

L'anticoagulation après les 3 premiers mois en TEV

Dr Benoit Coté

Spécialiste en médecine interne
Hôpital de l'Enfant-Jésus du CHU de
Québec



Conflits d'intérêts

- J'ai obtenu des honoraires de conférencier de la part de BMS, Pfizer et Bayer
- J'ai obtenu des honoraires pour des conseils consultatifs de BMS/Pfizer

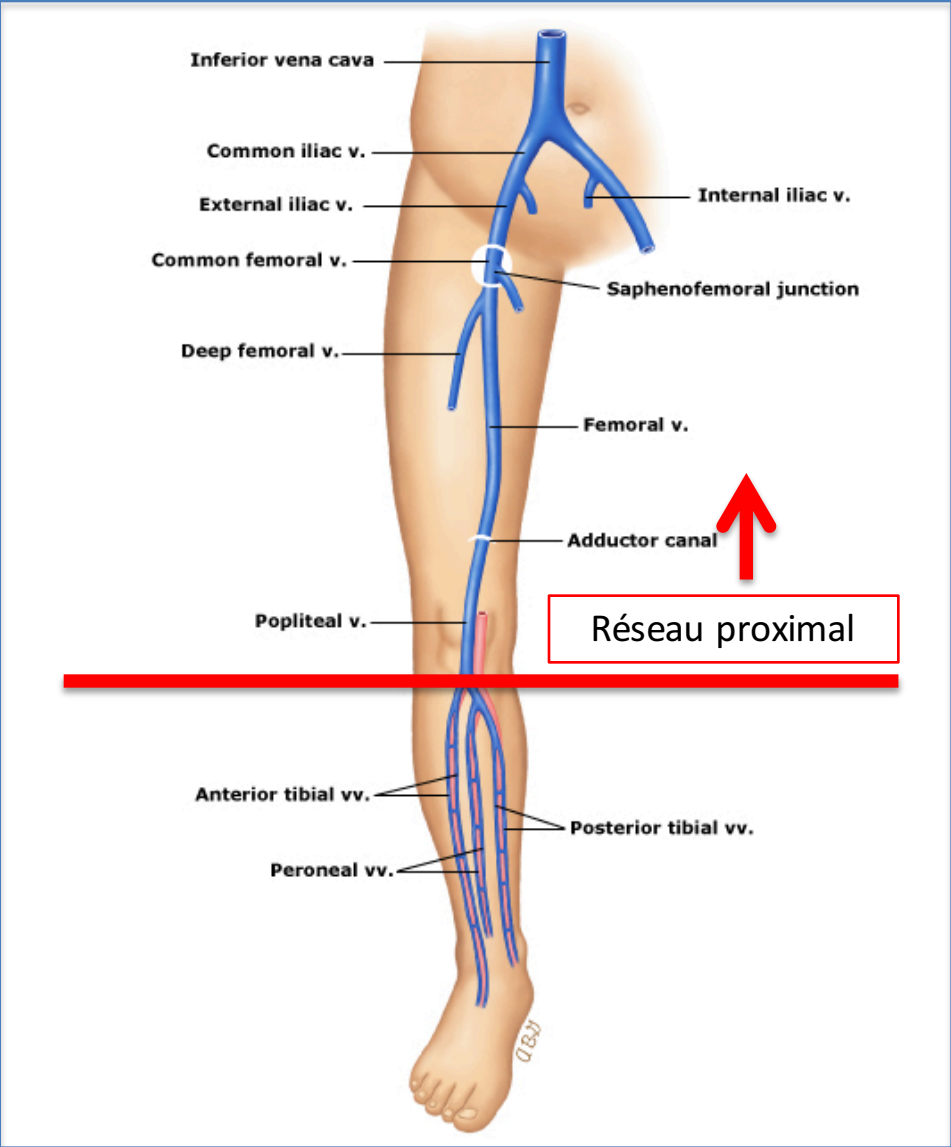
Plan

- Revoir les dernières recommandations de 2016
- Revoir les définitions d'une TEV :
 - Provoquée
 - Non provoquée
- Revoir la rationnelle derrière les recommandations
- Explorer les outils permettant potentiellement de trouver des patients moins à risque de récurrence à l'arrêt de l'a/c
- Discuter des dernières lignes directrices publiées et à venir

