

Traitement anticoagulant prolongé après un 1^{er} épisode d'embolie pulmonaire



Dr Florence Parent

Service de Pneumologie et Soins Intensifs de Pneumologie

Hôpital Universitaire Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin Bicêtre

Centre national de référence de l'hypertension pulmonaire sévère

Inserm U999. Université Paris-Sud



Liens d'intérêt

- Investigateur: Bayer, Leo Pharma, Actelion, MSD
- Interventions, boards: Bayer
- Invitations congrès: Leo Pharma, Bayer, MSD, CSL Behring

2016 ACCP Guidelines for VTE Antithrombotic Therapy

ACCP recommendation		Grade of recommendation
Initial anticoagulation		
Acute DVT or haemodynamically stable PE and no cancer	NOAC preferred to VKA	2B
	LMWH/VKA preferred to LMWH alone	2C
PE with hypotension	Thrombolytic therapy (systemic rather than catheter-directed unless bleeding risk is high)	2B (2C)
DVT or PE with cancer	LMWH suggested over NOAC or VKA	2C
Duration of anticoagulant therapy		
Proximal DVT or PE	3 months recommended over shorter duration	1B
First proximal DVT or PE provoked by surgery	3 months	1B
Unprovoked DVT or PE	Extended therapy if bleeding risk is low/moderate	2B
	3 months if bleeding risk is high	1B
DVT or PE associated with active cancer	Extended therapy recommended over 3 months' therapy	1B (2B if high bleeding risk)

2016 ACCP Guidelines for VTE Antithrombotic Therapy

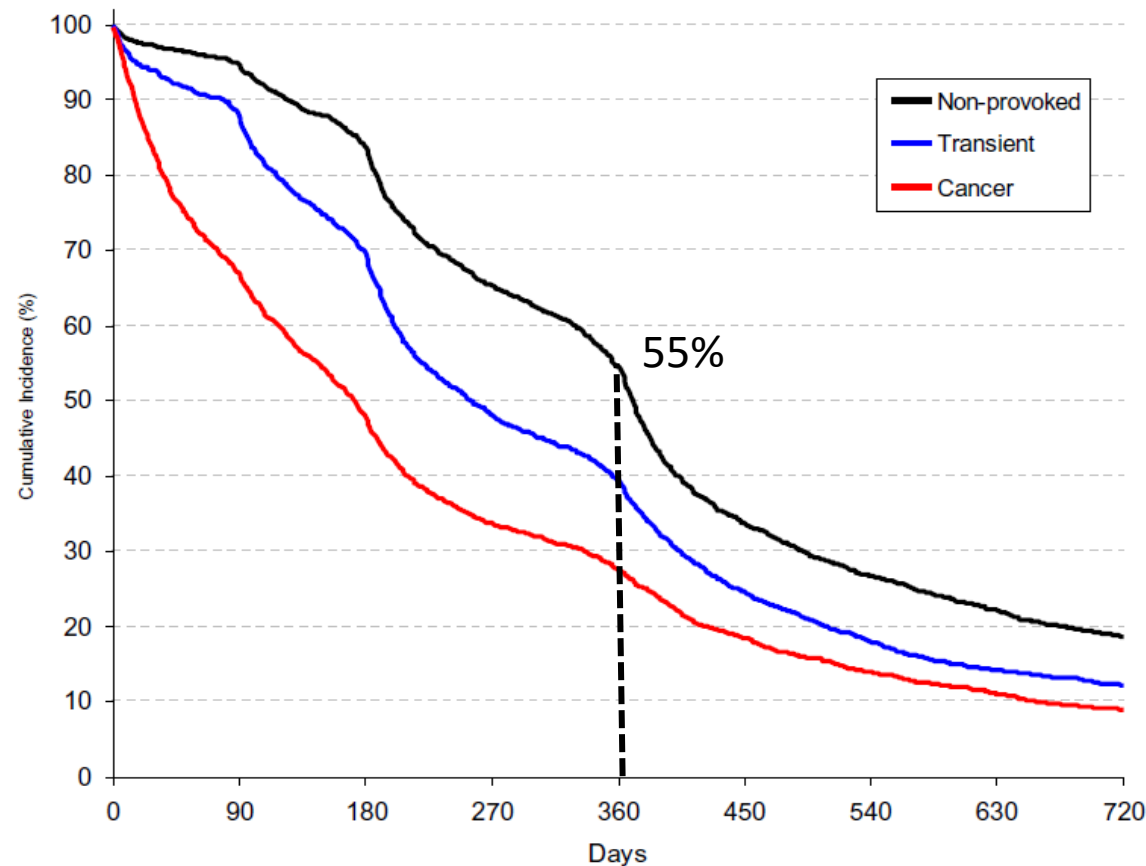
ACCP recommendation		Grade of recommendation
Initial anticoagulation		
Acute DVT or haemodynamically stable PE and no cancer	NOAC preferred to VKA	2B
	LMWH/VKA preferred to LMWH alone	2C
PE with hypotension	Thrombolytic therapy (systemic rather than catheter-directed unless bleeding risk is high)	2B (2C)
DVT or PE with cancer	LMWH suggested over NOAC or VKA	2C
Duration of anticoagulant therapy		
Proximal DVT or PE	3 months recommended over shorter duration	1B
First proximal DVT or PE provoked by surgery	3 months	1B
Unprovoked DVT or PE	Extended therapy if bleeding risk is low/moderate	2B
	3 months if bleeding risk is high	1B
DVT or PE associated with active cancer	Extended therapy recommended over 3 months' therapy	1B (2B if high bleeding risk)

2016 ACCP Guidelines for VTE Antithrombotic Therapy

ACCP recommendation		Grade of recommendation
Initial anticoagulation		
Acute DVT or haemodynamically stable PE and no cancer	NOAC preferred to VKA	2B
	LMWH/VKA preferred to LMWH alone	2C
PE with hypotension	Thrombolytic therapy (systemic rather than catheter-directed unless bleeding risk is high)	2B (2C)
DVT or PE with cancer	LMWH suggested over NOAC or VKA	2C
Duration of anticoagulant therapy		
Proximal DVT or PE	3 months recommended over shorter duration	1B
First proximal DVT or PE provoked by surgery	3 months	1B
Unprovoked DVT or PE	Extended therapy if bleeding risk is low/moderate	2B
	3 months if bleeding risk is high	1B
DVT or PE associated with active cancer	Extended therapy recommended over 3 months' therapy	1B (2B if high bleeding risk)

Duration of Anticoagulation After VTE in Real-World Clinical Practice: RIETE Registry (N=6944)

≈ 55% des patients ayant une MTEV provoquée sont traités ≥ 12 mois



Risque hémorragique au-delà des 3 premiers mois de traitement

Méta-analyse¹
9 études
2422 TVP-EP

AVK > 3 mois (6 à 48 mois)

- ⇒ Hémorragies majeures: 2,74 / 100 patients-année (IC95%: 2,71-2,77)
- ⇒ Hémorragies mortelles: 0,63 / 100 patients-année (IC95%: 0,61-0,65)

¹Linkins *Ann Intern Med* 2003;139: 893-900

Traitement anticoagulant indéfini

- Peut-on diminuer le risque de récurrence à l'arrêt en traitant plus longtemps? NON

