

# Nouveaux anticoagulants oraux : gestion des accidents hémorragiques



**PY Cordier**  
*Service de Réanimation*  
*HIA Laveran - Marseille*



Février 2014

# Introduction

## Anticoagulants oraux : historique

### Antivitamines K :

- Index thérapeutique étroit
- **Variabilité inter individuelle**
- Demi-vie longue
- Interactions médicamenteuses/alimentaires
- Monitoring biologique contraignant
- **Iatrogénie certaine**



# Introduction

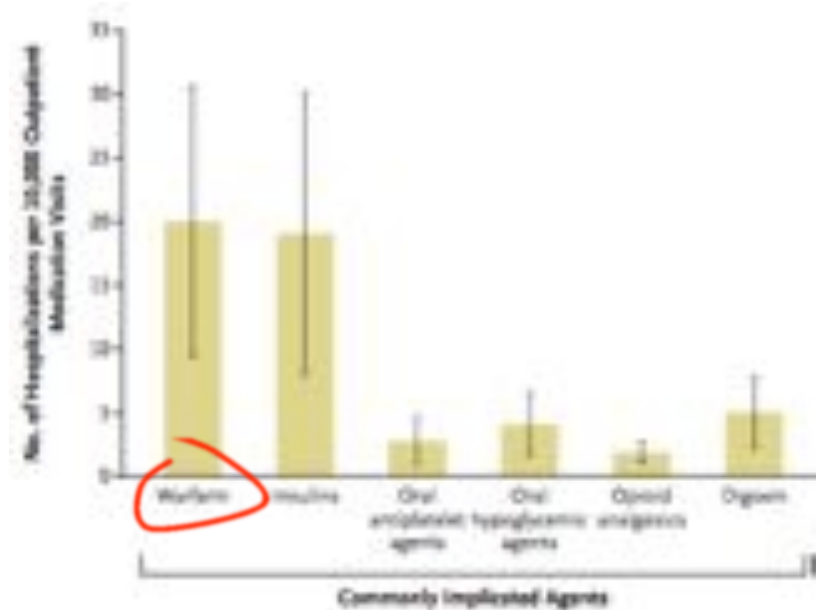
## Anticoagulants oraux : historique



### Emergency Hospitalizations for Adverse Drug Events in Older Americans

Daniel S. Budnitz, M.D., M.P.H., Maribeth C. Lovegrove, M.P.H.,  
Nadine Shehab, Pharm.D., M.P.H., and Chesley L. Richards, M.D., M.P.H.

NEJM 2011



### Situation en France :

- 1<sup>ère</sup> cause d'accidents iatrogènes graves (31% en 2009)
- **5000 à 6000 décès/an** par accident hémorragique sous AVK

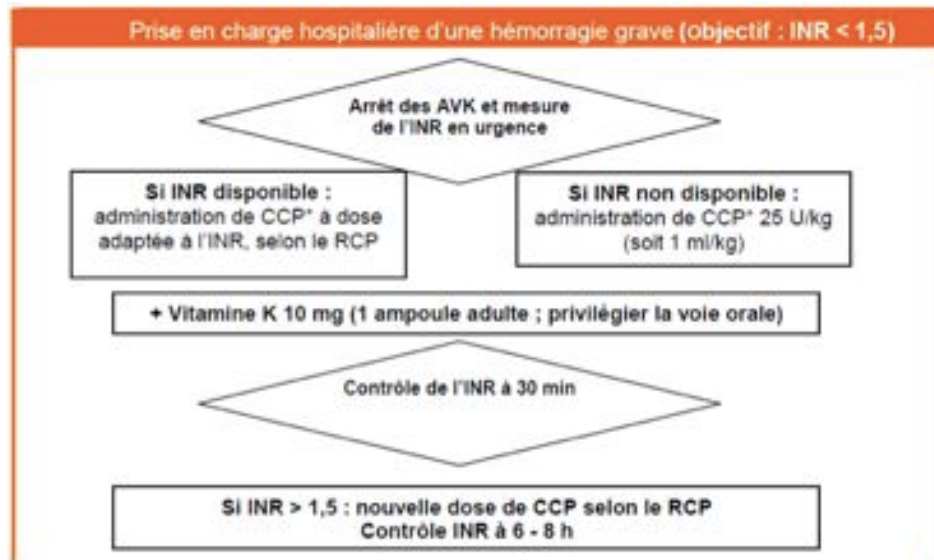
Rapport ANSM 2012

# Introduction

## Anticoagulants oraux : historique

### Accidents hémorragiques et chirurgie en urgence sous AVK

**INR cible < 1,5 ou < 1,2 si neurochirurgie**



# **Introduction**

*NACO : les promesses*

---



- Rapidité d'action et **demi-vie courte**
- Molécules synthétiques, **cible unique**
- Pharmacologie prévisible
- Posologie fixe
- **Pas de surveillance biologique**
- Peu d'interactions médicamenteuses

# Introduction

NACO : les passions

## Un nouveau "front populaire"



Gain de temps/gestion AVK

15 mn par jour

X 5

X 47

-----  
= 58 h

Soit 1 semaine de  
cardiologue

ou 2 semaines de  
fonctionnaire

## La mort aux rats



AVK en France  
AFFSAPS en 2000

1ere cause  
iatrogène  
d'hospitalisation

8% des HC dans les  
services de  
neurochirurgie

AVK en France  
AFFSAPS en 2008

1ere cause  
iatrogène  
d'hospitalisation

3.8% des  
hospitalisations !

Common  
Rat Poison



= Warfarin

# Introduction

NACO : les passions

Scandale sanitaire: le Pradaxa sera-t-il le nouveau Mediator ?

Le 20 septembre 2013 à 13h00 - Mis à jour le 20 septembre 2013 à 16h13 - par Agathe Mayer

