

Άρθρο Ανασκόπησης

Νέα από του Στόματος Αντιπηκτικά στην Κολπική Μαρμαρυγή: Αποζημιώνεται το Κόστος από το Όφελος;

ΓΙΑΝΝΗΣ ΓΟΥΔΕΒΕΝΟΣ¹, ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΠΙΠΙΛΗΣ², ΠΑΝΟΣ ΒΑΡΔΑΣ³

¹Καρδιολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, ²Α' Καρδιολογική Κλινική Θεραπευτηρίου ΥΓΕΙΑ, ³Καρδιολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης

Λέξεις ευρετηρίου:
 Δαμπιγκατράνη,
 ριβαροξαμπάνη,
 απιξαμπάνη, νέα
 αντιπηκτικά;
 κολπική μαρμαρυγή,
 κόστος-όφελος.

Ημερ. παραλαβής
 εργασίας:
 21 Σεπτεμβρίου 2011·
 Ημερ. αποδοχής:
 30 Σεπτεμβρίου 2011

Διεύθυνση
 Επικοινωνίας:
 Γιάννης Γουδέβενος

Καρδιολογική Κλινική
 Ιατρικής Σχολής
 Ιωαννίνων
 e-mail: igoudev@cc.uoigr

Η καθιερωμένη αντιπηκτική θεραπεία τα τελευταία 50 χρόνια για την πρόληψη των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΑΕΕ) σε ασθενείς με Κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) είναι οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ. Η βαρφαρίνη που είναι ο κύριος εκπρόσωπος τους είναι ένα από τα πιο συχνά συνταγογραφούμενα φάρμακα. Στις ΗΠΑ 2 εκατομμύρια άτομα περίπου αρχίζουν κάθε χρόνο θεραπεία με βαρφαρίνη. Οι περιορισμοί αυτής της θεραπείας είναι γνωστοί όπως, το στενό θεραπευτικό πεδίο, η μεγάλη διακύμανση στην απόκριση, οι αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και τροφές και η ανάγκη εργαστηριακής παρακολούθησης. Συνέπειες αυτών των περιορισμών σε συνδυασμό με το φόβο της αιμορραγίας είναι η υποχρησιμοποίηση της (μόνο τα 2/3 των κατάλληλων ασθενών παίρνει θεραπεία), ο ανεπαρκής έλεγχος του INR (λιγότεροι από τους μισούς το ρυθμίζουν σωστά) και η συχνή διακοπή της αγωγής.¹ Η βαρφαρίνη είναι η δεύτερη σε σειρά αιτία επίσκεψης στα τμήμα επειγόντων λόγω παρενέργειας φαρμάκου. Συνεπώς, κάθε επαγγελία για πιο βολικές, πιο αποτελεσματικές και πιο ασφαλείς θεραπείες σε αυτό το χώρο είναι πάντα καλοδεχούμενη.²

Η δαμπιγκατράνη, η ριβαροξαμπάνη και η απιξαμπάνη είναι τρία νέα από του στόματος αντιπηκτικά με διαφορετικό τρόπο δράσης από εκείνον της βαρφαρίνης.

Το πρώτο είναι άμεσος ανταγωνιστής του παράγοντα ΙΙ (θρομβίνης) και τα άλλα δύο του παράγοντα Χ. Αρχική εμπειρία με αυτές τις νέες ουσίες, για βραχυπρόθεσμα όμως διαστήματα, έχει αποκτηθεί από την περιεγχειρητική τους χρήση σε ορθοπαιδικές επεμβάσεις και τη θεραπεία της οξείας θρομβοφλεβίτιδας.³⁻⁵

Η αξία αυτών των νέων φαρμάκων στην ΚΜ εκτιμήθηκε σε τρεις μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE) όπου συγκρίθηκαν με τη βαρφαρίνη.⁶⁻⁸

Μετά την έγκριση της δαμπιγκατράνης σε ασθενείς με μη βαλβιδική ΚΜ οι ιατροί που καλούνται να τη συνταγογραφήσουν προβληματίζονται σοβαρά με το θέμα του κόστους. Ο σκοπός αυτής της σύντομης ανασκόπησης είναι να περιγράψει και να σχολιάσει τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών με τρόπο που θα βοηθήσει τον κλινικό ιατρό να μεταφέρει τα ευρήματά τους στην καθημερινή πράξη λαμβάνοντας υπόψη και το κόστος για τη σωστή επιλογή αντιπηκτικού φαρμάκου σε ασθενή με ΚΜ.