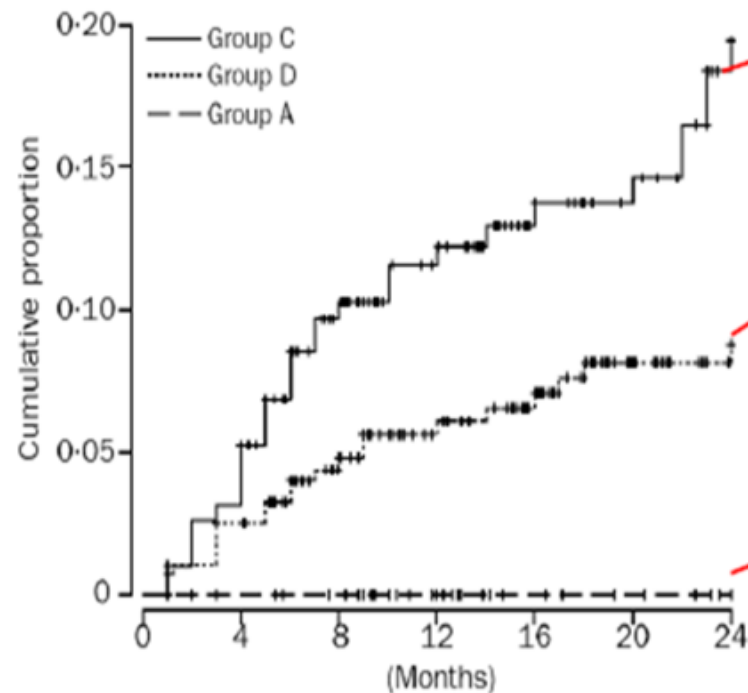


Traitement anticoagulant indéfini

- Peut-on diminuer le risque de récurrence à l'arrêt en traitant plus longtemps? NON
- Quels patients?
- Peut-on diminuer le risque hémorragique en modifiant / diminuant les doses d'anticoagulant?
 - ⇒ AVK
 - ⇒ AOD



Récidive: Impact des facteurs provocants



C: MTEV idiopathique
Récidive cumulée: 19.4%

D: facteur de risque non
chir: plâtre, OP, voyage...
Récidive cumulée: 8.8%

A: MTEV + post-opératoire
Récidive cumulée: 0%

Number at risk

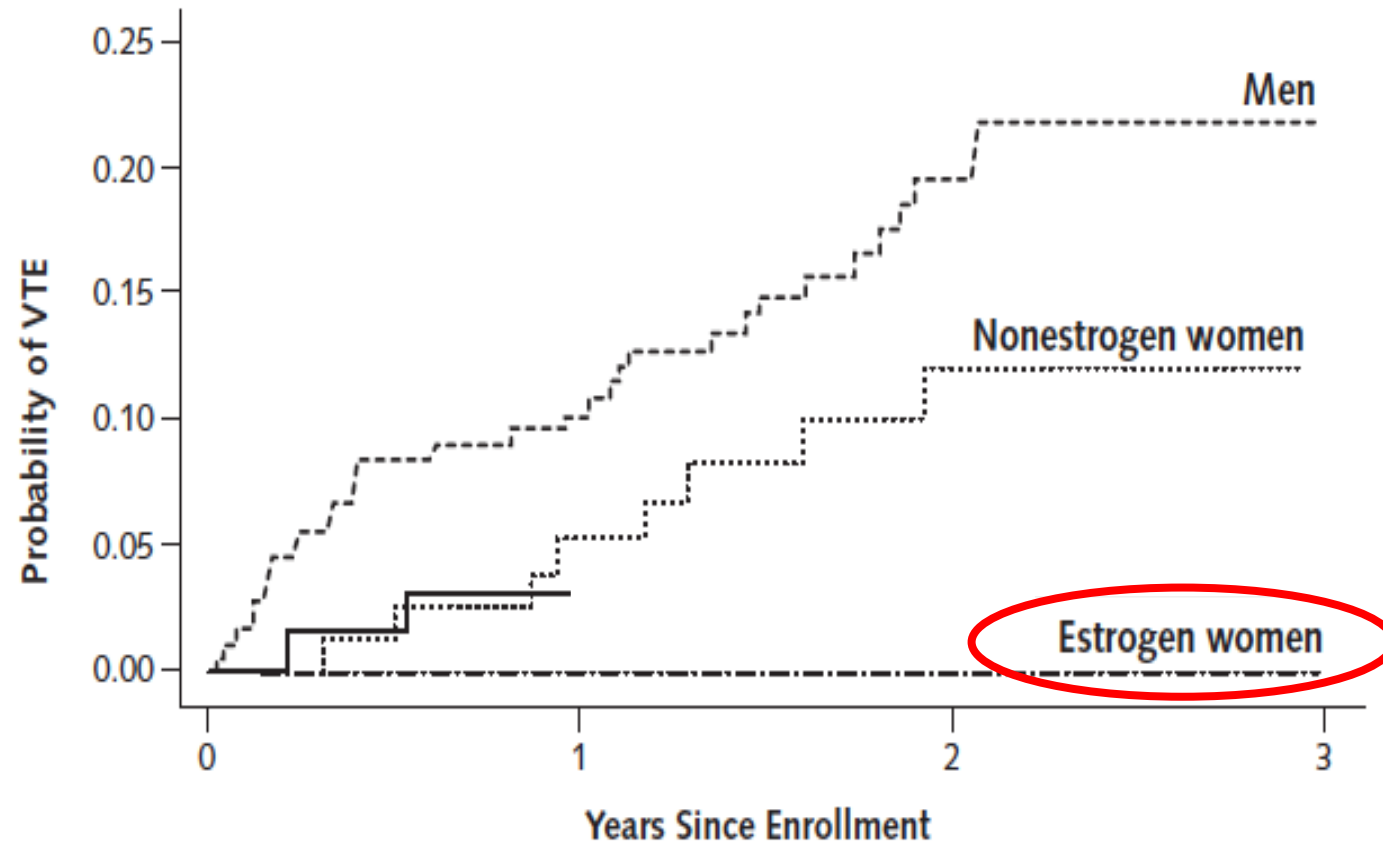
Group C	193	184	153	133	110	98	81
Group D	279	269	235	209	185	155	139
Group A	86	82	79	71	61	58	53

