

Hôpital européen Georges-Pompidou



# Embolie pulmonaire: Quel traitement? Quelle durée?

Olivier Sanchez  
Université Paris Descartes  
Service de Pneumologie et Soins Intensifs, HEGP  
INSERM UMR-S 1140

SPIF  
Samedi 21 novembre 2015

# Liens d'intérêt

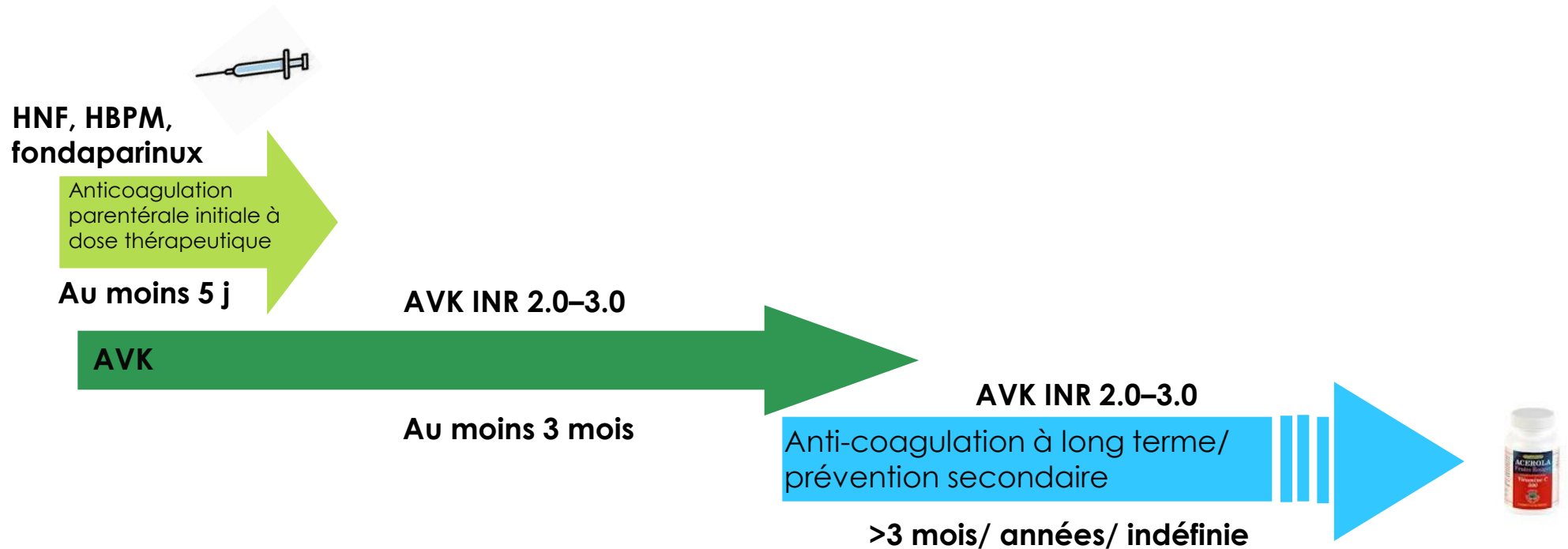
<b>1 – Titulaire de brevets/Porteur de parts sociales ou membre d'une structure de gouvernance ou salarié</b>	➤ non
<b>2 – Consultant ou membre d'un Conseil scientifique</b>	➤ Bayer
<b>3 – Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents</b>	➤ Actelion, Bayer, Boehringer-Ingelheim, BMS, Chiesi, GlaxoSmithKline, Pfizer
<b>4 – Prise en charge de frais de voyages, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations</b>	➤ Actelion, Bayer, Boehringer-Ingelheim, GlaxoSmithKline, Pfizer, Chiesi
<b>5 – Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique</b>	➤ Bayer, Actelion
<b>6 – Co-Investigateur d'une étude clinique</b>	➤ GlaxoSmithKline, Bayer, Daiichi-Sankyo, Portola

# Quel traitement?

- Traitement conventionnel
- AOD



# Traitement curatif de la MTEV : Schéma de traitement conventionnel



Traitement séquentiel nécessitant l'utilisation de deux anticoagulants différents



Kearon et al 9th ACCP Chest 2012  
Mismetti et al RCP 2009



Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
<b>PE without shock or hypotension (intermediate-or low-risk)<sup>d</sup></b>			
<b>Anticoagulation: combination of parenteral treatment with VKA</b>			
Initiation of parenteral anticoagulation is recommended without delay in patients with high or intermediate clinical probability of PE while diagnostic work-up is in progress.	I	C	352
LMWH or fondaparinux is the recommended form of acute phase parenteral anticoagulation for most patients.	I	A	HNF si l Rénale
In parallel to parenteral anticoagulation, treatment with a VKA is recommended, targeting an INR of 2.5 (range 2.0–3.0).	I	B	HBPM seules si cancer

# Principales caractéristiques des AOD



Drug	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Warfarin
Time to maximum effect ( $t_{max}$ )	1.5–2 h	2 h	3–4 h	1–2 h	5 days
Half-life ( $t_{1/2}$ )	12–17 h	5–9 h	8–15 h	9–10 h	36–48 h
Plasma protein binding	35%	92–95%	87%	40–59%	99%
Volume of distribution ( $V_d$ )	60–70 L	50 L	“low”	>300 L	8 L
Renal elimination	80%	33%	25%	35–39%	0%
Interactions	P-gp	P-gp, CYP3A4	P-gp, CYP3A4	P-gp, CYP3A4	CYP2C9 (S) CYP1A2 (R) <sup>a</sup>
Food effect	Absorption delayed, not reduced	Required for absorption of doses > 10 mg	Not reported	No	Dark green vegetables etc.

