

MISE AU POINT

Trois nouveaux anticoagulants disponibles en 2011 : Dabigatran Etxilate, Rivaroxaban et Apixaban

— M.M. Samama^{1,2}, G. Gerotziafas³

¹ Hôtel-Dieu, Groupe hospitalier Broca-Cochin – Paris (France)

² Laboratoire Biomnis – Ivry-sur-Seine (France)

³ Hôpital Tenon – Paris (France)

E-mail : mmsamama@aol.com

Résumé : Les antagonistes de la vitamine K (AVK) et les héparines sont les thérapeutiques de référence de la prévention des accidents thromboemboliques veineux et artériels. Ils ont de nombreux avantages et un petit nombre d'inconvénients : iatrogénicité et nécessité d'une surveillance biologique pour les AVK, activité limitée à la voie parentérale pour les héparines.

Trois nouveaux anticoagulants oraux, inhibiteurs directs du facteur Xa (le Rivaroxaban, l'Apixaban) ou du facteur IIa ou thrombine (le Dabigatran etxilate) ont été enregistrés.

Ils ne nécessitent pas de surveillance de la coagulation. Le régime alimentaire n'influence pas l'activité de ces 3 nouvelles molécules. Un petit nombre de médicaments peut modifier leur activité anticoagulante. La thromboprophylaxie en clinique orthopédique majeure et la fibrillation atriale non valvulaire sont des indications reconnues par les autorités de santé.

Leur utilisation dans le traitement des accidents thromboemboliques veineux et la prévention secondaire n'est pas encore validée par les autorités de santé. L'information du médecin et l'éducation du patient sont vivement recommandées pour aider au succès de cette révolution thérapeutique.

Mots-clés : Thromboprophylaxie, Thromboembolisme, Fibrillation atriale, Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban

Three new oral anticoagulants Rivaroxaban, Apixaban, Dabigatran Etxilate

Abstract: Vitamin K antagonists (VKA) and heparins are the commonly used therapeutics in the prevention of venous and arterial thromboembolic episodes. They have numerous advantages and few flaws: iatrogenicity and compulsory biological monitoring for the VKA, and activity limited to the parenteral way for heparins.

Three new oral anticoagulants, direct inhibitors of factor Xa (Rivaroxaban, Apixaban) or of factor IIa or thrombin (Dabigatran Etxilate), do not need coagulation monitoring. The diet does not influence the activity of these 3 new molecules. A small number of drugs can modify their anticoagulant activity. The thromboprophylaxis in major orthopedic surgery and the non

valvular atrial fibrillation are registered by the Health Authorities. Their use in the treatment of venous thromboembolic episodes and the prevention of recurrence or secondary prevention has not been yet validated by the Health Authorities.

The physician's information and the patient's education are strongly recommended for the success of this therapeutic revolution.

Keywords: Thromboprophylaxis, Thromboembolism, Atrial fibrillation, Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban

INTRODUCTION

Les antithrombotiques jouent un rôle essentiel dans la prévention et le traitement des thromboses veineuses et artérielles. Les héparines et les antivitamines K (AVK) sont utilisées avec succès depuis plus de 60 ans. Elles ont cependant des inconvénients bien connus comme la nécessité des injections pour les héparines et la surveillance biologique régulière pour les AVK. De plus, l'iatrogénie des AVK est bien documentée avec environ 17 000 hospitalisations et 5 000 décès par an en France.

Schématiquement, ces anticoagulants sont surtout efficaces dans la prévention et le traitement de la thrombose veineuse, tandis que les agents antiplaquettaires – aspirine, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor – sont indiqués dans la prévention et le traitement des accidents artériels. L'efficacité de ces derniers a été démontrée dans de nombreuses études randomisées dans les années 1980-1990 [1], tandis que celle des anticoagulants est démontrée depuis plus d'un demi siècle.

Cette mise au point rassemble les caractères pharmacologiques des trois nouveaux anticoagulants et résume brièvement les essais cliniques qui leur ont été consacrés.

