

An iceberg floating in the ocean. The tip of the iceberg is above the water line, and the much larger part of the iceberg is submerged below the water line. The sky is blue with some clouds, and the water is a deep blue.

EP fatales
EP

TVP symptomatiques

TVP proximales phlébo

Les nouveaux anticoagulants

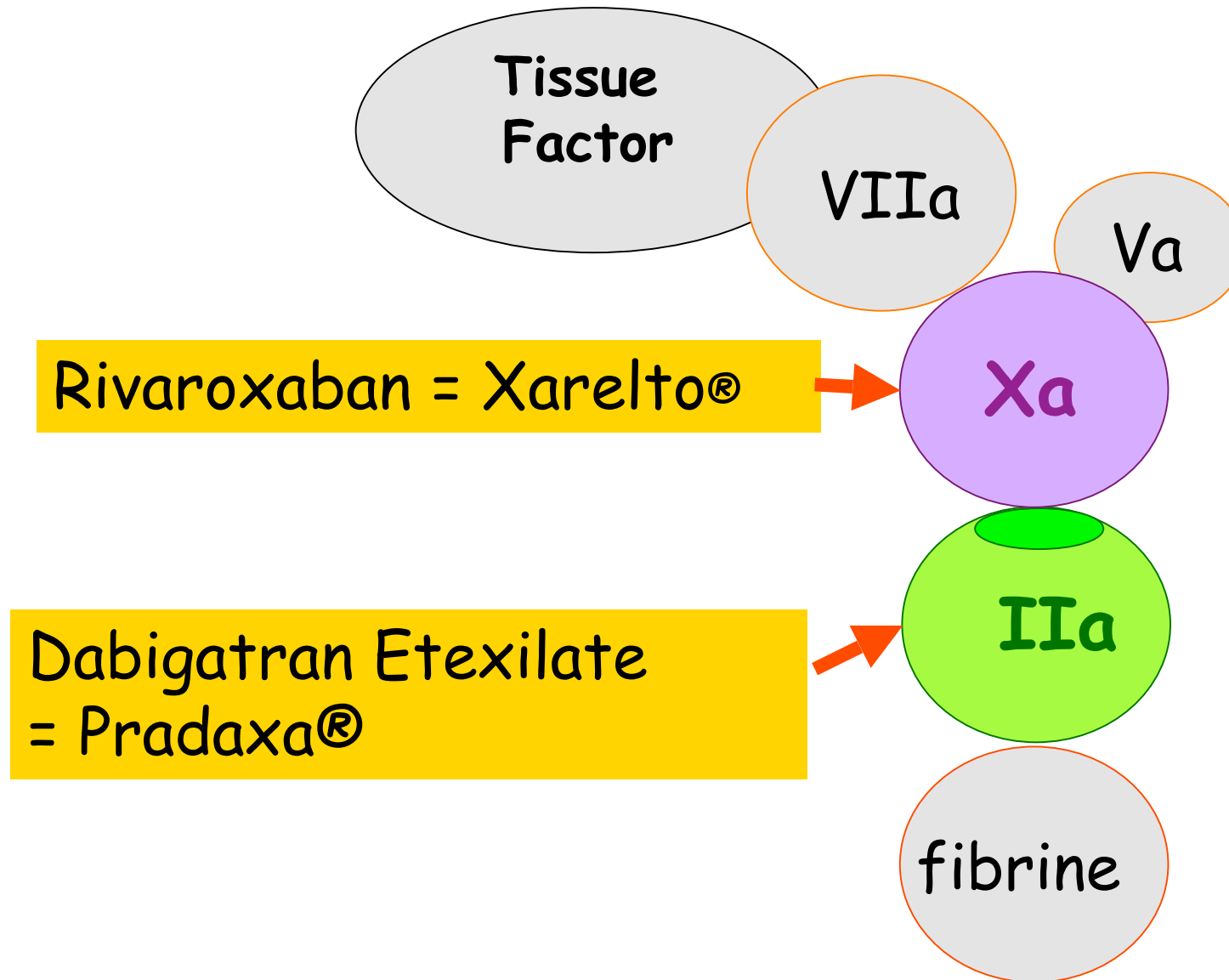
N. Rosencher

Déclaration de conflit d'intérêt

1. Abbott,
2. Astra-Zeneca,
3. Bayer,
4. Bristol Meyer Squibb,
5. B-Braun,
6. Boëringher-Ingelheim,
7. General Electric,
8. Glaxo-Smith-Klein,
9. Hoffmann La Roche,
10. Haemonetics,
11. Janssen-Cilag,
12. LFB
13. Sanofi-Aventis

New oral anticoagulants : Xa ou IIa ?

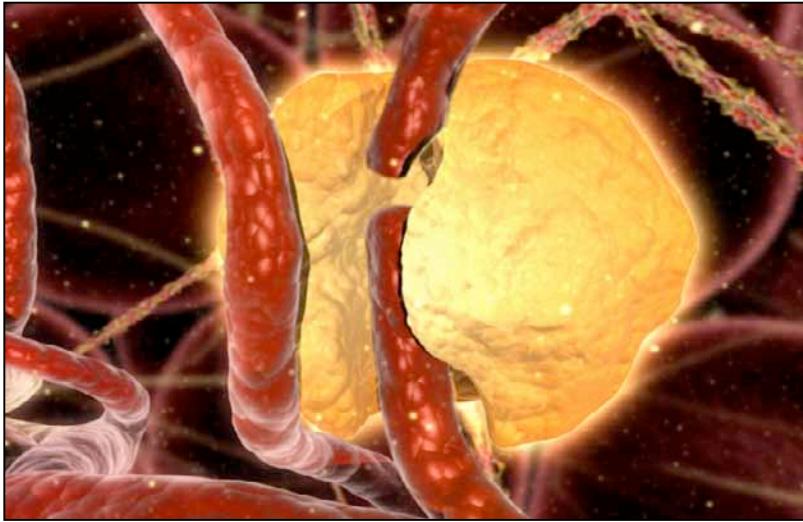
Already on the market in Europe



L'anti thrombine s'habille en..... Pradaxa®
pour écraser le thrombus



Thrombine liée au thrombus



Not suppressed by:

- Anticoagulants that only inhibit thrombin production.
- Anticoagulants that inhibit thrombin through antithrombin.

Suppressed by : only **Direct**
thrombin inhibitors

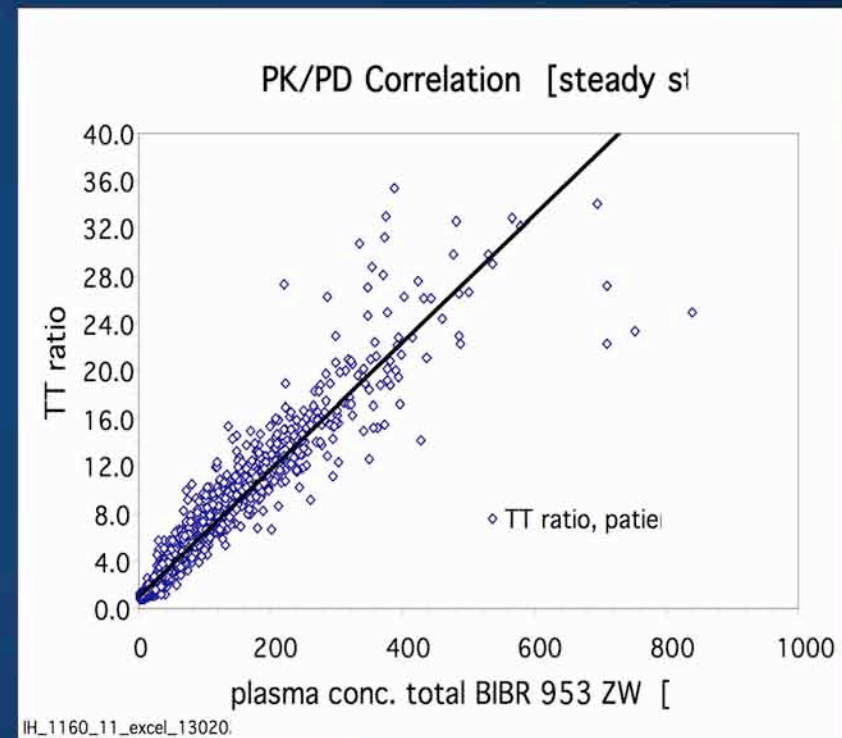
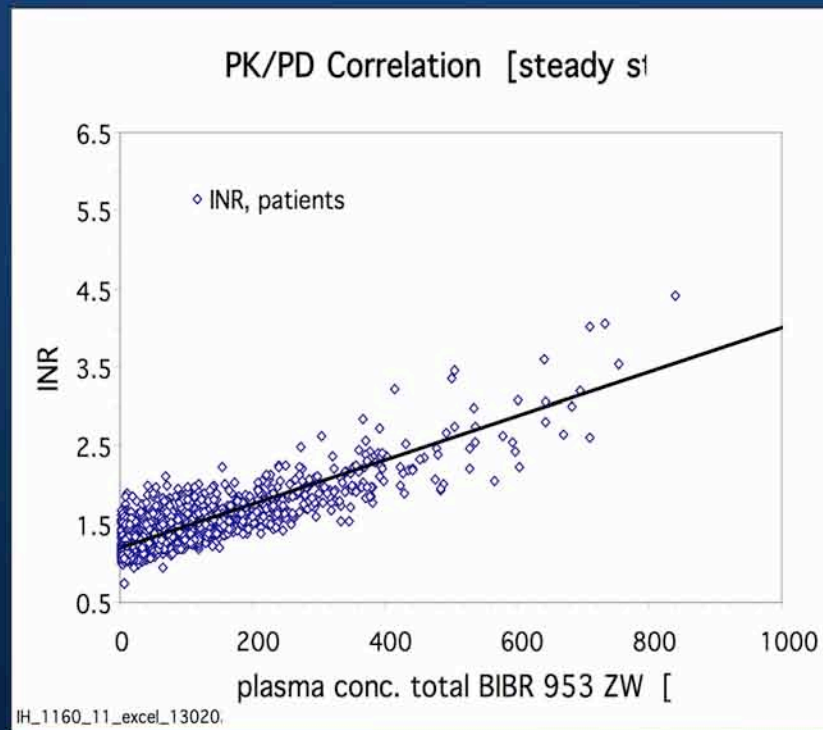
Pharmacologie du Pradaxa® : anti thrombine spécifique réversible

1. T_{max}= Temps pour atteindre la concentration max = 2 à 4h, mais pic retardé de 6h et moins élevé en postop immédiat (ralentissement gastro-intestinal)
2. Demi-vie 14h à 17h chez sujet âgé
3. Pas d'interaction avec l'alimentation
4. Absorption intestinale et biodisponibilité = 7% , mais très bonne reproductibilité
5. Faible variabilité inter et intra individuelle
6. Pas de surveillance de la coagulation nécessaire
7. Pas de risque de TIH

Pharmacologie du dabigatran = Pradaxa® : anti thrombine spécifique

1. Métabolisé par le foie, mais pas par le cytochrome P450 , donc peu d'interférence médicamenteuse, mais le transporteur est la P-glycoprotein
2. Excrétion 85% par le rein mais dialysable
3. Genotoxicité =0, mais effet favorisant les avortements spontanés chez l'animal
4. Pas de différence entre les ethnies
5. Synthétique, par voie orale, une prise par jour de 2 gélules, mais moitié de la dose le jour de l'intervention
6. Se présente sous forme de gélule dosée à 75 mg et 110mg

Dabigatran Dose response - INR and TT



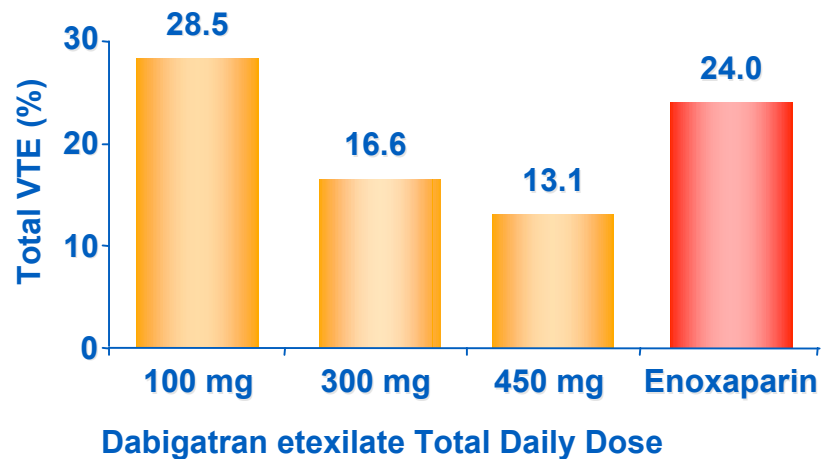
AMM Européenne: Pradaxa ®

1. Les 2 doses sont acceptées pour la PTH et PTG (et reprises) selon les durées recommandées
 - 150mg/j pour les sujets de plus de 75 ans ou I. rénaux modérés et/ou sous amiodarone
 - 220mg/j pour les autres
2. Commencer avec la moitié de la dose le jour de l'intervention entre 1 et 4h après
3. Contre indications
 - I. Rénale sévère
 - I. hépatique avec troubles de la coagulation
 - Femme enceinte ou allaitement
 - Patients sous Quinidine

