

# Apixaban

S. Konstantinides<sup>1</sup>; T. Münzel<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centrum für Thrombose und Hämostase, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz;

<sup>2</sup>2. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

## Keywords

Apixaban, thrombosis, oral anticoagulants, atrial fibrillation, stroke, venous thromboembolism, acute coronary syndrome

## Summary

Apixaban is a potent reversible inhibitor of the activated human coagulation factor X. This new oral anticoagulant has favourable pharmacokinetic and pharmacodynamic properties which include a concentration-dependent anticoagulant effect, good oral bioavailability, balanced elimination and excretion, infrequent drug or food interactions, and the lack of liver toxicity. Apixaban has already completed a large part of its phase 3 clinical trial programme. In the ARISTOTLE study, which focused on stroke prevention in atrial fibrillation, apixaban showed a balanced efficacy and safety profile, being superior to warfarin both in the prevention of strokes and in the risk of causing major bleeding. A further trial related to this indication, AVERROES, demonstrated the clear superiority of apixaban compared to aspirin treatment. In the primary prophylaxis of venous thromboembolism after orthopaedic surgery, apixaban successfully completed the ADVANCE study programme and was approved in Europe for patients undergoing elective hip or knee re-

placement. The results of the AMPLIFY and AMPLIFY-EXT studies will soon show whether the inhibitor is also effective in the treatment and secondary prophylaxis after acute deep vein thrombosis and pulmonary embolism. On the other hand, the use of apixaban in the primary prophylaxis of venous thrombosis in hospitalised medical patients, and its administration on top of antiplatelet therapy to patients who have suffered an acute coronary syndrome, have not received support by the results of ADOPT and APPRAISE-II, respectively. In conclusion, on the basis of the available evidence, apixaban appears to be a valuable therapeutic option for the prevention of venous thrombosis and embolic stroke.

## Schlüsselwörter

Apixaban, Thrombose, orale Antikoagulanzen, Schlaganfall, venöse Thromboembolie, akutes Koronarsyndrom

## Zusammenfassung

Apixaban ist ein hoch potenter, reversibler Inhibitor des humanen Gerinnungsfaktors Xa (FXa). Es verfügt über günstige pharmakokinetische und pharmakodynamische Eigenschaften einschließlich einer konzentrationsabhängigen Antikoagulationswirkung, einer guten

oralen Bioverfügbarkeit, einer ausgewogenen Elimination, eines niedrigen Potenzials von Interaktionen mit anderen Medikamenten und Nahrung und eines günstigen Sicherheitsprofils ohne Lebertoxizität. Apixaban hat bereits einen Großteil seines Phase-III-Studienprogramms abgeschlossen. In der Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern wies Apixaban in der ARISTOTLE-Studie ein sehr ausgewogenes Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil auf und senkte signifikant – verglichen mit Warfarin – die Inzidenz rezidivierender (insbesondere hämorrhagischer) Schlaganfälle und peripherer Embolien bei gleichzeitiger Reduktion signifikanter Blutungen. In dieser Indikation bestätigte auch der Vergleich von Apixaban mit Acetylsalizylsäure in der AVERROES-Studie die klare Überlegenheit des Faktor-Xa-Inhibitors. Apixaban absolvierte ebenfalls erfolgreich das ADVANCE-Studienprogramm in der Primärprophylaxe venöser Thromboembolien nach elektivem Hüft- oder Kniegelenkersatz und hat bereits in Europa die Zulassung für diese Indikationen erhalten. Erwartet werden in den kommenden Monaten die Ergebnisse der AMPLIFY- und AMPLIFY-EXT-Studie zur Therapie und Sekundärprävention der venösen Thromboembolie. Der Einsatz von Apixaban nach einem akuten Koronarsyndrom oder zur Prophylaxe venöser Thromboembolien bei akut erkrankten internistischen Patienten erhielt dagegen von der APPRAISE-II- und ADOPT-Studie keine Unterstützung. Auf der Basis der aktuellen Datenlage verspricht Apixaban eine wertvolle Option für die Prophylaxe von Schlaganfällen und Venenthrombosen zu werden.

## Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Stavros Konstantinides  
Centrum für Thrombose und Hämostase, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz  
Tel. 061 31/176255, Fax 061 31/173456  
E-Mail: stavros.konstantinides@unimedizin-mainz.de

## Apixaban

**Hämostaseologie** 2012; 32: 203–211  
doi:10.5482/HAMO-12-05-0010  
eingegangen: 29. Mai 2012  
angenommen: 19. Juni 2012  
prepublished online: June 28, 2012

Die Entwicklung direkter FXa-Inhibitoren wie Apixaban erfolgte auf der Basis folgender theoretischer Überlegungen (1, 2):

- Ein FXa-Molekül führt zur Aktivierung von Hunderten Thrombinmolekülen. Dadurch kann die Inhibition von FXa ein (im Vergleich zur direkten Thrombinhemmung) effizientes Mittel sein, die Thrombusbildung zu reduzieren.

- Die Inhibition von FXa verhindert andererseits nicht komplett die Thrombinbildung und beeinflusst nicht die existierenden Thrombinspiegel, so dass eine physiologische Thrombin-bedingte Thrombozytenaktivierung und damit Hämostase erhalten bleibt. Darüber hinaus werden potenziell erwünschte antithrombotische und antiinflammatorische Wirkungen von Thrombin nicht komplett ausgeschaltet.

- Der indirekte FXa-Inhibitor Fondaparinux hat in präklinischen und klinischen Studien ein sehr günstiges Wirkungs- und Sicherheitsprofil aufgewiesen.

Apixaban ist ein hoch potenter, reversibler Inhibitor des humanen Gerinnungsfaktors

Xa (FXa). Der Inhibitor, mit einem Molekulargewicht von 459,5, bindet sowohl freien als auch Prothrombinase- und Thrombus-gebundenen FXa mit einer Inhibitionskonstanten ( $K_i$ ) von 0,08 nmol/l bei 25°C (Hinweis auf die hohe Stabilität der Faktor-Inhibitor-Komplexe) und einer 30 000-fach höheren Affinität als für andere Gerinnungsproteasen (2). Die wichtigsten pharmakokinetischen und -dynamischen Eigenschaften von Apixaban werden in ► Tabelle 1 gelistet und jenen von Rivaroxaban und Dabigatran gegenübergestellt. Insgesamt verfügt Apixaban über

- eine zuverlässige, konzentrationsabhängige Antikoagulationswirkung,
- eine gute orale Bioverfügbarkeit,
- eine ausgewogene Elimination ohne wirksame Intermediärprodukte (Metaboliten),
- ein geringes Potenzial von Interaktionen mit anderen Medikamenten und Nahrung,
- ein günstiges Sicherheitsprofil ohne Toxizität für die Leber oder andere Organe.

