

53
JBP
2019

53^e Journées de Biologie Praticienne
6 décembre 2019



NEUTRALISATION DES AOD : EST-CE NÉCESSAIRE ? COMMENT ? PLACE DU SUIVI BIOLOGIQUE

Dr Georges JOURDI

Service d'Hématologie biologique

Hôpital Cochin, AP-HP

Université de Paris, Inserm U1140, Innovations thérapeutiques en hémostase



53^e JBP - 2019 - G. JOURDI

Author's
copyright ©

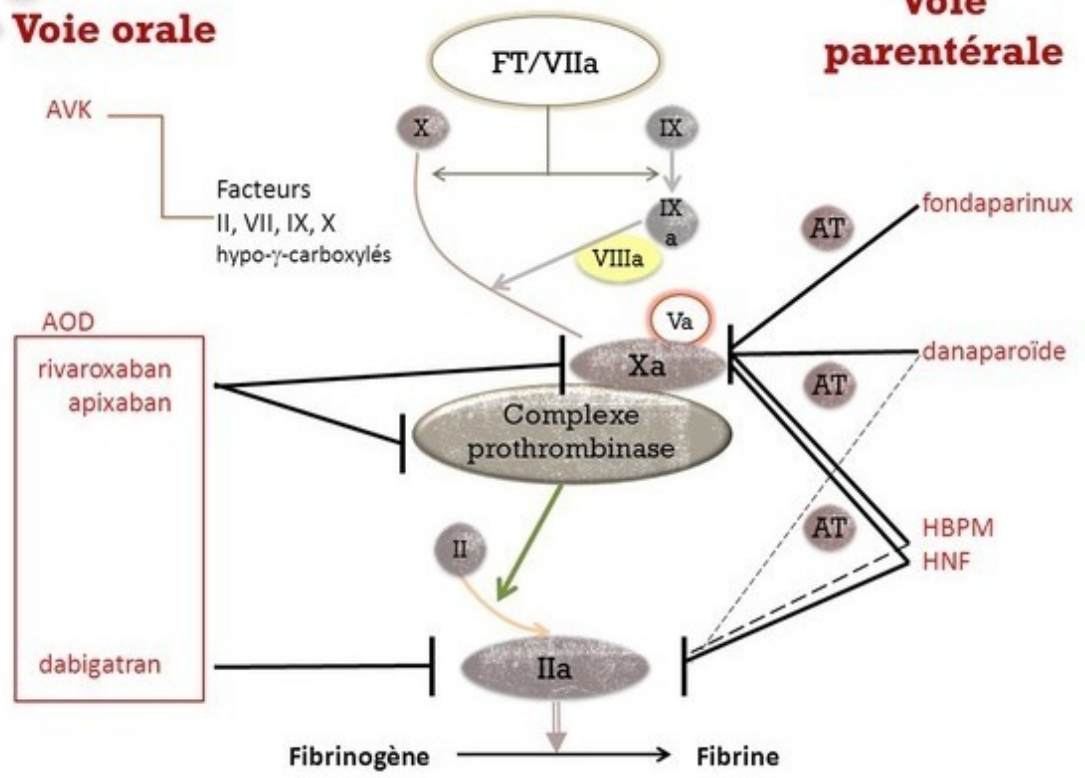
CONFLITS D'INTÉRÊTS

- Aucun

Author's copyright ©

Voie orale

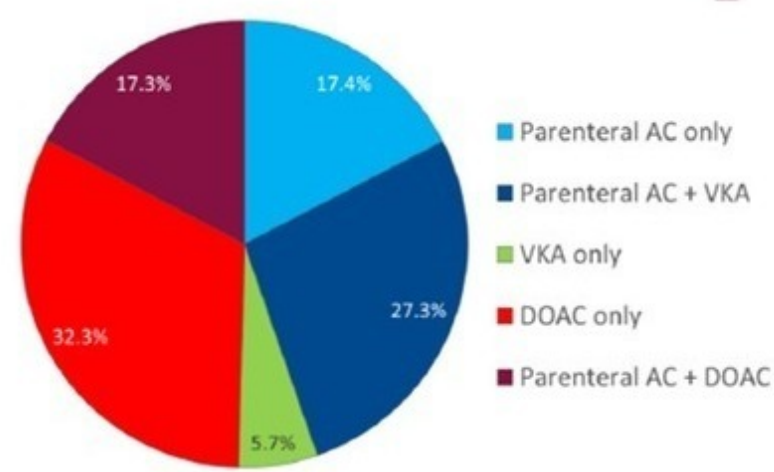
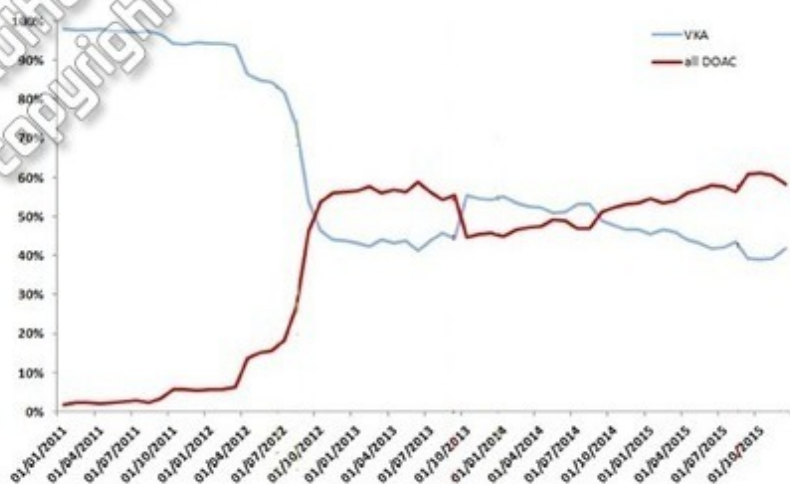
Voie parentérale



INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES DES AOD EN FRANCE

	dabigatran etexilate (Pradaxa®)	rivaroxaban (Xarelto®)	apixaban (Eliquis®)
Présentation	75, 110 & 150 mg gélules	10, 15 & 20 mg comprimés	2,5 & 5 mg comprimés
Prévention de la MTEV post PTH et PTG	220 mg od (150 mg od) PTH 28-35 jours PTG 10 jours ASMR V remboursable à 30% depuis de Mars 2008	10 mg od PTH 35 jours PTG 14 jours ASMR IV remboursable à 65% depuis de Sept. 2008	2,5 mg bid PTH 32-38 jours PTG 10-14 jours ASMR IV remboursable à 65% depuis de Mai 2011
Traitement et prévention de la MTEV	150 mg bid (110 mg bid) non remboursable depuis de Juin 2014	15 mg bid pour 3 semaines puis 20 mg od ASMR V remboursable à 65 % depuis Nov. 2012	10 mg bid pour 7 jours puis 5 mg bid ASMR V remboursable à 65 % depuis Juillet 2014
Prévention des AVC et embolies systémiques en cas de FANV avec un ou plusieurs FdR	150 mg bid (110 mg bid) ASMR V remboursable à 30% depuis Août 2011	20 mg od (15 mg od) ASMR V remboursable à 65% depuis Dec. 2011	5 mg bid (2,5 mg bid) ASMR IV remboursable à 65% depuis Nov. 2012

Author's Copyright ©



- **Fin 2015 : patients FANV (n = 814 446)**
 - **61% sous AOD**
 - 46% apixaban
 - 42,5% rivaroxaban
 - 11,5% dabigatran

- **GARFIELD-VTE : patients MTEV (n = 9647; 28 pays, 418 centres, 2014-2017)**
 - **49,6% sous AOD**
 - 52,2% Europe
 - 59,4% France (n = 601)

NEUTRALISATION DES AOD : EST-CE NÉCESSAIRE ?

In vivo



In vitro





ANTICOAGULANT = RISQUE HÉMORRAGIQUE

- **Incidence annuelle** des accidents hémorragiques
 - Comparés aux AVK dans les essais contrôlés randomisés de phase III

Anticoagulant	dabigatran	rivaroxaban	apixaban
Hémorragie majeure	3,1%	3,6%	3,6%
Hémorragie intracrânienne	0,3%	0,5%	0,8%
Hémorragie digestive	1,52%	2,00%	0,76%
Hémorragie fatale	0,3%	0,2%	0,2%

Connolly *et al.* N Engl J Med 2009
Patel *et al.* N Engl J Med 2011
Granger *et al.* N Engl J Med 2011
Giugliano *et al.* N Engl J Med 2013
Beyer-Westendorf *et al.* Blood 2014
Ruff *et al.* Lancet 2014



HÉMORRAGIES

- **Accident hémorragique mineur ou surdosage asymptomatique**

- Est-ce la neutralisation des AOD nécessaire? **NON**
 - Arrêt du traitement
 - Mesures hémostatiques locales si saignement
 - Le Temps est l'antidote le plus efficace



TIME IS MONEY



HÉMORRAGIES

▪ **Accident hémorragique mineur ou surdosage asymptomatique**

- Est-ce la neutralisation des AOD nécessaire? **NON**
 - Arrêt du traitement
 - Mesures hémostatiques locales si saignement
 - Le **Temps** est l'antidote le plus efficace



