

Anticoagulation et cancer en 2020



André Roussin MD, FRCP
CHUM
Professeur agrégé
Université de Montréal



◆ Prophylaxie primaire

- Efficacité et type de patient à prioriser

◆ AC appropriée pour la TEV selon le type de cancer

◆ Problématiques pratiques

- Récidives, saignements, thrombopénie, IRC, TIC, thromboses incidentielles, cathéters, antiplaquettaires, interactions médicamenteuses et codes RAMQ

TEV et Cancer

Conflits d'intérêts potentiels 2018 à 2020

Aviseur expert ou comités aviseurs:

INESSS pour warfarine et AOD

- Aussi en 2018: Bayer, BMS, Pfizer

Fonds de recherche:

IRSC en 2020

- Pour thérapies endovasculaires veineuses

Conférencier:

Activités accréditées

- Universités
- Bayer, BMS, Pfizer

Autre: je ne suis pas oncologue

Prophylaxie

Facteurs de risque de TEV¹

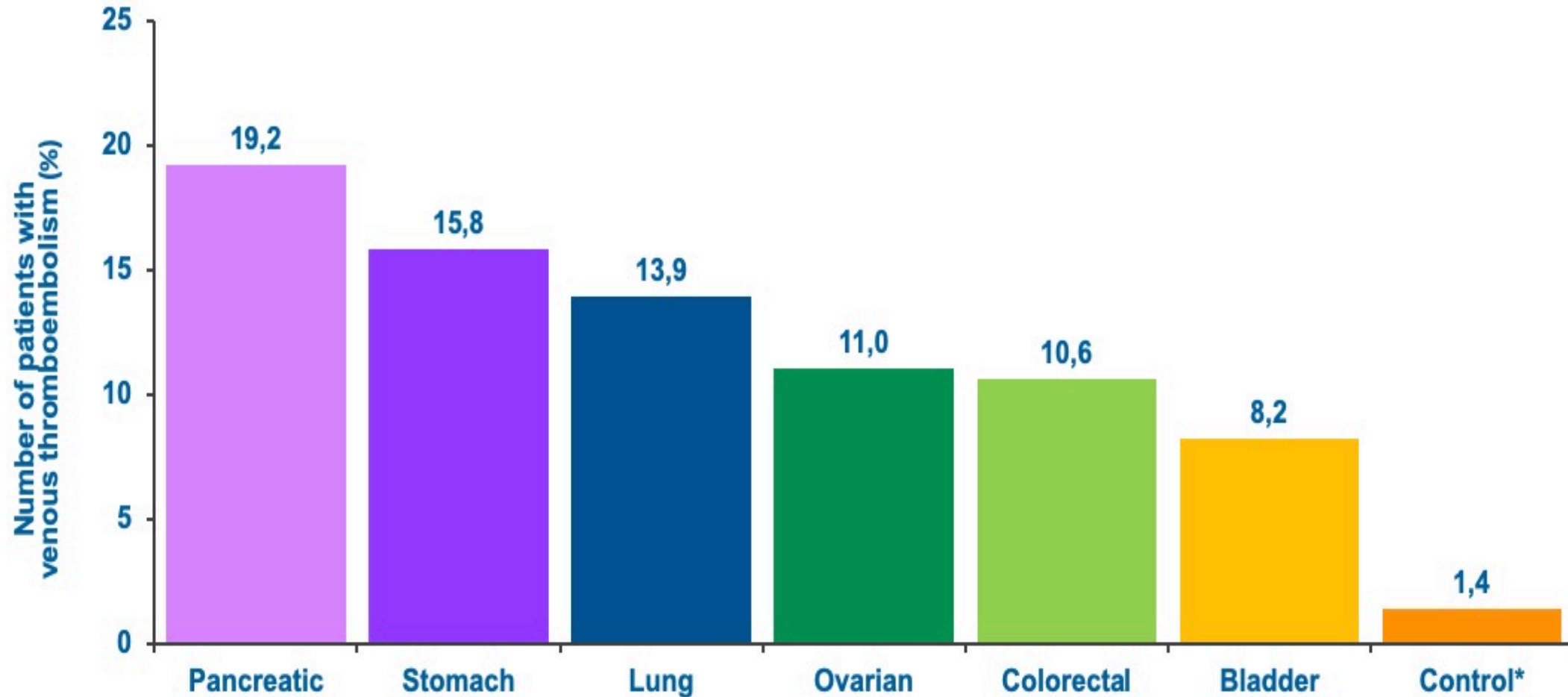
Lien	Facteurs de risque
Selon le patient	• Age, ethnicité, comorbidités (obésité, infection, maladies pulmonaire ou rénale) • Sexe masculin et ant. TEV²
Selon le type de cancer	Site du primaire, sous-type histologique
Selon le type de traitement	Chimiothérapie, cathéters, thérapies de support (agents stimulants érythropoïèse, transfusions, plaquettes)

¹Donnellan E, Khorana AA . The Oncologist 2017; 22: 199-207

²Douce D.R. JTH 2019; 00: 1-8

Incidence de TEV sur 12 mois

Selon le type de cancer



*The control cohort comprised 17 284 non-cancer patients who matched the cancer cohort on age, sex, geographic region, and enrollment status.

Prophylaxie

Score de Khorana: attention si ≥ 2

Caractéristique du patient	Score
Site du cancer	
. Très haut risque (estomac, pancréas, <i>gliome</i>)	2
. Haut risque (poumons, lymphome, gynécologique, rénal, vessie, testicule, <i>myélome</i>)	1
Plaquettes ≥ 350	1
Leucocytes ≥ 11	1
Hémoglobine < 10 ou utilisation érythropoïétine	1
IMC ≥ 35	1

ASCO 2019	Risque faible: 0	Risque intermédiaire: 1-2	Risque élevé: ≥ 3
-----------	------------------	---------------------------	------------------------

Prophylaxie

Score de Khorana: Taux de TEV

Score	Patients (n)	Taux de TEV (%) à 6 mois
≥ 3	93	17.7
2	221	9.6
1	229	3.8
0	276	1.5

Ay C et al. Blood 2010; 116: 5377-82

Score	Patients (n)	Taux TEV (%)
< 2	19 sur 437	4%
≥ 2	16 sur 143	11%

Lustig DB et al. Throm Res 2015; 136: 1099-1102

Type de chimiothérapie et RR de TEV

Risque absolu moyen de TEV: 4% à 11%

Type de molécule	RR de TEV (IC larges)
AC monoclonaux anti-angiogéniques	0.89 à 1.33
AC monoclonaux non-anti-angiogéniques	1.32 à 1.7
Inh. TK VGEF	1.1
Inh. TK non anti-angiogéniques et nouvelles molécules	1 à 1.2
Agents cytostatiques classiques	1.7 à 3.5
Transfusions	1.6
Agents erythropoïétiques	1.5 à 1.7
G-CSF	1.7
Stéroïdes	1.2 à 3
Thérapies hormonales	1.5 à 7 tamox. mais ↓ avec autres IA□
Immunothérapie	Rare ?

Études principales en prophylaxie primaire

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 21, 2019

VOL. 380 NO. 8

Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer

Marc Carrier, M.D., Karim Abou-Nassar, M.D., Ranjeeta Mallick, Ph.D., Vicky Tagalakakis, M.D.,
Sudeep Shivakumar, M.D., Aariah Schattner, M.D., Philip Kuruvilla, M.D., Danny Hill, M.D.,
Silvana Spadafora, M.D., Katherine Marquis, M.D., Mateya Trinkaus, M.D., Anna Tomiak, M.D.,
Agnes Y.Y. Lee, M.D., Peter L. Gross, M.D., Alejandro Lazo-Langner, M.D., Robert El-Maraghi, M.D.,
Glenwood Goss, M.D., Gregoire Le Gal, M.D., David Stewart, M.D., Timothy Ramsay, Ph.D.,
Marc Rodger, M.D., Debra Witham, B.Sc.N., and Philip S. Wells, M.D., for the AVERT Investigators*

Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer

A.A. Khorana, G.A. Soff, A.K. Kakkar, S. Vadhan-Raj, H. Riess, T. Wun,
M.B. Streiff, D.A. Garcia, H.A. Liebman, C.P. Belani, E.M. O'Reilly, J.N. Patel,
H.A. Yimer, P. Wildgoose, P. Burton, U. Vijapurkar, S. Kaul, J. Eikelboom,
R. McBane, K.A. Bauer, N.M. Kuderer, and G.H. Lyman,
for the CASSINI Investigators*

Rivaroxaban

Étude CASSINI: PICO

P	Population	841 patients multi-centr. randomisés non masqués Score Khorana ≥ 2 <i>Des 1080 patients avant randomisation, 49 (4.5%) avaient TEV</i>
I	Intervention	• Rivaroxaban 10 mg DIE • 180 jours
C	Comparatif	• Placebo
O	Issues (outcomes)	• Épisodes composés de TEV proximale ou EP ou TVP symptomatique M. sup. ou jambe et décès par TEV • Saignement majeur ISTH

