

NUOVI FARMACI CONTRO LA FIBRILLAZIONE ATRIALE: BOCCIATI E PROMOSSI

C. Borghi, B. Gardini

**Cattedra di Medicina Interna,
Università degli Studi di Bologna.**

La fibrillazione atriale è l'aritmia più frequente che si riscontra nella pratica clinica; nel 2005 la popolazione americana affetta è stata stimata essere di 3.030.000 persone ed è destinata a salire a 7.560.000 nel 2050. L'aumento della prevalenza della fibrillazione atriale è dovuto in primo luogo all'invecchiamento della popolazione e, in secondo luogo, al prolungamento della vita di pazienti con malattie cardiovascolari, scompenso cardiaco e diabete ¹.

I pazienti affetti da fibrillazione atriale sono soggetti a notevoli rischi di morbilità e mortalità, tra cui i più rilevanti sono senza dubbio lo scompenso cardiaco e l'ictus embolico. Inoltre la fibrillazione atriale influenza notevolmente la qualità della vita e rappresenta la causa di un numero importante di ospedalizzazioni, portando di conseguenza ad un consistente impiego di risorse ².

Oggi, nel campo della fibrillazione atriale importanti innovazioni terapeutiche si rendono disponibili per i nostri pazienti: nuovi farmaci per il controllo del ritmo cardiaco, nuovi farmaci antitrombotici e nuove tecniche di ablazione in pazienti selezionati.

Il punto cruciale è rappresentato dalla scelta da parte del medico del trattamento da seguire, tenendo conto del rapporto fra rischi e benefici. Nonostante siano state portate avanti grandi innovazioni nel campo delle tecniche di ablazione, la terapia farmacologica resta il cardine nel trattamento della fibrillazione atriale.

I farmaci fino ad oggi utilizzati per il controllo del ritmo hanno limitazioni non trascurabili, come: efficacia modesta, bassa tolleranza da parte del paziente per gli effetti collaterali, tossicità e possibile effetto pro aritmico ³.

Terapia per il controllo del ritmo

Il controllo del ritmo solitamente è scelto per pazienti con fibrillazione

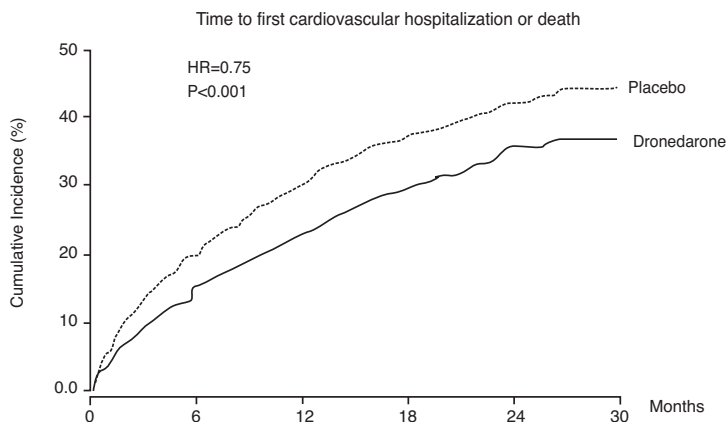
atriale che hanno una vita attiva, che presentano sintomi legati all'aritmia, per i giovani oppure per coloro che in ritmo sinusale hanno una migliore tolleranza allo sforzo o un beneficio in termini di qualità di vita. Nonostante recenti trial abbiano dimostrato che l'outcome non varia tra la strategia di controllo del ritmo e il controllo della sola frequenza, molti pazienti lamentano importanti sintomi che richiedono l'utilizzo di farmaci per il mantenimento del ritmo sinusale. La probabile spiegazione della mancanza di vantaggio in termini di outcome del controllo del ritmo rispetto al rate control risiede nella tossicità dei farmaci antiaritmici, che azzerano i benefici del ritmo sinusale. Da qui l'esigenza di sviluppo di nuovi farmaci, con l'obiettivo di una migliore tolleranza da parte dei pazienti e, di conseguenza, di una compliance sempre crescente.