Les nouveaux anticoagulants sont des petites molécules préparées par synthèse chimique d'un poids moléculaire voisin de 500 daltons. Ils sont actifs par voie orale. Leur activité anticoagulante est indépendante du régime alimentaire et il existe seulement de rares interférences liées à la prise

d'autres médicaments. Ils ont une action directe sur une cible bien précise de la coagulation. Ainsi, le rivaroxaban et l'apixaban sont des inhibiteurs du facteur Xa, tandis que le dabigatran inhibe la thrombine ou facteur IIa. Ces 3 molécules ont obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la prévention des accidents thromboemboliques chez les patients adultes opérés pour une prothèse totale de hanche ou de genou. La thromboprophylaxie est prescrite pour une période de 10 à 35 jours selon les cas. De plus, le dabigatran etexilate ou Pradaxa® et le rivaroxaban ou Xarelto® ont une indication reconnue supplémentaire : la prévention des accidents ischémiques cérébraux ou infarctus cérébraux chez les patients atteints d'une fibrillation atriale non valvulaire. Cette indication validée par la FDA américaine et par l'EMA européenne ouvre la voie à des traitements de longue durée (> une année en général).

De nombreuses études sont en cours pour le développement de ces molécules dans le traitement de la thrombose veineuse et de l'embolie pulmonaire, dans la prévention de leur récurrence (prévention secondaire) et dans les syndromes coronariens aigus. En revanche, ils n'ont pas d'indication reconnue en pédiatrie ou chez la femme enceinte ou qui allaite.

Ces nouveaux anticoagulants ont fait l'objet d'un très grand nombre de revues générales [1-6].

PHARMACOLOGIE

Les principaux caractères pharmacologiques de ces 3 molécules sont rassemblés dans le tableau 1.

❶ **Le dabigatran etexilate ou Pradaxa®** (Laboratoire Boehringer Ingelheim - PM 627,7 daltons) est la prodrogue du dabigatran (PM 471,5 daltons). Sa biodisponibilité est relativement faible 6,5 %. Après une prise médicamenteuse, la concentration maximum est retrouvée dans le plasma 2 à 4 heures plus tard. L'élimination par le rein représente 80 % de la clairance du médicament. Sa demi-vie est de 6 à 10 h pour la 1^{re} dose et de 12 à 17 h après prise de plusieurs doses. L'alimentation ne modifie pas l'activité du médicament. Le dabigatran etexilate est présenté sous la forme de gélules de 75 ou 110 mg. En chirurgie orthopé-

dique, la dose quotidienne est de 220 mg (2 gélules de 110 mg). Elle est réduite à 150 mg (2 gélules de 75 mg) chez le sujet âgé de plus de 75 ans et chez les patients sous Amiodarone. La dose est réduite de moitié pour la première administration. Le médicament est contre-indiqué quand le Cockcroft est inférieur à 30 ml/minute et la posologie quotidienne est réduite à 150 mg lorsque le Cockcroft est compris entre 30 et 50 ml/minute. Le médicament est contre-indiqué en cas de prise de quinidine.

❷ **Le rivaroxaban ou Xarelto®** (Laboratoires Bayer Healthcare et Johnson & Johnson) : Son poids moléculaire est de 435,9 daltons. C'est un inhibiteur direct, compétitif et réversible du facteur Xa. Sa biodisponibilité est d'environ 80 %. Il se lie à l'albumine dans le plasma. La concentration plasmatique maximale est atteinte au bout de 2 heures environ. L'aspirine ne modifie pas l'activité du rivaroxaban, mais son association au clopidogrel a majoré la fréquence des saignements dans des études en cardiologie. Le rivaroxaban est présenté en comprimés de 10 mg. La posologie quotidienne n'est pas influencée par le poids, l'âge, le sexe ou la clairance rénale à condition que le Cockcroft soit supérieur à 30 ml/minute. Sa demi-vie est de 9 à 15 heures. Un petit nombre d'associations médicamenteuses peut modifier l'activité du médicament, en particulier ceux qui utilisent pour leur métabolisme le système du cytochrome P450 3A4. Ainsi, le keto-nazole, la rifampicine, le ritonavir, les inhibiteurs de protéases utilisées dans l'infection VIH peuvent modifier l'activité du rivaroxaban. De plus, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital, le millepertuis prescrit dans la dépression doivent être utilisés avec précaution. En effet, ils peuvent entraîner une diminution de l'efficacité du rivaroxaban par réduction de sa concentration plasmatique.

