



Université   
de Montréal

The logo for the University of Montreal. It consists of the text "Université" and "de Montréal" in a black serif font, with a blue stylized logo between them. The logo is a blue "U" shape with a horizontal bar across the middle, resembling a stylized "m" or a bridge.

# GESTION DE L'ANTICOAGULATION LORS DE SAIGNEMENT RENVERSEMENT ET REPRISE

Julien D'Astous MD, FRCPC

Médecine interne, Centre hospitalier de l'Université de Montréal



CONFLIT  
D'INTÉRÊT

Aucun



# Objectifs

- Quantifier les risques et l'épidémiologie des saignements en lien avec les différents anticoagulants.
- Élaborer une prise en charge médicale complète lors de saignement majeur, incluant le renversement des anticoagulants.
- Établir un plan de reprise (ou non) des anticoagulants à la suite d'un saignement majeur.

Emphase sur les anticoagulants oraux directs



A vertical strip on the left side of the slide shows a microscopic view of numerous red blood cells. The cells are biconcave discs, appearing as bright red, slightly irregular spheres against a dark background. Some cells are in sharp focus, while others are blurred, creating a sense of depth.

# Plan

- Définition saignement
- Épidémiologie des saignements majeurs
- Prise en charge d'un saignement majeur sous anticoagulant
- Reprise de l'anticoagulation

# Cas clinique 1

H72 ans, Rivaroxaban 20 mg po die pour embolie pulmonaire non-provoquée il y a 2 mois.

- Se présente à l'urgence pour douleur abdominale.
- TA 90/55, FC 105; poids 80 kg
- Hb initial 115 (← 145 il a y 2 mois), créatinine de base 80 → 105
  - *Scan A-P : hématome rétropéritonéal important avec suspicion saignement actif.*



## Cas clinique 2

- F80 ans, FA CHADS = 4 sous Apixaban 5 mg po bid
  - *Hématurie x 48h*
  - *SV et E/P sans particularité*
  - *Hb 130 (stable) et créatinine 80; A/U >20 GR/champs*

# Définitions

- Saignement majeur (non-chirurgical) :
  - *Saignement fatal et/ou*
  - *Saignement symptomatique dans un organe/site critique et/ou*
  - *Saignement avec diminution Hb d'au moins 20 g/L ou nécessitant transfusion d'au moins 2 culots globulaires*

# Définitions

- Saignement non-majeur cliniquement significatif :
  - *Signes ou symptômes hémorragiques ne remplissant pas les critères de saignement majeur, mais rencontrant un des critères suivants :*
    - Intervention médicale par un professionnel de la santé
    - Hospitalisation ou augmentation de l'intensité des soins
    - Nécessitant évaluation médicale en personne
- Saignement mineur : saignement limité
  - *Ecchymoses, saignement hémorroïde, épistaxis auto-résolutive*



# Cas cliniques



Saignement majeur  
Site critique  
Instabilité hémodynamique  
Diminution significative Hb



Saignement cliniquement  
significatif non-majeur

# Épidémiologie

<b>Table 2: Rates of hemorrhage by length of time since starting warfarin therapy</b>				
Characteristic	Hemorrhages during 5-yr follow-up, no. (%)*	Rate of hemorrhage, % per person-year (95% CI)		
		First 30 d	Remainder of 5-yr follow-up	Overall
<b>Overall, no.</b>	10 840	11.8 (11.1–12.4)	3.4 (3.4–3.5)	3.8 (3.8–3.9)
CHADS <sub>2</sub> score				
0	382 (3.5)	7.2 (5.5–9.5)	1.6 (1.4–1.7)	1.8 (1.6–2.0)
1	1 845 (17.0)	7.3 (6.3–8.4)	2.3 (2.2–2.4)	2.5 (2.4–2.6)
2–3	7 053 (65.1)	13.3 (12.5–14.3)	3.8 (3.7–3.9)	4.3 (4.2–4.4)
4–6	1 560 (14.4)	16.7 (14.3–19.4)	6.0 (5.7–6.3)	6.7 (6.3–7.0)
Type of hemorrhage				
Intracranial	549 (5.1)	0.4 (0.4–0.5)	0.2 (0.2–0.2)	0.2 (0.2–0.2)
Upper gastrointestinal	2 829 (26.1)	4.0 (3.8–4.2)	0.9 (0.8–0.9)	1.0 (1.0–1.0)
Lower gastrointestinal	3 956 (36.5)	4.6 (4.4–4.9)	1.2 (1.2–1.3)	1.4 (1.4–1.4)
Other	4 190 (38.7)	4.7 (4.5–5.0)	1.3 (1.3–1.3)	1.5 (1.5–1.5)

# Épidémiologie

Données des études randomisées de phase III

Indication anticoagulation	Rivaroxaban	Apixaban
Prévention AVC en FA		
Taux annuels saignement majeur (%)	3.6	1.4
Thrombo-embolie veineuse		
Taux saignement période de traitement (6 mois) (%)	1.1	0.6

# AOD VS Warfarin en FA

**Table 2** Risk of bleeding with DOACs versus Warfarin in RCTs and real-world studies on NVAF stroke prevention

<b>RCTs</b>						
	<u>Dabigatran</u>		<u>Rivaroxaban</u>	<u>Apixaban</u>	<u>Edoxaban</u>	
	RE-LY [6]		ROCKET-AF [7]	ARISTOTLE [8]	ENGAGE- AF	TIMI 48 [9]
	110 mg	150 mg			30 mg	60 mg
Stroke or SE	=	↓	=	↓	=	=
MB or CRNMB	↓	↓	=	↓	↓	↓
MB	↓	=	=	↓	↓	↓
ICH	↓	↓	↓	↓	↓	↓
MGIB	=	↑	↑	=	↓	↑
<b>Real-world data</b>						
	Dabigatran [10, 11]		Rivaroxaban [10, 11]	Apixaban [10, 11]	Edoxaban [12] <sup>a</sup>	
Stroke or SE	=		=	=	↓	
MB	↓		= ↑	↓	↓	
ICH	↓		↓	↓	↓	
GIB	↑		↑	↓	↓ <sup>b</sup>	

# AOD VS Warfarin en TEV aigue

**Table 3** Risk of bleeding with DOACs versus Warfarin in RCTs and real-world studies on acute treatment of VTE

## RCTs

	<b>Dabigatran RE-COVER (150 mg) [17]</b>	<b>Rivaroxaban EINSTEIN DVT-PE [18-20]</b>	<b>Apixaban AMPLIFY [21]</b>	<b>Edoxaban Hokusai-VTE [22]</b>
Recurrent VTE	=	=	=	=
MB or CRNMB	↓	=	↓	↓
MB	=	↓	↓	=
ICH	↓*	↓*	↓*	↓*
MGIB	↑*	=*	↓*	=*

## Real-world data

	<b>Dabigatran [23-25]</b>	<b>Rivaroxaban [23, 24, 26-28]</b>	<b>Apixaban [24, 28-31]</b>	<b>Edoxaban</b>
Recurrent VTE	=	=	=↓	-
CRNMB	=	-	↓	-
MB	=	=	↓	-
ICH	-	↓	=↓	-
GIB	=	=	↓	-

# AOD VS Warfarin

	AOD	Warfarin
Taux létalité saignement majeur % (IC 95%)	7.57 (6.53-8.68)	11.05 (9.17-13.07)
Taux saignement fatal 100 p-a (IC 95%)	0.16 (0.12-0.2)	0.32 (0.27-0.37)



# CLINICAL TOOLS

HOME → HEALTH CARE PROFESSIONALS → PRACTICE → CLINICAL TOOLS

I'm Looking for:



