

Revue d'utilisation médicamenteuse de la daltéparine (Fragmin^{MD}) à la Maison Michel-Sarrazin

Congrès du Réseau de soins palliatifs du Québec

Mélanie Caouette, B. Pharm., M.Sc.

Hôpital Louis-H. Lafontaine

30 mai 2011

Objectifs de la présentation

- 1- Comprendre la problématique entre le risque de thromboembolies veineuses et le risque de l'anticoagulation chez les patients atteints d'un cancer
- 2- Connaître les principales lignes directrices concernant l'anticoagulation chez les patients atteints d'un cancer
- 3- Apprécier les résultats de l'étude réalisée à la Maison Michel-Sarrazin et son impact sur la pratique actuelle
- 4- Prendre connaissance du guide d'utilisation de la dalteparine réalisé suite aux résultats de l'étude

PARTIE 1

Risque de thromboembolies
veineuses et de
l'anticoagulation chez les
patients atteints d'un cancer



Thromboembolies veineuses chez les patients atteints d'un cancer

Thromboembolie veineuse (TEV):

- Complication la plus fréquente
- 2^e cause de mortalité chez les patients avec cancer actif
- Incidence 2 à 6 fois plus élevée que dans la population générale
- Thrombose veineuse profonde (TVP) symptomatique atteint 4-20 % patients
- Étude post-mortem: jusqu'à 50 % d'embolies pulmonaires

Anticoagulation:

- 2 à 6 fois, + risque de complications hémorragiques chez pts atteints d'un cancer



Thromboembolies veineuses chez les patients atteints d'un cancer

Cancer :

- ↑ Risque de TVP ou EP
- Cellules cancéreuses activent directement et indirectement la cascade de coagulation :
 - Élaboration du facteur tissulaire et des cytokines inflammatoires
 - ↑ Nombre de plaquettes et de la stase vasculaire
- Formation du caillot causée par:
 - Atteinte de l'endothélium vasculaire
 - Activation des leucocytes
 - Activation des plaquettes

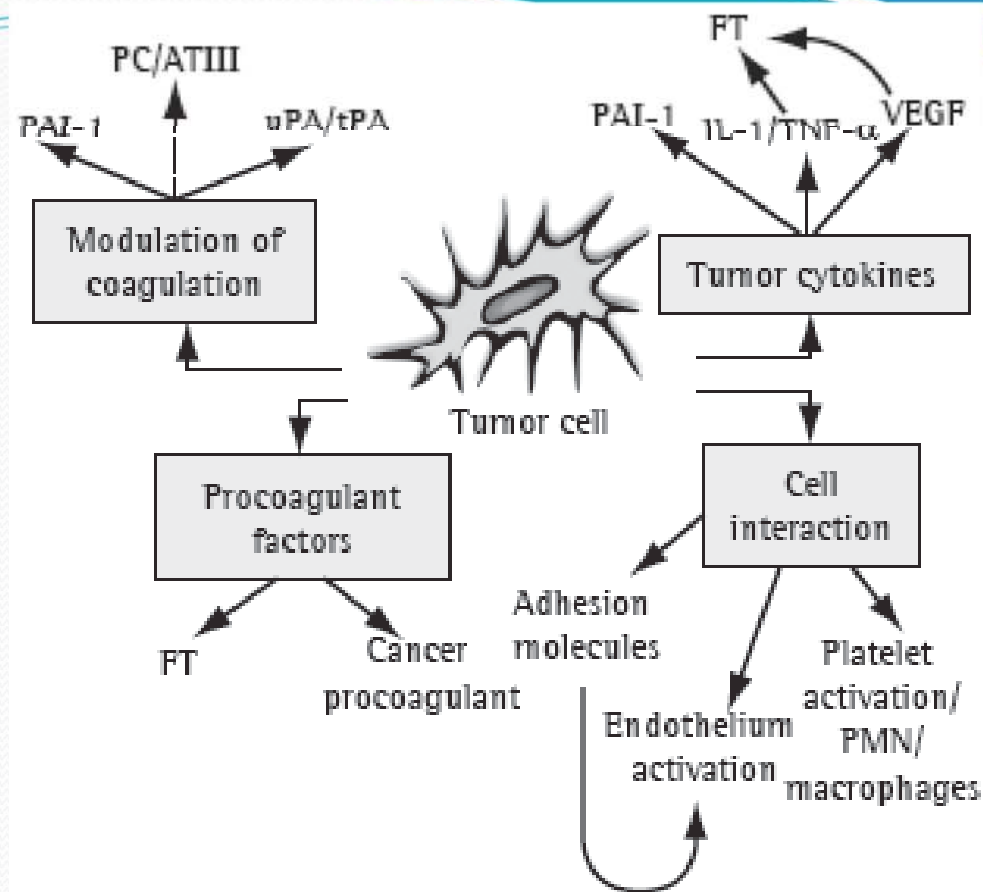


Figure 1 – Prothrombotic mechanisms of tumor cells. PAI-1: plasminogen activator inhibitor 1; PC: protein C; ATIII: antithrombin III; uPA: urokinase-type plasminogen activator; tPA: tissue-type plasminogen activator; TF: tissue factor; VEGF: vascular endothelial growth factor; IL-1: interleukin-1; TNF- α : tumor necrosis factor alpha; TU: tumor; and PMN: polymorphonuclear leukocytes.

Ref: J. bras. pnei

Facteurs de risque de TEV liés au cancer

Type de tumeur:

- Pancréas
- Estomac
- Cerveau
- Ovaires, endomètre
- Cancers pulmonaires
- Cancers rénaux
- Cancers hématologiques

Métastases = + risques

Période initiale (3-6 mois après le diagnostic) = + risquée

Facteurs extrinsèques augmentant le risque de TEV

Facteurs liés aux patients:

- Âge ≥ 65 ans
- Race (haute incidence chez afro-américains, faible incidence asiatiques, habitants des îles du Pacifique)
- Comorbidités: (ex.: infection, maladies respiratoires, rénales, AVC, ATCD de TEV, thrombophilies, obésité)

Facteurs liés au traitement:

- Chirurgie majeure
- Chimiothérapie, radiothérapie
- Cathéter veineux central (CVC)
- Immobilisation prolongée
- Médicaments: Aranesp^{MD}, Eprex^{MD}, Avastin^{MD}, lenalidomide, thalidomide, dexaméthasone



Anticoagulation chez les patients atteints d'un cancer - Warfarine-

Avantages:

- Peu coûteuse
- Effet réversible avec vitamine K

Inconvénients:

- + risque de récurrences de TEV (entre 10 et 30 %) et de saignements sévères
- Début d'action lent
- Prises de sang fréquentes pour suivre le RNI
- Ajustement plus difficile chez les patients atteints d'un cancer (état général fluctuant des patients, nombreuses interactions médicamenteuses, malnutrition, vomissements, dysfonction hépatique, etc.)