❸ **L'apixaban ou Eliquis®** (Laboratoires Pfizer et Bristol-Meyer Squibb - PM 459,5 daltons) est un inhibiteur spécifique, direct et réversible du facteur Xa. Sa biodisponibilité est de 60 %. Sa concentration plasmatique maximum est atteinte en 2 à 4 heures. Il n'y a pas d'interaction alimentaire : La demi-vie de l'apixaban est de 10 à 14 heures. Son élimination est rénale (25 %) et fécale (55 %). L'apixaban est métabolisé en faisant intervenir le système du cytochrome >>>

Tableau I : PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DES TROIS NOUVEAUX ANTICOAGULANTS.

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Cible et mode d'action	Inhibiteur direct de la de la thrombine	Inhibiteur direct du facteur Xa	Inhibiteur direct du facteur Xa
Biodisponibilité	6,5 %	80 %	60 %
Pic (Cmax)	2-4 h	1-3 h	1-3 h
Demi-vie	12-17 h	9-15 h	10-14 h
Clairance rénale	80 %	65 %	25 %
Intervention du système du cytochrome	Mineure	Mineure	Mineure

▷▷ CYP 3A4. Il est donc conseillé d'éviter la co-administration d'inhibiteurs de cette enzyme, tels les antifongiques, les antibiotiques type rifampicine, et certains inhibiteurs utilisés dans le traitement du VIH. Il est administré sous la forme de comprimés en 2 prises/24 heures, bien que sa demi-vie ne soit pas plus courte que celle du rivaroxaban administré en une seule prise par jour dans la chirurgie orthopédique majeure [tableau 1].

En dehors du rivaroxaban et de l'apixaban, de nombreuses autres molécules à activité anti-Xa directe sont en cours de développement, il s'agit de l'Edoxaban, de l'YM150, etc.

ÉTUDES CLINIQUES

Les 3 nouveaux anticoagulants sont disponibles en France et dans un très grand nombre de pays en dehors des États-Unis. Ils sont utilisés chez l'adulte dans la chirurgie orthopédique majeure (prothèse totale de hanche ou de genou). Cette indication a pu être obtenue à la suite de grands essais cliniques contrôlés.

1 Chirurgie orthopédique majeure

Pour le dabigatran, près de 10 000 patients ont été inclus dans de grandes études : Re-Novate 1, 2, Re-Model, Re-Mobilize [7-10].

Il s'agit pour le rivaroxaban des études RECORD 1, 2, 3, 4. [11-14] et pour l'apixaban des études ADVANCE 2, 3 [15-16].

/// Traitement de la thrombose veineuse et de l'embolie pulmonaire à la phase aiguë et prévention des récurrences ou prévention secondaire

La première question qui s'est posée au moment de la rédaction des protocoles des études consacrées au traitement de la thrombose veineuse et/ou de l'embolie pulmonaires était : quel est le meilleur traitement à utiliser comme comparateur ? Il existait un consensus sur l'utilisation d'une héparine de bas poids moléculaire administrée une fois ou

deux fois par jour avec un relais AVK débuté dès le premier jour ou le deuxième jour du traitement. Toutefois, dans l'une de ces études, l'utilisation du fondaparinux plutôt qu'une HBPM a été autorisée.

La deuxième question a été de savoir si le nouvel anticoagulant pouvait être administré dès le premier jour du traitement ou s'il devait être précédé d'une héparinothérapie pendant au moins cinq jours. Le protocole pour le dabigatran a retenu cette étape d'héparinothérapie précédant la première prise de dabigatran. En revanche, le rivaroxaban et l'apixaban ont préféré supprimer l'héparinothérapie et débiter le traitement par le nouvel anticoagulant.

