




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Les inhibiteurs directs de la thrombine, l'hirudine, la bivalirudine, l'argatroban, et le dabigatran etexilate

Direct inhibitors of thrombin, hirudin, bivalirudin, and dabigatran etexilate

S. Meddahi*, M.M. Samama

Unité hémostasie-thrombose, service d'hématologie biologique, hôpital Hôtel-Dieu, 75181 Paris cedex 04, France

Reçu le 13 octobre 2010 ; accepté le 8 novembre 2010

Disponible sur Internet le 15 janvier 2011

MOTS CLÉS

Dabigatran etexilate ;
Hirudine ;
Bivalirudine ;
Argatroban

KEYWORDS

Dabigatran etexilate;
Hirudine;
Bivalirudine;
Argatroban

Résumé L'inhibition de la thrombine est un objectif important pour prévenir et traiter les thromboses. Une nouvelle molécule active par voie orale le dabigatran etexilate ou Pradaxa® a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la thromboprophylaxie en chirurgie orthopédique majeure dans de nombreux pays en dehors des États-Unis. La Food and Drug Administration (FDA) vient de l'enregistrer dans la fibrillation auriculaire non valvulaire. Ce nouvel anticoagulant est en cours de développement dans le traitement des thromboses veineuses et dans les syndromes coronariens aigus pour prévenir des infarctus ischémiques cérébraux. Il inhibe de façon réversible la thrombine libre et celle liée au caillot. Le melagatran actif par voie orale a été retiré récemment de la pharmacopée en raison de son hépatotoxicité. Il existe d'autres inhibiteurs de la thrombine utilisés par voie parentérale, lépirudine et désirudine, bivalirudine, argatroban qui sont utilisés en particulier pour traiter les thrombopénies induites par les héparines (TIH). La bivalirudine associée ou non aux anti-IIb-IIIa est utilisée dans le syndrome coronarien aigu bénéficiant d'une angioplastie. Les caractéristiques pharmacologiques essentielles des inhibiteurs directs de la thrombine, et plus particulièrement celles du dabigatran etexilate ainsi que les principaux résultats des études cliniques sont exposés dans ce travail.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Thrombin inhibition is an important objective in the prevention and treatment of thrombosis. A new molecule, dabigatran etexilate or Pradaxa®, has been recently licensed for thromboprophylaxis in major orthopedic surgery in several countries but not in the USA. In contrast, the FDA has approved it for prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation. This new orally active anticoagulant is being developed for the treatment of venous thromboembolism and acute coronary syndromes in patients with non-valvular atrial fibrillation. Dabigatran is a reversible inhibitor of free thrombin and clot-bound thrombin. An oral

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : mail.meddahi@laposte.net (S. Meddahi).

thrombin inhibitor melagatran is no longer available due to hepatic toxicity. Several other thrombin inhibitors are used via parenteral administration: lepirudine and desirudine, bivalirudine and argatroban. They are mostly given to patients with heparin-induced thrombocytopenia (HIT). Bivalirudine is used for acute coronary syndrome in patients undergoing percutaneous interventions. The main pharmacologic characteristics of thrombin inhibitor agents are presented focusing on dabigatran etexilate and including the main results of clinical trials.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Aux côtés des nouveaux inhibiteurs du facteur Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban, YM150...), les inhibiteurs directs de la thrombine constituent une famille d'anticoagulants dont les indications cliniques sont en pleine croissance. Ils sont capables de neutraliser non seulement la thrombine libre mais également celle liée au thrombus et ainsi agir sur la thrombogénicité du thrombus.

Le dabigatran etexilate ou Pradaxa® est actif par voie orale tandis que l'hirudine, la bivalirudine et l'argatroban ou Novastan® ne sont actifs que par voie parentérale [1–4].

Le dabigatran a récemment obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM), en particulier en Europe et au Canada dans la prévention des accidents thromboemboliques en chirurgie orthopédique majeure, prothèse totale de hanche et du genou chez l'adulte. Bien plus dans un travail récent, le dabigatran s'est révélé supérieur à la warfarine dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients ayant une fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire [5]. La FDA vient de lui accorder l'AMM dans cette dernière indication. Dans une étude encore plus récente, le dabigatran s'est révélé efficace et bien toléré dans le traitement des accidents thromboemboliques [5]. Il est en cours de développement dans le syndrome coronarien aigu.

Dans cet article, nous étudierons les différents inhibiteurs de la thrombine et plus particulièrement leurs actions sur la coagulation, leurs caractéristiques pharmacologiques en rappelant brièvement les principaux résultats des études cliniques. Nous accorderons une place privilégiée au dabigatran etexilate, le seul agent antithrombinique actif par voie orale.

Les actions anticoagulantes et antithrombotiques sont bien établies mais les risques hémorragiques qu'ils font courir aux patients traités sont encore mal définis. Cela souligne l'importance du choix du médicament le plus efficace à tolérance égale et de la dose appropriée dans chaque indication.

Dabigatran etexilate (Pradaxa®)

Définition – pharmacologie

Le dabigatran etexilate est la prodrogue du dabigatran qui est un inhibiteur direct réversible de la thrombine (IC₅₀ : 0,56 μmol) et de l'agrégation plaquettaire induite par cet enzyme. Il est administré par voie orale, il inhibe spécifiquement la thrombine libre et celle liée au thrombus [6]. Le dabigatran etexilate est un composé de synthèse de masse moléculaire 627,7 daltons (Fig. 1).

La recherche de ces nouvelles molécules s'est initialement appuyée sur la formule du NAPAP ou

N-α-naphtylsulfonylglycyl-d-amidinophénylalanine piperidine qui a subi plusieurs modifications avant d'aboutir au dérivé le plus puissamment inhibiteur de la thrombine, le Dabigatran. Il inhibe la thrombine avec un K_d de 4,5 mmol/L voisin de celui du Melagatran (11,2 mmol/L).

La biodisponibilité de ce produit est faible puisqu'elle est voisine de 6,5% en milieu acide sous la forme de dabigatran etexilate, tandis que le Dabigatran n'est pas absorbé par voie orale [6]. Cela explique l'adjonction d'acide tartrique dans les gélules pour améliorer l'absorption.