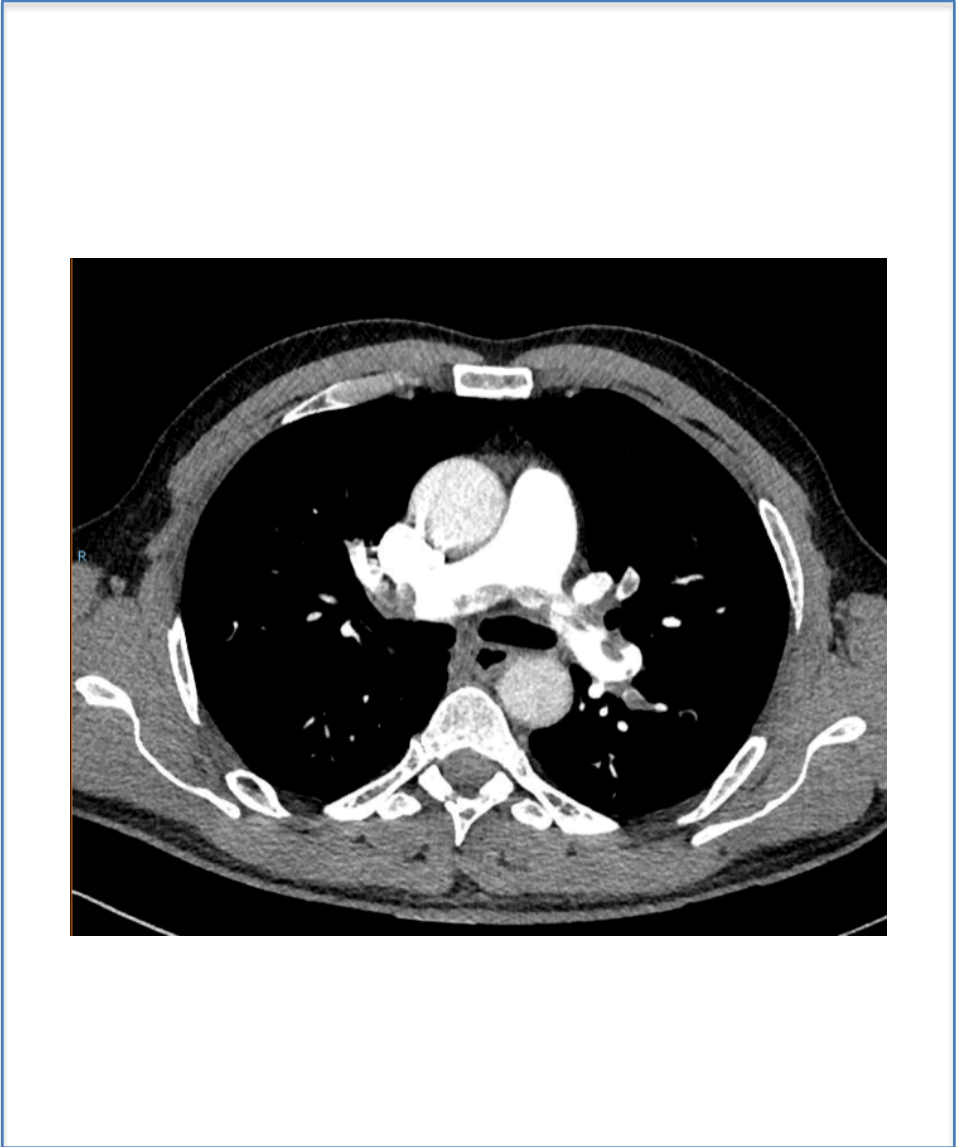
Objectifs

- Déterminer la bonne durée d'anticoagulation chez nos patients avec TEV

Nous traiterons



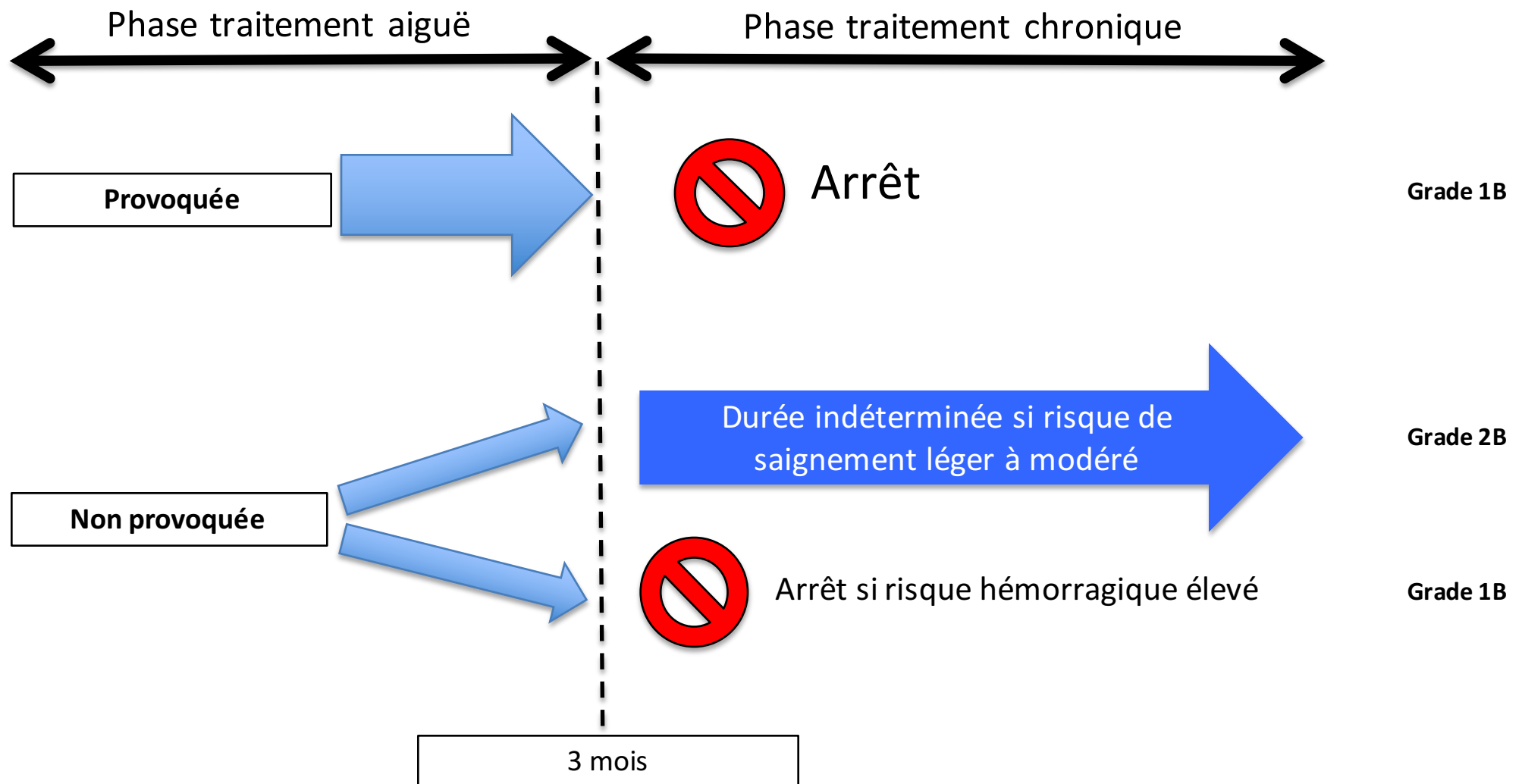
TVP proximale



Embolie Pulmonaire

Quels sont les recommandations antérieures ?

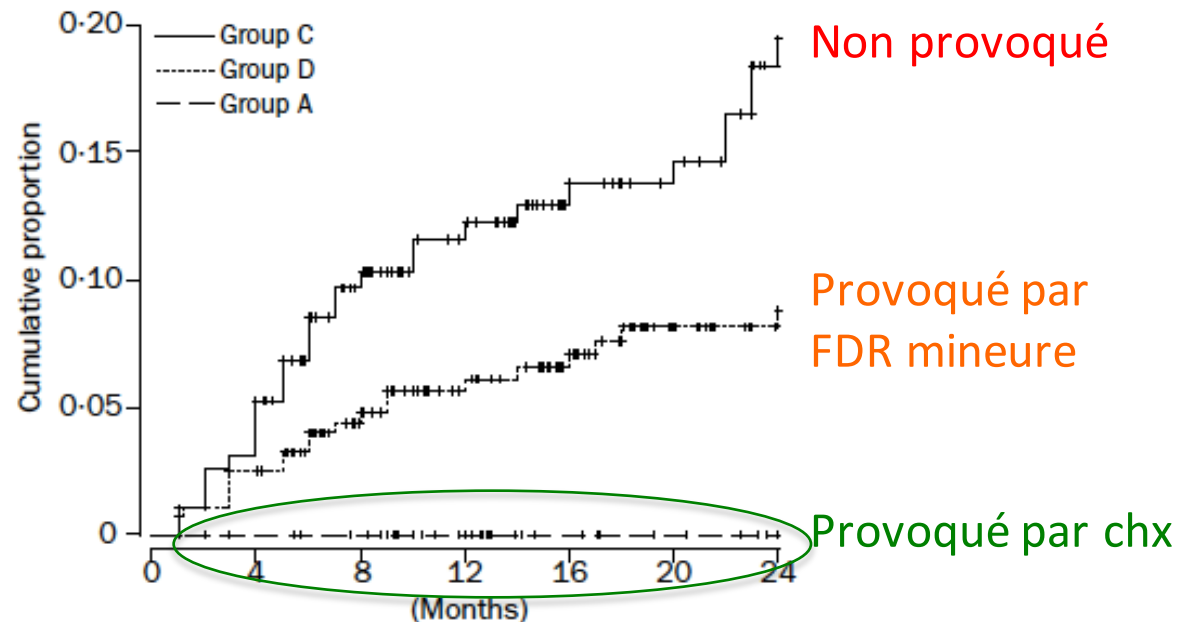
 CHEST 2016



Qu'est ce qu'un événement provoqué ?

FDR Majeur (< 3 mois) RR >10	FDR Mineur (< 2 mois) RR 3-10	FDR Persistant
Chirurgie (AG > 30 min)	Chirurgie (AG < 30 min)	Cancer actif
Hospitalisation pour condition aiguë > 3 jours	Hospitalisation pour condition aiguë < 3 jours	MII
Césarienne	Thérapie Estrogénique	
	Grossesse/PP	
	Confiné au lit à l'extérieur de l'hôpital > 3 jours	
	Blessure à la jambe avec immobilisation > 3 jours	

Récidives à l'arrêt de l'a/c d'un événement provoqué

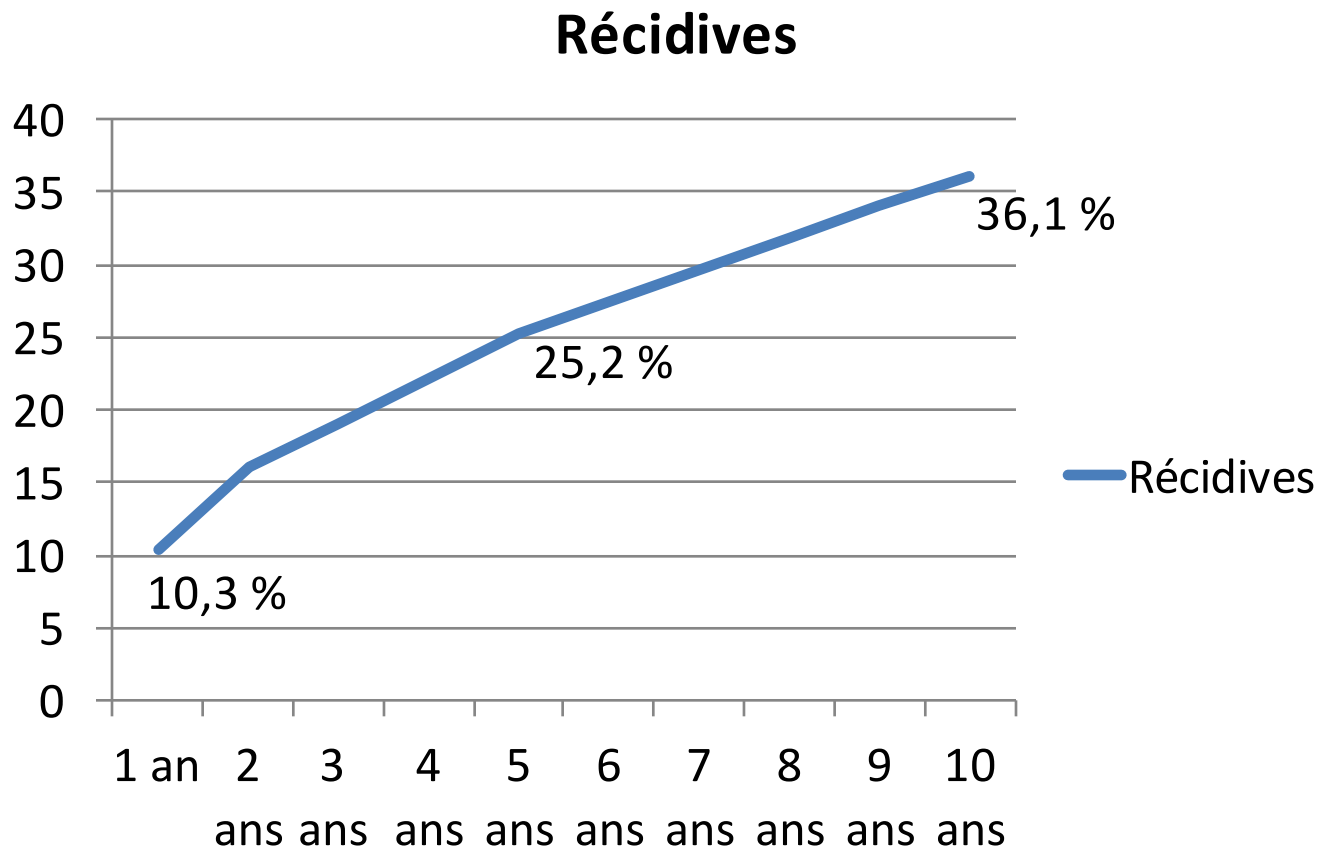


Number at risk	
Group C	193 184 153 133 110 98 81
Group D	279 269 235 209 185 155 139
Group A	86 82 79 71 61 58 53

