

Thromboembolie veineuse (TEV)

Dernières nouveautés

- ◆ Prescription optimale en 2014
- ◆ Gestion autour des procédures
- ◆ Tests de laboratoire et traitement des saignements

André Roussin MD, FRCP

CHUM et ICM

Professeur agrégé

Université de Montréal

Président de la SSVQ et vice-président de TC



André Roussin MD

Conflits d'intérêts potentiels 2012 à 2014

Comités aviseurs ou aviseur expert:

Bayer HealthCare, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Janssen, Novartis, Pendopharm, Pfizer et Roche

Fonds de recherche:

Bayer HealthCare, Bristol-Myers Squibb et Sanofi

Conférencier:

Bayer HealthCare, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Covidien, Leo, Merck, Pfizer et Sanofi

AT9 (ACCP 2012 "CHEST"): TEV

Traitement initial pour la TVP et l'EP

Situation	Recommandations	Grade
TVP ou EP	✓ HBPM SC (<i>DIE plutôt que BID</i> ; 2C)	1B
	✓ Fondaparinux SC	1B
	✓ HBPM ou Fondaparinux plutôt que HNF IV	2C
	✓ HBPM ou Fondaparinux plutôt que HNF SC	2B
	✓ Rivaroxaban	
	✓ Thrombolyse pour EP avec TA < 90 mm Hg	2C
Faible probabilité de TEV	Retarder l'anticoagulation en autant que test disponible < 24 heures (< 4 hrs si prob. inter.)	2C

AT9 et TEV: durée de l'anticoagulation

Selon facteurs provoquants dont la présence de cancer

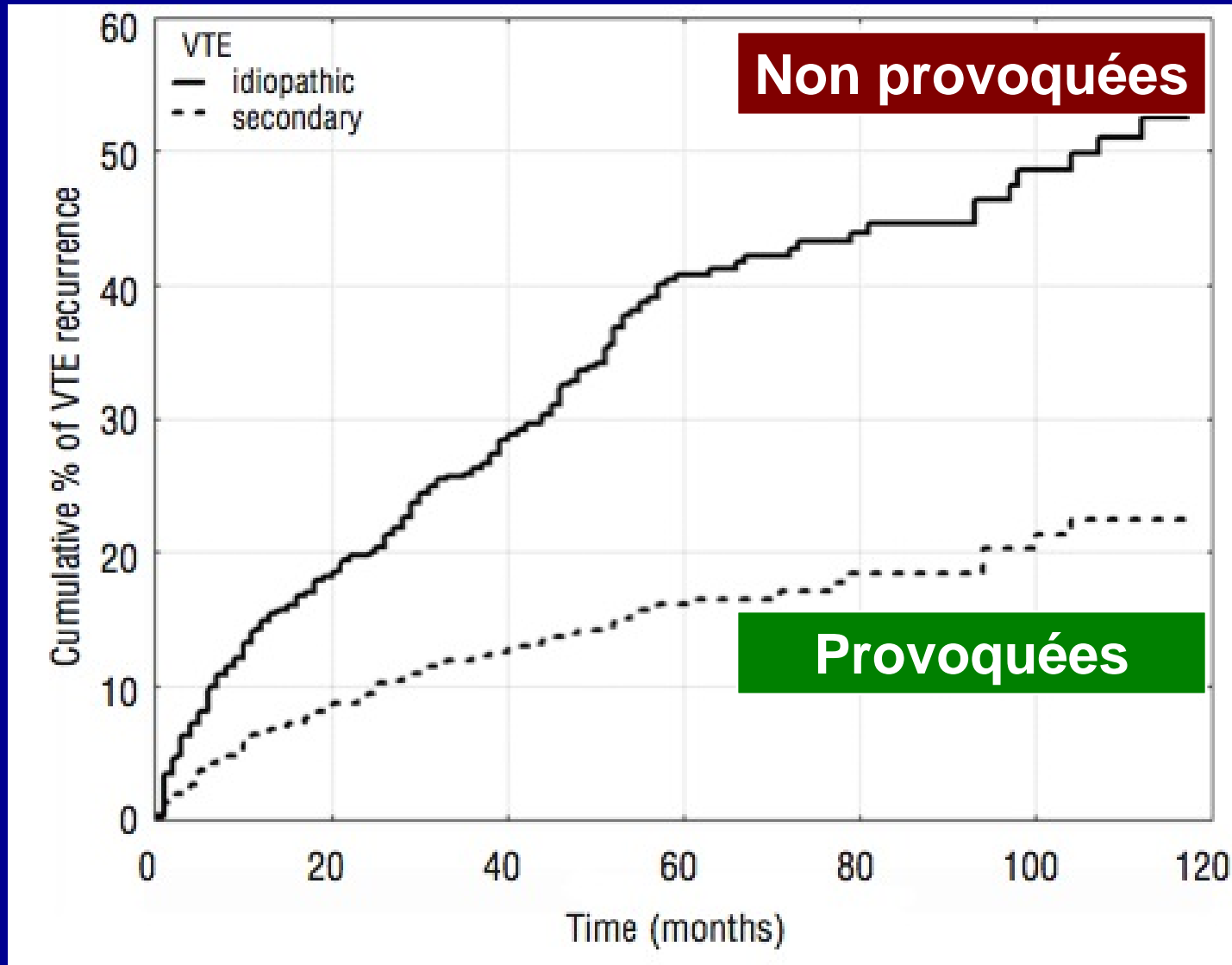
Situation	Recommandations	Grade
<p><u>TVP proximale ou EP <i>provoquées</i></u> (asympto. ou non)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Facteur de risque chirurgical • Facteur de risque non chirurgical transitoire 	<p>3 mois minimum</p> <p>3 mois</p> <p>3 mois</p>	<p>1B</p> <p>1B</p> <p>2B</p>
<p><u>TVP proximale ou EP <i>non provoquées</i></u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Risque de saignement bas ou modéré • Risque de saignement élevé 	<ul style="list-style-type: none"> • Thérapie long terme • 3 mois 	<p>2B</p> <p>1B</p>
<p><u>TEV avec cancer actif</u> (<i>Tx < 6 mois ou persistant</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Risque de saignement non élevé • Risque de saignement élevé • Choix de l'AC 	<ul style="list-style-type: none"> • Thérapie long terme • Thérapie long terme • HBPM plutôt que AVK 	<p>1B</p> <p>2B</p> <p>2B</p>

Risque de récurrence:
Risque relatif

•D-Dimère nég. 1 mois après l'arrêt AVK:	.4
•Syndrome APL:	2
•Thrombophilie:	1.5
•Homme (par rapport à une femme):	1.6
•Asiatique:	0.8
•Thrombus résiduel veines proximales:	1.5

Incidence cumulative de TEV

Provoquées VS non provoquées à 10 ans

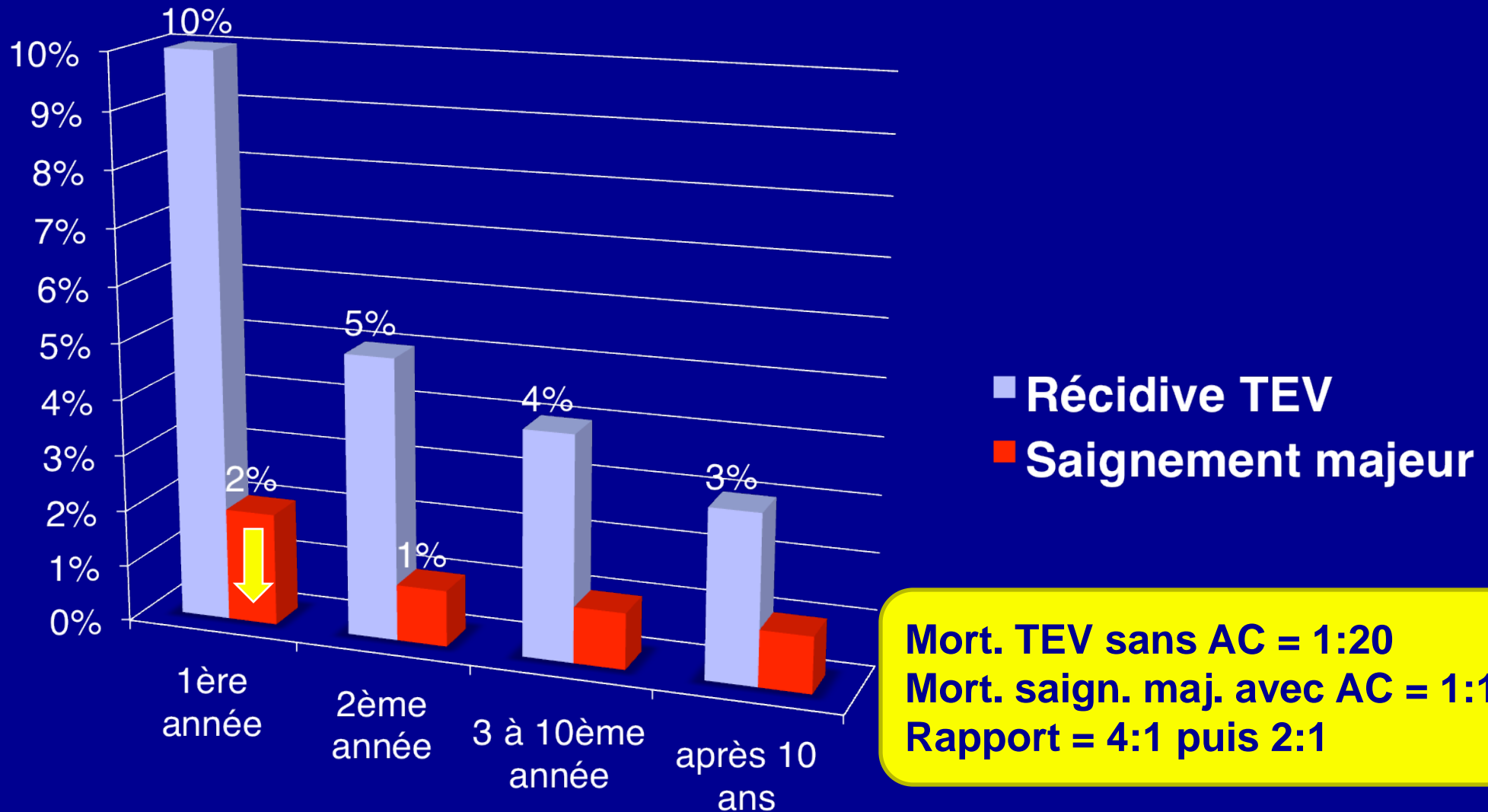


50%

20%

Risque de récurrence de TEV non prov. par année

En fonction du risque de saignement majeur

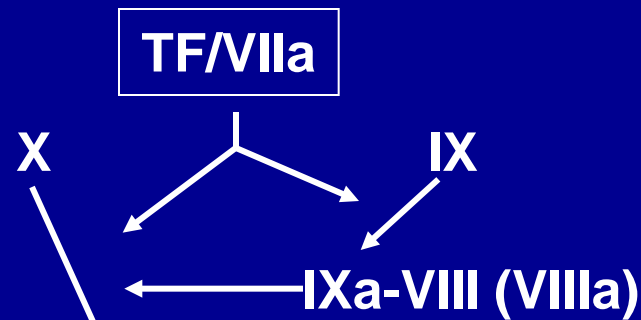


Nouveaux anticoagulants oraux 2014

Cascade de coagulation

"NACO"

Initiation



Production de thrombine



Thrombine activée



NACO Octobre 2014

Indications selon Santé Canada et INESSS



Rouge

Bleu



	Prévention TEV	Traitement TEV	FA
Dabigatran (Pradaxa™)	Approuvé ortho	Approuvé (TVP + EP)	Approuvé (INESSS +)
Rivaroxaban (Xarelto™)	Approuvé ortho (INESSS +)	Approuvé (TVP + EP) (INESSS +) phase III en cancer	Approuvé (INESSS +)
Apixaban (Eliquis™)	Approuvé ortho; phase II en cancer	Phase III (Complétée)	Approuvé (INESSS +)
Edoxaban	Phase III (Complétée)	Phase III (Complétée)	Phase III (Complétée)

Adapté et modifié de: J.Eikelboom et al. Circulation. 2010;121:1523-1532	Apixaban (Eliquis™)	Rivaroxaban (Xarelto™)	Dabigatran (Pradaxa™)
Mécanisme d'action	Inhibiteurs directs du FXa		Inhibiteur direct du FIIa
Schéma d'administration	Deux fois par jour (TEV et FA)	Une fois par jour (TEV* et FA)	Deux fois par jour (TEV et FA)
Effet de l'alimentation	Non	Oui	Non
Clairance rénale	~27 %	33 %	85 %
ASC: CICr 15-29 ml/min	↑ 1,44X	↑ 1,60X	↑ 6X (CICr 10-30ml/min)
Demi-vie moyenne (t1/2)	~12h	7–13 h	14–17 h
tmax	3 h	2–4 h	0,5–2 h
Interactions médicamenteuses	Inhibiteurs de CYP 3A4 et de gp-P Inducteurs de CYP 3A4	Inhibiteurs de CYP 3A4 et de gp-P Inducteurs de CYP 3A4	Inhibiteurs de gp-P Amiodarone

NACO pour le TX de TEV

Comme substitut immédiat au Tx parentéral + warfarine


	EINSTEIN-DVT ¹	EINSTEIN-PE ²	AMPLIFY ³
No. of patients	3 449 (acute, symptomatic DVT)	4 832 (acute, symptomatic PE with or without DVT)	5 395 (acute VTE)
Design	Non-inferiority, open label	Non-inferiority, open label	Non-inferiority, double blind
Study Drug	Rivaroxaban 15 mg BID for 3 weeks, followed by 20 mg	Rivaroxaban 15 mg BID for 3 weeks, followed by 20 mg OD	Apixaban 10 mg BID for 7days followed by 5 mg OD
Control	Subcutaneous enoxaparin followed by a VKA (warfarin or acenocoumarol)	Subcutaneous enoxaparin followed by a VKA (warfarin or acenocoumarol)	Subcutaneous enoxaparin for 5 days followed by warfarin
Primary efficacy outcomes	Recurrent VTE	Recurrent VTE	Recurrent symptomatic VTE or death related to VTE
Primary safety outcomes	Major bleeding or clinically relevant non-major bleeding	Major bleeding or clinically relevant non-major bleeding	Major bleeding or clinically relevant non-major bleeding



1. Bauersachs R, et al. *N Engl J Med.* 2010;363(26):2499–2510.
2. Büller HR, et al. *N Engl J Med.* 2012;366(14):1287–1297.
3. AMPLIFY Investigators, et al. *N Engl J Med.* 2013;369(9):799–808

NACO pour le TX de TEV

Après un Tx parentéral initial + warfarine

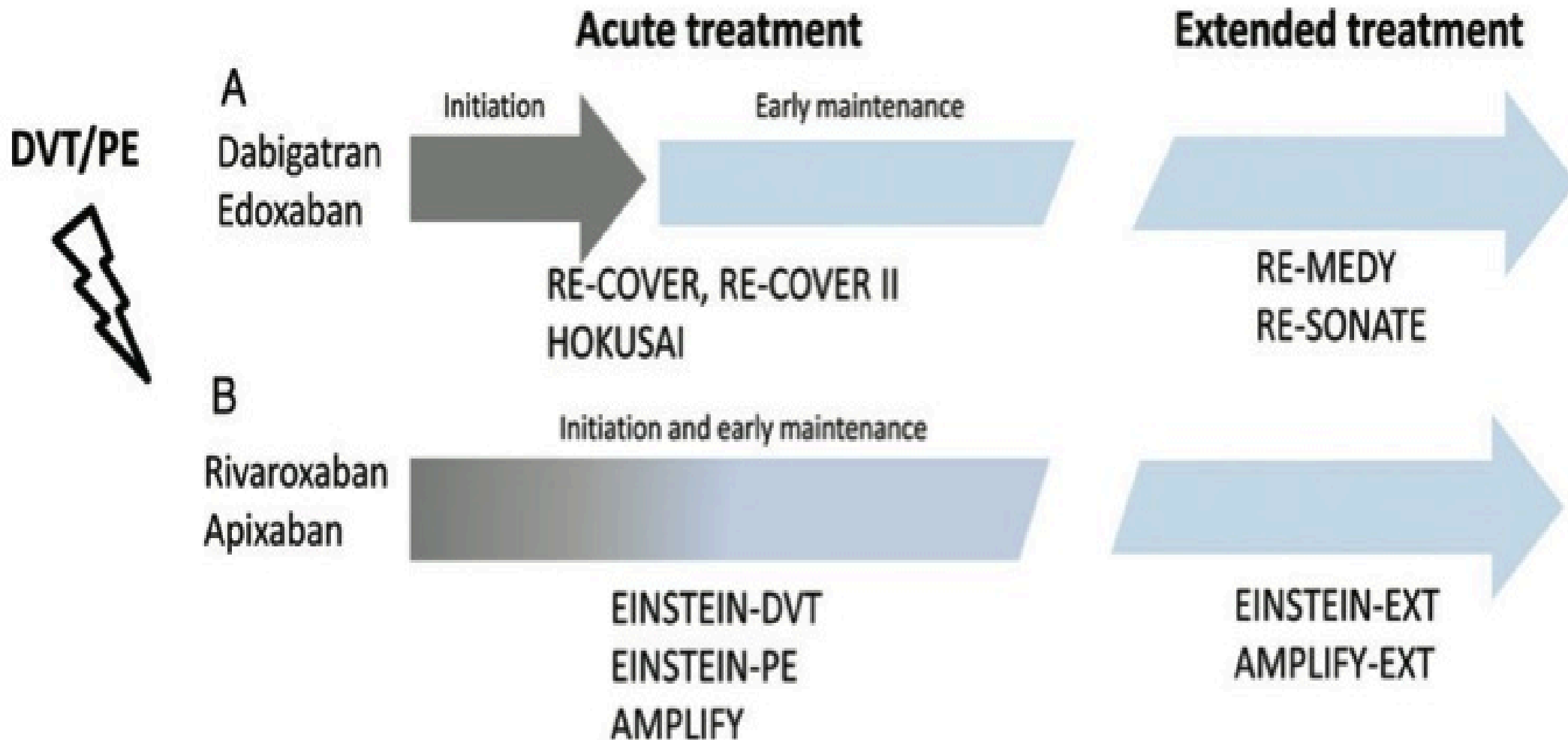
	RE-COVER ⁴	HOKUSAI-VTE ⁵
No. of patients	2 539 (acute PE)	4 832 (acute, symptomatic PE with or without DVT)
Design	Non-inferiority, double blind	Non-inferiority, double blind
Study Drug	Parenteral Tx followed by Dabigatran 150 mg bid  (110 BID also in Canada!)	Heparin (enoxaparin or UFH) followed by edoxaban 60 mg daily (or 30 mg daily if CrCl 30-50 mL/min or wt < 60 kg)
Control	Double-blind warfarin (INR 2–3)	Heparin (enoxaparin or UFH) followed by warfarin
Primary efficacy outcomes	Recurrent symptomatic, VTE and related deaths	Recurrent symptomatic VTE
Primary safety outcomes	Bleeding events, acute coronary syndromes, other adverse events, results of liver-function tests	Major bleeding or clinically relevant non-major bleeding

