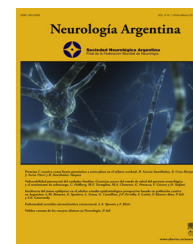


Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Artículo original

Eficacia comparativa y costo-eficacia de los nuevos anticoagulantes orales para prevención de accidente cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular no valvular

Alberto Alemán* y Pablo Ioli

Servicio de Neurología, Hospital Privado de Comunidad, Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de junio de 2013

Aceptado el 28 de agosto de 2013

On-line el 7 de noviembre de 2013

Palabras clave:

Nuevos anticoagulantes

Dabigatrán

Rivaroxabán

Apixabán

Accidente cerebrovascular

R E S U M E N

Introducción y objetivos: Los antagonistas de la vitamina K (AK) disminuyen el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico (ACVi) en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV). Su indicación está limitada por su rango terapéutico estrecho, interacciones, requerimiento de monitorización y riesgo de hemorragias. Recientemente, se desarrollaron nuevos anticoagulantes orales (NAO) con farmacocinética y farmacodinamia más predecibles. El objetivo de este trabajo fue evaluar la relación costo-eficacia del tratamiento de los NAO en nuestro medio.

Material y métodos: Se evaluaron 3 estudios de no inferioridad de NAO (dabigatrán 150 mg, rivaroxabán 20 mg y apixabán 10 mg) y se calculó la fracción preservada (Fp) de cada uno como medida de eficacia comparativa entre los NAO y la warfarina respecto al placebo (proceso de imputación al placebo), el número necesario a tratar estandarizado a 2 años de seguimiento (NNTe) y el costo derivado del NNTe (CDNNTe: NNTe por valor en pesos del tratamiento según precios actualizados obtenidos de www.alfabeta.net) para un paciente con FANV para prevención primaria y secundaria de ACV.

Resultados: La Fp según intención de tratamiento fue de 1,42 (IC del 95%, 1,17-1,68) para el dabigatrán, 1,18 (IC del 95%, 0,98- 1,38) para el rivaroxabán y 1,23 (IC del 95%, 1,04-1,42) para el apixabán respecto a la warfarina. El NNTe de la warfarina fue de 16,15 (IC del 95%, 11,9-22,95), 22 (IC del 95%, 21,7-22,2) para el dabigatrán, 17,1 (IC del 95%, 17,39-17,95) para el rivaroxabán y 21,24 (IC del 95%, 20,88-21,51) para el apixabán. El CDNNTe fue \$ 28.980 (IC del 95%, 21.354-41.182) para el acenocumarol 2 mg, \$ 413.149 (IC del 95%, 407.516-416.905) para el dabigatrán y \$ 323.006 (IC del 95%, 317.133-327.411) para el rivaroxabán. El apixabán no se incluyó debido a que aún no está el mercado.

Conclusiones: En este modelo de análisis de costo-eficacia, los NAO mantienen eficacia similar a los AK, con costos superiores. No obstante otras ventajas, como la no necesidad de monitorización y cinética predecible, intervienen en la decisión del tipo de anticoagulante a utilizar.

© 2013 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: albertoaleman81@hotmail.com (A. Alemán).

1853-0028/\$ – see front matter © 2013 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuarg.2013.08.009>

Comparative efficacy and cost-effectiveness of new oral anticoagulants for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation

A B S T R A C T

Keywords:

New oral anticoagulants
Dabigatran
Rivaroxaban
Apixaban
Stroke

Introduction and objectives: The vitamin K antagonists (VKA) reduce the risk of ischemic stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation (NFAV). Indication of the VKA, is limited by its narrow therapeutic range, interactions, monitoring requirements and risk of haemorrhagic events. Recently developed new oral anticoagulants (NOA) with more predictable pharmacokinetics and pharmacodynamics. The aim of this study was to evaluate the cost-effectiveness of NOA in Argentina.