Clinical Guides



Clinical Tools



Upcoming Events



Patient Support

## Clinical Tools

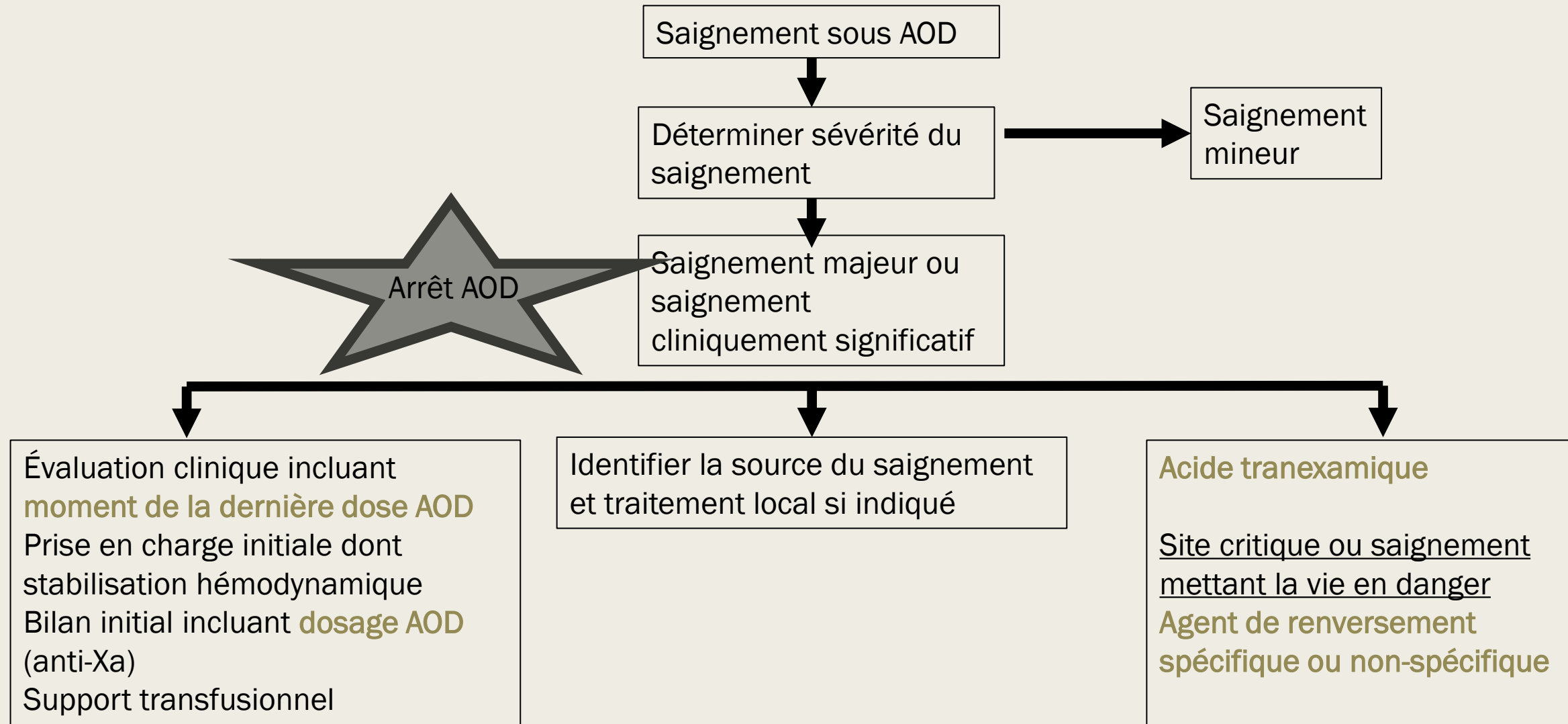
Algorithms	>
Acute Management	▼
Atrial Fibrillation	
Bleed Management	
Deep Vein Thrombosis	
Pulmonary Embolism	
Checklists	>
Calculators	>

### Bleed Management

What type of bleeding does the patient have?

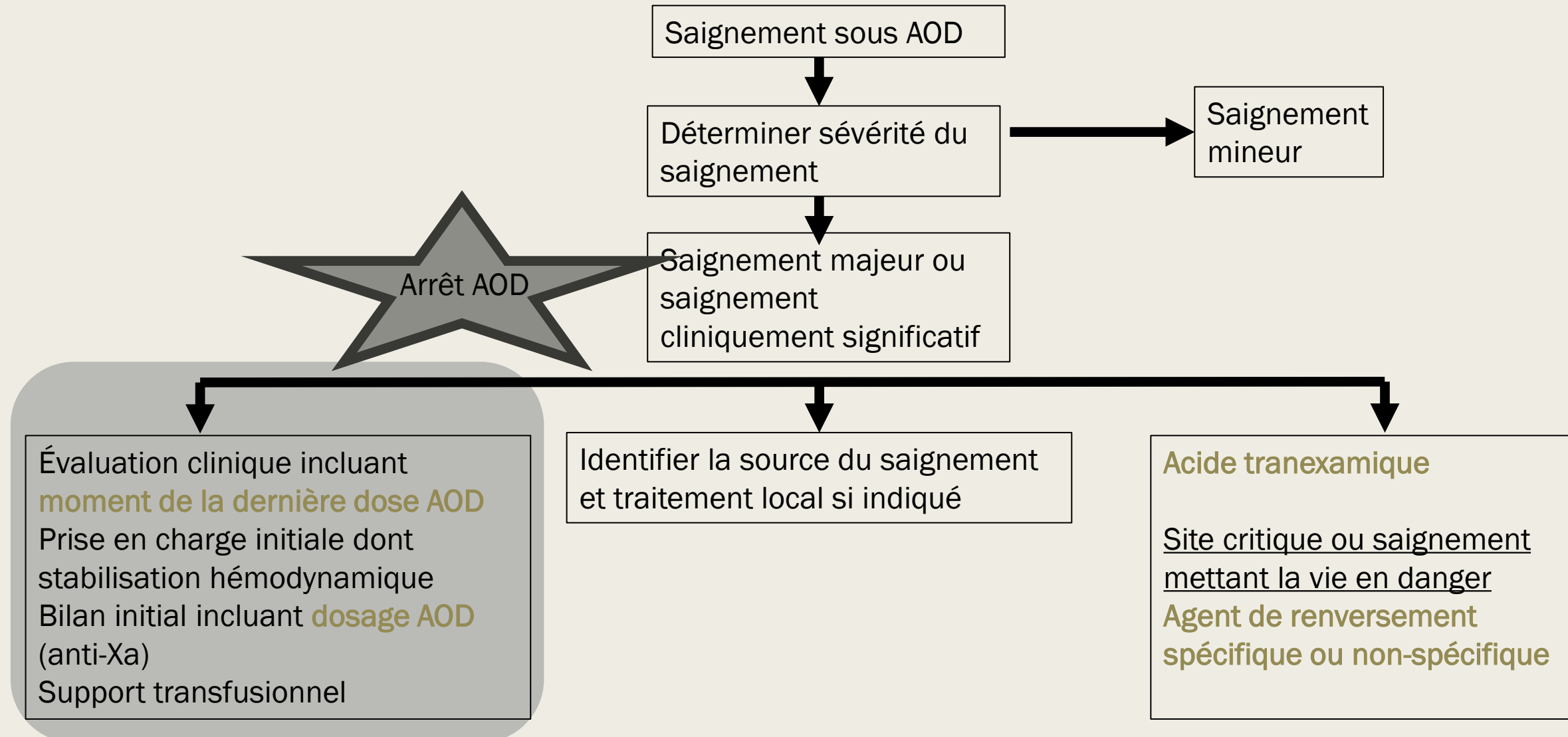
- Minor bleeding (e.g. subconjunctival hemorrhage, small bruising/lacerations, dental bleeding, anterior epistaxis, hemorrhoidal bleeding)
- Moderate bleeding (e.g. hemodynamically stable gastrointestinal bleeding, uncontrolled posterior epistaxis)
- Severe/Life-threatening bleeding
  - Intracranial hemorrhage
  - Critical site (e.g. retroperitoneal, intra-spinal, intra-ocular, intra-articular)
  - Actual or impending hemodynamic compromise (e.g. massive GI bleed)
  - Clinically overt bleeding with hemoglobin decrease  $\geq 20$  g/L or administration of  $\geq 2$  units RBCs

# Prise en charge





# Prise en charge (1)



# Effet de l'anticoagulation (AOD)

Important de statuer le moment de la dernière prise AOD

DOAC	CrCl $\geq$ 50 mL/min	CrCl 30-49 mL/min
Apixaban	8 to 12 hours	8 to 12 hours
Dabigatran	7 to 17 hours	17 to 20 hours
Edoxaban	10 to 14 hours	
Rivaroxaban	7 to 11 hours	7 to 11 hours

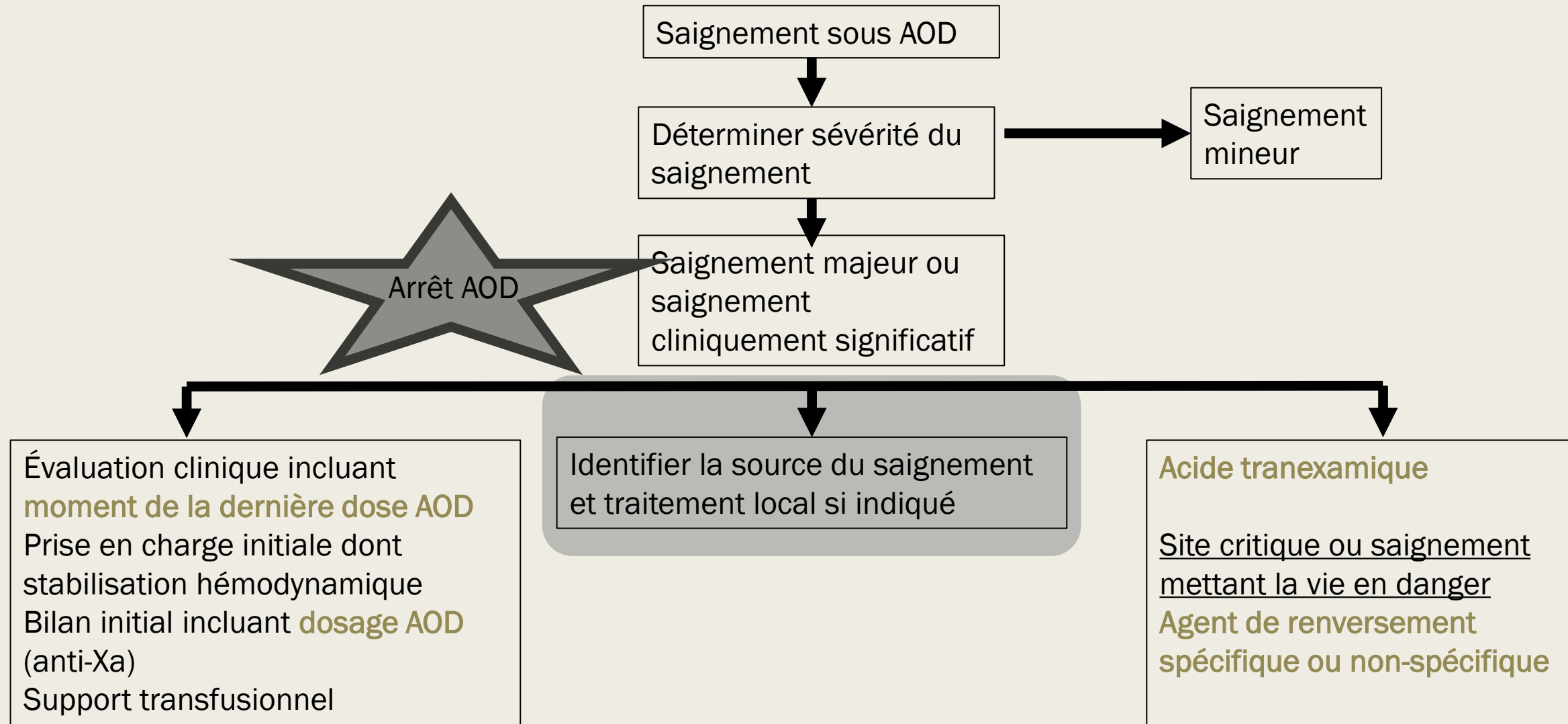
Tirée de : [https://thrombosiscanada.ca/hcp/practice/clinical\\_guides?language=en-ca&guideID=MANAGEMENTOFBLEEDINGINPATIENTS](https://thrombosiscanada.ca/hcp/practice/clinical_guides?language=en-ca&guideID=MANAGEMENTOFBLEEDINGINPATIENTS)