4. RE-COVER Study Group, *et al.* *N Engl J Med.* 2009;361(24):2342–2352.

5. Hokusai-VTE Investigators, *et al.* *N Engl J Med.* 2013.

Les NACO pour la TEV

Comparaison des devis d'études



Les NACO pour la TEV

Comparaison des devis d'études: *TVP seulement vs EP avec/sans TVP*

Table 5 Numbers of patients with deep vein thrombosis only or pulmonary embolism (with or without deep vein thrombosis) in the various trials with direct oral anticoagulants in venous thrombo-embolism

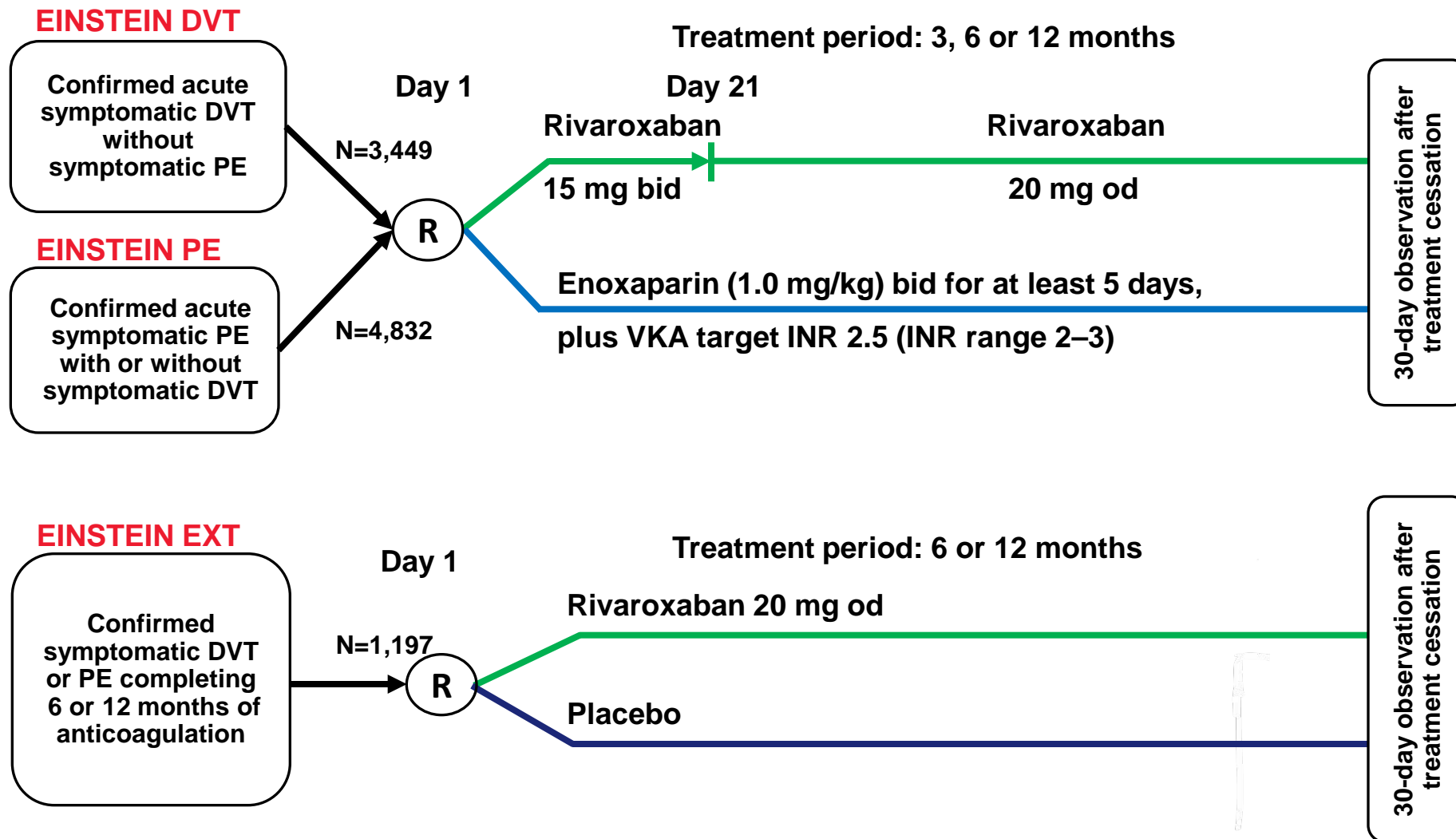
Treatment/drug	Study	Patients (n)	With DVT (n)	With PE (n)
Initial/dabigatran	RE-COVER	2534	1749	785
Initial/dabigatran	RE-COVER II	2589	^a	^a
Initial/rivaroxaban	EINSTEIN-DVT	3428	3405	23
Initial/rivaroxaban	EINSTEIN-PE	4832	0	4832
Initial/apixaban	AMPLIFY	5368	3532	1836
Initial/edoxaban	HOKUSAI-VTE	8240	4921	3319
Extended/dabigatran	RE-SONATE	1315	872	443
Extended/dabigatran	RE-MEDY ^b	2854	1860	994
Extended/rivaroxaban	EINSTEIN-EXT	1196	742	454
Extended/apixaban	AMPLIFY-EXT	2482	1622	860

34,832

39%

Rivaroxaban et TEV, comme traitement initial

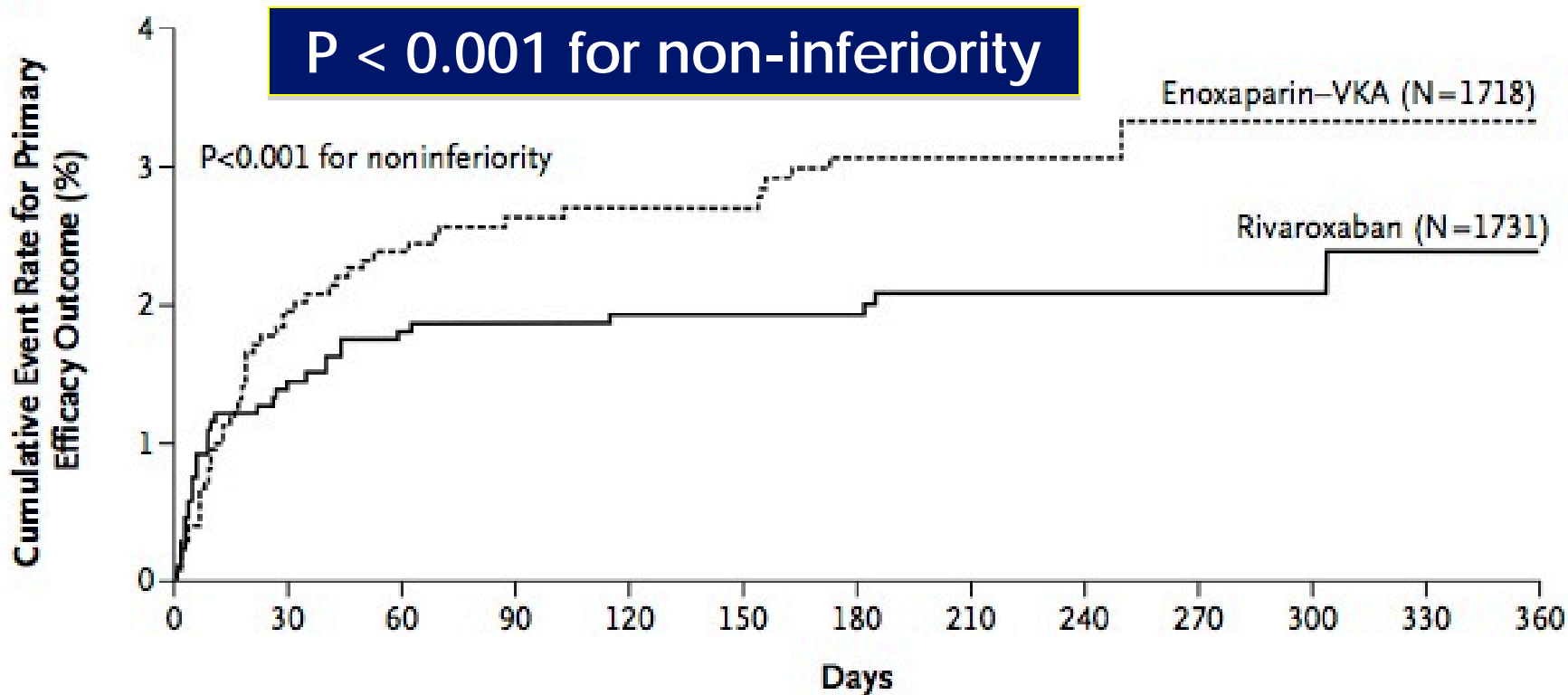
EINSTEIN DVT, PE et EXT



Rivaroxaban: EINSTEIN-DVT

Efficacité primaire: récurrence de TEV symptomatique

A Acute DVT Study

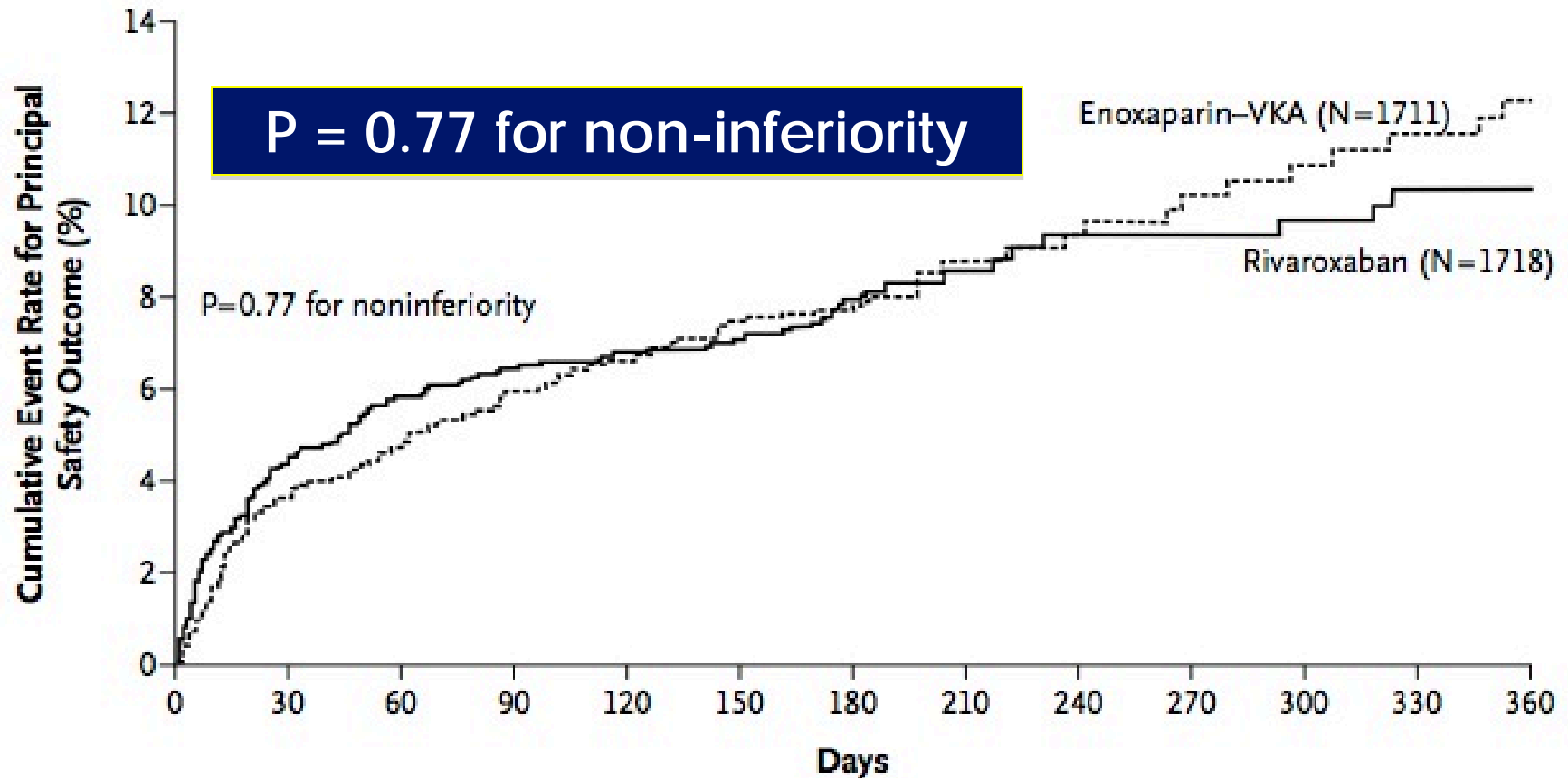


No. at Risk

Rivaroxaban	1731	1668	1648	1621	1424	1412	1220	400	369	363	345	309	266
Enoxaparin-VKA	1718	1616	1581	1553	1368	1358	1186	380	362	337	325	297	264

Rivaroxaban: EINSTEIN-DVT

Issue principale de sécurité: saignement majeur ou saignement non-majeur cliniquement significatif

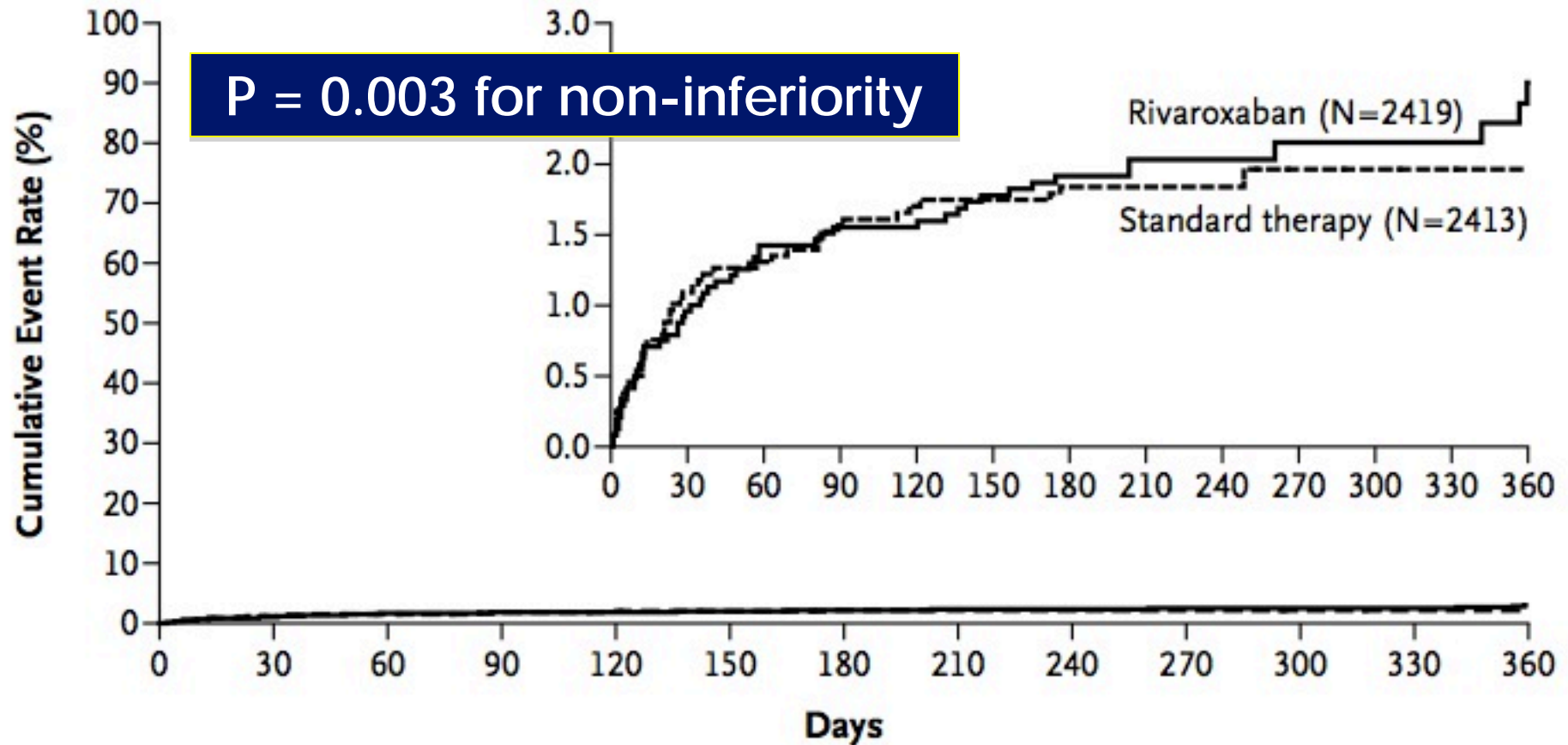


No. at Risk

Rivaroxaban	1718	1585	1538	1382	1317	1297	715	355	338	304	278	265	140
Enoxaparin-VKA	1711	1554	1503	1340	1263	1238	619	338	321	287	268	249	118