Rivaroxaban

Étude CASSINI: types de cancer

Primary tumor type — no. (%)§

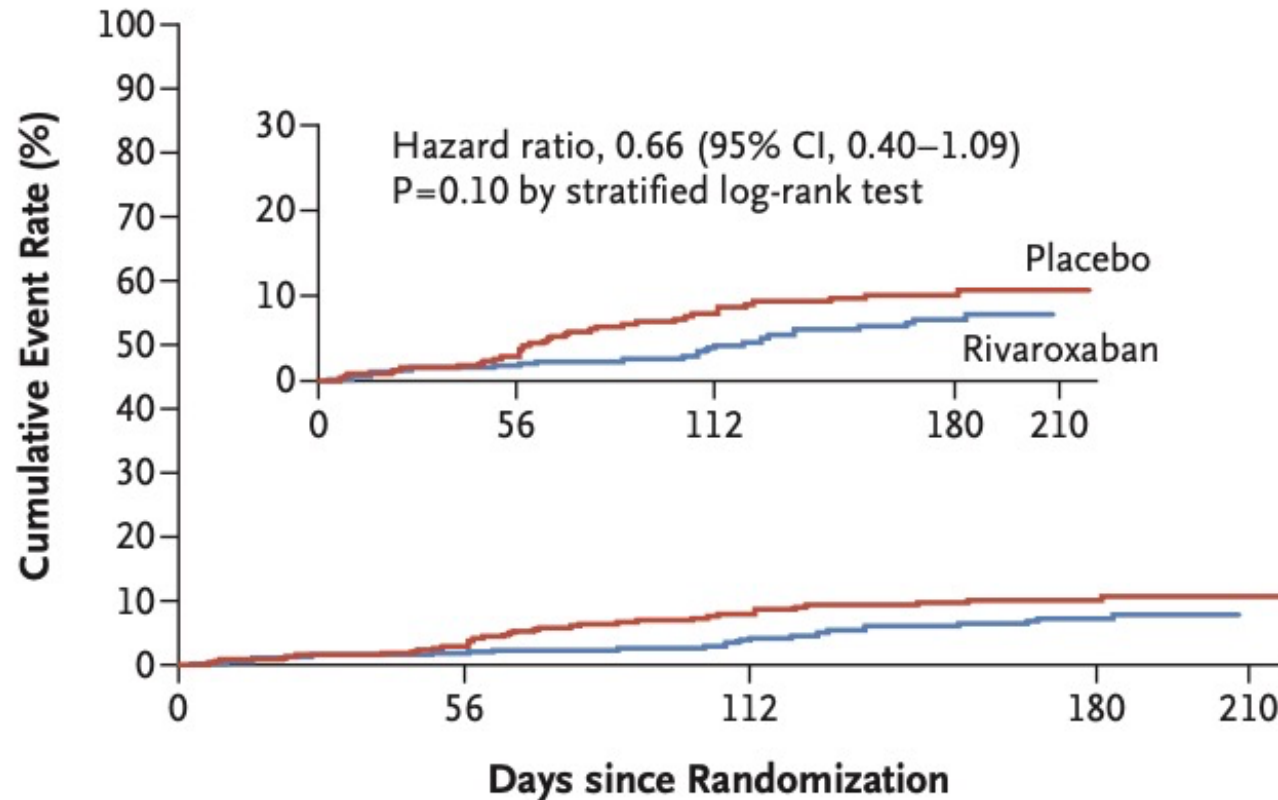
Pancreatic	138 (32.8)	136 (32.4)	274 (32.6)
Breast	9 (2.1)	9 (2.1)	18 (2.1)
Gastric or gastroesophageal junctional	87 (20.7)	89 (21.2)	176 (20.9)
Genitourinary¶	17 (4.0)	15 (3.6)	32 (3.8)
Lung	72 (17.1)	62 (14.8)	134 (15.9)
Lymphoma	26 (6.2)	33 (7.9)	59 (7.0)
Ovarian	30 (7.1)	24 (5.7)	54 (6.4)
Other	42 (10.0)	52 (12.4)	94 (11.2)

**Patients exclus: cancer primaire du cerveau
ou métastases cérébrales connues**

Rivaroxaban

Étude CASSINI: issue primaire « ITT »

A Events up to Day 180



8.8% vs 6%

HR 0.66

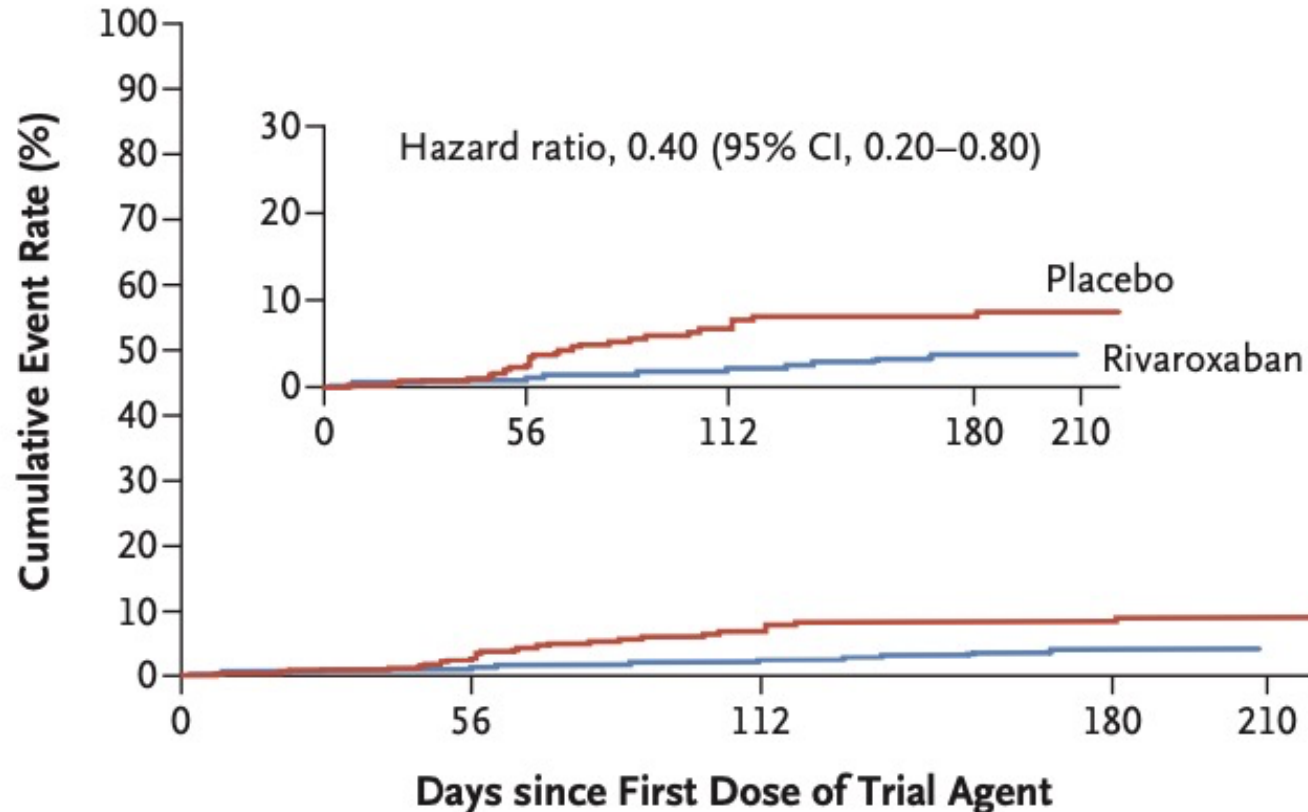
No. at Risk

Placebo	421	369	305	188	1
Rivaroxaban	420	367	319	211	0

Rivaroxaban

Étude CASSINI: issue primaire « durant intervention »

B Events during the Intervention Period



No. at Risk

Placebo	421	336	263	169	1
Rivaroxaban	420	338	274	172	0

6.4% vs 2.6%

HR 0.40

**47%
discontinuation**

Rivaroxaban

Étude CASSINI: issue primaire de sécurité

Table 3. Primary Safety End Points, According to Trial Group.*

End Point	Placebo (N=404) <i>no. of patients with event (%)</i>	Rivaroxaban (N=405) <i>no. of patients with event (%)</i>	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Primary safety end point: major bleeding	4 (1.0)	8 (2.0)	1.96 (0.59–6.49)	0.26
Secondary safety end point: clinically relevant nonmajor bleeding	8 (2.0)	11 (2.7)	1.34 (0.54–3.32)	0.53
Major and clinically relevant nonmajor bleeding	12 (3.0)	19 (4.7)	1.54 (0.75–3.17)	0.24

Apixaban

Étude Avert: PICO

P	Population	574 patients multi-centr. randomisés non masqués Score Khorana ≥ 2
I	Intervention	• Rivaroxaban 2.5 mg BID • 180 jours
C	Comparatif	• Placebo
O	Issues (outcomes)	• Épisodes composés de TEV proximale M. inf. ou sup, et EP et décès par EP • Saignement majeur ISTH