- Cible biologique unique
- Voie orale
- Action rapide
- $\frac{1}{2}$  vie courte
- Dose unique

# Essais de Phase 3: 2 stratégies d'évaluation

## Traitement conventionnel

HBPM  $\geq 5$  jours

Relais AVK INR 2-3

## AOD: en relais d'un traitement parentéral

Dabigatran (RECOVER I, II), Edoxaban (HOKUSAI-VTE)

HBPM  $\geq 5$  jours

Relais AOD à dose d'entretien

## AOD: en traitement unique

AOD à dose  
d'attaque

Apixaban (AMPLIFY) Rivaroxaban (EINSTEIN PE, DVT)

AOD à dose d'entretien

≈ 27000 malades inclus

Drug	Trial	Design	Treatments and dosage	Duration	Patients
Dabigatran	RE-COVER <sup>293</sup>	Double-blind, double-dummy	Enoxaparin/dabigatran (150 mg b.i.d.) <sup>a</sup> vs. enoxaparin/warfarin	6 months	2539 patients with acute VTE
	RE-COVER II <sup>294</sup>	Double-blind, double-dummy	Enoxaparin/dabigatran (150 mg b.i.d.) <sup>a</sup> vs. enoxaparin/warfarin	6 months	2589 patients with acute VTE
Rivaroxaban	EINSTEIN-DVT <sup>295</sup>	Open-label	Rivaroxaban (15 mg b.i.d. for 3 weeks, then 20 mg o.d.) vs. enoxaparin/warfarin	3, 6, or 12 months	3449 patients with acute DVT
	EINSTEIN-PE <sup>296</sup>	Open-label	Rivaroxaban (15 mg b.i.d. for 3 weeks, then 20 mg o.d.) vs. enoxaparin/warfarin	3, 6, or 12 months	4832 patients with acute PE
Apixaban	AMPLIFY <sup>297</sup>	Double-blind, double-dummy	Apixaban (10 mg b.i.d. for 7 days, then 5 mg b.i.d.) vs. enoxaparin/warfarin	6 months	5395 patients with acute DVT or PE
Edoxaban	Hokusai-VTE <sup>298</sup>	Double-blind, double-dummy	LMWH/edoxaban (60 mg o.d.; 30 mg o.d. if creatinine clearance 30–50 ml/min or body weight <60 kg) vs. UFH or LMWH/warfarin	Variable, 3–12 months	8240 patients with acute DVT and/or PE

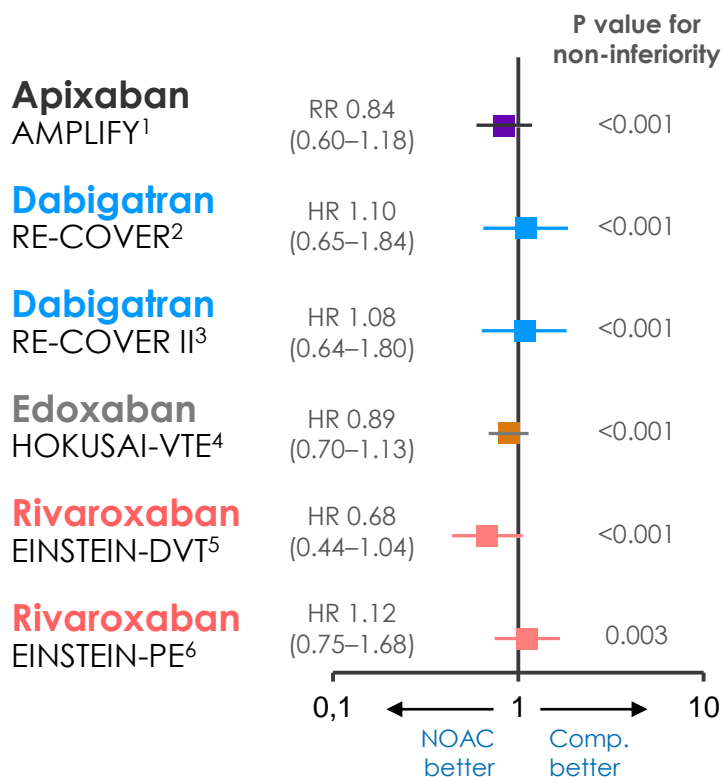
	Combined	
	DOAC (n = 13 512)	VKA (n = 13 511)
Mean age (y)	56.2	56.2
Men	7750 (57%)	7690 (57%)
<b>Index event</b>		
DVT only	7682 (57%)	7675 (57%)
PE ± DVT	5792 (43%)	5797 (43%)
<b>Risk factors</b>		
Unprovoked	7750 (71%)	7760 (71%)
Malignancy (at baseline)	790 (6%)	775 (6%)
Previous VTE	2612 (19%)	2489 (18%)
TTR in VKA group	—	—
<b>Intended treatment duration</b>		
3 mo	820 (6%)	853 (9%)
6 mo	9686 (72%)	9663 (72%)
12 mo	3006 (22%)	2995 (22%)



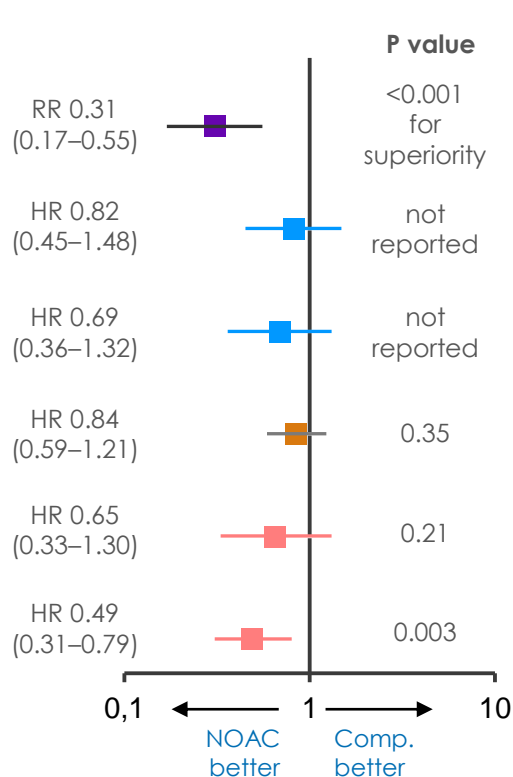
# Résultats des essais avec les AOD



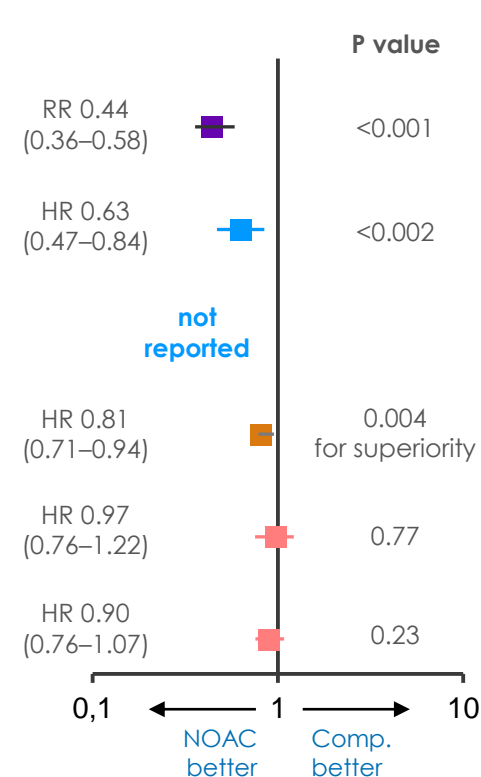
## Recurrent VTE or VTE-related death



## Major bleeding



## Major or CRNM bleeding



1. Agnelli et al. *N Engl J Med* 2013;369:799-808. 2. Schulman et al. *N Engl J Med* 2009;361:2342-52; 3. Schulman et al. *Circulation* 2014;129:764-72; 4. Büller et al. *N Engl J Med* 2013;369:1406-15; 5. Bauersachs et al. *N Engl J Med* 2010;363:2499-2510. 6. Büller et al. *N Engl J Med*. 2012;366:1287-97.