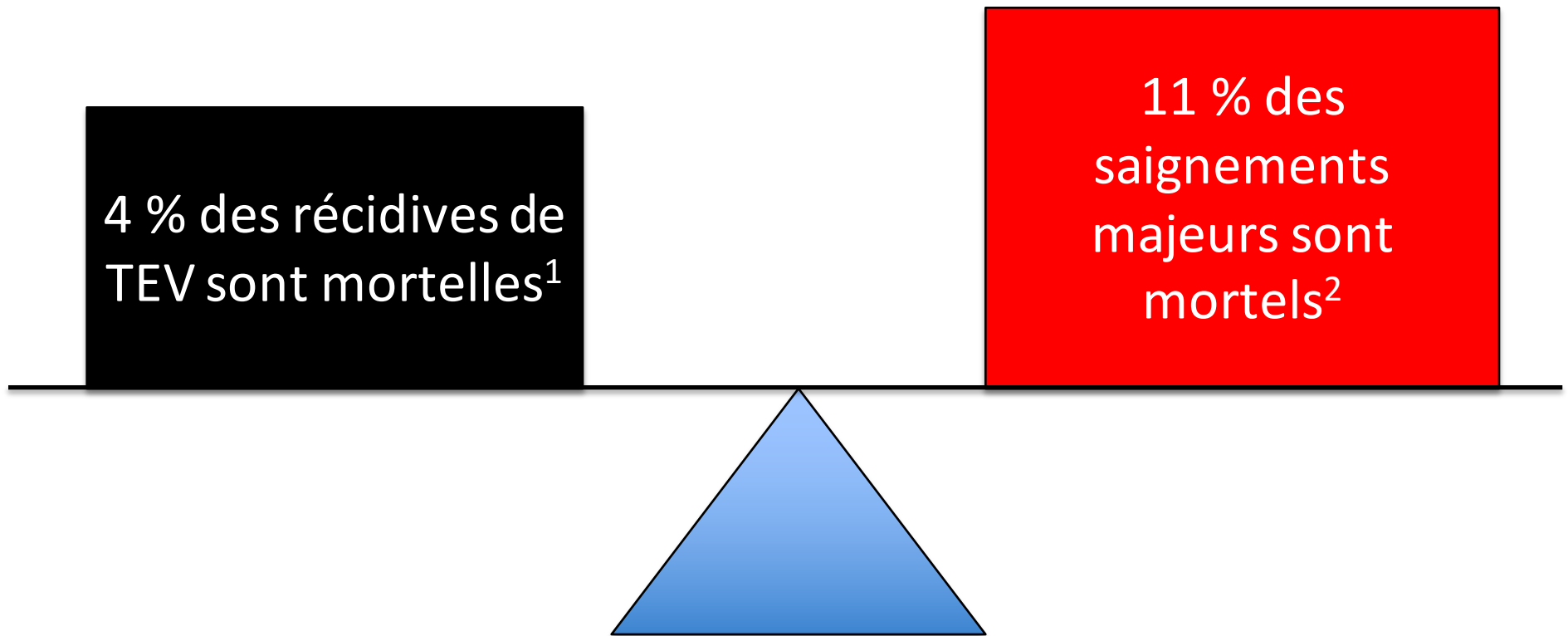
Figure 1: **Cumulative proportions of recurrent thrombosis after cessation of anticoagulant therapy**

Data for group B are not included because it was a small group with no recurrences.

Récidives à l'arrêt de l'a/c d'un événement **non provoqué**



Balance risques/bénéfices...



¹Khan F. et AL, BMJ 2019;366:I4363

²Carrier M. et Al. Ann Intern Med 2010; 152(9):578-89

Et le risque hémorragique ?

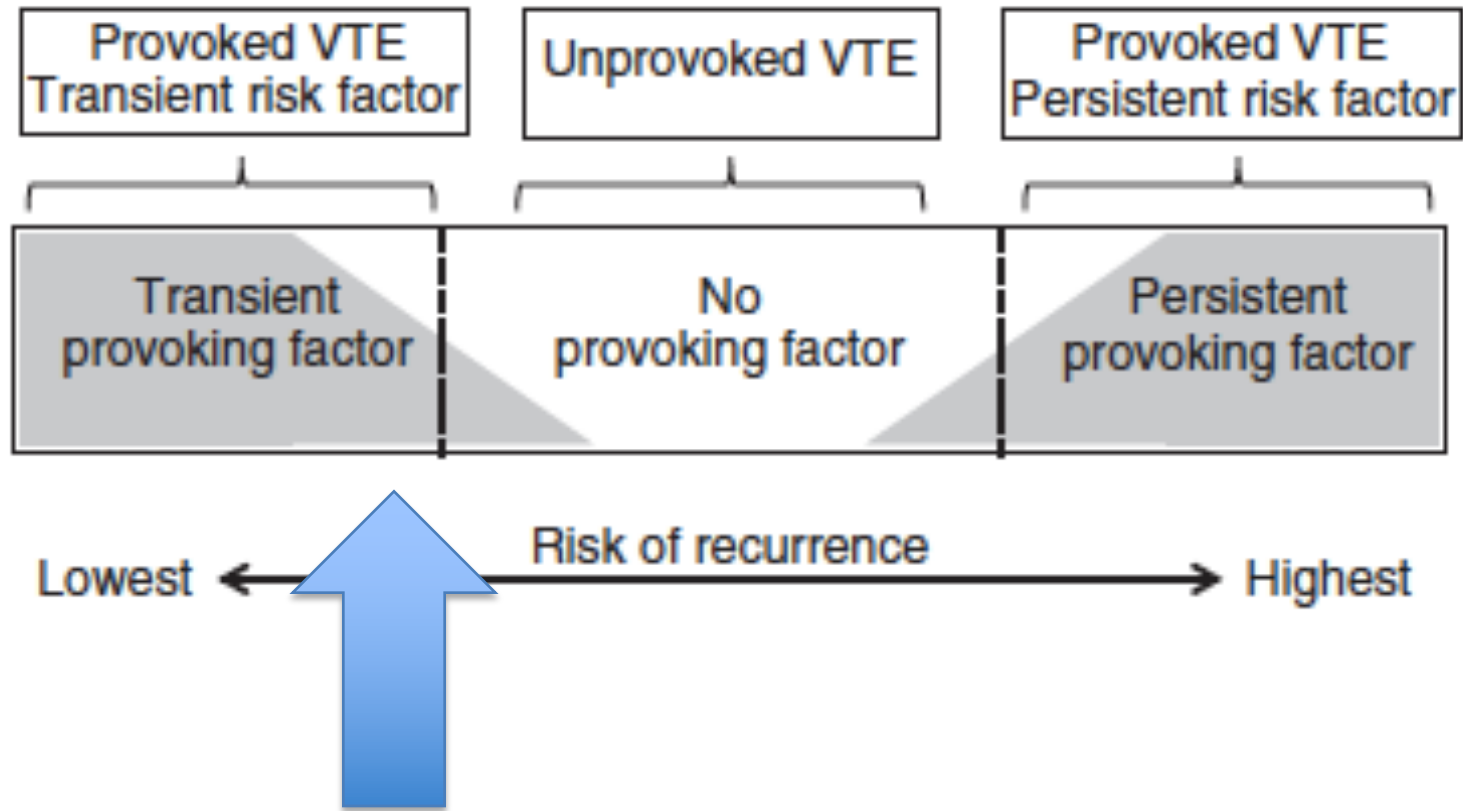


- 15 scores dont 7 dérivés exclusivement chez patients avec MTE

Table 3
Overlapping predictors across clinical prediction scores for major bleeding (ordered by frequency).

