

IL DABIGATRAN CI LIBERA DALL'INR. PER CHI È INDICATO?

E. Gronda, L. Genovese, L. Ottaviano

**Unità Operativa di Cardiologia,
Dipartimento Cardiovascolare Interaziendale,
IRCCS Ospedale Multimedia, Sesto San Giovanni, Milano.**

La fibrillazione atriale (FA) rappresenta la causa del 15% di tutti gli ictus (25% nella popolazione anziana)¹. Gli ictus correlati a FA sono generalmente severi ed è stimata una mortalità entro il primo anno del 50%¹. La prevalenza di FA è particolarmente elevata nella classe di età >80 anni², pertanto si stima che entro il 2050 per i soli USA la popolazione con FA si possa triplicare, passando da circa 2 milioni a circa 6 milioni^{2,3}.

Il trattamento anticoagulante con antagonisti della vitamina K (VKA), ed in particolare warfarin, ha rappresentato per molte decadi il gold standard per pazienti con FA (parossistica o persistente) che avessero più di un fattore di rischio moderato per ictus⁴. In studi randomizzati condotti dal 1989 ad oggi, warfarin si è dimostrato essere una terapia estremamente efficace nel trattamento dei pazienti con FA, riducendo il rischio di ictus del 67% e di morte del 25%⁵. Di contro, la terapia antiaggregante ha evidenziato una riduzione del rischio per ictus limitata al 22%⁵ associata, nel caso della doppia antiaggregazione (clopidogrel+ASA), anche a più alti tassi di emorragie rispetto a warfarin⁶.

Per pazienti con FA non valvolare, il target raccomandato in termini di INR (International Normalized Ratio) è 2.5 (range 2.0-3.0) ed il rischio di ictus aumenta significativamente con INR ≤ 2.0 ⁷. Anche la severità dell'ictus viene ridotta dall'azione di agenti antitrombotici: pazienti che assumevano warfarin prima dell'esordio di ictus, hanno mostrato ictus meno invalidanti rispetto a pazienti che assumevano ASA/nessuna terapia antitrombotica e la severità dell'ictus è negativamente correlata con il valore di INR misurato all'esordio dell'evento^{7,8}.

Contrariamente agli orientamenti delle linee guida⁴ e alle robuste evidenze emerse da un'importante meta-analisi che ha confrontato 29 trial randomizzati relativi al trattamento con warfarin in più di 28.000 pazienti con FA⁹, la terapia antitrombotica tende ad essere notevolmente sottoutilizzata, in particolar

modo in pazienti anziani di età >80 anni o comunque ad elevato rischio tromboembolico, per i quali il trattamento si renderebbe ancor più necessario¹⁰⁻¹². Recenti studi osservazionali hanno riportato che solo il 50%-60% dei pazienti eleggibili al trattamento anticoagulante sono appropriatamente trattati^{13,14}.

Nondimeno è da considerare che la ridotta finestra terapeutica (INR 2.0-3.0) unita alle numerose interazioni con alimenti e/o altri farmaci e la necessità di un continuo monitoraggio talvolta disatteso da parte del paziente, rendono piuttosto limitato il TTR (Time in Therapeutic Range) per i pazienti in trattamento con warfarin; accurate stime riportano TTR=66% per i trial clinici e TTR=44% per la pratica clinica^{15,16}. Dall'analisi post-hoc dello studio ACTIVE-W risulta che per TTR ≤58% il beneficio del trattamento con warfarin è inferiore al trattamento con antiaggregante¹⁷.

Le limitazioni della terapia con VKA hanno reso necessario lo sviluppo di terapie anticoagulanti a dose fissa, efficaci, sicure e che non necessitassero di monitoraggio routinario della coagulazione. Tutti gli studi di confronto tra warfarin vs altro trattamento finora eseguiti hanno prodotto risultati poco incoraggianti per i seguenti motivi: netta inferiorità del nuovo regime terapeutico (vs ASA: trial AFASAK,¹⁸); vs minime dosi fisse di warfarin (trial MW-NAF,¹⁹); vs minime dosi fisse di warfarin+aspirina (trial SPAF III,²⁰); vs clopidogrel+aspirina (trial ACTIVE-W,⁶); eccesso di emorragie del nuovo regime terapeutico (vs idraparinux: trial AMADEUS,²¹); epatotossicità del nuovo regime terapeutico (vs ximelagatran: trials SPORTIF III,²² e SPORTIF V,²³).