Anticoagulation chez les patients atteints d'un cancer – Héparine de faible poids moléculaire -

- **Avantages**

- Effet anticoagulant et début d'action prévisibles
- Dose ajustable en fonction du poids
- Ne nécessite pas en général de surveillance des analyses de laboratoires

- **Inconvénients**

- Effet partiellement réversible par la protamine
- Coût (5,5 % budget totale en 2008 à MMS)
- Injection sous-cutanée = impact sur qualité vie ?
 - Les études ont démontré une bonne acceptabilité
 - Amélioration de la qualité de vie en donnant aux patients un sentiment de sécurité et de confiance

Héparines de faible poids moléculaire ou warfarine ?

- Étude CLOT (NEJM 2003; 349(2): 146-53).
 - Plus grande étude comparant la daltéparine à la warfarine
 - 676 patients avec soit TVP, EP ou les deux
 - Daltéparine x 6 mois, comparée à daltéparine x 5-7 jours suivie de warfarine x 6 mois
 - Doses daltéparine étudiées : 200 UI/kg DIE x 1 mois puis, 150 UI/kg DIE x 5 mois
 - Résultats: récurrence de TVP: 27 pts avec daltéparine vs 53 patients avec warfarine

→ Conclusion: Daltéparine > warfarine pour prévenir récurrence de TVP sans ↑ risque de saignement

Héparines de faible poids moléculaire ou warfarine ?

- **Étude Monreal (J Thromb Haemost 2004; 2(8): 1311-5).**
 - 203 patients en phase avancée d'un cancer
 - Patients avec métastases cérébrales ou hépatiques et + à risque de saignements que dans l'étude CLOT
 - Doses d'altéparine étudiées : 200 UI/kg DIE x 7 jours puis 10 000 UI DIE x 3 mois.
 - Résultats
 - Récurrence de TEV: 18 patients (9%)
 - Saignement majeur: 11 patients (5%)

PARTIE 2

Lignes directrices concernant
l'anticoagulation chez les
patients atteints d'un cancer



Lignes directrices – Organismes-

- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- American College of Chest Physicians (ACCP)
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)
- National Comprehensive Cancer Center Network (NCCN)
- European Society of Medical Oncology (ESMO)

Thromboprophylaxie primaire

- **Héparines de faible poids moléculaire (HFPM) et impact sur la survie**
 - Daltéparine 5000 UI DIE vs placebo le plus souvent
 - Les évidences ne sont pas claires
 - Quelques études positives et d'autres négatives
 - Bénéfices semblent supérieurs si:
 - Atteinte locale non métastatique
 - Meilleur pronostic (Pronostic > 6 mois)
 - Certains types de cancer: ex.: poumons, gastro-intestinal

Thromboprophylaxie primaire

- **Revue Cochrane en 2011 évalue l'efficacité et la sécurité de la prophylaxie primaire chez pts atteints d'un cancer**
 - 9 études randomisées contrôlées, 2857 pts, avec héparine non fractionnée ou HFPM
 - Résultats
 - Effet sur la mortalité: statistiquement significatif à 24 mois mais pas à 12 mois
 - Thérapie avec héparine: ↓ significative des TEV
 - ⊗ Différence significative pour saignements majeurs ou mineurs
 - Conclusions
 - HFPM possiblement > HNF, nécessite plus d'études

- Recommandations -

Paramètre	ASCO	NCCN	ESMO
Prophylaxie 1° chez pts avec cancer en ambulatoire	⊖ Sauf si myélome multiple recevant régime thalidomide/lénalidomide	⊖ Sauf si myélome multiple recevant régime thalidomide/lénalidomide	⊖ Sauf si myélome multiple recevant régime thalidomide/lénalidomide
Prophylaxie 1° chez pts avec cancer hospitalisés	OUI pour tous les pts	OUI pour tous les pts	Si pt immobilisé avec mx aiguë
Prophylaxie 1° chez pts avec cancer allant en chirurgie	OUI max 4 semaines	OUI max 4 semaines	OUI max 28-35 jours
Prophylaxie 1° chez pts avec cancer ayant un cathéter veineux central	⊖	⊖	⊖

Recommandations

– Prophylaxie primaire –

Durée de traitement

- 6-10 jours ou la durée de l'hospitalisation
- Durée max de 4 semaines si pts chirurgicaux à haut risque ou recevant régime thalidomide/lénalidomide

Agents recommandés en prévention primaire:

- HFPM
 - Daltéparine 5000 UI SC DIE
 - Enoxaparine 40 mg SC DIE
 - Tinzaparine 4500 UI (ou 75UI/kg) SC DIE
- Fondaparinux 2,5 mg SC DIE
- Héparine non fractionnée 5000 U SC BID à TID

Recommandations ASCO et NCCN

-Traitement TVP ou EP –

- **Agents de choix chez pts atteints d'un cancer**
 - HFPM
 - Daltéparine 200 UI/kg DIE x 1 mois puis 150 UI/kg SC DIE (la seule à avoir une indication officielle)
 - Enoxaparine 1,5 mg/kg SC DIE
 - Tinzaparine 175 UI/kg SC DIE
- Fondaparinux et héparine non fractionnée plus rarement utilisés
- Warfarine : fait encore partie des recommandations mais seulement après un tx initial avec HFPM

Recommandations

- Traitement TVP ou EP -

- **Durée de traitement**

- ASCO: au moins 6 mois après l'événement, indéfiniment si cancer actif
- NCCN: idem à ASCO, évaluer durée tx selon facteurs de risque
- ESMO: au moins 3-6 mois, indéfiniment si cancer actif
- ACCP: possible > 6 mois si haut risque de récurrence (ex.: thrombophilie héréditaire, ≥ 1 épisode TEV)
- ➔ Noble SIR. Int J Pall Nurs 2007: 3 mois acceptable si facteur de risque de récurrence est faible

Problème: la plupart des études réalisées (CLOT, Monreal), duraient un maximum de 6 mois

Que faire en soins palliatifs ?

- Aucune ligne directrice pour thromboprophylaxie 1° ou 2°
- Pts avec pronostic ≤ 3 mois
 - Souvent exclus des études !

Que faire en soins palliatifs ?