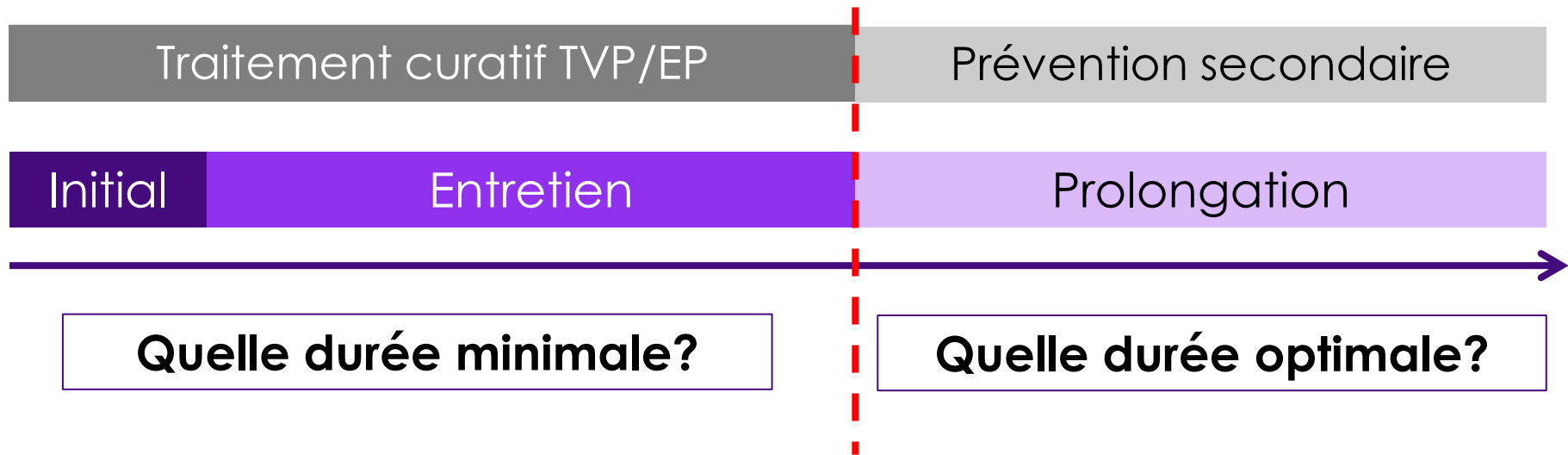
# AOD dans le traitement de l'EP

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
<b>PE without shock or hypotension (intermediate-</b>		
<u>As an alternative</u> to the combination of parenteral anticoagulation with a VKA, anticoagulation with rivaroxaban (15 mg twice daily for 3 weeks, followed by 20 mg once daily) is recommended.	I	B
<u>As an alternative</u> to the combination of parenteral anticoagulation with a VKA, anticoagulation with apixaban (10 mg twice daily for 7 days, followed by 5 mg twice daily) is recommended.	I	B

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
<b>PE without shock or hypotension (intermediate-</b>		
<u>As an alternative</u> to VKA treatment, administration of dabigatran (150 mg twice daily, or 110 mg twice daily for patients $\geq 80$ years of age or those under concomitant verapamil treatment) is recommended following acute-phase parenteral anticoagulation.	I	B <sup>e</sup>
<u>As an alternative</u> to VKA treatment, administration of edoxaban* is recommended following acute-phase parenteral anticoagulation.	I	B

AOD contre-indiqués si Cl créat < 30 ml/mn (Cockroft et Gault) (III-A)  
 AOD non évalués chez les patients avec un cancer

# Quelle durée?



Essais randomisés comparant différentes durées de traitement  
Patients avec TVP proximale >> EP

Comparaison des taux de récurrences TE analysée globalement

→ Même durée pour EP et TVP

pourtant conséquences (létalité) des récurrences  $\neq$  pour EP et TVP

# Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials

BMJ 2011;342:d3036

Florent Bouitrie, statistical investigator,<sup>1</sup> Laurent Pinede, investigator,<sup>2</sup> Sam Schulman, professor,<sup>3,4</sup> Giancarlo Agnelli, professor,<sup>5</sup> Gary Raskob, professor,<sup>6</sup> Jim Julian, statistical investigator,<sup>7</sup> Jack Hirsh, professor emeritus,<sup>4</sup> Clive Kearon, professor<sup>4</sup>

- Méta-analyse sur données individuelles
- 7 essais randomisés comparant différentes durées d'anticoagulation (AVK)
- 1<sup>er</sup> épisode de MTEV
- Survenue d'une récurrence TE objectivement confirmée après l'arrêt des anticoagulants au cours d'un suivi prospectif maximal de 24 mois

	N=2925
Hommes	1531 (52%)
Âge moyen	60.5 ± 16.2
TVP distale isolée	581 (20%)
TVP proximale	1508 (52%)
EP	836 (29%)
MTEV provoquée	1177 (40%)
MTEV non provoquée	1732 (59%)
1 – 1.5 mois	737 (25%)
3 mois	1046 (36%)
6 mois	776 (27%)
12-27 mois	348 (12%)

# Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials

BMJ 2011;342:d3036

Florent Bouitrie, statistical investigator,<sup>1</sup> Laurent Pinede, investigator,<sup>2</sup> Sam Schulman, professor,<sup>3,4</sup> Giancarlo Agnelli, professor,<sup>5</sup> Gary Raskob, professor,<sup>6</sup> Jim Julian, statistical investigator,<sup>7</sup> Jack Hirsh, professor emeritus,<sup>4</sup> Clive Kearon, professor<sup>4</sup>

