

APLICACIONES DE DABIGATRÁN EN NEUROLOGÍA

Manejo clínico de los nuevos anticoagulantes

G. Zapata Wainberg, A. Ximénez-Carrillo Rico y J. Vivancos Mora*

Servicio de Neurología, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España

PALABRAS CLAVE

Ictus;
Fibrilación auricular;
Anticoagulantes;
Warfarina;
Dabigatrán;
Apixaban;
Rivaroxaban

Resumen

Los antagonistas de la vitamina K (AVK) actualmente disponibles para la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular tienen diversos inconvenientes, por su dificultad de manejo y riesgo de sangrado. Actualmente están en desarrollo diversos fármacos que serían posibles sustitutos de los AVK y que tienen grandes ventajas, siendo las principales la ausencia de necesidad de monitorización y las escasas interacciones farmacológicas y con los alimentos. Presentamos una revisión de los nuevos anticoagulantes orales que están en fases más avanzadas de investigación clínica, sus propiedades farmacológicas, ventajas y desventajas y los resultados en recientes ensayos clínicos.

© 2011 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Stroke;
Atrial fibrillation;
Vitamin K antagonists;
Warfarin;
Dabigatran;
Apixaban;
Rivaroxaba

Clinical management of the new anticoagulants

Abstract

The vitamin K antagonists (VKA) available for stroke prevention in patients with atrial fibrillation have many drawbacks due to their difficult clinical use and high risk of bleeding. Currently, several drugs are being developed as possible substitutes for VKA that have many advantages such as the lack of monitoring requirement and scarce pharmacologic and food interactions. The present article provides an update on the new oral anticoagulants that are in a more advanced stage of clinical research, their pharmacologic properties, advantages and disadvantages and their results in recent clinical trials.

© 2011 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jvivancosm@meditex.es (J. Vivancos Mora).

Introducción

Los antagonistas de la vitamina K (AVK) se descubrieron a principios del siglo XX durante una epidemia de una enfermedad hemorrágica del ganado. Tras años de investigación se encontró que la sustancia causal era el dicumarol sintetizado por un hongo del heno¹ y, mucho tiempo después, se comenzaron a utilizar como agentes terapéuticos (warfarina, acenocumarol) en diversas condiciones, entre ellas la prevención de episodios cerebrovasculares en pacientes con patología cardioembólica. Sin embargo, estos medicamentos se asocian a posibles efectos adversos, de los cuales el más frecuente y temido es el sangrado. Por ello, su manejo clínico viene dificultado por la necesidad de un control estricto de la actividad anticoagulante y por las interacciones con otros fármacos y alimentos. Estas circunstancias, entre otras, han limitado su uso real en la práctica clínica rutinaria y siempre ha existido la necesidad de encontrar fármacos anticoagulantes orales de más fácil manejo, de mejor perfil de seguridad y con menos interacciones farmacológicas (tabla 1).

Actualmente están en desarrollo diversos fármacos con estas características, y centraremos el presente trabajo en los que tienen uso potencial demostrado o por demostrar en el campo de la neurología.

Los "nuevos" anticoagulantes orales con mejores perspectivas de uso clínico pueden clasificarse, desde el punto de vista farmacodinámico, de la siguiente manera:

- Inhibidores directos de la trombina: ximelagatrán y dabigatrán.
- Inhibidores orales del factor X activado (fXa): apixabán, rivaroxabán.

Inhibidores directos de la trombina

Estos fármacos actúan como inhibidores competitivos de la trombina (factor IIa) evitando la formación de fibrina a partir del fibrinógeno, independientemente de la presencia de antitrombina, pudiendo inactivar tanto a la forma libre (soluble) de la trombina como a la unida a fibrina².

Ximelagatrán

En los ensayos clínicos SPORTIF III y V (*Stroke Prevention Using an Oral Thrombin Inhibitor in Atrial Fibrillation*) se comparó el ximelagatrán con la warfarina en la prevención de ictus y embolias sistémicas en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular y al menos un factor de riesgo vascular adicional. Se pudo demostrar que ximelagatrán no era inferior a la warfarina en cuanto a su capacidad para prevenir episodios embólicos, con un riesgo significativamente menor de hemorragias; sin embargo, también se encontró que el grupo de pacientes tratados con ximelagatrán asociaba un aumento significativo de la enzima hepática ALT (alanina aminotransferasa) 3 veces sobre el valor normal, significativamente mayor que el grupo tratado con warfarina³. Posteriormente, el ximelagatrán tuvo que ser retirado del mercado europeo en 2006 por el riesgo de hepatotoxicidad; la Food and Drug Administration (FDA) nunca aprobó su uso por el mismo motivo. De cualquier manera,

