

**Pathologie
thrombotique et
pré-thrombotique
en 2009**

**Dr Valérie MATHIEUX
Sainte Elisabeth Namur
Mont Godinne Yvoir**

Programme de ce 17/12/09

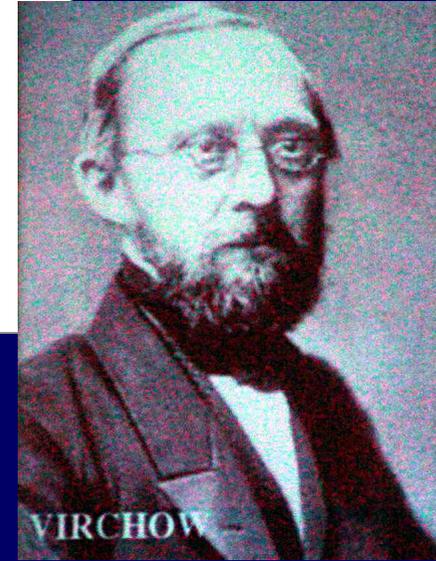
- ✓ **Pathologie thrombotique:**
 - ✓ Diagnostic des TVP/EP
 - ✓ Grands principes de traitement
 - ✓ Durée du traitement: implication de la thrombophilie?
- ✓ Le labo et l'INR (P Vankerkhoven)

(Pause)

- ✓ **TIH II**
- ✓ Les nouveaux anti-thrombotiques au labo (C Loosen)
Et en pratique

Lésion endothéliale

*Traumatisme
Chirurgie*



**MTEV:
TVP/EP**



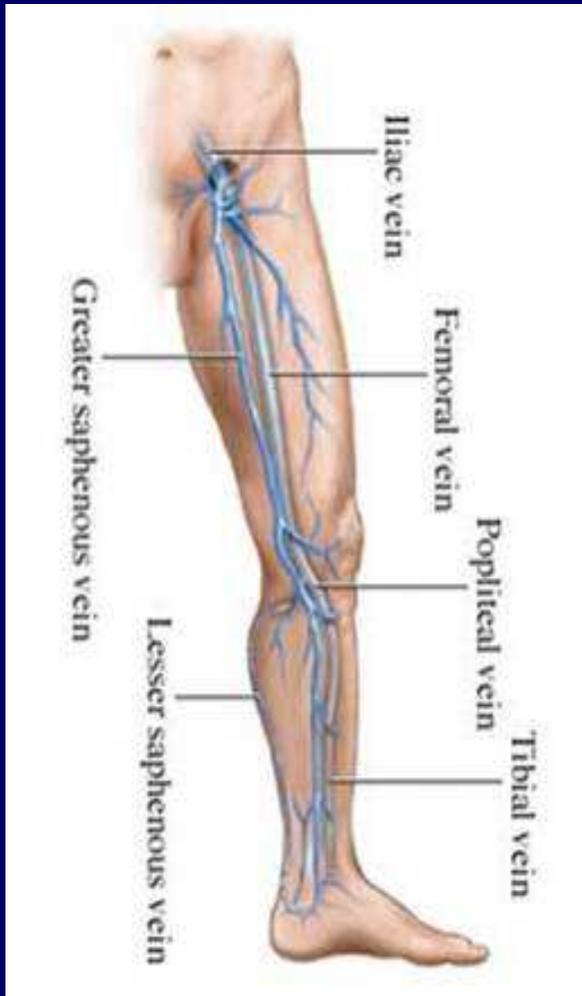
Stase veineuse

*Varices
Immobilisation
Défaillance cardiaque
Stroke*

Thrombophilie

*Cancers
Oestrogènes
Déficiency protC, S, AT
APCR (Leiden)
Mutation 20210A
Hyperhomocystéinémie
Anticardiolipine*

MTEV: diagnostic clinique



Signes cliniques:

- douleur mollet ou cuisse,
- impotence fonctionnelle
- œdème, rougeur, douleur à la palpation,
- signe de Homans

- oppression thoracique, angoisse
- dyspnée, tachycardie,...

Circonstances cliniques:

- FR intrinsèques si connus
- antécédent de MTEV
- FR extrinsèques récents

MTEV: FR extrinsèques

FF extrinsèque

Cancer

Chirurgie

Immobilisation+hospitalisation

Grossesse

Post-partum

COOP

THS

SAPL*

Hyperhomocystéinémie

Vol avion, voyage, traumatisme, tabagisme

Age

RR de MTEV

10x (à ne pas rechercher à tt prix)

6x

11x

4x

14x

5x

2 à 5 x

9x (à ne pas oublier)

2.5-5x (mixte, V&A)

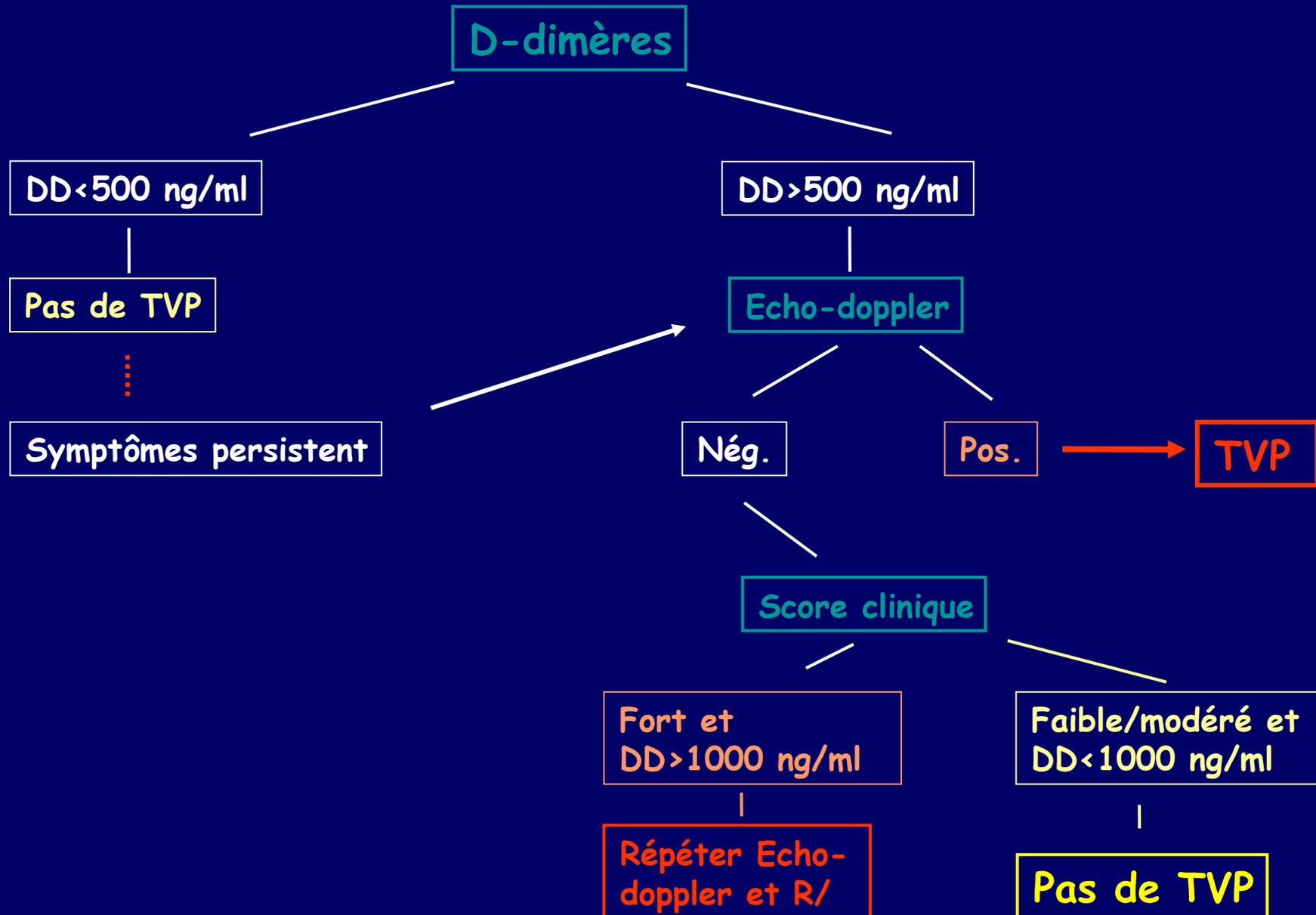
1/100.000 < 15 ans

1/10.000 à 40 ans

1/1000 > 60 ans

1/100 > 75 ans

MTEV: examens para-cliniques



MTEV: diagnostic d'EP

Liste abrégée de scores cliniques de Wells pour l'embolie pulmonaire

- Symptômes et signes cliniques de TVP 3
- EP au moins aussi probable qu'un diagnostic alternatif 3
- Fréquence cardiaque > 100 par minute 1.5
- Immobilisation ou opération dans les 4 semaines précédentes 1.5
- Antécédents de TVP objectivée et/ou d'embolie pulmonaire 1.5
- Hémoptysie 1
- Tumeur maligne < 6 mois (pendant le traitement curatif ou palliatif) 1

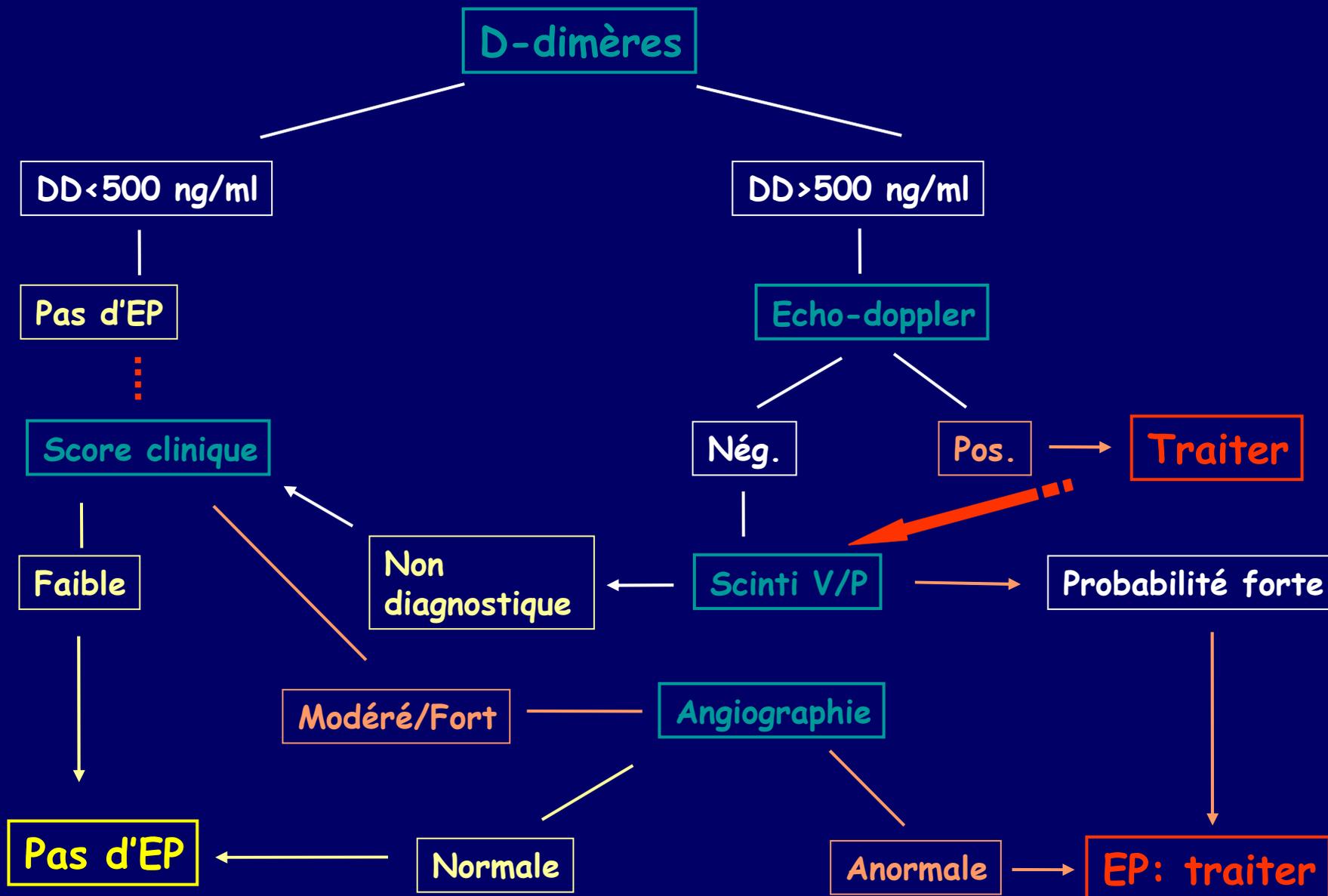
Prédisposition d'embolie pulmonaire, résultat clinique du patient

Présomption faible = résultat < 2

Présomption modérée = résultat 2 à 6

Présomption forte = résultat > 6

MTEV: diagnostic d'EP



MTEV: examens para-cliniques

✓ Si suspicion clinique, ne pas hésiter à débiter le traitement avt certitude diagn. **MAIS TOUJOURS CONFIRMER.**

✓ D-dimères: valeur **négative** exclut MTEV

✓ TVP:- **Echographie doppler**
- Phlébographie rarement

✓ EP: - **Scintigraphie V/P**
- **Angioscanner spiralé**
- A rechercher si TVP proximale même sans sympt.

✓ **SUIVI:** avant arrêt traitement, il **FAUT** refaire les examens pathologiques!!! >>> info pour avenir

Initial-Phase Anticoagulation

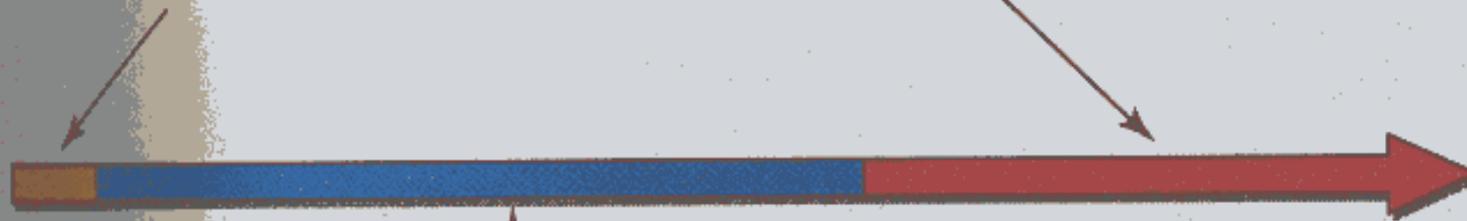
4 to 14 days

Acute management usually with a parenteral agent (heparin or LMWH) intended to rapidly abrogate thrombin generation, prevent thrombus extension, and serve as a "bridge" to subacute anticoagulation

Chronic-Phase Anticoagulation

Long term

Chronic management usually with subacute-phase intensity or reduced-intensity (INR, 1.5 to 2.0) oral warfarin and perhaps in the future with oral ximelagatran or once-weekly SC idraparinax



Subacute-Phase Anticoagulation

up to 6 months

Subacute management usually with an oral agent such as warfarin (INR, 2.0 to 3.0) or SC LMWH intended to stabilize the thrombus, prevent early recurrence, and allow time for endogenous fibrinolysis-mediated recanalization

MTEV: durée du traitement

Bien avoir les objectifs thérapeutiques en tête:

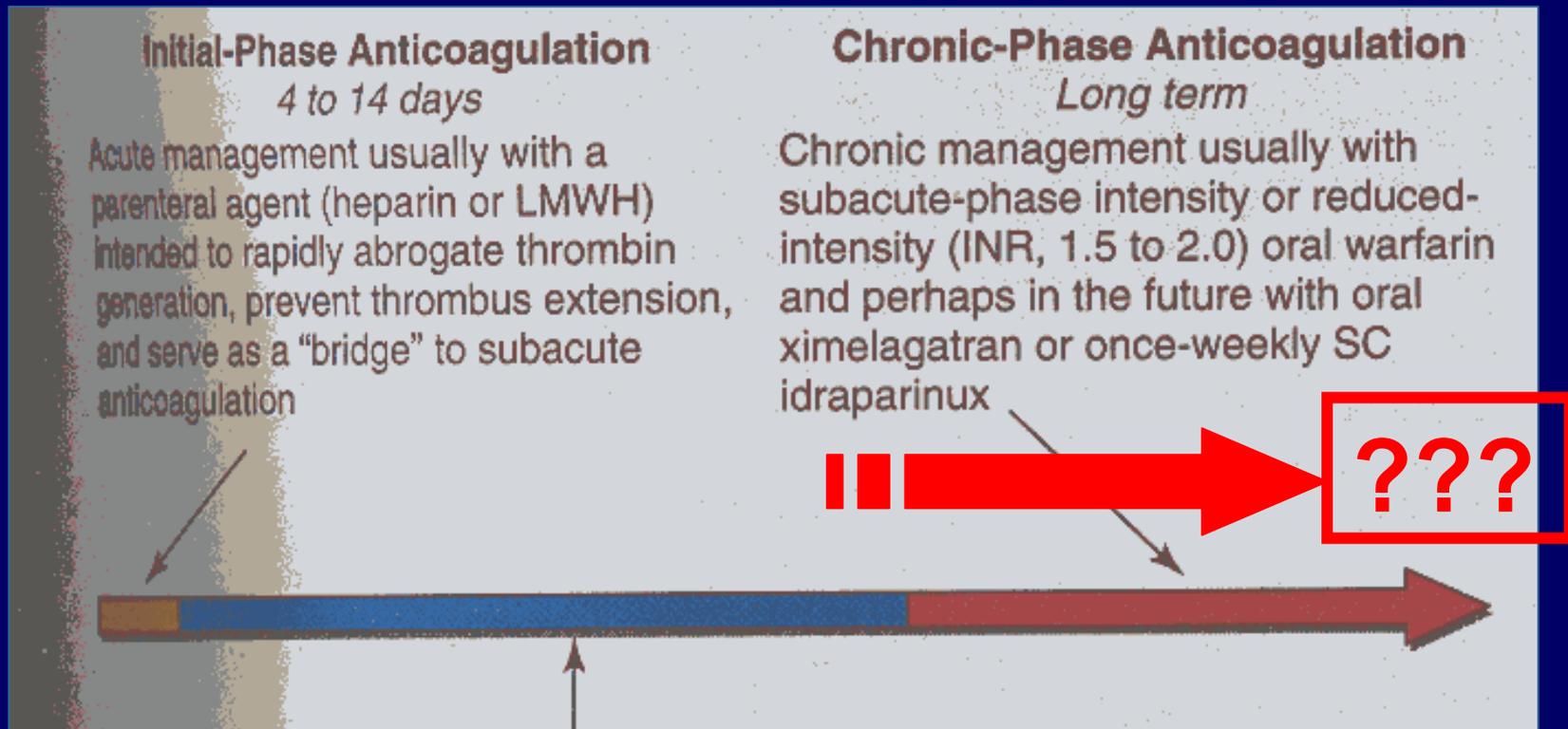
- **À court terme (3 à 6 mois):**
 - prévenir la progression du thrombus
 - éviter une EP fatale
 - éviter une récurrence précoce

Traitement d'attaque = héparine (10 jours maxi)

Traitement de fond = AVK (pour INR 2-3)

- **À long terme:**
 - éviter une récurrence
 - éviter SPP ou HTAP secondaires
 - Améliorer la réponse au traitement (caillot résiduel)

Le passé = AVK au long cours chez bcp trop de gens



La MTEV ne serait-elle pas une maladie chronique?

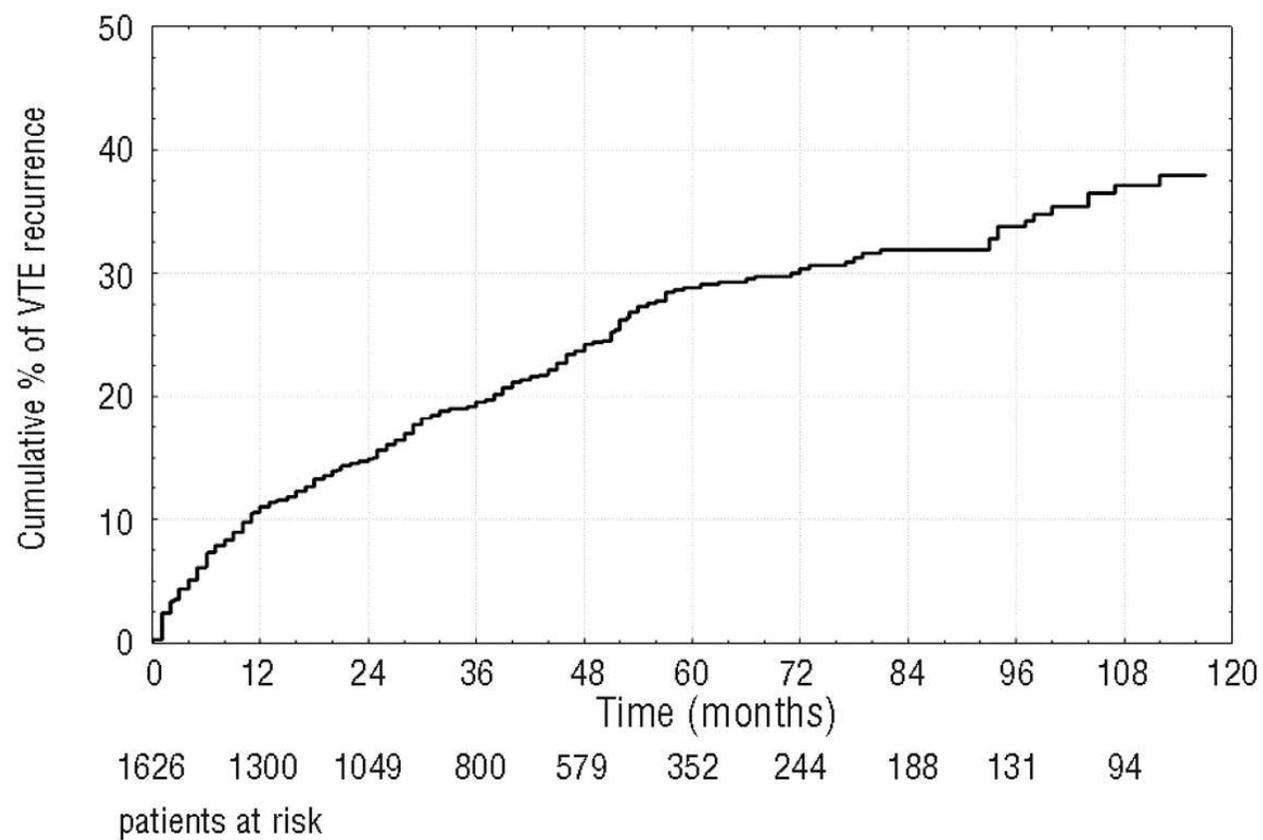
A quel patient faut-il proposer des AVK au long cours?

En lui faisant prendre un risque hémorragique inférieur au risque thrombotique en cas d'arrêt

MTEV: AVK au long cours: pour qui?