Tra gli anticoagulanti di nuova generazione, dabigatran etexilato (Pradaxa®) è stato il primo farmaco a ottenere con il trial randomizzato RE-LY®²⁴ robuste evidenze scientifiche circa l'efficacia nel prevenire eventi tromboembolici in pazienti con FA non valvolare con significativa superiorità rispetto a warfarin (fig. 1).

Dabigatran etexilato è un profarmaco che, a seguito di assorbimento gastrico, per l'azione di esterasi plasmatiche ad elevata capacità catalitica²⁵ viene attivato nel farmaco attivo dabigatran, che è un diretto, competitivo e reversibile inibitore della trombina sia libera che legata al coagulo²⁶. Le caratteristiche farmacologiche di dabigatran (rapido onset/offset di azione, assenza di interazione con alimenti e/o farmaci, assenza di metabolizzazione da parte degli isoenzimi CYP450, basso legame con le proteine plasmatiche) lo rendono un farmaco con un profilo estremamente prevedibile e riproducibile²⁶. Pertanto, al contrario di warfarin, non si rende necessario alcun tipo di monitoraggio routinario. Tuttavia, lì dove si dovesse ravvisare la necessità di verificare l'attività anticoagulativa di dabigatran, recenti acquisizioni hanno rilevato che un contributo qualitativo possa essere fornito da alcuni noti test di laboratorio (aPPT, TT, ECT), mentre un test standardizzato per dabigatran (Hemoclott®) si sta sviluppando per valutazioni quantitative²⁷.

Il dabigatran è un substrato per la glicoproteina P (P-gp.) e le interazioni con diversi inibitori della P-gp, verapamil, ketoconazolo, amiodarone, chinidina e claritromicina sono state studiate. In generale, si sono osservate solo modeste variazioni della Cmax e della AUC di dabigatran con la co-somministrazione di questi farmaci. In particolare, nella popolazione su cui sono state fatte le valutazioni farmacocinetiche nel RE-LY non si sono evidenziate variazioni importanti nei livelli plasmatici di dabigatran con la co-somministrazione sia di verapamil che di amiodarone, nessuna con la claritromicina.

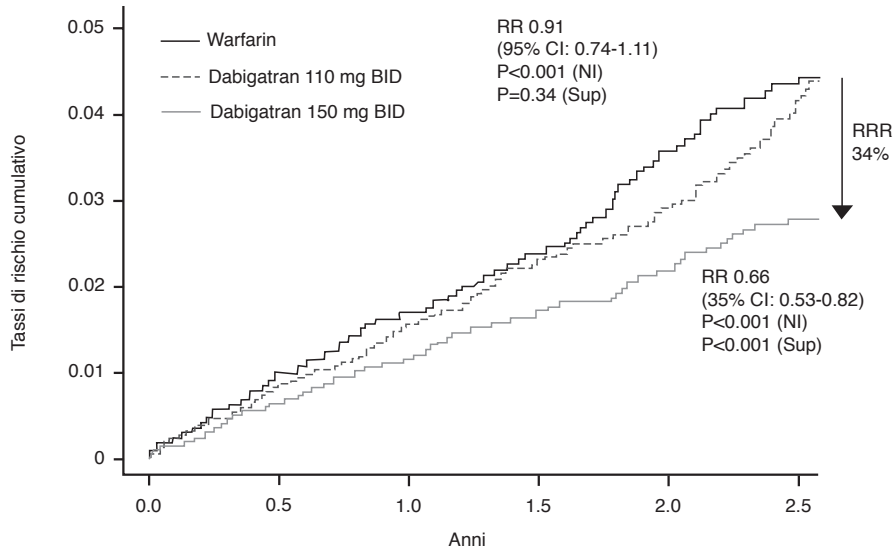


Fig. 1. Dallo studio RE-LY sono riportati i tassi di rischio cumulativo in rapporto al trattamento per l'incidenza dell'esito primario correlato a stroke o ad embolia sistemica²⁴.