	ACCP [9]	ATRIA [30]	EINSTEIN [20]	HAS-BLED [28]	HEMORR ₂ HAGES [27]	Hokusai [26]	Kuijjer [25]	mOBRI [34]	OBRI [35]	ORBIT [31]	RIETE [23]	Shireman et al. [29]	Van der Meer [33]	VTE-BLEED [21]
High age	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X
Anemia or low hemoglobin	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X		X
History of bleeding	X	X		X	X			X	X	X	X	X		X
Abnormal renal function	X	X		X	X			X	X	X	X			X
History of stroke	X			X	X			X	X					
Hypertension		X		X	X	X								X
Antiplatelet agents	X			X		X				X		X		
Cancer	X						X				X			X
Abnormal liver function	X			X	X									
Alcohol abuse	X			X								X		
Female sex						X	X					X	X	
Diabetes	X							X				X		
Labile INRs	X			X									X	
Poor anticoagulant control	X			X										
Thrombocytopenia	X				X									
Increased fall risk	X				X									
Non-steroidal anti-inflammatory drugs	X			X										
Male sex			X											X

Abbreviations: INR, International Normalized Ratio.



5 % de récives à 1 an²

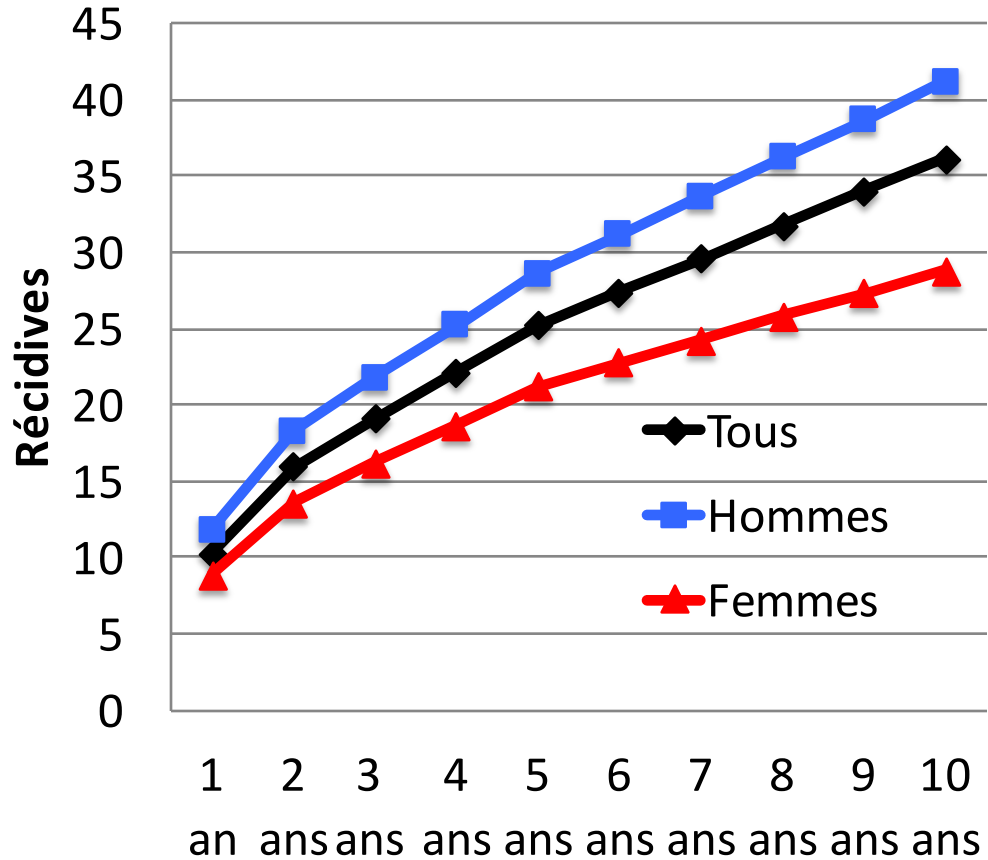
¹Kearon C. et Al. J Thromb Haemost 2016; 14: 1480-83

²Kearon C. et Al. J Thromb Haemost 2010; 8: 2313-15

Pouvons nous identifier des patients avec un bas risque de récives ?

Sexe	
D-Dimères	
Séquelles	Thrombose résiduelle à l'échographie doppler
	Obstruction résiduelle à la scintigraphie V/Q

Sexe



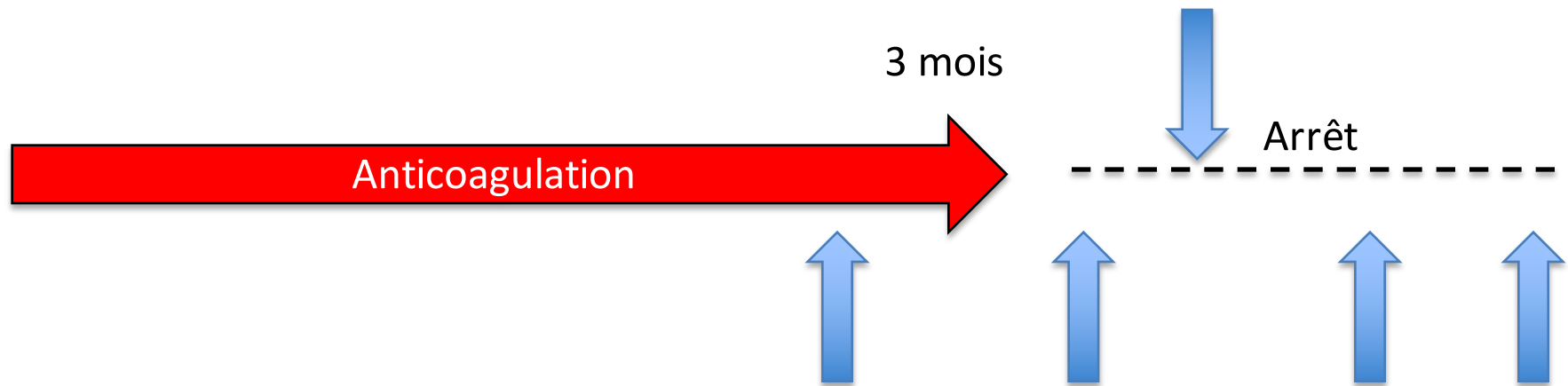
	??	??
1 an	8.9 %	11.9 %
5 ans	28.6 %	21.2 %
10 ans	41.2 %	28.8 %

Sexe		Récidives 9% après 1 an arrêt a/c
D-Dimères		
Séquelles	Thrombose résiduelle à l'échographie doppler	
	Obstruction résiduelle à la scintigraphie V/Q	



D-Dimères

1) Quand les doser ?



2) Quel types de D-Dimères ?

- Qualitatif
- Quantitatif avec seuil fixe
- Quantitatif avec seuil ajusté

D-Dimères

	D-dimères	Tous	Hommes	Femmes
Palareti G. et Al 2006 ^{1,2}	1 mois après arrêt	6.2 %	7.4 % (5.5 – 8.2%)	4.3 % (2.9 – 6.2%)
Palareti G. et Al 2014 ³	Avant arrêt et plusieurs fois après arrêt	4.7 % (3.2 – 6.9%)	4.7% (2.5 – 8.2%)	4.8% (2.5 – 8.2%)
Kearon C. et Al 2015 ⁴	Avant arrêt et 1 mois après	6.7 % (4.8 – 9.0%)	9.7 % (6.7 – 13.7%)	5.4 % (2.5 – 10.2%)

¹Palareti G. and al. N Engl J Med 2006;355:1780-9

²Cosmi B. et Al. J Thromb Haemost. 2010;8(9):1933-42

³Palareti G. et Al. Blood. 2014;124(2):196-203

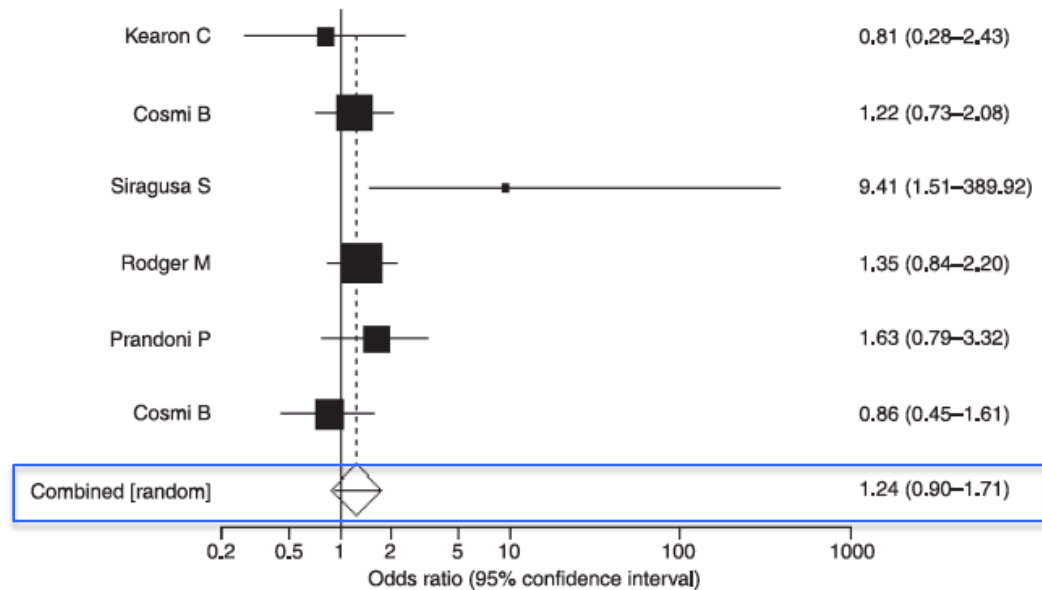
⁴Kearon C. and Al, Ann Intern Med. 2015;162:27-34