Éditorial

Mal-être chez les anticoagulants directs oraux

**Le Monde** L'anticoagulant Pradaxa de Boehringer Ingelheim est lié à 260 décès "suspects"

- Rappel sur les **risques hémorragiques** liés aux NACO

31/07/2013



- Les **AVK restent la référence** dans la FA non valvulaire

12/09/2013

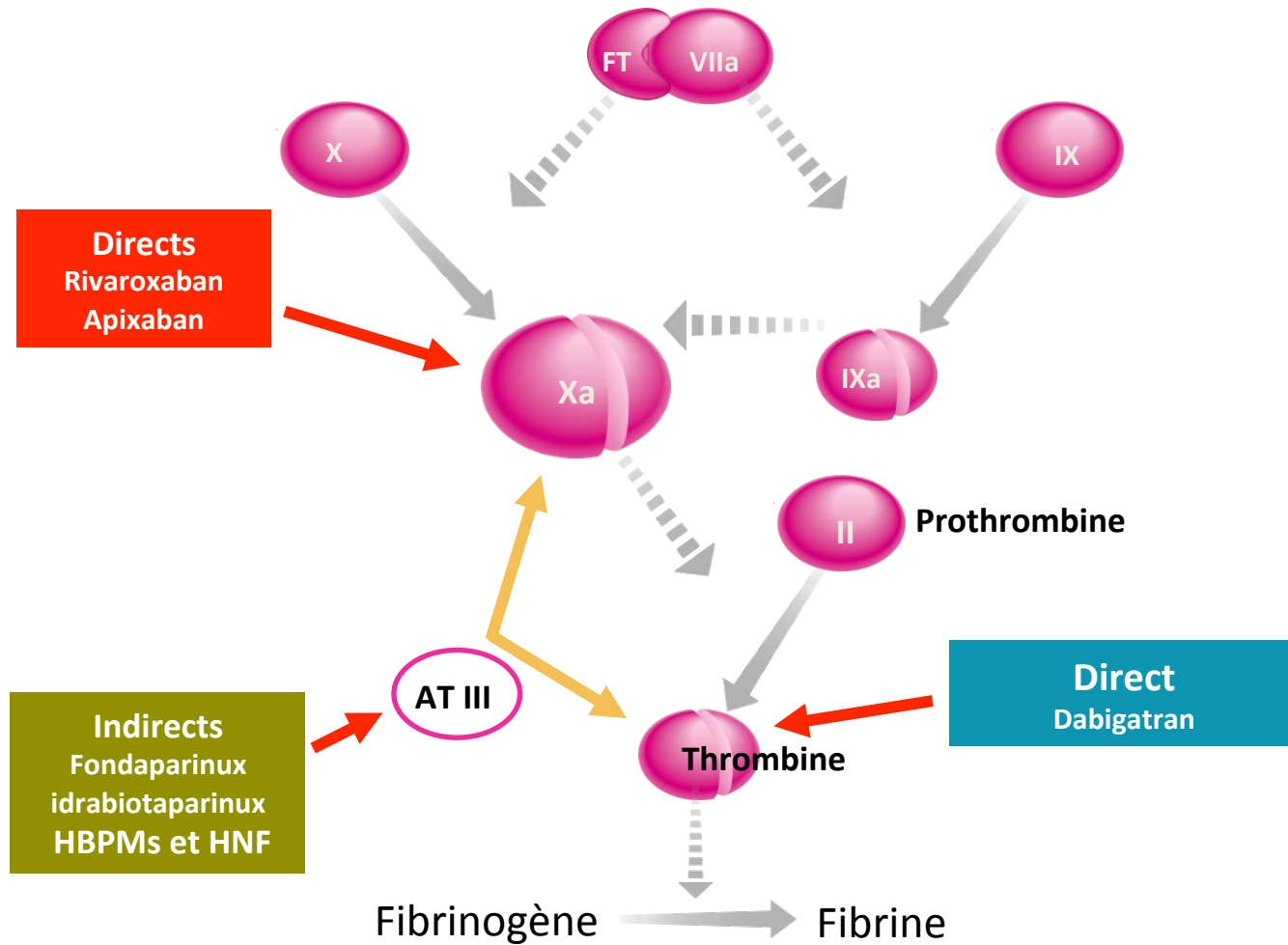


- Communiqué et lettre ouverte du Syndicat des jeunes biologistes

19/09/2013

# Portraits

## Pharmacodynamie





# Portraits

## Rivaroxaban



- Inhibiteur direct du facteur Xa
- Demi-vie d'élimination : 7 à 11 heures
- 2/3 dégradation métabolique, 1/3 excrétion rénale
- Sensibilité aux inhibiteurs (kétoconazole) et inducteurs (rifampycine) de CYP3A4
- AMM :
  - **Thromboprophylaxie** post arthroplastie
  - Traitement et prévention des récives de **TVP et EP**
  - **ACFA non valvulaire**

# Portraits

## Dabigatran

- Anti-thrombine direct
- Elimination **85% rénale**
- Demi-vie d'élimination : 11 à 14 heures
- Sensibilité aux inhibiteurs (ciclosporine, amiodarone, antifongiques) et inducteurs (rifamycine) de la P-glycoprotéine
- AMM :
  - **Thromboprophylaxie** post arthroplastie
  - **ACFA non valvulaire**
- Molécule dialysable



# Portraits

## Apixaban



- Inhibiteur direct du facteur Xa
- Demi-vie d'élimination : 12 heures
- Multiples voies d'élimination : métabolique, rénale, biliaire, intestinale
- Sensibilité aux inhibiteurs (kétococonazole) et inducteurs (rifampycine) de CYP3A4
- AMM :
  - **Thromboprophylaxie** post arthroplastie
  - **ACFA non valvulaire**

## Edoxaban

- Non infériorité à la warfarine en prévention des récurrences d'événements thrombo-emboliques veineux et dans l'ACFA non valvulaire
- Diminution des hémorragies majeures

*Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation.  
Giugliano, et al. N Engl J Med. 2013*

## Betrixaban

*Betrixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: results of a phase 2, randomized, dose-ranging study (Explore-Xa).  
Connolly, et al. Eur Heart J. 2013*

### Etude EINSTEIN DVT

Outcome	Rivaroxaban no. (%)	Enoxaparin-VKA no. (%)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
<b>Safety</b>				
Safety population	1718	1711		
First major or clinically relevant nonmajor bleeding occurring during treatment	139 (8.1)	138 (8.1)	0.97 (0.76–1.22)	0.77
Major bleeding	14 (0.8)	20 (1.2)	0.65 (0.33–1.30)	0.21
Contributing to death	1 (<0.1)	5 (0.3)		
In a critical site	3 (0.2)	3 (0.2)		
Associated with a fall in hemoglobin of $\geq 2$ g per deciliter, transfusion of $\geq 2$ units, or both	10 (0.6)	12 (0.7)		

*Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism.*

*The EINSTEIN Investigators, N Engl J Med. 2010*

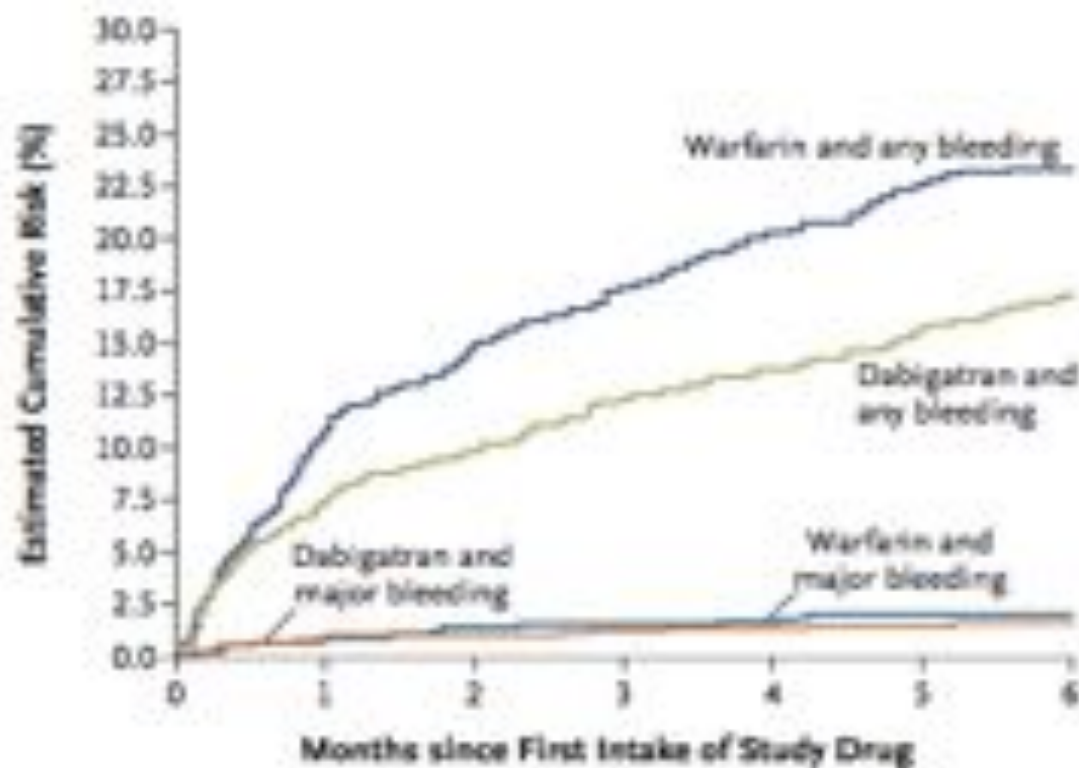
### Etude EINSTEIN PE

Outcome	Rivaroxaban	Standard Therapy	Hazard Ratio (95% CI) <sup>a</sup>	P Value
<b>Safety</b>				
No. of patients	2412	2405		
First episode of major or clinically relevant nonmajor bleeding during treatment — no. (%)	249 (10.3)	274 (11.4)	0.90 (0.76–1.07)	0.23
Major bleeding episode — no. (%)				
Any	26 (1.1)	52 (2.2)	0.49 (0.31–0.79)	0.003
Associated with a fall in hemoglobin of $\geq 2$ g/dl, transfusion of $\geq 2$ units, or both	17 (0.7)	26 (1.1)		

*Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism.*

*Büller HR, et al. N Engl J Med. 2012.*

### Etude RE-COVER



*Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism*

*Schulman S, et al. N Engl J Med. 2009.*

### Etude ROCKET AF

	Rivaroxaban (N=7111)		Warfarin (N=7125)		Hazard Ratio (95% CI) <sup>†</sup>	P Value <sup>‡</sup>
	Events no. (%)	Event Rate no./100 patient-yr	Events no. (%)	Event Rate no./100 patient-yr		
Principal safety end point: major and nonmajor clinically relevant bleeding <sup>§</sup>	1475 (20.7)	14.9	1449 (20.3)	14.5	1.03 (0.96–1.11)	0.44
Major bleeding						
Any	395 (5.6)	3.6	386 (5.4)	3.4	1.04 (0.90–1.20)	0.58
Decrease in hemoglobin $\geq 2$ g/dl	306 (4.3)	2.8	254 (3.6)	2.3	1.22 (1.03–1.44)	0.02
Transfusion	183 (2.6)	1.6	149 (2.1)	1.3	1.25 (1.01–1.55)	0.04
Critical bleeding <sup>¶</sup>	91 (1.3)	0.8	133 (1.9)	1.2	0.69 (0.53–0.91)	0.007
Fatal bleeding	27 (0.4)	0.2	55 (0.8)	0.5	0.50 (0.31–0.79)	0.003
Intracranial hemorrhage	55 (0.8)	0.5	84 (1.2)	0.7	0.67 (0.47–0.93)	0.02
Nonmajor clinically relevant bleeding	1185 (16.7)	11.8	1151 (16.2)	11.4	1.04 (0.96–1.13)	0.35

*Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation*

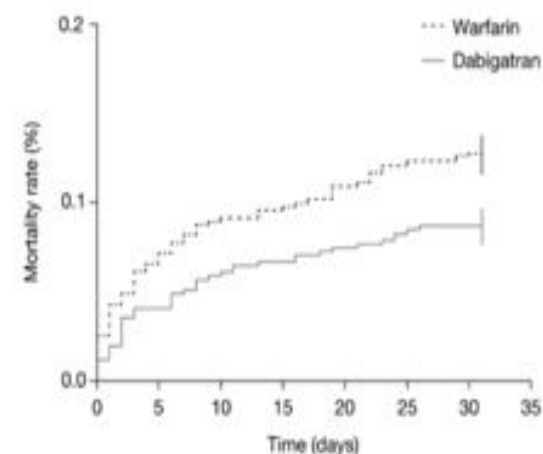
*Pearson S, et al. N Engl J Med. 2011.*



### Patients à risque de complications hémorragiques sous Dabigatran

Analyse de 1121 événements hémorragiques majeurs

	D 110 mg	D 150 mg	Warfarin	PValue* D vs W
Patients randomized and treated, n	6015	10 740	10 002	
Patients with major bleed, n	262	365	407	
Age, years, mean (SD)	75.9 (5.6)	75.1 (7.8)	71.8 (10.3)	<0.0001
Male sex, n (%)	170 (54.9)	234 (64.1)	268 (55.9)	0.67
Body weight, kg (SD)	81.4 (18.8)	82.1 (20.2)	81.2 (20.5)	0.63
Creatinine, $\mu\text{mol/L}$ , median (range)	106 (44–968)	105 (43–800)	96 (17–577)	
Creatinine clearance, median (range)	52 (5–155)	55 (5–199)	62 (7–239)	<0.0001
Aspirin, n (%)	93 (35.5)	101 (27.7)	100 (24.6)	0.026
Clopidogrel, n (%)	3 (1.1)	9 (2.5)	7 (1.7)	1.0
Triple therapy, n (%)	10 (3.8)	13 (3.6)	14 (3.4)	0.93
NSAID	39 (15.9)	42 (11.5)	34 (8.4)	0.023

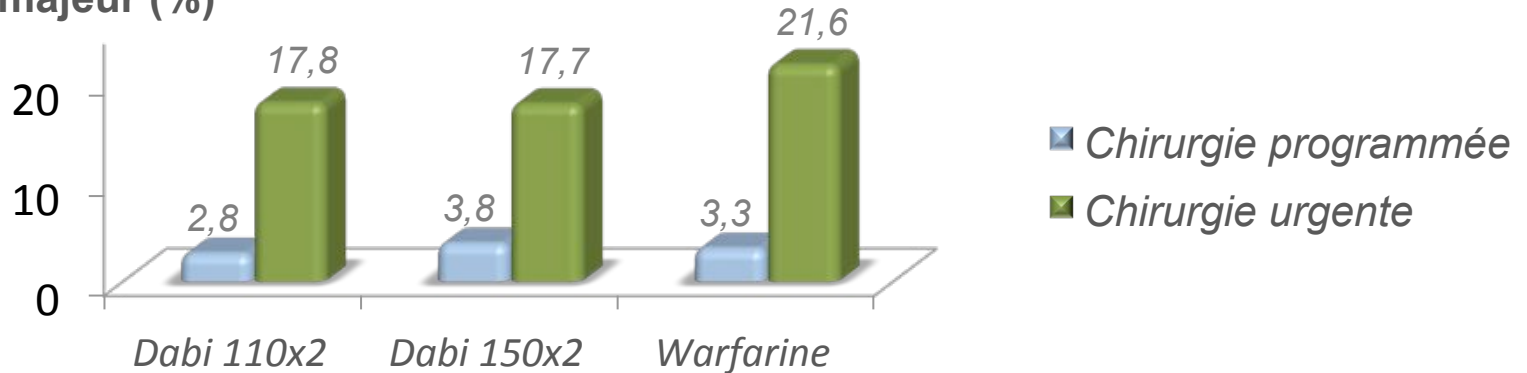


*Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin.*

### Etude RELY :

25% d'interruption du traitement pour une procédure invasive : 4591 patients

Saignement  
majeur (%)



*Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the RE-LY randomized trial.*

*Healey JS, et al. Circulation. 2012.*



1

Comment **quantifier le risque hémorragique** induit par le médicament ?

