

Thromboembolie veineuse

Récidive, recommandations, NACO

- ◆ Marqueurs de risque de récurrence
- ◆ Recommandations sur la durée de Tx
- ◆ Place des NACO dans le Tx à long terme

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 2011 à 2013

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, Merck, Pfizer et Sanofi

ACCP 2012 - AT9: TEV

Traitement initial pour la TVP et l'EP

Situation	Recommandations	Grade
TVP ou EP	✓ HBPM SC (<i>DIE plutôt que BID; 2C</i>)	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
<u>TVP proximale ou EP <i>provoquées</i></u> (asympto. ou non) • Facteur de risque chirurgical • Facteur de risque non chirurgical transitoire	3 mois minimum 3 mois 3 mois	1B 1B 2B
<u>TVP proximale ou EP <i>non provoquées</i></u> • Risque de saignement bas ou modéré • Risque de saignement élevé	• Thérapie long terme • 3 mois	2B 1B
<u>TEV avec cancer actif</u> (<i>Tx < 6 mois ou persistant</i>) • Risque de saignement non élevé • Risque de saignement élevé • Choix de l'AC	• Thérapie long terme • Thérapie long terme • HBPM plutôt que AVK	1B 2B 2B

Risque de récurrence:
Rapport de cotes
(OR)

• 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

Revue systématique

Récidive de TEV pendant les 3 premiers mois d'AC

Outcome	Patients with any VTE ⁺	Patients with DVT	Patients with PE
Patients, n	19 027	10 050	3 422
Recurrent fatal VTE (95% CI), %	0.4 (0.3 – 0.6)	0.3 (0.2 – 0.5)	1.3 (0.9 – 1.7)
Recurrent PE (95% CI), %	1.6 (1.3 – 2.0)	1.3 (1.0 – 1.7)	3.0 (2.5 – 3.7)
Recurrent VTE (95% CI), %	3.4 (2.9 – 4.0)	3.2 (2.4 – 4.1)	3.6 (2.3 – 5.0)

EFFICACITÉ ≥ 95%

Revue systématique

Saignements pendant les 3 premiers mois d'AC

Outcome	Patients with any VTE ⁺	Patients with DVT	Patients with PE
Patients, n	19 027	10 050	3 422
Fatal major bleeding event (95% CI), %	0.2 (0.1 – 0.3)	0.2 (0.1 – 0.3)	0.2 (0.1 – 0.4)
Major bleeding event (95% CI), %	1.6 (1.3 – 2.0)	1.6 (1.2 – 2.1)	1.8 (1.1 – 2.6)

Saignements majeurs $\leq 1.8\%$
Saignements fatals $\leq .2\%$

TEV: arguments pour un traitement prolongé

Récidive VS Saignement

- La TEV est une maladie chronique avec un risque élevé de récurrence si le traitement est cessé
 - ~5-10% /an (~50% après 10 ans)
- *Traitement est efficace et sécuritaire*
 - Réduction de risque >90%
 - Saignement majeur ~1% /an

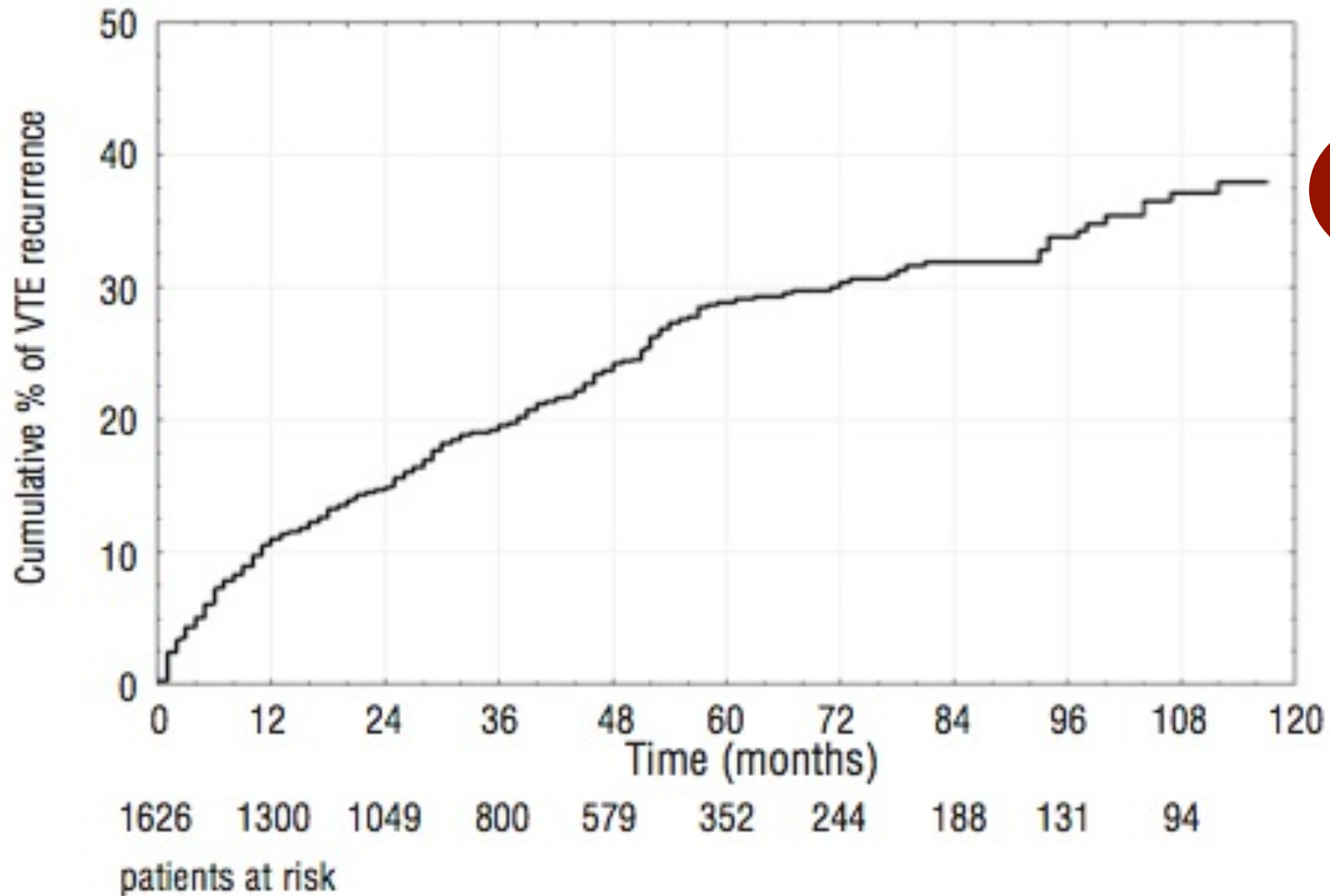
Marqueurs de risque de récurrence de TEV

Selon les facteurs précipitants

- ◆ Récurrence idem après 3 plutôt que 6 ou 12 mois d'AC
- ◆ Risque de récurrence X 3 si absence de facteur précipitant
- ◆ Récurrence 1% 1ère année si Fact. Préc. Majeur
- ◆ Récurrence 5% 1ère année si Fact. Préc. Mineur
- ◆ Récurrence 10%/30%/50% à 1/5/10 ans si abs. Fact. Préc.

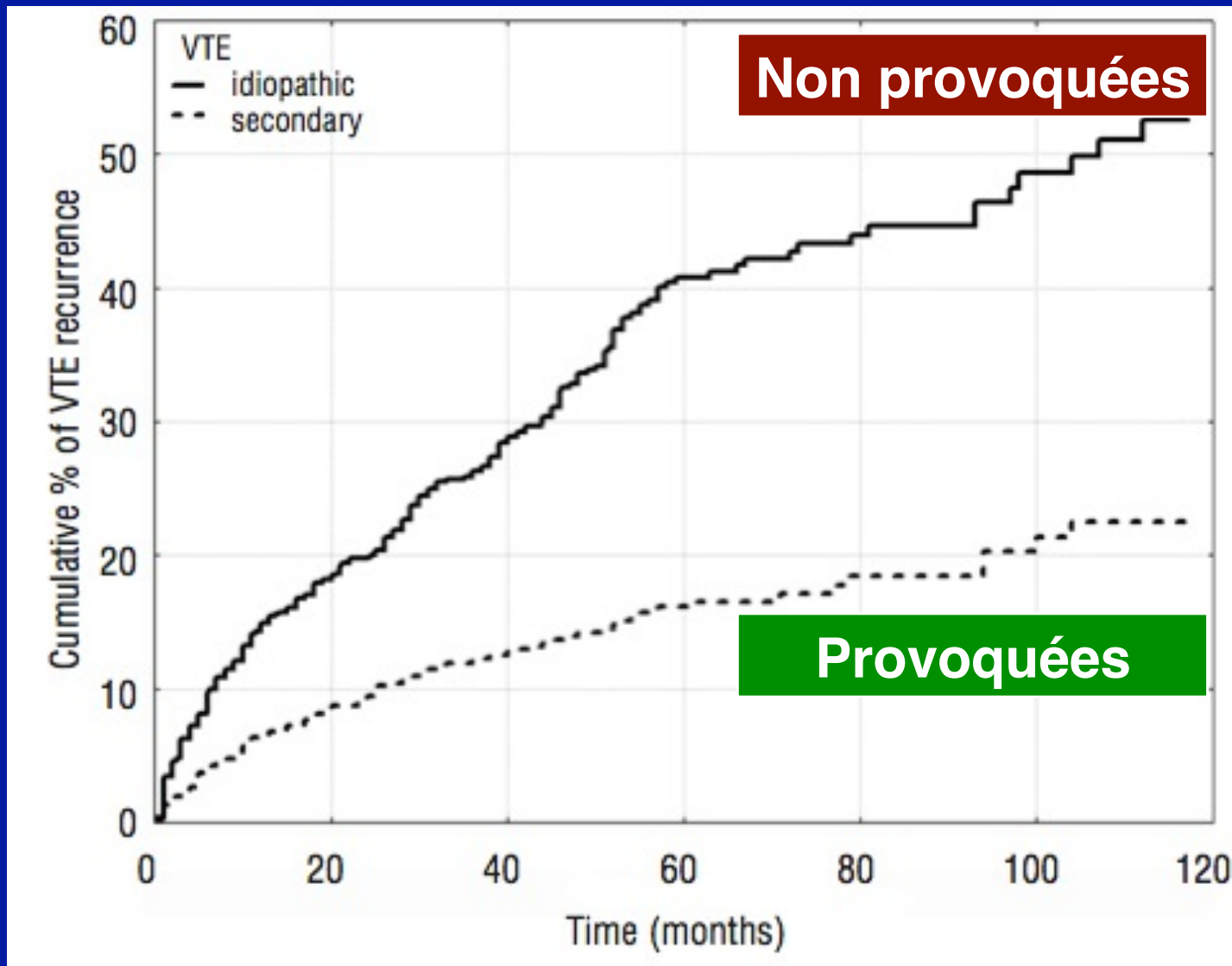
Incidence cumulative de TEV

Provoquées ET non provoquées à 10 ans



Incidence cumulative de TEV

Provoquées VS non provoquées à 10 ans

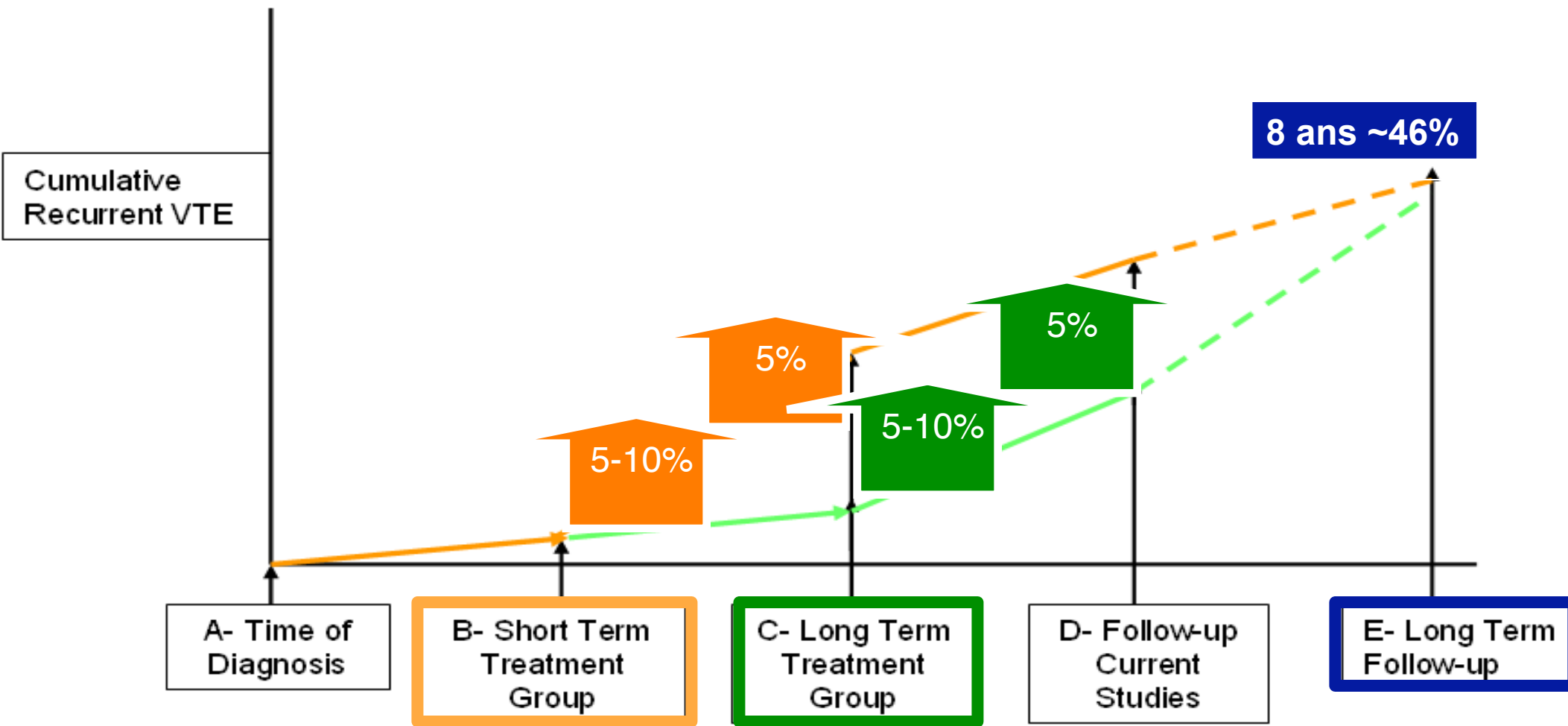


50%

20%

Récidive de TEV à 8 ans

Après un 1er épisode TVP prox. et/ou EP idiop.



Marqueurs de risque de récurrence de TEV

Selon le type de TEV

- ◆ Une 2ème TEV augmente le risque de récurrence de 50%
- ◆ Une TVP infra-pop. réduit le risque de récurrence de 50%
- ◆ Le risque de récurrence pour TVP et EP est le même
- ◆ Le risque de récurrence est X 3 si cancer

Marqueurs de risque de récurrence de TEV

Selon certains marqueurs

- ◆ La présence de thrombophilie affecte peu la récurrence
- ◆ Les APL ont un rôle incertain dans la récurrence
- ◆ Le D-Dimère positif, le sexe masculin et un thrombus résiduel augmentent le risque de récurrence
- ◆ Un filtre VCI augmente le risque de TVP et réduit le risque de EP, résultant en une incidence globale inchangée de récurrence de TEV et ne change donc pas la durée de l'AC

Marqueurs de risque de récurrence de TEV

Selon le D-Dimère 1 mois après le retrait de l'AC

- Risque annuel de récurrence (IC 95%) avec D-dimère positif
 - 8.9% (5.8-11.9)
- Risque annuel de récurrence (IC 95%) avec D-dimère négatif
 - 3.5% (2.7-4.3)

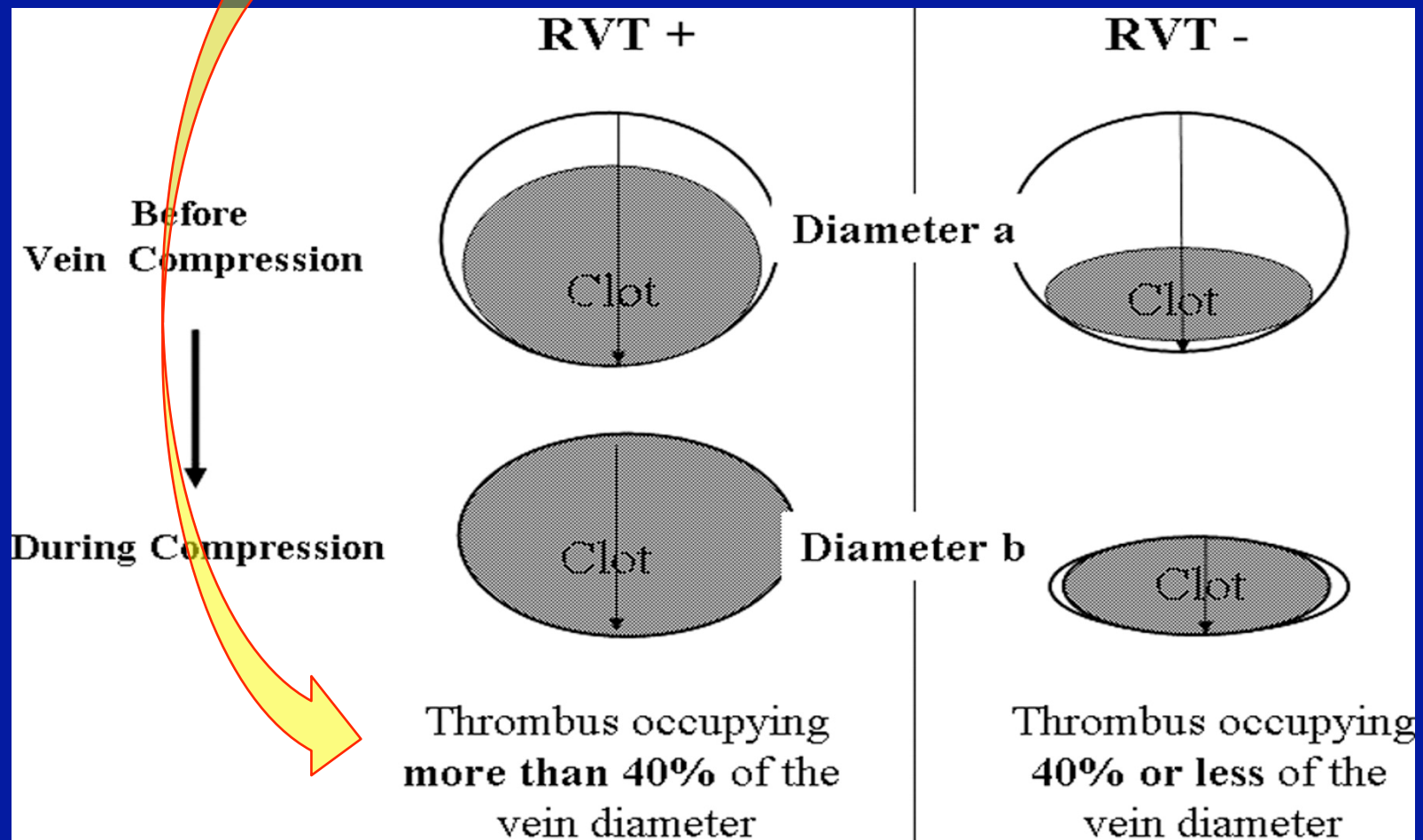
Marqueurs de risque de récurrence de TEV

Selon le sexe

- ♦ **HOMMES** (Plus haut risque au départ: X 1.6, McRae Lancet 2006)
 - ➔ Non prédictifs:
 - D-Dimère
 - Âge > 65 ans
 - Obésité (IMC >30)
- ♦ **FEMMES**
 - ➔ Prédictifs:
 - D-Dimère
 - Âge > 65 ans
 - Obésité

Marqueurs de risque de récurrence de TEV

Selon la présence de thrombus résiduel



Pas évident en pratique...