Η κλασική θεραπεία με βαρφαρίνη συγκρίθηκε στη μελέτη RE-LY⁶ με δύο δολογικά σχήματα δαμπιγκατράνης (110 mg ή 150 mg δύο φορές την ημέρα), στη μελέτη ROCKET-AF⁷ με τη ριβαροξαμπάνη (20 mg μια φορά την ημέρα) και στην ARISTOTLE⁸ με την απιξαμπάνη (5 mg δύο φορές την ημέρα). Η σύγκριση αφορούσε ασθενείς με μη βαλβιδική ΚΜ

διάρκειας από 6μήνου με 1 ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολικό επεισόδιο. Και οι τρεις μελέτες είχαν τον ίδιο καταληκτικό στόχο: τα ΑΕΕ (ισχαιμικά και αιμορραγικά) ή και κάθε συστηματική εμβολή όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και τις αιμορραγίες όσον αφορά την ασφάλεια. Τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών των τριών μελετών εκτός ελάχιστων διαφορών ήταν ίδια (πίνακας 1) με τους ασθενείς της μελέτης ROCKET-AF να είναι υψηλότερου κινδύνου. Καλή ρύθμιση του INR (όρια 2,0-3,0) επιτεύχθηκε στο 67% των ασθενών της μελέτης RE-LY και στο 57,8% της μελέτης ROCKET-AF.

Σχόλια

Στις δύο μελέτες η δαμπιγκατράνη και η απιξαμπάνη μείωσαν μεν στατιστικά σημαντικά τα θρομβοεμβολικά επεισόδια (κυρίως τα αιμορραγικά ΑΕΕ) όχι όμως σε μεγάλο βαθμό, ενώ στην τρίτη η ριβαροξαμπάνη απεδείχθη μη κατώτερη της βαρφαρίνης. Και στις τρεις μελέτες παρατηρήθηκε μικρότερο ποσοστό αιμορραγιών ειδικά των ενδοκράνιων από αυτό της βαρφαρίνης αν και στη RELY και στη ROCKET-AF παρατηρήθηκε μεγαλύτερο ποσοστό αιμορραγιών του γαστρεντερικού συστήματος (πίνακας 2). Ανάλυση τη μελέτης ARISTOTLE που είχε τα πιο ευνοϊκά αποτελέσματα για το νέο αντιπηκτικό, έδειξε ότι θεραπεία με απιξαμπάνη σε 1000 ασθενείς με ΚΜ για 1,8 έτη θα προλάβει 6 ΑΕΕ (4 αιμορραγικά), 15 αιμορραγίες και 8 θανάτους. Και τα τρία νέα φάρμακα έχουν το πλεονέκτημα της μη αναγκαίας εργαστηριακής παρακολούθησης πηκτολογικών παραμέτρων. Ανάλυση υποομάδας πληθυσμού της μελέτης RELY έδειξε ότι η δαμπιγκατράνη δεν υπερέχει αλλά ούτε υπολείπεται της βαρφαρίνης σε ασθενείς με ιστορικό ΑΕΕ (CHADS₂ Score ≥3).⁹ Η ετήσια συχνότητα των θρομβοεμβολικών στην ομάδα με ιστορικό ΑΕΕ ήταν 2,32%, και 2,07% στις ομάδες των 110 και 150 mg (δύο φορές την ημέρα) της δαμπιγκατράνης αντί-