Rivaroxaban: EINSTEIN-PE

Efficacité primaire: récurrence de TEV symptomatique



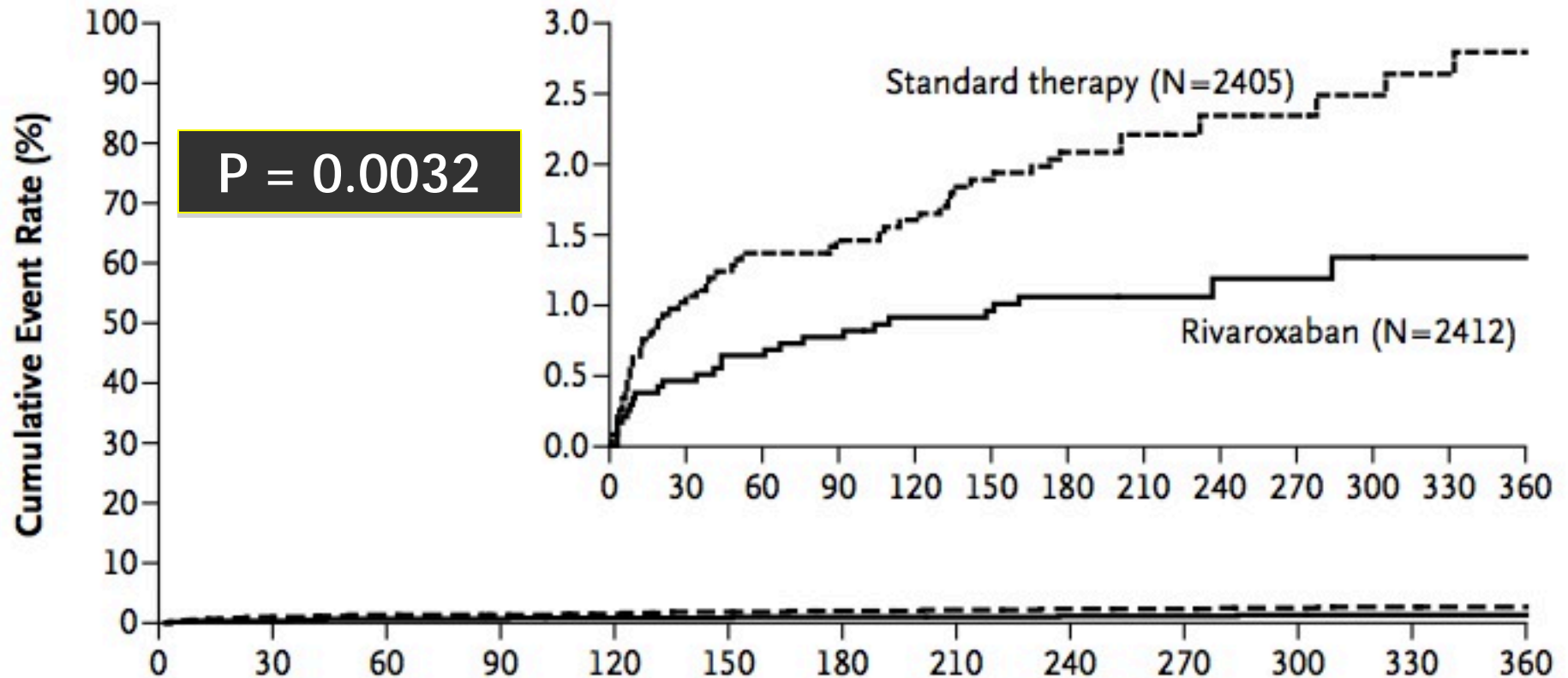
$P = 0.003$ for non-inferiority

No. at Risk

Rivaroxaban	2419	2350	2321	2303	2180	2167	2063	837	794	785	757	725	672
Standard therapy	2413	2316	2295	2273	2155	2146	2050	835	787	772	746	722	675

Rivaroxaban: EINSTEIN-PE

Saignements majeurs

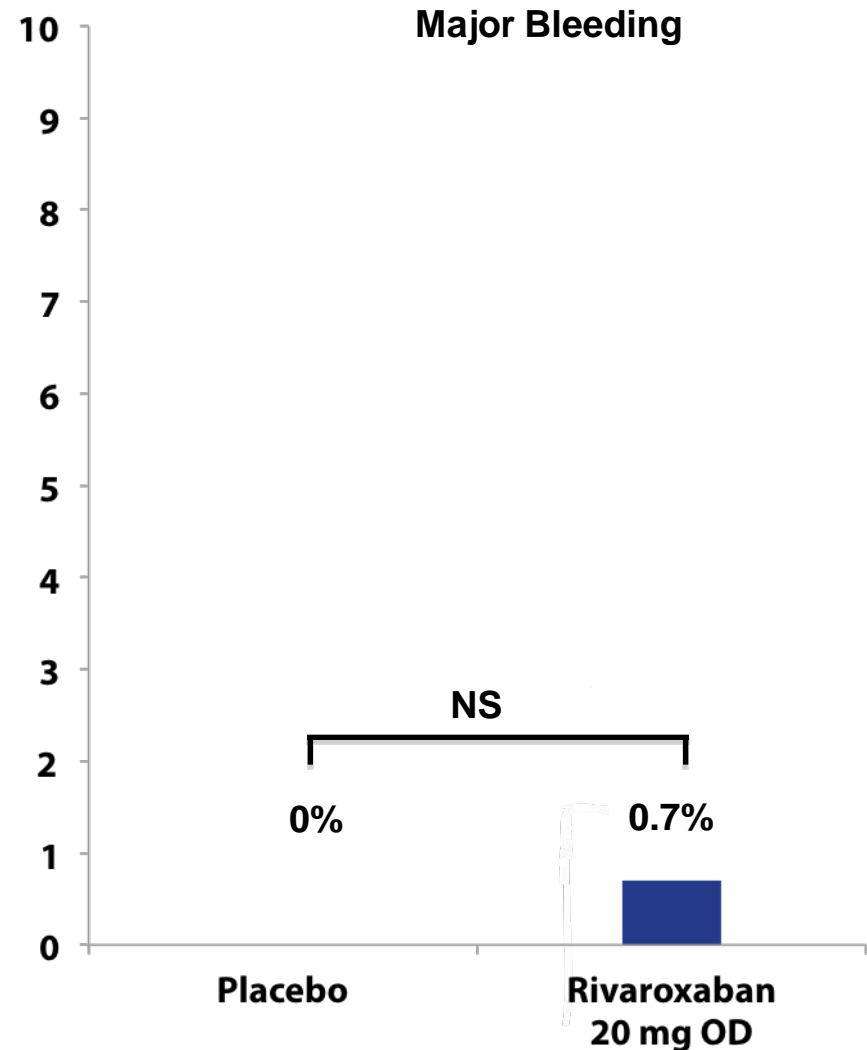
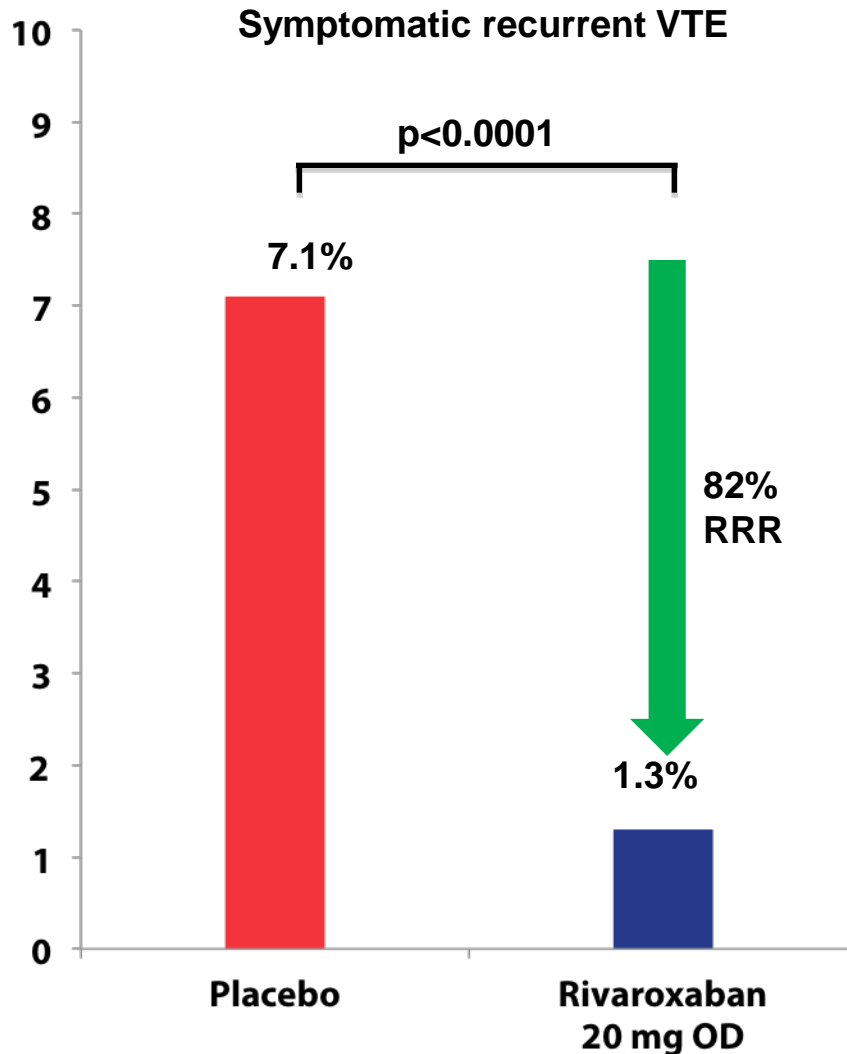


P = 0.0032

No. at Risk	Rivaroxaban n/N (%)	Enoxaparin/VKA n/N (%)	HR (95% CI) p-value				
Rivaroxaban	2412	2281	26/2412 (1.1)	52/2405 (2.2)	0.49 (0.31–0.79) p=0.0032	659	350
Standard therapy	2405	2270				642	278

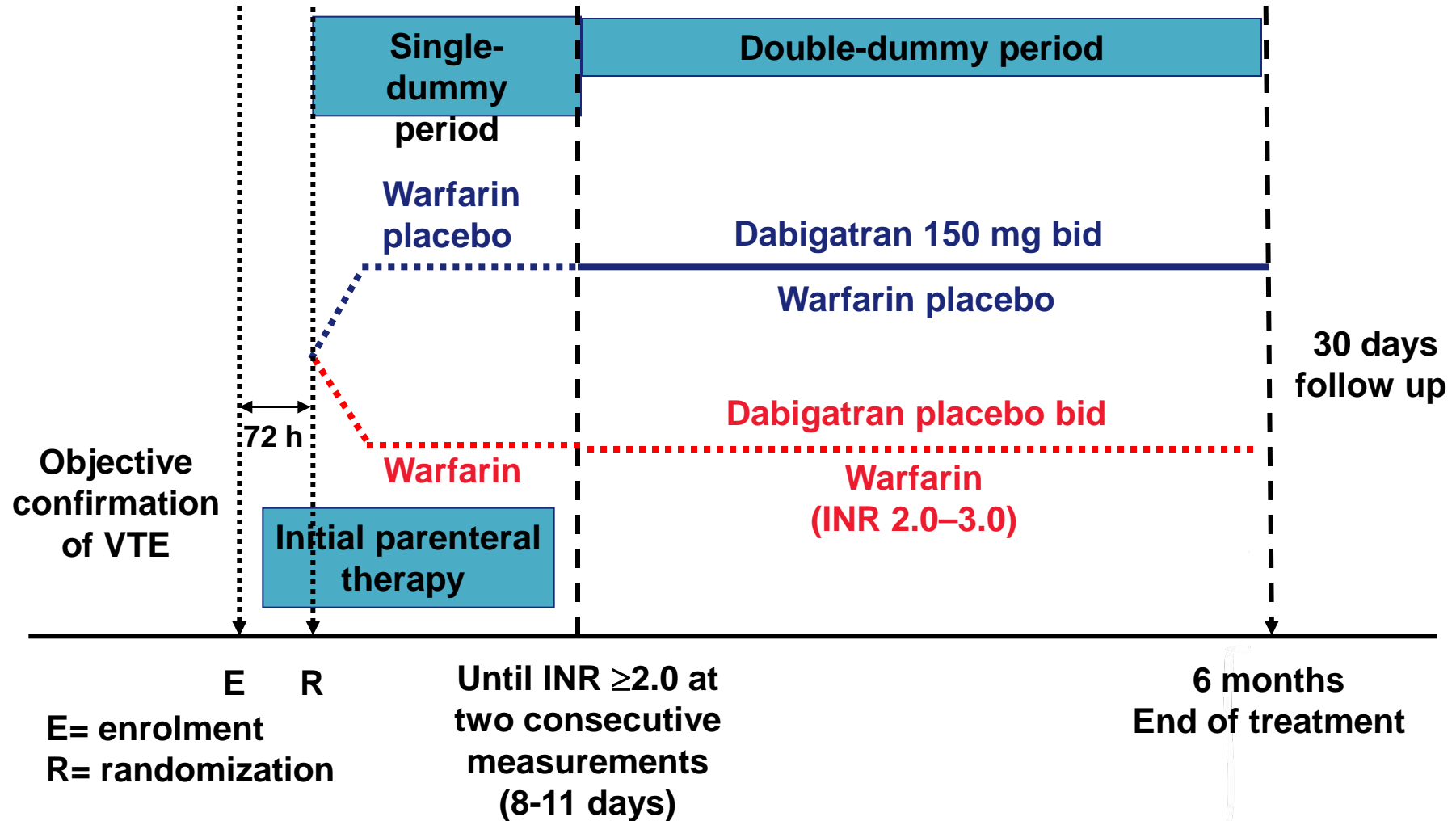
Rivaroxaban: EINSTEIN Extension

Efficacité et saignements



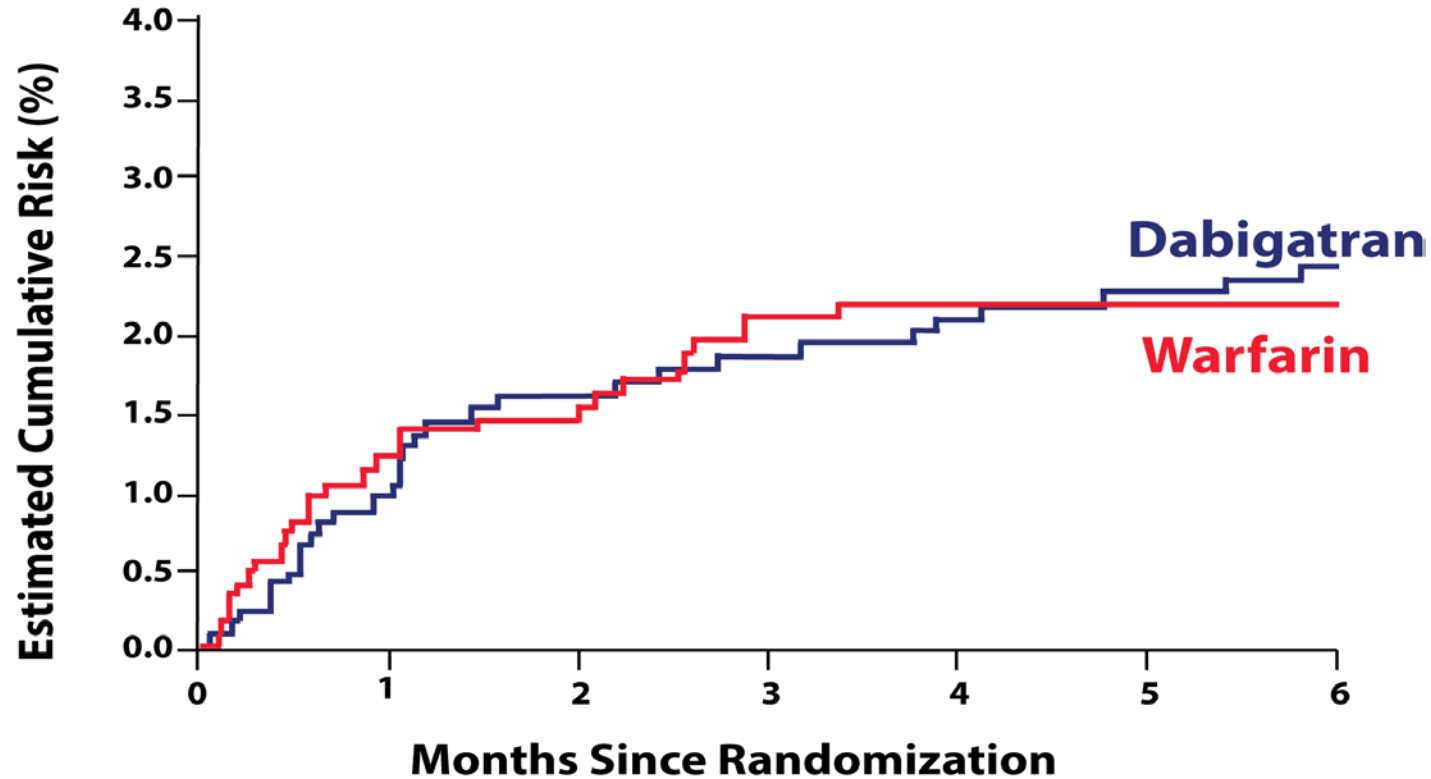
Dabigatran et TEV, après traitement parentéral

