

Capítulo 3.**Características particulares de cada ACOD.
Enumeración de estudios clínicos.**

Los cuatro ACOD que están en uso en distintos países, aunque algunos aún no están aprobados en todos, se muestran en la figura 10.



Figura 10.

Sus características comunes son su empleo clínico en dosis predecibles y con escasa necesidad de ajuste, su forma rápida de inicio y fin de su acción (rápido on/off), de monitoreo innecesario, pocas interacciones con alimentos y otros fármacos y, hasta hace poco, la ausencia de antídotos disponibles comercialmente para corregir su efecto anticoagulante (vide infra).

El anti-IIa, dabigatrán (Pradaxa®) se comercializa en cápsulas duras de 75 y 110 mg, el rivaroxabán (Xarelto®) en tabletas de 10 mg, el apixaban (Eliquis®) en tabletas de 2.5 mg y el edoxabán (Lixiana®, Savaysa®) en comprimidos de 30 mg.

El primero de los ACOD que entró en uso terapéutico fue el **Dabigatrán (Pradaxa®)** (Fig 11) que se comercializa en cápsulas duras de 75 y 110 mg. Fué aprobado en Europa en 2008 y en US en 2010. Las tabletas de dabigatrán son higroscópicas, absorben la humedad del aire, por lo que no deben extraerse de su envase sino en el momento de ingerirlas. Es un inhibidor directo, selectivo y reversible de la trombina (FIIa). Es una prodroga que se administra como etexilato

de dabigatrán (encapsulado con ácido tartárico) para favorecer su absorción gastrointestinal ¹.

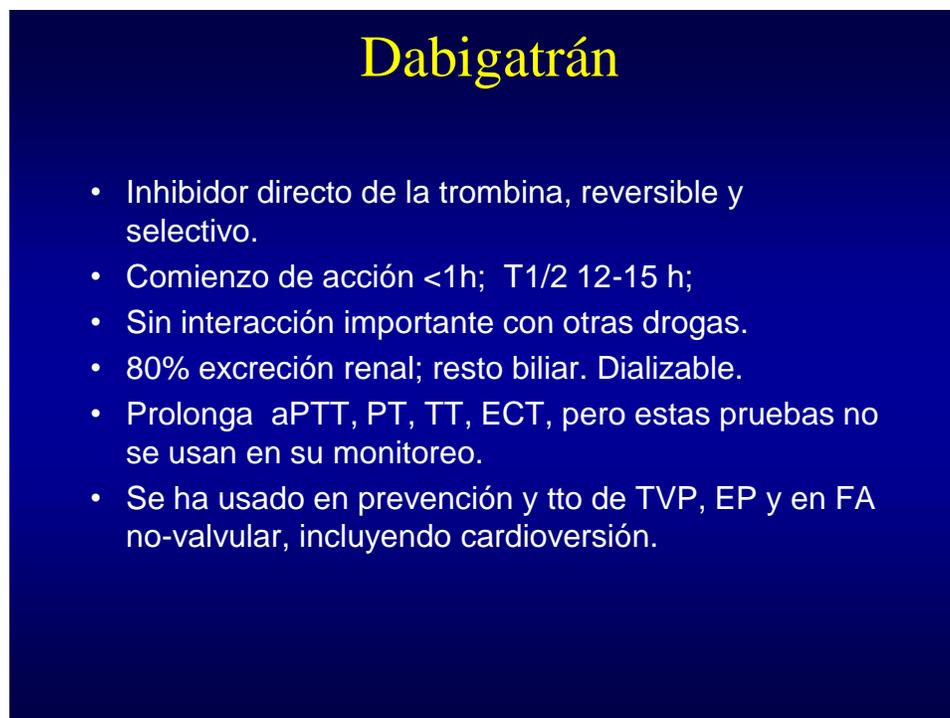


Figura 11.

Tiene una vida media de 12-15 horas, y aunque su acción se inicia en poco más de 1 hora, su efecto óptimo se alcanza entre 2 y 4 horas. El 80% se elimina por vía renal y el resto por vía biliar, y es dializable. Los efectos secundarios más comunes, además de la posibilidad de sangramientos, incluyen entre otros, dispepsia, vómitos y cambios en el hábito intestinal, aunque un estudio reciente ² no mostró aumento significativo de síntomas gastrointestinales como dispepsia o hemorragia gastrointestinal que ameriten hospitalización o gastroscopia en comparación al uso de warfarina en pacientes con FA.

A pesar de que el dabigatrán necesita pH ácido para su óptima absorción, la administración concomitante de inhibidores de la bomba de protones (omeprazol y similares) o de inhibidores de los receptores de histamina (ranitidina y similares), aunque pudieran reducir su absorción y biodisponibilidad ³, no parecen influenciar en forma significativa su farmacocinética ni afectan la

respuesta clínica, por lo que pueden administrarse en forma conjunta. Lo mismo se aplicaría para los inhibidores directos del factor Xa.

No presenta interacción importante con otras drogas, excepto con la quinidina que no debe usarse simultáneamente con el dabigatrán⁴. Hay que usarlo con precaución cuando se usan concomitantemente con inhibidores de la Glicoproteína-p (GPp, un componente de la capa lipídica celular implicada en el transporte transmembrana⁵), como la amiodarona, la claritromicina y el verapamil (vide infra, que pueden aumentar hasta en un 60% la concentración de dabigatrán), o con sus inductores como la rifampicina que reducen su efecto anticoagulante.

Puede prolongar los tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT), tiempo de protrombina (PT), tiempo de trombina (TT), y tiempo de ecarina (ECT), aunque ninguna de estas pruebas se usa para su monitoreo de rutina. También inhibe la agregación plaquetaria inducida por trombina pero no afecta la acción de otros agonistas de agregación como colágeno, ácido araquidónico o ADP.

Se ha usado en la prevención y tratamiento de la trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar (TVP y EP) y en FA no-valvular (estudio RE-LY⁶). Los primeros estudios clínicos (BISTRO I y II) fueron en reemplazo de cadera y rodilla^{7, 8}.

La EMA (Agencia Europea del Medicamento), autorizó recientemente el uso del dabigatrán, en esquemas de 110 y 150mg c/12h, para la prevención y tratamiento de la TVP y del EP y prevención de recurrencias⁹.