στοιχα και 2,78% στην ομάδα της βαρφαρίνης. Όσον αφορά στις αιμορραγικές επιπλοκές παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στην ομάδα της δαμπιγκατράνης με δοσολογία 110 mg, ενώ στην ομάδα των 150 mg είχε ίδια συχνότητα με αυτή της βαρφαρίνης. Άλλη ανάλυση υποπληθυσμού εκτίμησε τους τελικούς στόχους της μελέτης RE-LY σε σχέση με το μέσο χρόνο επίτευξης του θεραπευτικού ορίου (Time in the Therapeutic Range, TTR) του INR σε όλα τα κέντρα. Τα ευρήματα της έρευνας επιβεβαίωσαν τα αρχικά ευρήματα της ανωτερότητας της δόσης των 150 mg και τη μη κατωτερότητας της δόσης των 110 mg έναντι της βαρφαρίνης ανεξαρτήτως της ποιότητας ελέγχου του INR.¹⁰ Για όλα τα αγγειακά συμβάντα, τα μη αιμορραγικά συμβάντα και τη θνητότητα, τα πλεονεκτήματα της δαμπιγκατράνης ήταν περισσότερα σε κέντρα με φτωχό έλεγχο του INR συγκριτικά με τα κέντρα με καλό έλεγχο του INR. Όσον αφορά την ηλικία, σε μια άλλη ανάλυση υποομάδος και τα δύο δοσολογικά σχήματα της δαμπιγκατράνης συγκριτικά με τη βαρφαρίνη είχαν μικρότερο κίνδυνο για αιμορραγίες (ενδο- και εξωκράνιες) για τους 10.855 ασθενείς ηλικίας κάτω των 75 ετών.¹¹ Αντίθετα, για τους 7.258 ασθενείς ηλικίας άνω των 74 ετών οι μεν ενδοκράνιες ήταν λιγότερες αλλά οι εξωκράνιες αιμορραγίες ήταν ίδιες ή και περισσότερες και για τα δύο δοσολογικά σχήματα της δαμπιγκατράνης σε σύγκριση πάντα με τη βαρφαρίνη.¹¹

Παρότι οι αναλύσεις υποομάδων πληθυσμών πρέπει να ερμηνεύονται προσεκτικά και με επιφύλαξη εν τούτοις είναι χρήσιμες για τον εντοπισμό ομάδων που ενδεχομένως ωφελούνται ή βλάπτονται από τη μια ή την άλλη θεραπεία.

Η κύρια παρενέργεια της δαμπιγκατράνης και της ριβαροξαμπάνης είναι η δυσπεψία. Τα ποσοστά διακοπής της δαμπιγκατράνης και της βαρφαρίνης στη μελέτη RE-LY ήταν 21% και 17% αντίστοιχα. Επειδή η αποβολή της δαμπιγκατράνης γίνεται κυρίως από τους νεφρούς πρέπει σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία να γίνεται προσαρμογή της δόσης. Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 30 mL/min η συνιστώμενη δοσολογία είναι 75 mg δύο φορές την ημέρα. Η ριβαροξαμπάνη κατά τα 2/3 μεταβολίζεται στο ήπαρ μέσω του κυτοχρώματος CYP3A4 χωρίς τη δημιουργία δραστικών μεταβολιτών και το υπόλοιπο 1/3 αποβάλλεται αμετάβλητο από τα νεφρά. Η απιξαμπάνη μεταβολίζεται εν μέρει από το CYP3A4 και το 75% του φαρμάκου απεκκρίνεται στα κόπρανα και το 25% στα ούρα. Ένα μειονέκτημα των τριών νέων φαρμάκων είναι η έλλειψη αντιδότη σε περίπτωση αιμορραγίας. Ο μικρός όμως χρόνος ημισεί-

Πίνακας 1. Κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών των 3 μελετών.

	RE-LY (n: 18 133)	ROCKET-AF (n: 14 264)	ARISTOTLE (n: 18 201)
Ηλικία (έτη)	71,5	73	70
Γυναίκες (%)	37	40	35
>75 ετών (%)	40		31,2
Διάρκεια (έτη)	2	1,9	1,8
Παροξυσμική (%)	32,1	17,6	15,4
Ιστορικό ΑΕΕ (%)	20	55	19,5
CHADS ₂ score	2,1±1,1	3,48±0,95	2,1±1,1

Πίνακας 2. Ετήσια συχνότητα (%) των συμβαμάτων (ΑΕΕ και συστηματική εμβολή) και των αιμορραγιών στις 3 μελέτες.