- **Quelques études réalisées**

- Kierner Am J Hosp Palliat Care 2008
 - Opinion diffère selon les spécialistes
 - Exemple d'un pt avec $\odot$ TEV et Score Karnofsky = 20:
 - 40 % oncologues débutent une prophylaxie 1^o vs 0% généralistes
- Noble et Finlay 2000 et 2005
 - Étude sur unité soins palliatifs avec pts haut risque prothrombotique recevant HFPM en prophylaxie 1^o
 - 2000: 62 % médecins arrêteraient d'emblée thromboprophylaxie
 - 2005: 18 % médecins arrêteraient d'emblée thromboprophylaxie et 20% considéreraient les préférences du patient

Que faire en soins palliatifs ?

- Quelques études réalisées
 - Legault et al JPSM 2011
 - Étude unité de soins palliatifs
 - Arrêt d'emblée prophylaxie 1°, prophylaxie 2° réévaluée
 - Résultats: 1 des 36 pts ayant cessé tx a fait une TVP
 - Conclusion: il apparaît justifiable de cesser prophylaxie 1°
- Certain consensus entre oncologues et intensivistes pour prophylaxie 1°
 - Cesser lorsque pt en phase terminale
 - Cesser si score Karnofsky < 10
- Durée de traitement pour prophylaxie 2° ? Ne semble pas y avoir de consensus

Que faire en soins palliatifs ?

- **Arguments contre prophylaxie primaire avec HFPM (McLean et al: Palliat Medecine 2010)**
 - Peu de TEV symptomatique dans cette population
 - Effets indésirables possibles
 - Augmente la survie
 - EP = peu de détresse associée
 - Invasif = possible atteinte à la qualité de vie
 - Coûteux
 - Bénéfices semblent supérieurs avec atteinte locale et meilleur pronostic

PARTIE 3

Étude: Revue d'utilisation
médicamenteuse de la
daltéparine à la Maison
Michel-Sarrazin

Maison Michel-Sarrazin (MMS)

- Établissement de 15 lits accueillants des patients en phase terminale d'un cancer avec pronostic ≤ 2 mois
- Daltéparine = la principale héparine de faible poids moléculaire (HFPM) utilisée
- Budget pour HFPM
 - 2007-2008 : 3 % du budget total de la pharmacie
 - 2008-2009 : 9 % du budget total de la pharmacie



Objectif

- L'objectif de l'étude est de déterminer la proportion d'ordonnances médicales rédigées à la Maison Michel-Sarrazin (MMS) entre le 13 juin 2006 et le 14 août 2008 qui sont conformes à des critères explicites et objectifs d'utilisation de la daltéparine.



Méthodologie

Devis

- Étude descriptive rétrospective de population transversale menée sous forme de revue d'utilisation médicamenteuse

Population à l'étude

- Regroupe les ordonnances de daltéparine figurant au dossier de patients admis à la MMS et rédigées entre le 13 juin 2006 et le 14 août 2008
- Aucun critère d'exclusion



Méthodologie

- Étapes préliminaires à la collecte de données -

Grille de critères d'utilisation de la daltéparine

- 1- Indication
- 2- Doses de daltéparine
- 3- Durée de traitement
- 4- Gestion des EI et complications
- 5- Suivi thérapeutique

Formulaire de données complémentaires

- Données socio-démographiques et cliniques

Processus

- Rencontres avec les membres du comité de pharmacologie

Méthodologie

- Grille de critères d'utilisation de la daltéparine

Critères	Conformité
1- Indication	- <i>Prophylaxie primaire:</i> Non acceptée, réévaluer l'indication quelques jours après l'admission - <i>Prophylaxie secondaire:</i> Indication pour TVP ou EP
2- Doses	- <i>Régime CLOT :</i> Daltéparine 200 UI/kg SC DIE (max 18 000 UI) pour le 1^{er} mois, puis 150 UI/kg SC DIE x 5 mois - <i>Régime Monreal :</i> Daltéparine 200 UI/kg SC DIE pour 7 jours puis 10 000 UI SC DIE x 3 mois N.B. Écart de doses acceptées = $\pm 8,5 \%$

Méthodologie

- Grille de critères d'utilisation de la daltéparine -

Critères	Conformité
3- Durée tx	- Cesser daltéparine si pt anticoagulé depuis ≥ 6 mois dernière thromboembolie veineuse (TEV) - Conforme de cesser tx si pt anticoagulé entre 3 et 6 mois depuis dernière TEV après discussion avec MD et si <u>faible</u> risque de récurrence - Durée tx ≥ 6 mois depuis dernière TEV acceptable chez pt à <u>haut</u> risque de récurrence

Méthodologie

- Grille de critères d'utilisation de la daltéparine

Critères	Conformités
4- Gestion des effets indésirables (EI) et des complications	
Saignement majeur	Cesser daltéparine
Saignement mineur	Ré-évaluer pertinence tx
Thrombocytopénie (↓ des plaquettes d'au moins 30 %)	- Si plaquettes entre $50 \times 10^9/L$ et $100 \times 10^9/L$: ↓ dose quotidienne de 2500 UI jusqu'à ce que plaquettes $> 100 \times 10^9/L$ - Si plaquettes $< 50 \times 10^9/L$: cesser la daltéparine
Récurrence d'EP ou de TVP	-Ajustement de la dose de daltéparine à la hausse en fonction du poids - ou - Observation sx

Méthodologie

- Grille de critères d'utilisation de la daltéparine

Critères	Conformité
5- Suivi thérapeutique	- <i>Indication de la daltéparine :</i> Doit être clairement identifiée ≤ 7 Jrs suivant admission
	- <i>Doses de la daltéparine :</i> Ajuster selon poids et temps depuis dernière TEV ≤ 7 Jrs suivant admission
	- <i>Raisons arrêt tx:</i> • Décès • Patient refuse tx • Saignement majeur ou autre EI • Risques saignements > bénéfices • Patient inconscient • Patient précaire • Autre

Méthodologie

- Collecte de données -

- Janvier à début février 2009 (5 sems)
- **Déroulement**
 - 1- Dossiers révisés et ordonnances comparées aux critères explicites
 - 2- Pour chaque ordonnance : statut de conformité ou de déviance pour les 5 critères
 - 3- Comité de pharmacologie : analyse de chacune des ordonnances déviantes pour ≥ 1 critère et jugement clinique apporté



Analyse statistique

Statistiques descriptives

- Moyennes, proportions, écart-types

Mesure de conformité pour chacun des critères

- Mesure de prévalence
 - Proportion (%) d'ordonnances conformes pour les 5 critères et pour la conformité globale