# Effet de l'anticoagulation (AOD)

Test	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
PT/INR	<p><b>Normal value does NOT exclude anticoagulant effect.</b> If increased, may indicate anticoagulant effect<sup>1</sup></p>			
aPTT	<p><b>Normal value does NOT exclude anticoagulant effect</b> If increased, may indicate anticoagulant effect<sup>1</sup></p>			
Dilute TT (dTT, Hemoclot®) or ECT (Ecarin clotting time)	Not relevant	<p>&lt;50 ng/mL = likely no clinically significant anticoagulant effect<sup>2</sup> &gt;50 ng/mL = likely clinically significant anticoagulant effect<sup>2</sup></p>	Not relevant	Not relevant
Thrombin time	Not relevant	<p>Normal indicates no dabigatran present If increased, indicates some anticoagulant effect</p>	Not relevant	Not relevant
Calibrated anti-Xa	<p>&lt;50 ng/mL = likely no clinically significant anticoagulant effect<sup>2</sup> &gt;50 ng/mL = likely clinically significant anticoagulant effect<sup>2</sup></p>	Not relevant	<p>&lt;50 ng/mL = likely no clinically significant anticoagulant effect<sup>2</sup> &gt;50 ng/mL = likely clinically significant anticoagulant effect<sup>2</sup></p>	<p>&lt;50 ng/mL = likely no clinically significant anticoagulant effect<sup>2</sup> &gt;50 ng/mL = likely clinically significant anticoagulant effect<sup>2</sup></p>

Tirée de : [https://thrombosiscanada.ca/hcp/practice/clinical\\_guides?language=en-ca&guideID=MANAGEMENTOFBLEEDINGINPATIENTS](https://thrombosiscanada.ca/hcp/practice/clinical_guides?language=en-ca&guideID=MANAGEMENTOFBLEEDINGINPATIENTS)

# Prise en charge (2)



# Cas clinique 1



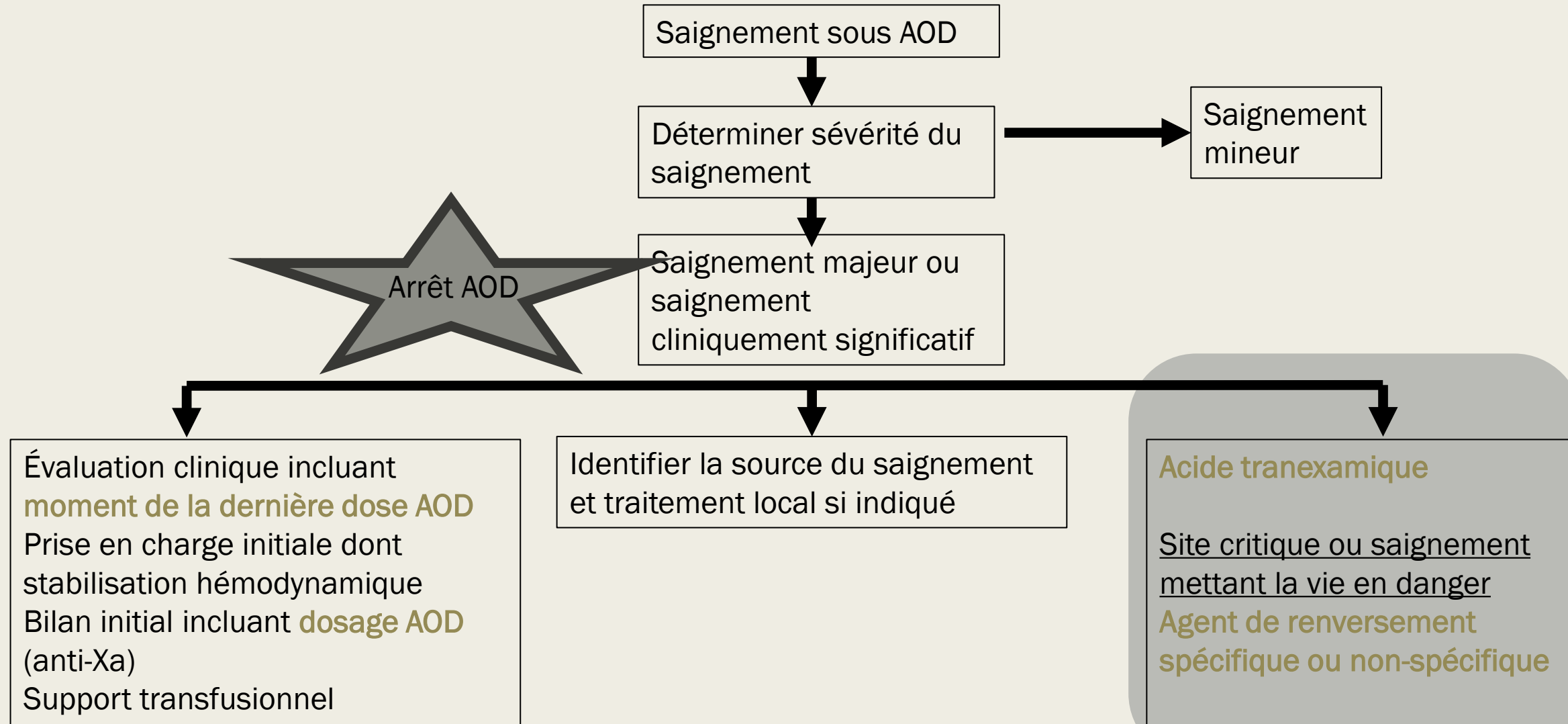
- Prise en charge initiale :
  - *Arrêt AOD*
  - *Réanimation*
  - *Angio-radiologie pour embolisation*
  - *Suivi Hb/Plt et transfusion PRN*
- Évaluation du moment de la dernière dose
  - *Présentation à l'urgence à 13h00 avec prise Rivaroxaban 20 mg po le AM en déjeunant*
- Dosage anti-Xa demandé (en cours)

# Cas clinique 2

- Prise en charge initiale :
  - *Arrêt AOD*
  - *Consultation urologie pour contrôle source (cystoscopie?)*
  - *Suivi Hb/Plt et transfusion PRN*



# Prise en charge (3)



# Acide tranexamique en saignement AOD

- Bénéfices/Risques?
  - *Diminution mortalité*
  - *Absence d'augmentation d'évènements thrombo-emboliques veineux et artériels*
    - Chornenki, N. L. J., et al. (2019)
- Disponibilité
- Faible coût
- Non recommandé :
  - *Hémorragie digestive*
  - *Saignement urinaire (cas décrits d'obstruction urétérale)*



# Renversement non-spécifique – 4FPCC

## Saignement sous inhibiteurs FXa

Concentré de complexe prothrombine (4 facteurs) : concentré de facteurs dépendants vitamine K (II, VII, XI et X) en forme inactive.

2 études prospectives

- 84 patients → hémostase efficace 69.1% et 2 évènements thrombotiques (AVC ischémiques)
  - *Majeed, A., et al. (2017)*
- 66 patients → bonne hémostase 65% et 6 évènements thrombotiques
  - *Schulman, S., et al. (2018)*

Dose : 2000 unités IV x1 (ou 25 à 50 unités/kg IV, max 3000 unités)

# Renversement spécifique (antidote)

- Idarucizumab
- Andexanet-alfa

# Idarucizumab

- Anticorps monoclonal se liant au Dabigatran avec une forte affinité
- Étude REVERSE-AD
  - *Renversement max médian 100%*
  - *Issue clinique évaluée chez 203/301 patients*
    - 67.7% arrêt de saignement en 24h (hémostase médiane à 2.5h)
  - *Évènements thrombotiques*
    - 4.8% à 30 jours et 6.8% à 90 jours

## INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

PRAXBIND (idarucizumab), un antidote spécifique du dabigatran, est indiqué chez les patients adultes traités par PRADAXA® lorsqu'une neutralisation spécifique rapide de l'effet anticoagulant du dabigatran est nécessaire :

- en cas de chirurgie ou d'intervention d'urgence;
- en présence d'hémorragie non maîtrisée ou menaçant le pronostic vital.

