



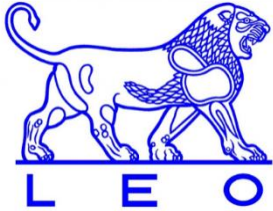
is one of the leading causes of death in cancer patients, after cancer itself.

Traitement et Prévention MTEV et CANCER Actualités 2019

Jean Pierre Laroche
*CHU Montpellier/Avignon, Médipôle
Médecine Vasculaire @Echoraljpangio*



No conflict\$ of int€r€\$t with my £ink\$.



Drug promotion, prescription, and value







Suivi AMM



AOD LOW DOSE



Recommandations



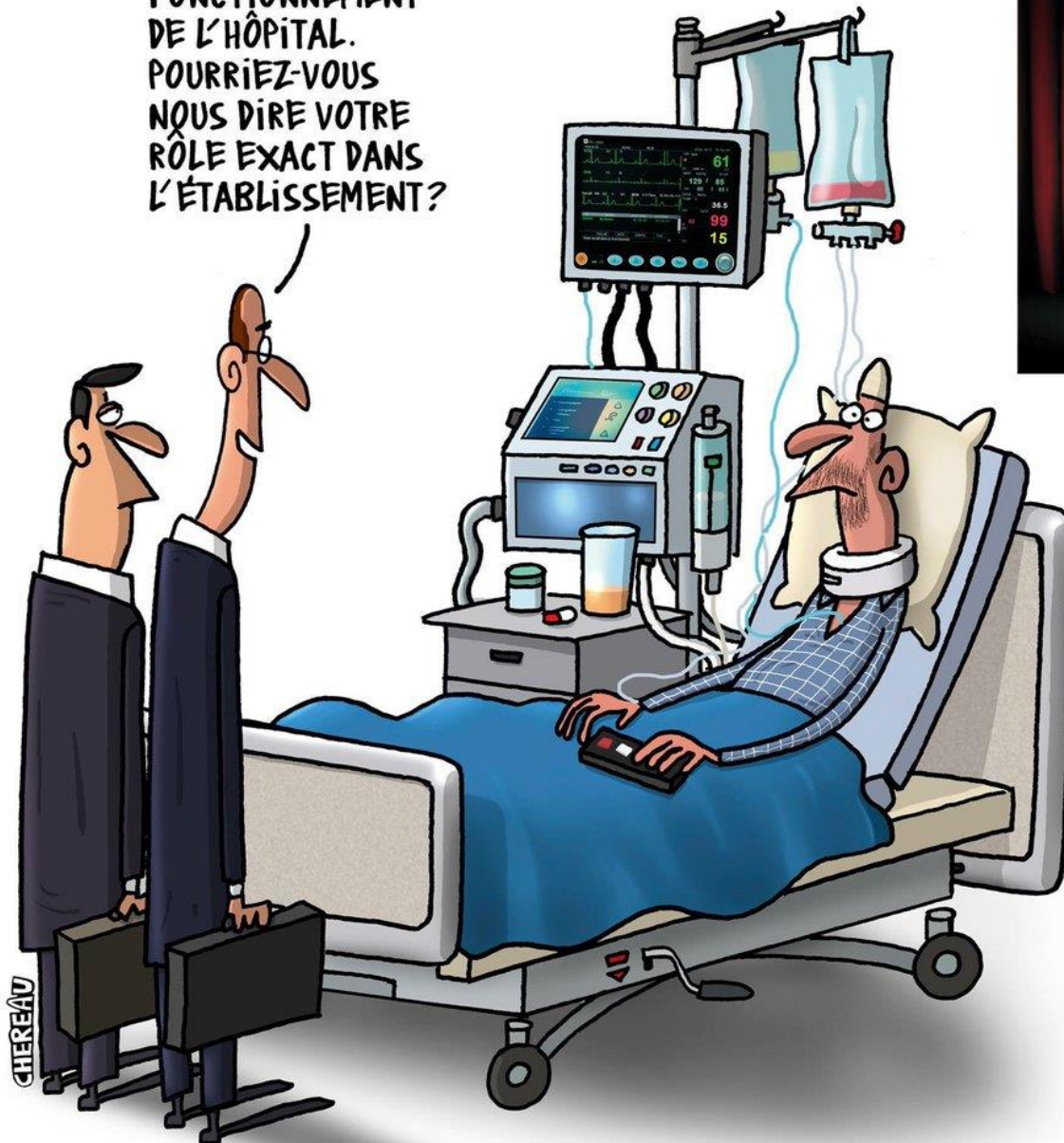


A Doctor is a student till
he dies, once he
considers himself not a
student anymore, the
Doctor inside him dies.

Sir William OSLER



NOUS SOMMES
MISSIONNÉS
POUR OPTIMISER LE
FONCTIONNEMENT
DE L'HÔPITAL.
POURRIEZ-VOUS
NOUS DIRE VOTRE
RÔLE EXACT DANS
L'ÉTABLISSEMENT?



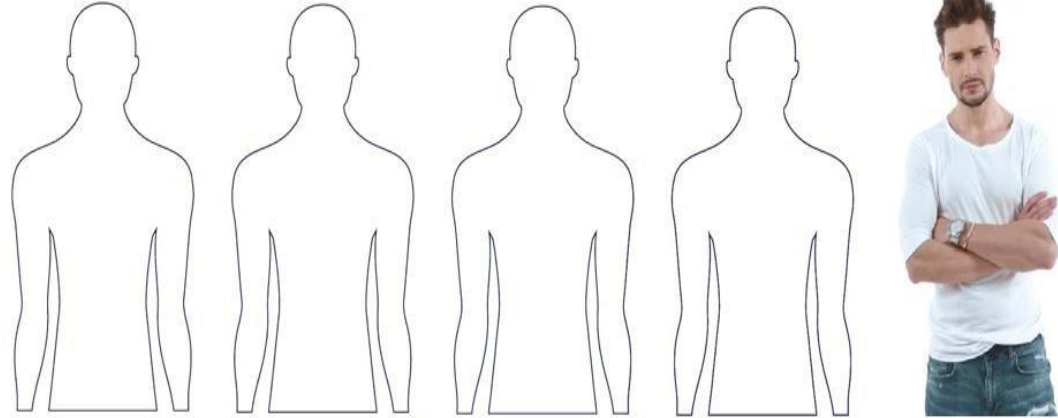
CHÉREAU



PIXELFEVER
PRODUCTION DISTRIBUTION ÉDITION



1 in 5 people with cancer will experience a blood clot



For more information go to
thrombosisireland.ie

info@thrombosisireland.ie 0873634828



MTEV complique le cancer
Signe très PEJORATIF (75%)
Equivalent M+



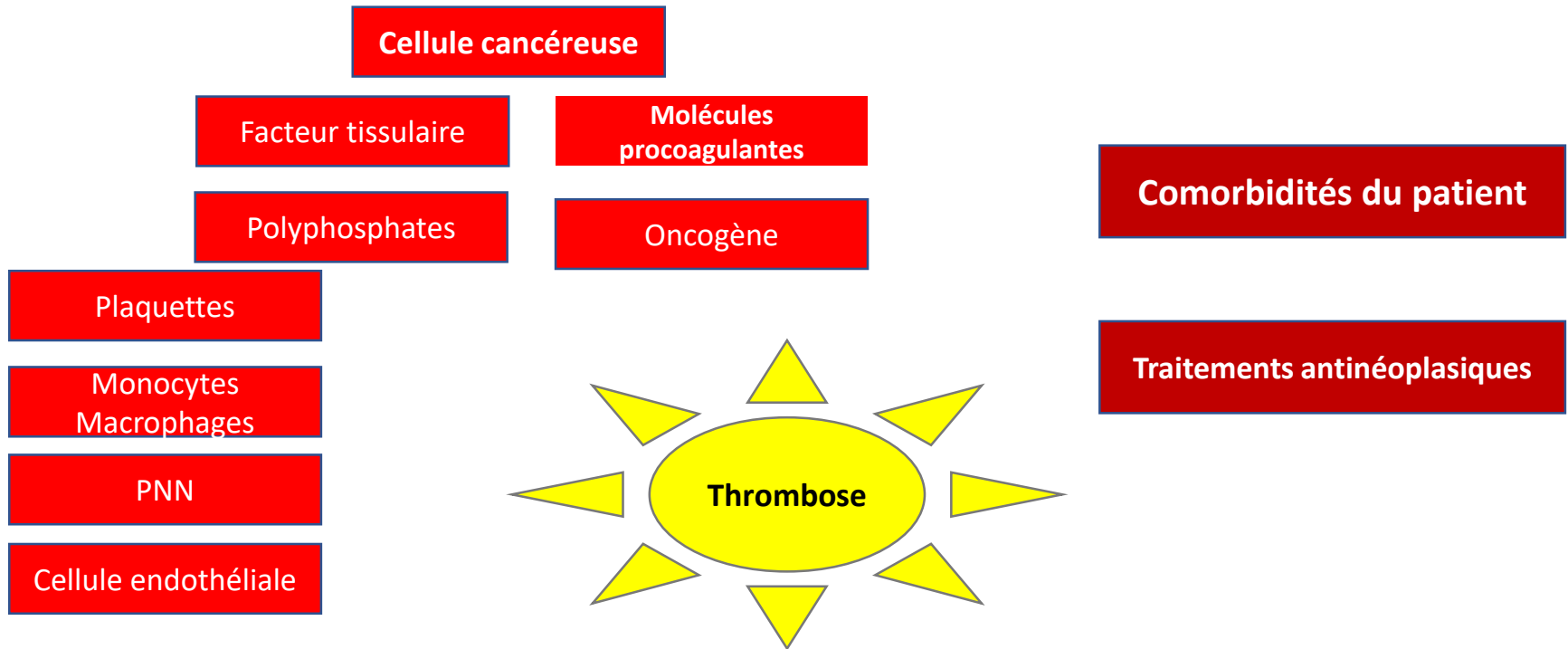
MTEV Cancer

Traitement à Domicile

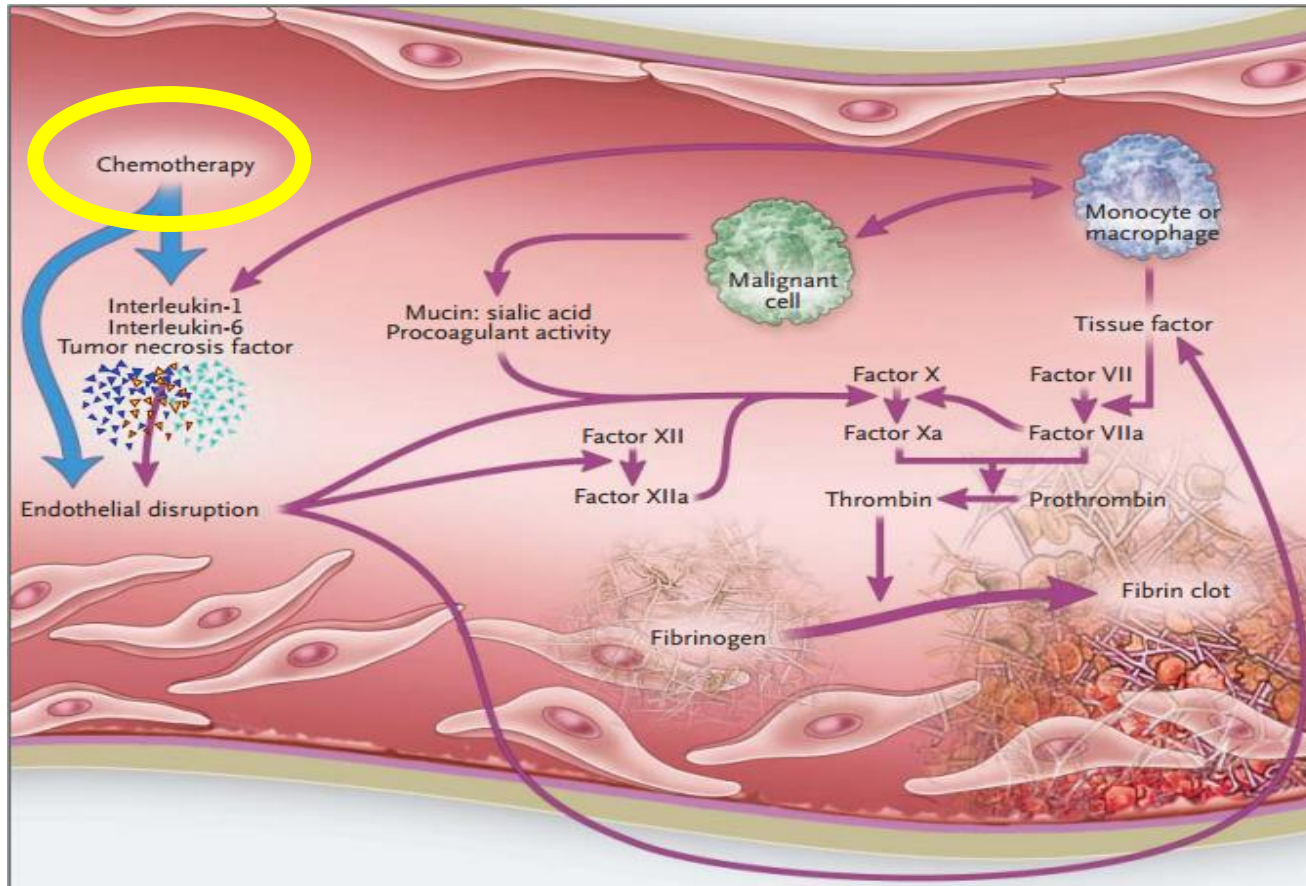
OUI



Hypercoagulabilité



Physiopathologie cellulaire et moléculaire pro coagulante



- Interaction monocyte et macrophage avec cellule cancéreuse :
 - Libération de TNF, IL1 et IL6, provoquant des lésions endothéliales transformant la paroi endothéliale en une surface thrombogénique
 - Activation plaquettes, facteur XII et facteur X -> thrombine et thrombose

*Bick RL. N Engl J Med 2003;
349(2):109-11*



Risk factors

Patient-related

Advanced age

Comorbidities

Immobilization or hospitalization

Previous VTE

Hereditary thrombophilia

Sepsis

CIVD

TABAC

PATIENT

Tumor-related

Tumor type

- Very high risk: gastric, pancreas, brain
- High risk: lung, hematologic, gynecologic, renal, bladder

Cancer stage

Histological tumor grade

Localized tumor compression

TUMEUR

Treatment-related

Chemotherapy (eg cisplatin-based, antiangiogenesis agents)