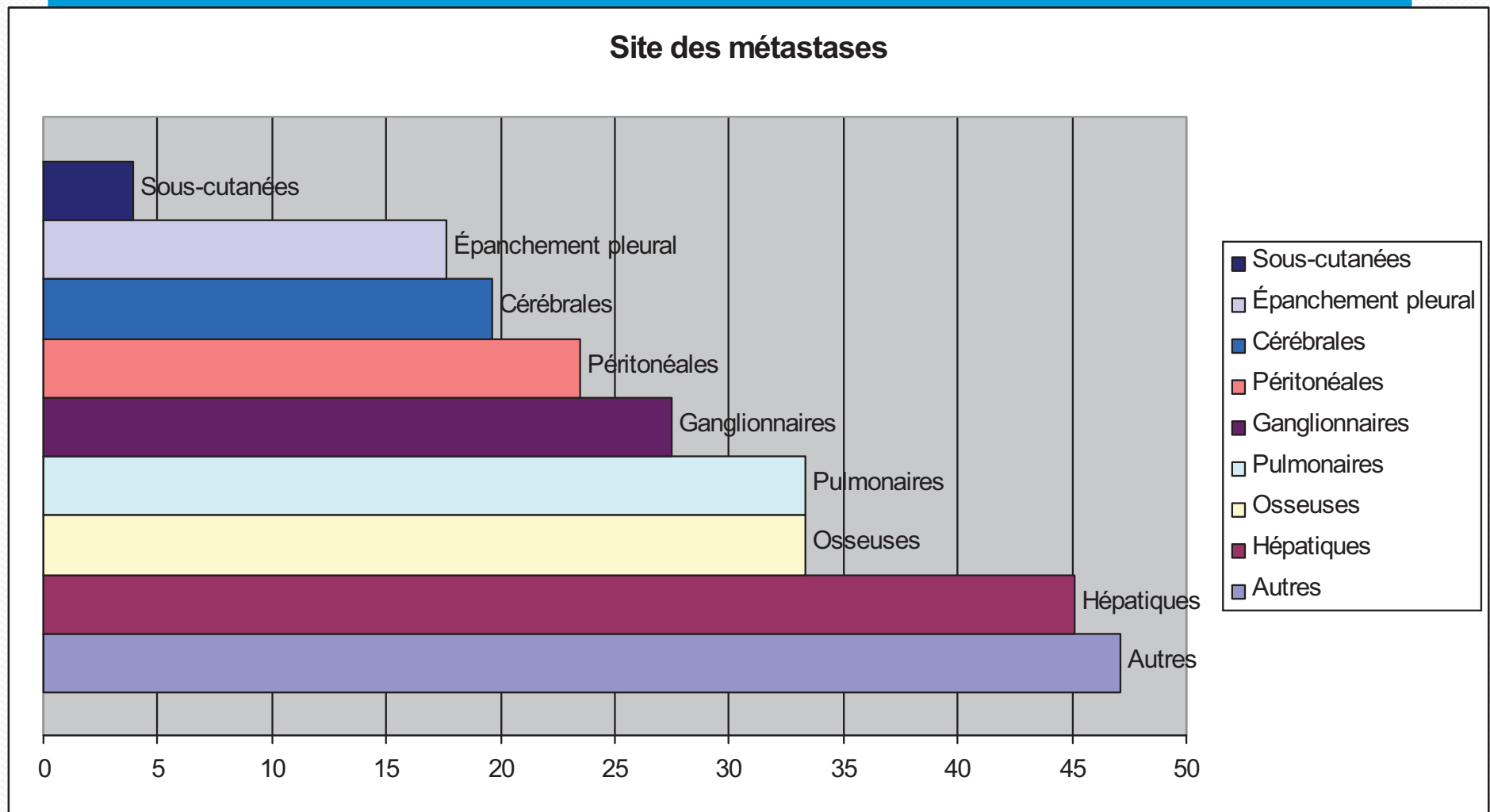
Résultats

Tableau 1. Caractéristiques des patients à l'étude (N = 51)

Âge moyen	63,82 $\pm$ 11,86 ans
• Minimum	32 ans
• Maximum	85 ans
Sexe	
• Masculin	15 (29,4 %)
• Féminin	36 (70,6 %)
Durée moyenne de séjour	18,88 $\pm$ 18,61 jours
• Minimum	1 jour
• Maximum	83 jours
Avait daltéparine à l'admission	46 (90,2 %)

Résultats

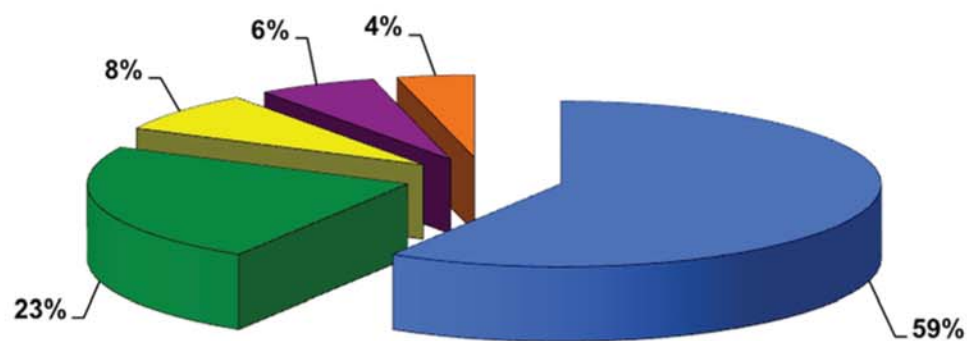
Figure 1.1. Principaux sites de métastases (N = 51)



Résultats

Figure 1.