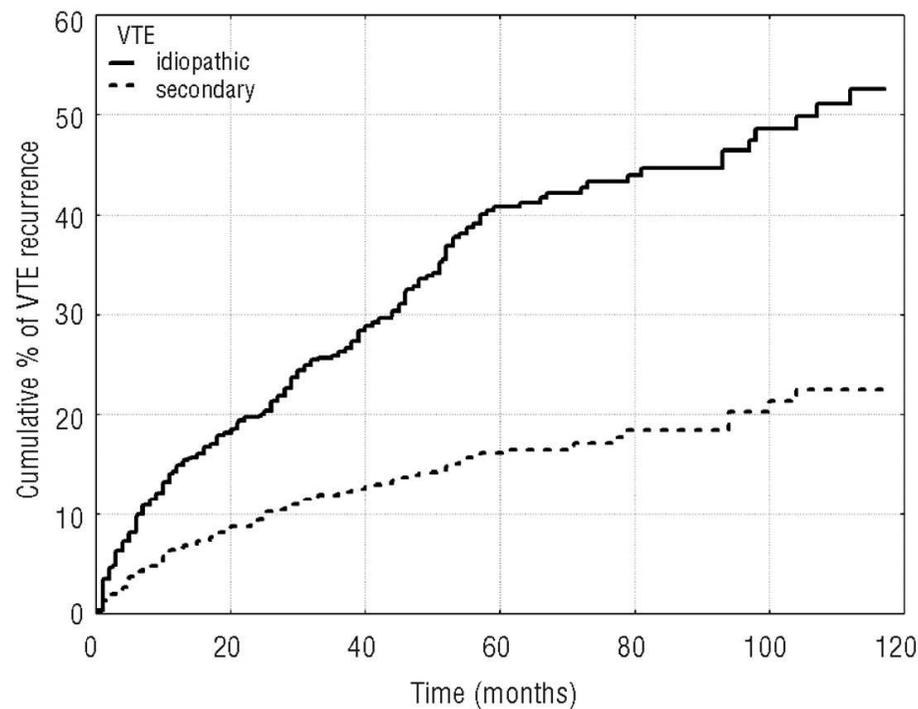
- **TVP fait le lit TVP suivante**
 - Récidive max 6-12 post arrêt AVK
 - Mais augmente sans cesse:
 - 25% à 5 ans et 30% à 10 ans
 - TVP proximale x2 > TVP distale?
 - EP = TVP
 - Kr idiopathique?
- **FF extrinsèques "persistants"**
 - Cancer, grossesse, paraplégie, obésité
 - SAPL
 - Âge
 - Hô RR 3.6
- **Risque hémorragique**
- **Thrombophilie héréditaire**

Figure 2. Cumulative incidence of recurrent thromboembolism in the study patients



Prandoni, P. et al. Haematologica 2007;92:199-205

Figure 3. Cumulative incidence of recurrent thromboembolism separately in patients with idiopathic (unprovoked) and secondary VTE



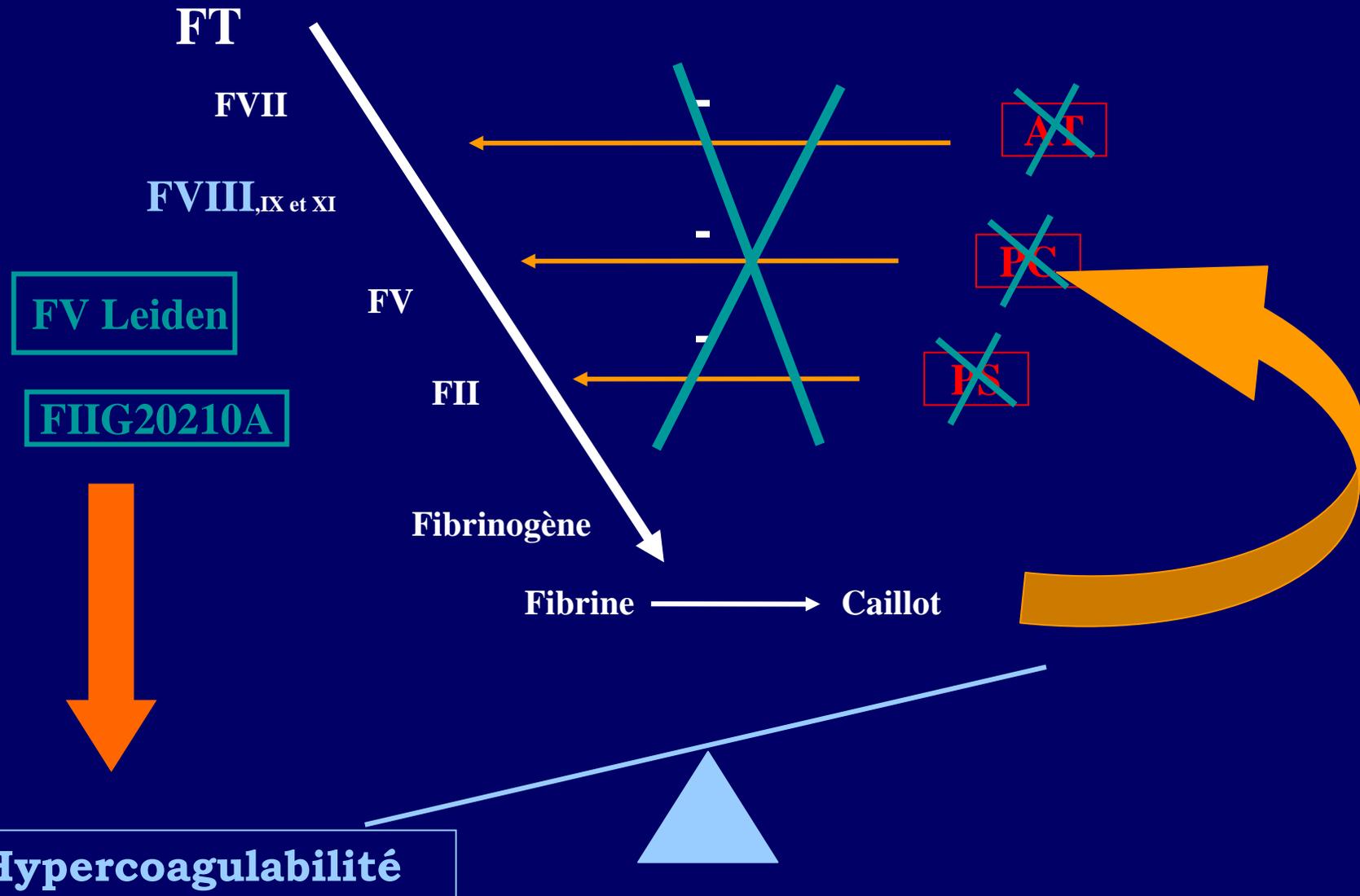
Idiopathic VTE				Secondary VTE		
months	N. of VTE	Cum Incid (%)	95% CI	N. of VTE	Cum Incid (%)	95% CI
6	85	10.0	8.0-12.0	32	4.2	2.8-8.7
12	39	15.0	12.6-17.4	17	6.6	4.8-8.4
36	74	26.3	23.0-29.6	34	12.3	9.8-14.8
60	56	40.8	36.5-45.1	14	16.1	13.0-19.2
96	9	46.4	41.1-51.8	6	20.3	15.8-24.8
120	5	52.6	45.6-59.5	2	22.5	17.2-27.8

Prandoni, P. et al. Haematologica 2007;92:199-205

MTEV: AVK au long cours: pour qui?

- **TVP fait le lit TVP suivante**
 - Kr idiopathique
- **FF extrinsèques "persistants"**
 - Cancer, SAPL
- **Risque hémorragique**
 - 2% hémorr majeures/an sous AVK
 - Augmente avec l'âge
 - Arrêt AVK pour procédures invasives
 - Importance d'un bon contrôle INR
 - Jusque 40% d'INR <2 ou > 5
- **Thrombophilie héréditaire**
 - Influence d'un état pré-thrombotique

Thrombophilie héréditaire



Thrombophilie héréditaire

Thrombophilie Héréditaire	Prévalence pop. gén.	Prévalence pop. ATE	Risk annuel de 1°MTEV (/10000)
Pas de TP	85%	50%	1
Déf. AT	0,2%	1-2%	200
Déf. PC	0,2-0,5%	2-3%	70
Déf. PS	0,2-0,5%	2-3%	80
FVL +/-	3-7%	10-20%	10-20
FIIG20210A +/-	1-3%	5-6%	13
FVL +/+	0,25%	1,5%	80
FV+FII +/-	0,1%	2%	42
Déficits combinés	ND	ND	ND

(Merriman-Greaves, BMJ 2009)

Thrombophilie, TVP et récidive

Thrombophilie héréditaire	Première TVP	Récidive TVP	TVP sans FF extr.
Déf. AT	2/3 < 35 a.	50%	50%
Déf. PC	> 10 a.	75%	70%
Déf. PS	1/3 à 25 a.	74%	56%
FVL +/-	6% < 65 a.	10-20%*	30%
FIIG20210A +/-	> 60 a.	ND	30%

*: 5 études :non, 2 études: oui.

(Thomas, Arch. Int. Med., 2001)

TP et RÉCIDIVE?

-Thrombophilia, Clinicals factors and Reccurrent Venous Thrombotic Events (Leiden Study, JAMA 2005)

-447/474 p suivis pdt >7 ans

-90 récidives/3477 années-patients (26/1000)

-32/1000 pdt années 1 et 2

-2.7 fois plus de récidives chez Hô que chez Fê

-1.9 fois plus de récidives si idiopathique au départ

-28/1000 récidives si reprennent COOP pdt follow-up (vs 12,9)

-Pas d'implication de la thrombophilie...seule

TP et RÉCIDIVE?

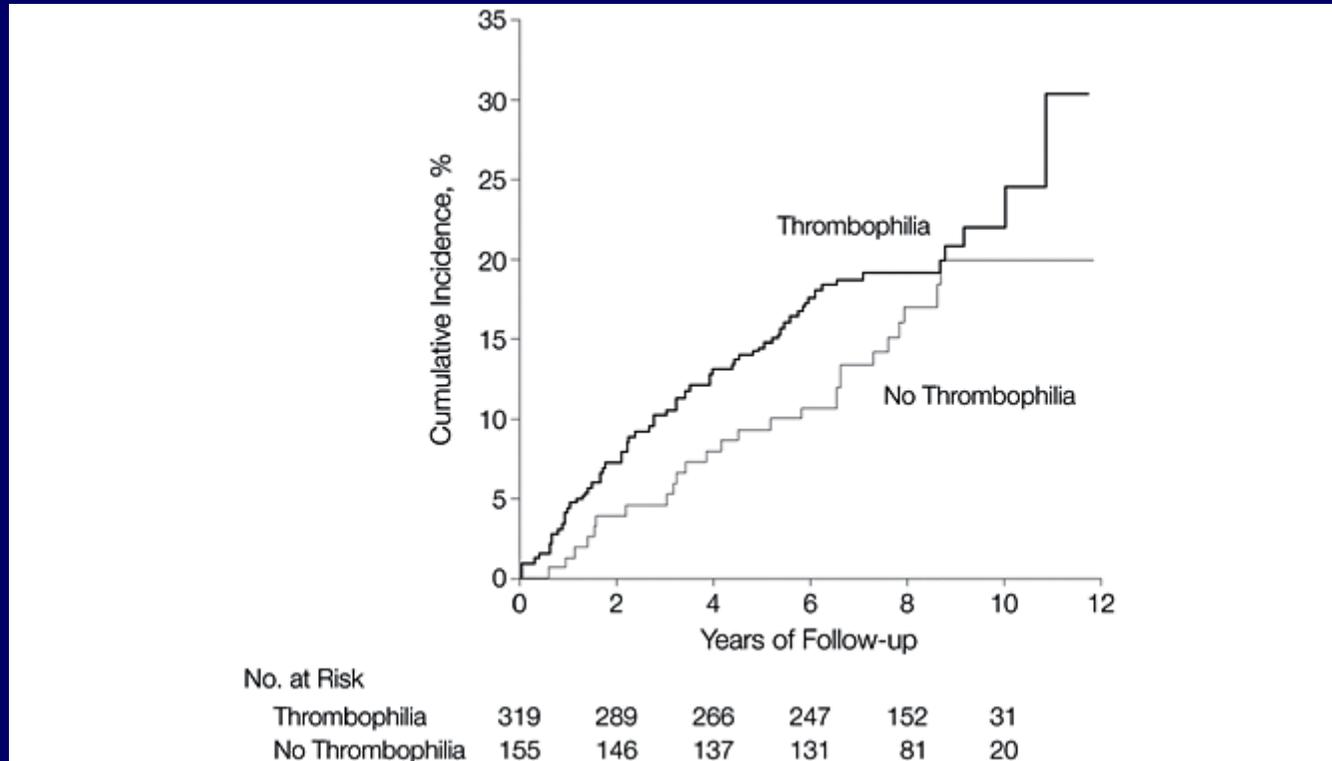


Figure 2. Cumulative Incidence of Recurrent Thrombotic Events Patients with and without thrombophilia during the period from the end of the initial anticoagulation period (90 days) until January 1, 2000. The crude hazard ratio of thrombophilia compared with no thrombophilia was 1.3 (95% confidence interval, 0.8-2.0); the hazard ratio adjusted for age, sex, and oral anticoagulation as a time-dependent covariate was 1.4 (95% confidence interval, 0.9-2.2).

Commentaires des auteurs

-Risque annuel de récurrence = 2.6%

-Risque cumulé de 12,4% à 5 ans et 16,5% à 7 ans

-Moins que autres études mais exclusion des néo et + 70 ans

-Facteurs cliniques de récurrence:

-Sexe masculin

-1° TVP idiopathique

-COOP

-Thrombophilie?

-67 % des p avaient au moins une thrombophilie

-Pas de lien avec homo, FVL, Mutation FII, FVIII, IX et XI élevés

-1.8 x si déficit en AT, PC et PS

-Association si ACL

-Pourquoi?

-Sélection de patient

-Prévention secondaire très élevée

Conclusion des auteurs

- Risque annuel de récurrence = 2.6%
- Ce risque est élevé et justifie une prophylaxie si FR
- Thrombophilie ne prédit pas une majoration du risque de récurrence
- Prolongation de l'anticoagulation n'est pas toujours rationnelle
- COOP à proscrire
- Prophylaxie optimale dans toute situation à risque plutôt que bilan de thrombophilie à visée décisionnelle pour justifier des AVK au long cours

MTEV: AVK au long cours: pour qui?

- **RR de récurrence**
 - FVL +/-: 1.41 (1.13-1.75)
 - FIIG20210A +/-: 1.72 (1.27-2.31)
 - Inhibiteurs: 7.2 (moins d'études, AVK)
 - Conclusion: la présence d'une TH ne justifie pas à elle seule de prescrire des AVK au long cours

- **Conclusion: raisons d'AVK > 6 mois**
 - Persistance FR extrinsèque
 - SAPL, grossesse, cancer, immobili
 - 1° MTEV IDIOPATHIQUE

MTEV: AVK au long cours: pour qui?

- **Prédicteurs de récurrence à arrêt des AVK?**
 - D-dimères > 500 avt arrêt AVK
 - Stop AVK: 15% récurrence TVP
 - AVK prolonged: 2.9 % récurrence ou hémorragies !
 - D-dimères > 500 après arrêt AVK
 - 8.9% risque annuel récurrence (vs 3.5 si nmX)
- **Test labo "marqueurs d'hypercoagulabilité" typer génération de thrombine...**

MTEV: Quel bilan? Chez qui? Pour quoi?

- **Au diagnostic**
 - **TRAITER VITE**
 - **CONFIRMER**
- **Durée du traitement: 6 mois**
- **Bilan de TH**
 - **< 45 ans ou récidivant sans FF**
 - **Devient un critère INAMI**
- **AVK au long cours si idiopathique**
 - **Contrôle de l'INR correct**
 - **But entre 2 et 3**
- **Réduire durée de l'hbpm**
- **CI aux AVK car risque hémorragique non négligeable (part II)**

Programme de ce 17/12/09

- ✓ Pathologie thrombotique:
 - ✓ Diagnostic des TVP/EP
 - ✓ Grands principes de traitement
 - ✓ Durée du traitement: implication de la thrombophilie?
- ✓ Le labo et l'INR (P Vankerkhoven)

(Pause)

✓ **TIH II**

- ✓ Les nouveaux anti-thrombotiques au labo (C Loosen)
Et en pratique

Traitement TVP/EP: Grands principes

1) HEPARINE maximum 10 jours
(stop quand INR > 2, 2x à 48h)

2) AVK = LE TRAITEMENT DE REFERENCE



Initial-Phase Anticoagulation

4 to 14 days

Acute management usually with a parenteral agent (heparin or LMWH) intended to rapidly abrogate thrombin generation, prevent thrombus extension, and serve as a "bridge" to subacute anticoagulation

Chronic-Phase Anticoagulation

Long term

Chronic management usually with subacute-phase intensity or reduced-intensity (INR, 1.5 to 2.0) oral warfarin and perhaps in the future with oral ximelagatran or once-weekly SC idraparinix



Subacute-Phase Anticoagulation

up to 6 months

Subacute management usually with an oral agent such as warfarin (INR, 2.0 to 3.0) or SC LMWH intended to stabilize the thrombus, prevent early recurrence, and allow time for endogenous fibrinolysis-mediated recanalization

Contre-indications aux AVK

- **TV Superficielles** (hbmp = AAS= AINS)

- **Risque hémorragique majoré:**

- chir ds 6 sem

- UGD

- AVC récent

- Co-morbidité sévère (IC,R,H,R,HTA)

- âge >80 et/ou risque de chutes

- **Cancer** (hémorragies mais aussi récurrences majorées sous AVK)

- **Prévention MTEV = hbpm « longue durée »**

TIH-II: cas clinique

- Homme 78 ans
- « Coup du lapin » en ramassant champignons
- Urg le 26/10/09
 - Présence d'une hernie discale C4-C5 avec empreinte sur le sac dural
 - Start Clexane 40 mg; plaquettes 169 000/mm³
- 08/11: Hémoptysies
- 09/11: CT spiralé: EP bilatérales; PS : 119 000/mm³; stop clexane, start orgaran
- 10/11: Ac anti PF4-Héparine +
- Quid entre 4-5/11 ??? : 86 000 Plaquettes...

« Time Is Horror »

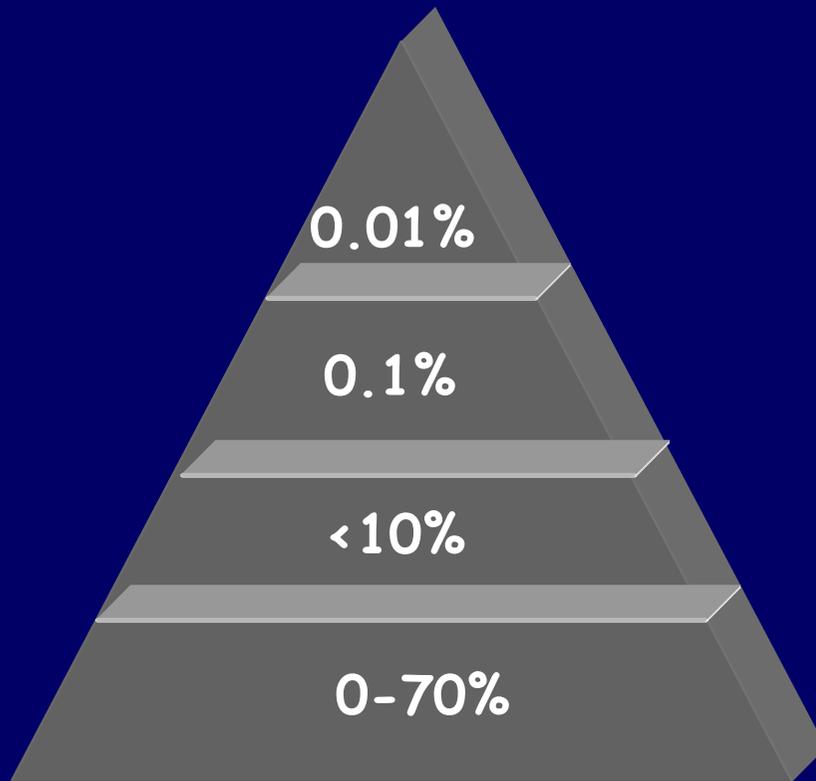
Jour	Plaquettes giga/l	ELISA DO	Conclusion
-1	304	0.08	négatif
+1	202	0.05	négatif
+6	194	3	positif
+9	40	7	positif
+11	39	NE*	NE*

* non évalué

TIH DE TYPE II

- immunologique
- indépendante de la voie d'administration
- indépendante de la dose et du type d'héparine
- héparine bovine >>> porcine
- HNF 20% ortho à 70% PAC Ac + >>> HBPM (8%)
- incidence clinique (HNF 1% à 3% , HBPM 0.8%)
- Chez qui ces Ac vont-ils activer la coagulation et générer de la thrombine???

MODELE DE L'ICEBERG

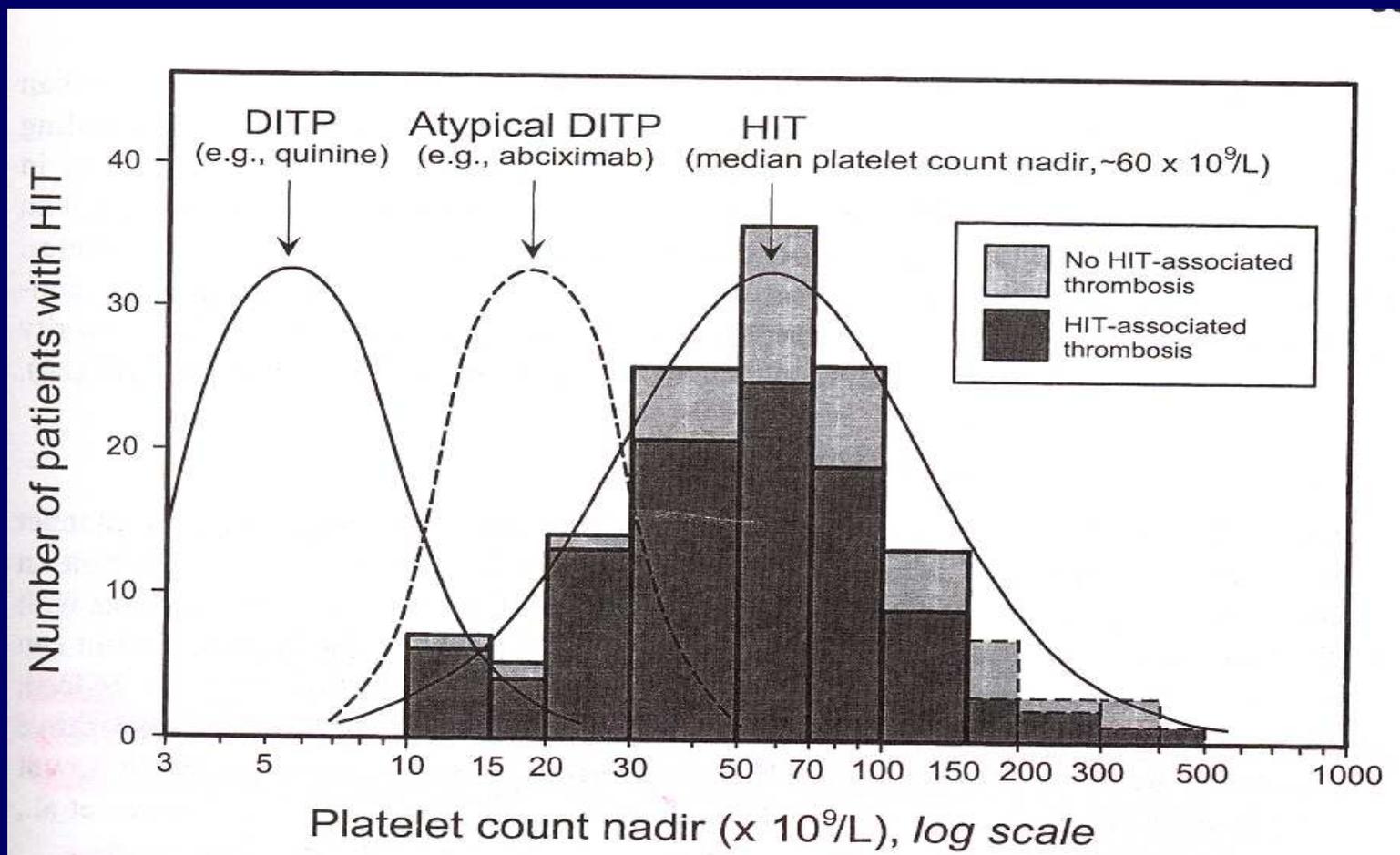


- **Multithromboses**
activation cellulaire, CIVD...
- **Thrombose isolée**
veineuse >>> artérielle
gangrène/AVK
- **Thrombopénie**
asymptomatique
héparine, CD32, seuil...
- **Séroconversion (anticorps)**
type d'héparine, terrain...