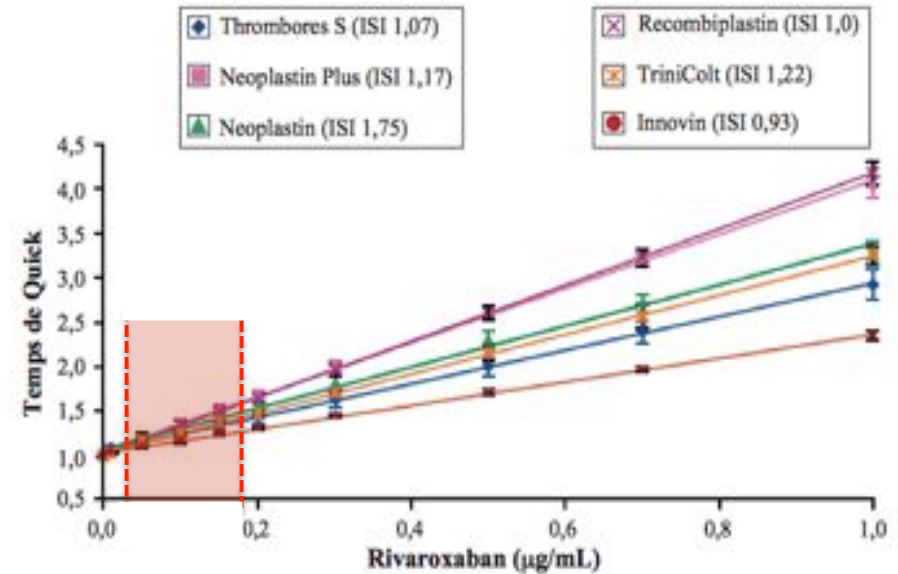
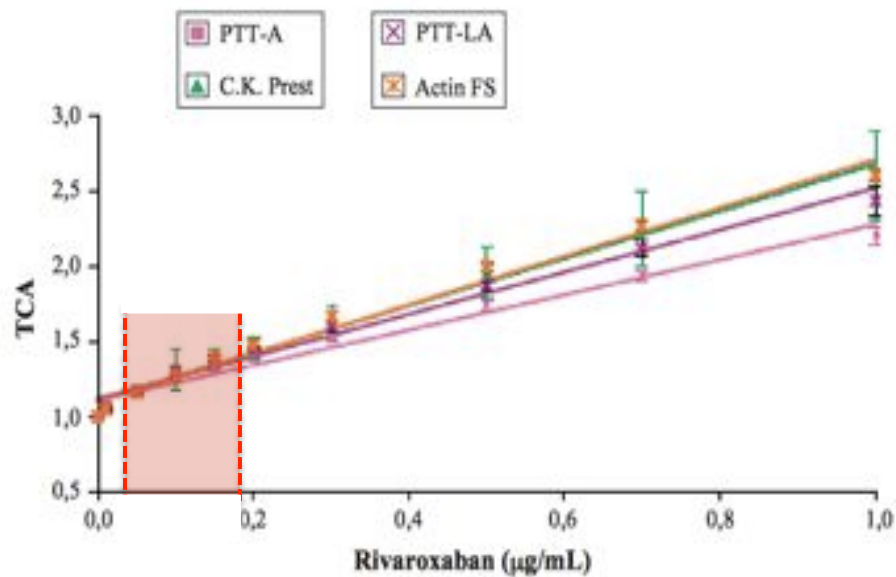
- Quel dosage biologique ?
- Quel seuil de sécurité ?

2

Comment **antagoniser** les effets du traitement ?

# NACO

## Tests biologiques usuels

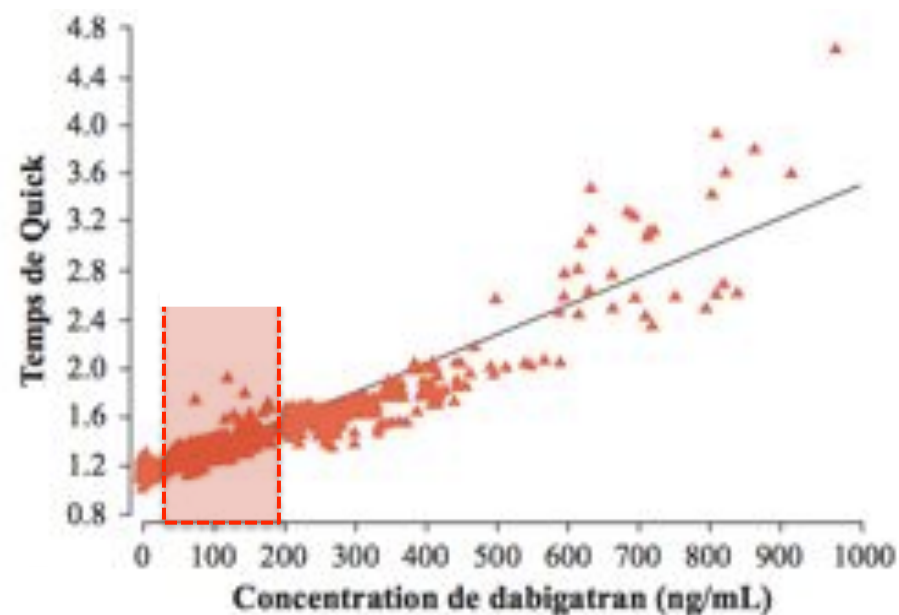
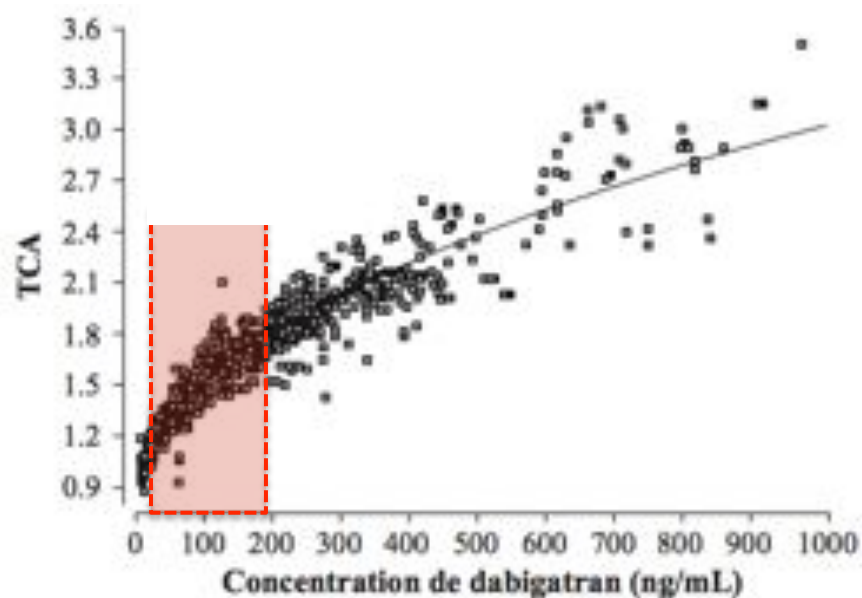


*Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban – an oral, direct factor Xa inhibitor.*

