery<sup>†</sup></b>	
<b>Aortic dissection</b>	<b>1</b>
<b>Pericardial tamponade</b>	<b>1</b>
<b>Peritonitis</b>	<b>1</b>
<b>Acute mesenteric ischaemia with sepsis</b>	<b>2</b>
<b>Bone fractures</b>	<b>8</b>
<b>Acute cholecystitis</b>	<b>5</b>
<b>Acute renal insuff., catheter placement</b>	<b>4</b>
<b>Acute appendicitis</b>	<b>3</b>
<b>Joint/wound infection</b>	<b>3</b>
<b>Abscess (suprapubic, scrotal)</b>	<b>2</b>

<sup>†</sup>Other reasons for surgery (one patient each) were: acute deterioration of aortic valve; small bowel obstruction; pneumothorax; probable perforation of the viscera; incarcerated umbilical hernia; lumbar puncture; left leg gangrene; unstable angina, ureteral obstruction, and hydronephrosis

# RE-VERSE AD: HIC vs sans HIC

## Population étudiée (Groupe A)

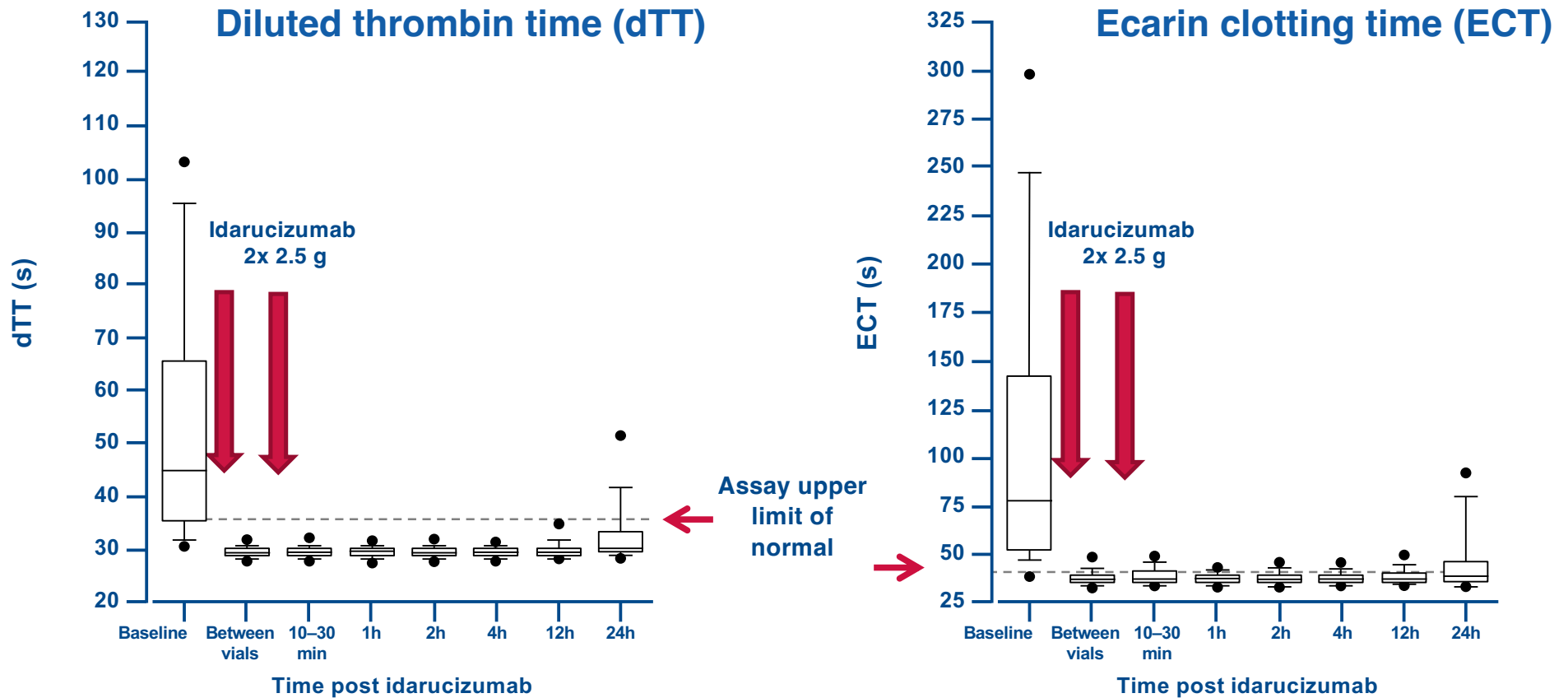
	ICH (N = 18)	Non-ICH (N = 33)*
Time since last DE dose – hrs, median	17.4	15.1
Elevated dTT, n (%)	11 (61.1)	29 (87.9)
Elevated ECT, n (%)	15 (83.3)	32 (97.0)
Type of bleeding, n (%) <sup>†</sup>		
Intracranial	18 (100)	0
Trauma-related	6 (33.3)	3 (9.1)
Gastrointestinal	0	20 (60.6)
Other	0	11 (33.3)
SBP/DBP – mmHg, median	154/86	117/69
Unbound dabigatran concentration – ng/mL, median (range)	46.7 (9–218)	174.0 (3–641)
Type of ICH, n (%) <sup>†</sup>		
Subdural	8 (44.4)	0
Subarachnoid	4 (22.2)	0
Intracerebral	10 (55.6)	0
Deep	8 (80% of intracerebral)	0
Lobar	2 (20% of intracerebral)	0

; DE, dabigatran etexilate; dTT, diluted thrombin time; ECT, ecarin clotting time; ICH, intracranial hemorrhage;

\*Two patients with missing location for bleeding are included in the non-ICH group. <sup>†</sup>Patients may appear in more than one category.

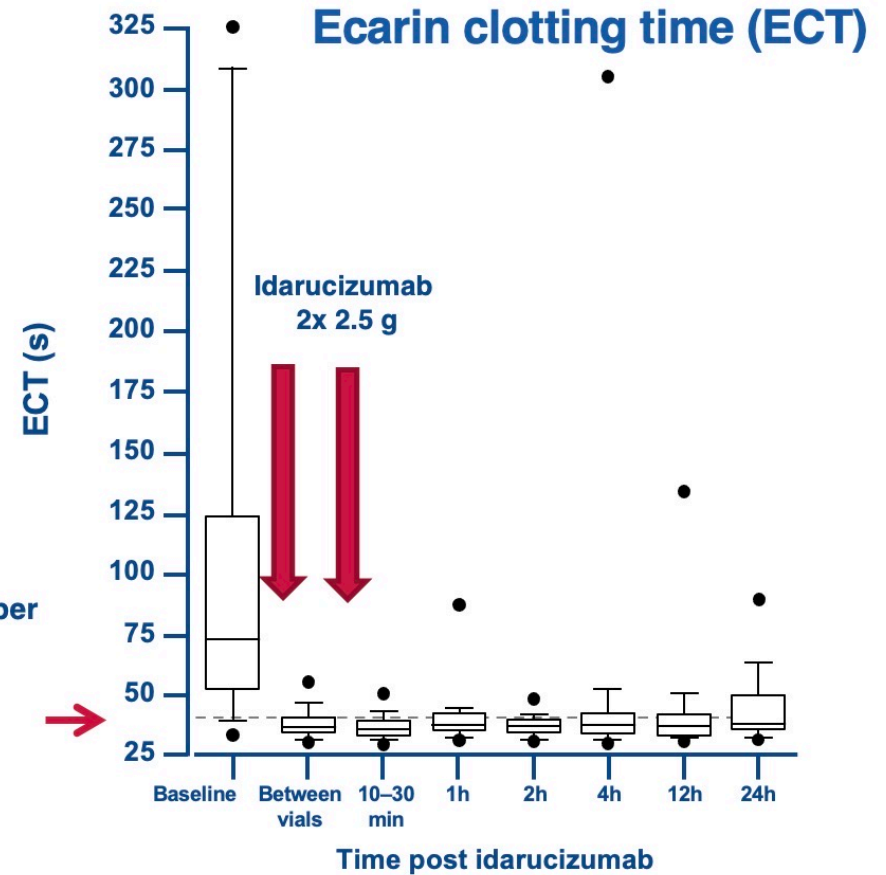
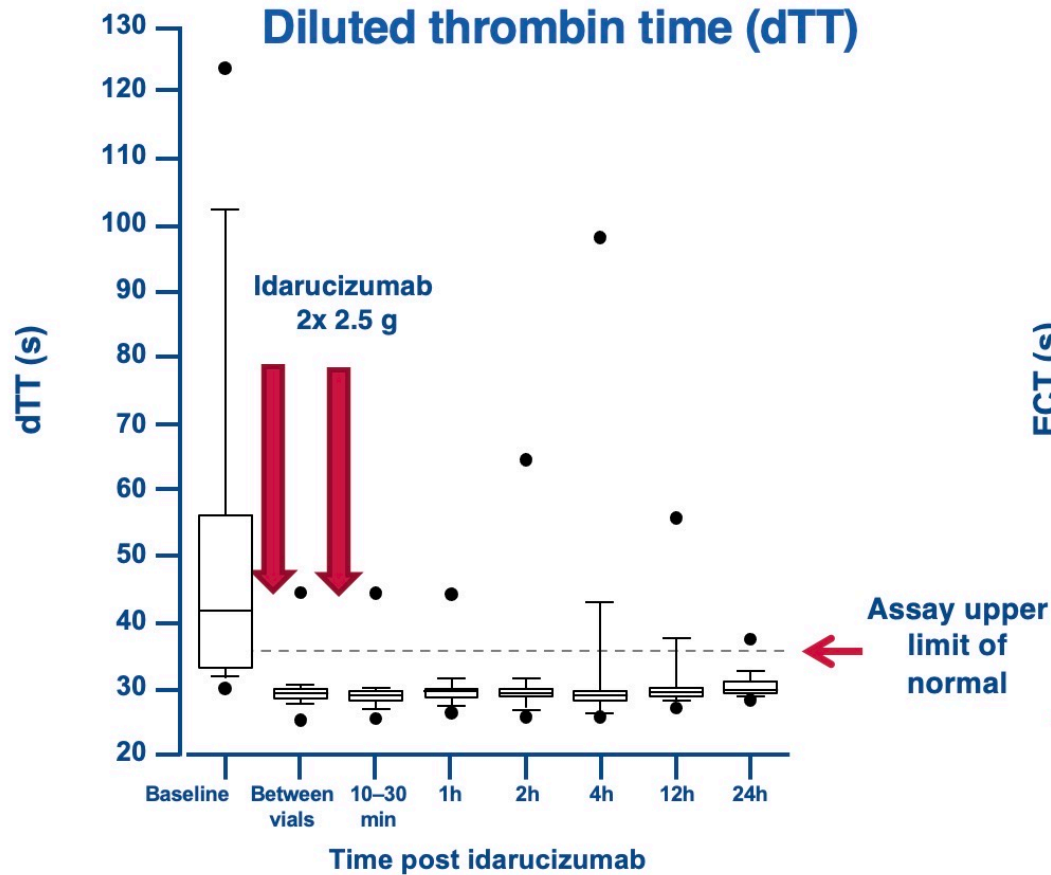
# RE-VERSE AD: Praxbind™ pour le dabigatran

## Issues primaires du groupe A / Saignement



# RE-VERSE AD: Praxbind™ pour le dabigatran

## Issues primaires du groupe B / Procédures



Individual data with median and 25th/75th percentiles  
 ULN (N = 208)