Als FXa-Inhibitor verlängert Apixaban verschiedene Gerinnungsparameter in vitro

wie die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), Prothrombinzeit (PT) und International Normalized Ratio (INR), modifizierte Prothrombinzeit (mPT) und HepTest. Am sensitivsten erscheinen diesbezüglich die mPT und der HepTest. Insgesamt sind jedoch die Veränderungen der genannten Gerinnungsparameter wenig ausgeprägt und variabel. Daher werden sie zur Beurteilung und Quantifizierung der pharmakodynamischen Wirkungen von Apixaban in der klinischen Praxis nicht empfohlen.

Linear verläuft dagegen über einen weiten Dosisbereich die Beziehung zwischen der Apixaban-Plasmakonzentration und der anti-FXa-Aktivität (3), so dass die Verwendung des Rotachrom-Assays in einem klinischen Labor für das Monitoring der Antikoagulationswirkung und der Plasmaspiegel von Apixaban in Notfällen (Überdosierung, akute Blutung, dringende Operation) hilfreich sein kann.

Apixaban verändert nicht die Thrombinzeit und beeinflusst nicht direkt die Thrombozytenaggregation auf ADP, Kollagen und TRAP, hemmt jedoch indirekt die

Aggregation nach Stimulation mit (durch tissue factor generiertem) Thrombin (3;4). In experimentellen Tiermodellen konnte Apixaban die Entstehung venöser und arterieller Thrombose effektiv in vivo verhindern und zwar in Dosierungen, welche die physiologische Hämostase nicht gefährdeten (3). Damit konnte der Inhibitor für das klinische Studienprogramm bei Menschen freigegeben werden.

## Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern

Vitamin-K-Antagonisten (VKA) werden seit mehr als zwei Jahrzehnten erfolgreich in der Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern eingesetzt und sind den Thrombozytenaggregationshemmern in dieser Indikation deutlich überlegen (5). Sie weisen jedoch zwei kritische Einschränkungen auf:

1. Sie werden in der klinischen Praxis viel seltener eingesetzt als indiziert.
2. Auch wenn sie eingesetzt werden, lässt die Einstellung der Antikoagulation häufig zu wünschen übrig (6).

Tab. 1 Pharmakologische Eigenschaften von Apixaban im Vergleich zu anderen zugelassenen oralen Antikoagulanzen

Parameter	Apixaban	Rivaroxaban	Dabigatran	
Zielmolekül	Faktor Xa	Faktor Xa	Thrombin	
orale Bioverfügbarkeit	50%	80%	6,5%	
Prodrug	Nein	nein	Ja	
$T_{1/2}$ (h)	8–13	5–13	12–14	
$T_{max}$ (h)	1,5–3,5	2–4	1,5	
Renale Elimination	25%	33%	80%	
Anpassung an	$C_{cr}$	Dosisreduktion ab Kreatinin >1,5 mg/dl (ARISTOTLE-Studie) KI wenn $C_{cr}$ <15 ml/min	Dosisreduktion wenn $C_{cr}$ 15–49 ml/min KI wenn $C_{cr}$ <15 ml/min	Keine Dosisanpassung bis $C_{cr}$ 30 ml/min KI wenn $C_{cr}$ <30 ml/min
	Leberfunktion	KI bei schwerer Leberfunktionsstörung und/oder Koagulopathie, Vorsicht bei leichter/mäßiger Störung und wenn Leberenzymwerte >zweifach erhöht	KI bei Lebererkrankung mit Koagulopathie und bei Leberzirrhose Child Pugh B und C	KI wenn Leberenzymwerte >zweifach erhöht
Wechselwirkungen	KI zusammen mit starken CYP3A4- und P-gp-Inhibitoren*†	KI zusammen mit starken CYP3A4- und P-gp-Inhibitoren*	P-gp-Inhibitoren: KI zusammen mit Azol-Antimykotika, Vorsicht bei Verapamil, Amiodaron, Chinidin	

\* Dazu gehören Azol-Antimykotika und HIV-Protease-Inhibitoren. † Vorsicht auch bei gleichzeitiger Einnahme mit starken P-gp-Induktoren (Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut), da in diesem Fall die Apixaban-Wirkung signifikant verringert wird.

$C_{cr}$ : Kreatinin-clearance, CYP3A4: Cytochrom P450 3A4, KI: kontraindiziert, P-gp: P-Glykoprotein,  $T_{max}$ : Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration

Tab. 2 Das Phase-III-Studienprogramm von Apixaban (EXPANSE)

Studie	Patienten-zahl	Indikation/Fragestellung und Vergleichsgruppen	Status (Februar 2012)
Prävention der venösen Thromboembolie	ADVANCE-1	Kniegelenkersatz: Apixaban versus Enoxaparin	US-Schema
	ADVANCE-2		europäisches Schema
	ADVANCE-3	Apixaban versus Enoxaparin	Hüftgelenkersatz
	ADOPT		nicht chirurgische Patienten
Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern	ARISTOTLE	Apixaban	„head to head“ versus Warfarin
	AVERROES		versus Azetylsalizylsäure
akutes Koronarsyndrom	APPRAISE-2	Apixaban zusätzlich zu Thrombozytenaggregationshemmern nach akutem Koronarsyndrom	publiziert 2011 (22)
Therapie und Sekundärprophylaxe der venösen Thromboembolie	AMPLIFY	Apixaban „head to head“ versus Warfarin über sechs Monate	Rekrutierung
	AMPLIFY-EXT	verlängerte Sekundärprophylaxe: Apixaban versus Placebo	Rekrutierung

Tab. 3 Design und Patientenkollektiv der publizierten randomisierten Studien zum Vergleich neuer Antikoagulanzen mit Warfarin in der Schlaganfallprophylaxe: Gegenüberstellung von RE-LY (24) und ROCKET-AF (25) mit ARISTOTLE (14)