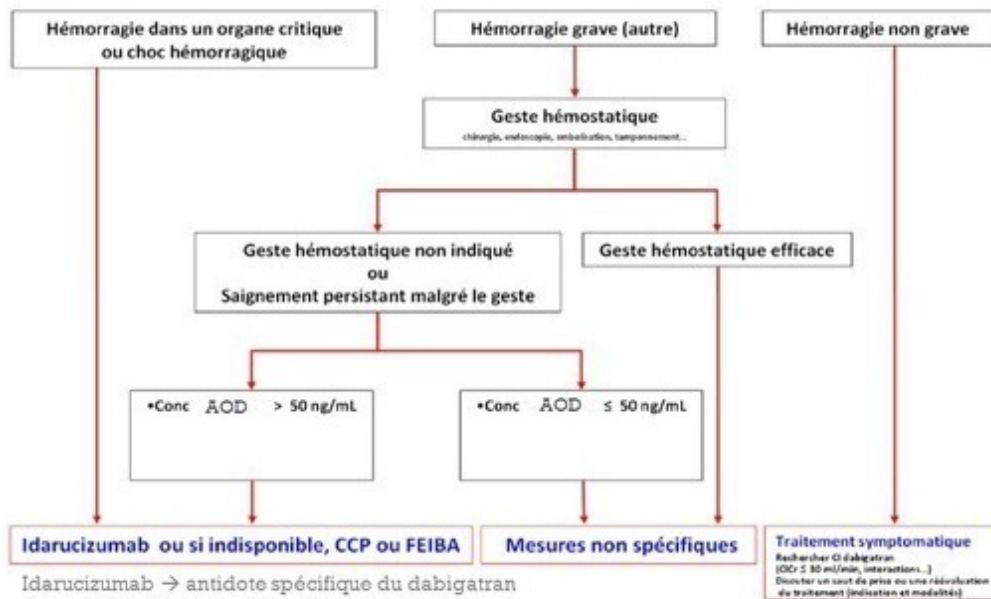
TIME IS MONEY

▪ **Accident hémorragique menaçant le pronostic vital**

- Est-ce la neutralisation des AOD nécessaire? **OUI**



Outcome	(n = 66)
Hble. Toxic effect, "iness rating"	
Sev.	43 (65)
Moderate	13 (20)
None	10 (15)
Interventions after PCC for the index bleed, patients	
≥ 2 doses PCC (1,000 U and 2,000 U)	2 (3)
RBC cells (1-8 U) ^a	13 (20)
Platelets (1-3 apheresis or pooled units)	8 (12)
Cryoprecipitate	1 (2)
Drop in haemoglobin after PCC, g/L, median (IQR)	18 (3-34)
Invasive procedures performed	10 (29)
Evacuation of intracranial haematoma	8
Coiling of intracranial aneurysm	2
Endo-/colonoscopy with cauterization	5
Chest tube for haematoma evacuation	2
Laparotomy for dissecting aneurysm repair	2
Pericardial window	1
Cystoscopy for clot evacuation	1
Embolization for lower gastrointestinal bleed	1
Length of hospital stay, d, median (IQR) ^b	16 (3.3-30) ^c
Length of stay in ICU, d, median (IQR)	0 (0-6) ^c
Final known discharge destination (actual or planned)	
Home	27 (41)
Institution with increased assistance	18 (27)
Unknown because still hospitalized	12 (18)
Death	9 (14)
Thromboembolism day 0-7 (primary safety outcome)	2 (3)
Thromboembolism day 8-30 (secondary safety outcome)	3 (5) ^d



Idarucizumab → antidote spécifique du dabigatran
CCP ou Feiba → agents hémostatiques

(DDP: délai de dernière prise du dabigatran; CIC: Clearance de la créatinine (Cockcroft et Gault); Conc: concentration plasmatique)

Traitement symptomatique
Rachis/haem CI de dabigatran
(DIC < 30 ml/min, interactions...)
Discuter un sout de prise ou une réévaluation de traitement (indication et modalités)

CHIRURGIES/GESTES INVASIFS

- 10 à 15% des patients sous AOD/an
- Chirurgies/gestes invasifs programmés
 - Est-ce la neutralisation des AOD nécessaire? **NON**

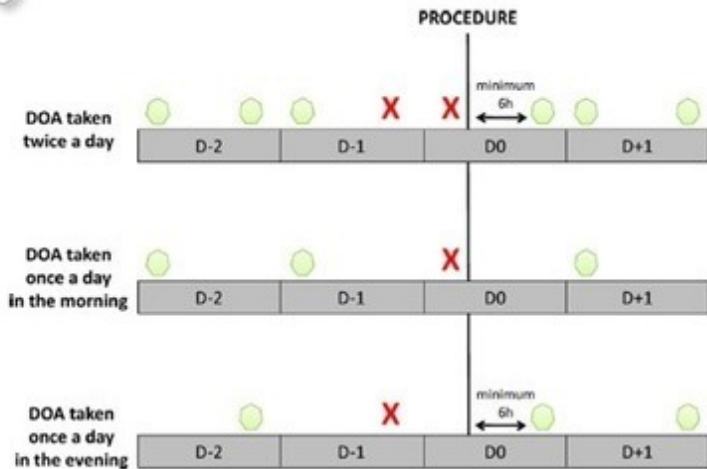


CHIRURGIES/GESTES INVASIFS PROGRAMMÉS



faible risque hémorragique

risque hémorragique élevé



GHP	Risque hémorragique faible	Risque hémorragique élevé ²	
	Avant le geste	Pas de prise la veille au soir ni le matin de l'acte invasif ¹	Rivaroxaban Apixaban
Dabigatran			Cockcroft ≥ 50 ml/mn
			Cockcroft < 50 ml/mn
		Pas de relais ³ Pas de dosage	
Après le geste	Reprise à l'heure habituelle et au moins 6 h après la fin de l'acte invasif	Anticoagulant à dose « prophylactique » ⁴ au moins 6 heures après l'acte invasif, si une thromboprophylaxie veineuse est indiquée	
		Anticoagulant à dose « curative » ⁴ dès que l'hémostase le permet (à titre indicatif: entre 24 et 72 heures)	

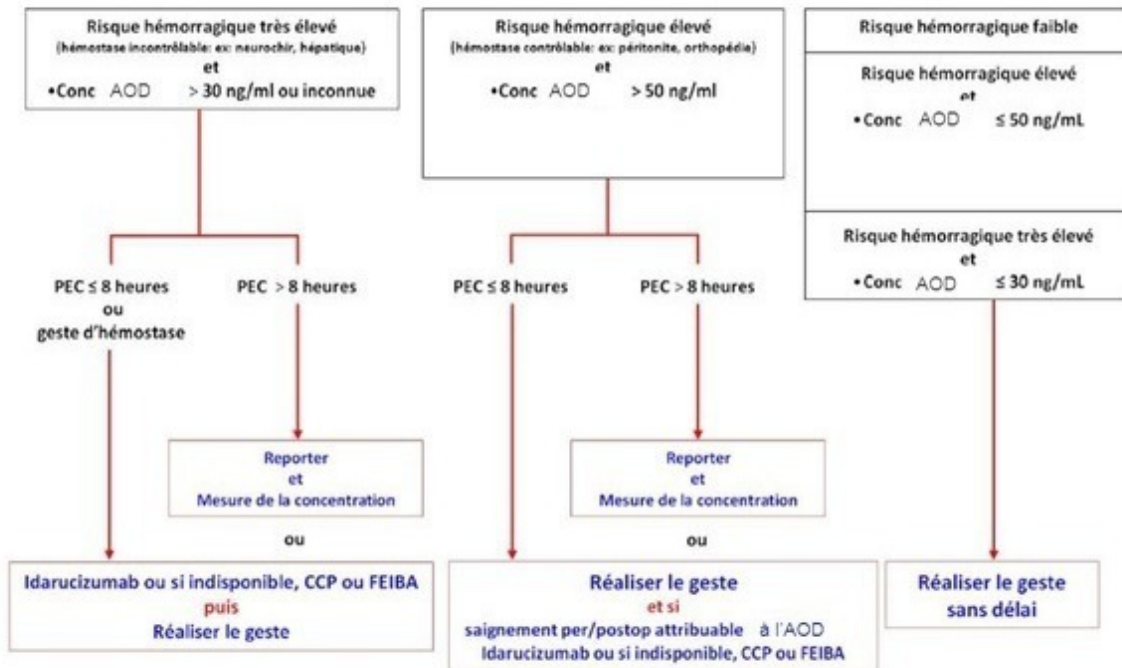
- 1- Quelles que soient les doses et les modalités d'administration (matin, soir, matin et soir)
- 2- Pour les gestes à très haut risque hémorragique (anesthésie neuroaxiale, neurochirurgie...), une dernière prise à J-5 est proposée
- 3- Les patients à très haut risque thromboembolique (événement thromboembolique <1 mois) peuvent faire l'objet d'une prise en charge individualisée après concertation multidisciplinaire
- 4- Héparines ou AOD selon les situations (pas de chevauchement lors des changements de molécules)

CHIRURGIES/GESTES INVASIFS

- 10 à 15% des patients sous AOD/an
- Chirurgies/gestes invasifs programmés
 - Est-ce la neutralisation des AOD nécessaire? **NON**

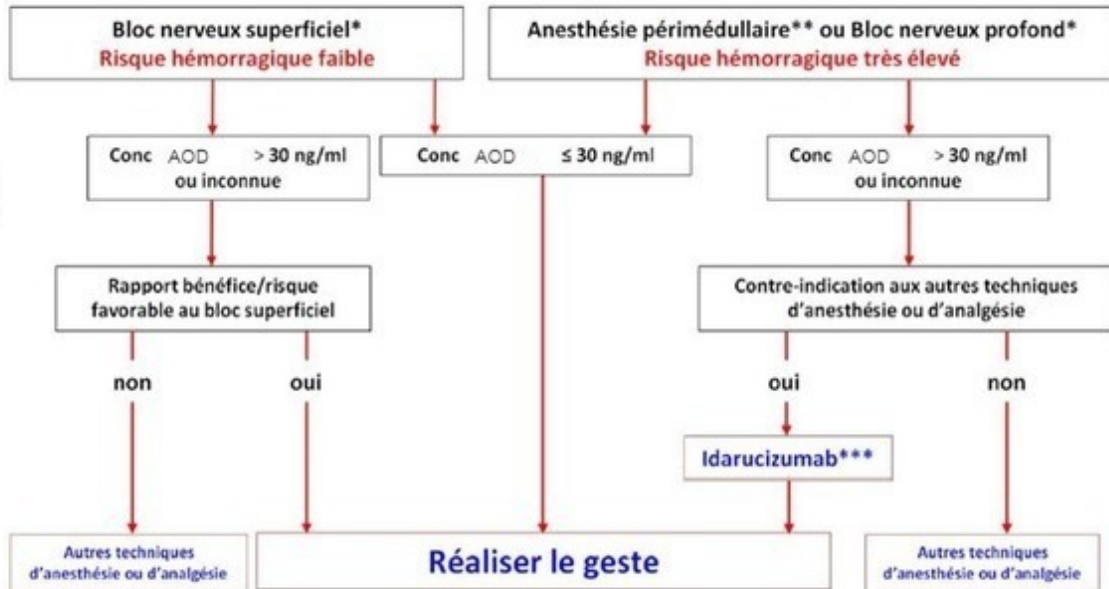


CHIRURGIES / GESTES INVASIFS URGENTS



(DDP: délai de dernière prise du dabigatran; CICr: Claiance de la créatinine (Cockcroft et Gault); Conc: concentration plasmatique; PEC: prise en charge)
 Idarucizumab → antidote spécifique du dabigatran
 CCP ou Feiba → agents hémostatiques

CHIRURGIES / GESTES INVASIFS URGENTS



* les blocs nerveux périphériques doivent être réalisés par un opérateur expérimenté et par une technique d'échoguidage. La mise en place d'un cathéter périnerveux ne doit pas compromettre la reprise postopératoire des anticoagulants. Son retrait doit être réalisé dans des conditions hémostatiques optimales.
 ** les anesthésies périmédullaires doivent être réalisées par un opérateur expérimenté. La mise en place d'un cathéter péri-dural ne doit pas compromettre la reprise postopératoire des anticoagulants. Son retrait doit être réalisé dans des conditions hémostatiques optimales.
 *** les CCP, activés ou non, n'ont pas démontré leur capacité à neutraliser le dabigatran. Ils ne peuvent pas être recommandés pour permettre la réalisation de l'ALR.
 Conc: concentration plasmatique

NEUTRALISATION DES AOD *IN VITRO*



- Interférences des AOD avec de nombreux tests de diagnostic en hémostase.