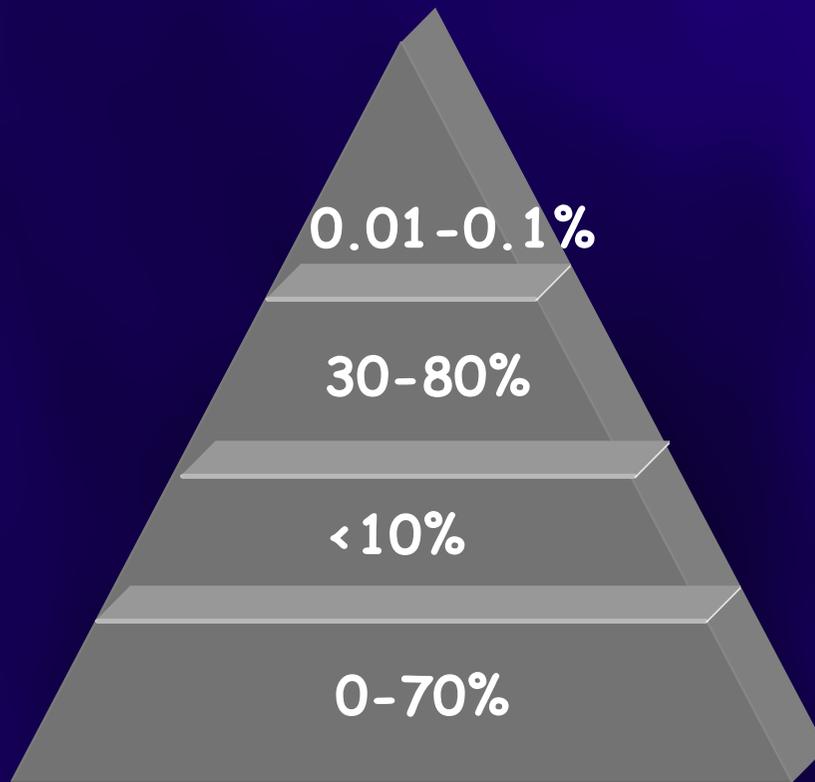
Thrombopénie et héparine

	TP immune Ex-TIH II	TP non immune Ex-TIH I
Fréquence	3%	10-30%
Chute des PS	> 30%	< 30%
Délai	> 5j Moins si passé+	< 5j
Ac anti PF4-Hép	Présent	Absent
Risque de MTEV	Elevé	Nul
Traitement	Stop héparine	Observation

THROMBOPENIE SEVERE ET PRECOCE

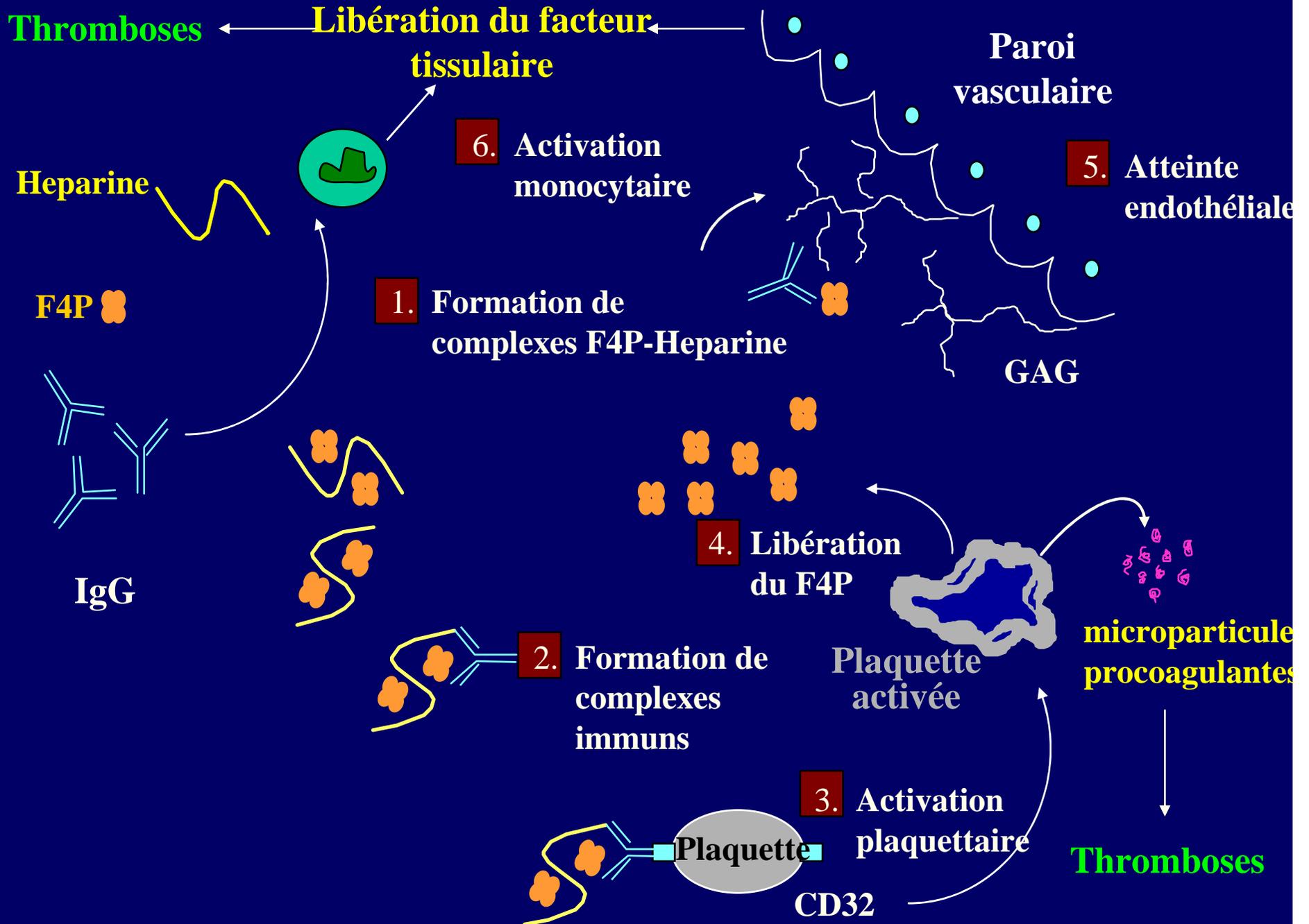


MODELE DE L'ICEBERG



- Multithromboses
activation cellulaire, CIVD...
- Thrombose isolée
veineuse >>> artérielle
gangrène/AVK
- Thrombopénie asymptomatique
héparine, CD32, seuil...
- Séroconversion (anticorps)
type d'héparine, terrain...

Warkentin, J Thromb Haemost, 2003



LESION CUTANEE
ERYTHEMATEUSE



NECROSE
CUTANEE





TIH-II: Score des 4Ts

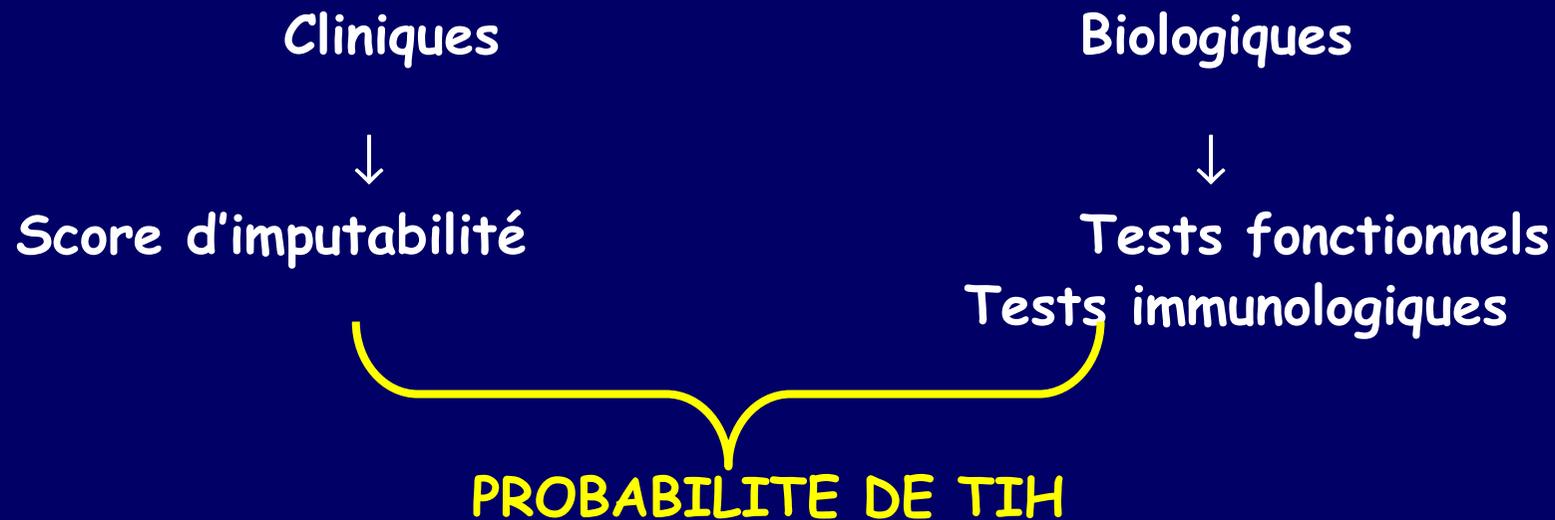
	2 points	1 point	0 point
Thrombopénie Nadir ($10^3/\text{mm}^3$)	> 50% ou 20-100	30-50% 10-19	< 30% < 10
Timing to fall <24h	5-10j Si hép ds 30j	10j Si hép ds 30-100j	> 10j Pas hép avt
Thrombose	Prouvée	Progressive	none
Other cause of TP	None	Possible	evidente

High: 6-8, Low <4

From Warkentin 2003

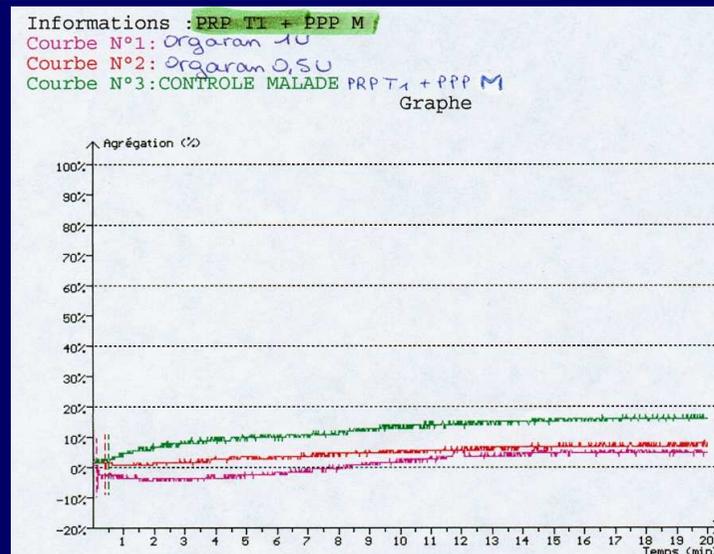
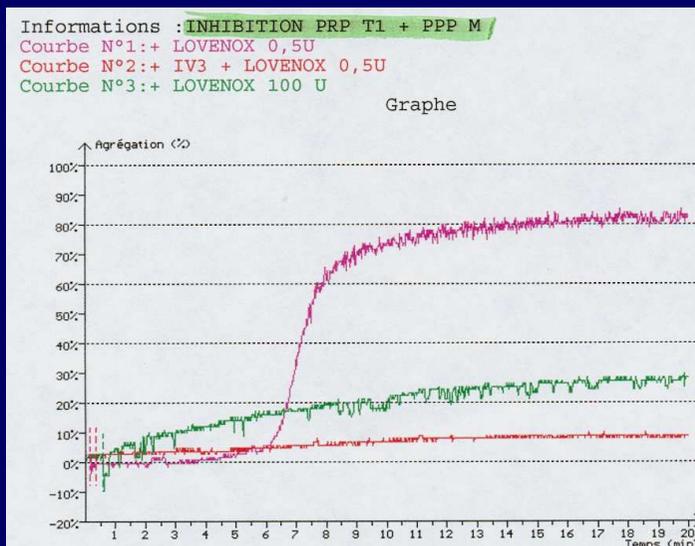
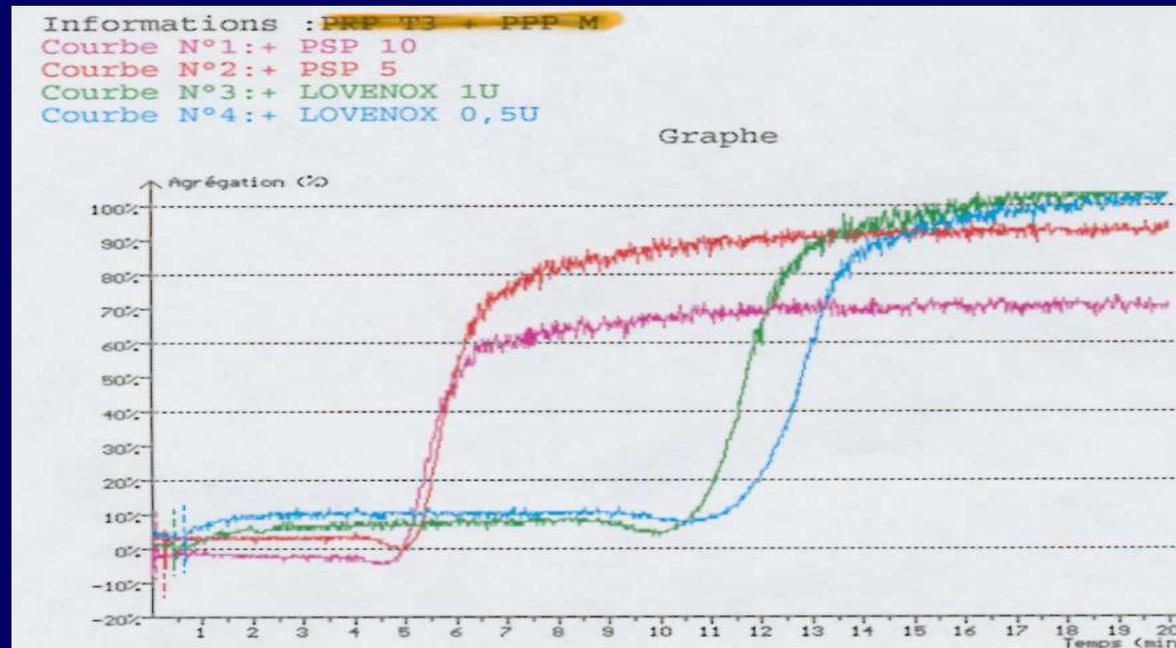
TIH : DIAGNOSTIC DIFFICILE

- Confirmation de la réalité de la thrombopénie
- Absence de Gold Standard => faisceaux de présomptions



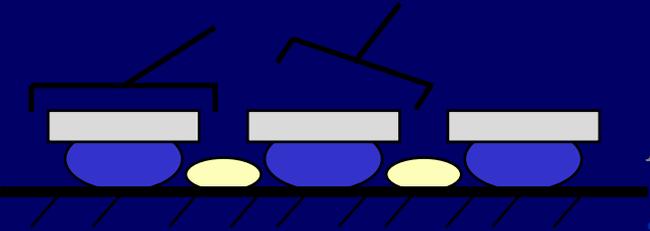
Samama, Elalamy et al, Bull Acad Natl Med, 1998

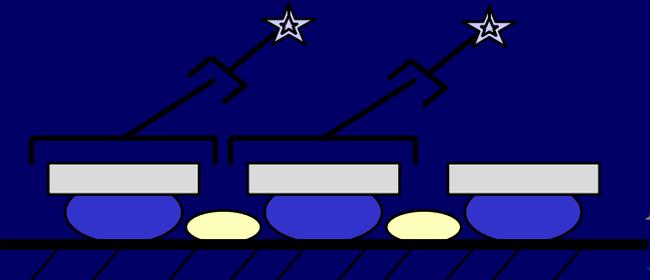
Tests d'agrégation plaquettaire (optimisation par des contrôles de spécificité)

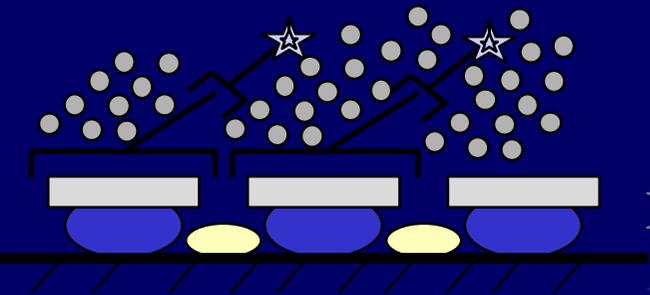


HPIA : ELISA F4P-HEPARINE

- 

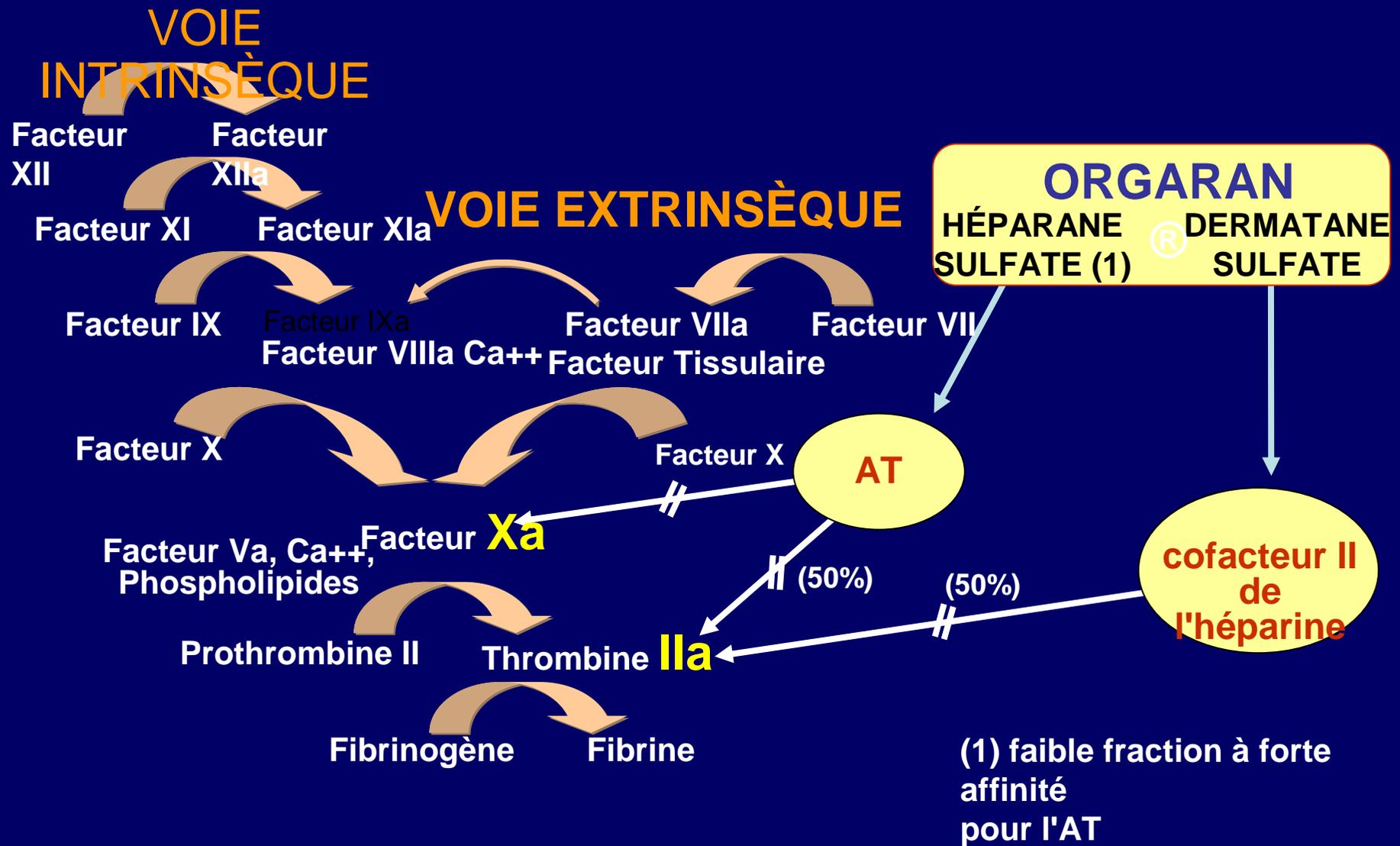
1 PUIITS d'une microplaque ELISA recouverts de complexes F4P-Héparine.
- 

2 ADDITION du plasma (1:100) et liaison des anticorps éventuels (1 h à T.A.)
- 

3 ADDITION d'anticorps de chèvre anti-humain IgG, A, M couplés à la peroxydase (1 h à T.A.).
- 

4 DETECTION par le substrat OPD/H₂O₂ (5 min.) réaction stabilisée par H₂SO₄ (A492 nm).

DANAPAROÏDE (ORGARAN®): MODE D'ACTION





Ueber die
Verwendung von Blutegelextract
bei der Transfusion des Blutes.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doctorwürde
in der
Medicin, Chirurgie und Geburtshülfe,
welche
nebst beigefügten Thesen
mit Zustimmung der Hohen Medicinischen Fakultät
der Königlichen Universität zu Greifswald

am
Sonnabend, den 26. September 1891,

nachmittags 1 Uhr

öffentlich verteidigen wird

Erich Schultze

aus Berlin.

Opponenten:

Herr Drd. med. C. Böttcher.

Herr cand. med. G. E. Molien.

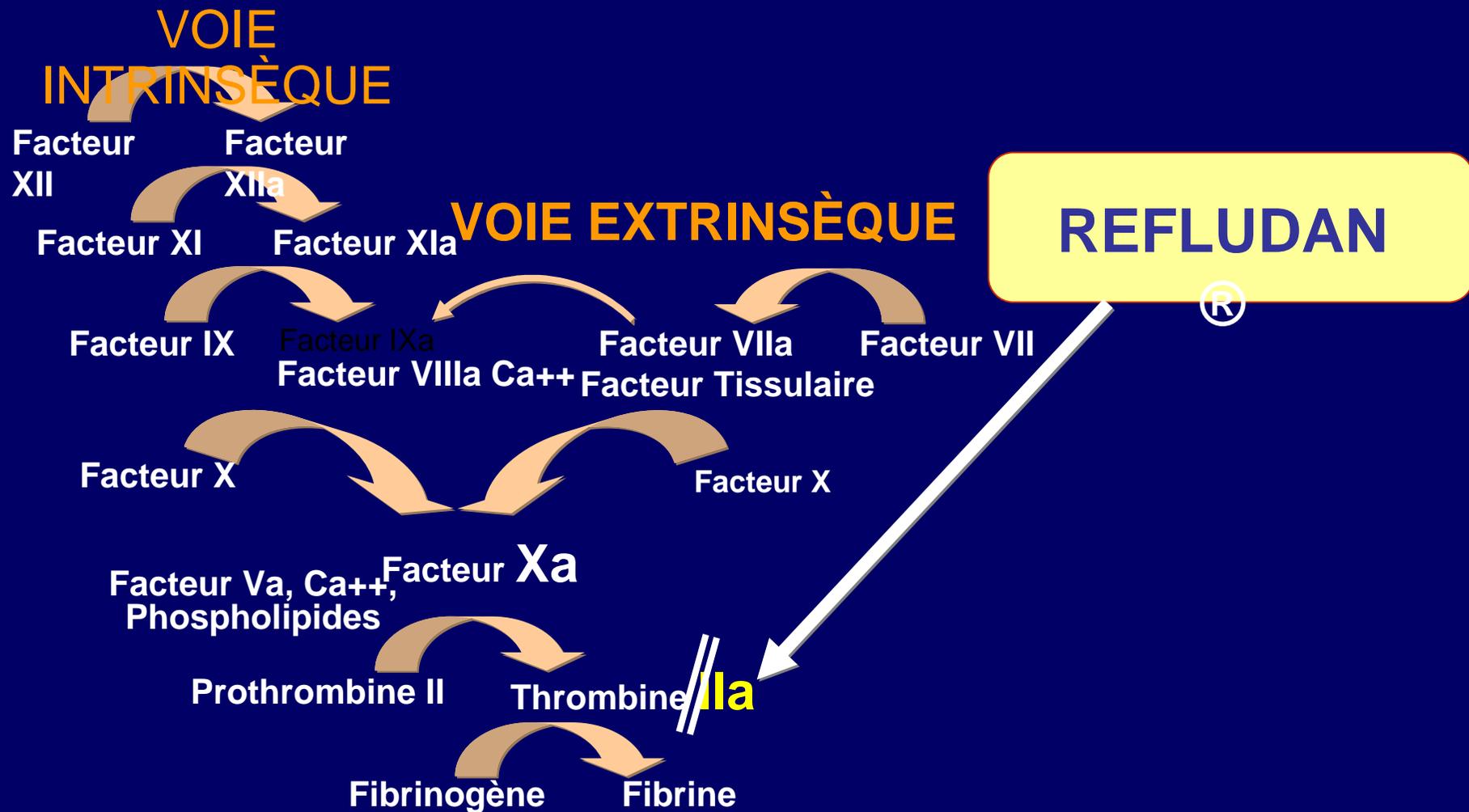
Greifswald.

Druck von Julius Abel.
1891.



Greifswald. MD 1891 M 59

LEPIRUDINE (REFLUDAN[®]) : MODE D'ACTION

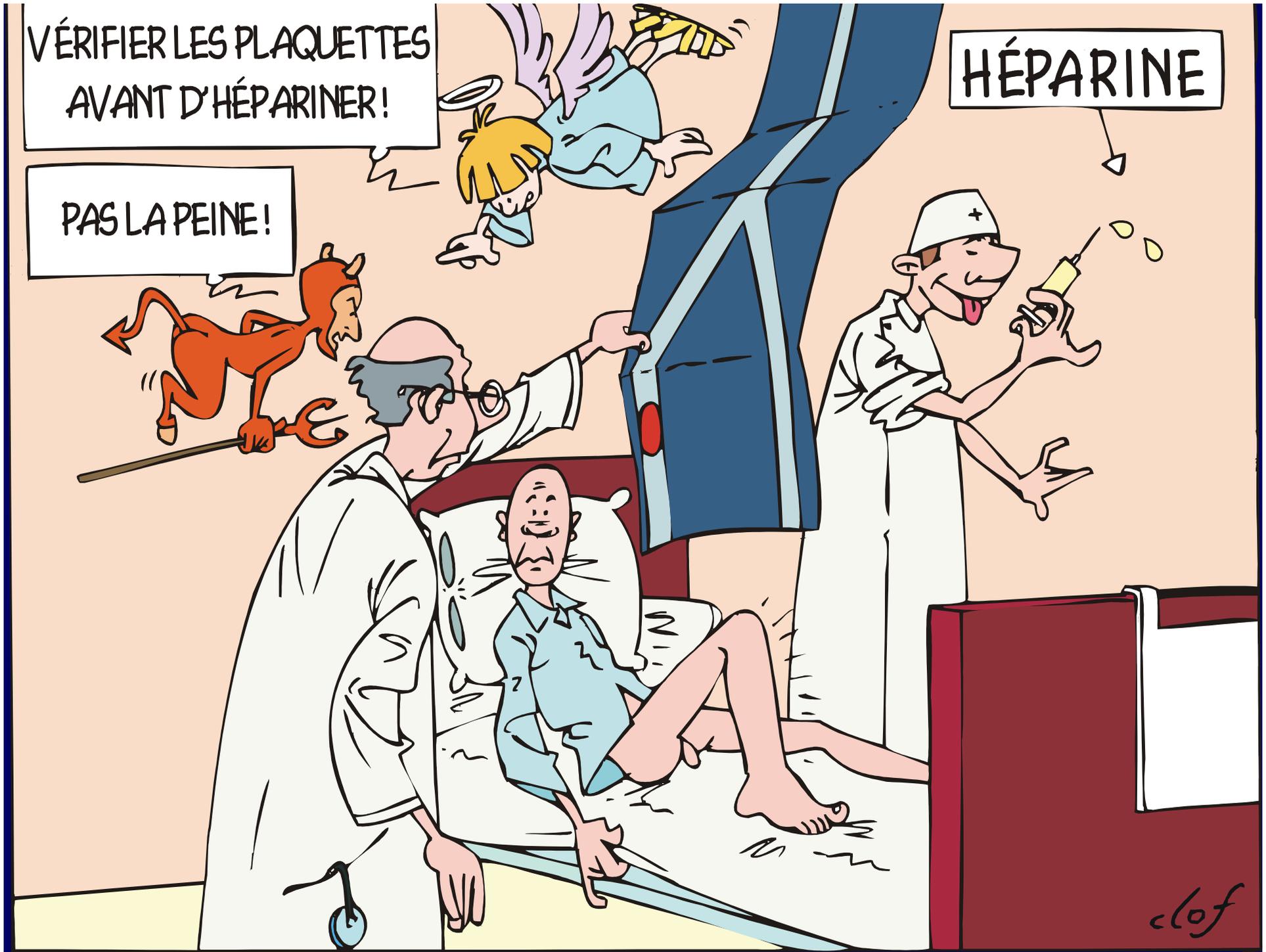


	Danaparoiide	Lépirudine
Origine	extrait biologique	recombinant
PM daltons	6000	6979
Action inhibitrice	Xa >>> IIa indirecte (AT)	IIa directe
Demi-vie	12 h	1,5 h
Elimination	rénale	rénale
Surveillance biologique	anti-Xa, plq	TCA ??
Neutralisation	non	non
Effets immuns	+	++

VÉRIFIER LES PLAQUETTES
AVANT D'HÉPARINER!