La FDA aprobó en Nov-2015, el uso del dabigatrán para la prevención de ETV después de cirugía de reemplazo de cadera¹⁰.

Igualmente, la NICE, (UK's National Institute for Health and Clinical Excellence), basándose en los resultados de los estudios RECOVER¹¹, RECOVERY II,¹², RE-MEDY and RE-SONATE,^{13, 14}, ha aprobado el uso costo-efectivo del dabigatrán en el tratamiento de la TVP y EP¹⁵, sobre todo para los pacientes con riesgo de recurrencia.

Es importante señalar aquí, la mención de no-valvular cuando se usan las recomendaciones terapéuticas tanto del dabigatrán como para los demás ACOD,

ya que todos los estudios hechos con los ACOD en FA han sido con pacientes no-valvulares.

Ni las pautas de la American Heart Association ni la FDA, han aprobado el uso de los ACOD en FA cuyo origen primario sea un problema valvular con repercusión hemodinámica. Eso engloba las valvulopatías reumáticas (enfermedad mitral reumática, estenótica o con regurgitación), reparación valvular previa y los reemplazos valvulares con prótesis mecánicas o bioprostéticas que requieran anticoagulación, ya que en estos pacientes, que representan el 5.1% de todos los pacientes con FA (AFNET database), el riesgo de ictus (stroke \uparrow x 17) se multiplica^{16,17, 18}.

Un estudio en el que se intentó usar el dabigatrán en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas, fue paralizado prematuramente por aumento de eventos hemorrágicos y trombóticos en el grupo tratado con dabigatrán¹⁹.

Sin embargo, un análisis del estudio ARISTOTLE, (en el que los pacientes con estenosis mitral o válvulas mecánicas eran excluidos), mostró que hasta un cuarto de los pacientes incluidos en el estudio (26.4%) tenían algún tipo de valvulopatía además de FA (regurgitación o estenosis aortica, regurgitación o estenosis mitral moderada, regurgitación o estenosis tricuspídea, reparaciones valvulares, o reemplazo con válvulas cardíacas biológicas) y en ellos, no hubo diferencias importantes entre los pacientes tratados con antivitamina-K y los tratados con apixabán²⁰.

Otros pacientes con FA que tampoco deben ser tratados con ACOD sino con warfarina, son los pacientes con hipertiroidismo y FA (6.7% de las FA), depuración de creatinina $<30\text{mL}/\text{min}$ y FA (3.7% de las FA), además de la enfermedad mitral con FA (3.7% de las FA). Vemos por lo tanto, que casi el 20% de pacientes con FA no son elegibles para el tratamiento con ACOD.

Una alternativa al tratamiento preventivo del ictus en FA en aquellos pacientes de alto riesgo que no puedan recibir anticoagulantes orales, podría ser el uso del WATCHMAN (Boston Scientific), un artilugio para ocluir la orejuela izquierda^{21, 22}, descrito hace unos años pero que ha sido aprobado

recientemente por la FDA para ésta situación ²³, aunque informes recientes cuestionan su utilidad, o la tachan de relativa, pues la incidencia de complicaciones fue similar a las de la warfarina. Aunque los ictus isquémicos son más escasos con warfarina, se compensan con los hemorrágicos que fueron menos frecuentes con el WATCHMAN. El uso cada vez más frecuente de los ACOD, pueden reducir aún más la necesidad del WATCHMAN ^{24, 25}. En cuanto a costo/efectividad, tanto el WATCHMAN como los ACOD, parecen superar a la warfarina en el tratamiento a largo plazo de la FA ²⁶.

Ante la duda de aumento de IM como acción común a todos los inhibidores de trombina (pasó con el Ximelagatrán [SPORTIF III –V, EXULT-A, THRIVE] y con el AZD0837 ²⁷, y la posibilidad de incrementar ictus isquémico, hemorragia

intracerebral (HIC) y otras hemorragias graves con su uso, la FDA, sin suspenderlo, recomendó estudios adicionales, (Enero 13, 2014) y por las mismas razones algunos investigadores ²⁸, recomiendan la necesidad de monitoreo y ajuste de dosis luego de que el New York Times publicara la preocupación de los investigadores de Boehringer-Ingelheim sobre la posibilidad de complicaciones hemorrágicas no reportadas en su momento ²⁹.

Aunque esta preocupación relativa por el aumento numérico aunque no-significativo, de IM con el uso del dabigatrán, no era evidente en el “mundo real” de la terapéutica clínica ³⁰, las dudas se aclararon definitivamente en mayo-2014, cuando la FDA, después de estudios más completos que incluyeron más de 134.000 pacientes, informó que, en comparación con la warfarina, **el uso del Dabigatrán no está asociado con aumento de IM.**

La FDA concluye que el uso del dabigatrán se asocia con menor riesgo de ictus isquémico, hemorragia intracraneal y muerte, en comparación con warfarina, aunque aumenta el riesgo de hemorragia gastrointestinal severa ³¹.

Como se indicó, el riesgo de IM, una preocupación que existía sobre el dabigatrán, fue similar para las dos drogas.

Dos nuevos estudios, que analizados en conjunto muestran una disminución del 65% de riesgo de hemorragia intracraneal en relación a warfarina,

arrojan nuevos datos sobre el riesgo hemorrágico de los pacientes con FA tratados con dabigatrán.

El primero informa que, en comparación con warfarina, la administración de dabigatrán, 150mg/día, se asoció con un 30% más de eventos hemorrágicos, un 58% más sangramiento mayor y un 85% más de sangramiento gastrointestinal³² en pacientes que iniciaron el tratamiento anticoagulante por FA..

El segundo publicado en Circulation, no mostró aumento de sangramientos graves por el dabigatrán pero hubo un 28% mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal aunque con riesgo significativamente menor de hemorragia intracraneal (1.8 vs 0.6%, $p < 0.001$)³³.

Un reanálisis del estudio ROCKET-AF, muestra que efectivamente el tratamiento de pacientes con FA no-valvular con dabigatrán se asocia con mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal que la warfarina, pero sin que aumente la posibilidad de hemorragia fatal o grave³⁴.