Sexe		Récidives 9% après 1 an arrêt a/c
D-Dimères		Problèmes techniques Pas vraiment de groupes bas risque même si négatif
Séquelles	Thrombose résiduelle à l'échographie doppler	
	Obstruction résiduelle à la scintigraphie V/Q	



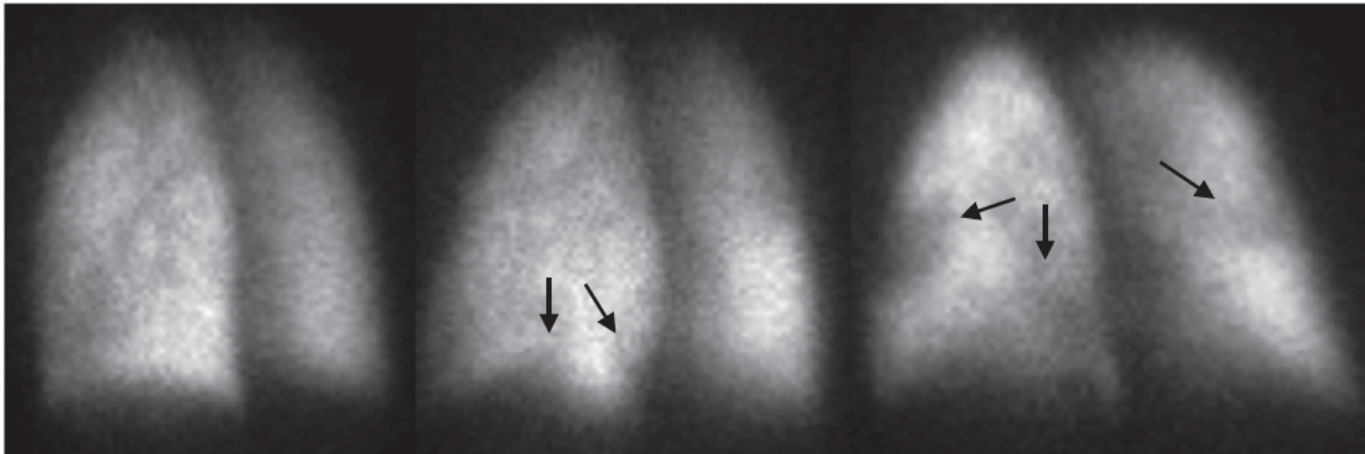
Obstruction résiduelle au doppler

- Environ 50 % des patients avec événement non provoqué
- Définitions hétérogènes



Obstruction résiduelle au V/Q

- Environ 50% des patients
- Quantifiable le score Meyer¹



Impact of residual pulmonary obstruction on the long-term outcome of patients with pulmonary embolism

- Étude de cohorte prospective multicentrique
- F/U 36 mois
- 647 patients avec 1^{er} épisode EP
- Scintigraphie de perfusion faite 6 mois post événement chez tous
- Outcome : Composite récurrence MTE et HTP 2^o MTEC

Résultats

TABLE 7 The characteristics of the study patients by late complications and results of the multivariate Cox regression analysis

	Multivariate Cox regression [#]	
	Hazard ratio (95% CI)	p-value
RPO	2.26 [1.23–4.16]	0.009
Unprovoked pulmonary embolism	2.15 [1.07–4.33]	0.03

*Obstruction résiduelle demeure associée avec une augmentation du critère d'efficacité même après analyse multivariée

Obstruction résiduelle

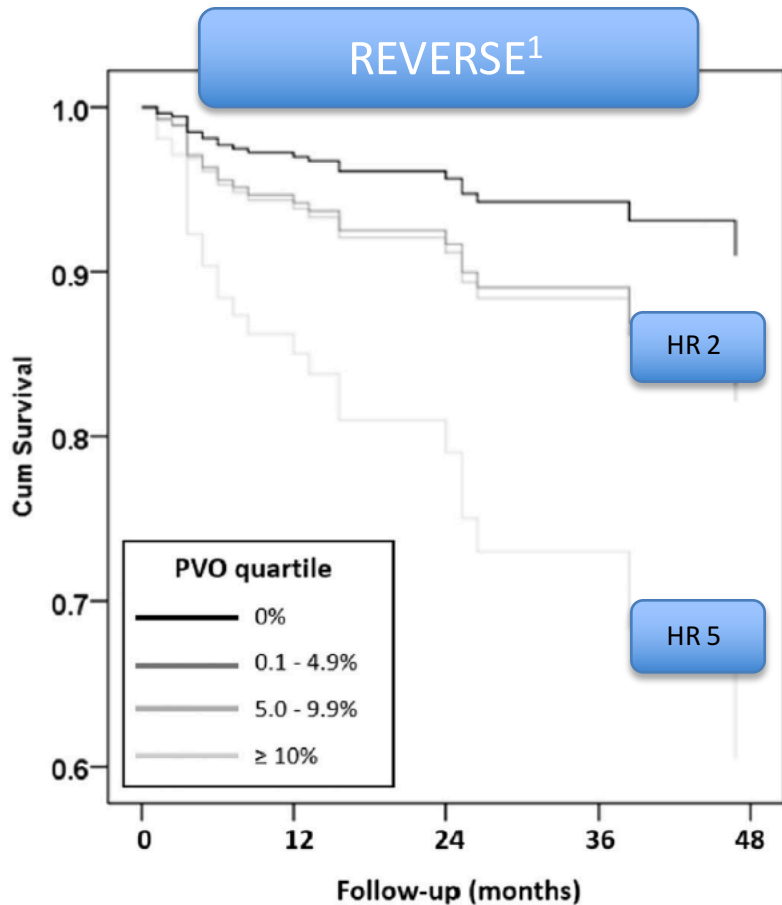


Fig. 2. Cumulative risk of recurrent VTE according to PVO.

PADIS PE²





TABLE 2 Pulmonary vascular obstruction index [PVOI] at inclusion and at pulmonary embolism diagnosis

	Total	Recurrent VTE	No recurrent VTE	Hazard ratio (95% CI)	p-value
PVOI at inclusion (n=300)					
PVOI inclusion <5%	169	24 [14.2]	145	Reference	0.0002
PVOI inclusion ≥5%	131	40 [30.5]	91	2.58 [1.56–4.29]	
PVOI at diagnosis (n=265)					
PVOI diagnosis <40%	149	21 [14.1]	128	Reference	0.0001
PVOI diagnosis ≥40%	116	41 [35.3]	75	2.90 [1.71–4.91]	
Combined PVOI at diagnosis and at inclusion in four categories (n=263)[#]					
PVOI diagnosis <40% and PVOI inclusion <5%	96	8 [8.3]	88	Reference	0.0003
PVOI diagnosis <40% and PVOI inclusion ≥5%	51	13 [25.4]	38	3.85 [1.59–9.30]	
PVOI diagnosis ≥40% and PVOI inclusion <5%	46	17 [37.0]	29	5.35 [2.31–12.40]	
PVOI diagnosis ≥40% and PVOI inclusion ≥5%	70	24 [34.3]	46	5.29 [2.37–11.8]	
Combined PVOI at diagnosis and at inclusion in two categories (n=263)[§]					
PVOI diagnosis <40% and PVOI inclusion <5%	96	8 [8.3]	88	Reference	<0.0001
PVOI diagnosis ≥40% and/or PVOI inclusion ≥5%	167	54 [32.3]	100	4.87 [2.32–10.03]	

Data are presented as n or n (%), unless otherwise stated. VTE: venous thromboembolic disease. [#]: in order to evaluate the concomitant impact of PVOI at inclusion and at the time of pulmonary embolism diagnosis, and taking in account the significant correlation and interaction between these two variables, these latter were combined into one variable and four combinations were considered: 1) initial PVOI <40% and PVOI at inclusion <5%, 2) initial PVOI <40% and PVOI at inclusion ≥5%, 3) initial PVOI ≥40% and PVOI at inclusion <5%, and 4) initial PVOI ≥40% and PVOI at inclusion ≥5%. [§]: as the relative risks of recurrent VTE were increased by a similar extent in three categories compared with the reference category [i.e. PVOI at diagnosis <40% and PVOI at inclusion <5%], the combined variable coding for the two PVOIs was dichotomised for multivariate analysis (table 3).

¹Wan T et al. Thrombosis Research 162 (2018) 104-109

²Tromeur C et al. Eur Respi J 2017; 51:1701202

D-Dimères		Récidives 9% après 1 an arrêt a/c	
Sexe		Problèmes techniques Pas vraiment de groupes bas risque même si négatif	
Séquelles	Thrombose résiduelle à l'échographie doppler	Définition hétérogène Faiblement ou non prédictif de récurrence	
	Obstruction résiduelle à la scintigraphie V/Q	Pas de validation prospective décisionnelle	

Qu'en est-il des scores ?