PAS LA PEINE!

HÉPARINE

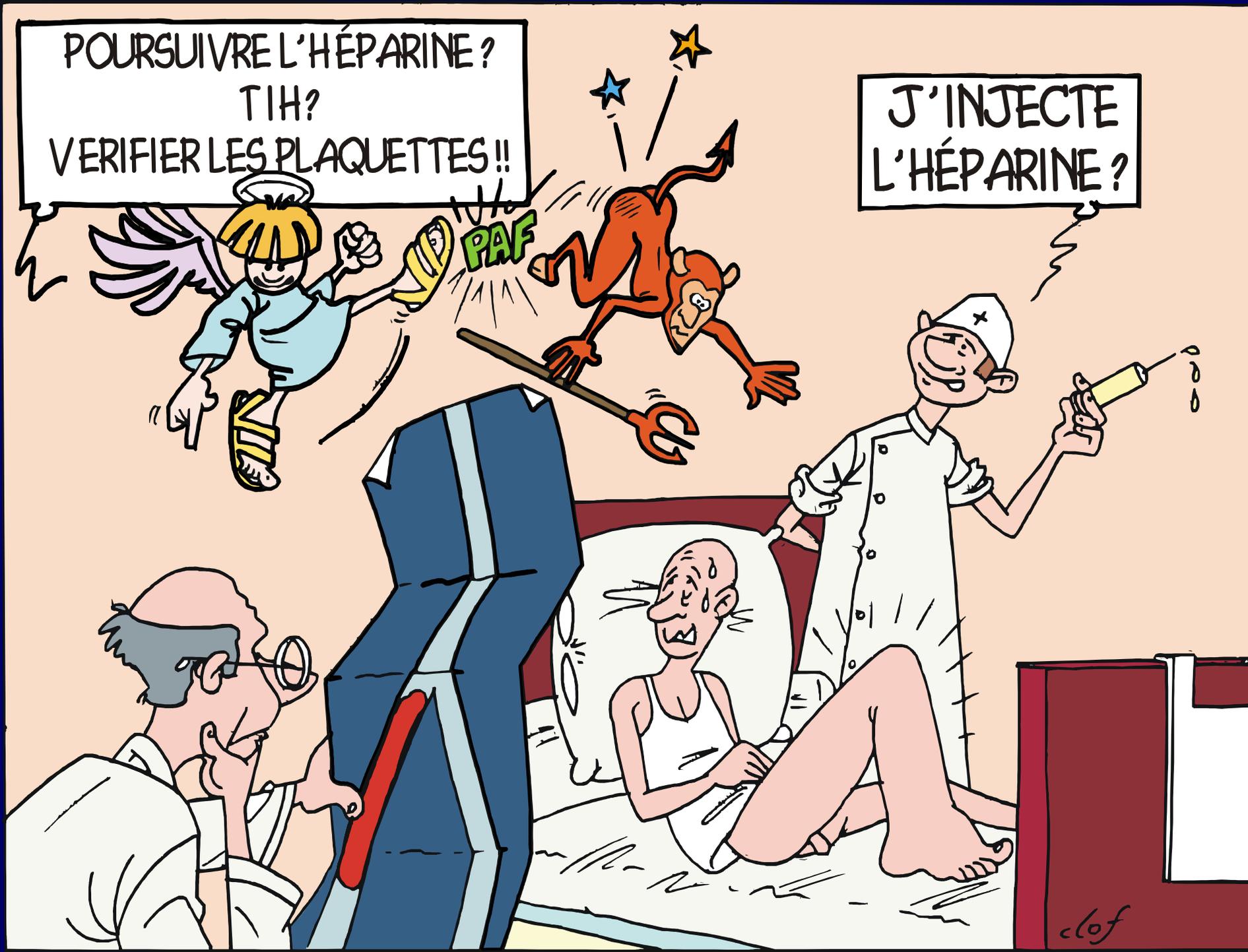


POUR SUIVRE L'HÉPARINE?
TIH?
VÉRIFIER LES PLAQUETTES!!

J'INJECTE
L'HÉPARINE?

PAF

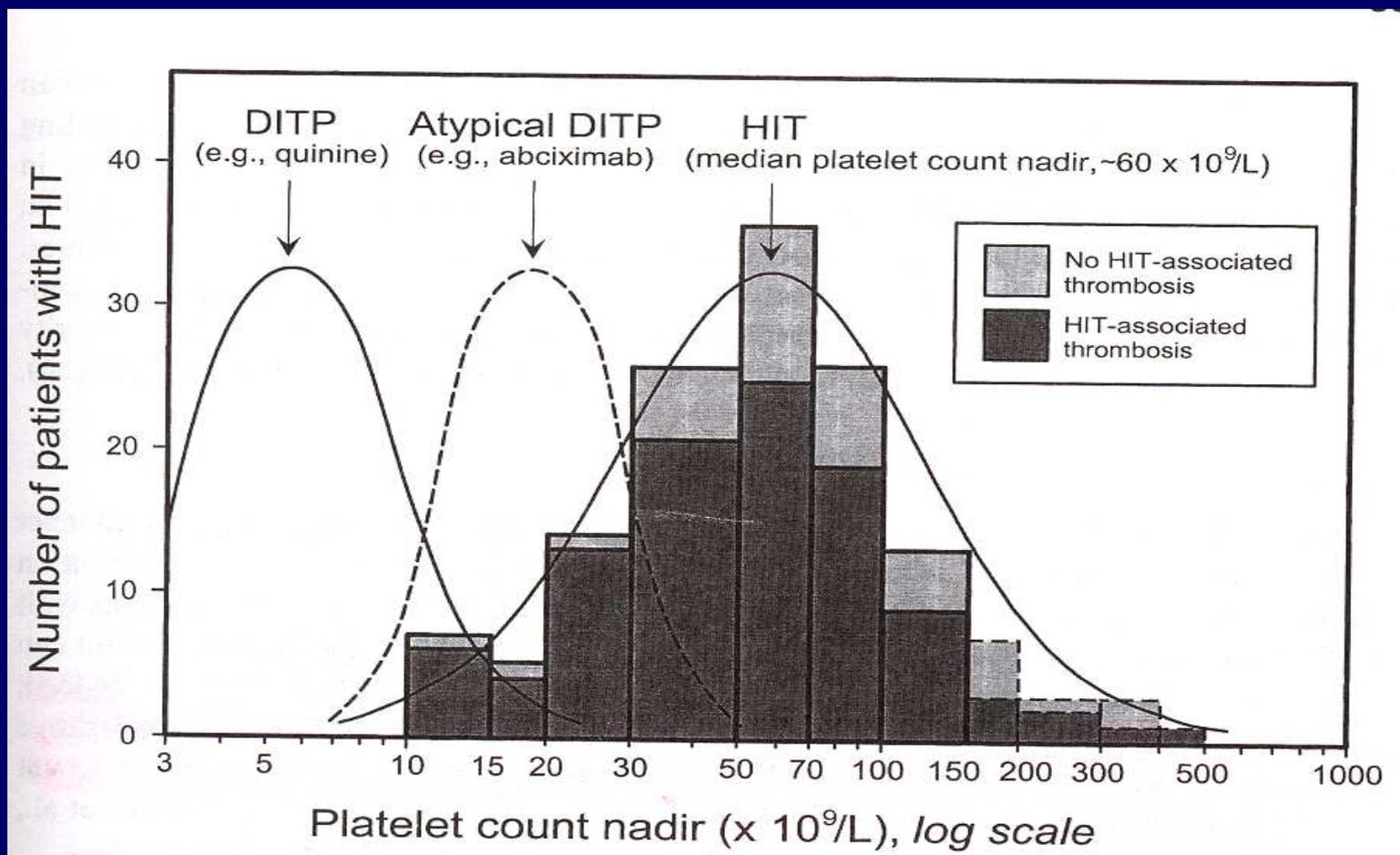
clof



TIH-II: cas clinique

- Homme 62 ans
- Envoyé par cardiologue:
 - 26/09/09: PS 264000/mm³; AMI, TL et hbpm
 - 27/09/09: Transfert, 9H00: PS 164000/MM³
PTCA, Stent. 22H00: PS 13000/mm³
Stop héparine, Hirudine
Lié à héparine ou au Réopro???

THROMBOPENIE SEVERE ET PRECOCE



TIH-II: cas clinique

- Homme 62 ans
- Envoyé par cardiologue:
 - 26/09/09: PS 264000/mm³; AMI, TL et hbpm
 - 27/09/09: Transfert, 9H00: PS 164000/MM³
PTCA, Stent. 22H00: PS 13000/mm³
Stop héparine, Hirudine
Lié à héparine ou au Réopro???
- Hre cardio:
 - 1999: 1° AMI (TL, héparine)
 - 2000: 2° AMI (TL, héparine, stent)
 - 1 mois plus tard: thrombose du stent (pas pris PLavix)
 - 1 mois plus tard: caillots ds VG... (Sintrom)
- 5 coups de tél:
 - 28/09/09: Ac anti PF4-héparine +
 - 09/12/09: Ac anti PF4-héparine -

TIH: Résumé

- Paradoxe redoutable de l'héparine
- Fréquence encore assez mal évaluée
- Syndrome complexe aux cons. parfois dramatiques
- Diagnostic biologique réservé à des labo experts
- Pas de «gold standard test» : critère de certitude

PROBABILITE FORTE DE TIH



**Demande de Diagnostic
biologique**
Arrêt de l'héparinothérapie



Recherche de TV évolutive

+



**Danaparoïde
ou
Lépirudine**

-



Danaparoïde

ET...VIGILANCE...

- Suivi de la numération plaquettaire: 2X/sem, 4 sem
- Attention à l'héparinisation des voies d'abord
- Relais progressif par AVK
- Déclaration à la pharmacovigilance
- Certificat au patient
- Sérothèque

CONCLUSION

- **TIH : syndrome clinico-biologique complexe**

- **paradoxes de l'héparine :**

 - thrombose avec thrombopénie**

 - thrombose sans thrombopénie**

 - thrombopénie sans thrombose**

 - TIH sans anticorps**

 - anticorps sans thrombopénie ni thrombose**

 - TIH sans héparine**

Programme de ce 17/12/09

- ✓ Pathologie thrombotique:
 - ✓ Diagnostic des TVP/EP
 - ✓ Grands principes de traitement
 - ✓ Durée du traitement: implication de la thrombophilie?
- ✓ Le labo et l'INR (P Vankerkhoven)

(Pause)

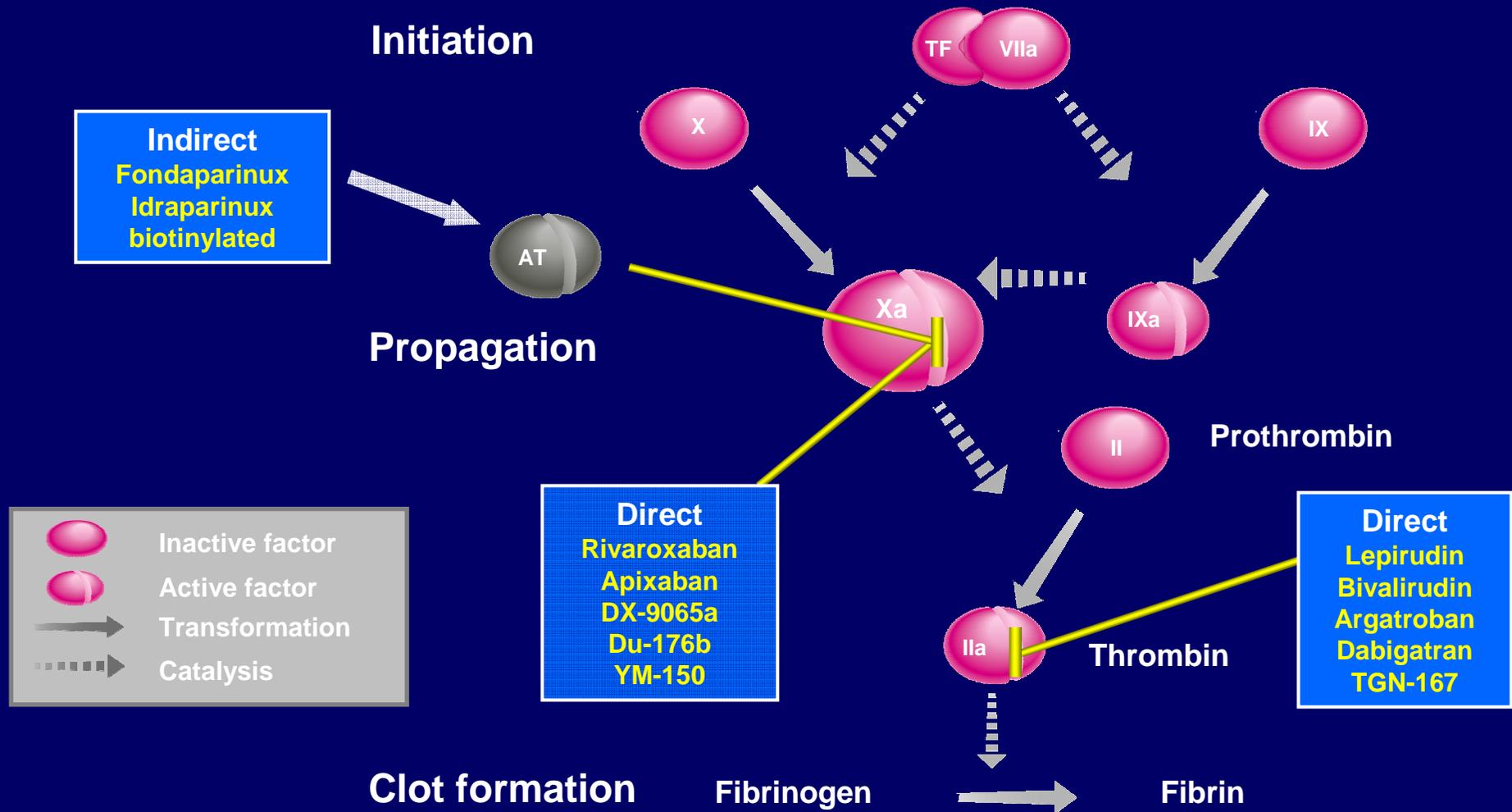
- ✓ TIH II
- ✓ Les nouveaux anti-thrombotiques au labo (C Loosen)
Et en pratique

Contents

- Current methods of thromboprophylaxis
 - Mechanical
 - Pharmaceutical agents



Anticoagulants in development have single targets





Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma



Xarelto[®]
rivaroxaban

Origine du nom: Xarelto®



◆ **Xa** → Inhibiteur du Facteur **Xa**

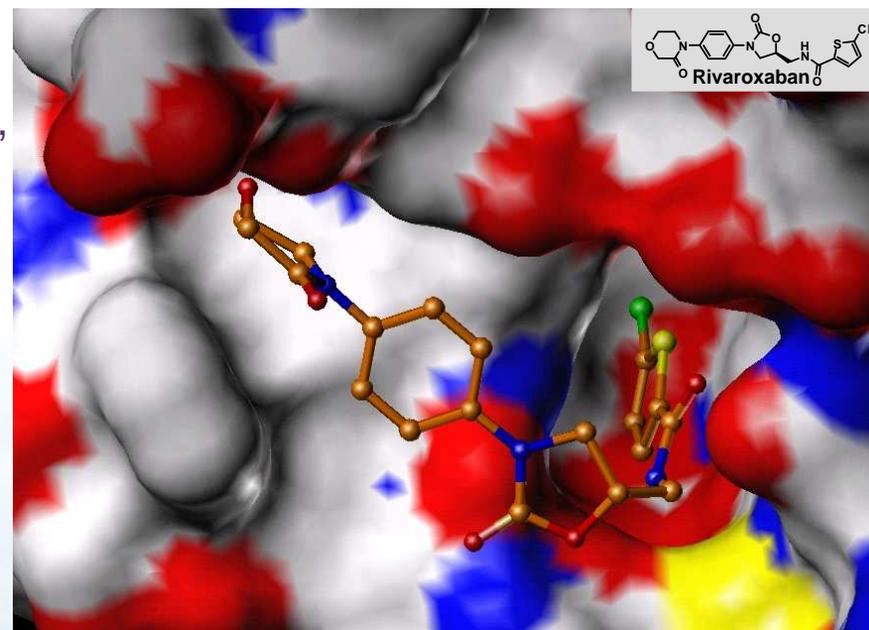
◆ **REL** → **RELI**able : « Fiable »

◆ **T** → **T**reatment

◆ **O** → **O**ral

Rivaroxaban : le premier inhibiteur direct du FXa oral

- ◆ Inhibiteur direct, spécifique et concurrentiel du FXa
- ◆ Inhibe l'activité du FXa libre et lié à la fibrine, et l'activité de la prothrombinase
- ◆ Anticoagulant efficace
- ◆ Inhibe la génération de thrombine - agit en amont dans la cascade de la coagulation
- ◆ Aucun effet direct sur l'agrégation plaquettaire

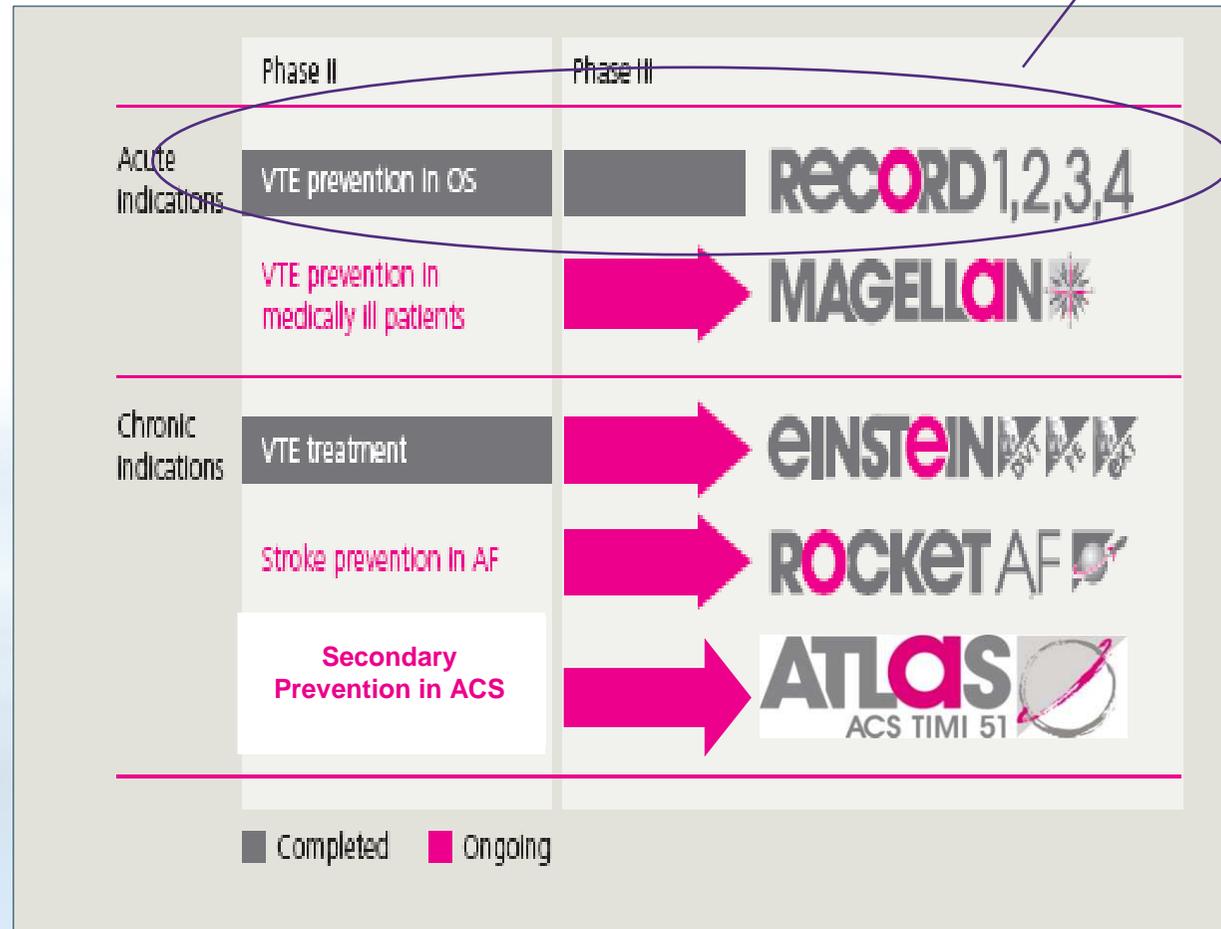


Perzborn *et al.*, *J Thromb Haemost* 2005; *Pathophysiol Haemost Thromb* 2004;
Depasse *et al.*, *J Thromb Haemost* 2005; Kubitza *et al.*, *Clin Pharmacol Ther* 2005; *Br J Clin Pharmacol* 2007; *Eur J Clin Pharmacol* 2005; Graff *et al.*, *J Clin Pharmacol* 2007; Fareed *et al.*, *J Thromb Haemost* 2005; Tinel *et al.*, *Blood* 2006

 **Xarelto**[®]
rivaroxaban

Présentation du produit

Première indication



RECORD programme publications

RECORD 1

RECORD 2

RECORD 3



Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Arthroplasty

Bengt I. Eriksson, M.D., Ph.D., Lars C. Borris, M.D., Richard J. Friedman, M.D., Sylvia Haas, M.D., Menno V. Huismans, M.D., Ph.D., Ajay K. Kakkar, M.D., Ph.D., Tarmo J. Bandel, M.D., Horst Beckmann, Ph.D., Eva Muehlhofer, M.D., Frank Misselwitz, M.D., Ph.D., and William Geerts, M.D., for the RECORD1 Study Group*

BACKGROUND
This phase 3 trial compared the efficacy and safety of rivaroxaban, an oral direct inhibitor of factor Xa, with those of enoxaparin for extended thromboprophylaxis in patients undergoing total hip arthroplasty.

DESIGN
In this randomized, double-blind study, we assigned 4541 patients to receive either 10 mg of oral rivaroxaban once daily, beginning after surgery, or 40 mg of enoxaparin subcutaneously once daily, beginning the evening before surgery, plus a placebo tablet or injection. The primary efficacy outcome was the composite of deep-vein thrombosis (either asymptomatic or detected by bilateral venography if the patient was asymptomatic), nonfatal pulmonary embolism, or death from any cause at 36 days (range, 30 to 42). The main secondary efficacy outcome was major venous thromboembolism (proximal deep-vein thrombosis, nonfatal pulmonary embolism, or death from venous thromboembolism). The primary safety outcome was major bleeding.

RESULTS
A total of 3155 patients were included in the superiority analysis (after 1388 exclusions, and 445 were included in the safety analysis [after 108 exclusions]). The primary efficacy outcome occurred in 18 of 1595 patients (1.1%) in the rivaroxaban group and in 58 of 1558 patients (3.7%) in the enoxaparin group (absolute risk reduction, 2.6%; 95% confidence interval [CI], 1.5 to 3.7; P<0.001). Major venous thromboembolism occurred in 4 of 1689 patients (0.24%) in the rivaroxaban group and in 33 of 1676 patients (2.0%) in the enoxaparin group (absolute risk reduction, 1.7%; 95% CI, 1.0 to 2.5; P<0.001). Major bleeding occurred in 6 of 2209 patients (0.3%) in the rivaroxaban group and in 2 of 2224 patients (0.1%) in the enoxaparin group (P=0.38).

CONCLUSIONS
A once-daily, 10-mg oral dose of rivaroxaban was significantly more effective for extended thromboprophylaxis than a once-daily, 40-mg subcutaneous dose of enoxaparin in patients undergoing elective total hip arthroplasty. The two drugs had similar safety profiles. (ClinicalTrials.gov number, NCT00290263.)

Eriksson BI et al. *N Engl J Med* 2008;358:2765–75.



Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial

Ajay K Kakkar, Benjamin Horne, Detlef Dahl, Bengt Eriksson, Patrick Maurer, Jim Moritz, Andrew Sloggin, Alex F Pop, Frank Misselwitz, Sørensen, for the RECORD2 Investigator*

Summary
Background The risk of venous thromboembolism is high after total hip arthroplasty and could persist after hospital discharge. Our aim was to compare the use of rivaroxaban for extended thromboprophylaxis with short-term thromboprophylaxis with enoxaparin.