- Tests globaux : TP & TCA
 - interférence réactif-dépendante

- Prélever les patients en résiduel

- Mesure de l'activité coagulante des facteurs de la coagulation
 - Pousser les dilutions au 1/40 – 1/80 pour lever l'interférence

- Bilan de thrombophilie biologique
 - Est-ce nécessaire chez un patient sous AOD ?

Author's
Copyright ©



Tableau 14 Définition des facteurs de risque de récurrence thromboembolique intervenant dans la décision de la durée du traitement anticoagulant.

	Transitoire	Persistant
Majeur ^a	Chirurgie avec anesthésie générale > 30 minutes dans les 3 derniers mois Fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois Immobilisation > 3 jours pour motif médical aigu dans les 3 derniers mois Contraception estroprogestative ^b , grossesse ^b , <i>post-partum</i> ^b , traitement hormonal de la ménopause ^b	Cancer actif Thrombophilies sévères^c : déficit en AT, Syndrome des antiphospholipides
Mineur ^d	Chirurgie avec anesthésie générale < 30 minutes dans les 2 derniers mois Traumatisme d'un membre inférieur non plâtré avec mobilité réduite ≥ 3 jours Immobilisation < 3 jours pour motif médical aigu dans les 2 derniers mois Voyage > 6 heures	Thrombophilie non sévères : déficit en PC, PS, mutation homozygote FV, FII, double hétérozygote FV et FII Maladies inflammatoires chroniques digestives ou articulaires : Crohn, recto-colite hémorragique

Une MVTE est non provoquée si elle survient en l'absence de facteur majeur transitoire et de facteur majeur persistant.

^a Ces facteurs de risque de récurrence sont définis comme majeurs car ils ont un impact majeur sur la décision de stopper ou de prolonger le traitement anticoagulant.

^b Ces facteurs sont définis comme mineurs transitoires dans la classification de Kearon et al. Toutefois, dans notre classification, ils sont classés comme majeurs transitoires car le risque de récurrence après arrêt de traitement est aussi faible (une fois le facteur absent) qu'après une chirurgie et que leur impact est donc majeur sur la décision de stopper le traitement anticoagulant.


^c Certains déficits en protéine C ou S avec des taux inférieurs à 30 % pourraient être considérés comme thrombophilie majeure.


^d Ces facteurs de risque de récurrence sont définis comme mineurs car ils ont un impact mineurs ou non démontré sur la décision de stopper ou de prolonger le traitement anticoagulant (il s'agit donc de facteurs de modulation).



DOSAGE DE L'AT

Paramètre	Méthode		AOD	AOD
			xabans	dabigatran
AT	activité cofacteur de l'héparine	inhibition du FXa	interférence	1
		inhibition du FIIa	1	interférence
	antigène		2	2
	génotypage		absence d'interférence	absence d'interférence

 absence d'interférence

 interférence

ordre de priorité




Author's
Copyright ©

THROMBOPHILIE BIOLOGIQUE ACQUISE CHEZ UN PATIENT SOUS AOD

In vitro



Paramètre	Méthode	AOD	
		xabans	dabigatran
LA	dRVVT	interférence	interférence
	TCA sensibilisé	interférence	interférence
aCL	ELISA	absence d'interférence	absence d'interférence
	Chimiluminescence	absence d'interférence	absence d'interférence
	ALBIA	absence d'interférence	absence d'interférence
anti-β2GPI	ELISA	absence d'interférence	absence d'interférence
	Chimiluminescence	absence d'interférence	absence d'interférence
	ALBIA	absence d'interférence	absence d'interférence

 absence d'interférence

 interférence

EST-CE LA RECHERCHE D'UN LA NÉCESSAIRE AU COURS DU TRAITEMENT PAR AOD? OUI

Table 1 EULAR recommendations for the prevention and management of APS in adults

Overarching principles

4. In patients with definite APS and first venous thrombosis:	9.9 (0.3)
A. Treatment with VKA with a target INR 2–3 is recommended (1b/B).	
B. Rivaroxaban should not be used in patients with triple aPL positivity due to the high risk of recurrent events (1b/B). DOACs could be considered in patients not able to achieve a target INR despite good adherence to VKA or those with contraindications to VKA (eg, allergy or intolerance to VKA) (5/D).	9.1 (1.3)
C. In patients with unprovoked first venous thrombosis, anticoagulation should be continued long term (2b/B).	9.9 (0.3)
D. In patients with provoked first venous thrombosis, therapy should be continued for a duration recommended for patients without APS according to international guidelines (5/D). Longer anticoagulation could be considered in patients with high-risk aPL profile in repeated measurements or other risk factors for recurrence (5/D).	8.9 (1.4)
5. In patients with definite APS and recurrent venous thrombosis despite treatment with VKA with target INR of 2–3:	9.6 (0.8)
A. Investigation of, and education on, adherence to VKA treatment, along with frequent INR testing, should be considered (5/D).	
B. If the target INR of 2–3 had been achieved, addition of LDA, increase of INR target to 3–4 or change to LMWH may be considered (4–5/D).	9.4 (0.7)
6. In patients with definite APS and first arterial thrombosis:	9.4 (0.8)
A. Treatment with VKA is recommended over treatment with LDA only (2b/C).	
B. Treatment with VKA with INR 2–3 or INR 3–4 is recommended, considering the individual's risk of bleeding and recurrent thrombosis (1b/B). Treatment with VKA with INR 2–3 plus LDA may also be considered (4/C).	9.0 (1.3)
C. Rivaroxaban should not be used in patients with triple aPL positivity and arterial events (1b/B). Based on the current evidence, we do not recommend use of DOACs in patients with definite APS and arterial events due to the high risk of recurrent thrombosis (5/D).	9.4 (0.9)



EST-CE LA RECHERCHE D'UN LA NÉCESSAIRE AU COURS DU TRAITEMENT PAR AOD? OUI

Tableau 14 Définition des facteurs de risque de récurrence thromboembolique intervenant dans la décision de la durée du traitement anticoagulant.

	Transitoire	Persistant
Majeur ^a	Chirurgie avec anesthésie générale > 30 minutes dans les 3 derniers mois Fracture de membres inférieurs dans les 3 derniers mois Immobilisation > 3 jours pour motif médical aigu dans les 3 derniers mois Contraception estroprogestative ^b , grossesse ^b , post-partum ^b , traitement hormonal de la ménopause ^b	Cancer actif Thrombophilies sévères ^c : déficit en AT, Syndrome des antiphospholipides
Mineur ^d	Chirurgie avec anesthésie générale < 30 minutes dans les 2 derniers mois Traumatisme d'un membre inférieur non plâtré avec mobilité réduite ≥ 3 jours Immobilisation < 3 jours pour motif médical aigu dans les 2 derniers mois Voyage > 6 heures	Thrombophilie non sévères : déficit en PC, PS, mutation homozygote FV, FII, double hétérozygote FV et FII Maladies inflammatoires chroniques digestives ou articulaires : Crohn, recto-colite hémorragique

Une MVTE est non provoquée si elle survient en l'absence de facteur majeur transitoire et de facteur majeur persistant.

^a Ces facteurs de risque de récurrence sont définis comme majeurs car ils ont un impact majeur sur la décision de stopper ou de prolonger le traitement anticoagulant.

^b Ces facteurs sont définis comme mineurs transitoires dans la classification de Kearon et al. Toutefois, dans notre classification, ils sont classés comme majeurs transitoires car le risque de récurrence après arrêt de traitement est aussi faible (une fois le facteur absent) qu'après une chirurgie et que leur impact est donc majeur sur la décision de stopper le traitement anticoagulant.

^c Certains déficits en protéine C ou S avec des taux inférieurs à 30 % pourraient être considérés comme thrombophilie majeure.

^d Ces facteurs de risque de récurrence sont définis comme mineurs car ils ont un impact mineurs ou non démontré sur la décision de stopper ou de prolonger le traitement anticoagulant (il s'agit donc de facteurs de modulation).



ARRÊTER LE TRAITEMENT PAR AOD POUR RECHERCHER UN LA ?



In vitro





Catastrophic APS

12. The most common precipitating factors for the development of CAPS are anticoagulation discontinuation among patients with prior diagnosis of APS, infections and surgical procedures.⁶⁷ Early diagnosis and management of infections and minimisation of discontinuation or low-intensity anticoagulation, especially perioperatively, are recommended.⁶⁸ Based on the recently published clinical practice guidelines for CAPS management, combination therapy with glucocorticoids, heparin and plasma exchange or IVIG is recommended over single agents as first-line treatment of patients with CAPS.⁶⁹ Concurrent treatment of precipitating factors is also recommended (eg, infections, gangrene or malignancy). For refractory CAPS, B cell depletion (eg, rituximab) or complement inhibition (eg, eculizumab) therapies may be considered based on data from case reports.⁶⁹





Discussion

The detection of LA in patients who are on oral anticoagulants is still an unresolved issue because of the difficult interpretation of results obtained with phospholipid-dependent tests. Assessing the degree of correction or shortening of the clotting time, which forms the basis of many confirmatory procedures designed to detect LA, is difficult because the clotting time prolongation induced by oral anticoagulants superimposes on that induced by LA. Though confirmatory procedures apparently unaffected by oral anticoagulants have been described (13-16), their real efficacy in patients with LA and on oral anticoagulant therapy has not been evaluated. Thus, the best that can be done is to correct the clotting time by mixing test and normal plasma prior to the performance of confirmatory procedures. This has been adopted in the Staclot® LA, a widely used commercial test to diagnose LA. SCT is

LA detection in patients on long-term vitamin K antagonists (VKA)

- 1 The interpretation of results is difficult because of the prolonged basal clotting time. To avoid misinterpretation, it is recommended to perform laboratory procedures 1 to 2 weeks after discontinuation of treatment or when the international normalized ratio (INR) is less than 1.5. Bridging VKA discontinuation with LMWH is recommended with the last dose of LMWH administered more than 12 h before the blood is drawn for LA testing.
- 2 Alternatively, if the INR is between 1.5 and < 3.0, a 1:1 dilution of patient plasma and PNP can be considered. Note,

that the interpretation of results may still be difficult and that the LA titer will be diluted 2-fold.