Ereignis	RE-LY (Dabigatran)	ROCKET-AF (Rivaroxaban)	ARISTOTLE (Apixaban)
Behandlungsgruppen	Dabigatran 150 mg bid versus Dabigatran 110 mg bid versus Warfarin nach INR	Rivaroxaban 20 mg od versus Warfarin nach INR	Apixaban 5 mg bid versus Warfarin nach INR
Randomisierungsschema	offen: D versus W doppelblind: D 150 mg vs. D 110 mg bid	doppelblind, double-dummy	doppelblind, double-dummy
Einschlusskriterien (zusätzlich zu Vorhofflimmern)	≥1 von: früherer Schlaganfall/TIA, Herzinsuffizienz, Alter >75 Jahre, Alter 65–74 Jahre plus Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus oder koronare Herzkrankheit	CHADS <sub>2</sub> -Score ≥ 2 (26)	≥1 Risikofaktor aus dem CHADS <sub>2</sub> -Score (26)
Dosisanpassung	keine; Patienten mit C <sub>cr</sub> <30 ml/min ausgeschlossen	Reduktion auf 15 mg bid bei C <sub>cr</sub> 30–49 ml/min	Reduktion auf 2,5 mg bid*
primärer Wirksamkeitsendpunkt	Schlaganfall oder systemische arterielle Embolie		
analysierte Population (für primären Wirksamkeitsendpunkt)	Intention to Treat	per Protokoll, on treatment†	Intention to Treat
Zahl der eingeschlossenen Patienten	18113	14264	18201
Lebensalter (Jahre)	Mittel: 71	Median: 73 (25.-75. PZ: 65–78)	Median: 70 (25.-75. PZ: 63–76)
mittlerer CHADS <sub>2</sub> score	2,1 ± 1,1	3,48 ± 0,94 (R) vs. 3,46 ± 0,95 (W)	2,1 ± 1,1
TTR	Mittel: 64%	Median: 58% (25.-75. PZ: 43–71%)	Median: 66%
Beobachtungszeit (Median)	2 Jahre (730 Tage)	1,6 Jahre (590 Tage)†	1,8 Jahre (657 Tage)
Vorkommen des Absetzens der Studienmedikation	21% (D) vs. 17% (W) (p < 0,001)	23,7% (R) vs. 22,2% (W)	25,3% (A) vs. 27,5% (W) (p = 0.001)

\* wenn ≥1 der folgenden Kriterien zutraf: Alter >80 Jahre, Körpergewicht < 60 kg, Serumkreatinin >1.5 mg/dl (nur 4,7% der Studienpopulation erhielten die reduzierte Apixaban-Dosis). † Per Protokoll, on treatment: Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikamentes erhalten hatten, keine relevante Protokollverletzung aufwiesen und deren Verlauf kontrolliert wurde, während sie unter Studienmedikation standen oder diese von weniger als 2 Tagen abgesetzt hatten.

A: Apixaban, bid: zweimal täglich, D: Dabigatran, INR: international normalized ratio, od: einmal täglich, PZ: Perzentil, R: Rivaroxaban, TTR: time in the therapeutic range (Zeit im therapeutischen INR-Bereich), W: Warfarin.

ARISTOTLE-Studie	Endpunkte bzw. Ereignisse		Inzidenz (%/Jahr)		Hazard-Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
			Apixaban (n = 9088)**	Warfarin (n = 9052)**			
Wirksamkeit	Schlaganfall oder systemische Embolie <sup>†</sup>		1,27	1,60	0,79	0,66 – 0,95	0,011
	Schlaganfall		1,19	1,51	0,79	0,65 – 0,95	0,012
	Schlaganfall	ischämisch, unklar	0,97	1,05	0,92	0,74 – 1,13	0,42
		hämorrhagisch	0,24	0,47	0,51	0,35 – 0,75	<0,001
		systemische Embolie	0,09	0,10	0,87	0,44 – 1,75	0,70
	Gesamtletalität		3,52	3,94	0,89	0,80 – 0,99	0,047
	Schlaganfall, systemische Embolie oder Tod		4,49	5,04	0,89	0,81 – 0,98	0,019
Myokardinfarkt		0,53	0,61	0,88	0,66 – 1,17	0,37	
Sicherheit	ISTH major bleeding <sup>†</sup>		2,13	3,09	0,69	0,60 – 0,80	<0,001
	Blutungen	intrakranielle	0,33	0,80	0,42	0,30 – 0,58	<0,001
		gastrointestinal	0,76	0,86	0,89	0,70 – 1,15	0,37
	bleeding	major or clinically relevant non-major	4,07	6,01	0,68	0,61 – 0,75	<0,001
		GUSTO severe	0,52	1,13	0,46	0,35 – 0,60	<0,001
		TIMI major	0,96	1,69	0,57	0,46 – 0,70	<0,001
	alle Blutungen		18,1	25,8	0,71	0,68 – 0,75	<0,001

Tab. 4

Apixaban verglichen mit Warfarin in der ARISTOTLE-Studie (14): Wirksamkeit und Sicherheit

\*Die Zahlen der Patienten in den jeweiligen Behandlungsgruppen sind etwas niedriger als jene der Tabelle 3, da hier nur Patienten berücksichtigt wurden, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten hatten und ein Blutungsereignis  $\leq 2$  Tage nach Absetzen der letzten Dosis aufwiesen.

<sup>†</sup>primärer Sicherheitsendpunkt; <sup>#</sup>Intention-to-treat-Population

So wurde in Studien und Registern bei ambulanten und hospitalisierten Patienten mit Vorhofflimmern übereinstimmend gezeigt, dass höchstens 55% der Patienten mit einer Indikation zur Dauerantikoagulation tatsächlich VKA erhalten, wobei der Anteil bei älteren Patienten mit hohem Schlaganfallrisiko noch geringer ist (7–10). In einer US-Kohortenstudie brachen bis zu 28% der älteren ( $\geq 65$  Jahre) Patienten die Warfarintherapie innerhalb des ersten Jahres ab, während sich die INR bei den übrigen Patienten nur während 58% der Zeit im therapeutischen Bereich lag (11). Die Vorbehalte vieler Patienten und Ärzte gegenüber den VKA scheinen zumindest teilweise berechtigt, da diese Substanzen am häufigsten von allen Medikamenten für Notweisungen (in der Regel wegen klinisch relevanter Blutungen) verantwortlich sind (12). Andererseits wird dadurch einer hohen Anzahl von gefährdeten Patienten eine effektive Antikoagulation vorenthalten

und fälschlicherweise durch Azetylsalizylsäure (ASS) ersetzt.

AVERROES (A Phase III Study of Apixaban in Patients With Atrial Fibrillation; NCT00496769) war eine doppelblind randomisierte Studie, welche Apixaban in der Dosis von 5 mg zweimal täglich mit (ASS; 81–324 mg täglich) bei Patienten mit Vorhofflimmern verglich (13) (► Tab. 2). Eingeschlossen wurden Patienten mit mindestens einem Risikofaktor (Alter  $\geq 75$  Jahre, früherer Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke, Hypertonie, Diabetes, Herzinsuffizienz oder periphere arterielle Krankheit), die aufgrund eigener Ablehnung oder der Einschätzung ihrer Ärzte „keine geeigneten Kandidaten“ für eine Antikoagulation mittels VKA waren. Dies sind nämlich die Patienten, die im klinischen Alltag häufig – und entgegen den Leitlinien (5) – ASS erhalten. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war Schlaganfall oder periphere arterielle Embolie und der primäre Sicherheitsend-

punkt das Auftreten größerer Blutungen. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, da Apixaban eine deutliche Überlegenheit gegenüber der ASS (Hazard ratio [HR] für den primären Endpunkt: 0,45, 95%iges Konfidenzintervall [KI]: 0,32–0,62,  $p < 0,001$ ) ohne signifikante Zunahme größerer Blutungen (1,4% unter Apixaban versus 1,2% unter ASS; HR: 1,13, 95%iges KI: 0,74–1,75,  $p = 0,57$ ) aufwies. AVERROES lieferte somit ein zusätzliches starkes Argument für den konsequenten Einsatz einer effektiven Antikoagulation (im bestimmten Fall mittels eines neuen Antikoagulans) und gegen ASS bei Patienten mit Vorhofflimmern und Vorliegen von mindestens einem Risikofaktor für Schlaganfall.