Marqueurs de risque de récurrence de TEV

Selon la présence de thrombus résiduel

◆ Prédicatif de récurrence?

- ➔ OUI: Piovella 2002, Prandoni 2002, Siragusa 2008
- ➔ NON: Cosmi 2005, Rodger 2008

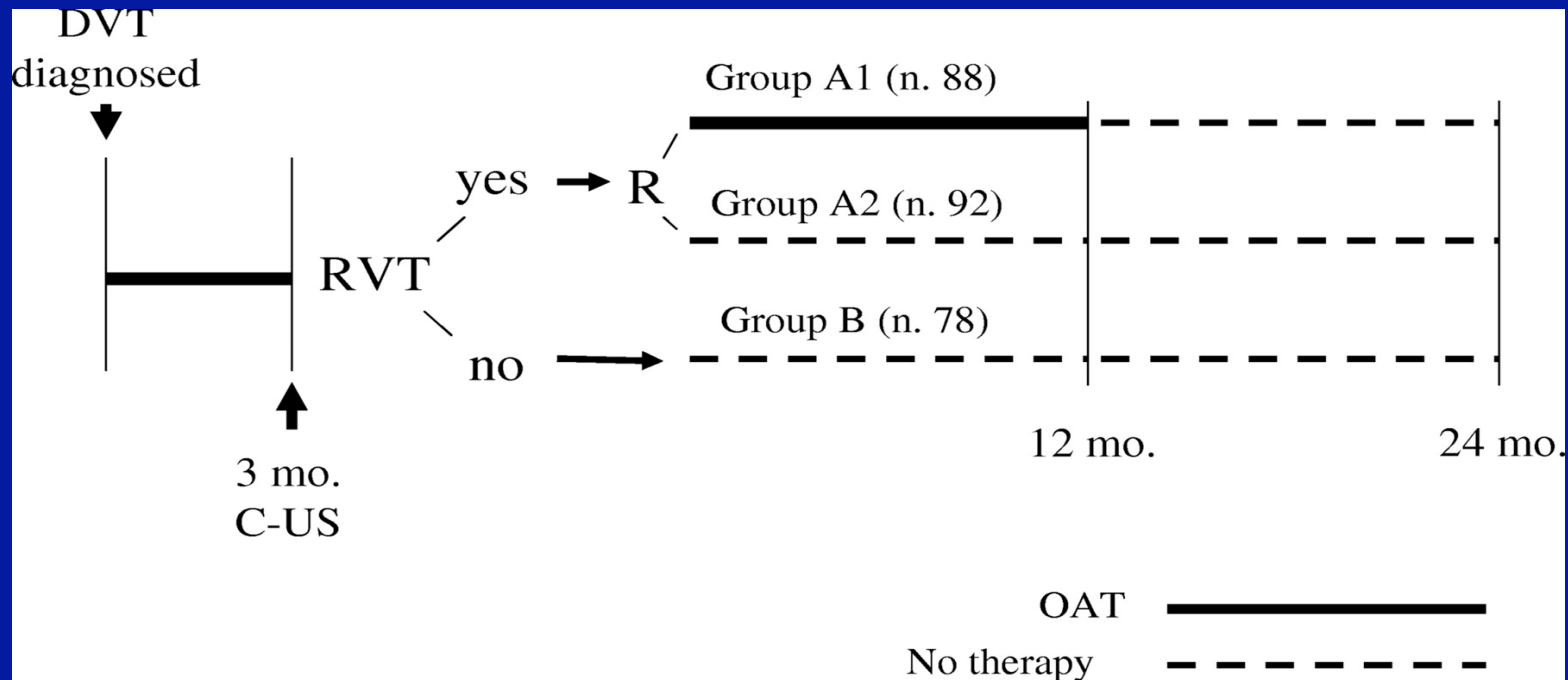
◆ Problèmes méthodologiques

- ➔ Durées variables d'anticoagulation
 - (Piovella 2002, Prandoni 2002, Cosmi 2005)
- ➔ TEV provoquées ou non
 - (Piovella 2002, Prandoni 2002, Cosmi 2005)
- ➔ TVP proximales ou distales
 - (Cosmi 2005)
- ➔ Reproductibilité incertaine
 - (Piovella 2002, Prandoni 2002, Cosmi 2005)

Marqueurs de risque de récurrence de TEV

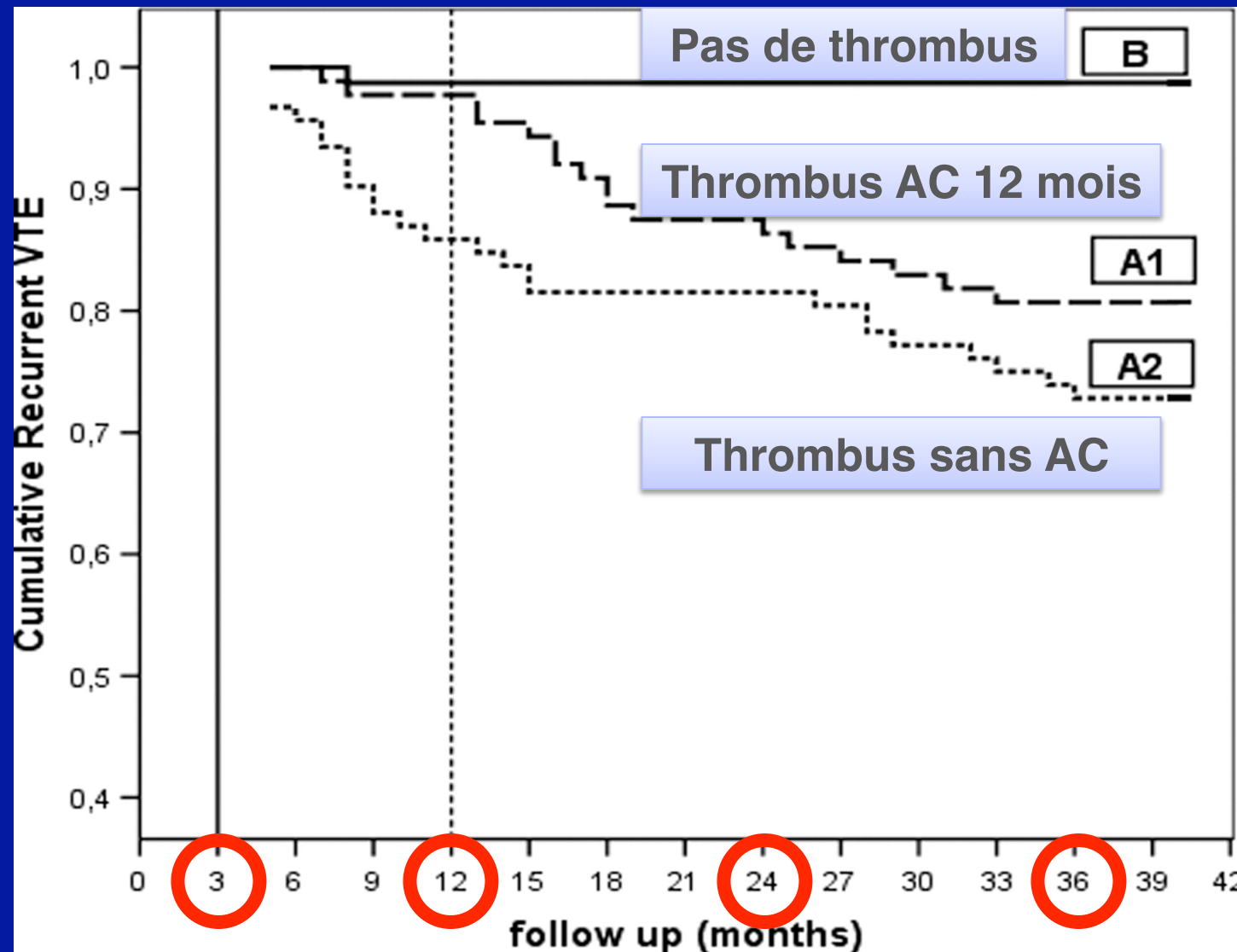
Selon la présence de thrombus résiduel

- ◆ Cohorte multi-centrique mais sélectionnée
- ◆ 258 patients suivis (312 patients randomisés)
- ◆ TVP idiopathique ($\pm$ 2/3) ou provoquée ($\pm$ 1/3)!
- ◆ **Thrombus veineux résiduel (RVT): 70%**



Marqueurs de risque de récurrence de TEV

Selon la présence de thrombus résiduel



19% TVP

27% TVP

Étude REVERSE

Étude prospective des marqueurs potentiels de récurrence

- ◆ 600 patients suivis X 4 ans suite à une TEV idiop.
- ◆ ACO pour 5 à 7 mois
- ◆ Suivi moyen de 18 mois
- ◆ 69 facteurs prédictifs potentiels mesurés PENDANT AC
- ◆ Analyse multi-variée par la suite

Étude REVERSE

Étude prospective des marqueurs potentiels de récurrence

- ◆ 9.3% récurrence annuelle de TEV:
 - ➔ 13.7% hommes ont présenté une récurrence/an de TEV
 - ➔ 5.5% femmes ont présenté une récurrence/an de TEV
- ◆ Analyse multi-variée a mené à 5 arbres décisionnels pour l'homme et deux pour la femme:
 - ➔ Aucune règle utile pour l'homme
 - ➔ Pour les femmes, **HERDOO2** validée

Étude REVERSE

Étude prospective des marqueurs potentiels de récurrence
“Men continue and HER DOO2”

1. Men Continue
2. Women: 1 or less discontinue
3. Women with 2 or more continue

HERDOO2 Predictors:

- Hyperpigmentation, Edema or Redness (HER)
- Vidas D -Dimer >250,
- Obesity- BMI >30 or
- Older age over 65

# of risk factors	Annual risk of VTE
0-1	1.6%
2 or more	14.1%

Marqueurs de risque de récurrence de TEV

Selon le risque de saignement

- ◆ **Le risque de saignement majeur est plus élevé les 3 premiers mois (3-5%) puis se stabilise après la 1ère année (1-3%/an)**
- ◆ **Le risque de saignement varie selon le nombre de facteurs de risque**
 - ➔ **Âge > 65, saignement ancien, cancer métastatique, IRC, Insuf. hépat., thrombocytopénie, anémie, AVC, diabète, antiplaquettaire, AC difficile, co-morbidité et atteinte fonctionnelle, chirurgie récente, chutes fréquentes, abus d'alcool**

Mortalité

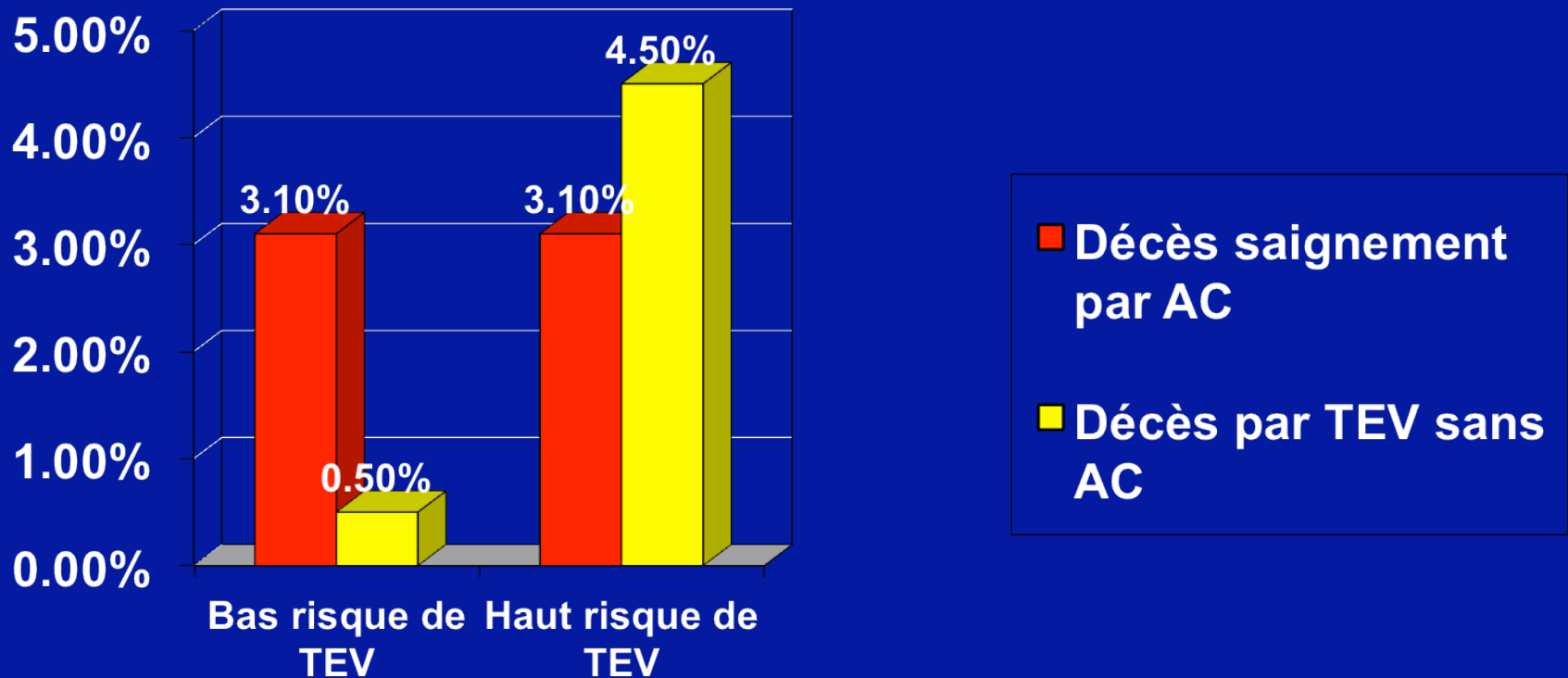
Selon AC cessé VS AC poursuivi

- Risque de décès par saignement si AC poursuivi = **0.16-0.18%**
(2% risque saignement × 8-9% décès par saignement)
- Risque de décès par TEV si AC cessé = **0.4-0.9%**
(10% risque de récurrence × 4-9% décès par récurrence)

Bref, un rapport de 2 à 3 en faveur de poursuivre AC

Mortalité par saignement vs par TEV

Selon le risque de récurrence de TEV



***Basé sur 8 ans d'évolution d'un patient de 65 ans
avec TEV non provoquée**

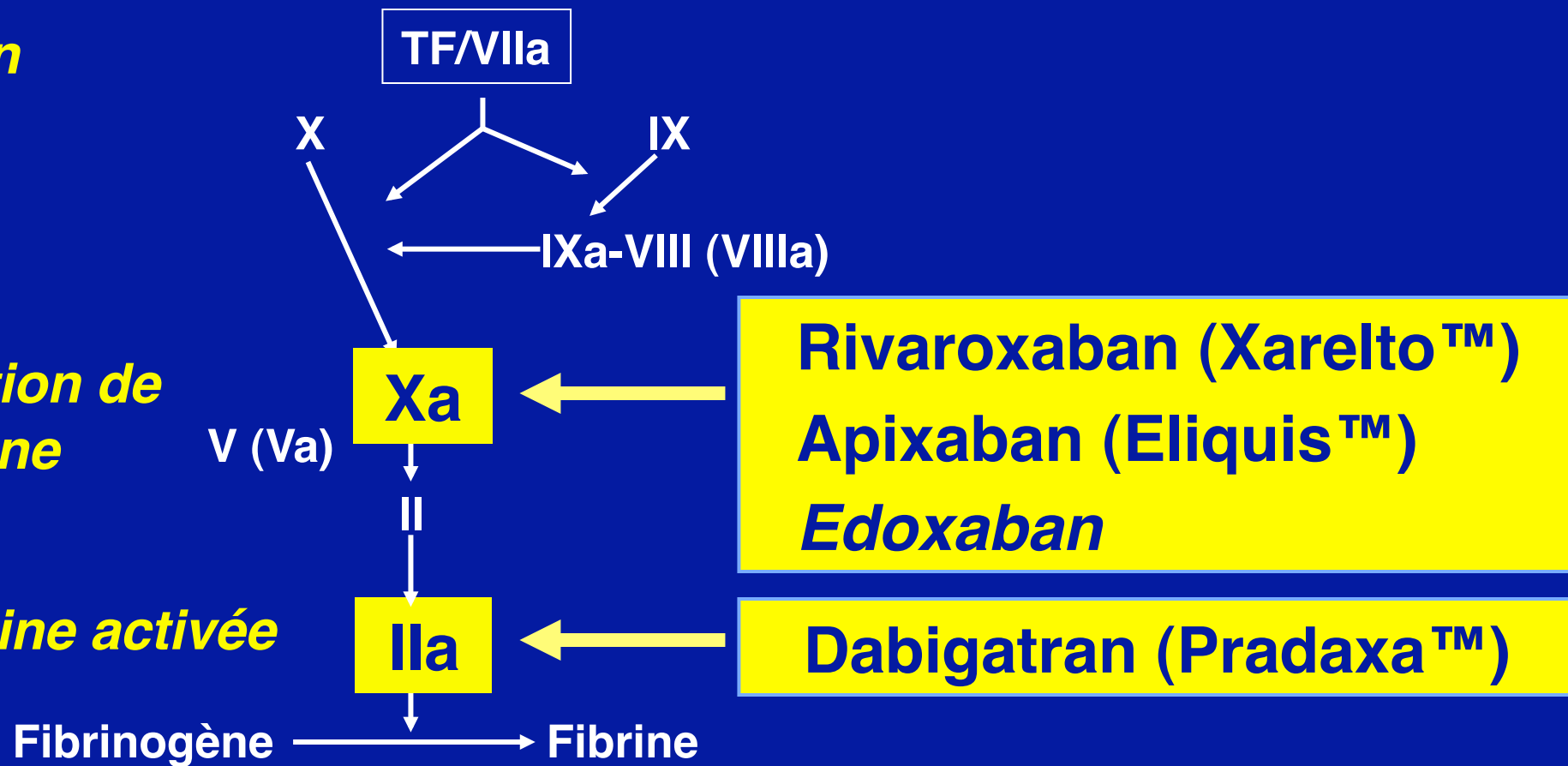
Nouveaux anticoagulants oraux 2013

Cascade de coagulation

Initiation

Production de thrombine

Thrombine activée



NACO 2013

Indications selon Santé Canada et INESSS

	Prévention TEV*	Traitement TEV	FA	SCA - IM
Dabigatran (Pradaxa™)	Approuvé ortho	Phase III (Complétée)	Approuvé (INESSS +)	SCA phase II complétée (saignement)
Rivaroxaban (Xarelto™)	Approuvé ortho (INESSS +)	Approuvé (TVP + EP) (INESSS +)	Approuvé (INESSS +)	SCA phase III complétée (efficace mais saignement)
Apixaban (Eliquis™)	Approuvé ortho; phase II en cancer	Phase III (Complétée)	Approuvé (INESSS +)	SCA phase III cessée (saignement)
Edoxaban	Phase III (complétée)	Phase III (complétée)	Phase III	SCA planifiée
Betrixaban	Phase II	Planifiée	Phase II	IM planifié

*Prévention TEV en orthopédie sauf si indiqué autrement

A Roussin M

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 twice daily for 3 weeks, followed by 20 mg once daily	Rivaroxaban 15 mg twice daily for 3 weeks, followed by 20 mg once daily	Apixaban 10 mg twice daily for 7 days followed by 5 mg twice daily
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	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.