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

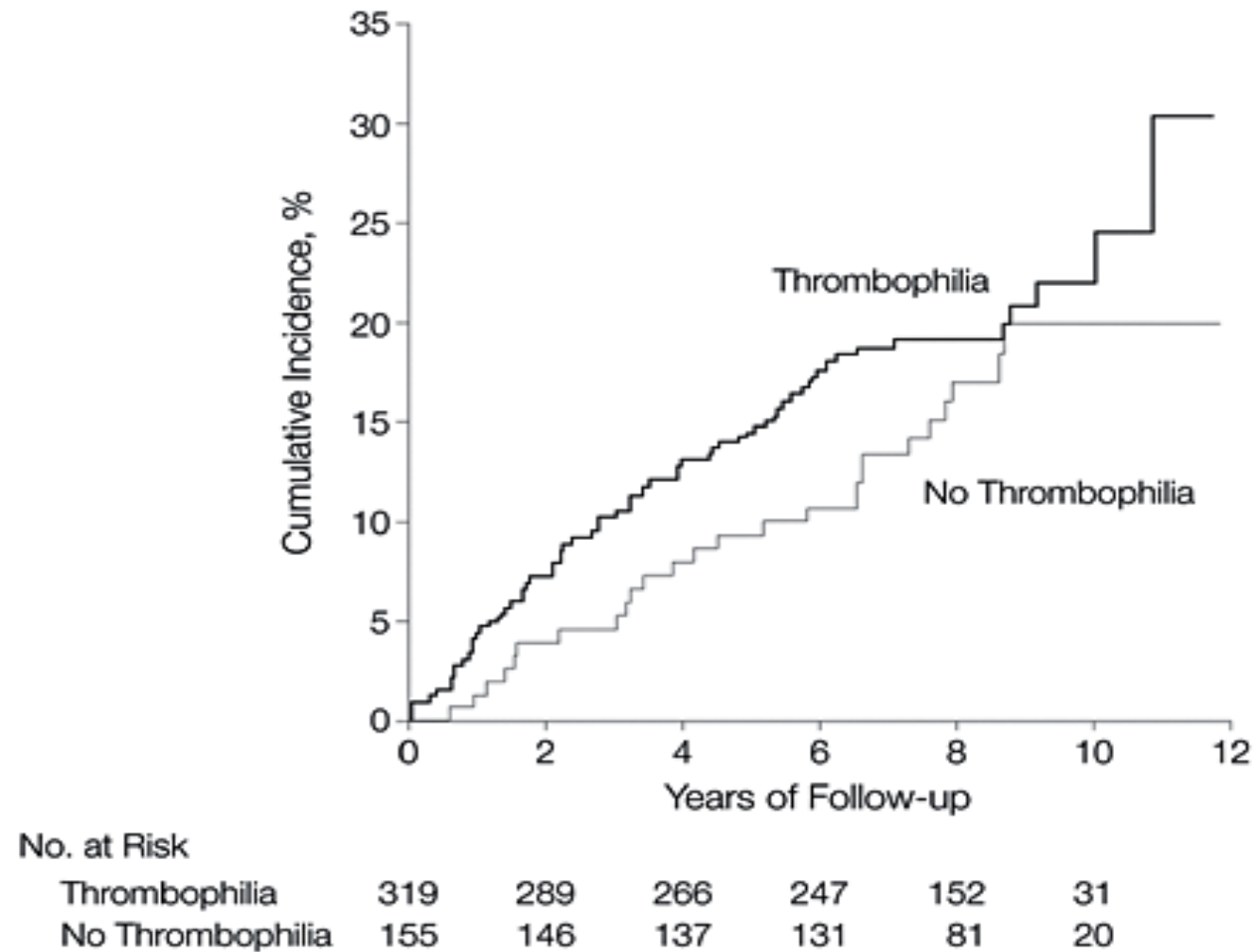
Data for group B are not included because it was a small group with no recurrences.

- 570 patients
- 1^{er} épisode MVTE
 - EP 29%, TVP 57%
- 4 groupes
- AVK pendant 24 sem
- Suivi 2 ans

Récidive de MVTE à l'arrêt du traitement chez les femmes ayant thrombosé sous contraception oestro-progestative



Thrombophilie : facteur de risque de récidence ?



Christiansen, S. C. et al. JAMA 2005;293:2352-2361.

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

BMJ 2017;356:j1065

Marc A Rodger,^{1,2,3} Gregoire Le Gal,^{1,2,3,4} David R Anderson,⁵ Jeannot Schmidt,⁶ Gilles Pernod,⁷ Susan R Kahn,⁸ Marc Righini,⁹ Patrick Mismetti,¹⁰ Clive Kearon,¹¹ Guy Meyer,¹² Antoine Elias,¹³ Tim Ramsay,^{2,3} Thomas L Ortel,¹⁴ Menno V Huisman,¹⁵ Michael J Kovacs,¹⁶ for the REVERSE II Study

Score HERDOO2

⇒ femmes à faible risque de récurrence

- **HER**: any **H**yperpigmentation, **E**dema, or **R**edness in either leg: 1pt
- VIDAS **D**-dimer $\geq 250 \mu\text{g/L}$: 1pt
- **O**besity (BMI $>30\text{kg/m}^2$): 1pt
- **O**lder age ≥ 65 years: 1pt