In der ARISTOTLE-Studie (Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation; NCT00412984) wurde Apixaban direkt mit Warfarin in der Schlaganfallprophylaxe verglichen (14) (► Tab. 2). Das Design und Patientenkol-

Tab. 5

Wirksamkeit und Sicherheit der neuen Antikoagulanzen – jeweils verglichen mit Warfarin – in der Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern: Gegenüberstellung von RE-LY (24) und ROCKET-AF (25) mit ARISTOTLE (14)

Ereignis		Dabigatran 150 mg bid* (24)	Rivaroxaban 20 mg od (25)	Apixaban 5 mg bid (14)
Schlaganfall	oder systemische Embolie	überlegen (34% RRR)	nicht unterlegen (ITT) [überlegen (PP)†]	überlegen (21% RRR)
	ischämisch	überlegen (24% RRR)	nicht unterlegen	nicht unterlegen
	hämorrhagisch	überlegen (74% RRR)	überlegen (41% RRR)	überlegen (49% RRR)
Gesamtletalität		nicht unterlegen	nicht unterlegen	überlegen (11% RRR)
Blutungen	alle großen	nicht unterlegen*	nicht unterlegen	überlegen (31% RRR)
	intrakraniell	überlegen (60% RRR)	überlegen (33% RRR)	überlegen (68% RRR)
	gastrointestinal	RR 1.5 für D vs. W	3.15% (R) vs. 2.16% (W)	nicht unterlegen
Myokardinfarkte		RR 1.27 für D vs. W (n.s.)	nicht unterlegen	nicht unterlegen

\*Dabigatran wurde in RE-LY auch in der Dosis von 110 mg zweimal täglich getestet (vgl. Tabelle 3; hier nicht aufgeführt). In dieser Dosis war es dem Warfarin in Hinsicht auf größere Blutungen überlegen.

†Per-Protokoll-Population: Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikamentes erhalten hatten, keine relevante Protokollverletzung aufwiesen und deren Verlauf kontrolliert wurde, während sie unter Studienmedikation standen oder diese vor weniger als zwei Tagen abgesetzt hatten.

bid: zweimal täglich; ITT: Intention-to-treat-Population; od: einmal täglich; PP: Per-Protokoll-Population; RR: relatives Risiko; RRR: relative Risikoreduktion.

lektiv von ARISTOTLE wird in ► Tabelle 3 gezeigt und der RE-LY- und ROCKET-AF-Studie gegenübergestellt. Wie auch ROCKET-AF hatte ARISTOTLE ein double-blind, double-dummy Studiendesign (im Vergleich: offen für Dabigatran versus Warfarin in RE-LY). Wie auch RE-LY schloss ARISTOTLE ein Patientenkollektiv mit eher mittlerem Schlaganfallrisiko ein (im Vergleich: hohes Schlaganfallrisiko in ROCKET-AF) und analysierte die *Intention-to-Treat-Population* in Hinblick auf den primären Wirksamkeitsendpunkt (per-Protokoll-Population in ROCKET-AF). ► Tabelle 4 zeigt, dass Apixaban in ARISTOTLE ein insgesamt günstiges, ausgewogenes Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil aufwies. Es war hinsichtlich des primären und der meisten sekundären Endpunkte dem Warfarin überlegen bei gleichzeitiger Reduktion des Auftretens aller klinisch relevanten Blutungen – ausgenommen seiner Nicht-Unterlegenheit hinsichtlich gastrointestinaler Hämorrhagien.

Der – indirekte – Vergleich von Apixaban in der ARISTOTLE-Studie mit der hohen Dosis von Dabigatran in RE-LY (► Tab. 5) zeigt, dass Apixaban zu einer scheinbar geringeren relativen Risikoreduktion hinsichtlich des primären Wirksamkeitsendpunktes (21% vs. 34%) und hämorrhagischer Insulte (49% vs. 74%) gegenüber

Warfarin führte und die Rate ischämischer Schlaganfälle nicht signifikant beeinflusste. Andererseits wurde unter Apixaban eine signifikant niedrigere Gesamtletalität gegenüber Warfarin beobachtet (knapp verfehlt unter Dabigatran), und es entstanden keine Bedenken hinsichtlich gastrointestinaler Blutungen oder Myokardinfarkte. Ferner wurde Apixaban von den Patienten gut toleriert, gastrointestinale Beschwerden traten nicht auf. Weniger Patienten in der Apixaban-Gruppe von ARISTOTLE setzten – im Vergleich zu Warfarin – die Studienmedikation während der Beobachtungszeit ab, in RE-LY waren es mehr unter Dabigatran als unter Warfarin (► Tab. 3).

Der ebenfalls indirekte Vergleich mit Rivaroxaban in ROCKET-AF (► Tab. 5) zeigt, dass Apixaban – bei ähnlicher relativer Risikoreduktion für den primären Endpunkt und für die Gesamtletalität – jeweils die statistische Signifikanz für Überlegenheit gegenüber Warfarin in der *Intention-to-Treat-Population* erreichte und wie bereits erwähnt keine erhöhte Rate gastrointestinaler Blutungen aufwies.

Indirekte Vergleiche der drei Studien und der darin getesteten neuen Antikoagulanzen haben zwar viele Einschränkungen und sind nur bedingt zulässig. Sie können sich jedoch als hilfreich erweisen, um das potenzielle Profil der jeweiligen Kandida-

ten für eine Antikoagulation mittels Apixaban, Dabigatran oder Rivaroxaban auszuwerten.