*Samama, et al. Thromb Haemost. 2010.*

# NACO

## Tests biologiques usuels



*Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate.*

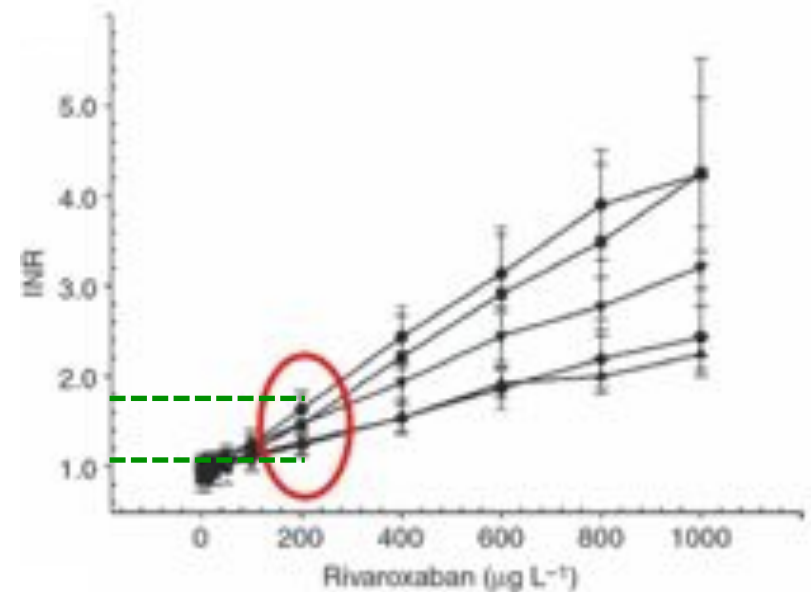
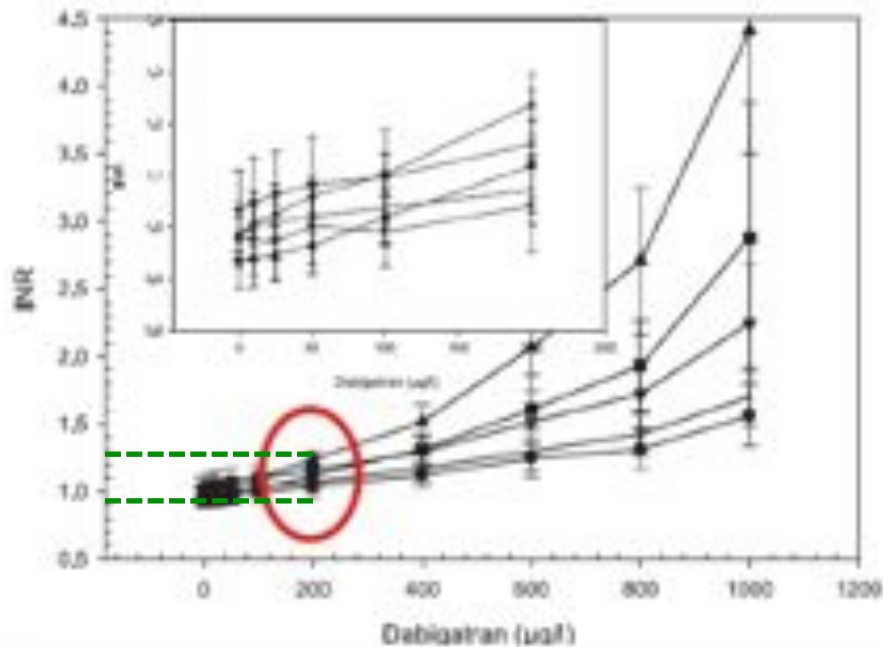
*Stangier, et al. Clin Pharmacokinet. 2008.*

# NACO

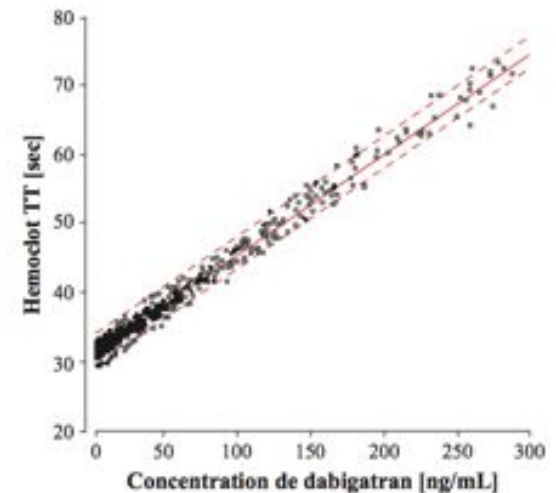
## Tests biologiques usuels

INR **non adapté** pour les NACO

$$INR = \left( \frac{TQ_{patient}}{TQ_{Témoins}} \right)^{ISI}$$



- **Mesure quantitative** de la concentration plasmatique du médicament
- **Mesures qualitatives :**
  - Activité anti Xa avec calibration spécifique
  - Temps de thrombine modifié (Hemoclot®)



*Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity.*

*Van Ryn , et al. Thromb Haemost . 2010.*

- Aucune étude clinique n'a établi un **seuil de sécurité hémostatique**
- Extrapolation des données pharmacocinétiques connues

	Cmax (ng/mL)	Cmin (ng/mL)
<i>Dabigatran</i>		
220 mg od (van Ryn TH, en 2010)	183 (5-95 perc : 64-447)	37 (5-95 perc : 10-96) (24 h)
150 mg bd (Stangier Clin Pham 2008)	254 (± 70,5)	80,3 (18,7) (12 h)
<i>Rivaroxaban</i>		
10 mg od (Mueck TH, en 2008) <sup>a</sup>	125 (5-95 perc : 91-195)	9 (5-95 perc : 1-38) (24 h)
20 mg od	215 (5-95 perc : 22-535)	32 (5-95 perc : 6-239) (24 h)



- **Concentration <30ng/mL** : risque hémorragique non majoré
- En l'absence de dosage : **Ratio TCA<1,2 et Ratio TQ<1,2**

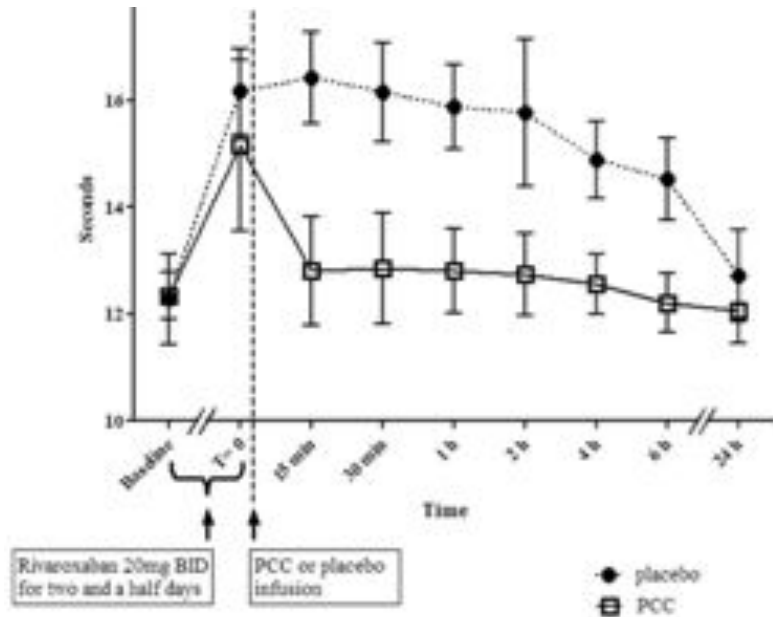


# Réversion des NACO

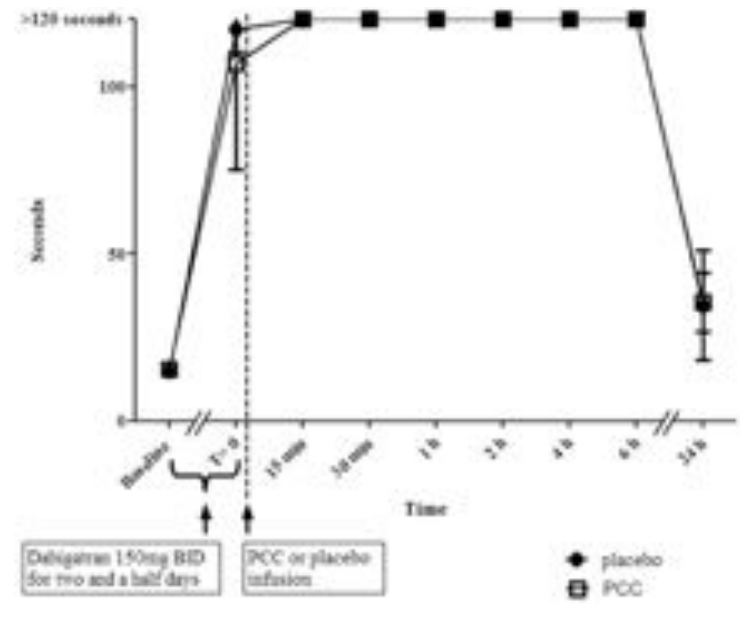
Agents non spécifiques

## Concentré de Complexe Prothrombinique

Temps de Quick



Temps de Thrombine



Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects.

Eerenberg, et al. Circulation. 2011.