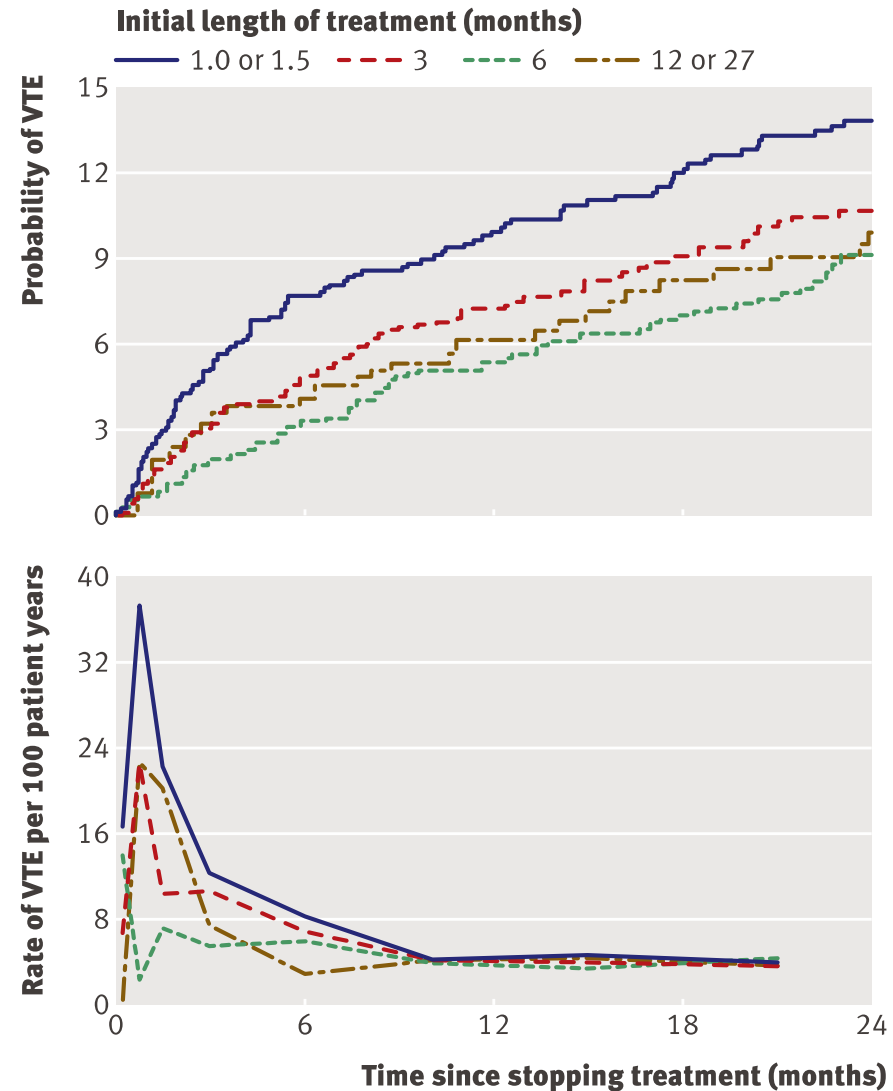
	N=2925
Suivi moyen	1.4 ans / patient
Récidive TE, pour 100 pt-années	7.8 (6.9-8.7)
Récidive TE au cours des 6 1ers mois, pour 100 pt-année	12.2 (10.5-14.2)
Récidive TE au delà du 6 <sup>ème</sup> mois, pour 100 pt-année	5.5 (4.7-6.5)

# Durée du traitement et risque de récurrence

Les malades traités moins de 3 mois ont un risque accru de récurrence

HR 1.52 (1.14-2.02;  $p=0.004$ )

➔ **Durée minimale = 3 mois**



# Contexte de survenue et risque de récurrence

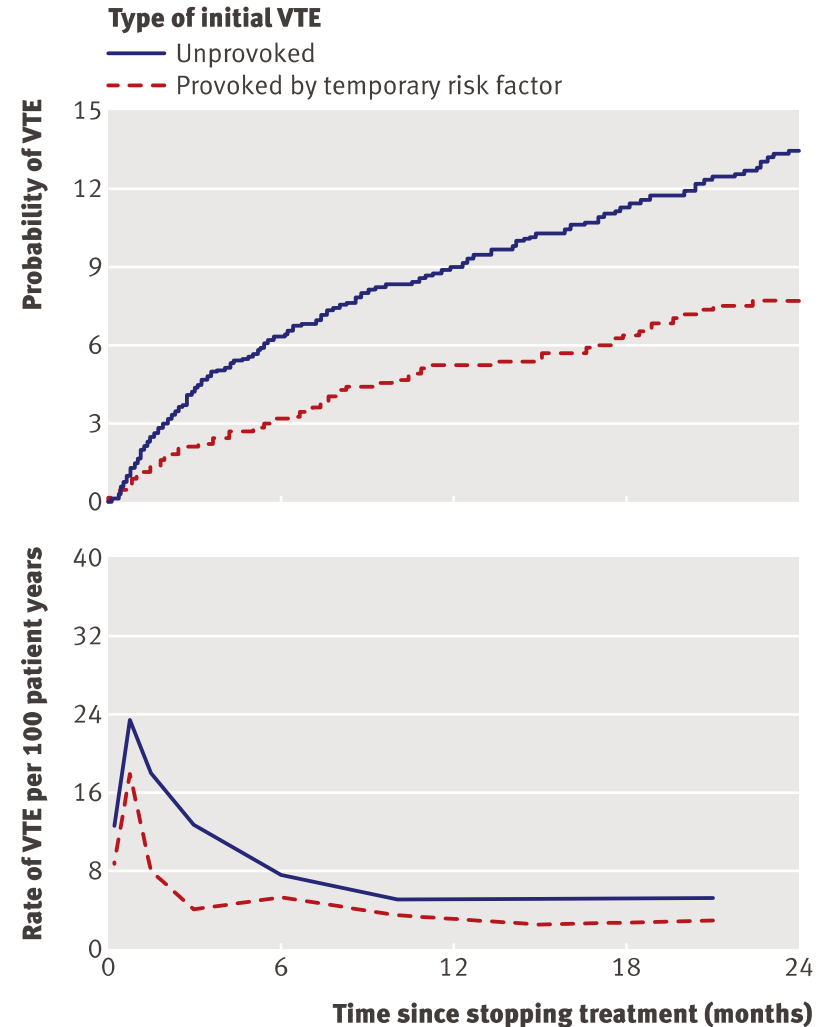
Les malades avec une MTEV provoquée ont un risque de récurrence moins élevé