Material and methods: We evaluated three non-inferiority studies (dabigatran, rivaroxaban and apixaban) and calculated the preserved fraction (Pf) of each as comparative efficacy measure between NOA and warfarin over placebo, the standardized number needed to treat at 2 years of follow up (sNNT) and derivative cost from sNNT (sNNTDC:sNNT x treatment value obtained from www.alfabeta.net updated prices) for a patient with NFAV for primary and secondary prevention of stroke.

Results: The Pf by intention to treat was 1.42(95%CI:1.17-1.68) for dabigatran, 1.18(95%CI:0.98-1.38) for rivaroxaban and 1.23(95%CI:1.04-1.42) for apixaban compared to warfarin. The sNNT of warfarin was 16.15(95%CI:11.9-22.95), 22(95%CI:21.7-22.2) for dabigatran, 17.1(95%CI:17.39-17.95) for rivaroxaban and 21.24(95%CI:20.88-21.51) for apixaban. The sNNTDC was \$ 28,980 (95%CI: 21,354-41,182) for acenocoumarol, \$ 413,149(95%CI: 407,516-416,905) for dabigatran and \$ 323,006(95%CI: 317,133-327,411) for rivaroxaban. The apixaban was not included because it is not yet commercially.

Conclusions: In this model of cost-effectiveness analysis the NOA maintain similar efficacy to VKA with higher costs. However other advantages such as no need for monitoring and predictable kinetics involved in the decision on the type of anticoagulant used.

© 2013 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La fibrilación auricular aumenta el riesgo de accidente cerebro vascular isquémico (ACVi) y es la causa del 15% de los ACVi en la población general y del 30% en las personas mayores de 80 años¹. Los antagonistas de la vitamina K (AK), como el acenocumarol y la warfarina, disminuyen el riesgo de ACVi en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV)²; sin embargo, su indicación está limitada por su rango terapéutico estrecho, sus interacciones con la dieta y con otros fármacos, los requerimientos de monitorización del tiempo de protrombina (medido por la razón internacional normalizada [RIN]) y por el riesgo de hemorragias³. Debido a estas razones, los AK frecuentemente no son prescritos en casos indicados y además poseen una elevada tasa de discontinuación^{4,5}. Incluso, hay numerosos casos de pacientes que a pesar de estar recibiendo correctamente los AK, persisten con niveles inadecuados de anticoagulación⁶.

En la búsqueda de alternativas mejor toleradas y más seguras que los AK, se desarrollaron nuevos anticoagulantes orales (NAO) con farmacocinética y farmacodinamia más predecibles, que inhiben factores específicos de la coagulación⁷. En los últimos años, se publicaron diferentes estudios de no inferioridad, en los cuales se compararon warfarina con NAO, como el dabigatrán etexilato (inhibidor directo de la trombina)⁸, el rivaroxabán y el apixabán (inhibidores directos del factor Xa)^{9,10} en pacientes con FANV. El objetivo de nuestro trabajo fue evaluar la relación costo-eficacia del tratamiento de los NAO y del

acenocumarol en nuestro medio, como prevención primaria y secundaria de pacientes con FANV.

Material y método

Estudios originales

Los datos originales de los estudios de no inferioridad evaluados provienen de los siguientes estudios pivotales: 1) *The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY)*¹¹, en el cual, se incluyó a 18.113 pacientes con FANV con una edad media de 71 años (63,6% hombres). El diseño del estudio fue aleatorizado y se compararon 2 dosis fijas de dabigatrán (110 mg y 150 mg, ambas 2 veces por día), la asignación de la dosis administrada fue a ciegas, con indicación abierta de warfarina, en pacientes con FANV y riesgo de ACV. El desenlace primario evaluado fue ACV y embolia sistémica. La tasa del desenlace primario fue 1,69% por año en el grupo warfarina comparada con 1,53% por año en el grupo que recibió dabigatrán 110 mg (riesgo relativo con dabigatrán 0,91; intervalo de confianza (IC) del 95% 0,74-1,11; $p < 0,001$ para no inferioridad) y el 1,11% por año en el grupo que recibió dabigatrán 150 mg (riesgo relativo 0,66; IC del 95%, 0,53-0,82; $p < 0,001$ para superioridad). La tasa de hemorragias graves fue menor en el grupo dabigatrán 110 mg (2,71% contra 3,36% por año con warfarina, $p = 0,003$) y fue similar a la warfarina en el grupo dabigatrán 150 mg (3,11% contra 3,36% por año con warfarina, $p = 0,31$). 2) *The Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa*

Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial (ROCKET AF)¹²; fue un estudio aleatorizado, doble ciego, que incluyó a 14.264 pacientes con FANV, con una edad media de 73 años (60,3% hombres), que recibieron rivaroxabán 20 mg por día o 15 mg por día, aquellos pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 30 y 49 ml por minuto, contra dosis ajustada de warfarina (RIN 2-3). El desenlace primario evaluado fue también embolia sistémica y ACV. La tasa del desenlace primario fue del 2,2% por año en el grupo warfarina comparada con el 1,7% por año en el grupo que recibió rivaroxabán (*hazard ratio* 0,79; IC del 95%, 0,66-0,96; $p < 0,001$ para no inferioridad) y en el análisis por intención de tratamiento, la tasa del desenlace primario fue del 2,4% por año y del 2,1% por año en los grupos warfarina y rivaroxabán respectivamente (*hazard ratio* 0,88; IC del 95%, 0,74-1,03; $p < 0,001$ para no inferioridad y $p = 0,12$ para superioridad). La tasa de sangrados mayores o menores clínicamente relevantes fue similar en ambos grupos (rivaroxabán 14,9% por año contra warfarina 14,5% por año); sin embargo, el riesgo de hemorragia intracraneana fue menor en el grupo rivaroxabán (0,5% contra 0,7%; *hazard ratio* 0,67; IC del 95%, 0,47-0,93; $p < 0,02$).

3) Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE)¹³, que incluyó a 18.201 pacientes con FANV, con una edad media de 70 años (hombres 64,7%), asignados de manera aleatoria y a doble ciego, a recibir 5 mg de apixabán 2 veces al día o warfarina. Un subgrupo de pacientes recibió 2,5 mg de apixabán 2 veces al día, con 20 más de los siguientes criterios: edad mayor a 80 años, peso corporal menor de 60 kg o una creatininemia mayor o igual a 1,5 mg por decilitro. La tasa del desenlace primario (embolia sistémica o ACV), fue de 1,27% por año en el grupo apixabán y 1,60% por año en el grupo warfarina (*hazard ratio* 0,79, IC 95% 0,66 - 0,95; $p < 0,001$ para no inferioridad). La tasa de hemorragias graves fue de 2,13% por año en el grupo apixabán contra el 3,09% por año en el grupo warfarina (*hazard ratio* 0,69, IC del 95%, 0,60-0,80; $p < 0,001$). La tasa de ACV hemorrágico fue de 0,24% por año en el grupo apixabán y 0,47% por año en el grupo warfarina (*hazard ratio* 0,51; IC del 95%, 0,35-0,75; $p < 0,001$) (tabla 1).

Análisis costo-eficacia

Para el desarrollo del modelo, se evaluaron y seleccionaron 3 estudios de no inferioridad de NAO y warfarina en pacientes con FANV publicados entre los años 2009 y 2011⁸⁻¹⁰. Los 3 estudios mencionados utilizaron el estudio metaanalítico de warfarina contra placebo publicado en el año 1999 por Hart et al.³ para el análisis de no inferioridad.

Se utilizó el cálculo de la fracción preservada como medida de eficacia comparativa entre los NAO y la warfarina respecto al placebo (mediante el proceso de imputación al placebo de Hasselblad y Kong)¹⁴ (tabla 2).