Indications justifiant l'administration de la daltéparine (N=51)

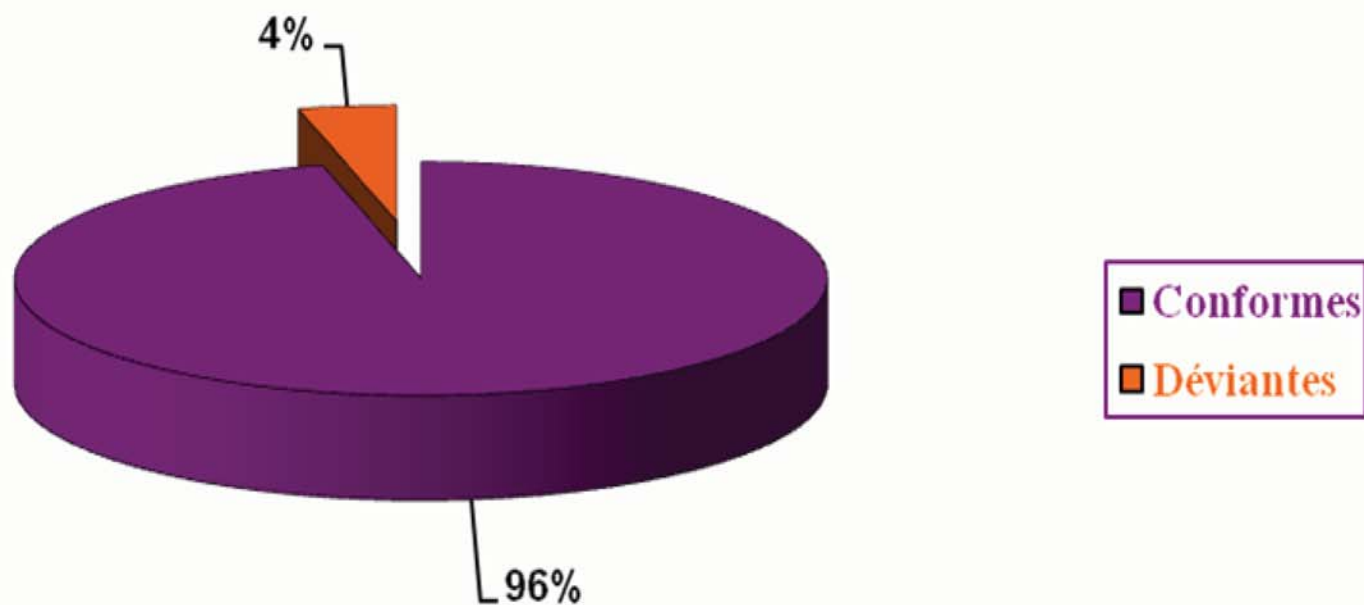


- Thrombose veineuse profonde seulement
- Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire
- Embolie pulmonaire seulement
- Autres
- Inconnue

Résultats

Figure 2.

Proportion d'ordonnances conformes pour l'indication (N=51)



Résultats

Figure 3.

Proportion d'ordonnances conformes pour les doses de daltéparine prescrites (N=51)

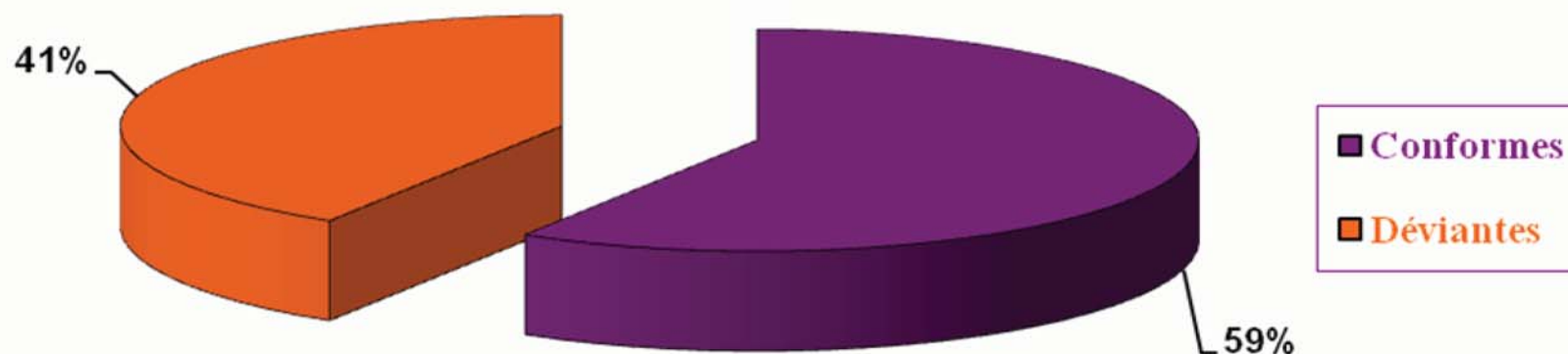


Tableau 2. Doses de daltéparine en prophylaxie secondaire

Doses	Nombre patients (%)
Prophylaxie secondaire	47 (92,2 %)
Régime posologique •CLOT 200 UI/kg SC DIE x 1 mois, puis 150 UI/kg SC DIE pour 5 mois •Monreal 200 UI/kg SC DIE x 7 jours puis 10 000 UI SC DIE pour 3 mois	18 (38,3 %) 0 (0 %)
Raisons régime autre •Dose aurait due être 150 U/kg •Inconnue •Écart avec dose visée est trop grand •Présence de saignements ou risque de saignements •Patient obèse •Insuffisance rénale •Dose aurait due être 200 U/kg •Pas le bon poids pour le calcul	29 (61,7 %) 7 (14,8 %) 6 (12,8 %) 6 (12,8 %) 4 (8,5 %) 2 (4,3 %) 2 (4,3 %) 1 (2,1 %) 1 (2,1 %)

Résultats

Figure 4.

Proportion d'ordonnances conformes pour la durée de traitement avec la daltéparine (N=51)



Résultats

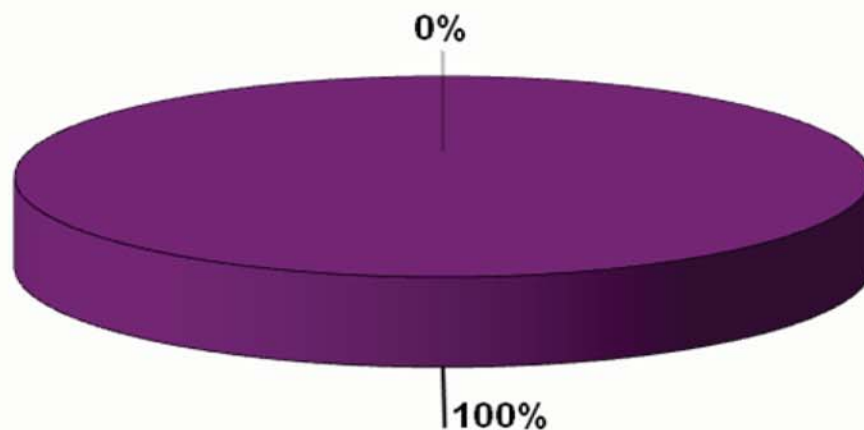
Tableau 3. Durée de traitement en prophylaxie secondaire

Durée traitement	Nombre patients (%)
Traitement anticoagulant depuis < 6 mois du dernier événement	36 (76,6 %)
Traitement anticoagulant depuis $\geq$ 6 mois du dernier événement	7 (14,9 %)
Raisons durée traitement autre •Anticoagulé à vie •Patient veut poursuivre tx •Inconnue	2 (4,3 %) 1 (2,2 %) 1 (2,1%)

Résultats

Figure 5.