- Il existe plusieurs règles aidant à prédire le risque de récurrence

DASH ¹	Vienna ²	HERDOO2 ³
<ul style="list-style-type: none">• Sexe ♂ X• Âge < 50• Hormones• D-dimères X (après tx)	<ul style="list-style-type: none">• Sexe ♂ X• Localisation (prox.)• D-dimères X (après tx)	<ul style="list-style-type: none">• Sexe ♂ X• Signes ins. veineuse• IMC ≥ 30• D-dimères X (sous tx)• Âge > 65

*Exclusion des thrombophilies fortes dans tous les scores

**Inclusion TVP distales dans Vienna

***Inclusion de provoqué par hormone dans HERDOO2 et DASH

¹Tosetto A. et Al, J Thromb Haemost 2012;10: 1019-1025

²Eichinger S. et Al, Circulation 2010;121: 1630-36

³Rodger M. et Al, CMAJ 2008;179: 417-26

Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study

- Étude prospective multicentrique de 2785 patients (EP et TVP) après traitement de 5-12 mois
- F/U 1 an
- Critère d'efficacité primaire : Récidive de MTE
- Femme avec score ≤ 1 ; arrêt a/c et Homme/femme ≥ 2 ; au choix

Score ; He Do and HERDOO2

Âge ≥ 65	1
IMC ≥ 30	1
Signes Insuffisance veineuse ; Rougeur, Œdème, Hyperpigmentation	1
D-Dimères ≥ 250 (sous traitement)	1

Assessed for eligibility (n=6325)

Excluded (n=3540):
Did not meet eligibility criteria (n=3170)
Declined to participate (n=370)

Enrolled (n=2785):
Classified (n=2779) Not classifiable (n=6)

Men and high risk women (n=2148):
Continued anticoagulants (n=1802):
Classified high risk (n=1650)
Patient preference (n=81)
Atrial fibrillation (n=2)
Other (n=69)
Discontinued anticoagulants (n=323):
Patient preference (n=279)
High bleeding risk (n=15)
Physician decision (n=9)
Other (n=20)
No follow-up (n=23)

Low risk women (n=631):
Continued anticoagulants (n=31)
Patient preference (n=27)
Physician decision (n=1)
Other (n=3)
Discontinued anticoagulants (n=591):
Classified low risk (n=529)
Patient preference (n=46)
Physician decision (n=16)
No follow-up (n=9)

23 %
« éligible » à
arrêt

Continued anticoagulants
(n=1802)
Lost to follow-up (n=18)
Recurrent symptomatic major
VTE 1.6 per 100 patient years
(95% confidence interval
1.1 to 2.3)

Discontinued anticoagulants
(n=323)
Lost to follow-up (n=5)
Recurrent symptomatic major
VTE 8.1 per 100 patient years
(5.2 to 11.9)

Continued anticoagulants
(n=31)
Lost to follow-up (n=1)
No recurrent symptomatic
major VTE

Discontinued anticoagulants
(n=591)
Lost to follow-up (n=7)
Recurrent symptomatic major
VTE 3.0 per 100 patient years
(1.8 to 4.8)

Table 2 | Primary and secondary outcome analysis by risk category and whether anticoagulants were continued or discontinued in events (%) per 100 patient years (95% confidence intervals)

Groups	Low risk women* who discontinued oral anticoagulants (n=591)	Men and high risk women*		High risk* women who discontinued oral anticoagulants (n=101)
		Discontinued oral anticoagulants (n=323)	Continued oral anticoagulants (n=1802)	
Primary outcome:				
Risk of recurrent major† VTE	3.0 (1.8 to 4.8)	8.1 (5.2 to 11.9)	1.6 (1.1 to 2.3)	7.4 (3.0 to 15.2)
Secondary outcomes:				
Risk of major‡ bleed	0.2 (0 to 1.0)	0.6 (0 to 2.3)	1.2 (0.8 to 1.8)	2.1 (0.3 to 7.6)
Recurrent PE death	0	0	0.1 (0 to 0.3)	0
Non-PE death	0.2 (0 to 1.0)	0.1.0 (0.2 to 2.8)	0.4 (0.2 to 0.8)	2.1 (0.3 to 7.6)

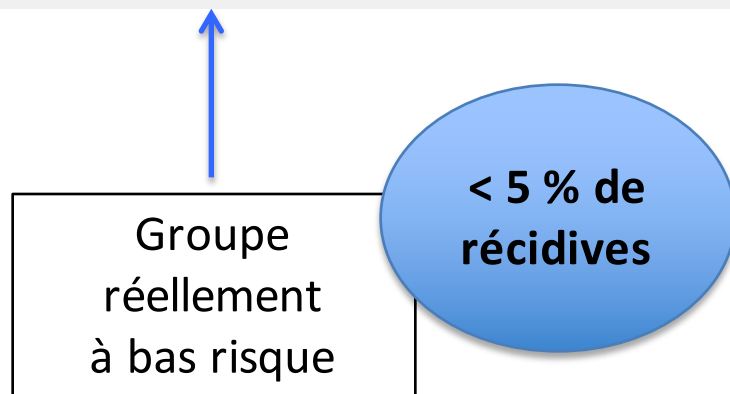




Table 3 | Subgroup analysis with primary outcome in risk group by continued or discontinued anticoagulants in events (%) per 100 patient years (95% confidence intervals)

Groups	Low risk women* who discontinued oral anticoagulants (n=591)
Age <50 (n=429):	2.0 (0.8 to 3.9)
Oestrogen (n=291)	1.4 (0.4 to 3.7)
No oestrogen (n=138)	3.1 (0.8 to 7.9)
Age ≥50 (n=162):	5.7 (2.6 to 10.9)
Oestrogen (n=24)	0
No oestrogen (n=138)	6.8 (3.1 to 12.8)
Type of index VTE:	
Isolated DVT (n=177)	3.0 (1.0 to 7.0)
Isolated PE (n=323)	3.9 (2.0 to 6.8)
DVT and PE (n=91)	0
Country or region:	
North America (n=334)	3.7 (1.9 to 6.6)
Europe (n=207)	2.5 (0.1 to 5.9)
India (n=47)	0
Australia (n=3)	0
Anticoagulant at baseline or enrolment visit:	
Vitamin K antagonist (n=459)	2.9 (1.6 to 5.0)
All non-vitamin K antagonists (n=132)	3.2 (0.9 to 8.3)
Known "weak" thrombophilia:	
Factor V Leiden (n=59)	3.5 (0.4 to 12.6)
Prothrombin gene variant (n=26)	3.9 (0.1 to 21.6)

> 5 % de récidives

Dernières recommandations

Anticoagulation long terme :

	ASH ¹ à venir	ESC ² 2019
		
2 ^{ème} événement non provoqué		✓ (IB)
Événement non provoqué	✓	✓ (IIA)
Événement associé à un FDR chronique	✓	✓ (IIC)
Événement associé à un FDR mineur		✓ (IIC)

¹Unpublished. Open to public comments, Subject to change

²Konstantinides S. et Al, European Heart Journal (2019) 00, 1-61

FDR mineur ?

Estimated risk for long-term recurrence ^a	Risk factor category for index PE ^b	Examples ^b
Low (<3% per year)	Major transient or reversible factors associated with >10-fold increased risk for the index VTE event (compared to patients without the risk factor)	<ul style="list-style-type: none"> • Surgery with general anaesthesia for >30 min • Confined to bed in hospital (only “bathroom privileges”) for ≥3 days due to an acute illness, or acute exacerbation of a chronic illness • Trauma with fractures
Intermediate (3–8% per year)	Transient or reversible factors associated with ≤10-fold increased risk for first (index) VTE	<ul style="list-style-type: none"> • Minor surgery (general anaesthesia for <30 min) • Admission to hospital for <3 days with an acute illness • Oestrogen therapy/contraception • Pregnancy or puerperium • Confined to bed out of hospital for ≥3 days with an acute illness • Leg injury (without fracture) associated with reduced mobility for ≥3 days • Long-haul flight
	Non-malignant persistent risk factors	<ul style="list-style-type: none"> • Inflammatory bowel disease • Active autoimmune disease
	No identifiable risk factor	
High (>8% per year)		<ul style="list-style-type: none"> • Active cancer • One or more previous episodes of VTE in the absence of a major transient or reversible factor • Antiphospholipid antibody syndrome

Dernières recommandations

ASH à venir¹



Contre l'utilisation des scores de prédiction, des d-dimères et de la mesure de l'obstruction résiduelle

ESC 2019²



Pas de mention de l'utilisation des scores de prédiction, des d-dimères et de la mesure de l'obstruction résiduelle