# Réversion des NACO

Agents non spécifiques



**Facteur VII activé recombinant**



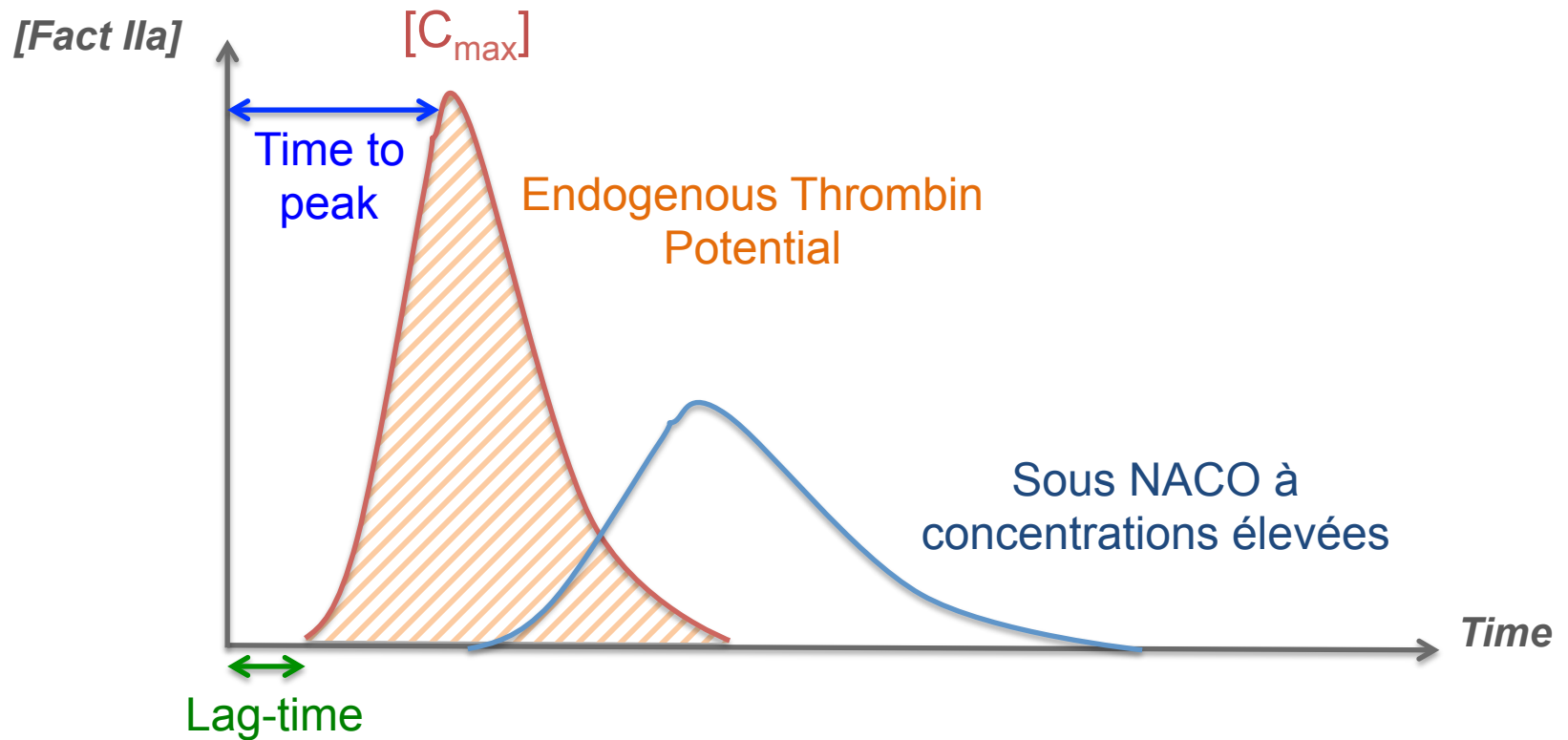
**Concentré de Complexe Prothrombinique activé**

*FEIBA - Factor Eight Inhibitor Bypassing Activator*



# Réversion des NACO

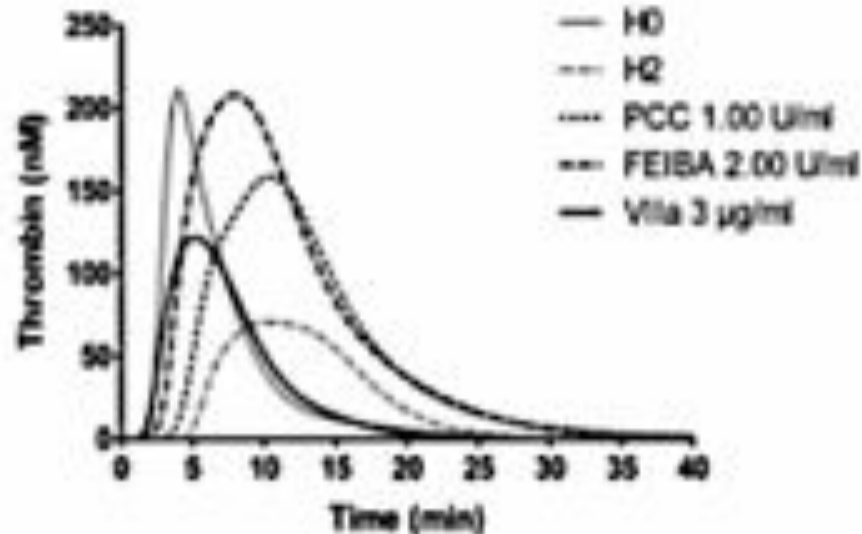
Etude de la génération de thrombine



# Réversion des NACO

Agents non spécifiques

*Après une prise de 20 mg de Rivaroxaban*



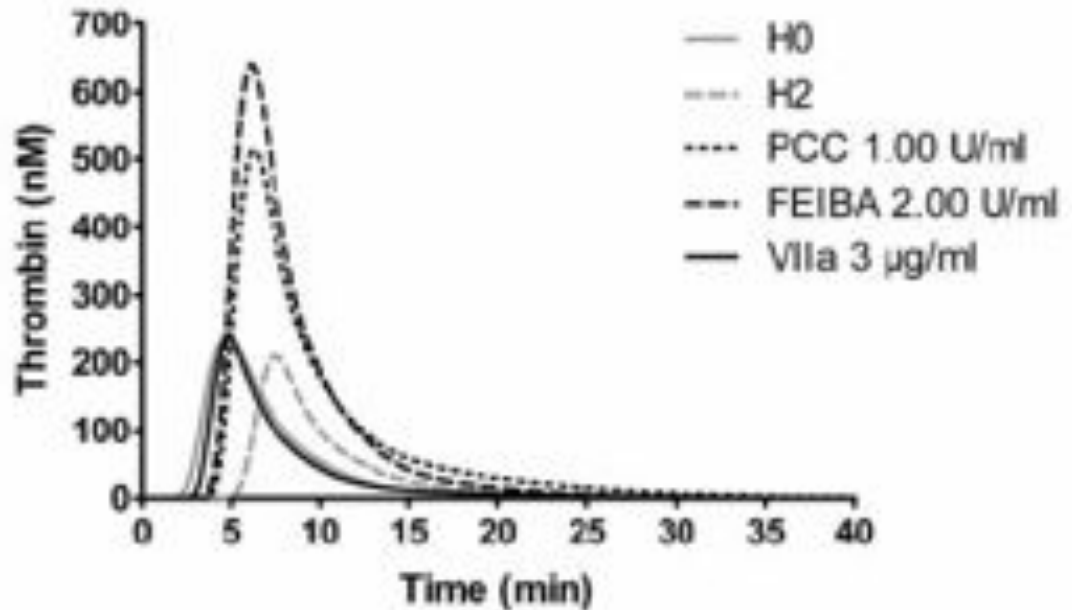
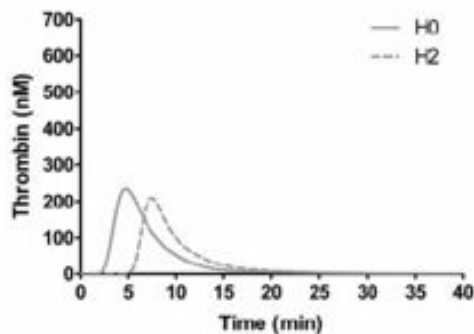
*Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban: a randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers.*