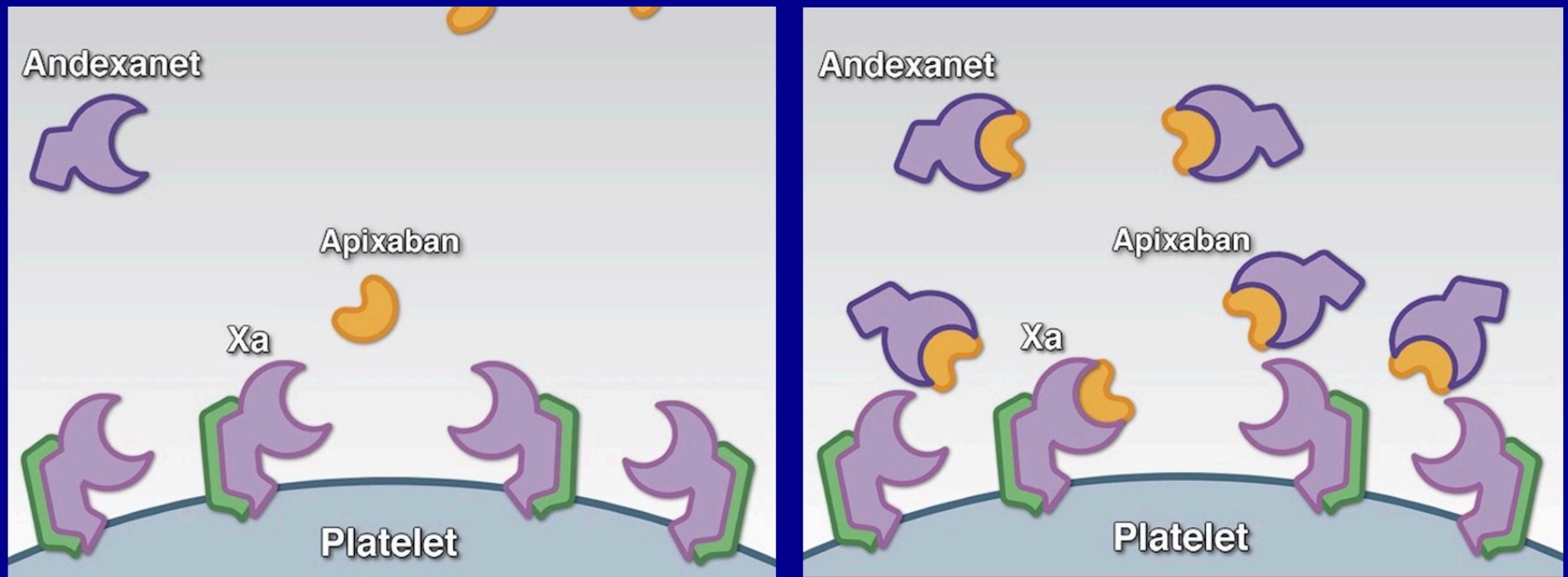
10th/90th percentiles  
 5th/95th percentiles

# Andexanet alfa

## Renversement des AOD bloquant le facteur Xa

The Andexanet alfa antidote is a recombinant, modified version of human FXa:

- It acts as a FXa decoy and has high affinity for all direct FXa inhibitors





# Andexanet alfa

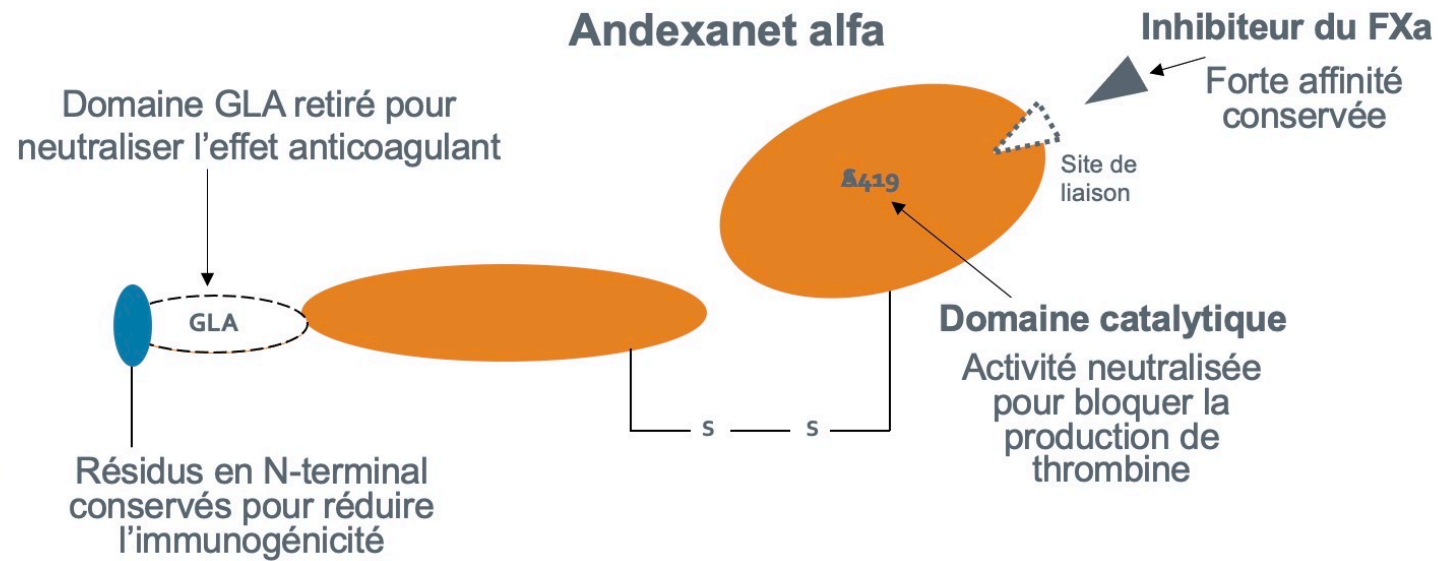
## Mécanisme d'action

### Protéine pour infusion IV

## Neutralisation des inhibiteurs du FXa : andexanet alfa

### Agent de neutralisation spécifique des inhibiteurs du FXa

- L'andexanet alfa a été conçu pour neutraliser les effets anticoagulants des inhibiteurs du FXa
- L'andexanet alfa fait office de leurre du FXa
- Il s'agit d'une forme recombinante modifiée et inactive du FXa humain produite à partir de cellules d'ovaires de hamsters chinois
- Il se lie aux molécules d'inhibiteurs du FXa et les séquestre



Comparaison de la forme modifiée de l'andexanet alfa au FXa natif

# Andexanet alfa

## Études cliniques: phases II, III et IV

### Études de phase II de validation de principe<sup>1,2</sup>

- Apixaban à 5 mg par voie orale toutes les 12 heures
- Rivaroxaban à 20 mg par voie orale 1 f.p.j.
- Énoxaparine 40 mg, par voie s.-c. 1 f.p.j.
- Édoxaban à 60 mg par voie orale 1 f.p.j.
- Bétrixaban à 80 mg par voie orale, 1 f.p.j. (en cours)
- Apixaban, rivaroxaban et édoxaban administrés chez des patients japonais et de race blanche (en cours)

### Études de confirmation de phase III visant l'homologation<sup>3-5</sup>

- Étude ANNEXA-A : Apixaban à 5 mg par voie orale toutes les 12 heures
- Étude ANNEXA-R : Rivaroxaban à 20 mg par voie orale
- Étude de phase IIIb/IV ANNEXA-4
  - Étude sur l'andexanet alfa comportant un seul groupe de patients ayant présenté une hémorragie majeure
  - Recrutement des patients sous rivaroxaban, apixaban, édoxaban ou énoxaparine

Hémorragie majeure



### Études de phase IV<sup>1,6</sup>

- Étude ANNEXA-I (en cours)
  - Essai comparatif à répartition aléatoire portant sur l'andexanet alfa chez des patients présentant une hémorragie intracrânienne et prenant des inhibiteurs du FXa

Hémorragie intra-crânienne



**À l'exception des études ANNEXA-4 et ANNEXA-I, toutes les études ont été réalisées chez des sujets sains**

1. Données internes; Portola Pharmaceuticals, Inc.

20 2. NCT03310021, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03310021>. Consulté le 22 avril 2019.

3. Siegal DM *et al.* *N Eng J Med* 2015;373:2413-2424.

4. NCT02329327, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02329327>. Consulté le 19 avril 2019.

5. Connolly *et al.* *N Eng J Med* 2019;380:1326-1335.

6. NCT03661528, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03661528>. Consulté le 19 avril 2019.

ORIGINAL ARTICLE

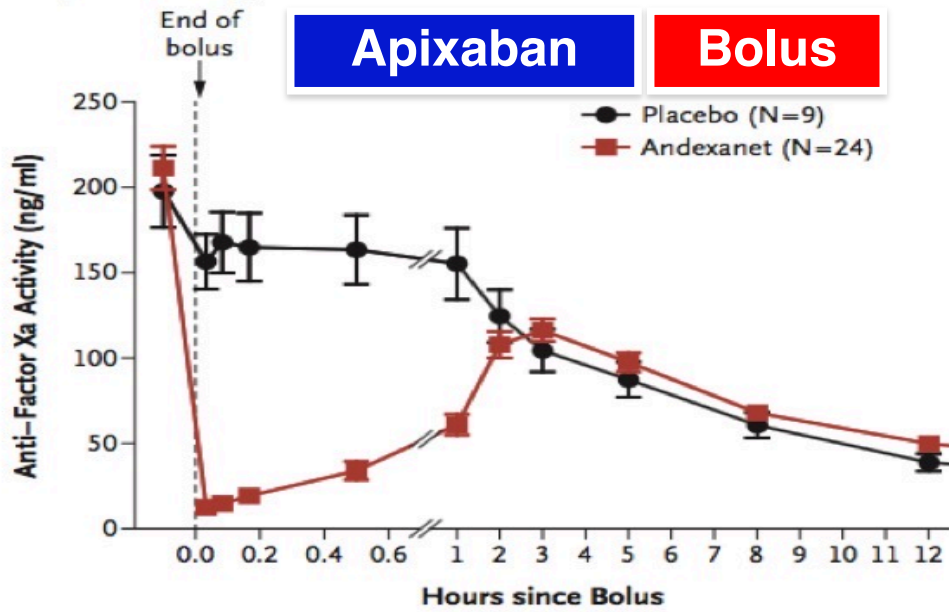
## Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity

Deborah M. Siegal, M.D., John T. Curnutte, M.D., Ph.D., Stuart J. Connolly, M.D., Genmin Lu, Ph.D., Pamela B. Conley, Ph.D., Brian L. Wiens, Ph.D., Vandana S. Mathur, M.D., Janice Castillo, B.S., Michele D. Bronson, Ph.D., Janet M. Leeds, Ph.D., Florie A. Mar, Ph.D., Alex Gold, M.D., and Mark A. Crowther, M.D.