Dans les essais cliniques consacrés à la prévention secondaire au long cours des accidents thromboemboliques veineux, un protocole comparable a été utilisé pour les trois molécules, chacune d'entre elles a été comparée à un placebo avec comme critère d'efficacité la fréquence de la récurrence et pour la tolérance celle des événements hémorragiques.

Pour le dabigatran, trois études cliniques ont été réalisées : RE-COVER, RE-MEDY, RE-SONATE.

Pour le rivaroxaban, il s'agit des trois études EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE, EINSTEIN-EXT (EINSTEIN thrombose veineuse profonde, EINSTEIN embolie pulmonaire phase aiguë et EINSTEIN extension pour la prévention secondaire) [17, 18] [Tableau 2].

Pour l'apixaban, deux études sont en cours : AMPLIFY, AMPLIFY-EXT.

L'ensemble des résultats de ces études est favorable. Dans le traitement des accidents thromboemboliques, il s'agissait d'essais de non-infériorité et les études déjà terminées ont atteint cet objectif sans augmentation du risque hémorragique. Une diminution modérée de ce dernier risque a été parfois observée [Tableau 2].

Tableau II : ETUDES CLINIQUES DANS LE TRAITEMENT DE LA TVP ET LA PRÉVENTION SECONDAIRE. PRINCIPAUX RÉSULTATS.

	Dabigatran RECOVER I	Rivaroxaban	
		EINSTEIN DVT	EINSTEIN EXTENSION
Nombre de patients	1 274 et 1 265	1 731 et 1 718	602 et 594
Posologie	150 ng x 2	15 mg x 2 pendant 21 j, puis 20 mg x 1	20 mg x 1
Héparine préalable	Oui	Non	Non
Récidives à 6 mois TVP et/ou EP	30 (2,4 %) Warf 27 (2,1 %)	36 (2,1 %) Warf 51 (3 %)	81 (1,3 %) Placebo 42 (7,1 %)
			12 (2 %) Placebo 42 (7,1 %)
Saignements majeurs	20 (1,6 %) Warf 24 (1,9 %)	14 (0,8 %) Warf 20 (1,2 %)	4 (0,7 %) Placebo 0

Pour le Dabigatran : Etudes RE-MEDY et RE-SONATE : en cours.

Pour le Rivaroxaban : Etudes EINSTEIN et EP : en cours. EINSTEIN TVP : nouvelle étude en cours.

Pour l'Apixaban : AMPLIFY et APLIFY extension : en cours.

Dans les essais consacrés à la prévention secondaire, il s'agissait d'essais de supériorité.

/// Prévention des infarctus cérébraux dans la fibrillation atriale non valvulaire

Il faut rappeler que cette indication est l'objectif majeur des laboratoires pharmaceutiques en raison de l'augmentation du nombre de patients avec l'allongement de la durée de vie ; des études ont été conduites sur un très grand nombre de patients, de l'ordre de 15 000 patients pour chaque étude. Pour le **dabigatran**, l'étude RE-LY a été publiée ; elle a utilisé en ouvert, deux posologies différentes : 110 ou 150 mg deux fois par jour en aveugle et le comparateur a été la warfarine avec une durée moyenne de suivi de deux ans. La posologie la plus forte s'est révélée plus efficace que la warfarine avec une fréquence des hémorragies comparable [19].

En revanche, la posologie la plus faible s'est révélée aussi efficace que la warfarine, mais avec une diminution significative des événements hémorragiques. Deux effets secondaires ont été notés : la dyspepsie gastrique liée à l'acidité du médicament (adjonction d'acide tartrique pour favoriser son absorption) et une augmentation significative de fréquence des infarctus du myocarde. De nombreuses hypothèses ont été proposées pour ce dernier résultat qui pourrait traduire une activité du dabigatran dans la prévention de l'infarctus du myocarde moins forte que celle de la warfarine. Cette étude a fait l'objet d'un nombre important de commentaires et de publications consacrées à l'interprétation des résultats de RE-LY: Can we rely on RE-LY? [20] Can we afford RE-LY? en invoquant le coût élevé du nouveau médicament, et plus récemment des revues cliniques sur la prise en charge des malades à la lumière de ces discussions comme celle de JF. Viles-Gonzalez, et al [21].