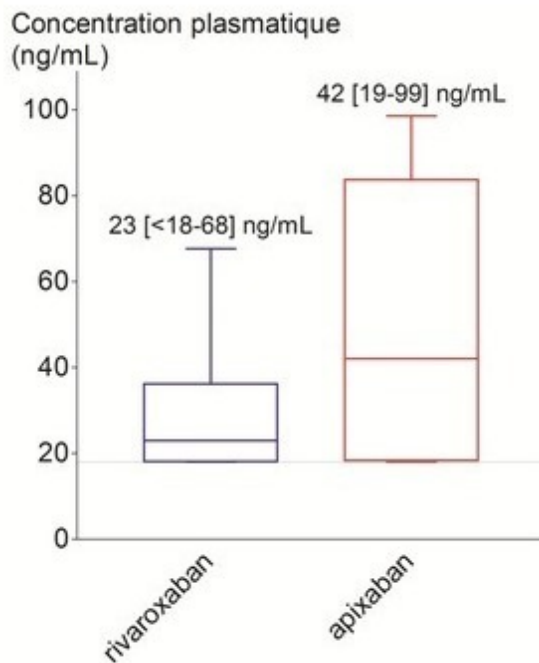


RECHERCHE DE LA CHEZ UN PATIENT SOUS AOD EN RÉSIDUEL?

- 60 patients sous AOD prélevés en résiduel
 - 30 traités par rivaroxaban
 - 30 traités par apixaban
- Recherche de LA par
 - dRVVT (LAC-Screening®/Confirmation®; Siemens)
 - TCA sensibilisés
 - Hemosil® Silica Clotting Time (SCT) Screen/Confirm; Werfen
 - Actin® Factor Sensitivity FSL/FS; Siemens



RECHERCHE DE LA CHEZ UN PATIENT SOUS AOD EN RÉSIDUEL?



RECHERCHE DE LA CHEZ UN PATIENT SOUS AOD EN RÉSIDUEL?

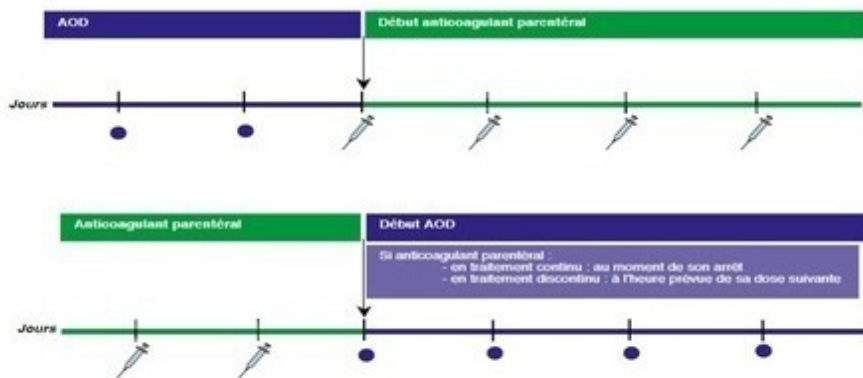


		dRVVT	SCT	Actin F	dRVVT et/ ou SCT	dRVVT et/ou Actin F
rivaroxaban	ratios	28/30	12/30	5/30	28/30	29/30
	normalisés	(93%)	(40%)	(17%)	(93%)	(97%)
apixaban	ratios	12/30	9/30	6/30	15/30	14/30
	normalisés	(40%)	(30%)	(20%)	(50%)	(47%)



RECHERCHE DE LA CHEZ UN PATIENT SOUS AOD, INTÉRÊT DU RELAIS PAR HBPM ?

- Oui
 - 5 jours de relais
 - Prélevé en résiduel d'HBPM
 - À répéter si LA positif après 12 semaines



	Parameter	n	No NOAC	NOAC I	NOAC II	NOAC III	NOAC IV
Dabigatran	aPTT-LA	30	0.0%	6.7%	23.3%	66.7%	100%
	dRVVT	30	3.3%	83.3%	96.7%	100%	100%
	Mixing test dRVVT	30	0.0%	53.3%	90.0%	100%	100%
	Mixing test aPTT-LA	30	0.0%	0.0%	3.3%	60.0%	93.3%
	dRVVT ratio	30	0.0%	43.3%	53.3%	66.7%	73.3%
Rivaroxaban	aPTT-LA	30	0.0%	0.0%	0.0%	3.3%	3.3%
	dRVVT	30	3.3%	50.0%	76.7%	90.0%	100%
	Mixing test dRVVT	30	0.0%	13.3%	33.3%	80.0%	96.7%
	dRVVT ratio	30	0.0%	30.0%	50.0%	69.0%	76.7%
Apixaban	aPTT-LA	30	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%*
	dRVVT	30	3.3%	50%	73.3%	90.0%	100%*
	Mixing test dRVVT	30	0.0%	16.7%	20.7%*	56.7%	100%*
	dRVVT ratio	30	0.0%	20.7%*	20.7%*	26.7%	24.1%*

NOAC I: dabigatran 12.5 ng/ml, rivaroxaban 7.5 ng/ml, apixaban 18.75 ng/ml; NOAC II: dabigatran 25 ng/ml; rivaroxaban 15 ng/ml, apixaban 37.5 ng/ml; NOAC III: dabigatran 50 ng/ml, rivaroxaban 30 ng/ml, apixaban 75 ng/ml; NOAC IV: dabigatran 100 ng/ml, rivaroxaban 60 ng/ml, apixaban 150 ng/ml; following cut-off values were used: aPTT-LA: 49 sec, dRVVT: 51 sec, mixing test: 7 sec, dRVVT ratio: 1.20, LA confirm: 7 sec. *missing=1.



NEUTRALISATION DES AOD : EST-CE NÉCESSAIRE ? **OUI PARFOIS**

In vivo



In vitro



NEUTRALISATION DES AOD : COMMENT ?

In vivo



In vitro



COMMENT NEUTRALISER LES AOD ?

ANTIDOTES



Antidotes	Cibles	Mécanisme d'action	Phase de développement
Idarucizumab	Dabigatran	Anticorps monoclonal	AMM pour interventions chirurgicales ou procédures invasives urgentes ou saignements incontrôlés
Andexanet- α	Xabans HNF HBPM Fondaparinux	Molécule leurre	AMM pour hémorragies majeures sous rivaroxaban ou apixaban
Aripazine	AOD HNF HBPM Fondaparinux	Liaisons non spécifiques type ionique et d'hydrogène	Phase II d'étude clinique
γ -thrombine S195A	Dabigatran	Molécule leurre	Phase préclinique
GDFXa- α_2 M	Xabans	Complexe leurre	Phase préclinique



COMMENT NEUTRALISER LES AOD ?

AGENTS PRO-HÉMOSTATIQUES

Agents pro-hémostatiques	Cibles	Mécanisme d'action	Phase de développement
CCP	AOD	Augmentation de la génération de thrombine	Hors AMM
aCCP	AOD	Augmentation de la génération de thrombine	Hors AMM
FXa ^{I16L}	AOD	Augmentation des fractions libres (non inhibées) du FXa et de la thrombine	Phase I d'étude clinique
FX(a)-C	Xabans	FX activé ou non, résistant aux xabans, ayant une sensibilité diminuée à l'AT et au TFPI	Phase préclinique
^{super} FVa	Xabans	FVa à demi-vie prolongée	Phase préclinique

CCP concentré de complexe prothrombique ou PPSB

CCPa concentré de complexe prothrombique activé ou Feiba

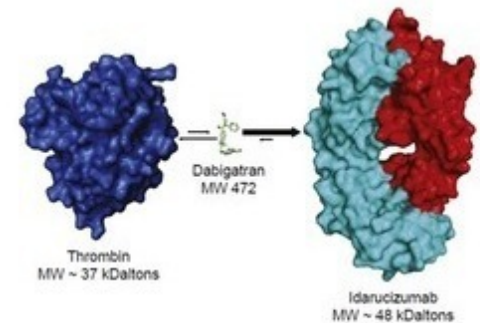
IDARUCIZUMAB

- Fab d'anticorps murin monoclonal humanisé
- Affinité pour dabigatran
 - $K_I = 2 \text{ pM}$
- $\frac{1}{2}$ vie = 47 min
- Début d'action immédiat
- Solution injectable pour perfusion prête à l'emploi
- AMM en Février 2016
 - Urgence chirurgicale ou procédure urgente
 - Saignements menaçant le pronostic vital ou incontrôlés

Praxbind®
idarucizumab
INJECTION 5g

53^e
JBP
2019

In vivo



Schiele *et al.* Blood 2013

Pollack *et al.* Thromb Haemost 2015

Boehringer Ingelheim International GmbH, Praxbind SPC 2016

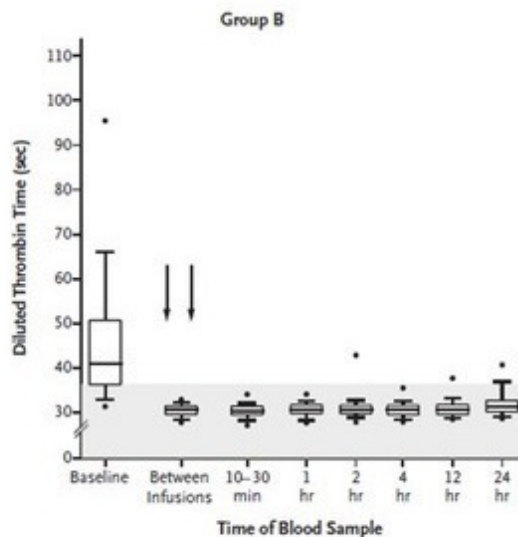
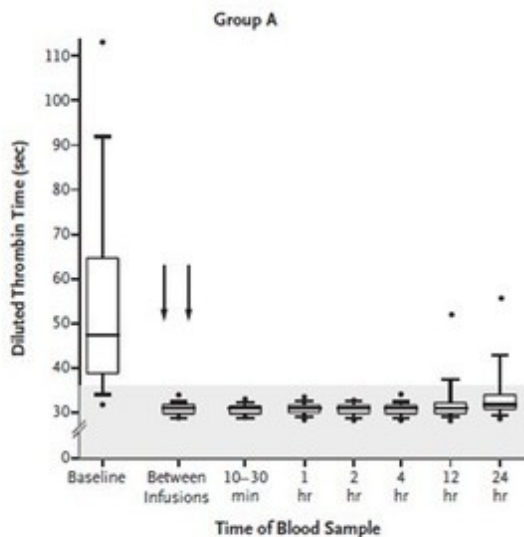
Glund *et al.* J Am Coll Cardiol 2016

Author's
Copyright ©



Etude clinique phase III : RE-VERSE AD

- Accident hémorragique non contrôlé : groupe A (n = 301)
- Procédure/chirurgie urgente dans les 8 h qui suivent : groupe B (n = 202)



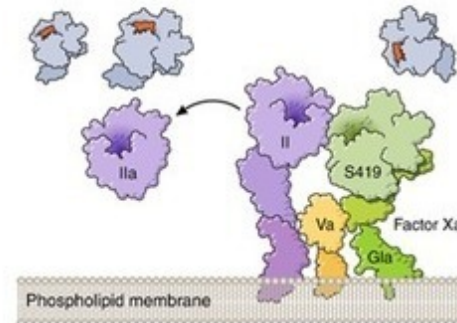


- Groupe A : arrêt de saignement en 2,5 h
- Groupe B : hémostase intra-opératoire normale 93,4 %
- Mortalité à 90 jours : 19 %
- Evènements thrombotiques à 90 jours : 6,3 à 7,4 %
- Prix 3880 \$ / administration (663 € en France)
- **MAIS**
 - Ré-augmentation du dabigatran (> 20 ng/mL)
 - 23% à 12 h et 13,4% à 24 h
 - Concentration plasmatique initiale = 200 ng/mL → seuil prédictif
 - Intérêt du dosage systématique ???
 - Efficacité et sécurité des administrations répétées non prouvées