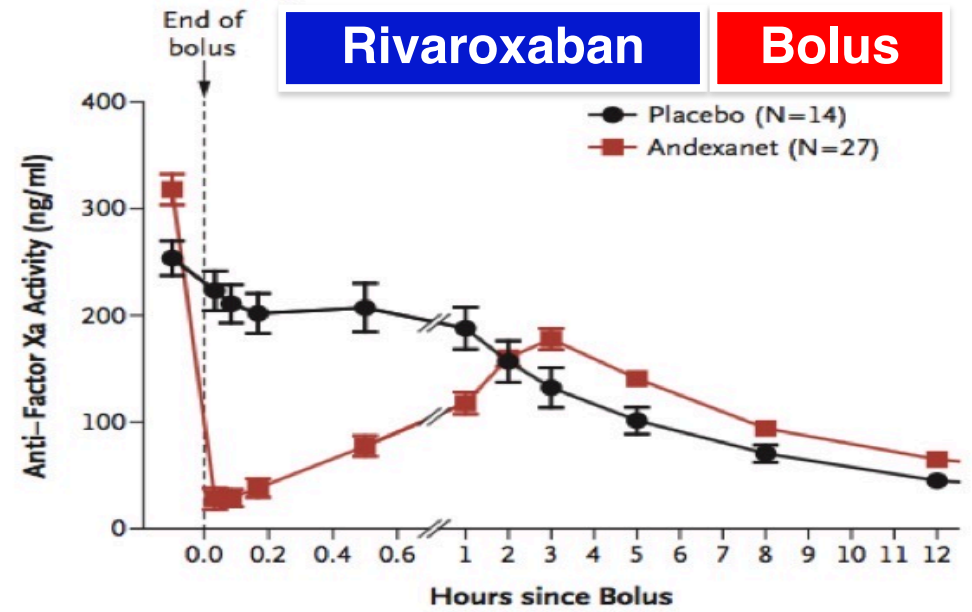
### CONCLUSIONS de ANNEXA-A et ANNEXA-R en 2015

**Andexanet reversed the anticoagulant activity of apixaban and rivaroxaban in older healthy participants within minutes after administration and for the duration of infusion, without evidence of clinical toxic effects**

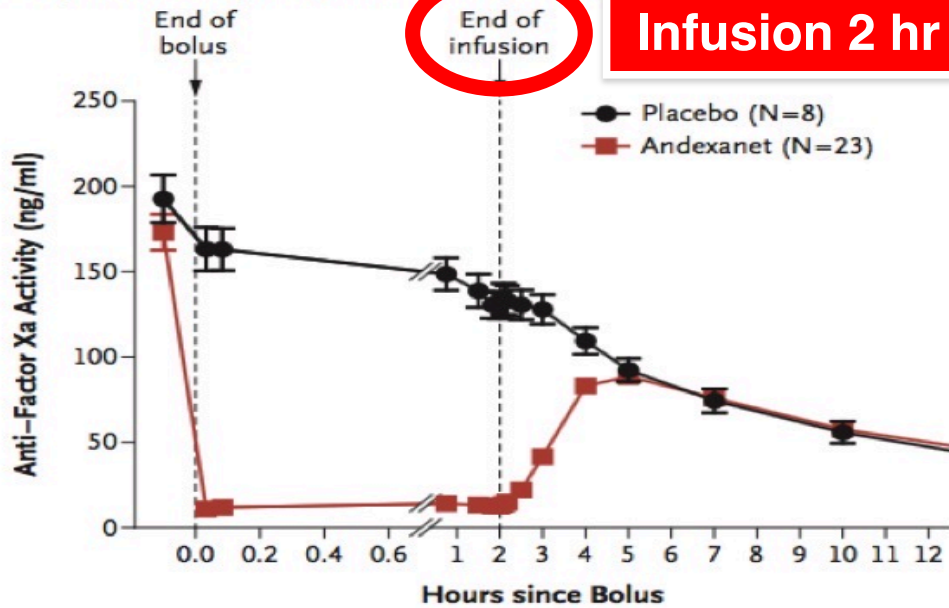
**A** Apixaban Study, Andexanet Bolus



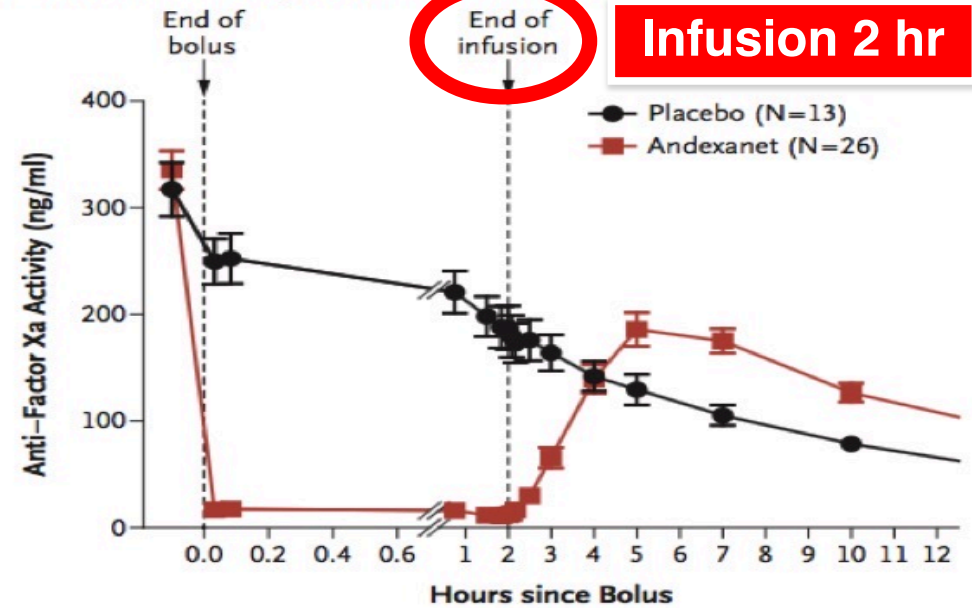
**B** Rivaroxaban Study, Andexanet Bolus



**C** Apixaban Study, Andexanet Bolus plus Infusion



**D** Rivaroxaban Study, Andexanet Bolus plus Infusion



# ANNEXA-A et ANNEXA-R

## Innocuité et immunogénicité

### Études de Phase III

#### Profil d'innocuité global<sup>1</sup>

- Toutes les manifestations indésirables liées à l'administration d'andexanet alfa étaient bénignes et d'intensité légère
  - Aucun effet indésirable sérieux ou grave n'a été rapporté
  - Aucun événement thrombotique n'a été rapporté
  - La perfusion d'andexanet alfa a été interrompue chez un sujet en raison d'une urticaire légère
- Des hausses transitoires et liées à la dose de F1+2 et de D-dimères ont été observées en absence de manifestations cliniques<sup>1,2</sup>

#### Immunogénicité<sup>1</sup>

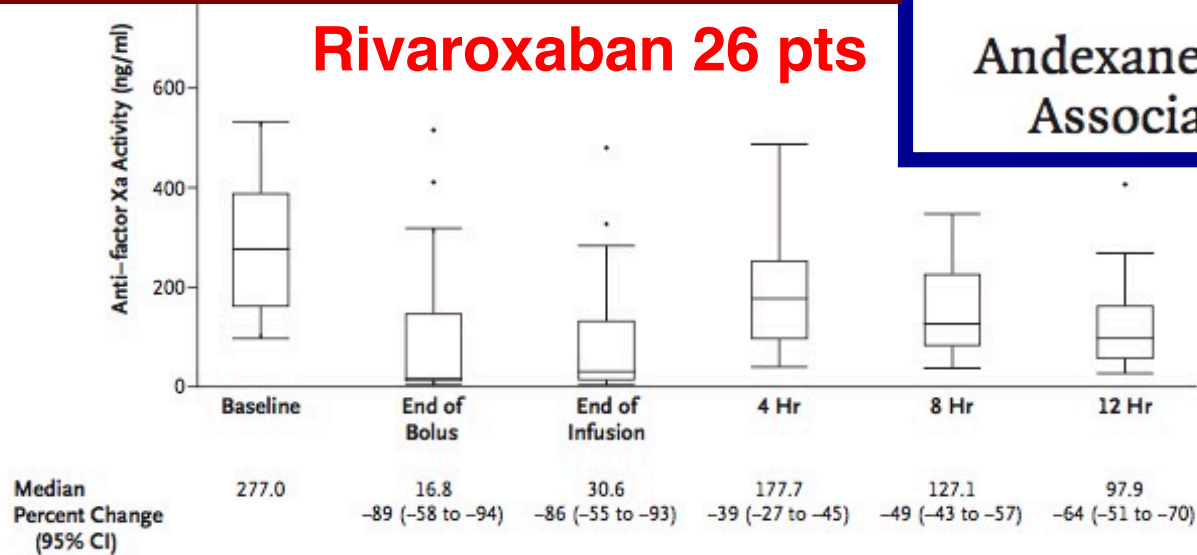
- Aucun anticorps ciblant le facteur X ou le facteur Xa n'a été détecté
- Aucun anticorps neutralisant dirigé contre l'andexanet alfa n'a été détecté
- De faibles titres d'anticorps non neutralisants ont été détectés chez 18 des 145 participants
  - Chez 1 (2 %) des 44 sujets recevant le placebo
  - Chez 17 (17 %) des 101 sujets traités par l'andexanet alfa (dont 2 qui étaient porteurs d'anticorps non neutralisants avant l'administration d'andexanet alfa)
  - Titres faibles : 1:640 chez tous les sujets sauf 1 (qui avait un titre de 1:2560)

# ANNEXA-4 en 2016

ORIGINAL ARTICLE

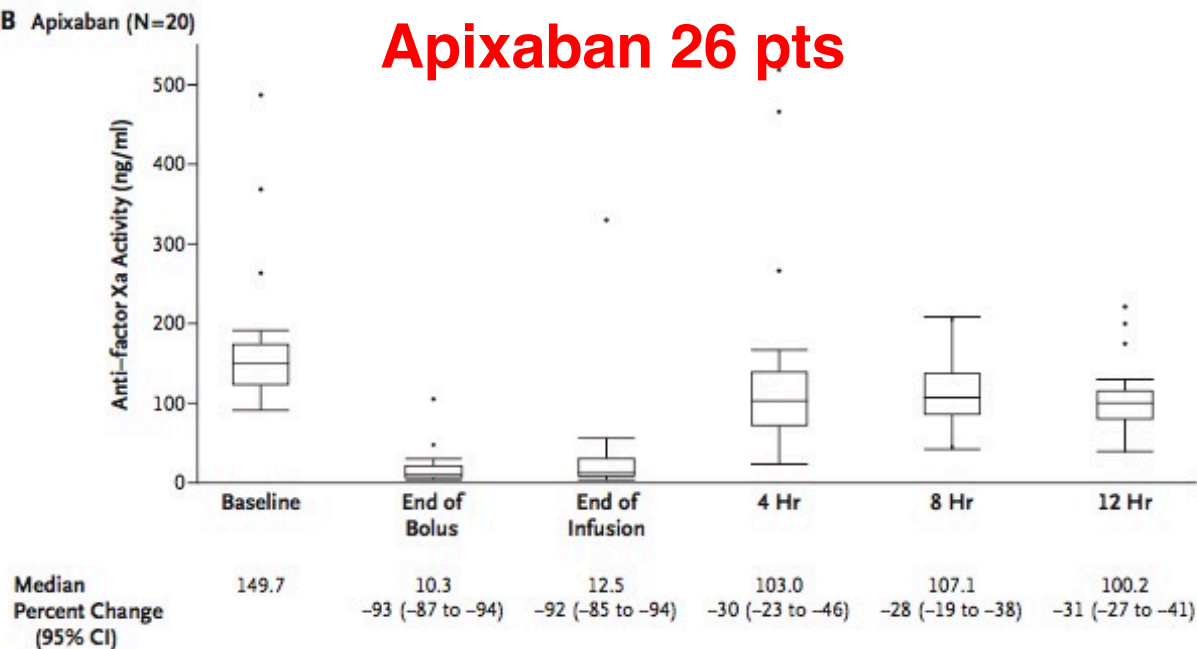
## Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors

### Rivaroxaban 26 pts



### B Apixaban (N=20)

### Apixaban 26 pts



"On the basis of a descriptive preliminary analysis, an initial bolus and subsequent **2-hour infusion** of andexanet substantially reduced anti-factor Xa activity in patients with acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors, **with effective hemostasis occurring in 79%**"