Recientemente se informó que el dabigatrán también puede utilizarse, con buenos resultados, en cardioversión³⁵, e igualmente, se observó que tanto el dabigatrán como el rivaroxabán, actúan con la misma eficacia y seguridad que la warfarina en casos del tratamiento de la FA por ablación (con radiofrecuencia o criobalón) percutánea intravascular, para la prevención de fenómenos tromboembólicos asociados al procedimiento³⁶.

Aparentemente un mes de tratamiento previo con dabigatrán antes de la cardioversión, es tan efectivo como la warfarina en la prevención de episodios tromboembólicos³⁷.

El tratamiento de la FA por ablación, se hace convencionalmente sin interrumpir la warfarina, pero con frecuencia se practica una ecocardiografía transesofágica (ECT) previa si el INR del paciente muestra dudas o ese día no está en ritmo sinusal, lo que añade costo y tiempo al procedimiento.

Un estudio reciente sugiere que si el paciente ha estado recibiendo por al menos un mes algún ACOD (al menos con rivaroxabán y apixabán en éste estudio), puede practicarse con seguridad la ablación sin tratamiento puente con heparina y sin practicar la ECT³⁸.

No deben suspenderse además, los anticoagulantes orales de cualquier tipo que reciba el paciente antes de la ablación, porque si se hace, parece haber aumento contrastado de eventos isquémicos cerebrales (ictus) ³⁹.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA), oficializó recientemente las indicaciones del dabigatrán para incluir el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y del embolismo pulmonar (EP) además de su uso en la prevención de la TVP y EP recurrentes en adultos ⁴⁰.

Las indicaciones aprobadas por la FDA en USA, incluyen la prevención del embolismo sistémico (stroke) en pacientes con FA no-valvular, el tratamiento de TVP y EP en pacientes que recibieron anticoagulación parenteral por 5-10 días, y la prevención de TVP y EP en aquellos pacientes previamente tratados para esa patología ⁴¹.

Otro dato interesante sobre el dabigatrán, quizá extrapolable a los otros ACOD, es que la adherencia al tratamiento es, en general buena, ya que solo un 28% de los pacientes mostró una adherencia insuficiente y estos pacientes mostraron aumento de eventos adversos cardiovasculares ⁴².

Aunque todavía son datos preliminares, es prudente recordar que algunas variantes genéticas pueden afectar la respuesta clínica al dabigatrán. El análisis del genoma ha permitido identificar que los portadores del alelo CES 1 (carboxil-esterasa hepática 1) rs2244613, en los pacientes de origen europeo del estudio RE-LY tuvieron menor riesgo hemorrágico por la modulación de la conversión del dabigatrán etexilato a su principio metabólico activo lo que ocasiona una disminución entre el 15 [heterocigotos] y el 28% [homocigotos] de su nivel plasmático. No se encontró relación con la frecuencia de eventos isquémicos. Por otro lado los alelos CES 1 rs8192935 y ABCB 1 [ATP-dependent P-glycoprotein intestinal efflux transporter] SNP rs4148738, aunque también participan en la farmacocinética del dabigatrán, producen mayores niveles plasmáticos del metabolito activo, pero esto no parece tener repercusión clínica ⁴³.

Recordemos que ni el Citocromo P450 ni otras óxidoreductasas participan en el metabolismo del dabigatrán ⁴⁴.

Se han señalado algunas diferencias en el tratamiento con dabigatrán según el sexo del paciente. Las mujeres parecen recibir, en general, dosis menores del anticoagulante, aunque las dosis altas reducen en ellas la posibilidad de ictus ⁴⁵.

Rivaroxabán

- Inhibidor directo del Factor Xa (tanto libre como el asociado a protrombinasa o al coágulo).
- Efectivo con una sola dosis oral diaria, preferiblemente antes de cenar.
- Se metaboliza principalmente vía CYP.
- Efectivo en prevención y tratamiento de TVP y en prevención de ictus en FA.
- No provoca alteraciones hepáticas detectables.
- Sin interacción importante con otras drogas.
- Los estudios iniciales mostraron exceso de sangramiento con dosis \geq de 30mg/día.

Figura 12.

El siguiente ACOD en entrar en terapéutica fue el **Rivaroxabán (Xarelto®)**, (Fig 12) un inhibidor directo del FXa, tanto libre como el que se encuentra en el complejo de protrombinasa o en el coágulo-trombo. Se administra (tabletas de 10 mg) preferiblemente antes de la cena (su absorción no cambia con el pH gástrico y se incrementa de forma discreta por la administración conjunta con alimentos) y es efectivo con una sola dosis diaria. Las dosis \geq de 30mg/día pueden asociarse con sangramientos. Se metaboliza en el hígado a través de la vía de los citocromos (CYP, P450-A4) y se excreta tanto por vía renal (66%) como biliar (28%).

Farmacocinética y farmacodinamia del rivaroxabán: administrado por vía oral en dosis única, alcanza su concentración máxima a las 2 horas. Su vida media es de 5-9 horas en administraciones múltiples diarias y puede aumentar en ancianos y en insuficiencia renal. Presenta una biodisponibilidad por vía oral del 80%. El efecto del rivaroxabán sobre el factor Xa desaparece por completo de 12-24 h después de su suspensión.

El rivaroxabán, como el resto de los inhibidores directos y específicos del Factor Xa, no necesita de la antitrombina como cofactor para ejercer su acción

(como sí lo necesitan, las heparinas, otros glicosaminoglicanos y los pentasacáridos sintéticos).

El rivaroxabán, puede prolongar los tiempos de tromboplastina parcial activada (aPTT), tiempo de protrombina (PT), tiempo de trombina (TT), y tiempo

de ecarina (ECT), aunque ninguna de estas pruebas se usa para su monitoreo de rutina.

Se ha usado en la prevención y tratamiento de la trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar (TVP y EP, estudios RECORD 1,2,3 y 4^{46, 47, 48, 49} y estudio EINSTEIN⁵⁰), y en FA no-valvular (estudio ROCKET-AF⁵¹).

Cada vez más estudios comprueban la efectividad y seguridad del rivaroxabán en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa⁵².