La FDA n'a retenu que cette posologie, tandis que de nombreux pays ont retenu les deux posologies différentes. En revanche, la FDA a inclus une posologie faible à 75 mg.

Pour le **rivaroxaban**, l'étude ROCKET a inclus en double aveugle près de 15.000 sujets, la posologie a été de 20 mg une seule fois par jour et de 15 mg pour les sujets dont le Cockcroft était compris entre 30-49 ml/min [22]. Dans cette étude de non-infériorité, le rivaroxaban a fait la preuve de son efficacité sans majoration des accidents hémorragiques. La réduction de fréquence des infarctus cérébraux est significative chez les malades traités mais elle n'est plus significative dans l'analyse en intention de traiter. Les malades inclus dans l'étude ROCKET étaient dans l'ensemble plus sévèrement atteints que ceux de l'étude RE-LY. Dans les deux études, un résultat intéressant concerne la réduction des accidents hémorragiques intracrâniens. La publication de cette étude est imminente.

Pour l'**apixaban**, deux études ont été conduites :

L'étude AVERROES publiée récemment a comparé l'apixaban, à la dose de 5 mg deux fois par jour, à l'aspirine, 81 à 324 mg une fois par jour, chez des patients atteints de fibrillation atriale et à risque élevé d'infarctus cérébral et pour lesquels le traitement AVK n'a pas pu être indiqué (refus du patient, existence d'une contre-indication ou impossibilité). Il s'agissait d'un essai de supériorité. L'étude a été interrompue à la demande du comité de surveillance parce qu'il apparaissait une supériorité significative en faveur de l'apixaban. A noter que 40 % des malades sous apixaban avaient été traités par la warfarine avant leur inclusion dans l'étude [23].

Cette publication a été suivie de nombreux commentaires tel celui de Lynch DR et al [24], qui a insisté sur l'efficacité réduite de l'aspirine rendant la supériorité d'apixaban plus facile que dans une étude qui utiliserait la warfarine comme comparateur. La dose d'aspirine utilisée dans l'étude a été notamment discutée par des auteurs qui utilisent 325 mg par jour et qui s'inquiètent de l'interférence éventuelle de la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Tableau III : LES ÉTUDES DANS LA FIBRILLATION ATRIALE NON VALVULAIRE.

	Dabigatran RE-LY	Rivaroxaban ROCKET	Apixaban	
			AVERROES	ARISTOTLE
Nombre de patients	3 groupes de 6 000	2 groupes de 7 000	2 groupes de 2 800	2 groupes de 9 000
Nombre de prises par jour	2	1	2	2
Essai contrôlé	En ouvert	En aveugle	En aveugle	En aveugle
Traitement de référence	Warfarine	Warfarine	Aspirine	Warfarine
Accidents ischémiques constatés par an	1,53 et 1,11 % Warfarine 1,7 %	1,7 % Warfarine 2,15 %	1,6 % Aspirine 3,7 %	Non disponible
Accidents hémorragiques majeurs	2,7 et 3,1 % Warfarine 0,74 %	0,5 % Warfarine 0,74 %	0,4 % Aspirine 0,4 %	Non disponible
Hémorragie intracrânienne	0,23 et 0,30 % Warfarine 0,74 %	0,49 % Warfarine 0,74 %	0,4 % Aspirine 0,4 %	Non disponible

L'étude ARISTOTLE a comparé l'apixaban à la warfarine dans une étude de phase 3 qui a randomisé 18.201 malades. Les patients recevaient 5 mg deux fois par jour (ou 2,5 mg deux fois par jour chez des malades sélectionnés) versus la warfarine avec un INR compris entre 2 et 3 [25]. Les résultats sont dans l'ensemble favorables au nouvel anticoagulant avec une réduction de la fréquence des saignements. Les résultats seront présentés au mois d'août prochain au congrès de la Société Européenne de Cardiologie [Tableau 3].