Hormonal therapy

Red blood cell transfusions and erythropoiesis-stimulating agents

Surgery

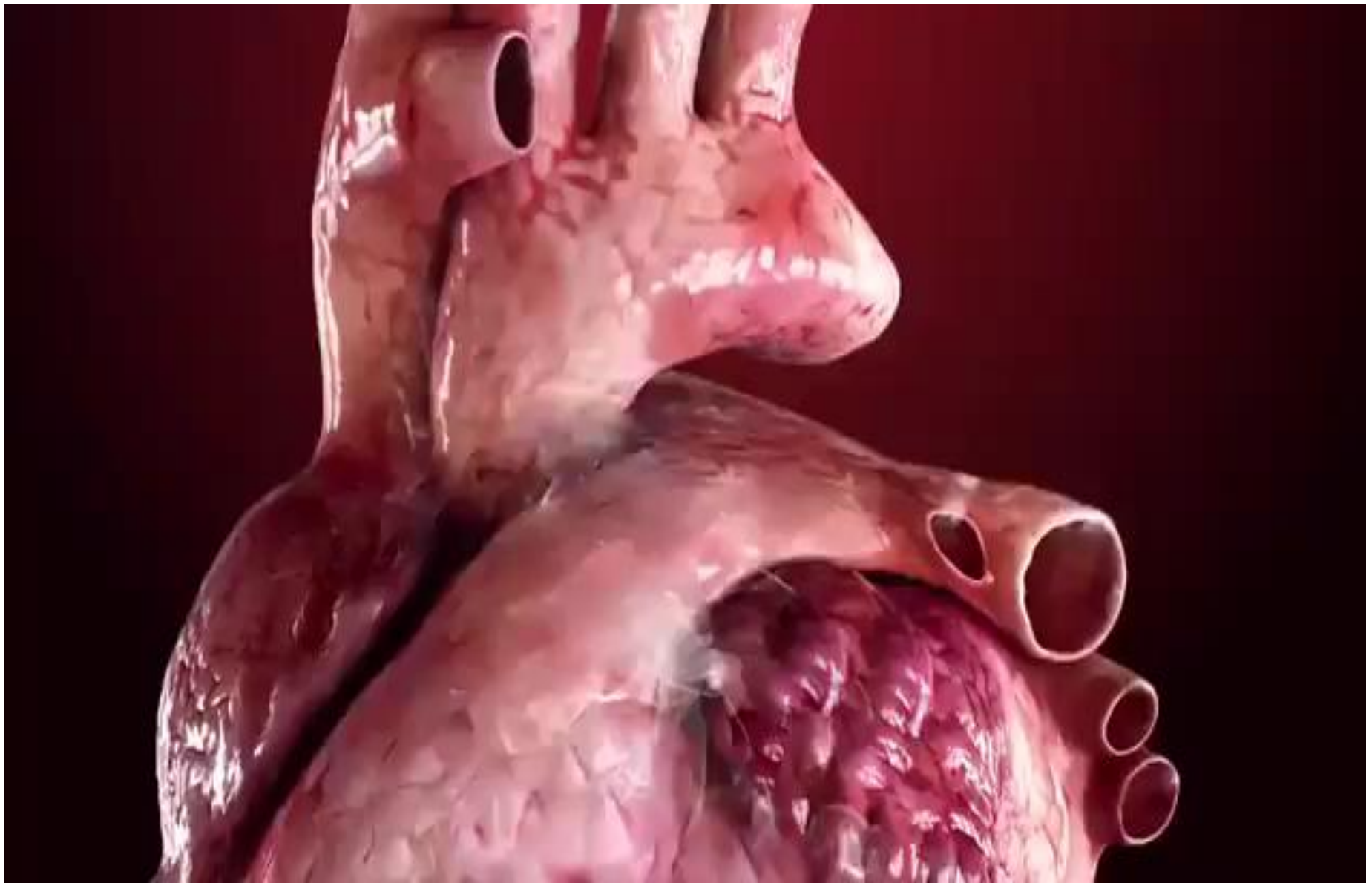
Radiotherapy

Central venous catheters

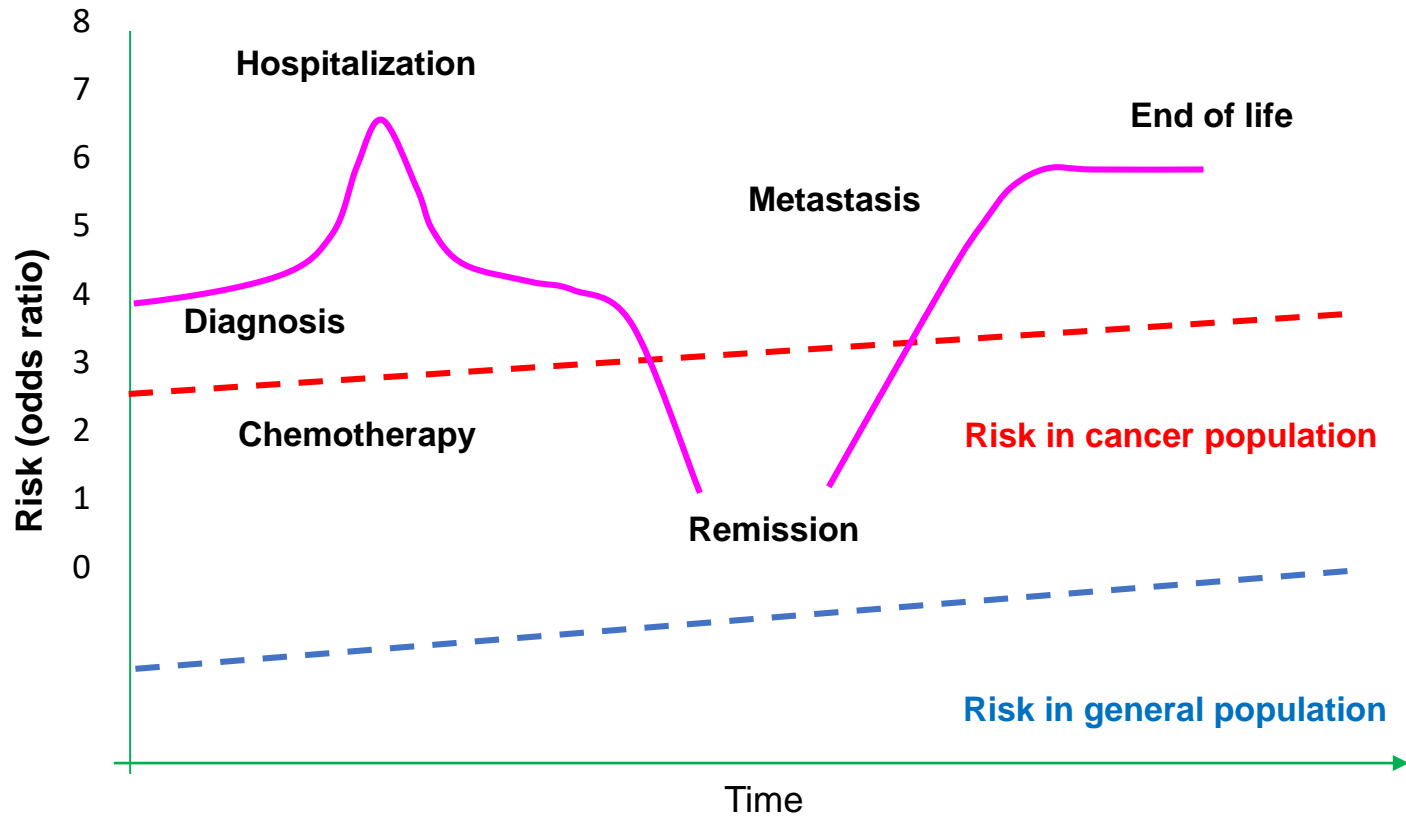
(Blood. 2019;133(4):291-298)

**Traitements
Cancer**





Risque thrombotique variable avec l'évolution du cancer



Adapted IQ from Rao, et al. In: Khorana AA, eds. *Cancer-Associated Thrombosis*. New York; 2008:169-92



Incidence

MTEV

TVP, EP : 4 à 20% des patients avec un cancer ²

Thrombus à l'autopsie chez 50% des patients décédés d'un cancer ³

Cancer

20% des patients avec une MTEV ont un cancer en évolution ²

4 à 12% des patients avec une MTEV idiopathique ont un cancer sous jacent ⁴

1. *Khorana AA, et al. J Thromb Haemost 2007;5:632-4.*
2. *Farge D, et al. Thromb Res 2010;125(Suppl 2):S108-16.*
3. *Falanga A, Zacharski L. Ann Oncol 2005;16:696-701.*
4. *Monreal M, et al. J Thromb Haemost 2006;4:1950-6.*



Type de tumeur

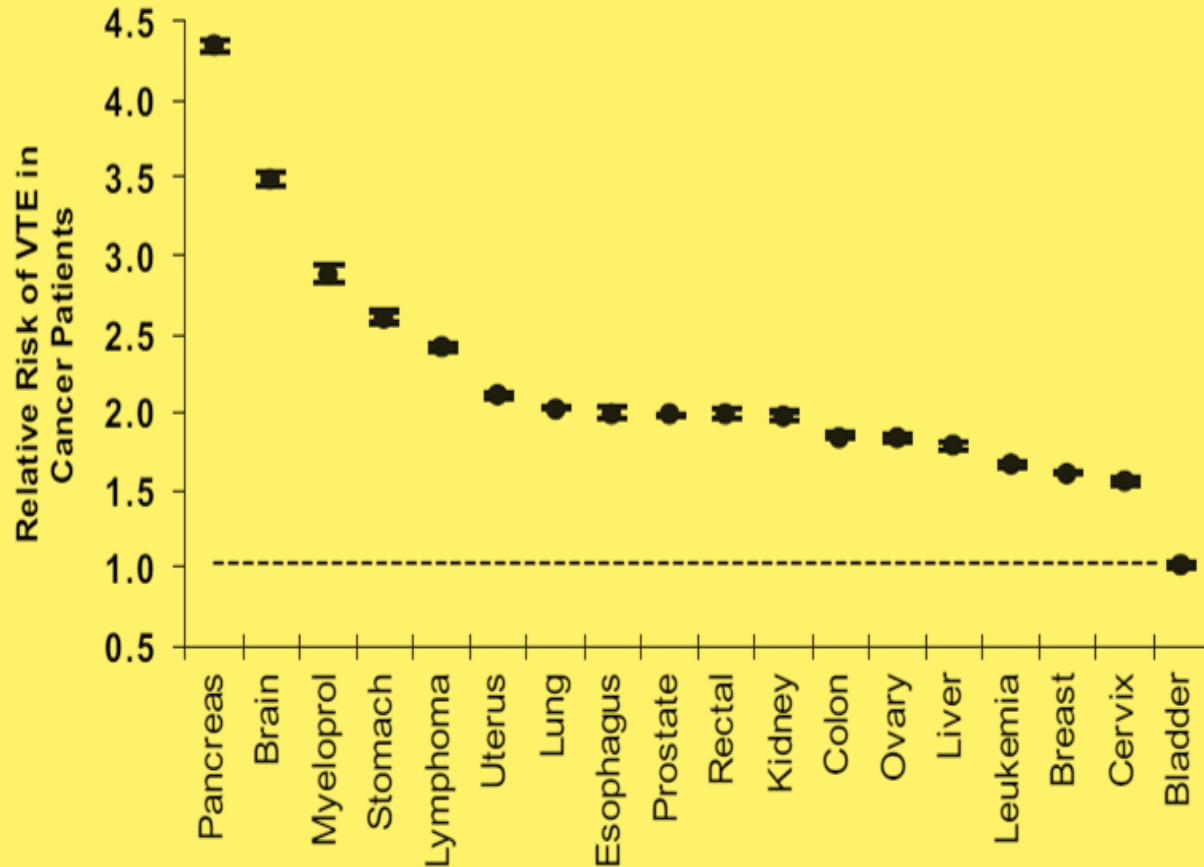
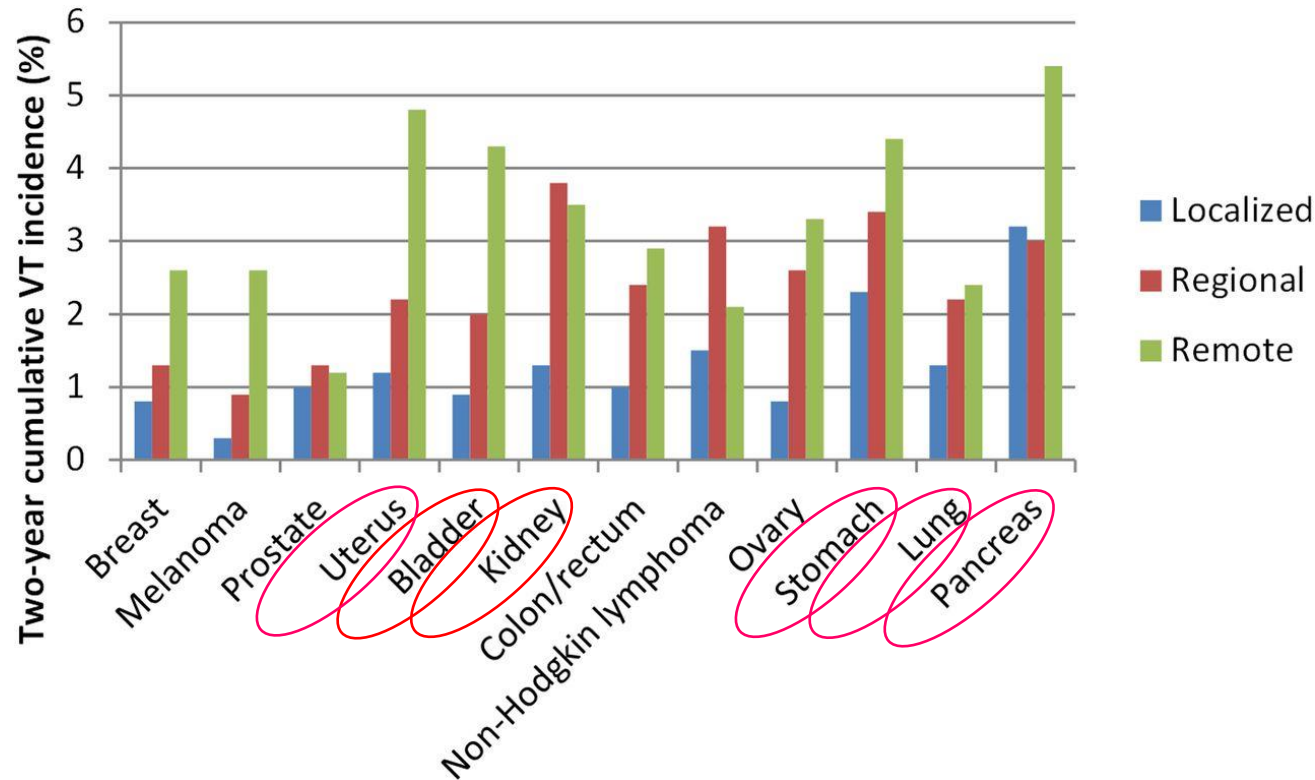


Fig. 8. Relative risks of VTE in patients hospitalized with cancer compared with those without cancer. The relative risk of VTE ranged from 1.02 to 4.34. (Reprinted from Stein PD, Beemath A, Meyers FA, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med* 2006;119:60–8; with permission.)



Facteurs de risque de MTEV : stade évolutif



- 235 149 cancers
- 3775 (1,6%) MTEV au diagnostic

Stade métastatique au diagnostic

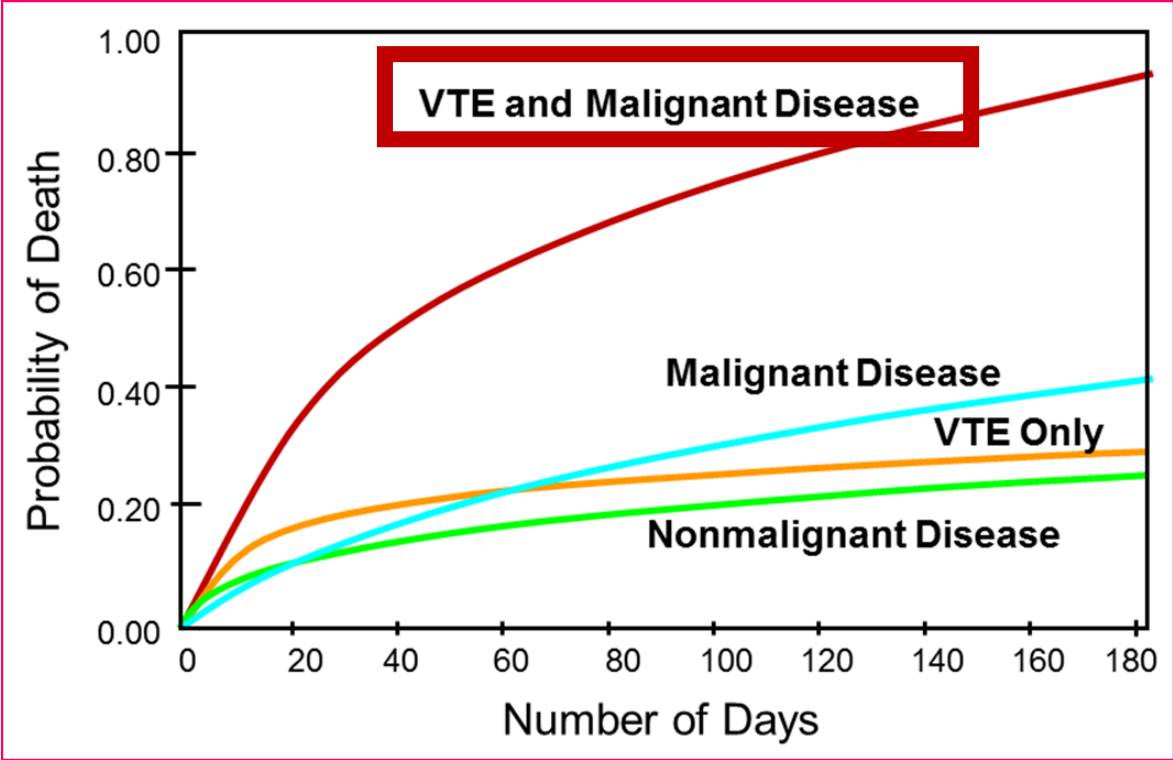
=

facteur prédictif de MTEV le plus fort

*Chew HK, et al. Arch Intern Med 2006;166(4):458-64.
Timp JF, et al. Blood 2013;122(10):1712-23*



- Probabilité de décès après une hospitalisation
- MTEV : facteur indépendant
- de mortalité dans le cancer



Levitan N, et al. Medicine (Baltimore) 1999;78(5):285-91.



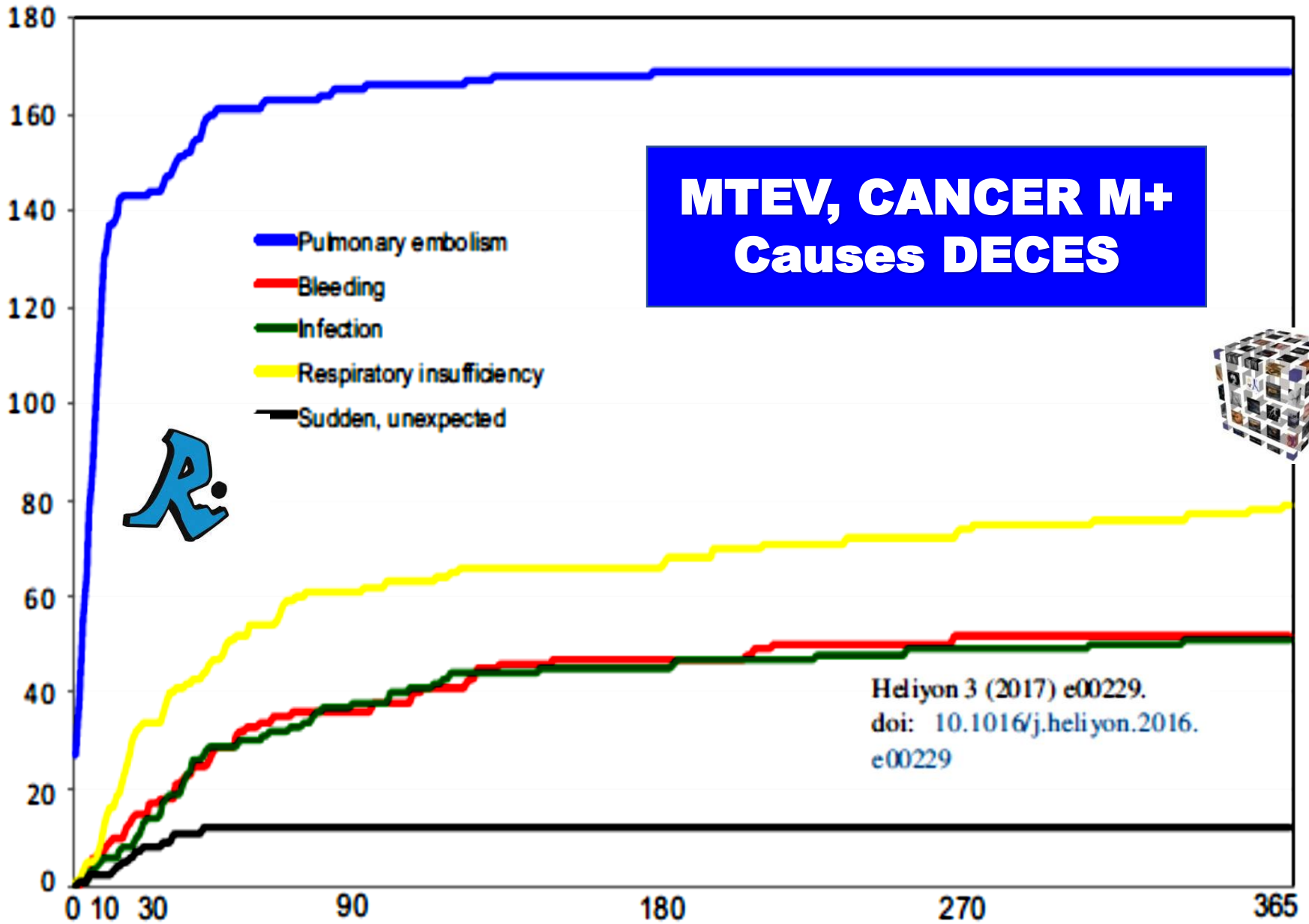
Evolution MTEV + Cancer

- Risque de récurrence de MTEV supérieur vs MTEV sans K (x3-4)
- Risque hémorragique supérieur vs MTEV sans K ¹
- Risque récurrence MTEV plus bas sous HBPM vs AVK et risque hémorragique similaire, pendant 6 mois