Nello studio RE-LY[®] su una popolazione di 18.113 pazienti con FA non valvolare e rischio tromboembolico CHADS2 omogeneamente distribuito nelle tre fasce di rischio (basso: CHADS2=0-1; medio: CHADS2=2; severo: CHADS2= 3-6), sono stati confrontati due dosaggi di dabigatran etexilato vs warfarin (INR ben controllato con media del TTR=64%), valutandoli relativamente ad efficacia (end point primario: prevenzione ictus ed embolia sistemica) e sicurezza (end point primario: incidenza di sanguinamenti maggiori) ottenendo i seguenti risultati:

- dabigatran 150mg bid: significativa superiorità per l'end point primario di efficacia e non inferiorità per l'end point primario di sicurezza;
- dabigatran 110mg bid: non inferiorità per l'end point primario di efficacia e significativa superiorità per l'end point primario di sicurezza.

L'incidenza annua di emorragie maggiori (tabella I) è stata di 3.36% nel gruppo warfarin ed è risultata minore nei pazienti trattati con dabigatran 150 mg bid (3.11%; $p=0.31$) e statisticamente inferiore in quelli trattati con 110 mg bid (2.71%; NNT=81; $p=0.003$).

L'incidenza annuale di emorragia gastrointestinale maggiore è invece risultata superiore nei pazienti trattati con dabigatran 150 mg bid (1.51% vs. 1.00% con warfarin; $p<0.001$, NNH=100). Tale risultato potrebbe essere parzialmente legato alla formulazione farmaceutica. Per incrementare l'assorbimento di dabigatran etexilato è infatti necessario un pH ridotto: per tale motivo le capsule contengono granuli di dabigatran etexilato con nucleo di acido tartarico, che aumenta l'acidità e potrebbe spiegare l'aumento del rischio di sanguinamento. L'incidenza annua di ictus emorragico è stata inferiore nei pazienti trattati con entrambe le dosi di dabigatran (110 mg: 0.12%; 150 mg: 0.10%) rispetto a warfarin (0.38%).

Alla dose di 150 mg bid, dabigatran è risultato più efficace di warfarin nella prevenzione di ogni tipo di ictus, con una riduzione del rischio relativo del 36% (IC95%: 9%; 49%) e un NNT=94.

Inoltre, essendo stati coinvolti nello studio RE-LY® centri sperimentatori dotati di differente accuratezza nella misurazione dell'INR (per i pazienti reclutati nel braccio warfarin), gli Autori hanno verificato se tale disomogeneità avesse potuto influenzare i risultati del trial; si è dimostrato che i risultati relativi agli end point primari di efficacia e sicurezza ed alla significativa riduzione degli ictus emorragici da parte di dabigatran (con ambedue le dosi) rispetto a warfarin, non sono stati condizionati dal TTR conseguito nei vari centri sperimentatori²⁸.

Ad oggi, in attesa delle norme regolatorie di EMA e AIFA relative all'approvazione di dabigatran etexilato per la profilassi antitrombotica in pazienti con FA, la proposta delle strade da seguire per la corretta gestione del farmaco e l'individuazione dei pazienti che più potranno beneficiarne, deve tenere conto delle evidenze scaturite dallo studio RE-LY®²⁴, dei proponenti suggeriti dalle Linee Guida ESC 2010 per la FA²⁹, dalle attuali RCP di Pradaxa® approvate da FDA e Health Canada.

L'individuazione del giusto paziente passa in primis attraverso una corretta valutazione del rischio tromboembolico. Nel corso degli anni sono stati elaborati numerosi schemi di stratificazione del rischio (RSS) centrandonosi su valori di predittività differenti per ciascun fattore di rischio³⁰. Tra tutti, lo schema CHADS2 ha rappresentato un approccio di riferimento, attribuendo uno score di rischio risultante dalla somma di singoli punteggi per: scompenso cardiaco, ipertensione, età ≥ 75 anni, diabete e pregresso ictus/TIA (con valore doppio)³¹.

La più recente revisione relativa al potere predittivo associato ai fattori di rischio tromboembolico, ha consentito di implementare lo schema CHADS2 inserendo tre ulteriori fattori di rischio moderato precedentemente non considerati (genere femminile, età 65-74 anni, patologie vascolari) e proponendo lo schema CHA2DS2-Vasc articolato su uno score totale di 9 punti³². Pertanto, sulla base della numerosità e della predittività dei fattori di rischio considerati, il segmento di popolazione ad alto rischio (CHA2DS2-Vasc ≥ 2) ammonta al 94.3% rispetto a circa il 66% che ne risultava per CHADS2 ≥ 2 o per altri RSS (fig. 2)³⁰.