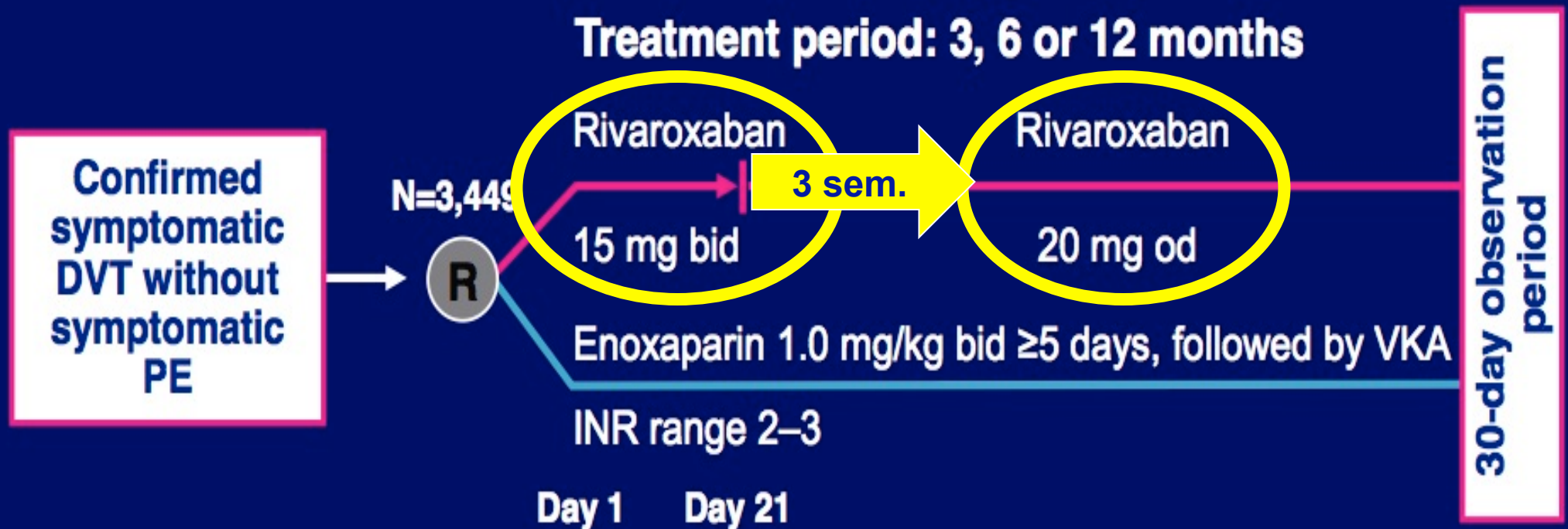
5. Hokusai-VTE Investigators, *et al. N Engl J Med.* 2013.

EINSTEIN-DVT: Rivaroxaban

Devis de l'étude

Randomized, open-label, event-driven, non-inferiority study

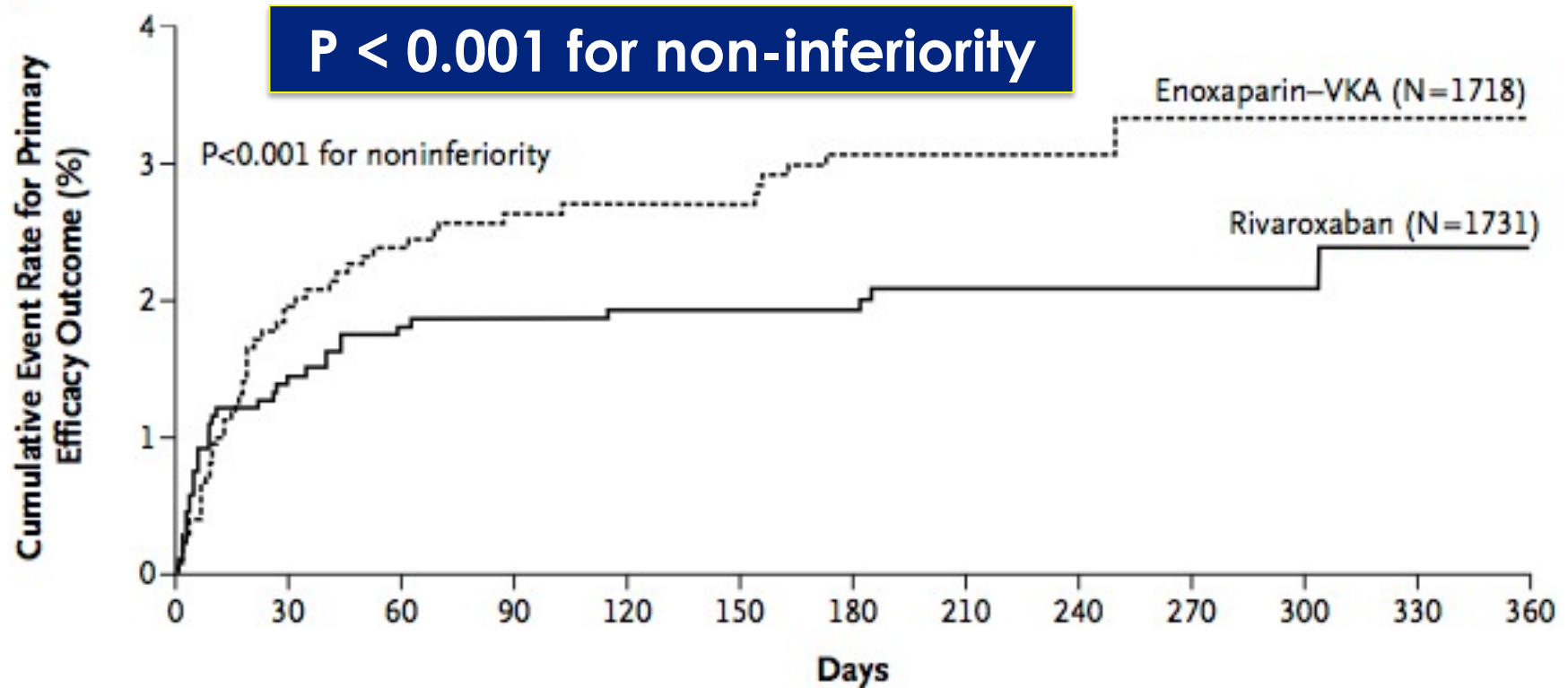
- ◆ 48 hours' treatment with heparins/fondaparinux permitted before study entry
- ◆ 88 primary efficacy outcomes needed; non-inferiority margin 1.75; 90% power



EINSTEIN-DVT: Rivaroxaban

Efficacité primaire: récurrence de TEV symptomatique

A Acute DVT Study

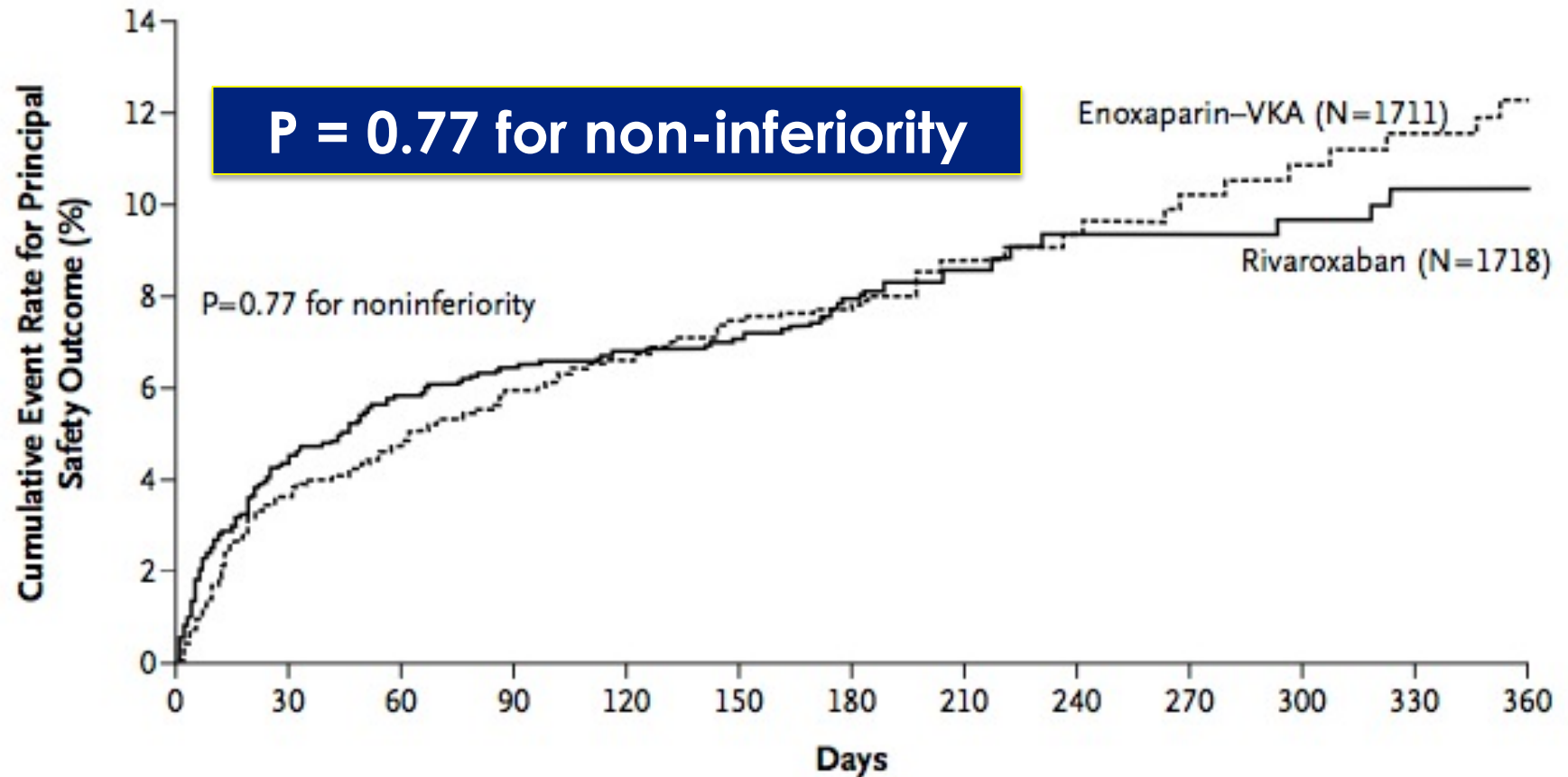


No. at Risk

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

EINSTEIN-DVT: Rivaroxaban

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



No. at Risk

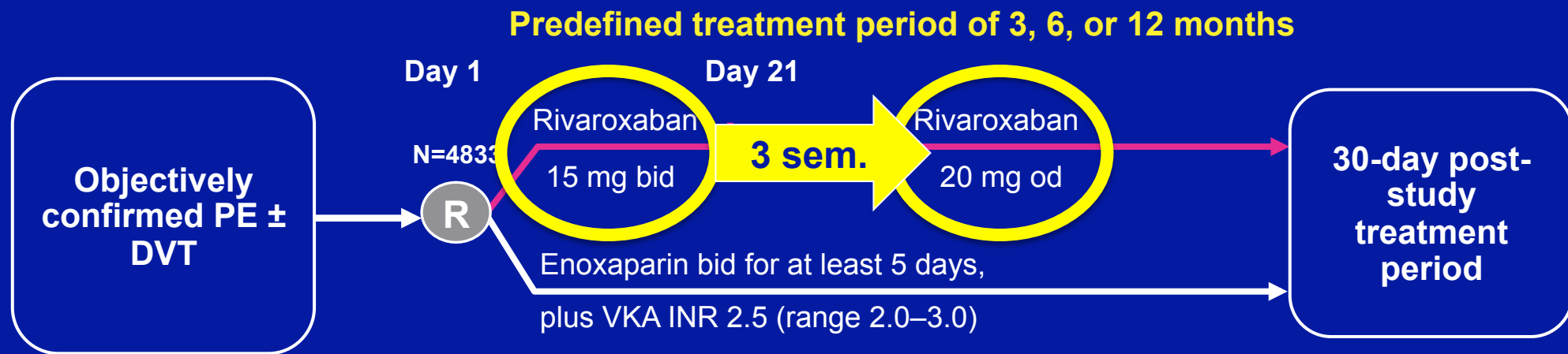
Rivaroxaban	1718	1585	1538	1382	1317	1297	715	355	338	304	278	265	140
Enoxaparin-VKA	1711	1554	1503	1340	1263	1238	619	338	321	287	268	249	118

EINSTEIN-PE: Rivaroxaban

Devis de l'étude

Randomized, open-label, event-driven, non-inferiority study

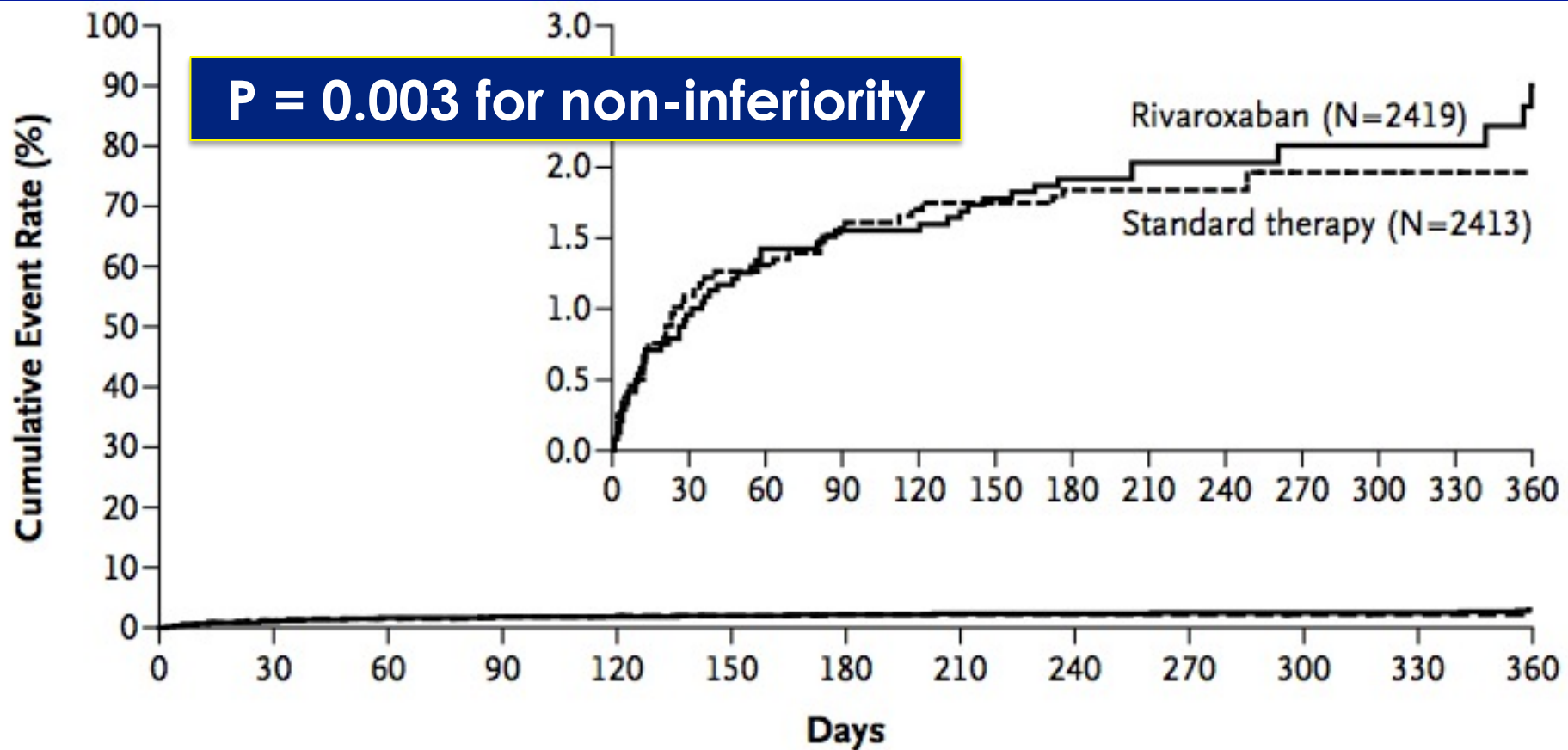
- ◆ Up to 48 hours' heparins/fondaparinux treatment permitted before study entry
- ◆ 88 primary efficacy outcomes needed
- ◆ Non-inferiority margin: 2.0



- ◆ **Primary efficacy outcome:** first recurrent VTE
- ◆ **Principal safety outcome:** first major or non-major clinically relevant bleeding