Proportion d'ordonnances conformes pour la gestion des effets indésirables (N=51)



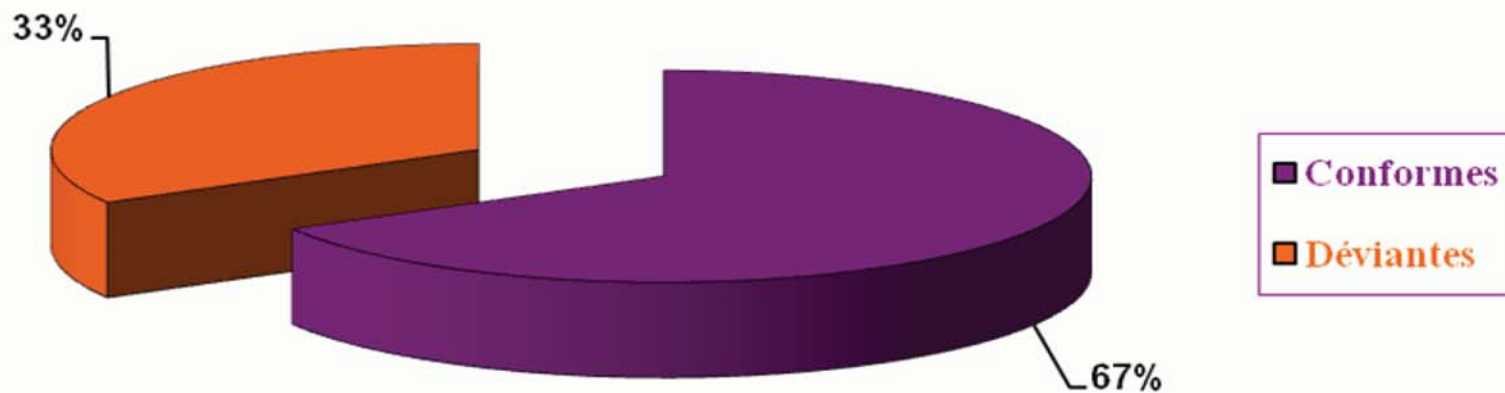
Complications présentes chez 19 patients

Ecchymoses (5) Saignement site (4) Hématurie (4) Epistaxis (3) Méléna (1)
Hémoptysie (1) Récurrence TVP suspectée (1) Récurrence EP suspectée (2)

Résultats

Figure 6.

Proportion d'ordonnances conformes pour le suivi thérapeutique (N=51)



Résultats

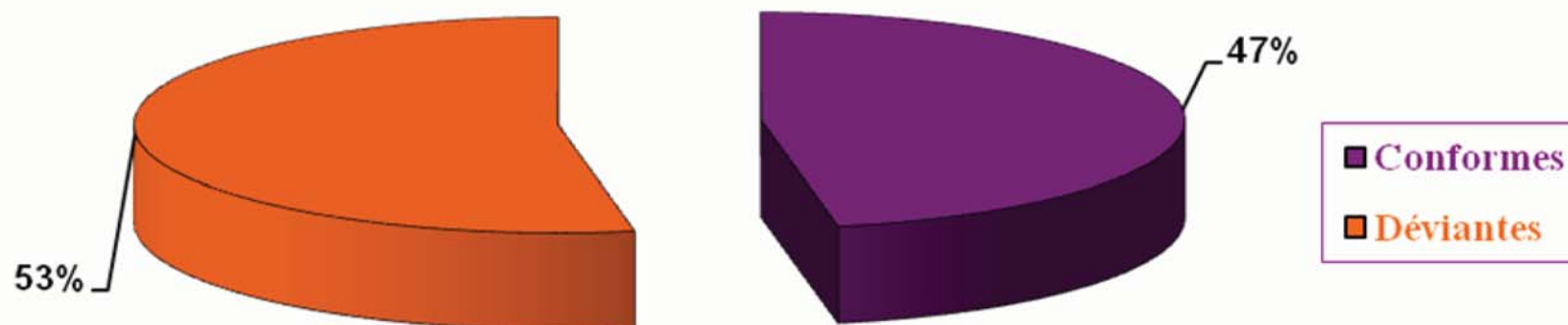
Tableau 4. Raisons d'arrêt traitement

Raisons arrêt traitement	Nombre de patients (%)
Conformité arrêt tx	51 (100 %)
Raisons arrêt traitement (au moins 1)	
•Décès	18 (35,3 %)
•Pt précaire	17 (33,3 %)
•Raison autre seulement	9 (17,6 %)
•Risque saignements > bénéfices	5 (9,8 %)
escomptés	2 (3,9 %)
•Patient refuse tx	
Raisons arrêt tx autres (N = 22)	
•Pt ou famille d'accord pour l'arrêt	8 (36,4 %)
•Arrêt des rx non utiles	5 (22,7 %)
•Pt pré-précaire (pronostic < 1 semaine, ↓ état général)	4 (18,3 %)
•Sédation terminale	3 (13,6 %)
•TVP > 6 mois	1 (4,5 %)
•PH recommande l'arrêt	1 (4,5 %)

Résultats

Figure 7.

Proportion d'ordonnances conformes pour l'ensemble des critères étudiés (N=51)





Discussion

- Résumé des résultats -

Près de 100 % ordonnances conformes pour :

- Indication
- Gestion des EI et complications

Proportion d'ordonnances déviantes + élevée pour :

- Doses
 - Durée tx
 - Suivi thérapeutique
-
- **Conformité globale < 50 %**



Discussion

- Signification des résultats -

- Portrait représentatif des patients à la MMS
- **Améliorations à apporter pour :**
 - Indication : prophylaxie 1^o non acceptée, tx doit être réévalué ≤ 7 jours suivant l'admission
 - Doses : ajuster en fonction du poids depuis dernier événement ≤ 7 jours suivant l'admission
 - Durée tx : calculer temps depuis dernier événement



Discussion

- Signification des résultats -

- **Améliorations à apporter pour :**
 - Attention particulière pour doses chez patients :
 - Obèses
 - Insuffisants rénaux
 - Pts présentant des saignements mineurs
 - Raison d'arrêt tx doit être indiquée au dossier