1. Prandoni P, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis *Blood* 2002,
2. Lee AY et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003
3. Lee AYY, et al. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015



A:



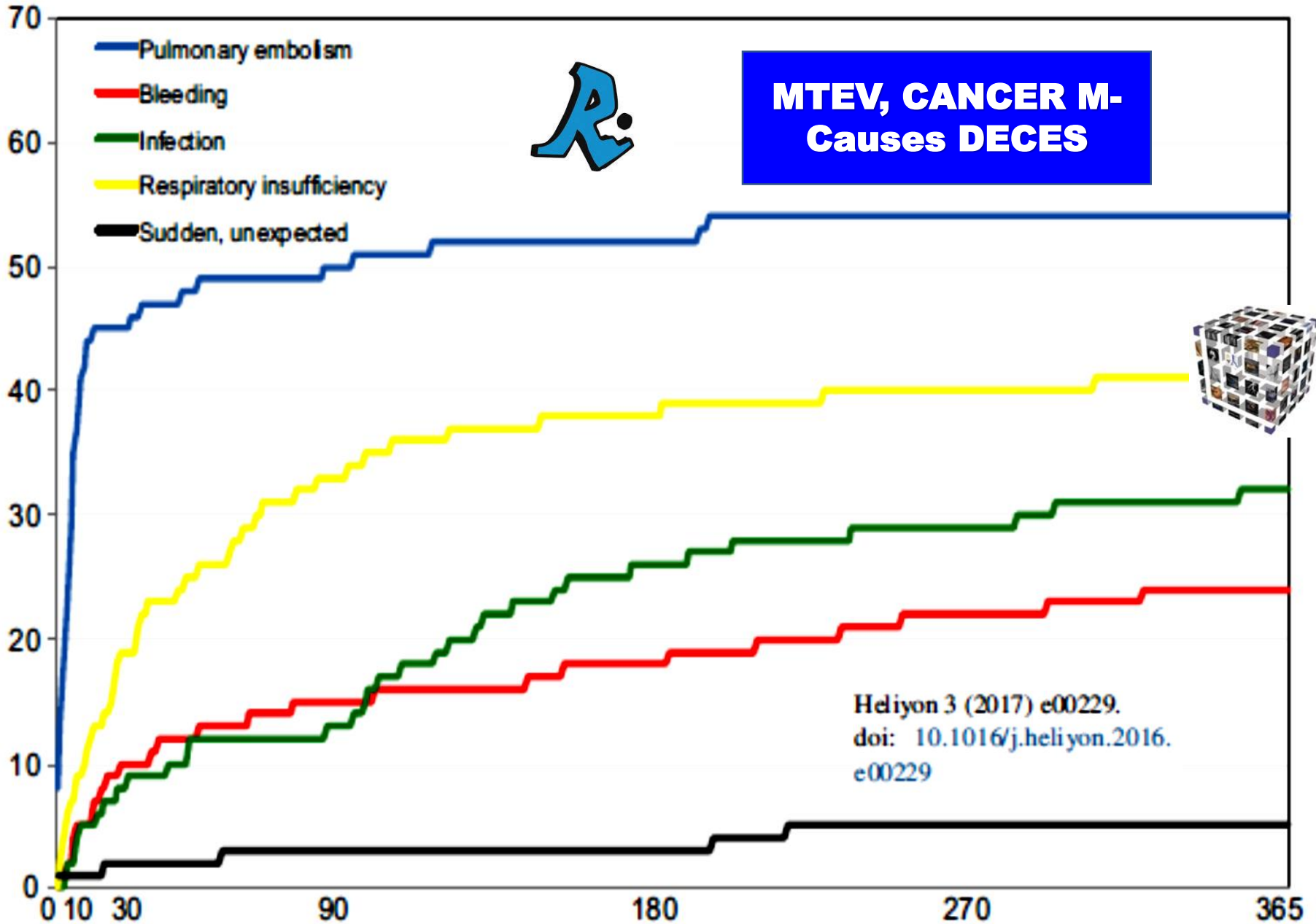
MTEV, CANCER M+ Causes DECES

A.



Heliyon 3 (2017) e00229.
doi: 10.1016/j.heliyon.2016.
e00229

B:



**En cas de MTEV
asymptomatique au
décours d'un cancer
(scanner) : le traitement
est le même qu'une
MTEV symptomatique**



Arterial Ischemic Events Are a Major Complication in Cancer Patients with Venous Thromboembolism



Benjamin Brenner, MD,^{a,b} Behnood Bikdeli, MD,^{c,d,e} Inna Tzoran, MD,^{a,b} Olga Madridano, MD, PhD,^f Raquel López-Reyes, MD, PhD,^g José María Suriñach, MD, PhD,^h Ángeles Blanco-Molina, MD, PhD,ⁱ Antonella Tufano, MD, PhD,^j Juan José López Núñez, MD,^k Javier Trujillo-Santos, MD, PhD,^l Manuel Monreal, MD, PhD^{k,1}, for the RIETE Investigators¹

CLINICAL SIGNIFICANCE

- Arterial events are a major cause of death in cancer patients with venous thrombosis.
- Arterial events occur early after venous thrombosis in cancer patients.
- The risk of arterial events should be considered in this clinical setting.

**INFARCTUS
AVC
AMPUTATION MI**

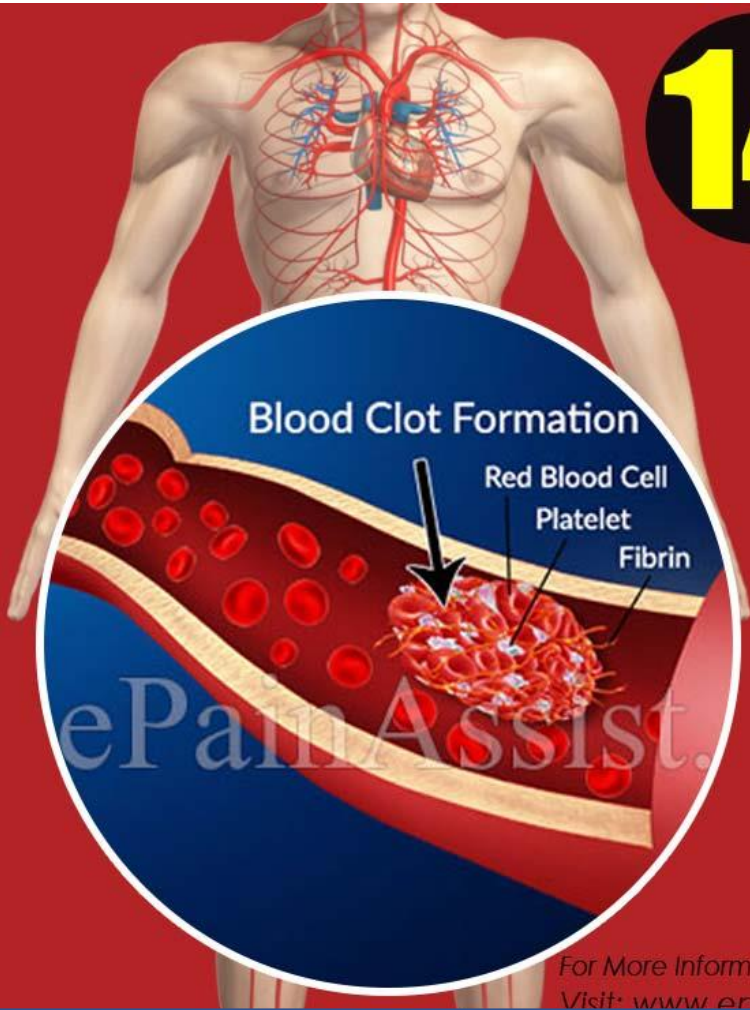
Mortality



The American Journal of Medicine (2018) 131:1095–1103

14

Foods That Have Anticoagulant Properties



1. Ginger

2. Red Wine

3. Fish

4. Cinnamon

5. Turmeric

6. Almonds

7. Cayenne Peppers

8. Garlic

9. Olive Oil

10. Pineapple

11. Ginseng

12. Chamomile Tea

13. Kelp

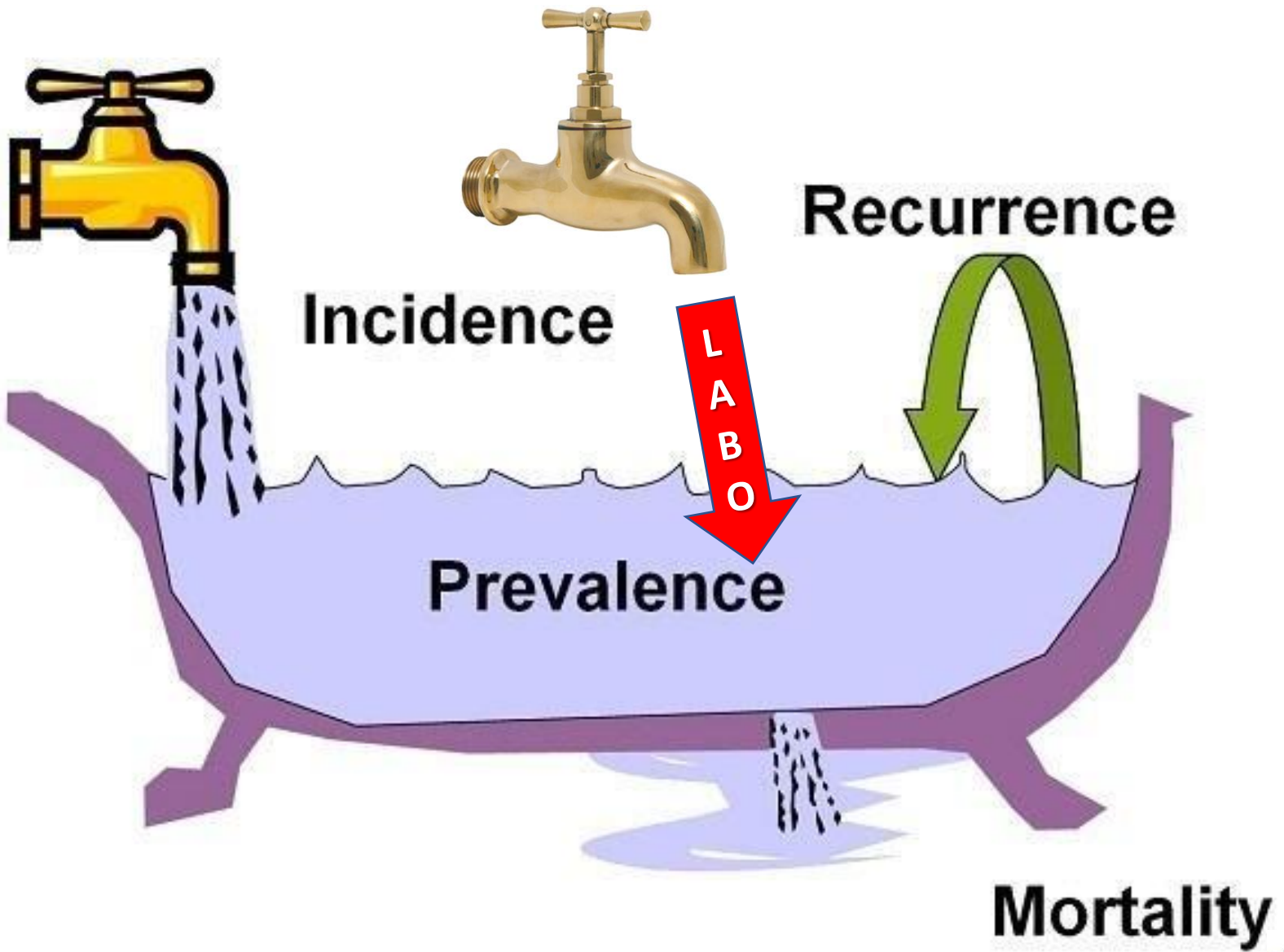
14. Vitamin K Content

For More Information:
Visit: www.epainassist.com

Compléments Alimentaires ?

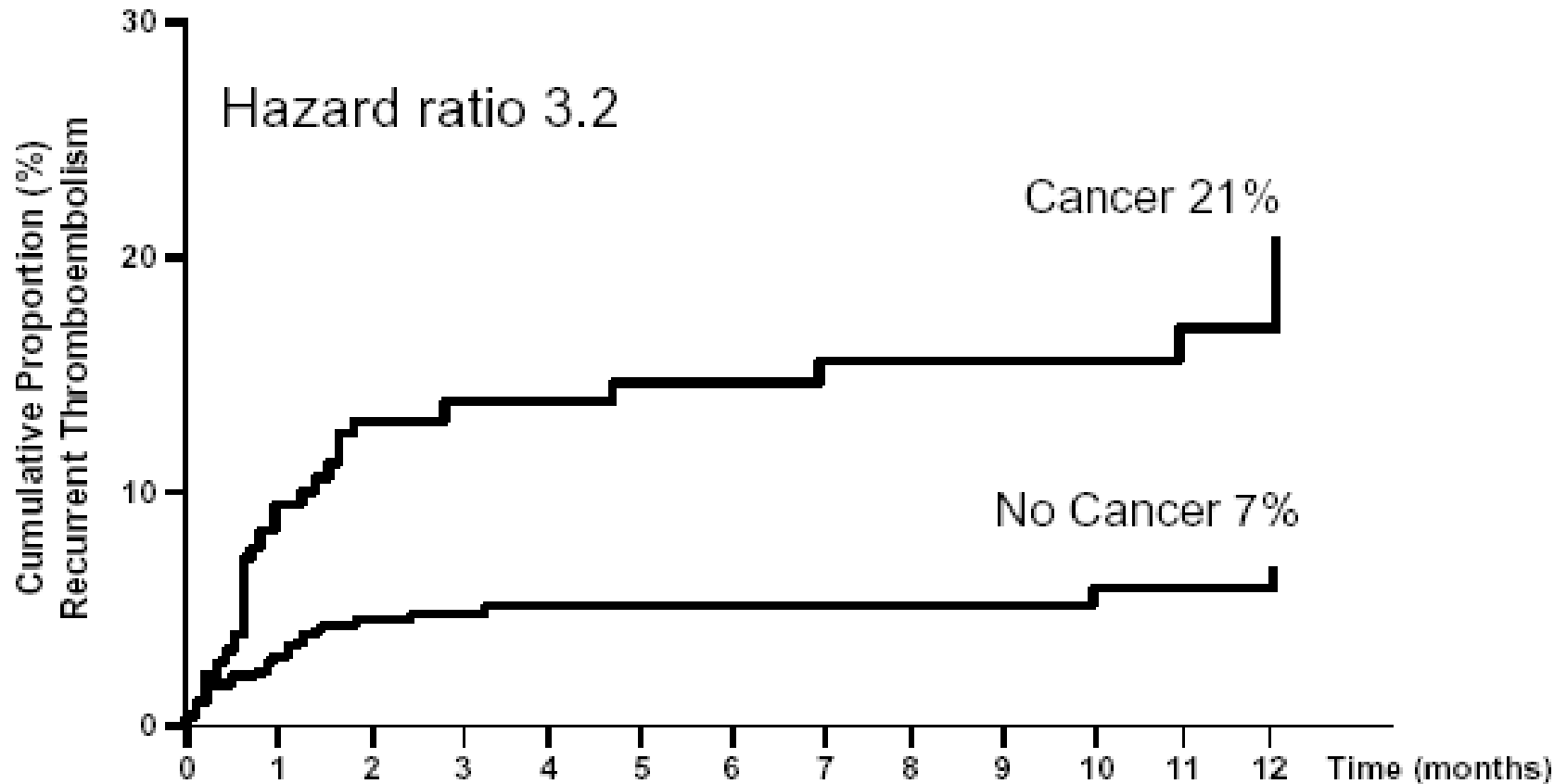








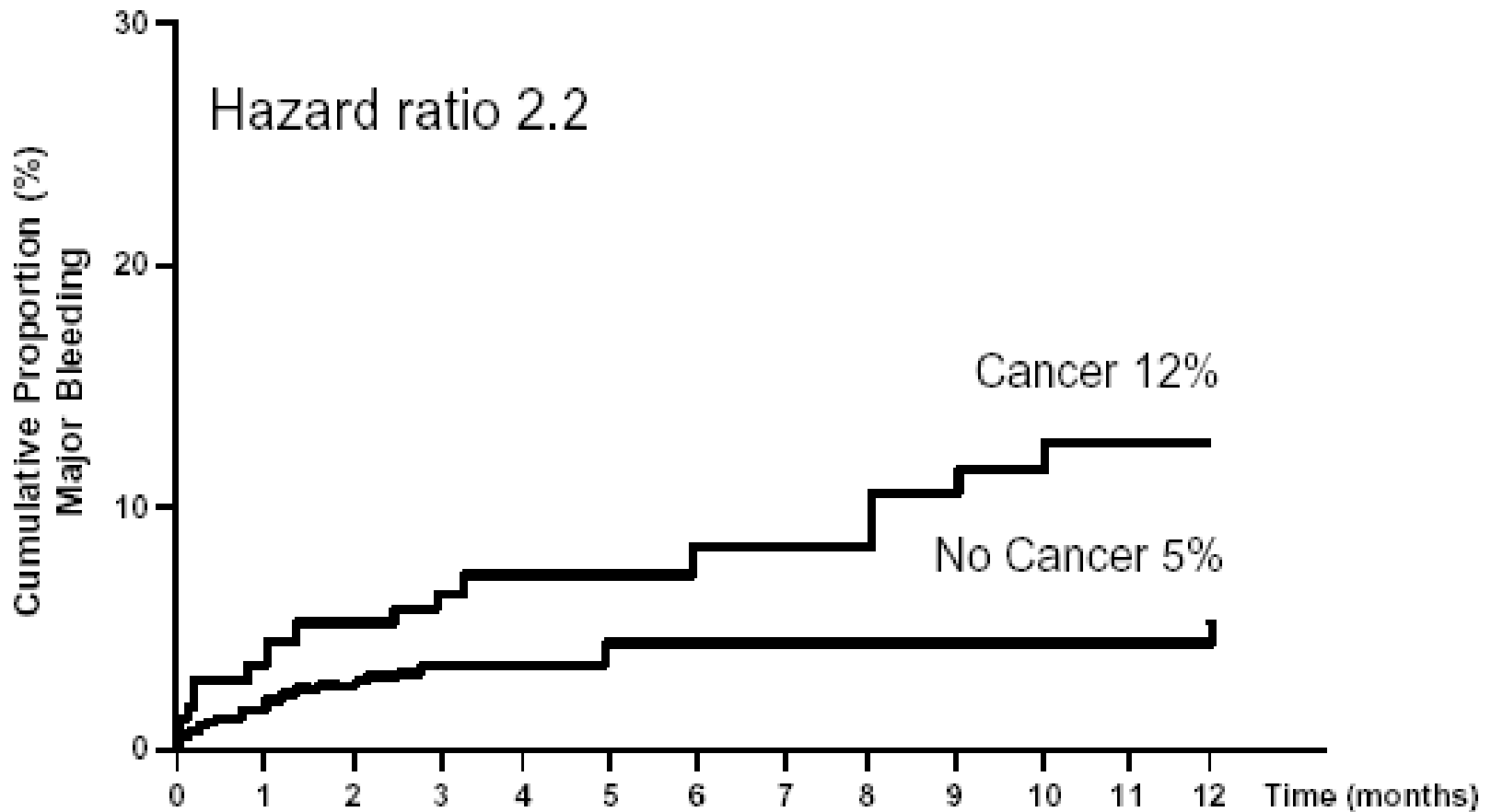
Récidive de MTEV sous AVK



Prandoni P, Blood 2002



Accidents hémorragiques



Prandoni P, Blood 2002



Risques d'hémorragie : Cancer +AVK

■ Potentialisations des AVK

- Dénutrition, prise Vit K
- Antibiothérapie
- Diarrhée et toxicité chimiothérapie
- Atteinte hépatique (M+)
- Fièvre
- Infections