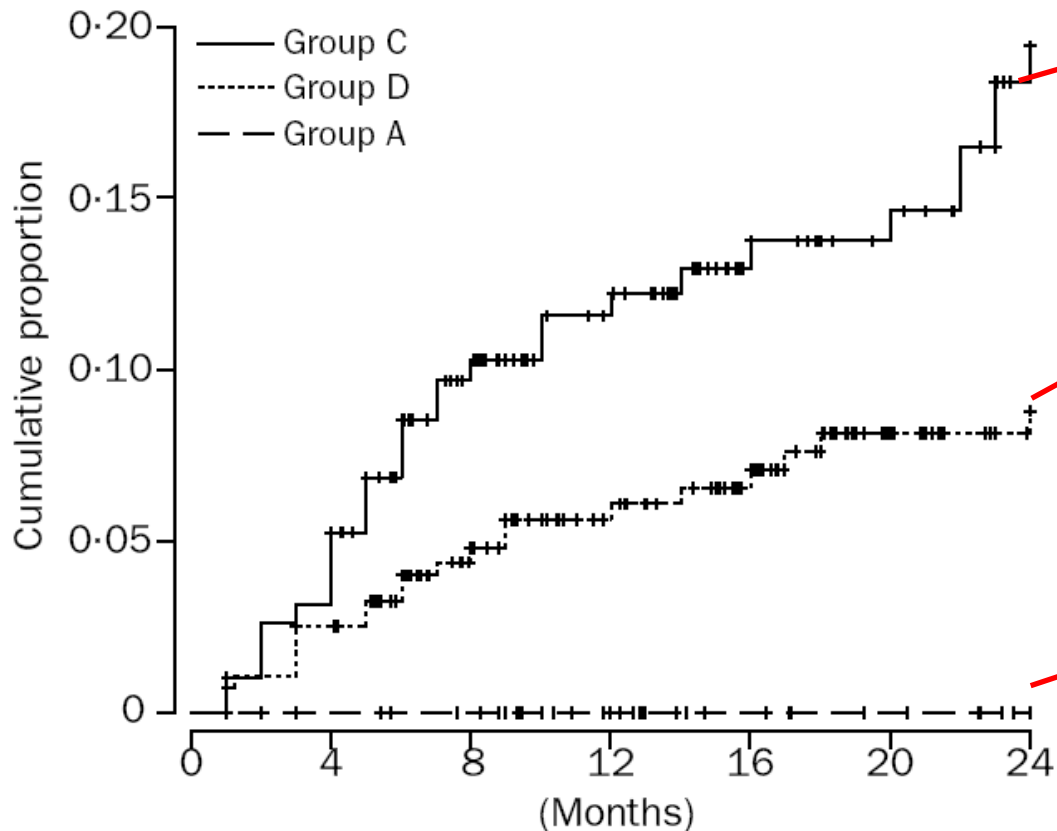
HR 0.55 (0.41-0.74;  $p=0.0001$ )

Quelle que soit la durée du traitement

Quelle que soit la localisation

Boutitie BMJ 2011





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<sup>er</sup> épisode MVTE
  - EP 29%, TVP 57%
- 4 groupes
- AVK pendant 24 sem
- Suivi 2 ans



# ESC 2014



Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
For patients with PE secondary to a transient (reversible) risk factor, oral anticoagulation is recommended for 3 months.	<b>I</b>	<b>B</b>

## EP / TVP provoquée

- Chirurgie avec AG < 3 mois
- Fractures membres inf < 3 mois
- Immobilisation > 3 j pour raison médicale < 3 mois

# 1<sup>ère</sup> EP/TVP non provoquée

## Quelle durée minimale: 3 mois? 6 mois?

Length of treatment (months)	Months after stopping treatment	Recurrent of VTE per 100 patients years	
		Pulmonary embolism	Proximal DVT
1 or 1.5	≤6	67.0 (37.1 to 120.9) (11/16)	27.1 (17.6 to 41.5) (21/78)
	7-24	13.9 (5.8 to 33.5) (5/36)	8.7 (5.4 to 14.3) (16/183)
	0-24	30.6 (18.7 to 49.9) (16/53)	14.2 (10.3 to 19.6) (37/261)
3	≤6	14.9 (8.8 to 25.2) (14/94)	17.0 (11.9 to 24.1) (31/183)
	7-24	3.8 (1.9 to 7.7) (8/208)	6.9 (4.7 to 10.2) (26/375)
	0-24	7.3 (4.8 to 11.1) (22/302)	10.2 (7.9 to 13.3) (57/558)
6	≤6	11.6 (5.2 to 25.9) (6/52)	12.4 (7.2 to 21.4) (13/104)
	7-24	7.9 (3.5 to 17.5) (6/76)	9.1 (5.8 to 14.2) (19/210)
	0-24	9.4 (5.3 to 16.5) (12/128)	10.2 (7.2 to 14.4) (32/314)
12 or 27	≤6	11.6 (5.5 to 24.4) (7/60)	10.7 (5.6 to 20.6) (9/84)
	7-24	2.9 (1.1 to 7.8) (4/136)	8.1 (4.9 to 13.4) (15/185)
	0-24	5.6 (3.1 to 10.1) (11/196)	8.9 (6.0 to 13.3) (24/269)

Risque de récurrence TE au cours des 6 1ers mois suivants l'arrêt des AVK pour une EP/TVP non provoquée traitée 3 mois ou 6 mois  
HR 1.57 (0.94-2.61; p=0.08)

# ESC 2014



Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
For patients with PE secondary to a transient (reversible) risk factor, oral anticoagulation is recommended for 3 months.	I	B
For patients with unprovoked PE, oral anticoagulation is recommended for at least 3 months.	I	A

## EP / TVP provoquée

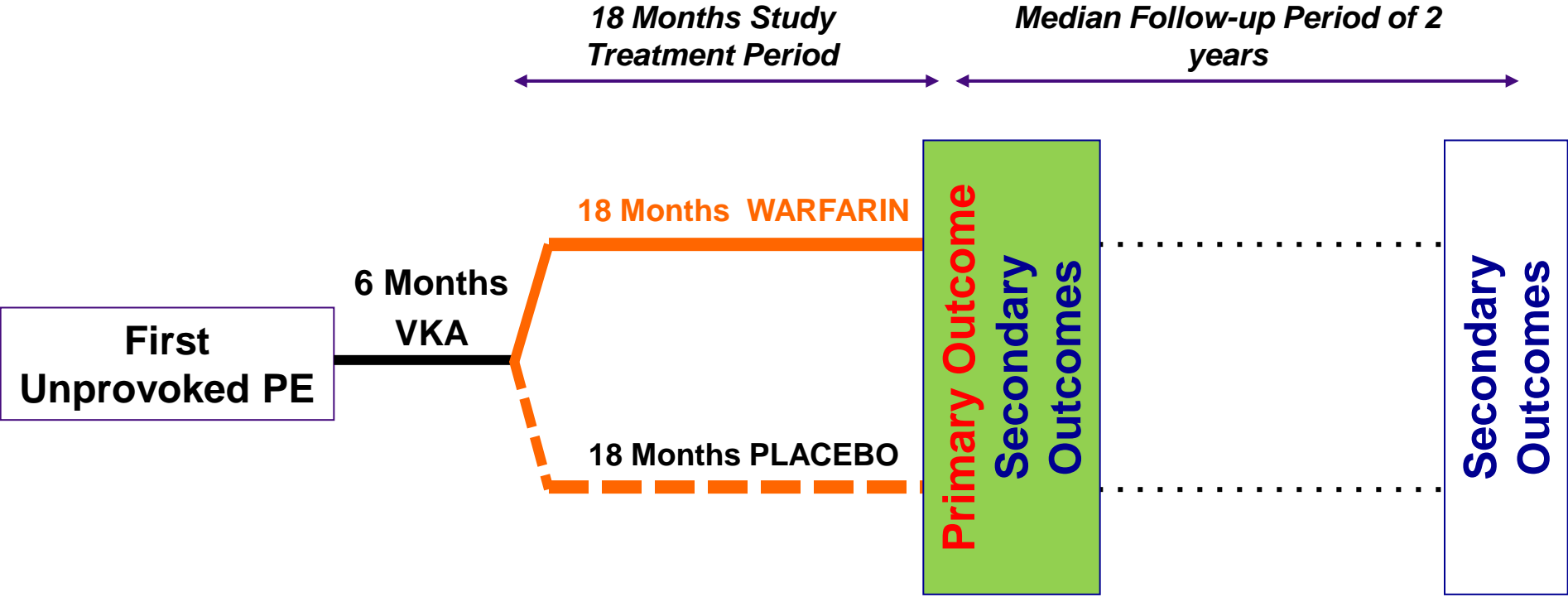
- Chirurgie avec AG < 3 mois
- Fractures membres inf < 3 mois
- Immobilisation > 3 j pour raison médicale < 3 mois