Apixaban

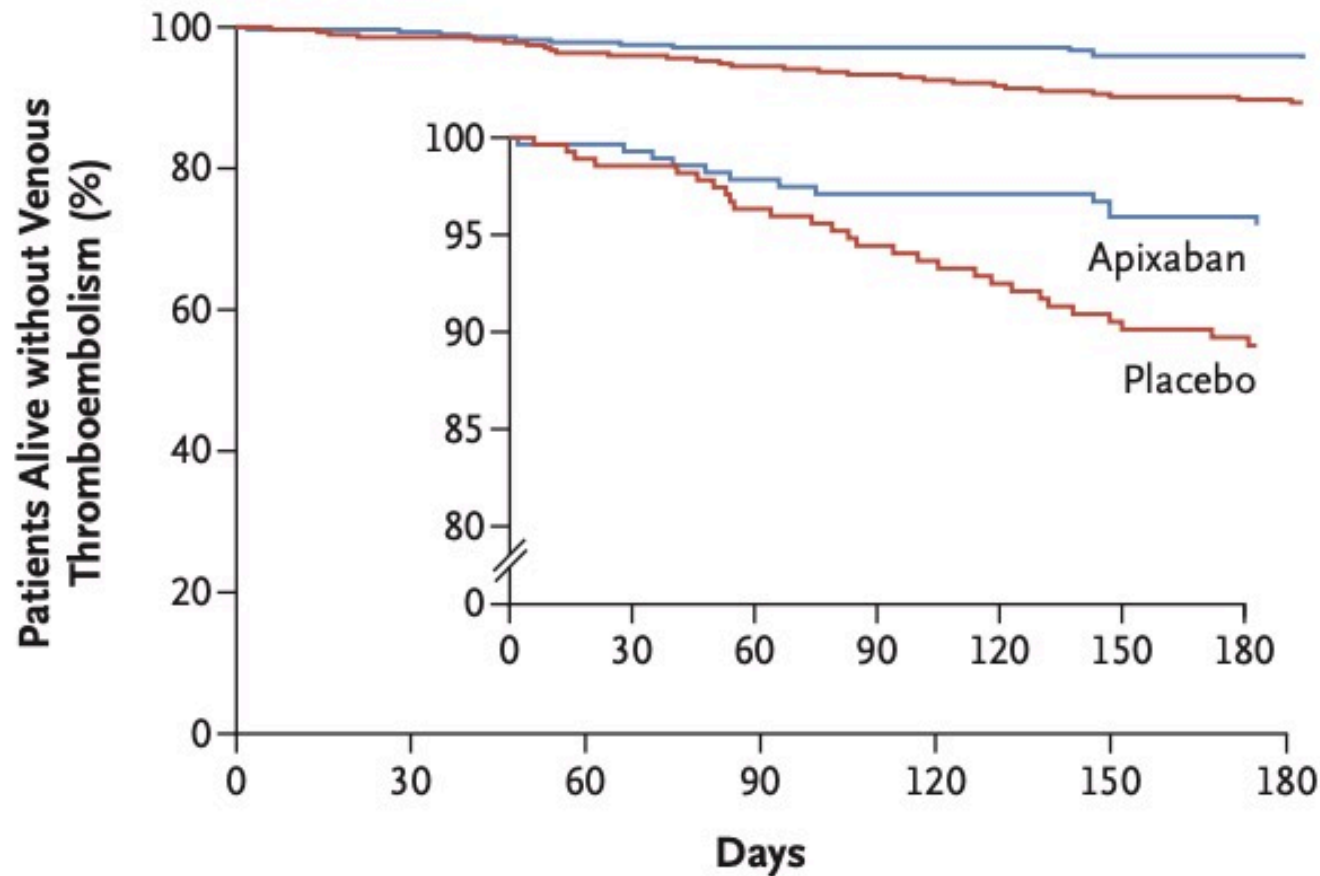
Étude Avert: Types de cancer

Tumor type — no. (%)		
Brain	14 (4.8)	10 (3.5)
Bladder	1 (0.3)	4 (1.4)
Lung	31 (10.7)	28 (9.9)
Testicular	2 (0.7)	1 (0.4)
Stomach	25 (8.6)	19 (6.7)
Pancreatic	37 (12.7)	41 (14.5)
Lymphoma	76 (26.1)	69 (24.4)
Myeloma	7 (2.4)	8 (2.8)
Gynecologic	74 (25.4)	74 (26.1)
Colon	3 (1.0)	8 (2.8)
Prostate	0	1 (0.4)
Other	21 (7.2)	20 (7.1)

Non exclus

Apixaban

Étude Avert: Issue primaire d'efficacité



4.2% vs 10.2%

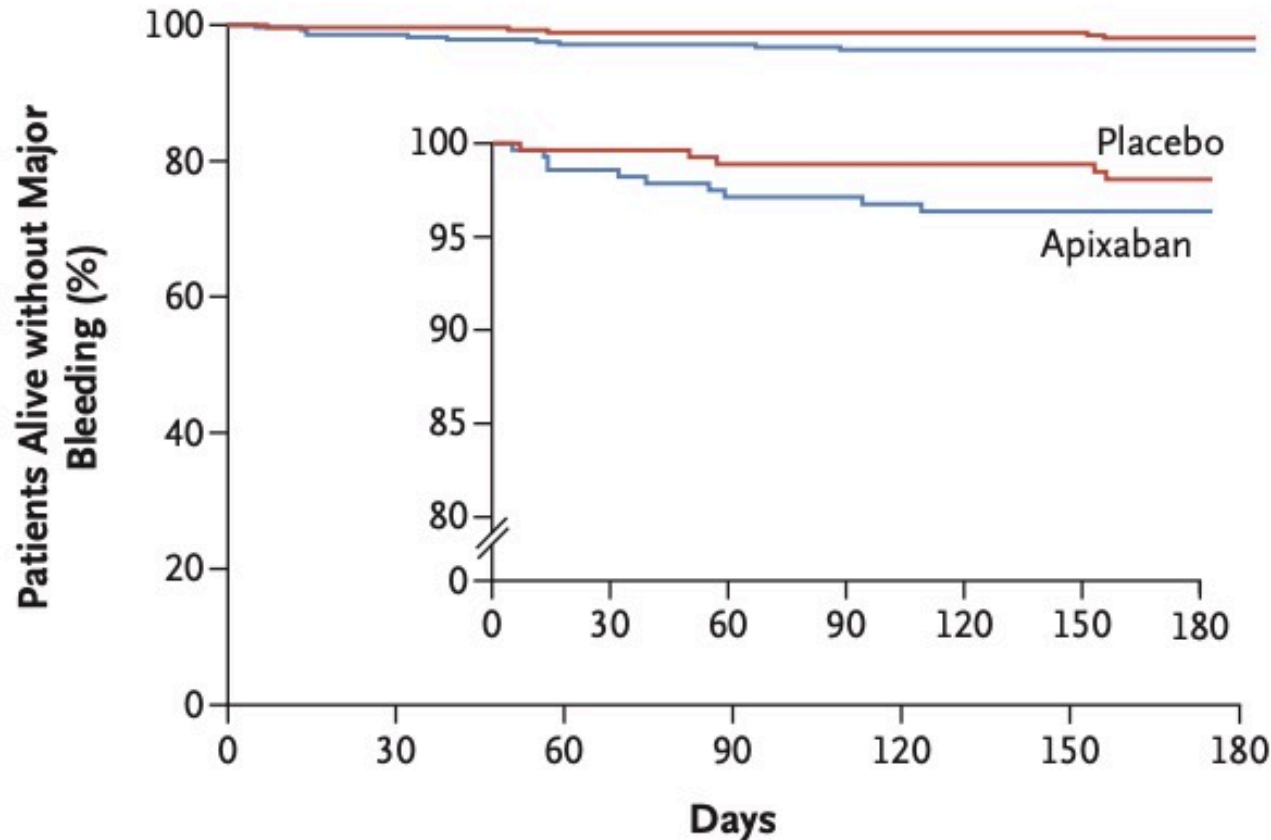
HR 0.41

No. at Risk

Apixaban	288	276	265	256	249	244	229
Placebo	275	268	259	244	237	228	215

Apixaban

Étude Avert: Issue de sécurité



No. at Risk

Apixaban	288	275	266	258	249	246	233
Placebo	275	269	262	253	249	245	229

1.5% vs 3.8%

HR 2.0

Par-protocole

1.1% vs 2.1%

HR 1.89 ns

AOD et prévention de TEV si chimiothérapie

Revue systématique et méta-analyse. Li ang. Et al JTH 2019

Outcome (study period)	DOAC No. (%)	Placebo No. (%)	Risk ratio (95% CI)	Absolute Risk Difference (95% CI)
Efficacy Outcomes (ITT 6-month study period)				
Overall VTE in Subgroups				
Khorana Score 3+ (32%)	13/239 (5.44%)	25/216 (11.57%)	0.47 (0.25 to 0.89)	-6.08% (-11.21 to -0.95)
Khorana Score 2 (68%)	24/467 (5.14%)	40/485 (8.25%)	0.60 (0.30 to 1.19)	-3.31% (-6.71 to +0.09)
Safety Outcome (mITT on-treat study period)				
Major Bleeding in Subgroups				
Khorana Score 3+ (32%)	6/233 (2.58%)	3/211 (1.42%)	1.60 (0.42 to 6.01)	+1.42% (-1.14 to +3.97)
Khorana Score 2 (68%)	8/456 (1.75%)	4/465 (0.86%)	1.91 (0.56 to 6.53)	+0.98% (-0.40 to +2.36)



Sélection des patients en chimio ambulatoire

ASCO 2019: Considérations pour thromboprophylaxie

Type de patient	Recommandations	Niveau d'évidence	Force recommand.
Tous patients ambulatoires	Prophylaxie de routine non recommandée	Intermédiaire à élevée	Forte
Khorana ≥ 2	Apixaban, rivaroxaban ou HBPM en l'absence de risque de saignement ou d'interactions médicamenteuses. <i>Considérer avec le patient les avantages/bénéfices, coûts et durée.</i>	Intermédiaire à élevée pour apixaban et rivaroxaban, intermédiaire pour HBPM	Intermédiaire
Myélome multiple recevant thalidomide ou lenalidomide avec chimio avec/sans dexaméthasone	AAS ou HBPM pour bas risque et HBPM pour haut risque de TEV	Intermédiaire	Forte

Sélection des patients en chimio ambulatoire

SSC-ISTH 2019: Considérations pour thromboprophylaxie

Ambulatory Cancer Patients

AOD

Low-Risk Patients

- DOACs are suggested as primary thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients starting chemotherapy with Khorana score ≥ 2 , no drug-drug interactions and not at high risk for bleeding (such as patients with gastroesophageal cancers).
 - Apixaban and rivaroxaban are the only DOACs with evidence from randomized clinical trials.
- If DOACs are used, it is suggested to administer for up to 6 months after the initiation of chemotherapy.
- Monitoring of platelet counts and risk of bleeding complications while on anticoagulation is recommended.

HBPM

High-Risk Patients

- LMWHs are suggested in high risk patients where primary thromboprophylaxis is planned but with concerns for safety of DOAC (such as in patients with concern of drug interaction or high risk of gastrointestinal bleeding).

**Durée et
monitoring**

Sélection des patients en chimio ambulatoire

NCCN 2020: Considérations pour thromboprophylaxie

Ambulatory Medical Oncology Patients

Category 2A (lower level of evidence)

- Medical oncology patients (except multiple myeloma patients receiving IMiDs: VTE risk evaluation based on Khorana score:
 - For intermediate/high risk (Khorana score ≥ 2), consider prophylaxis for up to 6 months with apixaban or rivaroxaban.
 - For low risk (Khorana score < 2), no routine VTE prophylaxis.

Category 2A (lower level of evidence)

- Multiple myeloma patients receiving IMiDs: Prophylaxis based on SAVED and IMPEDE VTE risk scores:
 - High risk (SAVED ≥ 2 or IMPEDE > 3): LMWH or warfarin.
 - Consider apixaban as a possible choice.
 - Low risk (SAVED < 2 or IMPEDE ≤ 3): No intervention or aspirin 81 to 325 mg QD.