No provoca alteraciones hepáticas detectables y no presenta interacción significativa con otras drogas, pero debe administrarse con precaución si se usan concomitantemente con inhibidores potentes del CYP, como ritonavir, ketoconazol y rifampicina. Los efectos adversos secundarios más frecuentes son náuseas, vómitos y estreñimiento.

El rivaroxabán está aprobado en Europa y en USA, para reducir el riesgo de ictus en FA no-valvular. También está aprobado para reducir el riesgo de TVP y EP en el post-operatorio de cirugía de rodilla y cadera, para el tratamiento de TVP y EP y para reducir el riesgo de recurrencias de TVP y EP después del tratamiento inicial.

Un estudio reciente (VENTURE-AF) comprueba que el uso de rivaroxabán previo al tratamiento por ablación en pacientes con FA, es seguro sin necesidad de su interrupción previa⁵³.

Aún en los mayores de 75 años, la eficacia relativa del rivaroxabán en comparación con warfarina, se mantiene igual que en pacientes más jóvenes, según análisis secundarios del estudio ROCKET-AF^{54, 55}.

Un análisis reciente del estudio ROCKET-AF, evalúa la efectividad del rivaroxabán en comparación con warfarina en pacientes diabéticos con FA, (39% del total de pacientes del estudio), en tratamiento bien con antidiabéticos orales o

bien con insulina, concluyendo que en este tipo de pacientes ambos anticoagulantes son igualmente efectivos y seguros ⁵⁶.

La NICE (the UK's National Institute for Health and Care Excellence), aunque de momento en forma provisional, aprobó el uso de dosis bajas de

Pérez-Requejo, JL, Martínez, E, Castillo, E, Pérez-Etzedgui, G, 2016 Página 30

rivaroxabán, 2.5 mg/día, para su uso concomitante con la doble terapia antiplaquetaria (aspirina + clopidorel o ticlopidina) en la prevención secundaria de eventos cardiovasculares agudos, según resultados del estudio ATLAS-ACS2-TIMI 51⁵⁷. La Comisión Europea ya había aprobado esta indicación en 2013⁵⁸.

Sin embargo, la posibilidad de su uso en dosis bajas (2.5mg/día) asociado a antiplaquetarios en síndromes coronarios agudos (ATLAS ACS TIMI-51), no ha sido aprobada por la FDA (enero 2014) ya que dicho estudio solo mostró una $p < 0.032$, cuando se exige una $p < 0.01$ para este tipo de recomendaciones ⁵⁹.

En el Congreso Europeo de Cardiología celebrado en Barcelona, España en septiembre del 2014, y publicado recientemente, se presentó el primer estudio prospectivo y comparativo, el estudio X-VerT (eXplore the efficacy and safety of once-daily oral riVaroxaban for the prevention of caRdiovascular events in patients with non-valvular aTtrial fibrillation scheduled for cardioversion entre el rivaroxabán y warfarina en situaciones de cardioversión electiva en casos de FA no-valvular ⁶⁰).

Informa dicho estudio que rivaroxabán, 20mg/día (o 15mg/día si la depuración de creatinina está entre 30-49 mL/min), administrado una semana previa a la cardioversión, es tan efectivo como la terapia usual (según pautas generalmente aceptadas) con warfarina (INR 2.0-3.0) durante las tres semanas previas a la cardioversión. Ambos tratamientos fueron mantenidos las seis semanas siguientes a la cardioversión y, en general, ambos tratamientos fueron comparativamente seguros y efectivos.

Esta posibilidad de cardioversión temprana es muy atractiva para la mayoría de los cardiólogos consultados.

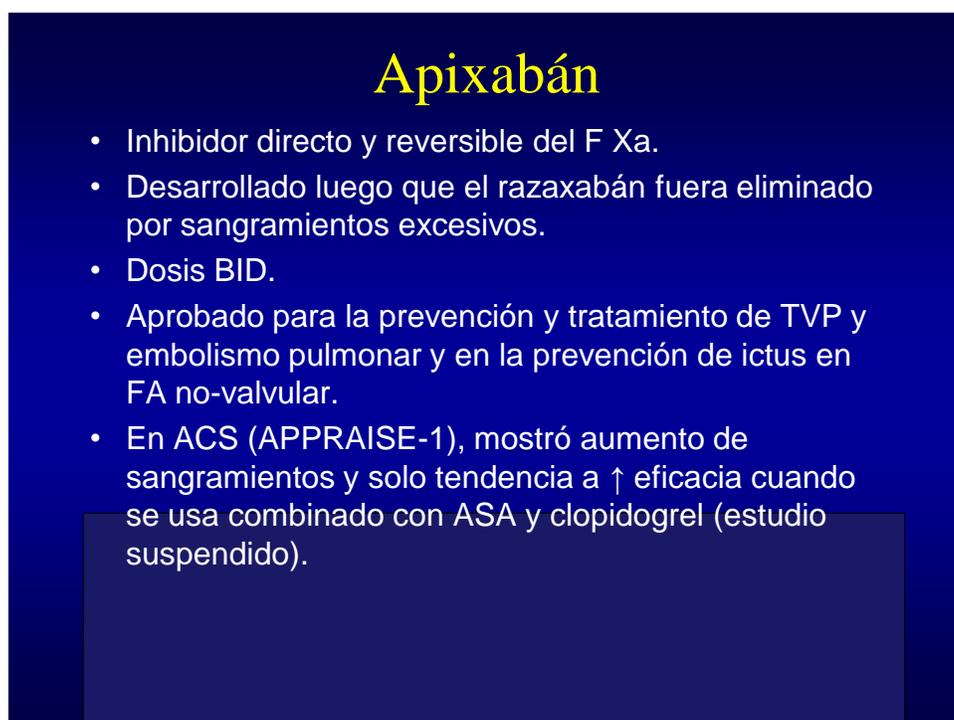


Figura 13.

Otro inhibidor directo del Factor Xa, es el **Apixabán (ELIQUIS®)**, (Fig 13) que tiene una vida media de 12 horas y se presenta en tabletas de 2.5mg.