Recentemente, per una coorte trialistica di 7.329 pazienti, è stata analizzata la reale affidabilità di tutti gli RSS finora proposti, concludendo che lo schema CHA2DS2-Vasc rappresenta il riferimento più adeguato valutando "ad elevato rischio" (CHA2DS2-Vasc ≥ 2) il 98.3% della popolazione che realmente ha riportato un evento³⁰.

Tali acquisizioni sono state recepite dalle Linee Guida 2010 pubblicate dalla European Society of Cardiology finalizzate all'ottimale gestione terapeutica dei pazienti con FA²⁹. L'elaborazione di una flowchart per il corretto inquadramento clinico-terapeutico dei pazienti con FA consente l'opportuno aggiornamento della classe di rischio tromboembolico alla quale essi appartengono (fig. 3).

L'algoritmo terapeutico pubblicato nelle Linee Guida ESC 2010²⁹, sulla base della stratificazione del rischio, propone le seguenti misure (tab. I):

1) CHA2DS2-Vasc ≥ 2 (pazienti ad alto rischio): trattamento con anticoagulante orale.

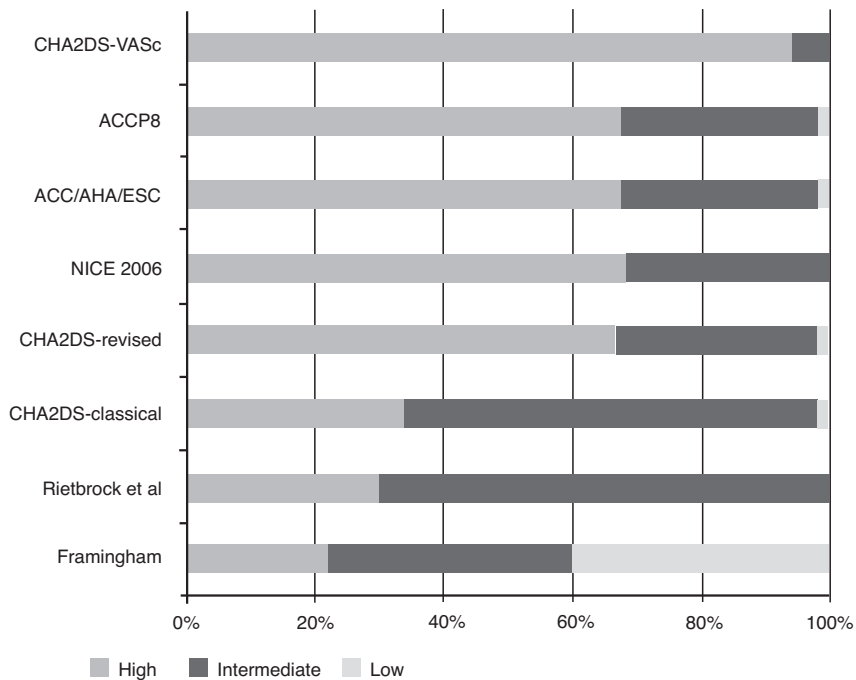


Fig. 2. Sulla base della numerosità e della predittività dei fattori di rischio considerati, il segmento di popolazione ad alto rischio (CHA2DS2-Vasc ≥ 2) ammonta al 94.3% rispetto a circa il 66% che ne risultava per CHADS2 ≥ 2 o per altri sistemi di stratificazione del rischio indicati nella figura³⁰.

Tabella 1 - L'algoritmo terapeutico pubblicato nelle Linee Guida ESC 2010, sulla base della stratificazione del rischio, propone le seguenti misure²⁹.