- ◆ National Comprehensive Cancer Network
- ◆ 30 centres américains
- ◆ Caveat: guides non publiés dans une publication avec revue de pairs

La reine de toutes les études en cancer

« **CLOT** » Lee A.Y.Y. et al. NEJM 2003; 349: 146-53

Inclusion: TEV proximale/EP avec neo < 6 mois

Low-Molecular-Weight Heparin
versus a Coumarin for the Prevention
of Recurrent Venous Thromboembolism
in Patients with Cancer

Exclusion: <40 kg.
Ou ECOG 3-4 ou
Plt < 75 ou saign/
NC récents

P	Population	672 patients multi-centr. randomisés non masqués
I	Intervention	- Daltéparine 200 U/kg 1 mois puis 150 U/kg 5 mois. - Interruption si Plt < 50 et dose plus basse si Plt 50 ad 99
C	Comparatif	- AVK INR 2.5 (2 à 3) - AVK INR 2.0 (1.5 à 2.5) si Plt 50 à 99
O	Issues (outcomes)	1^{er} épisode de TEV symptomatique récurrente - Saignement majeur ou NMCS ou décès

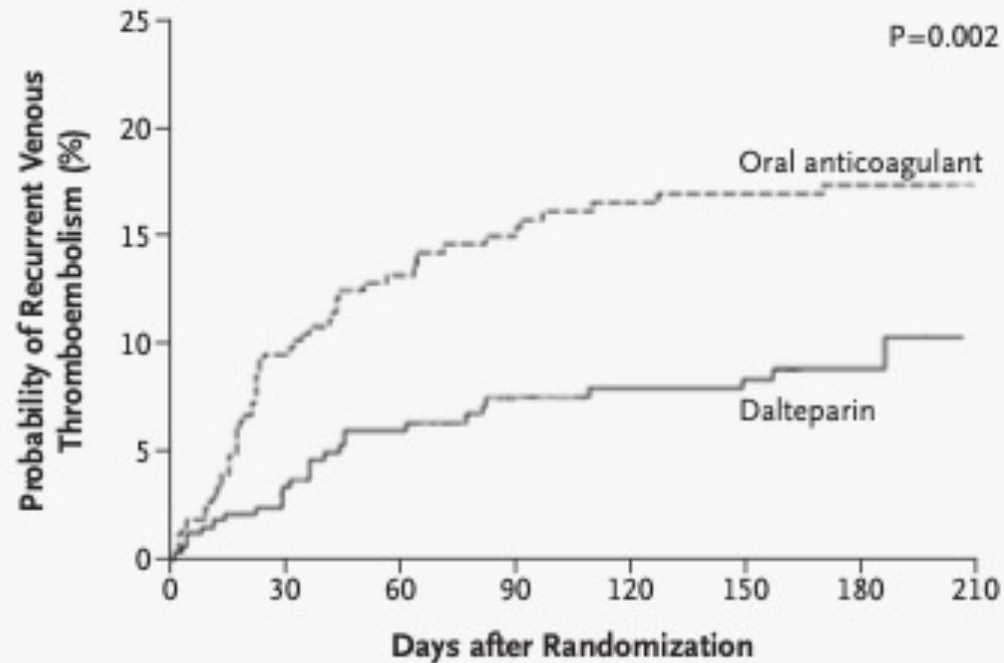
CLOT: types de tumeurs et événements

Characteristic	Dalteparin (N=338)	Oral Anticoagulant (N=338)
Mean age (yr)	62±12	63±13
Female sex (no. of patients)	179	169
ECOG performance score (no. of patients)		
0	80	63
1	135	150
2	118	122
3†	5	3
Hospitalization status (no. of patients)		
Outpatient	169	156
Inpatient	169	182
Hematologic cancer (no. of patients)	40	30
Solid tumor (no. of patients)		
No clinical evidence of disease	36	33
Localized disease	39	43
Metastatic disease	223	232
Antineoplastic treatment (no. of patients)‡	266	259
Current smoker (no. of patients)	33	42
History of DVT or PE (no. of patients)	39	36
Recent major surgery (no. of patients)	62	67
Central venous catheter (no. of patients)	46	40
Qualifying thrombotic event (no. of patients)		
DVT alone	235	230
PE, with or without DVT	103	108

Tumor Site	Dalteparin (N=298)	Oral Anticoagulant (N=308)
	<i>no. of patients</i>	
Breast	59	49
<u>Colorectal area</u>	54	54
Lung	40	50
<u>Genitourinary tract</u>	39	47
Gynecologic system	38	30
Pancreas	13	16
<u>Brain</u>	14	13
Other	41	49

Event	Dalteparin (N=336)	Oral Anticoagulant (N=336)
	<i>no. of patients</i>	
<u>Deep-vein thrombosis alone</u>	14	37
Nonfatal pulmonary embolism	8	9
Fatal pulmonary embolism	5	7
Total	27	53

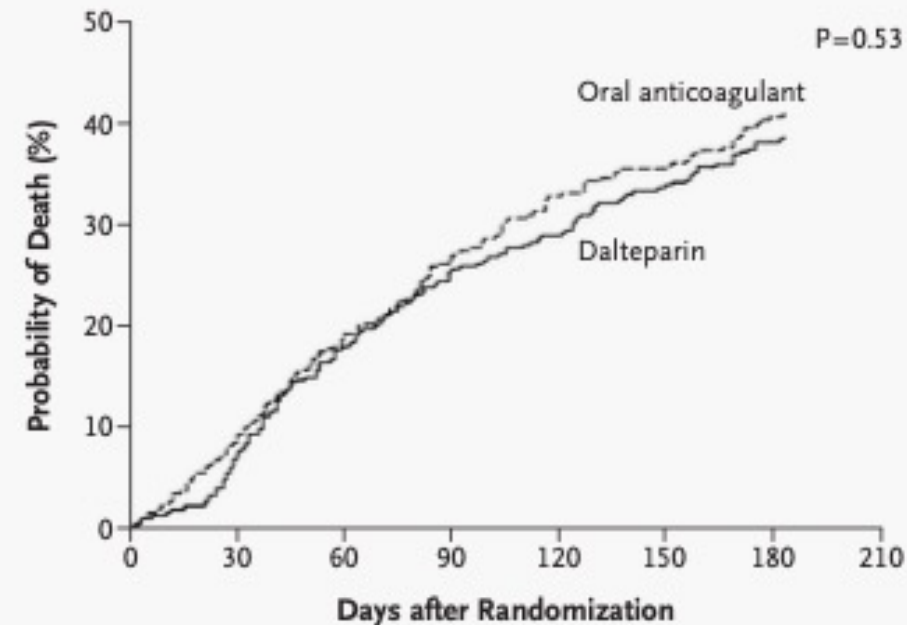
CLOT: efficacité et mortalité



HR 0.48
de 0.30 à 0.77

No. at Risk							
Dalteparin	336	301	264	235	227	210	164
Oral anticoagulant	336	280	242	221	200	194	154

**Pas de différences pour
les saignements
majeurs ou autres
saignements**



No. at Risk							
Dalteparin	336	310	274	248	237	220	206
Oral anticoagulant	336	301	268	240	220	211	194

AOD vs HBPM pour TEV associée au cancer

Meta-analyse et revue systématique

Revised Cochrane risk-of-bias tool (RoB2) for randomized trials

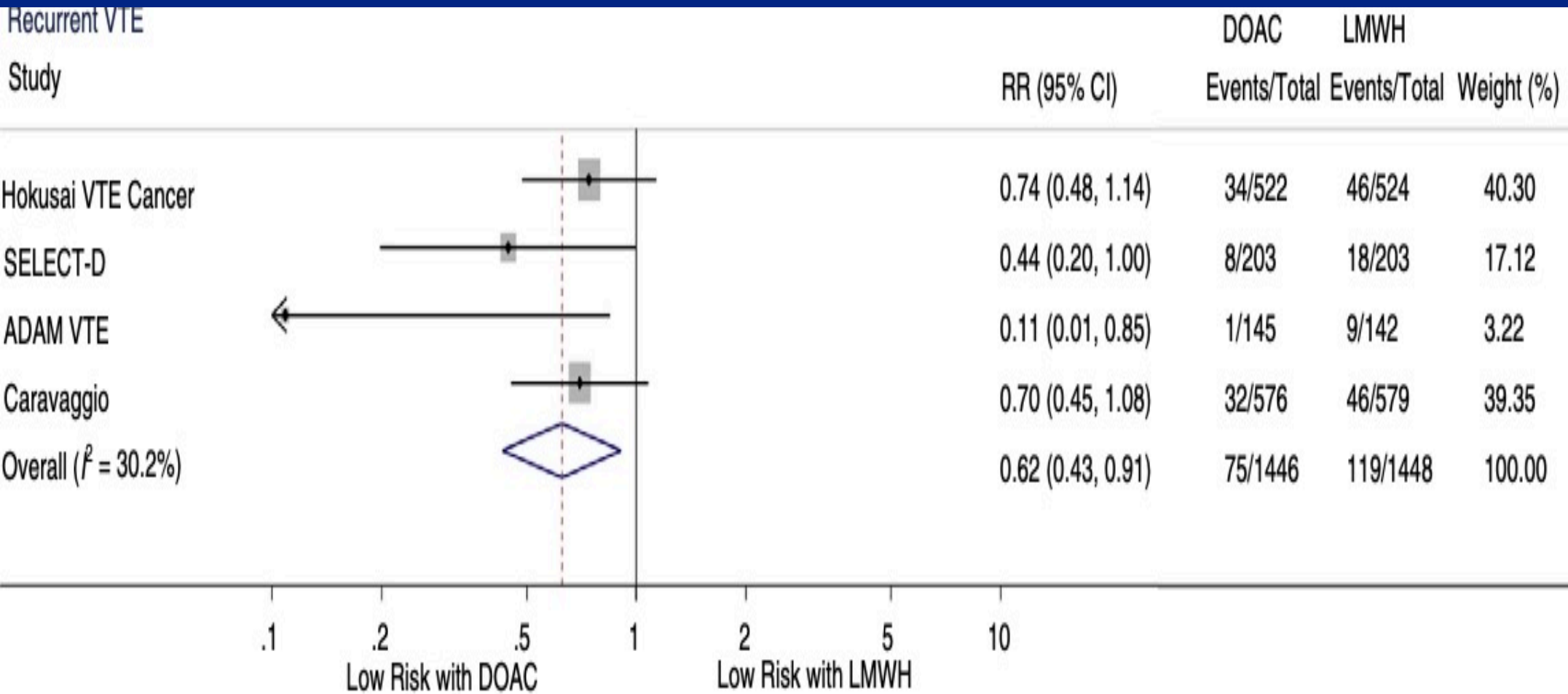
Revised Cochrane risk-of-bias tool (RoB2) for randomized trials