### ORIGINAL ARTICLE

## Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis

Charles V. Pollack, Jr., M.D., Paul A. Reilly, Ph.D., Joanne van Ryn, Ph.D., John W. Eikelboom, M.B., B.S., Stephan Glund, Ph.D., Richard A. Bernstein, M.D., Ph.D., Robert Dubiel, Pharm.D., Menno V. Huisman, M.D., Ph.D., Elaine M. Hylek, M.D., Chak-Wah Kam, M.D., Pieter W. Kamphuisen, M.D., Ph.D., Jörg Kreuzer, M.D., Jerrold H. Levy, M.D., Gordon Royle, M.D., Frank W. Sellke, M.D., Joachim Stangier, Ph.D., Thorsten Steiner, M.D., Peter Verhamme, M.D., Bushi Wang, Ph.D., Laura Young, M.D., and Jeffrey I. Weitz, M.D.

Pollack, C. V., et al. (2017)

[https://www.boehringer-  
ingelheim.com/ca/fr/bipdf/praxbindpmfr](https://www.boehringer-<br/>ingelheim.com/ca/fr/bipdf/praxbindpmfr)

# Idarucizumab

Revue systématique et méta-analyse publiée 2023 : 30 études

Issues	Études (n)	Patients (n)	Incidence (%)	IC 95%
Efficacité hémostatique	5	152	77.7	66.7-87.2
Re-saignement ou nouveau saignement	3	463	5.5	1.6-11.4
Mortalité	23	1934	13.6	9.6-17.9
Mortalité per-hospitalisation	11	535	10.8	5.1-17.9
Évènements thrombo-emboliques	18	1822	2.0	0.8-3.4

# Andexanet-alfa

- Facteur Xa recombinant modifié inactif liant les inhibiteurs facteur Xa
- Étude ANNEXA-4
  - Réduction activité anti-Xa >90%
  - Hémostase jugée bonne ou excellent à env. 80%
  - 34 patients (10%) ont présenté évènements thrombotiques à 30 jours

## 1 INDICATIONS

ONDEXXYA (andexanet alfa) est indiqué chez :

- les patients adultes traités par des inhibiteurs du FXa (rivaroxaban ou apixaban) lorsque la neutralisation rapide de l'anticoagulation est nécessaire en raison d'une hémorragie non maîtrisée ou mettant la vie en danger.

ONDEXXYA ne s'est pas avéré efficace et n'est pas indiqué pour le traitement des hémorragies liées à des inhibiteurs du FXa autres que l'apixaban ou le rivaroxaban.

### ORIGINAL ARTICLE

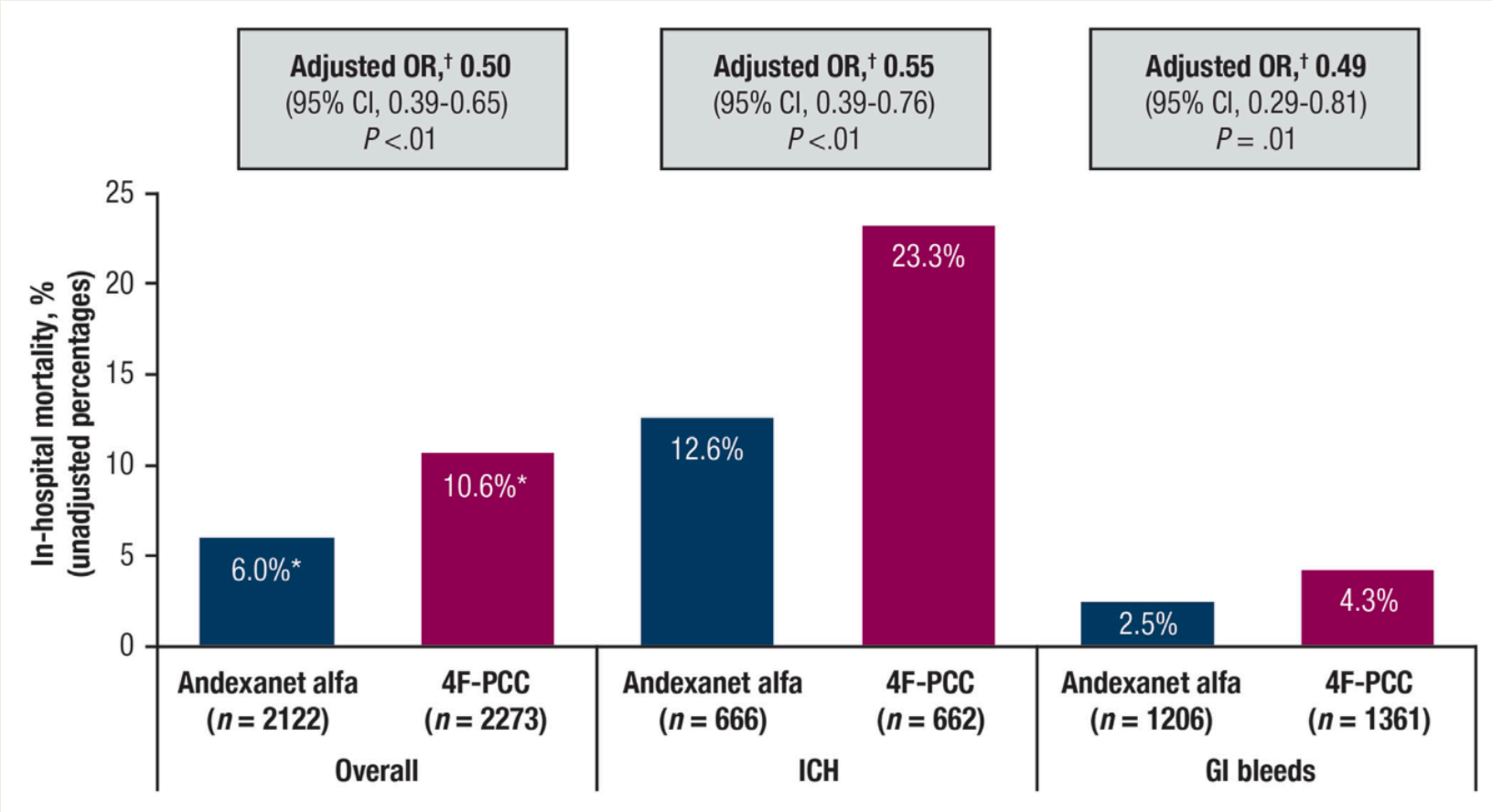
## Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors

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\*

Connolly, S. J., et al. (2019)

<https://www.astrazeneca.ca/content/dam/az-ca/frenchassets/Ourmedicines/ondexxya-product-monograph-fr.pdf>

# Andexanet-alfa



# Plan de l'étude ANNEXa-I

Étude multicentrique, prospective de phase IV, menée en mode ouvert avec répartition aléatoire et critère à l'insu chez des patients présentant une HICr aiguë traités par des inhibiteurs du FXa<sup>1</sup>

**Population d'évaluation de l'efficacité primaire (N = 452)<sup>2</sup>**  
**Population élargie (N = 530)<sup>2</sup>**

Patients de  $\geq 18$  ans présentant une HICr aiguë  $\leq 6$  heures après l'apparition des symptômes et  $\leq 15$  heures après la dernière dose d'apixaban, de rivaroxaban ou d'édoxaban<sup>1</sup>

RA  
1:1

Andexanet alfa

Soins habituels<sup>a</sup>

**Critère d'évaluation principal de l'efficacité :**  
**efficacité hémostatique à 12 heures<sup>1,b</sup>**  
définie comme l'atteinte **des 3** critères suivants :

1. Augmentation du volume de l'hématome  $\leq 35\%$  à 12 heures
2. Augmentation du score NIHSS  $< 7$  à 12 heures
3. Aucun traitement de secours administré entre 3 et 12 heures après la répartition aléatoire

**Critère d'évaluation secondaire de l'efficacité<sup>1</sup> :**

- Variation en pourcentage de l'activité anti-FXa initiale par rapport au nadir atteint dans les 2 heures suivant la répartition aléatoire<sup>c</sup>

**Critères d'évaluation de l'innocuité particuliers<sup>2</sup> :**

- Événements thrombotiques à 30 jours
- Mortalité à 30 jours

Remarque : Le critère d'évaluation principal, les événements thrombotiques et la mortalité ont été confirmés par un comité d'arbitrage travaillant à l'insu<sup>1</sup>.

<sup>a</sup> Les soins habituels consistaient en tout traitement, y compris l'absence de traitement, autre que l'andexanet alfa, qui était amorcé au cours des 3 heures suivant la répartition aléatoire et que le chercheur et/ou les médecins traitants jugeaient approprié<sup>1,2</sup>; <sup>b</sup> Hémostase efficace définie comme une efficacité hémostatique jugée « bonne » ou « excellente » par un comité d'arbitrage travaillant à l'insu<sup>3</sup>;

<sup>c</sup> Nadir défini comme l'activité anti-FXa minimale après la répartition aléatoire<sup>3</sup>.