El número necesario a tratar estandarizado se realizó a igual tiempo de seguimiento en 2 años (NNTe). El costo derivado del NNTe (CDNNTe) se calculó por el valor en pesos (\$) del tratamiento según los precios obtenidos de www.alfabeta.net (actualizados a junio del 2013) y según la dosis estándar del acenocumarol (debido a que es el AK utilizado más frecuentemente en la Argentina) y de cada uno de los NAO: acenocumarol 2 mg por día, dabigatrán 150 mg 2 veces por

Tabla 1 – Estudios originales

Fármaco	Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis Warfarina contra placebo	The randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) Dabigatrán contra warfarina	The rivaroxaban once daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial (ROCKET AF) Rivaroxabán contra warfarina	Apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in Atrial fibrillation (ARISTOTLE) Apixabán contra warfarina
Número de pacientes	2.900	18.113	14.264	18.201
Edad media (años)		71	73	70
Tiempo medio de seguimiento (años)	1,7	2	1,62	1,8
Análisis		IT	PP e IT	IT
Desenlace primario	ACV	ACV y ES	ACV y ES	ACV y ES
Medida de efecto	RRA = 3,1%/año	RR = 0,66 (0,53-0,82)	HR = 0,79 (0,66-0,96)	HR = 0,79 (0,66-0,95)
ACV: accidente cerebrovascular; ES: embolia sistémica; HR: <i>hazard ratio</i> ; IT: análisis por intención de tratamiento; PP: análisis por protocolo; RR: riesgo relativo; RRA: reducción riesgo absoluto.				

Tabla 2 – Costos actualizados a mayo 2013 de www.alfabeta.net

Fármaco	Dosis (mg)	Cantidad	Precio (\$)	\$/comp	\$/mes	
Acenocumarol	1	30	28,08	\$ 0,94	\$ 56,16	^a
	4	20	43,69	\$ 2,18	\$ 67,77	^a (1)
Dabigatrán	110	10	274,12	\$ 27,41		
	110	30	391,24	\$ 13,04		
	150	30	391,24	\$ 13,04	\$ 782,48	(1)
	75	30	455,36	\$ 15,18		
Rivaroxabán	10	10	548,18	\$ 54,82		
	10	30	1.644,53	\$ 54,82		
	15	14	354,64	\$ 25,33		
	15	28	709,27	\$ 25,33		
	20	14	354,64	\$ 25,33	\$ 759,94	(1)
	20	28	709,27	\$ 25,33		
Apixabán	2.5	N/D	N/D	N/D	N/D	
	5	N/D	N/D	N/D	N/D	

N/D: no hay datos en Argentina; (1): cálculo según dosis estándar.

^a Se agregó costo según laboratorio del Hospital Privado de Comunidad al mes de junio 2013 de control mensual (uno) de RIN.

Tabla 3 – Número necesario a tratar estandarizado a 2 años de seguimiento y el costo derivado del NNTe

Fármaco	NNT (IC del 95%)	NNTe (IC del 95%)	CDNNTe (IC del 95%)
Warfarina vs. placebo	19 (14-27)	16,15	\$ 28.980 (21.354-41.182)
Dabigatrán vs. warfarina	94	94	
Dabigatrán vs. placebo	22 (21,7-22,2)	22 (21,7-22,2)	\$ 413.149 (407.516-416.905)
Rivaroxabán vs. warfarina	191	153,75	
Rivaroxabán vs. placebo	22 (21,6-22,3)	17,71 (17,39-17,95)	\$ 323.006 (317.133-327.411)
Apixabán vs. warfarina	175	157,5	
Apixabán vs. placebo	23,6 (23,2-23,9)	21,24 (20,88-21,51)	N/D

CDNNTe: costo derivado del número necesario a tratar estandarizado a 2 años; IC: intervalo de confianza; N/D: no hay datos en Argentina; NNT: número necesario a tratar; NNTe: número necesario a tratar estandarizado a 2 años.

día, rivaroxabán 20 mg por día y apixabán 5 mg 2 veces por día (tabla 3), para prevención primaria y secundaria de un paciente con FANV (CDNNTe: NNTe × \$ NAO).