*Marlu R, et al. Thromb Haemost. 2012.*

# Réversion des NACO

Agents non spécifiques

*Après une prise de 150 mg de Dabigatran*



*Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban: a randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers.*

*Marlu R, et al. Thromb Haemost. 2012.*

# Réversion des NACO

Agents non spécifiques

## Efficacité clinique

Hémorragie hépato-splénique, lapins sous rivaroxaban

Parameters	Control	Rivaroxaban	R + rFVIIa	R + PCC
ETP (nM × min)	290 ± 123	50 ± 63*	113 ± 121*	91 ± 205*
Peak (nM)	54.2 ± 41.6	5.7 ± 10.2*	8.3 ± 7.3*	5.7 ± 9.3*
Lag time (min)	2 ± 1.8	5.9 ± 5.3	1.2 ± 2.2	9 ± 18.6*†

Bleeding Parameters	Control	Rivaroxaban	R + rFVIIa	R + PCC
Hepatosplenic blood loss (g)	7 (5–18)	17 (8–32)*	15 (10–25)*	19.5 (4–28)*
Ear immersion bleeding time (s)	77 (41–101)	140 (75–190)*	92 (65–115)*†	130 (55–165)*‡

*Evaluation of prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII to reverse rivaroxaban in a rabbit model.*

*Godier A, et al. Anesthesiology. 2012.*

# Réversion des NACO

## Agents non spécifiques

Agent	Doses tested in human studies	Dabigatran etexilate	Rivaroxaban or Apixaban*
Four-factor prothrombinase complex concentrate (Beriplex, Octaplex)	12.5 to 100 IU/kg 50 IU/kg is the only dose tested in vivo in humans	Possibly beneficial	Probably beneficial
Activated four-factor prothrombinase complex concentrate (FEIBA)	20 to 160 IU/kg	Probably beneficial	Probably beneficial
Recombinant activated factor VII (Novoseven, Nlastase)	20 to 500 µg/kg	Possibly beneficial	Possibly beneficial
Fresh frozen plasma	Not applicable	Probably ineffective	Probably ineffective
Cryoprecipitate	Not applicable	Probably ineffective	Probably ineffective
Three-factor prothrombinase complex concentrate	No data available	No available evidence	No available evidence
Antifibrinolytic agents (Aminocaproic acid-Amicar; Tranexamic acid-Cyldokapron) <sup>§</sup>	No data available	No available evidence	No available evidence

*Clinical review: Clinical management of new oral anticoagulants: a structured review with emphasis on the reversal of bleeding complications.*

*Lazo-Langner, et al. Crit Care. 2013.*

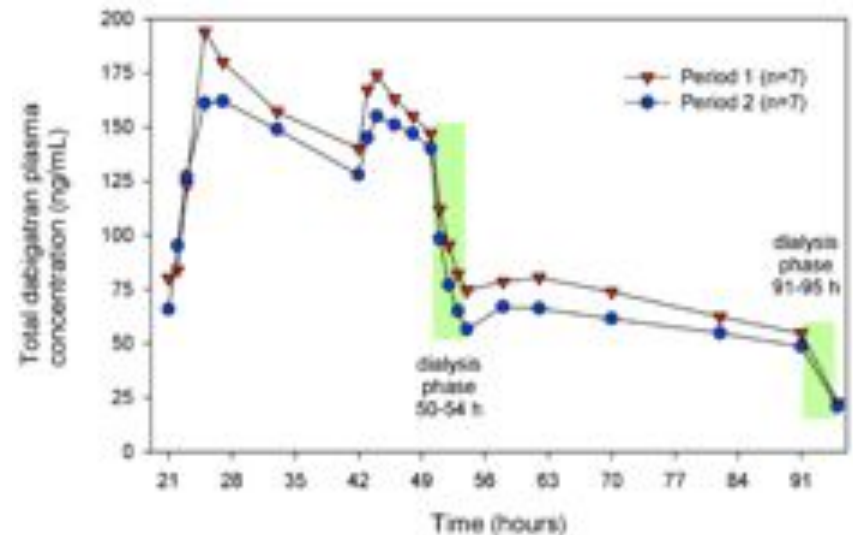
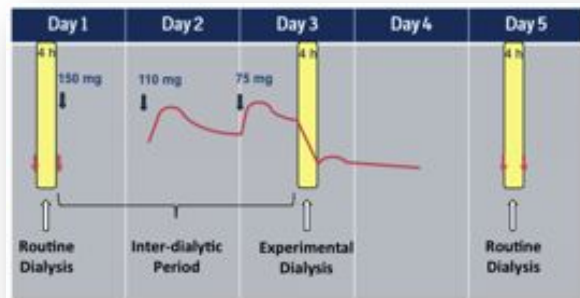
# Réversion des NACO

## Épuration

- Molécules **carbo absorbables** : intérêt pour ingestions récentes



- Dabigatran **hémodialysable**



*Effective elimination of dabigatran by haemodialysis. A phase I single-centre study in patients with end-stage renal disease. Khadzhyrov, et al. Thromb Haemost. 2013.*



# Réversion des NACO

## Épuration

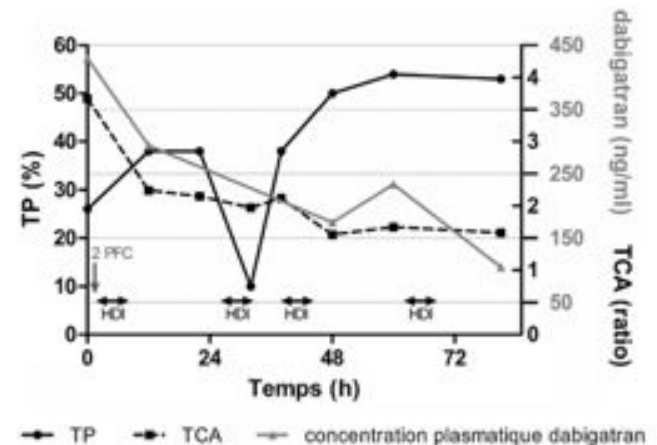


### Cas clinique

## Surdosage en dabigatran chez un patient en insuffisance rénale : intérêt et limites de l'hémodialyse

B. Bachellerie, S. Ruiz \*, J.-M. Conil, L. Crognier, T. Seguin, B. Georges, O. Fourcade (In press)

- Homme de 80 ans
- IRA obstructive sur tumeur vésicale
- **Surdosage en Dabigatran**
- Hématurie/mélena
- **Épuration extra rénale avant néphrostomie**

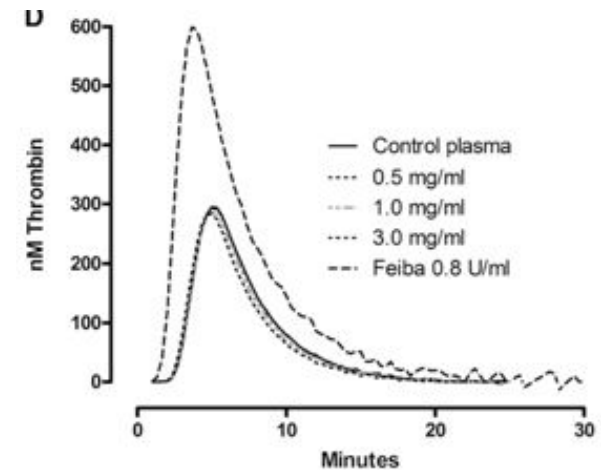


# Réversion des NACO

L'avenir

## *Fab anti Dabigatran :*

- Fragment Fab humanisé d'anticorps anti Dabigatran (*aDabi-Fab*)
- Pas d'activité procoagulante intrinsèque
- Très haute affinité pour le Dabigatran
- Efficacité in vivo chez le rat