⇒ Risque faible: 0 - 1 point

⇒ Risque élevé: ≥ 2 points

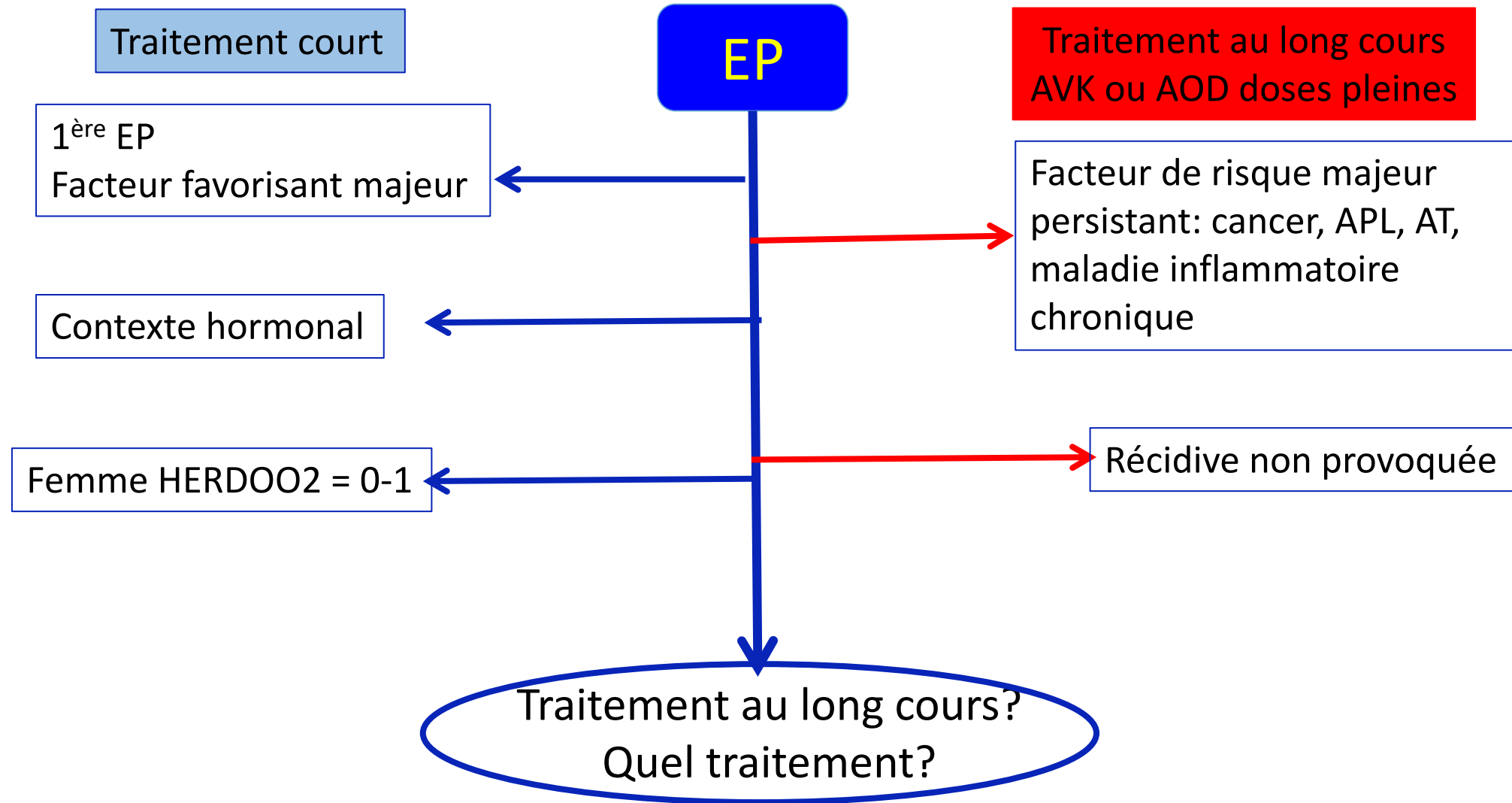


Résultats

% per 100 patient years (95% CI)	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)	
Groups				
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)

Risque de récurrence si arrêt des AC chez les femmes à haut risque est identique à celui des hommes: 7.4%, (3.0-15.3%) vs 8.4% (5.0-13.2%)

Traitement anticoagulant indéfini: quels patients?



Traitement anticoagulant indéfini

- Peut-on diminuer le risque de récurrence à l'arrêt en traitant plus longtemps? NON
- Quels patients?
- Peut-on diminuer le risque hémorragique en modifiant / diminuant les doses d'anticoagulant?
 - ⇒ AVK
 - ⇒ AOD

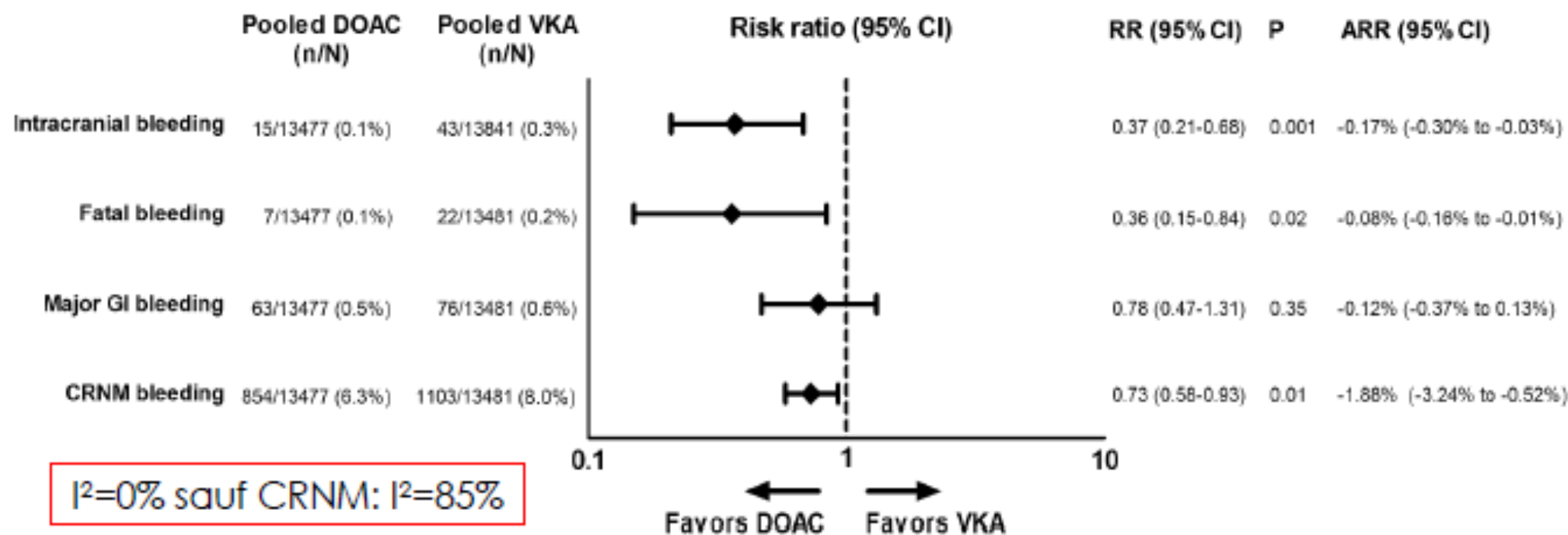


Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials

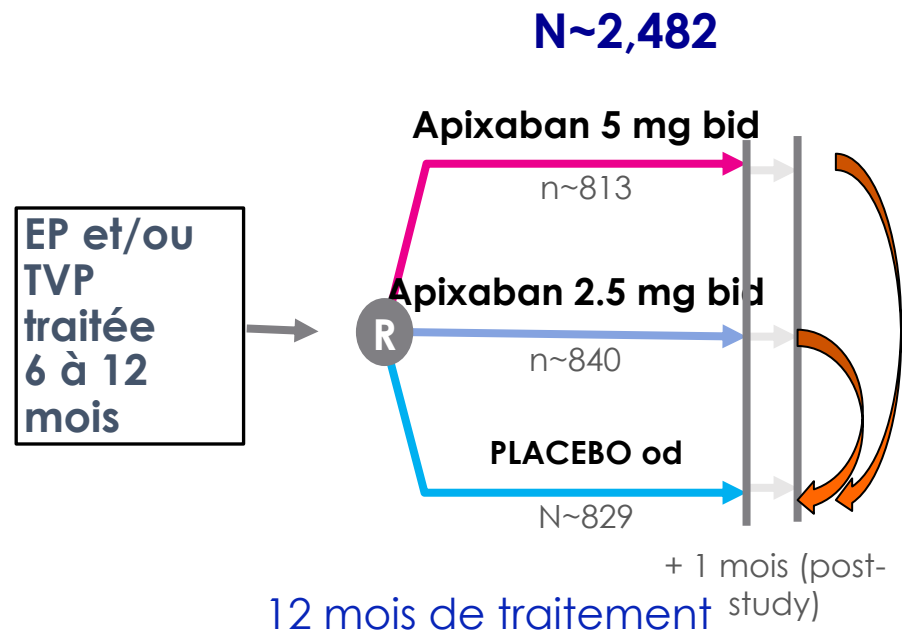
(*Blood*. 2014;124(12):1968-1975)

Nick van Es,¹ Michiel Coppens,¹ Sam Schulman,² Saskia Middeldorp,¹ and Harry R. Büller¹

Hémorragies intracrâniennes, digestives, mortelles,
cliniquement relevantes non mortelles