Methods 2509 patients scheduled to undergo elective total hip arthroplasty were randomly assigned, stratified according to centre, with a computer-generated randomisation code, to receive oral rivaroxaban 10 mg once daily for 10–14 days (with placebo tablet for 10–14 days; n=1252), or enoxaparin 40 mg once daily subcutaneously for 10–14 days (with placebo tablet for 10–14 days; n=1257). The primary efficacy outcome was the composite of deep-vein thrombosis (symptomatic or asymptomatic detected by ultrasound, bilateral venography), nonfatal pulmonary embolism, and all-cause mortality up to day 30–42. Analyses were done in the modified intention-to-treat population, which consisted of all patients who had received at least one dose of study medication, had undergone planned surgery, and had adequate assessment of thromboembolism. This study is registered at ClinicalTrials.gov, number NCT00126102.

Findings The modified intention-to-treat population for the analysis of the primary efficacy outcome consisted of 844 patients in the rivaroxaban group and 949 in the enoxaparin group. The primary outcome occurred in 17 (2.0%) patients in the rivaroxaban group compared with 41 (9.3%) in the enoxaparin group (absolute risk reduction 7.3%, 95% CI 5.2–9.4; p<0.001). The incidence of any on-treatment bleeding was much the same in both groups (16.4%) events in 1228 patients in the rivaroxaban safety population vs 16.5% of 1225 patients in the enoxaparin safety population; p=0.25).

Interpretation Extended thromboprophylaxis with rivaroxaban was significantly more effective than short-term enoxaparin plus placebo for the prevention of venous thromboembolism, including symptomatic events, in patients undergoing total hip arthroplasty.

Funding Bayer HealthCare AG, Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development LLC.

Introduction
Hip- and knee-based thromboprophylaxis in the postoperative period reduces fatal pulmonary embolism. In provision for the duration of hospital stay has been recommended for more than two decades¹ and its use is one of the most highly rated patient safety interventions.² For patients undergoing elective hip arthroplasty, consensus guidelines recommend pharmacological prophylaxis for a minimum of 6 days, and up to 15 days after surgery.^{3,4} Despite evidence from meta-analyses indicating that extended thromboprophylaxis after elective hip arthroplasty reduces the frequency of venous thromboembolic disease,^{5,6} its use out of hospital in existing trials has been suggested to be too short prophylaxis for 28 days in a large prospective regimen⁷ (therapeutic pharmacological methods include acetylsalicylic acid which, when used as extended thromboprophylaxis in a large trial,⁸ reduced the risk of pulmonary embolism and deep vein thrombosis compared with placebo, although its use remains controversial in this setting.⁹ Physicians have remained sceptical about the clinical relevance of extended prophylaxis, and are concerned about the potential for adverse outcomes, in particular bleeding.¹⁰ Trials of sufficient magnitude to show a consistent benefit for extending the duration of thromboprophylaxis, in terms of asymptomatic and symptomatic venous thromboembolism, with rigorous assessment of potential adverse events, are still required if the potential benefits of such interventions are to be more widely realised.¹¹ Furthermore, the duration of short-term prophylaxis in existing trials has been suggested to be too short prophylaxis for 28 days in a large prospective regimen.⁷ Therapeutic pharmacological methods include acetylsalicylic acid which, when used as extended thromboprophylaxis in a large trial,⁸ reduced the risk of

Articles



Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial

Summary
Background The risk of venous thromboembolism is high after total hip arthroplasty and could persist after hospital discharge. Our aim was to compare the use of rivaroxaban for extended thromboprophylaxis with short-term thromboprophylaxis with enoxaparin.

Methods 2509 patients scheduled to undergo elective total hip arthroplasty were randomly assigned, stratified according to centre, with a computer-generated randomisation code, to receive oral rivaroxaban 10 mg once daily for 10–14 days (with placebo tablet for 10–14 days; n=1252), or enoxaparin 40 mg once daily subcutaneously for 10–14 days (with placebo tablet for 10–14 days; n=1257). The primary efficacy outcome was the composite of deep-vein thrombosis (symptomatic or asymptomatic detected by ultrasound, bilateral venography), nonfatal pulmonary embolism, and all-cause mortality up to day 30–42. Analyses were done in the modified intention-to-treat population, which consisted of all patients who had received at least one dose of study medication, had undergone planned surgery, and had adequate assessment of thromboembolism. This study is registered at ClinicalTrials.gov, number NCT00126102.



Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Total Knee Arthroplasty

Michael R. Lassen, M.D., Walter Ageno, M.D., Lars C. Borris, M.D., Jay R. Lieberman, M.D., Nadia Rosencranch, M.D., Tiemo J. Bandel, M.D., Frank Misselwitz, M.D., Ph.D., and Alexander G.G. Turpie, M.D., for the RECORD3 Investigators*

BACKGROUND
We investigated the efficacy of rivaroxaban, an orally active direct factor Xa inhibitor, in preventing venous thrombosis after total knee arthroplasty.

DESIGN
In this randomized, double-blind trial, 2531 patients who were to undergo total knee arthroplasty received either oral rivaroxaban, 10 mg once daily, beginning 6 to 8 hours after surgery, or subcutaneous enoxaparin, 40 mg once daily, beginning 12 hours before surgery. The primary efficacy outcome was the composite of any deep-vein thrombosis, nonfatal pulmonary embolism, or death from any cause within 13 to 17 days after surgery. Secondary efficacy outcomes included major venous thromboembolism (ie, proximal deep-vein thrombosis, nonfatal pulmonary embolism, or death related to venous thromboembolism) and asymptomatic venous thromboembolism. The primary safety outcome was major bleeding.

RESULTS
The primary efficacy outcome occurred in 79 of 824 patients (9.6%) who received rivaroxaban and in 166 of 878 (18.9%) who received enoxaparin (absolute risk reduction, 9.2%; 95% confidence interval [CI], 5.9 to 12.4; P<0.001). Major venous thromboembolism occurred in 9 of 806 patients (1.0%) given rivaroxaban and 24 of 825 (2.9%) given enoxaparin (absolute risk reduction, 1.6%; 95% CI, 0.4 to 2.8; P=0.01). Symptomatic events occurred less frequently with rivaroxaban than with enoxaparin (P=0.005). Major bleeding occurred in 0.6% of patients in the rivaroxaban group and 0.5% of patients in the enoxaparin group. The incidence of drug-related adverse events, mainly gastrointestinal, was 12.0% in the rivaroxaban group and 13.0% in the enoxaparin group.

CONCLUSIONS
Rivaroxaban was superior to enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty, with similar rates of bleeding. (ClinicalTrials.gov number, NCT00502094.)

Lassen MR et al. *N Engl J Med* 2008;358:2776–86.

RECORD phase III programme: study design

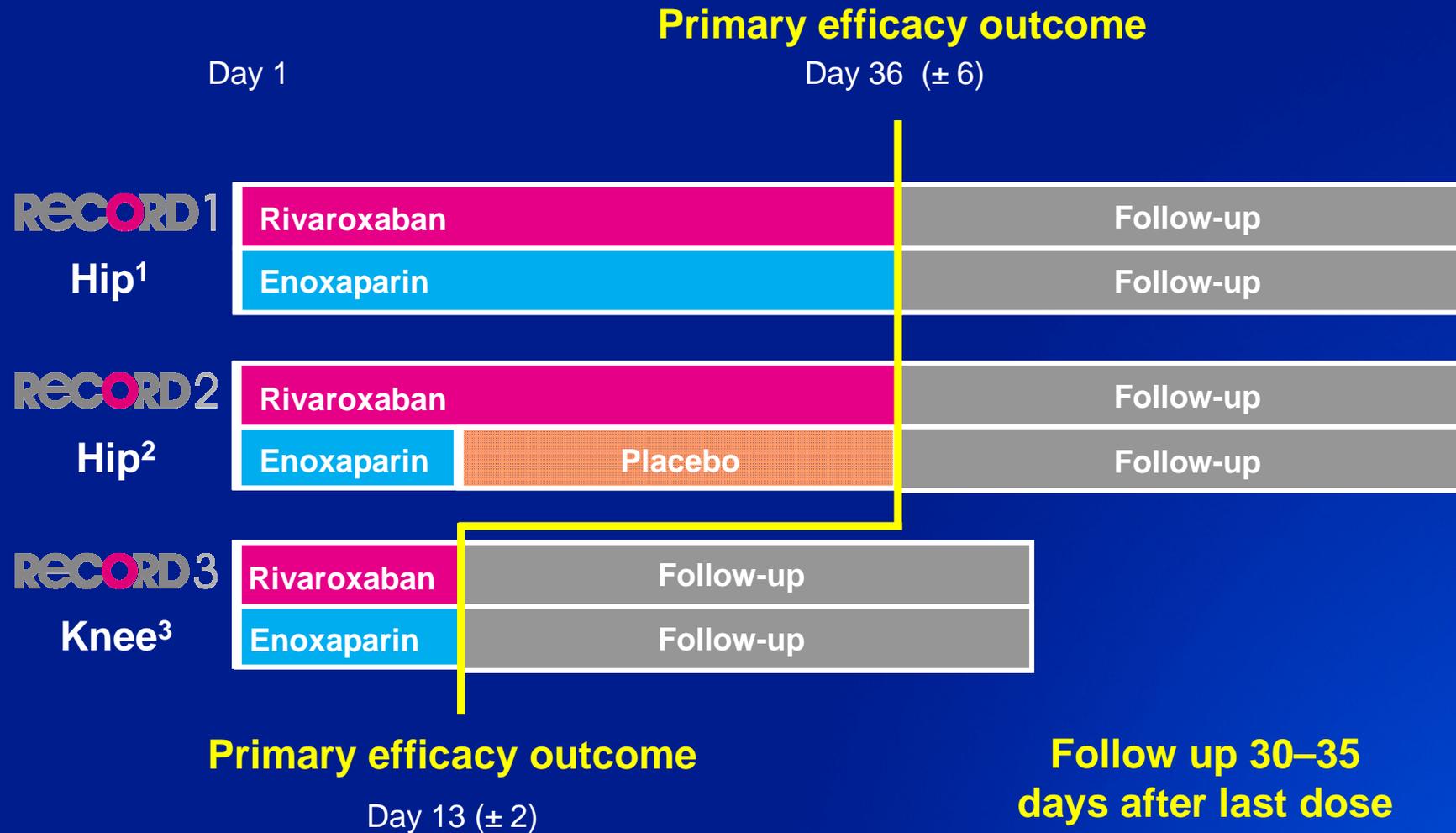
Rivaroxaban 10 mg o.d. was compared with enoxaparin in > 12 000 patients undergoing total hip or knee replacement surgery

		Rivaroxaban regimen (10 mg o.d.)	Enoxaparin regimen
RECORD1	THR	10 mg o.d.; 5 weeks	40 mg o.d.; 5 weeks
RECORD2*	THR	10 mg o.d.; 5 weeks	40 mg o.d.; 2 weeks [†]
RECORD3	TKR	10 mg o.d.; 2 weeks	40 mg o.d.; 2 weeks
RECORD4	TKR	10 mg o.d.; 2 weeks	30 mg b.i.d.; 2 weeks

*RECORD2 compared extended-duration (35 ± 4 days) rivaroxaban with short-duration (12 ± 2 days) enoxaparin. In contrast to the other trials, RECORD2 was a comparison of regimens, rather than a drug versus drug comparison. [†]Followed by oral placebo for 3 weeks.

Data from Eriksson BI *et al. N Engl J Med* 2008;358:2765–75; Kakkar AK *et al. Lancet* 2008;372:31–9; Lassen MR *et al. N Engl J Med* 2008;358:2776–86; Turpie AGG *et al. Pathophysiol Haemost Thromb* 2007/2008;36:A14.

RECORD1, 2 and 3: trial designs



Data from ¹Eriksson BI *et al. N Engl J Med* 2008;358:2765–75; ²Kakkar AK *et al. Lancet* 2008;372:31–9; ³Lassen MR *et al. N Engl J Med* 2008;358:2776–86.

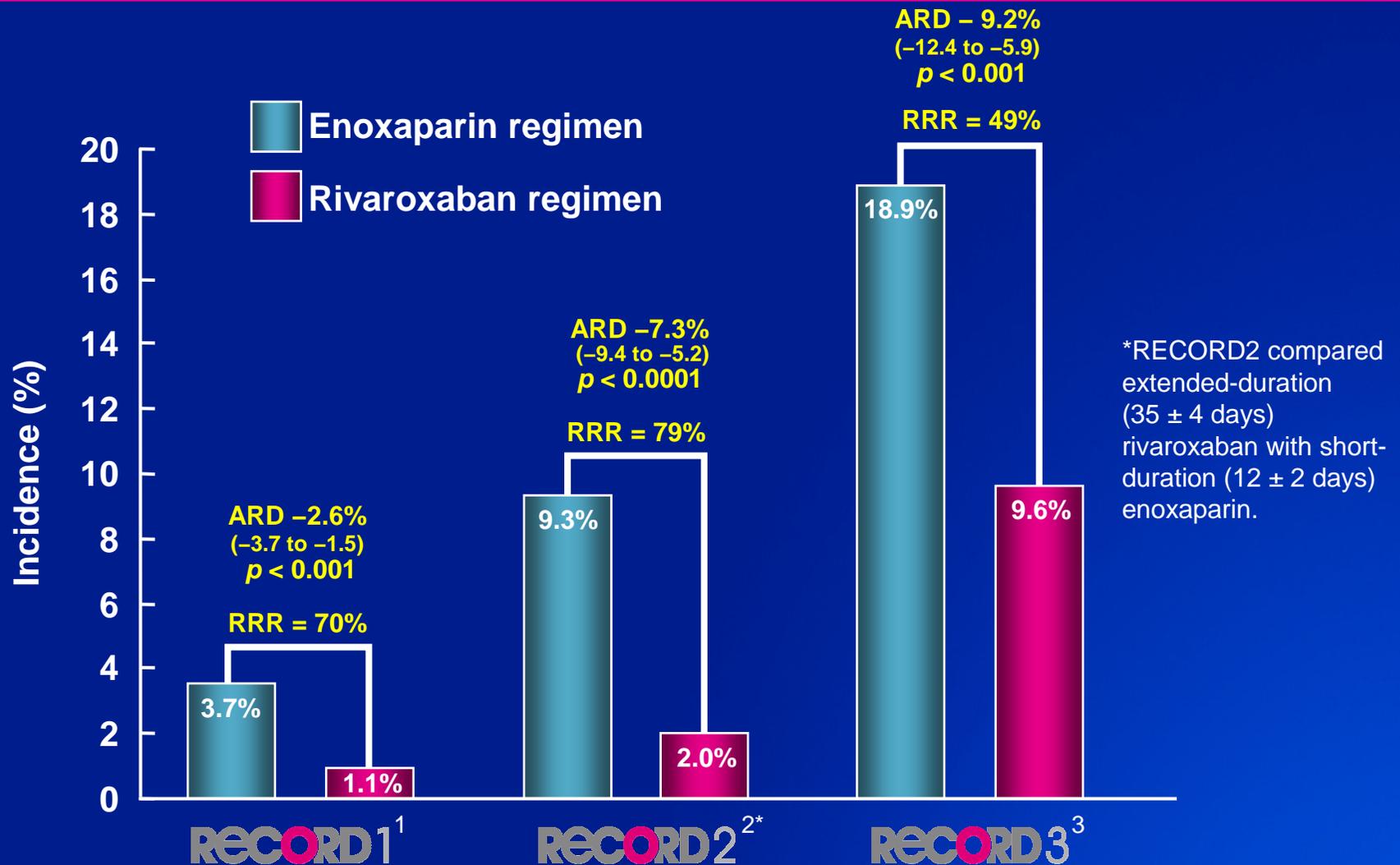
Efficacy endpoints

- **Primary**
- Total VTE: any DVT, non-fatal PE and all-cause mortality
- **Secondary**
- Major VTE: proximal DVT, non-fatal PE and VTE-related death
- DVT (any, proximal, distal)
- Symptomatic VTE

Safety endpoints

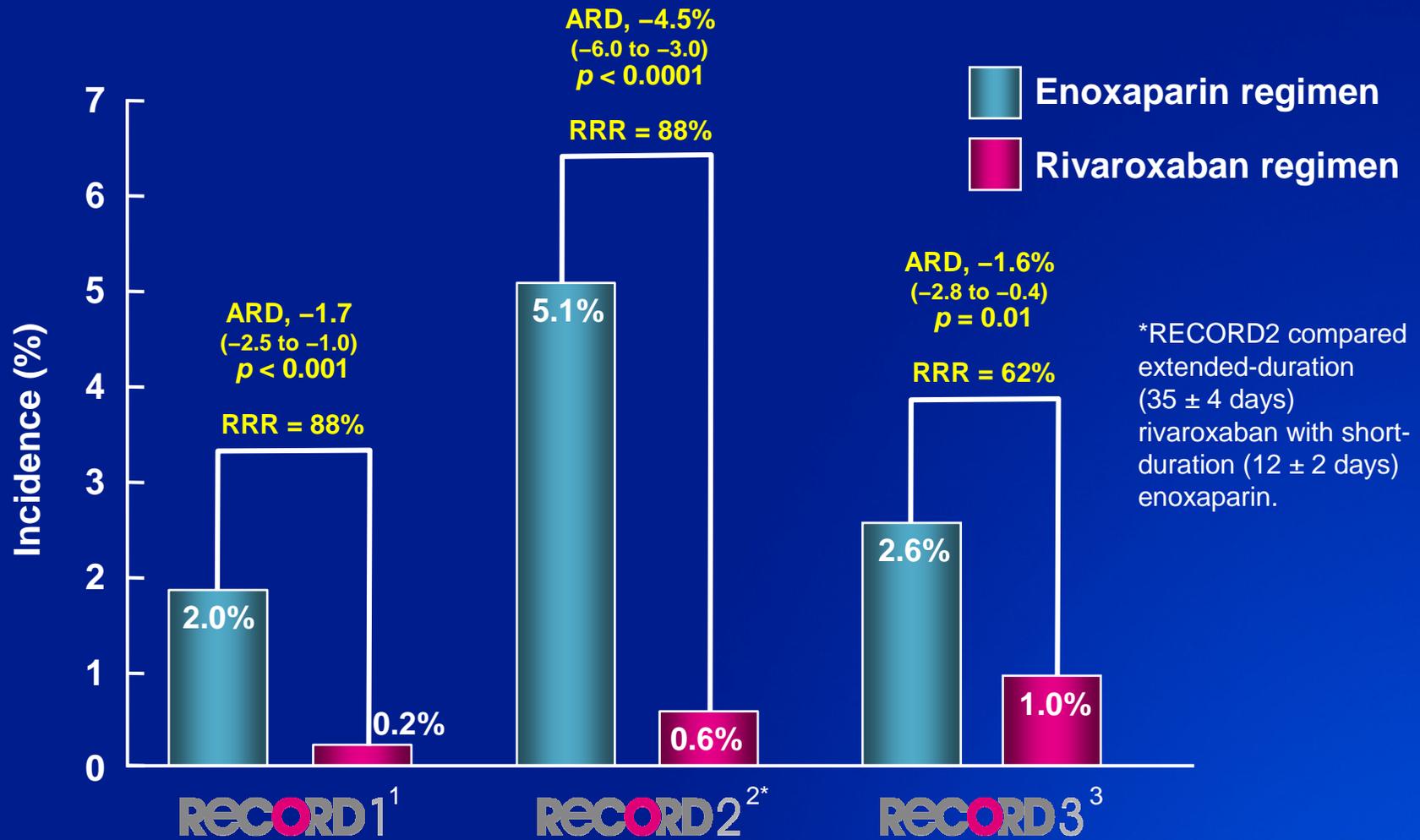
- **Main**
- Major bleeding starting after the first blinded dose and up to 2 days after last dose
- **Other**
- Any bleeding on treatment*
- Non-major bleeding*
- Haemorrhagic wound complications*
- Cardiovascular adverse events
- Liver enzyme levels

Total VTE: summary



Data from ¹Eriksson BI *et al. N Engl J Med* 2008;358:2765–75; ²Kakkar AK *et al. Lancet* 2008;372:31–9; ³Lassen MR *et al. N Engl J Med* 2008;358:2776–86.

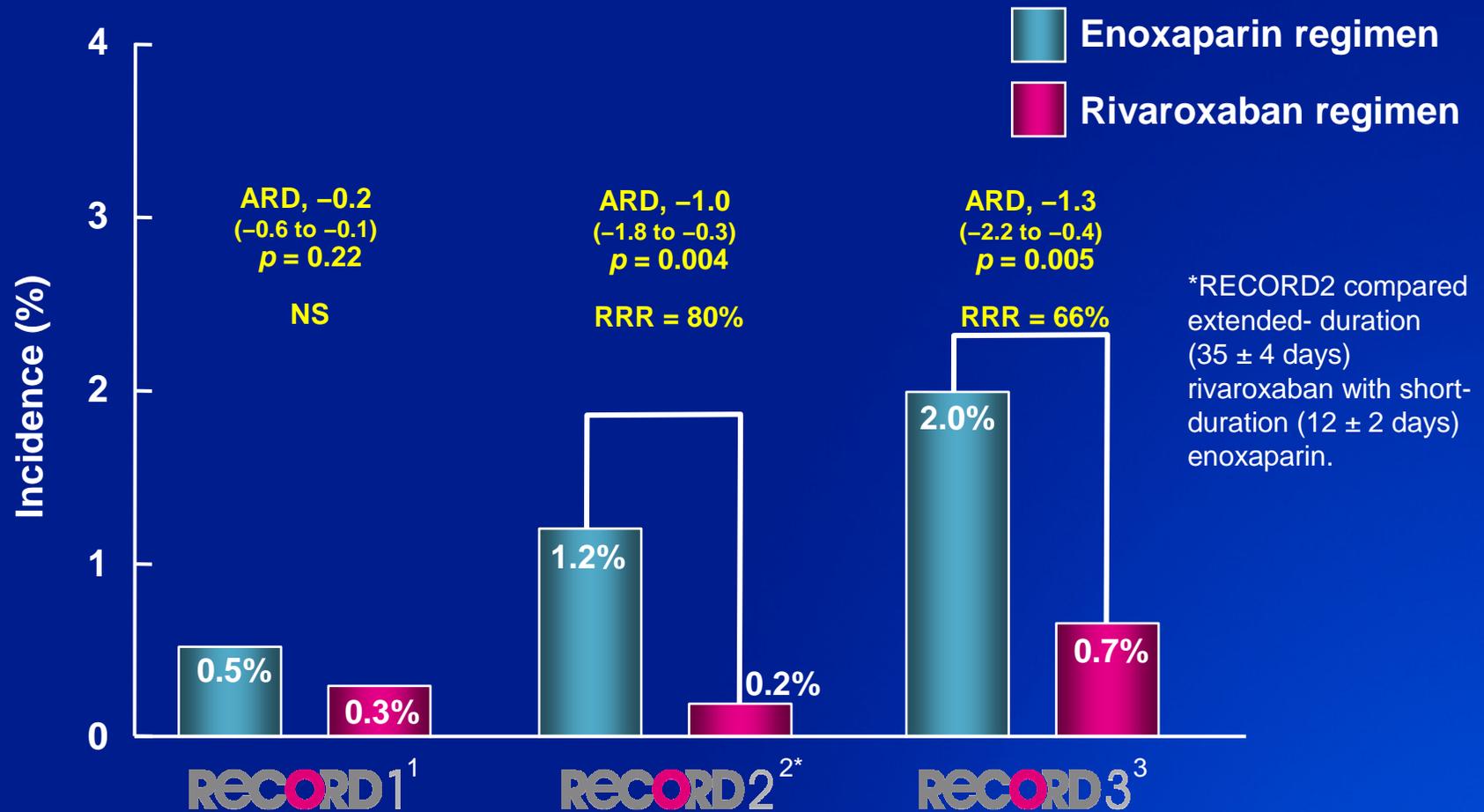
Major VTE: summary



Data from ¹Eriksson BI *et al. N Engl J Med* 2008;358:2765–75; ²Kakkar AK *et al. Lancet* 2008;372:31–9; ³Lassen MR *et al. N Engl J Med* 2008;358:2776–86.