(% / έτος)	RELY			ROCKET-AF		ARISTOTLE	
	Δ110	Δ150	B	P	B	A	B
ΑΕΕ ή εμβολικό	1,53	1,11	1,69	2,12	2,42	1,27	1,60
Μεγάλες αιμορραγίες	2,71	3,11	3,36	3,4	3,6	2,13	3,09
Ενδοκρανίες	0,23	0,30	0,74	0,49	0,74	0,33	0,80
Πεπτικό	1,12	1,50	0,9	3,2	2,2	0,76	0,86

Δ: Δαμπιγκατράνη P: Ριβαροξαμπάνη, A: Απιξαμπάνη, B: Βαρφαρίνη.

ας ζωής (8-12 ώρες) τα καθιστά εύχρηστα σε περιπτώσεις αιμορραγίας ή επικείμενων χειρουργικών επεμβάσεων αφού η δράση τους παρέχεται στις 24 ώρες. Η δαμπιγκατράνη μπορεί να αποτελέσει εναλλακτική λύση της βαρφαρίνης και στην περίπτωση ανάταξης της ΚΜ σε φλεβοκομβικό ρυθμό. Δεδομένα έχουμε από ανάλυση της μελέτης RE-LY όπου διενεργήθηκαν 1.983 ανατάξεις (1.657 ηλεκτρικά) σε 1.270 ασθενείς.¹² Τα ποσοστά των ΑΕΕ και των μεγάλων αιμορραγιών στις 30 ημέρες μετά την ανάταξη ήταν χαμηλά και συγκρίσιμα με εκείνα της βαρφαρίνης ανεξάρτητα από τη χρήση ή όχι διουρητικού ηχοκαρδιογραφήματος. Αναλυτικότερα, για τα δύο δοσολογικά σχήματα της δαμπιγκατράνης με 110 mg και 150 mg × 2 και της βαρφαρίνης τα ποσοστά των ΑΕΕ ήταν 0,8%, 0,3% και 0,6% και των αιμορραγιών ήταν 1,7%, 0,6%, και 0,6% αντίστοιχα.

Προ της χρήσης των νέων αντιπηκτικών πληροφορίες για το κόστος της ΚΜ έχουμε από το EuroHeart Survey που διεξήχθη το 2003-2004.¹³ Στη χώρα μας το κόστος εισαγωγής και της ενός έτους παρακολούθησης υπολογίστηκε σε 1.363 και 1.507 ευρώ/ασθενή αντίστοιχα. Υπολογίζεται ότι η ΚΜ κοστίζει στην Ευρωπαϊκή Ένωση 6,2 δισεκατομμύρια ευρώ το χρόνο που ισοδυναμεί με 1.500-3.200 ευρώ για κάθε ασθενή το χρόνο. Ο πίνακας 3 δείχνει το ετήσιο και συνολικό κόστος από 5 χώρες της Ευρωπαϊκής ένωσης.

Μια πρόσφατη συστηματική ανάλυση που διενεργήθηκε τις χρονικές περιόδους 1990-2009 για το οικονομικό φορτίο της ΚΜ έδειξε ότι για το μεγαλύτερο μέρος του κόστους ευθύνονται οι νοσηλείες.¹⁴ Τα

κόστη και οι νοσηλείες λόγω ΚΜ έχουν αυξητική τάση τις τελευταίες δεκαετίες και αναμένονται να αυξηθούν στο μέλλον λόγω της γήρανσης του πληθυσμού.

Παρατηρούμε ότι η ΚΜ κοστίζει και συνεπώς ο κύριος φραγμός στη χρήση των νέων αντιπηκτικών θα είναι η επιδείνωση του κόστους. Το ετήσιο κόστος για θεραπεία με δαμπιγκατράνη στην Ελλάδα υπολογίζεται σε 1.680 ευρώ (3.000 δολάρια στις ΗΠΑ, 4.000 δολάρια στο Καναδά) ενώ το κόστος με το Sintrom 50-150 ευρώ ετησίως (12 ευρώ το φάρμακο και τα υπόλοιπα αναλόγως που γίνονται οι μετρήσεις INR).