10%



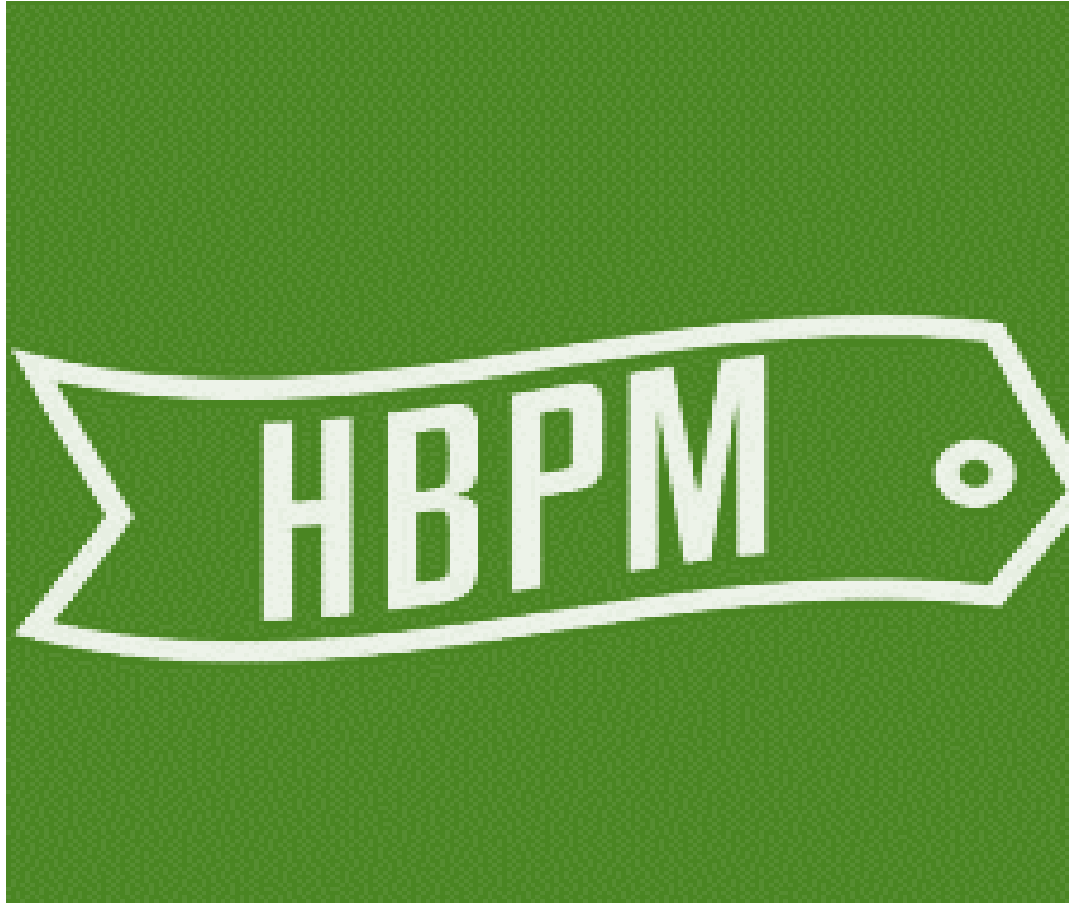
Table 1.

**Warfarin: Selected Drug–Drug Interactions with Anti-Cancer Agents.
Adapted from reference 3.**

Increased Anticoagulation Effect	Decreased Anticoagulation Effect
Bicalutamide	Aminoglutethimide
Capecitabine	Mercaptopurine
Etoposide	
Flutamide	
Gemcitabine	
Ifosfamide	
Tamoxifen	

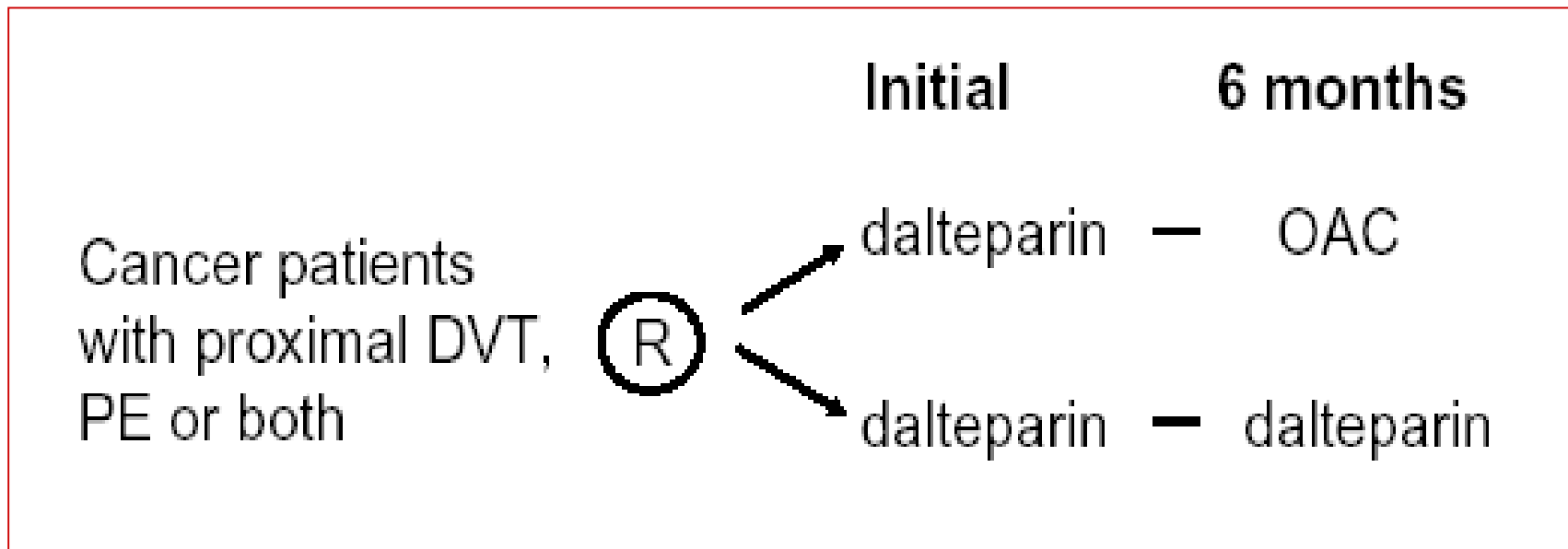
Schwarz RN, Am J Health syst Pharm 2005





Étude CLOT

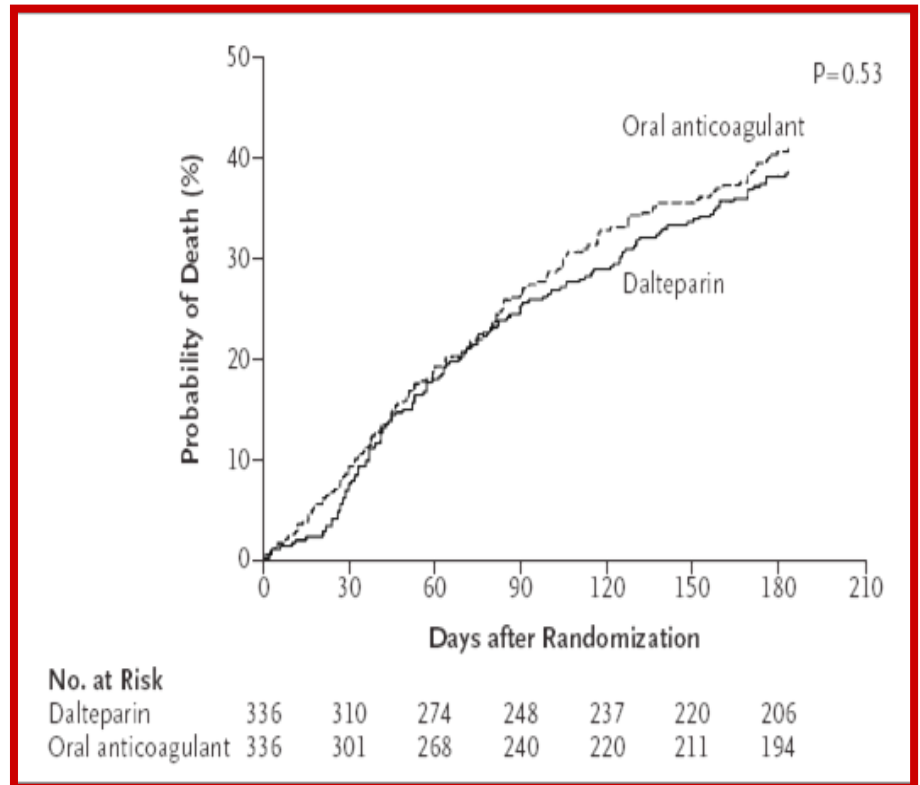
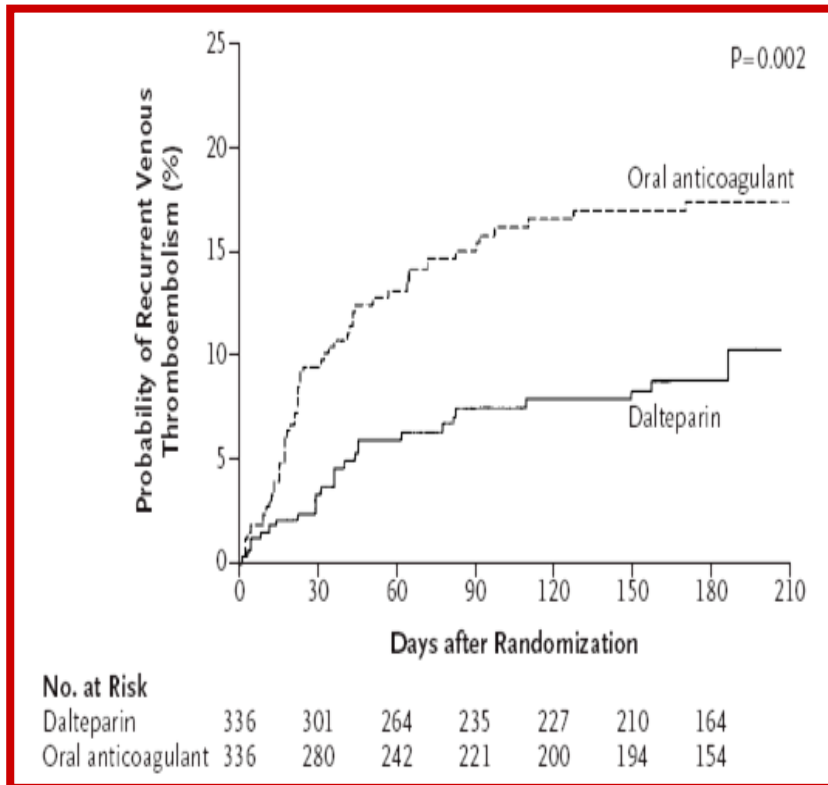
Étude prospective randomisée, 676 patients, présentant un cancer et une MTEV



**Étude CLOT. Lee A et coll.
N Engl J Med. 2003 Jul 10 ; 349(2) : 146-53.**



Étude CLOT



TVP + CANCER , HBPM : 3 à 6 mois : Grade 1 B

Activité Anti Xa (M1)

HBPM

Étude CLOT. Lee A et coll.

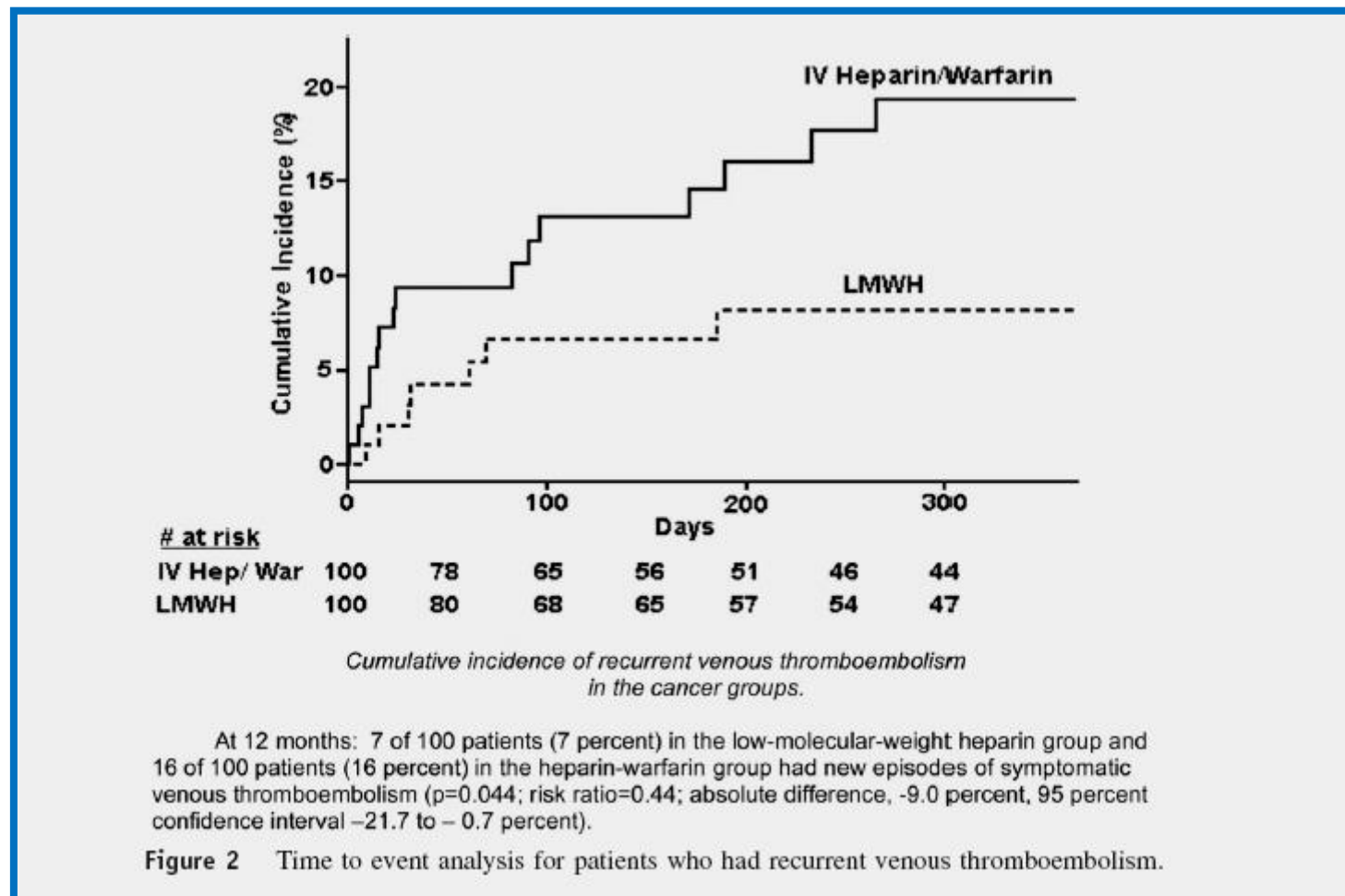
N Engl J Med. 2003 Jul 10 ; 349(2) : 146-53

Kovacs MJ, Thromb Haemost 2005.