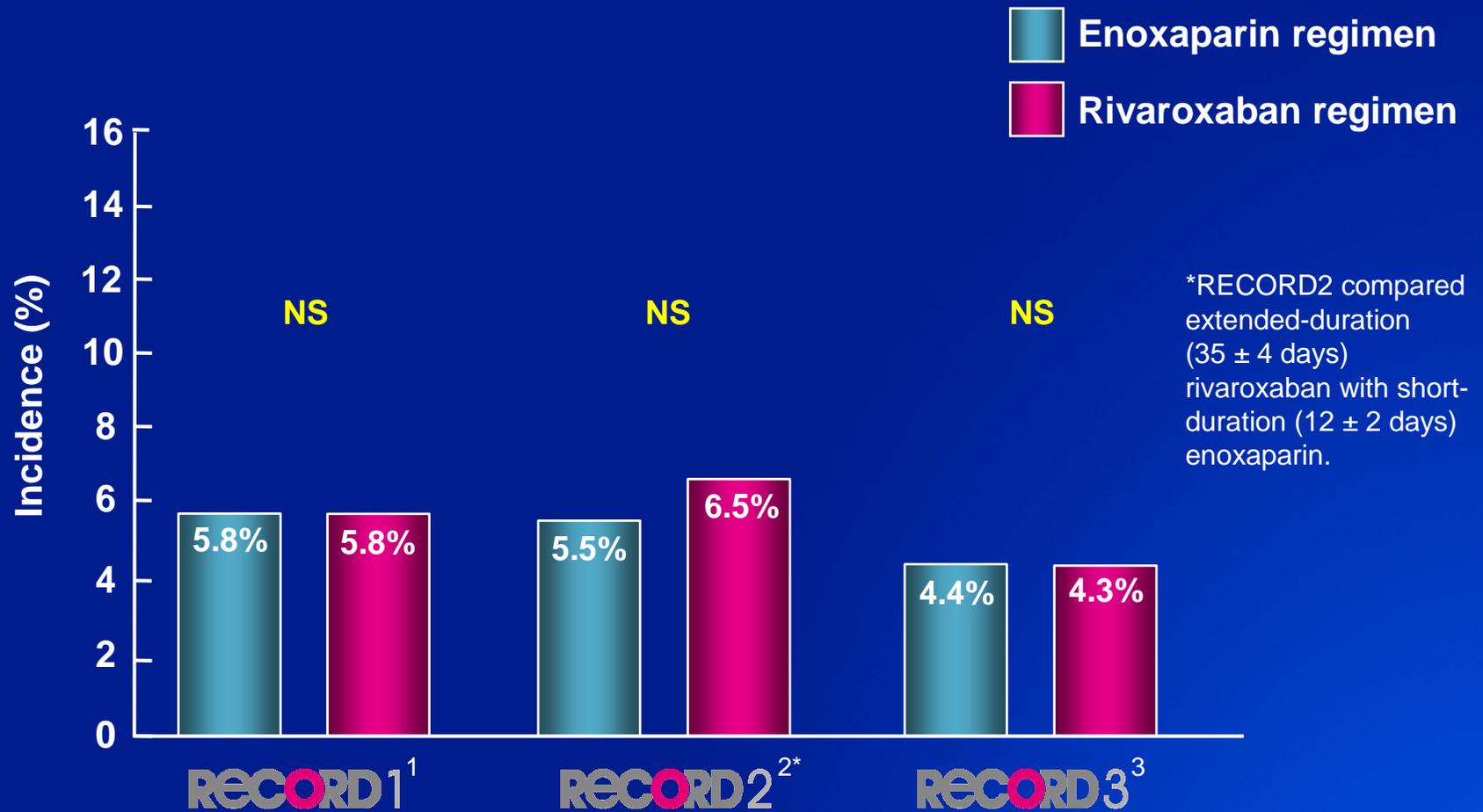
ARD, absolute weighted risk difference (95% CI);
 RRR, relative risk reduction.

Symptomatic VTE: summary



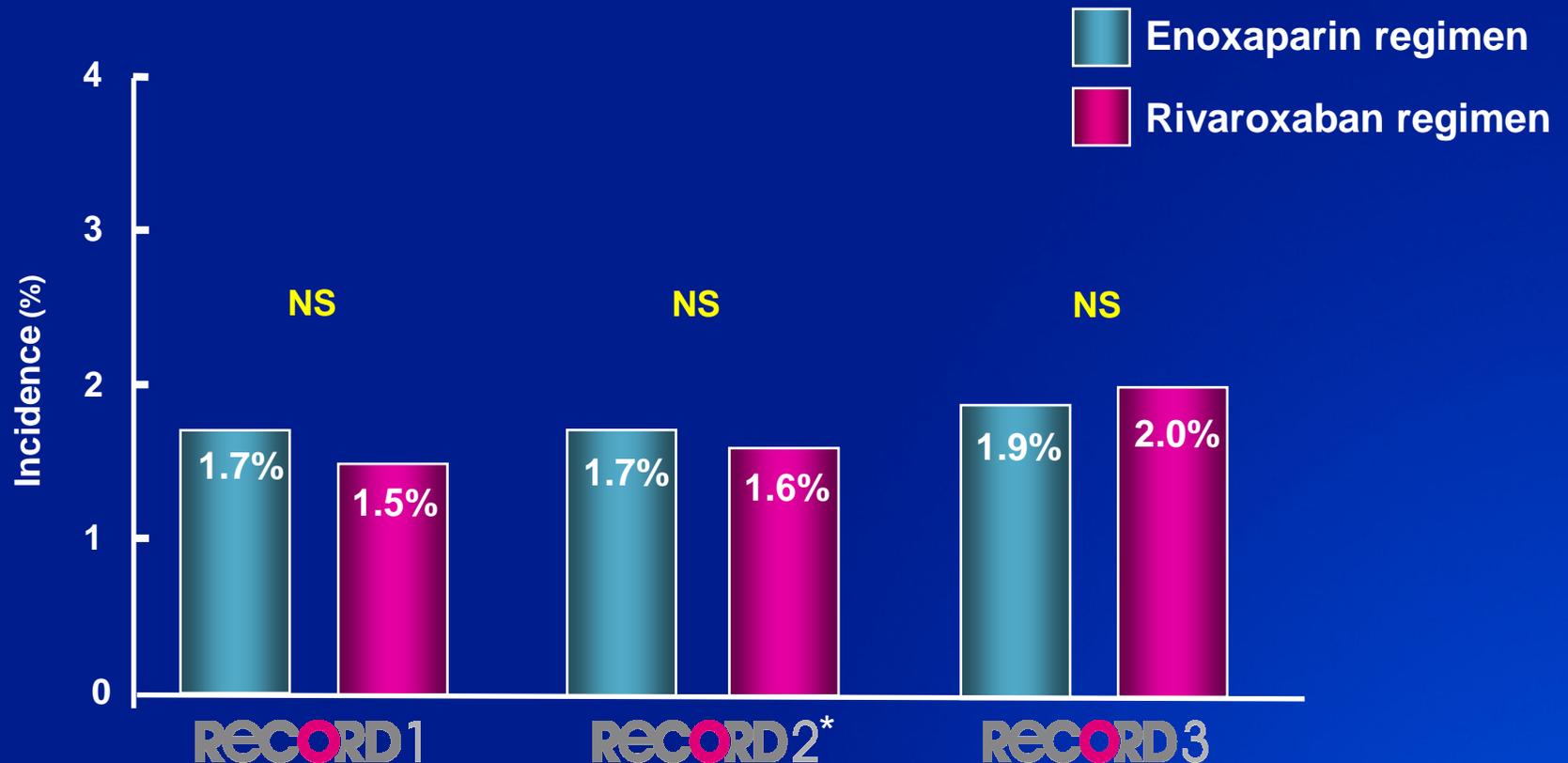
Data from ¹Eriksson BI *et al. N Engl J Med* 2008;358:2765–75; ²Kakkar AK *et al. Lancet* 2008;372:31–9; ³Lassen MR *et al. N Engl J Med* 2008;358:2776–86.

Non-major bleeding: summary



Data from ¹Eriksson BI *et al. N Engl J Med* 2008;358:2765–75; ²Kakkar AK *et al. Lancet* 2008;372:31–9; ³Lassen MR *et al. N Engl J Med* 2008;358:2776–86.

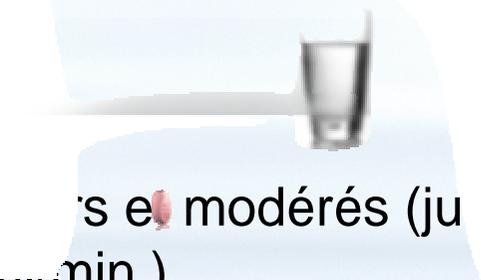
RECORD1, 2* and 3: haemorrhagic wound complications



*RECORD2 compared extended-duration (35 ± 4 days) rivaroxaban with short-duration (12 ± 2 days) enoxaparin.

Quelles sont actuellement l'indication et la posologie ?

- ◆ Prévention de la thromboembolie veineuse chez les patients adultes subissant une arthroplastie élective de hanche ou de genou
- ◆ 10 mg
- ◆ voie orale
- ◆ une fois par jour
- ◆ 6 à 10 heures après l'intervention
- ◆ Dose fixe
 - Chez les patients âgés (> 65 ans)
 - Chez les insuffisants rénaux légers et modérés (jusqu'à une clairance de la créatine de 30 mL/min.)
 - Chez les insuffisants hépatiques sans coagulopathie



Quelles sont les contre-indications ?

- ◆ Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- ◆ Hémorragie active cliniquement significative
- ◆ Insuffisance hépatique associée à une coagulopathie et à un risque d'hémorragie cliniquement significatif
- ◆ Grossesse et allaitement

Quel est le potentiel d'interactions médicamenteuses ?

- ◆ AUCUNE interaction cliniquement significative
- ◆ dans les études RECORD 1 à 4

- ◆ PRUDENCE
 - Avec les médicaments du type AINS, les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire et les autres antithrombotiques
 - Avec les inducteurs puissants du CYP3A4

- ◆ NE PAS UTILISER
 - Avec les antifongiques azolés et les inhibiteurs de protéase

Quel est le délai d'action de Xarelto ? Quelle est sa demi-vie ?

- ◆ Absorption rapide
- ◆ Cmax 2 à 4 heures après la prise d'un comprimé
- ◆ Demi-vie 7 à 11 heures chez des volontaires sains

- ◆ Concentrations plasmatiques plus élevées chez les patients âgés
- ◆ Aucune accumulation
- ◆ Pas de monitoring



Comment Xarelto est-il éliminé ?

◆ 2/3 dégradés en métabolites inactifs

- 1/2 élimination rénale
- 1/2 élimination fécale

◆ 1/3 excrétion rénale directe



Y a-t-il eu des cas de thrombopénie induite par l'héparine ?

- ◆ NON !
- ◆ La structure de Xarelto est totalement différente de celle des glycosaminoglycanes
- ◆ Xarelto n'entraîne pas d'activation plaquettaire
- ◆ Il n'y a pas d'interaction entre Xarelto et les sérums pour lesquels les tests de la TIH sont positifs



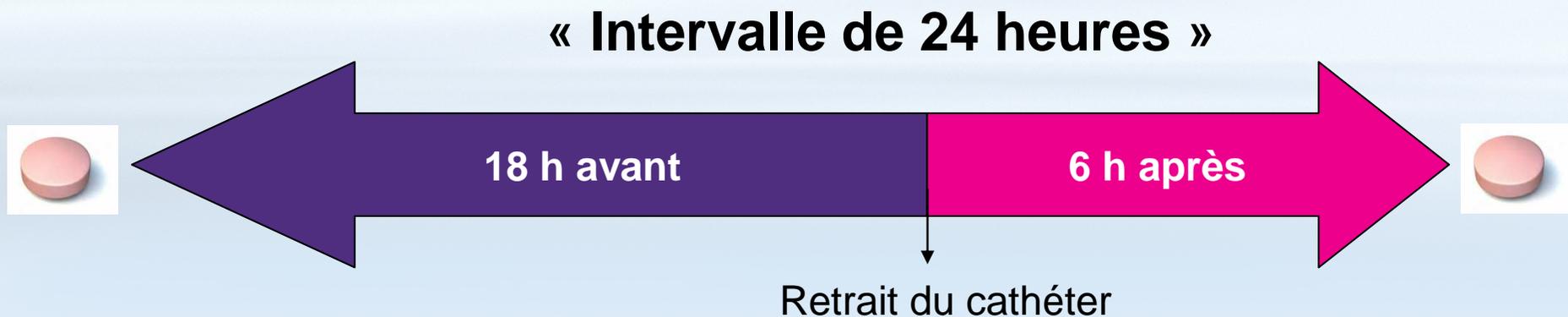
Que faire en cas de surdosage ?

- ◆ Aucun antidote spécifique
- ◆ Utiliser du charbon activé
- ◆ Retarder la prise suivante ou interrompre le traitement
- ◆ Arrêter le traitement ou retarder la dose suivante de rivaroxaban
- ◆ Envisager un traitement symptomatique
- ◆ En cas d'hémorragie incontrôlable mettant en jeu le pronostic vital, envisager l'administration de facteur VIIa recombinant



Comment prendre en charge le retrait d'un cathéter spinal ou épidural ?

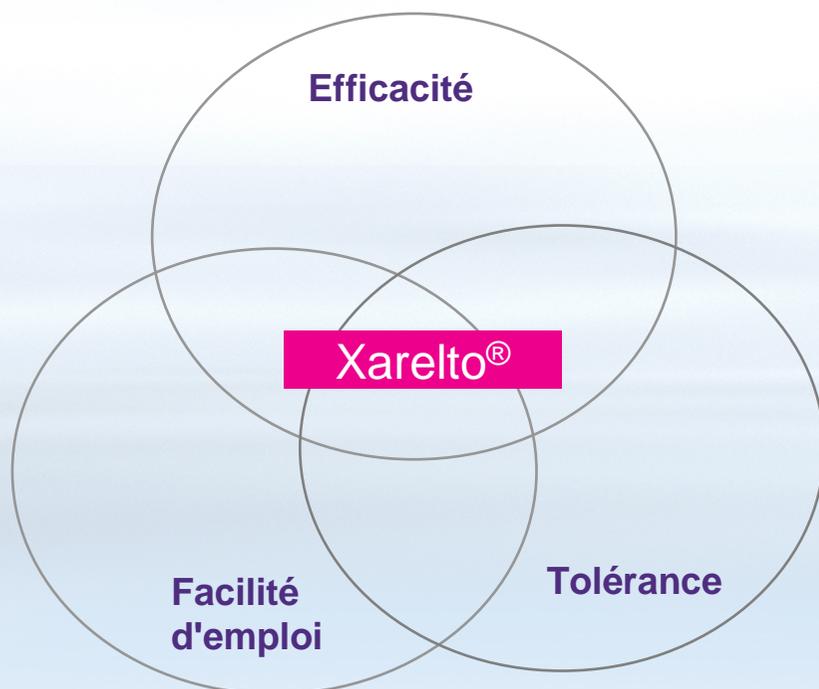
- ◆ Risque d'hématome épidural ou spinal
- ◆ Ne pas retirer le cathéter épidural moins de 18 h après la dernière dose de Xarelto
- ◆ Attendre au moins 6 h avant d'administrer une nouvelle dose
- ◆ En cas de ponction traumatique : retarder de 24 h la dose de Xarelto



Xarelto® : un anticoagulant novateur

Efficacité

Anticoagulant puissant, plus efficace que l'énoxaparine dans la prévention de la TVP après arthroplastie totale de hanche ou de genou



Tolérance

Incidence de complications hémorragiques similaire à celle observée sous énoxaparine

Molécule synthétique et homogène (d'origine non animale, contrairement aux héparines)

Absence d'interaction avec l'aspirine

Réversibilité rapide

Aucun signe d'hépatotoxicité

Absence de TIH

Facilité d'emploi

Administration orale (évitant les injections SC et les réactions cutanées)

Dose fixe

Surveillance inutile de l'effet anticoagulant

Surveillance plaquettaire inutile → absence de TIH





 **Xarelto**[®]
rivaroxaban

INAMI

Indication

- ◆ Prévention de la thromboembolie veineuse chez les patients adultes subissant une arthroplastie élektive de hanche ou de genou

Remboursement:

- ◆ **Genou:** Bf (max: 2 x 10 comprimés)
(Max 20 jours APRES la sortie de l'hôpital)
- ◆ **Hanche:** En attente
→ Medical Need Programme



Le Pradaxa[®]

- Le Pradaxa[®] pourrait apporter une solution à la sous-utilisation de la thromboprophylaxie grâce à son:
 - Profil d'efficacité - sécurité bien équilibré (cfr. HBPM)^{1,2}
 - Administration orale
 - Pas de nécessité de monitoring



1.Eriksson et al. The Lancet 2007; 370: 949-956.

2.Eriksson et al. J Thromb Haemost 2007; 5: 2178-2185.

1. Introduction

- Anticoagulants actuellement disponibles
 - HBPM
 - Excellent profil efficacité-sécurité mais
 - Administration SC
 - Surveillance des plaquettes (risque de TIH)
 - Antagonistes de la Vit K
 - Administration orale pratique mais
 - Moins efficaces que les HBPM²
 - Surveillance régulière avec l'INR
 - Nombreuses interactions alimentaires et médicamenteuses
 - Fondaparinux
 - Efficacité supérieure¹ vs HBPM mais
 - Hémorragies accrues¹ (ce médicament n'est plus remboursé après une PTG/PTH en Belgique et au Luxembourg)
 - Administration SC

1. Introduction

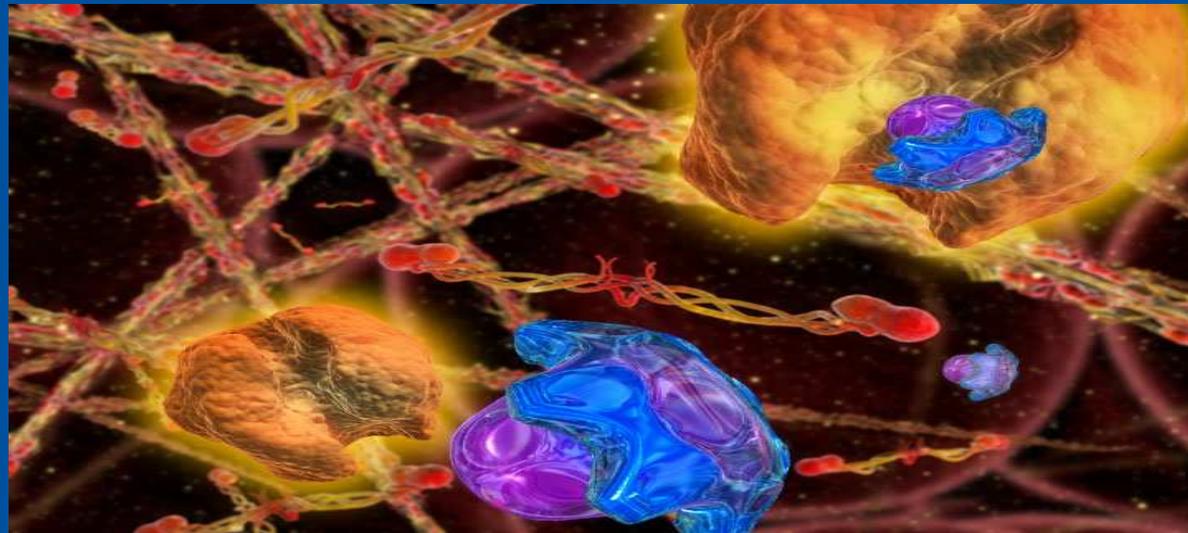
- Pradaxa[®]: agent anticoagulant

- avec un profil efficacité-sécurité comparable à celui des HBPM^{1,2}
- avec une forme orale particulièrement pratique pour le traitement des patients en soins ambulatoires
- sans nécessité de surveillance biologique

2. Pradaxa® : Inhibiteur direct de la thrombine

En inhibant la thrombine, le Pradaxa®:

- Diminue la formation de fibrine
- Bloque le phénomène d'amplification de la coagulation
- Bloque l'activation plaquettaire



2. Pradaxa® - Pharmacocinétique

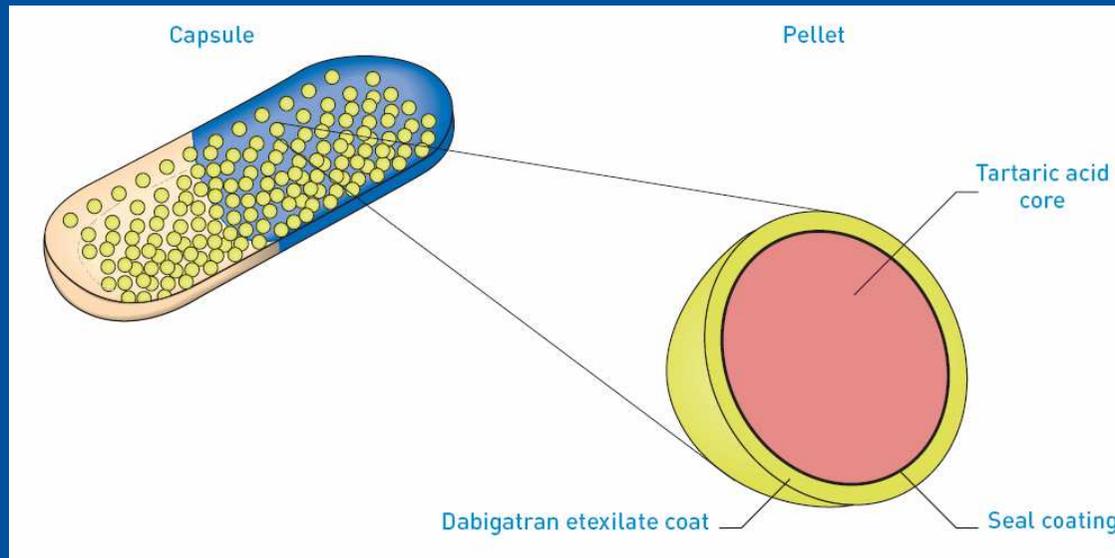
Populations particulières

- Insuffisance rénale:
 - Sévère (Cl Cr 10-30 ml/min): contre-indication
 - Modérée (Cl Cr 30-50 ml/min): réduction de la dose
- Patients > 75 ans: réduction de la dose
- Patients sous amiodarone: réduction de la dose
- Patients sous verapamil: réduction de la dose
- Patients sous quinidine : contre-indication

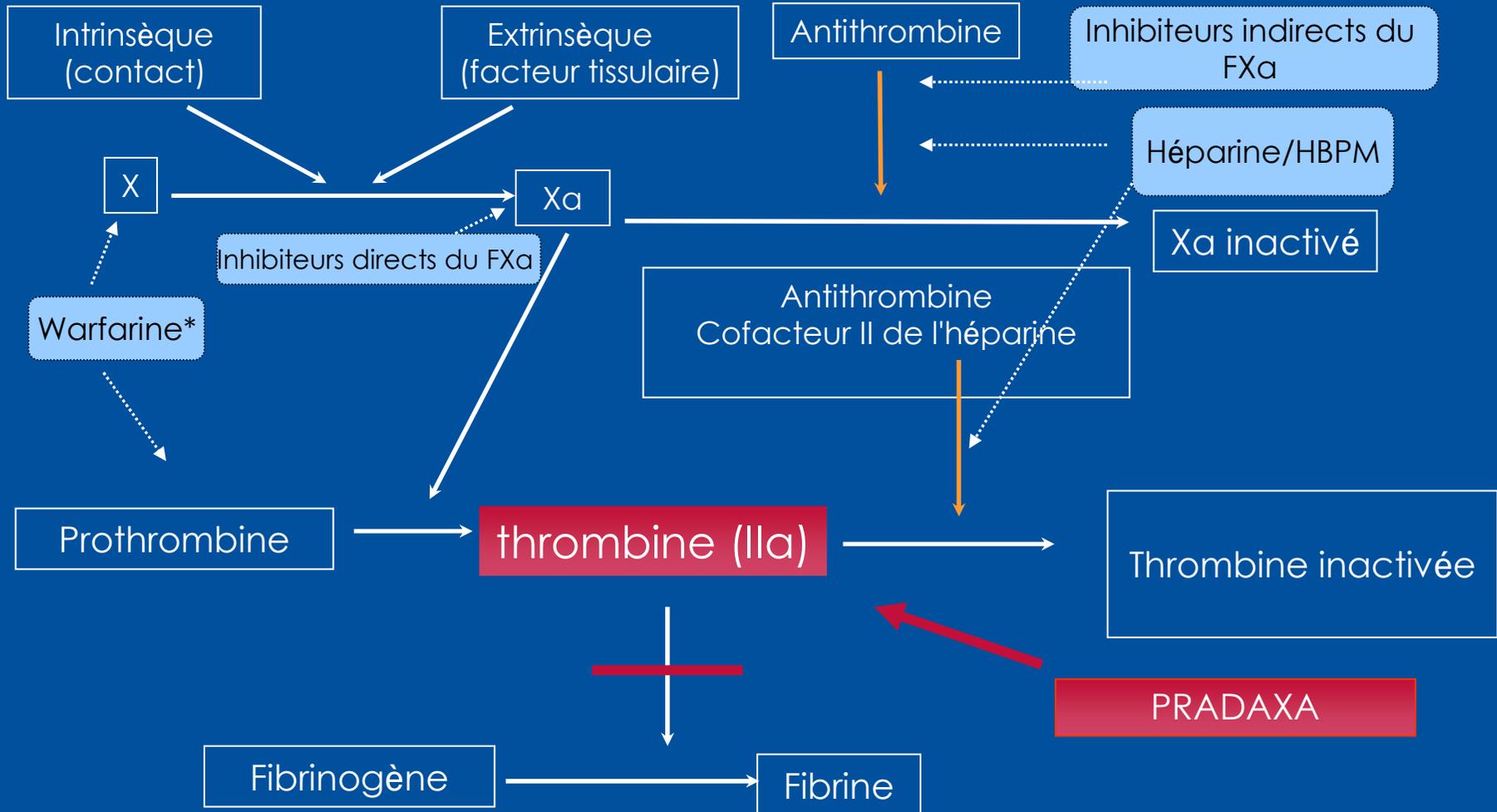
2. Pradaxa®: Information clé de prescription

Conditionnement

- Gélules de 75 mg et 110 mg de dabigatran etexilate
- Boîte de 10 et 60 gélules



2. Pradaxa® - mode d'action



2. Pradaxa® - Propriétés PC/PD

- Après administration par voie orale, la prodrogue dabigatran étexilate est rapidement transformée en dabigatran, un puissant inhibiteur direct et réversible de la thrombine
- Biodisponibilité absolue ~ 6,5 %
- Début d'action rapide
 - C_{max} dans les 2 heures
 - Le jour de l'intervention chirurgicale : C_{max} dans les 6 heures
- Non métabolisé par le CYP450
- Excrétion rénale ~80 %
- Temps de demi-vie de 12 à 17 heures