Connolly SJ et al. NEJM 2016; 375: 1131-41

# ANNEXA-4

## Étude de phase IIIB/IV publiée en 2019 Efficacité sur les saignements

*The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*

ORIGINAL ARTICLE

### Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors

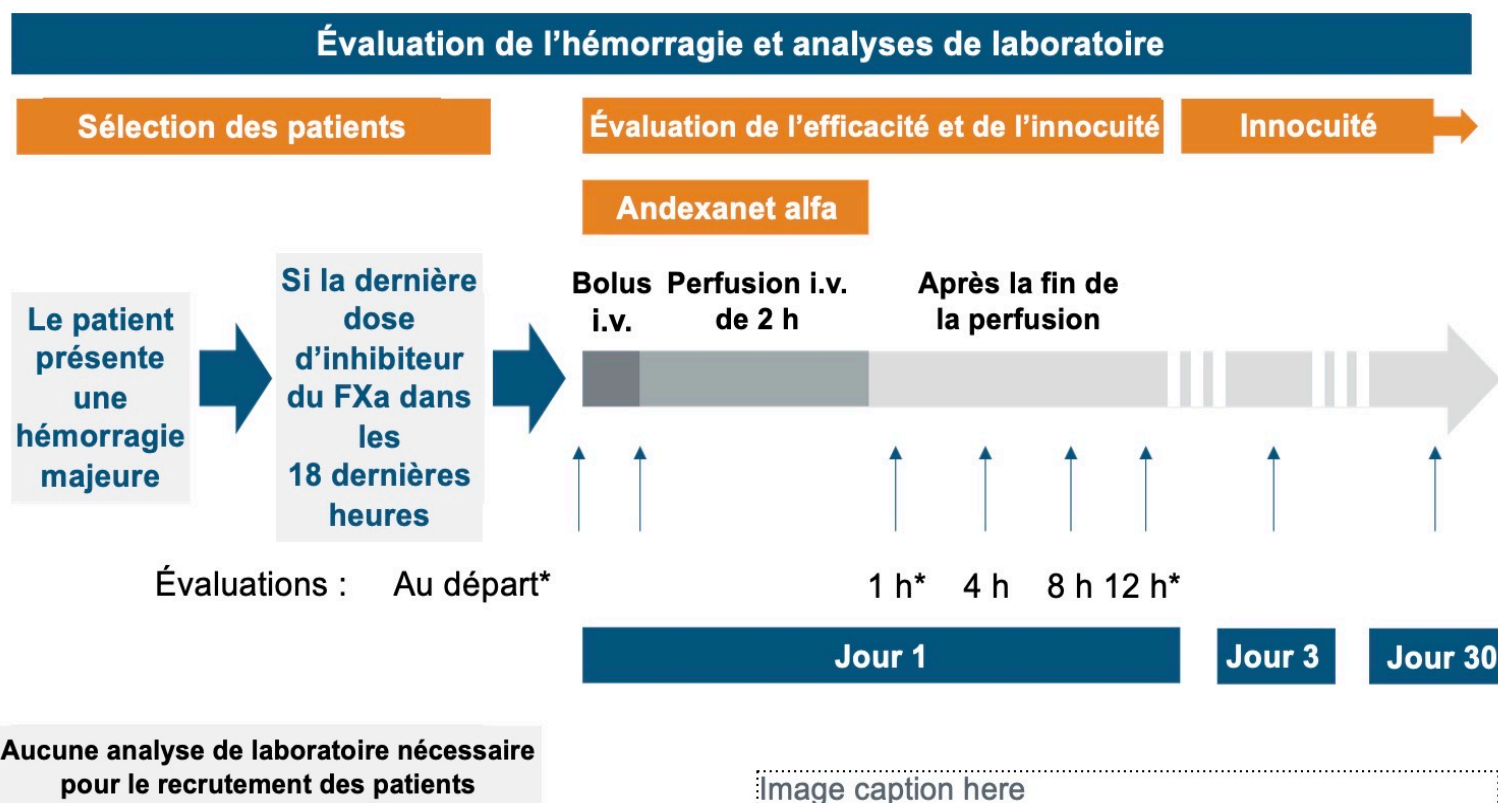
S.J. Connolly, M. Crowther, J.W. Eikelboom, C.M. Gibson, J.T. Curnutte, J.H. Lawrence, P. Yue, M.D. Bronson, G. Lu, P.B. Conley, P. Verhamme, J. Schmidt, S. Middeldorp, A.T. Cohen, J. Beyer-Westendorf, P. Albaladejo, J. Lopez-Sendon, A.M. Demchuk, D.J. Pallin, M. Concha, S. Goodman, J. Leeds, S. Souza, D.M. Siegal, E. Zotova, B. Meeks, S. Ahmad, J. Nakamya, and T.J. Milling, Jr., for the ANNEXA-4 Investigators\*

# ANNEXA-4: hémorragie majeure selon ISTH

## Plan de l'étude: ouverte et sans comparatif Effet sur l'activité Xa et effet hémostatique à 12 hres

### Plan de l'étude

- Étude prospective, en mode ouvert, comportant un seul groupe
- Menée chez 352 patients ayant présenté une hémorragie majeure aiguë après la prise d'un inhibiteur du FXa\*\*
- Efficacité
  - Variation de l'activité anti-FXa
  - Efficacité hémostatique à 12 h



\* Des examens de TDM cérébrale ont été effectués au départ et à 1 heure et 12 heures après la fin de la perfusion chez les patients présentant une hémorragie intracrânienne.

\*\* Apixaban, rivaroxaban, édoxaban ou énoxaparine



# ANNEXA-4

## Protocole d'administration: bolus puis perfusion

### Schéma posologique d'andexanet alfa

Dose	Bolus i.v. initial	Perfusion subséquente par voie i.v.
Tous les patients sous apixaban et tous ceux ayant reçu du rivaroxaban il y a plus de 7 heures	400 mg au débit cible de 30 mg/min	480 mg à 4 mg/min pendant 120 minutes
Patients ayant reçu de l'énoxaparine, de l'édoxaban ou une dose de rivaroxaban il y a 7 heures ou moins ou à un moment inconnu*	800 mg au débit cible de 30 mg/min	960 mg à 8 mg/min pendant 120 minutes
Patients qui auraient reçu un inhibiteur du FXa, sans qu'on sache précisément lequel		

# ANNEXA-4

## Population étudiée: intervention et saignement

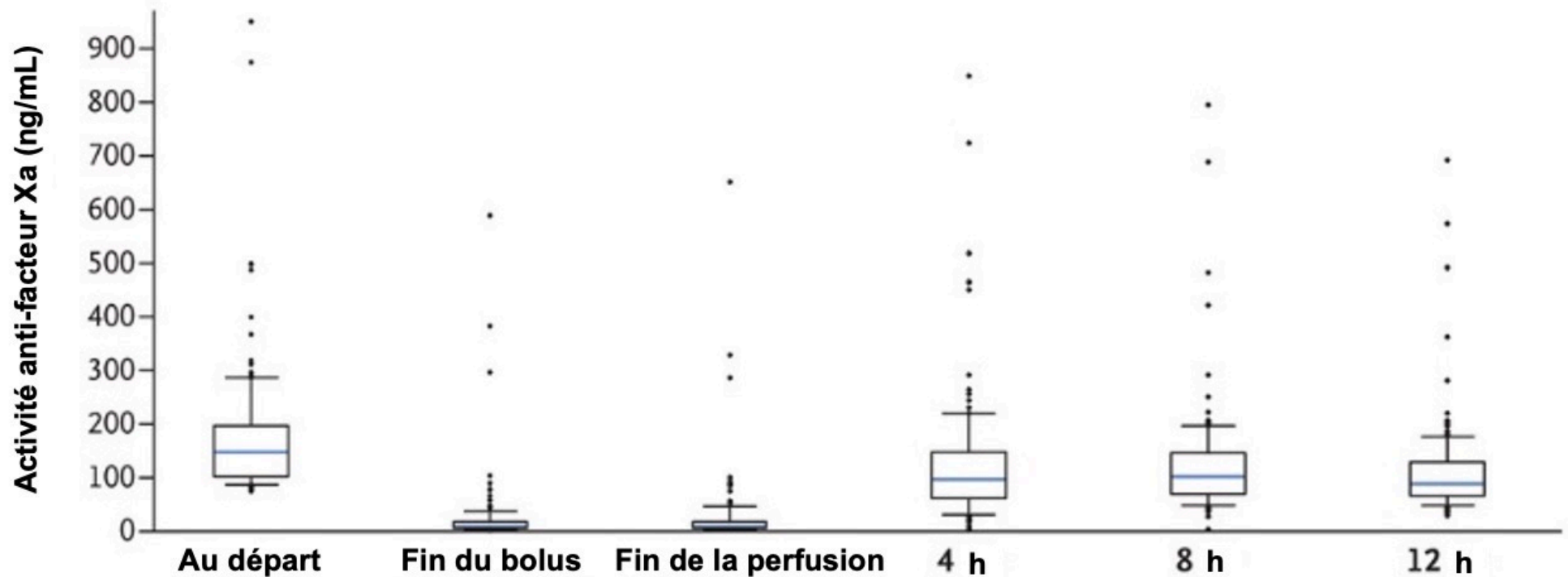
	Population de l'analyse de l'innocuité (N = 352)	Population de l'analyse de l'efficacité (N = 254)
<b>Inhibiteur du facteur Xa</b>		
Rivaroxaban, n (%)	128 (36)	100 (39)
Apixaban, n (%)*	194 (55)	134 (53)
Énoxaparine, n (%)	20 (6)	16 (6)
Édoxaban, n (%)	10 (3)	4 (2)
<b>Siège de l'hémorragie</b>		
Hémorragie gastro-intestinale, n (%)	90 (26)	62 (24)
Hémorragie intracrânienne, n (%)	227 (64)	171 (67)
Autre siège, n (%)	35 (10)	21 (8)

\* Un patient a indiqué avoir reçu de l'apixaban, mais l'analyse du plasma a révélé une concentration élevée de rivaroxaban.

# ANNEXA-4

## Résultats pour l'apixaban

Activité anti-FXa chez les patients traités par l'apixaban



Médiane  
Variation en pourcentage  
(IC à 95 %)

149.7

11.1

11.5

97.2

104.6

91.2

-92

-92

-32

-34

-38

(-93 à -91)

(-93 à -91)

(-38 à -29)