*A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization.*

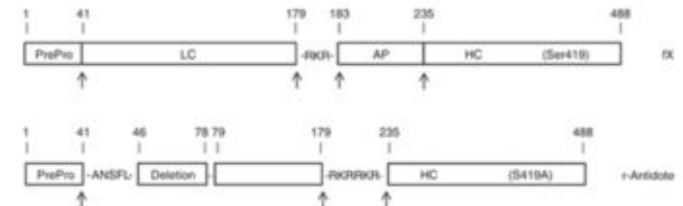
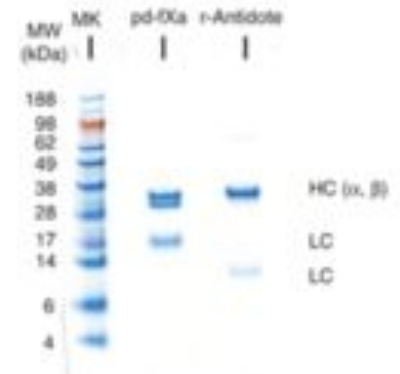
*Schiele F, et al. Blood. 2013.*

# Réversion des NACO

L'avenir

## Antagonisme compétitif des anti Xa :

- Protéine recombinante (*r-Antidote*, PRT064445)
- **fXa synthétique inactivé**
- Efficacité biologique ex vivo
- Efficacité clinique sur modèle animal



*A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa.*

*Lu, et al. Nature Medicine. 2013.*



Article spécial

## Prise en charge des complications hémorragiques graves et de la chirurgie en urgence chez les patients recevant un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. Propositions du Groupe d'intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) - mars 2013<sup>☆</sup>

G. Pernod<sup>a,b</sup>, P. Albaladejo<sup>b,c,\*</sup>, A. Godier<sup>d</sup>, C.M. Samama<sup>d</sup>, S. Susen<sup>e</sup>, Y. Gruel<sup>f</sup>, N. Blais<sup>g</sup>,  
P. Fontana<sup>h</sup>, A. Cohen<sup>i</sup>, J.V. Llau<sup>j</sup>, N. Rosencher<sup>k</sup>, J.F. Schved<sup>l</sup>, E. de Maistre<sup>m</sup>,  
M.M. Samama<sup>n</sup>, P. Mismetti<sup>o</sup>, P. Sié<sup>p</sup>

## Dans tous les cas :

- Evaluer : âge, poids, nom du médicament, dose, nombre de prises par jour, **heure de la dernière prise**, indication
- Interrompre le traitement
- Evaluer la **clairance de la créatinine**
- Contacter le laboratoire d'hémostase
- Si disponible :
  - **Temps de thrombine modifié** pour Dabigatran
  - **Activité anti-Xa spécifique** pour le Rivaroxaban



## Hémorragie sous Dabigatran - Rivaroxaban

**Hémorragie dans un organe critique**  
(intracranien, intra-oculaire)

**FEIBA® 30-50 UI/kg**  
ou  
**CCP 50 UI/kg**

**Hémorragie grave**  
(hors cas précédent)

Si [ ]° < 30ng/ml ou  
si ratio TCA < 1,2 et TP > 80%  
**Pas d'antagonisation**

**A discuter :**

- Charbon activé
- Dialyse si Dabigatran
- rFVIIa dans un second temps

**Réaliser geste d'hémostase**

Si [ ] > 30ng/ml ou  
si ratio TCA > 1,2 ou TP < 80% ou  
si hémostase non réalisable  
**Discuter l'antagonisation**

## Chirurgie en urgence sous Dabigatran

Concentration du médicament disponible

[Dabigatran] $\leq$ 30 ng/ml	<ul style="list-style-type: none"><li>• Opérer</li></ul>
30 ng/ml < [Dabigatran] $\leq$ 200 ng/ml	<ul style="list-style-type: none"><li>• Attendre jusqu'à 12 h* puis nouveau dosage** <b>ou</b> (si délai incompatible avec l'urgence)</li><li>• Opérer, si saignement anormal : antagoniser l'effet anti-coagulant***</li></ul>
200 ng/ml < [Dabigatran] $\leq$ 400 ng/ml	<ul style="list-style-type: none"><li>• Attendre 12 – 24 h puis nouveau dosage** <b>ou</b> (si délai incompatible avec l'urgence)</li><li>• Retarder au maximum l'intervention</li><li>• Discuter la dialyse, notamment si Cockcroft &lt; 50 ml/mn</li><li>• Opérer, si saignement anormal : antagoniser***</li></ul>
[Dabigatran] > 400 ng/ml	<ul style="list-style-type: none"><li>• Surdosage – Risque hémorragique majeur</li><li>• Discuter la dialyse avant la chirurgie</li></ul>

## Chirurgie en urgence sous Rivaroxaban

Concentration du médicament disponible

[Rivaroxaban] $\leq$ 30 ng/ml	<ul style="list-style-type: none"><li>• Opérer</li></ul>
30 ng/ml < [Rivaroxaban] $\leq$ 200ng/ml	<ul style="list-style-type: none"><li>• Attendre jusqu'à 12 h* puis nouveau dosage** ou (si délai incompatible avec l'urgence)</li><li>• Opérer, si saignement anormal : antagoniser l'effet anti-coagulant***</li></ul>
200ng/ml < [Rivaroxaban] $\leq$ 400 ng/ml	<ul style="list-style-type: none"><li>• Attendre 12 – 24 h puis nouveau dosage** ou (si délai incompatible avec l'urgence)</li><li>• Retarder au maximum l'intervention</li><li>• Opérer, si saignement anormal : antagoniser***</li></ul>
[Rivaroxaban] > 400 ng/ml	<ul style="list-style-type: none"><li>• Surdosage – Risque hémorragique majeur</li></ul>



## Chirurgie en urgence

### Tests usuels d'hémostase

**TCA  $\leq$  1.2 et TP  $\geq$  80 %**

- Opérer

**1.2 < TCA  $\leq$  1.5 ou TP < 80 %**

- Attendre jusqu'à 12 h\* et obtenir un dosage spécifique / nouveau TP-TCA  
ou (si délai incompatible avec l'urgence)
- Opérer, si saignement anormal : antagoniser \*\*\*

**TCA > 1.5**

- Attendre 12 – 24 h et obtenir un dosage spécifique / nouveau TP-TCA  
ou (si délai incompatible avec l'urgence)
- Si Cockcroft < 50 ml/mn, obtenir un dosage spécifique, pour dépister un surdosage et/ou discuter une dialyse
- Retarder au maximum l'intervention
- Opérer, si saignement anormal : antagoniser\*\*\*

**Antagonisation : FEIBA 30 à 50 UI/kg ou CCP 25 à 50 UI/kg**

# En pratique...

- **Déclarations de pharmacovigilance**
- Surveillance étroite et régulière
  - Etudes pharmaco-épidémiologiques en cours
  - Suivi national par l'ANSM
  - Suivi européen



# Conclusion



1 Les traitements anticoagulants majorent le risque hémorragique...

2 Suivre les recommandations d'experts

3 Nécessité de données supplémentaires >>> **pharmacovigilance**

4 Evolution des pratiques après l'arrivée des antidotes spécifiques