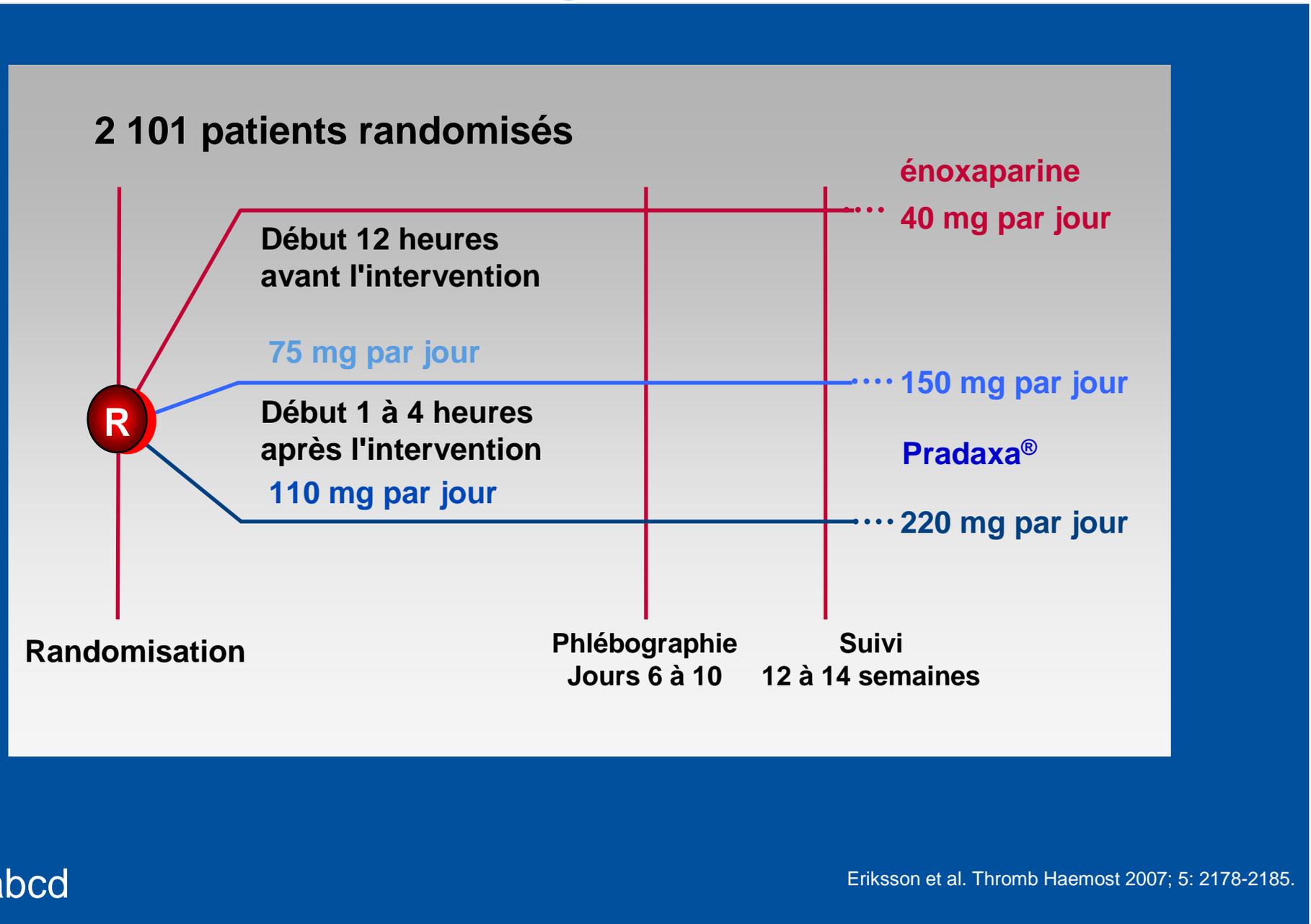
3. Études cliniques de phase III en PTH-PTG

	RE-MODEL	RE-NOVATE	RE-MOBILIZE
Nombre de patients	2 101	3 494	2 615
Pays	Europe, Australie, Afrique du Sud	Europe, Australie, Afrique du Sud	Amérique du Nord
Population cible	PTG	PTH	PTG
Traitement testé	Pradaxa® 150 et 220 mg par jour	Pradaxa® 150 et 220 mg par jour	Pradaxa® 150 et 220 mg par jour
Première dose	1 à 4 heures après l'intervention	1 à 4 heures après l'intervention	6 à 12 heures après l'intervention
Traitement de comparaison	énoxaparine 40 mg par jour [†]	énoxaparine 40 mg par jour [†]	énoxaparine 30 mg deux fois par jour* (60 mg)
Durée du traitement	6 à 10 jours	28 à 35 jours	12 à 15 jours

abcd

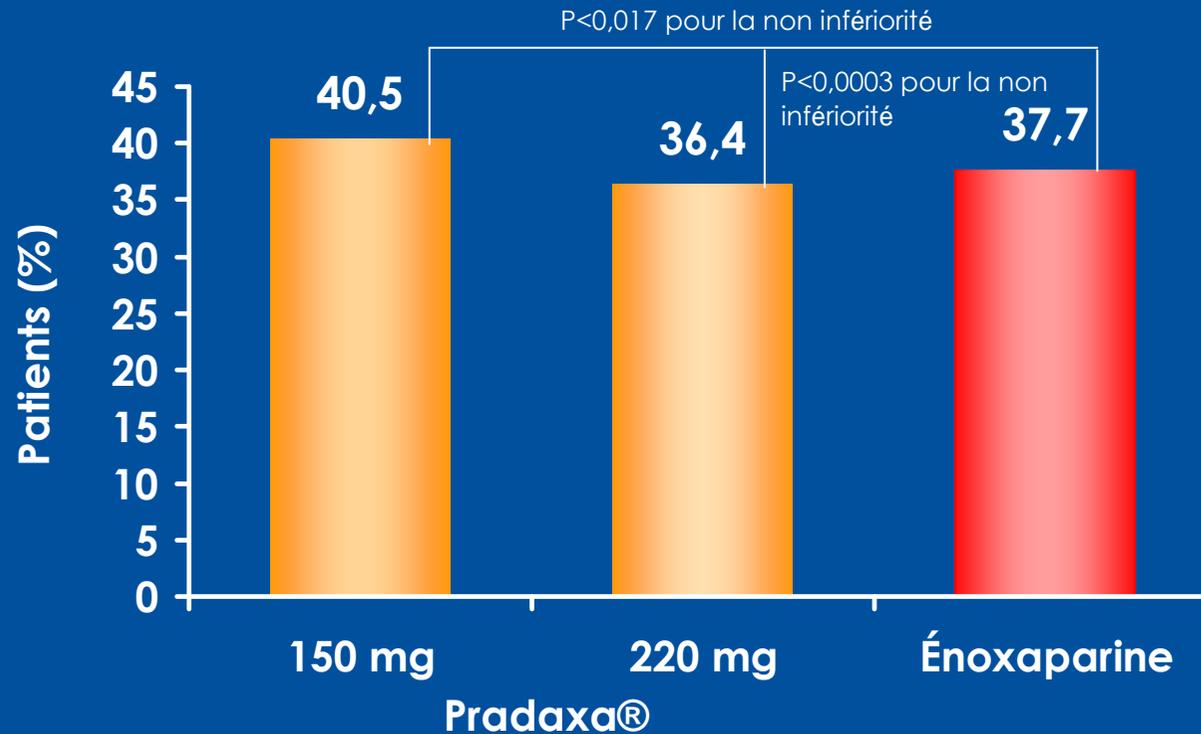
*Commencé 12 à 24 heures après l'intervention ; †Commencé le soir avant l'intervention.

3.2 RE-MODEL – Design de l'étude



3.2 RE-MODEL – Critère d'efficacité principal

ETEV totaux et mortalité toutes causes confondues

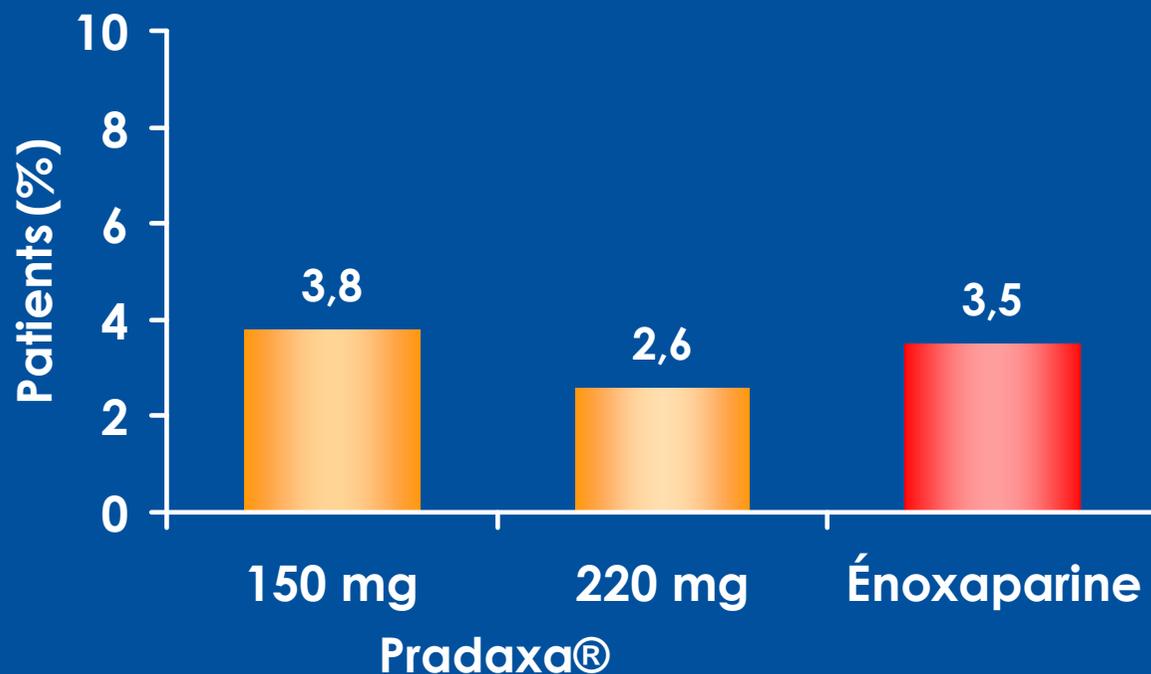


Il n'y a pas eu de différence significative entre l'une ou l'autre dose de Pradaxa® par rapport à l'énoxaparine pour la prévention des ETEV totaux et de la mortalité toutes causes confondues

abcd

3.2 RE-MODEL – Critères d'efficacité secondaires

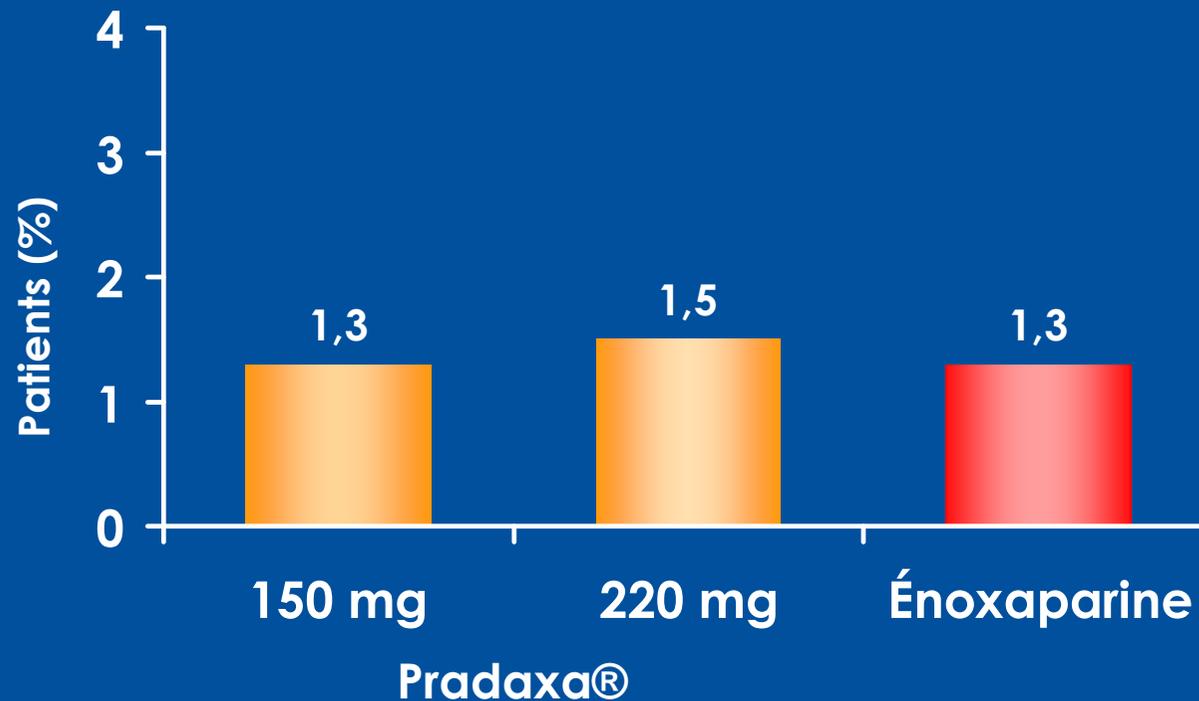
ETEV majeurs et mortalité liée à un ETEV



Il n'y a pas eu de différence significative entre l'une ou l'autre dose de Pradaxa® par rapport à l'énoxaparine pour la prévention des ETEV majeurs et de la mortalité associée à un ETEV

3.2 RE-MODEL – Critère de sécurité principal

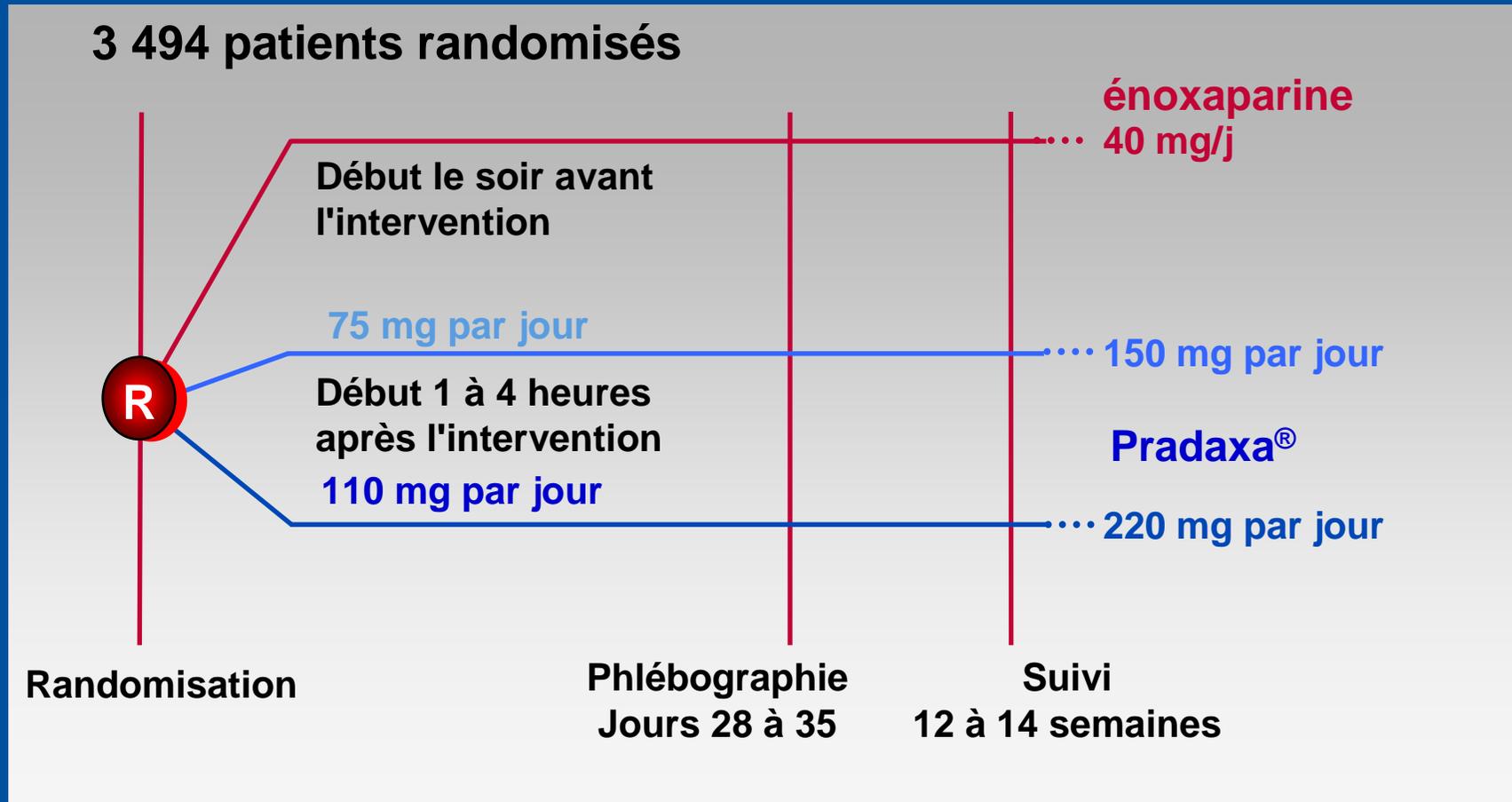
Saignements majeurs – site chirurgical inclus



Aucune différence significative entre l'une ou l'autre dose de Pradaxa® et l'énoxaparine en ce qui concerne les saignements majeurs

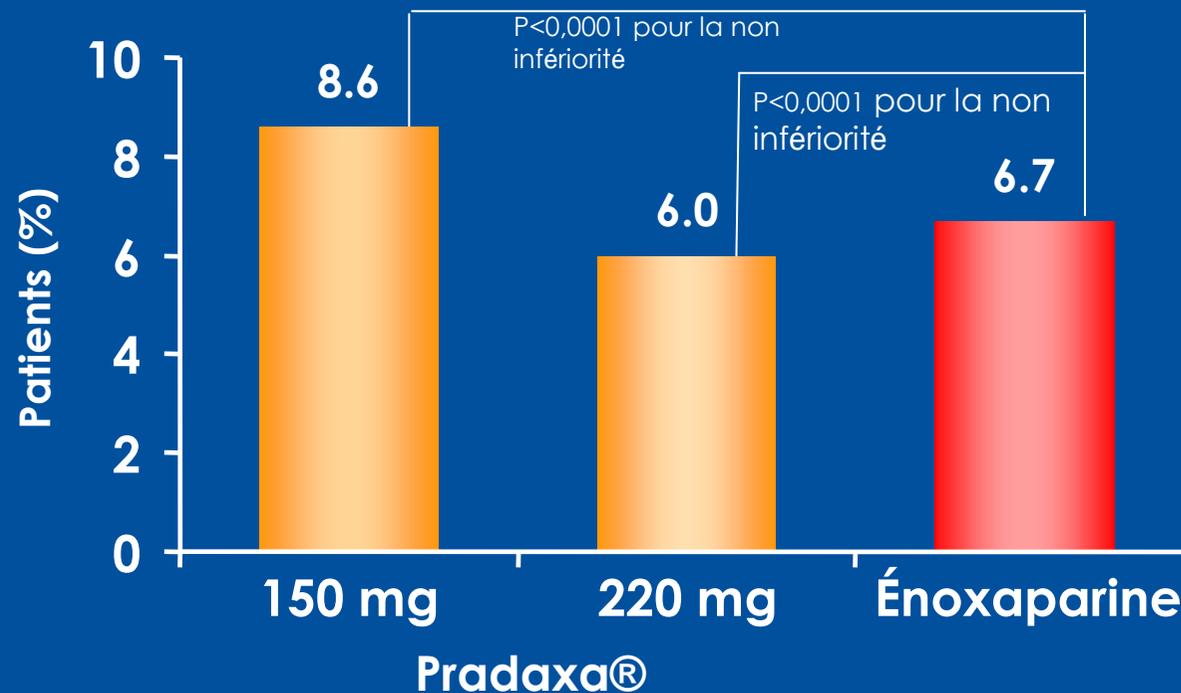
25 sur 28 des saignements majeurs (89 %) ont eu lieu sur le site chirurgical

3.3 RE-NOVATE – Design de l'étude



3.3 RE-NOVATE – Critère d'efficacité principal

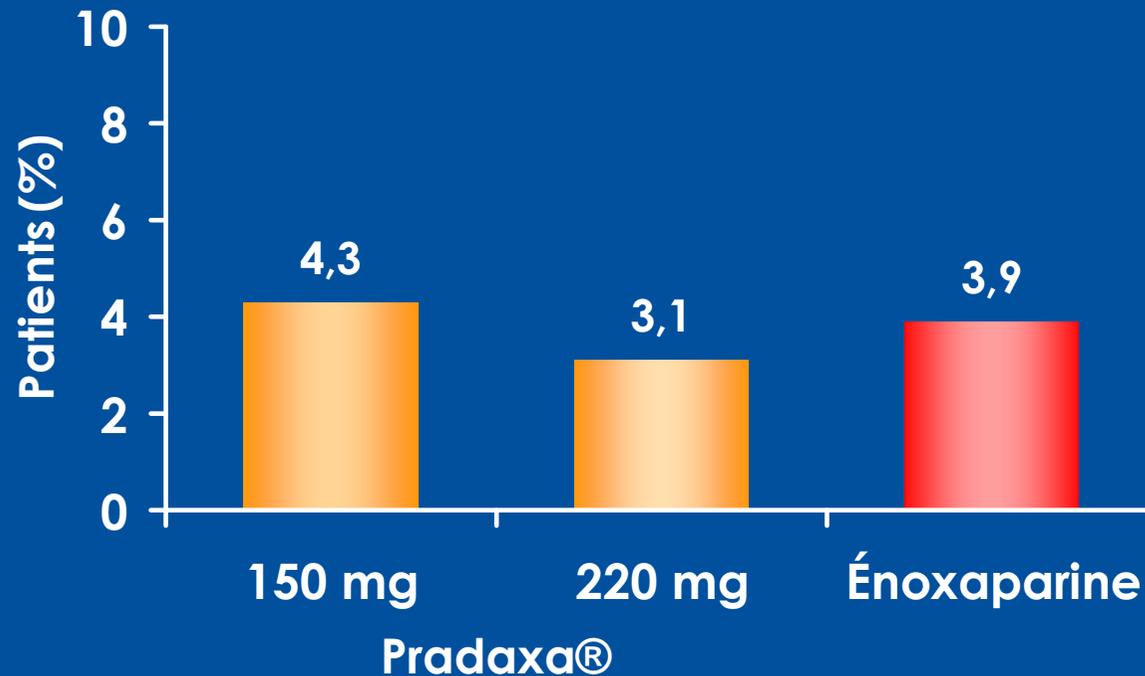
ETEV totaux et mortalité toutes causes confondues



Il n'y a pas eu de différence significative entre l'une ou l'autre dose de Pradaxa® par rapport à l'énoxaparine pour la prévention des ETEV totaux et de la mortalité toutes causes confondues

3.3 RE-NOVATE – Critères d'efficacité secondaires

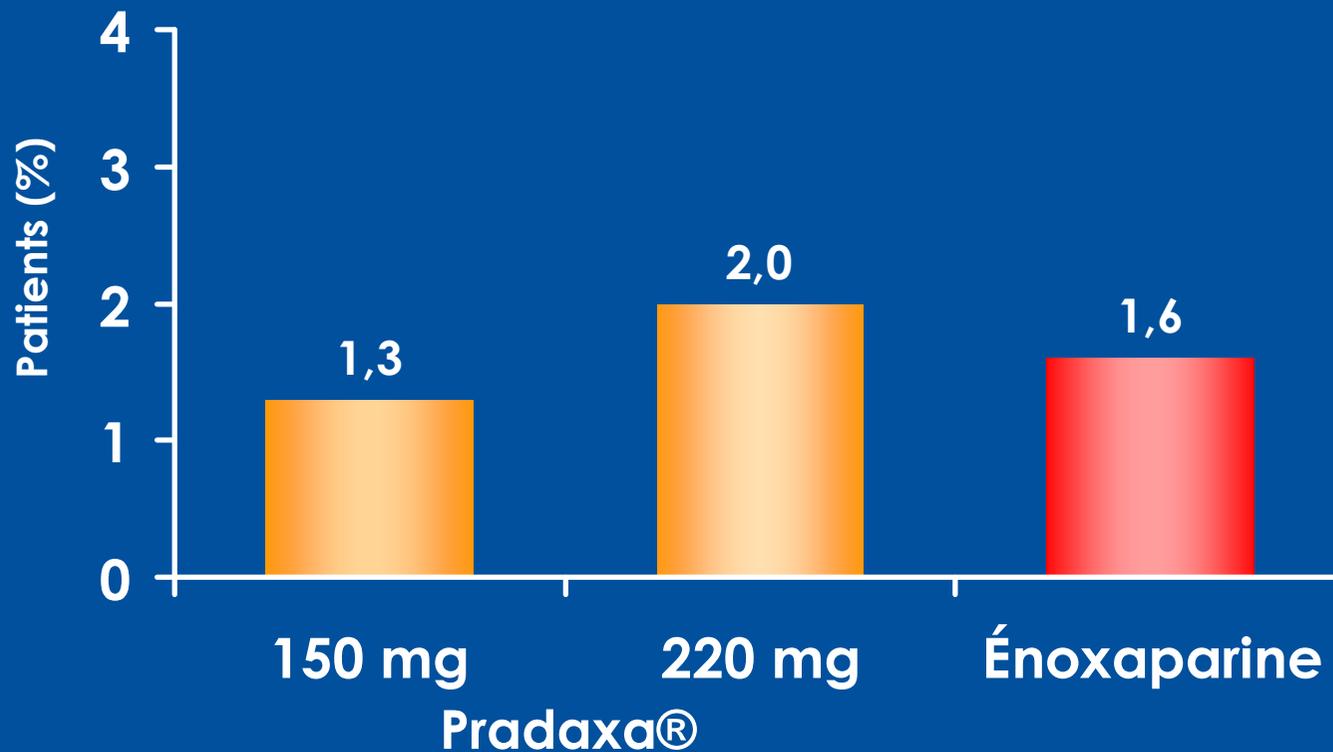
ETEV majeurs et mortalité liée à un ETEV