Αναλύσεις κόστους-αποτελεσματικότητας στις ΗΠΑ με τη χρήση του μοντέλου Markov, όπου λαμβάνεται υπόψη το κόστος αντιμετώπισης όλων των συμβάντων και των νοσηλείων, έχουν δείξει ότι η δαμπιγκατράνη μπορεί να υπερέχει της βαρφαρίνης σε ορισμένες περιπτώσεις. Ανάλυση ασθενών άνω των 65 ετών με μη βαλβιδικής αιτιολογίας ΚΜ υψηλού κινδύνου για ΑΕΕ (CHADS₂ score ≥1) έδειξε ότι δαμπιγκατράνη είναι περισσότερο συμφέρουσα από τη βαρφαρίνη, ανάλογα με το ημερήσιο κόστος της δαμπιγκατράνης.¹⁵ Άλλη παρόμοια ανάλυση έδειξε ότι σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για αιμορραγία ή ΑΕΕ (CHADS score₂ ≥3) η δαμπιγκατράνη στη δόση των 150 mg δύο φορές την ημέρα είχε μεγαλύτερο όφελος από τη βαρφαρίνη στους ασθενείς όπου ο έλεγχος του INR δεν ήταν ιδανικός (TTR <73%). Αντίθετα, η βαρφαρίνη υπερέχει στους μετρίου κινδύνου ασθενείς με ΚΜ με την προϋπόθεση ότι ο έλεγχος του INR δεν ήταν φτωχός (TTR <57%).¹⁶

Για τον υπολογισμό του κόστους στη χώρα μας πρέπει να ληφθούν υπόψη μερικές ιδιαιτερότητες. Το κόστος του φαρμάκου το επωμίζονται μεν τα ασφαλιστικά ταμεία (με 25% συμμετοχή του ασθενούς) αλλά στην περίπτωση ελέγχου του INR ο ασθενής επιβαρύνεται με τη μετακίνηση (συχνά με συνοδό) καθώς δεν υπάρχει δημόσια δωρεάν μεταφορά (πχ με το ΕΚΑΒ). Ανάλογα με την απόσταση του κέντρου παρακολούθησης, το είδος του κέντρου (νοσοκομείο, ιδιωτικό ιατρείο) και τον τρόπο μετακίνησης

Πίνακας 3. Κόστος Κολπικής Μαρμαρυγής στην Ευρωπαϊκή Οικονομία.

	Ελλάς	Ιταλία	Πολωνία	Ισπανία	Ολλανδία
Ετήσιο κόστος					
Ευρώ/ασθενή	1.507	3.225	1.010	2.315	2.328
Συνολικά κόστη					
Ανά χώρα					
(εκατ. ευρώ)	272	3.286	526	1.545	554

(ίδιο μέσο, δημόσια συγκοινωνία, ταξί) επιβαρύνεται και ο ασθενής. Στην περίπτωση απόστασης 50 χιλιομέτρων από το εξεταστικό κέντρο, το ταξί στοιχίζει 50-100 ευρώ (αναλόγως του χρόνου αναμονής). Ελάχιστα νοσοκομεία έχουν εξωτερικά ιατρεία παρακολούθησης αντιπηκτικής θεραπείας και λίγα Κέντρα Υγείας έχουν τη δυνατότητα μέτρησης του INR. Συνήθως, οι ασθενείς δεν έχουν αυθημερόν το αποτέλεσμα και πρέπει να τηλεφωνούν στον ιατρό τους για τη ρύθμιση της δόσης (δεν είναι ασύνηθες φαινόμενο η παρέλευση τριών εργάσιμων ημερών). Αυτό αποθαρρύνει τον ασθενή από το να παρακολουθεί συχνά το INR (μια φορά το μήνα) με αποτέλεσμα τη μη καλή ρύθμιση. Σημειωτέον ότι ακόμα και στις κλινικές μελέτες με στενή παρακολούθηση του INR η καλή ρύθμιση δεν ξεπερνά το 60%.^{6,7} Η διενέργεια INR στο σπίτι αποτελεί μια εναλλακτική λύση.

Η δαμπιγκατρανή και η ριβαροξαμπάνη πήραν έγκριση από τον FDA και οι Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες για την ΚΜ ήδη συνιστούν τη δαμπιγκατρανή σαν μια εναλλακτική λύση. Μάλιστα συνιστάται η δόση των 150 mg × 2 σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου για αιμορραγία και τη δόση των 110 mg × 2 για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου για αιμορραγία (HAS BLED score >2).