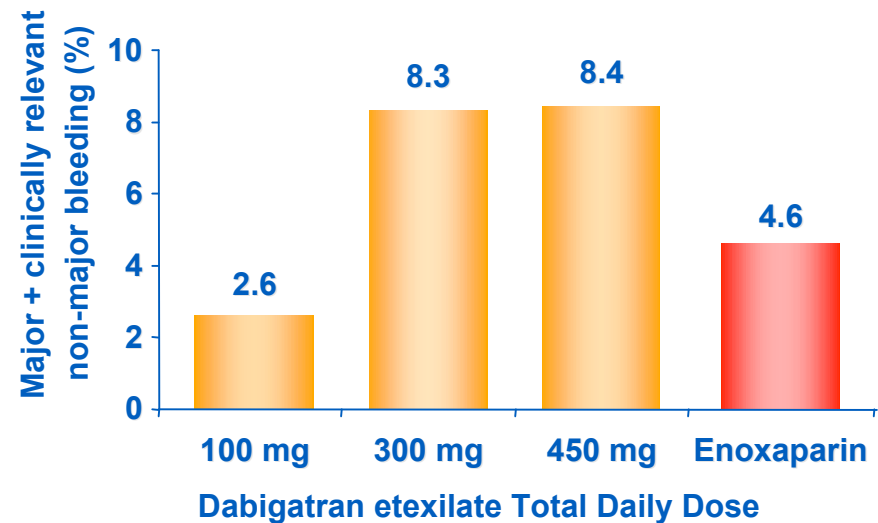
Phase II results

BISTRO II¹

Efficacy



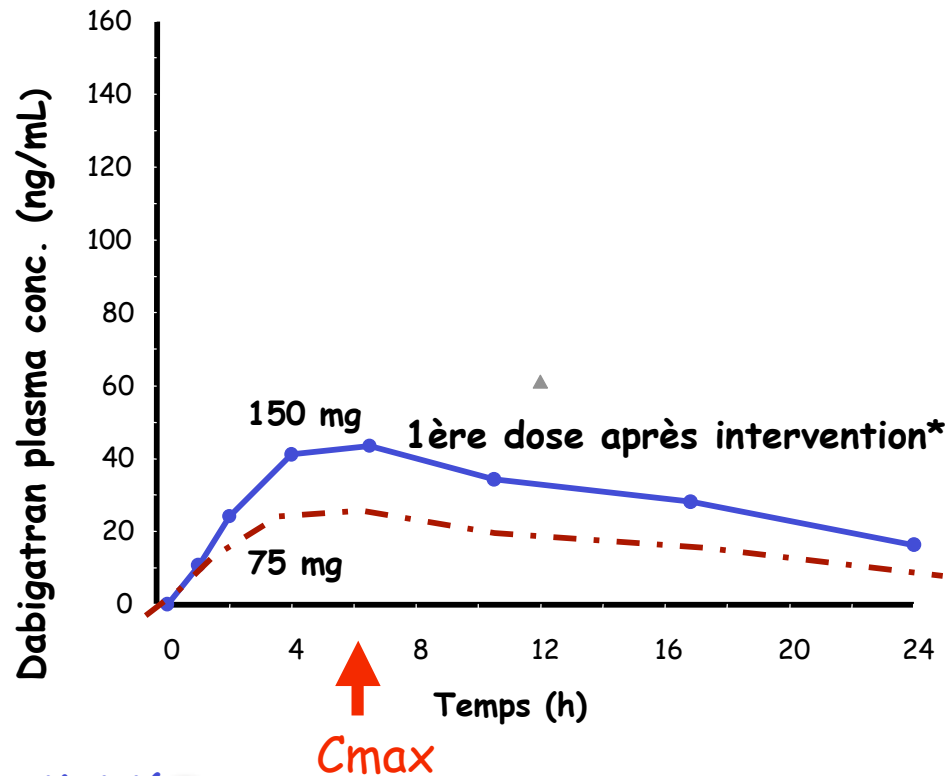
Safety



Optimal Efficacy - Safety Balance

1. Eriksson BI, et al. J Thromb Haemost 2005; 3: 103-111.

Moitié de la dose le premier jour

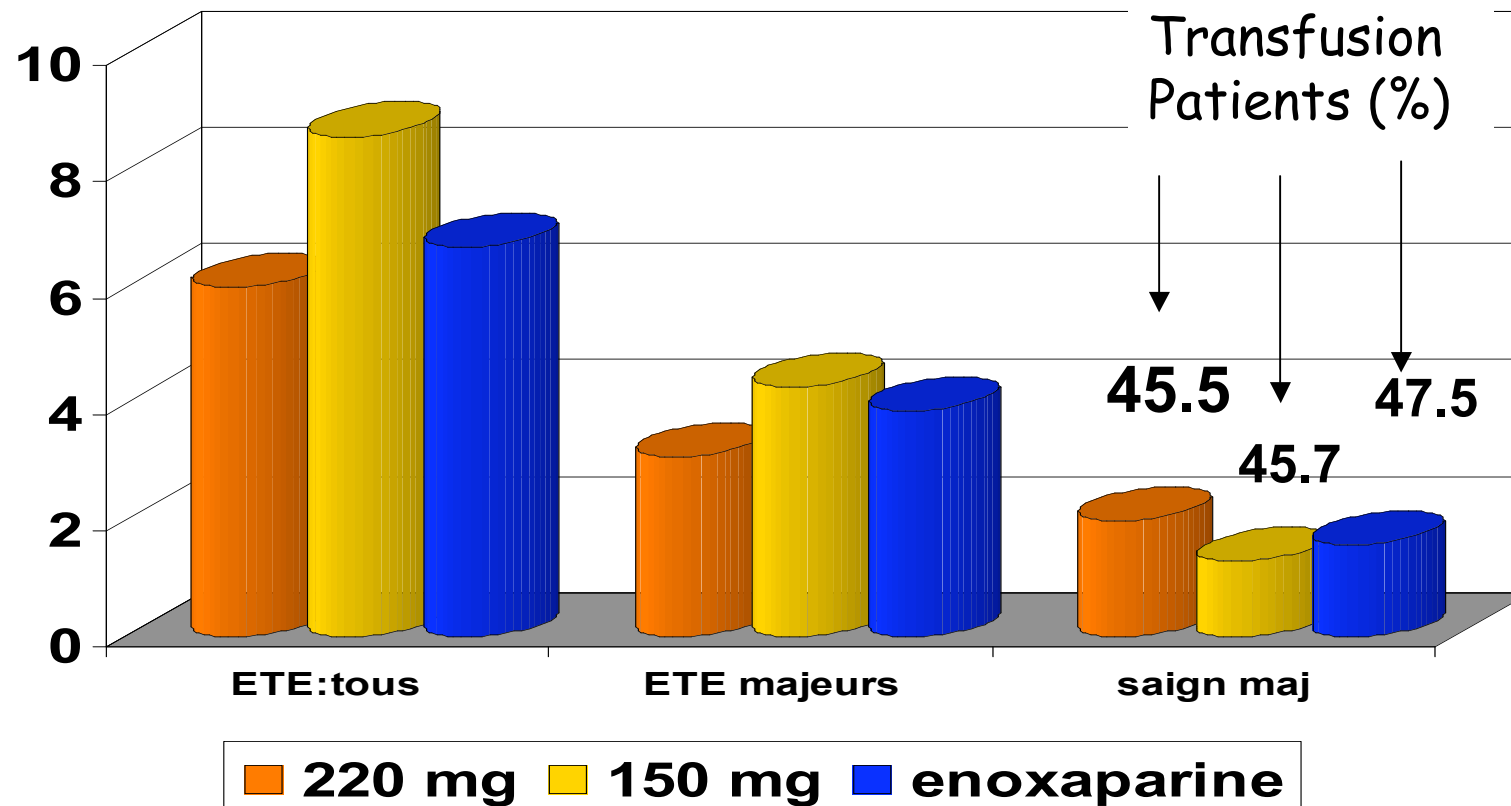


Moitié
de la
dose
orale



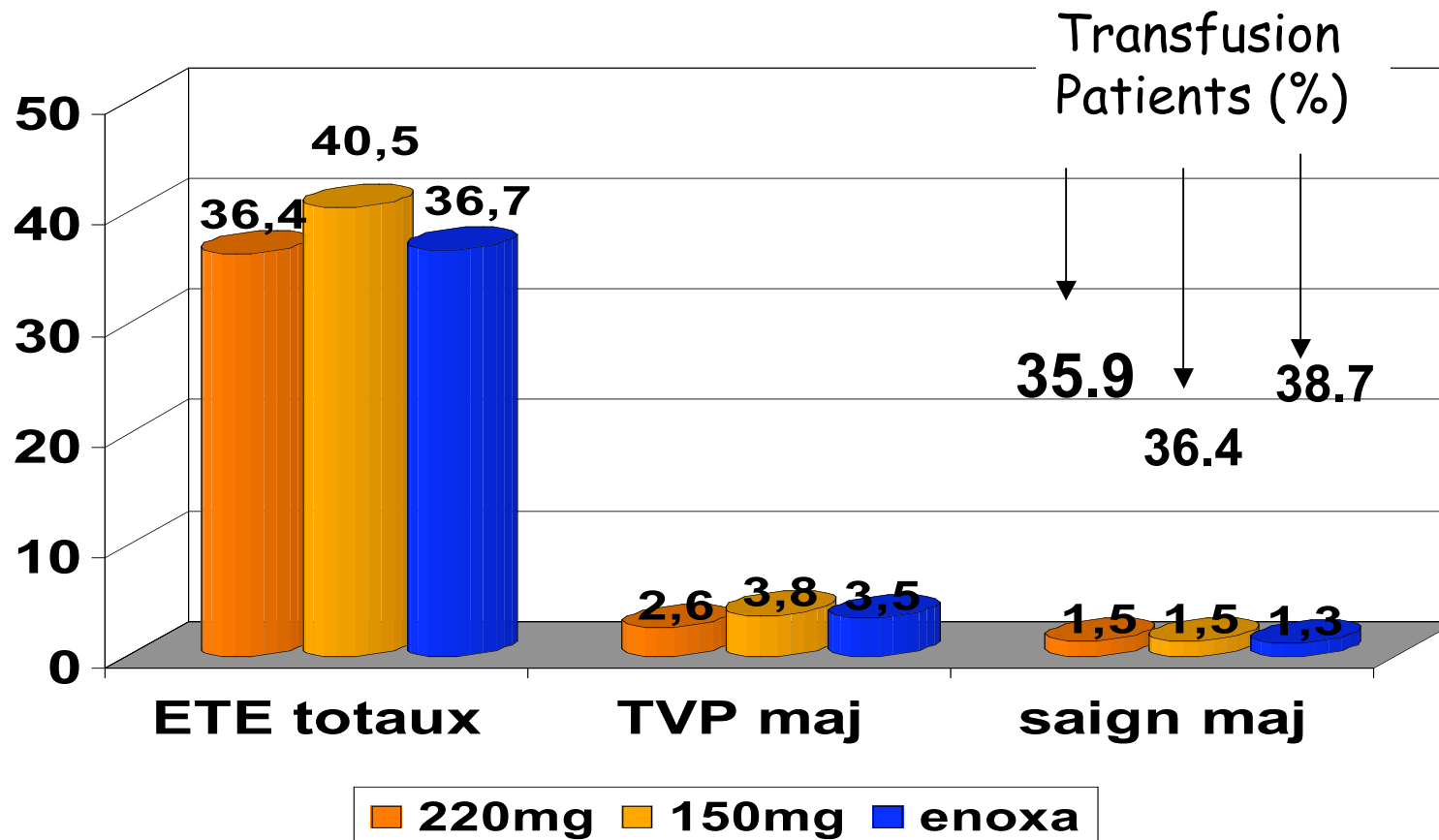
- Administration de la moitié pour la première dose postop1 à 4 h après la fin de l'intervention
- La concentration monte progressivement pour atteindre max 6 heures après l'administration
- Pas d'augmentation du saignement
- Les jours suivants, la concentration max est atteinte 2 à 4 h après

En résumé Efficacité et tolérance après PTH pendant 35j et suivi pendant 3 mois: étude Re-Novate

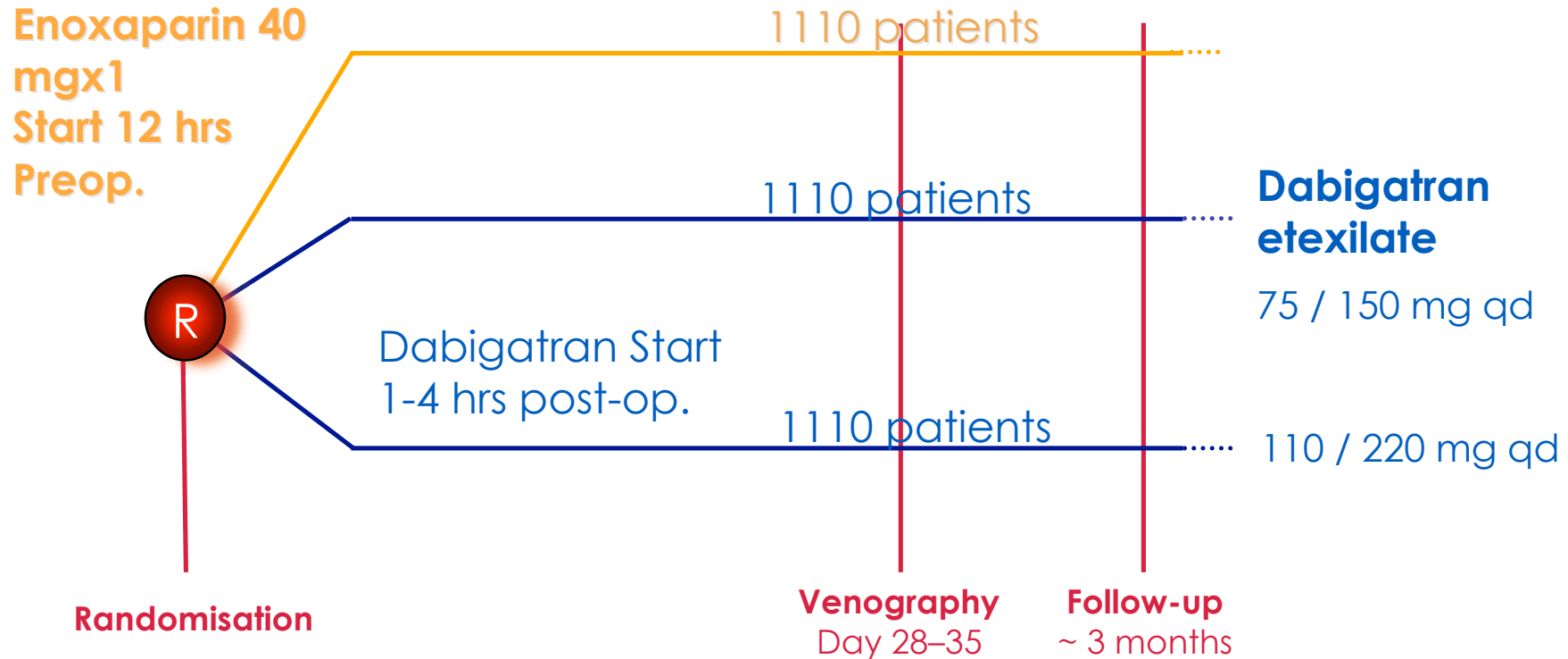


Non-autologous transfusion.

Pradaxa® PTG en EUROPE (Re-model)



RE- NOVATE (EU/ROW)



Non-inferiority study in THR pts

TKR US Pradaxa ® : safety

Major bleedings : After surgery only

dabigatran

RE-MODEL: Safety Outcome — Major Bleeding

Major Bleeding Events

N=2076

Patients (%)

Dabigatran etexilate

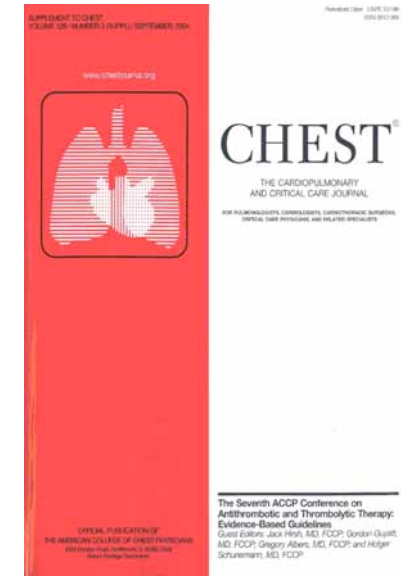
“About half of all major bleeding events in the dabigatran groups occurring prior to administration of the first oral active dose”

Renal Impairment and Anticoagulant Dosing

W.H.Geerts, Chest 2008, Jun 133,(6 suppl): 381S-453S

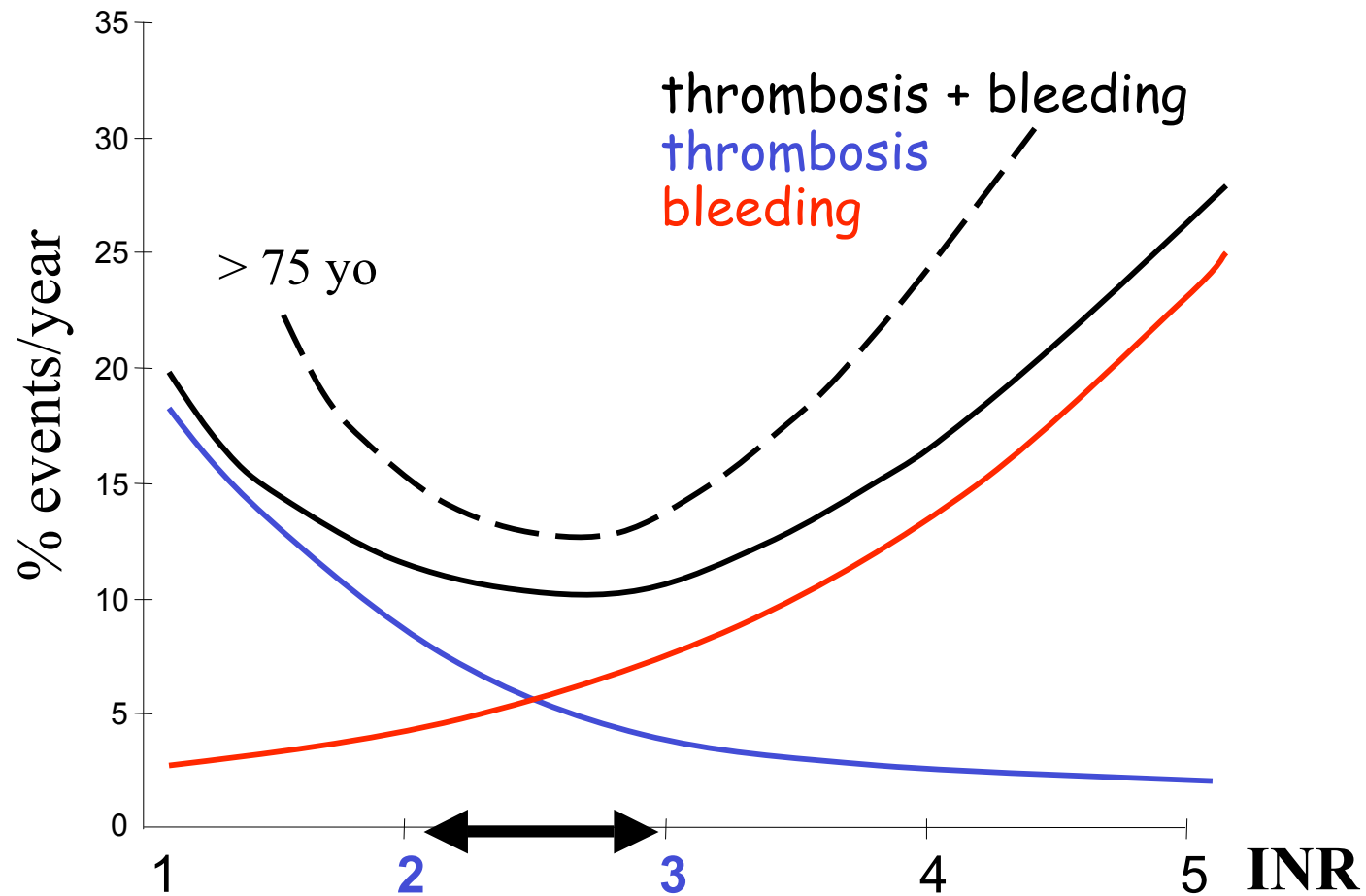
“1.4.6. We recommend that renal function be considered when making decisions about the use and/or the dose of LMWH, fondaparinux, and other antithrombotic drugs that are cleared by the kidneys, **particularly in elderly patients**, patients with diabetes mellitus, and those at high risk for bleeding (Grade 1A).

we recommend one of the following options in this situation: avoiding the use of an anticoagulant that bioaccumulates in the presence of renal impairment, **using a lower dose of the agent**, or monitoring the drug level or its anticoagulant effect (Grade 1B)”



VKA in elderly patient

⇒ Narrow therapeutic window



Eckman *N Engl J Med* 93

Enoxaparin pharmacokinetics in renal impairment: half-life

Median half-life (hours)

Dose and age

MEDENOX : prevention in medicine

incidence of VTE (symptomatic + venographic)

age	placebo %	enox 20 mg %	enox 40 mg %
40 - 49 yo	0	0	0
50 - 59 yo	4	0	0
60 - 69 yo	6.4	10.2	8.7
70 - 79 yo	18.2	15.3	7.5
> 80 yo	19.0	24.0	2.4

→ Reduced dose → not efficient

Risk of major bleedings with fondaparinux

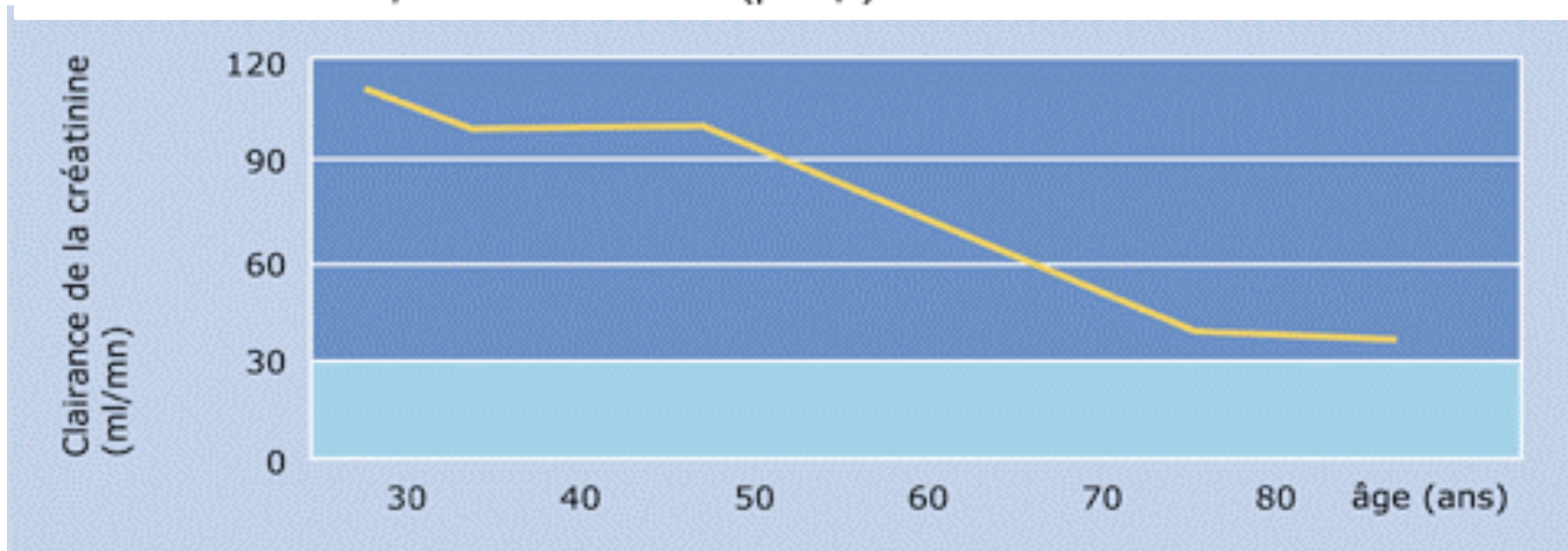
• Créatinine cl ml / mn	<u>30 - 50</u> 3.8%	<u>50 - 80</u> 2.4%	<u>> 80</u> 1.6%
• Weight	<u>< 50 kg</u> 5.4 %		<u>> 50 kg</u> 2.1%
• age	<u>< 65 years</u> 1.8 %	<u>65 - 75 years</u> 2.2%	<u>> 75 years</u> 2.7%

« fragile patients » = Creat. Cl < 50 ml/mn, < 50 kg , > 75 years

Variation de la fonction rénale avec l'âge et du poids

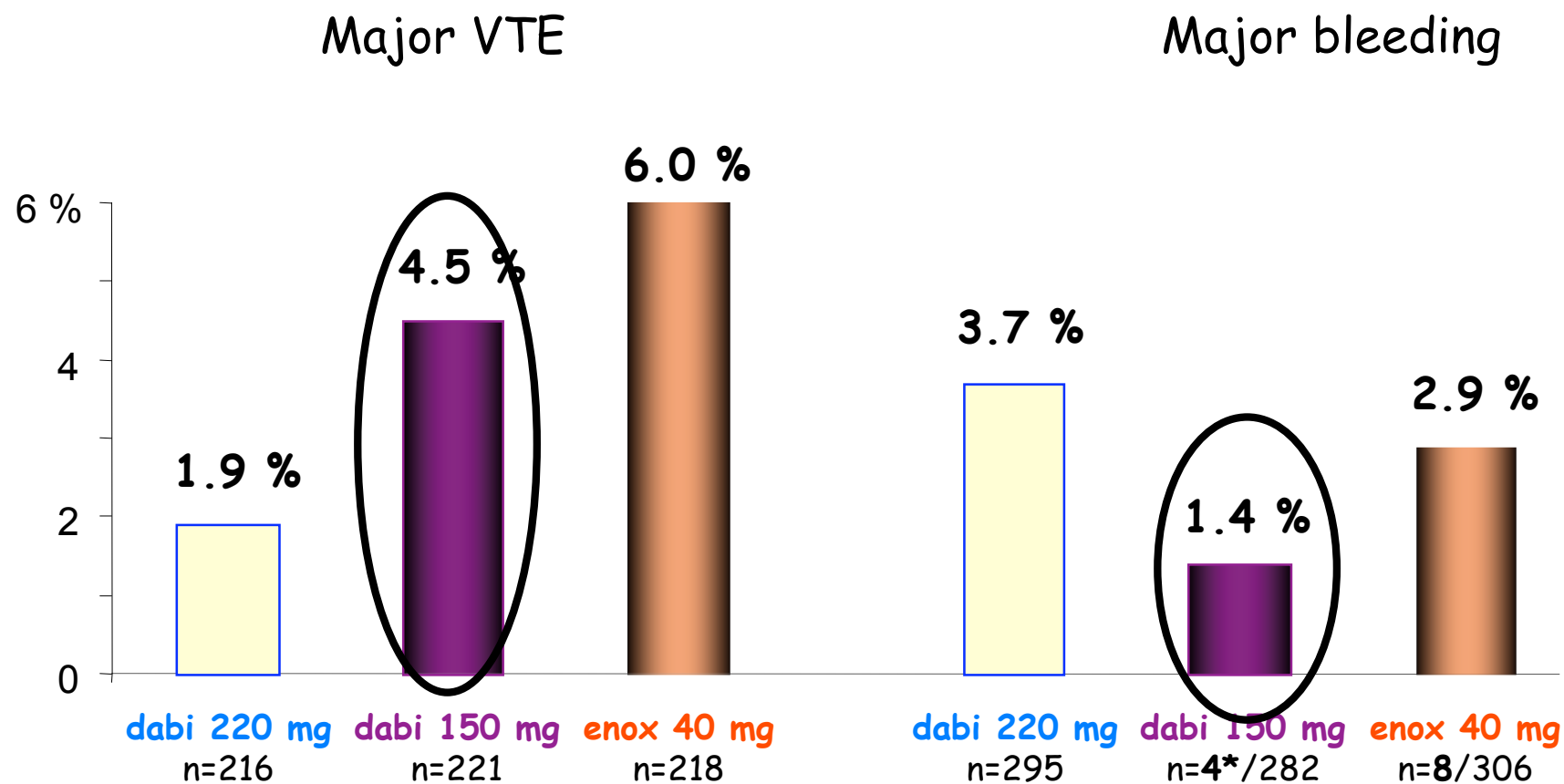
FORMULE DE COCKCROFT : FONCTION RÉNALE ET VIEILLISSEMENT

- Chez l'homme : $\frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)}}{0,814 \times \text{créatininémie } (\mu\text{mol/l})}$
- Chez la femme : $\frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)}}{0,814 \times \text{créatininémie } (\mu\text{mol/l})} \times 0,85$



D'après COCKCROFT D.W., GAULT M.H. : Prediction of creatinine clearance from serum creatinine.