¹Unpublished. Open to public comments, Subject to change




²Konstantinides S. et Al, European Heart Journal (2019) 00, 1-61



Clinical setting	Suggested management ^a	Comments
Duration of anticoagulation in a young female patient suffering acute PE while on oral contraceptives	If patient was taking an oestrogen-containing contraceptive, and especially if PE occurred in the first 3 months of initiation of contraception: <ul style="list-style-type: none">● Discontinue hormonal contraceptives after discussing alternative methods of contraception; consider discontinuing anticoagulation after 3 months.	<ul style="list-style-type: none">● The risk of VTE attributable to oestrogen–progestin contraception (or hormonal treatment) depends on the specific compound and the presence of concomitant thrombophilia, and is associated with the time interval
	All other cases: <ul style="list-style-type: none">● Manage chronic anticoagulation as after acute PE occurring in the absence of identifiable risk factors.● Consider using a validated prediction model for quantification of the risk for VTE recurrence (<i>Supplementary Table 14</i>); for example, the HERDOO2 score:<ol style="list-style-type: none">a. hyperpigmentation, oedema, or redness in either leg;b. D-dimer level ≥ 250 $\mu\text{g/L}$;c. obesity with body mass index ≥ 30;d. older age (essentially 0 in this case). A score of 0 or 1 may help identify young women who can safely discontinue anticoagulant treatment.● Advise patient on the need for prophylaxis with LMWH in case of pregnancy.	between the initiation of hormonal treatment and the occurrence of acute PE. ^{29,30}

Comment anticoaguler ?

- Les AOD sont maintenant le traitement de choix

	CHEST ¹ 2016	ASH ² à venir	ESC ³ 2019
			
Favoriser AOD* au Coumadin	✓ (IIB)	✓	✓ (IA)

* Dabigatran, Edoxaban, Rivaroxaban et Apixaban

¹Kearon C.. et al. CHEST 2016; 149(2):315-352

²Unpublished. Open to public comments, Subject to change

³Konstantinides S. et Al, European Heart Journal (2019) 00, 1-61

Les AOD sont non inférieurs au Coumadin pour les récidives de TEV

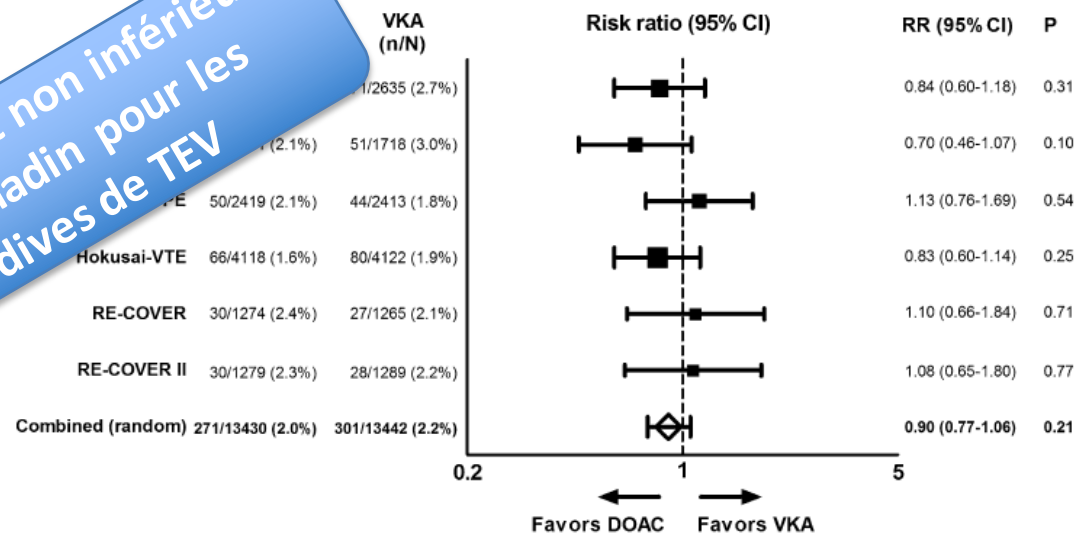


Figure 1. First recurrent VTE or VTE-related death. For Hokusai-VTE, we used event data for the on-treatment period. Heterogeneity: $I^2 = 0\%$; $P = .53$.

Il y a moins de saignements majeurs avec les AOD que le Coumadin

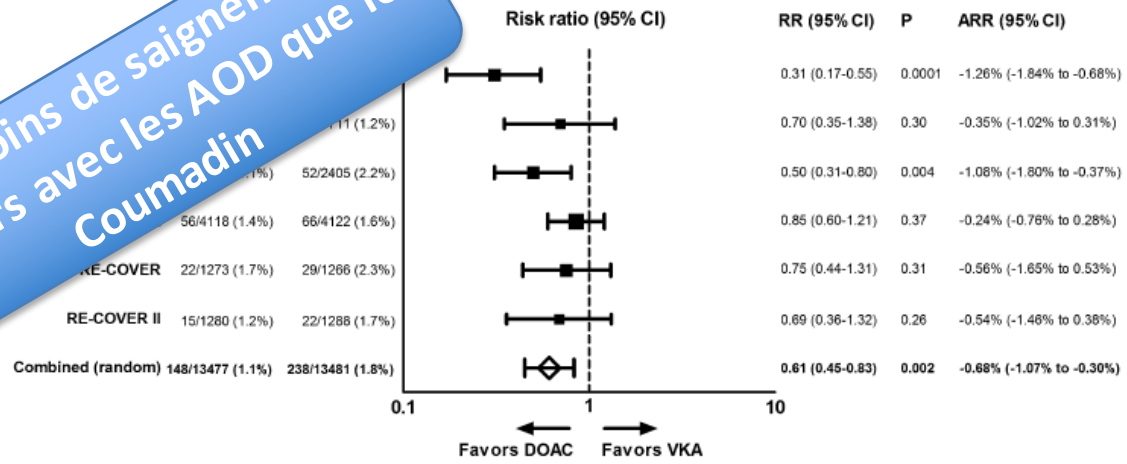
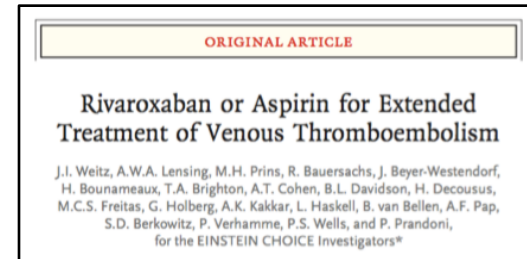
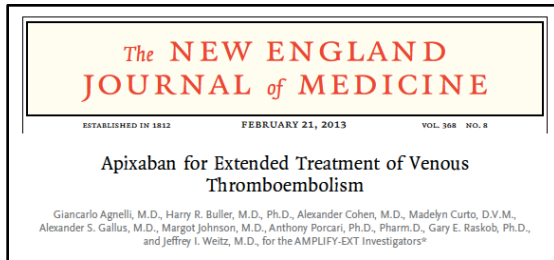
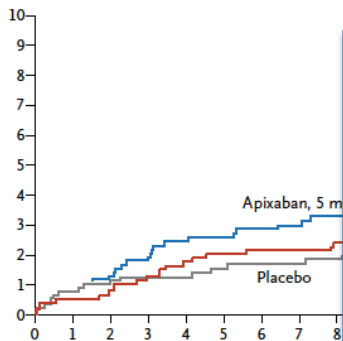


Figure 2. Major bleeding. The sums of numbers of events from RE-COVER and RE-COVER II with respect to major bleeding slightly differ from those in the pooled analysis. We used data from the pooled analysis because these were most accurate. Heterogeneity: $I^2 = 51\%$; $P = .07$. ARR, absolute risk reduction.

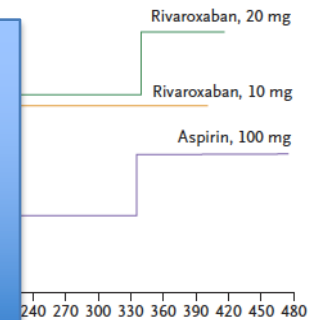
½ dose AOD après 6 mois ?