	French database n = 1051	French database: subgroup of patients treated with PCC (activated or not) n = 97		Dabigatran (n = 207)	Bivaroxaban (n = 472)	Apixaban (n = 53)	All (n = 732)
Median age (range), years	82 (34-90)	82 (54-95)					
Males (%)	50.4	51.5					
Median weight (range), kg	72 (37-170)	74.8 (40-135)					
Creatinine clearance (ml/min)							
Mean	59.9	56.3					
Median (range)	56 (4-162)	55 (4-126)					
Dose of dabigatran (%)							
150 bid	9	19					
110 bid	80.2	70					
75 bid	0.3	0					
Other	11	11					
Indication for dabigatran (%)							
AF	82.8	89	MACCE, n (%)	21 (10)	30 (6.4)	3 (5.7)	54 (7.4)
VTE	0.9	0	Venous thromboembolism, n (%)	1 (0.5)	6 (1.3)	—	7 (1.0)
Orthopaedic surgery	16.3	11	Ischemic stroke, n (%)	2 (1.0)	7 (1.5)	1 (1.9)	10 (1.4)
Other			Systemic emboli, n (%)	—	2 (0.4)	—	2 (0.3)
Type of bleed (%)			Acute coronary syndrome, n (%)	5 (2.4)	4 (0.8)	1 (1.9)	10 (1.4)
Intracranial	19	18	Pulmonary edema, n (%)	8 (3.9)	10 (2.1)	—	18 (2.5)
Trauma-related	2	2	Cardiogenic shock, n (%)	5 (2.4)	6 (1.3)	1 (1.9)	12 (1.6)
Gastrointestinal	48	48	All causes of mortality, n	41	53	5	99
Other	31	32	% [95% CI]	20 [15-26]	11 [7.6-15]	10 [3.3-21]	14 [11-16]
Fatality rate (%)	16.7	18.6	Mortality among patients with the following, % [95% CI]				
95% CI [14.4; 19]		95% CI [10.9; 26.3]	Intracranial hemorrhage (spontaneous)	36 [18-58]	28 [20-38]	17 [2.1-48]	28 [21-37]
(n = 176/1051)		(n = 18/97)	Head trauma	24 [11-42]	14 [6-25]	10 [0.2-45]	17 [10-25]
			Gastrointestinal bleeding	16 [8.8-27]	10 [5.1-17]	5.9 [0.1-29]	12 [7.8-17]
			Cause of death (%)				
			Neurologic/CNS	14 (6.8)	26 (5.5)	2 (3.8)	42 (5.7)
			Bleeding	9 (4.3)	14 (3.0)	1 (1.9)	24 (3.3)
			Cardiac	6 (2.9)	5 (1.1)	2 (3.8)	13 (1.8)
			Sepsis	3 (1.4)	—	—	3 (0.4)
			Other or undetermined	9 (4.3)	8 (1.7)	—	17 (2.3)

ANDEXANET- α

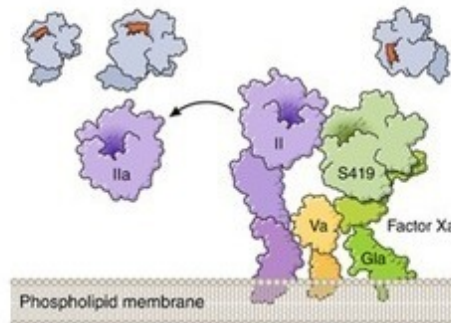


In vivo



- Autorisation de la FDA en Mai 2018
- Avis favorable du Comité des médicaments à usage humain de l'EMA en Mars 2019
- Facteur Xa humain recombinant muté dépourvu de
 - Gla-domaine (34 résidus)
 - S195A

Lu et al. Nat Med 2013
Greinacher et al. Thromb Haemost 2015
Siegal et al. N Engl J Med 2015
Ruff et al. Circulation 2016



- Antidote des xabans, héparine non fractionnée, héparines de bas poids moléculaire et fondaparinux
- Début d'action en 2 à 5 min
- Durée d'action 2 h après IV bolus ou perfusion
- $\frac{1}{2}$ vie initiale 15 min



▪ Etudes cliniques phase III : ANNEXA 4

▪ Accidents hémorragiques majeurs

- dans les 18h post apixaban (55%) ou rivaroxaban (36%)
- 64% intracrâniens, 26% GI

▪ 352 patients

- 9 à 18 ampoules à reconstituer 35 à 40 min au préalable

▪ Critères étudiés

- % de diminution de l'activité anti-Xa
- Efficacité clinique 12h après arrêt de la perfusion
 - excellente si expansion de l'hémorragie IC \leq 20% et bonne si \leq 35%
 - excellente si diminution de l'Hb ou Ht $<$ 10% et bonne si \leq 20%

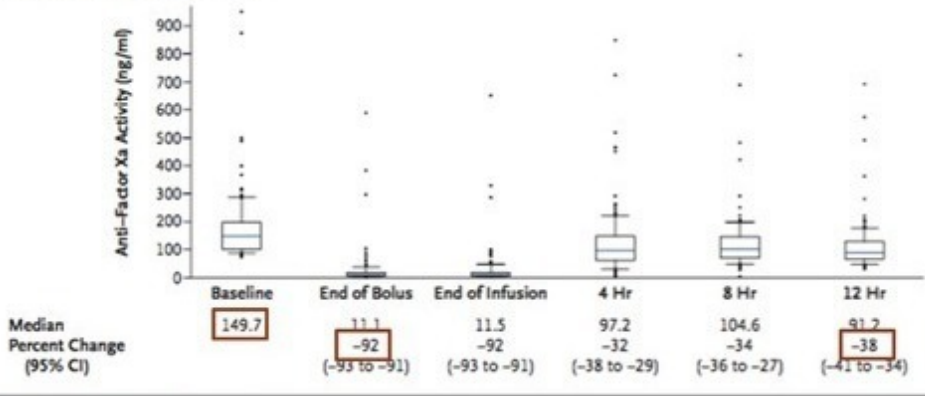
FXa Inhibitor	FXa Inhibitor Last Dose	Timing of FXa Inhibitor Last Dose Before Andexanet Initiation	
		< 8 Hours or Unknown	\geq 8 Hours
Rivaroxaban	\leq 10 mg	Low Dose	Low Dose
	> 10 mg / Unknown	High Dose	
Apixaban	\leq 5 mg	Low Dose	
	> 5 mg / Unknown	High Dose	

Author's
Copyright ©

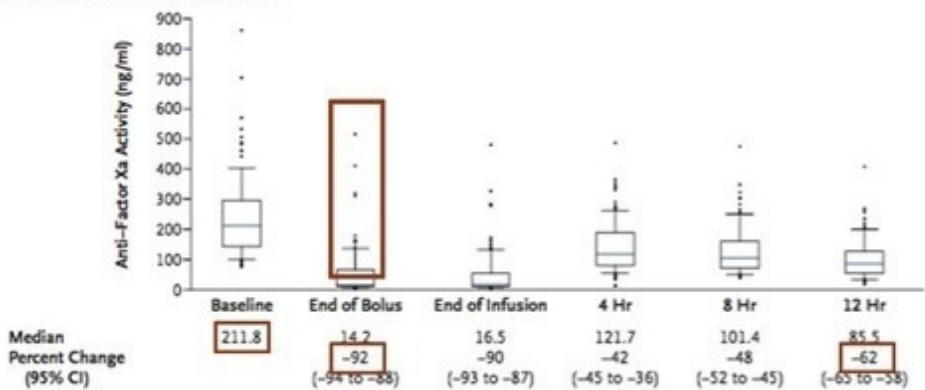
In vivo



A Patients Who Received Apixaban



B Patients Who Received Rivaroxaban



Author's
Copyright ©



In vivo



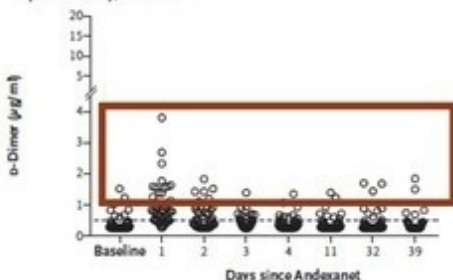
- Evènements thrombotiques à 30 jours : 10 %
- Mortalité à 30 jours : 14 %
- Autorisé par la FDA **MAIS**



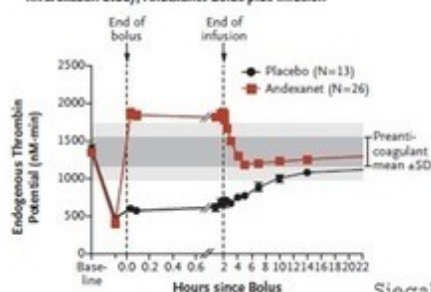
DANGER OF DEATH

- Risque thromboembolique, ischémique d'arrêt cardiaque et de mort subite !
- Liaison au Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) et à l'antithrombine
- Augmentation des D-Di, des fragments F1+2 et profil pro-coagulant en test de génération de thrombine dans les études cliniques de phase 2.
- 24 750 \$ dose standard, 49 500 \$ dose élevée / administration (vs 5080 \$ /dose PCC si 80 kg)