Le dabigatran etexilate une fois absorbé est rapidement converti dans le foie par les estérases en un métabolite actif le dabigatran (BIR 953).

Le pic plasmatique est atteint au bout de deux heures chez le volontaire sain. Il est obtenu vers la quatrième heure chez le patient opéré [7].

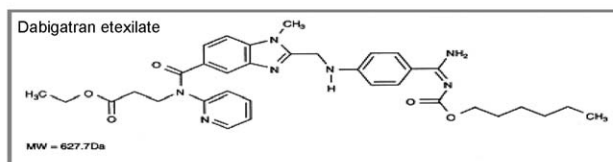
Sa demi-vie est d'environ 12 à 17 heures et l'équilibre est obtenu au bout de trois jours de traitement. Le dabigatran a un effet anticoagulant qui ne nécessite pas de surveillance de la coagulation en routine, il est administré une fois ou deux fois par jour selon les indications. La majeure partie du dabigatran (80%) est excrétée par le rein sous forme inchangée. L'anticoagulant est contre-indiqué chez les patients qui ont une insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min. Le dabigatran ne modifie pas la fonction hépatique [6–7].

Le dabigatran n'est pas métabolisé par les iso-enzymes du cytochrome P450. Sa pharmacocinétique peut être modifiée en fonction de l'âge, du sexe et du poids des patients [6].

Les effets du dabigatran sur la thrombine et sur la coagulation et les plaquettes

En pharmacologie, les effets de l'injection IV de dabigatran ou la prise orale de dabigatran etexilate ont été étudiés chez l'animal et chez le volontaire sain [6,7].

Dabigatran etexilate BIBR1048 / Dabigatran BIBR953



- Biodisponibilité relativement faible
- Pic plasmatique au bout de 2 à 6 heures et demi-vie environ 8 heures.
- Absence d'effet net de l'alimentation,
- Influence modérée du pentaprazole

Figure 1 Dabigatran etexilate BIBR1048/DABIGATRAN/BIBR953.

Dabigatran etexilate BIBR1048/DABIGATRAN/BIBR953.

Tableau 1 Dabigatran etexilate en chirurgie orthopédique. Comparaison avec l'énoxaparine.
Dabigatran etexilate in orthopedic surgery: comparison with enoxaparine.

| | Posologie | | Accidents TEV et décès | Saignements majeurs |
|----------------------------|-----------------------------|-------------|-------------------------|-------------------------|
| | Enoxaparine | Dabigatran | %Enox/Dabi ^a | %Enox/Dabi ^a |
| RE-MODEL (n = 2076) PTG | 40 × 1 Durée 6–10 jours | 150/220 × 1 | 25/31–34 | 1,5/1,3–1,5 |
| RE-MOBILIZE (n = 2615) PTG | 30 × 2 Durée 12–15 jours | 150/220 × 1 | 25/34–31 | 1,4/0,6–0,6 |
| RE-NOVATE (n = 3494) PTH | 40 × 1 Durée 28–35 jours | 150/220 × 1 | 6,7/8,6–6 | 1,6/1,3–2 |

^a Dabigatran 150–220 mg. La 1^{ère} dose est réduite à 150 mg chez les sujets âgés, dans l'insuffisance rénale modérée. Elle est de 220 mg chez les autres sujets.

La thrombine est responsable de la conversion du fibrinogène en fibrine. Elle est aussi un puissant agoniste plaquettaire. Elle active la coagulation en transformant les facteurs V, VIII, XI et XIII en facteur Va, VIIIa, XIa et XIIIa. Elle est nécessaire à l'activation de la protéine C et en protéine C-activée anticoagulante du thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI en TAFI-activé). Ces différentes réactions sont inhibées par le dabigatran.

À la différence des héparines, les antithrombiniques directs ne se lient pas aux protéines plasmatiques, ne neutralisent pas le facteur 4 plaquettaire et ne provoquent pas de thrombopénie [6].

Le dabigatran n'inhibe pas l'agrégation des plaquettes induite par l'acide arachidonique ou l'ADP mais il inhibe l'agrégation induite par la thrombine. L'inhibition de 50% de cette activité est observée pour une concentration faible de l'ordre de 10 mmol/L.

Le retentissement de la prise du médicament dabigatran etexilate sur la coagulation est étudié plus loin.

Le dabigatran est antithrombotique chez l'animal dans des modèles de thrombose expérimentale (modèle de Wessler) à une dose comparable à celle du Melagatran sans majoration importante du temps de saignement [6,7].

Le dabigatran a obtenu une AMM en Europe et au Canada dans la prévention des thromboses veineuses chez les patients adultes qui sont opérés pour une prothèse de la hanche ou du genou programmée. La fracture de hanche n'est pas incluse dans ces indications.

Des études ont plus récemment montré l'efficacité du dabigatran et sa sécurité d'emploi dans la FA non valvulaire et dans le traitement des thromboses veineuses.

Résultats des essais cliniques

Chirurgie orthopédique majeure

Le dabigatran à la posologie de 150 ou à 220 mg une fois par jour sous la forme de deux gélules de 75 ou 110 mg chacune a été comparé à l'énoxaparine en chirurgie orthopédique majeure dans trois études de phase III : *randomized evaluation* (RE)-Model, RE-Novate, RE-Mobilize [8–10]. Les autres lettres de ces acronymes sont tirées du titre général de chacune des trois études.

Dans l'étude RE-Model chez 2076 patients ayant eu une prothèse totale de genou, les résultats ont été comparés à ceux obtenus dans le groupe enoxaparine 40 × 1 mg (Tableau 1).

Le critère de jugement primaire composite d'efficacité est le même dans les trois études. Il comporte la fréquence de TVP veinographiques ou symptomatiques, le nombre d'embolies pulmonaires non mortelles et les décès toutes causes confondues. Dans l'étude RE-Model la fréquence est de 31% pour le dabigatran à 220 mg, 34% pour la dose de 150 mg et 25% pour l'énoxaparine. Les saignements majeurs sont observés chez 1,3 et 1,5% des patients qui ont reçu le dabigatran à 150 ou à 220 mg et chez 1,3% de ceux qui ont reçu de l'énoxaparine [8].