En el tratamiento con acenocumarol se incluyó el costo de un control mensual del tiempo de protrombina (RIN), según los valores de los reactivos del laboratorio en el Hospital Privado de Comunidad de Mar del Plata.

Resultados

La fracción preservada (Fp) según el análisis de intención de tratamiento para el dabigatrán 150 mg fue de 1,42 (IC del 95%, 1,17-1,68), de 1,18 (IC del 95%, 0,98-1,38) para el rivaroxabán 20 mg y de 1,23 (IC del 95%, 1,04-1,42) para el apixabán 10 mg respecto a la warfarina (tabla 2). El NNTe a 2 años de la warfarina fue de 16,15 (IC del 95%, 11,9-22,95), de 22 (IC del 95%, 21,7-22,2) para el dabigatrán 150 mg, de 17,1 (IC del 95%, 17,39-17,95) para el rivaroxabán 20 mg y de 21,24 (IC del 95%, 20,88-21,51) para el apixabán 10 mg.

El CDNNTe a 2 años fue de \$ 28.980 (IC del 95%, 21.354-41.182) para el acenocumarol 2 mg, \$ 413.149 (IC del 95%, 407.516-416.905) para el dabigatrán 150 mg y de \$ 323.006 (IC del 95%, 317.133-327.411) para el rivaroxabán 20 mg (tabla 4). El apixabán aún no se encuentra a la venta en la Argentina, por lo que no fue incluido en el análisis de costos derivados del NNTe.

Discusión

Desde hace décadas, los AK son ampliamente utilizados para la prevención de ACVi relacionados a FANV pero el uso de estos fármacos presenta diferentes limitaciones en la práctica diaria. En los últimos tiempos, se publicaron numerosos estudios, en la búsqueda de un anticoagulante por vía oral de igual eficacia pero con un perfil más seguro y una forma de administración y seguimiento más sencilla.

El dabigatrán etexilato es una profármaco oral que es convertido mediante esterasas séricas al metabolito activo dabigatrán, un potente inhibidor competitivo directo de la trombina y presenta una baja biodisponibilidad (alrededor del 6%), que justifica las dosis altas necesarias para mantener las concentraciones plasmáticas terapéuticas¹⁵. La absorción intestinal del dabigatrán etexilato se modifica con el pH gástrico, el pico plasmático se alcanza luego de 2 a 3 h de la administración por vía oral, la vida media es de 12 a 17 h y el

Tabla 4 – Cálculo de la fracción preservada (Fp)

Fármaco	Fp (IC del 95%)
Dabigatrán	1,42 (1,17-1,68)
Rivaroxabán	1,18 (0,98-1,38)
Apixabán	1,23 (1,04-1,42)

80% del fármaco se elimina por excreción urinaria¹⁶. El rivaroxabán presenta una unión competitiva y reversible al factor Xa, tiene una biodisponibilidad del 60 al 80%, alcanza el pico plasmático luego de 3 h de su administración por vía oral, su absorción no se modifica con el pH y su vida media es de 5 a 9 h. Un tercio se elimina sin metabolizar por excreción renal, mientras que los 2 tercios restantes, son metabolizados a nivel hepático mediante el citocromo P450¹⁷⁻²⁰. El apixabán también es un inhibidor reversible del factor Xa y tiene una biodisponibilidad del 50%, alcanza el pico plasmático luego de 3 h de su administración por vía oral y tiene una vida media de 9 a 14 h. Presenta metabolismo hepático a través del citocromo P450 y se elimina el 25% por vía renal y el resto mediante excreción intestinal²¹.