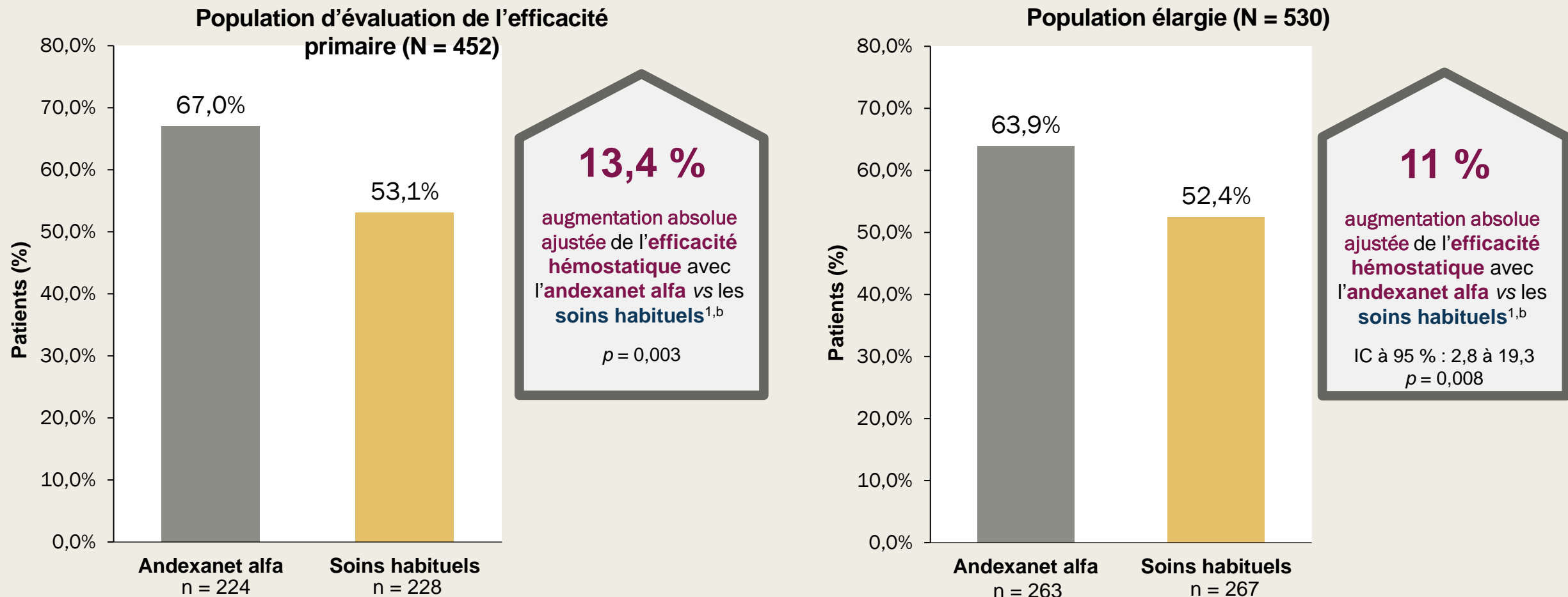
FXa = facteur Xa; HICr = hémorragie intracrânienne; NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale; RA = répartition aléatoire.

1. Étude NCT03661528. Site Web ClinicalTrials.gov; 2. Connolly SJ. Présenté au World Stroke Congress (WSC), du 10 au 12 octobre 2023; Toronto, Canada;

3. Données internes, AstraZeneca. ALXN2070 18-513.

# Efficacité hémostatique avec l'andexanet alfa vs les soins habituels<sup>1</sup>

## Critère d'évaluation principal : efficacité hémostatique à 12 heures<sup>1,a</sup>



<sup>a</sup> D'après l'évaluation effectuée par un comité d'arbitrage travaillant à l'insu<sup>2</sup>; <sup>b</sup> D'après une analyse fondée sur un test de CMH stratifié selon le délai entre l'apparition des symptômes et l'examen d'imagerie initial (< 180 minutes ou ≥ 180 minutes)<sup>3</sup>.

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; FXa = facteur Xa; HICr = hémorragie intracrânienne; IC = intervalle de confiance; iFXa = inhibiteur du facteur Xa.

1. Connolly SJ. Présenté au World Stroke Congress (WSC), du 10 au 12 octobre 2023; Toronto, Canada; 2. Étude NCT03661528. Site Web ClinicalTrials.gov;

3. Données internes, AstraZeneca. CSP ALXN2070 18-513.

Ventilation de l'efficacité hémostatique par catégories excellente/bonne (N = 530)



# Données sur l'innocuité : événements thrombotiques et mortalité<sup>1</sup>

## Population élargie (N = 530)

	Andexanet alfa (n = 263)	Soins habituels (n = 267)	Différence absolue avec l'andexanet alfa (IC à 95 %)
<b>Patients ayant subi ≥ 1 événement thrombotique, n (%)<sup>a,b</sup></b>	27 (10,3)	15 (5,6)	4,6 (0,1 à 9,2)
Accident ischémique transitoire, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
AVC ischémique, n (%)	17 (6,5)	4 (1,5)	5,0 (1,5 à 8,8)
Infarctus du myocarde, n (%)	11 (4,2)	4 (1,5)	2,7 (-0,2 à 6,1)
Thrombose veineuse profonde, n (%)	1 (0,4)	2 (0,7)	-0,4 (-2,4 à 1,5)
Embolie pulmonaire, n (%)	1 (0,4)	6 (2,2)	-1,9 (-4,5 à 0,2)
Embolie artérielle systémique, n (%)	3 (1,1)	2 (0,7)	0,4 (-1,7 à 2,7)
<b>Mortalité toutes causes confondues, n (%)<sup>a,b</sup></b>	73 (27,8)	68 (25,5)	2,3 (-5,2 à 9,8)

<sup>a</sup> D'après l'évaluation effectuée par un comité d'arbitrage travaillant à l'insu<sup>2</sup>; <sup>b</sup> Paramètre évalué jusqu'au 30<sup>e</sup> jour suivant la répartition aléatoire<sup>2</sup>.

AVC = accident vasculaire cérébral; HICr = hémorragie intracrânienne; IC = intervalle de confiance; iFXa = inhibiteur du facteur Xa.

1. Connolly SJ. Présenté au World Stroke Congress (WSC), du 10 au 12 octobre 2023; Toronto, Canada; 2. Données internes, AstraZeneca. SAP 18-513.

# Dose Andexanet-alfa

Anticoagulant à neutraliser	Dernière dose de l'anticoagulant	<8 h ou inconnu	> ou = 8 h
Rivaroxaban	< ou = 10 mg	Dose faible	Dose faible
	> 10 mg ou inconnue	Dose élevée	
Apixaban	< ou = 5 mg	Dose faible	
	> 5 mg ou inconnue	Dose élevée	

Protocole	Bolus initial (IV)	Perfusion
Dose faible	400 mg (30 mg/ min)	4 mg / min pendant 120 min (480 mg)
Dose élevée	800 mg (30 mg/min)	8 mg / min pendant 120 min (960 mg)

# Lignes directrices

Recommandations concernant saignement menaçant la vie seulement

- Anti-Xa

- *Arrêt anti-Xa +/- 4FPC (recommandation conditionnelle)*

- Ne s'applique pas saignement ne menaçant pas la vie, coût > bénéfices potentiels + risque thrombo-embolique.

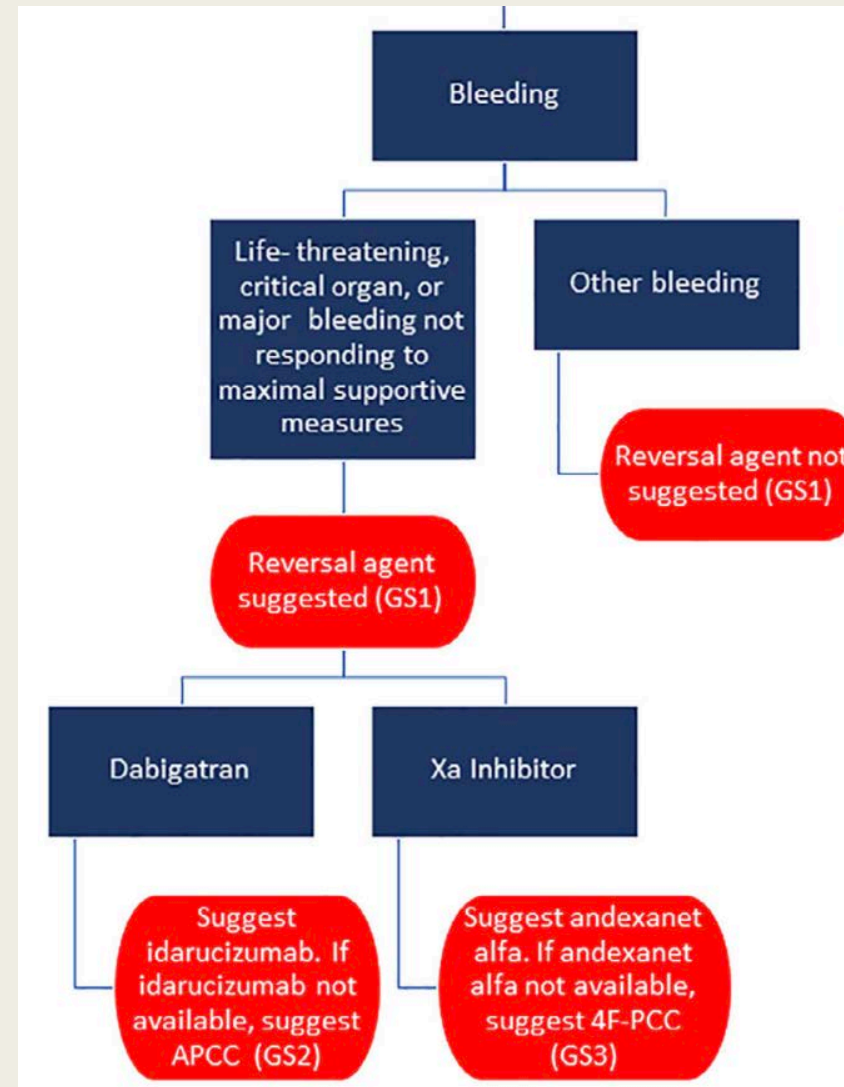
- Dabigatran

- *Arrêt Dabigatran + Idarucizumab (recommandation conditionnelle)*

- Ne s'applique pas saignement ne menaçant pas la vie, coût > bénéfices potentiels.