Risk category	CHA ₂ DS ₂ -VASc score	Recommended Antithrombotic therapy
One "major" risk factor or ≥ 2 "clinically relevant non-major" risk factors	≥ 2	OAC ^a
One "clinically relevant non-major" risk factor	1	Either OAC ^a or aspirin 75-325 mg daily. Preferred: OAC rather than aspirin
No risk factors	0	Either aspirin 75-325 mg daily or no antithrombotic therapy. Preferred: No antithrombotic therapy rather than aspirin

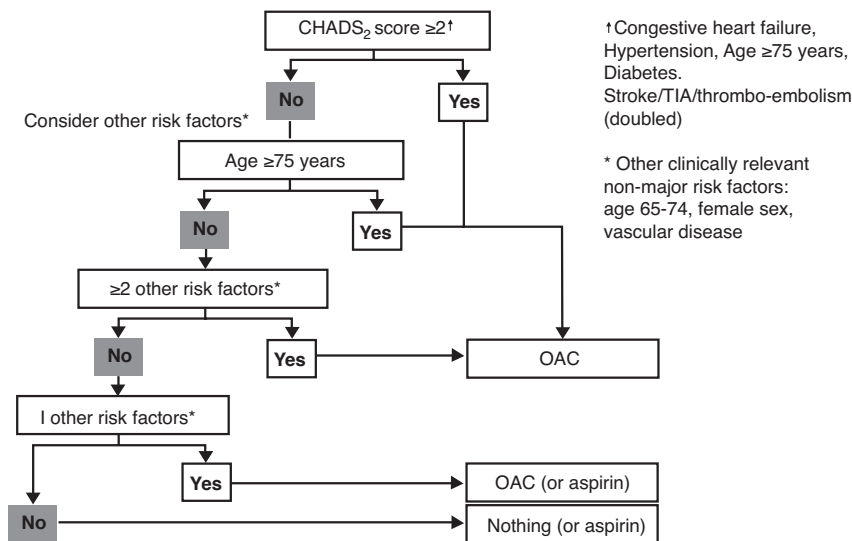


Fig. 3. La flow chart permette l'elaborazione del corretto inquadramento clinico-terapeutico dei pazienti con FA e consente l'opportuno aggiornamento della classe di rischio tromboembolico alla quale essi appartengono ²⁹.

Rispetto alle precedenti Linee guida ESC ⁴, resta l'indicazione per VKA, (con target INR=2.5). Tuttavia, le evidenze emerse dallo studio RE-LY[®] per dabigatran etexilato ²⁴ consentono di proporre tale trattamento come alternativa al consueto trattamento con VKA, con soddisfacente controllo dell'INR. Relativamente alla scelta del dosaggio di dabigatran etexilato (110mg bid oppure 150mg bid) si richiede un'attenta valutazione del rischio emorragico del paziente per mezzo dello score HAS-BLED ³³: per pazienti con score HAS-BLED ≤ 2 si dovrebbe preferire dabigatran 150mg bid in virtù di una migliore efficacia, di una minore incidenza di ictus emorragici e simili sanguinamenti maggiori rispetto a warfarin (con soddisfacente controllo INR); per pazienti con score HAS-BLED ≥ 3 si dovrebbe preferire dabigatran 110mg bid in virtù di una simile efficacia, di una minore incidenza di ictus emorragici e sanguinamenti maggiori rispetto a warfarin (con soddisfacente controllo INR).

2) *CHA2DS2-Vasc = 1 (pazienti a medio rischio): trattamento con anticoagulante orale oppure con ASA 75-325mg/die. Preferibilmente trattamento con anticoagulante orale.*

Tale preferenza va intesa in virtù delle evidenze emerse dal trial RE-LY[®] ²⁴, nel quale dabigatran etexilato 110mg bid ha dimostrato simile efficacia ma minore incidenza di ictus emorragici e sanguinamenti maggiori rispetto a warfarin (con soddisfacente controllo INR) e, per confronto indiretto, rispetto alla terapia antiaggregante ³⁴.

3) *CHA2DS2-Vasc = 0 (pazienti non a rischio): trattamento con ASA 75-325mg/die oppure nessun trattamento antitrombotico. Preferibilmente nessun trattamento antitrombotico.*

Gli orientamenti delle Linee Guida ESC 2010²⁹, al momento della stesura del manoscritto, non sono ancora suffragati dai pronunciamenti delle autorità regolatorie europea (EMA) ed italiana (AIFA). Tuttavia nel percorso di individuazione dei pazienti per i quali dabigatran etexilato può essere indicato, un importante contributo è fornito dalle recenti RCPs ottenute in USA³⁵ ed in Canada.

Il pronunciamento di FDA sull'utilizzo di dabigatran etexilato, con l'indicazione terapeutica per la prevenzione di ictus/embolia sistemica in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare³⁵, ha portato all'approvazione di due dosaggi: 150mg bid e 75mg bid.