Tabla 1 Ventajas potenciales y desventajas de los nuevos anticoagulantes orales

Ventajas potenciales

- Pocas interacciones farmacológicas
- No requieren monitorizar la coagulación de forma rutinaria
- Rápido inicio de acción
- No requieren tratamiento previo con heparina (puente)
- Poca interacción con alimentos
- Tasas de sangrado menores o similares a los AVK

Desventajas

- Algunos no tienen antídoto específico
- Precio elevado
- Algunos requieren administración 2 veces al día
- No hay métodos de monitorización validados

AVK: antagonistas de la vitamina K.

este fármaco demostró la existencia de una nueva diana terapéutica para la anticoagulación oral y abrió paso a nuevos estudios con otros fármacos.

Dabigatrán

Dabigatrán tiene su efecto farmacológico como inhibidor directo de la trombina, es una molécula muy cargada eléctricamente y permanentemente polar que viene en forma de profármaco asociada a etexilato, y que se escinde en el plasma y el hígado por efecto de esterasas inespecíficas. Actúa como inhibidor competitivo de la trombina, no inhibe la agregación plaquetaria inducida por ácido araquidónico, colágeno o ADP, aunque sí puede inhibir las plaquetas activadas por agonistas de trombina⁴. La concentración plasmática máxima se alcanza tras 1,5 h de su administración oral, tiene una semivida terminal media de entre 8 y 12 h (que en ancianos puede llegar a 17 h), no es metabolizado por las enzimas del sistema del citocromo P450 y su eliminación es predominantemente renal (80-85%, por lo que su uso en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) está contraindicado^{4,5}. La alteración de la función hepática no cambia significativamente su bioconversión ni su eliminación en comparación con sujetos sanos.

Al ser sustrato del sistema de eflujo de la glucoproteína-P, los valores de dabigatrán aumentan cuando se coadministra con inhibidores de éste, como verapamilo, amiodarona y, de forma muy dramática, con quinidina; igualmente, los inducidores de la glucoproteína-P (rifampicina) pueden disminuir los valores plasmáticos de dabigatrán^{4,5}. Como se absorbe mejor en medio ácido, la forma farmacéutica contiene ácido tartárico que disminuye el pH gástrico y mejora la absorción incluso en presencia de inhibidores de la bomba de protones.

Dabigatrán tiene una actividad anticoagulante estable a dosis fijas, por lo que, en principio, no es necesario vigilar el estado de la coagulación; de cualquier manera, por su efecto farmacológico altera diferentes pruebas de coagulación (tiempo de tromboplastina parcial activado [TTPA], tiempo de protrombina [TP], tiempo de trombina [TT]); se