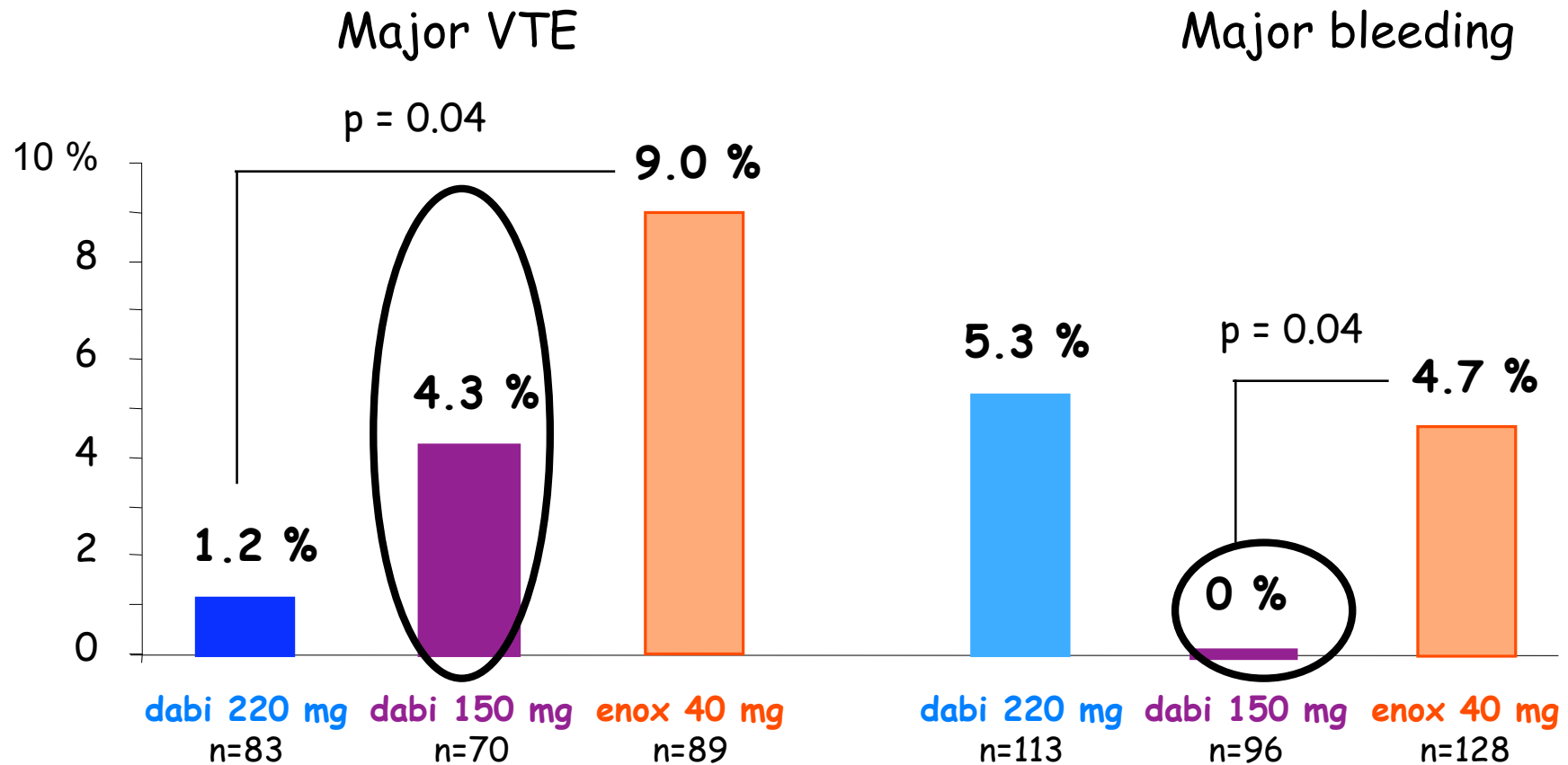
Dabigatran: patients >75 year old (883 patients) 150mg od (recommended by EMEA)



* 2 patients n'avaient pas encore reçu la première dose de dabigatran

N. Rosencher et al *ESA meeting 2009*

Dabigatran : moderate renal Insufficiency ($20 > \text{creat clear} > 50 \text{ml/min}$) 150mg od recommended by EMEA



En pratique

1. Dose de 150mg/jour si >75 ans, I. Rénale modérée ou sous amiodarone et 220mg/jour pour les autres
2. Seulement la moitié de la dose le premier jour et 4h après la fin de l'intervention, surtout si anesthésie rachidienne.
3. Contre-indications:
 - femme enceinte, ou allaitement
 - traitement par **quinidine**
 - I. rénale sévère
 - I. hépatique sévère
4. A la sortie, prévenir que si oubli, il ne faut pas prendre 2 fois la dose (4gelules) le lendemain,
5. Prescrire une injection d'HBPM si pharmacie éloignée ou si commande nécessaire pour le premier jour

Xarelto®: premier anti Xa oral

Un chevalier, qui surgit hors de la nuit



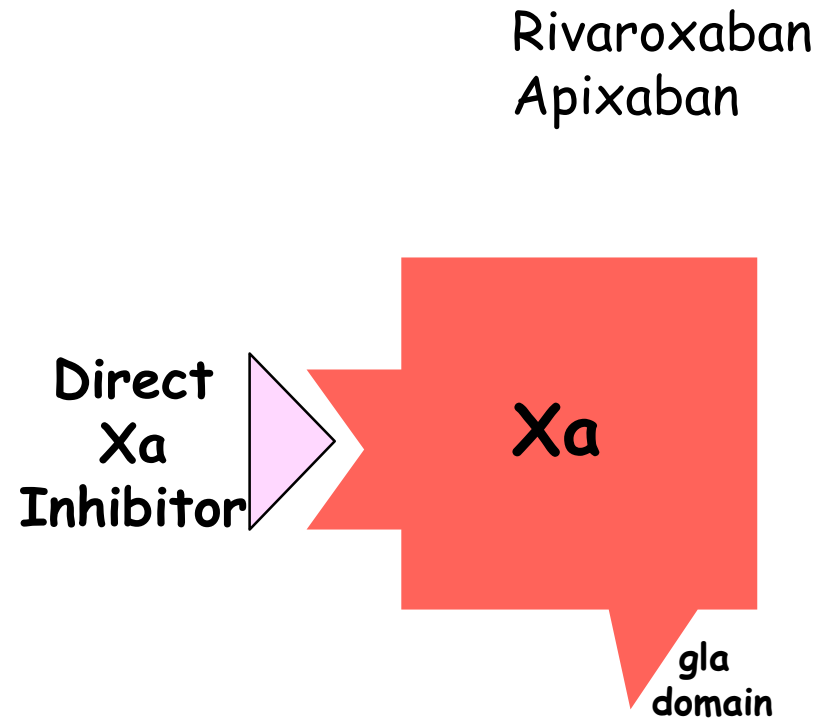
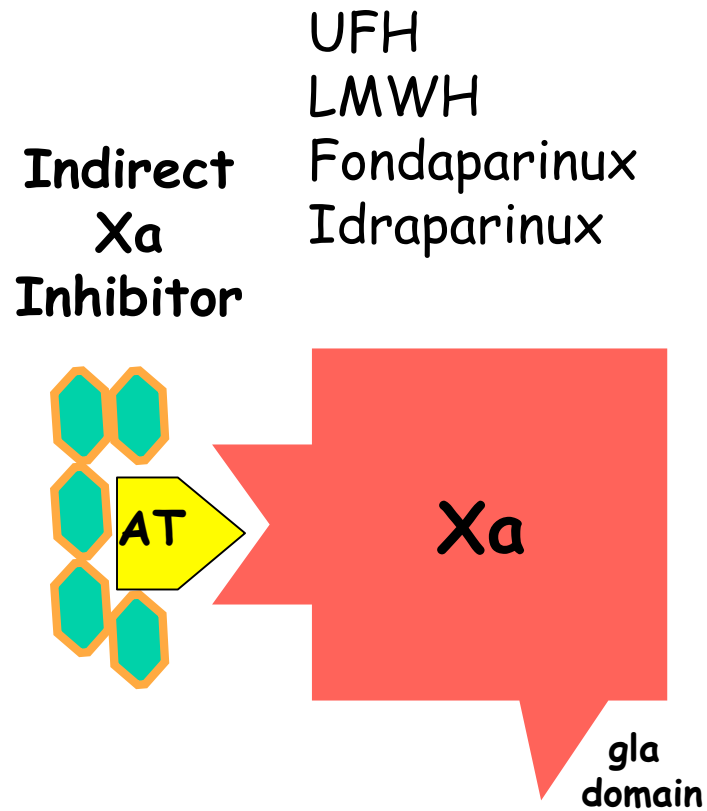
Court vers le facteur Xa au galop...

Son nom, il le signe de la pointe
de son épée, d'un X qui veut dire
Xarelto®



Xarelto, Xarelto, Xarelto.....

Selective and Direct Xa Inhibitors



Rivaroxaban = Xarelto pharmacocinétique

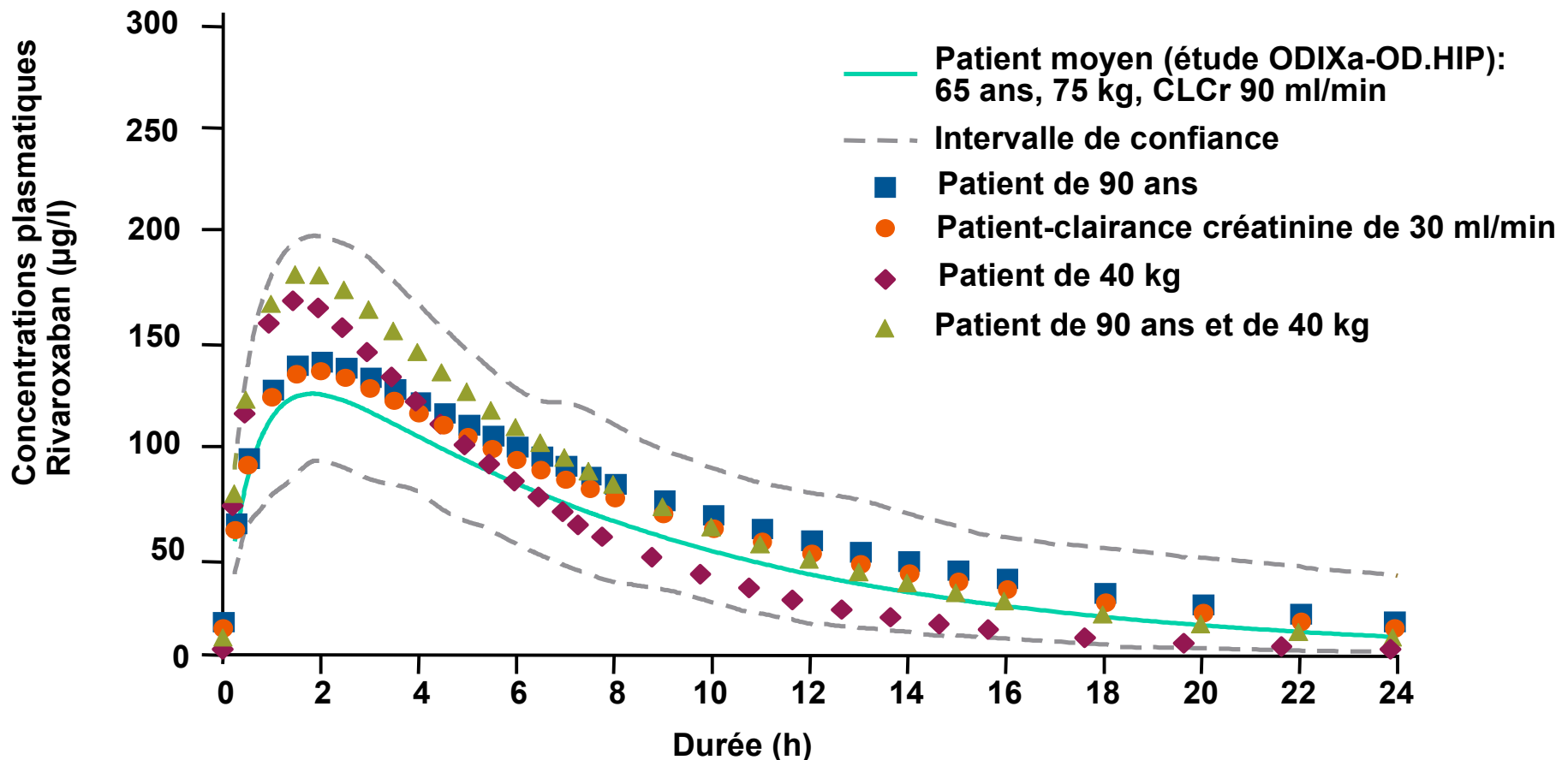
1. Forte biodisponibilité par voie orale >80%
2. Rapidité d'action (T_{max}: 2 - 4 heures)
3. Demi-vie: est de 7 à 11h (sujets âgés)
4. Double mode d'élimination :
 - **1/3 de la molécule sous forme active excrétée par voie rénale**
 - 1/3 de la molécule sous forme inactive après métabolisation hépatique excrétée par voie rénale
 - 1/3 de la molécule métabolisé par voie hépatique (cytochrome P450 3A4)

Pharmacologie du Rivaroxaban

1. Pas d'interaction avec l'alimentation,
2. Interactions médicamenteuses peu nombreuses mais métabolisme hépatique avec le Cyt P3A4 et le CYP212 avec comme transporteur = la P-GP
 - **Antifongique azolé (fluconazole devrait avoir moins d'effet)**
 - **ritonavir**
 - **Et attention à Verapamil, Erythromycine, clarythromycine**
3. Même dose entre 50 et 120kg sans surveillance biologique

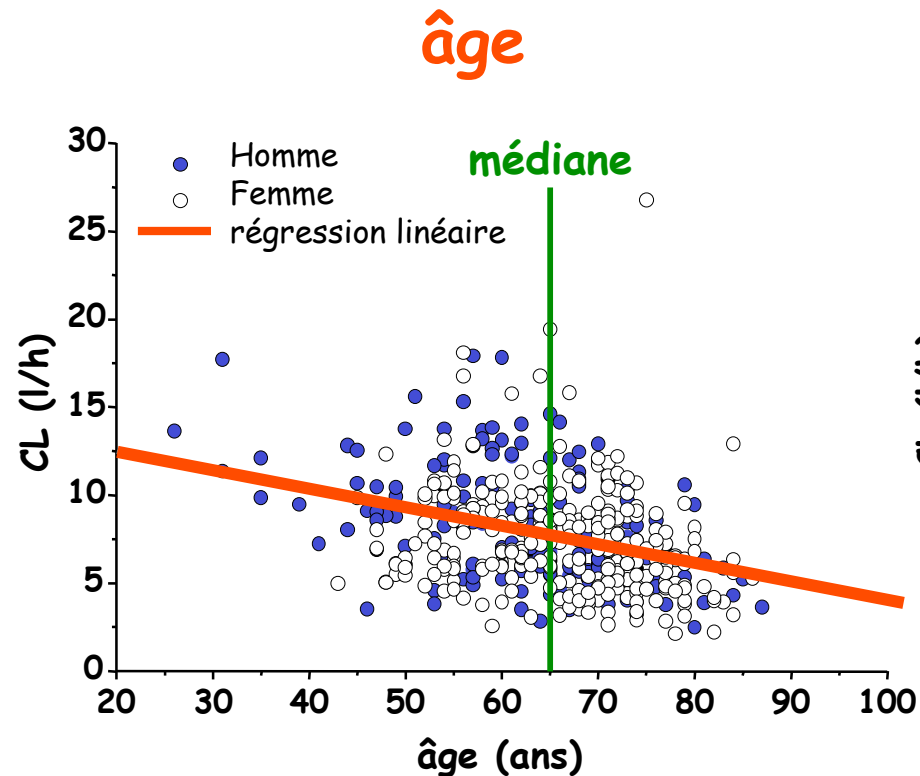
Modélisation pharmacocinétique avec rivaroxaban 10 mg en 1cp/j

- ◆ Simulation des concentrations plasmatiques de rivaroxaban à partir des données de pharmacocinétiques obtenues avec les populations des études (modèle PK) (758 patients avec PTH, études de phase IIb poolées avec rivaroxaban)