## Primär- und Sekundärprophylaxe der venösen Thromboembolie

Wie bei anderen neuen oralen Antikoagulanzen stand die Primärprophylaxe venöser Thromboembolien in der Orthopädie am Anfang des klinischen Studienprogramms von Apixaban (► Tab. 2). In der ADVANCE-1-Studie (Study of Apixaban for the Prevention of Thrombosis-related Events Following Knee Replacement Surgery; NCT00371683) wurde in einem Double-blind-double-dummy-Design die Thromboseprophylaxe mittels Apixaban mit jener mittels Enoxaparin nach Kniegelenkersatz verglichen (15). Apixaban wurde per os in der Dosis von 2,5 mg zweimal täglich, Enoxaparin subkutan in der Dosis von 30 mg zweimal täglich (US-Amerikanisches Schema) über jeweils 10–14 Tage verabreicht. Mit der Studienmedikation (Apixaban oder Enoxaparin) wurde erst 12–24 Stunden nach der Operation begonnen. Der primäre kombinierte Wirksamkeitsendpunkt war eine sympto-

matische oder asymptomatische (phlebographisch gesicherte) tiefe Venenthrombose, nicht-tödliche Lungenembolie, oder Tod jedweder Ursache während der Behandlung. Die Inzidenz des primären Endpunktes betrug 9,0% unter Apixaban versus 8,8% unter Enoxaparin (relatives Risiko [RR]: 1,02, 95%iges KI: 0,78–1,32), so dass das prädefinierte statistische Kriterium der Nicht-Unterlegenheit knapp verfehlt wurde ( $p = 0,06$ ). Andererseits wies die Behandlung mit Apixaban eine geringere Rate von größeren (major) und anderen klinisch relevanten (clinically relevant non-major) Blutungen (insgesamt 2,9% unter Apixaban versus 4,3% unter Enoxaparin;  $P=0,03$ ) und damit ein potenziell günstigeres Sicherheitsprofil auf.

In der ADVANCE-2-Studie (Study of an Investigational Drug for the Prevention of Thrombosis-related Events Following Knee Replacement Surgery; NCT00452530) wurde Apixaban in der oben genannten Dosierung mit Enoxaparin 40 mg einmal täglich (so genanntes europäisches Schema) verglichen (16) (► Tab. 2). Der Beginn der Therapie mit Apixaban, die Behandlungs- und Verlaufsbeobachtungsdauer und der primäre Endpunkt unterschieden sich nicht von jenen der ADVANCE-1-Studie. Mit Enoxaparin wurde allerdings – im Gegensatz zum US-Schema – bereits präoperativ begonnen (bis zu 12 Stunden). In dieser Studie war Apixaban dem Enoxaparin überlegen: Die Inzidenzrate des primären Endpunktes betrug 15% unter Apixaban versus 24% unter Enoxaparin (RR: 0,62, 95%iges KI: 0,51–0,74,  $p < 0,0001$ ), welches einer absoluten Risikoreduktion von 9,3% (95%-iges KI: 5,8–12,7%) entsprach. Das Vorkommen größerer Blutungen unterschied sich zwischen Apixaban und Enoxaparin in ADVANCE-2 nicht signifikant (4% versus 5%).

ADVANCE-3 (Study of an Investigational Drug for the Prevention of Thrombosis-related Events Following Hip Replacement Surgery; NCT00423319) verglich Apixaban mit Enoxaparin in der Thromboseprophylaxe nach Hüftgelenkersatz (17). Mit Apixaban (2,5 mg zweimal täglich) wurde erst 12–24 Stunden nach der Operation, mit Enoxaparin (40 mg einmal täglich) bereits präoperativ, wie in AD-

VANCE-2, begonnen. Die Therapie wurde über 35 Tage (im Vergleich: 14 Tage nach Kniegelenkersatz) fortgesetzt mit anschließender beidseitiger Phlebographie. Der primäre Endpunkt entsprach jenem von ADVANCE-1 und –2. Mit einem relativen Risiko von 0,36 (95%iges KI: 0,22–0,54) in Hinblick auf den primären Endpunkt war Apixaban dem Enoxaparin überlegen (Inzidenzraten jeweils 1,4% und 3,9%,  $P < 0,001$  sowohl für Nicht-Unterlegenheit als auch für Überlegenheit). Die Rate von größeren oder klinisch relevanten Non-major-Blutungen betrug unter Apixaban und Enoxaparin 4,8% bzw. 5,0%.

Auf der Basis der Ergebnisse von ADVANCE-2 und –3 wurde Apixaban im Mai 2011 für die Prophylaxe venöser Thromboembolien bei Erwachsenen nach elektivem Knie- oder Hüftgelenkersatz in Europa zugelassen. Es ist das einzige neue orale Antikoagulans, welches erst 12–24 Stunden postoperativ gegeben werden kann und damit mehr Zeit für die Überwachung und Stabilisierung der operierten Patienten vor Beginn der Antikoagulation zulässt. Im Vergleich muss die erste Dosis von Rivaroxaban bereits 6–10 Stunden postoperativ, jene von Dabigatran sogar 1–4 Stunden postoperativ erfolgen. In den USA ist Apixaban – im Gegensatz zu Rivaroxaban – für orthopädische Indikationen nicht zugelassen.

Wie in den aktualisierten Leitlinien des American College of Chest Physicians bestätigt (18), ist eine Thromboseprophylaxe nicht nur in Zusammenhang mit größeren Operationen sondern auch während der Hospitalisierung und Immobilisierung aufgrund einer akuten „internistischen“ Erkrankung indiziert. Die medikamentöse Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin wird während des Krankenhausaufenthaltes, in der Regel über  $10 \pm 4$  Tage, durchgeführt. Eine Verlängerung der Prophylaxedauer mittels Enoxaparin auf  $28 \pm 4$  Tage reduzierte zwar in der EXCLAIM-Studie die Inzidenz venöser Thromboembolien von 4% auf 2,5% (absolute Risikoreduktion: 1,53%, 95%iges KI, 2,54% bis 0,52%), erhöhte andererseits die Inzidenz größerer Blutungen von 0,3% auf 0,8% (absolute Risikoerhöhung: 0,51%, 95%iges KI: 0,12% bis 0,89%)(19). Insgesamt wurde aus dieser Studie nicht klar,

ob und welche internistische Patienten von einer verlängerten Prophylaxe profitieren könnten.