RE-COVER™



Dabigatran et TEV, après traitement parentéral

RE-COVER™ Risque de TEV fatale ou non



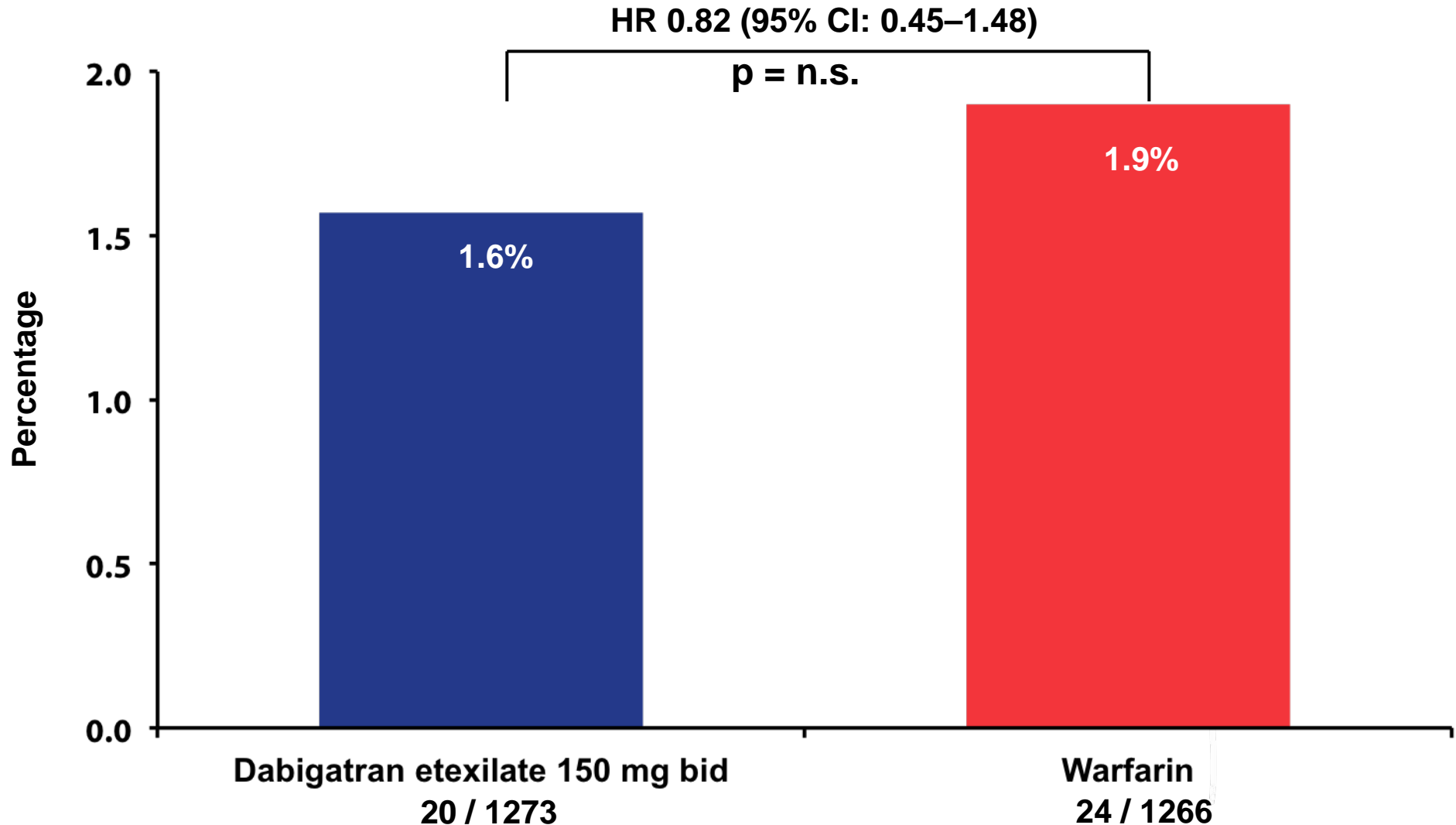
No. at risk

Dabigatran	1274	1238	1221	1203	1192	1181	1024
Warfarin	1265	1215	1204	1194	1187	1174	998

Dabigatran was non-inferior to warfarin for prevention of recurrent or fatal VTE (P<0.001 for both hazard ratio and risk difference criteria).

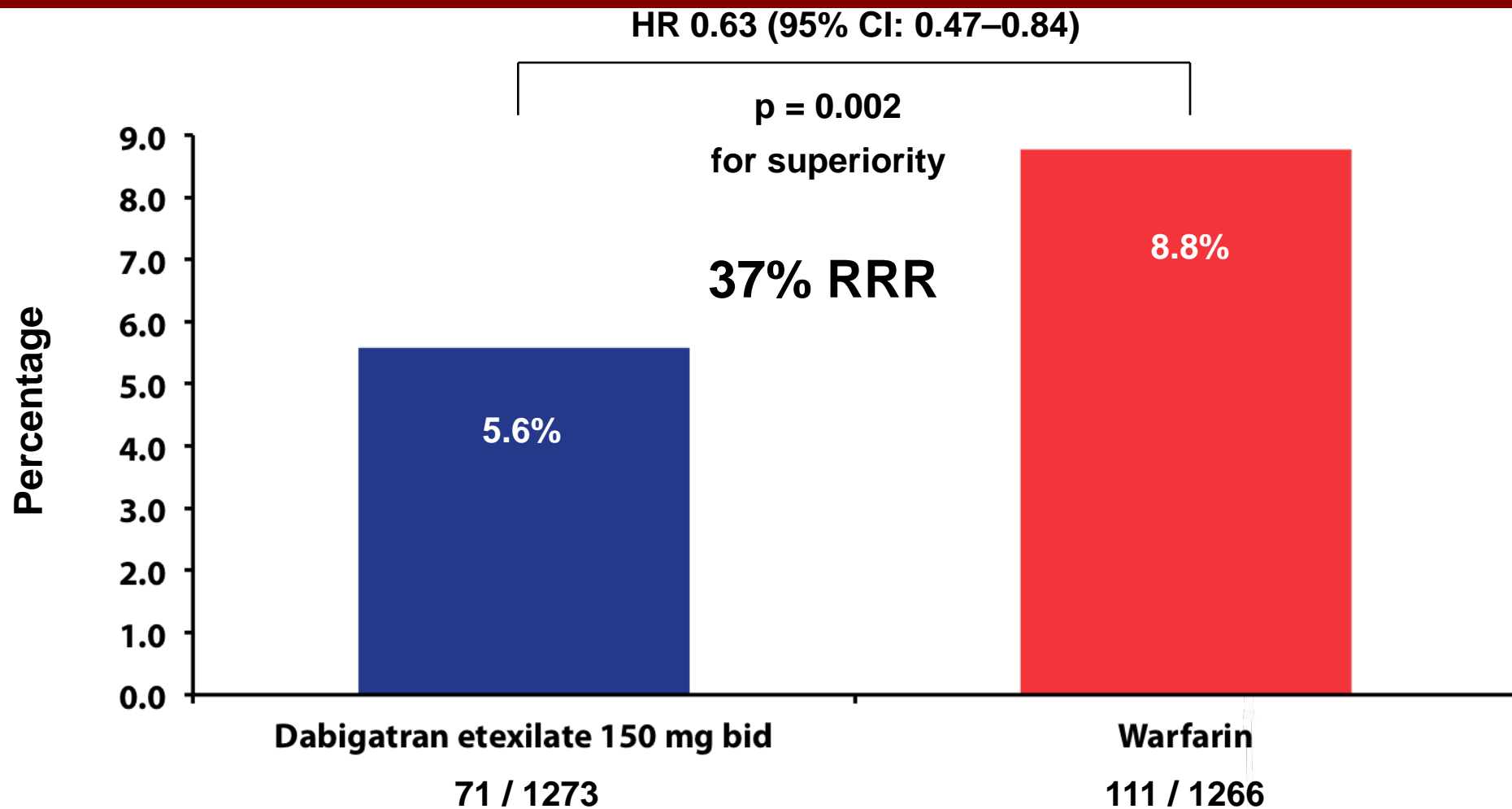
Dabigatran et TEV, après traitement parentéral

RE-COVER™ Saignements majeurs



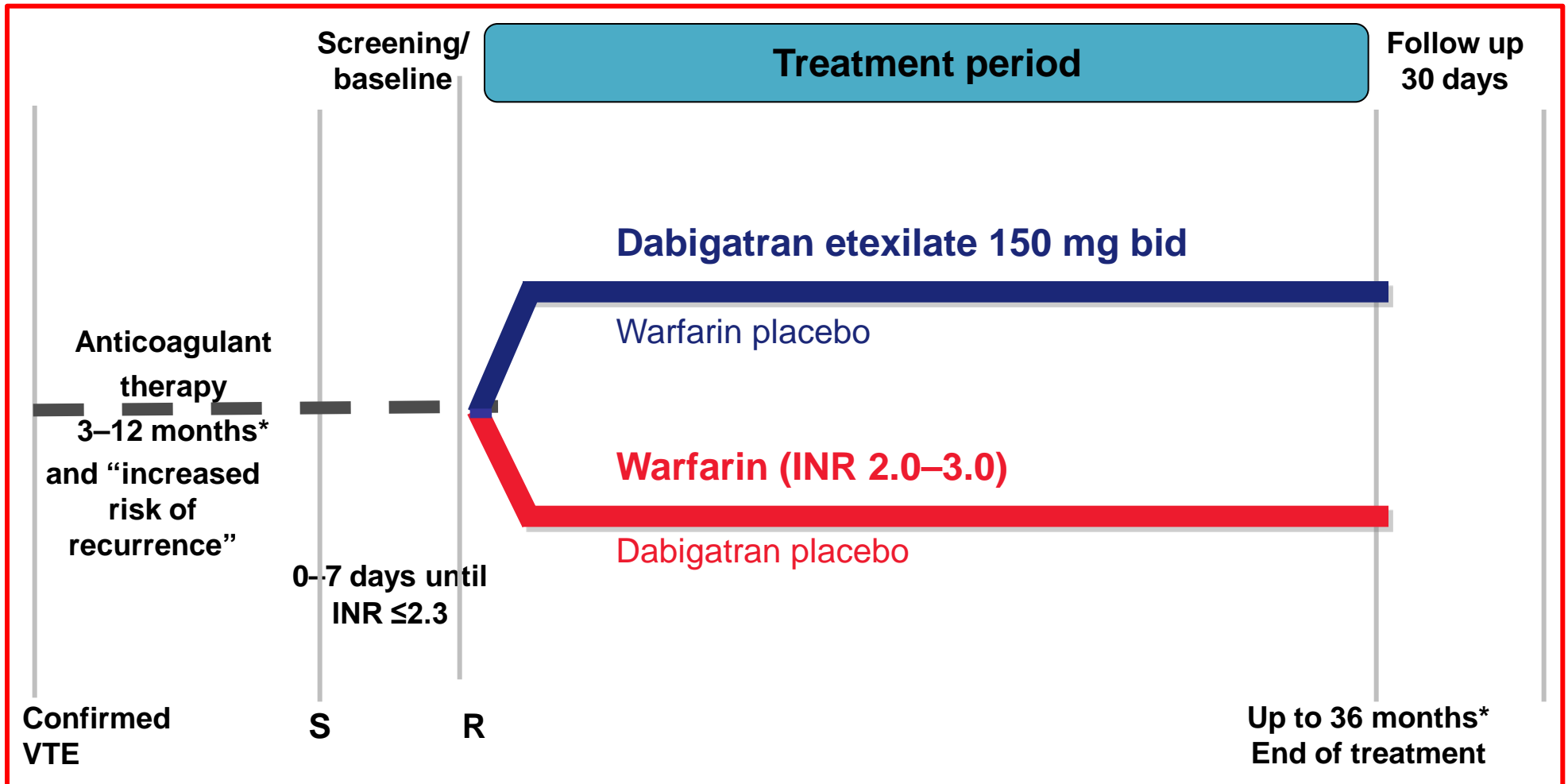
Dabigatran et TEV, après traitement parentéral

RE-COVER™ Saignements majeurs et non-majeurs cliniquement significatifs



Dabigatran à long terme vs warfarine

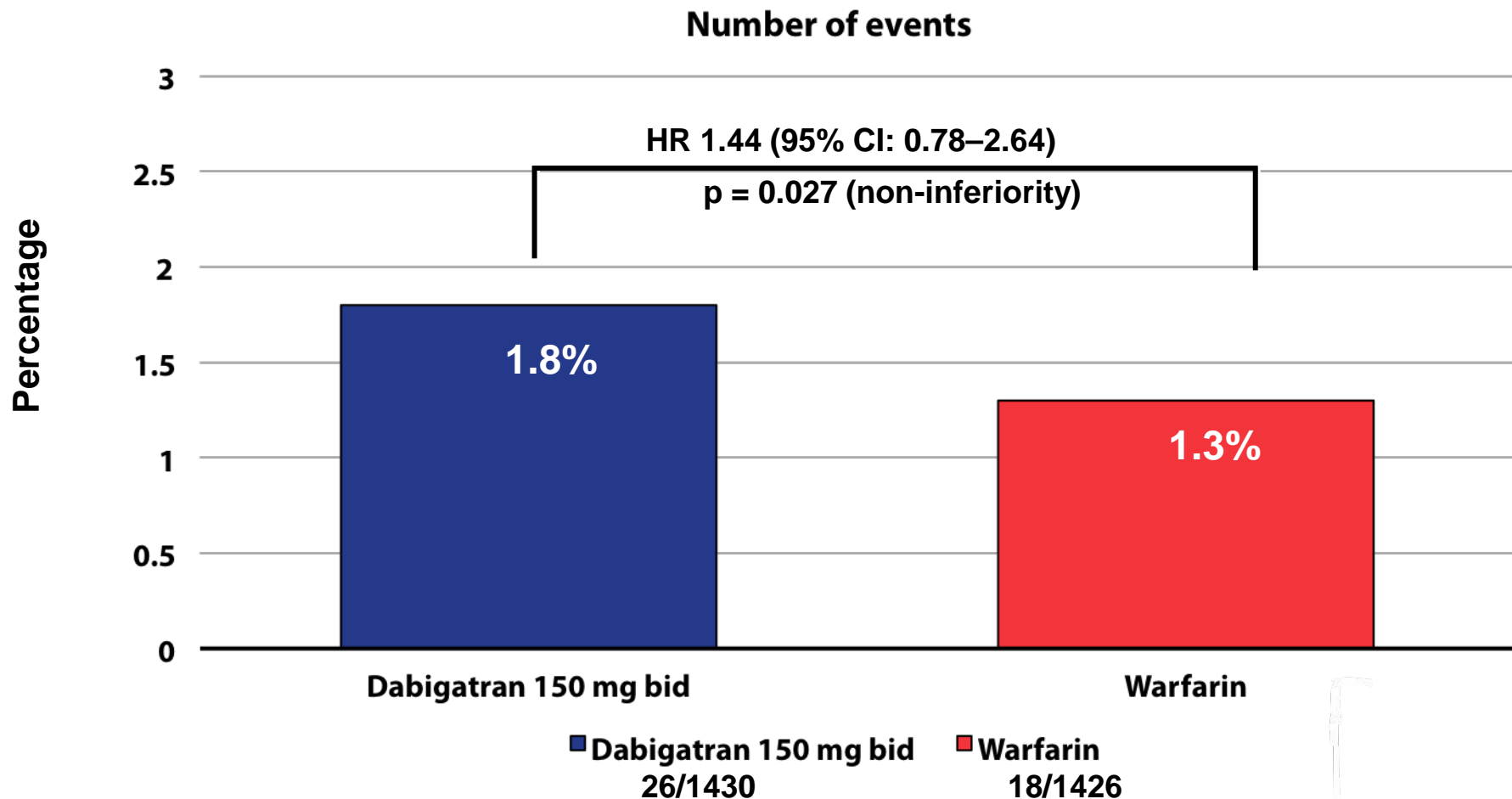
RE-MEDY™



*Original protocol, 3–6 months of pre-treatment, then 18 months on study drug; amendment allowed 3–12 months of pre-treatment, then up to 36 months on study drug.

Dabigatran à long terme vs warfarine

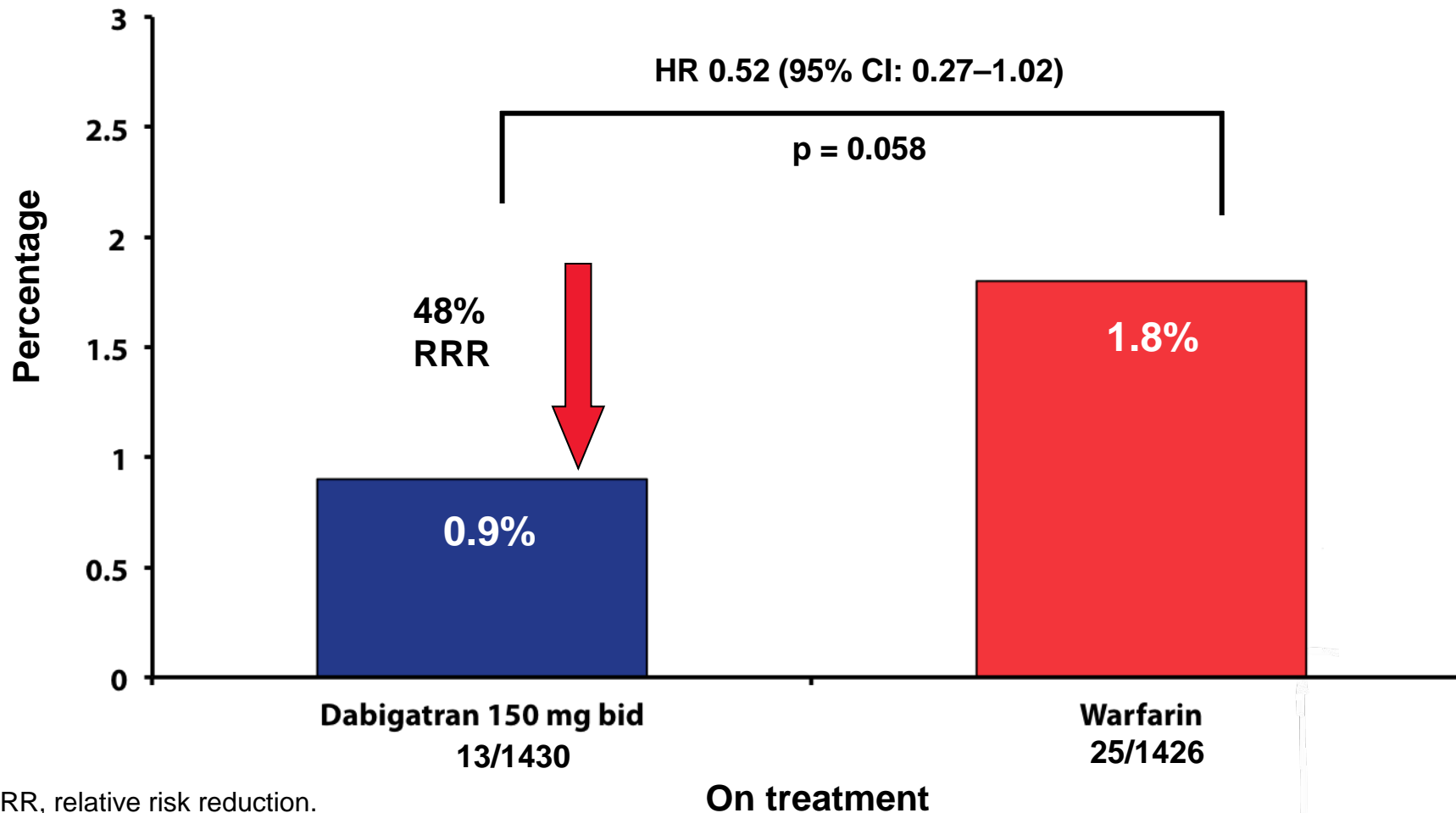
RE-MEDY™ et récurrence de TEV fatale ou non



Risk difference 0.38 (95% CI: -0.50–1.25); p < 0.0001 (non-inferiority).