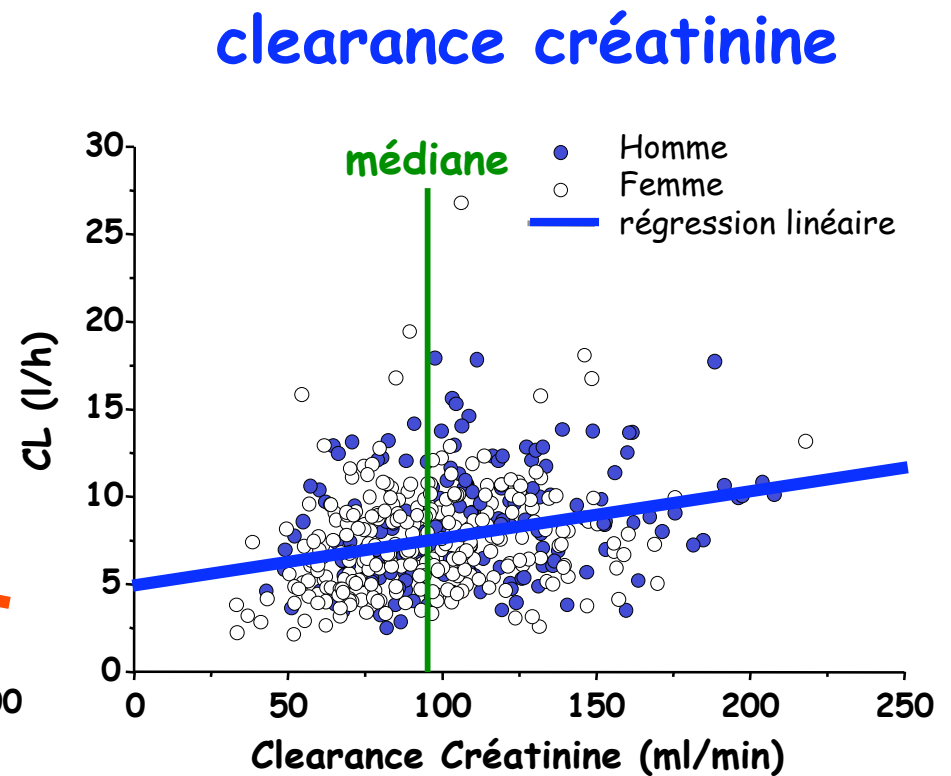


Rivaroxaban : PK population et covariables

Clearance du Rivaroxaban au steady state : patients / PTH

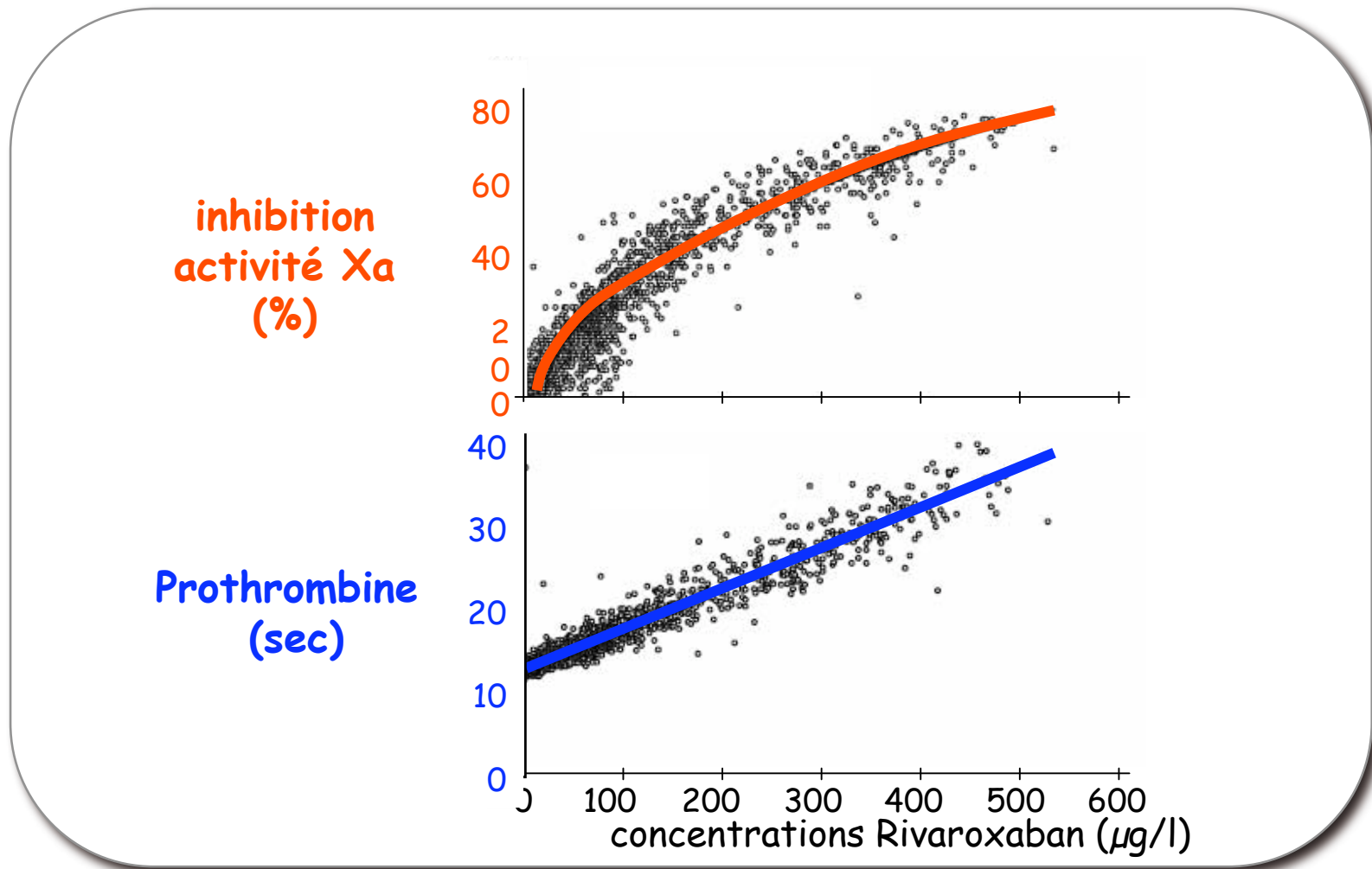


↘ 1.5 % par an au delà de 65 ans



↘ 2.1 % par mg/l de créat

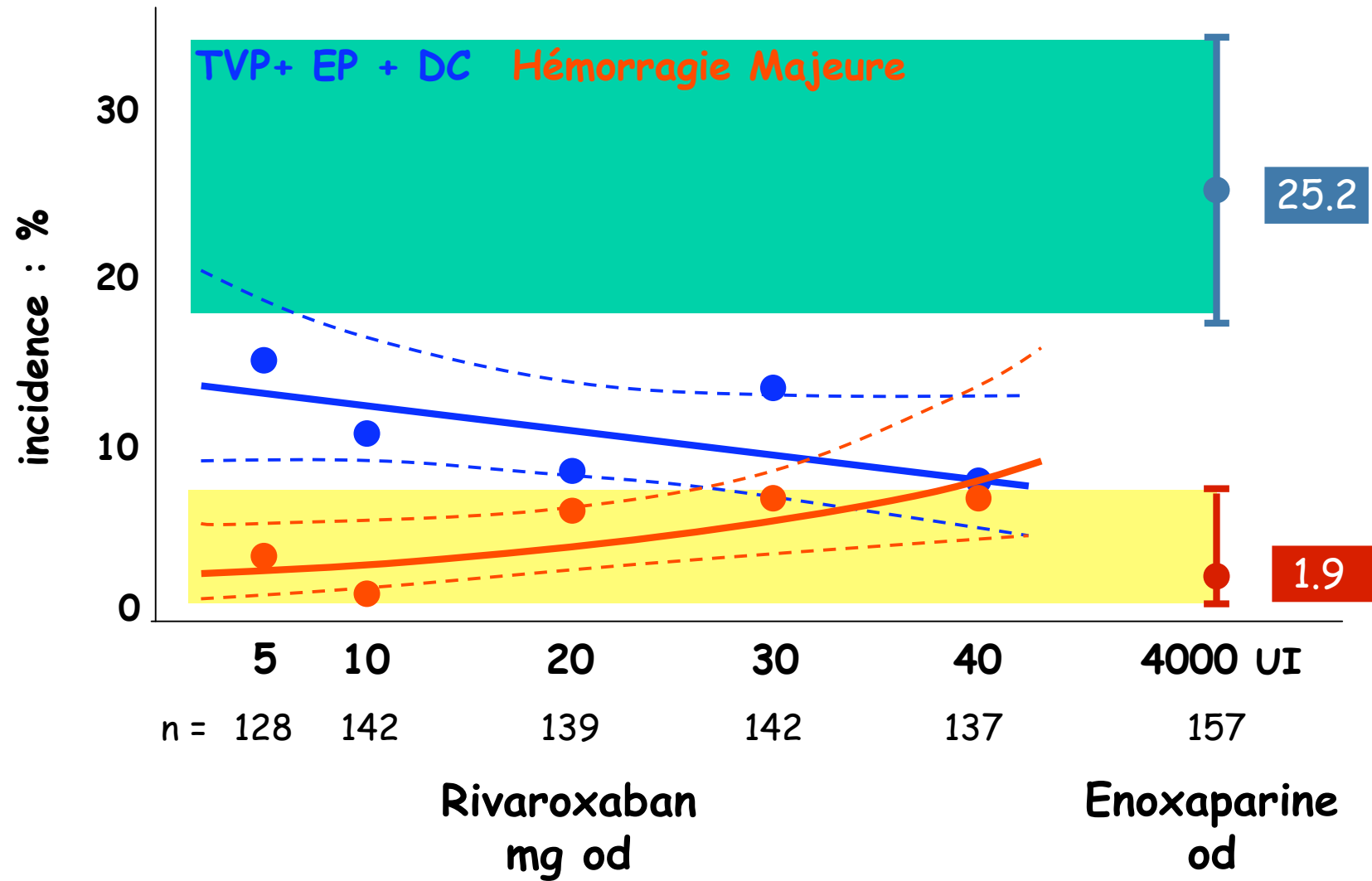
Rivaroxaban : pharmacodynamie



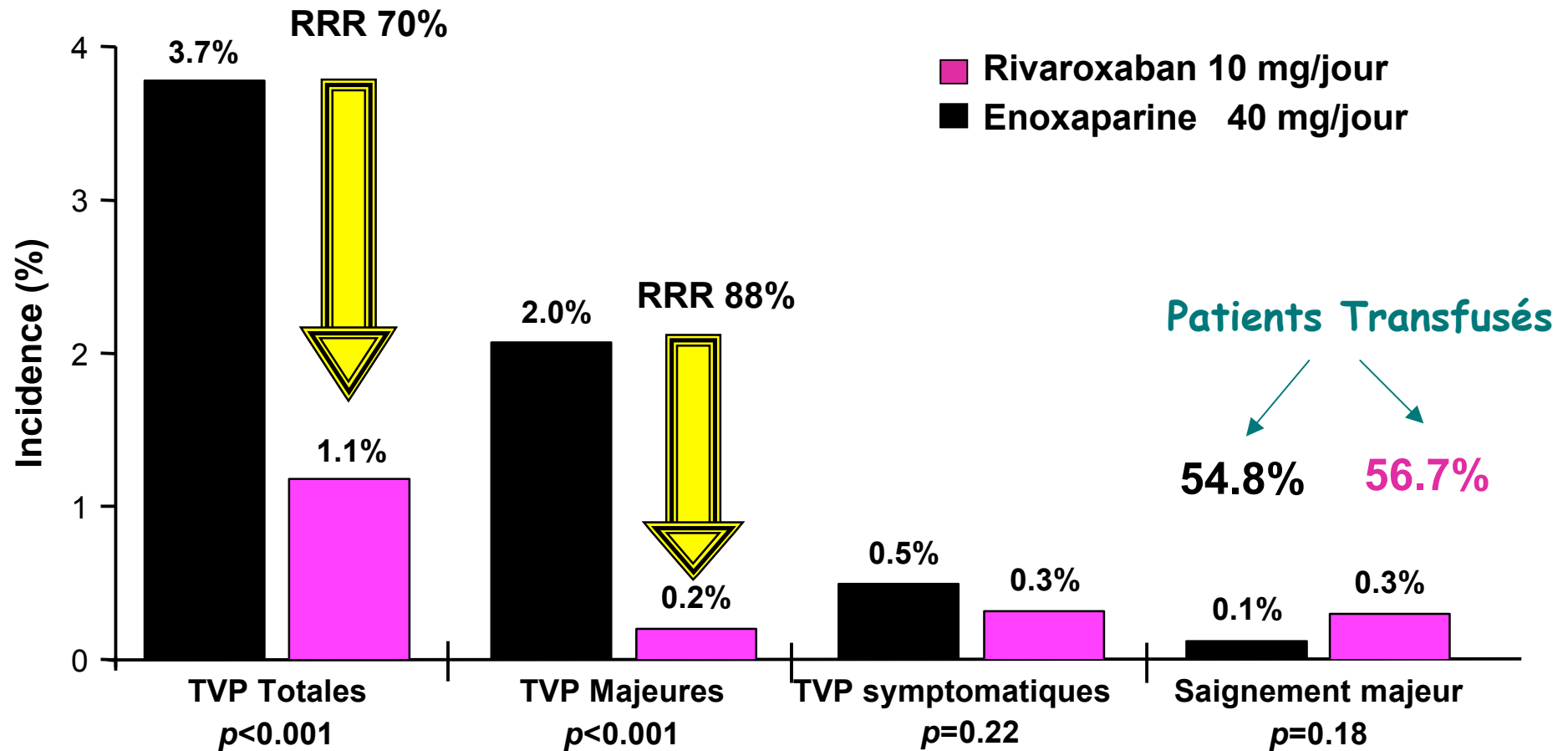
Recommandations EMEA 30 septembre 2008 avec Xarelto®

- Un comprimé de 10mg/jour en commençant 8 à 10h après la fin de l'intervention
- Contre-indications :
 - Femme enceinte et allaitement
 - I. hépatique sévère avec troubles de coagulation
 - I. Rénale sévère
- Interférences médicamenteuses:
 - Inhibiteurs : Ketakenazole, ritonavir augmentent de 50% effet et clarithromicine
 - Inducteurs : rifampicine, phenobarbital diminuent effet de 50%