Dronedarone

Il dronedarone è stato approvato dall'FDA nel luglio 2009 per il trattamento della fibrillazione atriale, in particolare per ridurre le ospedalizzazioni per cause cardiovascolari in pazienti con recente episodio di fibrillazione (parossistico e persistente) o flutter atriale e fattori di rischio cardiovascolari. Derivato sintetico dell'amiodarone senza il gruppo iodato, al posto del quale possiede un gruppo di metil-sulfonamidi, il dronedarone presenta una combinazione di effetti di farmaci antiaritmici di classe I, III, IV secondo la classificazione di Vaughan Williams. Il metabolismo del farmaco avviene attraverso il sistema del citocromo epatico P450, ma è un moderato inibitore di CYP3A4 e CYP2D6. Per questo è controindicato l'uso concomitante di potenti inibitori di CYP2D6, come ketoconazolo ed eritromicina. Il dronedarone non causa un rialzo dell'INR né rischio di sanguinamento come l'amiodarone ma, come quest'ultimo, può potenziare l'effetto anticoagulante del dabigatran. Inoltre, il dronedarone ha un tempo di emivita di sole 13-19 ore, raggiunge lo steady state in 4-8 giorni e richiede aggiustamenti di dose in pazienti con insufficienza renale⁴.

L'impatto del dronedarone sulla mortalità e sulle ospedalizzazioni è stato analizzato in studi controllati versus placebo, in doppio cieco. Lo scopo era verificare l'effetto del farmaco nella prevenzione delle ospedalizzazioni per cause cardiovascolari e della morte per ogni causa in pazienti con fibrillazione atriale o flutter atriale (ATHENA trial). Lo studio escludeva pazienti in Classe NYHA IV o con recente episodio di scompenso cardiaco. I risultati dello studio mostravano una riduzione dell'end point primario nel gruppo con dronedarone (24%) in confronto col placebo ($p < 0.001$). Un'ulteriore analisi dello studio ATHENA mostrava come il dronedarone riducesse il rischio di stroke dall'1.8% all'1.2% per anno (fig. 1).

Il messaggio ricevuto dagli studi EURIDIS e ADONIS consiste nel prolungamento del tempo di ricorrenza della fibrillazione atriale nel gruppo di pazienti che assumevano dronedarone rispetto al placebo. Inoltre, dallo studio ERATO, si evince che vi è una riduzione della frequenza ventricolare (di 11bpm) nei pazienti sottoposti al trattamento con dronedarone in confronto al placebo. Lo studio DIONYSOS, randomizzato e in doppio cieco, nato per confrontare la sicurezza e l'efficacia di amiodarone e dronedarone in pazienti con fibrillazione atriale persistente, vedeva come end point primario la ricorrenza



Patients at risk

Placebo	2327	1858	1625	1072	385	3
Dronedaron	2301	1963	1776	1177	405	2

Mean follow-up 21±5 months

Fig. 1. L'immagine mostra l'end point primario dello studio ATHENA, cioè il tempo di ricorrenza della prima ospedalizzazione o della morte per cause cardiovascolari nel gruppo di pazienti trattati con dronedarone e con placebo. Tale periodo risulta essere maggiormente prolungato nei pazienti trattati con dronedarone.

di fibrillazione atriale. Dopo cardioversione elettrica, il numero di recidive di fibrillazione atriale era maggiore nei pazienti che assumevano dronedarone (63.5%) rispetto a pazienti trattati con amiodarone (42%). Il dronedarone era dunque meno efficace nel prevenire le ricorrenze di fibrillazione atriale rispetto all'amiodarone. D'altra parte comparivano meno eventi avversi tiroidei, oculari, neurologici e dermatologici nel gruppo trattato con dronedarone e si registravano meno interruzioni della terapia. Gli effetti avversi del dronedarone comprendono alterazioni gastrointestinali, rialzo della creatinina sierica non significativa, bradicardia, prolungamento dell'intervallo QT. È stato registrato un solo caso di torsione di punta, probabilmente non legato all'assunzione di dronedarone. Nel gennaio 2011, l'FDA raccomandava di eseguire periodici controlli ematici degli enzimi epatici, specialmente nei primi sei mesi di trattamento, in seguito al riscontro di due casi di insufficienza epatica che hanno portato a trapianto di fegato. È importante sottolineare che i due casi di tossicità epatica si sono verificati nel contesto del trattamento di 200.000 pazienti in tutto il mondo. Tuttora non è chiaro se la tossicità epatica sia un danno diretto causato dal dronedarone.