# Six Months vs Extended Oral Anticoagulation After a First Episode of Pulmonary Embolism

## The PADIS-PE Randomized Clinical Trial

JAMA. 2015;314(1):31-40. doi:10.1001/jama.2015.7046

Francis Couturaud, MD, PhD; Olivier Sanchez, MD, PhD; Gilles Pernod, MD, PhD; Patrick Mismetti, MD, PhD; Patrick Jego, MD, PhD;



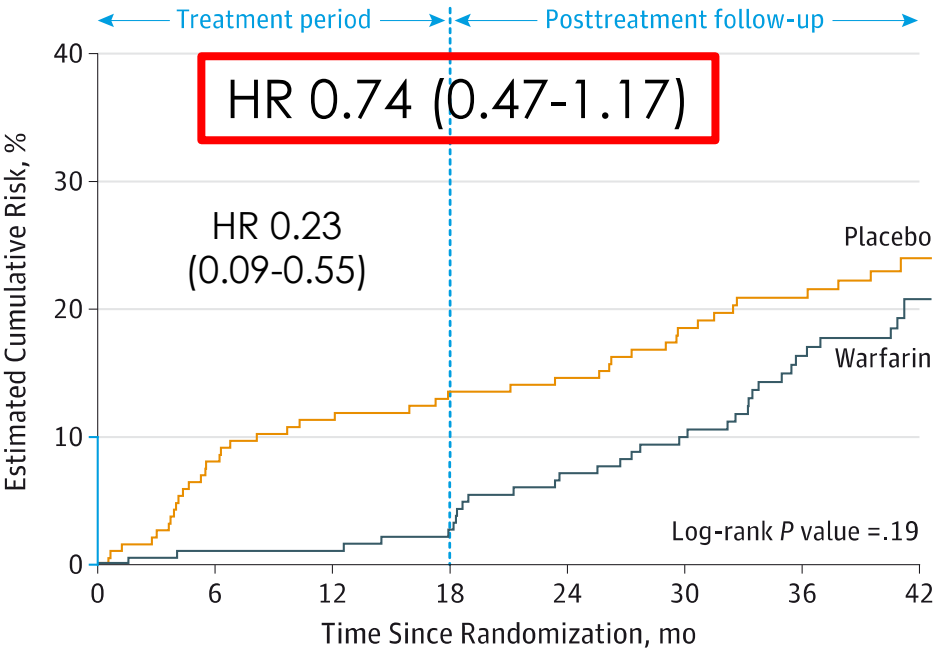
# PADIS PE: Population

	Warfarin (n=184)	Placebo (n=187)
Age, mean ( $\pm$ SD)	58.7 $\pm$ 17.9	57.3 $\pm$ 17.4
Female – no. (%)	106 (58%)*	84 (45%)*
BMI, mean ( $\pm$ SD)	27.8 $\pm$ 5.9	27.1 $\pm$ 5.1
Medical Conditions – no. (%)		
Previous Cancer (resolved >2 years)	8 (4.3)	6 (3.2)
Previous distal DVT or superficial VT	17 (9.2)	14 (7.5)
Chronic Heart failure	4 (2.2)	9 (4.8)
Chronic Respiratory Failure	40 (21.7)	35 (18.7)
Estrogen Containing Pills	28 (15.2)	27 (14.4)
Characteristics of PE at Diagnosis – no. (%)		
Associated Proximal DVT	56 (31.1)	56 (31.6)

\* $P = 0.01$

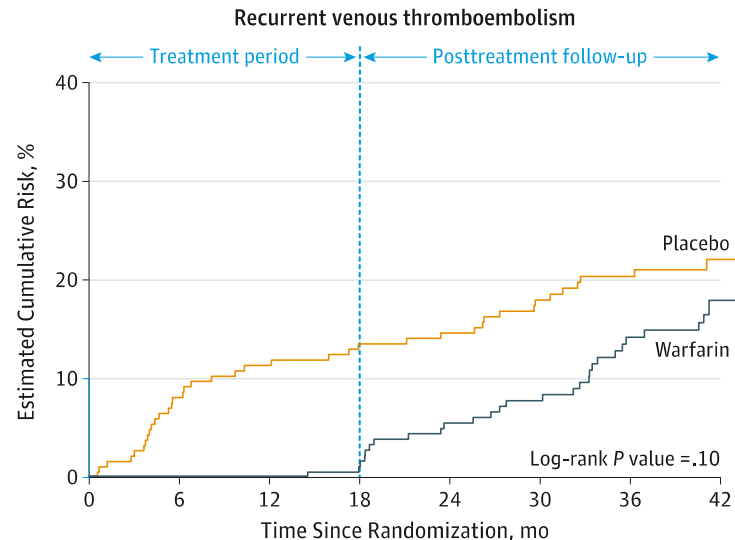
Couturaud F. et al. JAMA 2015

# PADIS PE: recurrent VTE and major bleeding

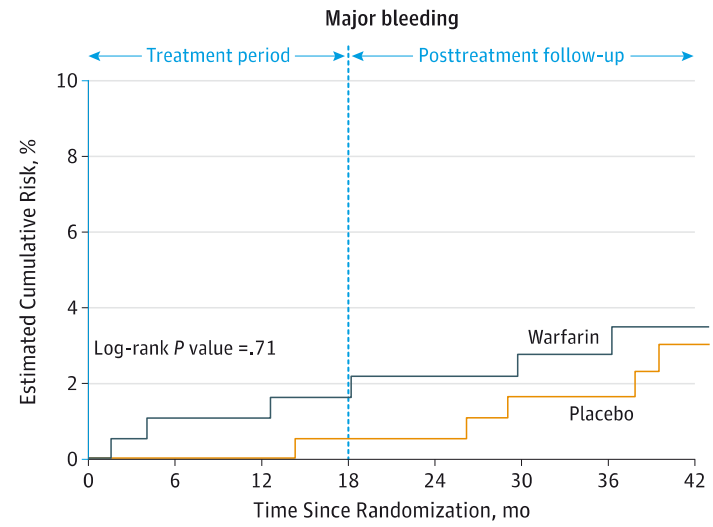


No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42
Placebo	187	170	162	158	155	140	117	104
Warfarin	184	182	180	174	168	150	120	110