El apixabán es inhibidor directo y reversible del FXa desarrollado luego de que la molécula predecesora, el razaxabán, no diera resultado por sangramiento excesivo. Se administra cada 12 horas y se emplea en la prevención y tratamiento de la TVP (aprobado por la FDA en post-operatorio de cirugía de rodilla y cadera, Marzo 2014) y en la prevención de ictus en la FA no-valvular (aprobado por la FDA , Diciembre 2012) (estudio ARISTOTLE)⁶¹.

Inhibidores potentes de citocromos (CYP 3A4) y de la glicoproteína p (GPp), como la amiodarona, la claritromicina y el verapamil, pueden aumentar los niveles plasmáticos del apixabán.

Un estudio postulando su uso en síndromes coronarios agudos, fue suspendido por sangramientos (APPRAISE-1) sin incrementar la eficacia de aspirina + clopidogrel⁶².

En diciembre del 2013, la FDA emitió una nota de precaución ya que discontinuar apixabán (a no ser por complicación hemorrágica) sin administrar otro anticoagulante alternativo, provoca un riesgo inaceptable de eventos

Pérez-Requejo, JL, Martínez, E, Castillo, E, Pérez-Etzedgui, G, 2016 Página 32

trombóticos (incluyendo ictus) en pacientes con FA no-valvular (más adelante explicaremos como se hace el “bridging” de un anticoagulante a otro). La FDA mantiene los avisos de precaución por riesgo aumentado de hematoma espinal o epidural en pacientes que reciban apixabán y se les practica anestesia neuroaxial.

Sin embargo, un estudio reciente sobre complicaciones hemorrágicas, muestra que el tratamiento con apixabán comparado con warfarina, estuvo asociado con menos hemorragias intracraneales, menos complicaciones asociadas a hemorragias extracraneales y un 50% de reducción en eventos fatales a los 30 días⁶³.

En un subgrupo de pacientes en este mismo estudio (ARISTOTLE) se comprobó que en aquellos que recibían concomitantemente warfarina y amiodarona, aumentó el riesgo de ictus o embolismo sistémico, lo que no sucedió en los que recibían amiodarona en el grupo del apixabán, que siguieron mostrando la misma reducción de riesgo de ictus, embolismo sistémico, mortalidad y sangramiento mayor de los que no recibían amiodarona además del apixabán⁶⁴.

Aunque se sugirió que la respuesta al apixabán podría ser distinta según el sexo del paciente, se concluyó que, aunque la incidencia de ictus es igual en ambos sexos, las mujeres tienen menor mortalidad y menos sangramientos, pero no hay diferencias de género entre las respuestas a la warfarina o al apixabán⁶⁵.

Además de estar aprobado en Europa el uso del apixabán para la prevención de ictus en pacientes con FA-no valvular y para la profilaxis de TVP en el post-operatorio de cirugía de cadera y rodilla, en julio del 2014, también fue aprobado su uso para el tratamiento de la TVP y del EP y para la recurrencia de ambas patologías⁶⁶. En agosto 2014, la FDA también autorizó esta indicación del apixabán⁶⁷.

Como mencionamos (vide supra) la recomendación de no usar apixabán, como los demás ACOD, en pacientes con AF y alguna valvulopatía, pudiera modificarse en breve⁶⁸.

En pacientes de alto riesgo, la presencia de IC previa o aguda, aumenta el riesgo de complicaciones después de un evento coronario agudo. Un estudio reciente ⁶⁹ concluye que el apixabán no reduce significativamente esas complicaciones y puede aumentar el riesgo hemorrágico, aunque en aquellos con IC aguda, se muestra una tendencia a menor número de eventos clínicos.

Pérez-Requejo, JL, Martínez, E, Castillo, E, Pérez-Etzedgui, G, 2016

Página 33

Recordemos que otros ACOD incluyendo el rivaroxabán (Xarelto, Bayer Pharma/Janssen Pharmaceuticals) y el dabigatran (Pradaxa, Boehringer Ingelheim), también han sido aprobados por la FDA para el tratamiento de la TVP y del EP, así como para la prevención de recurrencias de esta patología.

Edoxaban

- Inhibidor oral, directo y reversible del factor Xa.
- Biodisponibilidad oral, 62%, tMax 1-2 h. Excreción renal, 50%. Ki Xa, 0.561 nM.
- Dosis (30-60mg) cada 24 h.
- Efectivo en prevención y tratamiento TVP.
- No inferior a warfarina en la prevención de ictus (strokes) en pacientes con FA no-valvular.
- Sangramientos (excepto GI) y muerte, significativamente inferiores.

Figura 14.

El último (por ahora) inhibidor del FXa en el mercado es el **Edoxabán** (**Lixiana®**, **Savaysa®**) (Fig 14) que se presenta en comprimidos de 30mg y se administra en dosis de 30-60 mg/cada 24 horas. La dosis debe reducirse si hay disfunción renal, bajo peso o tratamiento concomitante con inihidores de la GPp, como el verapamil y la quinidina.

Es un inhibidor oral, directo y reversible del factor Xa, que se excreta en un 50 % por vía renal. Los estudios muestran su efectividad en la prevención y tratamiento de la TVP y en la prevención de ictus en FA no-valvular (estudio ENGAGE AF-

TIMI 48 ⁷⁰) con disminución, en éste último, de la mortalidad y del sangramiento (excepto gastrointestinal) en comparación con la warfarina.

Basándose en los resultados de este estudio, la FDA aprobó en octubre 2014, el uso del edoxabán para la prevención de ictus en pacientes con fibrilación auricular, sobre todo en aquellos con disfunción renal (depuración de creatinina <80mL/min). Sobre el rivaroxabán, tienen además la ventaja de no necesitar una cena abundante para su ingestión ⁷¹.

En enero 2015, la FDA ratifica su autorización para el uso del edoxabán en el tratamiento de la TVP y EP en pacientes que hayan recibido anticoagulantes parenterales por 5-10 días y para la prevención de ictus y otros cardioembolismos sistémicos en pacientes con FA no-valvular aunque señala que en aquellos pacientes con función renal normal (depuración de creatinina >95mL/min), el edoxabán pudiera ser menos efectivo ⁷².