Lo studio ANDROMEDA rappresenta l'aspetto più discusso del dronedarone. Disegnato per valutare l'effetto del farmaco nei pazienti in ritmo sinusale con scompenso cardiaco in classe NYHA III e IV, lo studio fu sospeso prematuramente dopo sette mesi in quanto i pazienti che assumevano dronedarone mostravano una più alta e precoce mortalità. Il fenomeno osservato era legato al peggioramento dello scompenso cardiaco con deterioramento della funzione sistolica. Alla luce dei dati disponibili, il dronedarone è controindicato nei pa-

zienti in classe NYHA II-III con recente episodio di scompenso cardiaco.

Infine, il recente studio PALLAS, volto a valutare l'effetto del dronedarone in pazienti affetti da fibrillazione atriale permanente ad alto rischio di eventi cardiovascolari (malattia coronarica, pregresso TIA o stroke, scompenso cardiaco), veniva interrotto precocemente per una maggiore quota di decessi per cause cardiovascolari in pazienti che assumevano dronedarone rispetto al placebo. Nato dall'ipotesi che il dronedarone potesse ridurre gli eventi vascolari maggiori in pazienti ad alto rischio con fibrillazione atriale permanente, lo studio, che arruolava 3.236 pazienti sopra ai 65 anni, mostrava un alto numero di morti per cause cardiovascolari, stroke e ospedalizzazioni per scompenso cardiaco nei pazienti in terapia con dronedarone, dimostrando che non vi è indicazione all'uso del farmaco in pazienti con tali caratteristiche ⁵.

Vernakalant

Vernakalant idrocloride è un nuovo farmaco antiaritmico, bloccante i canali del sodio frequenza dipendente e bloccante i canali del potassio, che presenta relativa selettività sull'atrio e che converte rapidamente la fibrillazione atriale di recente insorgenza in ritmo sinusale.

Il vernakalant prolunga selettivamente il periodo refrattario atriale, mentre produce un minimo effetto sulla refrattarietà ventricolare e si è rivelato essere bene tollerato, nei trial clinici di fase 2 e 3 ⁶. Gli studi ACT I, II, III sono stati concepiti come studi randomizzati, in doppio cieco, controllati da placebo. Gli studi ACT I e III esploravano l'efficacia del farmaco assunto per via endovenosa nella cardioversione della fibrillazione atriale entro 90 minuti in un gruppo di pazienti (n=390) emodinamicamente stabili versus placebo. ACT I ha dimostrato una quota di cardioversioni pari al 51.7% nei pazienti con fibrillazione atriale di recente insorgenza (che dura da 3 ore a 7 giorni) che assumevano vernakalant rispetto al 4% dei pazienti randomizzati a placebo (p<0.0001). I risultati dell'ACT III erano simili (51.2% delle cardioversioni con vernakalant contro 3.6% con placebo, p<0.0001).

L'efficacia ha avuto conferma nello studio ACT IV, che ha mostrato risultati simili. Lo studio ACT II evidenziava la cardioversione nel 47% dei pazienti con fibrillazione atriale presente da 3-72 ore, occorsa dopo 24 ore-7 giorni da intervento cardiocirurgico di bypass aorto coronarico o su valvole cardiache, contro il 14% dei pazienti trattati con placebo (p<0.0001).

Il vernakalant è ora oggetto di studi per assunzione orale al fine di mantenere il ritmo sinusale a lungo termine. Studi di fase 2a controllati con placebo hanno dimostrato l'efficacia del farmaco nel mantenimento del ritmo sinusale. Il 61% dei pazienti che avevano assunto il vernakalant per os alla dose di 300 mg erano in ritmo sinusale al termine del follow up, contro il 43% dei pazienti che avevano ricevuto placebo. Con l'assunzione di 600 mg di vernakalant contro placebo, si ottenevano gli stessi risultati (61% dei pazienti che avevano ricevuto vernakalant erano al termine del follow up in ritmo sinusale contro il 43% di coloro che avevano ricevuto placebo).

In uno studio di fase 2b, i pazienti che avevano ricevuto vernakalant alla dose di 500 mg, presentavano un tasso minore di fibrillazioni atriali. Non sono stati riscontrati effetti pro aritmici. I più frequenti effetti avversi riscontrati sono: alterazioni del gusto, starnuti, parestesie ⁷.

Il farmaco si è dimostrato essere inefficace nella fibrillazione atriale presente da più di sette giorni e nel flutter atriale (la cardioversione avveniva rispettivamente nell'8% e nel 2.5% dei casi)⁸. Un importante fattore per quanto riguarda la cardioversione della fibrillazione atriale è dato dalla rapidità con cui avviene il ripristino del ritmo sinusale. Tale processo con vernakalant risulta svolgersi rapidamente ed il tempo di emivita del farmaco è rapido.