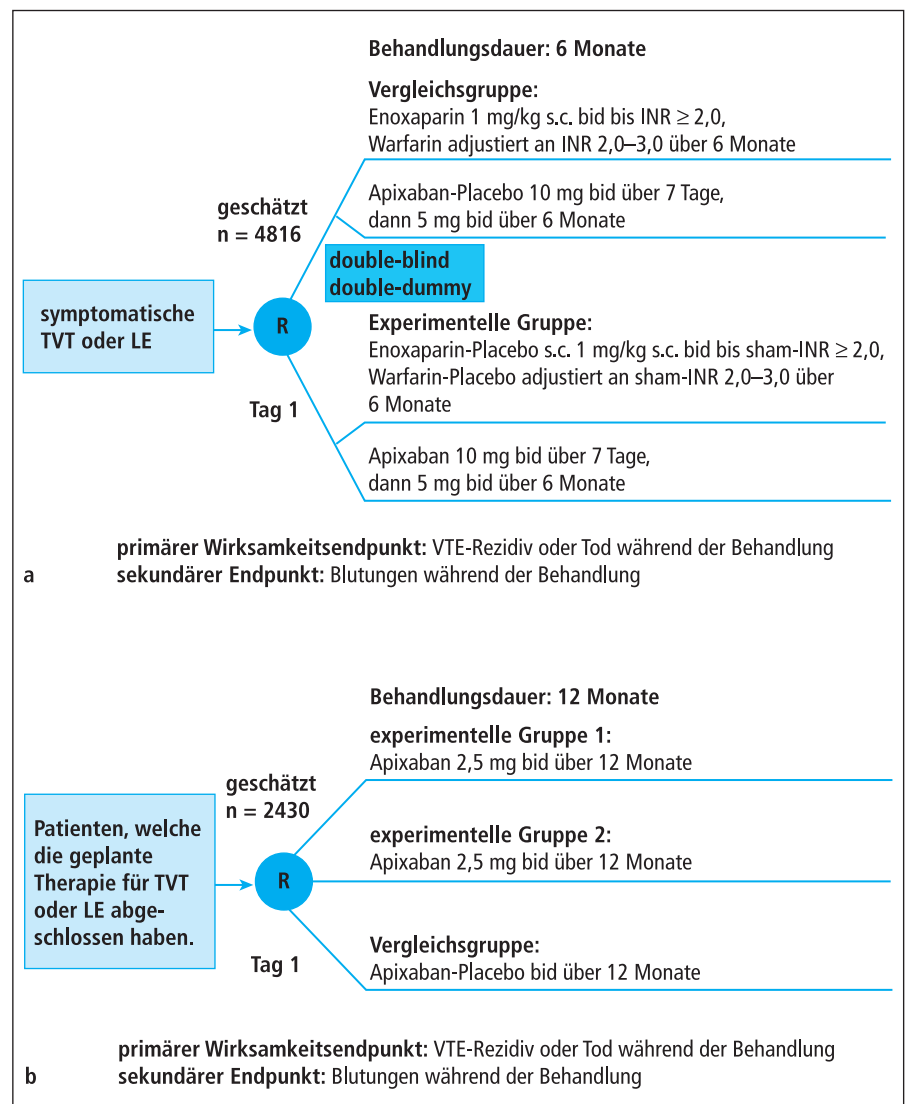
In der ADOPT-Studie (Apixaban Dosing to Optimize Protection from Thrombosis; NCT00457002) wurde in einem Double-blind-double-dummy-Design das Konzept einer verlängerten Thromboseprophylaxe mittels Apixaban (2,5 mg per os zweimal täglich über 30 Tage) mit der „Standardprophylaxe“ mittels Enoxaparin (40 mg subkutan einmal täglich über 6–14 Tage) verglichen (20) (► Tab. 2). Der primäre kombinierte Endpunkt wurde wie folgt definiert: Tod an venöser Thromboembolie, nicht-tödliche Lungenembolie, symptomatische tiefe Venenthrombose oder asymptomatische proximale tiefe Beinvenenthrombose – diagnostiziert mittels beidseitiger Kompressionsultrasonographie – bis Tag 30. Insgesamt konnten die Daten von 4495 Patienten (69% des randomisierten Kollektivs) analysiert werden. Dabei ergab sich eine nicht-signifikante Tendenz zur Reduktion der Inzidenzrate des primären Endpunktes von 3,06% unter Standard-Enoxaparinprophylaxe auf 2,71% unter verlängerter Apixabanprophylaxe (relative Risikoreduktion durch Apixaban: 0,87, 95%iges KI: 0,62–1,23,  $p = 0,44$ ). Diese ging mit einer Erhöhung des Vorkommens größerer Blutungen von 0,19% in der Standardprophylaxe auf 0,47% in der verlängerten Apixabanprophylaxe (relative Risikoerhöhung mit Apixaban: 2,58, 95%iges KI: 1,02–7,24,  $p = 0,04$ ) einher.

Die „negativen“ Ergebnisse von ADOPT scheinen sich sowohl mit jenen der oben erwähnten EXCLAIM-Studie als auch der – im Frühjahr 2011 vorgestellten aber noch nicht publizierten – MAGELLAN-Studie im Einklang zu befinden. Auch in MAGELLAN war die verlängerte Rivaroxaban-Prophylaxe mit einer reduzierten Thrombose rate (4,4%, versus 5,7% unter Standard-Enoxaparinprophylaxe,  $p = 0,02$ ) bei gleichzeitiger Erhöhung der Inzidenz früh auftretender (bis Tag 10) als auch späterer (Tag 11 bis 35) Blutungen assoziiert (20).

Über die Gründe des „Scheiterns“ der ADOPT-Studie wird viel diskutiert. So war anscheinend die Größe des Patientenkollektivs nicht ausreichend, um eine signifikante Überlegenheit des Apixaban-Regimes ge-

genüber Enoxaparin nachzuweisen. Des Weiteren war die Definition einer asymptomatischen tiefen Venenthrombose als Komponente des primären Endpunktes für den „Verlust“ vieler Studienpatienten für die statistische Analyse verantwortlich, da eine Kompressionsultrasonographie nur bei 64% der Patienten im Verlauf durchgeführt werden konnte. Zukünftige Studien werden mit einer verbesserten Definition sowohl der Kandidaten für eine verlängerte Prophylaxe als auch der klinisch relevanten Wirksamkeitsendpunkte durchgeführt werden müssen. In der Zwischenzeit besteht weiterhin keine Alternative zu einer kurzen (während des Krankenhausaufenthaltes, in der Regel über  $10 \pm 4$  Tage) parenteralen Prophylaxe mit niedermolekularem Heparin bei interistischen Patienten.