Recientemente, la Agencia Europea del Medicamento (European Medicines Agency (EMA) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), aprobó también, como la FDA, el uso del edoxabán para la prevención del ictus y del embolismo sistémico en pacientes con FA no-valvular que tengan insuficiencia cardíaca, diabetes o hipertensión, que sean mayores de 74 años o hayan tenido ictus o eventos isquémicos transitorios, así como para la prevención y el tratamiento del tromboembolismo venoso recurrente en pacientes con embolismo pulmonar o trombosis venosa profunda ⁷³.

En junio 2015, la Comisión Europea aprobó el edoxabán para el tratamiento de la FA no-valvular de alto riesgo y prevención y tratamiento de la TVP y EP ⁷⁴.

Como se señaló en el primer capítulo, los individuos con variantes genéticas del CYP2C9 y de VKORC1, tienen mayor sensibilidad a la warfarina con aumento del riesgo hemorrágico. Estudios recientes muestran que en estos casos el edoxabán es una alternativa válida ^{75,76}.

Como mencionamos al inicio de esta presentación no analizaremos en detalle cada uno de los estudios clínicos publicados hasta ahora con los ACOD, por lo que la figura 15 sirve solo para mostrar la increíble cantidad de estudios clínicos controlados que se han hecho hasta ahora con los ACOD en decenas de

miles de pacientes, algo nunca visto hasta ahora con ningún otro tipo de medicamentos, ni siquiera con las estatinas, que cuando entraron en uso, cada laboratorio quería desarrollar la suya y ahora algo similar pasa con los ACOD, preocupación lógica teniendo en cuenta el enorme número de pacientes en todo el mundo que dependen del tratamiento crónico con anticoagulantes orales.

Esta cantidad de estudios es aún más sorprendente si consideramos que todos fueron hechos en el transcurso de los últimos 6-7 años.

ACOD : Estudios clínicos			
<p><u>Dabigatrán</u> (Pradaxa®)</p> <p>BISTRO-1,2,3,TVP-p Re-NOVATE, 1,2 TVP-p RE-MODEL, TVP-p RE-MOBILIZE, TVP-p RE-SONATE, TVP-p RE-COVER 1,2, TVP-tto RE-MEDY, TVP-tto RE-LY, FA RELY-ABLE, FA PETRO, FA RE-ALIGN, Válvulas REDEEM, acs</p> <p>2013, Alerta↑↑ IM ???</p> <p>FDA Enero, 2014 ↑↑ Ictus, HIC ??? Estudios adicionales.</p>	<p><u>Rivaroxabán</u> (Xarelto®)</p> <p>RECORD-1,2,3,4,TVP-p MAGELLAN, TVP-p EINSTEIN-DVT, TVP-tto EINSTEIN-PE, tto, EINSTEIN-EXT, TVP-tto ATLAS-ACS -1,2, acs ? ROCKET-AF, FA PIONEER, PCI+FA COMPASS, IM&PAD</p>	<p><u>Apixabán</u> (Eliquis®)</p> <p>ADVANCE-1,2,3, TVP-p APROPOS, TVP-p ADOPT, TVP-p BOTICELLI, TVO-tto AMPLIFY-EXT, TVP+PE ARISTOTLE, FA AVERROES, FA APPRAISE -1,2(*), acs •Suspendido</p> <p><u>Edoxabán</u> (Lixiana®Savaysa®)</p> <p>STARS, TVP-p Hokusai-VTE, tto-TVP ENGAGE-AF 1,2,3, F</p>	<p><u>Otamixabán i.v.</u> (Sanofi)</p> <p>SEPIA-ACS 1TIMI-42,acs TAO, acs* *Sin eficacia, y suspendido junio-2013.</p> <p><u>Darexabán*</u> (Astellas Pharma)</p> <p>ONIX-3, TVP-p PEARL, TVP-p RUBY-1, acs OPAL-2, FA *Descontinuado.</p> <p><u>Betrixabán</u> (Merck & Portola)</p> <p>Explore-Xa, FA EXPERT, TVP-p APEX trial, TVP-p, going</p>

Figura 15.

Del primero en comercializarse, el dabigatrán, es por supuesto del que más estudios clínicos se hicieron, tanto en prevención como en tratamiento de la TVP y para la prevención de ictus en fibrilación auricular no-valvular. Le siguió luego el rivaroxabán y más tarde el apixabán y el edoxabán, el más nuevo. Otros como el otamixabán, darexabán y betrixabán, están mucho menos estudiados, en fase de investigación clínica y en algunos casos suspendidos por falta de eficacia o incidencia inaceptable de complicaciones hemorrágicas.

Además de los estudios mencionados, muchos otros están en fase de diseño y ejecución temprana por lo que habrá que estar pendiente en el futuro próximo de sus resultados. Entre otros están en esa etapa con el dabigatrán (RE-SPECT ESUS, RE-DUAL PCI, RE-CIRCUIT), con rivaroxabán (OCEAN,

NAVIGATE ESUS, PIONEER AF-PCI, VENTURE-AF, COMMANDER-HF), con apixabán (ARTESIA, AXAFA, EMANATE) y con edoxabán (ENSURE-AF).

El propósito de ésta revisión no es analizar los distintos estudios clínicos de cada ACOD, sino, como la estamos haciendo, revisar sus características y fisiopatología.

Bibliografía Capítulo 3.-

¹ Stangier J, Eriksson B, Dahl O, Ahnfelt L, Nehmiz G, Stähle H, et al. Pharmacokinetic profile of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in healthy volunteers and patients undergoing total hip replacement. *J Clin Pharmacol* 2005;4:555-63.

² Staerk L, Lip GYH, Olesen JB, Fosbol EL, Pallisgaard JL, Bonde AN, et al. Risk of Gastrointestinal Adverse Effects of Dabigatran Compared With Warfarin Among Patients With Atrial Fibrillation. A Nationwide Cohort Study. *Europace*. 2015;17(8):1215-1222. *BMJ* 2015;351:h5876.

³ Walenga JM, Adiguzel C. Drug and dietary interactions of the new and emerging oral anticoagulants. *Int J Clin Pract*. 2010; 64: 956-67.

⁴ Altman R. Los nuevos anticoagulantes orales (NACOs). ¿Porqué debemos controlar su actividad anticoagulante?. *Rev Fed Arg Cardiol*. 2014;43:60-63.