# Lignes directrices

## Reversal of direct oral anticoagulants: Guidance from the Anticoagulation Forum



# Lignes directrices

## 2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association

DOACs		
<b>2a</b>	<b>B-NR</b>	5. In patients with direct factor Xa inhibitor–associated spontaneous ICH, andexanet alfa is reasonable to reverse the anticoagulant effect of factor Xa inhibitors. <sup>166,167</sup>
<b>2a</b>	<b>B-NR</b>	6. In patients with dabigatran-associated spontaneous ICH, idarucizumab is reasonable to reverse the anticoagulant effect of dabigatran. <sup>168</sup>

<b>2b</b>	<b>B-NR</b>	7. In patients with direct factor Xa inhibitor–associated spontaneous ICH, a 4-F PCC or activated PCC (aPCC) may be considered to improve hemostasis. <sup>169–171</sup>
<b>2b</b>	<b>C-LD</b>	8. In patients with dabigatran- or factor Xa inhibitor–associated spontaneous ICH, when the DOAC agent was taken within the previous few hours, activated charcoal may be reasonable to prevent absorption of the DOAC. <sup>172–174</sup>
<b>2b</b>	<b>C-LD</b>	9. In patients with dabigatran-associated spontaneous ICH, when idarucizumab is not available, aPCC or PCCs may be considered to improve hemostasis. <sup>175,176</sup>
<b>2b</b>	<b>C-LD</b>	10. In patients with dabigatran-associated spontaneous ICH, when idarucizumab is not available, renal replacement therapy (RRT) may be considered to reduce dabigatran concentration. <sup>177</sup>



Saignement majeur sous AOD



Arrêt AOD



Effet anticoagulant significatif?  
1) Moment de la dernière dose  
2) Dosage/labo si disponible

Dabigatran

Inhibiteurs FXa

Saignement menaçant la vie ou non réponse au traitement de support?

Oui



Idarucizumab

Non



Traitement de support

Non



Saignement menaçant la vie ou non réponse au traitement de support?

Oui



4FPCC

Saignement intra-crânien



Andexanet-alfa

# Cas clinique 1



- Acide tranexamique à considérer? Risque thrombotique élevé avec TEV dans les derniers 2 mois? Efficacité?
- Renversement indiqué :
  - *4FPCC*
- Angiographie : saignement actif démontré avec embolisation.

# Cas clinique 2



Pas d'indication d'utiliser une stratégie de renversement



# Re-anticoagulation?

- Indication anticoagulation initiale
  - *Risque thrombo-embolique*
- Évaluer le risque de récurrence de saignement
- Cause du saignement et facteur de risque modifiable
- Réévaluer le choix de l'anticoagulant et la dose

# Risque thrombo-embolique

**Table 1—[Introduction] Suggested Risk Stratification for Perioperative Thromboembolism**

Risk Stratum	Indication for VKA Therapy		
	Mechanical Heart Valve	Atrial Fibrillation	VTE
High <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Any mitral valve prosthesis</li> <li>• Any caged-ball or tilting disc aortic valve prosthesis</li> <li>• Recent (within 6 mo) stroke or transient ischemic attack</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CHADS<sub>2</sub> score of 5 or 6</li> <li>• Recent (within 3 mo) stroke or transient ischemic attack</li> <li>• Rheumatic valvular heart disease</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recent (within 3 mo) VTE</li> <li>• Severe thrombophilia (eg, deficiency of protein C, protein S, or antithrombin; antiphospholipid antibodies; multiple abnormalities)</li> </ul>
Moderate	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bileaflet aortic valve prosthesis and one or more of the following risk factors: atrial fibrillation, prior stroke or transient ischemic attack, hypertension, diabetes, congestive heart failure, age &gt; 75 y</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CHADS<sub>2</sub> score of 3 or 4</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VTE within the past 3-12 mo</li> <li>• Nonsevere thrombophilia (eg, heterozygous factor V Leiden or prothrombin gene mutation)</li> <li>• Recurrent VTE</li> <li>• Active cancer (treated within 6 mo or palliative)</li> </ul>
Low	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bileaflet aortic valve prosthesis without atrial fibrillation and no other risk factors for stroke</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CHADS<sub>2</sub> score of 0 to 2 (assuming no prior stroke or transient ischemic attack)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VTE &gt; 12 mo previous and no other risk factors</li> </ul>

CHADS<sub>2</sub> = congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 years, diabetes mellitus, and stroke or transient ischemic attack; VKA = vitamin K antagonist.

<sup>a</sup>High-risk patients may also include those with a prior stroke or transient ischemic attack occurring > 3 mo before the planned surgery and a CHADS<sub>2</sub> score < 5, those with prior thromboembolism during temporary interruption of VKAs, or those undergoing certain types of surgery associated with an increased risk for stroke or other thromboembolism (eg, cardiac valve replacement, carotid endarterectomy, major vascular surgery).

# Risque saignement

## Clinical characteristics comprising the HAS-BLED bleeding risk score

Letter	Clinical characteristic*	Points
H	Hypertension (ie, uncontrolled blood pressure)	1
A	Abnormal renal and liver function (1 point each)	1 or 2
S	Stroke	1
B	Bleeding tendency or predisposition	1
L	Labile INRs (for patients taking warfarin)	1
E	Elderly (age greater than 65 years)	1
D	Drugs (concomitant aspirin or NSAIDs) or excess alcohol use (1 point each)	1 or 2
		<b>Maximum 9 points</b>
<hr/>		
HAS-BLED score (total points)	Bleeds per 100 patient-years <sup>†</sup>	
0	1.13	
1	1.02	
2	1.88	
3	3.74	
4	8.70	
5 to 9	Insufficient data	

The HAS-BLED bleeding risk score has only been validated in patients with atrial fibrillation receiving warfarin. Refer to UpToDate topics on anticoagulation in patients with atrial fibrillation and on specific anticoagulants for further information and other bleeding risk scores and their performance relative to clinical judgment.

INR: international normalized ratio; NSAIDs: nonsteroidal antiinflammatory drugs.

\* Hypertension is defined as systolic blood pressure >160 mmHg. Abnormal renal function is defined as the presence of chronic dialysis, renal transplantation, or serum creatinine  $\geq$ 200 micromol/L. Abnormal liver function is defined as chronic hepatic disease (eg, cirrhosis) or biochemical evidence of significant hepatic derangement (eg, bilirubin more than 2 times the upper limit of normal, plus 1 or more of aspartate transaminase, alanine transaminase, and/or alkaline phosphatase more than 3 times the upper limit of normal). Bleeding predisposition includes chronic bleeding disorder or previous bleeding requiring hospitalization or transfusion. Labile INRs for a patient on warfarin include unstable INRs, excessively high INRs, or <60% time in therapeutic range.

<sup>†</sup> Based on initial validation cohort from Pisters R. A novel-user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138:1093. Actual rates of bleeding in contemporary cohorts may vary from these estimates.

Original figure modified for this publication. Lip GY. Implications of the CHA2DS2-VASc and HAS-BLED Scores for thromboprophylaxis in atrial fibrillation. *Am J Med* 2011; 124:111. Table used with the permission of Elsevier Inc. All rights reserved.

UpToDate®

## VTE-BLEED score

	Points in score
<b>Active cancer</b>	2
<b>Male patient with uncontrolled hypertension</b>	1
<b>Anemia</b>	1.5
<b>History of bleeding</b>	1.5
<b>Kidney dysfunction (CrCl 30 to 60 mL/min)</b>	1.5
<b>Age <math>\geq</math>60 years</b>	1.5

This score was developed from an evaluation of over 2500 individuals with venous thromboembolism in the RE-COVER trials who were assigned to receive dabigatran and verified in over 2500 individuals from the same trials assigned to warfarin. A score of 2 points or higher was associated with a high bleed risk and 0 to 1.5 points with a low bleed risk.

CrCl: creatinine clearance.