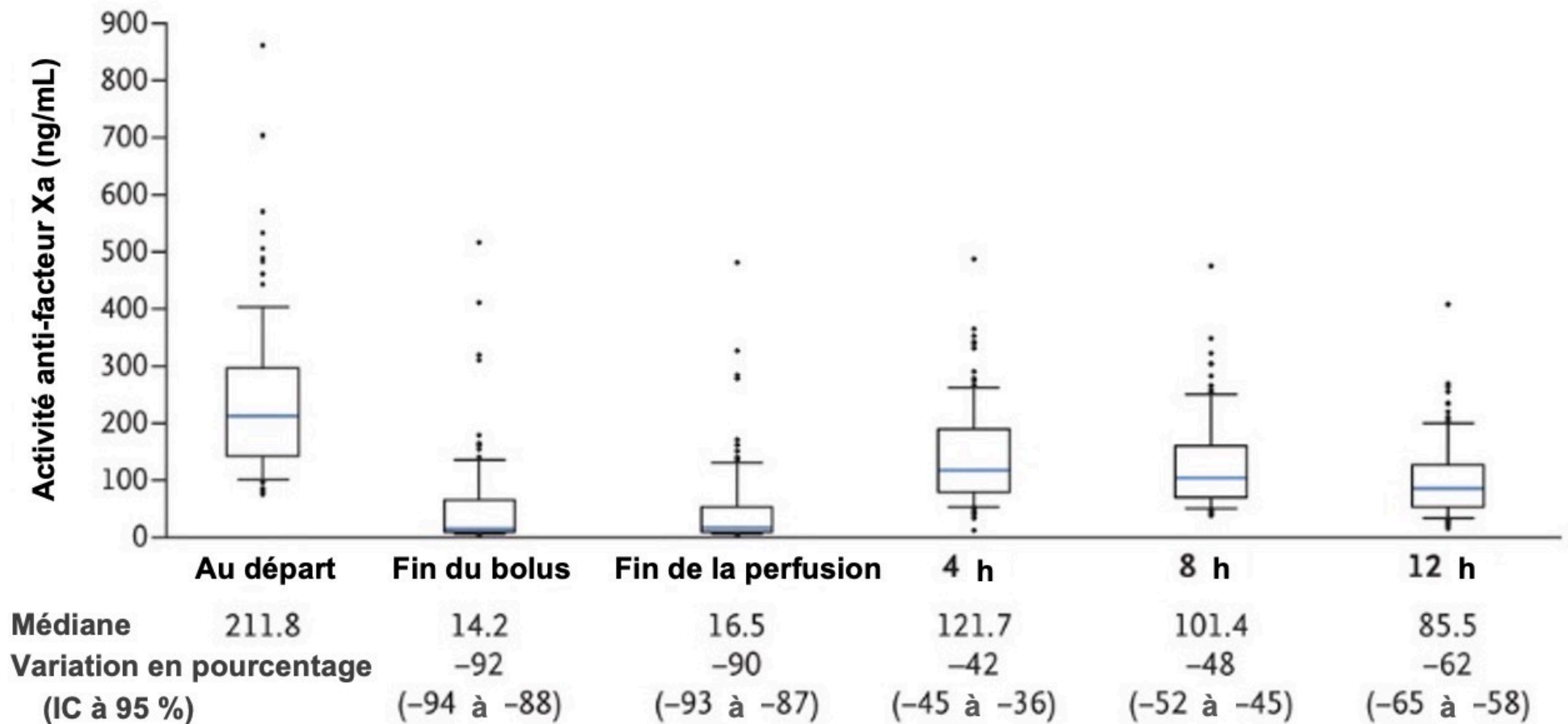
(-36 à -27)

(-41 à -34)

# ANNEXA-4

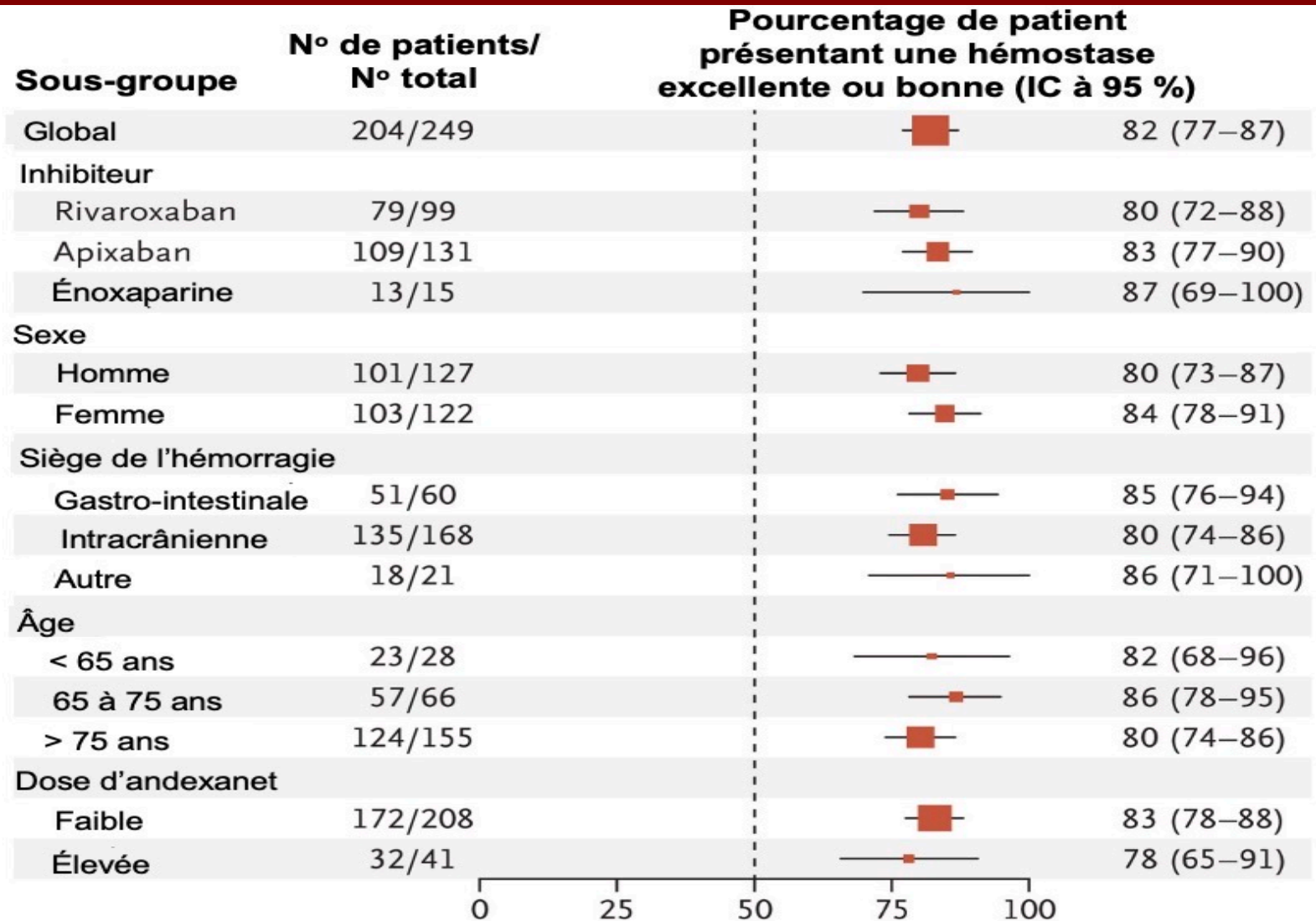
## Résultats pour le rivaroxaban

Activité anti-FXa chez les patients traités par le rivaroxaban



# ANNEXA-4

## Hémostase jugée bonne ou excellente à 12 heures



# ANNEXA-4

## Sécurité à 6, 14 et 30 jours

**Table 2. Timing of Thrombotic Event and Restarting of Anticoagulation.\***

Variable	Total	Safety Population (N = 352)		
		<6 Days after Bolus	6–14 Days after Bolus	15–30 Days after Bolus
		<i>number of patients (percent)</i>		
≥1 Thrombotic event within 30 days†	34 (10)	11	11	12
Myocardial infarction	7	6	1	0
Ischemic stroke or stroke of uncertain classification	14	5	6	3
Transient ischemic attack	1	0	0	1
Deep-vein thrombosis	13	1	5	7
Pulmonary embolism	5	1	0	4
Death within 30 days‡	49 (14)	8	21	20
Cardiovascular cause	35	7	15	13
Noncardiovascular cause	12	1	5	6
Uncertain cause	2	0	1	1
Restart of any anticoagulation§	220 (62)	145 (41)	46 (13)	29 (8)
Thrombotic event before restart¶	26 (7)			
Thrombotic event after restart	8 (2)			
Restart of oral anticoagulation	100 (28)	31 (9)	37 (11)	32 (9)
Thrombotic event before restart¶	34 (10)			
Thrombotic event after restart	0			

# **ANNEXA-4**

**Étude de phase IIIB/IV publiée en 2019  
Efficacité sur les saignements**

## **CONCLUSIONS**

**In patients with acute major bleeding associated with the use of a factor Xa inhibitor, treatment with andexanet markedly reduced anti-factor Xa activity, and 82% of patients had excellent or good hemostatic efficacy at 12 hours, as adjudicated according to prespecified criteria.**

**92%** 

**(Funded by Portola Pharmaceuticals; ANNEXA-4  
ClinicalTrials.gov number, NCT02329327.)**

Stroke 2021

**CLINICAL AND POPULATION SCIENCES**



# Hemostatic Efficacy and Anti-FXa (Factor Xa) Reversal With Andexanet Alfa in Intracranial Hemorrhage

ANNEXA-4 Substudy

Andrew M. Demchuk<sup>1</sup>, MD; Patrick Yue, MD; Elena Zotova, PhD; Juliet Nakamya, PhD; Lizhen Xu, PhD; Truman J. Milling, Jr, MD; Tomoyuki Ohara<sup>2</sup>, MD; Joshua N. Goldstein, MD, PhD; Saskia Middeldorp<sup>3</sup>, MD; Peter Verhamme<sup>4</sup>, MD, PhD; Jose Luis Lopez-Sendon<sup>5</sup>, MD; Pamela B. Conley, PhD; John T. Curnutte, MD, PhD; John W. Eikelboom, MD; Mark Crowther, MD; Stuart J. Connolly, MD; on behalf of the ANNEXA-4 Investigators

**CONCLUSIONS:** Andexanet reduced anti-FXa activity in FXa inhibitor-treated patients with ICrH, with a high rate of hemostatic efficacy. Andexanet may substantially benefit patients with ICrH, the most serious complication of anticoagulation



# The Medical Letter®

on Drugs and Therapeutics

Volume 60

June 18, 2018

ISSUE No.



1549

## IN THIS ISSUE

*Andexxa* – An Antidote for Apixaban and Rivaroxaban .....p 99

**CONCLUSION** – Based on an interim analysis of an ongoing single-arm trial, andexanet alfa (*Andexxa*) can rapidly reverse the anticoagulant effect of apixaban (*Eliquis*), rivaroxaban (*Xarelto*), and (off-label) enoxaparin (*Lovenox*, and generics) in patients with active major bleeding. It should also be effective in reversing the anticoagulant effect of other direct factor Xa inhibitors such as edoxaban (*Savaysa*) and indirect factor Xa inhibitors such as fondaparinux (*Arixtra*, and generics), but data are lacking. **How andexanet alfa compares with prothrombin complex concentrates, which cost much less, remains to be determined.**

## Evaluation of oral factor Xa inhibitor-associated extracranial bleeding reversal with andexanet alfa

Charlie J. Nederpelt<sup>1,2</sup>  | Leon Naar<sup>1</sup> | Katelyn W. Sylvester<sup>3</sup>  | Megan E. Barra<sup>4</sup> |  
 Russel J. Roberts<sup>4</sup> | George C. Velmahos<sup>1</sup> | Haytham M. A. Kaafarani<sup>1</sup> |  
 Martin G. Rosenthal<sup>1</sup> | David R. King<sup>1</sup>