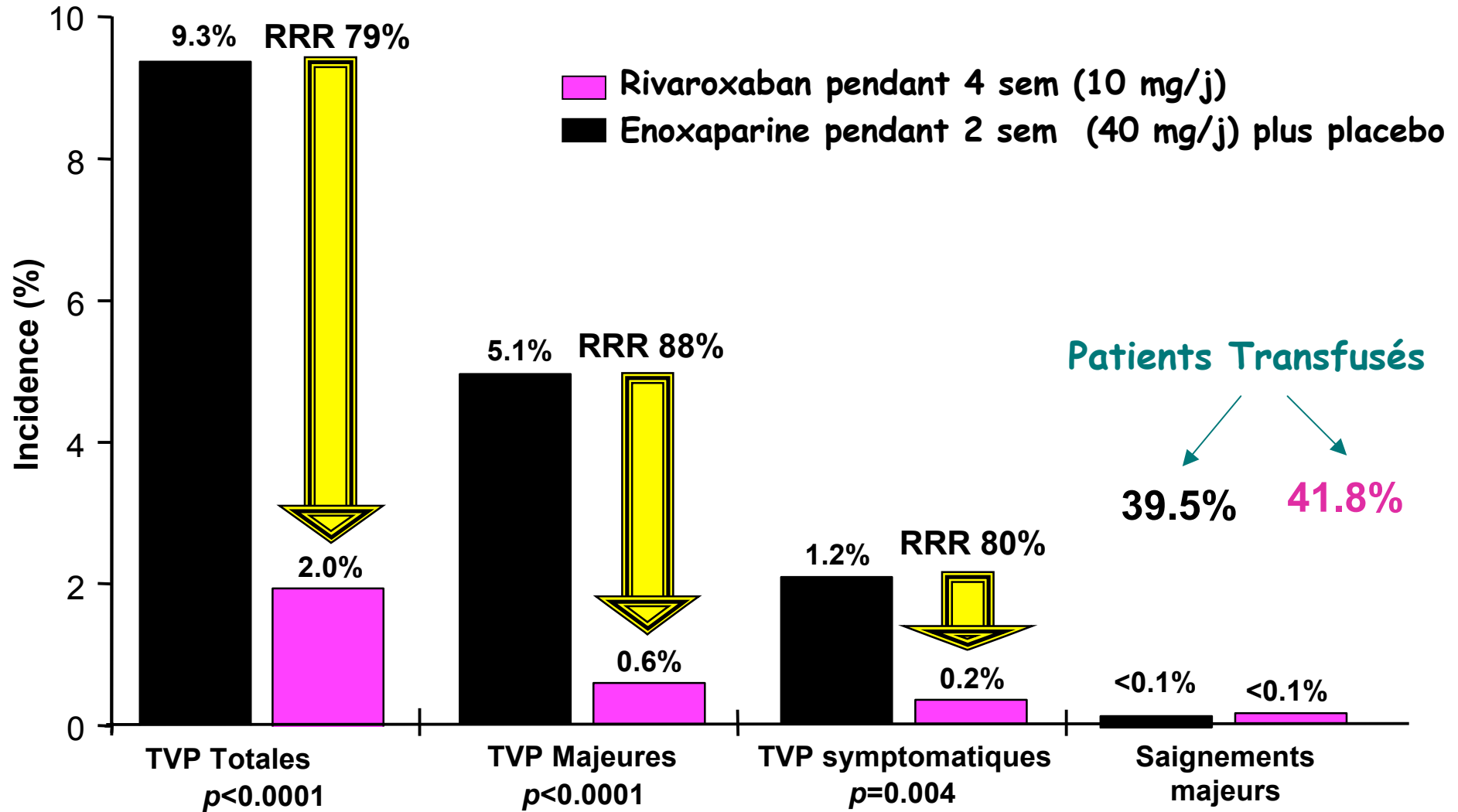
Rivaroxaban once daily : n = 873 PTH



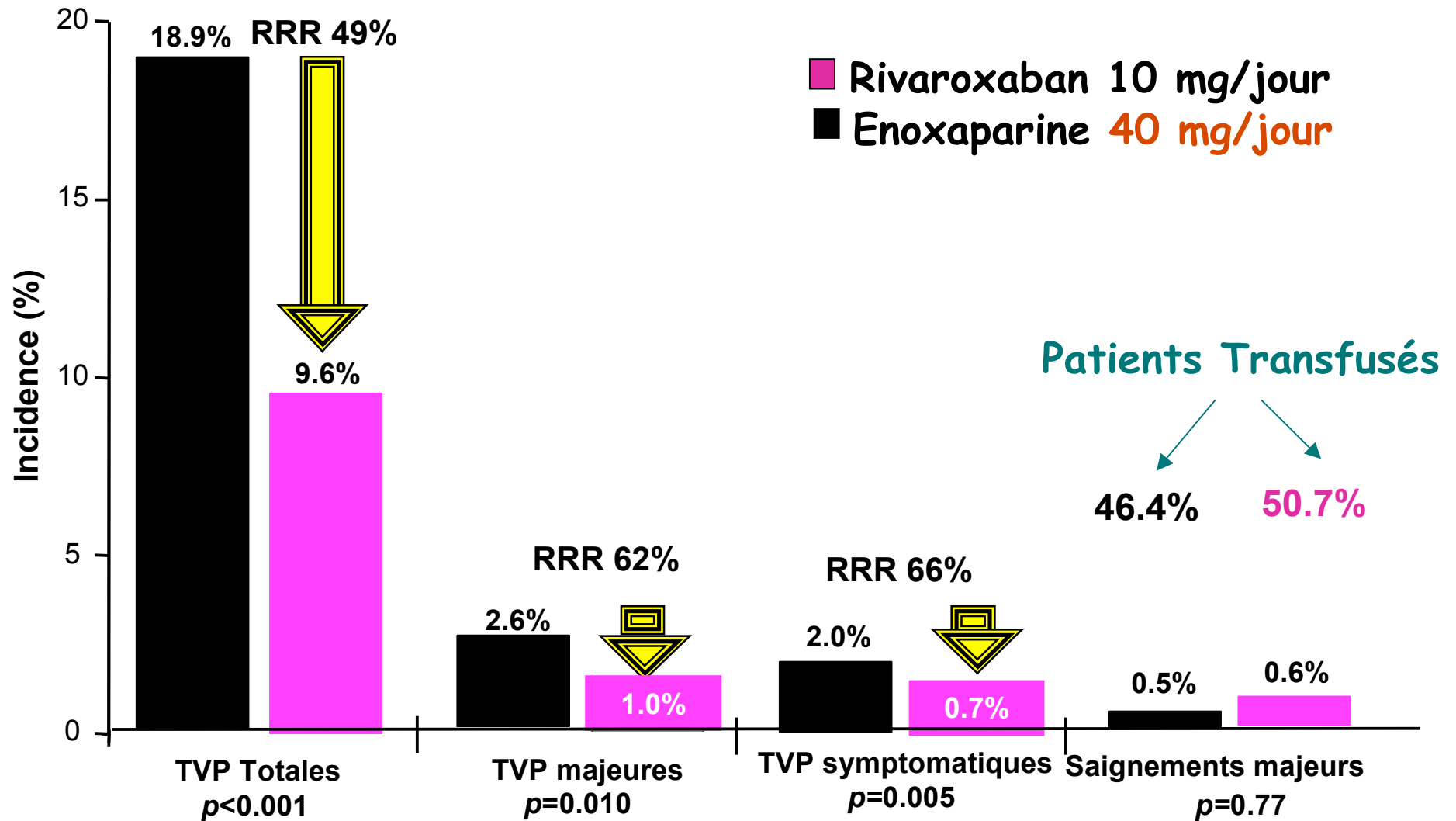
PTH pendant 5 sem: résumé: RECORD 1



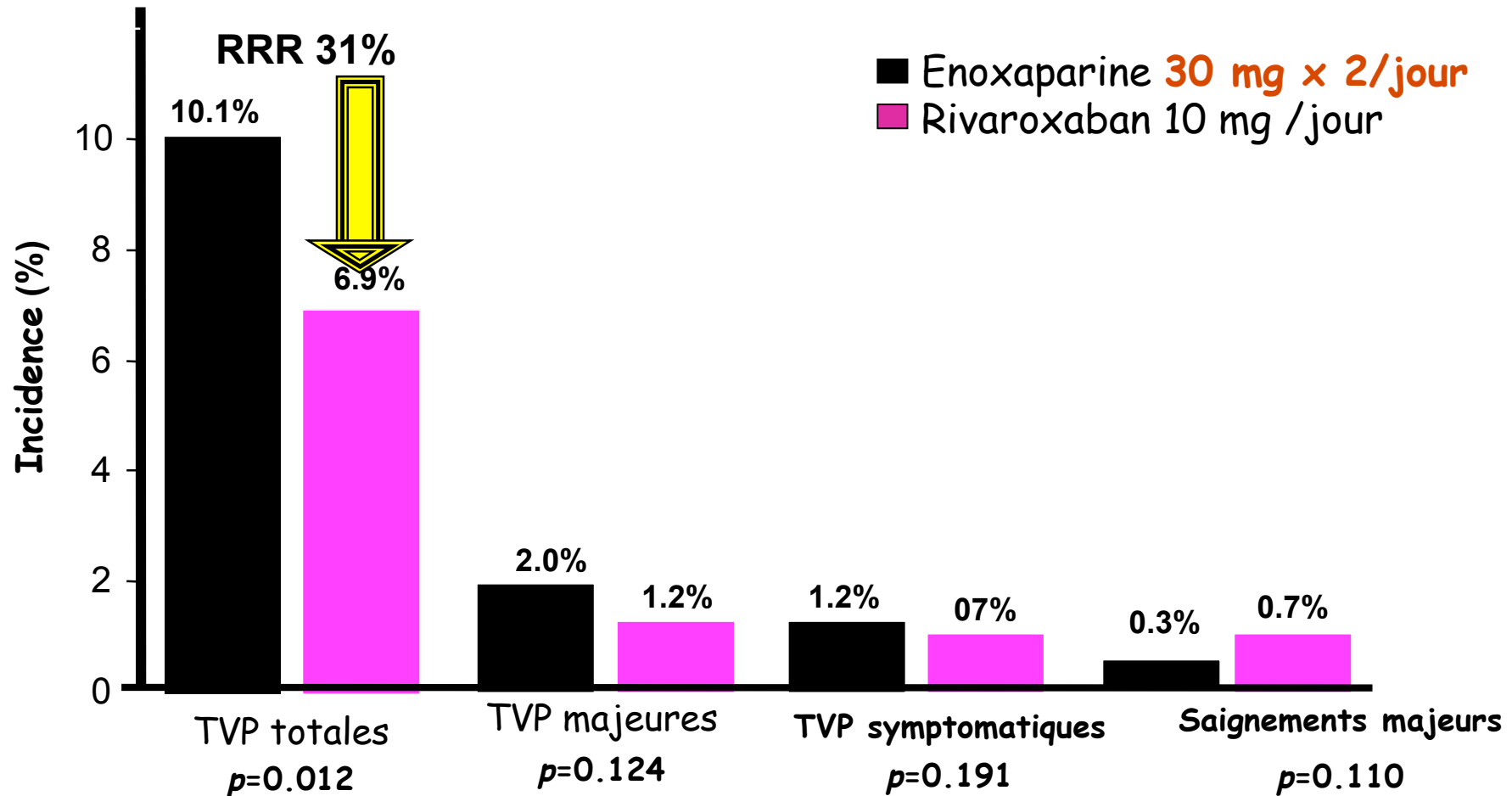
PTH durée différentes: résumé RECORD 2



PTG Europe: résumé RECORD 3



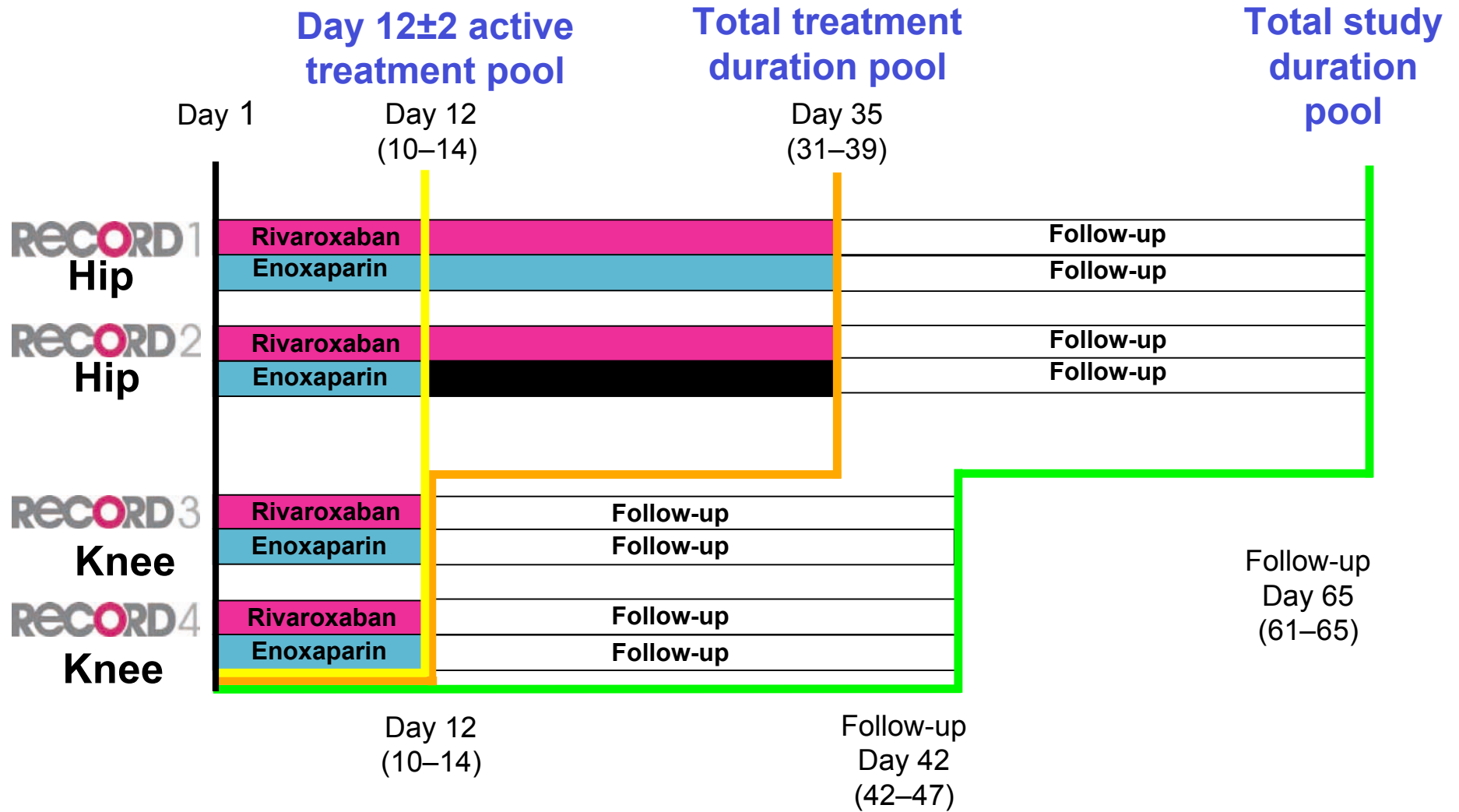
Xarelto® PTG US : résumé RECORD 4



A.G.G. Turpie, Lancet Mai 2009

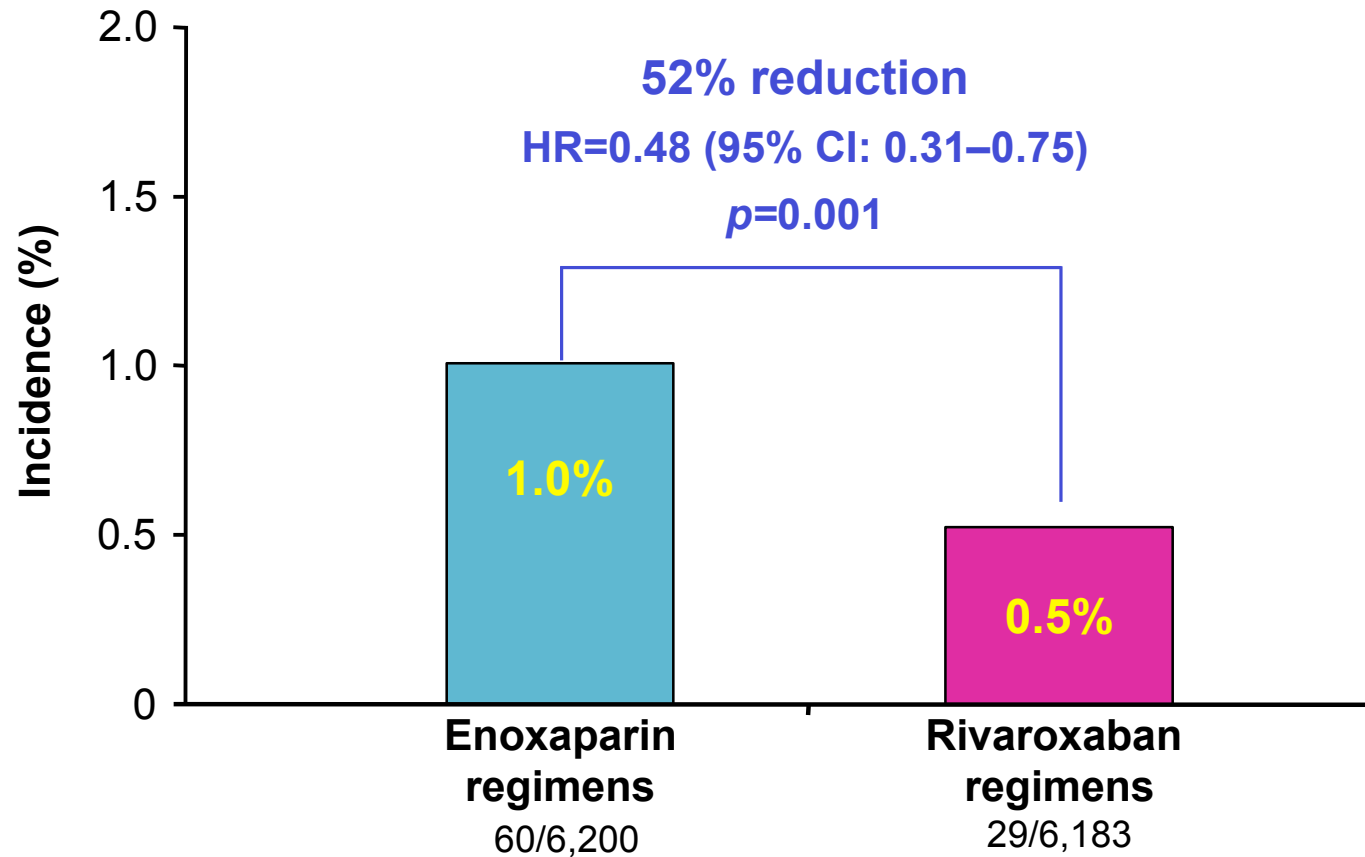
All p-values based on absolute weighted risk differences

Pooled analysis: design



Primary efficacy outcome Day 12±2 active treatment pool

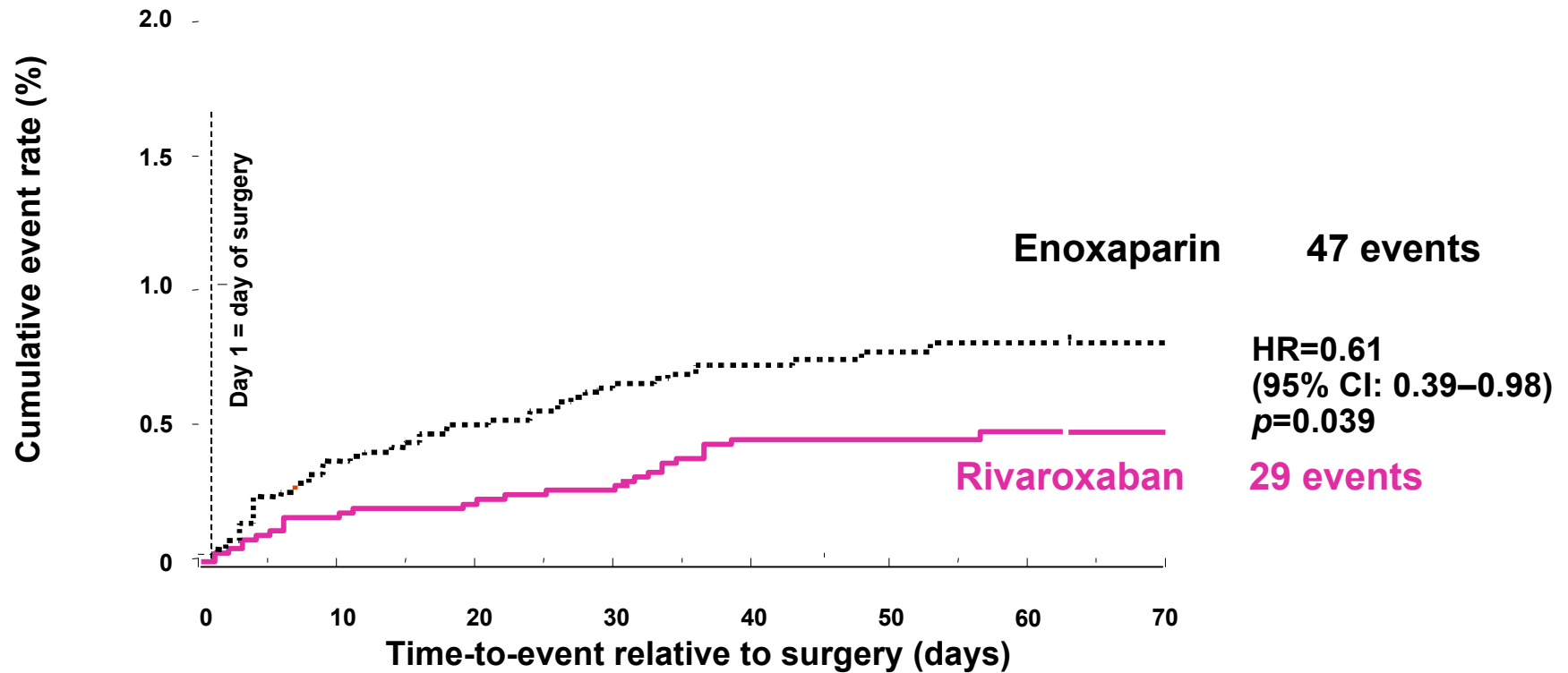
Symptomatic VTE + all-cause mortality



Homogeneity test, $p=0.431$; safety population, $n=12,383$

PE and all-cause mortality*

Total study duration pool



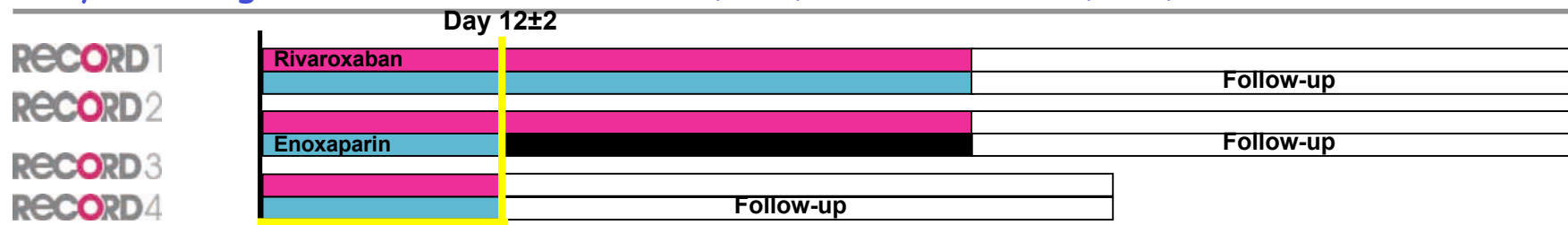
Number of
subjects at
risk

Rivaroxaban	6,183	5,990	5,859	5,836	5,587	3,326	3,122	713
Enoxaparin	6,200	5,966	5,835	5,795	5,570	3,304	3,112	768

Safety population, n=12,383; *post-hoc analysis

Treatment-emergent* bleeding Day 12±2 active treatment pool

n (%)	Enoxaparin regimens (n=6,200)		Rivaroxaban regimens (n=6,183)		p-value [#]
Major bleeding	13	(0.21)	21	(0.34)	0.175
Major bleeding including surgical site	84	(1.35)	108	(1.75)	0.082
Any clinically-relevant non-major bleeding	139	(2.24)	159	(2.57)	0.249
Major + clinically relevant non-major bleeding	152	(2.45)	176 [†]	(2.85)	0.186
Any bleeding	384	(6.19)	409	(6.61)	0.376



*After first intake of study medication up to 2 days after last dose of study medication

[#]Analyzed using a Cox regression model;

[†]Patients may have had more than one type of event; safety population, n=12,383

Comparaison entre Dabigatran and Rivaroxaban

1. Efficacité
2. Tolérance sur saignement
3. Tolérance sur complications ischémiques
4. Tolérance hépatique

Efficacy: definitions are not very different

Dabigatran

Primary Endpoint

Composite of VTE and all-cause mortality during treatment, asymptomatic DVT assessed by bilateral venography, symptomatic DVT, non-fatal PE, all deaths

Secondary Endpoints

Composite of major VTE (proximal DVT and PE) and VTE-related mortality during treatment, all components of primary endpoint, composite of VTE and all-cause mortality during follow-up period

Rivaroxaban

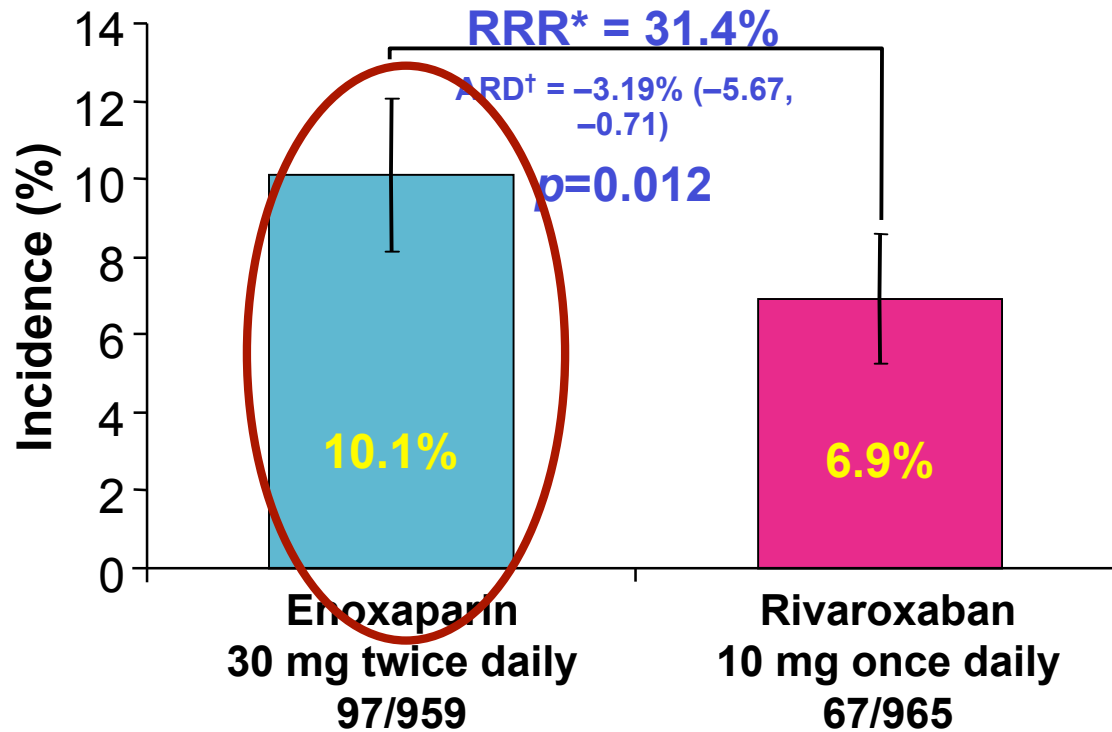
▶ **Primary** Total venous thromboembolism (VTE): any deep vein thrombosis (DVT), non-fatal pulmonary embolism (PE), and all-cause mortality