Study	Experimental	Comparator	Outcome	Randomization process	Deviations from intended intervention	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall		
Hokusai VTE Cancer	Edoxaban	Dalteparin	Composite	+	+	+	+	+	+	+	Low risk
SELECT-D	Rivaroxaban	Dalteparin	VTE	+	+	+	+	+	+	?	Some concerns
ADAM VTE	Apixaban	Dalteparin	Major bleeding	+	+	+	+	+	+	-	High risk
Caravaggio	Apixaban	Dalteparin	VTE	+	+	+	+	+	+	+	

 Low risk
 Some concerns
 High risk

AOD vs HBPM pour TEV associée au cancer

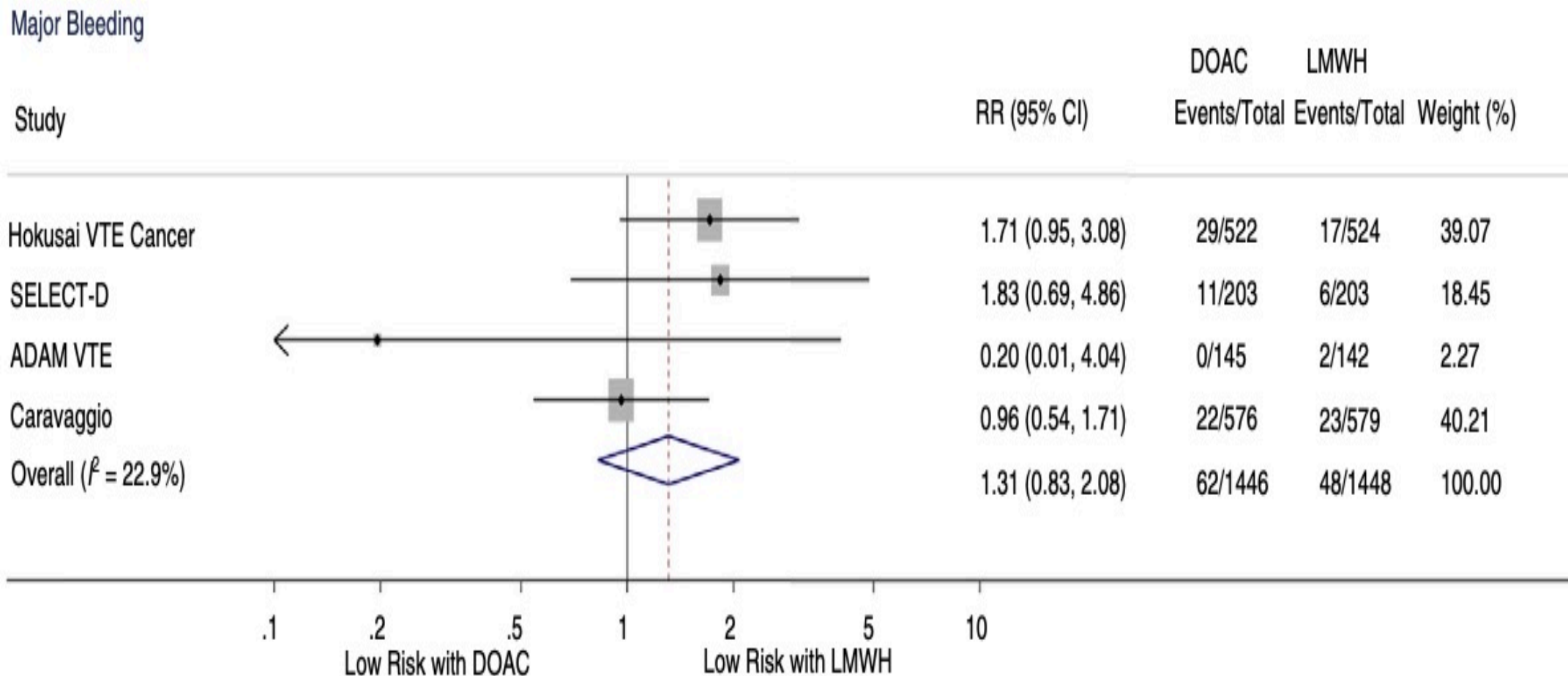
Récidive de TEV



RR 0.62 (0.43, 0.91)

AOD vs HBPM pour TEV associée au cancer

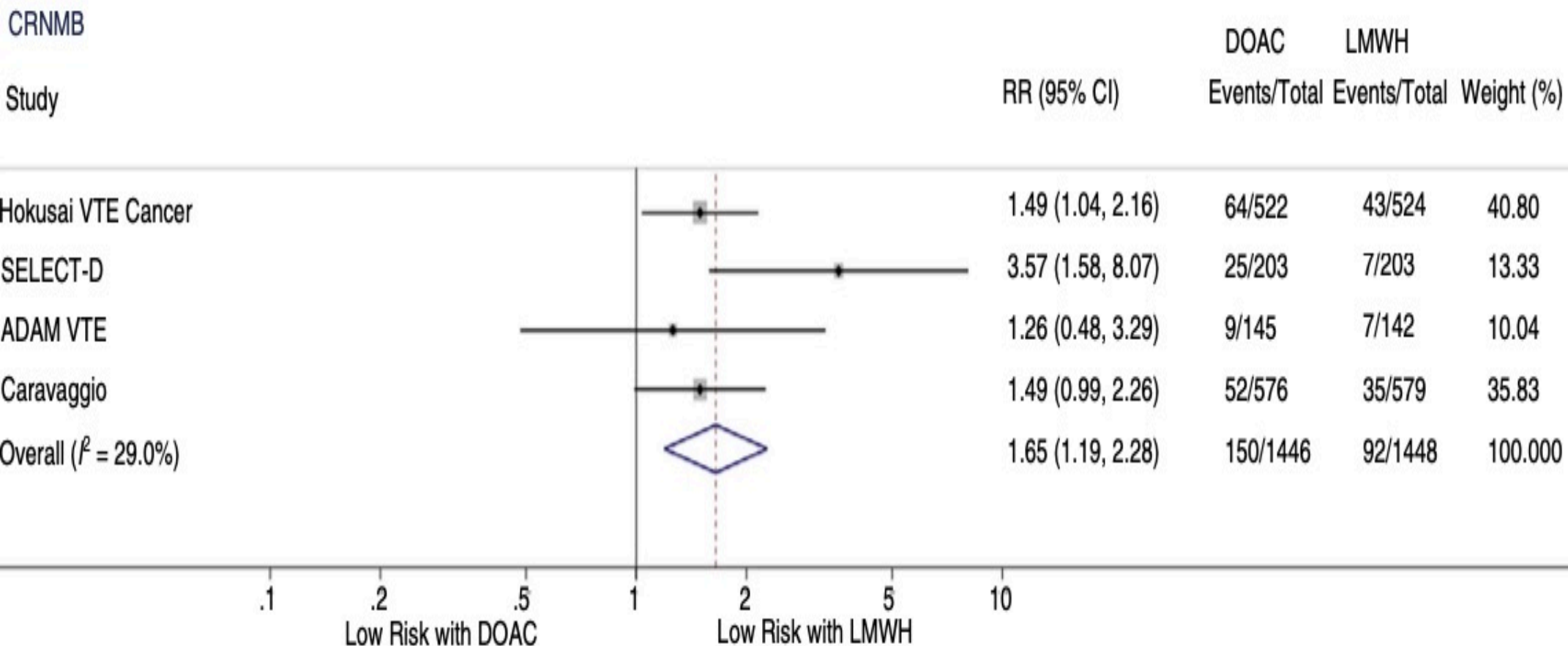
Saignements majeurs



RR 1.31 (0.83, 2.08)

AOD vs HBPM pour TEV associée au cancer

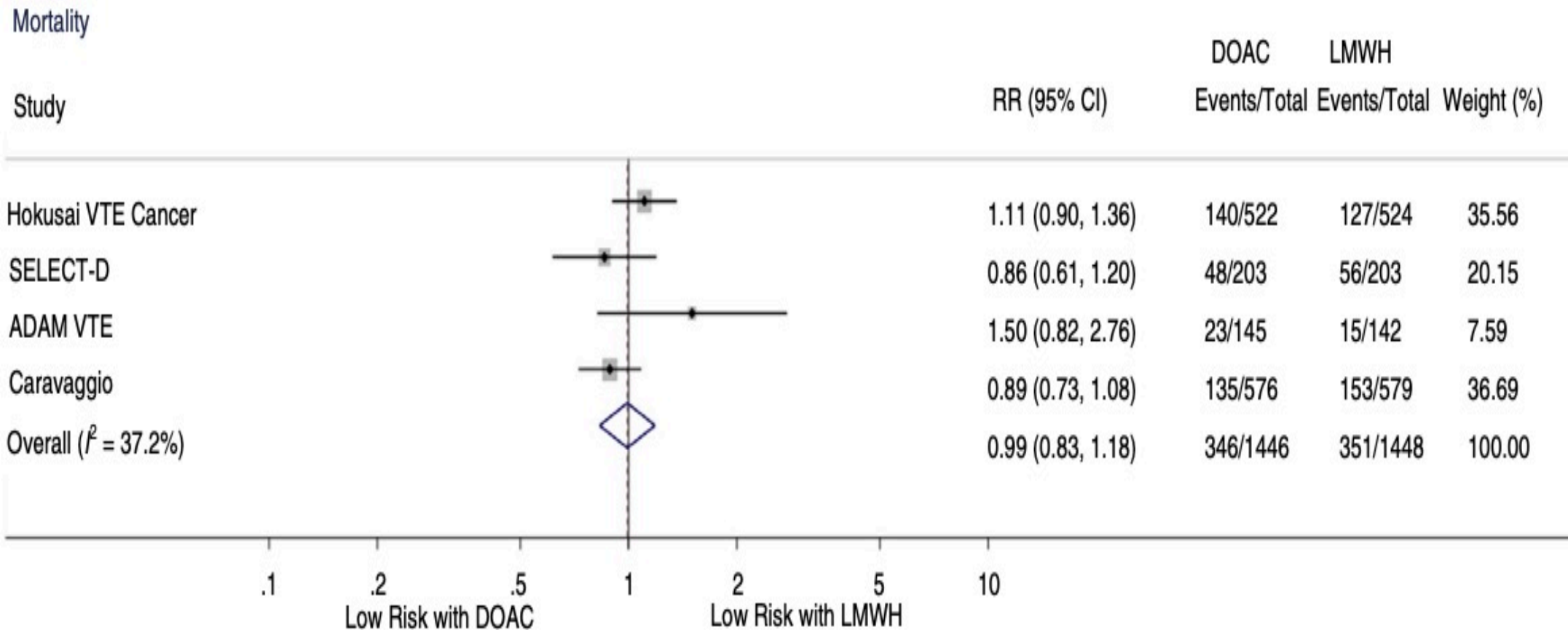
Saignements non majeurs cliniquement significatifs