Der Stellenwert von Apixaban in der Therapie und Sekundärprophylaxe venöser Thromboembolien wird zur Zeit in der AMPLIFY- (Efficacy and Safety Study of Apixaban for the Treatment of Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism; NCT00643201) und in der AMPLIFY-EXT-Studie (Efficacy and Safety Study of Apixaban for Extended Treatment of Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism; NCT00633893) getestet. Das Design beider Studien ist in ►Abbildung 1 dargestellt. AMPLIFY und AMPLIFY-EXT weisen in ihrem Aufbau viele Ähnlichkeiten mit den bereits publizierten Rivaroxaban-Studien EINSTEIN-DVT und EINSTEIN-EXT (21) sowie mit der – abgeschlossenen aber noch nicht vorgestellten – EINSTEIN-PE-Studie (NCT00439777) auf. Sowohl die Apixaban- als auch die Rivaroxaban-Studien ersetzen die initiale parenterale Antikoagulation durch eine höhere Dosis des neuen oralen Antikoagulans. Bei Apixaban ist allerdings die initiale Dosis höher (um 100% gegenüber der Erhaltungsdosis erhöht) und von kürzerer Dauer (7 Tage) im Vergleich zu Rivaroxaban (50%ige Erhöhung der Dosis über die drei ersten Wochen). Darüber hinaus beinhaltet AMPLIFY-EXT – im Gegensatz zu EINSTEIN-EXT – auch einen dritten Behandlungsarm, in dem die langfristige Gabe von Apixaban in der prophylaktischen Dosis von 2,5 mg zweimal täglich mit der therapeutischen Dosis von 5 mg zweimal täglich und mit Placebo verglichen wird.



**Abb. 1** Design der laufenden Studien in der Therapie und Sekundärprävention der venösen Thromboembolie (bid: zweimal täglich; LE: Lungenembolie; INR: international normalized ratio; od: einmal täglich; R: Randomisierung; s.c.: subkutan; TVT: tiefe Venenthrombose; VTE: venöse Thromboembolie) **a)** AMPLIFY (NCT00643201); **b)** AMPLIFY-EXT (NCT00633893)

## Apixaban nach einem akuten Koronarsyndrom

Die Hypothese, dass die langfristige Einnahme eines Antikoagulans den klinischen Verlauf der Atherosklerose und der koronaren Herzkrankheit möglicherweise positiv beeinflusst und synergistische Effekte mit Thrombozytenaggregationshemmern aufweisen kann, basiert auf der Erkenntnis, dass

1. die Generierung von Thrombin eine wichtige, direkte Rolle bei der Thrombozytenaktivierung spielt,

2. Thrombin, Faktor X und andere Gerinnungsfaktoren auf Dauer proinflammatorische und proatherosklerotische Effekte auf die Gefäßhomöostase ausüben können (1).

APPRAISE-II (Apixaban for Prevention of Acute Ischemic Events 2; NCT00831441) war eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, welche die Einnahme von Apixaban in der „therapeutischen“ Dosis von 5 mg zweimal täglich nach einem akuten Koronarsyndrom untersuchte (22). Eingeschlossen wurden klinisch stabile Pa-

**Tab. 6** Untersuchung neuer oraler Antikoagulanzen in der Sekundärprävention des akuten Koronarsyndroms

orales Antikoagulans	Phase II	Phase III	Status (Februar 2012)	Ergebnis, Aussichten
Dabigatran (anti-Thrombin)	RE-DEEM	-----	Phase-II-Studie publiziert 2011 (27)	Unklar, ob eine Phase-III-Studie stattfinden wird.
Rivaroxaban (anti-Xa)	ATLAS ACS TIMI 46	ATLAS ACS TIMI 51	Phase-III-Studie publiziert 2011 (23)	Ergebnisse positiv für eine niedrige Rivaroxaban-Dosis
Apixaban (anti-Xa)	APPRAISE I	APRAISE II	Phase-III-Studie publiziert 2011 (22)	Ergebnisse negativ für die „normale“ Apixaban-Dosis
Edoxaban (anti-Xa)				keine registrierten Studien für diese Indikation
Darexaban (anti-Xa)	RUBY-1	-----	Phase-II-Studie publiziert 2011 (28)	Phase-III-Studie wird möglicherweise nicht stattfinden.
Vorapaxar (PAR-Hemmer)	TRA.PCI	TRA.CER	Phase-III-Studie publiziert 2012 (29)	Ergebnisse negativ; TRA 2°P – TIMI-50-Studie (NCT00526474) erwartet 2012

PAR: protein activated receptor

Fragen	
Müssen unter Vitamin-K-Antagonisten gut eingestellte Patienten (INR im therapeutischen Bereich mindestens 70% der Zeit) auf Apixaban umgestellt werden?	
Wie kann die Wirkung von Apixaban (in Notfällen) ...	<ul style="list-style-type: none"> <li>• am zuverlässigsten gemessen werden?</li> <li>• am schnellsten antagonisiert werden?</li> </ul>
Ist Apixaban eine gute Alternative zu VKA bei Patienten mit Vorhofflimmern und stabiler KHK? Muss es in diesem Fall mit ASS kombiniert werden?	
Kann Apixaban ...	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mit den neuen Thrombozytenaggregationshemmern (Prasugrel, Ticagrelor) kombiniert werden?</li> <li>• bei Patienten mit Vorhofflimmern in den ersten Monaten nach einem akuten Koronarsyndrom und/oder Stentimplantation eingesetzt werden?</li> <li>• bei Vorhofflimmern auf der Basis von (rheumatischen) Klappenvitien angewendet werden?</li> </ul>
Ist Apixaban auch bei Patienten mit Herzklappenprothesen wirksam und sicher?	
Welche wird die Kosteneffektivität von Apixaban für die verschiedenen Indikationen im deutschen Gesundheitssystem sein?	

ASS: Azetylsalizylsäure; INR: international normalized ratio; KHK: koronare Herzkrankheit; VKA: Vitamin-K-Antagonisten

tienten, die ein akutes Koronarsyndrom innerhalb der vergangenen sieben Tage erlitten hatten und sich unter Standardtherapie befanden. Letztere beinhaltete unter anderem ASS, alleine (16% der Studienpatienten) oder in Kombination mit einem

P2Y12-Rezeptorantagonisten (81% der Patienten). Für den Einschluss in APPRAISE-II mussten darüber hinaus mindestens zwei von folgenden Risikofaktoren vorliegen:

- Lebensalter >65 Jahre,
- Diabetes mellitus,

- Myokardinfarkt in der Vorgeschichte,
- zerebrovaskuläre Erkrankung,
- Herzinsuffizienz oder linksventrikuläre Ejektionsfraktion <40% in Zusammenhang mit dem akuten Ereignis,
- eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <60 ml/min),
- keine akute Revaskularisation.

Der primäre kombinierte Endpunkt war Tod kardiovaskulärer Ursache, Myokardinfarkt oder ischämischer Schlaganfall.