Composite outcome of recurrent VTE and major bleeding



No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42
Placebo	187	170	162	158	155	141	117	105
Warfarin	184	182	180	174	168	150	120	110



No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42
Placebo	187	185	183	182	181	170	148	130
Warfarin	184	182	180	177	176	162	138	126

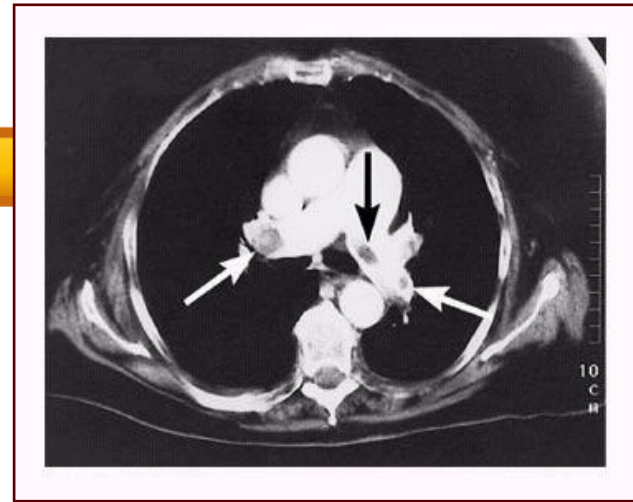
# ESC 2014

<b>Recommendations</b>	<b>Class<sup>a</sup></b>	<b>Level<sup>b</sup></b>
Extended oral anticoagulation should be considered for patients with a first episode of unprovoked PE and low bleeding risk .	<b>IIa</b>	<b>B</b>

- Mieux identifier les malades qui vont récidiver
  - Facteurs de risque modulateurs ou mineurs
    - Cohortes vs essais randomisés
  - Scores
- Evaluer le risque hémorragique



Risque  
Hémorragique



Risque  
de Récidive



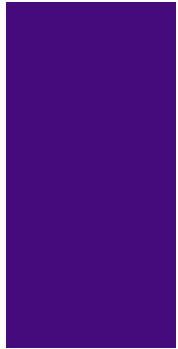


# Facteurs de risque de récurrence



- ATCD TVP/EP
  - Risque relatif  $\approx 2$  (vs 1<sup>er</sup> épisode) → à vie (ESC 2014 – IB)
- Sexe masculin: controversé
- Séquelles thrombotiques
  - TVP: controversé
  - EP (scinti V/Q): HR 2.30 (1.22-4.33) (PADIS-PE; ISTH 2015)
- D-Dimères élevés: controversé
  - Seuil? Quand les doser?
- Thrombophilie
  - Mineures (V / II Hz): Non
  - Majeures (déficit AT: Oui / PC, PS, complexes: controversé)

# Scores prédictifs de récurrence



**Table 1. The 'Men continue and HERDOO2'**

Clinical decision rule to identify patients at low risk (*) of recurrent venous thromboembolism after 5–7 months of oral anticoagulant therapy	
Men	Always long-term anticoagulation
Women	Long-term anticoagulation if score $\geq 2$
Predictive risk factors for women	Score
Postthrombotic signs (hyperpigmentation, edema or redness in either leg)	1
D-Dimer level $\geq 250 \mu\text{g/l}$ ( <u>during anticoagulation</u> )	1
Body mass index $\geq 30 \text{ kg/m}^2$	1
Age $\geq 65$ years	1

**Table 2. The Vienna prediction model**

Predictive values	Points (according to nomogram)
Sex	
Males	60
Females	0
Site of VTE	
Distal DVT	0
Proximal DVT	70
Pulmonary embolism	90
D-dimer levels	
Continuous	0–100

**Table 3. The DASH score**

< 1

Predictive factors	Score
Elevated D-dimer levels <u>1 months after stopping</u> vitamin K antagonists	2
Age < 50 years	1
Male sex	1
Women taking oral contraceptives	-2

<sup>1</sup> Rodger CMAJ 2008;179:417-26

<sup>2</sup> Eichinger Circulation 2010;121:1630-6

<sup>3</sup> Tosetto J Thromb Haemost 2012;10:1019-25

# Risque hémorragique au cours des 3 premiers mois de traitement



- Méta-analyse<sup>1</sup> 33 études / 10757 malades avec TVP – EP
  - HNF/HBPM/fondaparinux puis AVK
  - Hémorragies majeures: 2.06% (IC95%, 2.04-2.08)
  - Hémorragies mortelles: 0.37% (IC95%, 0.36-0.38)
  - Hémorragies intracérébrales: 9.7% des hémorragies majeures
- Registre RIETE<sup>2</sup>: 19174 malades avec TVP-EP
  - Hémorragies majeures: 2.4% (IC95%, 2.1-2.7)
  - EP (3.2% (IC95%, 2.7-3.6)) > TVP (1.7% (IC95%, 1.4-2.0))

<sup>1</sup> Linkins Ann Intern Med 2003;139:893-900 <sup>2</sup> Ruiz Gimenez Thromb Haemost 2008; 100:26-31

# Risque hémorragique au-delà des 3 premiers mois de traitement



- Beaucoup moins de données
- Méta-analyse<sup>1</sup> 9 études / 2422 malades avec TVP – EP
  - AVK > 3 mois (6 à 48 mois)
  - Hémorragies majeures: 2.74 /100 patient-années (IC95%, 2.71-2.77)
  - Hémorragies mortelles: 0.63 /100 patient-années (IC95%, 0.61-0.65)

<sup>1</sup> Linkins Ann Intern Med 2003;139:893-900

# Risque hémorragique et âge

- Registre hospitalier (Worcester), 1900 patients EP-TVP
  - Âge > 65 ans
  - Cancer
  - MTEV récidivante