RR 1.65 (1.19, 2.281)

AOD vs HBPM pour TEV associée au cancer

Mortalité

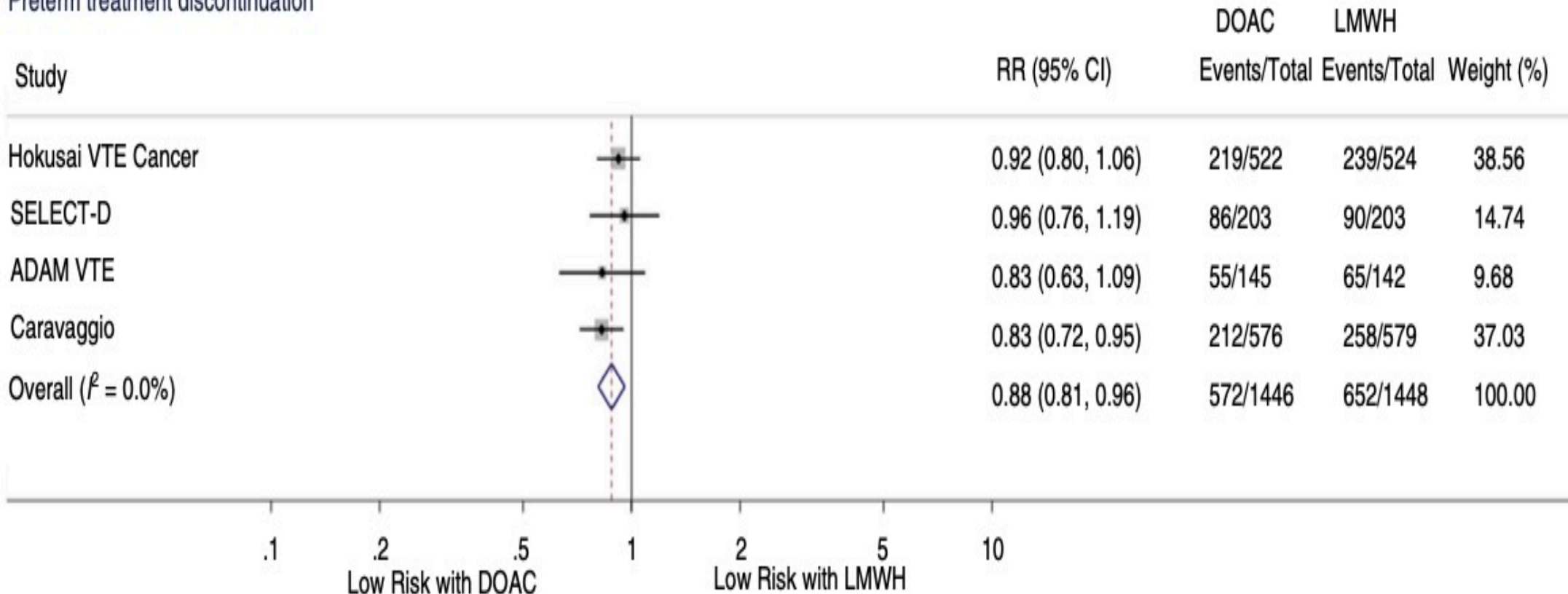


RR 0.99 (0.83, 1.18)

AOD vs HBPM pour TEV associée au cancer

Arrêt prématuré du médicament

Preterm treatment discontinuation



RR 0.88 (0.81, 0.96)

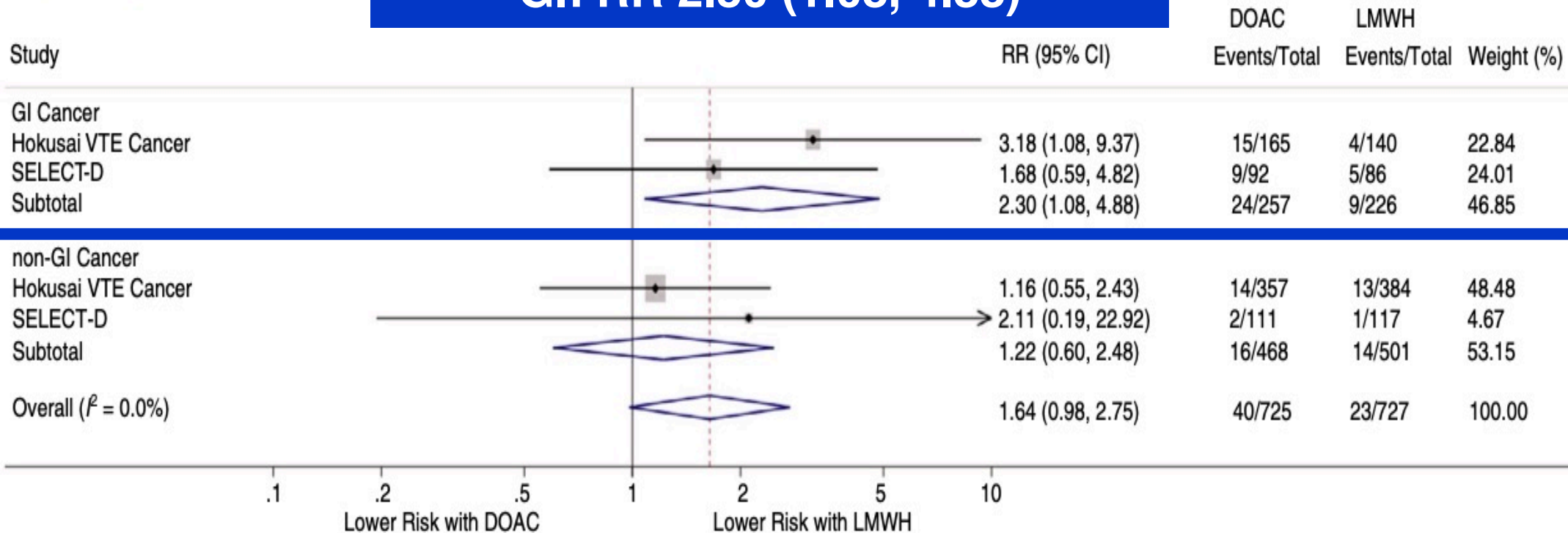
AOD vs HBPM pour TEV associée au cancer

Sous-groupe cancer GI

Subgroup: GI Cancer

Major bleeding

GI: RR 2.30 (1.08, 4.88)



Non GI: RR 1.22 (0.60, 2.48)

AOD vs HBPM pour TEV associée au cancer

Meta-analyse et revue systématique

**Cochrane risk-of-bias tool
for randomized trials**

Dans cette évaluation, par rapport à la méta-analyse précédente, est rajoutée le « blinding » mais il y a erreur car il y a eu « blinding » des issues



	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Angelli 2020	+	+	-	-	+	+	+
McBane 2019	+	+	-	-	+	+	
Raskob 2018	+	+	-	-	+	+	+
Young 2018	+	+	-	-	+	+	

AOD vs HBPM pour TEV associée au cancer

Récidive de TEV EP et TVP

TEV

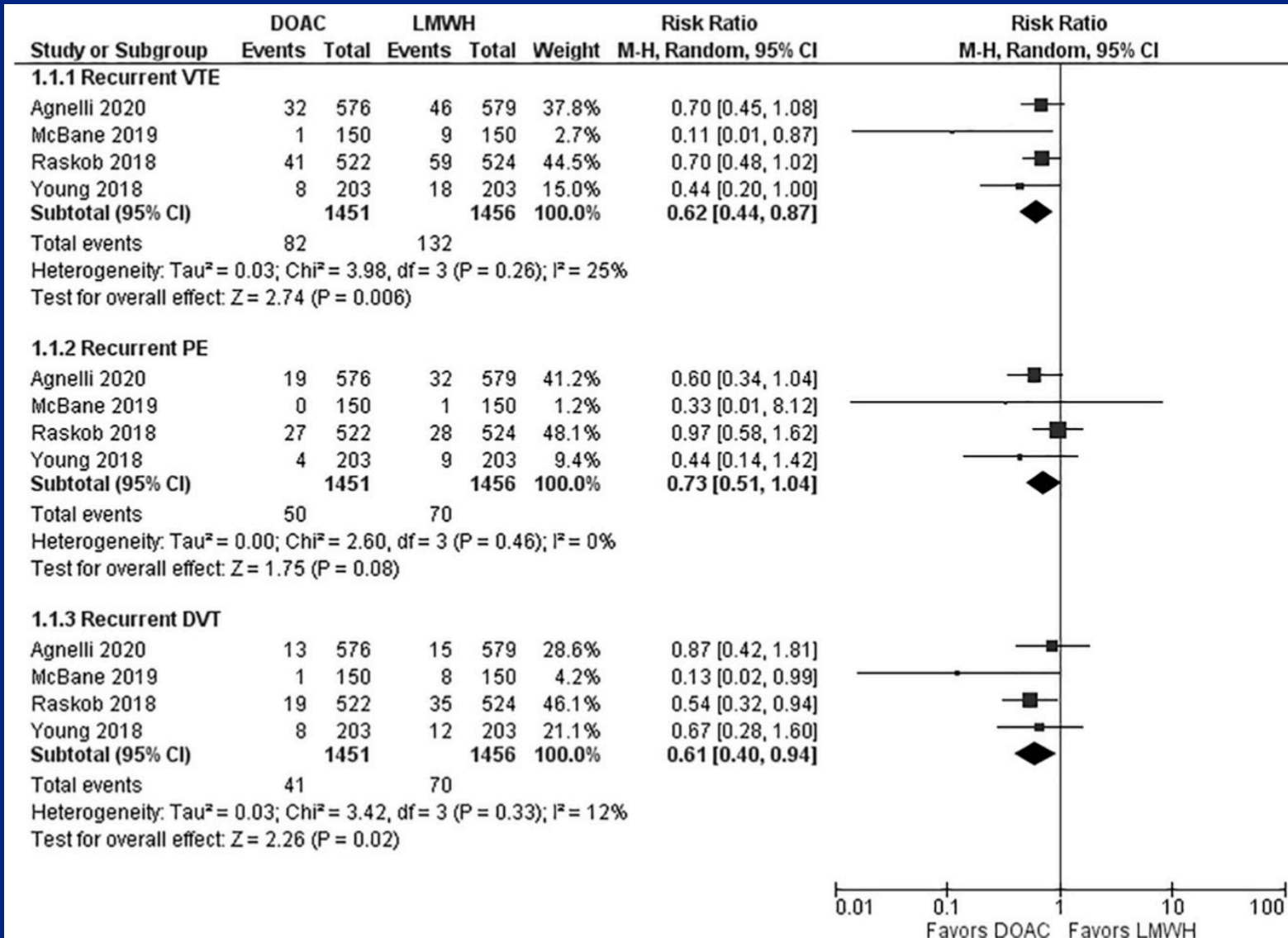
RR 0.62 (0.44, 0.87)