Dans l'étude RE-Novate, 3494 patients opérés pour une prothèse totale de la hanche ont débuté soit du dabigatran etexilate à 150 ou à 220 mg par jour par voie orale avec une première prise une à quatre heures après chirurgie soit de l'énoxaparine par voie sous-cutanée à la dose européenne de 40 mg une fois par jour. L'efficacité primaire jugée sur la fréquence des événements thromboemboliques et la mortalité toutes causes durant 28–30 jours est de 8,6 et 6% des patients qui ont reçu le dabigatran etexilate à 150 ou 220 mg une fois par jour respectivement et chez 6,7% des patients traités par l'énoxaparine. La fréquence des saignements majeurs était similaire (Tableau 1).

Dans l'étude RE-Mobilize, 2615 patients ont eu une prothèse totale de genou et ont été traités par le dabigatran etexilate à 150 ou à 220 mg en une fois par jour ou l'énoxaparine. Les événements thrombotiques ont été observés pendant les 12 à 15 jours postopératoires chez 33,7 et 33,1% des patients traités par le dabigatran à 150 ou à 220 mg respectivement et chez 25% des patients traités par l'énoxaparine. Le critère de non-infériorité n'a donc pas été démontré.

Les saignements majeurs apparaissent chez 0,6% des patients traités avec le dabigatran et chez 1,4% des patients traités par l'énoxaparine (Tableau 1).

Une méta-analyse publiée en 2009 portant sur plus de 8000 patients permet de conclure à une non-infériorité en termes de sécurité et d'efficacité de l'etexilate de dabigatran à la dose de 220 mg une fois/jour versus 40 mg d'énoxaparine selon le protocole européen [11].

Modifications de la posologie

Chez le sujet ayant une insuffisance rénale modérée ou chez le sujet de plus de 75 ans, la posologie est diminuée à deux gélules de 75 mg soit 150 mg par jour, en une seule prise.

Tableau 2 Étude RE-LY dans la fibrillation auriculaire non valvulaire.
RE-LY study in non-valvular atrial fibrillation.

| | Dabigatran etexilate | Warfarine | → INR 2–3 |
|-----------------------|----------------------|------------|-----------|
| | 150 × 2 mg | 110 × 2 mg | |
| AVC (% par an) | 1,11 | 1,53 | 1,69 |
| AVC hémorragique | 0,12 | 0,10 | 0,38 |
| Infarctus du myocarde | 0,72 | 0,74 | 0,53 |

La première administration après un acte chirurgical est réalisée à une dose réduite de 50 %, c'est-à-dire de 110 ou 75 mg administrés de un à quatre heures après la fin de l'intervention chirurgicale. Le traitement ne doit pas être commencé tant qu'il existe un saignement au niveau de la plaie opératoire.

Dans le cas où le traitement n'est pas commencé le jour de l'intervention, la posologie de la première administration est de 220 ou 150 mg.

Interactions médicamenteuses

L'administration du dabigatran est contre-indiquée lorsqu'il y a une élévation des enzymes hépatiques au-delà de deux fois la valeur limite supérieure de la normale. Il n'existe pas d'interactions avec les médicaments métabolisés par le cytochrome P450, mais les inhibiteurs et les inducteurs puissants de la P-glycoprotéine peuvent influencer l'activité du médicament. Les inhibiteurs de la P-glycoprotéine augmentent l'activité du médicament. Les inhibiteurs comme la rifampicine, le millepertuis augmentent l'activité, tandis que les inhibiteurs peuvent la diminuer : c'est ainsi que la quinidine est contre-indiquée et qu'en cas de traitement par l'amiodarone, la dose de dabigatran est diminuée à 150 mg [6].

Le dabigatran n'interagit pas avec la digoxine, le pentoprazole ou des drogues qui ont comme substrat un inhibiteur du cytochrome P450 hépatique. Les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent réduire l'absorption du médicament de 20 à 30 %. Le verapamil et la clarithromycine, puissants inhibiteurs de P-glycoprotéine figurent dans les précautions d'emploi.

L'administration concomitante d'autres anticoagulants, antiplaquettaires ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens n'est pas recommandée en raison d'un risque hémorragique accru [12].

Toutefois les patients qui prennent le dabigatran seul ou associé à l'aspirine ou à un autre anti-inflammatoire non stéroïdien auraient les mêmes risques hémorragiques qu'avec l'aspirine seule.

Récemment, ont été publiés les résultats de l'étude randomisée en ouvert de non-infériorité – RE-LY – portant sur 18 113 patients atteints de FA non valvulaire. Elle a comparé deux doses différentes de dabigatran 150 ou 110 mg deux fois par jour à la warfarine avec un INR 2–3 [13] (Tableau 2).

Dabigatran à la dose de 300 mg est plus efficace et aussi hémorragique que la warfarine, tandis qu'à la dose de 220 mg l'efficacité est comparable, mais la fréquence des accidents hémorragiques est significativement moindre.

Bien plus, les hémorragies cérébrales apparaissent plus rarement. Néanmoins, le nombre d'infarctus du myocarde survenu pendant l'étude, bien que faible, est significativement plus élevé qu'avec la warfarine. Une hypothèse a été soulevée selon laquelle la prévention primaire d'un infarctus du myocarde serait plus efficace avec la warfarine qu'avec le dabigatran.

Les résultats ont soulevé de très nombreux commentaires « Can we rely on RE-LY? » [14] et « a RE-LYable study » [15], en particulier. Dans l'ensemble, les commentaires sont favorables au dabigatran à l'exception de ceux de Poller et al. [16] qui réfutent ces résultats considérant que les accidents hémorragiques sont plus élevés dans cette étude que dans celle récemment conduite à l'échelon européen et utilisant les antagonistes de la vitamine K.