Discussion

- Limites de l'étude -

- Caractère rétrospectif de l'étude
- Biais de sélection possible
- Élaboration des critères et révision des ordonnances effectuées par le même comité
- Application des critères
- Fiabilité de l'instrument de mesure
- Validité externe

PARTIE 4

Guide d'utilisation de la daltéparine à la Maison Michel-Sarrazin



Recommandations générales

- Peser les personnes recevant la daltéparine qui n'ont pas de poids récent à leur dossier
- Une étiquette sera apposée sur chaque dossier de patient recevant la daltéparine : « Patient reçoit daltéparine, à réévaluer S.V.P. »

Guide pratique à la MMS pour la daltéparine

Critères	Recommandations
1- Indication	
Thromboprophylaxie primaire (patients n'ayant jamais eu de TVP ou EP)	Ne pas donner la daltéparine sauf si le patient tient absolument à poursuivre le traitement
Thromboprophylaxie secondaire	Indications pour TVP et EP
Autres indications	Analyse cas par cas Indications qui peuvent être acceptées : thrombose du sinus sagittal, fibrillation auriculaire

Guide pratique à la MMS pour la daltéparine

Critères	Recommandations
2- Doses	
Population standard traitée pour TVP ou EP	200 UI/kg SC DIE pour le 1 ^{er} mois, puis 150 unités/kg SC DIE pour 5 mois
Patients obèses	-Maximum de 18 000 UI SC DIE (si poids $\geq$ 99 kg) -↓ à 150 UI/kg DIE après le 1 ^{er} mois si le patient pèse moins de 99 kg
Patients insuffisants rénaux (Clairance à la créatinine $\leq$ 30 mL/min)	↓ dose habituelle de 25 %

Guide pratique à la MMS pour la daltéparine

Critères	Recommandations
2- Doses (suite)	
Patients présentant des saignements	Analyse cas pas cas
Patient avec ascite ou œdème sévère	Utiliser le poids de dosage pour le calcul <u>Poids idéal</u> : Hommes = $[0,9 \times (\text{taille (cm)} - 152,4)] + 50$ Femmes = $[0,9 \times (\text{taille (cm)} - 152,4)] + 45,5$ <u>Poids dosage</u> = $[0,4 (\text{Poids réel} - \text{Poids idéal})] + \text{Poids idéal}$

Guide pratique à la MMS pour la daltéparine

Critères	Recommandations
3- Durée de traitement	
Durée de traitement ≥ 6 mois depuis dernier événement thrombotique	Cesser la daltéparine si patient d'accord
Durée de traitement entre 3 et 6 mois depuis dernier événement thromboembolique	Possible de cesser la daltéparine après discussion avec le médecin
Durée de traitement ≥ 6 mois depuis dernier événement thromboembolique chez patient à haut risque de récurrence (ex. : ≥ 1 épisode antérieur de TEV, problème d'hypercoagulabilité, etc.)	Possible de poursuivre le traitement au-delà de 6 mois après discussion des risques et bénéfices avec le patient

Guide pratique à la MMS pour la daltéparine

Critères	Recommandations
4- Gestion des effets indésirables et complications	
Saignement majeur	Cesser la daltéparine
Thrombocytopénie	- Plaquettes entre $50 \times 10^9/L$ et $100 \times 10^9/L$: ↓ dose quotidienne de 2500 UI jusqu'à ce que les plaquettes soient $> 100 \times 10^9/L$ - Plaquettes $< 50 \times 10^9/L$: cesser la daltéparine

Guide pratique à MMS pour la daltéparine

Critères	Recommandations
4- Gestion des effets indésirables et complications (suite)	
Autre effet indésirable : saignement au site d'injection, ecchymoses, etc.	3 options possibles - Observation des symptômes - ↓ dose de daltéparine - Cesser la daltéparine
Complications : récurrence TVP ou EP suspectée ou confirmée	2 options possibles - Observation des symptômes - Réajuster à la hausse la dose de daltéparine (revoir si la dose est ajustée en fonction du bon poids)

Guide pratique à la MMS pour la daltéparine

Critères	Recommandations
5- Suivi thérapeutique	
1- Indication de la daltéparine	Doit être clairement identifiée au dossier dès l'arrivée à la MMS ou dans les 7 jours suivant l'arrivée
2- Dose de daltéparine	- Peser le patient à l'arrivée si possible - Vérifier le temps écoulé depuis TVP ou EP pour faire les ajustements - Réévaluer la dose dès l'arrivée à la MMS ou dans les 7 jours suivant l'arrivée

Guide pratique à la MMS pour la daltéparine

Critères	Recommandations
5- Suivi thérapeutique (suite)	
3- Raison d'arrêt de traitement	- Doit être clairement identifiée au dossier et discutée avec le patient ou la famille - Envisager un arrêt de traitement lorsque le patient présente des signes de précarité
4- Formule sanguine	- Assurer un suivi de la numération des plaquettes dans la semaine suivant l'initiation d'un <u>nouveau traitement de daltéparine</u> à la MMS et selon l'évaluation du médecin par la suite

Conclusion

- Impact de l'étude -

- Résultats pourraient inspirer d'autres centres à établir leurs propres critères d'utilisation
- À la MMS:
 - L'usage du guide pratique de la daltéparine est courant dans l'établissement
 - Pour chaque nouveau patient admis avec une HFPM, une discussion est entamée avec le patient sur les risques et bénéfices de poursuivre le traitement
 - Le budget annuel alloué pour la daltéparine est ainsi mieux justifié



Remerciements

- Mme Michèle Plante
- Mme Mélanie Simard
- Dr Pierre Gagnon
- Toute l'équipe de la MMS
- RSPQ pour leur invitation !

Questions ?

- Mélanie Caouette, pharmacienne

Email: mcaouette.hlhl@ssss.gouv.qc.ca

- Mélanie Simard: pharmacienne à la MMS

Email: melanie.simard@chuq.qc.ca



Bibliographie

1. Thomson Health Care Series. Drugdex® System. Monographie de la daltéparine. [En ligne]. Adresse URL : <http://www.thomsonhc.com> (page consultée le 18 août 2008)
2. FRAGMIN prescribing information. Monographie de la daltéparine. [En ligne]. Adresse URL: http://www.fragmin.com/professionals/extended_treatment.php (page consultée le 7 septembre 2008)
3. Trousseau A. Phlegmasis alba dolens. In : Clinique médicale d'Hôtel-Dieu de Paris. 1865; 3: 654-812.
4. Stein PD, Beemath A, Meyers FA et al. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. Am J Med 2006; 119: 60-8.
5. Khorana AA, Francis CW, Culakova E et al. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. J Clin Oncol. 2006; 24: 484-90.
6. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. JAMA 2005; 293: 715-22.
7. Chew HK, Wun T, Harvey D et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. Arch Intern Med 2006; 166: 458-64.
8. Khorana AA, Francis CW, Culakova E et al. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. Cancer 2005; 104: 2822-9.
9. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: Determination of frequency and characteristics. Thromb Haemost 2002; 87: 575-9.
10. Khorana AA, Francis CW, Culakova E. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. Journal of Thromboembolism and Haemostasis 2007; 5: 632-34.
11. Lee AYY. Management of thrombosis in cancer: primary prevention and secondary prophylaxis. British Journal of Haematology 2004; 128: 291-302.