La scelta relativa al dosaggio 150mg bid deriva dalla dimostrata superiore efficacia rispetto a warfarin (con soddisfacente controllo INR) supportata dalla superiorità in termini di beneficio clinico netto (composito di efficacia e sicurezza) dimostrata anch'essa dallo studio RE-LY²⁹. Che per la valutazione dell'utilizzo di un agente antitrombotico sia auspicabile considerare oltre all'efficacia anche l'incidenza degli eventi emorragici lo ha dimostrato una meta-analisi condotta su circa 66.000 pazienti in trattamento con warfarin, per i quali il beneficio clinico netto è risultato particolarmente favorevole nel segmento con CHADS2 = 4-6, includendo pazienti con pregresso ictus e pazienti di età >75anni³⁶. Ciò conferma precedenti risultati provenienti dallo studio BAFTA, condotto su pazienti anziani per i quali il trattamento con VKA (target INR 2.0-3.0) è risultato superiore in termini di riduzione di eventi cardioembolici ed emorragie intracraniche rispetto ad ASA 75mg, senza alcun incremento di emorragie maggiori³⁷. Pertanto, alla luce di tali evidenze, assume ancor più valore la superiorità di dabigatran 150mg bid vs warfarin, in termini di beneficio clinico netto, dimostrata in RE-LY²⁹.

Il pronunciamento di FDA ha approvato, oltre al regime posologico di 150mg bid, anche il 75mg bid pur non essendoci alcuna evidenza clinica circa l'uso di tale dosaggio, ma facendo affidamento sulle caratteristiche farmacologiche³⁸ e posizionandolo per un segmento di pazienti con FA non valvolare, eleggibili a terapia anticoagulante e con clearance della creatinina compresa tra 15ml/min e 30ml/min. In Canada, l'ente regolatorio Health Canada ha approvato l'uso di dabigatran etexilato (Pradax[®]) per il dosaggio di 150mg bid come trattamento di riferimento in considerazione della superiore efficacia (a parità di sanguinamenti maggiori) rispetto a warfarin, ed il dosaggio di 110mg bid riservato a pazienti di età >80 anni oppure ad elevato rischio di sanguinamento, potendo contare sulla ridotta insorgenza di sanguinamenti maggiori (ma efficacia comparabile) rispetto a warfarin.

Le evidenze derivanti dal trial RE-LY[®] e le relative sottoanalisi, sia per FDA che per Health Canada, non hanno suggerito alcun aggiustamento posologico per pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina 30ml/min-50ml/min).

In conclusione, l'utilizzo di dabigatran etexilato potrà rappresentare un'ottima opportunità in termini di prevenzione del rischio tromboembolico per tutti i pazienti con FA non valvolare ed almeno un fattore rischio moderato, secondo lo schema CHA2DS2-Vasc, i quali:

- sono in trattamento con warfarin ma mostrano un basso TTR o risultano poco aderenti al trattamento attuale;
- sono eleggibili al trattamento anticoagulante ma risultano impropriamente in trattamento antiaggregante;

- non sono in trattamento antitrombotico.

Nel caso in cui le autorità regolatorie (EMA e AIFA) si pronunceranno per l'uso di ambedue i dosaggi di dabigatran etexilato (150mg bid e 110mg bid), un'attenta valutazione del paziente, in termini di rischio tromboembolico e rischio emorragico, dovrà essere eseguita per la scelta dello schema posologico più idoneo.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Marini C, De SF, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, Carolei A.* Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke* 2005; 36:1115-19
- 2) *Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE.* Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285:2370- 375
- 3) *Stewart S, Murphy N, Walker A, McGuire A, McMurray JJ.* Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart* 2004; 90:286-292
- 4) *Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al.* ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). *Eur Heart J* 2006; 27(16):1979-2030
- 5) *Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI.* Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146:857-867
- 6) *Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Pfeffer M, Hohnloser S, Yusuf S.* Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367:1903-12
- 7) *Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, Singer DE.* Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003; 349:1019-26
- 8) *O'Donnell M, Oczkowski W, Fang J, Kearon C, Silva J, Bradley C, Guyatt G, Gould L, D'Uva C, Kapral M, Silver F, Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network.* Preadmission antithrombotic treatment and stroke severity in patients with atrial fibrillation and acute ischaemic stroke: an observational study. *Lancet Neurol* 2006; 5:749-754
- 9) *Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI.* Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857-867
- 10) *Waldo AL, Becker RC, Tapson VF, Colgan KJ.* Hospitalized patients with atrial fibrillation and a high risk of stroke are not being provided with adequate anticoagulation. *JACC* 2005; 46(9):1729-36
- 11) *Gladstone DJ, Bui E, Fang J, Laupacis A, Lindsay MP, Tu JV, Silver FL, Kapral MK.* Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke* 2009; 40:235-240
- 12) *Hylek EM, D'Antonio J, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S.* Transla-