Apixaban Study, D-Dimer



Rivaroxaban Study, Andexanet Bolus plus Infusion



Siegel et al. N Engl J Med 2015

Levy et al. J Thromb Haemost 2016

Connolly et al. N Engl J Med 2019

CCP & CCPa



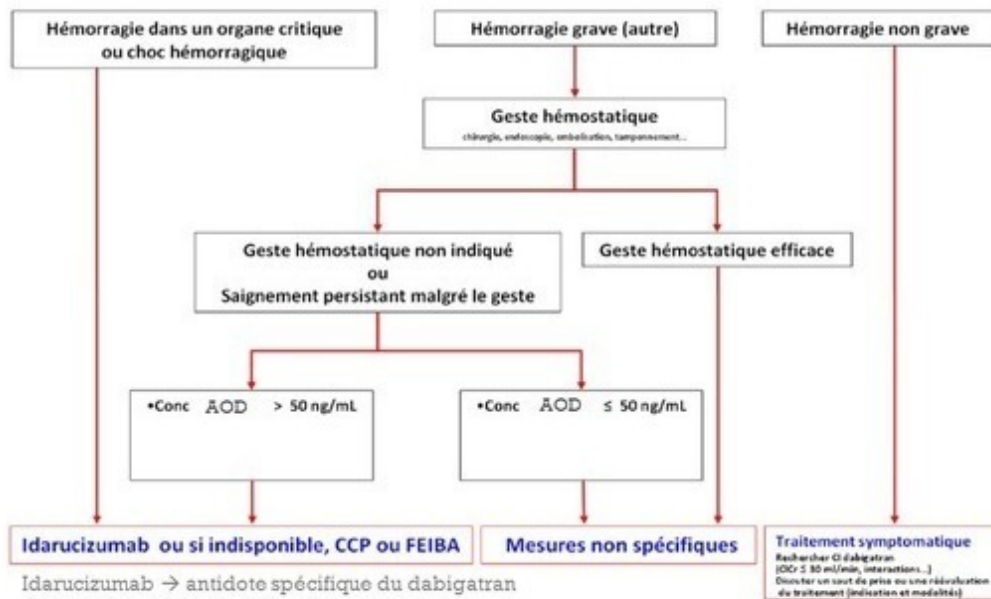
In vivo



	Dabigatran (n = 207)	Rivaroxaban (n = 472)	Apixaban (n = 53)	All (n = 732)
Prothrombin, n (%)	94 (45)	150 (32)	17 (32)	261 (36)
Packed erythrocyte, n (%)	86 (42)	143 (30)	14 (26)	243 (33)
Platelets, n (%)	12 (5.8)	16 (3.4)	4 (7.5)	32 (4.4)
Fresh frozen plasma, n (%)	32 (16)	32 (6.8)	6 (11)	70 (9.6)
Fibrinogen concentrate, n (%)	5 (2.4)	6 (1.3)	—	11 (1.5)
PCC, n (%)	60 (29)	129 (27)	19 (36)	208 (28)
Total dose				
Median [25th–75th], U	3,000 [1,700–4,000]	3,000 [2,000–4,000]	3,000 [2,000–3,500]	3,000 [2,000–4,000]
Median [25th–75th], U/kg	40 [24–50]	44 [25–50]	42 [29–49]	43 [25–50]
Second dose, n (%)	5 (8.3)	20 (16)	2 (11)	27 (3.8)
aPCC, n (%)	26 (13)	41 (8.7)	6 (11)	73 (10)
Total dose				
Median [25th–75th], U	3,500 [2,500–4,000]	3,000 [2,500–3,575]	3,500 [3,000–4,000]	3,000 [2,500–4,000]
Median [25th–75th], U/kg	46 [40–52]	44 [37–50]	48 [46–48]	46 [38–50]
Second dose, n (%)	2 (7.7)	3 (7.3)	—	5 (6.8)
Recombinant factor VIIa	—	—	—	—
Tranexamic acid (%)	13 (6.3)	18 (3.8)	3 (5.8)	34 (4.7)
Hemodialysis (%)	7 (3.4)	2 (0.4)	—	9 (1.2)
Mechanical means (%)*	60 (29)	151 (32)	13 (25)	224 (31)
Intervention for hemostasis control (%)	48 (23)	119 (25)	8 (15)	175 (24)
Endoscopy (%)	26 (13)	64 (14)	7 (13)	97 (13)
Surgery (%)	4 (1.9)	17 (3.6)	1 (1.9)	22 (3)
Embolization (%)	18 (8.7)	38 (8.1)	—	56 (7.7)

	Dabigatran (n = 207)	Rivaroxaban (n = 472)	Apixaban (n = 53)	All (n = 732)
MACCE, n (%)	21 (10)	30 (6.4)	3 (5.7)	54 (7.4)
Venous thromboembolism, n (%)	1 (0.5)	6 (1.3)	—	7 (1.0)
Ischemic stroke, n (%)	2 (1.0)	7 (1.5)	1 (1.9)	10 (1.4)
Systemic emboli, n (%)	—	2 (0.4)	—	2 (0.3)
Acute coronary syndrome, n (%)	5 (2.4)	4 (0.8)	1 (1.9)	10 (1.4)
Pulmonary edema, n (%)	8 (3.9)	10 (2.1)	—	18 (2.5)
Cardiogenic shock, n (%)	5 (2.4)	6 (1.3)	1 (1.9)	12 (1.6)
All causes of mortality, n	41	63	6	99
% [95% CI]	20 [15–26]	11 [7.6–15]	10 [3.3–21]	14 [11–16]
Mortality among patients with the following, % [95% CI]				
Intracranial hemorrhage (spontaneous)	36 [18–58]	28 [20–38]	17 [2.1–48]	28 [21–37]
Head trauma	24 [11–42]	14 [6–25]	10 [0.2–45]	17 [10–25]
Gastrointestinal bleeding	16 [8.8–27]	10 [5.1–17]	5.9 [0.1–29]	12 [7.8–17]
Cause of death (%)				
Neurologic/CNS	14 (6.8)	26 (5.5)	2 (3.8)	42 (5.7)
Bleeding	9 (4.3)	14 (3.0)	1 (1.9)	24 (3.3)
Cardiac	6 (2.9)	5 (1.1)	2 (3.8)	13 (1.8)
Sepsis	3 (1.4)	—	—	3 (0.4)
Other or undetermined	9 (4.3)	8 (1.7)	—	17 (2.3)

Outcome	(n = 66)
Hble. Toxic effect, "severity rating"	
Severe	43 (65)
Moderate	13 (20)
None	10 (15)
Interventions after PCC for the index bleed, patients	
≥ 2 doses PCC (1,000 U and 2,000 U)	2 (3)
RBC cells (1-8 U) ^a	13 (20)
Platelets (1-3 apheresis or pooled units)	8 (12)
Cryoprecipitate	1 (2)
Drop in haemoglobin after PCC, g/L, median (IQR)	18 (3-34)
Invasive procedures performed	10 (29)
Evacuation of intracranial haematoma	8
Coiling of intracranial aneurysm	2
Endo-/colonoscopy with cauterization	5
Chest tube for haematoma evacuation	2
Laparotomy for dissecting aneurysm repair	2
Pericardial window	1
Cystoscopy for clot evacuation	1
Embolization for lower gastrointestinal bleed	1
Length of hospital stay, d, median (IQR)	16 (3.3-30) ^b
Length of stay in ICU, d, median (IQR)	0 (0-6) ^b
Final known discharge destination (actual or planned)	
Home	27 (41)
Institution with increased assistance	18 (27)
Unknown because still hospitalized	12 (18)
Death	9 (14)
Thromboembolism day 0-7 (primary safety outcome)	2 (3)
Thromboembolism day 8-30 (secondary safety outcome)	3 (5) ^c



Idarucizumab → antidote spécifique du dabigatran
 CCP ou Feiba → agents hémostatiques

(DDP: délai de dernière prise du dabigatran; ClCr: Clearance de la créatinine (Cockcroft et Gault); Conc: concentration plasmatique)

Traitement symptomatique
 Rechercheur CI de dabigatran
 (DD: ≤ 30 ml/min, interactions...)
 Discontinuer un seul de prise ou une réévaluation de traitement (indication et modalités)

DONNEES ETATS-UNIENNES
BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL, BOSTON



In vivo



- Mai 2018 - Oct.2018
 - 15 patients ont reçu andexanet-alfa dont 11 dose standard
 - 14 avaient des hémorragies IC
 - 7 apixaban et 8 rivaroxaban
 - 11 non éligibles à l'étude Annexa-4
 - 1 EP (< 2 semaines); 7 CCP avant hospitalisation et 3 chirurgies 12h après
 - 7 patients ont reçu CCP + andexanet-alfa
 - 0 thrombose
 - Taux de mortalité 40%
 - 5/6 dans les 4 premiers jours post-andexanet-alfa
- Mai 2018 – Juin 2019
 - 41 patients ont reçu andexanet-alfa
 - 12/41 interventions chirurgicales dans les 24h suivantes
 - 9/12 dose standard
 - 9/12 andexanet-alfa en perfusion durant l'intervention chirurgicale
 - 4/12 CCP avant hospitalisation
 - 2/12 ont nécessité CCP + andexanet-alfa → hémostase efficace
 - 0 thrombose à J7
 - Taux de mortalité 25% à la sortie de l'hôpital
- Etude clinique randomisée (NCT03661528) Janv. 2019-Mars 2023

Author's
copyright ©

COMMENT NEUTRALISER *IN VITRO* LES AOD ?



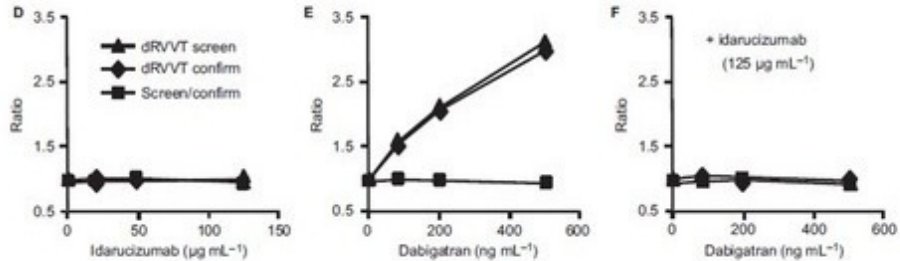
In vitro





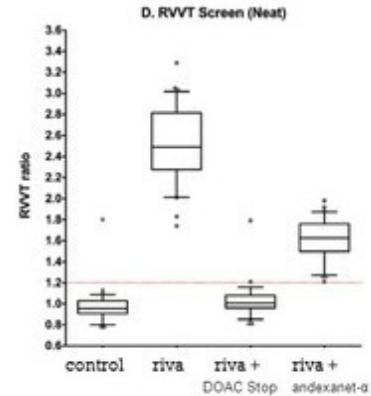
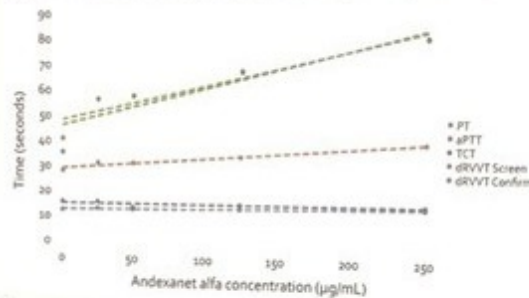
COMMENT NEUTRALISER *IN VITRO* LES AOD ?

▪ Idarucizumab



▪ Andexanet-α

Figure 1 - Influence of andexanet alfa on coagulation parameters.