LITE Trial

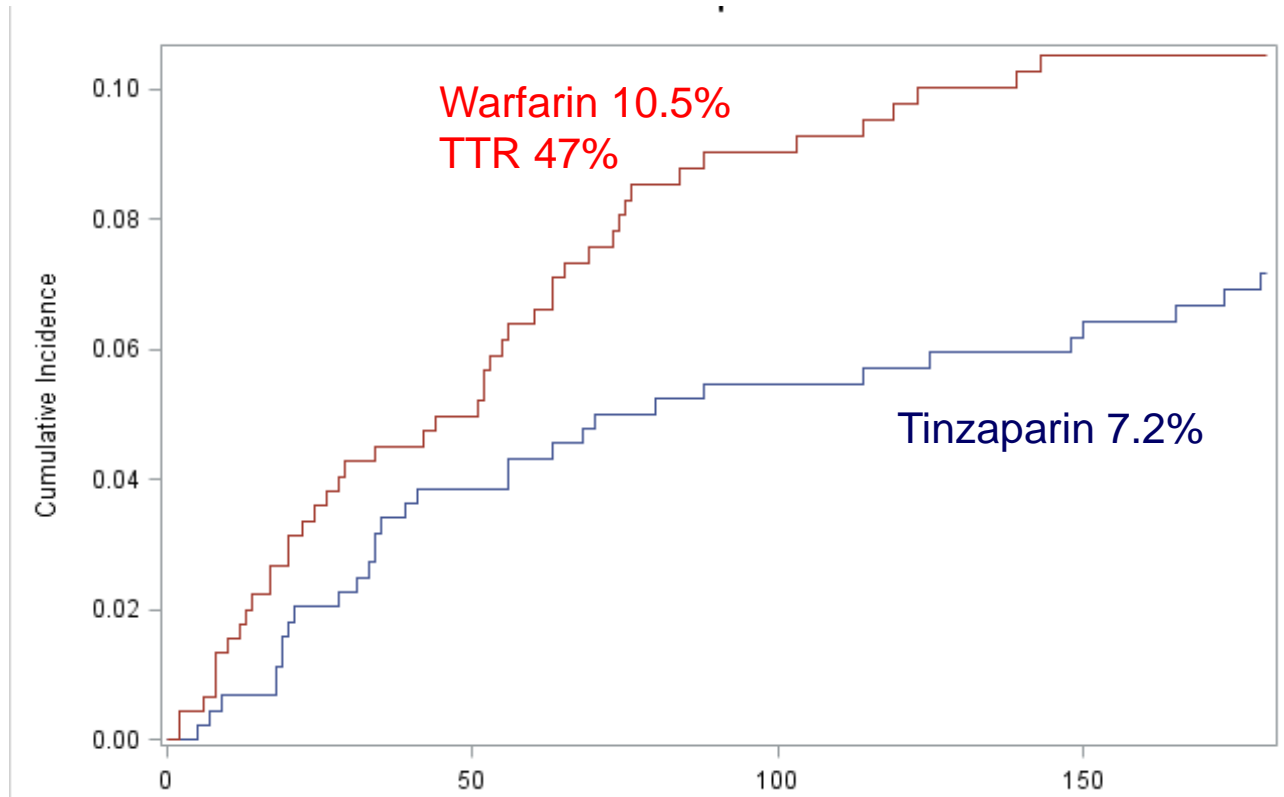
(Tinzaparine , 3 mois vs Warfarine)



HULL RD, Am J Med 2006; 119 : 1062-72



Etude CATCH



Primary Analysis	HR (innohep®/warfarin)	95% CI	P-value
Recurrent VTE	0.65	0.41 – 1.03	0.068

Récidive MTEV sous HBPM

- Incidence récidive sous HBPM = 7 à 10%
- Augmentation de la dose de 10% à 25% peut être proposée (*Carrier M, J Thromb Haemost 2009*)
- Pas d'avantage à proposer fondaparinux (*Van Dormaal FF, Thromb Haemost 2009*)
- Filtre cave décevant (*Elting LS Arch Int Med 2004*)



MTEV aigue et Cancer

Plaquettes > 50 000

Plaquettes < 50 000

HBPM dose curative normale

Transfusion pour maintenir un taux > 50 000

Impossible de maintenir un taux > 50 000

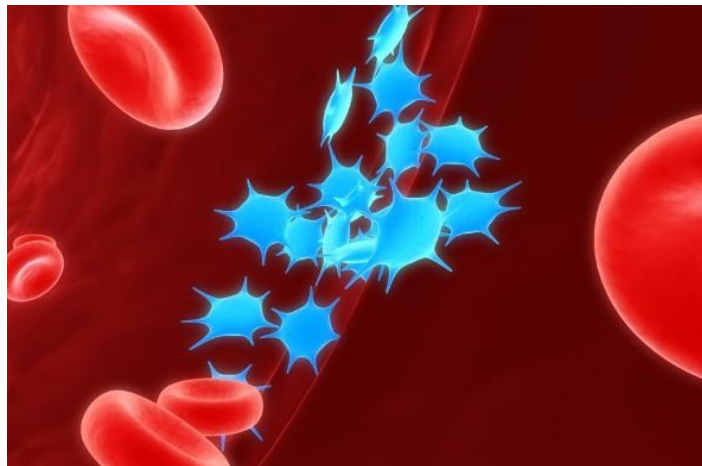
HBPM dose curative normale

Plaquettes entre 20 et 50 000

Plaquettes < 20 000

HBPM curative, ½ dose

STOP anticoagulation



AOD

XARELTO® Rivaroxaban
ELIQUIS® Apixaban



Quand la supériorité absolue n'est pas possible, vous devez rassembler vos ressources pour obtenir la supériorité relative au point décisif ».

Carl Von Clausewitz

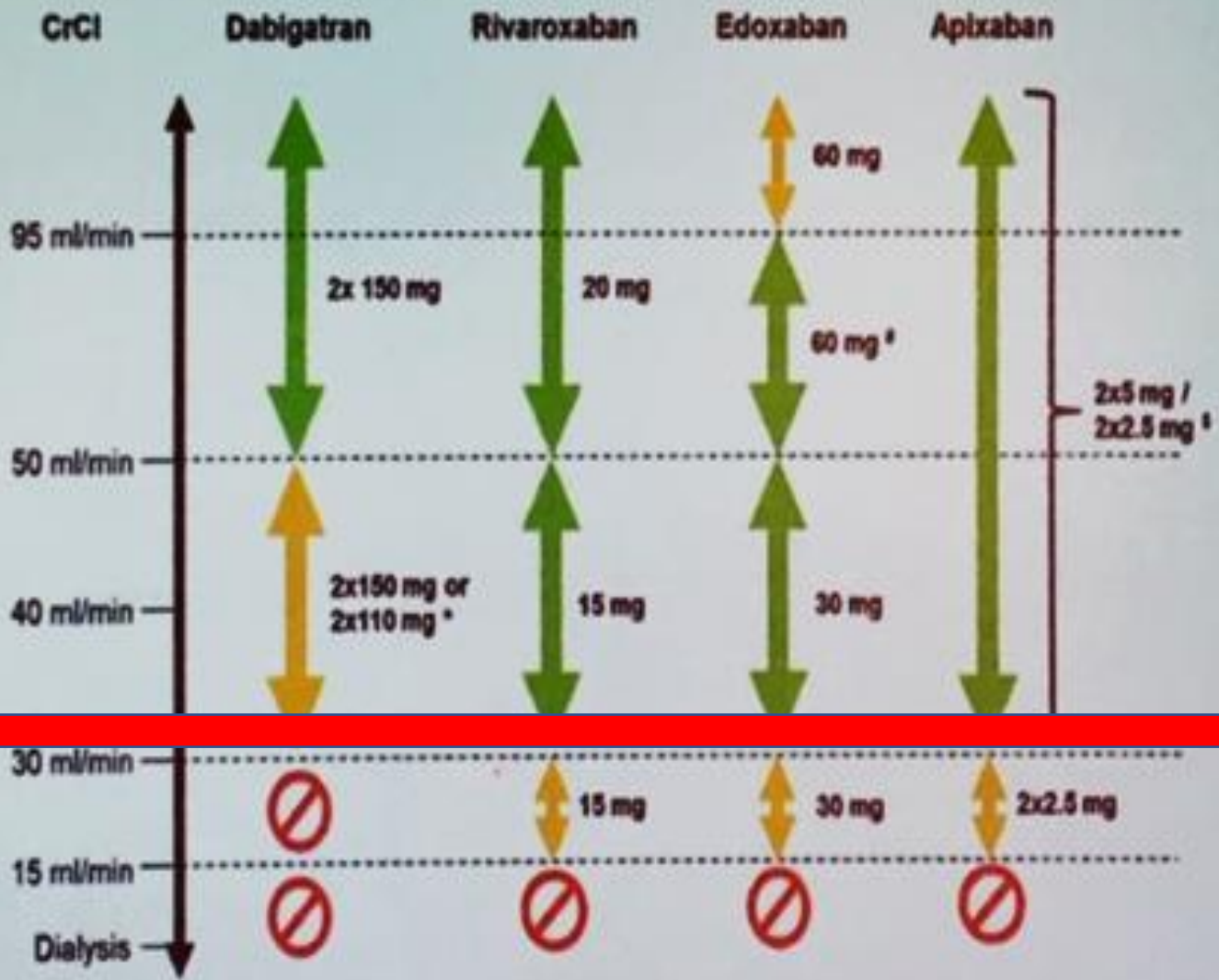


“Face à l'idiotie planétaire, le plus grand ennemi sur lequel bute l'intelligence : la loi du nombre.”



The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation

Use of NOACs according to renal function



AOD

			AOD	LMWH/VKA
RECOVER 1-2 6 months FU	Total N=4772	VTE Rec. Major Bleed.	2.4% 0.8%	2.1% 1.4%
Dabigatran 150mg x 2/d	Cancer N=334 (7%)	VTE Rec. Major Bleed. MB + CRNMB*	5.8% 3.8% 14.5%	7.4% 4.6% 13.2%
EINSTEIN 6 months FU	Total N=8862	VTE Rec. Major Bleed.	2.1% 1.0%	2.3% 1.7%
Rivaroxaban 15mg x 2/d and 20mg/d	Cancer N=430 (4.8%)	VTE Rec. Major Bleed. MB+CRNMB	2.5% 2.6% 13.5%	4.0% 4.1% 12.0%
HOKUSAI VTE 12 months FU	Total N=8292	VTE Rec. CRB*	3.2% 8.5%	3.5% 10.3%
Edoxaban 60mg/d	Cancer N=771 (9,2%)	VTE Rec. CRB MB +CRB	3,7% 12.4% 18.3%	7,1% 18.8% 25.3%

CRNMB Clinically Relevant Non Major Bleeding

CRB : Clinically Relevant Bleeding (Major and Non-Major)

van der Hulle J Thromb Haemost 2014; 12:1116–1120

Vedovati et al Chest 2014



EINSTEIN, CLOT et CATCH : patients

	Einstein (n = 655)	CLOT (n = 672)	CATCH (n = 900)
Recurrent or metastatic cancer	22%	67.3%	54.7%
Anticancer treatment	13%*	77.7%**	42.4%***
% INR 2-3	57%-59%	46%	47%

*: chemotherapy,

** : all anticancer treatments,

***: systemic treatment (chemo or targeted therapy or hormonal treatment)



Lee A. et al. *N Engl J Med* 2003; 349: 146-153
Prins M H. et al. *Lancet Haematol.* 2014; 1: e37-46
Lee A. et al. *JAMA* 2015; 314: 677-86



**Nécessité de COMPARER AOD
versus HBPM**



étude HOKUSAI cancer

Raskob et al. *N Engl J Med* 2018;378:615-24..

Cancer actif avec TVP symptomatique et/ou EP fortuite ou non et ECOG PS ≤ 2

CP : récurrence ETE + Hgic majeure

R

200 IU/Kg od ptd 30 jours puis 150 IU/Kg od par jour (dose réduite si PS < 100 G/l)

Daltéparine

12 mois

n= 1050
design PROBE

HBPM ≥ 5 j

Edoxaban 60 mg od (30 mg od si <60kg, < 50 ml/mn, P-gp inhib)

étude SELECT-D

Young et al. *J Clin Oncol* 2018;36:2017-23.

Cancer actif avec TVP sympto et/ou EP et ECOG PS ≤ 2

efficacité : TVP prox + EP sympto + fortuite
sécurité : Hgic majeure ou CRNM

R

200 IU/Kg od ptd 30 jours puis 150 IU/Kg od par jour

Daltéparine

6 mois

étude pilote = n= 530
design PROBE

Rivaroxaban

15 mg bid pour 21 jours puis 20 mg od

Critères composites



HOKUSAI cancer et SELECT-D : résultats

récidives ETE	AOD	HBPM ext.	
HOKUSAI cancer ‡	7.9 %	11.3 %	HR = 0.71 [0.48 – 1.06] p=0.09
SELECT-D †	4.0 %	11.0 %	HR = 0.43 [0.19 – 0.99] p=0.04

Hgies majeures	AOD	HBPM ext.	
HOKUSAI cancer ‡	6.9 %	4.0 %	HR = 1.77 [1.03 – 3.04] p=0.04
SELECT-D †	6.0 %	4.0 %	HR = 1.83 [0.68 – 4.96] ns

‡ Raskob et al. *N Engl J Med* 2018;378:615-24..

† Young et al. *J Clin Oncol* 2018;36:2017-23.



Remarque récente de Manuel Montréal du 8/01/2019 : (@mmonrealriete Coordinator of the RIETE registry) : « 728 de 1 809 patients (40 %) ont été exclus parce qu'ils ne satisfaisaient pas aux critères d'inclusion : insuffisance hépatique ; hémopathies malignes ; espérance de vie de < 6 mois; Niveaux de Cl Creat < 30 ml/min ou numération plaquettaire < 50 000 . **A mon avis : avec 40% d'exclusions il est difficile d'appliquer dans la vie réelle »**



Rapport bénéfice-risque des anticoagulants traitement des CAT

	HBPM <i>extended</i> vs HBPM/AVK	AOD vs HBPM <i>extended</i>
récidives ETE	RR = 0.60 [0.45 – 0.79]	RR = 0.65 [0.42 – 1.01]
Hgies majeures	RR = 1.07 [0.66 – 1.73]	RR = 1.74 [1.05 – 2.88]
	Posch et al. <i>Thromb Res</i> 2015;136: 582-89.	Li et al. <i>Thromb Res</i> 2019;173: 158-63.

AOD plus efficaces mais moins sûrs que HBPM extended : rapport bénéfice risque ?

	HBPM / AVK	HBPM <i>extended</i>	AOD
récidives ETE	~ 12 %	~ 9 %	~ 5.5 %
Hgies majeures	~ 3 %	~ 3 %	~ 5.5 %



Recommandations pour la pratique pour a prise en charge de la MTEV : CAT

- < 6 mois** • HBPM > AOD si cancer actif ‡ **1+**
- AOD si HBPM mal toléré **ou** faible risque Hgique (hors Kc gastro-Inal ou urologique) **2+**

- > 6 mois** • arrêt du ttt si cancer non actif et en absence de récurrence durant 6 premiers mois **2+**
- poursuite du ttt si cancer actif ou récurrence durant 6 premiers mois **2+**
- si poursuite ttt → évaluation tous les 6 mois **2+**
- HBPM si *toléré* et chimiothérapie en cours **2+**
- AOD si HBPM mal *toléré* et sans chimiothérapie (hors hormonothérapie ou thérapie ciblée) **2+**

AVK

‡ cancer actif : diagnostic < 6 mois – masse tumorale décelable (y compris biomarqueurs) – sous traitement (dont hormonothérapie)



**AOD et Prévention
MTEV et Cancer Actif
AVERT et CASSINI**



Interaction clinique cancer et MTEV : prédiction du risque de METV en cas de cancer Score de Khorana

Patient Characteristics	Risk Score
Site of cancer	
Very high-risk (stomach, pancreas)	2
High-risk (lung, lymphoma, gynecologic, bladder, testicular)	1
Pre-chemotherapy platelet count $\geq 350,000/\text{mm}^3$	1
Hemoglobin level < 10 g/dL or use of ESA	1
Pre-chemotherapy leukocyte count $> 11,000/\text{mm}^3$	1
BMI ≥ 35 kg/m ²	1

**Score additionnel ≥ 3 prédit un risqué élevé
(7% MTEV) chez des patients ambulatoires**

Khorana AA , et al. Blood 2008;111(10):4902-7.



ORIGINAL ARTICLE

Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer

Marc Carrier, M.D., Karim Abou-Nassar, M.D., Ranjeeta Mallick, Ph.D.,
Vicky Tagalakis, M.D., Sudeep Shivakumar, M.D., Arian Schattner, M.D.,
Philip Kuruvilla, M.D., Danny Hill, M.D., Silvana Spadafora, M.D.,
Katerine 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*

ELIQUIS 2,5 mg x 2 VS PLACEBO
Critères composites



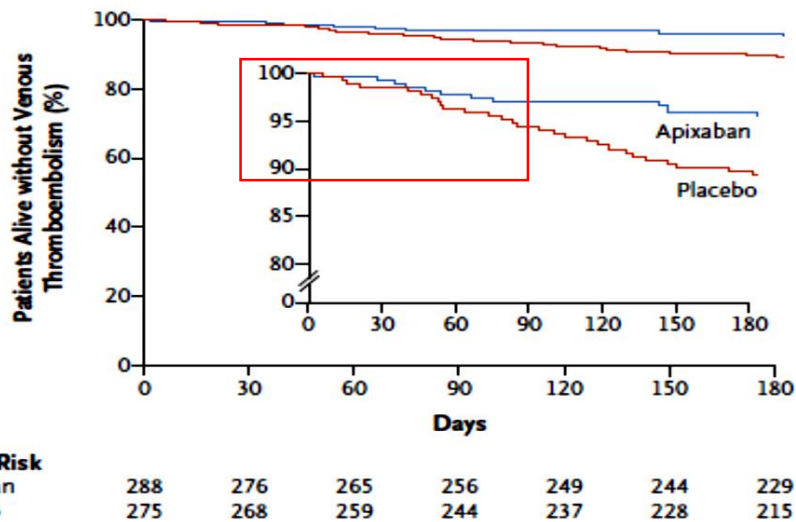


Figure 2. Kaplan–Meier Cumulative Event Rates of Venous Thromboembolism.
The inset shows the same data on an enlarged y axis.

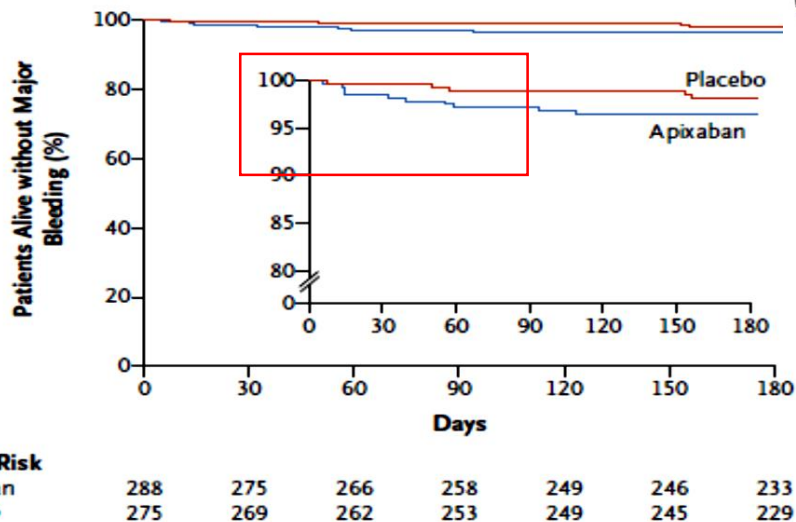


Figure 3. Kaplan–Meier Cumulative Event Rates of Major Bleeding.
The inset shows the same data on an enlarged y axis.