Reproduced with permission of the © ERS 2021: *European Respiratory Journal* 48 (5) 1369-1376. DOI: 10.1183/13993003.00280-2016. Published 31 October 2016.

UpToDate®

# Risque de saignement

**Table 2—[Section 2.3, 3] Risk Factors for Bleeding With Anticoagulant Therapy and Estimated Risk of Major Bleeding in Low-, Moderate-, and High-Risk Categories**

Risk Factors <sup>a</sup>			
Age > 65 y <sup>17-25</sup>			
Age > 75 y <sup>17-21,23,25-34</sup>			
Previous bleeding <sup>18,24,25,30,33-36</sup>			
Cancer <sup>20,24,30,37</sup>			
Metastatic cancer <sup>36,38</sup>			
Renal failure <sup>18,24,25,28,30,33</sup>			
Liver failure <sup>19,21,27,28</sup>			
Thrombocytopenia <sup>27,36</sup>			
Previous stroke <sup>18,25,27,39</sup>			
Diabetes <sup>18,19,28,32,34</sup>			
Anemia <sup>18,21,27,30,34</sup>			
Antiplatelet therapy <sup>19,27,28,34,40</sup>			
Poor anticoagulant control <sup>22,28,35</sup>			
Comorbidity and reduced functional capacity <sup>24,28,36</sup>			
Recent surgery <sup>21,41,b</sup>			
Frequent falls <sup>27</sup>			
Alcohol abuse <sup>24,25,27,34</sup>			
	Estimated Absolute Risk of Major Bleeding, %		
Categorization of Risk of Bleeding <sup>c</sup>	Low Risk <sup>d</sup> (0 Risk Factors)	Moderate Risk <sup>d</sup> (1 Risk Factor)	High Risk <sup>d</sup> ( $\geq 2$ Risk Factors)
Anticoagulation 0-3 mo <sup>e</sup>			
Baseline risk (%)	0.6	1.2	4.8
Increased risk (%)	1.0	2.0	8.0
Total risk (%)	1.6 <sup>e</sup>	3.2	12.8 <sup>f</sup>
Anticoagulation after first 3 mo <sup>g</sup>			
Baseline risk (%/y)	0.3 <sup>h</sup>	0.6	$\geq 2.5$
Increased risk (%/y)	0.5	1.0	$\geq 4.0$
Total risk (%/y)	0.8 <sup>i</sup>	1.6 <sup>i</sup>	$\geq 6.5$

# SPARCTool

**SPARCTool - Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Risk Tool**

for estimating risk of stroke and benefits & risks of antithrombotic therapy in patients with chronic nonvalvular atrial fibrillation

Developed by Peter Loewen, ACPR, Pharm.D., FCSHP [peter.loewen@ubc.ca](mailto:peter.loewen@ubc.ca)

[references/notes](#) **MAJOR UPDATE** v.10.1 | current as of May 2024

**DISCLAIMER:** this tool may be used unaltered for learning purposes and the author assumes no responsibility whatsoever for any decisions or harms to anyone resulting from its use. The author makes no representations, conditions or warranties, either express or implied, regarding this tool.

Patient:  
Date: Monday, May 06, 2024

**In your patient with atrial fibrillation, which of the following stroke or bleeding risk factors are present?**

Stroke Risk (CHA2DS2-VASc) Reset

Age	<input checked="" type="radio"/> <65	<input type="radio"/> 65-74	<input type="radio"/> 75+
TIA or stroke (at any time in the past)	<input type="checkbox"/>	CHF/LV dysfunction (diagnosed at any time in the past)	<input type="checkbox"/>
Prior MI, peripheral artery disease, or aortic plaque	<input type="checkbox"/>	Hypertension (controlled or uncontrolled)	<input type="checkbox"/>
Female	<input type="checkbox"/>	Diabetes Type I or II (controlled or uncontrolled)	<input type="checkbox"/>

CHA2DS2-VASc SCORE (0-9): 0

Major Bleeding Risk (HAS-BLED)

Abnormal renal function (dialysis, SCr>200 mmol/L, or transplant)	<input type="checkbox"/>	History of labile INR (time in therapeutic range <60%)	<input type="checkbox"/>
Hypertension (SBP>160mmHg)	<input type="checkbox"/>	Current use of alcohol (>8 drinks per week)	<input type="checkbox"/>
Abnormal liver function (cirrhosis or liver enzymes >3x ULN)	<input type="checkbox"/>	Currently taking antiplatelet drug or NSAID	<input type="checkbox"/>
History of major bleeding (any cause)	<input type="checkbox"/>		

HAS-BLED SCORE (0-9): 0

therapy option	net clinical benefit (strokes prevented per major bleed caused)	annual risk of stroke/embolism	annual risk of major bleeding (intracranial bleeding, bleeding requiring hospitalization, HgB decrease of > 20 g/L, or need for transfusion)
no therapy	n/a	0.7%	0.3%
ASA	0.7	0.5%	0.6%
ASA+clopidogrel	0.9	0.4%	0.6%
warfarin	1.3	0.2%	0.6%
dabigatran 110	2	0.2%	0.5%
dabigatran 150	1.6	0.2%	0.6%
rivaroxaban	1.3	0.2%	0.6%
apixaban	3.2	0.2%	0.4%
edoxaban 30	14.7	0.2%	0.3%
edoxaban 60	2.2	0.2%	0.5%

Tiré de : <https://www.sparctool.com/>

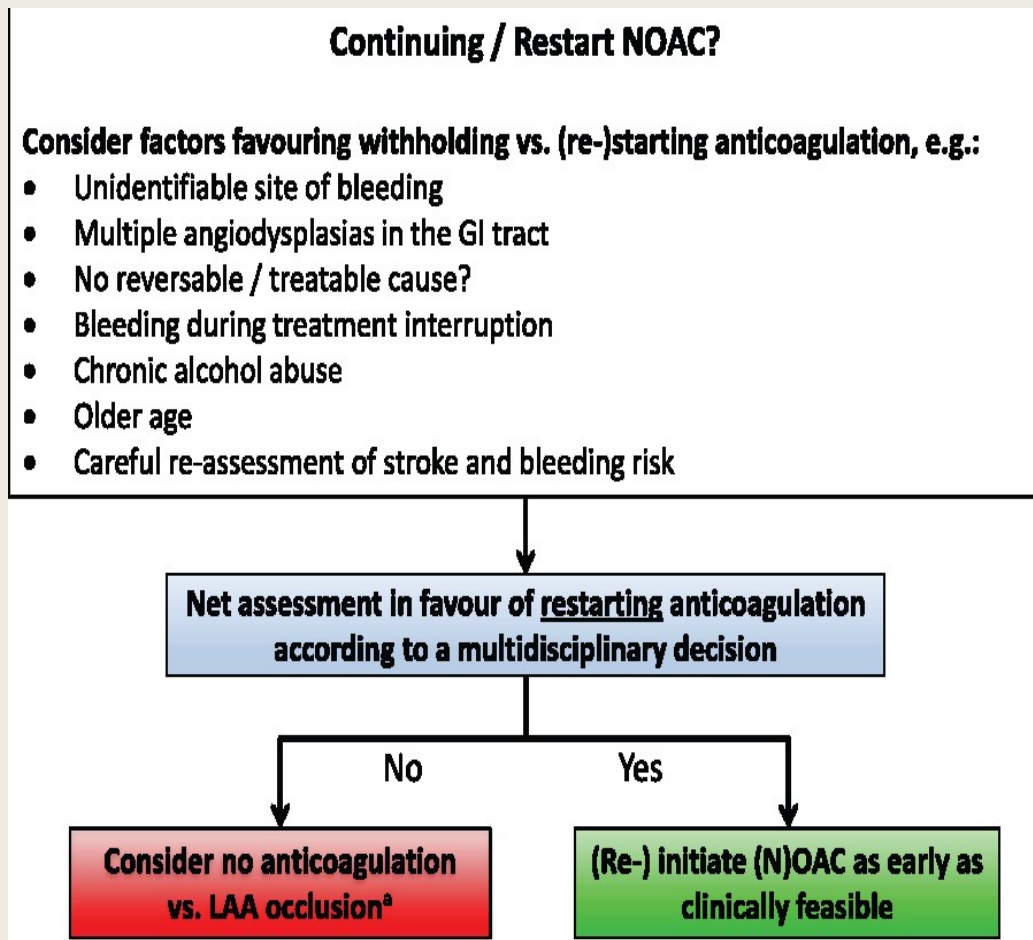
# Reprise post-saignement intra-crânien

- Décision multidisciplinaire impliquant nécessairement neurologues et/ou neurochirurgiens
- Moment de reprise :
  - *Thromboprophylaxie 2-4 jours post-saignement*
  - *Anticoagulation thérapeutique*
    - 4 semaines post-événements
    - 2 semaines si hémorragie intra-crânienne stable et risque thrombo-embolique élevé