Il faut rapprocher de ces résultats ceux très récents obtenus dans l'étude Apixaban versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Strokes (AVERROES) conduite avec l'apixaban, un nouvel anticoagulant anti-Xa aux propriétés voisines de celles du rivaroxaban et en cours de développement dans les mêmes indications. L'essai clinique AVERROES a inclus 5600 patients en FA non valvulaire, à risque d'AVC et chez qui les antivitamines K ne pouvaient être prescrits. L'effet de l'apixaban (5 mg × 2/j) a été évalué comparativement à l'aspirine (81 à 324 mg/j). L'analyse intermédiaire a mis en évidence une réduction importante du risque d'AVC et d'embolie systémique chez les patients sous apixaban par rapport à ceux traités par aspirine. Cette analyse préliminaire a également montré une bonne tolérance de l'apixaban. Ces résultats ont entraîné l'interruption de l'étude. Dans l'étude ROCKET, le rivaroxaban s'est révélé aussi actif que la warfarine avec une tolérance comparablement sans surveillance de la coagulation. Le médicament est administré en une seule prise par 24 heures (étude en cours de publication).

Études en cours de développement dans le traitement de la thrombose veineuse profonde

L'étude RE-Cover a comparé le dabigatran à la warfarine dans le traitement de la thrombose veineuse après un traitement initial par l'énoxaparine chez tous les sujets (Tableau 3). Une randomisation a inclus les sujets dans les deux groupes, l'un prenant la warfarine et l'autre le dabigatran à la posologie de 150 mg deux fois par jour pendant six mois [17].

Cet essai de non-infériorité suggère l'existence d'une efficacité comparable entre les deux traitements avec une réduction significative de la fréquence des saignements.

Tableau 3 Inhibiteur direct de la thrombine et du facteur Xa dans la fibrillation auriculaire.
Direct inhibitor of thrombin and factor Xa in atrial fibrillation.

| Médicament | Action | Essai Phase III | Comparateur | Modèle | n |
|-----------------------|----------|-----------------|-------------|-----------------|--------|
| Dabigatran | Anti-IIa | RE-LY | Warfarine | Non infériorité | 18 113 |
| Apixaban | Anti-Xa | VERROES | Aspirine | Supériorité | 5600 |
| | | ARISTOTLE | Warfarine | Non infériorité | 15 000 |
| Rivaroxaban | Anti-Xa | ROCKET | Warfarine | Non infériorité | 14 000 |
| Edoxaban | Anti-Xa | ENGAGE | Warfarine | Non infériorité | 16 500 |
| Idraparinux biotinylé | Anti-Xa | BOREALIS | Warfarine | Non infériorité | 9600 |

D'autres études concernent des inhibiteurs directs du facteur Xa tels LY517717 et YM 150.

Dans l'embolie pulmonaire de même que les thromboses veineuses profondes. Ce traitement est initié pendant au moins cinq jours par une héparine par voie parentérale.

Études en cours de développement dans le traitement des syndromes coronariens aigus

L'angor instable est traité par l'héparine et l'aspirine afin de supprimer la propagation de la thrombine et la formation de la fibrine chez des patients présentant un syndrome coronarien aigu. En effet l'héparine stimule les plaquettes entraînant leur activation et leur agrégation qui pourrait favoriser la formation du caillot.

Des études cliniques ont démontré que l'héparine de bas poids moléculaire est supérieure à l'héparine dans l'angor instable sans élévation du segment ST.

La place du dabigatran est en cours d'étude [18]. Les essais en cours notent une augmentation de fréquence des accidents hémorragiques en raison de l'association à l'aspirine et/ou au clopidogrel.

Retentissement du dabigatran sur les tests de coagulation

L'affirmation que les traitements avec ces nouvelles molécules ne nécessitent pas de surveillance régulière des examens de la coagulation a soulevé un véritable débat [19]. En effet, les nouveaux antithrombiniques ont un retentissement indiscutable sur les tests de coagulation usuels : temps de Quick, temps de céphaline avec activateur, dosage de différents facteurs (II, V, VIII, IX, X, XI), dosage de l'activité anti-IIa par un test de coagulation ou par une méthode chromogénique et sur d'autres tests de la coagulation. Les résultats peuvent surprendre le biologiste et le clinicien non avertis lorsque ces examens sont effectués à titre systématique [20]. Lorsque le dabigatran est utilisé à une dose quotidienne à 220 mg, il existe une réponse non linéaire du TCA. Le temps d'écarine moins couramment employé que le TCA devrait lui être préféré en raison de la réponse linéaire dose/effet. Le temps d'écarine existe sous une version chronométrique et une méthode chromogénique [20,21].

Les examens de la coagulation, peuvent devenir utiles dans différents contextes cliniques : accident hémorragique, échec du traitement, geste invasif urgent, vérification de la compliance du patient, influence éventuelle d'une comédication. . . bien qu'il n'existe aucune recommandation précise pour ces situations.

Les allongements des temps de Quick et du temps de céphaline avec activateur sont en général modérés. Toutefois, ils varient avec le réactif utilisé. Bien plus, l'INR classique n'est pas applicable, puisqu'il ne corrige pas l'hétérogénéité des résultats. La proposition actuelle pour les nouveaux anticoagulants est de convertir les temps de coagulation mesurés en concentrations plasmatiques du médicament à l'aide de plasmas calibrés [22]. Cette méthode déjà utilisée pour l'argatroban peut être appliquée au dabigatran. Le sang est prélevé en général trois à quatre heures après la prise médicamenteuse. Une prise de sang aussitôt avant la prise de médicament peut s'avérer utile pour vérifier l'absence d'accumulation.

Il paraît souhaitable de pratiquer une exploration simple de l'hémostase préopératoire (TP, TCA, numération globulaire avec plaquettes) parallèlement à la mesure des enzymes hépatiques et à celle de la clairance rénale selon l'indice de Cockcroft.

Surdosages, hémorragies, antidotes de dabigatran et interruption des traitements

Dans les cas où un geste invasif s'avère nécessaire, la courte demi-vie du médicament, qu'il s'agisse des hirudines, de l'argatroban ou du dabigatran, permet une prise en charge plus facile qu'avec les traitements par les antagonistes de la vitamine K. En cas d'extrême urgence ou d'accident hémorragique avec risque vital, il n'existe pas, à ce jour, d'antidote spécifique. Le charbon activé par voie orale ou en colonne neutralise le dabigatran dans le tube digestif et dans le sang respectivement. Le dabigatran peut être éliminé par dialyse en cas d'hémorragie mettant en jeu le pronostic vital. L'injection de concentrés de facteurs de la coagulation, le NovoSeven®, le Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity (FEIBA), peuvent court-circuiter l'action anticoagulante des nouveaux anticoagulants [21].