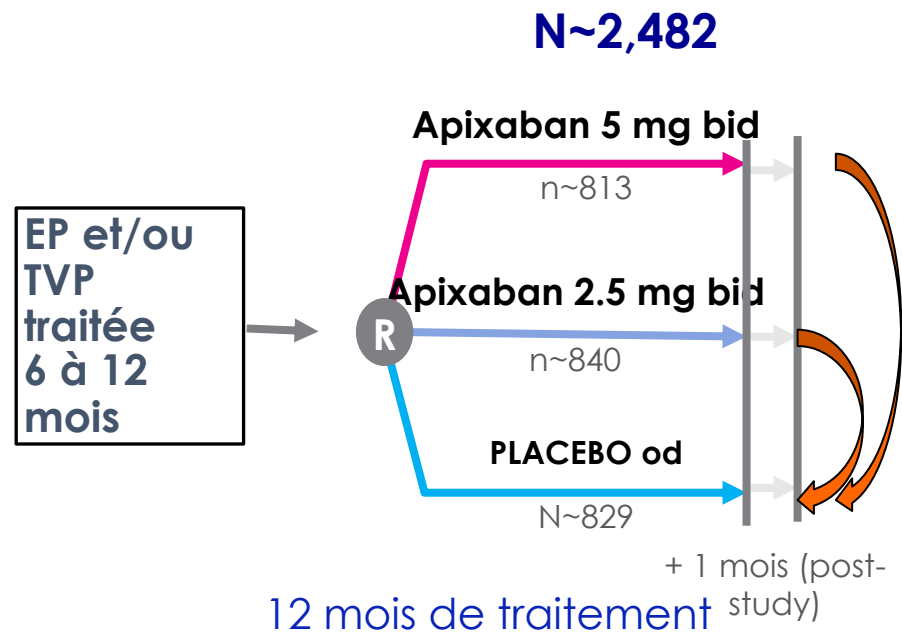


Etude AMPLIFY extension: apixaban (2 dosages) vs placebo



Design: Multicentre, randomized,
double-blind, superiority study

Etude AMPLIFY extension: apixaban (2 dosages) vs placebo

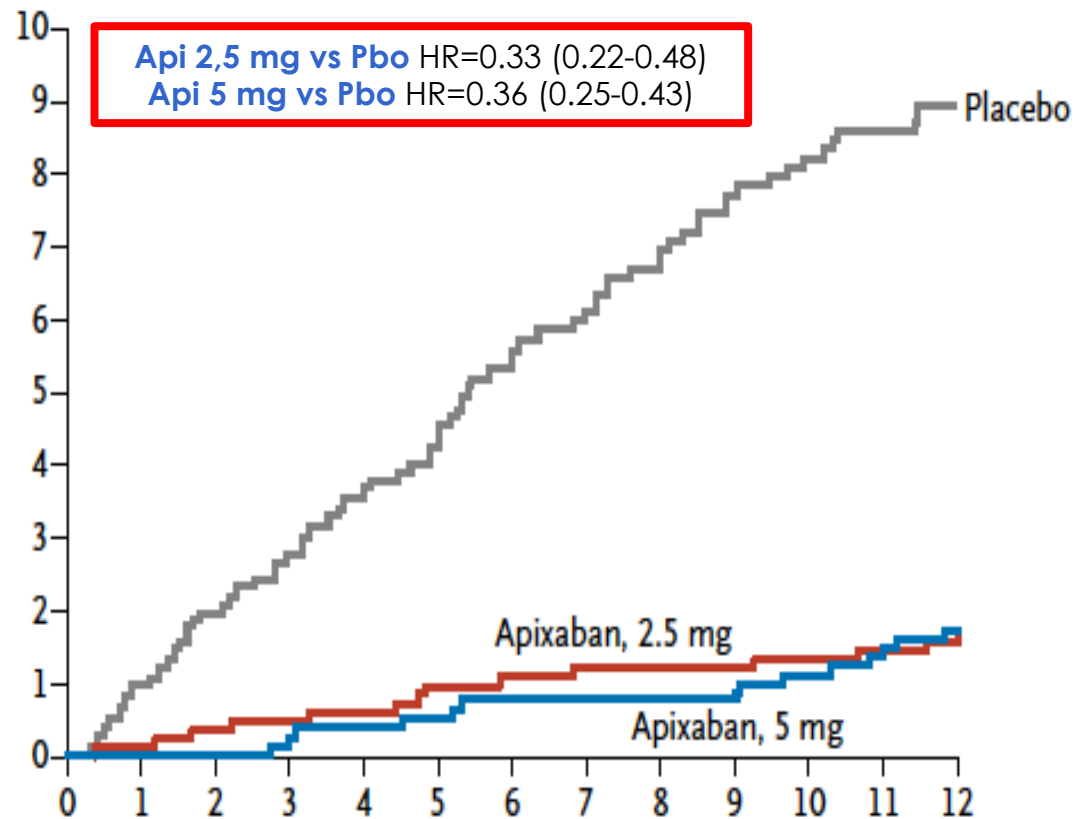


Design: Multicentre, randomized, double-blind, superiority study

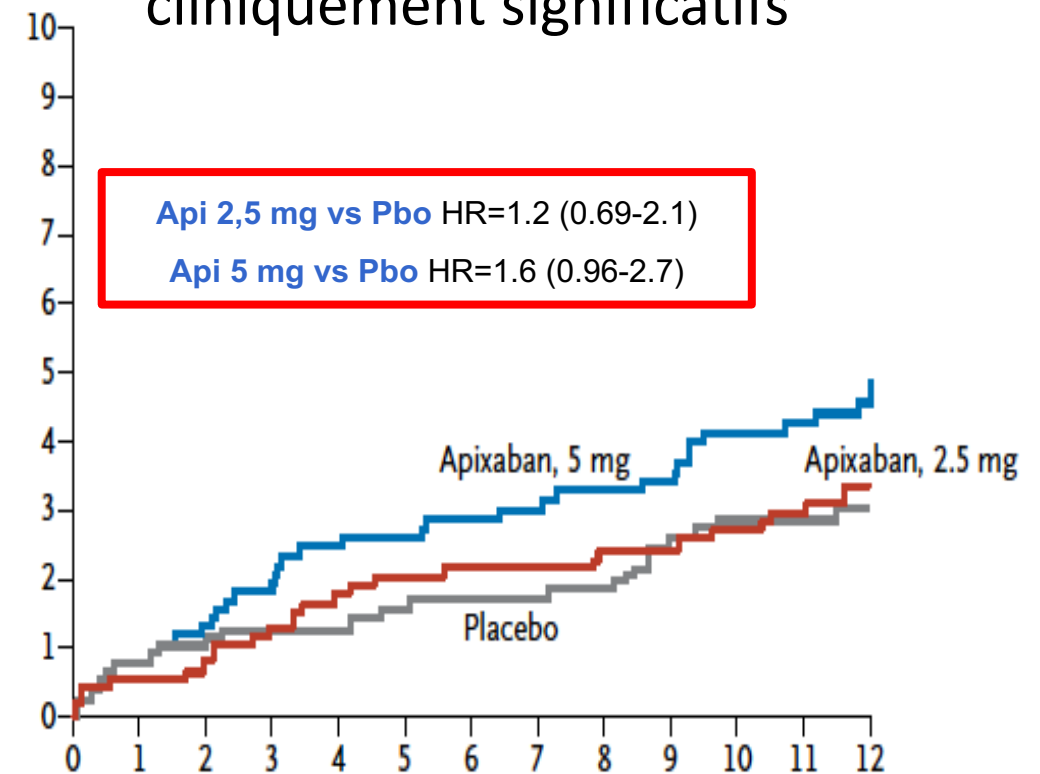
Indication for an extended therapy	Uncertain
	AMPLIFY-EXT (apixaban)
Males	58%
Age (mean)	56
Weight	<60 kg 7% ≥60 kg 93%
DVT	65%
PE	35%
Unprovoked	93%
Provoked	7%
≥2 MVTE	12%
Thrombophilia	4%
Active Cancer	1,8%