Geplant war der Einschluss von 10 800 Patienten (▶ Tab. 2). Die Studie wurde allerdings nach Einschluss von 7392 Patienten vorzeitig abgebrochen, da sich eine Zunahme der Blutungsereignisse ohne parallele Reduktion rezidivierender ischämischer Ereignisse herausstellte. Bei einer medianen Verlaufsbeobachtungszeit von 241 Tagen betrug die Inzidenz des primären Endpunktes 7,5% in der Apixaban- versus 7,9% in der Placebo-Gruppe (HR: 0,95, 95%-iges KI: 0,80–1,11, P=0,51), während die Inzidenz größerer Blutungen nach der Thrombolysis-In-Myocardial-Infarction (TIMI)-Klassifikation von 0,5% auf 1,3% zunahm (HR unter Apixaban: 2,59, 95%iges KI: 1,50–4,46, p = 0,001). Intrakranielle und tödliche Blutungen traten unter Apixaban ebenfalls häufiger auf.

Die Ergebnisse von APPRAISE-II zeigten deutlich, dass die dreifache antithrombotische Behandlung sehr oft an ihre Grenzen stößt und ein ungünstiges, potenziell lebensgefährliches Verhältnis von Blutungsrisiko versus Effektivität aufweisen kann. Wahrscheinlich ist in APPRAISE-II eine viel zu hohe Dosis von Apixaban in Kombination mit der dualen Thrombozytenhemmung ausgewählt worden. Allerdings erbrachten auch die meisten anderen bisherigen Phase-II- und Phase-III-Studien zur dreifachen antithrombotischen Therapie von Patienten mit koronarer Herzkrankheit ernüchternde Befunde (▶ Tab. 6), und es ist zurzeit bestenfalls unklar, ob der Einsatz von Dabigatran, Darexaban oder Vorapaxar in dieser Indikation weiter erforscht wird. Lediglich die ATLAS ACS TIMI 51-Studie wies auf ein möglicherweise günstiges Nutzen-Risiko-Profil von niedrig dosiertem Rivaroxaban nach einem akuten Koronarsyndrom hin (23). Insgesamt scheint jedoch die Zeit für eine

**Tab. 7** Offene Fragen in Zusammenhang mit dem Einsatz von Apixaban und anderen neuen oralen Antikoagulanzen in der klinischen Praxis

kombinierte langfristige Antikoagulation und Thrombozytenhemmung zur Sekundärprophylaxe atherothrombotischer Ereignisse (noch) weit entfernt zu sein.

## Schlussfolgerung

Apixaban ist ein neues orales Antikoagulans mit günstigen pharmakokinetischen und -dynamischen Eigenschaften, das bereits einen Großteil seines Phase-III-Studienprogramms im gesamten Thrombose-spektrum abgeschlossen hat. In der Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern wies Apixaban in der ARISTOTLE-Studie ein sehr ausgewogenes Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil auf und senkte signifikant – verglichen mit Warfarin – die Inzidenz rezidivierender (insbesondere hämorrhagischer) Schlaganfälle und peripherer Embolien bei gleichzeitiger Reduktion signifikanter Blutungen. In dieser Indikation bestätigte auch der direkte Vergleich von Apixaban mit Azetylsalizylsäure in der AVERROES-Studie die klare Überlegenheit des Faktor-Xa-Inhibitors und unterstützte damit die Machbarkeit und Sicherheit einer effektiven Antikoagulation bei Vorhofflimmern und Vorliegen von mindestens einem Risikofaktor wie in den aktuellen Leitlinien empfohlen (5). Apixaban absolvierte ebenfalls erfolgreich das ADVANCE-Studienprogramm in der Primärprophylaxe venöser Thromboembolien nach elektivem Hüft- oder Kniegelenkersatz und hat bereits in Europa die Zulassung für diese Indikationen erhalten. Erwartet werden in den kommenden Monaten die Ergebnisse der AMPLIFY- und AMPLIFY-EXT-Studie zur Therapie und Sekundärprävention der venösen Thromboembolie. Der Einsatz von Apixaban nach einem akuten Koronarsyndrom oder zur Prophylaxe venöser Thromboembolien bei akut erkrankten internistischen Patienten erhielt dagegen von der APPRAISE-II- und ADOPT-Studie keine Unterstützung.

Auf Basis aktueller Daten und unter Berücksichtigung der Tatsache, dass eine Vielzahl kritischer Fragen in Zusammenhang mit dem Einsatz von Apixaban – und auch von anderen neuen oralen Antikoagulanzen

– noch in der klinischen Praxis zu beantworten sind (►Tab. 7), verspricht dieser Faktor-Xa-Inhibitor in den kommenden Jahren eine wertvolle Option für die Prophylaxe von Schlaganfällen, Venenthrombosen und/oder Lungenembolien zu werden.

## Literatur

1. Borrisoff JI, Spronk HM, ten Cate H. The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 364: 1746–1760.
2. Wong PC, Pinto DJ, Zhang D. Preclinical discovery of apixaban, a direct and orally bioavailable factor Xa inhibitor. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 31: 478–492.
3. Wong PC, Crain EJ, Xin B et al. Apixaban, an oral, direct and highly selective factor Xa inhibitor: in vitro, antithrombotic and antihemostatic studies. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 820–829.
4. Wong PC, Jiang X. Apixaban, a direct factor Xa inhibitor, inhibits tissue-factor induced human platelet aggregation in vitro: comparison with direct inhibitors of factor VIIa, XIa and thrombin. *Thromb Haemost* 2010; 104: 302–310.
5. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2369–2429.
6. Granger CB, Armaganjian LV. Newer oral anticoagulants should be used as first-line agents to prevent thromboembolism in patients with atrial fibrillation and risk factors for stroke or thromboembolism. *Circulation* 2012; 125: 159–164.
7. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA et al. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2010; 123: 638–645.
8. Nieuwlaar R, Capucci A, Lip GY et al. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2006; 27: 3018–3026.
9. 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. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1729–1736.
10. Go AS, Hylek EM, Borowsky LH et al. Warfarin use among ambulatory patients with nonvalvular atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Ann Intern Med* 1999; 131: 927–934.
11. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007; 115: 2689–2696.
12. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med* 2011; 365: 2002–2012.
13. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806–817.
14. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–992.
15. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A et al. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med* 2009; 361: 594–604.
16. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2010; 375: 807–815.
17. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010; 363: 2487–2498.
18. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2 Suppl): e419S–e494S.
19. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 153: 8–18.
20. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med* 2011; 365: 2167–2177.
21. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499–2510.
22. Alexander JH, Lopes RD, James S et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011; 365: 699–708.
23. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366: 9–19.
24. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151.
25. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–891.
26. Gage BF, Waterman AD, Shannon W et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864–2870.
27. Oldgren J, Budaj A, Granger CB et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011; 32: 2781–2789.
28. Steg PG, Mehta SR, Jukema JW et al. RUBY-1: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the safety and tolerability of the novel oral factor Xa inhibitor dorexaban (YM150) following acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2011; 32: 2541–2554.
29. Tricoci P, Huang Z, Held C et al. Thrombin-receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2012; 366: 20–33.