EP

RR 0.73 (0.51, 1.04)

TVP

RR 0.61 (0.40, 0.94)



AOD vs HBPM pour TEV associée au cancer

Saignements majeurs selon le type de cancer

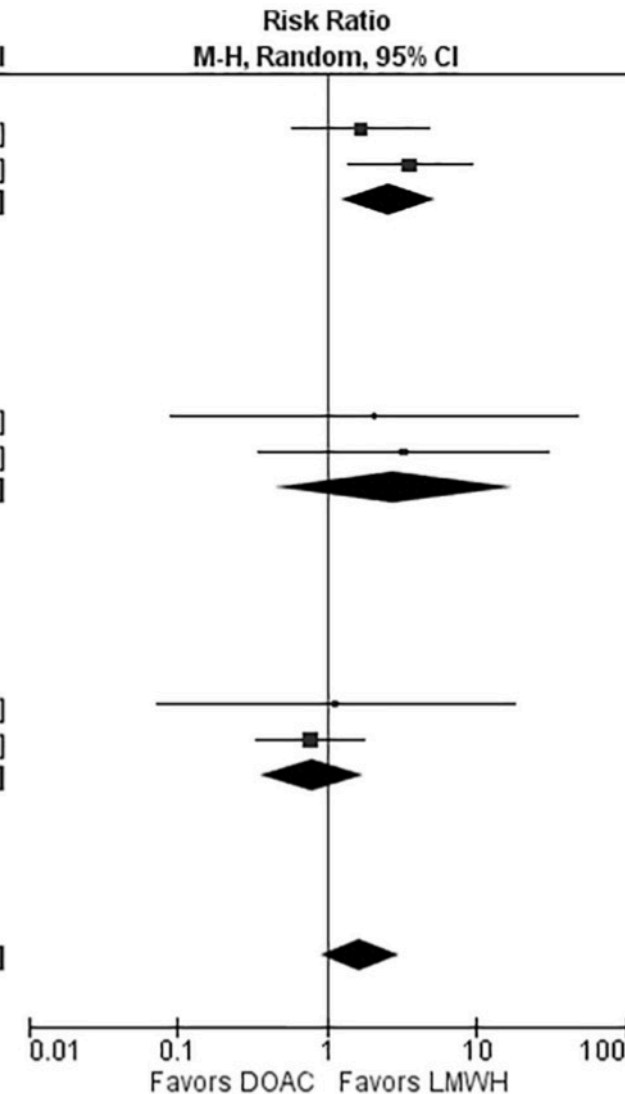
GI
RR 2.55
(1.24, 5.27)

GU
RR 2.81
(0.45, 17.40)

Autres
RR 0.80
(0.36, 1.77)

Sans
Caravagaggio

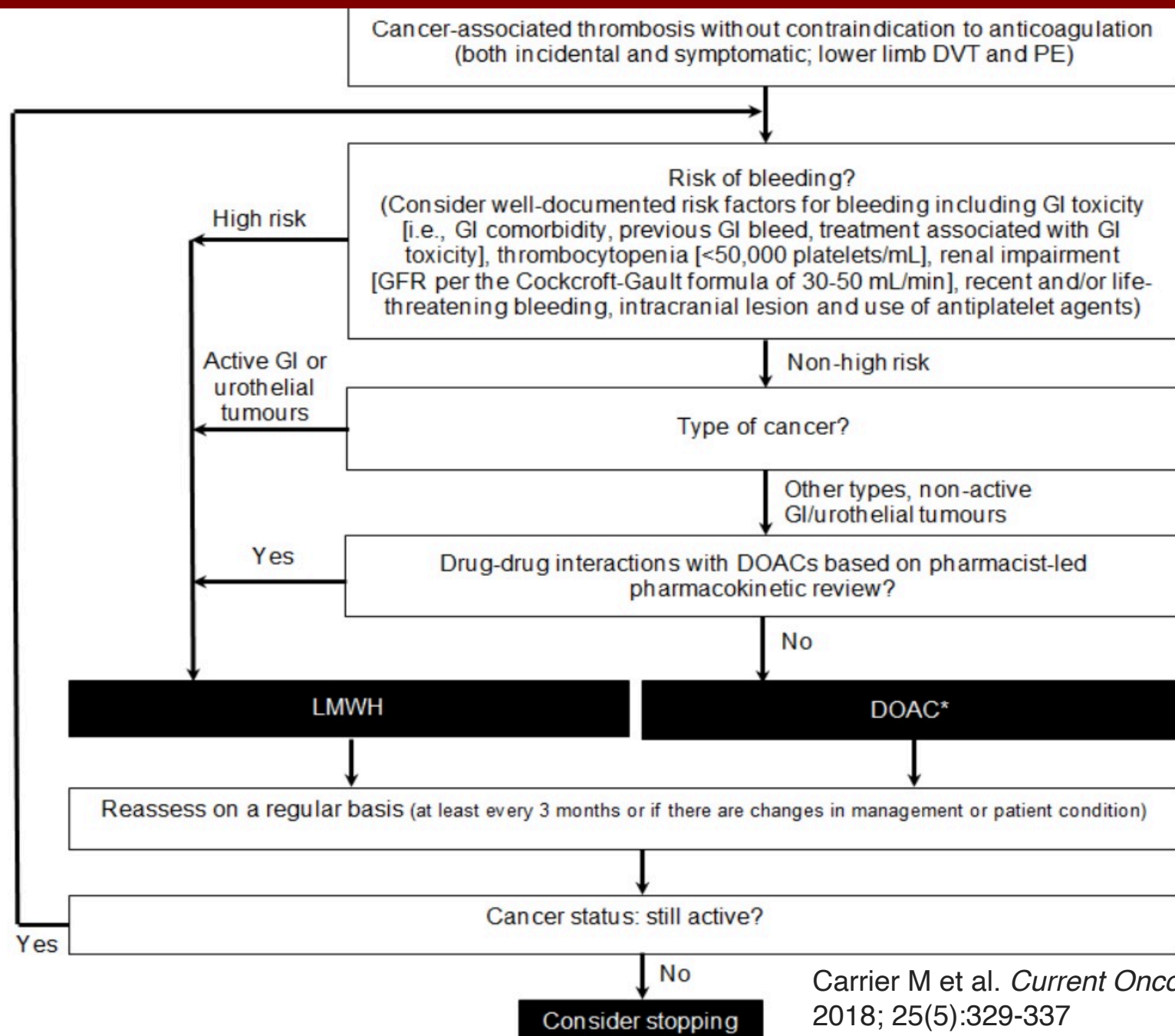
	DOAC		LMWH			Risk Ratio
Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight	M-H, Random, 95% CI
1.4.1 Gastrointestinal cancers						
Young 2018	9	91	5	86	24.1%	1.70 [0.59, 4.87]
Raskob 2018	21	165	5	140	27.9%	3.56 [1.38, 9.20]
Subtotal (95% CI)		256		226	52.0%	2.55 [1.24, 5.27]
Total events	30		10			
Heterogeneity: Tau ² = 0.01; Chi ² = 1.06, df = 1 (P = 0.30); I ² = 5%						
Test for overall effect: Z = 2.53 (P = 0.01)						
1.4.2 Genitourinary cancers						
Young 2018	1	25	0	17	3.6%	2.08 [0.09, 48.16]
Raskob 2018	3	65	1	71	6.8%	3.28 [0.35, 30.72]
Subtotal (95% CI)		90		88	10.4%	2.81 [0.45, 17.40]
Total events	4		1			
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.05, df = 1 (P = 0.82); I ² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.11 (P = 0.27)						
1.4.3 Other cancers						
Young 2018	1	87	1	100	4.6%	1.15 [0.07, 18.10]
Raskob 2018	9	301	13	335	32.9%	0.77 [0.33, 1.78]
Subtotal (95% CI)		388		435	37.5%	0.80 [0.36, 1.77]
Total events	10		14			
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.07, df = 1 (P = 0.79); I ² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.56 (P = 0.58)						
Total (95% CI)		734		749	100.0%	1.67 [0.91, 3.06]
Total events	44		25			
Heterogeneity: Tau ² = 0.11; Chi ² = 6.20, df = 5 (P = 0.29); I ² = 19%						
Test for overall effect: Z = 1.64 (P = 0.10)						
Test for subgroup differences: Chi ² = 4.88, df = 2 (P = 0.09), I ² = 59.0%						



Approche globale pour la TEV associée au cancer

ÉTAPES

- Risque de saignement?
- Cancer GI ou GU?
- Interactions médicamenteuses?
- Choix de molécule
- Suivi
- Arrêt