Jacquemin *et al.* J Thromb Haemost 2015
 Baker *et al.* Poster II session 332, ASH 2016
 Jacquemin *et al.* Int J Lab Hematol 2018
 Favaloro *et al.* Thromb Res 2019



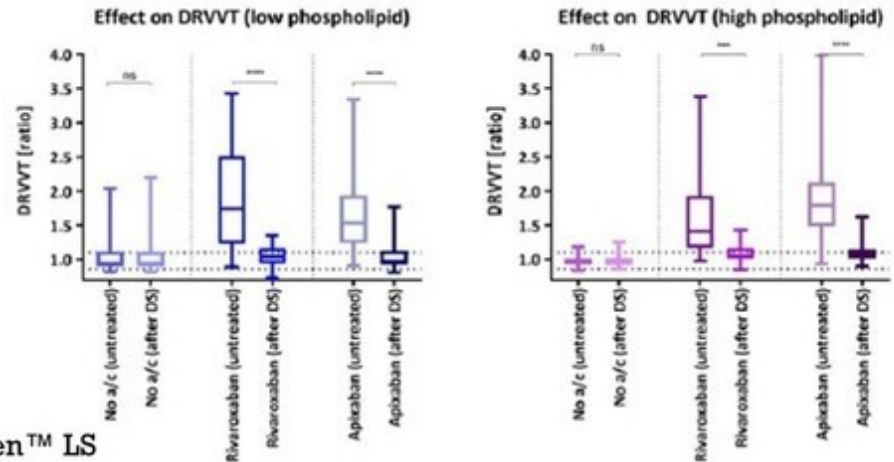
COMMENT S'AFFRANCHIR DE L'INTERFERENCE *IN VITRO* LES AOD ?

53^e
JBP
2019

In vitro



- DOAC Stop™
 - Adsorbe molécules < 5000 Da
- Hemofilter
- DOAC filter
- Temps de textarine, d'écarine
et/ou de venin de vipère de Taipan
- Réactifs peu sensibles aux AOD
 - TCA sensibilisés : Cephen™ et Cephen™ LS
 - dRVVT : Hemoclot™ LA-S et Hemoclot™ LA-C
- DOAC remove®



Van Os *et al.* J Thromb Haemost 2011

Bouvy *et al.* Poster 220, ECTH 2018

Dunois *et al.* Poster 429, ISTH 2018

Frere *et al.* Poster, 596, ISTH 2018

Favresse *et al.* Thromb Haemost Open 2018

Platton *et al.* Int J Lab Hematol 2019



DOAC REMOVE® EST-CE UNE SOLUTION ?

1 - Avant traitement par charbon activé

→ Mesure des concentrations plasmatiques d'AOD

Hemoclot Thrombin Inhibitor (Hyphen Biomed)
STA-Liquid anti-Xa (Stago)

→ Recherche de LA par le dRVVT

Staclot dRVVT Screen/Confirm® (Stago) - 1 centre
LAC Screen/Confirm® (Siemens) - 2 centres

2 - Traitement du plasma par DOAC remove® (5-Diagnostics)

1 pastille de DOAC remove®
pour 0,5 à 2 mL de plasma



3 - Après traitement par charbon activé

→ Mesure des concentrations plasmatiques d'AOD

→ Recherche de LA par le dRVVT



In vitro



DOAC REMOVE®
EST-CE UNE SOLUTION ?



In vitro



	avant DOAC remove®	après DOAC remove®	% de neutralisation (AOD < LLOQ)
apixaban (n = 49)	94 [<20-479]	< 20 [< 20-85]	80%
rivaroxaban (n = 48)	107 [<20-501]	< 20 [< 20-45]	98 %
dabigatran (n = 24)	135 [<20-792]	< 20	100 %



DOAC REMOVE® EST-CE UNE SOLUTION ?

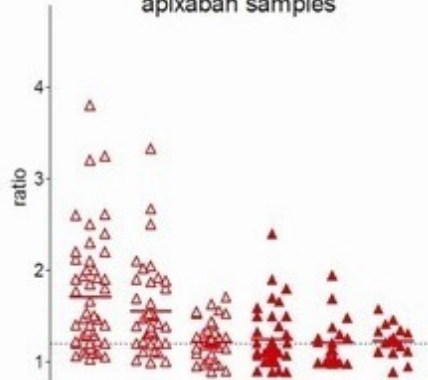
Avant DOAC remove®



In vitro

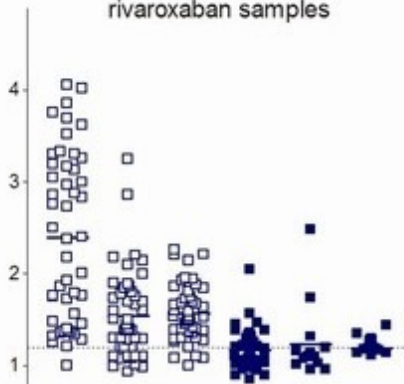


apixaban samples



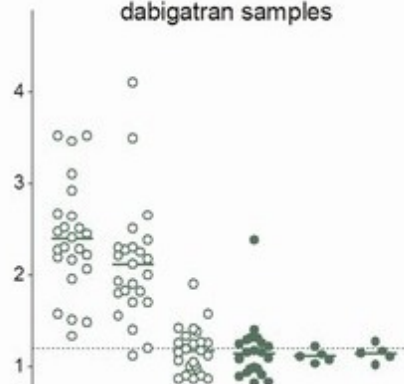
ratio	screen	confirm	screen/ confirm	screen	confirm	screen/ confirm
> 1.20	39/49 (80%)	23/49 (47%)	19/49 (39%)	12/49 (24%)		
	before activated charcoal			after activated charcoal		

rivaroxaban samples



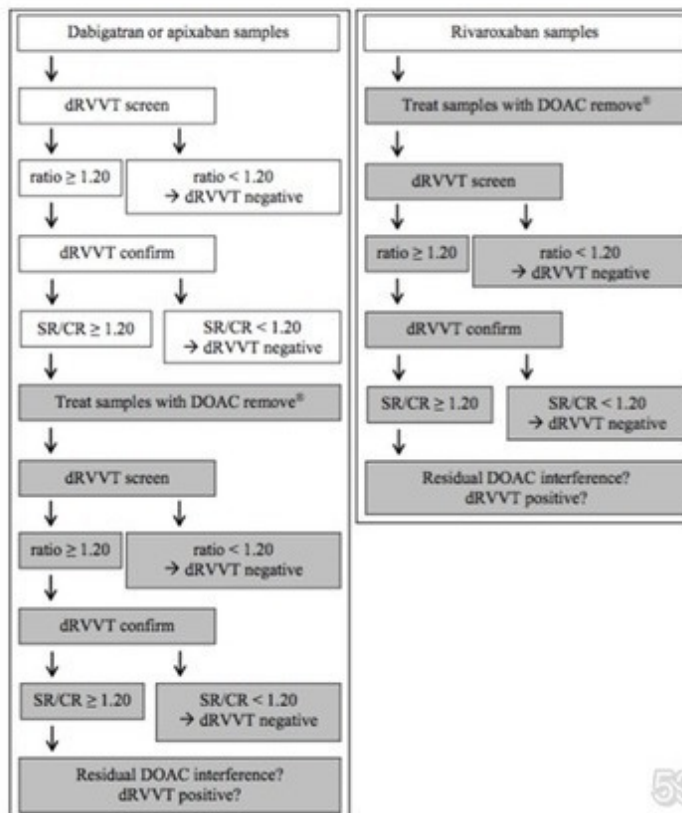
screen	confirm	screen/ confirm	screen	confirm	screen/ confirm
47/48 (98%)	43/48 (90%)	15/48 (31%)	7/48 (15%)		
before activated charcoal			after activated charcoal		

dabigatran samples



screen	confirm	screen/ confirm	screen	confirm	screen/ confirm
24/24 (100%)	10/24 (42%)	8/24 (33%)	1/21* (5%)		
before activated charcoal			after activated charcoal		

DOAC REMOVE® EST-CE UNE SOLUTION ?



Author's
copyright ©

53^e
JBP
2019

NEUTRALISATION DES AOD : PLACE DU SUIVI BIOLOGIQUE ?



53e JBP - 2019 - G. JOURDI

MESURE DE L'ACTIVITÉ ANTICOAGULANTE SPECIFIQUE DES AOD

- **La surveillance biologique non nécessaire**
 - Développement clinique sans surveillance biologique
 - Marge thérapeutique large
 - Bonne prédiction de l'effet anticoagulant

MAIS

- La mesure de l'activité anticoagulante peut-être utile chez certains patients/dans certaines conditions
 - hémorragies,
 - chirurgie ou acte invasif **urgent** à risque hémorragique important,
 - thrombolyse suite à un AVC ischémique,
 - aggravation brutale de la fonction hépatique ou rénale,
 - thromboses en cours du traitement,
 - patients à risque d'accumulation (âgés, IR, poids extrêmes, polymédiqués, ...)
 - doute sur l'observance : problème d'adhésion au traitement $\approx 25\%$



MESURE DE L'ACTIVITÉ ANTICOAGULANTE SPECIFIQUE DES AOD



▪ Interprétation du dosage en fonction

- Indication thérapeutique : dose administrée
- Heure d'administration
- Heure du prélèvement
- Age du patient
- Co-médications
- Pathologies adjacentes (IR, IH, ...)

▪ Dosages classés (ICSH) dans la liste des tests critiques

- Si dans un contexte de trauma, d'AVC, d'hémorragie aigue, d'acte invasif urgent
- A communiquer dans un délai < 1h post validation

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
CrCl > 80 mL/min	12-17 h	12 h	10-14 h	5-9 h (young) 11-13 h (elderly)
CrCl 50-80 mL/min	≈17	≈14.6 h	≈8.6 h	≈8.7 h
CrCl 30-50 mL/min	≈19 h	≈17.6 h	≈9.4 h	≈9.0 h
CrCl 15-30 mL/min	≈28 h	≈17.3 h	≈16.9 h	≈9.5 h
CrCl ≤ 15 mL/min	No data	-	-	-

Pare *et al.* Circulation 2013

Arioli *et al.* Int Emerg Med 2018

Gosselin *et al.* Semin Thromb Hemost 2019



DOSAGE PLASMATIQUE DES AOD

DOAC	Providers	Qualitative tests	Quantitative tests
Dabigatran	RCPA QAP NEQAS ECAT CAP	PT, APTT, TT	dTT/DTI, ECA, ECT, anti-IIa, LC/MS-MS
Rivaroxaban	RCPA QAP NEQAS ECAT CAP	PT, APTT	Anti-Xa, LC/MS-MS
Apixaban	RCPA QAP NEQAS ECAT CAP	None	Anti-Xa, LC/MS-MS
Edoxaban	ECAT (2019)		Anti-Xa, LC/MS-MS