2 Syndrome coronaire aigu

Après un petit nombre d'études de phase 2, deux études au moins de phase 3 sont en cours dans la prévention secondaire chez des patients atteints d'un syndrome coronaire aigu. Il s'agit de l'étude ATLAS 2 pour le rivaroxaban [26], et APPRAISE 2 pour l'apixaban [27].

Dans les études de phase 2, la majoration du risque hémorragique lié à l'association des nouveaux anticoagulants à un ou deux agents antiplaquettaires a été soulignée. Elle a conduit à la réduction des posologies des nouveaux anticoagulants.

3 Surveillance biologique et neutralisation de l'activité anticoagulante

Une surveillance biologique régulière n'est pas recommandée en dehors des examens avant traitement : Cockcroft, transaminases, numération formule sanguine avec compte plaquettaire, Temps de Quick et Temps de céphaline avec activateur. En revanche, la mesure de l'activité anticoagulante doit être disponible et standardisée en cas de circonstances cliniques particulières.

Les modifications attendues des examens de coagulation doivent être connues du biologiste et du prescripteur, voire même du patient averti (voir article : Deux nouveaux anticoagulants : Dabigatran et Rivaroxaban - Leur impact sur les examens de coagulation).

Il n'existe pas d'antidote spécifique disponible pour ces trois médicaments.

Le Dabigatran peut être éliminé par la prise de charbon, si l'administration du médicament est suffisamment récente ou par hémofiltration sur des colonnes de charbon actif.

L'hémodialyse n'est pas un moyen efficace pour le Rivaroxaban en raison de sa liaison à des protéines plasmatiques. Elle permet une élimination partielle du Dabigatran. Il n'existe pas encore d'information pour l'Apixaban.

La demi-vie courte de ces nouveaux anticoagulants est partiellement rassurante. Néanmoins, la connaissance des premiers accidents graves met l'accent sur le risque d'accumulation en cas de défaillance rénale apparue sous traitement, qui peut être à l'origine d'accidents hémorragiques spontanés et surtout en cas d'intervention chirurgicale urgente (ne pouvant pas être différée).

Les concentrés plasmatiques, le FEIBA, le NovoSeven, peuvent corriger en partie une anticoagulation excessive, mais leur efficacité reste à démontrer.

DISCUSSION ET CONCLUSION

L'arrivée de ces nouveaux anticoagulants, dont le nombre est en augmentation alors qu'aucun médicament actif par voie orale de cette famille n'a été enregistré depuis plus de 50 ans, constitue une révolution thérapeutique.

Les résultats des essais récents dans les autres indications que la chirurgie orthopédique majeure, vont introduire la prescription de traitement de longue durée. Une vigilance accrue s'impose sur leur tolérance, la compliance du patient et le maintien de la surveillance clinique. L'absence de contrôle régulier de la coagulation ne doit pas éloigner le patient de son médecin.

L'information du médecin, l'expérience pratique dans le maniement de ces nouveaux médicaments et l'éducation du patient sont essentielles. Le biologiste doit pouvoir mesurer leur activité, parfois, même en urgence, et être averti des altérations des tests de la coagulation induits par ces molécules. Il devrait mettre au point les nouvelles techniques de dosage de leur activité anticoagulante. ●

/+/ Références.