Un recente studio ha dimostrato che il vernakalant ha efficacia superiore a quella dell'amiodarone nella cardioversione della fibrillazione atriale di recente insorgenza, ovvero presente da un periodo compreso fra tre ore e sette giorni, oltre ad avere un'azione più rapida⁹.

Infatti la conversione in ritmo sinusale avveniva entro 90 minuti nel 51.7% dei pazienti che avevano ricevuto vernakalant endovena e nel 5.2% dei pazienti trattati con amiodarone endovena. Inoltre, una porzione più alta di pazienti che avevano ricevuto vernakalant erano liberi da sintomi tipici della fibrillazione atriale dopo 90 minuti (53.4% vs 32.8% $p=0.0012$). Non sono stati riscontrati casi di torsione di punta, né di fibrillazione ventricolare, né di tachicardia ventricolare sostenuta o polimorfa. Il tempo impiegato per la cardioversione risulta essere notevolmente minore per il vernakalant rispetto all'amiodarone (tempo mediano di 11 minuti nei responder con vernakalant, mentre la cardioversione con amiodarone richiede fino a 24 ore).

Il vernakalant rappresenta dunque un'alternativa sicura ed efficace all'amiodarone per la cardioversione della fibrillazione atriale di recente insorgenza. Il confronto fra vernakalant e amiodarone è nato dal fatto che quest'ultimo è uno dei farmaci antiaritmici più frequentemente usati nella cardioversione della fibrillazione atriale.

Da notare l'efficacia del vernakalant nel diminuire la frequenza cardiaca limitatamente alla cardioversione a ritmo sinusale, mentre è noto come l'amiodarone riduca la frequenza cardiaca indipendentemente dal ripristino del ritmo sinusale¹⁰.

L'approvazione del farmaco attende il completamento dello studio ACT V, disegnato per verificare sia l'efficacia sia la sicurezza del vernakalant. Il trial non è completato per ragioni di sicurezza (si è verificato shock cardiogeno in un paziente in fibrillazione atriale che aveva ricevuto il vernakalant).

Il rischio tromboembolico

Uno dei primi obiettivi terapeutici da conseguire nel trattamento della fibrillazione atriale è la riduzione del rischio di ictus tramite la prevenzione del tromboembolismo.

Negli ultimi sessanta anni, gli antagonisti della vitamina K (warfarin e acenocumarolo) sono stati largamente prescritti, tuttavia la riduzione del rischio tromboembolico è sempre stata un effetto ottenuto a caro prezzo, a causa delle notevoli limitazioni che ne compromettono efficacia e sicurezza, oltre a renderli difficili da usare.

Trial clinici controllati hanno dimostrato come la terapia anticoagulante tramite inibitori della vitamina K (warfarin) riduca il rischio di ictus ischemico del 68% nei pazienti con fibrillazione atriale, al confronto della limitata efficacia dell'aspirina. L'effetto antitrombotico del warfarin nella fibrillazione atriale è stato dimostrato in pazienti con multipli fattori di rischio. In ogni ca-

so occorre evidenziare che i benefici dell'uso del warfarin nella pratica clinica non sono esenti da rischi, primo di tutti quello emorragico (particolarmente grave quello di emorragia intracranica), per cui sono necessari frequenti monitoraggi dell'INR e aggiustamenti di dose per raggiungere l'efficacia anticoagulante ottimale. Per questo motivo il warfarin ha indicazione specifica nel caso di pazienti con rischio embolico moderato o alto (CHADS2 score maggiore o uguale a 2), per i quali i benefici giustificano chiaramente i rischi. La necessità di costruire schemi da seguire per la stratificazione del rischio tromboembolico nasce con l'intento di guidare le decisioni nel trattamento della fibrillazione atriale, con la consapevolezza che fattori di rischio definiti aumentano il rischio di eventi clinici. Il processo decisionale viene complicato dal fatto che i fattori di rischio per tromboembolia, sono nello stesso tempo fattori di rischio per sanguinamento ed emorragie in corso di trattamento con anti-trombotici. Pertanto, la decisione di iniziare o meno un trattamento con anticoagulanti orali può essere realmente complessa. Nella fibrillazione atriale, i fattori di rischio per ictus comprendono l'età, il sesso, la presenza di ipertensione arteriosa, malattia ischemica, scompenso cardiaco, storia di ictus o attacchi ischemici transitori (TIA), tromboembolismo pregresso e diabete mellito ¹¹.