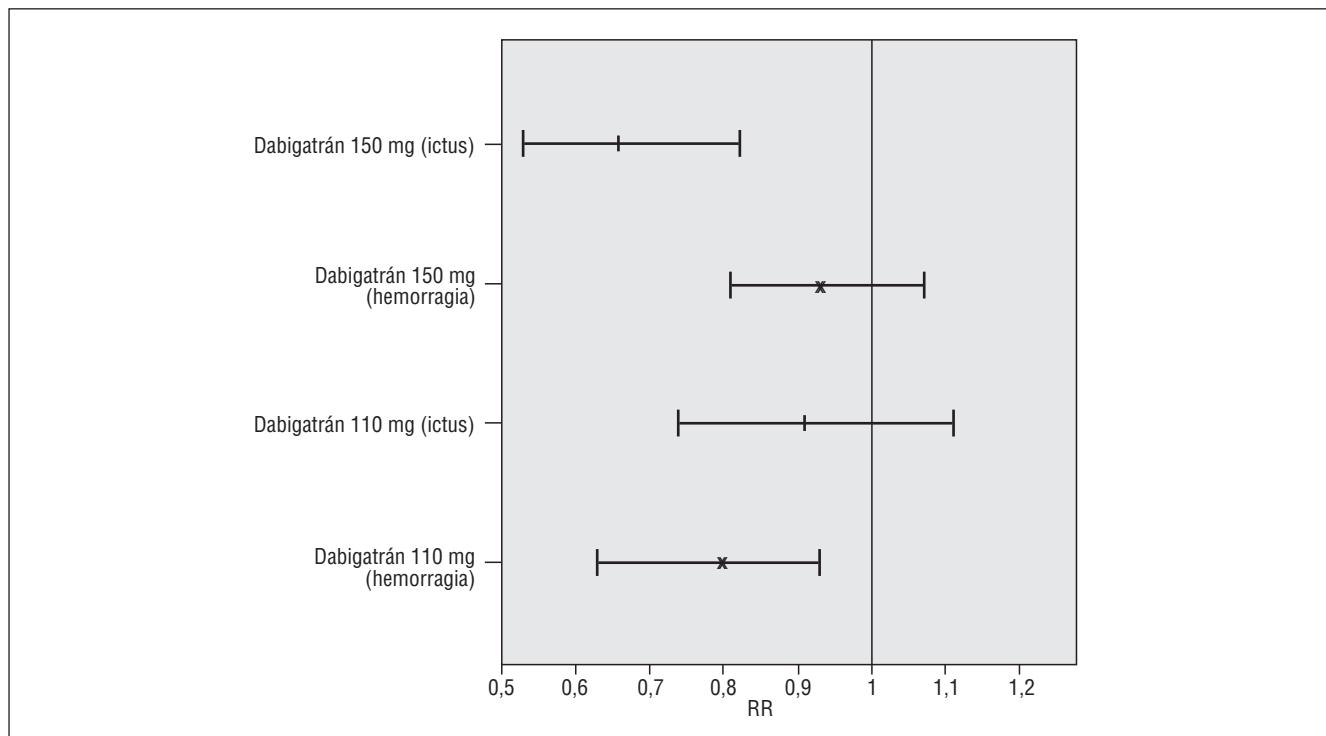


Figura 1 Riesgo relativo de ictus y hemorragia en pacientes con fibrilación auricular incluidos en el estudio RE-LY y tratados con dabigatrán a diferentes dosis, comparados con pacientes tratados con warfarina con un objetivo de INR (*international normalized ratio*) entre 2 y 3. RR: riesgo relativo.

ha propuesto el tiempo de ecarina como el parámetro para establecer el grado de anticoagulación en pacientes con dabigatrán, esta prueba utiliza el veneno de una serpiente (*Echis carinatus*) para activar la protrombina y puede ofrecer una medida directa de la actividad de los inhibidores de la trombina; es la prueba que tiene una correlación más cercana respecto a la concentración y la actividad del fármaco cuando se usa a las dosis habituales^{6,7}. Sin embargo, éste es un método que se usa habitualmente en el ámbito experimental y que no está disponible rutinariamente para su uso en la práctica clínica habitual. En casos urgentes y ante la falta de disponibilidad de otras pruebas, la prueba de elección sería el TT, que tiene el inconveniente de ser extremadamente sensible.

Este fármaco no tiene un antídoto específico^{8,9} y esto plantea problemas ante situaciones que pongan en riesgo la vida, como hemorragias graves o necesidad de una cirugía o un procedimiento invasivo urgente; en un artículo reciente⁶ se revisan las diferentes medidas que se pueden tomar en estas situaciones y sus autores concluyen que en casos de sobredosis se podría usar carbón activado (con un máximo de 2 h tras la administración del fármaco) o hemodiálisis. También se postula que en los casos de hemorragias que pongan en riesgo la vida se podría considerar la administración de factor VII activado recombinante o concentrados de complejo protrombínico, todo esto sin la evidencia científica suficiente, puesto que ha sido usado de forma experimental o anecdotáica.

Una situación urgente a la que potencialmente se enfrentarán los neurólogos sería la del paciente anticoagulado con

dabigatrán que sufre un ictus y es candidato a fibrinólisis. En este caso, y con los datos disponibles actualmente, quedaría contraindicado el tratamiento con fibrinólisis intravascular dado que no hay una prueba estandarizada para medir de forma precisa su actividad y porque el riesgo de hemorragia intracraneal será excesivamente alto¹⁰, aunque existen casos anecdotáticos publicados de administración de rt-PA en pacientes tratados con dabigatrán que evolucionaron sin complicaciones¹¹. En estas circunstancias, en pacientes en tratamiento con dabigatrán que hubieran tomado la última dosis menos de 12 h antes, podrían considerarse otros tratamientos como la trombectomía mecánica¹².