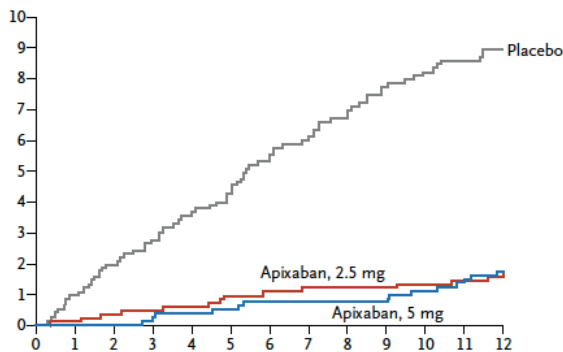
Saignement majeur



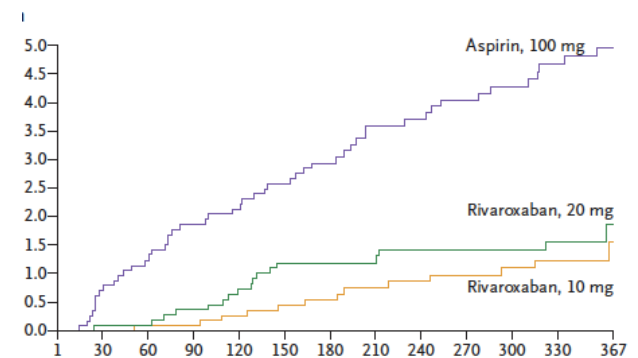
L'Apixaban ½ dose (2.5 mg PO BID) et le Rivaroxaban ½ dose (10 mg PO ID) sont sécuritaires et efficaces pour prévenir la récurrence de TEV



Récidive de MTE et Mortalité par MTE





Récidive de MTE et Mortalité par MTE



Dernières recommandations

Anticoagulation long terme :

	ASH ¹ à venir	ESC ² 2019
		
Après 6 mois d'a/c considérer les AOD* ½ dose si l'anticoagulation est poursuivie	✓	✓ (IIA)

* Uniquement Rivaroxaban 10 mg PO ID et Apixaban 2,5 mg PO BID

¹Unpublished. Open to public comments, Subject to change

²Konstantinides S. et Al, European Heart Journal (2019) 00, 1-61

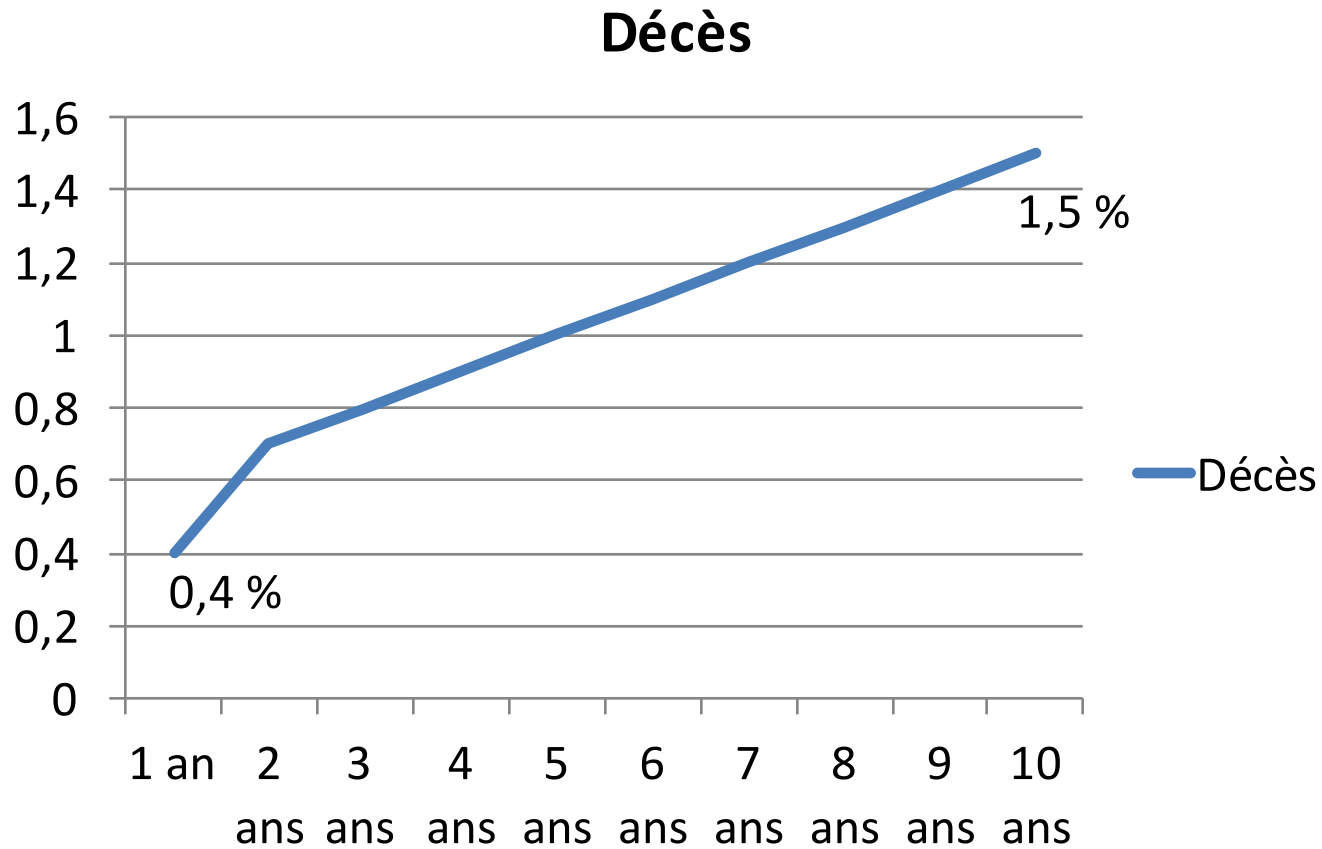
Conclusions

- Après la phase initiale de traitement ;
 - L'anticoagulation devrait être **arrêtée** si l'événement a été provoqué par un FDR majeur
 - L'anticoagulation devrait être **continué** indéfiniment si l'événement est non provoqué
- L'utilisation de marqueurs seuls (D-Dimères et Séquelles) **n'est pas** conseillée pour décider de l'arrêt de l'a/c
- Le score **HERDOTOO** permet d'identifier un sous-groupe de femme avec événement non provoqué chez qui l'arrêt de l'a/c serait sécuritaire
- Chez la majorité des patients, l'AOD peut-être donné à **½ dose** après la phase initiale de traitement

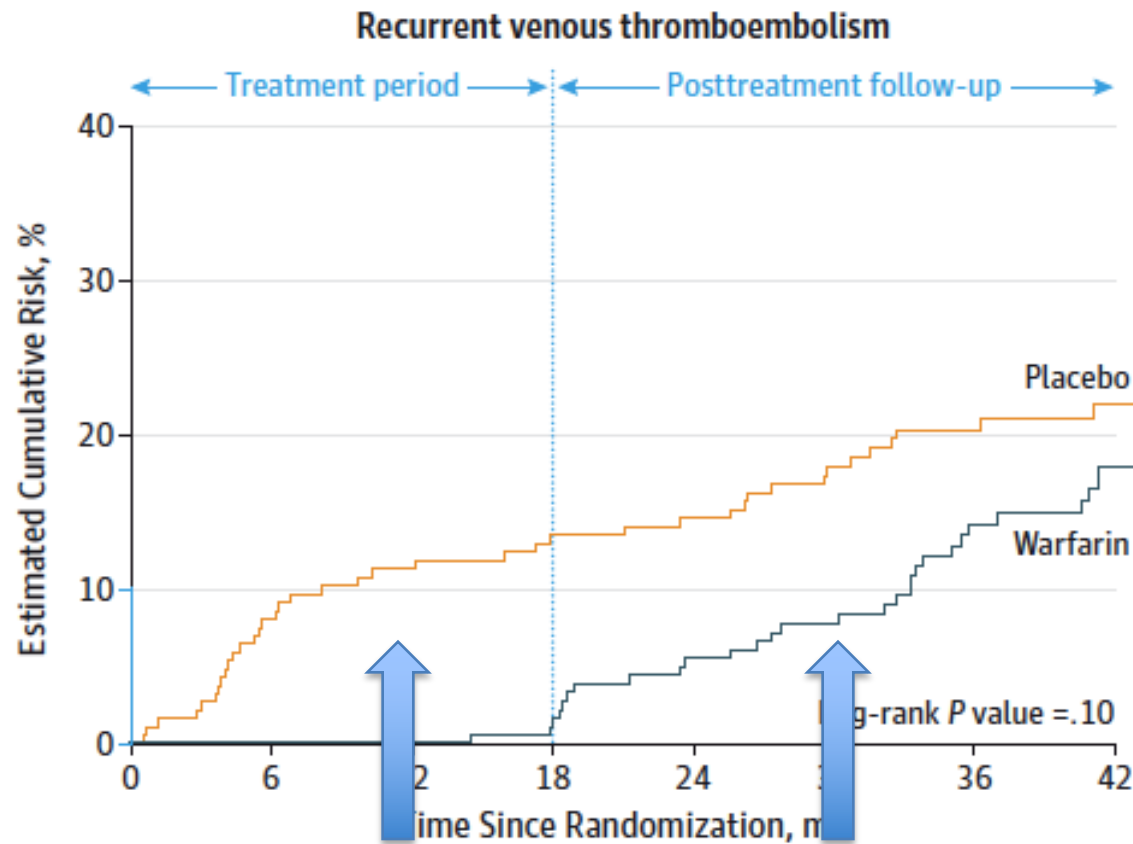
Merci

Questions ?

Récidives mortelles



Pourquoi indéfinie ?



Même si l'anticoagulation initiale est prolongé, le taux de récurrence 1 an après l'arrêt est comparable