EINSTEIN-PE: Rivaroxaban

Efficacité primaire: récurrence de TEV symptomatique

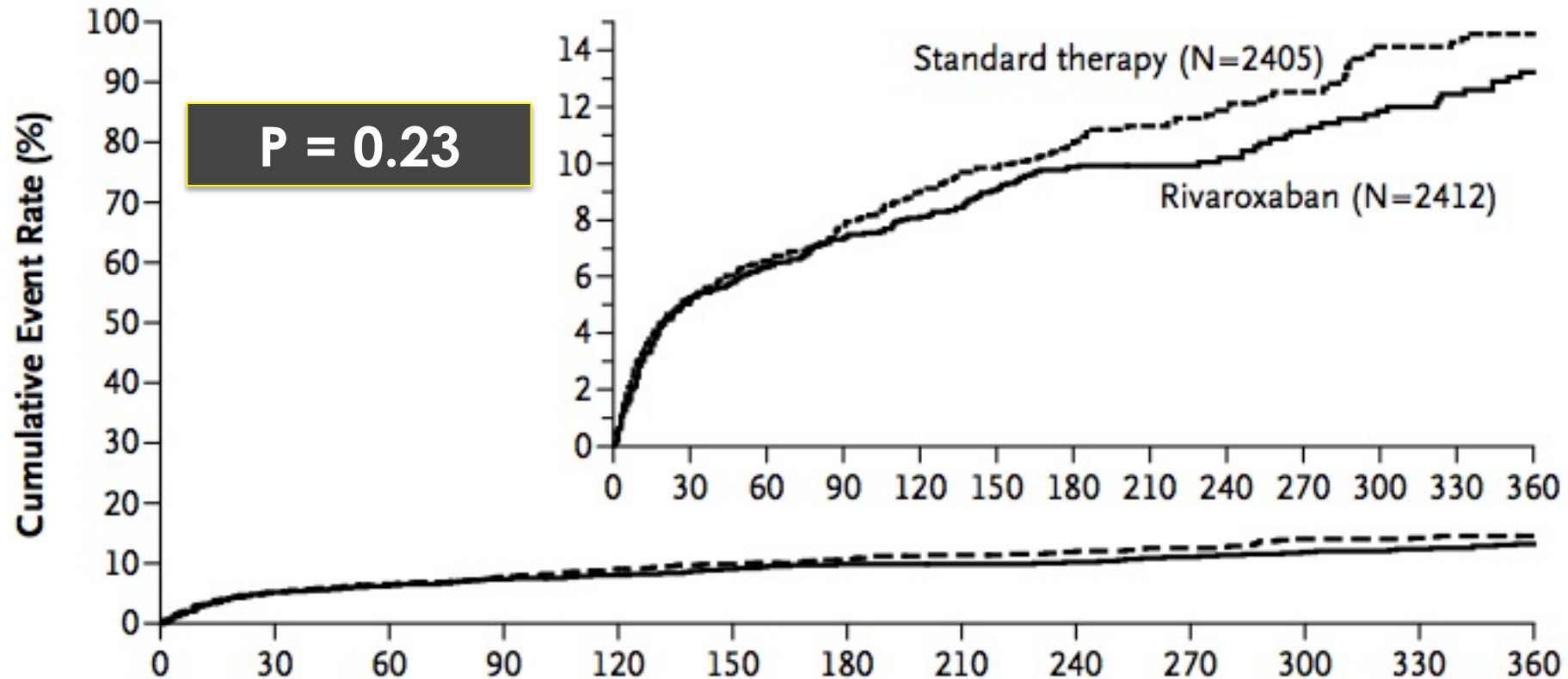


No. at Risk

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

EINSTEIN-PE: Rivaroxaban

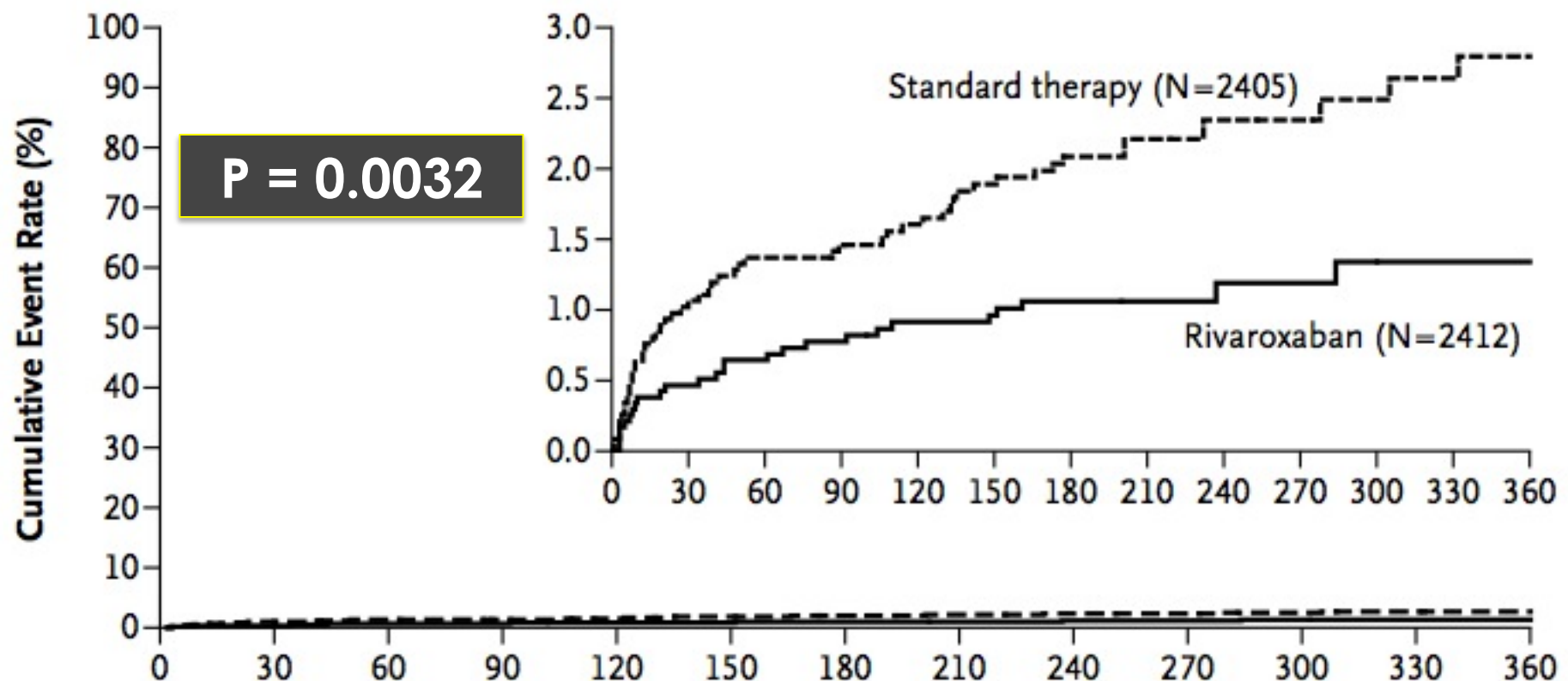
Issue principale de sécurité: saignement majeur ou saignement non-majeur cliniquement significatif



No. at Risk			Rivaroxaban n/N (%)	Enoxaparin/VKA n/N (%)	HR (95% CI) p-value		
Rivaroxaban	2412	2183	249/2412 (10.3)	274/2405 (11.4)	0.90 (0.76–1.07)	588	313
Standard therapy	2405	2184			p=0.23	574	251

EINSTEIN-PE: Rivaroxaban

Saignements majeurs

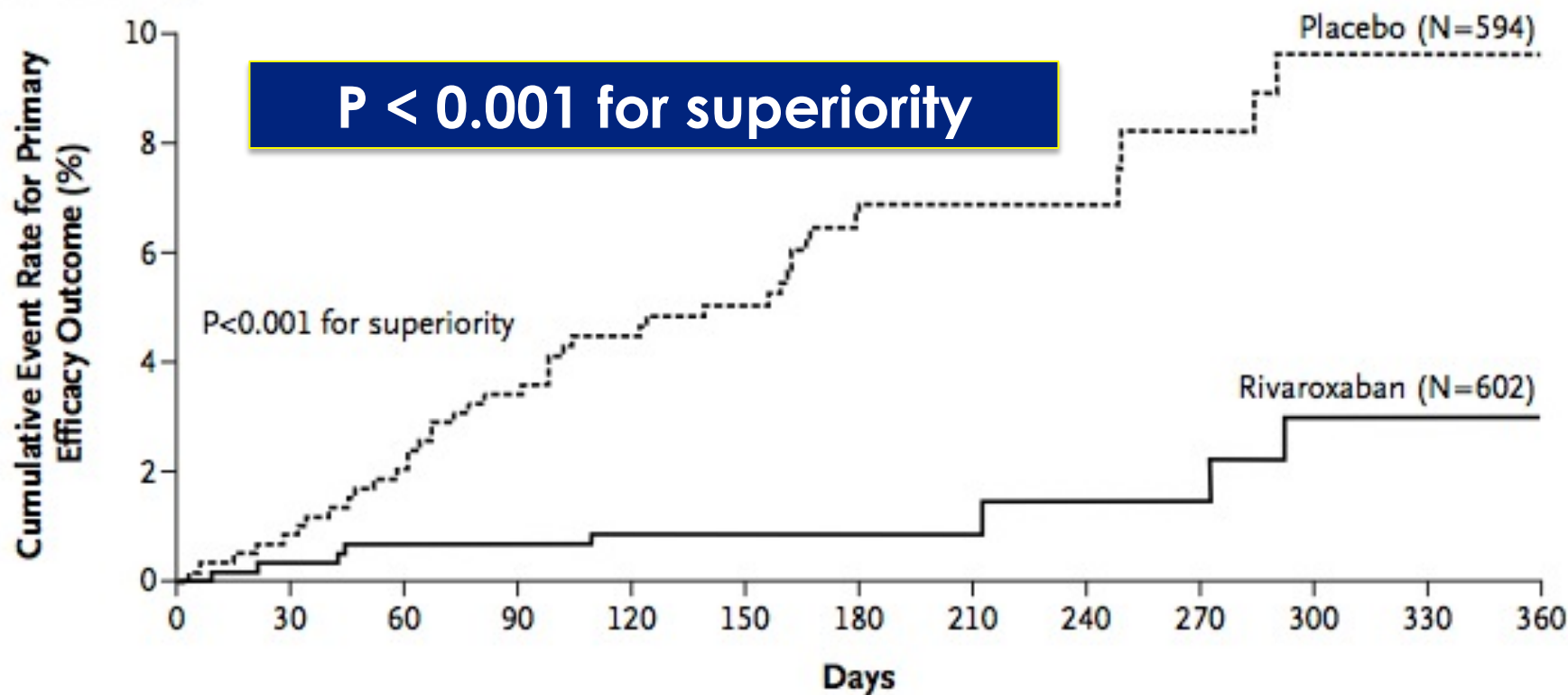


No. at Risk			Rivaroxaban n/N (%)	Enoxaparin/VKA n/N (%)	HR (95% CI) p-value		
Rivaroxaban	2412	2281	26/2412 (1.1)	52/2405 (2.2)	0.49 (0.31–0.79) p=0.0032	659	350
Standard therapy	2405	2270				642	278

EINSTEIN-EXTENSION: Rivaroxaban

Issue d'efficacité primaire: récidence de TEV

B Continued Treatment Study

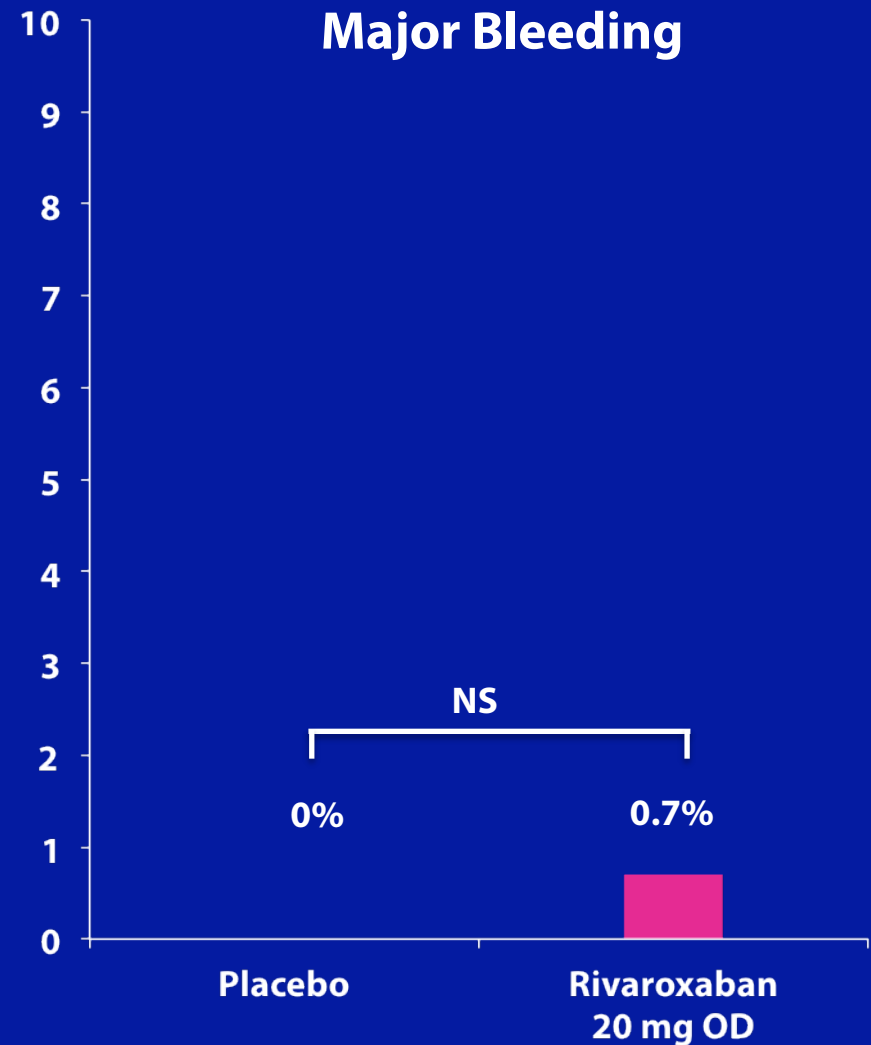
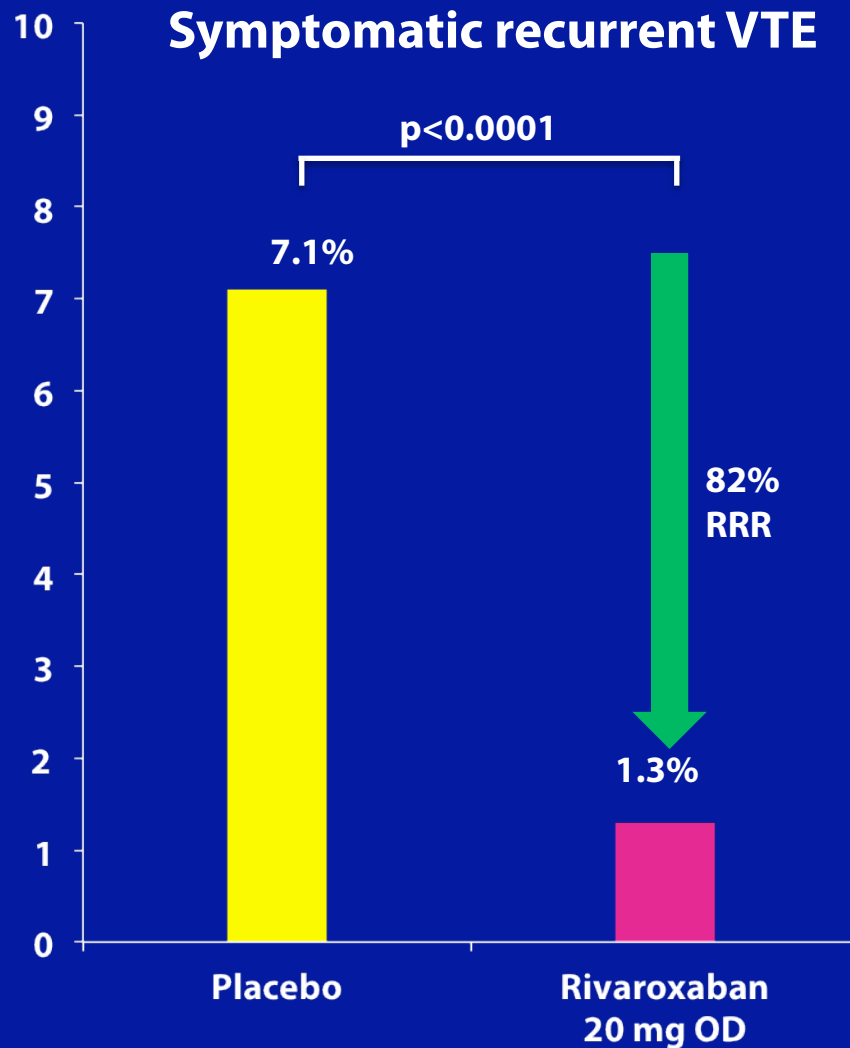


No. at Risk

Rivaroxaban	602	590	583	573	552	503	482	171	138	132	114	92	81
Placebo	594	582	570	555	522	468	444	164	138	133	110	93	85