El ensayo clínico RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy*) es un estudio aleatorizado no ciego, con diseño metodológico inicial de no inferioridad, que evaluó la incidencia de embolias sistémicas en pacientes tratados con warfarina en comparación con pacientes que recibieron dabigatrán. Se distribuyó a los pacientes en 3 grupos (dabigatrán 110 o 150 mg 2 veces al día o warfarina ajustando la dosis a un INR [*international normalized ratio*] entre 2 y 3) y se realizó un seguimiento de 2 años. El objetivo primario era la aparición de ictus o embolia sistémica, y el de seguridad la aparición de hemorragias mayores (graves). En el estudio se incluyó a más de 18.000 pacientes con un promedio de edad de 71 años. Aquí se demostró que la tasa de ictus con el uso de dabigatrán a dosis de 110 mg 2 veces al día era similar (no inferior) en comparación con el uso de warfarina, pero con una significativamente menor incidencia de hemorragias, y que usando la dosis de 150 mg 2 veces al día se conseguía una reducción significativamente

mayor con respecto a la conseguida con warfarina de la tasa de aparición de ictus y embolias sistémicas, con una incidencia similar de hemorragias¹³ (fig. 1).

En un subestudio posterior¹⁴ se demostró que el beneficio del uso de dabigatrán era consistente, independientemente de la calidad del control del INR del centro y que la ventaja de su uso era mayor en los sitios con control deficiente del INR en comparación con los sitios con mejor control.

De igual forma, cuando en el estudio RE-LY se analizó por separado la cohorte de pacientes con FA que ya habían presentado un ictus o un accidente isquémico transitorio previo (prevención secundaria), los resultados fueron similares a los obtenidos en pacientes que no habían presentado con anterioridad episodios cerebrovasculares (prevención primaria)¹⁵.

Actualmente, este medicamento está disponible en España, habiendo sido aprobado su uso para la profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes adultos sometidos a cirugía programada de reemplazo total de cadera o rodilla, y recientemente (octubre de 2010) en Estados Unidos la FDA ha aprobado (con 9 votos a favor y 0 en contra) el uso de dabigatrán para la prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular. Los miembros del comité decidieron aprobar su uso sólo para las dosis de 150 mg 2 veces al día y de 75 mg 2 veces al día, en este último caso para pacientes con insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina entre 15 y 30 ml/min¹⁶.

Por todo lo anteriormente expuesto, dabigatrán se ha convertido en el primer sustituto y alternativa real para los AVK en la prevención del ictus cardioembólico asociado a la FA. La Comisión Europea y la Agencia Española del Medicamento aprobaron la segunda indicación de dabigatrán para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV y uno o más factores de riesgo de ictus.

Inhibidores orales del factor X activado

Estos fármacos, también llamados informalmente "xabanes", actúan uniéndose al sitio activo del FXa, tanto en su forma soluble como en la unida al complejo de la protrombinasa, y así bloquean su interacción con la trombina^{17,18}. Hay varios medicamentos en estudio en este grupo, pero describiremos los 2 que están en fases más avanzadas de desarrollo: rivaroxabán y apixabán.

Rivaroxabán

El rivaroxabán actúa como un inhibidor directo, reversible y selectivo del FXa que no requiere de cofactores para ejercer su efecto anticoagulante¹⁹. El pico tras una dosis oral se alcanza a las 2-4 h, tiene una biodisponibilidad de entre el 80 y el 100% y una semivida terminal de 7 a 11 h²⁰. Su eliminación es principalmente renal (66%), con un 28% de excreción biliar/ fecal²⁰. Tiene interacciones con los inhibidores potentes de la CYP3A4 de la glucoproteína-P (ketocionazol, macrólidos, inhibidores de la proteasa)²¹. Aunque en modelos en animales e in vitro se ha probado su reversión con factor Xa recombinante, factor VIIa recombinante y concentrado de complejo protrombínico activado, tampoco tiene antídoto específico. El rivaroxabán no re-

quiere monitorizar la coagulación, alarga el TP más que el TTPA y podría valorarse por medio de la medición de la actividad del factor Xa o del tiempo de coagulación inducida por protrombinasa (PICT), que ha sido probado de forma experimental²².

Actualmente está aprobado su uso en España para la prevención del tromboembolismo venoso en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo de rodilla o cadera.