AVERT: Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer

Randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial

Objective: To assess the efficacy and safety of apixaban (2.5 mg twice daily) for thromboprophylaxis in ambulatory patients with cancer who were at intermediate-to-high risk for venous thromboembolism (VTE)



574 ambulatory patients with newly diagnosed cancer or progression of known cancer who were initiating chemotherapy at intermediate to high risk for VTE (Khorana score ≥ 2) were randomized

apixaban
2.5 mg BID
(N=288)



vs

placebo
(N=275)

Primary Outcome

4.2% First major VTE (proximal DVT or pulmonary embolism) 10.2%

HR 0.41; 95% CI 0.26 to 0.65; P<0.001

Safety Outcomes

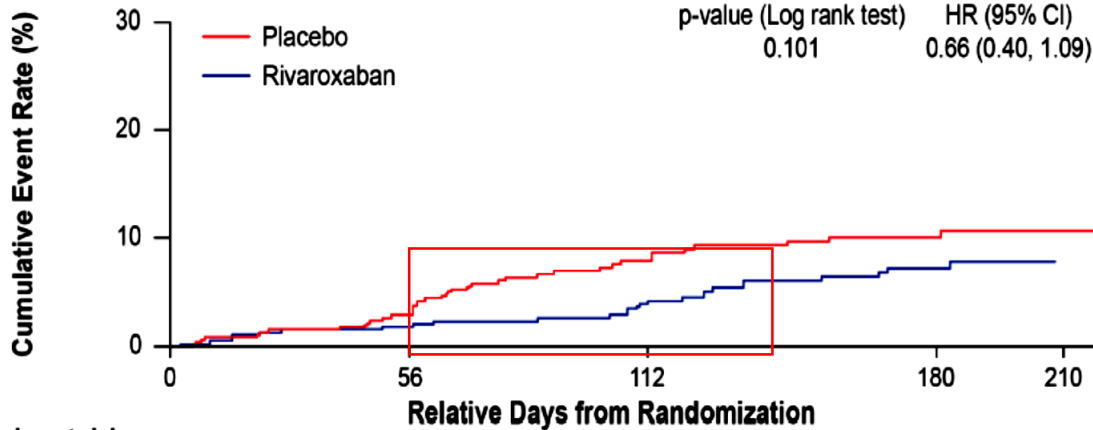
3.5% Major bleeding (≥ 2 Hb drop, ≥ 2 u blood transfusion, critical site or leading to death) 1.8%

HR 2.00; 95% CI 1.01 to 3.95; P=0.046

Apixaban therapy resulted in a significantly lower rate of VTE and higher rate of major bleeding than did placebo among intermediate-to-high-risk ambulatory patients (intermediate to high risk) with cancer who were starting chemotherapy.

LBA-1 Rivaroxaban Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Cancer Patients Receiving Systemic Therapy: Results of a Randomized Clinical Trial (CASSINI)

A. Primary Events up to Day 180, All Randomized Patients

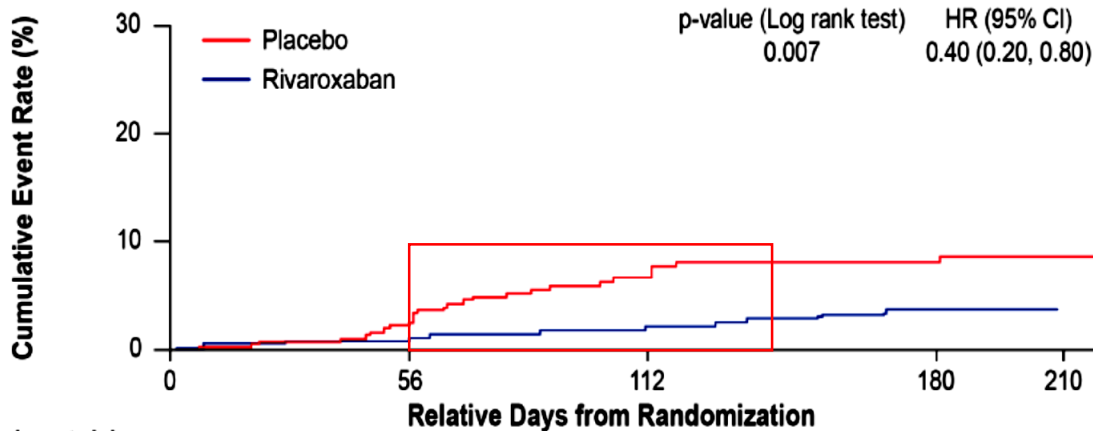


Number at risk

	0	56	112	180	210
Placebo	421	369	305	188	1
Rivaroxaban	420	367	319	211	0

XARELTO 10 mg VS PLACEBO

B. Primary Endpoint Events During Treatment, All Randomized Patients



Number at risk

	0	56	112	180	210
Placebo	421	336	263	169	1
Rivaroxaban	420	338	274	172	0



CASSINI : Analyse M Montreal, Twitter

	Placebo	Rivaroxaban
<i>Patients, N</i>	421	420
Symptomatic DVT	19 (4.5%)	15 (3.6%)
Symptomatic PE	5 (1.2%)	5 (1.2%)
Asymptomatic VTE	18 (4.3%)	9 (2.1%)
Major bleeding	4 (0.95%)	8 (1.9%)
Fatal PE	3 (0.71%)	1 (0.24%)
Fatal bleeding	1 (0.24%)	0

I don't understand the potential benefits in the CASSINI trial



PREVENTIF

**Prévention MTEV en médecine
(cancérologie compris) : Enoxaparine
(Lovénox®), Daltéparine (Fragmine®),
Tinzaparine (Innohep®) et le
fondaparinux (Arixtra®)**

AOD , PREVENTIF en MEDECINE : ECHEC

compression classe 2



Prophylaxie prolongée avec HBPM en milieu médical

- **Prophylaxie courte** : HBPM = gold standard
- **Prophylaxie prolongée**
 - **Enoxaparine** : efficace mais problème de sécurité
 - **Echec de développement de l'Apixaban et Rivaroxaban dans cette indication**
 - **Betrixaban** : approuvée par la FDA, mais problème d'analyse statistique; non respect analyse hiérarchique
 - **Population cible à définir** : biomarqueurs ? Score de risque ? Cancer ?



CURATIF

Initialement 2 HBPM ont l'AMM CURATIF au long cours dans le traitement de la MTEV au décours du cancer : la Tinzaparine (INNOHEP® ,175 UI/kg / j , 3 à 6 mois) et la Daltéparine (FRAGMINE®, 200 UI / kg/j 4 semaines puis 150 UI /kg/j , 3 à 6 mois) mais Enoxaparine...

Pas d'AMM pour le Fondaparinux (ARIXTRA®)

TVP compression classe 3 ou 2



Comparatif AOD/HBPM MTEV et Cancer

Anticoagulant	HBPM	AOD
Validation	OUI	En COURS
AMM MTEV/CANCER	OUI	NON
Administration	Injection, dose adaptée au poids	Per OS dose fixe
Action	Rapide	Rapide
Insuffisance rénale (< 30 ml/mn)	CI * (Enoxaparine, Tinzaprine, Daltéparine)	CI ; Clairance Créatinine < 30 ml/mn (Cockcroft) ,
Insuffisance hépato cellulaire	NON	CI , Cytolyse > 2-3 N et Bilirubine > 1,5 N
Interférence chimiothérapie	NON	OUI
Recommandations	OUI	Cas par Cas
Antidotes	NON	En développement
Contrôle biologie	OUI possible	Possible mais non prévue
Compliance	Indispensable	Indispensable
Risque TIH	OUI	NON



AOD et Cancer : un enjeu financier

Traitement de 1 mois : MTEV et Cancer

Tinzaparine (Innohep® 0,7 ml)	375 €
Warfarine (Coumadine®)	22 €
Rivaroxaban (Xarelto 20 mg)	75 €

COMPLIANCE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE





CANCER + MTEV : ANTICOAGULATION





Les RECOMMANDATIONS MTEV INTER SOCIETES 2019



AOD, MTEV et CANCER actif

- **Risque hémorragique**
- **Risque gastro intestinal**
- **Interactions AOD et traitement du cancer**
- **Vomissements, déshydratation, anémie**
- **Risque Rénal**



Définition

CANCER ACTIF :

Présence d'une maladie tumorale détectable (y compris présence biomarqueur), poursuite d'un TTT anti tumoral (y compris hormone), récurrence TE pendant les 6 premiers mois du TTT

DUREE

**NON LIMITEE
(Grade 1+)**

DUREE

6 premiers mois
HBPM (Grade 1+)
Ou AOD si intolérance aux
HBPM (Grade 2+)
Après 6° mois
HBPM (Grade 2+)
ou AVK (Grade 2+)
ou AOD FULL DOSE (Grade 2+)

**Durée TTT AC
RISQUE FORT**

**AOD
FULL
DOSE**



AOD , cancer et risque hémorragique

- **Conte Indication pour TOUS LES CANCERS HEMORRAGIQUES : digestif, urinaire, gynécologique , métastasé**

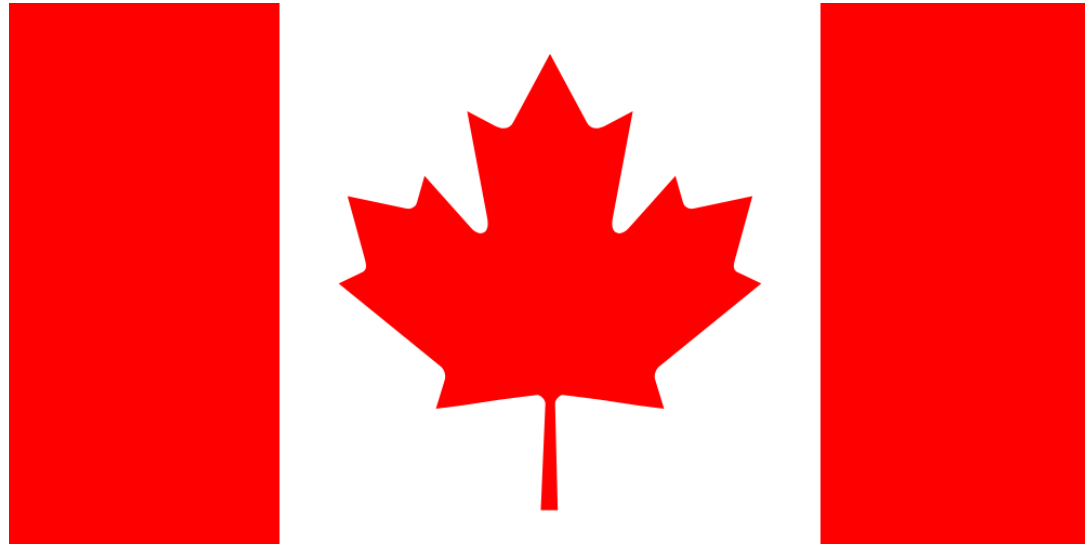
Clinical Impact of Bleeding in Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Results from the Hokusai VTE Cancer Study

Noémie Kraaijpoel¹ Marcello Di Nisio² Frits I. Mulder¹ Nick van Es¹ Jan Beyer-Westendorf³
Marc Carrier⁴ David Garcia⁵ Michael Grosso⁶ Ajay K. Kakkar⁷ Michele F. Mercuri⁶
Saskia Middeldorp¹ Cristhiam Rojas Hernandez⁸ Amparo Santamaria⁹ Lee Schwocho⁶
Annelise Segers¹⁰ Peter Verhamme¹¹ Tzu-Fei Wang¹² Jeffrey I. Weitz¹³ George Zhang⁶
Jeffrey I. Zwicker¹⁴ Harry R. Büller¹ Gary E. Raskob¹⁵

Thromb Haemost 2018;118:1439–1449.

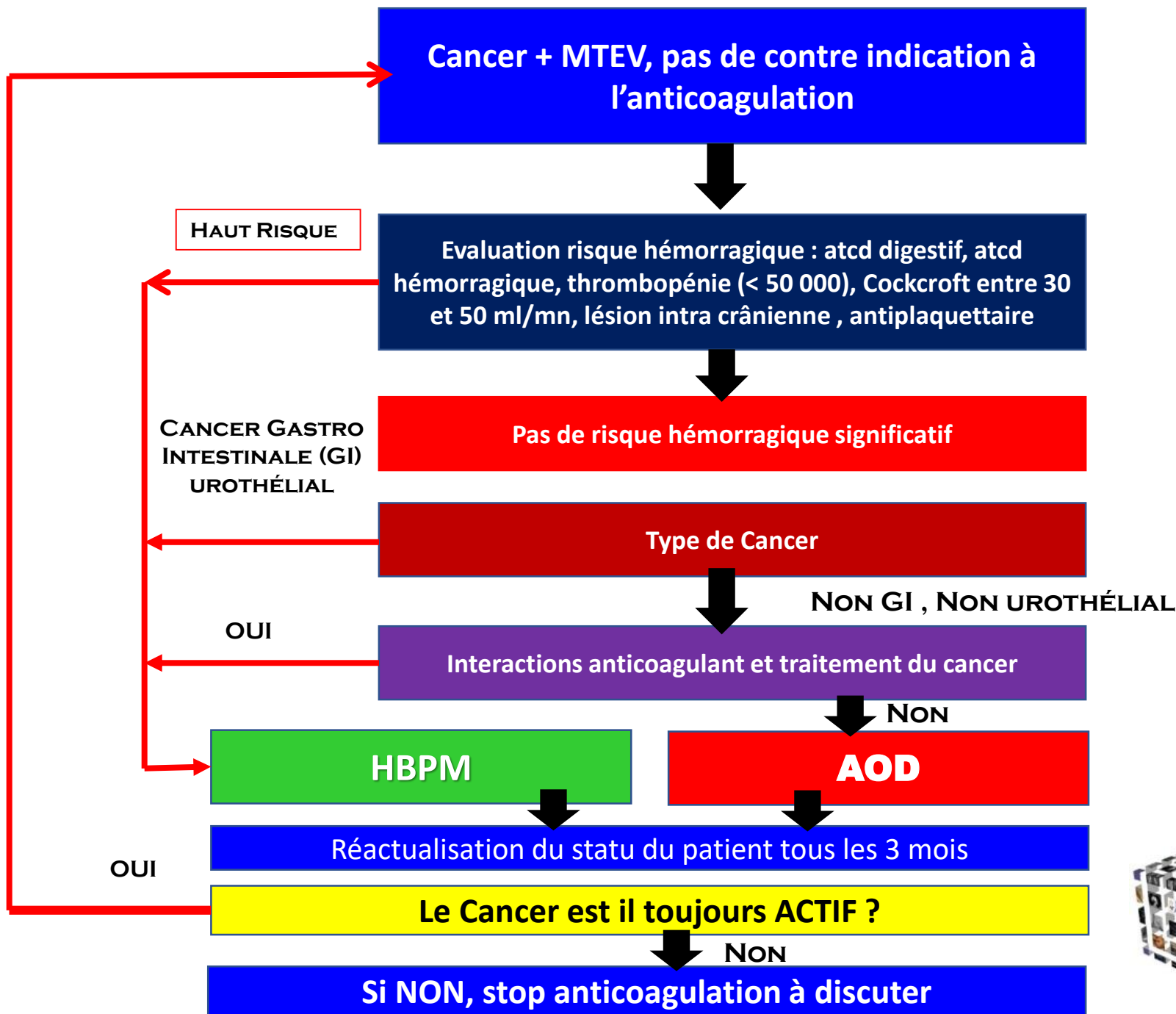
In conclusion, this analysis suggests that while oral edoxaban is an appropriate alternative to subcutaneous dalteparin for treatment of cancer-associated VTE, the use of edoxaban in patients with gastrointestinal cancer requires careful benefit–risk weighting.





**ALTERNATIVE
CANADIENNE ?**





Stratification du Risque

Risque Hémorragique : Score de Riete

Table 3 Multivariate analysis

	Odds ratio	95% CI	P-value	Points
Age > 75 years	2.16	1.49–3.16	< 0.001	1
Recent major bleeding	2.64	1.44–4.83	0.002	1.5
Immobility ≥ 4 days	1.99	1.40–2.83	< 0.001	1
Metastatic cancer	3.80	2.56–5.64	< 0.001	2
Anemia	1.54	1.07–2.22	0.021	1
Platelet count < $100 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$	2.23	1.16–4.29	0.016	1
Abnormal prothrombin time	2.09	1.34–3.26	0.001	1
CrCl levels < 30 mL min^{-1}	2.27	1.49–3.44	< 0.001	1
Distal DVT	0.39	0.16–0.95	0.038	-1

CrCl, creatinine clearance; DVT, deep vein thrombosis; CI, confidence intervals.