Η ΚΜ ευθύνεται για το 15% του συνόλου των ΑΕΕ και ο αριθμός των θρομβοεμβολικών στις ΗΠΑ έχει υπολογισθεί περίπου στα 75.000 ετησίως. Το αντίστοιχο νούμερο στην Ελλάδα πρέπει να είναι περίπου 2.500 με 3.000. Τα 2/3 αυτών των επεισοδίων μπορούν να προληφθούν με τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής. Συνεπώς πρώτο μέλημα του θεράποντα ιατρού είναι η χορήγηση αντιπηκτικών αφού για τη μη χορήγηση τους είναι ο κύριος υπεύθυνος. Η λήψη κλινικών αποφάσεων για το είδος της αντιπηκτικής αγωγής καθοδηγείται από τα προσδοκώμενα οφέλη, τους κινδύνους, το κόστος και τις προτιμήσεις του ασθενούς. Τα νεότερα φάρμακα αποτελούν μια μεγάλη πρόοδο στην αντιπηκτική αγωγή. Όμως, αυτή τη στιγμή σε μια περίοδο κρίσης στο τομέα παροχής υγείας, και με παρατεταμένη την οικονομική αβεβαιότητα το μεγάλο κόστος των νέων φαρμάκων αποτελεί έναν ανασταλτικό παράγοντα στην ευρεία χρήση τους. Αναμένουμε λοιπόν τη μείωση της τιμής τους και τη συσσώρευση μεγαλύτερης κλινικής εμπειρίας που θα αποκτηθεί από την εκτός κλινικών δοκιμών χρήση τους. Αυτά, σίγουρα θα οδηγήσουν σε γενικευμένη χρήση. Αν, όμως, αυτή τη στιγμή θα θέλαμε να κάνουμε μια πιο επιλεκτική χρήση, τα νέα φάρμακα είναι ιδανικά για ασθενείς στους οποίους έχει

αποδειχθεί δύσκολη η σωστή ρύθμιση του INR ή για ασθενείς χωρίς πρόσβαση σε τακτικό εργαστηριακό έλεγχο. Οι ασθενείς που ήδη βρίσκονται σε κουμαρικά με καλή ρύθμιση έχουν μικρότερο όφελος από την αλλαγή στη νέα γενιά αντιπηκτικών φαρμάκων.

Βιβλιογραφία

1. Πατσούρας Δ, Βαζάλης Ι, Γιόγιακας Β, Γουδέβενος Ι. Χρησιμοποίηση αντιπηκτικής θεραπείας σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή. *Ελλ Καρδιολ Επιθ.* 1998; 39: 237-240.
2. Tsiara S, Pappas K, Boutsis D, Laffan M. New oral anticoagulants: should they replace heparins and warfarin? *Hellenic J Cardiol.* 2011; 521: 52-67.
3. The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010; 363: 2499-2510.
4. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med.* 2010; 363: 2487-2498.
5. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2007; 370: 949-956. [Erratum, *Lancet* 2007; 370: 2004.]
6. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1139-1151.
7. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-891.
8. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365: 981-992.
9. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with AF and previous transient ischemic attack or stroke. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 1157-1163.
10. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of INR for stroke prevention in atrial fibrillation. An analysis of the RE-LY trial. *Lancet.* 2010; 376: 975-983.
11. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of Bleeding With 2 Doses of Dabigatran Compared With Warfarin in Older and Younger Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2011; 123: 2363-2372.
12. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, et al. dabigatran vs warfarin in patients with atrial fibrillation. An analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation.* 2011; 123: 131-136.
13. Ringborg A, Nieuwlaat R, Lindgren P, et al. Costs of atrial fibrillation in five European countries: results from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Europace.* 2008; 10: 403-411.
14. Wolowacz SE, Samuel M, Brennan VK, Jasso-Mosqueda JG, Gelder IC. The cost of illness of atrial fibrillation: a systematic review of the recent literature. *Europace.* 2011; 13: 1375-1385.
15. Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2011; 154: 1-11.
16. Shah SV, Gage BF. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prophylaxis in atrial fibrillation. *Circulation.* 2011; 123: 2562-2570.