**TABLE 4** Primary and secondary outcomes

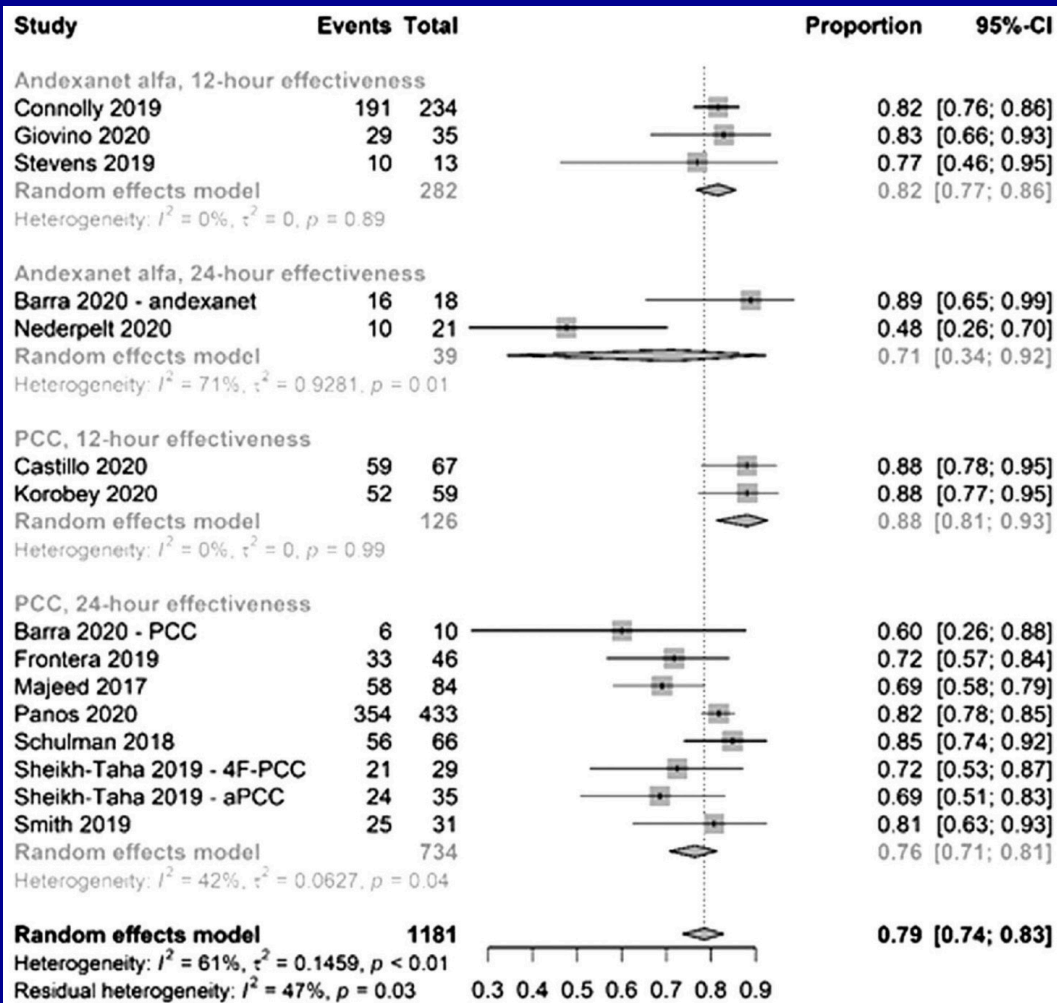
Variable	N	Result
Hemostatic effectiveness at 24 hours		
Excellent	21	3 (14.3%)
Good	21	7 (33.3%)
Poor	21	11 (52.4%)
In-hospital mortality	21	8 (38.1%)
Bleeding-related	21	8 (38.1%)
Time to in-hospital mortality, days	8	1.5 (0-10)
Patients with $\geq 1$ ischemic complication		
Stroke	21	2 (9.5%)
Pulmonary embolism	21	1 (4.8%)
Deep venous thrombosis	21	1 (4.8%)
Bowel ischemia	21	1 (4.8%)
Liver ischemia	21	1 (4.8%)
ICU length of stay, days	16	2 (1.5-6.5)
Hospital length of stay, days	21	9 (2.5-11)

**Saignements  
extra-crâniens**

**PAS de  
comparateur**

**Expérience  
rétrospective  
d'un seul centre**

# Andexanet Alfa or Prothrombin Complex Concentrate for Factor Xa Inhibitor Reversal in Acute Major Bleeding: A Systematic Review and Meta-Analysis



Études non comparatives  
de saignements majeurs

Efficacité non concluante  
pour l'efficacité de  
Andexanet ou PCC ni  
pour leur sécurité

Supériorité non  
démonstrable

## Hémorragies intra-crâniennes

Original Investigation | Neurology

### Evaluation of Direct Oral Anticoagulant Reversal Agents in Intracranial Hemorrhage A Systematic Review and Meta-analysis

36 études 1832 patients

Rahul Chaudhary, MD, MBA; Amteshwar Singh, MD, MEHP; Rohit Chaudhary, MS; Michael Bashline, MD; Damon E. Houghton, MD, MS; Alejandro Rabinstein, MD; Jill Adamski, MD, PhD; Richard Arndt, PharmD; Narith N. Ou, PharmD; Maria I. Rudis, PharmD; Caitlin S. Brown, PharmD; Erin D. Wieruszewski, PharmD; Matthew Wanek, Pharm D, MBA; Nathan J. Brinkman, PharmD; Jane A. Linderbaum, APRN, CNP; Melissa A. Sorenson, CNP; John L. Atkinson, MD; Kristine M. Thompson, MD; Aryan N. Aiyer, MD; Robert D. McBane II, MD

## CONCLUSIONS AND RELEVANCE

In the absence of randomized clinical comparison trials, the overall anticoagulation reversal, mortality, and thromboembolic event rates in this systematic review and meta-analysis appeared similar among available DOAC reversal agents for managing ICH. Cost, institutional formulary status, and availability may restrict reversal agent choice, particularly in small community hospitals.

Original Investigation | Neurology

## Evaluation of Direct Oral Anticoagulant Reversal Agents in Intracranial Hemorrhage

### A Systematic Review and Meta-analysis

Rahul Chaudhary, MD, MBA; Amteshwar Singh, MD, MEHP; Rohit Chaudhary, MS; Michael Bashline, MD; Damon E. Houghton, MD, MS; Alejandro Rabinstein, MD; Jill Adamski, MD, PhD; Richard Arndt, PharmD; Narith N. Ou, PharmD; Maria I. Rudis, PharmD; Caitlin S. Brown, PharmD; Erin D. Wieruszewski, PharmD; Matthew Wanek, Pharm D, MBA; Nathan J. Brinkman, PharmD; Jane A. Linderbaum, APRN, CNP; Melissa A. Sorenson, CNP; John L. Atkinson, MD; Kristine M. Thompson, MD; Aryan N. Aiyer, MD; Robert D. McBane II, MD

#### A Anticoagulation reversed

Study	4F-PCC		AA		Risk ratio (95% CI)	Less reversal success	More reversal success
	Reversed	Total	Reversed	Total			
Barra et al, <sup>35</sup> 2020	6	10	16	18	0.68 (0.40-1.15)		

#### B Mortality

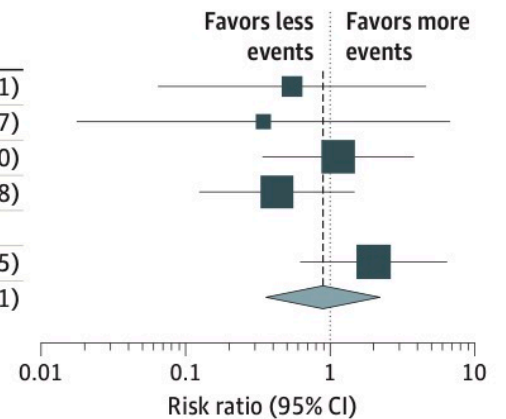
Study	4F-PCC		AA		Risk ratio (95% CI)	Lower mortality	Higher mortality
	Reversed	Total	Reversed	Total			
Barra et al, <sup>35</sup> 2020	7	11	4	18	2.86 (1.08-7.58)		

Random-effects model  
Heterogeneity:  $\tau^2 = 0$

#### C Thromboembolic outcomes

Study	4F-PCC		AA		Risk ratio (95% CI)
	Reversed	Total	Reversed	Total	
Barra et al, <sup>35</sup> 2020	1	11	3	18	0.55 (0.06-4.61)
Ammar et al, <sup>37</sup> 2021	0	16	2	28	0.35 (0.02-6.77)
Pham et al, <sup>40</sup> 2022	6	62	4	47	1.14 (0.34-3.80)
Parsels et al, <sup>41</sup> 2022	3	26	7	26	0.43 (0.12-1.48)
Milioglou et al, <sup>42</sup> 2022	0	22	0	23	
Vestal et al, <sup>44</sup> 2022	10	35	3	21	2.00 (0.62-6.45)
Random-effects model		172		163	0.89 (0.36-2.21)

Heterogeneity:  $\tau^2 = 0.1176$  ( $P = .42$ );  $I^2 = 0\%$



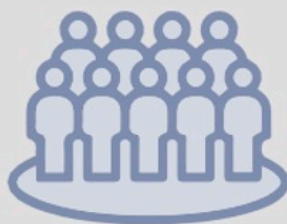
# Étude ANNEXA-I

L'étude ANNEXA-I est une étude multicentrique prospective de phase IV à deux groupes, menée en mode ouvert et avec répartition aléatoire<sup>1</sup>.

L'objectif de l'étude est de déterminer l'efficacité et l'innocuité de l'andexanet alfa (y compris les décès et les événements thrombotiques) par rapport aux soins habituels chez les patients présentant une hémorragie intracrânienne aiguë après avoir reçu un anticoagulant oral direct ou un anticoagulant indirect par voie sous-cutanée ou intraveineuse<sup>1</sup>.



## Plan de l'étude<sup>1</sup>



Entre 900 et 1200 patients présentant une hémorragie intracrânienne aiguë moins de 15 heures après avoir reçu de l'apixaban, du rivaroxaban, de l'édoxaban ou de l'énoxaparine et ayant passé un examen par imagerie initial moins de 6 heures après le début des symptômes.

Répartition aléatoire  
selon un rapport de 1:1

Andexanet alfa

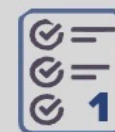
Soins habituels

Efficacité hémostatique  
à 12 heures

## Mesures des résultats de l'étude<sup>1</sup>

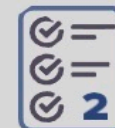
### Mesures du critère d'évaluation principal

- Proportion de patients bénéficiant d'une bonne ou excellente efficacité hémostatique
  - augmentation du score à l'échelle NIHSS de +6 ou moins entre le départ et 12 heures après la répartition aléatoire,
  - augmentation du volume de l'hématome  $\leq 35\%$  entre le départ et 12 heures après la répartition aléatoire, et
  - patients n'ayant pas reçu de traitement de secours de 3 à 12 heures après la répartition aléatoire.



### Mesures du critère d'évaluation secondaire

- Pourcentage de variation de l'activité anti-FXa entre le départ et l'atteinte du nadir pendant les deux premières heures suivant la répartition aléatoire.