EINSTEIN-EXTENSION

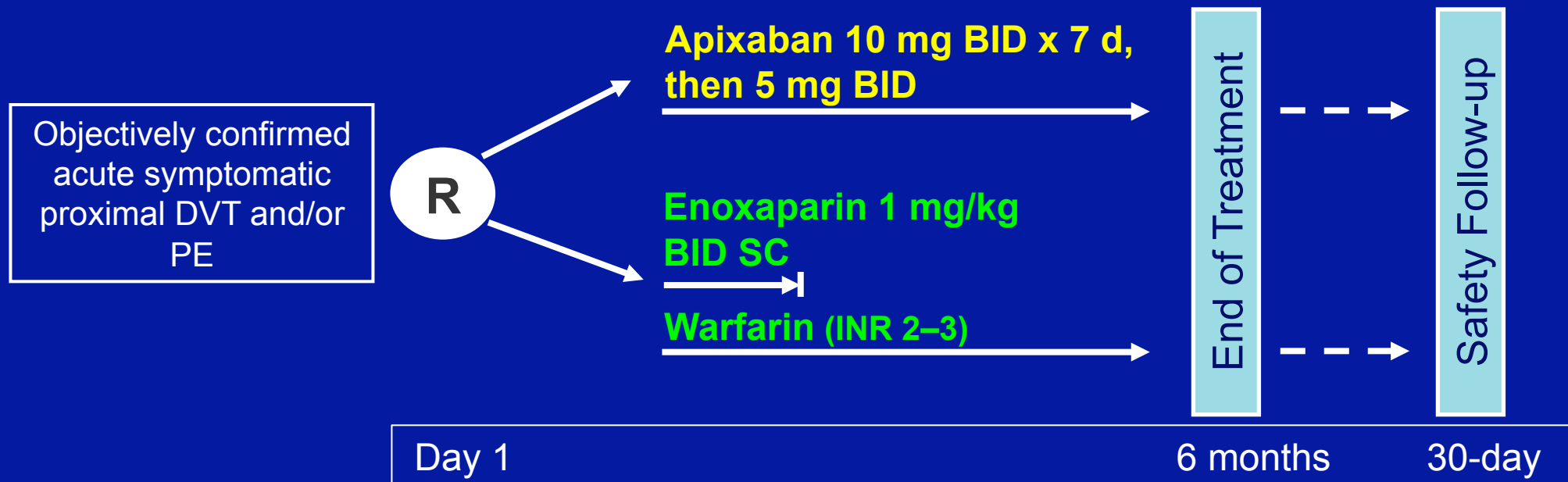
Issues comparées sur 1 an



The AMPLIFY: Apixaban

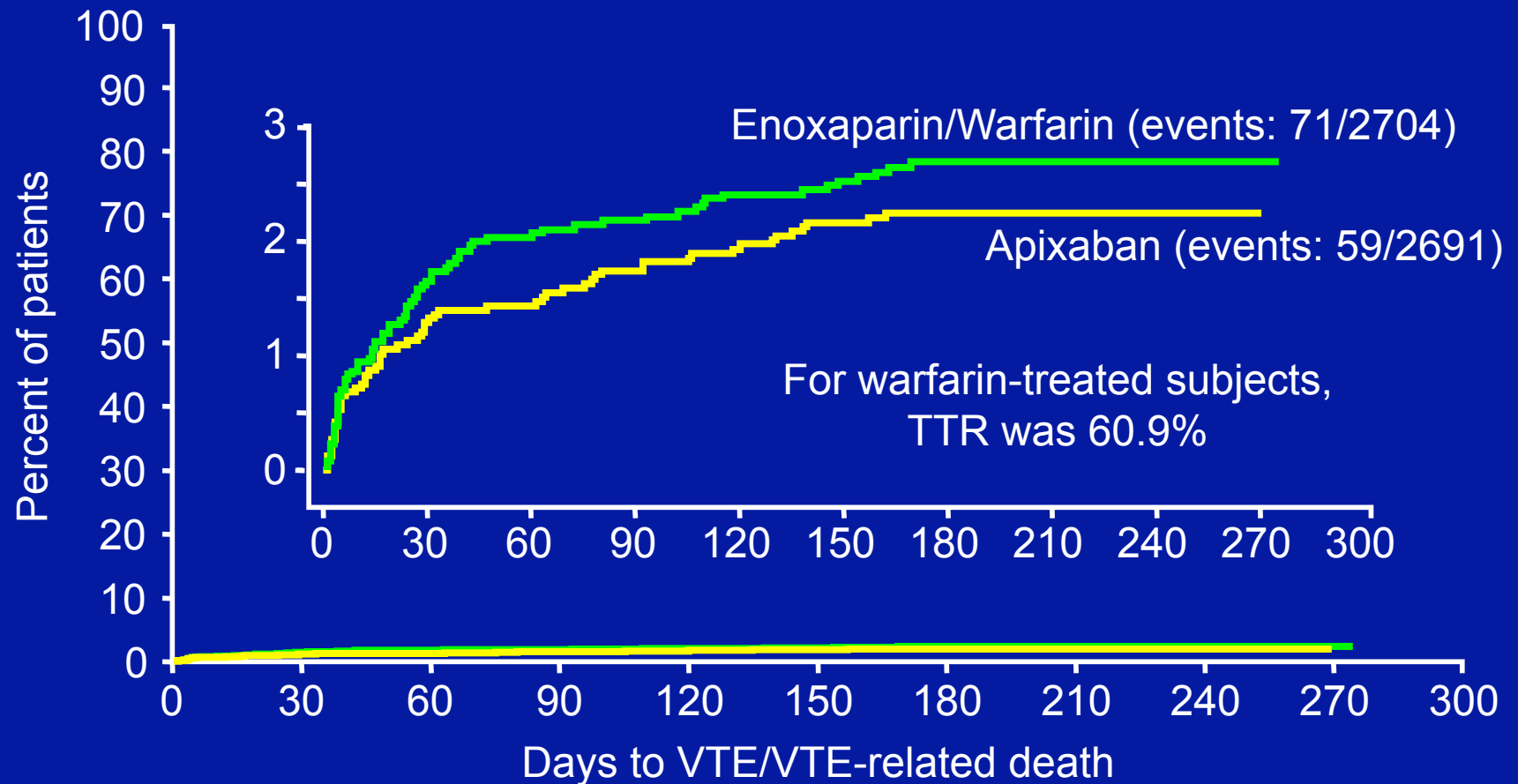
Devis de l'étude

- **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: Apixaban

Récidive de TEV ou décès par TEV

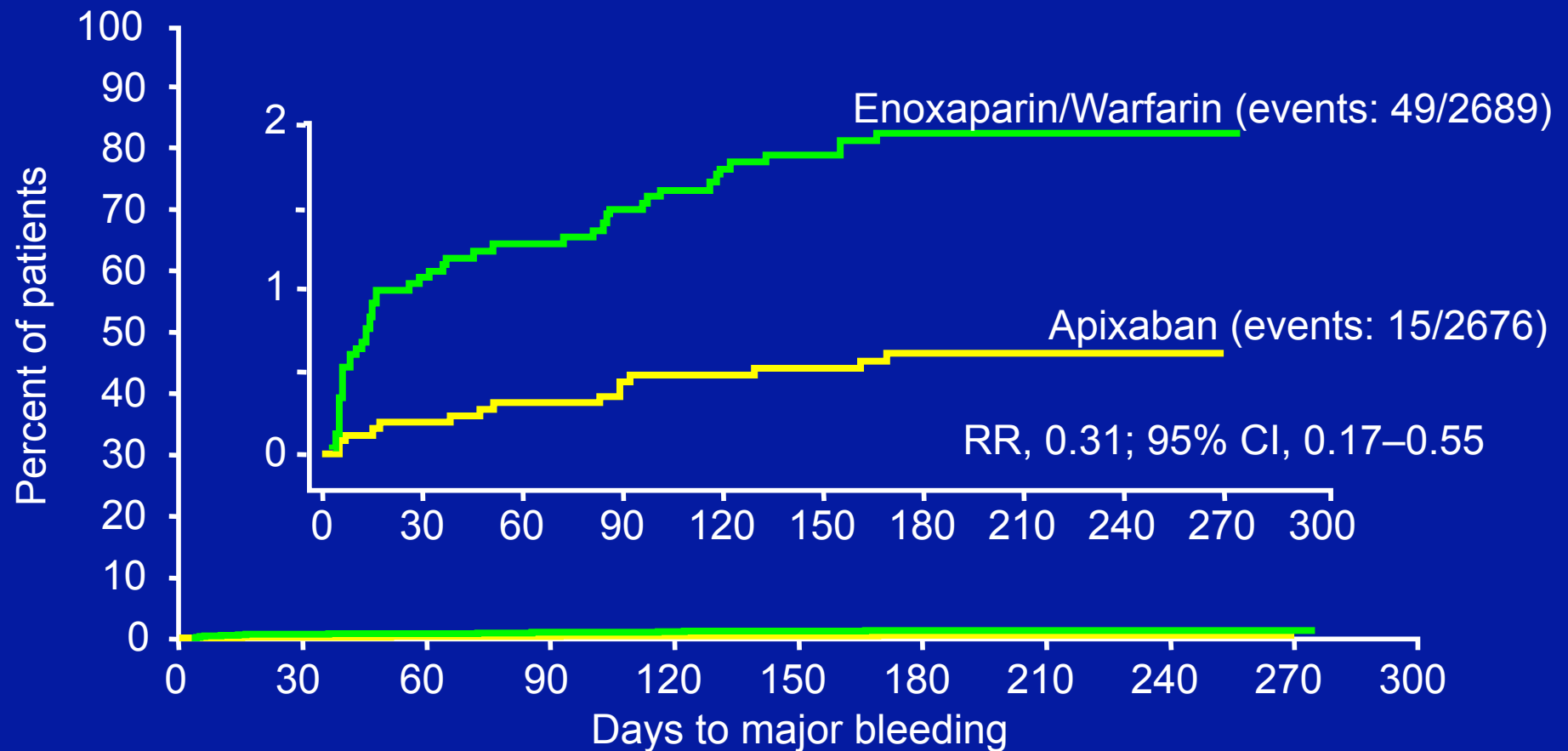


No. of patients at risk

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: Apixaban

Saignements majeurs

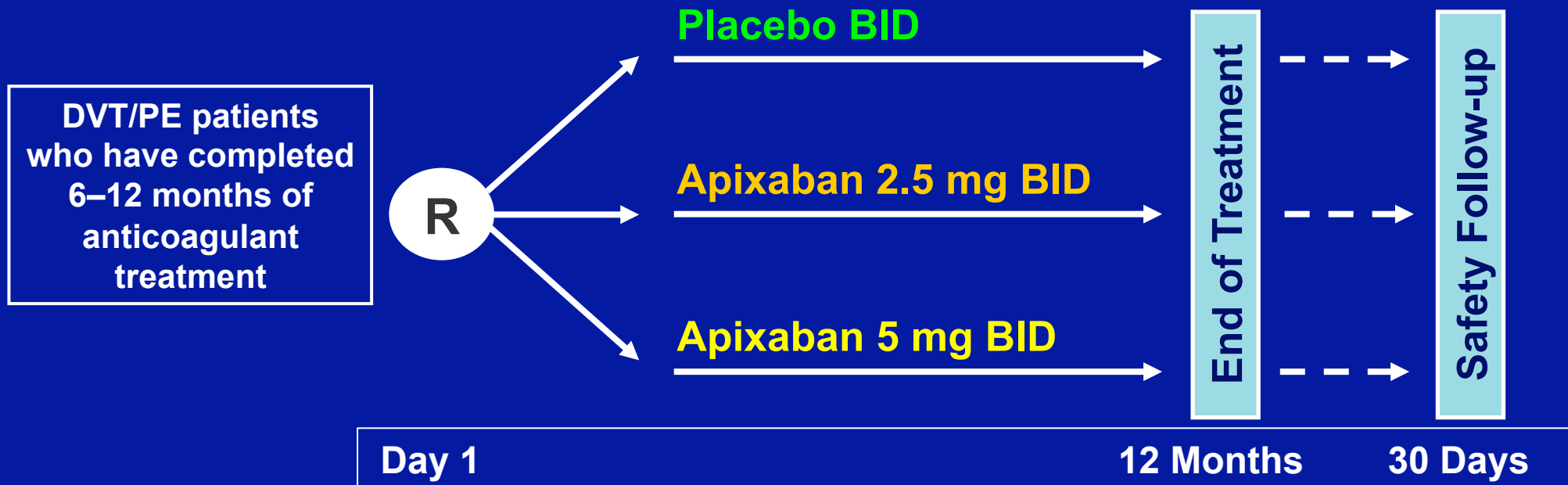


No. of patients at risk

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

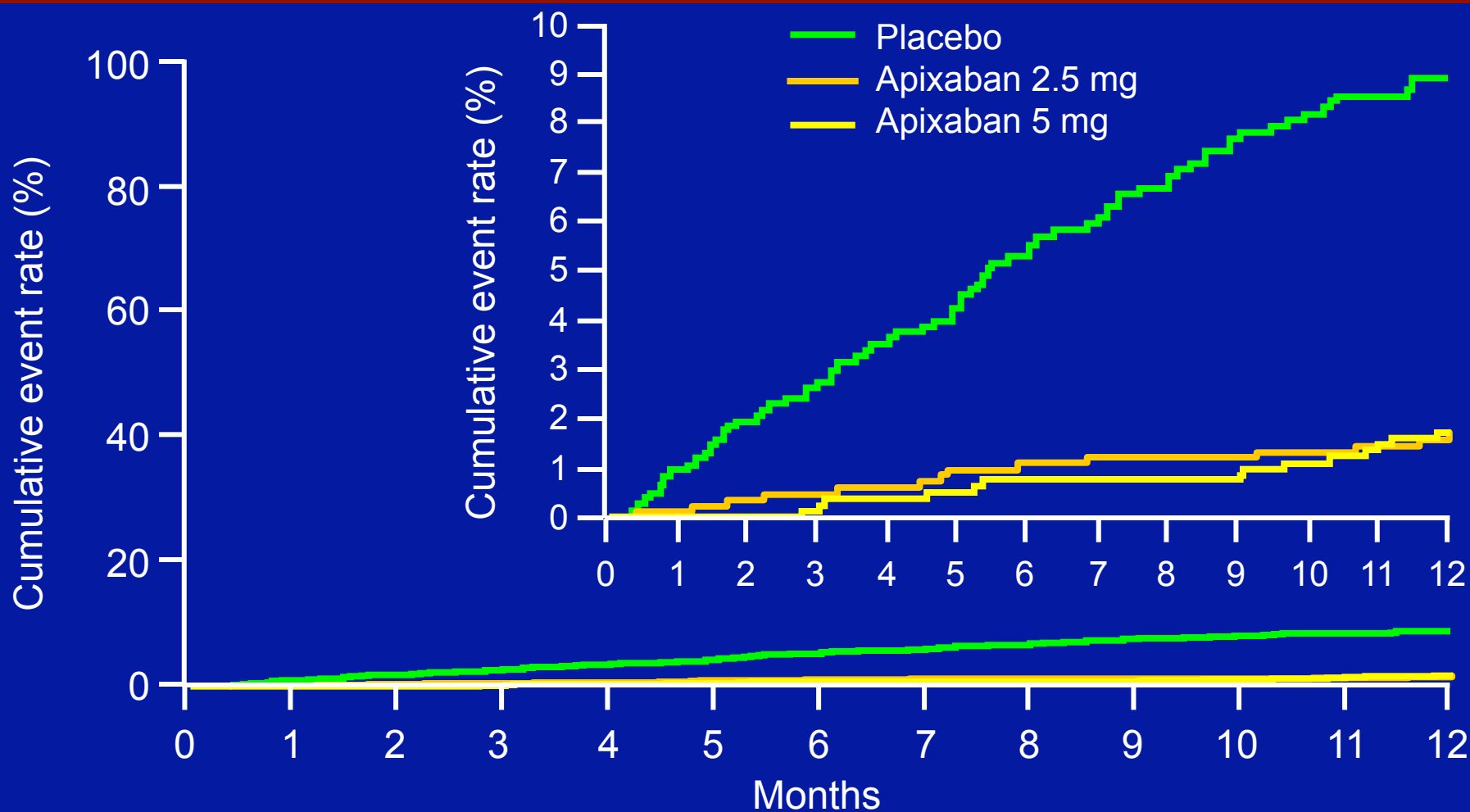
AMPLIFY- EXT: Apixaban Contre placebo

- **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



AMPLIFY-EXT: Apixaban

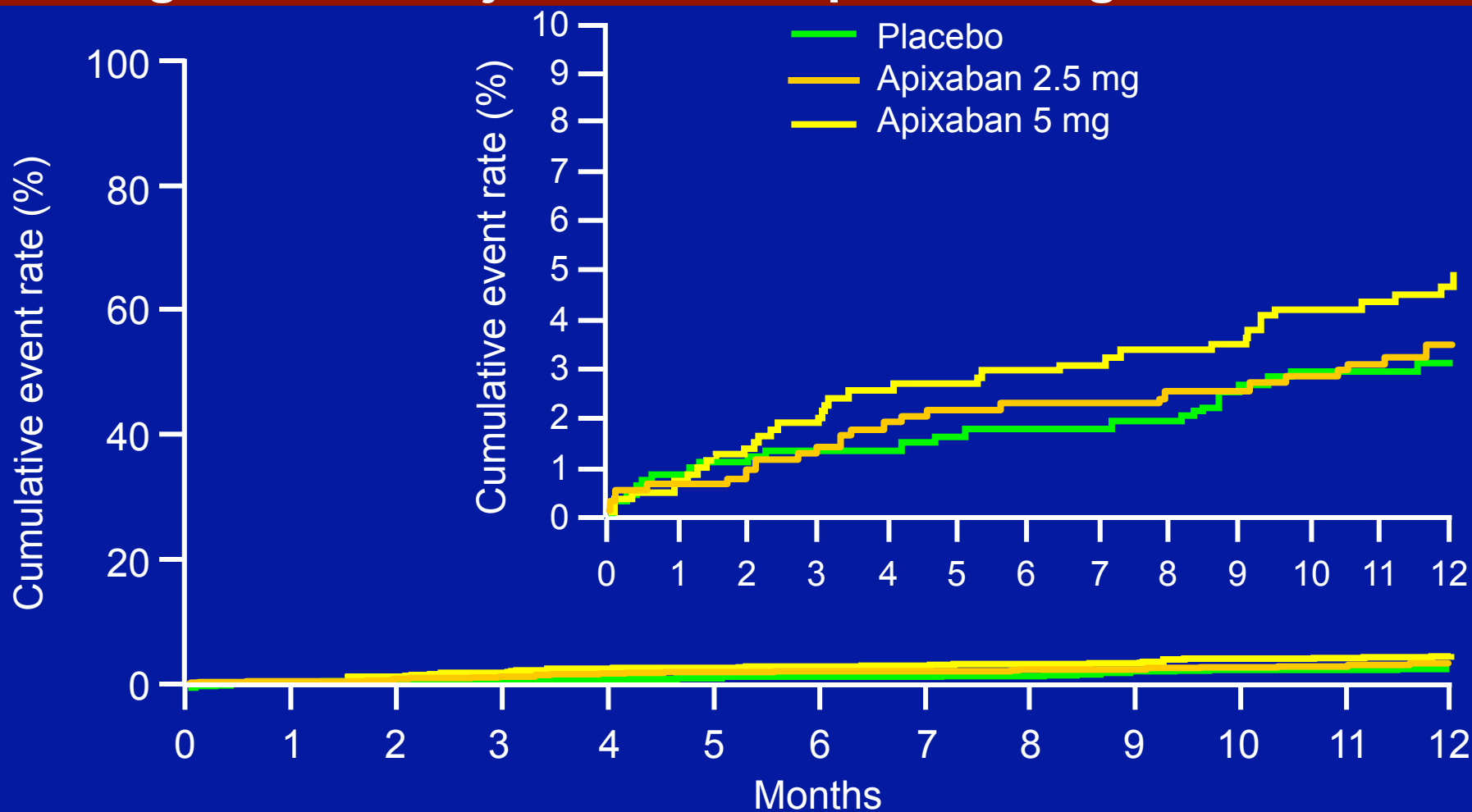
Récidive de TEV fatale ou non fatale



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

AMPLIFY-EXT: Apixaban

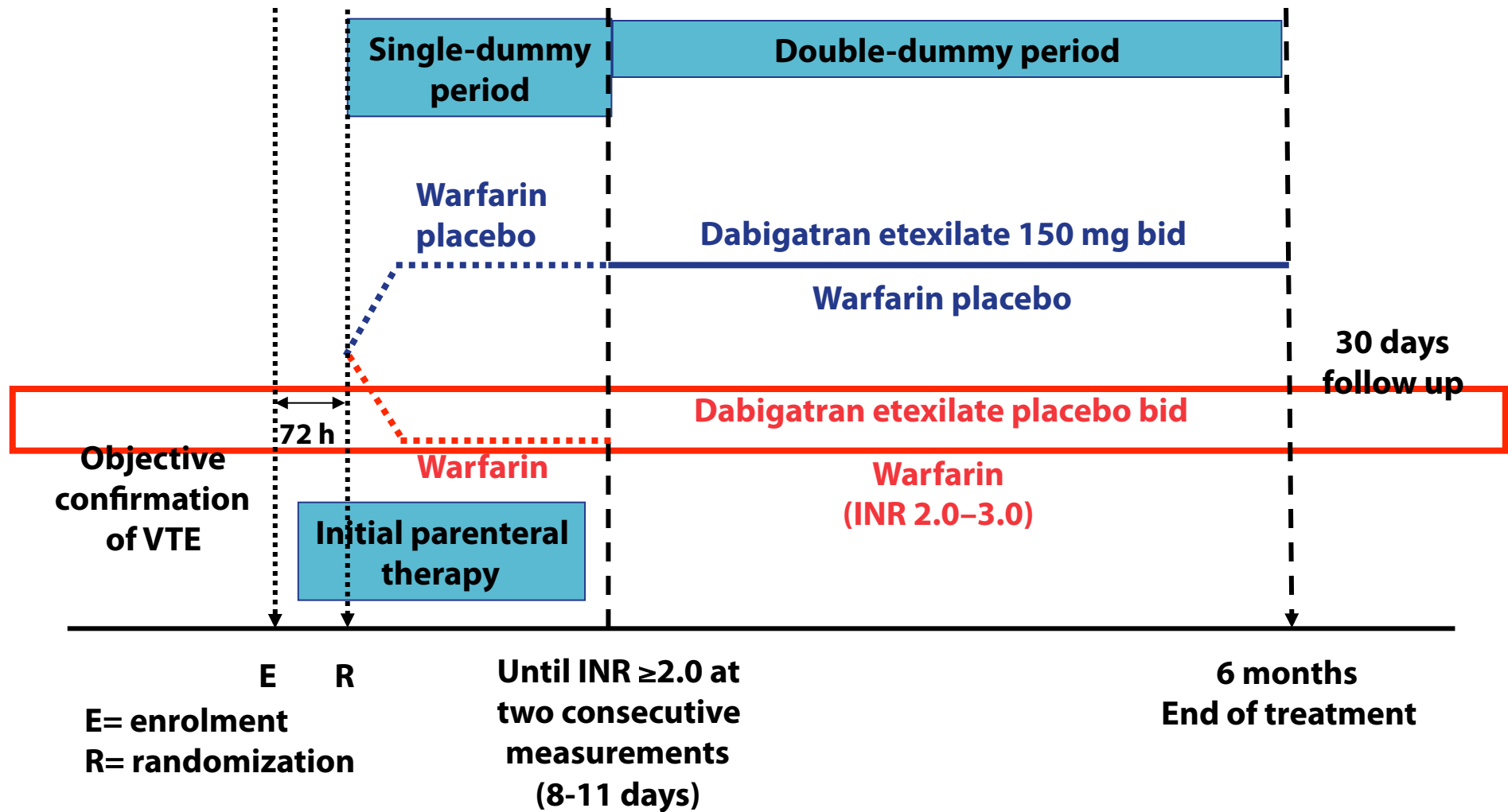
Saignements majeurs ou cliniquement significatifs