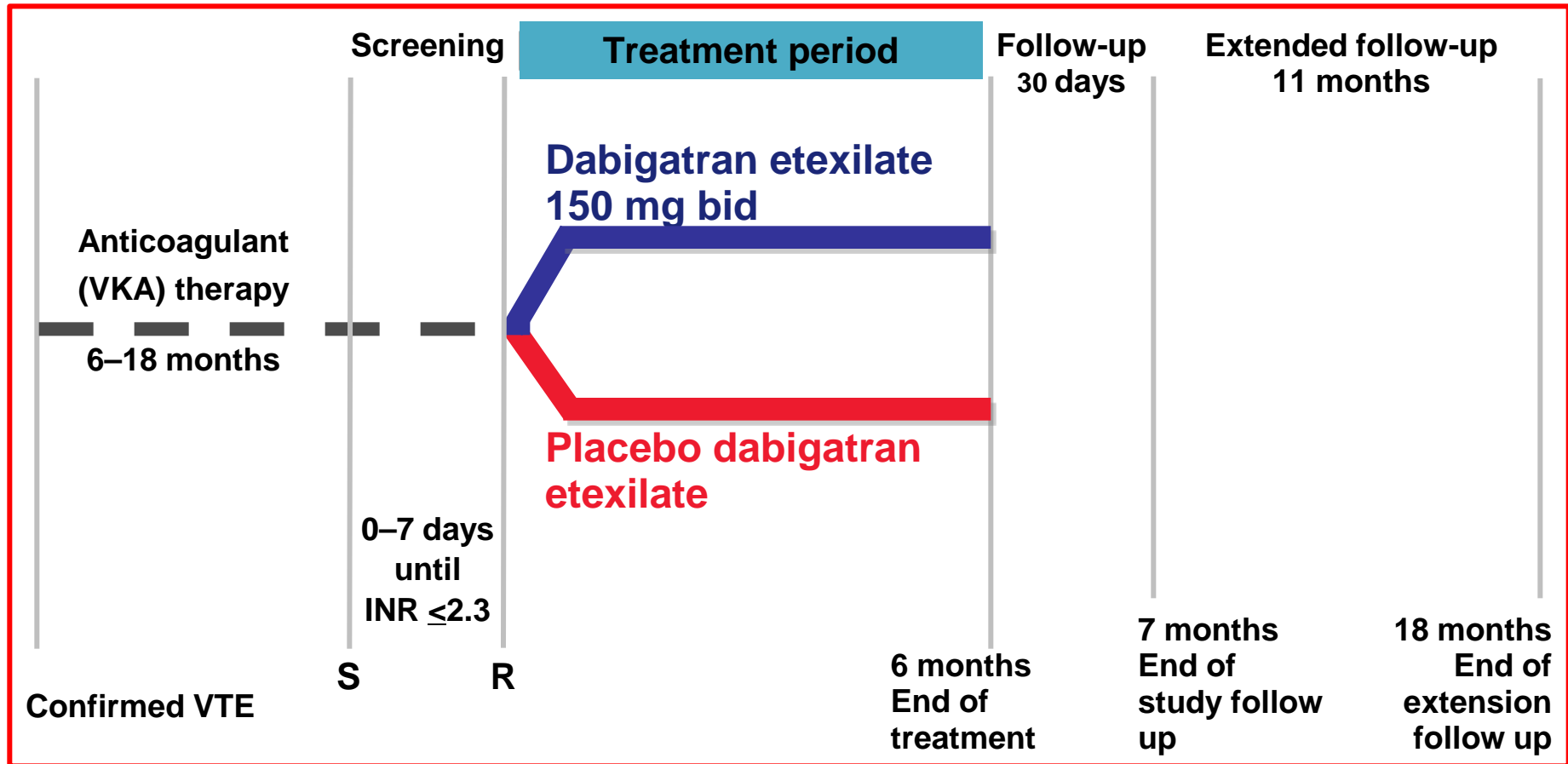
Dabigatran à long terme vs warfarine

RE-MEDY™ et saignements majeurs



Dabigatran à long terme vs placebo

RE-SONATE™

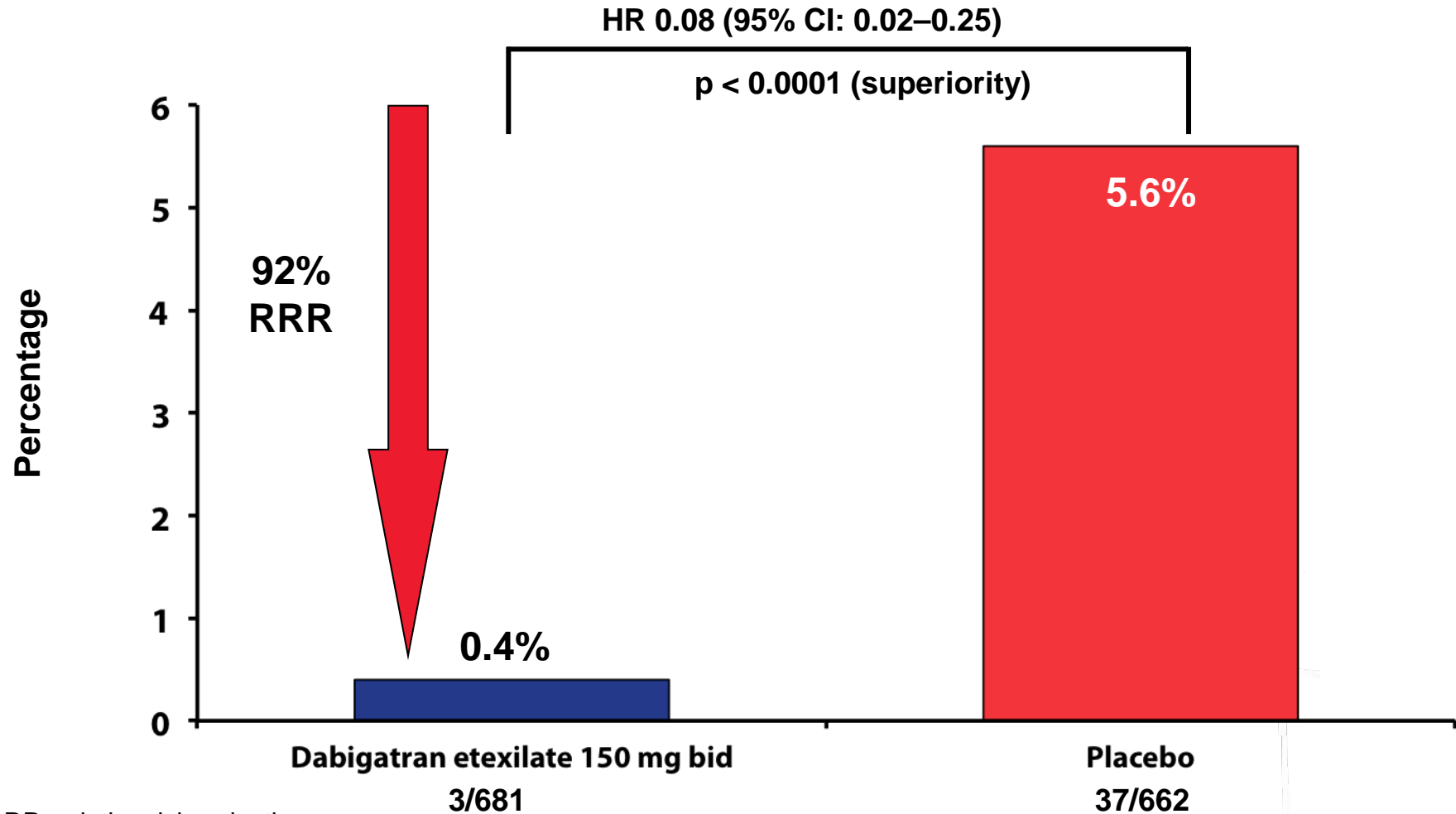


After 36 events, the next (3-month) visit was the final on-treatment visit

S, screening; R, randomization.

Dabigatran à long terme vs placebo

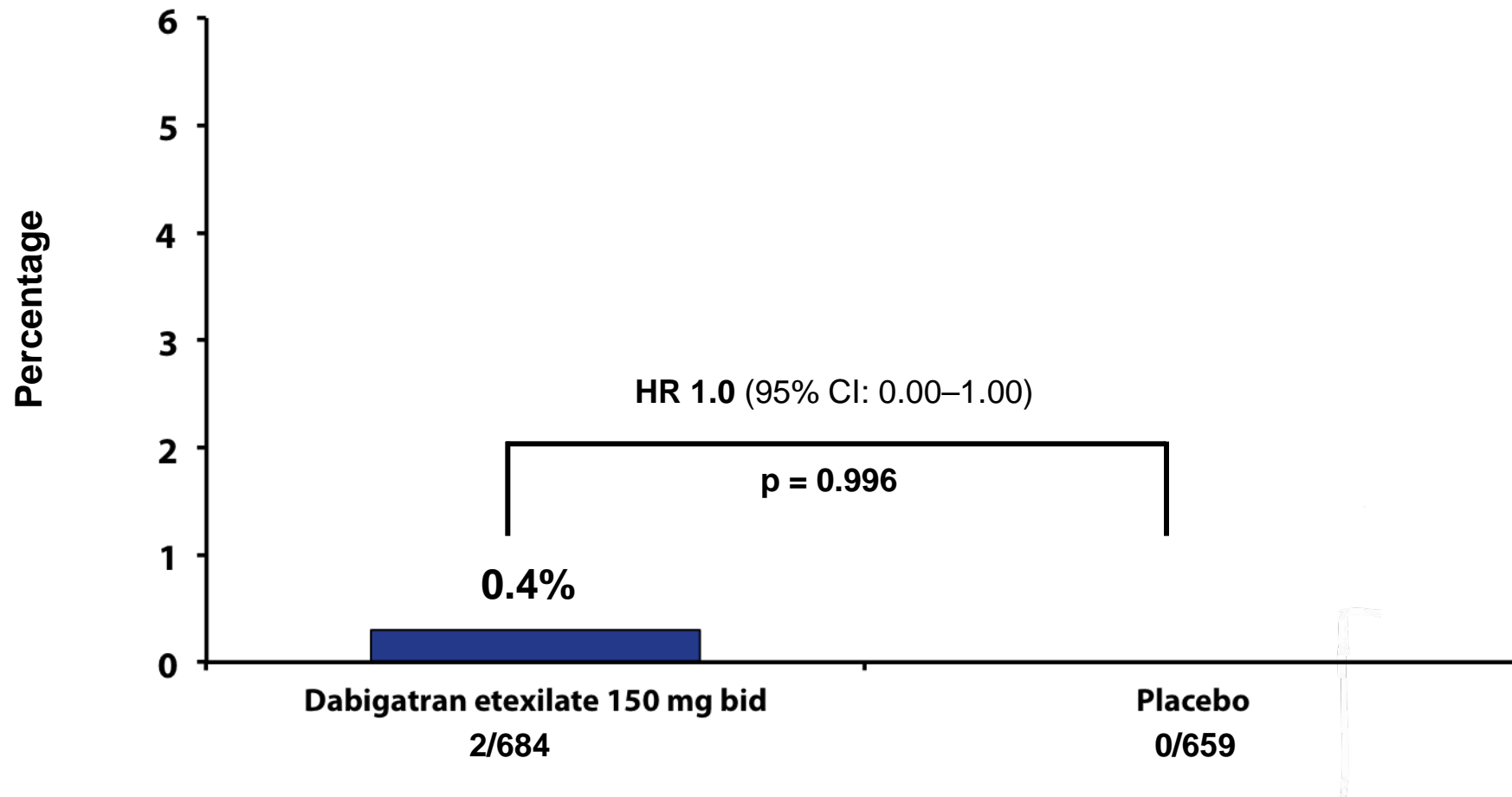
RE-SONATE: Récidive de TEV symptomatique



RRR, relative risk reduction.

Dabigatran à long terme vs placebo

RE-SONATE: *Saignements majeurs*

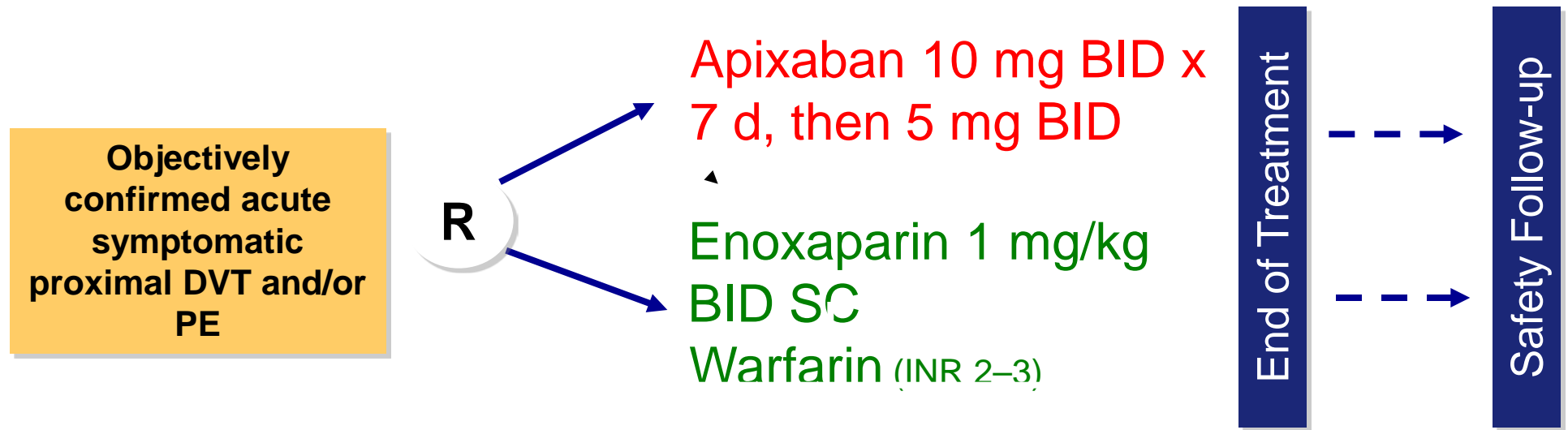


*Both MBEs were gastrointestinal with transfusions ≥ 2 units.