El ensayo clínico ROCKET AF²³ (*Randomized, Double-Blind Study Comparing Once Daily Oral Rivaroxaban With Adjusted-Dose Oral Warfarin for the Prevention of Stroke in Subjects With Non-Valvular Atrial Fibrillation*) es un estudio completado con más de 14.000 pacientes, multicéntrico, de diseño doble ciego y de no inferioridad, en el que se compara rivaroxabán (20 mg/ día en una sola toma) con warfarina (dosis ajustada para un INR entre 2 y 3) en la prevención de ictus y embolias sistémicas en pacientes con FA no valvular durante un período de tratamiento de 12 a 32 meses. Sus resultados han sido comunicados (noviembre de 2010) en la reunión anual de la American Heart Association. Los resultados comunicados sitúan a rivaroxabán 20 mg/ día como "no inferior" a la warfarina en el análisis prefijado por "intención de tratar" para el objetivo combinado primario (ictus y embolias sistémicas). De igual forma, se comunicaron tasas similares de hemorragia en los 2 grupos, con una disminución estadísticamente significativa de las hemorragias intracraneales a favor de rivaroxabán.

Apixabán

El apixabán es otro inhibidor reversible y potente del FXa, tiene una biodisponibilidad oral cercana al 60% alcanza su concentración máxima en un lapso de 1 a 3 h, tiene una semivida plasmática de alrededor de 12 h y su excreción es mayoritariamente (55-75%) fecal y secundariamente (25%) renal^{18,24,25}. Su frecuencia de administración es 2 veces al día y tampoco tiene antídoto específico aprobado. Se podría usar, al igual que en el caso del rivaroxabán, el factor Xa recombinante para su reversión. Su control podría realizarse (aunque innecesario de forma rutinaria) midiendo la actividad del factor Xa¹⁸. También tiene interacciones con los inhibidores potentes del CYP3A4²¹.

Este fármaco ha sido probado en diferentes ensayos clínicos. El estudio AVERROES²⁶ (*Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid [ASA] to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment: A Randomized Double Blind Trial*) es un ensayo clínico con 5.600 pacientes que compara apixabán a dosis de 5 mg 2 veces al día con ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis de 81-324 mg/ día en pacientes con FA y al menos 1 factor de riesgo para ictus que hayan intentado de forma fallida o que no puedan usar AVK; es doble ciego y el objetivo primario es la aparición de ictus o embolia sistémica. El resumen de los resultados es el siguiente: se incluyó a 5.600 pacientes con una media de edad de 70 años; los diferentes grupos de tratamiento estaban bien balanceados respecto a sus características basales, con una media de puntuación en la escala CHADS² de 2,0; la tasa anual de ictus o embolia sistémica fue del 4% por año en el grupo de AAS con respecto al 1,7% en el grupo con apixabán (riesgo relativo: 0,43; intervalo de confianza del 95% 0,30-0,62; p < 0,001); la

tasa de hemorragias relevantes fue del 1,2% anual para AAS y del 1,5% anual para apixabán ($p = 0,33$), con una tasa de ictus hemorrágico del 0,2% anual en ambos grupos.

Todo esto demuestra la superioridad del apixabán sobre el AAS en la prevención del ictus asociado a FA; sin embargo, no debemos olvidar que los pacientes incluidos, por cualquier motivo, no podían tomar AVK; debemos recordar que los AVK son muy superiores al AAS en la prevención de ictus asociado a fibrilación auricular.

El apixabán también fue comparado con warfarina en el ensayo ARISTOTLE²⁷ (*Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*); éste es un estudio doble ciego de no inferioridad que incluye a más de 18.000 pacientes y en el que se comparó apixabán a dosis de 5 mg 2 veces al día con warfarina a dosis ajustada para mantener un rango de INR entre 2 y 3; mostró superioridad frente a warfarina respecto a la variable de eficacia combinada de ictus y embolia sistémica; tasa anual de 1,27 frente a 1,60% con warfarina (HR: 0,79 [0,66-0,95]; $p = 0,011$). También mostró superioridad frente a warfarina respecto a la variable de seguridad de sangrados graves; tasa anual de 2,13 frente a 3,09% con warfarina (HR: 0,69 [0,60-0,80]; $p < 0,001$). Lo mismo sobre mortalidad total; tasa anual de 3,52 frente a 3,94% con warfarina (HR: 0,89 [0,80-0,998]; $p < 0,047$).

En conclusión, actualmente existen nuevos grupos de fármacos anticoagulantes orales con aparentes buenos perfiles de seguridad, que ya están en uso en la práctica clínica en otros contextos y que potencialmente serán los sustitutos de los AVK en la prevención del ictus cardioembólico asociado a FA. Además, estos fármacos tienen la ventaja de tener menos interacciones farmacológicas, un rápido inicio de acción, no requieren monitorizar la coagulación de forma rutinaria y carecen de interferencias significativas con los alimentos; está por establecer si son coste-efectivos mediante estudios de farmacoeconomía para que finalmente se establezcan en nuestro país estos medicamentos de forma rutinaria, como primera opción, en todos los pacientes con FA e indicación de anticoagulación, pero en cualquier caso, está claro que serán bien recibidos tanto por los neurólogos como por los pacientes.