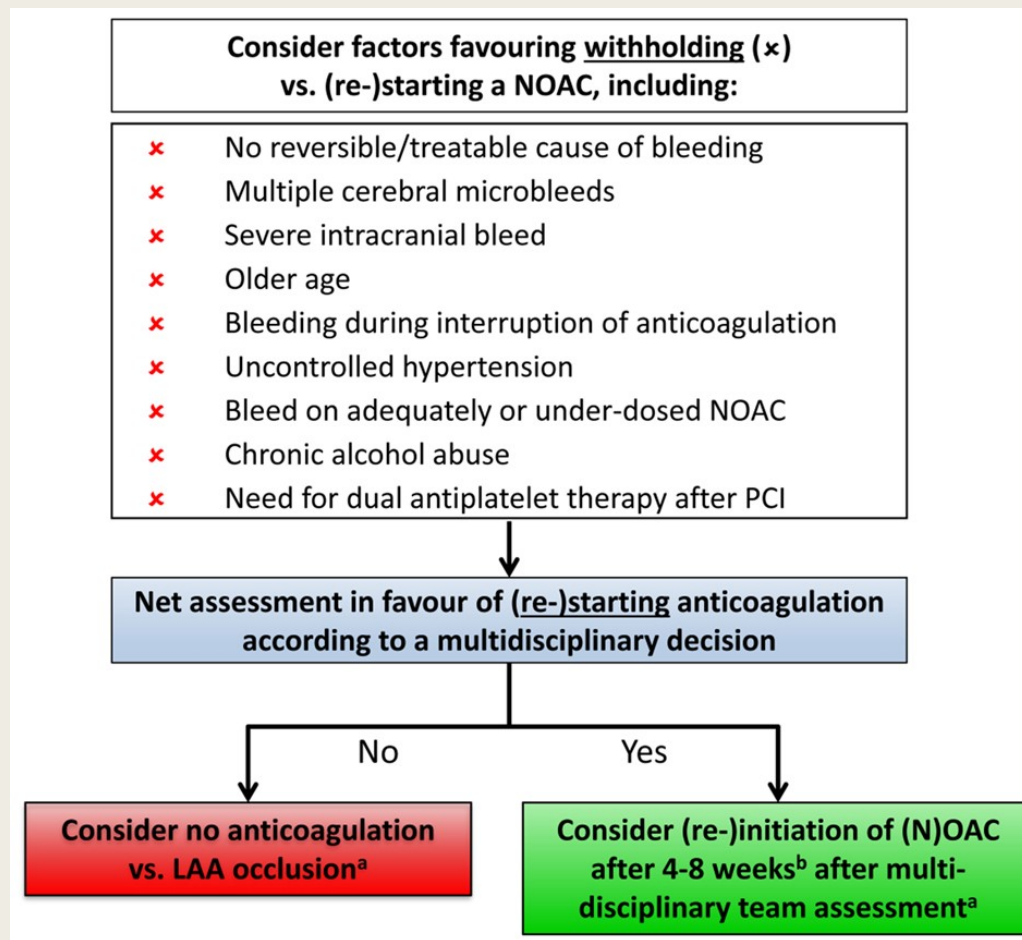
# Reprise post-saignement digestif

- Décision multidisciplinaire
- Évaluer indication IPP/éradication H. pylori
- Moment de reprise :
  - *7 à 14 jours post-évènement*

## Saignement extra-crânien



## Saignement intra-crânien





# Lignes directrices

## Thrombo-embolie veineuse

- Chez les patients ayant survécu à un épisode de saignement majeur, recommandation de reprendre anticoagulation dans les 90 jours
  - *Pour patients à risque thrombo-embolique modéré à élevé et qui ne sont pas à haut risque de saignement*
  - *Recommandation conditionnelle*

# Cas clinique 1 – Reprise anticoagulation



- Haut risque thrombotique avec TEV <3 mois
- Risque saignement élevé
- Initiation thromboprophylaxie dans les jours suivants (1 à 2 jours si absence de récurrence) et reprise anticoagulation thérapeutique dans la semaine suivante.
  - *HBPM à dose croissante, puis lorsque toléré reprise AOD*
  - *AOD d'emblée : choix à discuter*
- Réévaluation indication de poursuivre à long terme après 3 à 6 mois

# Cas clinique 2 – Reprise anticoagulation



- Évaluer reprise à la cessation du saignement
  - *Causes saignement?*
- Choix de l'agent

therapy option	net clinical benefit (strokes prevented per major bleed caused)	annual risk of stroke/embolism	annual risk of major bleeding (intracranial bleeding, bleeding requiring hospitalization, HgB decrease of > 20 g/L, or need for transfusion)
no therapy	n/a	11.0%	0.4%
warfarin	1.3	3.6%	5.9%
dabigatran 110	1.7	3.6%	4.7%
dabigatran 150	1.6	2.4%	5.9%
rivaroxaban	1.3	3.6%	5.9%
apixaban	2.2	2.9%	4.1%
edoxaban 30	3.1	3.6%	2.8%
edoxaban 60	1.8	3.2%	4.7%

Tiré de : <https://www.sparctool.com/>

# À retenir (1)

- Risque de saignement (surtout saignement intracranien) réduit avec l'utilisation des AODs
  - *Tout de même important env. 1.4-3.6%/an en FA et env. 1% durant les 6 premiers traitements TEV*
  - *Létalité d'un saignement majeur importante (10%)*
- Prise en charge d'un saignement nécessite l'arrêt AOD et un traitement de support



# À retenir (2)

- Considérer utiliser un agent de renversement pour les cas sévères ou ne répondant pas aux mesures initiales
- Agent spécifique disponible pour Dabigatran
- Agent spécifique non-disponible pour les inhibiteurs Fxa pour le moment
  - *Publication à venir ANNEXa-I pour utilisation en saignement intra-crânien*
  - *Utilisation d'un agent non-spécifique à considérer (4FPCC)*



# À retenir (3)

- Reprise de l'anticoagulation si indiqué après un saignement majeur semble diminuer risque thrombo-embolique et mortalité, au dépend d'une augmentation du risque de récurrence de saignement.
- La décision de reprendre ou non :
  - *Repose souvent sur une évaluation multidisciplinaire*
  - *Évaluation du risque thrombotique et saignement nécessaire*





# MERCI/QUESTIONS

[julien.dastous.med@ssss.gouv.qc.ca](mailto:julien.dastous.med@ssss.gouv.qc.ca)

# Références

- Ballestri, S., et al. (2023). "Risk and Management of Bleeding Complications with Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: a Narrative Review." Adv Ther **40**(1): 41-66.
- Chai-Adisaksopha, C., et al. (2015). "Mortality outcomes in patients receiving direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." J Thromb Haemost **13**(11): 2012-2020.
- Chornenki, N. L. J., et al. (2019). "Risk of venous and arterial thrombosis in non-surgical patients receiving systemic tranexamic acid: A systematic review and meta-analysis." Thromb Res **179**: 81-86.
- Connolly, S. J., et al. (2019). "Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors." N Engl J Med **380**(14): 1326-1335.
- Cuker, A., et al. (2019). "Reversal of direct oral anticoagulants: Guidance from the Anticoagulation Forum." Am J Hematol **94**(6): 697-709.
- Dobesh, P. P., et al. (2023). "Lower mortality with andexanet alfa vs 4-factor prothrombin complex concentrate for factor Xa inhibitor-related major bleeding in a U.S. hospital-based observational study." Res Pract Thromb Haemost **7**(6): 102192.
- Gomes, T., et al. (2013). "Rates of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation." Cmaj **185**(2): E121-127.
- Greenberg, S. M., et al. (2022). "2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association." Stroke **53**(7): e282-e361.
- Kaatz, S., et al. (2015). "Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH." Journal of Thrombosis and Haemostasis **13**(11): 2119-2126.
- Levy, J. H., et al. (2016). "When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH." J Thromb Haemost **14**(3): 623-627.
- Majeed, A., et al. (2017). "Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study." Blood **130**(15): 1706-1712.



# Références (suite)

- McQuilten, Z. K., E. M. Wood and R. L. Medcalf (2024). "When to use tranexamic acid for the treatment of major bleeding?" J Thromb Haemost **22**(3): 581-593.
- Pollack, C. V., et al. (2017). "Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis." New England Journal of Medicine **377**(5): 431-441.
- Schulman, S., et al. (2018). "Prothrombin Complex Concentrate for Major Bleeding on Factor Xa Inhibitors: A Prospective Cohort Study." Thromb Haemost **118**(5): 842-851.
- SCHULMAN, S., et al. (2005). "Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients." Journal of Thrombosis and Haemostasis **3**(4): 692-694.
- Scott, M. J., A. Veitch and J. Thachil (2017). "Reintroduction of anti-thrombotic therapy after a gastrointestinal haemorrhage: if and when?" Br J Haematol **177**(2): 185-197.
- Shaw, J. R. and D. M. Siegal (2018). "Pharmacological reversal of the direct oral anticoagulants-A comprehensive review of the literature." Res Pract Thromb Haemost **2**(2): 251-265.
- Steffel, J., et al. (2021). "2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation." Europace **23**(10): 1612-1676.
- Tornkvist, M., J. G. Smith and A. Labaf (2018). "Current evidence of oral anticoagulant reversal: A systematic review." Thromb Res **162**: 22-31.
- van der Horst, S. F. B., et al. (2023). "Idarucizumab for dabigatran reversal: A systematic review and meta-analysis of indications and outcomes." Thromb Res **228**: 21-32.
- Witt, D. M., et al. (2018). "American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy." Blood Adv **2**(22): 3257-3291.
- Xu, Y., et al. (2017). "Direct Oral Anticoagulant- or Warfarin-Related Major Bleeding: Characteristics, Reversal Strategies, and Outcomes From a Multicenter Observational Study." Chest **152**(1): 81-91.