Apixaban et TEV comme traitement initial

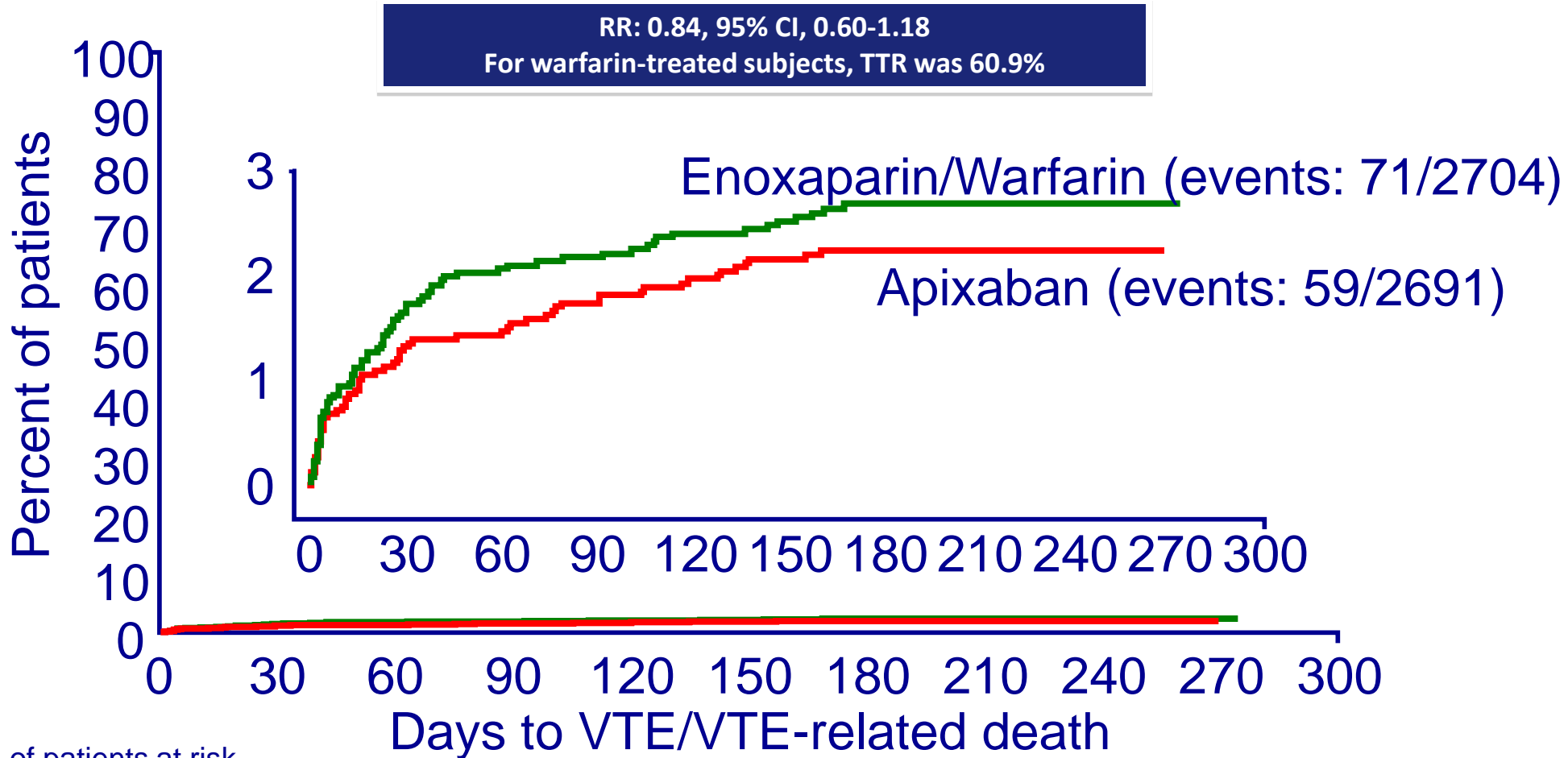
AMPLIFY

- **Aim:** To compare the efficacy and safety of apixaban alone with conventional anticoagulant therapy (enoxaparin/warfarin) for 6 months in patients with acute symptomatic DVT and/or PE
- **Design:** Randomized, double-blind, noninferiority study



AMPLIFY

Récidive de TEV fatale ou non

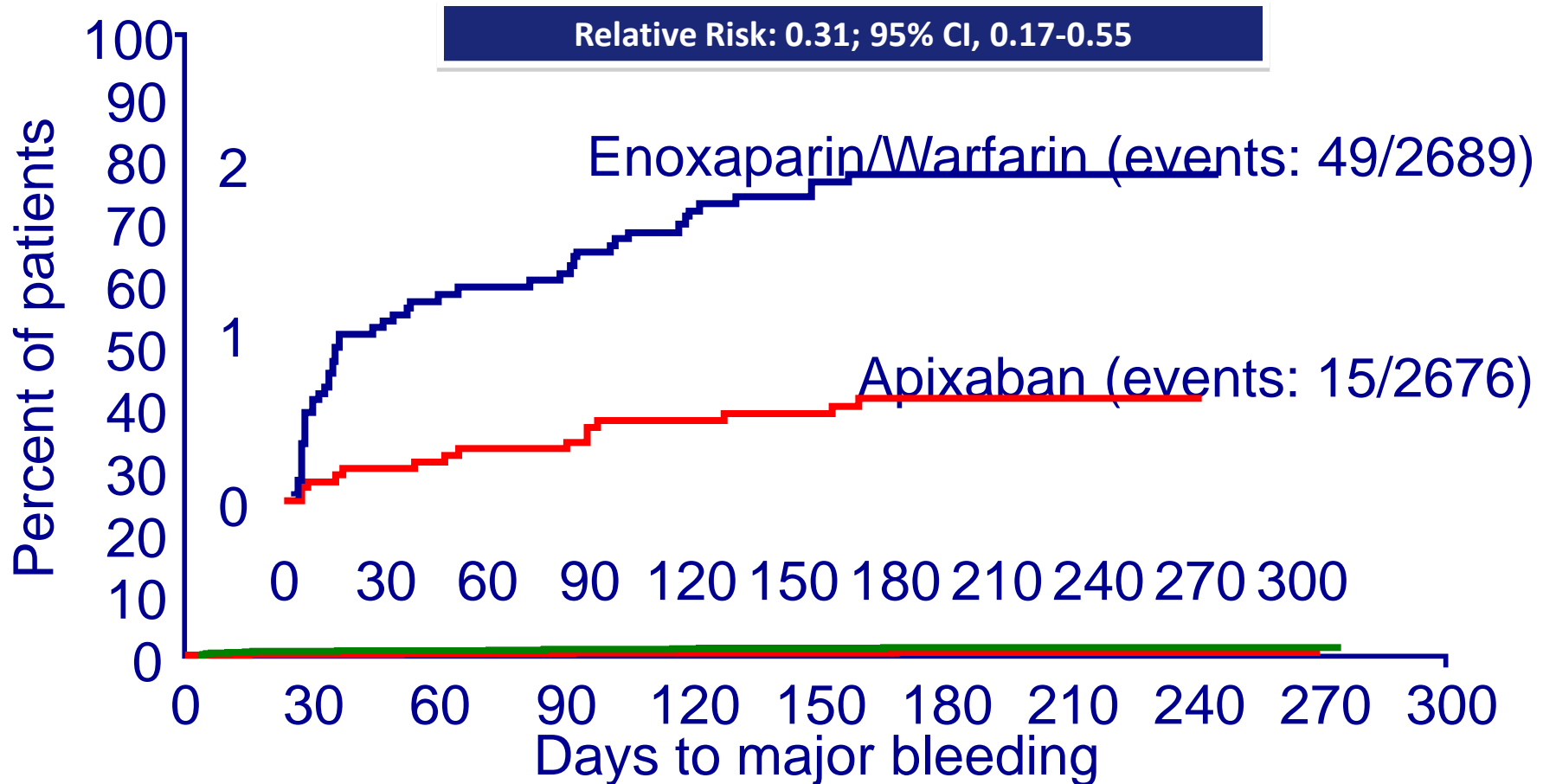


No. of patients at risk

Apixaban	2691	2606	2586	2563	2541	2523	62	4	1	0	0
Eno/War	2704	2609	2585	2555	2543	2533	43	3	1	1	0

AMPLIFY

Saignements majeurs



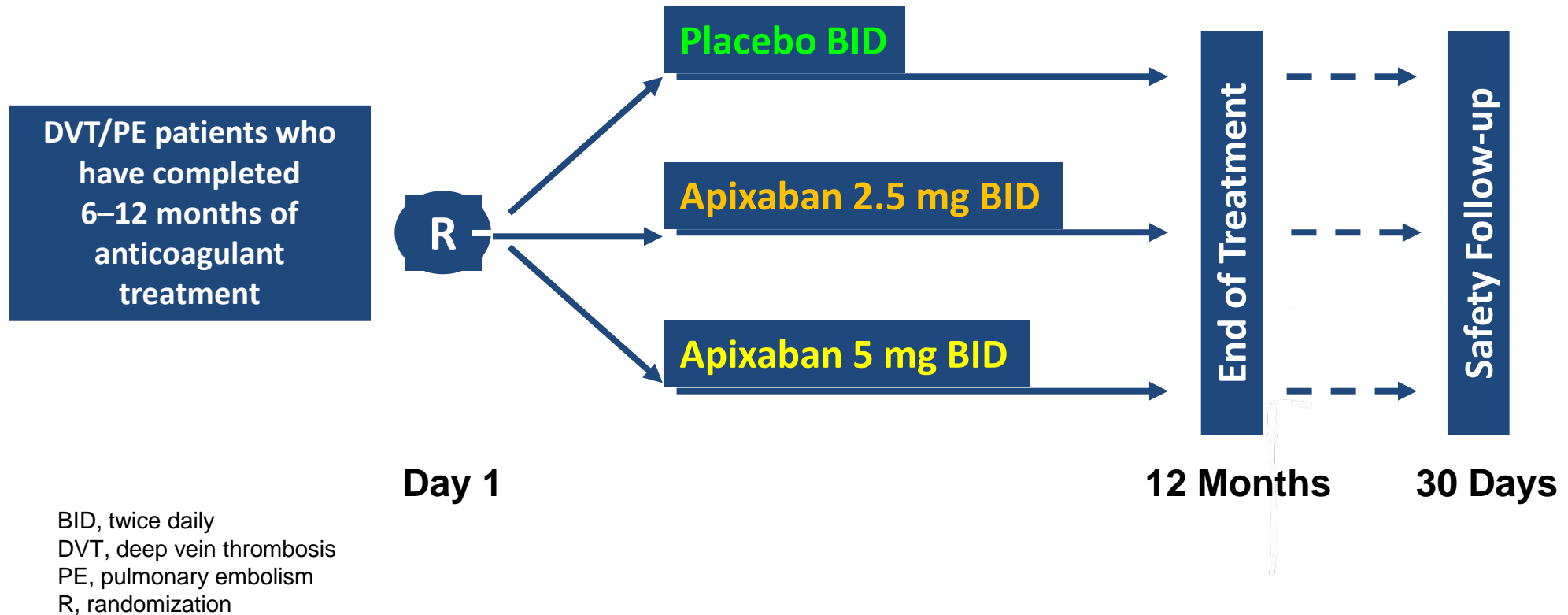
No. of patients at risk

Apixaban	2676	2519	2460	2409	2373	2339	61	4	1	0	0
Eno/War	2689	2488	2426	2383	2339	2310	43	3	1	1	0

Apixaban et TEV à long terme

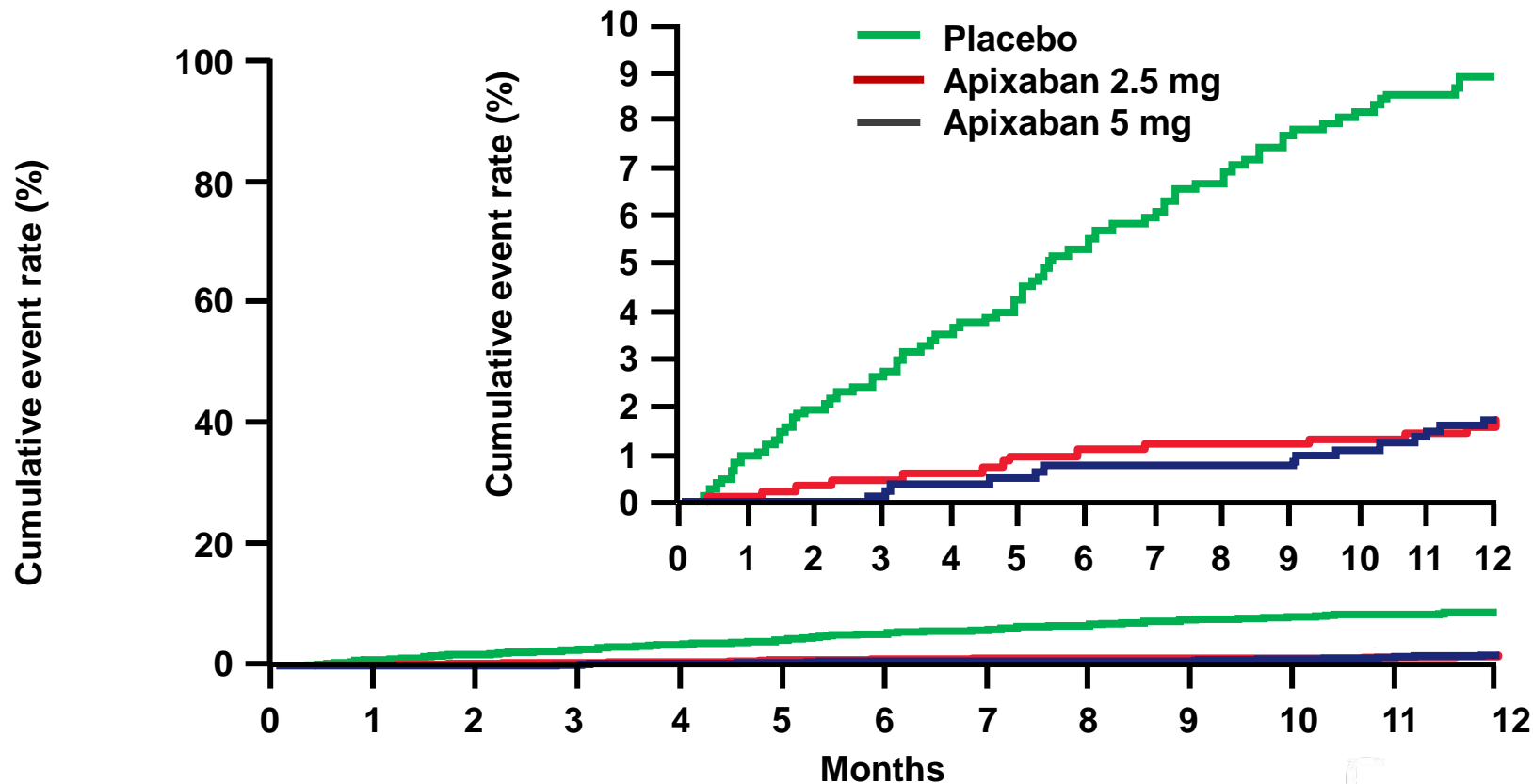
AMPLIFY-EXT : 2 doses vs Placebo

- **Aim:** To compare the efficacy and safety of two doses of apixaban with placebo for the extended treatment of patients with VTE
- **Design:** Randomized, double blind, placebo-controlled, superiority study



Apixaban et TEV à long terme: AMPLIFY-EXT

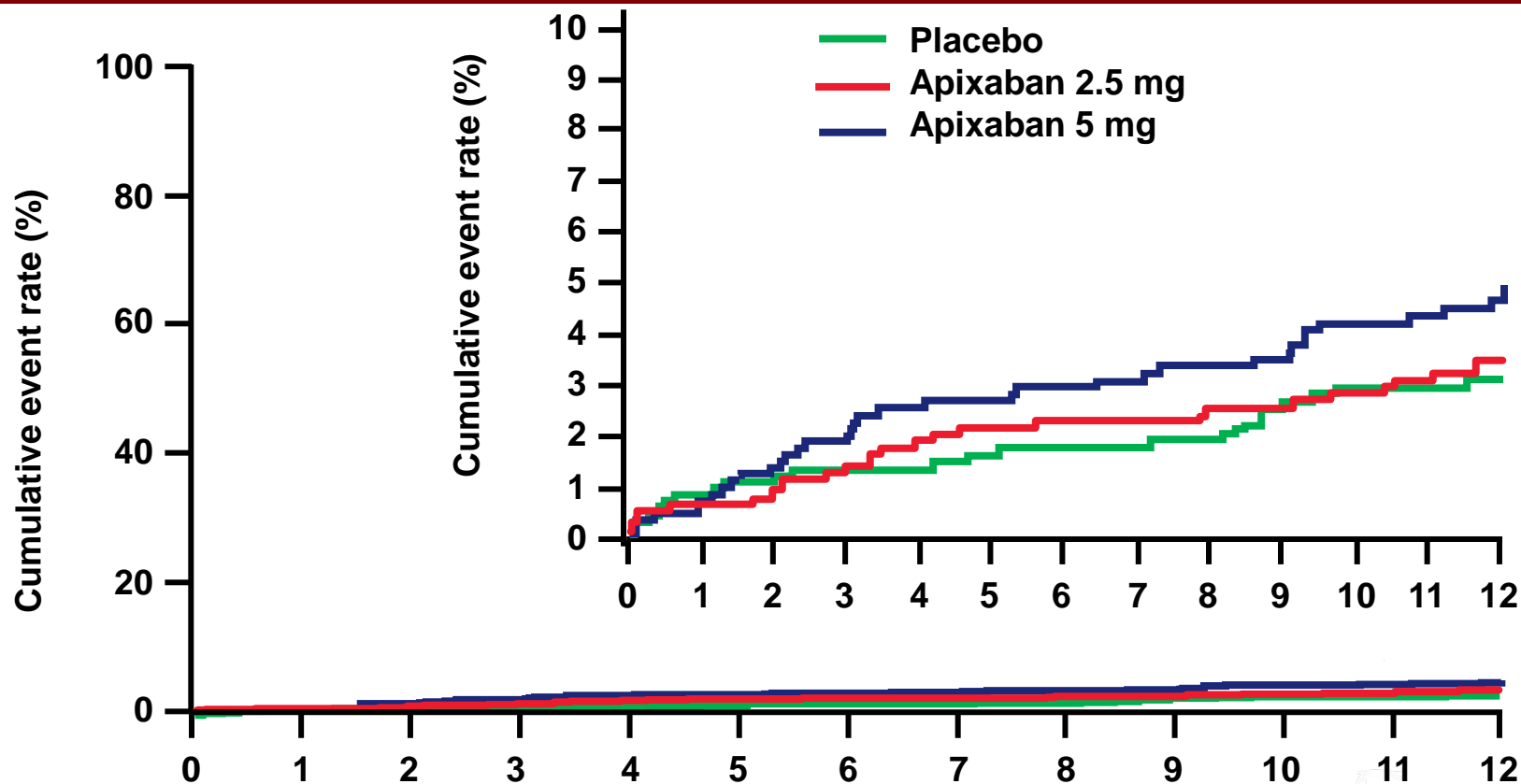
Récidive TEV



No. at risk	Baseline	Month 3	Month 6	Month 9	Month 12
Apixaban 2.5 mg	840	836	825	818	533
Apixaban 5 mg	813	807	799	791	513
Placebo	826	796	768	743	471

Apixaban et TEV à long terme: AMPLIFY-EXT

Saignements majeurs et clin. significatifs



No. at risk	Baseline	Month 3	Months Month 6	Month 9	Month 12
Apixaban 2.5 mg	840	786	759	737	354
Apixaban 5 mg	811	751	716	689	331
Placebo	823	749	687	651	298

Les NACO pour la TEV

Comparaison des devis d'études: Saignements

Table 4 Summary of the main results with the DOACs in venous thrombo-embolism: bleeding endpoints