No. at risk	Baseline	Month 3	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

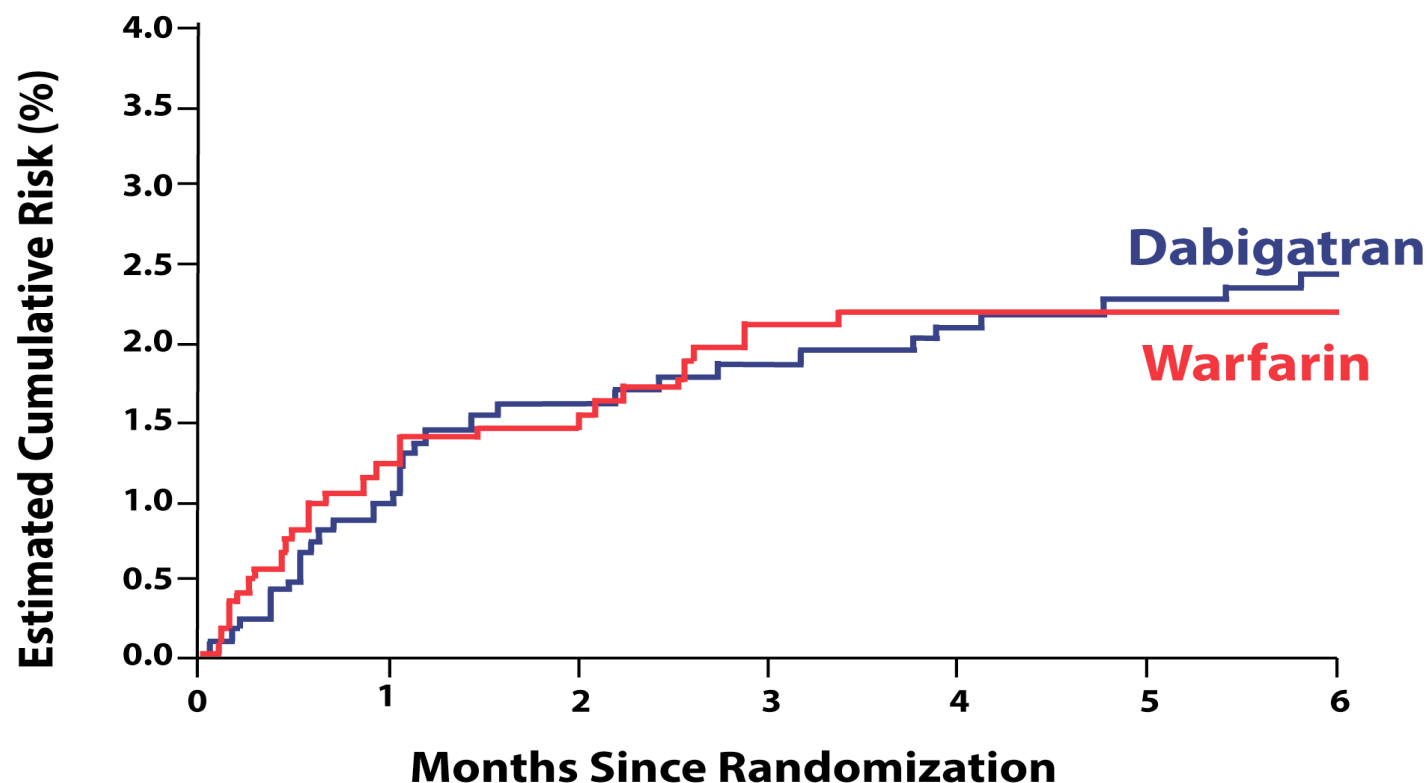
RE-COVER: Dabigatran

Devis de l'étude



RE-COVER: Dabigatran

Récidive de TEV fatale ou non fatale



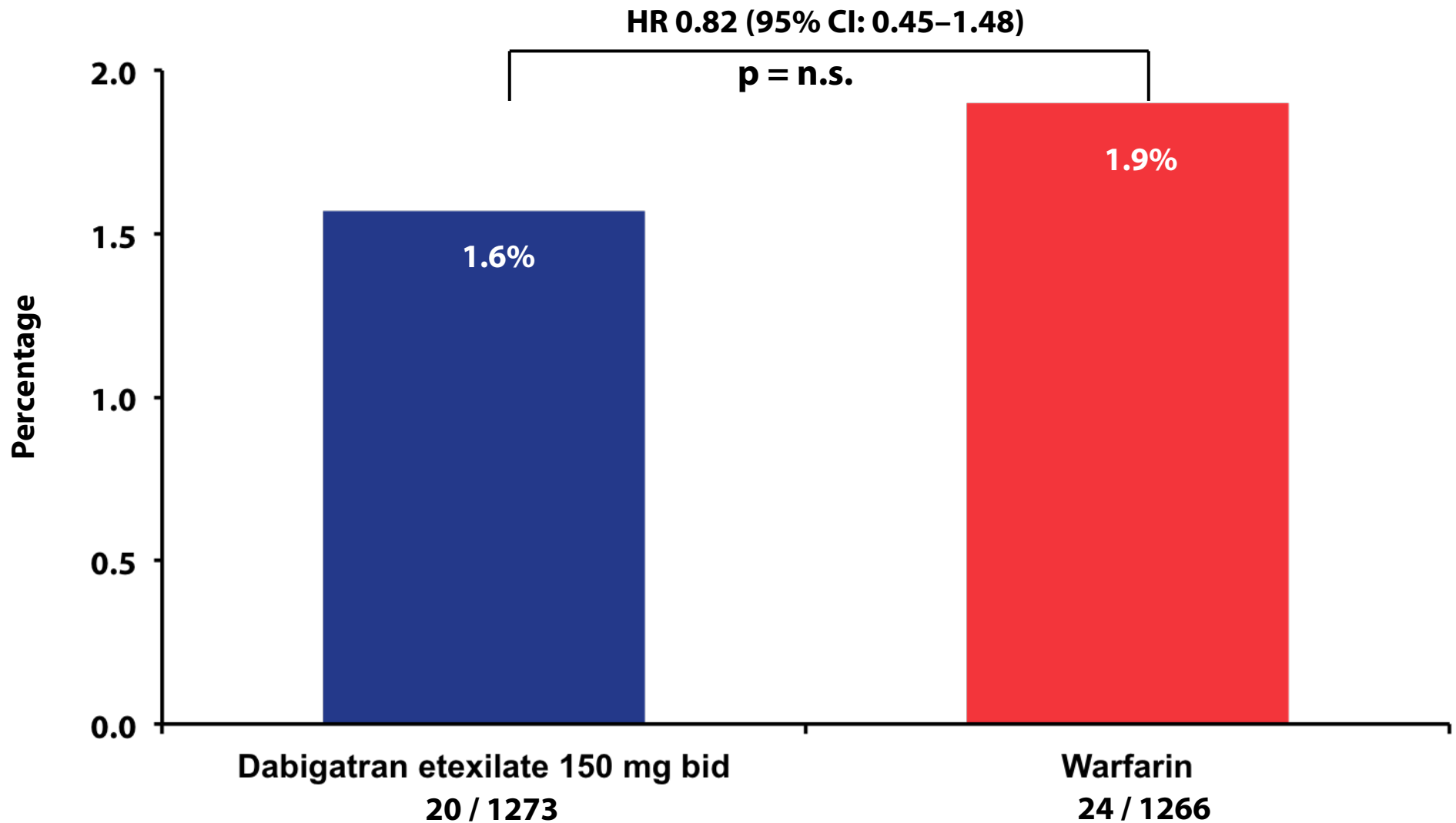
No. at risk

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).

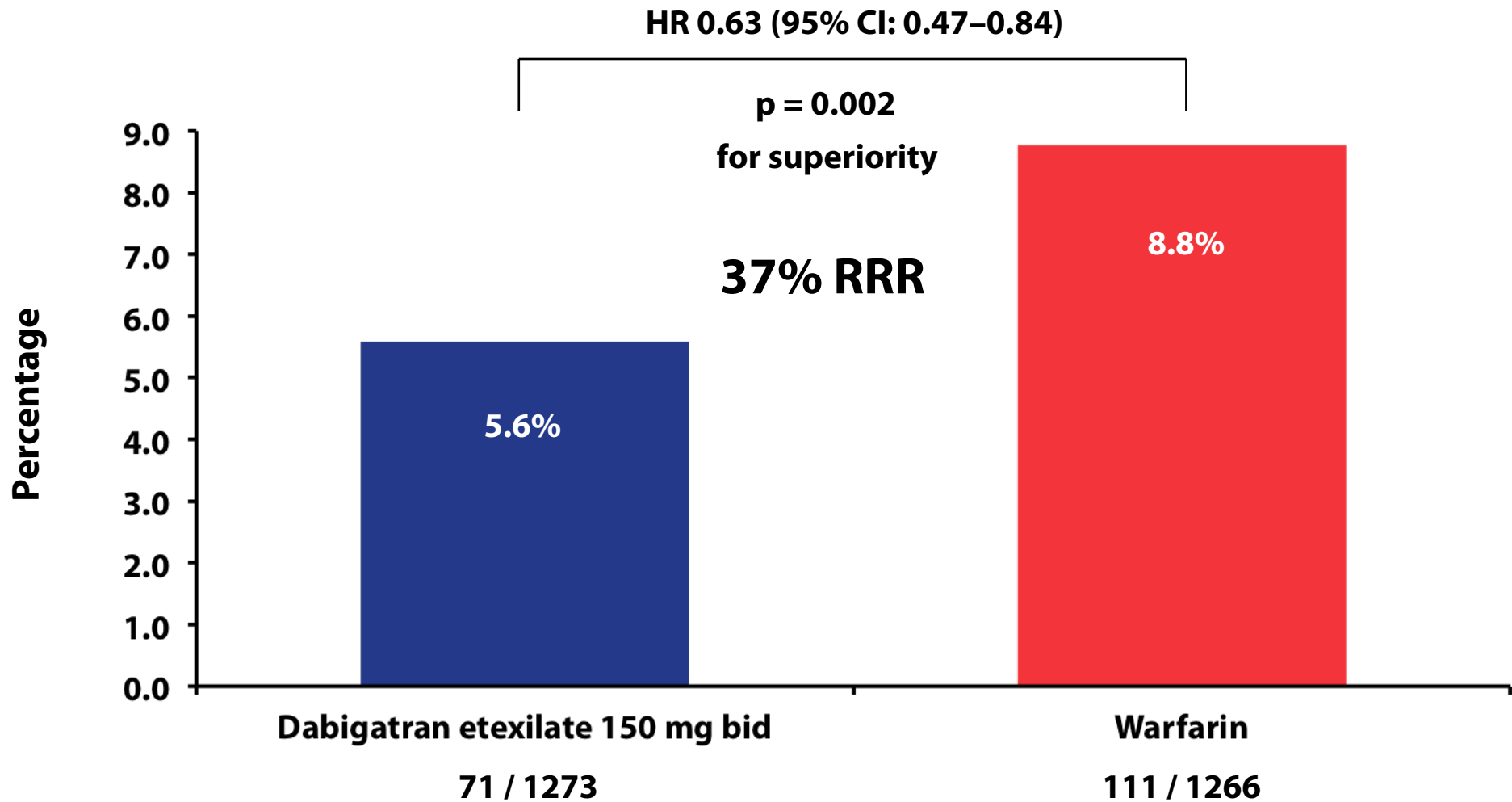
RE-COVER: Dabigatran

Saignements majeurs



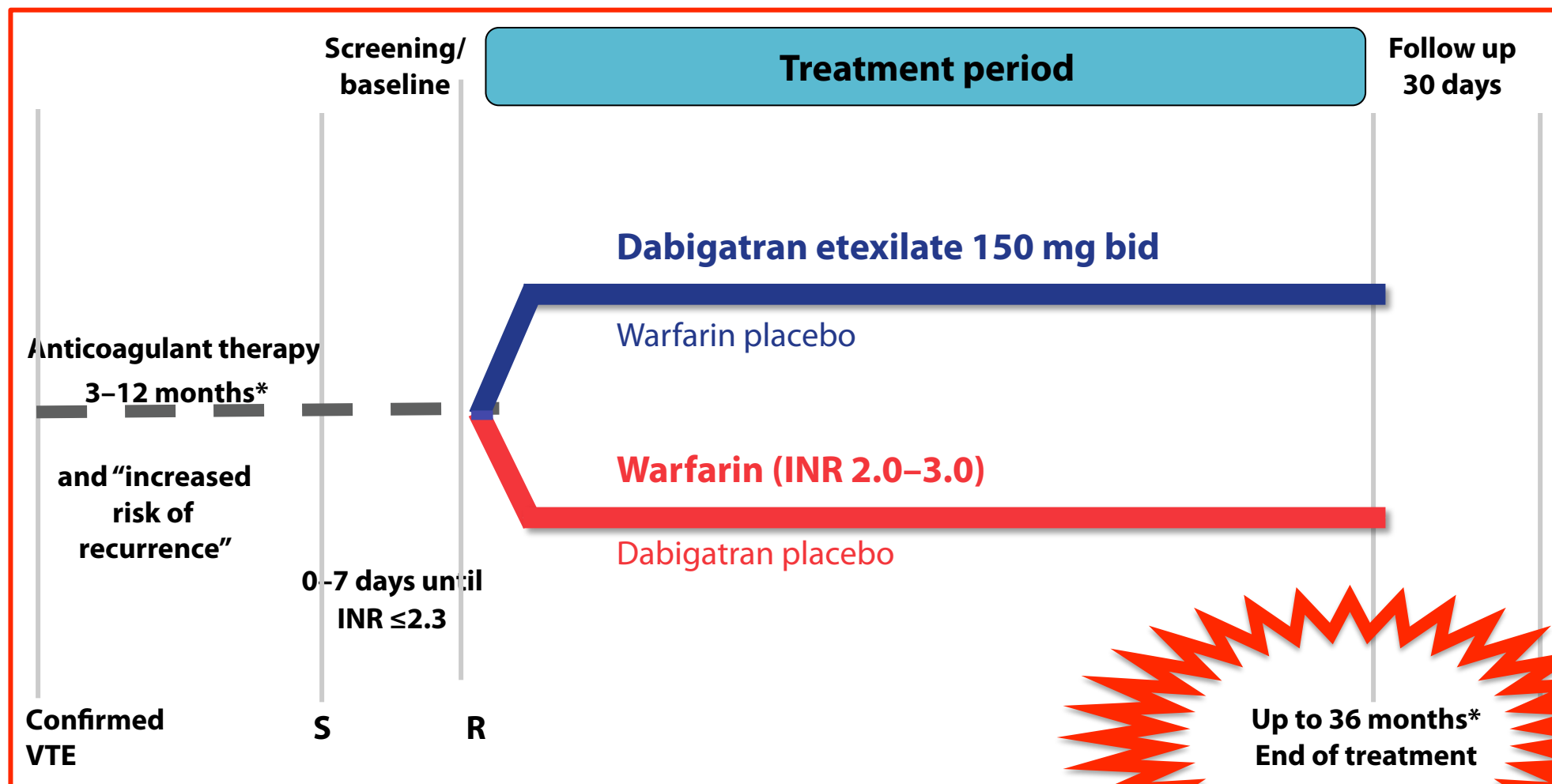
RE-COVER: Dabigatran

Saignements majeurs et clin. significatifs



RE-MEDY: Dabigatran contre warfarine

Devis de l'étude

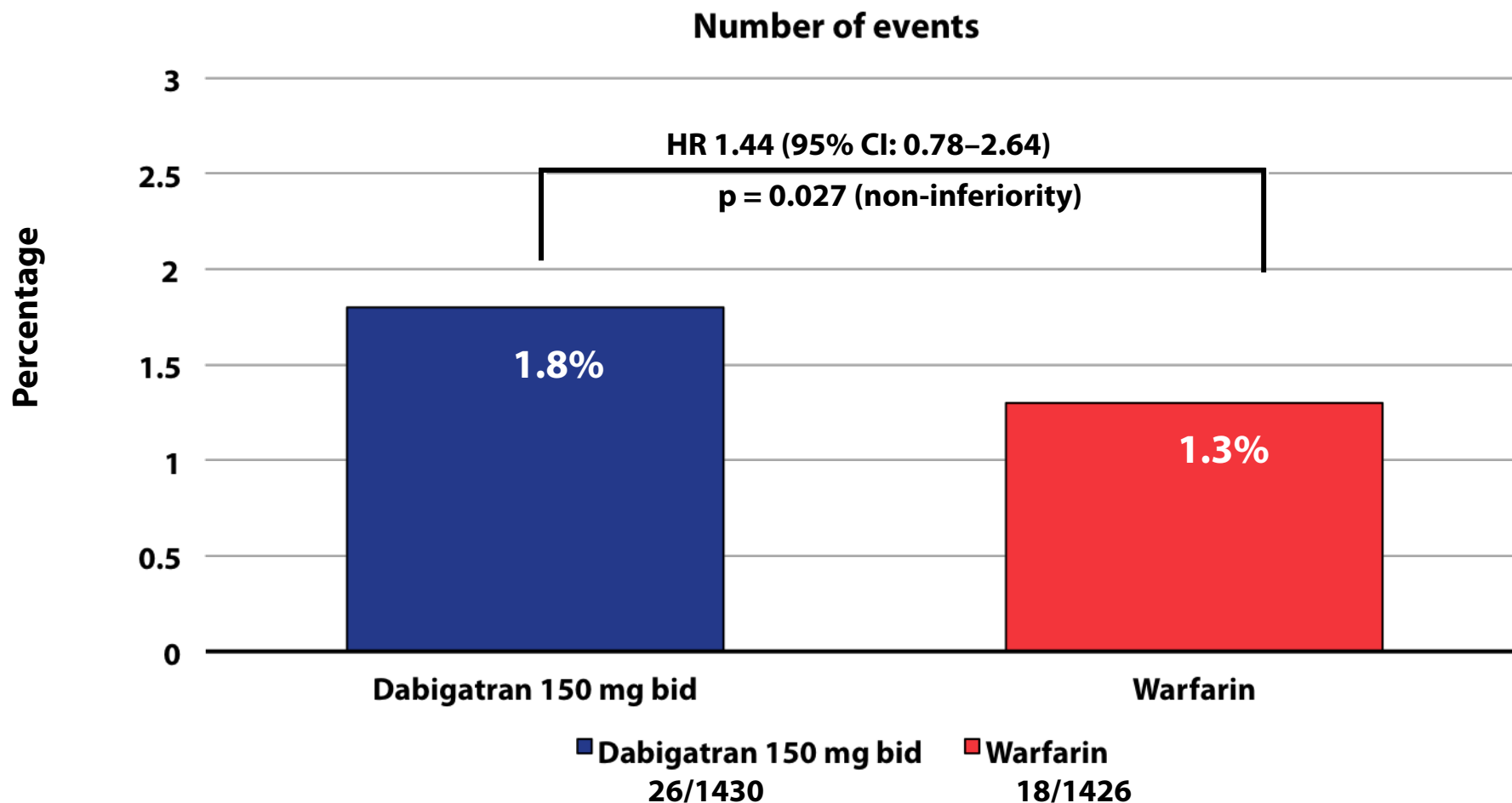


*Original protocol, 3-6 months of pre-treatment, then 18 months on study drug; amendment allowed 3-12 months of pre-treatment, then up to 36 months on study drug.