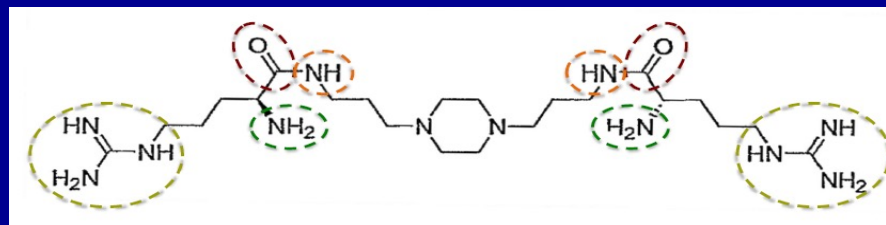


# Ciraparantag

◆ **Inhibiteur universel:** HBPM, HNF, rivaroxaban, apixaban, dabigatran, edoxaban

◆ **Mécanisme d'action:**

- Petite molécule (~500 daltons), chargée positivement
- Se lie aux molécules chargées négativement (héparine)
- Se lie aux molécules neutres par liens hydrogènes
- Non immunogène et non pro-coagulant

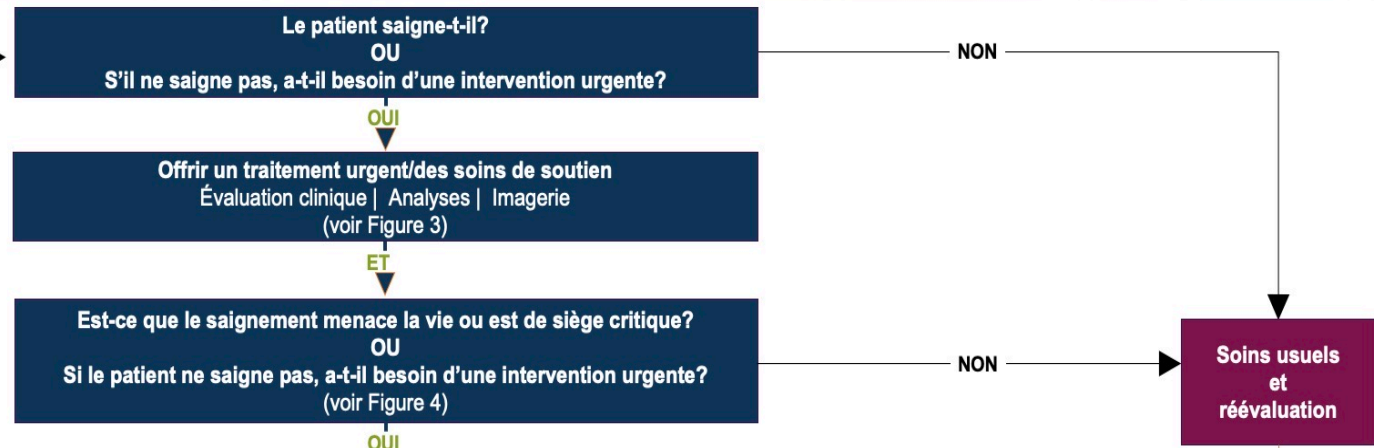


- H-bonds edoxaban, dabigatran, rivaroxaban and heparins
- H-bonds dabigatran, rivaroxaban, apixaban, argatroban, and heparins
- H-Bonds dabigatran, rivaroxaban and heparins
- H-bonds edoxaban and apixaban

# Recommandations du comité d'experts de l'ACEP 2020

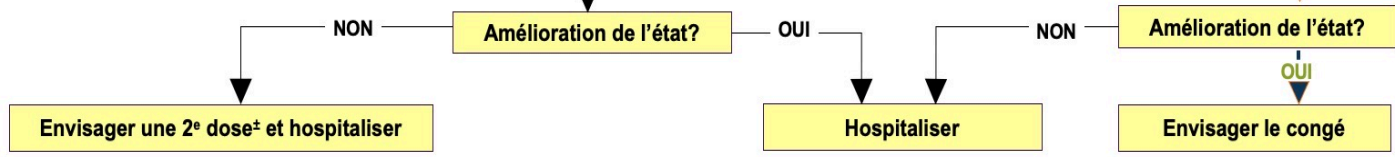
## Algorithme de décision : neutralisation de l'effet anticoagulant ou substitution d'anticoagulant<sup>a</sup>

**Arrivée d'un patient recevant un anticoagulant aux urgences**



Classe	Inhibition directe de la thrombine	Inhibition directe du facteur Xa			Inhibition du Xa dépendant de l'AT	Inhibition de la thrombine par inactivation indirecte du Xa		Antagoniste de la vitamine K
		Rivaroxaban/ Apixaban	Edoxaban	Betrixaban		HNF	Énoxaparine/ daltéparine	
Agent	Dabigatran	Rivaroxaban/ Apixaban	Edoxaban	Betrixaban	Fondaparinux	HNF	Énoxaparine/ daltéparine	Warfarine
Dernière dose <sup>†</sup>	(< 8 à 12 h)	(< 18 h)	(10 à 14 h)	(19 à 24 h)	(17 à 21 h)	(fondé sur le temps de Quick) (1 à 2 h)	(3 à 5 h)	(fondée sur le RIN) (20 à 60 h)
Niveau 1	Idarucizumab	Andexanet alfa <sup>‡</sup>	Andexanet alfa <sup>§</sup>		CCP-4 <sup>§</sup>	Protamine		Vit. K et CCP-4
Niveau 2 <sup>  </sup>	CCP <sup>§  </sup>   Dialyse	CCP <sup>§  </sup>	CCP <sup>§  </sup>		CCP <sup>§  </sup>	↓		CCP <sup>§  </sup>   PFC

Réévaluation : Clinique | Analyses | Imagerie (voir Tableau 4)



<sup>a</sup> Extrait de l'énoncé de politique de l'ACEP incluant certaines recommandations. Pour obtenir toutes les recommandations, consulter la version intégrale du document. <sup>†</sup> Fondé sur les critères d'admission aux études cliniques relatifs à la dernière dose. <sup>‡</sup> Homologué par la FDA seulement en présence de saignement (pas en cas de chirurgie urgente ou d'intervention urgente). <sup>§</sup> Non homologué par la FDA. <sup>||</sup> Si option de niveau 1 inaccessible. <sup>¶</sup> Incluant un CCP-4 (de préférence), un CCP-3 ou un CCPa  
PFC : plasma frais congelé; CCP : concentré de complexe prothrombique (à 3 ou 4 facteurs, ou activé); HNF : héparine non fractionnée; RIN : rapport international normalisé.



# Recommandations du comité d'experts de l'ACEP À propos des saignements liés à l'inhibition du facteur Xa<sup>a</sup>

Arrivée d'un patient recevant un anticoagulant aux urgences



**Le patient saigne-t-il?  
OU  
S'il ne saigne pas, a-t-il besoin d'une intervention urgente?**

**ET**

**Est-ce que le saignement menace la vie ou est de siège critique?  
OU  
Si le patient ne saigne pas, a-t-il besoin d'une intervention urgente?\***

**OUI**

## Inhibition directe du facteur Xa

apixaban, betrixaban, edoxaban, rivaroxaban



**Niveau 1 : andexanet alfa  
Niveau 2 : CCP\***

## Inhibition indirecte du facteur Xa

HNF, énoxaparine/daltéparine



**Niveau 1 : protamine  
Niveau 2 : rien**

## Inhibition du facteur Xa dépendant de l'ATIII

fondaparinux



**Niveau 1 : CCP-4  
Niveau 2 : CCP\***

\* Incluant un CCP-4 (de préférence), un CCP-3 ou un CCPa.

### Types de recommandation :

**De niveau 1 :** la plus conforme aux indications reconnues par la FDA, étayée par les données les plus probantes

**De niveau 2 :** options de rechange si on n'a pas accès aux options de niveau 1, mais étayée par peu de données et parfois non indiquées à cette fin (usage hors indication)

<sup>a</sup> Extrait de l'énoncé de politique de l'ACEP incluant certaines recommandations. Pour obtenir toutes les recommandations, consulter la version intégrale du document.

ACEP : American College of Emergency Physicians; ATIII : antithrombine III; CCP : concentré de complexe prothrombique; CCP-3 : concentré de complexe prothrombique à 3 facteurs; CCP-4 : concentré de complexe prothrombique à 4 facteurs; CCPa : concentré de complexe prothrombique activé; HNF : héparine non fractionnée.

**Thrombose Canada  
AOD : PRISE EN CHARGE  
DES SAIGNEMENTS, mise à  
jour, 2021**

***Traitement des hémorragies  
graves/menaçant le pronostic  
vital  
(apixaban/édoxaban/rivaroxaban)***

Les CCP ne sont pas des agents d'inversion sélectifs, et leur effet est discutabile.

L'andexanet alfa est un antidote spécifique des inhibiteurs du facteur Xa, mais n'est pas actuellement offert au Canada.

**Pratiques optimales des soins de l'AVC au Canada  
Prise en charge de l'hémorragie intracérébrale  
spontanée, mise à jour, 2020**

***Prise en charge de l'effet anticoagulant***

Les patients présentant une HI liée à un anticoagulant ne doivent plus recevoir d'anticoagulant; la neutralisation immédiate doit être envisagée, quelle que soit l'indication sous-jacente de l'anticoagulation.

Les inhibiteurs du facteur Xa (apixaban, édoxaban, rivaroxaban) doivent être arrêtés immédiatement et le CCP doit être administré.

L'andexanet alfa n'est pas encore commercialisée au Canada, mais son effet pour la neutralisation de l'effet anticoagulant des inhibiteurs du facteur Xa a été démontré dans un essai clinique non randomisé à bras unique. Elle pourra être envisagée lorsqu'elle sera commercialisée.

### Hémorragie majeure Prise en charge initiale

- Interrompre le traitement anticoagulant
- Administrer des mesures de réanimation dans un local sous monitoring constant.
- Appliquer des mesures hémostatiques locales (p. ex., compression, tamponnement, suture) si possible
- Consulter d'urgence un expert pour obtenir des conseils sur la prise en charge de la coagulopathie (p. ex. hématologue, interniste, urgentologue, pharmacien), et demander une consultation pour le traitement hémostatique définitif, selon le cas (p. ex. gastroentérologie, radiologie interventionnelle, chirurgie).
- Analyses de laboratoire immédiatement : taux d'hémoglobine, numération plaquettaire, tests de coagulation (temps de prothrombine/RIN, temps de céphaline activée), taux de créatinine, tests de la fonction hépatique, détermination du groupe sanguin et dépistage. Notons que les tests de coagulation habituels ne sont pas sensibles à la présence d'AOD ni spécifiques d'un AOD, mais qu'ils peuvent servir à une évaluation qualitative. Autrement, des anomalies inexplicables dans les tests de coagulation habituels de patients sous AOD évoquent des concentrations d'AOD cliniquement significatives.

## Hémorragie majeure: prise en charge initiale

Déterminer la présence probable de l'AOD et son taux de clairance prévu en fonction des renseignements suivants :

1. Le moment d'administration de la dernière dose
2. La demi-vie du médicament et la clairance de la créatinine. Voir la demi-vie estimée des AOD au point°2 de la section « Prise en charge initiale » ci-dessus.

- Si les résultats peuvent être obtenus rapidement, envisager de mesurer la concentration plasmatique de l'AOD à l'aide d'une épreuve validée précise (**tableau 1**).
- Il faudrait envisager une transfusion d'appoint :
  - Administrer une transfusion de globules rouges en cas d'anémie symptomatique. Maintenir un taux d'hémoglobine supérieur à 70 g/L pendant un saignement actif (envisager une valeur cible plus élevée en cas de cardiopathie ischémique).
  - Administrer une transfusion de plaquettes si le nombre de plaquettes est inférieur à  $50 \times 10^9/L$ . Envisager un nombre seuil de plaquettes plus élevé, de  $100 \times 10^9/L$  chez les patients présentant une hémorragie dans un foyer critique (p. ex., moelle épinière), et demander une consultation avec un expert en la matière.
  - Administrer du plasma, un cryoprécipité ou un concentré de fibrinogène seulement s'ils sont indiqués en cas de coagulopathie concomitante (p. ex., transfusion massive, coagulation intravasculaire disséminée, maladie hépatique)

# AOD\* : Prise en charge des saignements

*Inversion en cas d'hémorragie grave/menaçant le pronostic vital (voir le tableau 2).*

*Les épreuves de coagulation et les seuils recommandés relativement aux concentrations plasmatiques d'AOD cliniquement pertinentes proviennent d'estimations fondées sur les données probantes disponibles devant faire l'objet d'autres études et être corroborées.*

Tableau 1. Interprétation des tests de coagulation pour les AOD

Test	Apixaban (Eliquis®)	Dabigatran (Pradaxa®)	Edoxaban (Lixiana®)	Rivaroxaban (Xarelto®)*
Temps de prothrombine/RIN	<p>Les valeurs normales ne permettent PAS d'écarter un effet anticoagulant. ←</p> <p>Une valeur accrue peut indiquer un effet anticoagulant<sup>2</sup></p>			
TCA	<p>Les valeurs normales ne permettent PAS d'écarter un effet anticoagulant. ←</p> <p>Une valeur accrue peut indiquer un effet anticoagulant<sup>2</sup></p>			