Problématiques pratiques

TVP distale



**Même conduite que pour
TVP proximale**

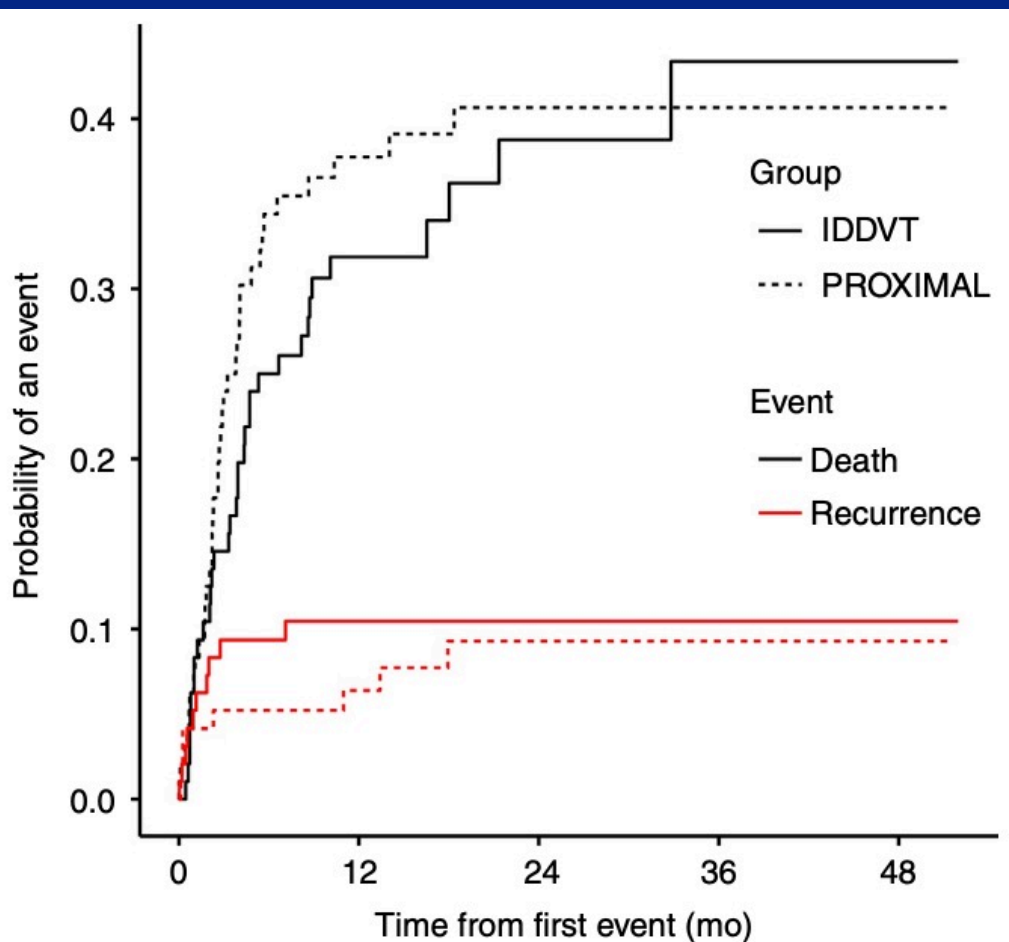


TABLE 4 Multivariable competing risk analysis for VTE recurrence (unmatched patients)

Variable	HR (95% CI)	P Value
Age	0.97 (0.94-1.01)	0.12
IDTVT vs PROXIMAL	0.95 (0.42-2.11)	0.89
Sex (female vs male)	1.50 (0.63-3.56)	0.36
Stage (1-3 vs 4)	1.41 (0.57-3.51)	0.46
Asymptomatic vs symptomatic	1.67 (0.38-7.41)	0.50
Prior VTE (no vs yes)	1.33 (0.51-3.45)	0.56

Problématiques pratiques

Récidive sous anticoagulation

- ◆ **Pas de différence dans la conduite pour une récurrence de TEV qu'il y ait ou non cancer**
 - ➔ **Si récurrence sous AOD, changer pour HBPM**
 - ➔ **Si sous HBPM, augmenter à la dose suivante ou augmenter la dose de 20-25%**
 - ➔ **Autre option pour HBPM: changer pour AOD¹**
 - ➔ **Filtre VCI non recommandé car augmentation des TVP sans effet sur EP ni mortalité**

Problématiques pratiques

Saignements

- ◆ Comme pour TEV sans cancer:
 - ➔ Andexanet Alfa non disponible au Canada
 - Andexanet inefficace de toute façon malgré espoirs initiaux¹
 - ➔ Considérer PCC (Beriplex™) pour les saignements majeurs

¹Nederpelt CJ et al. JTH 2020; 00: 1-10

Problématiques pratiques

Thrombocytopénie

- ◆ **Attention si $PLT < 50$**
 - ➔ **Pour le 1^{er} mois, considérer transfusions de PLT pour maintenir $PLT > 50$ avec AC pleine dose**
- ◆ **Considérer transfusions PLT si < 20 ou suspendre AC**
- ◆ **Pour HBPM, considérer 50% dose si PLT entre 20 et 50**

Problématiques pratiques

Insuffisance rénale

- ◆ HBPM OK ad 30 ml/min
 - ➔ Tinzaparine OK ad 20 ml/min¹
 - ➔ Utilisation anti-Xa controversée
 - Viser creux < 0.4 UI/ml²
- ◆ AOD OK ad 30 ml/min
 - ➔ Rivaroxaban aussi OK ad 15 ml/min¹
 - ➔ Apixaban acceptable ad 15 ml/min¹
- ◆ Coumadin et HNF OK peu importe Créatinine

¹Monographies des produits au Canada. ²Thrombose Canada

Problématiques pratiques

Tumeurs intra-crâniennes

- ◆ **AOD et HBPM OK pour gliomes ou métastases d'autres néo.**
 - ➔ **OK en prophylaxie, comme apixaban 2.5 BID¹**
 - ➔ **OK en thérapie pour AOD et HBPM²**
- ◆ **Attention, peu de données**
 - ➔ **Attention particulière aux tumeurs vasculaires comme le mélanome ou le rein etc**
 - ➔ **Gliomes possiblement pires que métastases³**

¹Miranda S et al Thromb Haemost 2019

²Carney BJ et al. J Thromb Haemost 2019 Jan;17(1):72-76

³Farge D et al. ITAC. Lancet Oncol 2019

Problématiques pratiques

Thromboses incidentielles

CANCER AND THROMBOSIS



Thrombosis Canada

Thrombose Canada

- ◆ Thromboses portes ou spléniques
 - ➔ AC peut-être pas nécessaire si chronique et/ou asymptomatique
- ◆ Thromboses mésentériques, rénales ou cérébrales
 - ➔ Traiter comme si symptomatiques
- ◆ EP sous-segmentaires
 - ➔ Traiter comme si EP proximales

Problématiques pratiques

Catheters

CANCER AND THROMBOSIS



Thrombosis Canada



Thrombose Canada

Central Venous Catheter-Related Deep Vein Thrombosis

- ◆ Peu de données avec AOD
- ◆ Préférer HBPM
- ◆ Pleine dose pour veines axillaire et proximales
 - ➔ Considérer demi-doses pour TV brachiale, céphalique ou basilique
- ◆ Durée 3 mois ou aussi longtemps que cathéter en place

Problématiques pratiques

Antiplaquettaires

- ◆ **Aucune efficacité additionnelle aux AOD ou AVK**
- ◆ **Augmentation du risque de saignement**
 - ➔ **6 études sur 26,924 pts dont 13.2% ont reçu un antiplaquettaire (AAS dans 67.7% des cas)**
 - ➔ **Ces études sont récentes mais sans cancer**

Problématiques pratiques

Interactions médicamenteuses

AOD disponibles au Canada en 2020 (Pour TEV et cancer)	Apixaban (Eliquis™)	Rivaroxaban (Xarelto™)	Edoxaban (Lixiana™)
Schéma d'administration	BID	Die (sauf 3 premières sem)	Die
Effet de l'alimentation	Non	Oui si > 10 mg	Non
ASC: ClCr 15-29 ml/min	↑ 1,44X	↑ 1,60X	↑ 1,70X
Demi-vie moyenne (t _{1/2})	~12h	7–13 h	10-14 h
t _{max}	3 h	2–4 h	1-2 h
Interactions médicamenteuses	Inhib. CYP 3A4 et P-gp Inducteurs CYP 3A4	Inhib. CYP 3A4 et P-gp Inducteurs CYP 3A4	Inhib. P-gp

Posologie ACO pour la TEV avec cancer

Selon la durée, ClCr, poids, âge et Interactions Rx

Médicament	Traitement initial	Long terme (3 mois supplémentaires)	Prolongation > 6 mois si indiqué
Apixaban	10 mg bid x 7 jours	5 mg bid ($\pm$ OK Clear > 15 ml/min)	2,5 mg bid
Edoxaban	HBPM pendant 5-10 jours	60 mg par jour ou 30 mg par jour**	60 mg par jour ou 30 par jour *
Rivaroxaban	15 mg bid x 21 jours	20 mg par jour ($\pm$ OK Clear > 15 ml/min)	10 ou 20 mg par jour
Warfarine	HBPM pendant 5 jours min et INR $\geq$ 2 pendant 2 jours	Variable (INR 2-3)	Variable (INR 2-3)

* 30 mg si CrCl 30-50 mL/min ou < 60 kg ou Inh puissant P-gp

Selon les monographies



Traitement de la TEV associée au cancer 2020

HBPM et AOD: Thrombose Canada, Santé Canada et Codes INESSS

Code CV 157 pour TVP
6 mois

Code CV 165 pour EP
long terme

Rivaroxaban 15 BID x 21 jours, puis 20 (ou 10 après 6 mois sans code) DIE

AOD

HBPM (HNF) 5-10 jours, puis edoxaban DIE (Code CV 239)

Apixaban 10 BID durant 7 jours, puis 5 BID 6 mois et 2.5 BID ensuite

Code CV 169 pour TEV
6 mois

Code CV 170 pour TEV
Après 6 mois

Messages de base

Cancer et TEV en 2020

- ◆ Thromboprophylaxie à considérer si score Khorana ≥ 2
- ◆ AOD préférables aux HBPM pour cancers autres que GI ou GU
- ◆ La gestion des cas particuliers diffère peu de TEV sans cancer
 - Le choix des HBPM et des AOD dépend du cancer, du risque de saignement, de la créatinine, des interactions médicamenteuses et de la discussion avec le patient, en particulier pour la prévention primaire de TEV