Schulman S et al. NEJM 2013; 368: 709-18

RE-MEDY: Dabigatran contre warfarine

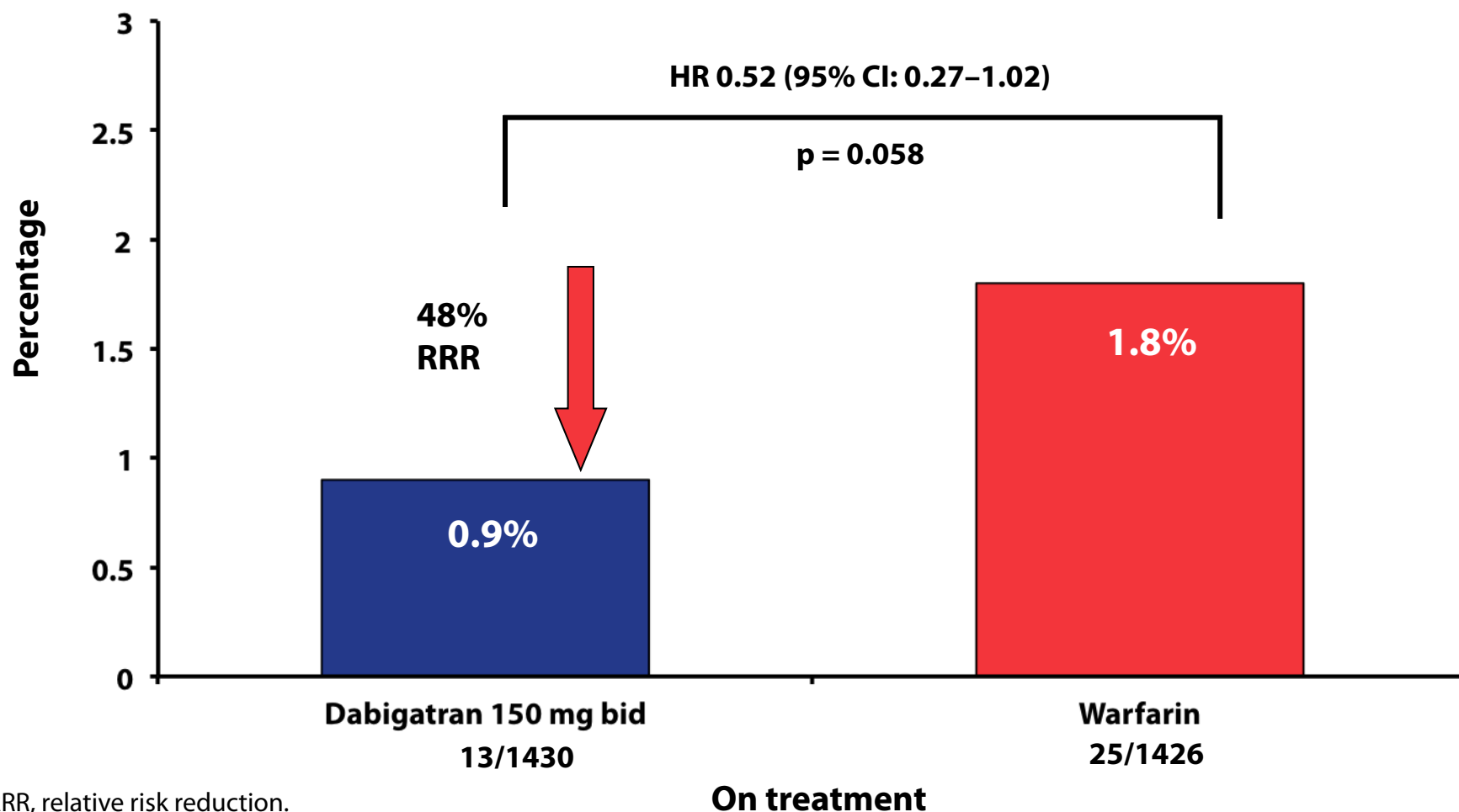
Récidive de TEV



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

RE-MEDY: Dabigatran contre warfarine

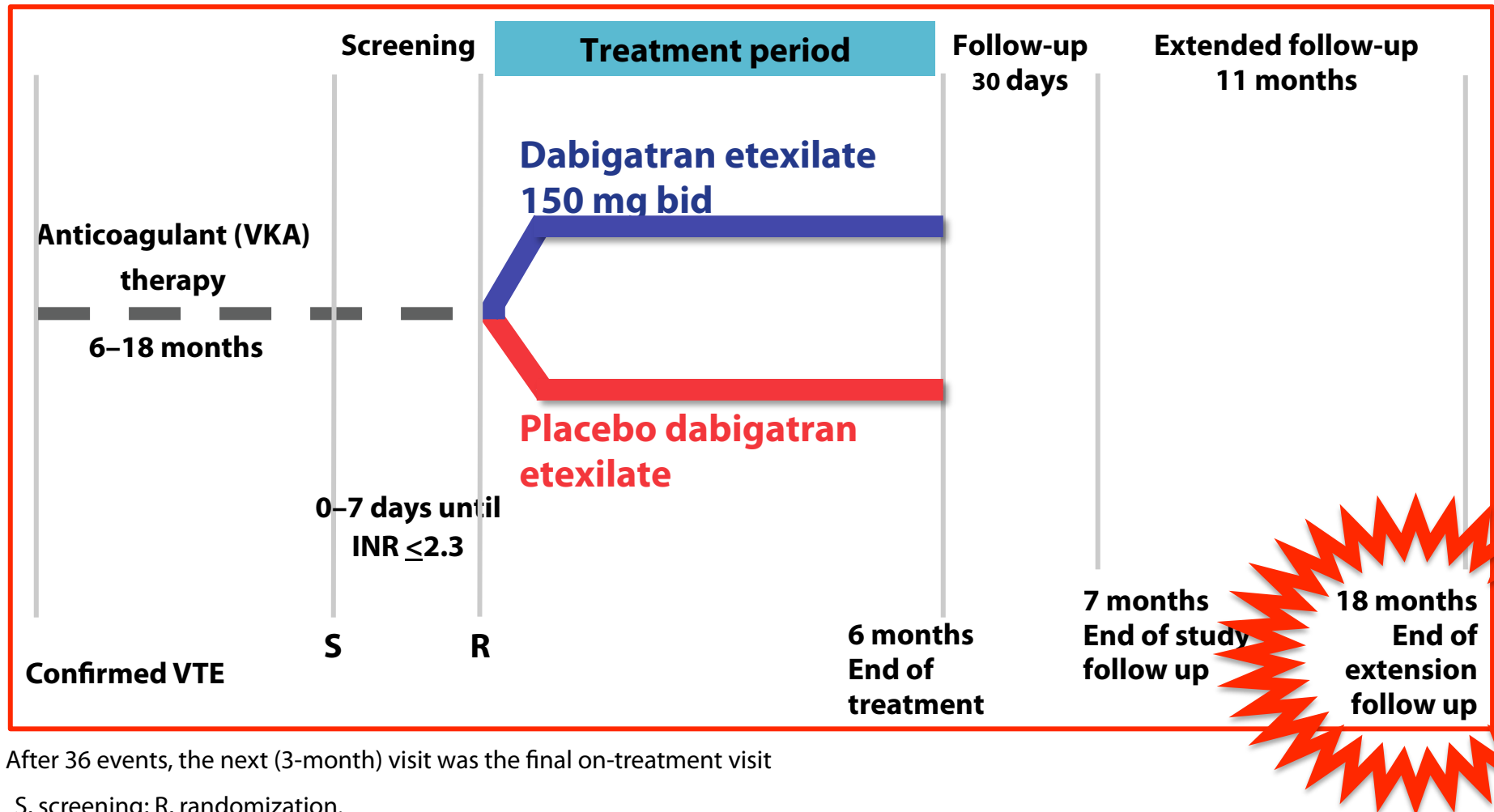
Saignements majeurs



RRR, relative risk reduction.

RE-SONATE: Dabigatran contre Placebo

Devis de l'étude

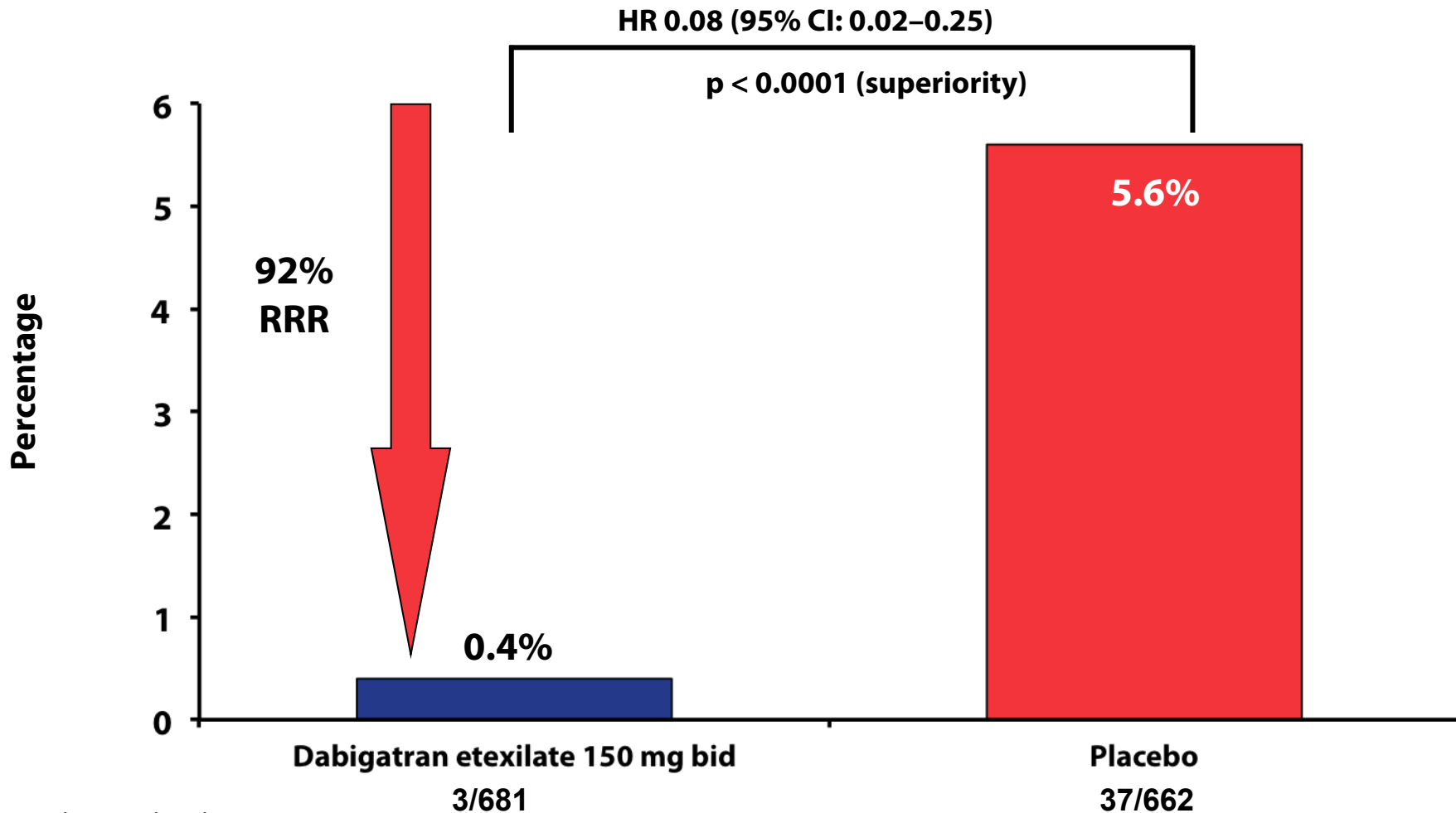


After 36 events, the next (3-month) visit was the final on-treatment visit

S, screening; R, randomization.

RE-SONATE: Dabigatran contre placebo

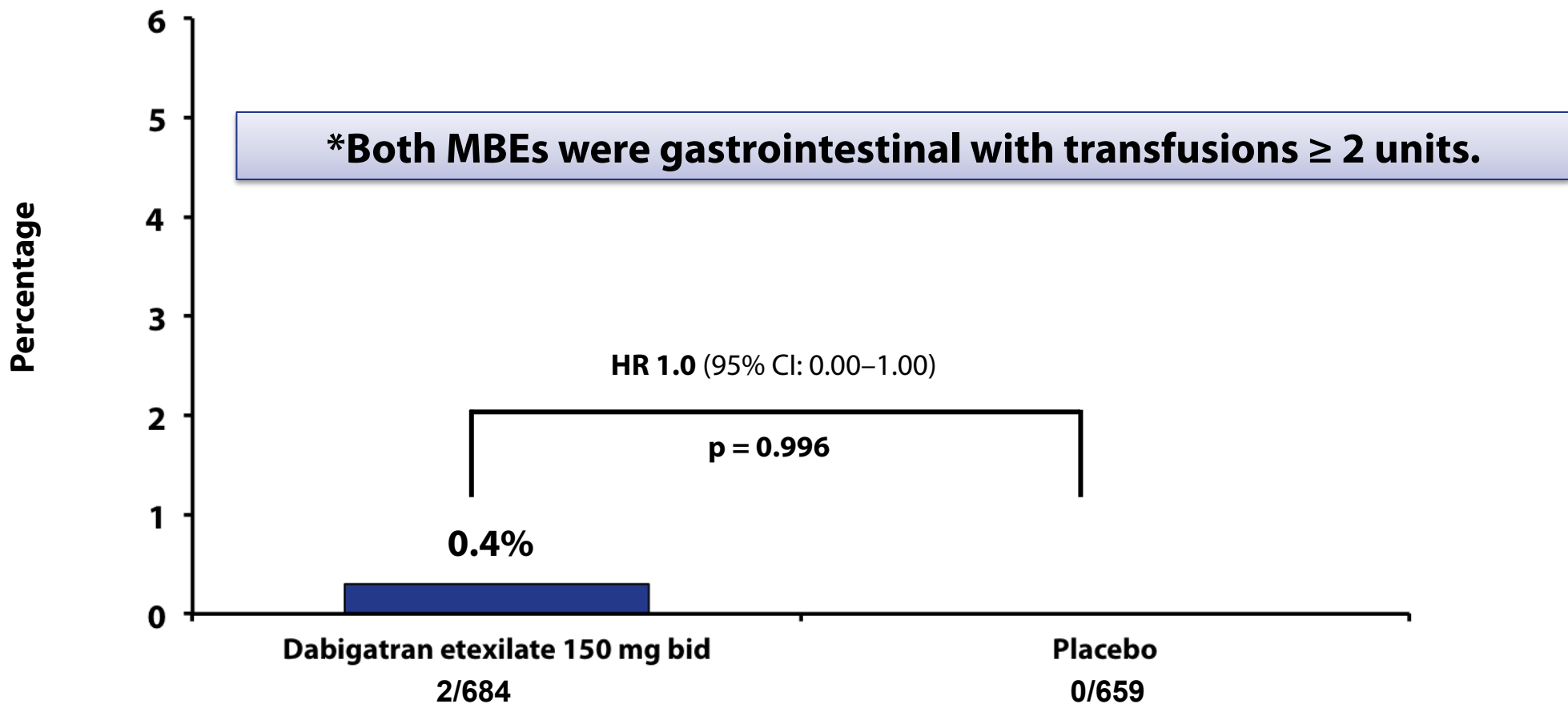
Récidive de TEV



RRR, relative risk reduction.