Etude AMPLIFY extension: apixaban (2 dosages) vs placebo

Récidive MTEV



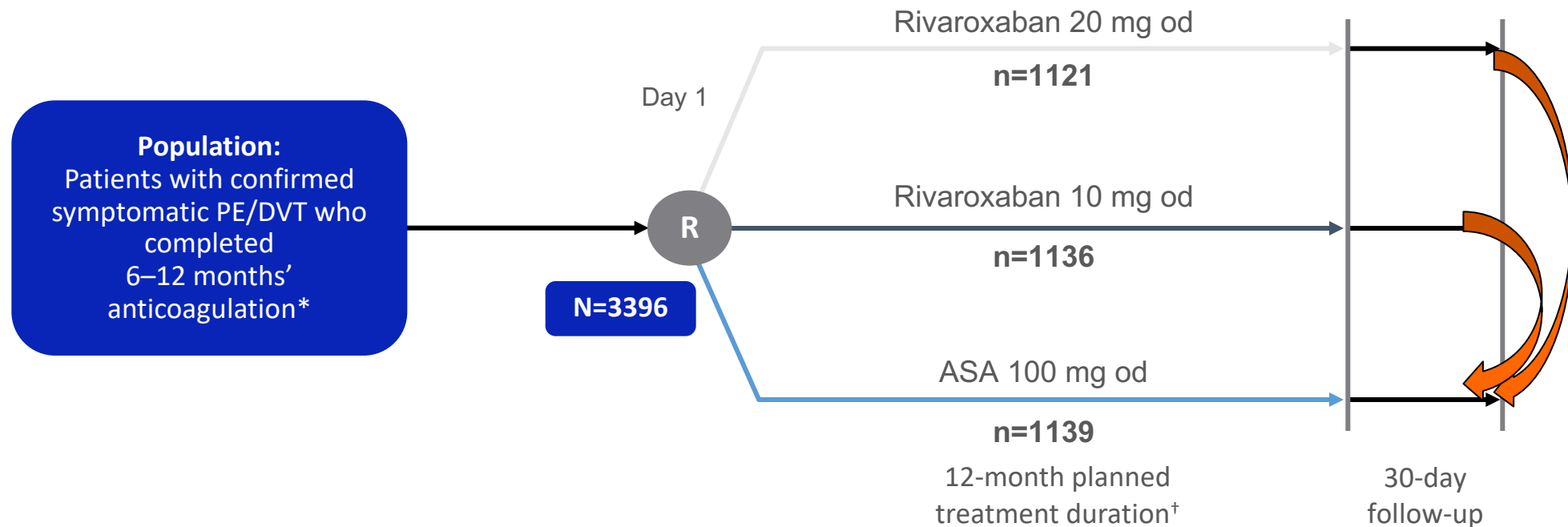
Saignements majeurs et cliniquement significatifs



EINSTEIN CHOICE Evaluated Rivaroxaban Versus ASA for Extended Treatment of VTE

Objectives: Compare the efficacy and safety of once daily rivaroxaban (20 or 10 mg) with aspirin (100 mg) in VTE patients who completed 6 to 12 months of treatment and with equipoise regarding the need for extended anticoagulation

Multicentre, randomized, double-blind, active-comparator, event-driven, superiority study



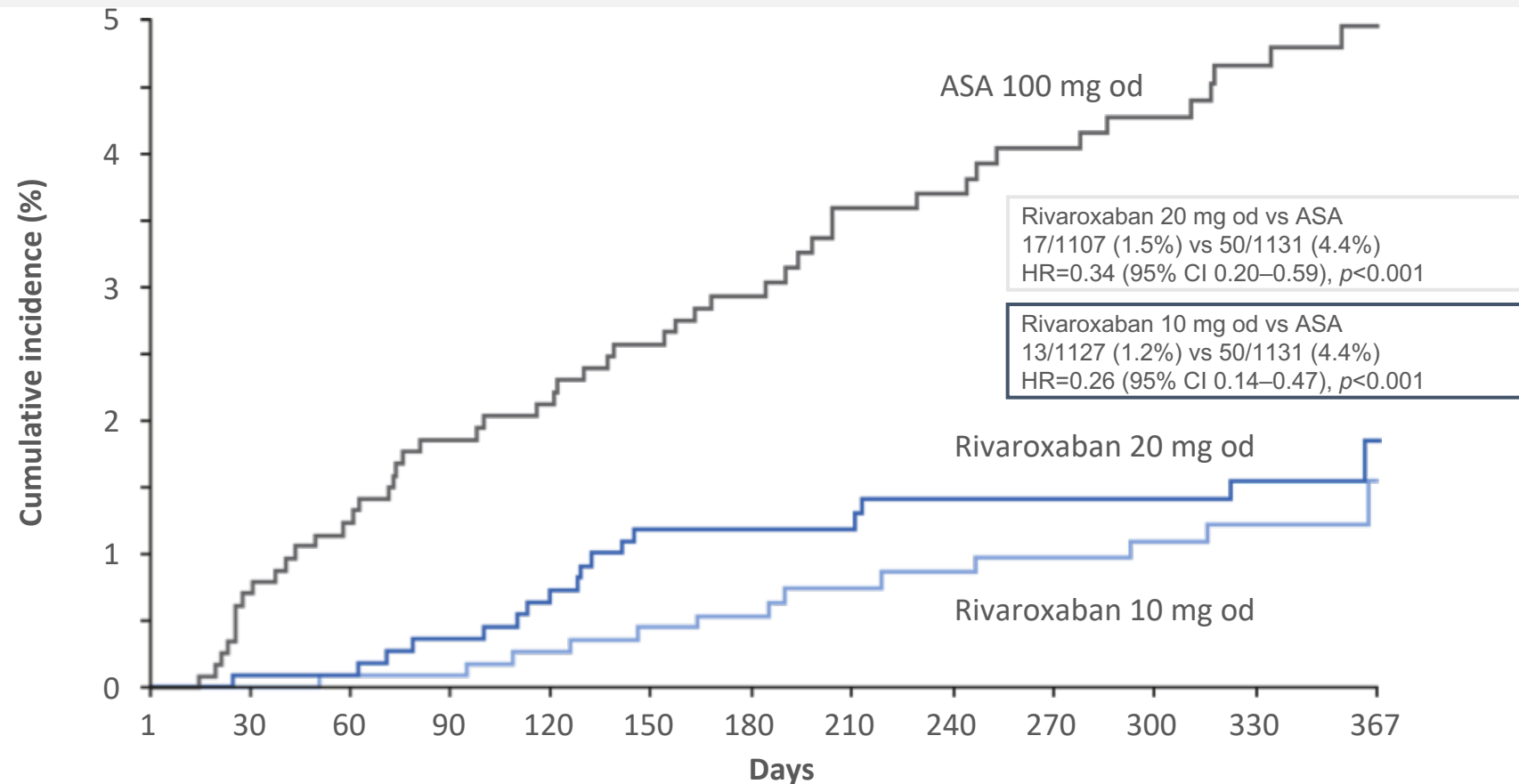
*Completed 6–12 months anticoagulation at randomization with no interruption of anticoagulation >1 week