# AOD\* : Prise en charge des saignements

Test	Apixaban (Eliquis®)	<b>Dabigatran (Pradaxa®)</b>	Edoxaban (Lixiana®)	Rivaroxaban (Xarelto®)*
Temps de thrombine modifié ou « dilué » (dTT, Hemoclot®) ou temps de coagulation par l'écarine (TCE)	Non pertinent	<p>&lt; 30 ng/mL : effet anticoagulant probablement non significatif<sup>1</sup></p> <p>&gt; 30 ng/mL : effet anticoagulant probablement significatif<sup>1</sup></p>	Non pertinent	Non pertinent
<b>Temps de thrombine</b>	Non pertinent	<p><b>Une valeur normale indique l'absence de dabigatran</b></p> <p>Une valeur accrue indique un certain effet anticoagulant</p>	Non pertinent	Non pertinent

# AOD\* : Prise en charge des saignements

Test	Apixaban (Eliquis®)	Dabigatran (Pradaxa®)	Edoxaban (Lixiana®)	Rivaroxaban (Xarelto®)*
Dosage étalonné de l'activité anti-facteur Xa	<p>&lt; 30 ng/mL : effet anticoagulant probablement non significatif<sup>1</sup></p> <p>&gt; 30 ng/mL : effet anticoagulant probablement significatif<sup>1</sup></p>	Non pertinent	<p>&lt; 30 ng/mL : effet anticoagulant probablement non significatif<sup>1</sup></p> <p>&gt; 30 ng/mL : effet anticoagulant probablement significatif<sup>1</sup></p>	<p>&lt; 30 ng/mL : effet anticoagulant probablement non significatif<sup>1</sup></p> <p>&gt; 30 ng/mL : effet anticoagulant probablement significatif<sup>1</sup></p>

<sup>1</sup> Aucune donnée ne permet d'établir une valeur seuil hémostatique en dessous de laquelle les concentrations de médicament sont peu susceptibles d'affecter l'hémostase. Ces estimations sont extrapolées à partir d'observations d'essais cliniques et concordent avec celles d'autres lignes directrices.

<sup>2</sup> Écarter les autres causes d'une valeur accrue du temps de prothrombine/RIN/temps de céphaline (p. ex., CID, coagulopathie liée à une maladie hépatique, déficit en vitamine K, warfarine, inhibiteur d'un facteur de la coagulation ou déficit d'un facteur).

## Dabigatran

### Dabigatran

- Si le dabigatran est encore présent (selon le moment d'administration de la dernière dose et la clairance de la créatinine), administrer de l'idarucizumab (Praxbind®). L'inversion complète est censée se produire en quelques minutes. Notons que si les taux de dabigatran peuvent être mesurés rapidement, et qu'ils sont inférieurs à 30-50 ng/mL, aucune inversion n'est
- Si l'idarucizumab (Praxbind®) n'est pas disponible, envisager d'autres traitements hémostatiques non spécifiques comme le concentré de complexe prothrombique activé (CCPa; FEIBA®) ou un concentré de complexe prothrombique (CCP), Octaplex® ou Beriplex®. Les CCP ne sont pas des agents d'inversion sélectifs, et leur effet est discutable.
- Informer les patients/leur famille du risque thrombotique pouvant résulter de l'interruption de l'anticoagulothérapie, de l'activation de la coagulation pour arrêter le saignement et de l'administration d'idarucizumab, de CCP ou de FEIBA® (p. ex., AVC, infarctus du myocarde et thromboembolie veineuse), mais souligner le fait que les répercussions d'une hémorragie non réprimée l'emportent probablement sur ce risque.
- Traitement d'appoint à envisager : hémodialyse (élimination d'environ 65 % du médicament après 4 heures) si possible, ou administration d'acide tranexamique (données limitées dans ce contexte).



Info



Apixaban/edoxaban/rivaroxaban

## Apixaban-Edoxaban-Rivaroxaban

- Si l'apixaban/l'edoxaban/le rivaroxaban sont susceptibles d'être encore présents (selon le moment d'administration de la dernière dose et la clairance de la créatinine), administrer un Les CCP ne sont pas des agents d'inversion sélectifs, et leur effet est discutable. S'il est possible d'obtenir rapidement les taux de médicament et que ceux-ci sont inférieurs à 30-50 ng/mL, aucun traitement n'est requis.
- Informer les patients/leur famille du risque thrombotique pouvant résulter de l'interruption de l'anticoagulothérapie, de l'activation de la coagulation pour arrêter le saignement et de l'administration d'un CCP (p. ex., AVC, infarctus du myocarde et thromboembolie veineuse), mais préciser que les répercussions d'une hémorragie non réprimée l'emportent probablement sur ce risque.
- Envisager un traitement d'appoint par l'acide tranexamique en cas d'hémorragie non réprimée (données limitées dans ce contexte).
- Remarque : L'andexanet alfa est un antidote spécifique des inhibiteurs du facteur Xa, mais il n'est pas actuellement offert au Canada.

Info

Tableau 2. Posologie des agents d'inversion, des traitements prohémostatiques, et des produits transfusionnels chez l'adulte

Produit	Hémorragie en cours	Posologie	Remarques
Idarucizumab (Praxbind®)	dabigatran	La dose totale est de 5 g, administrée en 2 perfusions bolus de 50 mL contenant chacune 2,5 g d'idarucizumab, espacées d'un maximum de 15 minutes	Une inversion complète est censée se produire en quelques minutes, et durer 24 heures ou plus chez la plupart des patients.
CCP (Beriplex®)	apixaban	25 - 50 unités/kg, maximum de 3 000 unités (dose initiale typique de 2 000 unités)	La posologie optimale n'a pas été établie.
	dabigatran*		
	edoxaban	Mélanger le diluant et le CCP selon les directives du fabricant	Consulter les lignes directrices de l'établissement pour connaître la posologie (si disponibles).
	rivaroxaban		
		Perfuser à 1 mL/min, suivi d'un maximum de 8 mL/min (480 mL/h) conformément aux directives de l'établissement/de la banque de sang	<b>Contre-indiqué en cas de thrombocytopenie induite par l'héparine</b>

**Hors indication officielle**

Après la répression de l'hémorragie :

## Après...

1. Déterminer si les patients peuvent reprendre l'anticoagulothérapie lorsque l'hémostase est adéquate en tenant compte des valeurs et des préférences des patients. Confirmer que l'anticoagulothérapie est toujours indiquée.
2. Estimer les risques d'hémorragies et de thromboses récurrentes (et leurs séquelles cliniques) à l'aide de consultations pluridisciplinaires.
3. Évaluer les résultats des analyses de laboratoire initiales (taux d'hémoglobine, numération plaquettaire, taux de créatinine, tests de la fonction hépatique) et peser le patient.
4. Passer en revue les médicaments concomitants et réévaluer la nécessité de ceux qui peuvent contribuer aux hémorragies (p. ex., les traitements antiplaquettaires, les AINS).
5. Confirmer la pertinence du type et de la dose de l'anticoagulant en fonction des caractéristiques cliniques telles que l'indication, l'âge, le poids et la clairance de la créatinine.
6. Offrir de l'information et des conseils sur les complications des hémorragies et sur le moment où il est nécessaire de consulter un médecin.
7. Assurer un suivi habituel et réévaluer les points 1 à 6 à intervalles réguliers.

# RÉFÉRENCES



**Thrombosis** Canada

---

**Thrombose** Canada



# THROMBOSE CANADA: guides cliniques

Home

Clinical Guides

Tools

About Us

Resources

Acknowledgements

Search...



Get  
the Mobile App

Clinical Guides Acknowledgements



Thrombosis Canada



Thrombose Canada

English

Français

# THROMBOSE CANADA: guides cliniques



DEDICATED TO FURTHERING EDUCATION & RESEARCH IN THROMBOTIC DISEASE



About Us

Clinical Guides

Clinical Tools

Resources

Patient & Family

News

Events

Search...



PDF ↓

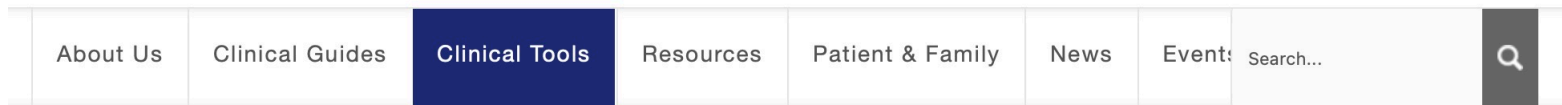
## AOD\* : Prise en charge des saignements

\* AOD : anticoagulants oraux directs.

# THROMBOSE CANADA: outils cliniques



DEDICATED TO FURTHERING EDUCATION & RESEARCH IN THROMBOTIC DISEASE



Get  
the Mobile App

## TOOLS

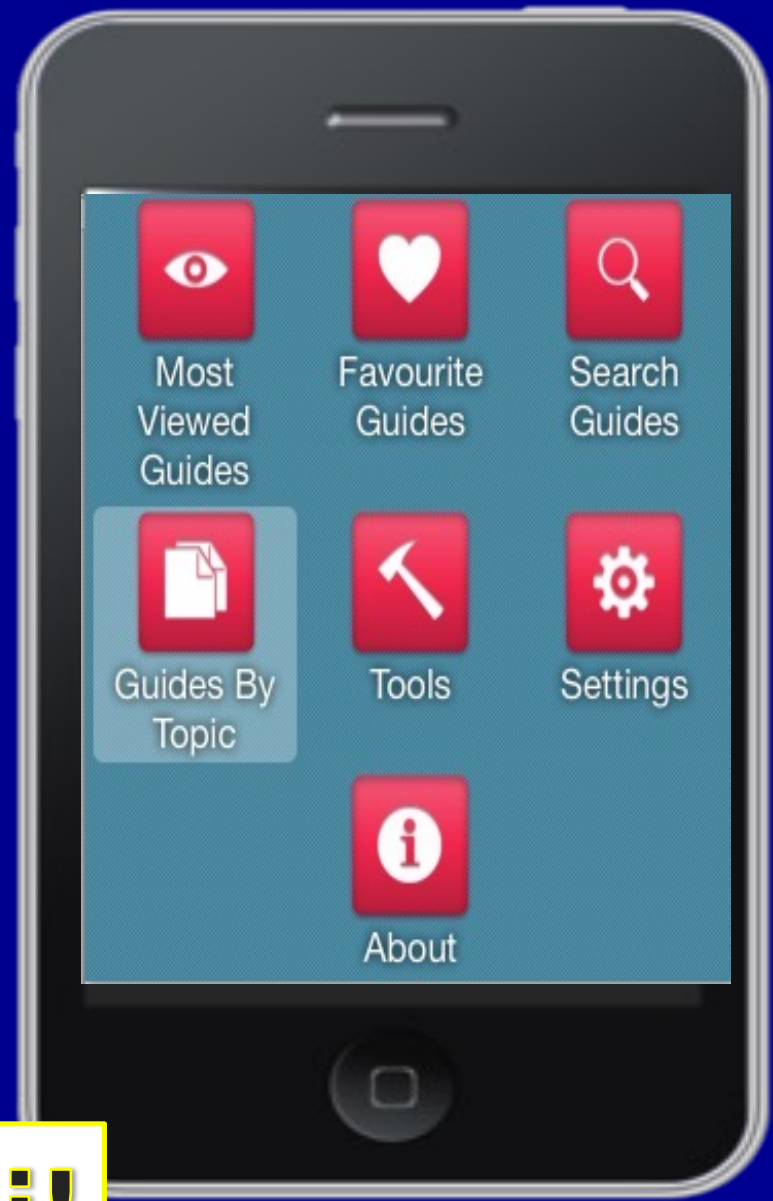
### Algorithms

Anticoagulant Dosing In  
Atrial Fibrillation

### Bleed Management



What type of bleeding does the patient have?



**Merci!**