Study	Major bleeding (%) active/control	HR/RR (95% CI)	Major or clinically relevant non-major bleeding event (%)	HR/RR (95% CI)
RE-COVER	1.6/1.9	0.82 (0.45–1.48)	5.1/8.8	0.63 (0.47–0.84)
RE-COVER II ^a	1.2/1.7	0.69 (0.66–1.33)	NA	0.42 (0.45–0.84)
EINSTEIN-DVT ^b	0.8/1.2	0.65 (0.33–1.30)	8.1/8.1	0.97 (0.76–1.22)
EINSTEIN-PE ^b	1.1/2.2	0.49 (0.31–0.79)	10.3/11.4	0.90 (0.76–1.07)
AMPLIFY	0.6/1.8	0.31 (0.17–0.55)	4.3/9.7	0.44 (0.36–0.55)
HOKUSAI-VTE ^b	1.4/1.6	0.84 (0.59–1.21)	8.5/10.3	0.81 (0.71–0.94)
RE-SONATE	0.3/0	NA	5.3/1.8	2.92 (1.52–5.6)
RE-MEDY	0.9/1.8	0.52 (0.27–1.02)	5.6/10.2	0.54 (0.41–0.71)
EINSTEIN-EXT	0.7/0	NA	6.0/1.2	5.19 (2.3–11.7)
AMPLIFY-EXT	2.5: 0.2/0.5 5: 0.1/0.5	2.5:0.49 (0.09–2.64) 5: 0.25 (0.03–2.24)	2.5:3.2/2.7 5:4.3/2.7	2.5:1.20 (0.69–2.10) 5:1.62 (0.96–2.73)

DABIGATRAN et chirurgie selon le risque de saignement

Nombre de jours d'arrêt pré-opératoire

Before Invasive Procedures Such as Elective Surgery in Patients Requiring Twice-Daily Dosing With a Standard Dose

1 - 2 - 4

Timing of Discontinuation

Saignement

Dabigatran Before Surgery

Renal Function
(Creatinine

Clearance

mL/min

Half-Life,
h*

Standard
Risk of
Bleeding

High Risk
of
Bleeding†

>80

13 (11–22)

24 h

2–4 d

>50–≤80

15 (12–34)

24 h

2–4 d

>30–≤50

18 (13–23)

≥2 d (48 h)

4 d

≤30

27 (22–35)

2–5 d

>5 d

RIVAROXABAN et chirurgie selon le risque de saignement

Nombre de jours d'arrêt pré-opératoire



1 à 2 - 4

Selon le risque de saignement

APIXABAN et chirurgie selon le risque de saignement

Nombre de jours d'arrêt pré-opératoire



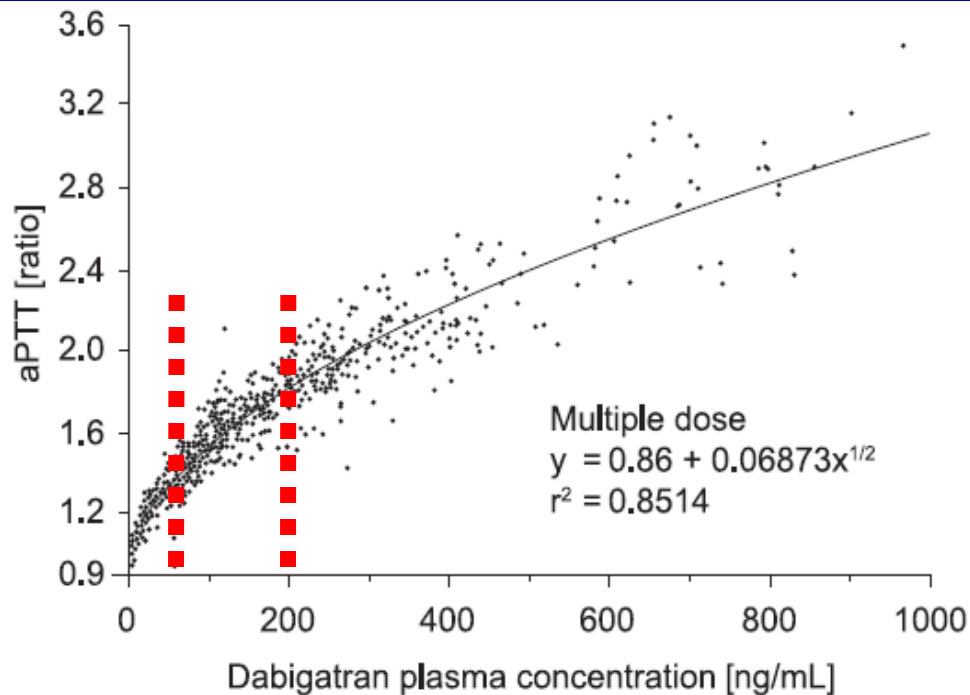
1 à 2 au moins

Selon le risque de saignement

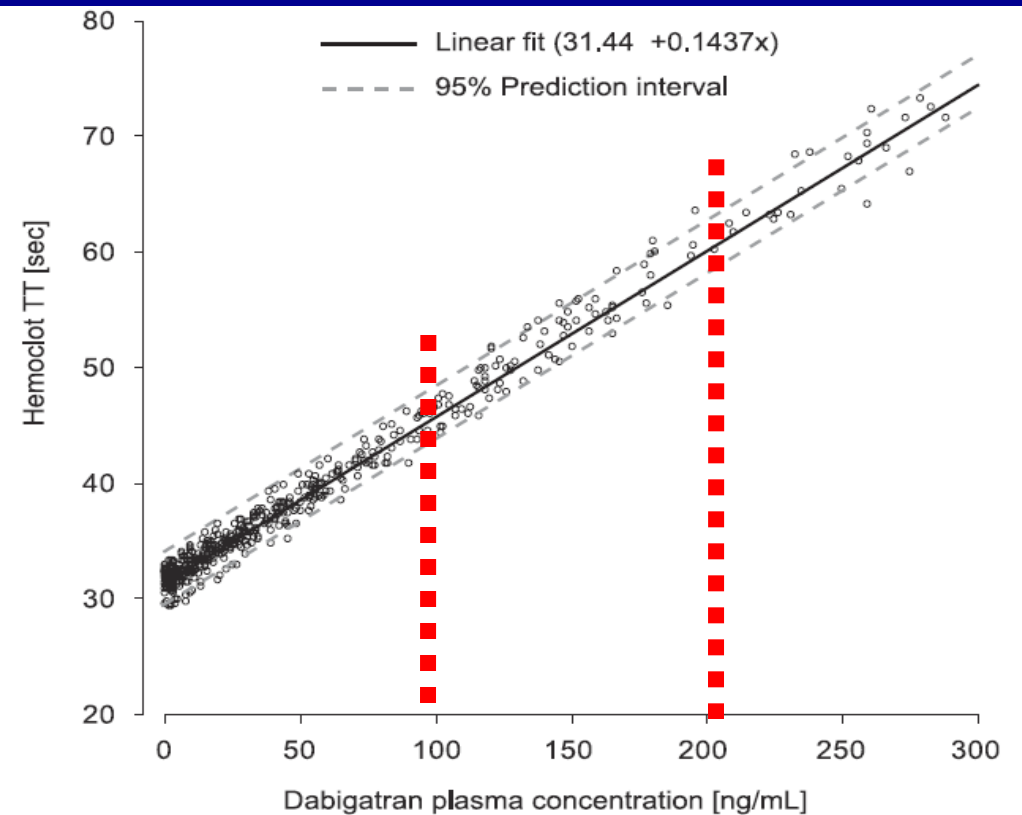
Dabigatran (Pradaxa™): test de coagulation

PTT (Tca) et TT (temps de Thrombine)

PTT: réponse
curvilinéaire



Hemoclot® TT :
Réponse linéaire



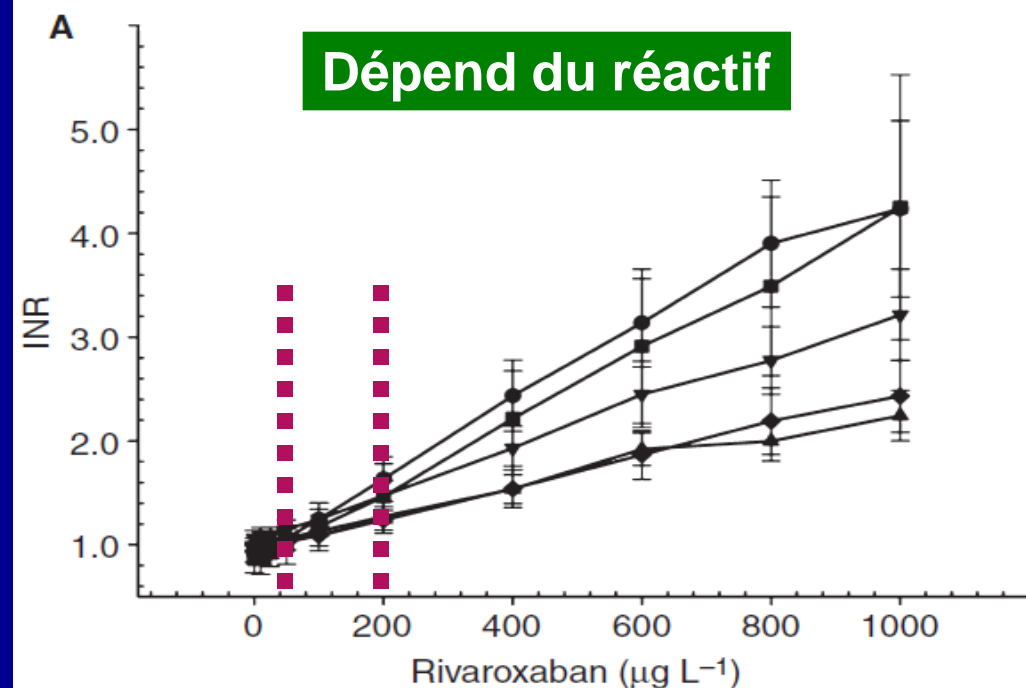
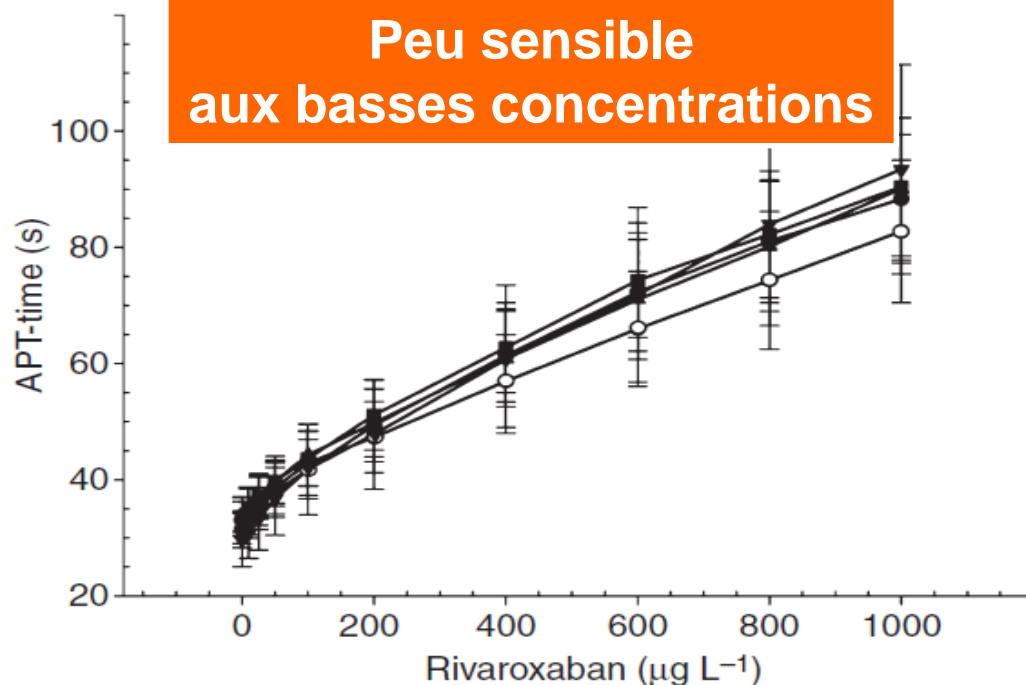
RIVAROXABAN (Xarelto™): tests de coagulation

PTT (TCa) et PT (INR)

PTT (TCa)

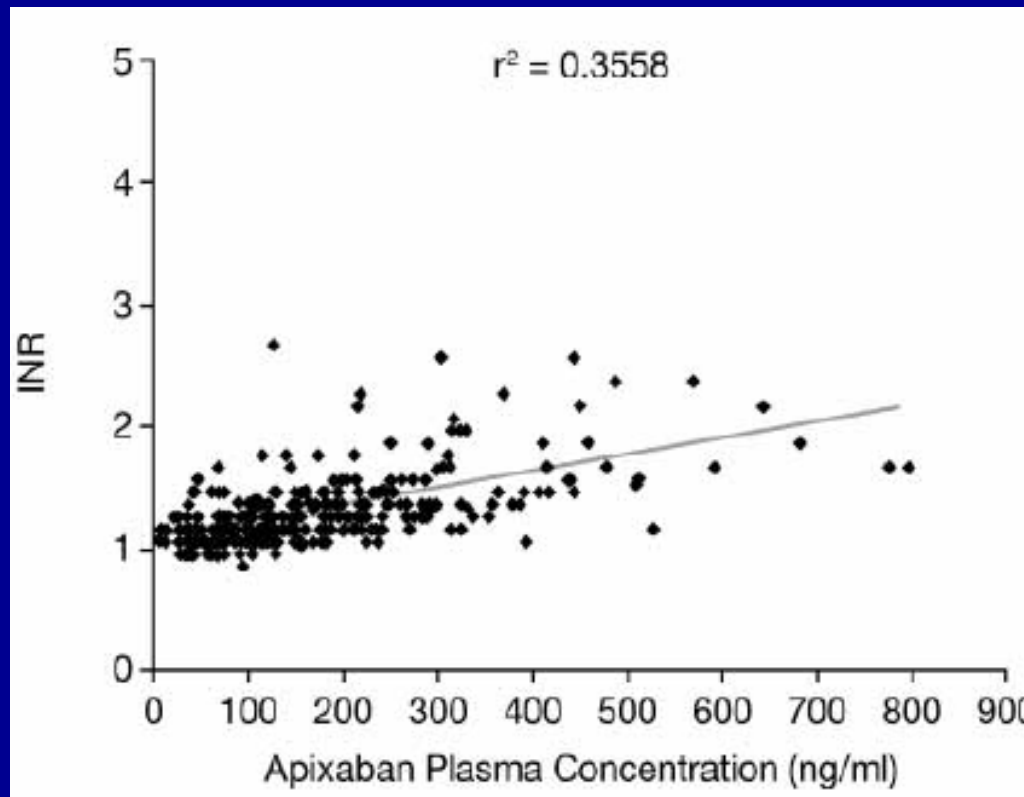
Moins bon
que...

PT-INR



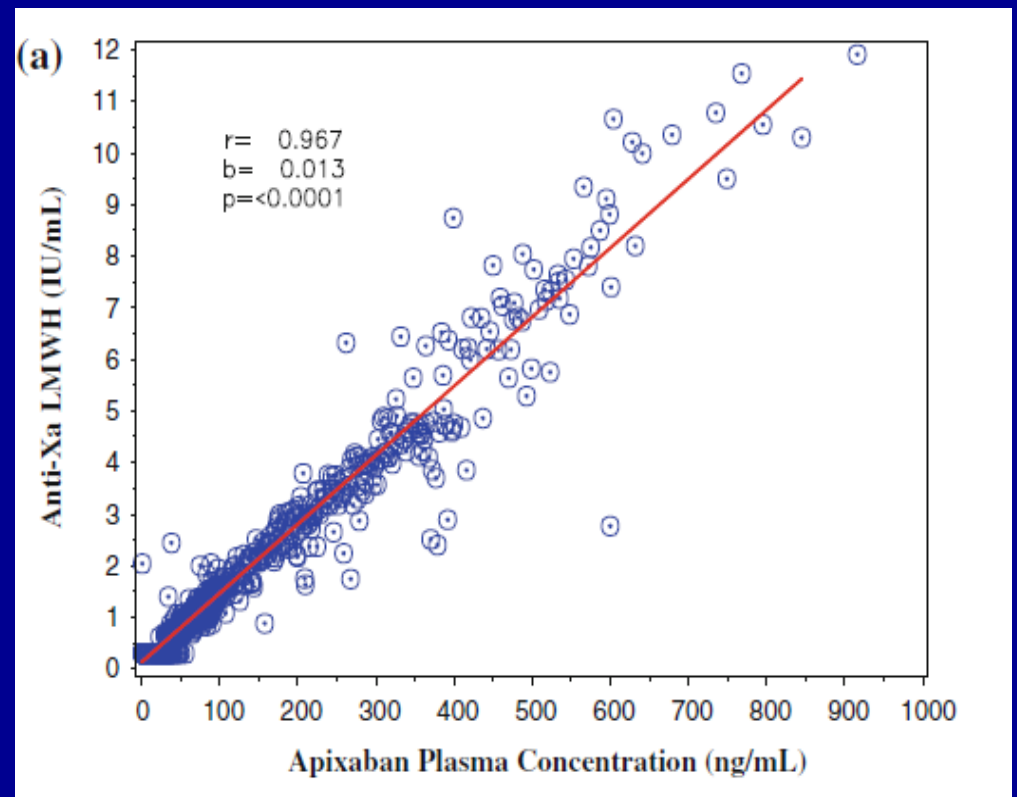
Apixaban (Eliquis™): test de coagulation PT et Anti-Xa