	< 65 years (n=849)	≥65 years (n=1048)	P-value
<b>30-day outcomes (%)</b>			
Major Bleeding	4.8	9.2	<0.001
Recurrent VTE (DVT or PE)	5.6	3.9	0.30
Recurrent PE (with or without DVT)	1.6	1.0	0.50
Mortality	4.2	11.2	<0.0001
<b>1-year outcomes (%)</b>			
Major Bleeding	6.8	13.6	<0.001
Recurrent VTE (DVT or PE)	14.0	10.8	0.30
Recurrent PE (with or without DVT)	4.1	2.7	0.50
Mortality	13.8	30.9	<0.001

# Facteurs de risque d'hémorragie sous AVK

- Age > 65 ans
- ATCD d'hémorragie GI ou autre
- I Rénale chronique
- I hépatique
- Antiagrégants plaquettaires
- Mauvaise compliance
- Alcoolisme









# Quel traitement?

- AVK
- AOD
- Aspirine



# AVK: quelle intensité d'anticoagulation en prophylaxie secondaire?



Patients MTEV idiopathique traités > 3 mois par AVK puis randomisés

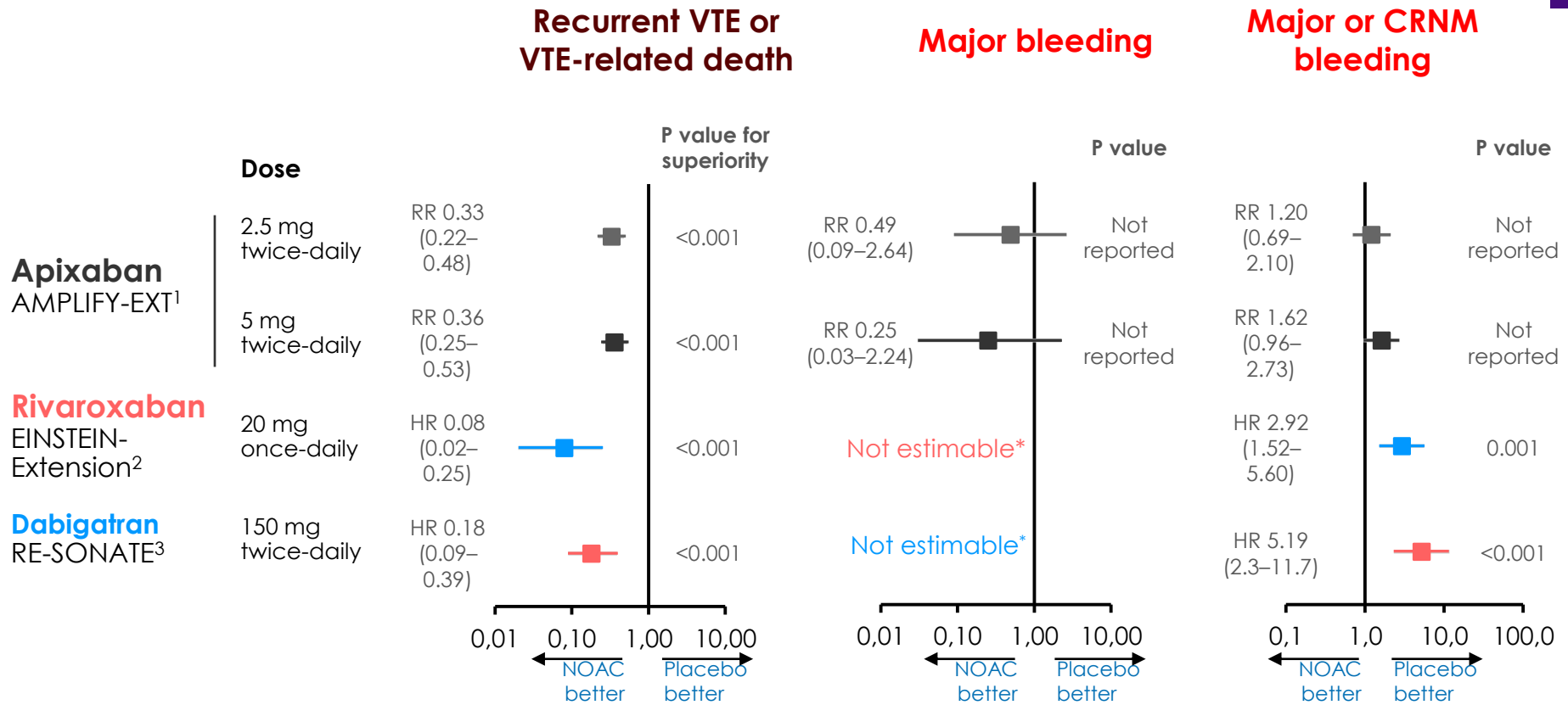
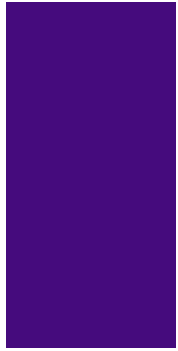
	Placebo	INR 1.5 – 2	INR 2 – 3	
	Prevent <sup>1</sup>	Prevent	ELATE <sup>2</sup>	ELATE
Récidives	7.2	2.6	1.9	0.7
Hémorragies	0.4	0.9	1.1	0.9

% patients/année

1 Ridker et al NEJM 2003

2 Kearon et al NEJM 2003

# Evaluation des AOD en prophylaxie secondaire de la MTEV



\* Odds ratio not calculable due to no events in the placebo arm

1. Agnelli et al. *N Engl J Med* 2013;368:699-708
2. Bauersachs et al. *N Engl J Med* 2010;363:2499-2510
3. Schulman et al. *N Engl J Med* 2013;368:709-18



# Conclusions



- Quelle durée?
  - **Jamais moins de 3 mois**
  - Au delà du 3<sup>ème</sup> mois: **contexte de survenue**
    - 1<sup>er</sup> épisode provoqué: stop
    - 1<sup>er</sup> épisode non provoqué sans cancer:  $\geq 6$  mois
      - Évaluer la balance risque (Hgie) bénéfice (prévention des Récidives): poursuivre si favorable et **réévaluer régulièrement**
      - Moduler la durée
    - 2<sup>ème</sup> épisode non provoqué / SAPL / déficit AT: à vie

# Conclusions



## ■ Quel traitement?

- A la phase aiguë
  - HBPM/Fonda-AVK: efficace et sûr
  - AOD: au moins aussi efficace et sûr, - d'hémorragie grave (?) + simple
- En prophylaxie secondaire
  - AVK: INR 2-3, efficace, risque hémorragique
  - AOD: efficace vs placebo, risque hémorragique?, intérêt de la 1/2 dose à évaluer +++, coût > à celui des AVK
  - Aspirine: - efficace que les AVK, risque hémorragique non nul