⁵ Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmöller J, John A et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 3473-8.

⁶ Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al, and the RE-LY Steering Committee and investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Eng J Med* 2009;361:1139-51.

⁷ Eriksson BI, Dahl OE, Ahnfelt L, Kälebo P, Stangier J, Nehmiz G et al. Dose escalating safety study of a new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, in patients undergoing total hip replacement: BISTRO I. *J Thromb Haemost* 2004;2:1573-80.

⁸ Eriksson BI, Dahl OE, Büller HR, Hettiarachchi R, Rosencher N, Bravo ML, et al. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: for the BISTRO II randomized trial. *J Thromb Haemost* 2005;3:103-11.

⁹ European Medicines Agency CHMP. Pradaxa: Summary of opinion (postauthorization). April 25, 2014

¹⁰ Troy Brown, RN. FDA OKs *Pradaxa* for Thromboprophylaxis After Hip Surgery. *TheHeart*, November 24, 2015.

¹¹ Schulman S, Kearon C, Kakkar AJ, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H et al. For the RE-COVER Study Group. Dabigatran vs warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; DOI: 10.1056/NEJMoa0906598

¹² Schulman S, Schellong SM, Goldhaber SZ, Henry E, Mismetti P, Christiansen AV, et al. A randomized trial of dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism (RE-COVER II). American Society of Hematology 2011 Annual Meeting; December 12, 2011; San Diego, CA. Abstract 205.

¹³ Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. for the RE-MEDY and the RE-SONATE Trials Investigators. Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368:709-718.

¹⁴ Connors JM. Extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368:767-769

¹⁵ National Institute for Health and Clinical Excellence. Dabigatran etexilate for the treatment and secondary prevention of deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism. December 17, 2014.

¹⁶ Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, Estes NA, Ezekowitz MD, Jackman WM, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Update on Dabigatran). *Circulation*, 2011;123:1144-50.

¹⁷ Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of Patients With Valvular Heart Disease, *Journal of the American College of Cardiology* (2014), doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.536

¹⁸ Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation.. *J Am Coll Cardiol*, 2006;48:854-906.

¹⁹ Eikelboom JW, Connolly SJ, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al. The RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves. *N Engl J Med* 2013;369:1206–1214.

²⁰ Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ, Lanus F, Gersh BJ, Hanna M et al. Apixaban Compared with Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: Findings From the ARISTOTLE Trial. *Circulation* 2015; DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014807.

²¹ Holmes DR, Saibal K, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman left atrial appendage closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy. The PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1-12. DOI:10.1016/j.jacc.2014.04.029.

²² Lee RJ. Evolution of stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation patients. *J Am Coll Cardiol* 2014; DOI:10.1016/j.jacc.2014.04.030.

²³ Boston Scientific receives FDA approval for WATCHMAN left atrial appendage closure device [press release]. March 13, 2015.

²⁴ Holmes DR, Doshi SK, Kar S, Price MJ, Sanchez JM, Sievert H, et al. Left atrial appendage closure as an alternative to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65:2614-23. DOI:10.1016/j.jacc.2015.03.593.

²⁵ Waks JW, Manning WJ. Left atrial appendage closure to reduce the risk of thromboembolic complications in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2015; DOI:10.1016/j.jacc.2015.03.593.

²⁶ Reddy VY, Akehurst RL, Armstrong SO, Amorosi SL, Beard SM, Holmes DR, et al. Time to Cost-effectiveness Following Stroke Reduction Strategies in AF. Warfarin Versus NOACs Versus LAA Closure- *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:2728-2739.

²⁷ Artang R, Rome E, Nielsen JD, Vidaillet HJ. Meta-analysis of randomized controlled trials on risk of myocardial infarction from the use of oral direct thrombin inhibitors. *Am J Cardiol*, 2013; 112:1973-9.

²⁸ O'Riordan M. Company fretted over dabigatran report, documents show. *Heartwire* from Medscape, Feb 7, 2014. Dr Hugo ten Cate (Maastricht University Medical Center, the Netherlands) and Dr Thomas Moore (Institute for Safe Medication Practices, Horsham, PA).

²⁹ Reilly K, Lehr T, Haertter S, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, et al, on behalf of the RE-LY investigators. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the

frequency of ischaemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:321-328.

³⁰ Larsen T, Rasmussen LH, Skjoth F, Due KM, Callreus T, Rosenzweig M, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in "real world" patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2264-2273.

³¹ Food and Drug Administration. FDA study of Medicare patients finds risks lower for stroke and death but higher for gastrointestinal bleeding with Pradaxa (dabigatran) compared to warfarin [press release]. May 13, 2014.

³² Hernandez I, Baik SH, Piñera A, Zhang Y. Risk of bleeding with dabigatran in atrial fibrillation. *JAMA Intern Med*. 2015;175:18-24.

³³ Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhanq R, Southworth MR, Levenson M. et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2015;131:157-64 .

³⁴ Sherwood M, Nessel C, Hellkamp A, Mahaffey KW, Piccini JP, Suh E-Y, et al. Gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation treated with rivaroxaban or warfarin. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66:2271-2281.

³⁵ Choo WK, Fraser S, Padfield G, Rushworth GF, Bloe C, Forsyth P, et al. Dabigatran Improves the Efficiency of an Elective Direct Current Cardioversion Service. *Br J Cardiol*. 2014;21:29-32.

³⁶ Providência R, Marijon E, Albenque JP, Combes S, Combes N, Jourda F, et al. Rivaroxaban and Dabigatran in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace*, 2014;16;1137-44.

³⁷ Johansson A-K, Juhlin T, Engdahl J, Lind S, Hagwall K, Rorsman C, et al. Is One Month Treatment With Dabigatran Before Cardioversion of Atrial Fibrillation Sufficient to Prevent Thromboembolism?. *Europace* 2015;17:1514-17.

³⁸ Di Biase L, Burkhardt JD, Trivedi C, Mohnaty S, Mohanty P, Bai R, et al. Is TEE Mandatory in patients undergoing ablation of AF with uninterrupted NOACs? Results from a Prospective Multicenter Registry. Heart Rhythm Society 2015 Scientific Sessions; May 13, 2015; Boston, MA. Abstract PO 01-42.