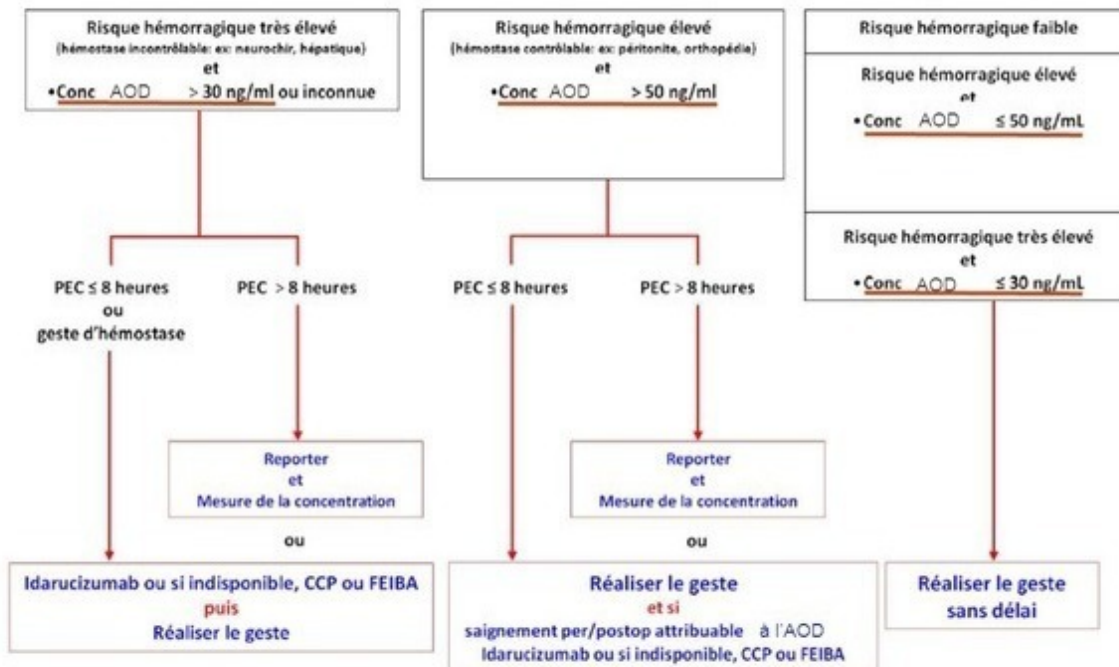
DOSAGE PLASMATIQUE DES AOD

- Stabilité dans PPP à température ambiante
 - 8h pour les xabans
 - 4h pour le dabigatran
- Validation des techniques par couple automate-réactif
 - Précision, justesse, répétabilité, reproductibilité, linéarité, LLOD et LLOQ (CV ≤ 20%)
- Absence de cibles thérapeutiques
 - Intervalles observés dans les RCT III
 - Chevauchement des valeurs au pic et en résiduel
 - Variabilités intra- (≈ 35%) et interindividuelles (≈ 50 à 60%)
- Variabilité des corrélations entre anti-Xa HBPM et concentrations des AOD en fonction des réactifs et couples automates/réactifs
 - Activité anti-Xa HBPM < 0,1 UI/mL exclut une concentration de xaban > 30 ng/mL (à vérifier localement)
 - TT normal exclut une concentration de dabigatran > 30 ng/mL

DOAC dose and indication	Peak concentration (ng/mL)	Trough concentration (ng/mL)
Dabigatran		
150 mg BID	64–443	31–225
Apixaban		
VTE prophylaxis		
2.5 mg BID	41–146	23–109
VTE treatment		
2.5 mg BID	30–153	11–90
5 mg BID	59–302	22–177
10 mg BID	111–572	41–335
Atrial fibrillation		
2.5 mg BID	69–221	34–162
5 mg BID	91–321	41–230
Rivaroxaban		
Atrial fibrillation		
20 mg daily	160–360	4–96
VTE treatment		
20 mg daily	175–360	19–60
VTE prevention		
10 mg daily	91–196	1.3–38

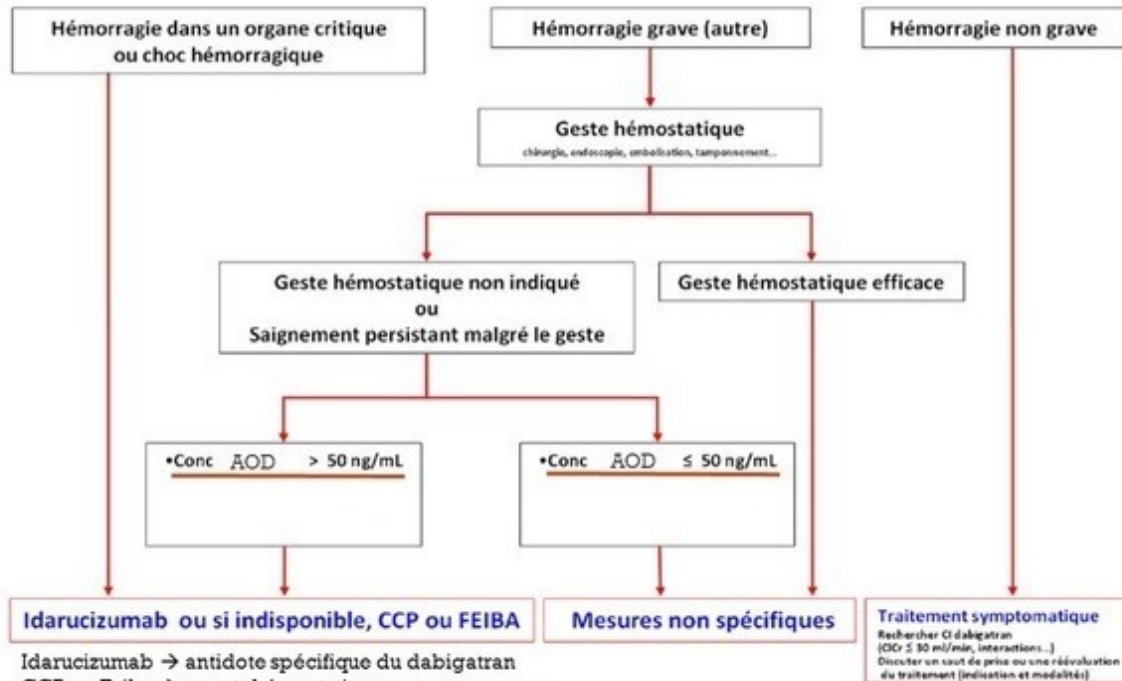
Gosselin *et al.* Ann Pharmacother 2015
Gouin-Thibault *et al.* Thromb Res 2017
Gosselin *et al.* Thromb Haemost 2018
Gu *et al.* J Thromb Thrombol 2019
Singh *et al.* Pathology 2019
Patel *et al.* BJH 2019

NEUTRALISATION DES AOD : PLACE DU SUIVI BIOLOGIQUE ?



(DDP: délai de dernière prise du dabigatran; CICr: Claiance de la créatinine (Cockcroft et Gault); Conc: concentration plasmatique; PEC: prise en charge)
 Idarucizumab → antidote spécifique du dabigatran
 CCP ou Feiba → agents hémostatiques

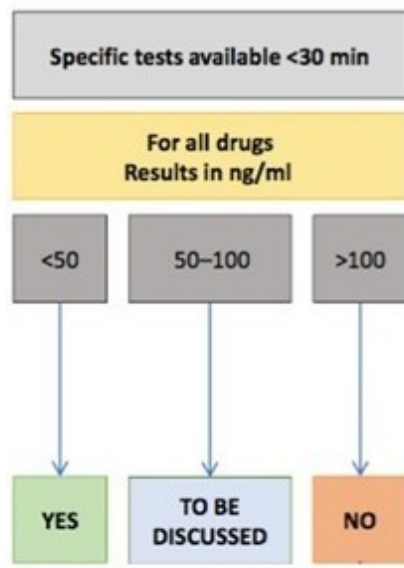
NEUTRALISATION DES AOD : PLACE DU SUIVI BIOLOGIQUE ?



(DDP: délai de dernière prise du dabigatran; ClCr: Clearance de la créatinine (Cockcroft et Gault); Conc: concentration plasmatique)

Author's
copyright ©

NEUTRALISATION DES AOD : PLACE DU SUIVI BIOLOGIQUE ?



NEUTRALISATION DES AOD : PLACE DU SUIVI BIOLOGIQUE ?

- **Geste invasif programmé**
 - pas de dosage des AOD en pré-geste
- **Place du dosage en cas d'administration d'un antidote ?**
 - **Avant administration de l'antidote**
 - Oui pour être sûr qu'il faut l'administrer
 - 25% des patients inclus dans le groupe A de l'étude Reverse AD avaient une concentration < 50 ng/mL
 - **Après administration de l'antidote**
 - Pas de dosage nécessaire sauf si reprise de saignement ou geste invasif à programmer
 - Absence de corrélation clinico-biologique systématique

PLACE DU DOSAGE EN CAS D'ADMINISTRATION D'UN ANTIDOTE ?

- Absence d'association entre la correction de paramètre biologique d'hémostase et le contrôle du saignement
 - Etude Reverse AD
 - Re-saignement ET ré-augmentation de la concentration du dabigatran → une seconde dose d'idarucizumab peut être proposée
 - 67/503 patients > 20 ng/mL de dabigatran à T +24h, 10/67 ont re-saigné et 3/10 ont reçu une seconde injection d'idarucizumab.
 - Etudes Annexa-4
 - Discordance clinico-biologique
 - intérêt d'une neutralisation prolongée de l'activité anti-Xa ?
 - valeur de la surveillance biologique de la neutralisation des xabans ?

PLACE DU DOSAGE EN CAS D'ADMINISTRATION D'UN ANTIDOTE ?

- FDA a signalé
 - « mean % change in baseline levels did not correlate with hemostatic outcomes ... no anti-Xa monitoring is required »
- EMA ?
- Tous les dosages des xabans réalisés après administrations d'andexanet-alfa
 - centralisés
 - dosages adaptés de la méthode Coamatic Heparin (DiaPharma) par modification du volume plasmatique (75 μ L), de la durée et température d'incubation (5 min à température ambiante) et de la concentration du FXa ajouté
 - Stago STA-Liquid Anti-FXa ou HemosIL Liquid Anti-Xa non adapté
 - dissociation de l'andexanet-alfa et des xabans

ADDITIONAL GLOBAL COAGULATION TESTS

DOAC	APTT	TT	PT
Dabigatran	<u>Normal APTT excludes supratherapeutic levels but does not exclude the presence of therapeutic dabigatran</u>	Normal TT excludes the presence of dabigatran Prolonged TT may suggest either clinically relevant or trivial levels	<u>Slightly prolonged at peak concentrations</u>
Rivaroxaban	<u>Slightly prolonged at peak concentrations</u>	Not affected	<u>With sensitive reagents normal PT excludes supratherapeutic and therapeutic levels</u> Does not exclude trough levels
Apixaban	<u>Slightly prolonged at peak concentrations</u>	Not affected	<u>Slightly prolonged at peak concentrations</u>
Edoxaban	<u>Slightly prolonged at peak concentrations</u>	Not affected	<u>With sensitive reagents, normal PT excludes supratherapeutic and therapeutic levels</u> Does not exclude trough levels

Author's
copyright ©

MERCI POUR VOTRE ATTENTION



53e JBP - 2019 - G. JOURDI