▶ **Secondary** Major VTE: proximal DVT, non-fatal PE, and VTE-related death
DVT: any, proximal and distal symptomatic VTE

Primary efficacy endpoint: total VTE after TKR US

Venography: assessed Hamilton (Canada)

Venography assessed Gotenborg (Sweden)

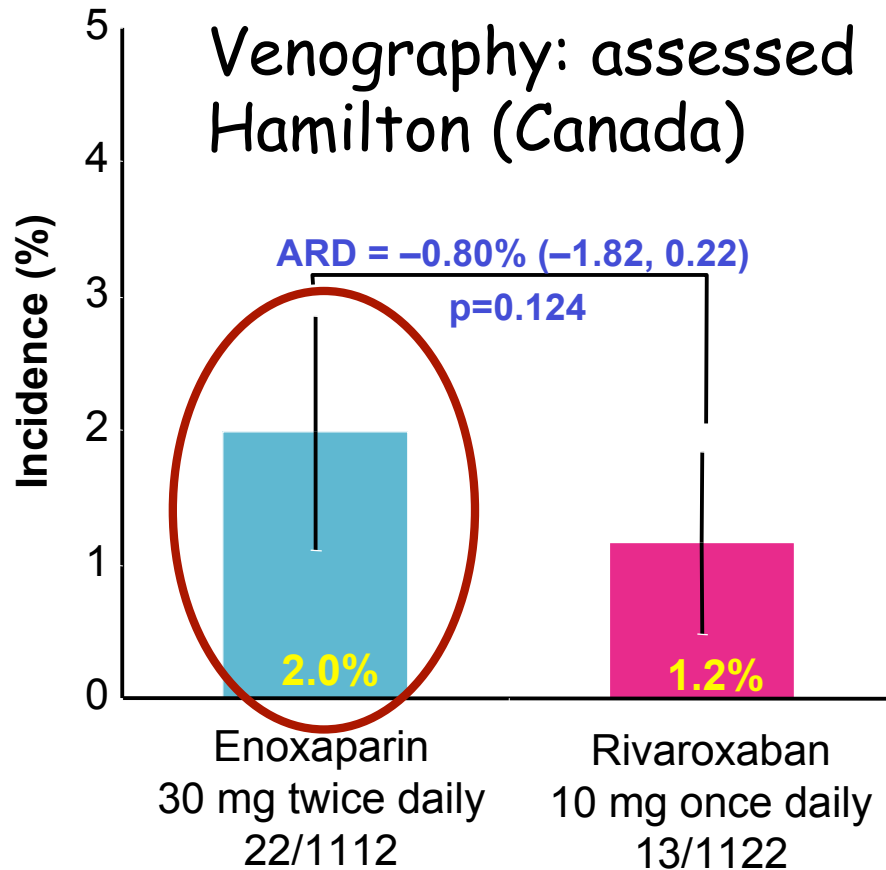


dabigatran

*Relative risk reduction based on raw incidences; †absolute weighted risk difference (with 95% CI); mITT population, n=1924

Secondary efficacy endpoints TKR US

Major VTE



A.G.G. Turpie, in press Lancet

Major VTE

Venography assessed
Gotenborg (Sweden)

Dabigatran

Ginsberg JS.....J Arthroplasty. 2009 Jan;24(1):1-9

ARD, absolute weighted risk difference (with 95% CI)

An iceberg floating in the ocean. The tip of the iceberg is above the water line, and the much larger base is submerged. The sky is blue with some clouds, and the water is a deep blue. The text labels are overlaid on the image.

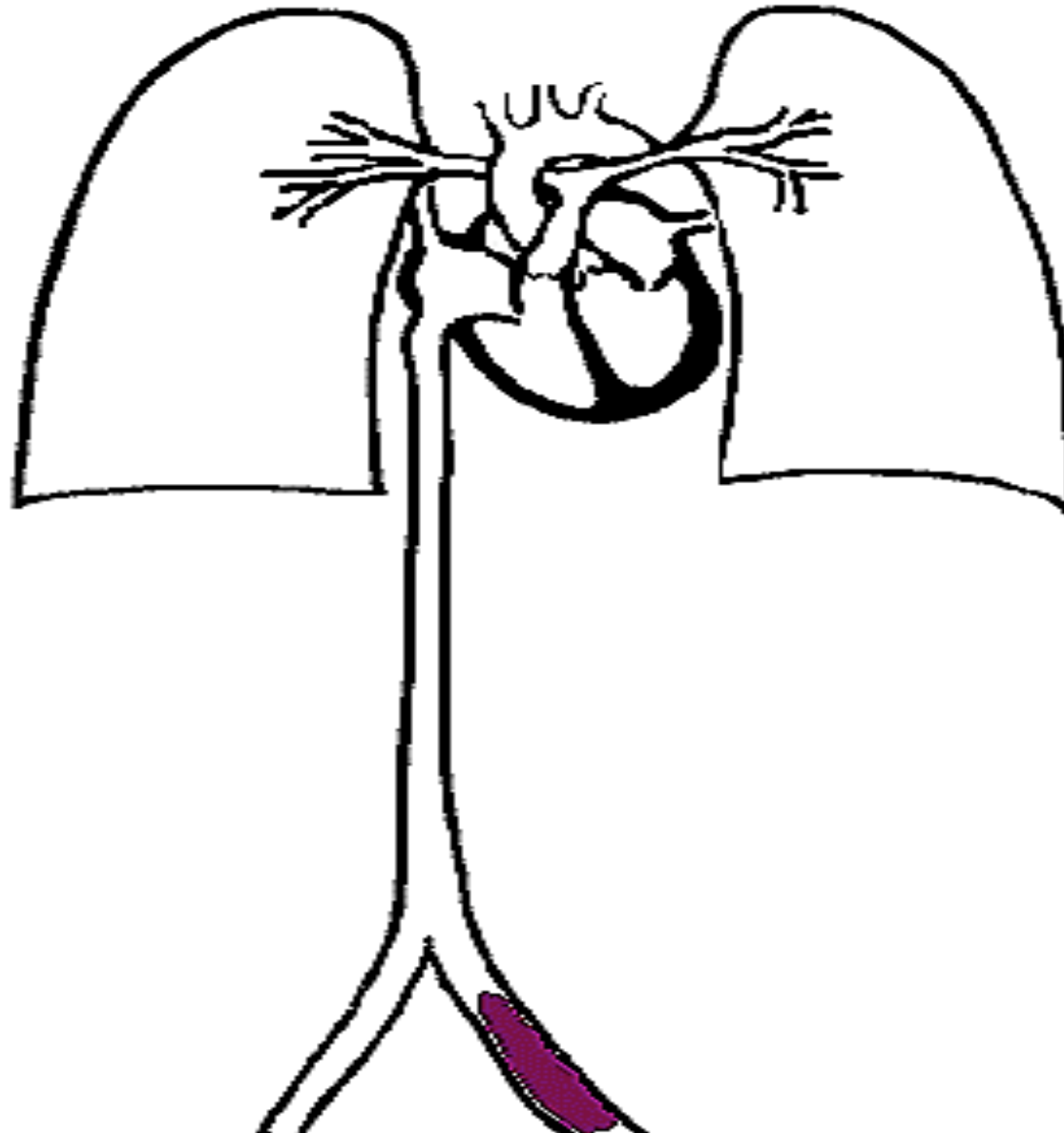
EP fatales
EP

TVP symptomatiques

TVP proximales phlébo

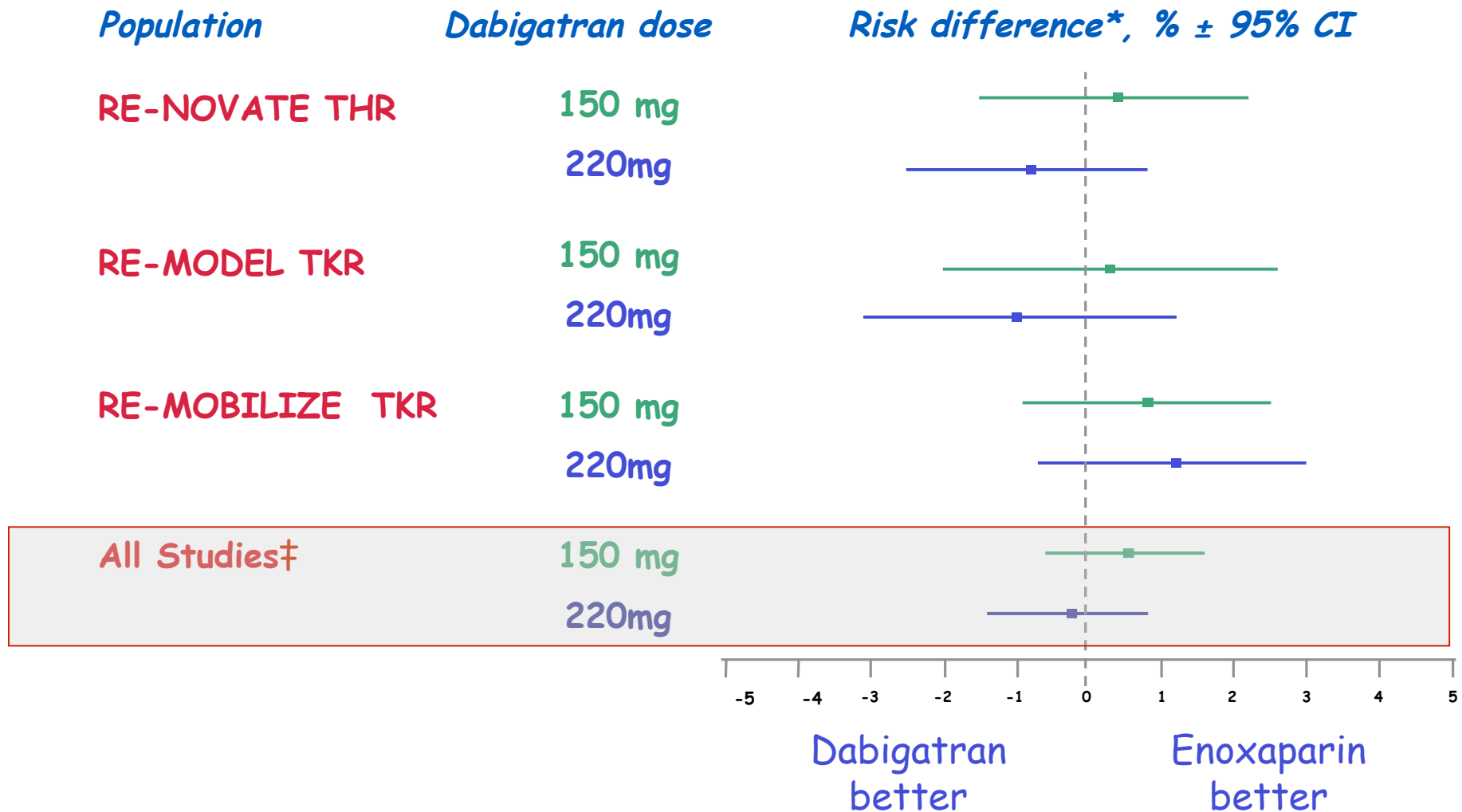
~~TVP distales phlébographiques~~

Pulmonary Embolism



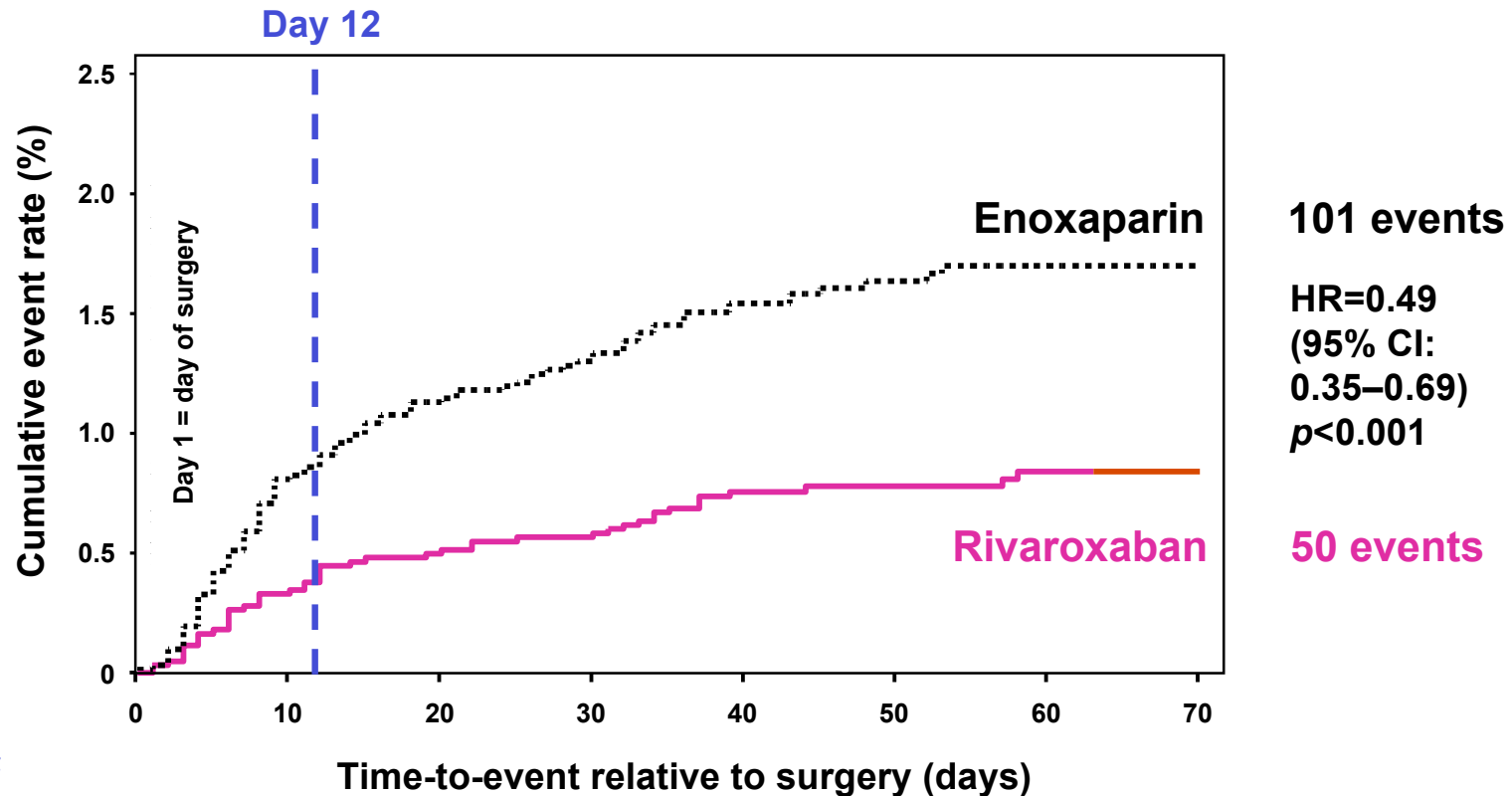
dia H. Büller

Results: Major VTE and VTE-Related Mortality



Efficacy outcome Total study duration pool

Symptomatic VTE and all-cause mortality (during treatment and follow-up)



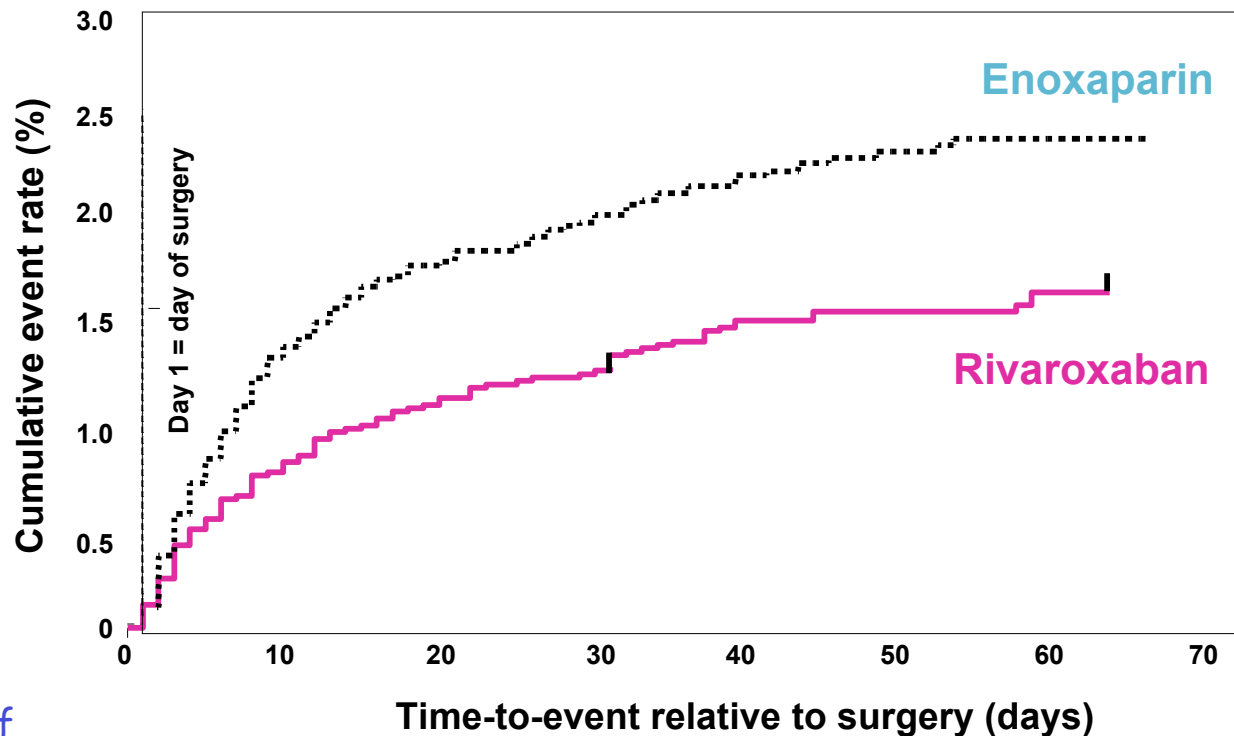
Number of
subjects at
risk

Rivaroxaban	6,183	5,980	5,843	5,819	5,572	3,319	3,117	708
Enoxaparin	6,200	5,941	5,804	5,765	5,535	3,284	3,092	765

Safety population, n=12,383

Composite of death, MI, stroke, symptomatic VTE, and major bleeding*

Total study duration pool (treatment and follow-up)



139 events

**HR=0.69
(95% CI: 0.53–0.89)
p=0.004**

96 events

Number of subjects at risk

Rivaroxaban	6,183	5,986	5,850	5,828	5,582	3,321	3,118	712
Enoxaparin	6,200	5,960	5,825	5,790	5,567	3,307	3,116	771

*Post-hoc analysis; safety population, n=12,383

Conclusion Efficacy

- There is important difference according to venography assessment in term of Total VTE, but no difference in term of Major VTE
- Non inferiority of Pradaxa® in comparison with enoxaparin
- Superior Efficacy of Xarelto® in comparison with enoxaparin , whatever the event,
 - Symptomatic VTE + deaths ,
 - PE+ Deaths,
 - Combined criteria (Stroke + MI+ PE + symptomatic VTE+ death + Major Bleeding)

Tolérance sur les saignements majeurs

Major Bleeding : 2 different definitions

If Pradaxa® studies :

- Fatal, Into a critical organ (intracranial / intraocular / retroperitoneal), Leading to re-operation
- **Warranting permanent cessation of study drug**
- Clinically overt bleeding associated with a drop in hemoglobin ≥ 2 g/dL or requiring transfusion of ≥ 2 units blood **even in surgical site**

If Xarelto® studies:

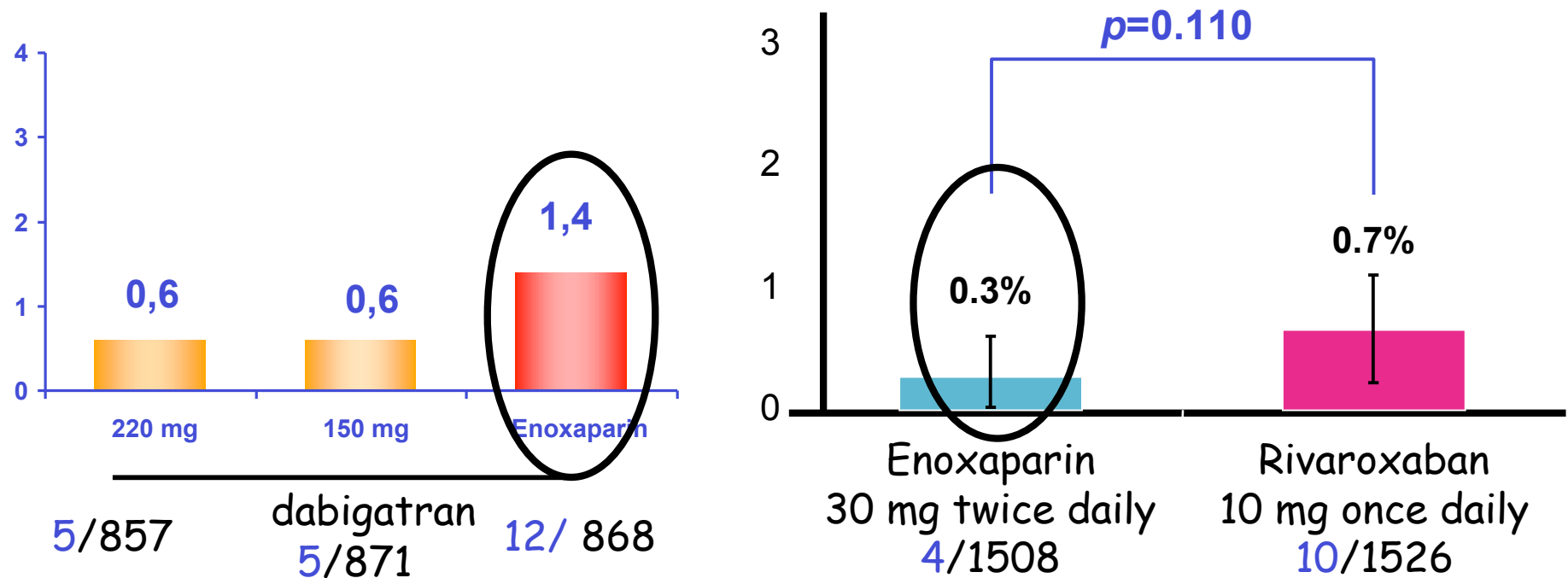
- Bleeding that was fatal, into a critical organ, or required re-operation
- **Extra-surgical-site bleeding** associated with a drop in hemoglobin ≥ 2 g/dL or requiring transfusion of ≥ 2 units blood

Dabigatran : Pooled Analysis of major bleeding prevention trials

Site of bleedings, <i>n</i> (%)§	Dabigatran etexilate		enoxaparin
	220mg	150mg	
Surgical site	31 (79.5)	24 (82.4)	37 (90.2)
Retroperitoneal	2 (5.1)	1 (3.4)	0
Intraocular	1 (2.6)	0	0
Other site	5 (12.8)	4 (13.8)	4 (9.8)

TKR + US design : major bleeding in enoxaparin group 30 mg
x2/j

All events occurred after surgery



Ginsberg JS.....J Arthroplasty. 2009 Jan;24(1):1-9

A.G.G. Turpie , May 2009 Lancet

RECORD1-4 total treatment duration pool: treatment-emergent bleeding

Primary population for analysis

n (%)	Enoxaparin regimens (n=6,200)	Rivaroxaban regimens (n=6,183)	Hazard ratio	(95% CI)	p-value*
Major bleeding	13 (0.21)	24 (0.39)	1.84	(0.94-3.62)	0.076
Major bleeding including surgical site	85 (1.37)	111 (1.80)	1.31	(0.99-1.73)	0.063
Any clinically relevant non-major bleeding	145 (2.34)	177 (2.86)	1.22	(0.98-1.52)	0.076
Major + clinically relevant non-major bleeding	158 (2.55)	197 (3.19)	1.25	(1.01-1.54)	0.038
Any bleeding	401 (6.47)	434 (7.02)	1.08	(0.94-1.24)	0.255

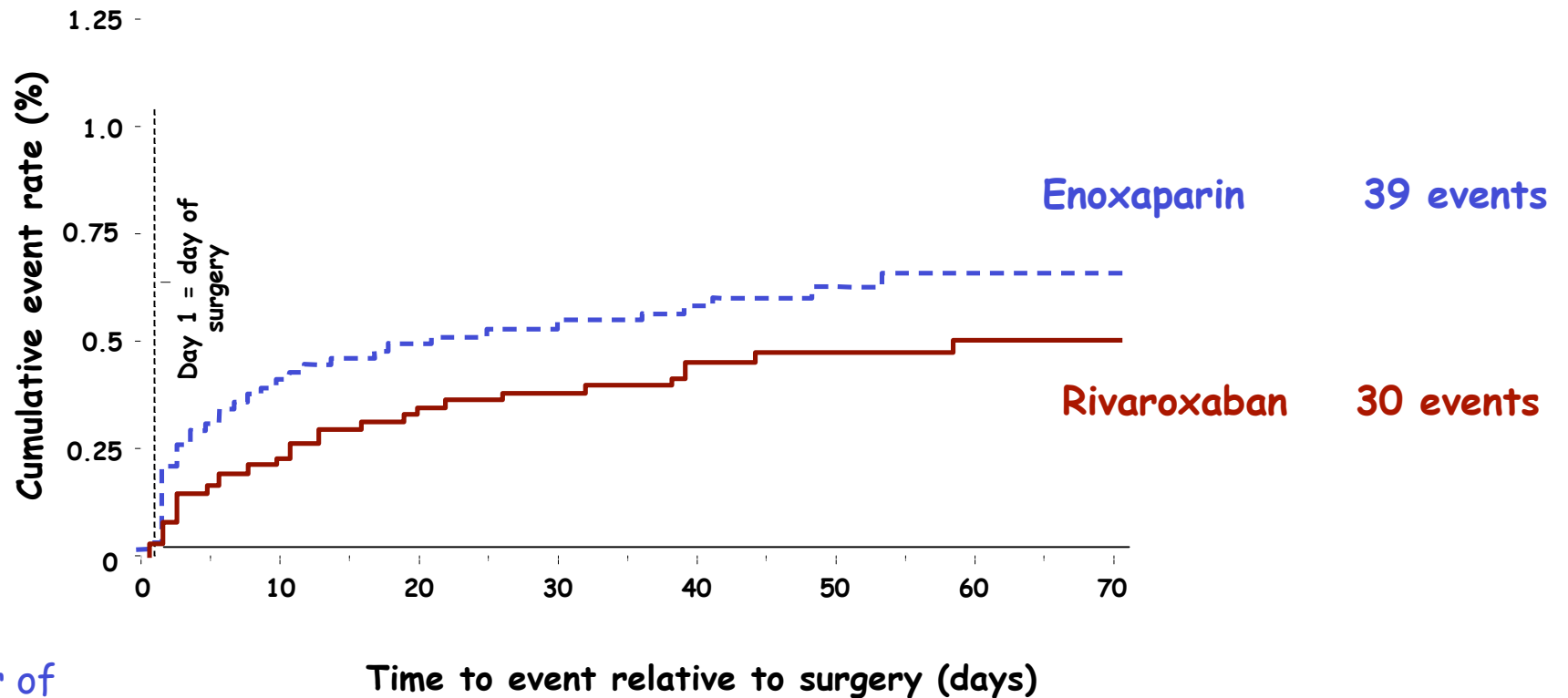
*Analyzed using a Cox regression model; safety population, n=12,383

Conclusions sur saignement: définitions différentes

- Moins de Saignements majeurs sous Pradaxa que sous enoxaparine (ns)
- Plus de saignements majeurs sous Xarelto que sous enoxaparine (ns)
- Significativité sur risque majoré de saignement lors de l'association Saignements majeurs et ceux rapportés par le clinicien ($p=0.03$)

Complications ischémiques

All adjudicated cardiovascular events Total study duration pool



Number of subjects at risk

Rivaroxaban	6,183	5,986	5,850	5,828	5,582	3,321	3,118	712
Enoxaparin	6,200	5,960	5,825	5,790	5,567	3,307	3,116	771

Safety population, n=12,383

A.G.G. Turpie *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008 112: Abstract 36

Pooled analysis : Adverse events Xarelto [®]

n (%)	Enoxaparin regimens (n=6,200)		Rivaroxaban regimens (n=6,183)	
Any adverse event	4497	(72.5)	4365	(70.6)
Treatment emergent*	4179	(67.6)	4306	(69.5)
Any serious adverse event	622	(10.0)	511	(8.3)
Adverse events requiring drug discontinuation	288	(4.6)	230	(3.7)
Any cardiovascular adverse events	34	(0.55)	30	(0.49)
Any death	25	(0.4)	13	(0.2)

*After first intake of study medication up to 2 days after last dose of study medication;
safety population, n=12,383

Pooled Analyse Tolérance Pradaxa® : Problèmes coronariens

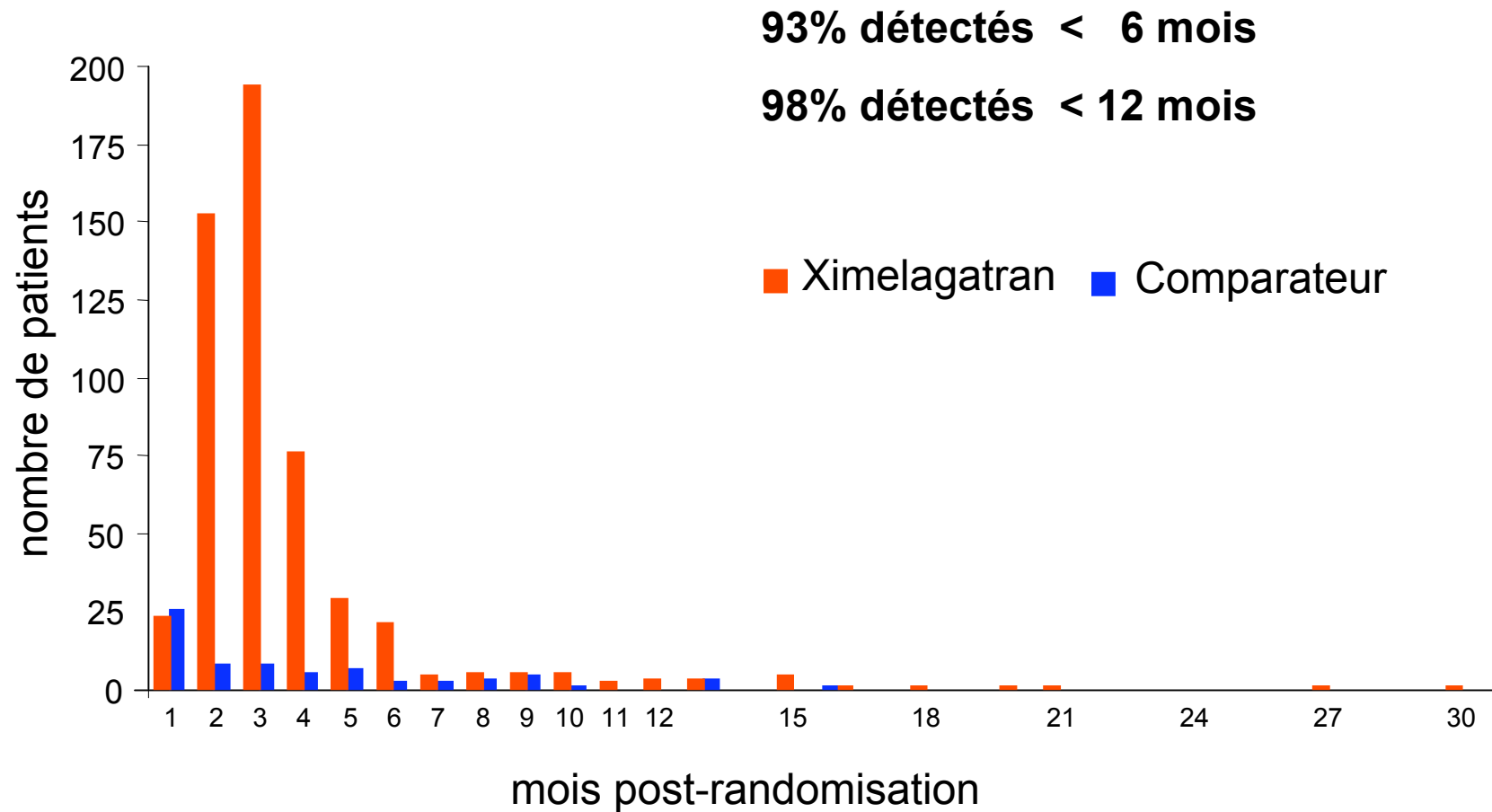
	Dabigatran etexilate		Enoxaparin N=2716
	150 mg N= 2737	220 mg N= 2682	
Treatment emergent ACS events - n (%)	14 (0.5)	4 (0.1)	11 (0.4)

	Dabigatran etexilate		Enoxaparin N=2639
	150 mg N= 2665	220 mg N= 2661	
Post treatment ACS events - n (%)	1 (0.0)	1 (0.0)	4 (0.2)

Tolérance Hépatique

Toxicité au long cours ?

ALAT > 3 LSN : délai de survenue, toutes études confondues



Liver safety Total study duration pool

N/n (%)	Enoxaparin regimens (n=6,200)		Rivaroxaban regimens (n=6,183)	
Abnormalities after day 0 (pre-op baseline)				
ALT >3×ULN	227/6,131	(3.7)	152/6,131	(2.5)
ALT >3×ULN + TB >2×ULN	7/6,131	(0.11)	9/6,131	(0.15)
Abnormalities after day 1 (post-op baseline)				
ALT >3×ULN	188/6,009	(3.1)	119/6,032	(2.0)
ALT >3×ULN + TB >2×ULN	7/6,009	(0.12)	7/6,032	(0.12)

All lab measurements after baseline considered; safety population, n=12,383

Pooled analysis Pradaxa®

Liver enzyme elevations, <i>n/N (%)</i> *†	220mg/j	150mg/j	Enoxapa
ALT \geq 3 \times ULN any time post-baseline	58/2613 (2.2)	68/2658 (2.6)	95/2639 (3.6)
Elevations occurring \leq 10 days	42/2613 (1.6)	49/2658 (1.8)	77/2639 (2.9)
Elevations occurring $>$ 10 days	16/2613 (0.6)	19/2658 (0.7)	18/2639 (0.7)
Events probably related to study drug	40/2613 (1.5)	51/2658 (1.9)	83/2639 (3.1)
ALT \geq 5 \times ULN any time post-baseline	16/2613 (0.6)	27/2658 (1.1)	30/2639 (1.1)
ALT \geq 3 \times ULN and BR \geq 2 \times ULN within 30 days post-baseline‡	4/2613 (0.2)	2/2657 (0.1)	2/2638 (0.1)

Anticoagulants and Transaminase Elevation
Nipun Arora,MD; Samuel Z. Goldhaber,MD

- "Anticoagulant-induced liver injury has been infrequently reported. Case reports have described the association of Anticoagulants with asymptomatic elevation of serum transaminases, clinically significant hepatitis, and fatal liver failure (3-22) .As an increasing number of patients receive long-term anticoagulation for prevention of **stroke** and **venous thromboembolism**, there are adverse event of anticoagulant-induced liver injury is gaining attention."

Circulation.2006;113:e698-e702.)

Type d'Anesthésie et efficacité

Type d'Anesthésie (pas de différence significative)

Anesthesia	Dabigatran etexilate 220mg	Dabigatran etexilate 150mg	Enoxaparin
General alone	23/578 (4.0)	30/587 (5.1)	20/566 (3.5)
Neuraxial alone	29/1080 (2.7)	35/1082 (3.2)	37/1143 (3.2)
Combination PNB+GA	10/369 (2.7)	13/395 (3.3)	12/383 (3.1)

Nausées+ vomissements augmentés post-op sous AG seule ?

En cas d'ALR + cathéter

1. Blocs périphériques : pas de problème
2. Bloc Lombaire post ou tout bloc profond: même précaution que ALR médullaire
3. Retrait du cathéter central ou profond selon la pharmacocinétique des anticoagulants :
4. Cathéter péridural autorisé actuellement avec rivaroxaban seulement

The antithrombotic pipeline is heavy of novel agents

Antithrombotic agents belong to one of three groups: there are three pipelines

Anticoagulants

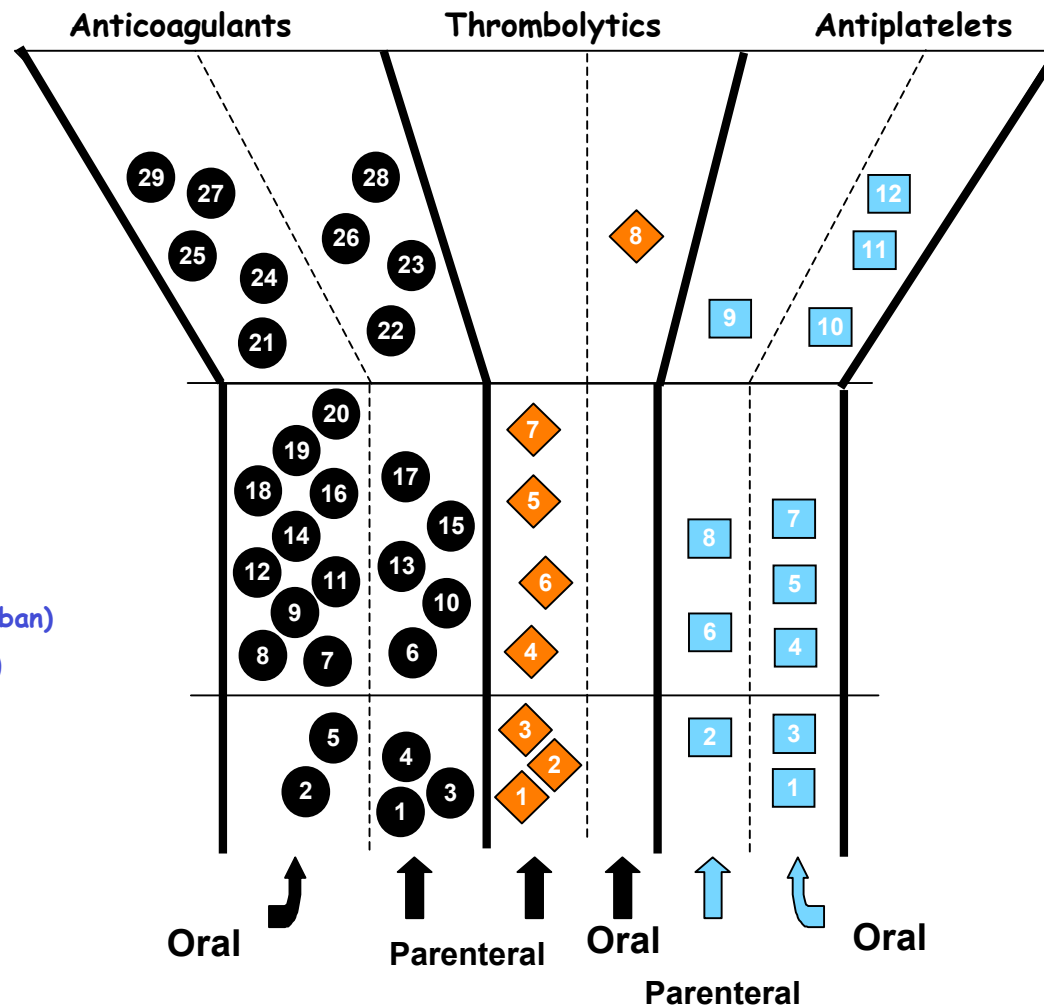
- 1 Idraparinux
- 2 Dabigatran
- 3 ART-123
- 4 Tifacogin
- 6 SR-123781
- 7 AZD-0837
- 8 MCC-977
- 9 SSR-182289
- 10 TGN-255
- 11 Odiparcil
- 12 TTP-889
- 13 rNAPc2
- 14 YM-150
- 15 DX-9065a
- 16 Rivaroxaban
- 17 XRP-0673 (otamixaban)
- 18 Apixaban (BMS)
- 19 LY-517717
- 20 DU-176b
- 21 TGN-167
- 22 AVE-5026
- 23 SCH-530348
- 24 KFA-1982
- 25 EMD-503962
- 26 SSR-126517
- 27 Oral heparins
- 28 ARC-183