La comparaison économique dabigatran/enoxaparine

Peu de travaux ont été déjà consacrés à ce problème. Dans une étude britannique la comparaison chez des patients âgés de plus de 75 ans ayant une insuffisance rénale modérée est favorable au dabigatran comparé au traitement conventionnel en chirurgie orthopédique hanche-genou [23]. Il reste à comparer le coût du traitement par la warfarine avec surveillance biologique de l'INR et celui par le dabigatran sans surveillance biologique en prenant en compte la réduction de fréquence des infarctus ischémiques cérébraux si l'AMM est accordée dans l'économie liée à la FA.

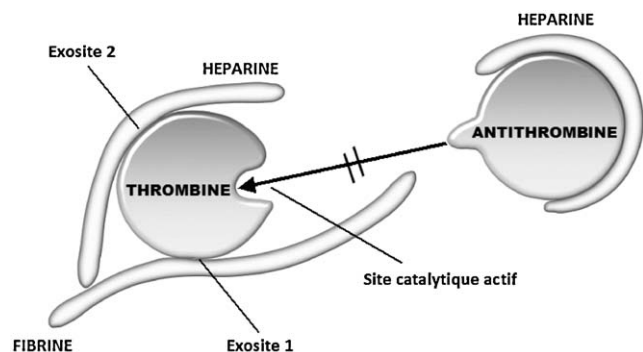


Figure 2 La molécule de thrombine, son site catalytique actif, ses exosites 1 et 2 et le mode d'action de l'héparine. *The thrombin molecule, its active catalytic site, its 1 and 2 exosites and the mode of action of heparin.*

Les hirudines

Le terme hirudine est utilisé pour une famille d'agents anti-thrombotiques dérivés de la protéine extraite de la salive de sangsue (*Hirudo Medirinalis*) [24]. L'hirudine qui est un polypeptide de PM 6700 Daltons, est un inhibiteur direct et irréversible de la thrombine (Fig. 2). La structure moléculaire a été étudiée par cristallographie aux rayons X [25]. L'extrémité C terminale acide de l'hirudine (45–65 acides aminés) occupe le site de liaison du fibrinogène sur la thrombine et s'y accroche par des interactions de la boucle hélicoïdale de l'hirudine [25]. Cette région est riche en acides aminés chargés positivement. De plus, le tripeptide Hir 46–48 ne participe pas aux interactions de la thrombine avec l'hirudine mais il a un rôle important dans la stabilisation de la partie N terminale de l'hirudine liée à la thrombine par des liaisons covalentes (Fig. 2). La thrombine possède un site catalytique et 2 exosites 1 et 2. La fibrine se fixe à l'exosite 1 et l'héparine à l'exosite 2. Le complexe héparine-antithrombine se lie au site catalytique inhibant ainsi l'action de la thrombine. Le dabigatran se lie directement au site catalytique de la thrombine entraînant son inhibition. L'hirudine et la bivalirudine recouvrent le site actif et l'exosite 1 d'une manière irréversible pour l'hirudine tandis que la thrombine peut dans un second temps libérer la bivalirudine sous une forme moléculaire inactive.

L'hirudine induit un retard très important de la génération de thrombine sans modifier significativement aux doses thérapeutiques la quantité de thrombine formée [26].

Elle est indiquée chez les patients adultes atteints de thrombopénie induite par l'héparine sans insuffisance rénale [27].

L'hirudine existe sous 2 formes pharmaceutiques à structure chimique voisine.

Lépirudine ou Refludan®

La lépirudine (Refludan®) est un inhibiteur direct de la thrombine constituée d'un polypeptide de 65 acides aminés identique à l'hirudine naturelle à l'exception de deux acides aminés mais ayant la même configuration spatiale. Elle est obtenue par génie génétique. Une leucine remplace une iso-leucine et un groupement sulfate est retiré du groupement

de la tyrosine. La lépirudine est administrée en bolus de 0,15 mg/h de poids corporel/heure en perfusion continue pendant deux à dix jours voire plus si l'état du patient le nécessite (pronostic vital en jeu), un bolus intraveineux de 0,4 mg/kg de poids corporel est administré. La lépirudine est utilisée pour traiter les thrombopénies induites par l'héparine de type II, compliquées ou non de manifestations thromboemboliques [28,29].

La posologie dans le traitement curatif de la TIH est de 0,4 mg/kg en bolus intraveineux suivi d'une perfusion intraveineuse continue de 0,15 mg/kg par heure pendant deux à dix jours, voire plus. La dose est adaptée au TCA ou mieux à la lépirudine (temps d'écarine) et à l'évolution clinique.

Chez les insuffisants rénaux modérés la désirudine peut être utilisée sous surveillance attentive [30]. Il est difficile de suivre l'effet de l'héparine, de l'argatroban et de la lépirudine chez les patients qui développent des anticorps antiphospholipides [29].

Il a été démontré chez les patients qui font une thrombopénie induite par l'héparine que la lépirudine, l'argatroban et en général les inhibiteurs directs de la thrombine peuvent diminuer la mortalité et corriger les thrombopénies [29].

La lépirudine est contre-indiquée dans l'hypertension artérielle sévère, en cas de biopsie, de ponction d'un gros vaisseau, d'antécédent vasculaire cérébral, d'insuffisance rénale et chez le sujet âgé de plus de 65 ans.

Surveillance biologique

La surveillance biologique est réalisée par la mesure du TCA : la valeur cible se situe entre 1,5 à 2,5 fois le temps du témoin. Cependant, si le TCA constitue un bon test pour de faibles concentrations de lépirudine, en donnant une relation linéaire entre le temps de coagulation mesuré par le TCA et la concentration de lépirudine. Le TCA atteint un plateau pour des concentrations plasmatiques de lépirudine plus élevées. Ce phénomène n'est pas observé avec le temps d'écarine qui donne une relation linéaire entre la concentration de lépirudine et le temps d'écarine sur une plus large plage de concentrations [31]. Le temps d'écarine permet une mesure de la lépirudinémie à l'aide d'une méthode chromométrique ou chromogénique.

Désirudine ou Revasc®

Désirudine ou Revasc® a une structure moléculaire très voisine de celle de l'hirudine et de la lépirudine. Elle a obtenu l'AMM il y a plus de dix ans dans l'indication de prothèses de hanche et de genou programmées avec exclusion des révisions de prothèse et de la traumatologie [32].