- ting the results of randomized trials into clinical practice. The challenge of warfarin candidacy among hospitalized elderly patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2006; 37:1075-80
- 13) *Rowan SB, Bailey DN, Bubnitz CE, Anderson RJ.* Trends in anticoagulation for atrial fibrillation in the U.S. An analysis of the national ambulatory medical care survey database. *JACC* 2007; 49(14):1561-65
 - 14) *Del Zotti F, Gottardi G, Frapporti G, Micchi A, Zanolla L.* Fibrillazione atriale non valvolare: valutazione del rischio tromboembolico e del trattamento antitrombotico in una popolazione di pazienti in medicina generale. *G Ital Cardiol* 2010; 11(4):313-317
 - 15) *Kalra L, Yu G, Perez I, Lakhani A, Donaldson N.* Prospective cohort study to determine if trial efficacy of anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation translates into clinical effectiveness. *Br J Med* 2000; 320:1236-39
 - 16) *Matchar DB, Samsa GP, Cohen SJ, Oddone EZ, Jurgelski AE.* Improving the quality of anticoagulation of patients with atrial fibrillation in managed care organizations: results of the managing anticoagulation services trial. *Am J Med* 2002; 113:42-51
 - 17) *Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, Healey JS, Yusuf S, on behalf of the ACTIVE W Investigators.* 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
 - 18) *Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B.* Placebo controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989; 1:175-179
 - 19) *Pengo V, Zasso A, Barbero F, Banzato A, Nante G, Parissenti L, et al.* Effectiveness of fixed minidose warfarin in the prevention of thromboembolism and vascular death in nonrheumatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998; 82:433-437
 - 20) *Harenberg J, Weuster B, Pfitzer M, Dempfle CE, Stehle G, Kubler W, et al.* Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996; 348:633-638
 - 21) *The AMADEUS Investigators.* Comparison of idraparinix with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2008; 371:315-321
 - 22) *Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III Investigators.* Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362:1691-98
 - 23) *SPORTIF Executive Steering Committee for the SPORTIF V Investigators.* Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293:690-698
 - 24) *Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-51
 - 25) *Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwelling E, Stangier J, Roth W.* The Metabolism and Disposition of the Oral Direct Thrombin Inhibitor, Dabigatran, in Humans. *Drug Metab Disp* 2008; 36(2):386-399
 - 26) *Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Gansser D, Roth W.* The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate—a new oral direct thrombin inhibitor in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64:292-303
 - 27) *van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen 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 6:1116-27
- 28) Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, Pais P, Dans A, Eikelboom J, Oldgren J, Pogue J, Reilly PA, Yang S, Connolly SJ, on behalf of the RE-LY investigators. 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; 376:975-983
 - 29) *The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)*. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31(19):2369-2429
 - 30) Lip GY, Frison L, Halperin J, Lane D. Identifying patients at risk of stroke despite anticoagulation. *Stroke* 2010; DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.590257
 - 31) Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285:2864-70
 - 32) Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137:263-272
 - 33) Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138:1093-1100
 - 34) Roskell NS, Lip GY, Noack H, Clemens A, Plumbs JM. Treatments for stroke prevention in atrial fibrillation: A network meta-analysis and indirect comparisons versus dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 2011 (in press)
 - 35) <http://bidocs.boehringer-ingenelheim.com/BIWebAccess/ViewServlet.ser?docBase=renetnt&folderPath=/Prescribing%20Information/PIs/Pradaxa/Pradaxa.pdf>
 - 36) Singer DE, Chang Y, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2009; 151(5):297-305
 - 37) Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370:493-503
 - 38) Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate. An open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49 (4):259-268