†Patients randomized after the requisite number of primary efficacy outcomes was reached were treated for ≥6 months

Weitz JI *et al*, *Thromb Hemost* 2015;114:645–650;

Weitz JI *et al*, *N Engl J Med* 2017;doi:10.1056/NEJMoa1700518

Both Rivaroxaban Doses Provided Superior Reduction in Recurrent VTE Rates Compared with ASA

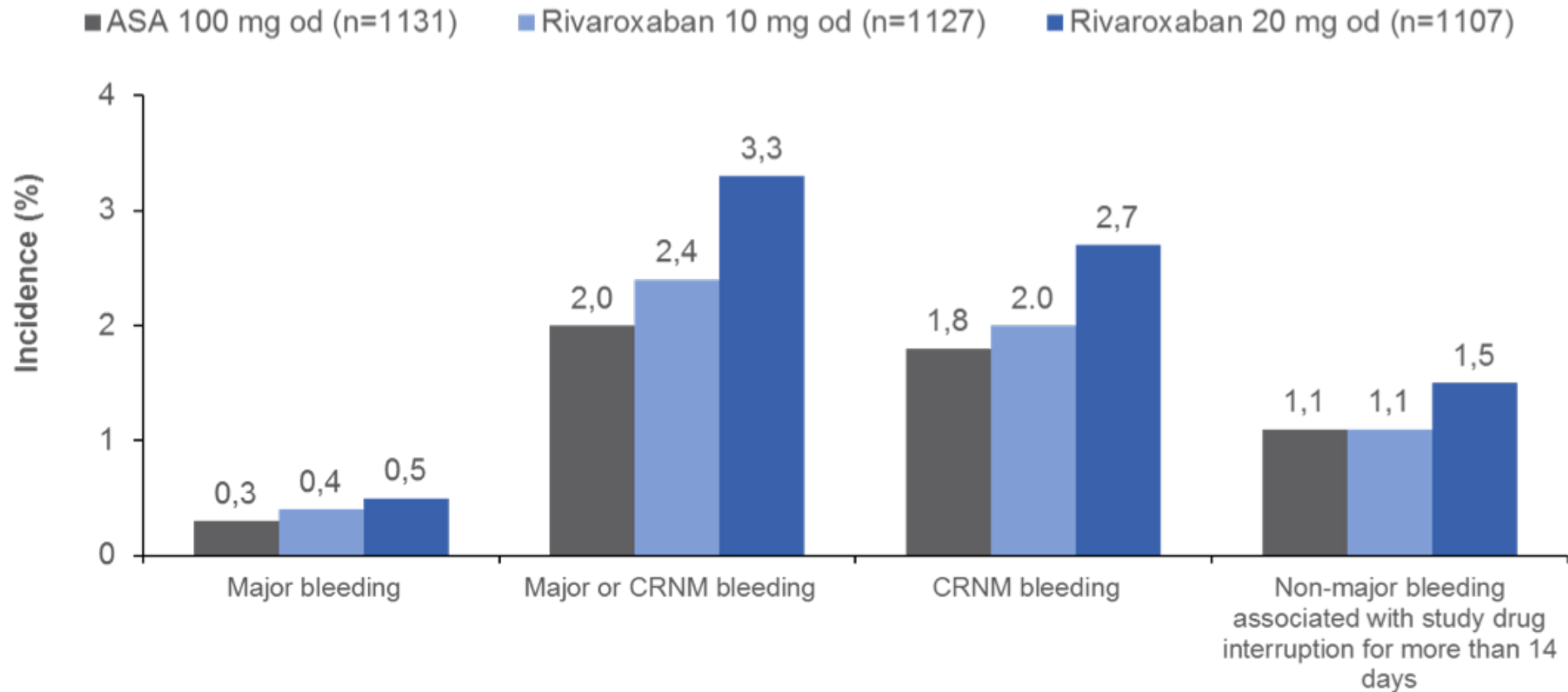


Number of patients at risk													
Rivaroxaban 20 mg od	1107	1102	1095	1090	1084	1079	997	876	872	860	794	718	0
Rivaroxaban 10 mg od	1126	1124	1119	1118	1111	1109	1029	890	886	867	812	723	0
ASA 100 mg od	1131	1121	1111	1103	1094	1088	1010	859	857	839	776	707	0