Journal of Thrombosis and Haemostasis, 8: 1216–1222

DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03852.x

ORIGINAL ARTICLE

Fatal bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism: findings from the RIETE registry

J. A. NIETO,* R. SOLANO,* M. D. RUIZ-RIBÓ,* N. RUIZ-GIMENEZ,† P. PRANDONI,‡ C. KEARON§ and M. MONREAL¶ FOR THE RIETE INVESTIGATORS¹



Stratification du Risque

Risque Hémorragique : Score de Riete

Score	Risque Hémorragique fatal	
< 1.5	0.16%	RR 0.39
1.5 < R < 4	1.06%	RR 1.92
R > 4	4.24%	RR 7.95

Journal of Thrombosis and Haemostasis, 8: 1216–1222

DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03852.x

ORIGINAL ARTICLE

Fatal bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism: findings from the RIETE registry

J. A. NIETO,* R. SOLANO,* M. D. RUIZ-RIBÓ,* N. RUIZ-GIMENEZ,† P. PRANDONI,‡ C. KEARON§ and M. MONREAL¶ FOR THE RIETE INVESTIGATORS¹

VTE BLEED SCORE (AOD)

Items	Score
Cancer actif < 6 mois	2
Homme avec pression systolique > 140 mm Hg	1
Anémie (Hb < 13 g /dL homme et < 12 g / dL femme)	1,5
Antécédent d'hémorragie	1,5
Age > 60 ans	1,5
Insuffisance rénale (< 60 ml/mn, Cockroft)	1,5

Risque Faible < 2

Risque fort > 2

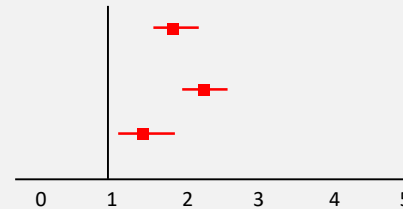
AOD et interactions CANCER



Risque hémorragique et thrombotique *intrinsèque* des chimiothérapies

Risque Hémorragique majeur et anti-angiogénique

total double aveugle	89	20 203 / 17 028
- anticorps	37	13 644 / 11 032
- TKI §	32	8 559 / 5 998



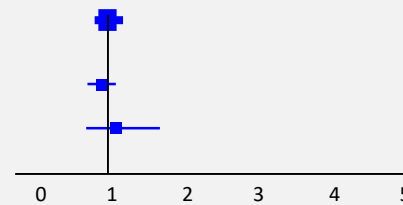
1.89 [1.63 – 2.19]

2.30 [2.08 – 2.61]

1.48 [1.12 – 1.91]

Risque thrombotique veineux et anti-angiogénique

Total double aveugle	51	16 201 / 12 471
- anticorps	30	11 419 / 9 120
- TKI	21	4 782 / 3 351



0.99 [0.83 – 1.17] ns

0.94 [0.78 – 1.12]

1.15 [0.75 – 1.75]

§ tyrosine kinase inhibitors

† p assoc

‡ p hétéro

Trone JC et al. *Ann Oncol* 2018;29:803-11





ESC

European Society
of Cardiology

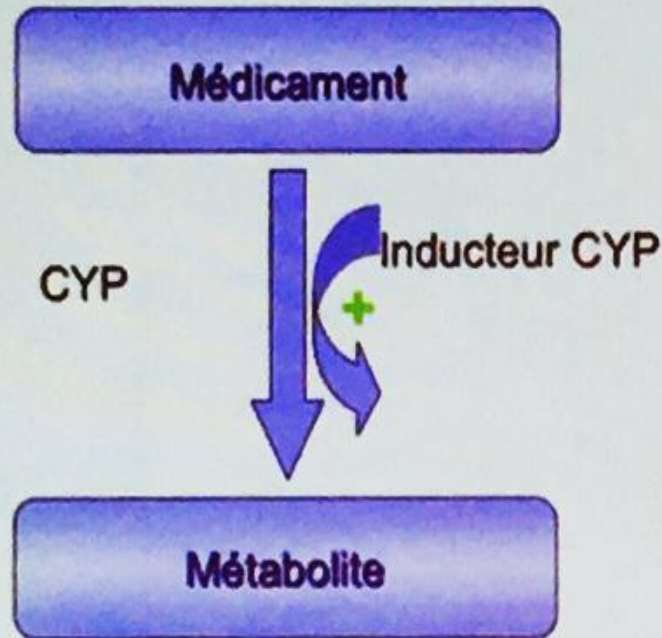
European Heart Journal (2018) **39**, 1330–1393

doi:10.1093/eurheartj/ehy136

The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation



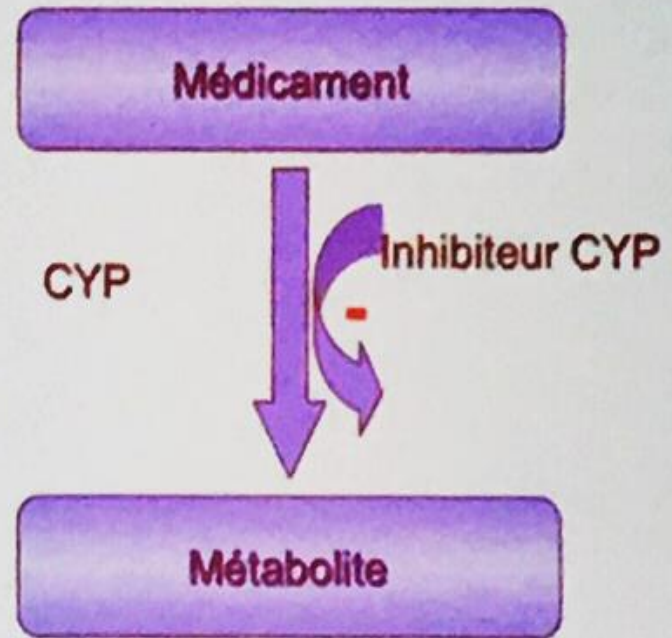
AOD et Interactions médicamenteuses



Exposition au médicament ↓
Exposition au métabolite ↑

INDUCTION CYP / P-gp

= risque prothrombotique



Exposition au médicament ↑
Exposition au métabolite ↓

INHIBITION CYP / P-gp

= risque hémorragique

Interactions AOD/Traitements du cancer

	Via ¹⁴²	Dabigatran etexilate	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
P-gp substrate		Yes	Yes	Yes	Yes
CYP3A4 substrate		No	Yes (≈25%)	No (<4%)	Yes (≈18%)
Antimitotic agents					
Paclitaxel	Moderate CYP3A4 induction; CYP3A4/P-gp competition		Ajustement ?		
Vinblastine	Strong P-gp induction; CYP3A4/P-gp competition		CI		
Docetaxel, Vincristine	Mild CYP3A4 induction; CYP3A4/P-gp competition				
Vinorelbine	Mild CYP3A4 induction; CYP3A4/P-gp competition				
Antimetabolites					
Metotrexate	P-gp competition; no relevant interaction anticipated				
Pemetrexed, Purine analogs, Pyrimidine analogs	No relevant interaction anticipated				

Dabigatran Apixaban Edoxaban Rivaroxaban

Topoisomerase inhibitors		Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Topotecan	No relevant interaction anticipated				
Irinotecan	CYP3A4/P-gp competition; No relevant interaction anticipated				
Etoposide	Mild CYP3A4 inhibition; CYP3A4/P-gp competition		Ajustement ?		
Anthracyclines/Anthracenediones					
Doxorubicin	Strong P-gp induction, mild CYP3A4 inhibition; CYP3A4/P-gp competition		CI		
Idarubicin	Mild CYP3A4 inhibition; P-gp competition		Ajustement ?		

Dabigatran Apixaban Edoxaban Rivaroxaban

Daunorubicin	P-gp competition; No relevant interaction anticipated				
Mitoxantrone	No relevant interaction anticipated				
Alkylating agents					
Ifosfamide	Mild CYP3A4 inhibition; CYP3A4 competition				
Ciclophosphamide	Mild CYP3A4 inhibition; CYP3A4 competition		Ajustement ?		
Lomustine	Mild CYP3A4 inhibition				
Busulfan	CYP3A4 competition; No relevant interaction anticipated				
Bendamustine	P-gp competition; No relevant interaction anticipated				
Chlorambucil, Melphalan, Carmustine, Procarbazine, Dacarbazine, Temozolomide	No relevant interaction anticipated				

Dabigatran Apixaban Edoxaban Rivaroxaban

Platinum-based agents		Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Cisplatin, Carboplatin, Oxaliplatin	No relevant interaction anticipated				
Intercalating agents		Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Bleomycin, Dactinomycin	No relevant interaction anticipated				
Mitomycin C	No relevant interaction anticipated				
Tyrosine kinase inhibitors		Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Imatinib, Crizotinib	Strong P-gp inhibition, moderate CYP3A4 inhibition; CYP3A4/P-gp competition		CI		
Nilotinib, Lapatinib	Moderate-to-strong P-gp inhibition, mild CYP3A4 inhibition; CYP3A4/P-gp competition		Ajustement ?		
Vemurafenib	Moderate CYP3A4 induction; CYP3A4/P-gp competition		CI		

		Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Dasatinib	Mild CYP3A4 inhibition; CYP3A4/P-gp competition				
Vandetanib, Sunitinib	Strong P-gp induction; CYP3A4 competition				
Erlotinib, Gefitinib	CYP3A4 competition; No relevant interaction anticipated				
Monoclonal antibodies					
Brentuximab	CYP3A4 competition; No relevant interaction anticipated				
Rituximab, Alemtuzumab, Cetuximab, Trastuzumab, Bevacizumab	No relevant interaction assumed				
Hormonal agents					
Abiraterone	Moderate CYP3A4 inhibition, strong P-gp inhibition; CYP3A4/P-gp competition				
Enzalutamide	Strong CYP3A4 induction, strong P-gp inhibition; CYP3A4/P-gp competition				
Bicalutamide	Moderate CYP3A4 inhibition				
Tamoxifen	Strong P-gp inhibition, mild CYP3A4 inhibition; CYP3A4 competition				
Anastrozole	Mild CYP3A4 inhibition				
Flutamide	CYP3A4 competition; No relevant interaction anticipated				
Letrozole, Fulvestrant	CYP3A4 competition; No relevant interaction anticipated				
Raloxifene, Leuprolide, Mitotane	No relevant interaction anticipated				

Dabigatran Apixaban Edoxaban Rivaroxaban

CI

Ajustement ?

Immune-modulating agents		Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Cyclosporine	Strong-to-moderate P-gp inhibition, moderate CYP3A4 inhibition; CYP3A4/P-gp competition	SmPC	SmPC	+73% ¹⁴³	
Dexamethasone	Strong CYP3A4/P-gp induction; CYP3A4/P-gp competition				
Tacrolimus	Strong-to-moderate P-gp inhibition, mild CYP3A4 inhibition; CYP3A4/P-gp competition	SmPC	CI		
Prednisone	Moderate CYP3A4 induction; CYP3A4 competition				
Temsirolimus, Sirolimus	Mild CYP3A4 inhibition; CYP3A4/P-gp competition				
Everolimus	CYP3A4 competition; No relevant interaction anticipated				

CAT : quelle place pour quel anticoagulant ?

A l'ère de la *médecine de précision*, disposer d'une palette de stratégies anti thrombotiques permettant de s'adapter aux caractéristiques des patients est un atout pour 6 premiers mois

- **opposition HBPM / AOD** un conflit non productif / rapport bénéfice - risque
 - **complémentarité HBPM / AOD** une stratégie optimale / rapport bénéfice - risque
- identification des patients à haut risque thrombotique / hémorragique ...

La question de la prévention II^{aire} (>6 mois) n'est pas réglée ...


L'histoire continue - études aiguë (< 6 mois) : CARAVAGIO, CASTA-DIVA, CONKO O11...

- études de prévention II^{aire} (>6 mois) : APICAT...

AVK has been ?




Gestion des Anticoagulants Oraux Directs pour la chirurgie et les actes invasifs programmés : propositions réactualisées du Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri opératoire (GIHP)-Septembre 2015

	Risque hémorragique faible	Risque hémorragique élevé		
<p style="text-align: center;">Avant le geste</p>	<p style="text-align: center;">DENTS</p> <p style="text-align: center;">Pas de prise la veille au soir ni le matin de l'acte invasif</p>	rivaroxaban apixaban edoxaban	Cockcroft ≥ 30 ml/mn	Dernière prise à J-3
		dabigatran	Cockcroft ≥ 50 ml/mn	Dernière prise à J-4
			Cockcroft 30-49 ml/mn	Dernière prise à J-5
Pas de relai Pas de dosage				
<p style="text-align: center;">Après le geste</p>	<p style="text-align: center;">Reprise à l'heure habituelle et au moins 6 h après la fin de l'acte invasif</p>	<p style="text-align: center;">Anticoagulant à dose « prophylactique » au moins 6 heures après l'acte invasif, si une thromboprophylaxie veineuse est indiquée</p> <hr/> <p style="text-align: center;">Anticoagulant à dose « curative » dès que l'hémostase le permet (à titre indicatif: entre 24 et 72 heures)</p>		



Gestion des Anticoagulants Oraux Directs pour la chirurgie et les actes invasifs programmés : propositions réactualisées du Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri opératoire (GIHP)-Septembre 2015

 Groupe d'intérêt en hémostase péri-opératoire	Risque hémorragique faible	Risque hémorragique élevé
Avant le geste	DENTS	
	Pas de prise la veille matin d	Dernière prise à J-4 Cockcroft 30-49 ml/mn Dernière prise à J-5 Pas de relais Pas de dosage
Après le geste	heure habituelle et moins 6 h après la fin de l'acte invasif	Anticoagulant à dose « prophylactique » au moins 6 heures après l'acte invasif, si une thromboprophylaxie veineuse est indiquée Anticoagulant à dose « curative » dès que l'hémostase le permet (à titre indicatif: entre 24 et 72 heures)

Jamais de CHEVAUCHEMENT



The Perioperative Anticoagulant Use for Surgery Evaluation (PAUSE) Study for Patients on a Direct Oral Anticoagulant Who Need an Elective Surgery or Procedure: Design and Rationale

James D. Douketis¹ Alex C. Spyropoulos² Julia M. Anderson³ Donald M. Arnold¹ Shannon M. Bates¹
Mark Blostein⁴ Marc Carrier⁵ Joseph A. Caprini⁶ Nathan P. Clark⁷ Michiel Coppens⁸
Francesco Dentali⁹ Joanne Duncan¹ Peter L. Gross¹ Jeannine Kassis¹⁰ Stephen Kowalski¹¹
Agnes Y. Lee¹² Gregoire Le Gal¹³ Geneviève Le Templier¹⁴ Na Li¹ Elizabeth MacKay¹⁵
Vinay Shah¹⁶ Sudeep Shivakumar¹⁷ Susan Solymoss⁴ Frederick A. Spencer¹ Summer Syed¹⁸
Alfonso J. Tafur⁶ Thomas Vanassche¹⁹ Thomas Thiele²⁰ Cynthia Wu²¹ Erik Yeo²² Sam Schulman¹



Figure 1. Perioperative DOAC Management Protocol

DOAC Patient is Taking	Surgery/Procedure Bleeding Risk	Preoperative DOAC Interruption Schedule*† (no DOAC taken on shaded days)					Day of Surgery/Procedure (no DOAC taken)	Postoperative DOAC Resumption Schedule‡ (no DOAC taken on shaded days)				
		Day -5	Day -4	Day -3	Day -2	Day -1		Day +1	Day +2	Day +3	Day +4	
apixaban	High	→							→			
	Low	→							→			
dabigatran (CrCl ≥50 mL/min)	High	→							→			
	Low	→							→			
dabigatran (CrCl <50 mL/min)§	High	→							→			
	Low	→							→			
rivaroxaban	High	→										
	Low	→							→			





AOD et VTE NO BRIDGING

Exception : MTEV < 3 mois , cas par cas

Periprocedural Bridging in Patients with Venous Thromboembolism: A Systematic Review

Christine Baumgartner, MD, MAS,^{a,b} Ivan de Kouchkovsky, MD,^a Evans Whitaker, MD, MLIS,^c Margaret C. Fang, MD, MPH^a

^aDivision of Hospital Medicine, University of California, San Francisco; ^bDepartment of General Internal Medicine, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Bern, Switzerland; ^cUCSF Medical Library, University of California, San Francisco.

The American Journal of Medicine (2019) 000:1–11



**Si MTEV > 3 mois, stop AOD , J - 3 ou J - 5
(rôle ++++ FONCTION RENALE)**

**Relais HBPM préventive ou curative,
si MTEV < 3 mois**

**Reprise AOD 24 à 72 h post op, avec HBPM
préventive éventuelle**

**MAIS JAMAIS de CHEVAUCHEMENT
AOD/HBPM**



Particularités thérapeutiques pour la personne âgée

R263 – Il est recommandé de traiter les sujets âgés selon les mêmes modalités que dans la population générale (grade 1+).

R264 – En cas de traitement par héparine puis AVK, il est suggéré d'appliquer l'algorithme spécifique d'initiation des AVK en privilégiant la warfarine (grade 2+).

R265 – En cas de traitement par AOD, il est recommandé de ne pas baisser la posologie sur le seul critère d'un âge avancé (grade 1–).



Particularités thérapeutiques en cas d'insuffisance rénale

R266 – Il est recommandé d'évaluer la fonction rénale en estimant la clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft et Gault, à la phase aiguë de la MVTE, et dès la suspicion clinique en cas d'embolie pulmonaire (grade 1+).

R267 – En cas d'insuffisance rénale modérée, il est recommandé de ne pas baisser la posologie (d'AOD et/ou d'HBPM) au cours de la MVTE (grade 1–).

R268 – En cas d'insuffisance rénale sévère (Cockcroft < 30 mL/min) :

- il est recommandé de privilégier l'héparine non fractionnée relayée par les AVK (grade 1+) ;
- il est suggéré de ne pas prescrire d'AOD du fait de l'absence de données dans la MVTE (grade 2–) ;
- il est suggéré de ne pas prescrire d'HBPM du fait de l'absence de données dans la MVTE (hormis pour la Tinzaparine jusqu'à 20 mL/min) (grade 2–).



AOD LOW DOSE LESS is MORE !

**Aucune étude n'a validé les AOD
LOW DOSE dans le cancer !**



AOD

=

NEW PARDIME

MTEV



CLINICAL RESEARCH STUDY

THE AMERICAN
JOURNAL of
MEDICINE®

Risk of Recurrent Venous Thromboembolism: A Danish Nationwide Cohort Study



Ida Ehlers Albertsen, MD,^{a,b,c} Peter Brønnum Nielsen, MSc, PhD,^{a,b} Mette Søgaard, DVM, PhD,^{a,b}
Samuel Zachary Goldhaber, MD,^c Thure Filskov Overvad, MD, PhD,^b Lars Hvilsted Rasmussen, MD, PhD,^d
Torben Bjerregaard Larsen, MD, PhD^{a,b}

^aDepartment of Cardiology, Aalborg University Hospital, Denmark; ^bAalborg Thrombosis Research Unit, Aalborg University, Denmark;

^cDivision of Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Mass, USA.; ^dFaculty of Medicine, Aalborg University, Denmark.