Gli antagonisti della vitamina K, fra cui il warfarin è certamente il più comune nella pratica clinica, sono stati usati come anticoagulanti per più di 50 anni. A dosaggi appropriati, questi farmaci inibiscono efficacemente la coagulazione ed è stato dimostrato che riducono il rischio di ictus e di tromboembolismo venoso nella fibrillazione atriale.

In ogni caso, gli antagonisti della vitamina K hanno una ristretta finestra terapeutica e una grande individualità di risposta; ne deriva la necessità di frequenti monitoraggi dell'INR e aggiustamenti di dosaggio. Inoltre, mostrano un inizio d'azione ritardata, portando ad un prolungamento delle ospedalizzazioni e all'incremento dei costi sanitari. Nonostante gli attenti aggiustamenti di dose, l'INR è spesso al di fuori del range terapeutico e può aumentare il rischio di tromboembolismo o sanguinamento. Gli aspetti da considerare sono l'interazione con altre classi di farmaci e con alcuni cibi (ad esempio cibi ricchi di vitamina K) e una ben documentata incidenza di sanguinamenti maggiori (dall'1% al 3%), per cui i pazienti vanno istruiti riguardo alle abitudini di vita.

Dabigatran

Dabigatran etexilato è una piccola molecola, un pro-farmaco che non ha attività farmacologica. Dopo somministrazione orale, dabigatran etexilato è rapidamente assorbito e convertito in dabigatran tramite un processo di idrolisi catalizzato da esterasi che avviene nel sangue e nel fegato. Il 20% del dabigatran viene coniugato con acido glucuronico ed escreto tramite il sistema biliare. Il sistema non è metabolizzato dal citocromo P450. L'escrezione del farmaco avviene soprattutto a livello renale, per cui i pazienti con insufficienza renale hanno maggiori concentrazioni del farmaco nel sangue, con conseguente prolungamento del tempo di emivita dello stesso.

Il dabigatran è un potente inibitore diretto, reversibile, della trombina. Poiché la trombina promuove la conversione di fibrinogeno in fibrina nella cascata coagulativa, la sua inibizione previene la formazione di trombi. Il dabigatran prolunga il tempo parziale di tromboplastina attivata (aPTT). Nei pa-

zienti con sanguinamento, il test con aPTT può essere utile nell'identificare l'attività eccessiva anticoagulante, nonostante l'aPTT sia meno specifico per l'effetto di dabigatran a livelli superiori a quelli terapeutici. Il tempo di trombina è il test più specifico per valutare e monitorare, in casi specifici in urgenza o sanguinamento, l'effetto anticoagulante del dabigatran. Il tempo di protrombina (INR) è aumentato dal dabigatran, ma è meno specifico del tempo di trombina.

Il trial RE-LY, che confrontava due dosi fisse di dabigatran (110 mg e 150 mg), 2 volte al giorno rispetto al trattamento convenzionale con warfarin (INR 2-3) ha valutato la prevenzione dello stroke, le complicazioni tromboemboliche e le emorragie pericolose per la vita. Il trial, disegnato come studio di non-inferiorità, ha randomizzato 18.113 pazienti con fibrillazione atriale non valvolare. In tale studio, l'età media dei pazienti era 72 anni. Lo studio RE-LY ha dimostrato che il dabigatran exetilato è non inferiore al warfarin alla sua dose più bassa (110 mg) e superiore al warfarin alla dose più alta (150 mg) nel prevenire l'ictus tromboembolico nel contesto della fibrillazione atriale parossistica o permanente. Il tasso di ictus o tromboembolismo è risultato essere dell'1.69% per anno nel gruppo del warfarin, confrontato con l'1.57% per anno nel gruppo che ha ricevuto 110 mg di dabigatran e 1.07% per anno per il gruppo che ha ricevuto 150 mg di dabigatran¹².

L'incidenza di sanguinamento maggiore era del 3.57% per anno nel gruppo con warfarin, confrontata con il 3.11% per anno nel gruppo con 110 mg di dabigatran e 3.34% per anno nel gruppo che ha ricevuto 150 mg di dabigatran¹³.

Inoltre, il tasso di ictus emorragico era dello 0.73% per anno nel gruppo con warfarin, confrontato con lo 0.19% del dabigatran a 110 mg e 0.33 del dabigatran 150 mg.

In generale, il trattamento con dabigatran alla dose di 110 mg due volte al giorno è correlato ad un tasso di ictus ed embolia sistemica simile al warfarin, ma con un'incidenza minore di emorragia.