Dans l'insuffisance rénale modérée, la posologie conseillée est de 15 mg par voie sous-cutanée toutes les 12 heures.

De même que la lépirudine, la désirudine peut engendrer la formation d'anticorps en général sans conséquence clinique. Une réexposition de ces sujets au dérivé de l'hirudine est possible sans surveillance biologique [33]. Enfin, la désirudine pourrait être utilisée dans la TIH avec ou sans thrombose [34].

Bivalirudine

La bivalirudine (Angiox®) est un polypeptide synthétique de 20 acides aminés, voisin de l'hirudine. Elle inhibe directement la thrombine libre et la thrombine liée comme le fait l'hirudine. Son action sur la thrombine est considérée comme réversible.

L'indication de la bivalirudine d'après son AMM est l'obtention d'un effet anticoagulant chez les patients ayant une TIH et subissant une intervention coronaire percutanée [35]. Elle est administrée par voie intraveineuse en bolus suivi d'une perfusion. La dose recommandée de bivalirudine en bolus intraveineux est voisine de 0,75 mg/kg de poids corporel suivi d'une perfusion intraveineuse à raison de 1,75 mg/kg de poids corporel pendant au moins la durée de l'intervention. La posologie indiquée par le collège des médecins américains (ACCP 2008) est différente de celle indiquée dans la notice du médicament [36]. La demi-vie est de 25 minutes. La bivalirudine est contre-indiquée dans l'endocardite bactérienne aiguë, dans l'HTA sévère non-contrôlée, dans l'insuffisance rénale sévère (Cockcroft < 20 ml/min) et en cas de trouble sévère de la coagulation.

Un petit nombre d'études recommande de remplacer l'héparine non fractionnée utilisée seule ou associée aux anti IIb-IIIa dans le syndrome coronarien aigu avec élévation du segment ST par la bivalirudine seule ou associée aux anti IIb-IIIa dans des études récentes [39,40].

Après un an de traitement il a été observé une mortalité un peu moins importante chez les sujets traités par la bivalirudine à 1,9% versus 2% des sujets traités par les héparines.

La bivalirudine est recommandée pour remplacer l'héparine non fractionnée seule et l'HBPM associée ou non aux anti IIb-IIIa dans le syndrome coronarien sans élévation du segment ST (angor instable). Lorsque la bivalirudine est associée aux anti IIb-IIIa, elle entraîne une diminution de la mortalité dans le syndrome coronarien aigu [37,38]. La bivalirudine utilisée seule est aussi efficace que l'association héparine-anti IIb-IIIa avec une réduction de la fréquence des saignements [39,40].

Argatroban

L'argatroban (PM 508,7 daltons) ou dérivé de l'arginine actif par voie IV a une courte demi-vie voisine de 20 minutes [41]. Obtenu par synthèse, il est un inhibiteur direct et réversible de la thrombine libre et celle liée au thrombus. L'argatroban est indiqué dans le traitement de la thrombose chez les patients ayant une thrombopénie à l'héparine. Il est aussi indiqué au cours d'une intervention coronarienne percutanée (PCI) chez les patients atteints d'une thrombopénie induite par l'héparine [42]. Un nomogramme pour la posologie de l'argatroban dans le traitement des TIH a été proposé en 2009 [43].

Dans cette indication, l'étude multicentrique ARG-E04 a utilisé une dose de charge de 300 mg de clopidogrel et 100 mg d'aspirine, trois heures au moins avant l'intervention puis un bolus IV de 250 µg/kg d'argatroban en trois à cinq minutes avant le début de l'intervention suivi d'une

perfusion IV d'argatroban de 1,5 µg/kg par minute jusqu'à la fin de l'opération [44]. Dans l'étude PREVENT-HIT l'argatroban a été comparé à la désirudine chez 120 patients suspects de TIH avec ou sans thrombose. Les résultats ont été favorables dans les deux groupes [34].

Dans les TIH, l'utilisation grandissante de l'argatroban a permis de mieux définir la posologie à l'initiation du traitement 0,5 à 1 µg/kg par minute, puis son ajustement dans les deux heures suivantes à l'aide de la mesure du TCA et/ou du dosage de l'argatroban (Hemoclot-Hyphen Biomed) [45]. Le TCA ne doit pas dépasser 100 secondes. Il est maintenu entre 1,5 et 2,5 fois le temps du témoin. La concentration plasmatique de l'argatroban recherchée varie autour de 0,5 µg/ml de plasma dans la plupart des cas.

L'argatroban inhibe l'activation des facteurs de la coagulation (facteurs V, VIII, XI et XIII), celle de la protéine C. Il inhibe la génération de thrombine et l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine. L'inhibition de l'activation du TAFI en TAFIa favorise la lyse du caillot.

Le retentissement de l'argatroban sur les tests de coagulation et ses caractéristiques pharmacocinétiques ont été très attentivement analysés dans une étude récente chez des patients ayant une PCI [45].

L'argatroban est le seul antithrombinique qui ne s'élimine pas par voie rénale et est métabolisé au niveau hépatique. Ainsi, la tolérance de l'argatroban n'est pas modifiée par un dysfonctionnement rénal. La concentration plasmatique de l'argatroban augmente dès l'initiation de la perfusion. La surveillance biologique du traitement repose sur le TCA malgré ses limites (absence de linéarité aux fortes concentrations) et sur un temps de thrombine modifié avec des résultats exprimés en concentrations plasmatiques d'argatroban. La clairance de l'argatroban est diminuée chez les patients qui ont une insuffisance hépatique. La co-administration avec l'argatroban de la warfarine n'affecte pas les propriétés pharmacocinétiques de celle-ci mais l'argatroban augmente la valeur de l'INR au moment du relais [46]. L'interférence de l'argatroban sur le temps de Quick à partir duquel est calculé l'INR est importante, entraînant une conduite particulière du relais argatroban-AVK une fois que la thrombopénie a été corrigée sur deux jours consécutifs [45].