- ① Paikin JS, Eikelboom JW, Cairns JA, Hirsh J (2010) New antithrombotic agents-insights from clinical trials. *Nat Rev Cardiol* 7: 498-509
- ② Douketis JD (2010) Pharmacologic properties of the new oral anticoagulants: A clinician oriented review with a focus on perioperative management. *Current Pharmaceutical Design* 16: 3436-41
- ③ Mehta RS (2010) Novel oral anticoagulants for prophylaxis and treatment of venous thromboembolism: part I (factor Xa inhibitors). *Expert Rev Hematol* 3: 227-41
- ④ Mehta RS (2010) Novel oral anticoagulant part II: direct thrombin inhibitors. *Expert Rev Hematol* 3: 351-61
- ⑤ Samama M, Conard J, Horellou M.-H, et al. (2010) Deux nouveaux anticoagulants disponibles en 2010 – Dabigatran Etxilate et Rivaroxaban: progrès attendus – problèmes posés. *Ann Pharm Fra* 68: 359-69
- ⑥ Samama MM, Gerotziakas GT (2010) Newer anticoagulants in 2009. *J Thromb Thrombolysis* 29: 92-104
- ⑦ Eriksson BI, et al. for the RE-NOVATE Study Group (2007) Dabigatran etexilate versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 370: 949-56
- ⑧ Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, et al. for the RE-NOVATE II Study Group (2011) Oral dabigatran versus enoxaparin for the thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II). *Thromb Haemost* 105: 721-9
- ⑨ Eriksson BI, et al. for the RE-MODEL Study Group (2007) Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomised trial. *J Thromb Hemost* 5: 2178-85
- ⑩ Ginsberg JS, et al. for the RE-MOBILIZE Writing Committee (2009) Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North America enoxaparin regimen for the prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty* 24: 1-9
- ⑪ Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. RECORD-I Study Group (2008) Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 358: 2765-75

- ⑫ **Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, et al. RECORD-2 Investigators (2008)** Extended duration rivaroxaban versus short term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double blind, randomised controlled trial. *Lancet* 372: 31-9
- ⑬ **Lassen MR, Agneo W, Borris LC, et al. RECORD-3 Investigators (2008)** Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 358: 2776-86
- ⑭ **Turpie AG, Lassen MR, Davidson BI, et al. RECORD-4 Investigators (2009)** Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty: a randomised trial. *Lancet* 373: 1673-80
- ⑮ **Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. ADVANCE-2 Investigators (2010)** Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet* 375: 807-15
- ⑯ **Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, et al. ADVANCE-3 Investigators (2010)** Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 363: 2487-98
- ⑰ **Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. RE-COVER Study group (2009)** Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 361: 2342-52
- ⑱ **Buller HR, Lensing AW, Prins MH, et al. EINSTEIN-DVT Dose-Ranging Study Investigators (2008)** A dose ranging study evaluating once daily oral administration of the factor Xa inhibitor rivaroxaban in the treatment of patients with acute symptomatic deep vein thrombosis: the Einstein-DVT Dose-Ranging Study. *Blood* 112: 2242-7
- ⑲ **Connolly SJ, et al. for the RE-LY Steering Committee and Investigators (2009)** Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 361: 1139-51
- ㉑ **Gage BF. Can we rely on RE-LY? (2009)** *N Engl J Med* 361:1200-1202
- ㉒ **Viles-Gonzalez JF, Fuster V, Halperin JL (2011)** New anticoagulants for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* June 10 [Epub ahead of print]
- ㉓ **ROCKET AF Study Investigators (2010)** 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* 159: 340-7
- ㉔ **Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, et al. AVERROES Steering Committee and Investigators (2011)** Apixaban in patients with atrial fibrillation (AVERROES study). *N Engl J Med* 364: 806-17
- ㉕ **Lynch DR (2011)** Letter to the Editor on Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 364: 2362-3
- ㉖ **Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, et al. ARISTOTLE Investigators (2010)** Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *Am Heart J* 159: 331-9
- ㉗ **Gibson CM, Mega JL, Barton P, et al. (2011)** Rationale and design of the Anti-Xa Therapy to Lower cardiovascular events in Addition to standard therapy in Subjects with acute coronary syndrome-thrombolysis in myocardial infarction 51 (ATLAS-ACS 2 TIMI 51) trial : A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of rivaroxaban in subjects with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 161: 815-21
- ㉘ **APPRAISE Steering Committee and Investigators. Alexander JH, Becker RD, Bhatt DL, et al. (2009)** Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the APixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. *Circulation* 119: 2877-85

The Springer Global Website

Be the first to know

- ▶ Benefit from practice-driven features
- ▶ Search all books and journals – fast and easy
- ▶ Enjoy big savings through online sales

springer.com the innovative website with you in focus