RE-SONATE: Dabigatran contre Placebo

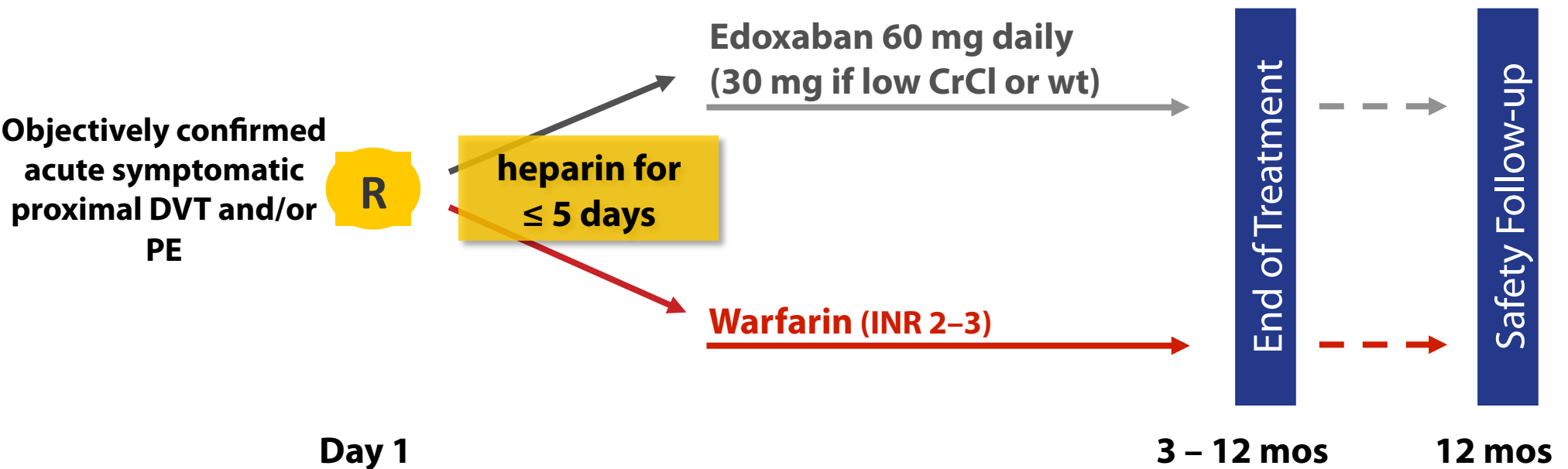
Saignements majeurs



HOKUSAI-VTE: Edoxaban

Devis de l'étude

- **Aim:** To compare the efficacy and safety of edoxaban versus warfarin for 3 to 12 months (following conventional parenteral anticoagulant therapy with enoxaparin or heparin) for patients with acute symptomatic VTE.
- **Design:** Randomized, double-blind, noninferiority study



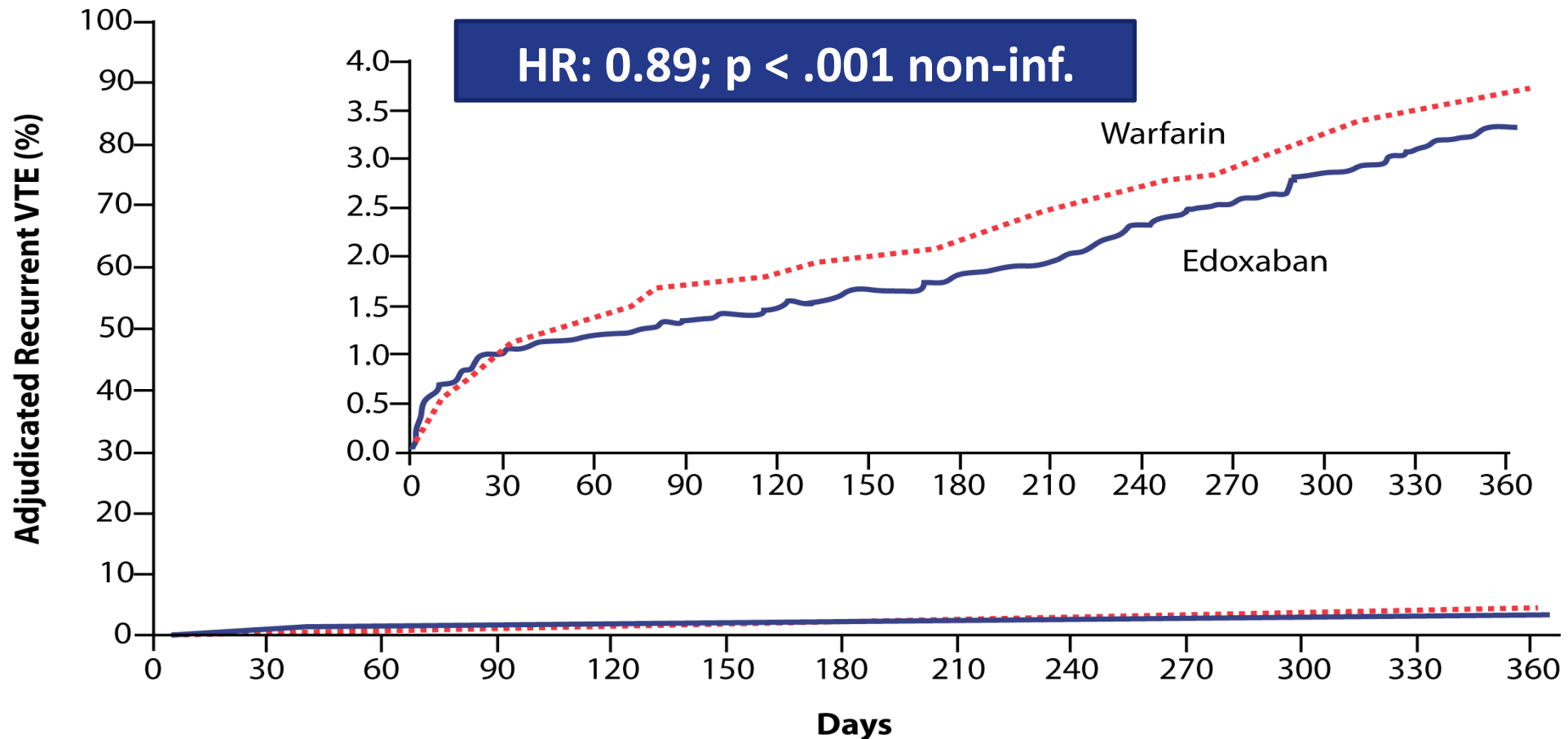
DVT, deep vein thrombosis
PE, pulmonary embolism
SC, subcutaneously.

INR, international normalized ratio
R, randomization

HOKUSAI-VTE: Edoxaban

Récidive de TEV fatale ou non fatale

NEJM 2013; 369: 1406-15



No. at Risk

Edoxaban	4188	4050	4024	4002	3985	3974	3959	3885	3692	3524	3358	3190	2918
Warfarin	4112	4055	4023	4001	3992	3975	3962	3864	3683	3519	3367	3184	2936

HOKUSAI Efficacy (N=8,240)

Edoxaban
(N=4118)

Warfarin
(N=4122)

Hazard ratio
(95% CI)

Recurrent VTE

Overall

130 (3.2)

146 (3.5)

0.89
(0.70-1.13)

DVT Patients

83 (3.4)

81 (3.3)

1.02
(0.75-1.38)

PE Patients

47 (2.8)

65 (3.9)

0.73
(0.50-1.06)

Severe PE
(N=938)

15
(3.4%)

30
(6.2%)

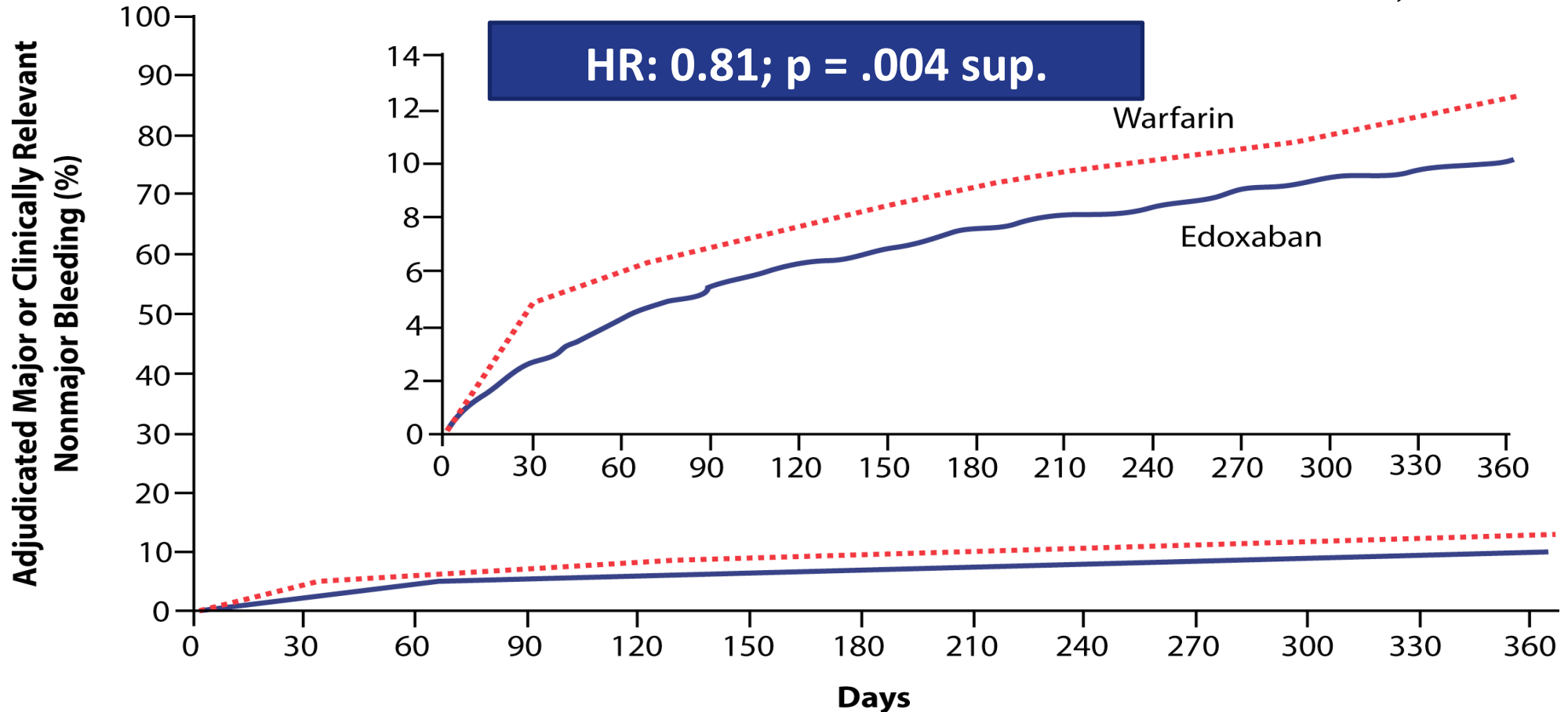
0.52
(0.28-0.98)

(NEJM 2013; 369: 1406-1415)

HOKUSAI-VTE: Edoxaban

Saignements majeurs ou clin. significatifs

NEJM 2013; 369: 1406-15



No. at Risk

Edoxaban	4188	3840	3695	3587	3382	3308	3038	2192	2043	1904	1764	1650	1241
Warfarin	4112	3757	3627	3522	3313	3218	2979	2165	2007	1883	1754	1613	1212

EXTENDED TREATMENT STUDIES

Trial

Treatment
duration
(months)

Long-term
treatment
regimen

Rivaroxaban

EINSTEIN EXT

6 or 12

Daily

Dabigatran

RE-MEDY

18

BID

RE-SONATE

6

BID

Apixaban

AMPLIFY-EXT

12

BID

EXTENDED VTE TREATMENT

- Rivaroxaban, dabigatran, and apixaban reduce recurrence by 80-90%.
- Dabigatran Extension Trial showed that following cessation of dabigatran, the recurrence rate immediately increases to the placebo rate.
- Apixaban 2.5 mg BID has a bleeding complication rate similar to placebo.

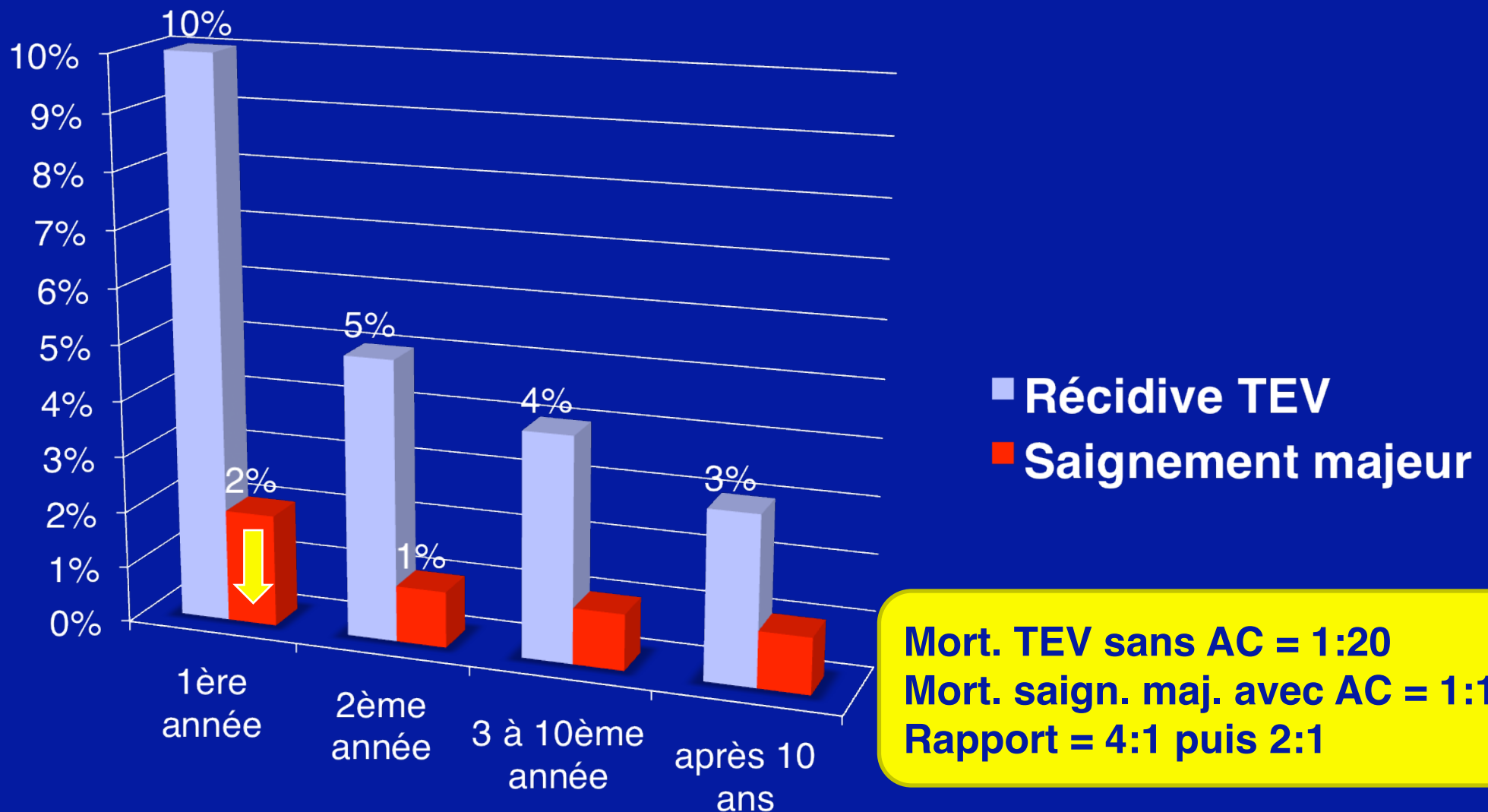
AAS et récurrence de TEV

Une efficacité de 32%

- ◆ Deux études comparant AAS au placebo chez pts. avec 1ère TVP idiop. après 6-18 mois d'AC
- ◆ Analyse groupée des patients sous AAS:
 - ➔ Réduction de 32% de récurrence de TEV ($p=0.007$)
 - ➔ Réduction de 34 % d'autres événements vasc. (SCA, AVC) ($p=0.002$)
 - ➔ Pas d'augmentation des saign. majeurs et autres signif.
- ◆ AAS non indiquée en traitement initial
- ◆ AAS n'est pas aussi efficace qu'un AC

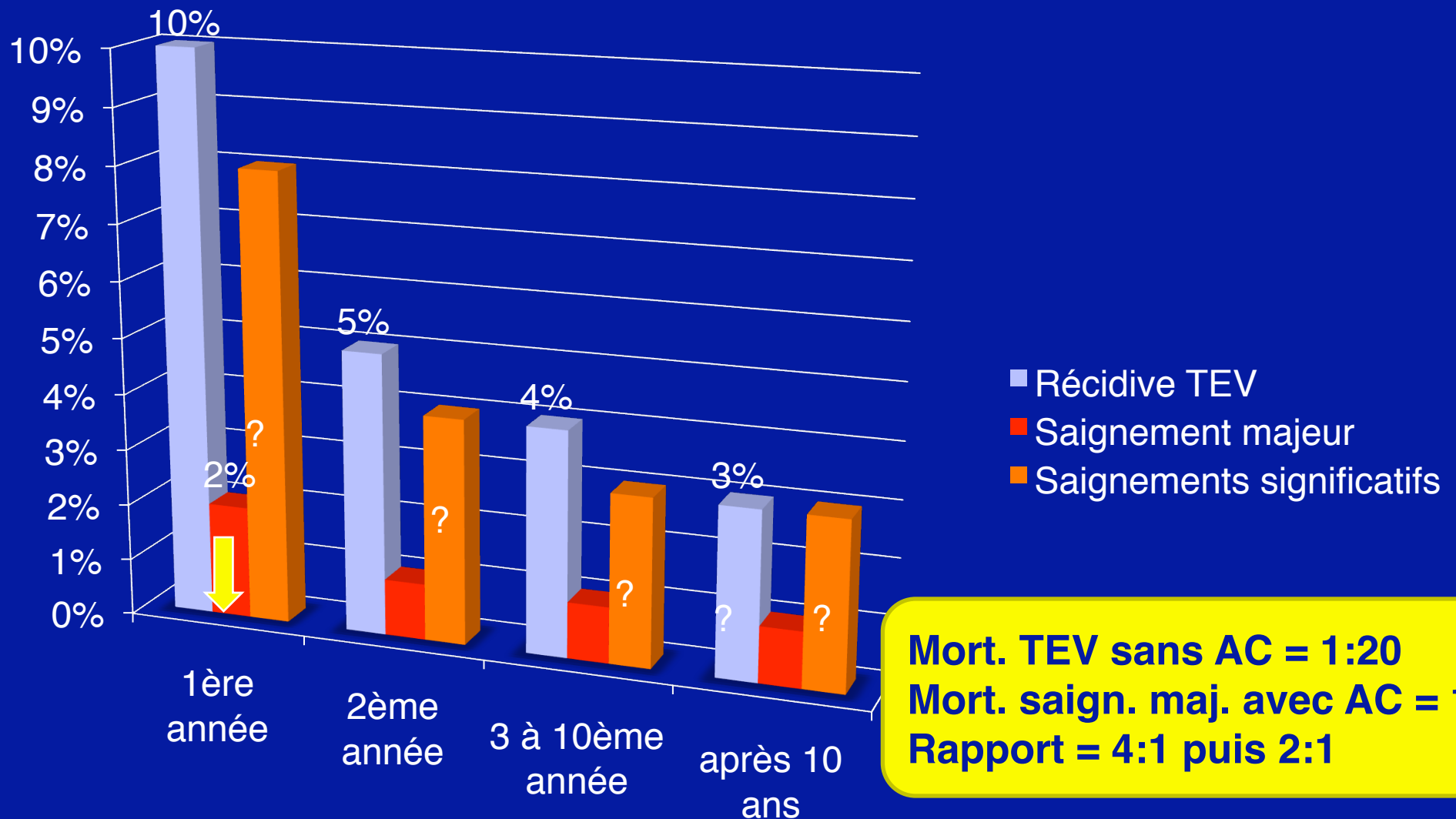
Risque de récurrence de TEV non prov. par année

En fonction du risque de saignement majeur



Risque de récurrence de TEV non-prov. par année

En fonction du risque de saignements "significatifs"



Références générales



Références canadiennes



Thrombosis Canada



Thrombose Canada

www.thrombosiscanada.ca

Références: "App"

NEW CLINICAL GUIDES



Point of Care CLINICAL GUIDES

These guides are written and peer-reviewed by Thrombosis Canada and members of the College of Family Physicians of Canada.



*Download them on
your mobile device!*

**DURATION OF ANTICOAGULANT
THERAPY FOR VENOUS
THROMBOEMBOLISM**



Thrombosis Canada

Thrombose Canada

TARGET AUDIENCE: All Canadian health care professionals.