PT: inutile



Barrett et al. Thromb Haemost 2010;104:1263-71

Dosage Anti-Xa

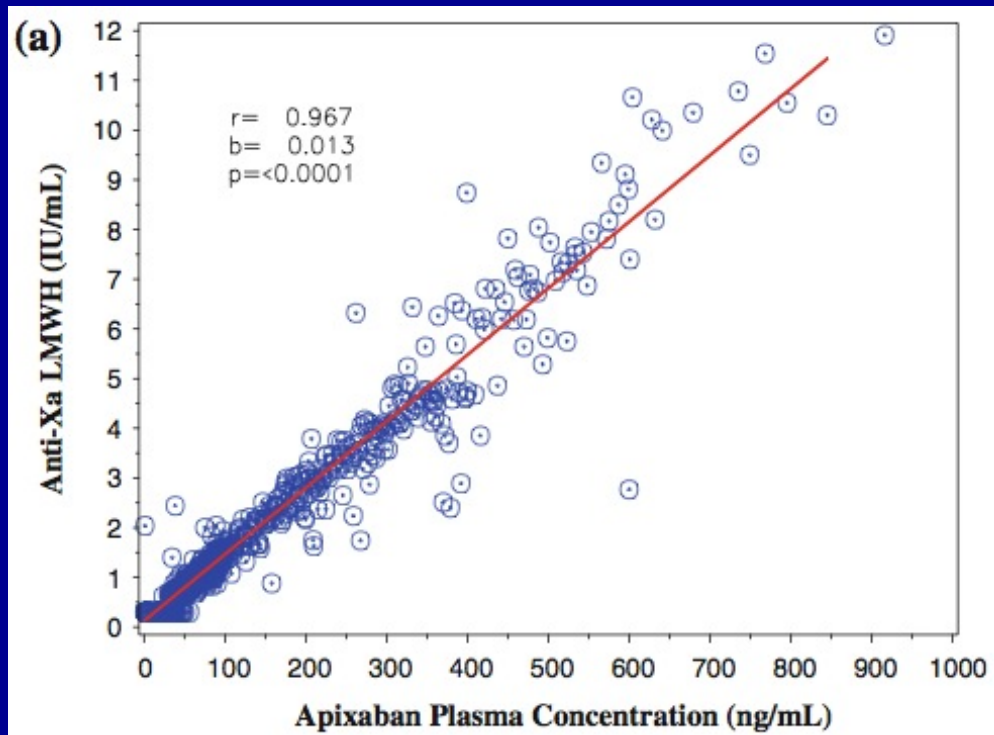


Becker et al. J Thromb Thrombolysis 2011;32:183-7

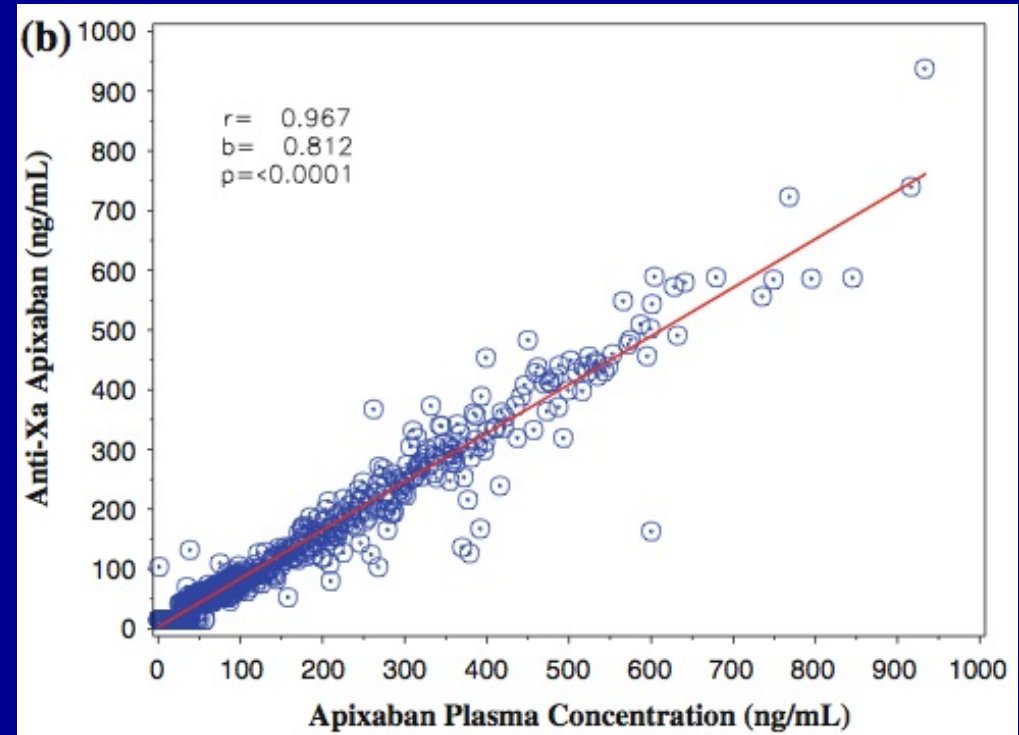
Corrélation Apixaban et Anti-Xa

Calibration avec HBPM versus Apixaban

Anti-Xa HBPM

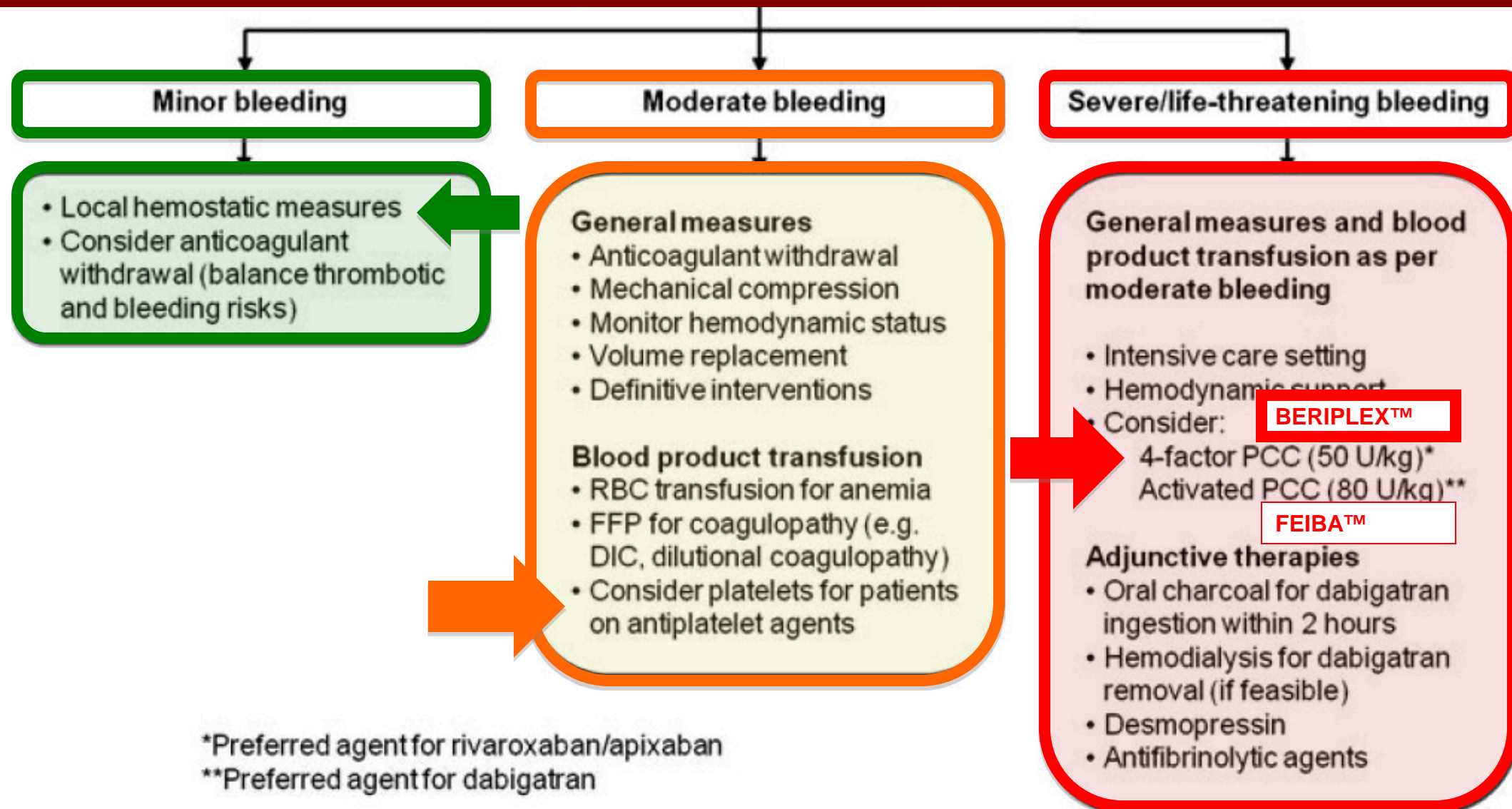


Anti-Xa Apixaban



Renversement du dabigatran, rivaroxaban et apixaban

Stratification du risque de saignement



Référence québécoise



DIMANCHE, LE 13 JUILLET 2014 DEVENEZ MEMBRE : ENGLISH

ACCUEIL : LA SOCIÉTÉ : ÉCHOS VASCULAIRES : CONFÉRENCE : **RESSOURCES** : INFORMATIONS AUX PATIENTS : NOUS CONTACTER

❖ Société des sciences vasculaires du Québec

7^e COLLOQUE
NEUROVASCULAIRE SSVQ



IMPACT DES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS
FIBRILLATION AURICULAIRE ET
THROMBOEMBOLIE VEINEUSE



Échos vasculaires

Printemps 2014
Vol 8, n^o2

Référence québécoise



DIMANCHE, LE 13 JUILLET 2014 DEVEZ MEMBRE : ENGLISH

ACCUEIL : LA SOCIÉTÉ : ÉCHOS VASCULAIRES : CONFÉRENCES : **RESSOURCES** : INFORMATIONS AUX PATIENTS : NOUS CONTACTER

CALENDRIER DES ÉVÉNEMENTS : ALBUM PHOTO : ÉTUDES DE CAS : RÉSUMÉS SCIENTIFIQUES : RÉFÉRENCES : **G.T. TEV** : LIENS UTILES

G.T. TEV

Protocoles

La SSVQ : son accès à des tableaux de référence



1. Protocole de prophylaxie de la thromboembolie veineuse pour population médicale:

Version Daltéparine

[Télécharger le pdf](#)

2. Protocole de prophylaxie de la thromboembolie veineuse pour population médicale:

Version Enoxaparine

[Télécharger le pdf](#)

3. Protocole de prophylaxie de la thromboembolie veineuse pour population médicale:

Version Tinzaparine

[Télécharger le pdf](#)

4. Protocoles de prise en charge de la TEV

[Télécharger le pdf](#)

Référence canadienne



Thrombosis Canada



Thrombose Canada

www.thrombosiscanada.ca

Références: "App" Apple et Android

Home

Clinical Guides

Tools

About Us

Resources

Acknowledgements

Search...

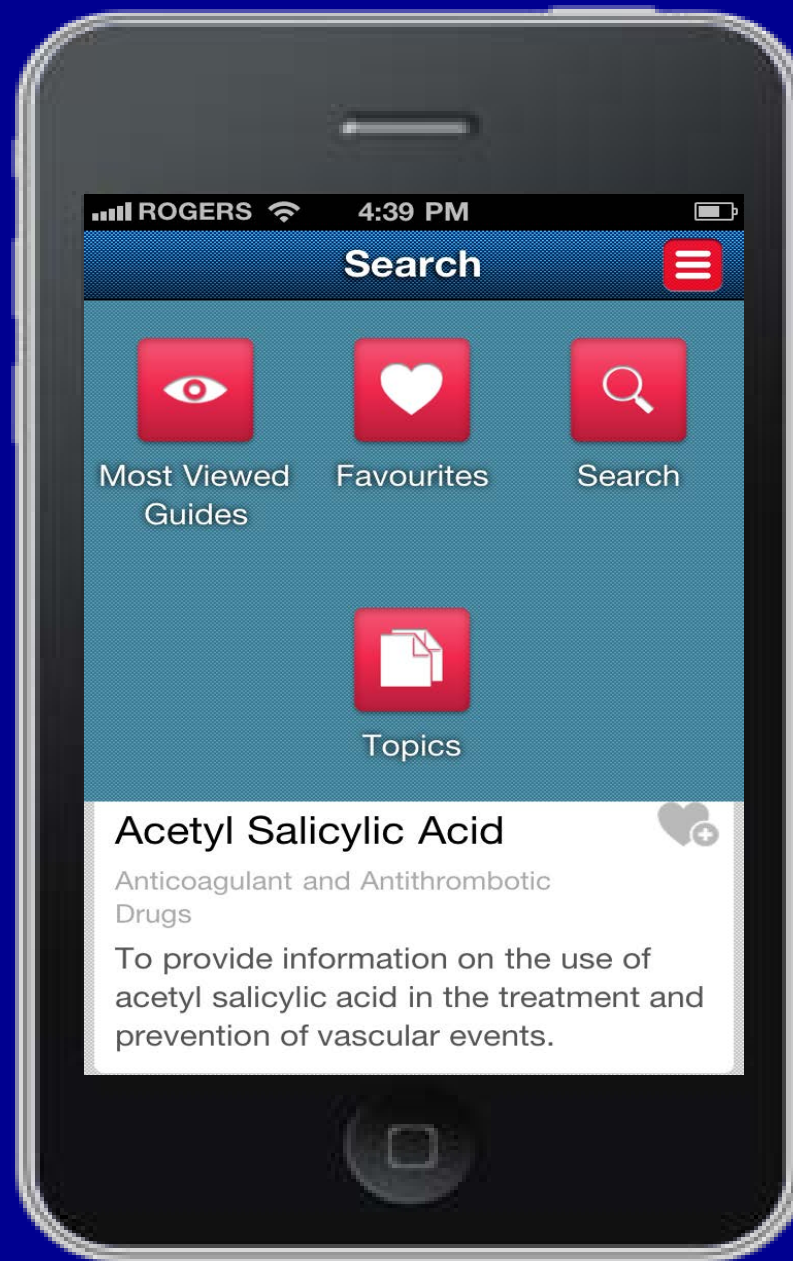
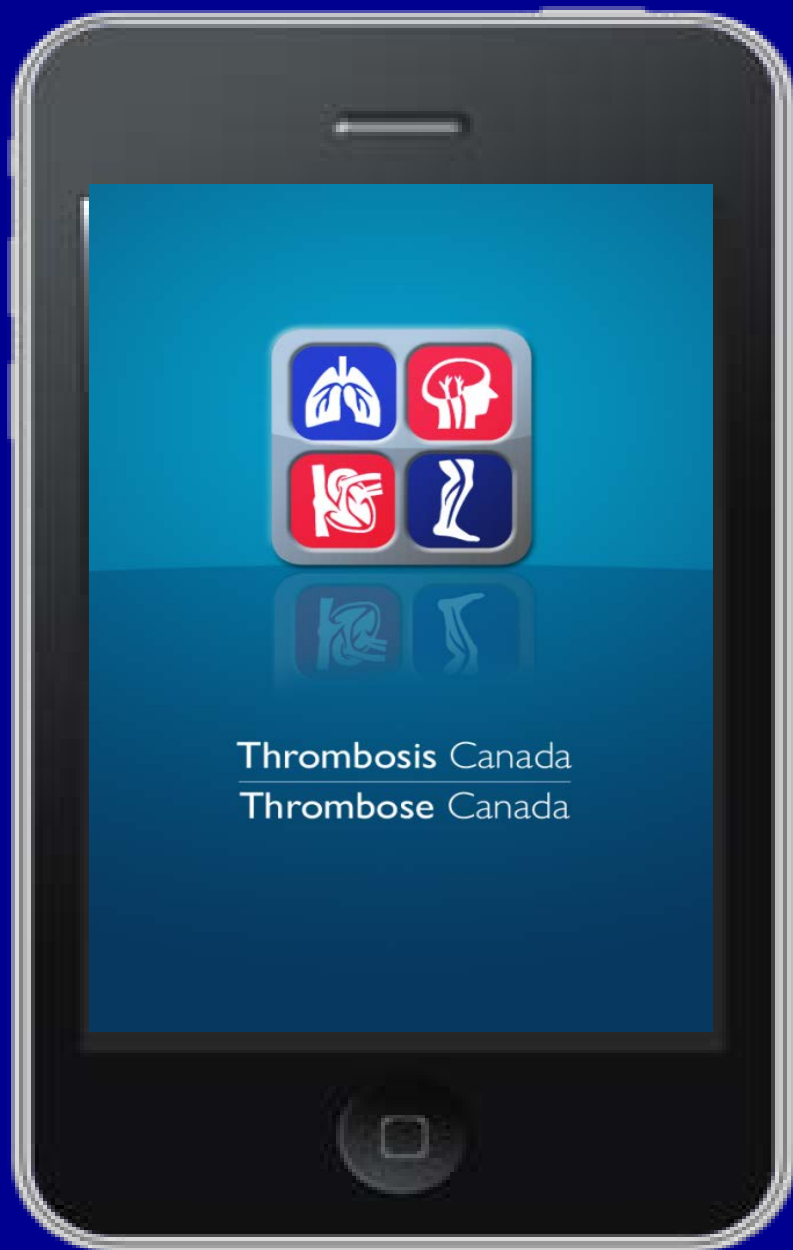


Get
the Mobile App

Clinical Guides Acknowledgements

English

Français



MESSAGES

NACO et TEV en 2014

- ◆ **Les NACO sont aussi au moins aussi efficaces que la warfarine** et diminuent les saignements majeurs ou non-maj. clin. signif.
- ◆ **Les test de laboratoire** courants ont une utilité différente et variable selon le NACO utilisé et le délai depuis la dernière dose.
 - PTT et TT pour le dabigatran, PT et anti-Xa pour le rivaroxaban, anti-Xa pour l'apixaban
- ◆ **Chirurgie:** 1 – 2 – 4 jours d'arrêt pré-opératoire, selon la ClCr et le risque de saignement
- ◆ **Saignements:** tenir compte de la demi-vie, de la ClCr et de la présence d'antiplaquettaires
- ◆ **En l'absence d'antidote**, ne considérer les PCC comme Beriplex™ qu'en dernier recours

Merci