Intention-to-treat analysis

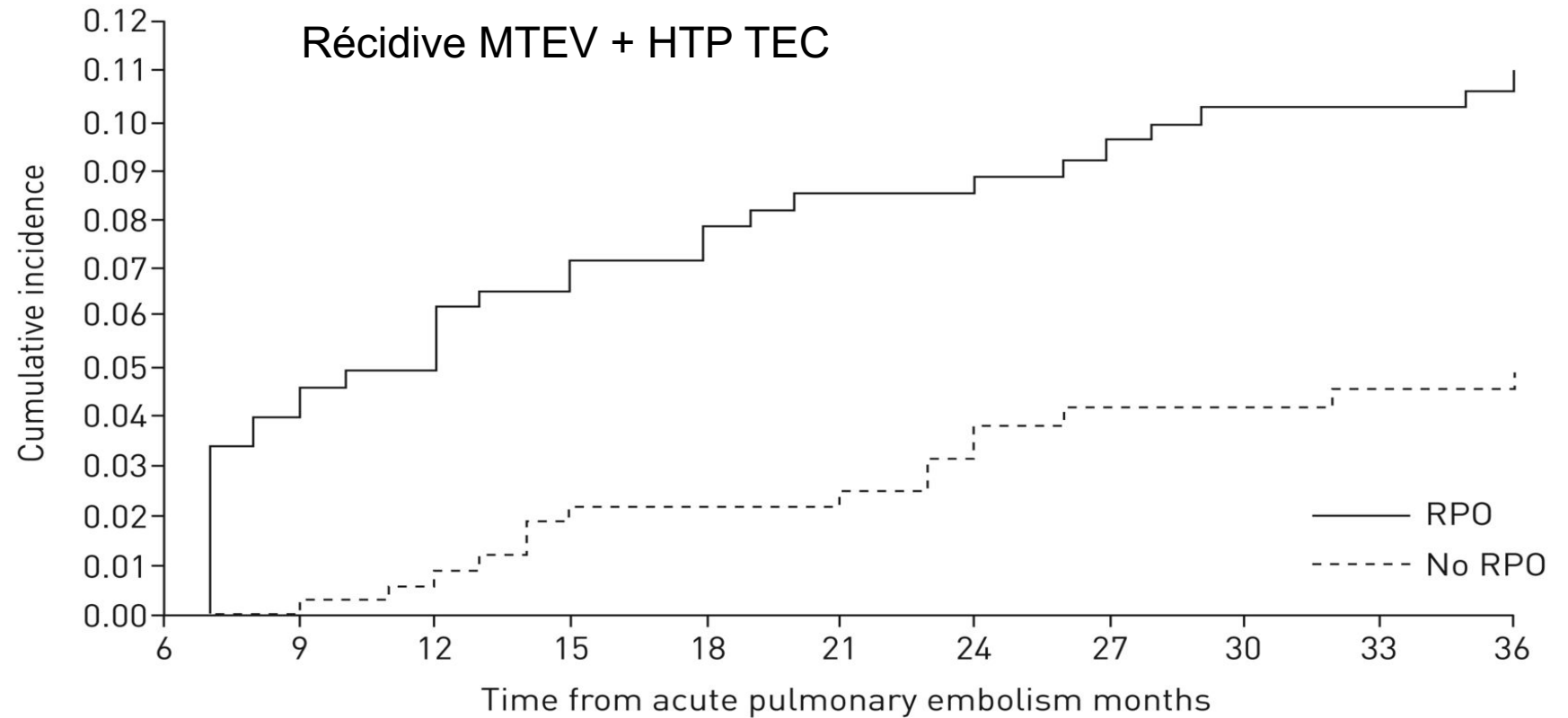
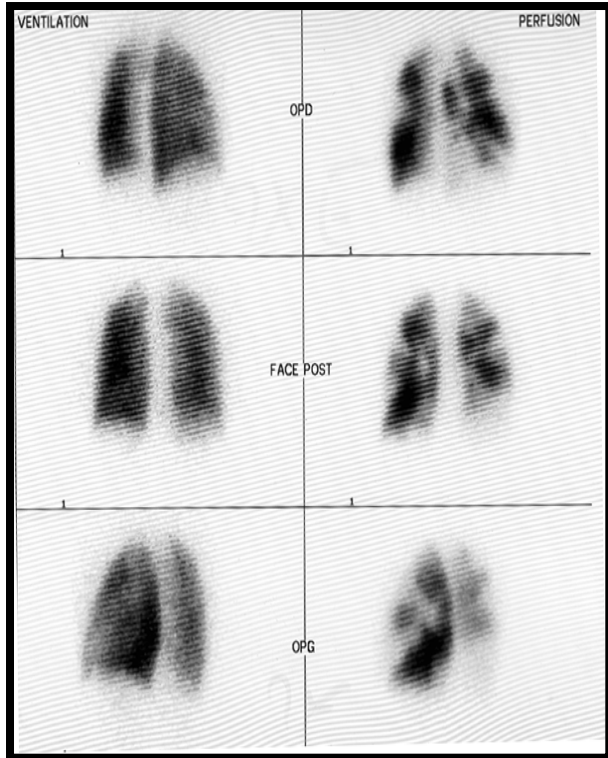
Weitz JI *et al*, *N Engl J Med* 2017;doi:10.1056/NEJMoa1700518

Bleeding Outcome Analyses



Similar rates of bleeding were observed in the rivaroxaban and ASA treatment groups

Facteurs de risque récidive: présence de séquelles de l'EP initiale



At risk n

RPO	324	307	299	286	282	273	269	261	255	249	241
No RPO	323	322	318	310	305	299	293	281	274	261	252

Facteurs de risque pour HTP TEC : caractères de l'EP initiale

Incidence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after Pulmonary Embolism

Vittorio Pengo, M.D., Anthonie W.A. Lensing, M.D., Martin H. Prins, M.D., Antonio Marchiori, M.D., Bruce L. Davidson, M.D., M.P.H., Francesca Tiozzo, M.D., Paolo Albanese, M.D., Alessandra Biasiolo, D.Sci., Cinzia Pegoraro, M.D., Sabino Iliceto, M.D., and Paolo Prandoni, M.D.,
for the Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group*

Etude de cohorte prospective:

- ⇒ 305 patients ayant une EP aigue
- ⇒ Suivi de 2 ans
- ⇒ 18 HTP TEC

Table 3. Risk Factors for Symptomatic CTPH.*						
Risk Factor	Patients (N=18)	Controls (N=287)	Odds Ratio			
			Univariate	95% CI	Multivariate	95% CI
Age — yr†	48.6±18.5	62.0±16.7	1.49	1.15–1.92	1.79	1.23–2.56
Male sex — no. (%)	9 (50.0)	120 (41.8)	1.39	0.53–3.61	—	—
Previous pulmonary embolism — no. (%)	8 (44.4)	16 (5.6)	16.9	5.9–48.5	19.0	4.5–79.8
Previous deep-vein thrombosis — no. (%)	3 (16.7)	55 (19.2)	0.84	0.24–3.02	—	—
Permanent risk factor — no. (%)	6 (33.3)	82 (28.6)	1.2	0.45–3.44	—	—
Idiopathic pulmonary embolism — no. (%)	10 (55.6)	103 (35.9)	2.2	0.85–5.83	5.70	1.41–22.97
Transient risk factor — no. (%)	2 (11.1)	102 (35.5)	0.23	0.05–1.01	—	—
Perfusion defect — %‡	62.6±12.9	33.7±18.6	2.1	1.6–2.9	2.22	1.49–3.31

A qui ne pas proposer un traitement anticoagulant indéterminé ?

⇒ 1 ^{er} épisode d'EP provoqué par facteur de risque majeur	3 mois
⇒ 1 ^{er} épisode d'EP provoqué par certain facteur de risque mineur: COP	3-6 mois
⇒ 1 ^{er} épisode non provoqué chez une femme avec score de HERDOO2 ≤ 1	3-6 mois
⇒ 1 ^{er} épisode non provoqué chez un patient à haut risque hémorragique	3-6 mois

Traitement anticoagulant indéterminé: indications formelles

- ⇒ EP récidivante, non provoquée à chaque épisode
- ⇒ EP provoquée par facteur de risque persistant (cancer)
- ⇒ EP associée à un syndrome des antiphospholipides

Traitement indéfini

Traitement indéfini

Traitement indéfini

PHASES OF TREATMENT FOR VENOUS THROMBOEMBOLISM



Parenteral
Rivaroxaban 15mg bid
Apixaban 10mg bid

Warfarin (INR 2.0-3.0)
Rivaroxaban 20mg od
Apixaban 5mg bid

Warfarin INR = 2-3
Apixaban 5mg x 2
Rivaroxaban 20 mg

Conclusion: Pour un traitement indéfini

- ⇒ Toujours en cas de récurrence d'EP non provoquée, de facteur de risque majeur persistant, de syndrome des anti-phospholipides. Pas de place aux AOD à ½ dose.
- ⇒ A discuter chez tous les patients après 6 mois d'anticoagulant pour une EP non provoquée (= absence de facteur de risque majeur)
- ⇒ Principaux éléments en faveur:
 - hommes et les femmes ayant un score de HERDOO2 > 1 et non à haut risque hémorragique
 - ATCD familiaux de MTEV, même en l'absence de thrombophilie biologique
 - Absence de facteur favorisant, même mineur
 - Présence de séquelles d'EP
 - Importance de l'EP initiale

Expliquer la décision au patient
Réévaluation du risque – bénéfice (annuel?)