Discussion

Pendant longtemps les anticoagulants oraux étaient limités aux anti-vitamines K. Les héparines utilisées depuis près de 50 ans sont actives par voie sous-cutanée ou intraveineuse. Actuellement, il existe des inhibiteurs directs de la thrombine actifs par voie parentérale (lépirudine, argatroban et bivalirudine) et depuis mars 2008 est apparu le dabigatran etexilate qui est le seul antithrombinique actif par voie orale. Il inhibe la thrombine libre et celle liée au caillot plasmatique ainsi que de l'agrégation plaquettaire induite par cet enzyme. Il est aussi efficace que l'énoxaparine dans la prévention des accidents thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique et sans doute dans le traitement des thromboses veineuses. Dans les études cliniques, il diffère peu ou pas de l'énoxaparine quant à la fréquence des hémorragies. Le dabigatran a eu une AMM dans la prophylaxie des

thromboses chez les patients adultes qui ont une chirurgie programmée de la hanche et du genou dans nombreux pays mais pas aux États-Unis. En revanche, la FDA vient d'enregistrer le dabigatran etexilate dans la FA non valvulaire.

L'ambition du dabigatran est de remplacer les antagonistes de la vitamine K dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les sujets ayant une FA non valvulaire. Les résultats des études RE-LY avec le dabigatran [13] et AVERROES avec l'apixaban respectivement [47] sont en faveur de cet objectif même s'il existe une petite augmentation du risque d'infarctus du myocarde.

Le dabigatran est un anticoagulant prometteur chez des patients qui n'ont pas d'insuffisance rénale.

La bivalirudine qui est un inhibiteur direct et réversible de la thrombine est moins hémorragique que l'hirudine, elle est utilisée dans le syndrome coronarien aigu avec ou sans élévation du segment ST.

Il a été démontré que l'argatroban est efficace pour traiter les thrombopénies induites par l'héparine. Son intérêt est de pouvoir être utilisé chez les patients atteints d'une insuffisance rénale. Sa brève demi-vie peut être un avantage.

Il est admis que la thrombine joue un rôle important dans les thromboses artérielles et veineuses c'est pour cela que l'utilisation de l'hirudine, de ses dérivés, de l'argatroban et du dabigatran avec comme objectif l'inhibition de la thrombine est logique. Le rapport bénéfice/risque de ces agents a été bien documenté.

Il serait important de trouver un anticoagulant efficace et qui soit le moins hémorragique possible et qui ne présente pas de contre-indication en cas d'atteinte hépatique ou rénale. L'argatroban doit être évité chez les patients qui ont une insuffisance hépatique tandis que les hirudines sont contre-indiquées dans l'insuffisance rénale sévère.

Les inhibiteurs de la thrombine n'ont pas, à ce jour, d'antidote spécifique mais en cas d'hémorragie mettant en jeu le pronostic vital, les concentrés prothrombiniques et le Novo-Seven sont proposés.

L'hémodialyse peut être utilisée en cas d'hémorragie mettant en jeu le pronostic vital.

La découverte de nouveaux anticoagulants anti-Xa ou anti-thrombine actifs par voie orale ouvre une ère nouvelle dans l'anticoagulation thérapeutique. Les résultats favorables des nombreuses études cliniques laissent espérer un avenir thérapeutique important à ces nouveaux médicaments. Une utilisation plus fréquente dans la FA non valvulaire et une amélioration de la qualité de vie des patients pour l'ensemble des indications attendues constituent les premiers objectifs à atteindre.

L'information objective du prescripteur et l'éducation du patient sous un nouvel anticoagulant ne nécessitant pas de surveillance biologique régulière sont essentielles pour éviter d'altérer injustement l'intérêt de ces nouvelles et prometteuses molécules.

Conflit d'intérêt

Aucun.

Références

- [1] Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. New anticoagulants drugs: American college of chest physicians. Evidence-Based Clinical Practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(Suppl. 6):234–56.
- [2] Haas S. New anticoagulants – towards the development of an ideal anticoagulant. *Vasa* 2009;38:13–29.
- [3] Lepor NE. Anticoagulation for acute coronary syndromes: from heparin to direct thrombin inhibitors. *Rev Cardiovasc Med* 2007;8(Suppl. 3):9–17.
- [4] Squizzato A, Dentalli F, Steidl L, Ageno W. New Direct thrombin inhibitors. *Intern Emerg Med* 2009;4:479–84.
- [5] Eikelboom JW, Weitz JI. New anticoagulants. *Circulation* 2010;121:1523–32.
- [6] Sanford M, Plosker GL. Dabigatran etexilate. *Drugs* 2008;68:1699–709.
- [7] Stangier J, Ericksson BI, Dahl OE, Ahnfelt L, Nehmiz G, Stähle H, et al. Pharmacokinetic profile of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in healthy volunteers and patients undergoing total hip replacement. *J Clin Pharmacol*. 2005;45:555–63.
- [8] Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Oral dabigatran etexilate vs subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomised trial. *J Thromb Haemost* 2007;5:2178–85.
- [9] Writing Committee RE-MOBILIZE, Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, Francis CW, Friedman RJ, Huo MH, et al. The oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs the North American enoxaparin regimen for the prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty* 2009;24:1–9.
- [10] Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomized, double-blind, non inferiority trial. *Lancet* 2007;370:949–56.
- [11] Wolowacz SE, Roskell NS, Plumb JM, Caprini JA, Eriksson BI. Efficacy and safety of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism following total hip or knee arthroplasty. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2009;101:77–85.
- [12] Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G, Simmers TA, Nagarakanti R, Parcham-Azad K, et al. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). *Am J Cardiol* 2007;100:1419–26.
- [13] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–51.
- [14] Gage BF. Can we rely on RE-LY? *N Engl J Med* 2009;361:1200–2.
- [15] Hankey GJ. At last, a RE-LY able alternative to warfarin for atrial fibrillation. *Int J Stroke* 2009;4:454–5.
- [16] Poller L, Jespersen J, Ibrahim S. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:2673–5.
- [17] Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, the RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *New Engl J Med* 2009;361:2342–52.
- [18] Le Heuzey JY, Marjion E, Otmani A, Lepillier A, Waintraub X, Lavergne T, Pornin M. Perspectives in cardiology: evidence of efficacy in atrial fibrillation and hopes in acute coronary syndrome. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009;28:S34–8.
- [19] Ulehlova J, Slavik L, Krcova V, Prochazkova J, Hlusi A, Cech L. Laboratory Monitoring of dabigatran during orthopaedic surgery. *International Society on thrombosis and Haemostasis – July 11–16, 2009 PP-WE-142.*