³⁹ Noseworthy PA, Deshmukh AJ, Van Houten H, Sangaralingham LR, Piccini JP, Asirvatham SJ, et al. Anticoagulation interruption after catheter ablation for AF: risk of stroke. Heart Rhythm Society 2015 Scientific Sessions; May 15, 2015; Boston, MA. Abstract PO04-132.

⁴⁰ Boehringer Ingelheim. Pradaxa gains EU approval for treatment and prevention of recurrence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism [press release]. June 6, 2014.

⁴¹ EMA Approves New Dabigatran Indications. Shelley Wood, June 09, 2014. www.theheart.org.

⁴² Shore S, Carey EP, Turakhia MP, Jackevicius CA, Cunningham F, Pilote L, Shore S, et al. Adherence to Dabigatran Therapy and Longitudinal Patient Outcomes. *Am Heart J*. 2014;167:810-817.

⁴³ Paré G, Eriksson N, Lehr T, Conolly S, Eikelboom J, Ezekowitz MD, et al. Genetic Determinants of Dabigatran Plasma Levels and Their Relation to Bleeding. *Circulation*. 2013;127:1404-12.

⁴⁴ 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 Dispos*. 2008;36:386-399.

⁴⁵ Tsadok MA, Jackvicius CA, Rahme E, Humphries KH, Pilote L. Sex differences in dabigatran use, safety, and effectiveness in a population-based cohort of patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015; DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001398.

⁴⁶ Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358:2765-2775.

⁴⁷ Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ et al for the RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358:2776-2786.

⁴⁸ Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, et al, for the RECORD2 investigators. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled study. *Lancet* 2008; 372:31-9.

⁴⁹ (RECORD4) 2008 Congress of the European Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology.

⁵⁰ Erica Romualdi E, Donadinil MP, Ageno W . Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism: the continued treatment study (EINSTEIN-Extension study) *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2011;9:841–844.

⁵¹ Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan J, Pan G, Singer D, et al for the ROCKET-AF Steering Committee for the ROCKET-AF Investigators. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:883-891.

⁵² Heath, R. Treatment of VTE in primary care: building a new approach to patient management with rivaroxaban. *Br J Cardiol*, 2015;22:1-3.

⁵³ Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SE, Naccarelli GV, Xiang J, Wilber DJ, et al. Uninterrupted rivaroxaban vs uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2015;36:1805-11.

⁵⁴ Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, Piccini JP, Lokhnygina Y, Patel MR, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the ROCKET AF trial. *Circulation* 2014; DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008.

⁵⁵ Freedman JE and Gersh BJ. Atrial fibrillation and stroke prevention in aging patients: What's good can be even better. *Circulation* 2014; DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010873

⁵⁶ Bansilal S, Bloomgarden Z, Halperin JL, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Patel MR, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: the ROCKET AF trial. *Am Heart J*. 2015;170:675-682.

⁵⁷ National Institute for Health and Care Excellence. NICE appraisal consultation document: Rivaroxaban for preventing adverse outcomes after acute management of acute coronary syndrome. October 22, 2014

⁵⁸ European Medicines Agency (EMA) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 2013.

⁵⁹ Food and Drug Administration. FDA Briefing Document Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee Meeting, January 16, 2014.

⁶⁰ Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, Camm J, Ma C-S, Le Heuzey J-Y, et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2014;35:3346-3355.

⁶¹ Granger CB, Alexander JG, McMurray JJV, Lopes R, Hylek EM, Hanna M, et al, for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:981-992.

⁶² Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL, Cools F, Crea F, Dellborg M, et al, for the APPRAISE Steering Committee and Investigators. 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* 2009; 119:2877-85.

⁶³ Hylek EM, Held C, Alexander JH, Lopes RD, De Caterina R, Wojdyla DM et al. Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Apixaban or Warfarin. The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 63:2141-2147.

⁶⁴ Flaker G, Lopes RD, Hylek E, Wojdyla DM, Thomas L, Al-Kahtib SM, et al. Amiodarone, anticoagulation and clinical events in patients with atrial fibrillation. Insights from the ARISTOTLE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1541-1550).

⁶⁵ Vinereanu, D, Stevens SR, Alexander JH, Al-Khatib SM, Avezum A, Bahit MC, et al. Clinical Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation According to Sex During Anticoagulation With Apixaban or Warfarin: A Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Eur Heart J* 2015 Sep 15; [Epub Ahead of Print].

⁶⁶ Bristol-Myers Squibb. European Commission Approves Eliquis (apixaban) for the treatment of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) and prevention of recurrent DVT and PE [press release]. July 29, 2014

⁶⁷ Food and Drug Administration. Supplement approval (apixaban) [letter]. August 19, 2014).

⁶⁸ Ibidem 43.

⁶⁹ Cornel, JH, Lopes R, James S, Stevens SR, Neely MR, Liaw D, et al. Anticoagulant therapy and outcomes in patients with prior or acute heart failure and acute coronary syndromes. Insights from the APPRAISE Trial. *Amer Heart J*, 2015;169:531-538.

⁷⁰ Giuliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Effective anticoagulation with factor Xa next generation in atrial fibrillation-Thrombolysis in Myocardial infarction 48 trial. *N Engl J Med*, 2013;369:2093-2104

⁷¹ Food and Drug Administration. FDA briefing document for the Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee (CRDAC). October 28, 2014.

⁷² Food and Drug Administration. FDA approves anticlotting drug Savaysa [press release]. January 8, 2015.

⁷³ European Medicines Agency. Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 20-23 April 2015 [press release]. April 24, 2015.

⁷⁴ Daiichi Sankyo. Daiichi Sankyo's once-daily Lixiana (edoxaban) approved in the EU for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation and for the treatment and prevention of recurrent DVT and PE [press release]. June 25, 2015.

⁷⁵ Mega JL, Walker JR, Ruff CT, Vandell A, Nordio F, Deenadayalu N, et al. Genetics and the clinical response to warfarin and edoxaban: Findings from the randomized, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet* 2015; DOI: S0140-6736(14)61994-2.

⁷⁶ Wu AH. Pharmacogenomic testing and response to warfarin. *Lancet* 2015; DOI: S0140-6736(14)62219-2.