73,993 patients with incident venous thromboembolism



The American Journal of Medicine (2018) 131:1067–1074

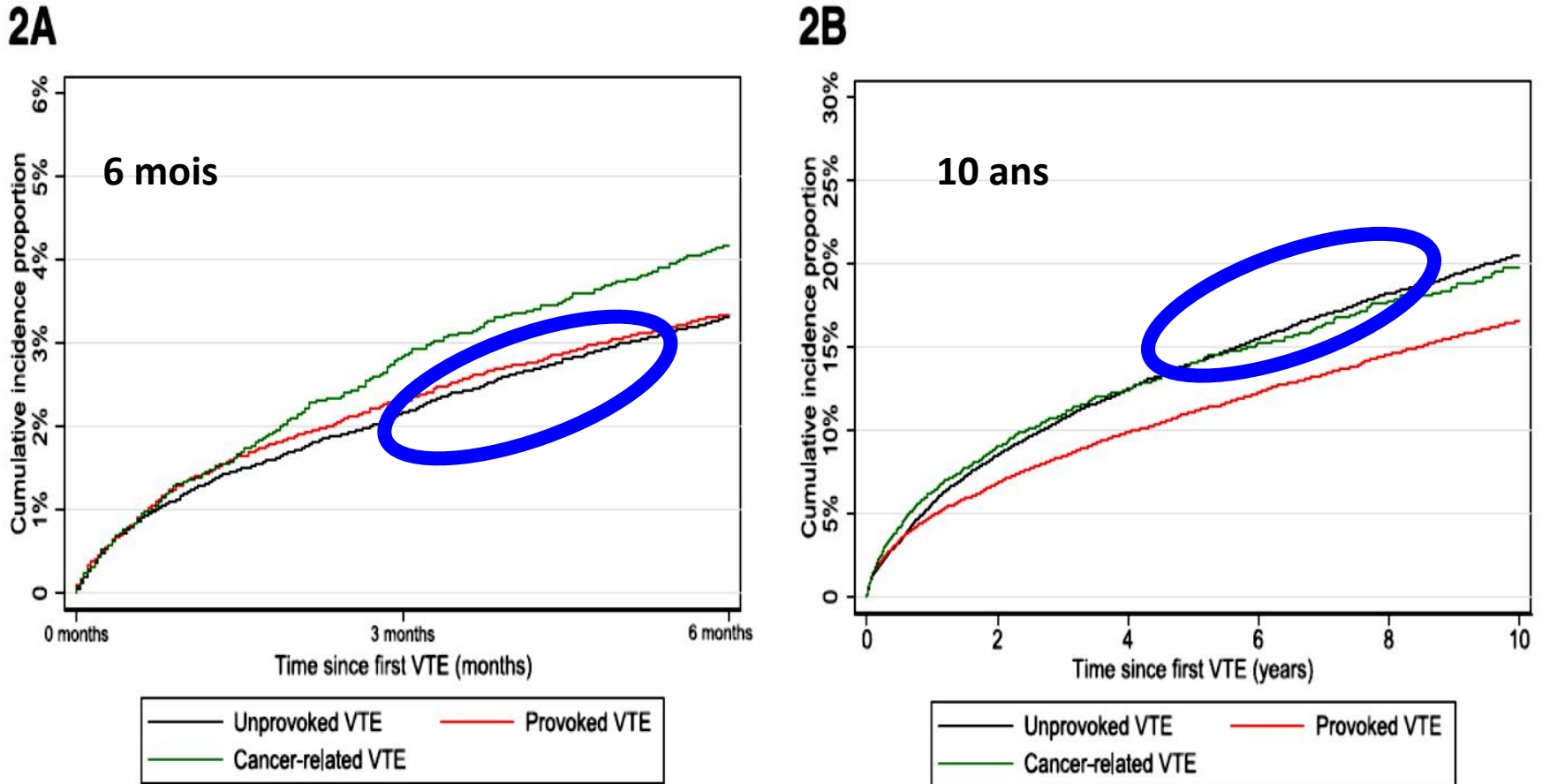


Figure 2 Cumulative risk of recurrent venous thromboembolism by incident venous thromboembolism type at 6-month (A) and 10-year (B) follow-up. VTE = venous thromboembolism.



Circulation

Ida Ehlers Albertsen, MD
Gregory Piazza, MD, MS
Samuel Z. Goldhaber, MD

ON MY MIND

Let's Stop Dichotomizing Venous Thromboembolism as Provoked or Unprovoked

December 4, 2018 2591

Circulation. 2018;138:2591–2593. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036548



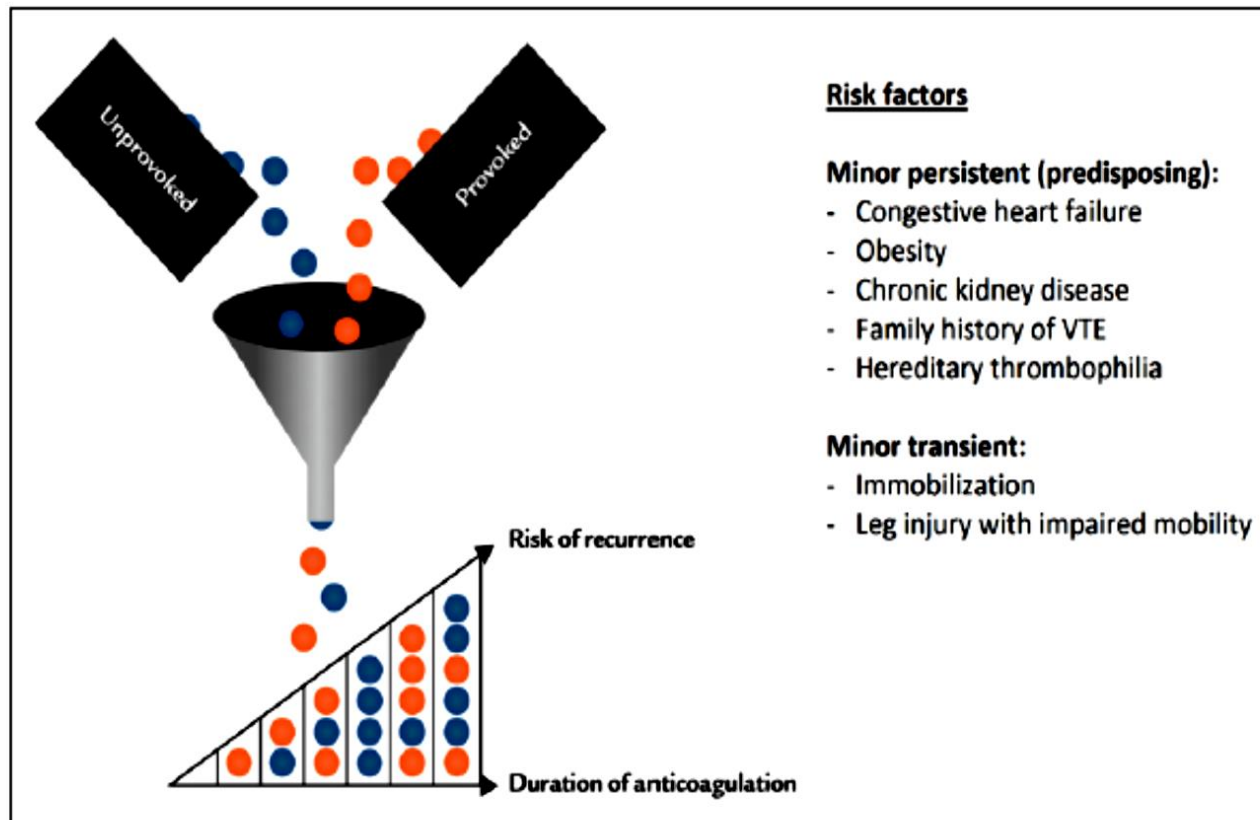


Figure. Revised strategy for determining the optimal duration of anticoagulation after VTE.

VTE indicates venous thromboembolism.



**MTEV : Nouveau PARADIGME
(Poussée INDUSTRIELLE)
Le risque de RECIDIVE serait le même en
cas de MTEV PROVOQUEE, NON
PROVOQUEE et CANCER ?**



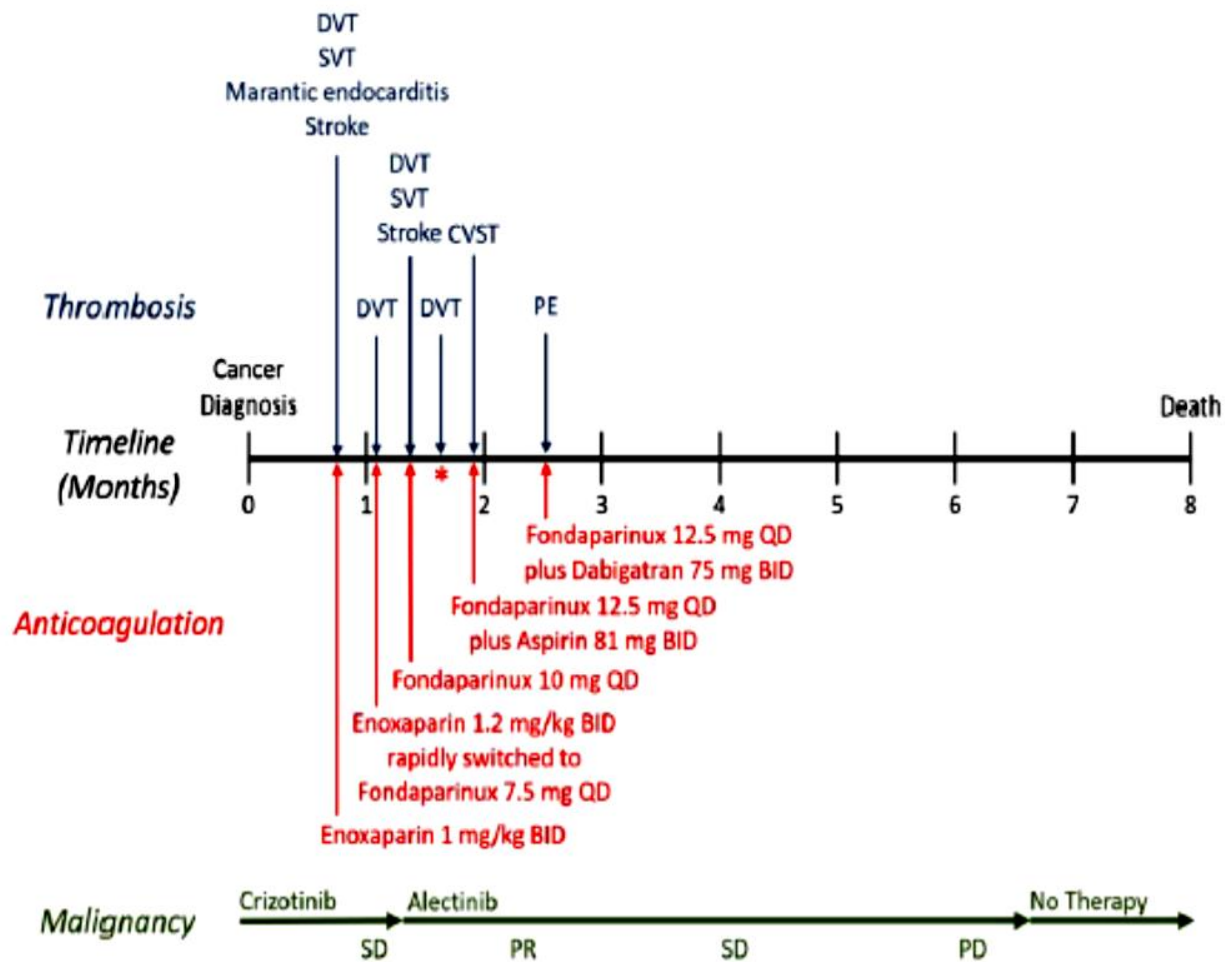


FIGURE 1 Timeline illustrating thrombotic events, anticoagulation, malignancy treatment, and response to treatment [by Response Evaluation in Solid Tumors (RECIST)]. DVT, deep venous thrombosis; SVT, superficial venous thrombosis; PE, pulmonary embolus; CVST, cerebral venous sinus thrombosis; QD, once daily; BID, twice daily; SD, stable disease; PR, partial response; PD, progressive disease. *Was maintained on IV unfractionated heparin infusion as an inpatient for the duration between this DVT and the subsequent cerebral venous sinus thrombosis.

Am J Hematol. 2018 Jun;93(6):E156-E158. doi: 10.1002/ajh.25101. Epub 2018 Apr 18.



HBPM : activité anti carcinogénèse, remise en question en 2017 (Tilt)



Le point **CALCIPARINE**

- **2 injections / 24 h (3 si poids > 80kg)**
- **Temps de céphaline activé (TCA)** qui doit se situer entre 1 fois et demie et trois fois le témoin selon la sensibilité du réactif utilisé (à définir par le laboratoire),
- *Activité anti-Xa (héparinémie), qui est un test spécifique. Elle doit se situer entre 0,2 et 0,6 UI/ml. Ce test sera préféré en cas d'anomalies du TCA préexistantes, chez les malades de réanimation et en cas de syndrome inflammatoire marqué.*
- **Numération des plaquettes** : La surveillance régulière de la numération de plaquettes est indispensable : une numération à la première semaine et toutes les semaines en cas de traitement prolongé.



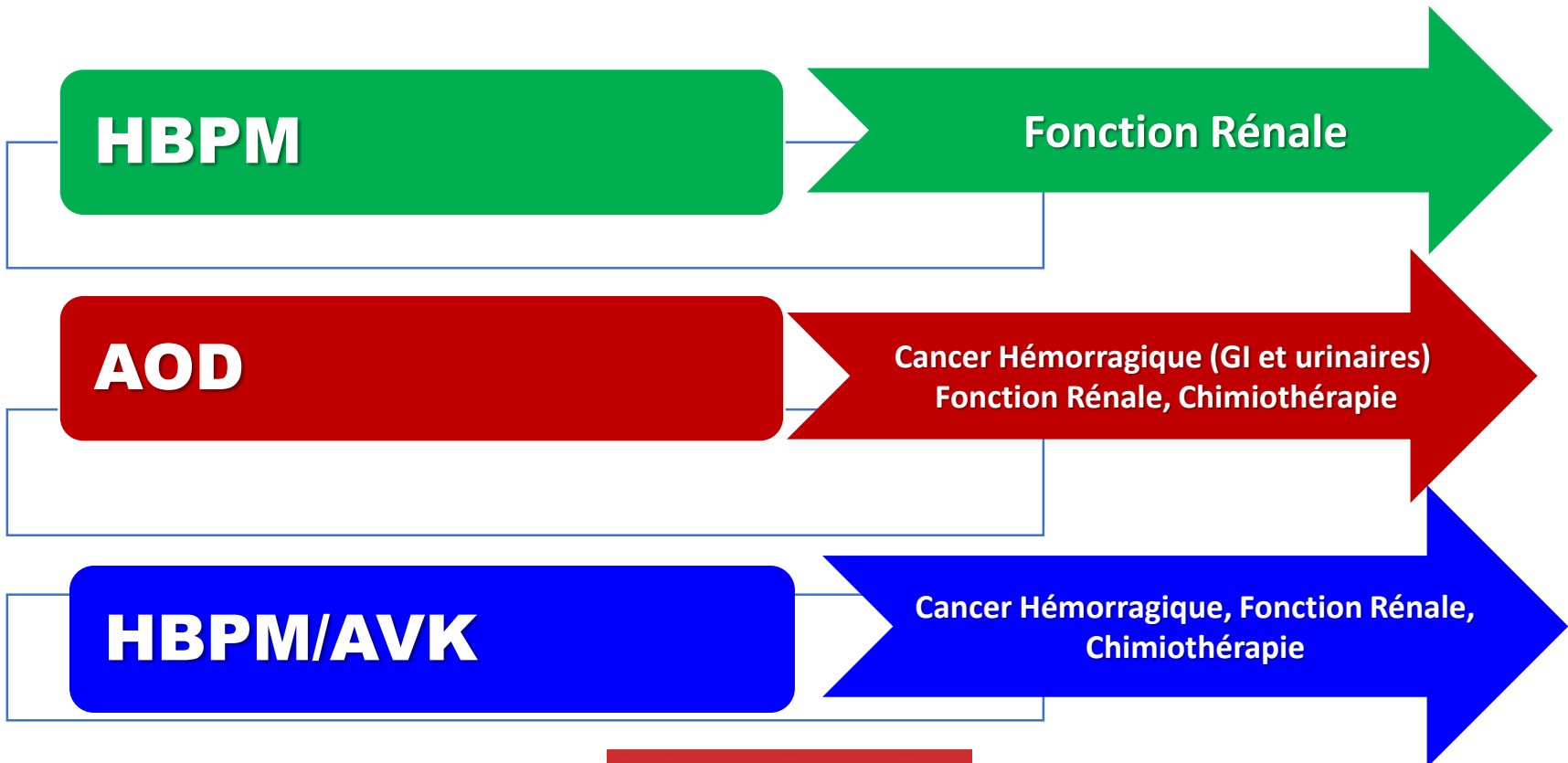
Le point **TINZAPARINE**

- **1 injections / 24 h**
- Nouvelle fiche de transparence HAS à paraître : autorisation entre 20 et 30 ml de Clairance de la Créatinine du faite d'une moindre accumulation , sans modification posologie ni contrôle





Cancer + MTEV traitement



RCP



Check List , AOD, traitement MTEV Cancer

Une réponse OUI = CI des AOD

- Clairance rénale < 30 ml/mn
- Atteinte hépatique : Cytolyse > 2-3N et Bilirubine > 1,5N
- Cancer hémorragique (GI, urinaires, gynécologiques)
- Interférence +++ AOD/traitement du cancer quel qu'il soit
- Interventions récurrentes
- Une thrombopénie ou un traitement antiplaquettaire
- Troubles de la déglutition +++
- Compréhension du traitement (compliance)
- **FAV, SAPL, TVS, Atcd Chie Bariatrique, HIV**

Souhaits du Patient
COMPLIANCE



Take HOME MESSAGE

- Le traitement curatif et préventif de la MTEV au cours du cancer repose sur les HBPM en première intention (IA), MAIS
- La durée de ce traitement est de 3 à 6 mois, les 3 premiers mois sont cruciaux (récidive, hémorragie)
- Au-delà : prolongation HBPM, relais AVK (souhaits du patient), relais AOD, mais pas de LOW DOSE ++++
- Attention à la fonction rénale ,au risque hémorragique du cancer et à la chimiothérapie +++++ pour les AOD





Save the Date

April 17—19. 2020
Bergamo, Italy

10th edition — 20 years

icthic.com





WHEN I SAID I WANTED A SECOND
OPINION ON MY PROGNOSIS, THIS
ISN'T EXACTLY WHAT I MEANT.