Conflictos de intereses

Los Dres. Zapata y Ximénez-Carrillo declaran no tener ningún conflicto de intereses.

El Dr. José Vivancos Mora ha sido o es asesor científico de Boehringer-Ingelheim, Pfizer y Bristol Myers Squibb, y ha percibido honorarios por ello.

Bibliografía

1. Wardrop D, Keeling D. The story of the discovery of heparin and warfarin. *Br J Haematol*. 2008;14:757-63.
2. Di Nisio M, Middeldorp S, Büller HR. Direct thrombin inhibitors. *N Engl J Med*. 2005;353:1028-40.
3. SPORTIF Executive Steering Committee. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA*. 2005;293:690-8.
4. Eiser WG, Hauel N, Stangier J, Wienen W, Clemens A, Van Ryn J. Dabigatran: an oral novel potent reversible nonpeptide inhibitor of thrombin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:1885-9.
5. Ficha técnica de dabigatán. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf
6. Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wiemen W, Feiring M. Effect of dabigatran on coagulation assays and reversal strategies. *Thromb Haemost*. 2010;103:1116-27.
7. Liesenfeld KH, Schäfer HG, Trocóniz IF, Tillmann C, Eriksson Bl. Effects of the direct thrombin inhibitor dabigatran on ex vivo coagulation time in orthopaedic surgery patients: a population model analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;62:527-37.
8. Zikria JC, Ansell J. Oral anticoagulation with factor Xa and thrombin inhibitors: on the threshold of change. *Curr Opin Hematol*. 2009;16:347-56.
9. Schulman S, Bijsterveld NR. Anticoagulants and their reversal. *Transfus Med Rev*. 2007;21:37-48.
10. Chang L. Will symptomatic intracerebral hemorrhages decrease among eligible dabigatran-treated patients who receive intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke? *Arch Neurol*. 2010;67:1156-7.
11. De Smedt A, De Raedt S, Nieboer K, De Keyser J, Brouns R. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator in a stroke patient treated with dabigatran. *Cerebrovasc Dis*. 2010;30:533-4.
12. Matute MC, Guillán M, García-Caldentey J, Buisan J, Aparicio M, Masjuan J, et al. Thrombolysis treatment for acute ischaemic stroke in a patient on treatment with dabigatran. *Thromb Haemost*. 2011;106:178-9.
13. Connolly S, Ezekowitz M, Yusuf S, Eikelboom J, and RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
14. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz M, Alings M, Flather M, Franzosi MG, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet*. 2010;376:975-83.
15. Diener HC, Connolly S, Ezekowitz MD, Wallentin L, Reilly PA, Yang S, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol*. 2010;9:1157-63.
16. FDA Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee Application Dabigatran Briefing Document (2010). Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM226009.pdf>
17. Andreotti F, Pafundi T. Los nuevos anticoagulantes y el futuro de la cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:1223-9.
18. Zikria JC, Ansell J. Oral anticoagulation with factor Xa and thrombin inhibitors: on the threshold of change. *Curr Opin Hematol*. 2009;16:347-56.
19. Samama MM. The mechanism of action of rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor—compared with other anticoagulants. *Thromb Res*. 2010. doi:10.1016/j.thromres.2010.09.008 (publicación electrónica).
20. Turpie A. Oral, direct factor Xa inhibitors in development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:1238-47.
21. Hankey GJ, Eikelboom JW. Antithrombotic drugs for patients with ischaemic stroke and transient ischaemic attack to prevent recurrent major vascular events. *Lancet Neurol*. 2010;9:273-84.
22. Harder S, Parisius J, Picard-Willems B. Monitoring direct FXa-inhibitors and fondaparinux by prothrombinase-induced clotting time (RCT): relation to FXa-activity and influence of assay modifications. *Thromb Res*. 2008;123:396-403.

23. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883-91.
24. Poser-Jones C, Becker RC. Apixaban: an emerging oral factor Xa inhibitor. *J Thromb Thrombolysis.* 2010;29:141-6.
25. Paghavan N, Frost CE, Yu Z, He K, Zhang H, Humphreys WG, et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Disp.* 2009;37:74-81.
26. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364:806-17.
27. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981-92.