- [20] Samama MM, Depasse F. Des anciens aux nouveaux anticoagulants: le rôle du biologiste. *Ann Biol Clin* 2008;67:525–34.
- [21] van Ryn J, Stangier J, Haertler S, Lisesenfeld KH, Wiene W, Feuring M, Clemens A. Dabigatran etexilate—a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010;103:116–27.
- [22] Samama MM, Martinoli JL, LeFlem L, Guinet C, Plu-Bureau G, Depasse F, Perzborn E. Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost* 2010;103:815–25.
- [23] Wolowacz SE, Roskell NS, Plumb JM, Clemens A, Noack H, Robinson PA, et al. Economic evaluation of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism in patients aged over 75 years or with moderate renal impairment undergoing total knee or hip replacement. *Thromb Haemost* 2010;103:360–71.
- [24] Sturzebecher J, Walsmann P. Structure activity relationships of recombinant hirudin. *Sem Thromb Haemost* 1991;17:94–8.
- [25] Rydel TJ, Ravichandran KG, Tulinsky A, Ravichandran KG, Tulinsky A, Bode W, et al. The structure of a complex of recombinant hirudin and human alpha thrombin. *Science* 1990;249:277–80.
- [26] Samama MM, le Flem L, Guinet C, Gerotziafas G, Depasse F. Three different patterns of calibrated automated thrombogram obtained with six different anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2007;5:2554–6.
- [27] Athar U, Husain J, Hudson J, Lynch J, Gaira A. Prolonged half-life in patients with renal dysfunction and antiphospholipid antibody syndrome being treated for heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Hemat* 2008;83:245–6.
- [28] Deitcher SR. Clinical utility of subcutaneous hirudins. *Am J Health Syst Pharm* 2003;60(Suppl. 5):S27–31.
- [29] Warkentin TE. Agents for the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010;24:755–75.
- [30] Naftziger AN, Bertino Jr JS. Desirudin dosing and monitoring in moderate renal impairment. *J Clin Pharmacol* 2010;50:614–22.
- [31] Kher A, Gouin I, Samama MM. Surveillance du traitement par les inhibiteurs directs de la thrombine : temps de céphaline avec activateur ou temps d'écarine. *Ann Biol Clin* 2000;8:575–9.
- [32] Eriksson BL, Wille-Jørgensen P, Kälebo P, Mouret P, Rosencher N, Bösch P, et al. A comparison of recombinant hirudin with a low molecular weight heparin to prevent thromboembolic complications after total hip replacement. *N Engl J Med* 1997;337:1329–35.
- [33] Harenberg J, Huhle G, Wang LC, Hiffmann U, Song KH. Re-exposure to recombinant (r)-hirudin in antihirudin antibody positive patients with a history of heparin induced. *Br H Haematol* 2000;109:360–3.
- [34] Frame JN, Rice L, Bartholomew JR, Whelton A. Rationale and design of the PREVENT-HIT study: a randomized, open-label pilot study to compare desirudin and argatroban in patients with suspected heparin-induced thrombocytopenia with or without thrombosis. *Clin Ther* 2010;32:626–36.
- [35] Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Bivalirudin. *Thromb Haemost* 2008;99:830–9.
- [36] Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM, American College of Chest Physicians. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guideline (8th edition). *Chest* 2008;133(Suppl. 6):3405–805.
- [37] Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI, American College of Chest Physicians. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guideline (8th edition). *Chest* 2008;133(Suppl. 6):1415–595.
- [38] Coste P, Labèque JN, Leroux L, Laplace G, Jais C, Gerbaud E, Dos Santos P. Direct thrombin inhibitors in coronary angioplasty. Value Bivalirudin. *Arch Mal Coeur* 2006;99:11–5.
- [39] Feldman DN, Minutello RM, Begman G, Moussa I, Wong SC. Efficacy and safety of bivalirudin in patients receiving clopidogrel therapy after diagnostic angiography for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;76:513–24.
- [40] Kumar D, Dangas G, Mehran R, Kirtane A, Bertrand M, Ebrahimi R, et al. Comparison of bivalirudin versus bivalirudin plus glycoprotein IIb/IIIa inhibitor versus heparin plus glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in patients with acute coronary syndromes having percutaneous intervention for narrowed saphenous vein aorto-coronary grafts (the ACUITY trial investigators). *Am J Cardiol* 2010;106:941–5.
- [41] Jeske RW, Walenga JM, Lewis BE, Fareed J. Pharmacology of argatroban. *Investig Drugs* 1999;8:624–54.
- [42] Lankes W, Fleischer K, Gulba DC. Direct thrombin antagonists. *Herz* 2001;26(Suppl. 1):46–52.
- [43] Ansara AJ, Arif S, Warhurst RD. Weight-based argatroban dosing nomogram for treatment of heparin induced thrombocytopenia. Erratum in *Ann Pharmacother* 2009;43:9–18, doi:10.1345/aph.1L213a.
- [44] Rössig L, Genth-Zotz S, Rau M, Heyndricks GR, Schneider T, Gulba DCL, et al. Argatroban for elective percutaneous coronary intervention: the ARG-E04 multi-center study. *Intern J Cardiol* 2011 (in press).
- [45] Akimoto K, Klinkhardt U, Zeiher A, Niethammer M, Harder S. Anticoagulation with argatroban for elective percutaneous coronary intervention: population pharmacokinetics and pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of coagulation parameters. *J Clin Pharmacol* 2010 (in press).
- [46] Walenga JM, Drenth AF, Mayauga M, Hoppensteadt DA, Prenchel M, Harder S, et al. Transition from argatroban to oral anticoagulation with phenprocoumon or acenocoumarol: effect on coagulation factor testing. *Clin Appl Thromb Hemost* 2008;14:325–31.
- [47] Eikelboom JW, O'Donnell M, Yusuf S, Diaz R, Flaker G, Hart R. Rationale and design of Averroes: apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment. *Am Heart J* 2010;159:348–53.