In pazienti con fibrillazione atriale e rischio di stroke, entrambe le dosi di dabigatran confrontate col warfarin hanno un rischio minore di emorragia sia intracranica che extracranica nei pazienti con età minore o uguale a 75 anni. Nei pazienti con più di 75 anni trattati con dabigatran, l'emorragia intracranica è una complicanza meno frequente rispetto ai pazienti trattati con warfarin, ma le emorragie extracraniche hanno frequenza pari o maggiore nei pazienti che assumono dabigatran ad entrambe le dosi rispetto al warfarin.

Infatti il rischio di sanguinamento in pazienti con meno di 75 anni è dell'1.89% nel dabigatran a 110 mg, mentre è del 3.04% nel warfarin; nei pazienti con età superiore o uguale a 75 anni il rischio è simile nei due gruppi (4.43% dabigatran vs 4.37% warfarin).

Per quanto riguarda il dabigatran ad alta dose, il rischio di sanguinamento risulta essere del 2.12% mentre è del 3.04% nei pazienti con meno di 75 anni. Nei pazienti con età superiore o uguale a 75 anni, il rischio di sanguinamento maggiore è del 5.1% nel gruppo che assume dabigatran contro il 4.37% nel gruppo che assume warfarin¹⁴.

Nel complesso, a causa del contesto (trial clinico controllato), il tasso di sanguinamento nel gruppo con warfarin è risultato minore (3.6% per anno) rispetto a quanto usualmente riscontrabile nel "mondo reale" non selezionato.

Infine si segnala il riscontro di un numero superiore di infarti miocardici

nei gruppi di pazienti trattati con entrambe le dosi di dabigatran rispetto al warfarin (0.64% per anno nei pazienti con warfarin, 0.82% per anno nei pazienti che assumevano 110 mg di dabigatran, 0.81% per anno nei pazienti che assumevano 150 mg di dabigatran). Il motivo di tale effetto resta per ora sconosciuto e sarà oggetto di rivalutazione in trial specifici, dedicati al ruolo del farmaco nelle sindromi coronariche acute.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Camm J*. Antiarrhythmic drugs for the maintenance of sinus rhythm: risks and benefits. *Int J Cardiol* 2011; Doi:10.1016/j.ijcard.2011.06.012
- 2) *Lim SH, Calkins H*. Update on the management of atrial fibrillation: anticoagulation and medical therapy. *Curr Cardiol Rep* 2011; 13:387-393
- 3) *Dobrev D, Nattel S*. New antiarrhythmic drugs for treatment of atrial fibrillation. *The Lancet* 2010; Doi:10.1016/S0140-6736(10)60096-7
- 4) *Singh BN, Stuart J*. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* (2007):357,10
- 5) *Connolly SJ, Camm AJ*. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med*, November 2011; 10,1056
- 6) *Mao Z, Wheeler JJ*. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of vernakalant hydrochloride injection (RSD1235) in atrial fibrillation or atrial flutter. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2011; 38:541-562
- 7) *Camm AJ, Savelieva I*. New antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: focus on dronedarone and vernakalant. *J Interv Card Electrophysiol* 2008; 23:7-14
- 8) *Roy D, Pratt C M*. Vernakalant Hydrochloride for Rapid Conversion of Atrial Fibrillation: A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Circulation* 2008; 117:1518-25
- 9) *Camm AJ, Capucci A*. A Randomized Active-Controlled Study Comparing the Efficacy and Safety of Vernakalant to Amiodarone in Recent-Onset Atrial Fibrillation. *JACC* 2011, January; 18:313-21
- 10) *Stiell IG, Roos JS*. A multicenter, open-label study of vernakalant for the conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *American Heart Journal* 2010; June: 1095-1101
- 11) *Camm AJ, Lip GYH et al*. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2010; Doi:10.1093
- 12) *Hankey GJ, Eikelboom JW*. Dabigatran Etxilate: A New Oral Thrombin Inhibitor. *Circulation* 2011; 123:1436-50
- 13) *Ezekowitz MD, Wallentin L*. Dabigatran and Warfarin in Vitamin K Antagonist-Naive and experienced cohorts with atrial fibrillation. *Circulation* 2010; 122: 2246-53
- 14) *Eikelboom JW, Wallentin L*. Risk of bleeding with 2 doses of Dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) Trial. *Circulation* 2011; 123:2363-72