Il n'y a pas eu de différence significative entre l'une ou l'autre dose de Pradaxa® par rapport à l'énoxaparine pour la prévention des ETEV majeurs et de la mortalité associée à un ETEV

3.3 RE-NOVATE – Critère de sécurité principal

Saignements majeurs – site chirurgical inclus



Aucune différence significative entre l'une ou l'autre dose de Pradaxa®
et l'énoxaparine pour les saignements majeurs

3.4 Conclusions des études européennes de phase III

- Chez les patients bénéficiant d'une prothèse totale de genou ou de hanche, les deux doses de Pradaxa[®] (220 et 150 mg) étaient aussi efficaces que l'énoxaparine (40 mg) pour la prévention de thromboembolies veineuses, avec un profil de sécurité comparable
- En outre, Pradaxa[®] offre l'avantage d'une administration orale sans nécessité de surveillance biologique

4. Informations pratiques

- Indication thérapeutique
 - Prévention primaire des ETEV chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou
- Contre-indications
 - Hypersensibilité
 - Insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min)
 - Saignements actifs et/ou lésion associée à un risque d'hémorragie et/ou troubles hémostatiques
 - Troubles hépatiques susceptibles d'avoir un impact sur la survie du patient
 - Traitement concomitant avec la quinidine

4. Informations pratiques

Pradaxa® : Jour de l'intervention

Anesthésie générale / bloc fémoral

1 à 4 h post - op



- Dose **standard** : 1 gélule de 110 mg
- Dose **réduite** : 1 gélule de 75 mg

(insuffisance rénale modérée/>75ans/amiodarone/verapamil)

Si pas possible endéans les 4 heures (ex. hémostase non contrôlée)

→ dès que possible le jour même

(insuffisance rénale modérée/>75ans/amiodarone/verapamil)

1 gélule (110 mg ou 75 mg), 1 à 4 heures post-op

Si pas possible → dès que possible le jour de l'intervention

Si pas possible ou si vomissement après la prise

→ 2 gélules (110 mg ou 75 mg) le lendemain de l'intervention
abcd

4. Informations pratiques

Pradaxa® : Jour de l'intervention

Péridurale / Rachianesthésie

2 scénarios :

1. Cathéter uniquement pendant l'intervention

- ▣ Première dose de **Pradaxa® au plus tôt**
2 heures après le retrait du cathéter

(1 gélule)

2. Maintien du **cathéter en post-op**

- A. Pas de Pradaxa®** > Prophylaxie avec HBPM

4. Informations pratiques

Pradaxa® : à partir du Jour 1 (lendemain de l'intervention)

Anesthésie générale / bloc fémoral

PTH : Jours 1-35
PTG : Jours 1-10



- Dose **standard** : **2 gélules** de **110 mg** en **1 prise**
- Dose **réduite** : **2 gélules** de **75 mg** en 1 prise
(insuffisance rénale modéré/>75ans/amiodarone/verapamil)

4. Informations pratiques

Pradaxa® : à partir du Jour 1 (lendemain de l'intervention)

Péridurale / Rachianesthésie

B. Recommandations pour le passage au Pradaxa® après le retrait du cathéter



- 1^{ère} dose de Pradaxa® 24 heures après la dernière dose de HBPM
- Minimum 6 heures entre le retrait du cathéter et la 1^{ère} dose de Pradaxa®⁴

Pas de Pradaxa® tant que le cathéter est en place

Après le retrait du cathéter

- Pradaxa® 24 heures après HBPM
- Au moins 6 heures entre le retrait du cathéter et la 1^{ère} dose de Pradaxa®

abcd

4. Informations pratiques: le remboursement

En milieu hospitalier:

- Pradaxa® est inclus dans le forfait
- la base de remboursement est de 3,975 € par jour.

En milieu ambulatoire, Pradaxa® est remboursé en catégorie Bf après accord du médecin conseil sur base du formulaire de demande de remboursement.

4. Informations pratiques: pharmaco-économie

Coût hospitalier de Pradaxa® et des autres spécialités prescrites dans la même indication

	Dose	Unités par emballage	DDD	Ex-factory (€)	Prix public (€)	Coût hospitalier (€/jour)
<i>Pradaxa</i>	75 mg	10	150 mg	18,75	30,07	3,975
	75 mg	60	150 mg	112,5	132,96	3,975
	110 mg	10	220 mg	18,75	30,07	3,975
	110 mg	60	220 mg	112,5	132,96	3,975
<i>Xarelto</i>	10 mg	10	10 mg	46,6	60,62	4,94
<i>Clexane</i>	40 mg	10	40 mg	29,61	42,07	3,138
<i>Fraxiparine</i>	5700 UI/0,6 ml	10	5700 UI	30,87	43,44	3,271
<i>Fragmin</i>	5000 UI/0,2 ml	10	5000 UI	30,87	43,44	3,272
<i>Innohep</i>	4500 UI/0,45 ml	10	4500 UI	28,11	39,99	2,979

abcd

5. Programme d'études RE-VOLUTION

Prévention primaire des ETEV
(études terminées sauf RENOVATE II)



Traitement aigu des ETEV



Prévention secondaire d'évènements CV chez des patients souffrant de SCA*



Prévention secondaire des ETEV



Prévention d'AVC chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire



abcd

Chez > 34 000 patients

*Phase II

6. Pradaxa® - Messages clés

- Pradaxa® (220 et 150 mg) est aussi efficace que l'énoxaparine (40 mg) pour la prévention des événements thromboemboliques veineux après une prothèse totale de hanche ou de genou, avec un profil de sécurité comparable^{1,2}
- Il offre l'avantage d'une administration orale sans nécessité de surveillance biologique

6. Pradaxa® - Messages clés

- Pradaxa® offre à vos patients
 - un profil efficacité - sécurité équilibré
 - une forme d'administration orale
 - aucune nécessité de surveillance biologique



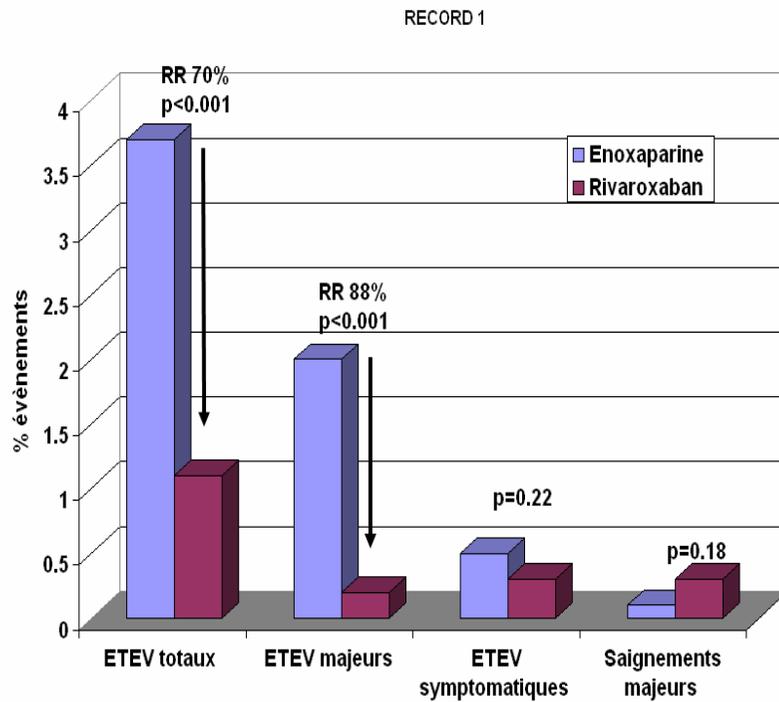
Comparaison

Rivaroxaban - Dabigatran

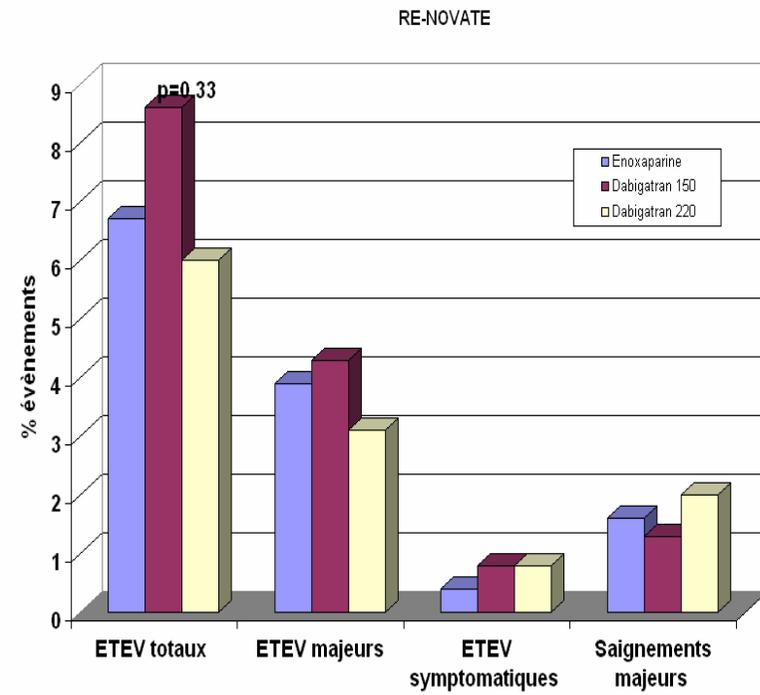


Prothèse de hanche

Rivaroxaban

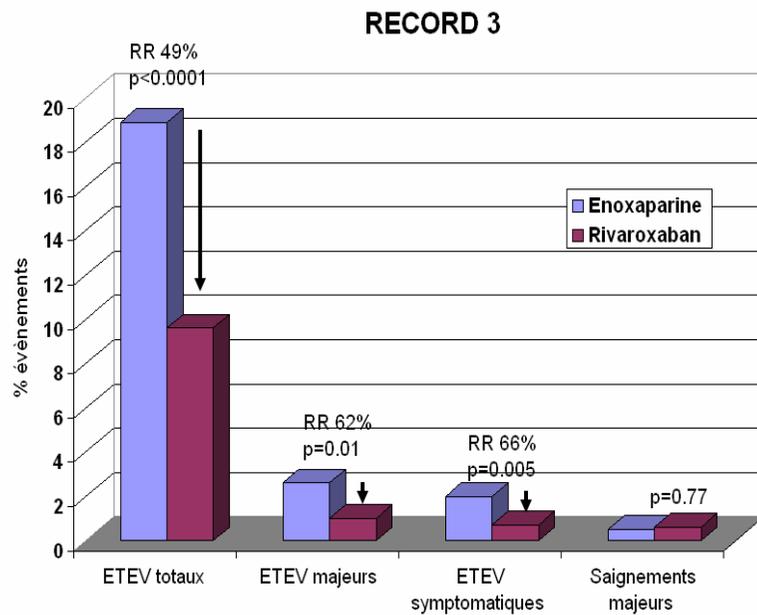


Dabigatran

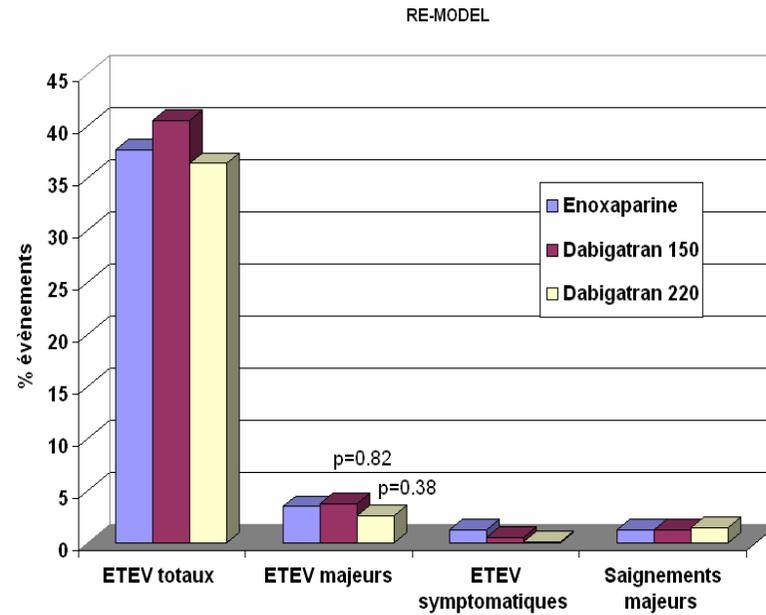


Prothèse de genou, schéma européen

Rivaroxaban

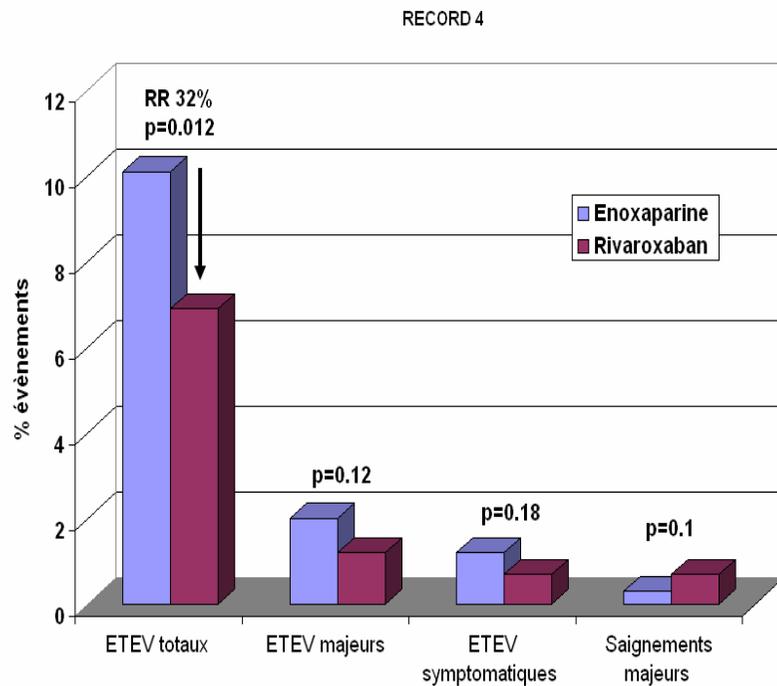


Dabigatran

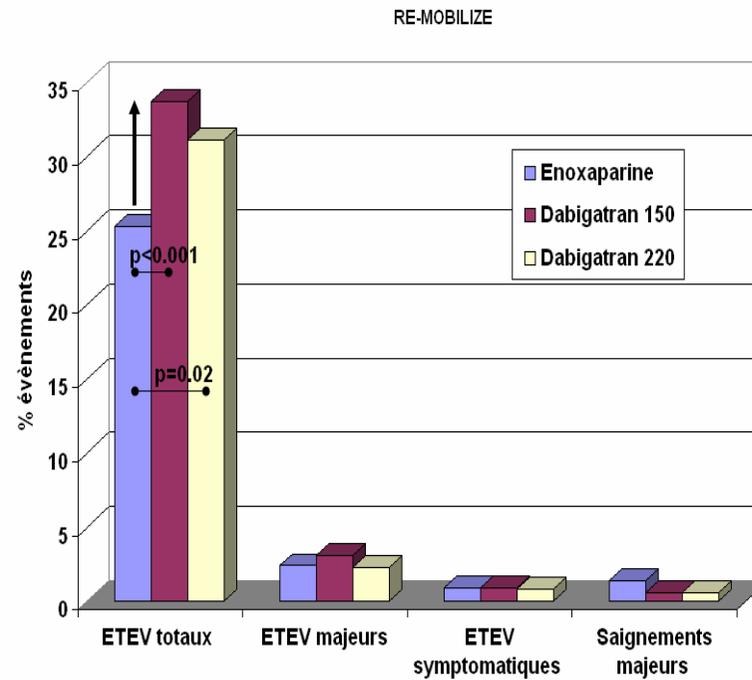


Prothèse de genou, schéma US

Rivaroxaban



Dabigatran



Anesthésie régionale

Dabigatran

(1) **Spinal anesthesia:** After performing spinal atraumatic anesthesia, the first dose of dabigatran etexilate can be administered without any additional precautions at 1–4 h after the end of surgery. If a traumatic/hemorrhagic puncture occurs, the first dose of dabigatran should be delayed for 24 h.

(2) **Epidural anesthesia:** Dabigatran etexilate cannot be administered if epidural anesthesia with the insertion of a permanent catheter for postoperative analgesia has been performed. Theoretically and pharmacokinetically, once a dose of the anticoagulant has been administered, the safety time between the removal of the catheter and the next administration of dabigatran would be 36 h, but this practice has not been validated anywhere. Another case would be a bridge from the administration of a low-molecular weight heparin (LMWH), used for 2 or 3 days, to the administration of the oral drug, once the epidural catheter has been removed, but it is not fully supported practice.

Rivaroxaban

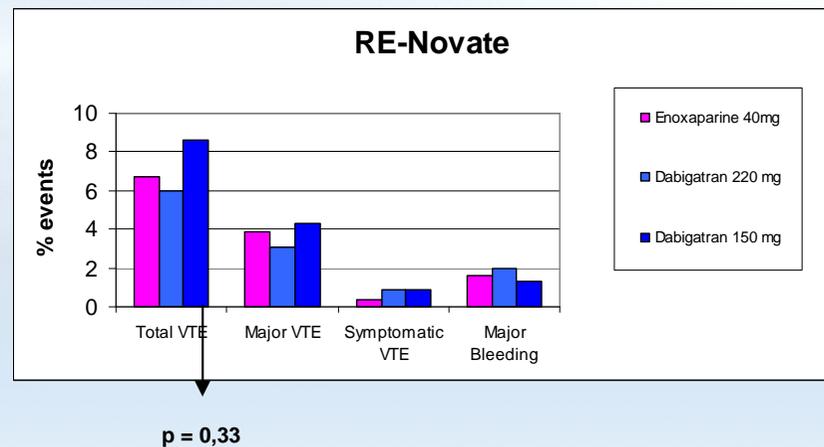
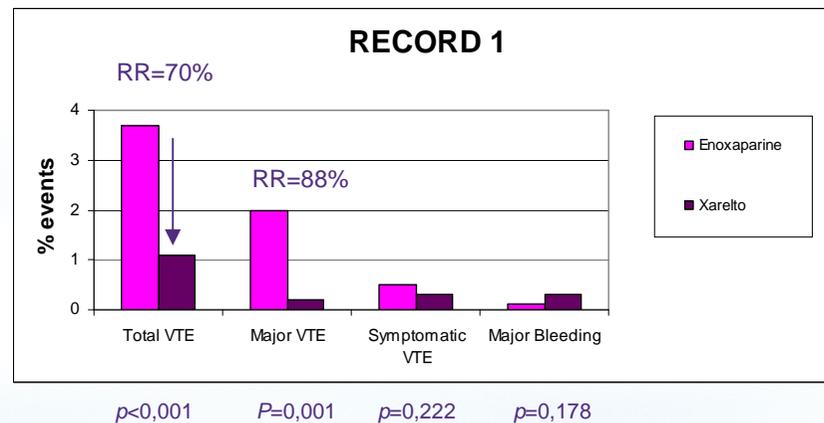
(1) **Spinal anesthesia:** When spinal atraumatic anesthesia has been performed, rivaroxaban can be administered at 6–8 h after wound closure as thromboprophylaxis. If a traumatic/hemorrhagic puncture occurs, the first dose of rivaroxaban should be delayed for 24 h.

(2) **Epidural anesthesia:** On the basis of the pharmacokinetics of the drug, it is possible to perform epidural anesthesia with a permanent catheter for postoperative analgesia. The first dose, with the catheter in place, will be administered at 6–10 h after the end of surgery. Between the administration of the drug and the removal of the catheter, it is necessary to wait for an interval of at least 18 h. In elderly patients, due to the prolonged half-life in this specific population, although there is not a particular recommendation, this time should be longer, and it could be established in 22–26 h. In any case, the minimal interval between catheter removal and next dose of rivaroxaban should be 4 h.

Bf and prices

		units/pack	DDD	Ex-factory (€)	Public price (€)	hospital price (€/day) (ex-fact+ 6% tax)	patient contribution
Xarelto®	10 mg	10	10 mg	46,6	60,62	4,940	10,80
	10 mg	100 unitdose	10mg	466		4,940	
Pradaxa®	75 mg	10	150 mg	18,75	30,07	3,975	7,52
	75 mg	60	150 mg	112,5	132,96	3,975	10,80
	110 mg	10	220 mg	18,75	30,07	3,975	7,52
	110 mg	60	220 mg	112,5	132,96	3,975	10,80
Clexane®	40 mg	0	40 mg	29,61	42,07	3,138	10,50
Fraxiparine®	0,4 ml	10	0,4 ml	22,78	34,34	2,415	8,59
	0,6 ml	10	0,6 ml	30,87	43,44	3,271	10,80
Fragmin®	0,2 ml	10	0,2 ml	30,87	43,44	3,272	10,80
Innohep®	4500 IU	10	4500 IU	28,11	39,99	2,979	10,00

Study results THR

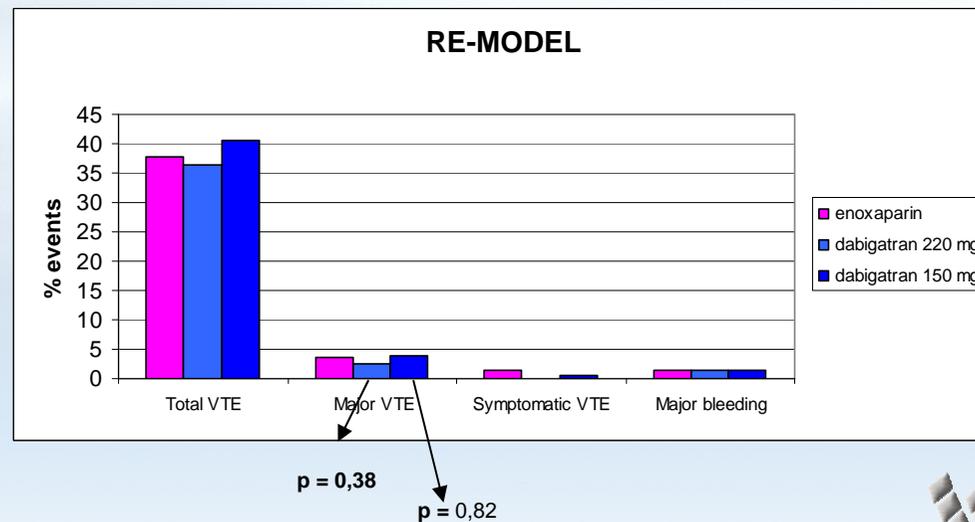
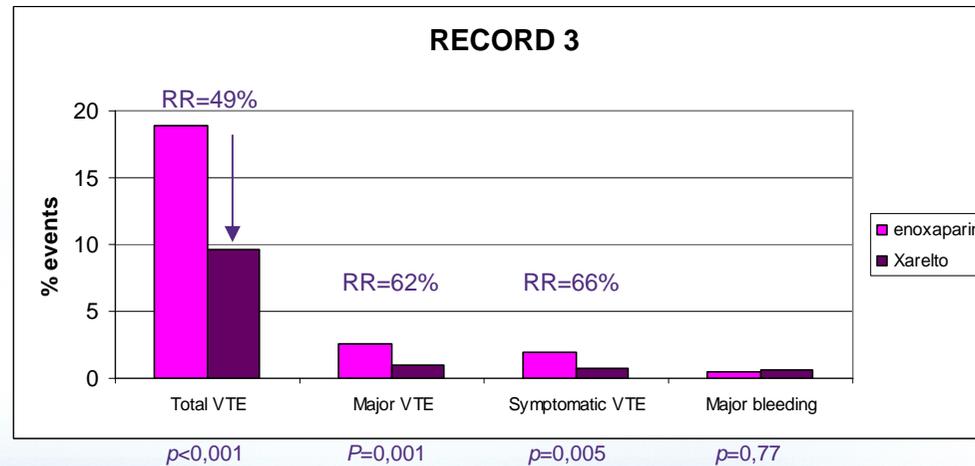


Record 1, Eriksson B.I. et al. N Engl J Med. 2008; 358: 2765-75

RE-Novate, Eriksson B.I. et al, The Incet, 2007 vol 370; 949-956



Study results TKR



Record 3, Lassen M.R. et al. N Engl J Med. 2008; 358: 2776-86

RE-Model, Eriksson et al, Journal of Thrombosis and haemostasis, 2007:vol 5, 2178-2185