Bibliographie

12. Deitcher SR. Cancer-related deep venous thrombosis: clinical importance, treatment challenges and management strategies. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 2003; 29(3): 247-58.
13. Hirsh J, Dallen JE, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, et al. Oral anticoagulants: mechanisms of action, clinical effectiveness and optimal therapeutic range. *Chest* 2001; 119: 108S-21S.
14. Debourdeau P, Elalamy I, Raignac A, Meria P, Gornet JM, Amah Y, Korte W, Marty M, Farge D. Long-term use of daily subcutaneous low molecular weight heparin in cancer patients with venous thromboembolism: why hesitate any longer ? *Support Care Cancer* 2008; 1: 1-9.
15. Ambrus JL, Ambrus CM, Pickren JW. Causes of death in cancer patients. *Journal of Medicine* 1975; 6: 61-4.
16. Johnson MJ, Sproule MW, Paul J. The prevalence and associated variables of deep venous thrombosis in patients with advanced cancer. *Clinical Oncology* 1999; 11: 105-10.
17. Klerk CP, Smorenburg SM, Otten HM. The effect of low molecular weight on survival in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2130-5.
18. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Cowden C, Kakkar AK, Prins M, 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; 349(2): 146-53.
19. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M, et al. American society of clinical oncology guideline: Recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *ASCO* 2007; 25 (34): 5490-505.
20. Monreal M, Zacharski L, Jimienez JA, Roncales J, Vilaesca B. Fixed-dose low-molecular-weight heparin for secondary prevention of venous thromboembolism in patients with disseminated cancer: a prospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2004; 2(8): 1311-5.
21. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism : American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 381S-453S.
22. Noble SIR. Management of venous thromboembolism in patients with advanced cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2008; 9: 577-84.

Bibliographie

21. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism : American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). Chest 2008; 381S-453S.
22. Noble SIR. Management of venous thromboembolism in patients with advanced cancer: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol. 2008; 9: 577-84.
23. Morgan DE, Mutnick AH, Ross MB, et al. Influencing prescribing practice and associated outcomes utilizing the drug use evaluation process. Top Hosp Pharm Manage 1994; 14(3): 1-12.
24. Christensen DB, Fulda TR, Lyles A, et al. Current status of prospective drug utilization review. J Manag Care Pharm 2004; 10(5): 433-41.
25. Réseau de Revue d'Utilisation des Médicaments. L'ABC de la revue d'utilisation des médicaments. 2^e Édition. 2000: 6-89.
26. La Maison Michel-Sarrazin. Statistiques annuelle et cumulatives, patients admis et référés à la MMS 31 mars 2008.
27. Connolly GC, Khorana AA. Risk stratification for cancer-associated venous thromboembolism. Best Pract Res Clin Haematol. 2009; 22: 35-47.
28. Roudaut R, Serri K, Lafitte S. Thrombosis of prosthetic heart valves: diagnosis and therapeutic considerations Heart 2007; 93: 137-142.
29. Noble SIR. The use of long-term low-molecular weight heparin for the treatment of venous thromboembolism in palliative care patients with advanced cancer: a case series of sixty two patients. Pall Med 2007; 21: 473-6.
30. Gouvernement du Québec. Site du Conseil du médicament du Québec, [En ligne]. Adresse URL: <http://www.dcm.gouv.qc.ca/site/accueil.phtml> (page consultée le 24 mars 2009)
31. Office québécois de la langue française. « Le grand dictionnaire terminologique ». [En ligne]. Adresse URL: <http://www.granddictionnaire.com> (page consultée le 7 septembre 2008)
32. Ahmed I, Majeed A, Powell R. Heparin induced thrombocytopenia: diagnosis and management update. Postgrad Med J 2007; 83: 575-82.



Bibliographie

33. Legault S, Tierney S, Sénécal I, et al. Evaluation of a thromboprophylaxis quality improvement project in a palliative care unit. *J Pain Symptom Manage* 2011; 41(3): 503-10.
34. McLean S, Ryan k, O'Donnell JS. Primary thromboprophylaxis in the palliative care setting: a qualitative systematic review. *Palliat Med* 2010; 24(4): 386-95.
35. Tran QN. Role of palliative low-molecular-weight heparin for treating venous thromboembolism in patients with advanced cancer. *Am J Hosp Palliat Care* 2010; 27(6): 416-9.
36. Streiff MB. The national comprehensive cancer center network (NCCN) guidelines on the management of venous thromboembolism in cancer patients. *Thromb Res* 2010; 125(2): S128-33.
37. Lee AY. Thrombosis in cancer: an update on prevention, treatment, and survival benefits of anticoagulants. *Hematology Am Soc hematology Educ Program* 2010; 2010: 144-9.
38. Kessler CM. The link between cancer and venous thromboembolism: a review. *Am J Clin Oncol* 2009; 32(4): S3-7.
39. Cohen AT, Nandini B, Wills JO, et al. VTE prophylaxis for the medical patient: where do we stand ? – A focus on cancer patients. *Thromb Res* 2010; 125(2): S21-9.
40. Rodrigues CA, Ferrarotto R, Kalil Filho R, et al. Venous thromboembolism and cancer: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis* 2010; 30(1): 67-78.
41. Trujillo-Santos J, Monreal M. Anticoagulant use in cancer patients. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12(3): 351-62.
42. Lyman GH, Kuderer NM. Prevention and treatment of venous thromboembolism among patients with cancer: The American Society of Clinical Oncology Guidelines 2010; 125(2): S120-127.
43. Madalà M, Falanga A, Roila F, et al. Management of venous thromboembolism in cancer patients: ESMO clinical recommendations. *Ann Oncol* 2009; 20(4): 182-4.
44. Akl EA, Gunukula S, Barba M. Parenteral anticoagulation in patients with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 13(4): CD006652.