Nuestro análisis de costo-eficacia con estos NAO presenta ciertas limitaciones. En primer lugar, en el estudio del costo estandarizado del acenocumarol solo se consideró el costo directo de este fármaco (costo de venta) y el costo de un estudio de RIN mensual, a pesar de que ciertos pacientes requieren más de un control al mes. No se incluyeron otros costos indirectos de un adecuado control y seguimiento, como por ejemplo, el costo de la consulta médica, así como tampoco, las consecuencias de los controles periódicos sobre la calidad de vida de los pacientes y los costos personales del paciente (ausentismo laboral, traslados, etc.). Segundo, debido a que el apixabán aún no se comercializa en la Argentina, no pudimos evaluar la relación costo-eficacia para este fármaco. En tercer lugar, en los estudios de no inferioridad y en nuestro análisis, se evaluaron como desenlaces primarios, la reducción del riesgo de embolias sistémicas y de ACV (tanto de origen isquémico como los hemorrágicos), de esta manera, se mezcla en el análisis de costo-eficacia, una medida de eficacia (disminución del riesgo de embolia) y una de seguridad de los diferentes anticoagulantes como un mismo desenlace.

En conclusión, en este modelo de análisis de costo-eficacia, los NOA mantienen una eficacia similar a los AK con costos superiores. No obstante, otras ventajas como la no necesidad de monitorización, cinética predecible y preferencias del paciente intervienen en la decisión del tipo de anticoagulante a utilizar y requerirían de un estudio de costo-efectividad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: A major contributor to stroke in the elderly: The Framingham Study. *Arch Intern Med.* 1987;147:1561-4.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Metaanalysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146:857-67.
- Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1999;131:492-501.
- Birman-Deych E, Radford MJ, Nilasena DS, Gage BF. Use and effectiveness of warfarin in Medicare beneficiaries with atrial fibrillation. *Stroke.* 2006;37:1070-4.
- Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation.* 2007;115:2689-96.
- Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation.* 2008;118:2029-37.
- Ahrens I, Lip GY, Peter K. New oral anticoagulant drugs in cardiovascular disease. *Thromb Haemost.* 2010;104:49-60.
- Connolly S, Ezekowitz M, 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.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer D, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883-91.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981-92.
- Ezekowitz MD, Connolly SJ, Parekh A, Reilly PA, Varrone J, Wang S, et al. Rationale and design of RE-LY: Randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *Am Heart J.* 2009;157:805-10.
- ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation: Rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J.* 2010;159:340, e1-347.e1.
- Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, Ansell J, Diaz R, Easton JD, et al. Apixaban for reduction in stroke and other Thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: Design and rationale. *Am Heart J.* 2010;159:331-9 [Erratum, *Am Heart J* 2010; 159: 1162].
- Hasselblad V, Kong DF. Statistical methods for comparison to placebo in active control trials. *Drug Inf J.* 2001;35:435-49.
- Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47:285-95.
- Stangier J, Stahle H, Rathgen K, Roth W, Shakeri-Nejad K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor, are not affected by moderate hepatic impairment. *J Clin Pharmacol.* 2008;48:1411-9.
- Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A, Pohlmann J, Roehrig S, Schlemmer KH, et al. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939—an oral, direct Factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemost.* 2005;3:514-21.
- Kubitza D, Becka M, Wensing G, Voith B, Zuehlendorf M. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939—an oral, direct Factor Xa inhibitor—after multiple dosing in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005;61:873-80.
- Kubitza D, Becka M, Zuehlendorf M, Mueck W. Effect of food, an antacid, and the H2 antagonist ranitidine on the absorption of BAY 59-7939 (rivaroxaban), an oral, direct factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *J Clin Pharmacol.* 2006;46:549-58.
- Haas S. Rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor: lessons from a broad clinical study programme. *Eur J Haematol.* 2009;92:339-49.
- Raghavan N, Frost CE, Yu Z, He K, Zhang H, Humphreys WG, et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos.* 2009;37:74-81.