Antiplatelets

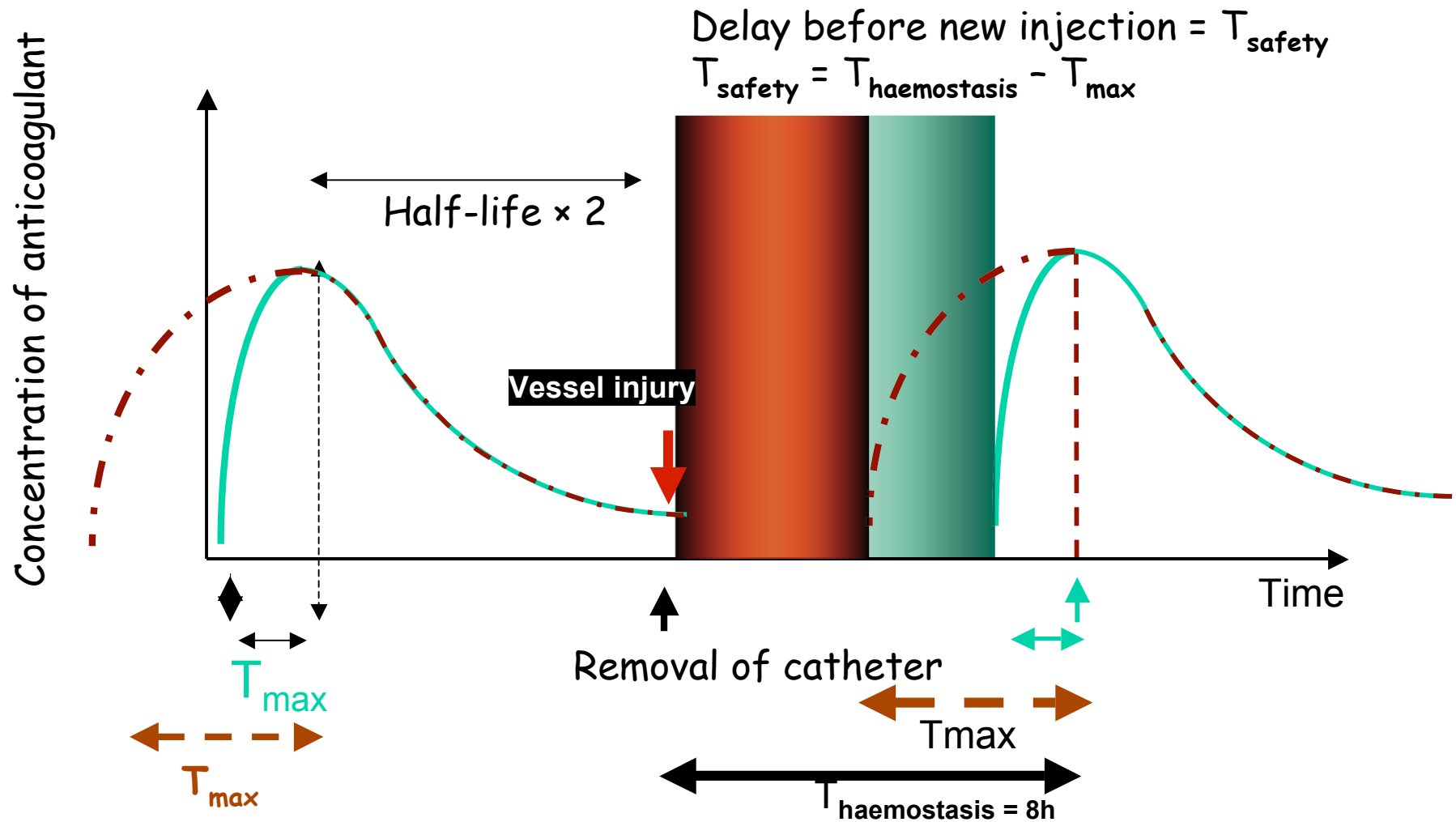
- 1 Prasugrel (CS-747)
- 2 Ecraprost
- 3 S-18886
- 4 NCX-4016
- 5 AZD-6140
- 6 Cangrelor
- 7 NM-702
- 8 Liprostin
- 9 INS-50589
- 10 CLB-1309
- 11 Xemilofiban
- 12 SL-650472

Thrombolytics

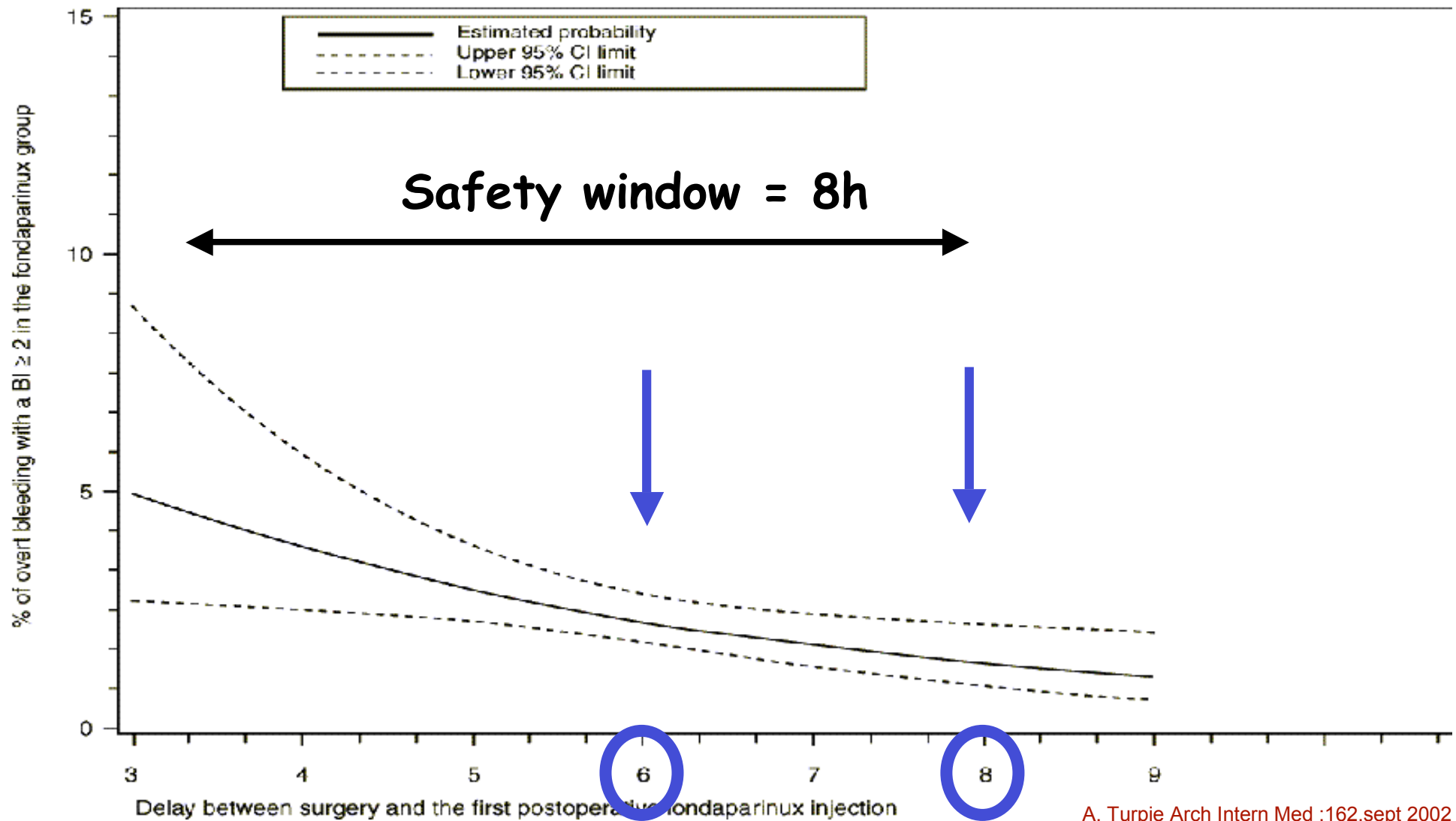
- 1 Amediplase
- 2 Alfimeprase
- 3 Desmoteplase
- 4 AZD-9684
- 5 V-10153
- 6 Microplasmin
- 7 HTU-PA (Hybrid-B PA)
- 8 PAI-749



Suggestions of strategy for anticoagulant therapy

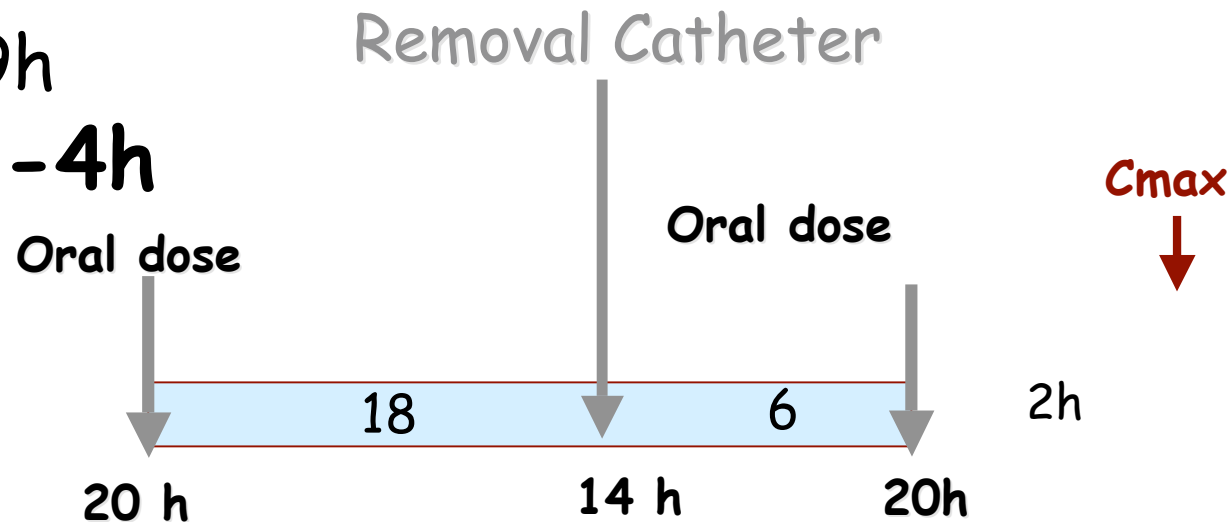


Major Bleeding (BI) and delay of injection after surgery: fondaparinux



Suggestions for using catheter with Rivaroxaban (1/day) EMEA

$\frac{1}{2}$ life = 7-9h
Tmax = 2-4h



Half-life $9 \times 2 = 18h$

safety T = delay before new dose
Hemostasis T) $8h - (T_{max}) 2h = 6h$

Neurologic signs during 3 days

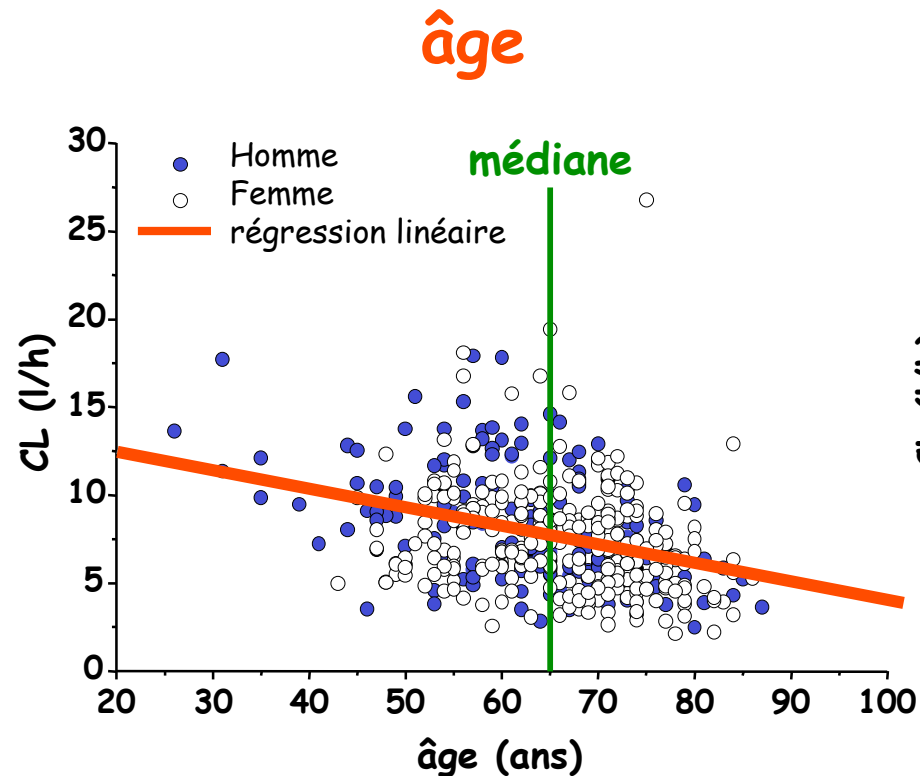
Conclusions

Conclusions sur Pradaxa ® : voie orale

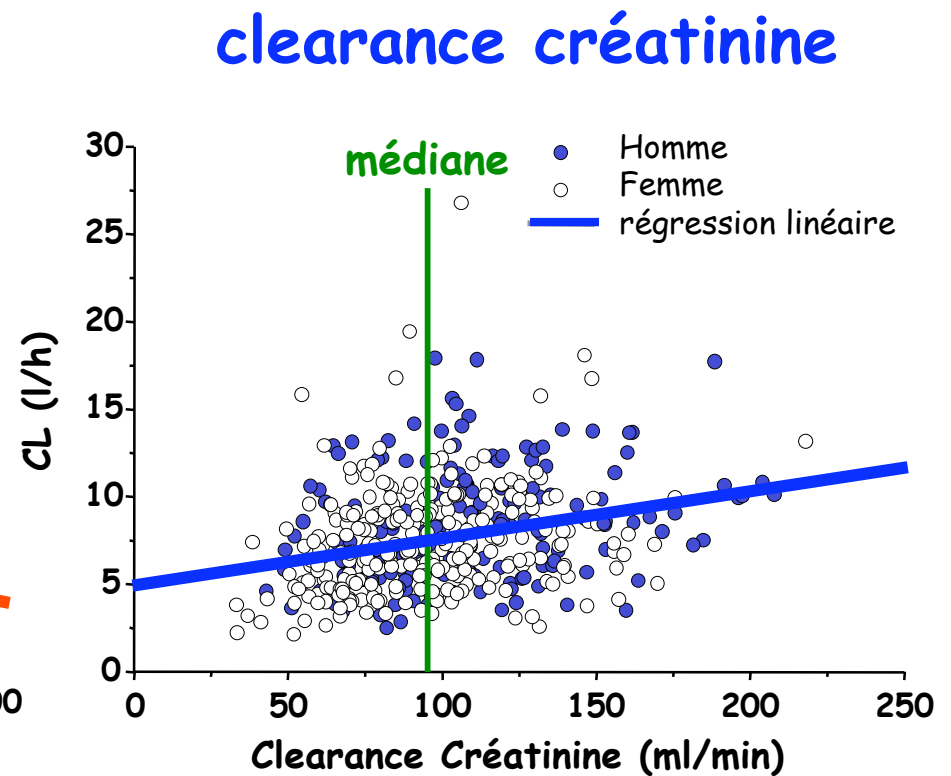
- Ce nouvel anticoagulant d'origine synthétique est aussi efficace que les HBPM avec une même tolérance sur le saignement, les effets hépatiques et les IDM
- Variabilité inter et intra individuelle faible
- Index thérapeutique meilleur
- Pas de surveillance de la coagulation ni des plaquettes
- Dose unique entre 50 et 120kg (spécificité+++++)
- **Pour la première fois l'AMM donne une dose adaptée, testée et efficace aux sujets âgés et/ou I. Rénaux modérés de 150mg/j permettant enfin de diminuer le saignement**

Rivaroxaban : PK population et covariables

Clearance du Rivaroxaban au steady state : patients / PTH



↘ 1.5 % par an au delà de 65 ans



↘ 2.1 % par mg/l de créat

Suggestions personnelles d'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux

1. Pradaxa® 150 mg/jour

- chez patients fragiles (I. rénaux modérés, >75ans) et poids <55kg,
- Ou si risque de saignement

2. Xarelto® 10mg /jour

- Risque Thromboembolique (ATCD TVP.....,)
- Obeses, jeunes ...

3. Je commence avec HBPM le soir de l'intervention pour tous.

- Nausées+vomissements (15 à 20%)
- Importantes variations dans l'absorption orale à JO
- Délais pour commencer la première dose sont trop différents d'un anticoagulant à l'autre

Suggestions personnelles d'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux

1. Education du patient faite pendant hospitalisation et à la sortie pour augmenter l'adhérence au traitement
 - Si oubli, c'est ennuyeux car risque....
 - Pas prendre la dose double le lendemain
2. Sortie avec prescription d'une injection d'HBPM pour le premier soir si la pharmacie doit commander ce nouveau médicament

Tableau récapitulatif fait pour Cochin

Enoxaparine 40mg	Arixtra 2.5mg/j	Pradaxa 150mg à J+1	Xarelto 10mg à J+1
<ul style="list-style-type: none"> • A J0 pour tous les patients • relais aux AVK • En traitement curatif • et si Plavix 	<ul style="list-style-type: none"> • Diabétique • Coronarien non stenté 	<ul style="list-style-type: none"> • Sujets >75ans, • I. Rénaux modérés • Poids <55 kg • à risque de saignement 	<ul style="list-style-type: none"> • Obèse • <75ans • Risque Thrombo-Embolique veineux

Contre-indications

Enoxaparine	Arixtra 2.5mg	Pradaxa 150mg	Xarelto 10mg
Thrombopénie I H	<ul style="list-style-type: none"> • I. rénale • >75 ans 	<ul style="list-style-type: none"> • I. rénale sévère • I. hépatique • Quinidine • Femme enceinte 	<ul style="list-style-type: none"> • Ketoconazole • Ritonavir • I. hépatique • I. rénale sévère • Femme enceinte

Durée de la prophylaxie en fonction des RCP adaptées à Cochin

From animal to synthetic origin

"One pig per day..."

...keeps the thrombus away"

But final du développement des ces nouveaux anticoagulants oraux

La cible majeure n'est pas la prescriptions des HBPM en orthopédie (ou peut-être la prophylaxie prolongée essentiellement) ,
mais **évidemment le marché des AVK**, soit

1. La prévention de l'AVC dans l'AC/FA
2. Le traitement curatif des TVP et EP
3. Le Syndrome coronarien aigu
4. La prévention prolongée en médecine

L'anti thrombine s'habille en..... Pradaxa®
pour écraser le thrombus



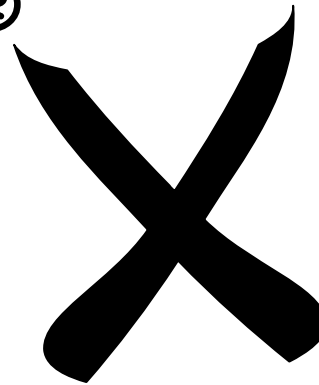
Xarelto[®]: premier anti Xa oral

Un chevalier, qui surgit hors de la nuit



Court vers le facteur Xa au galop...

Son nom, il le signe de la pointe
de son épée, d'un X qui veut dire
Xarelto[®]



Xarelto, Xarelto, Xarelto.....



Le vin est-il un
des meilleurs
anti-
thrombotique ?

Réponse à l'AFARCOT
13 novembre 2009 à
Bordeaux