

RIVAROXABAN / APIXABAN

Xarelto® 20 mg 28 comprimidos
Eliquis 5 mg 60 comprimidos

PVP: 84,80 €
90,86 €

Laboratorio: Bayer pharma AG
Bristol-Myers Squibb

Solicitado por: ----- (Hematología) ----- (Cardiología) **Fecha solicitud:**
1/07/2013 (Rivaroxaban)
24/10/2013 (Apixaban)

para: Prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular, con uno o más factores de riesgo, como por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, ictus o ataque isquémico transitorio previos.

La inclusión de estos dos fármacos en la Guía Farmacoterapéutica del hospital se desestimó en marzo de 2013, tras la solicitud de inclusión de rivaroxaban por el Servicio de Hematología. En julio, junto al servicio de cardiología, se ha vuelto a presentar la misma solicitud y en octubre, los mismos peticionarios han solicitado también la inclusión de apixaban. Este informe actualiza el informe presentado en marzo para ambos fármacos.

Resolución de la CFyT:

Fecha presentación: 18/02/2014

- ☐ Aprobado (condiciones de uso según ficha técnica)
- ☐ Uso restringido (ver comentario)
- ☒ Se desestima para su uso en el HURH
- ☐ A valorar por Director Gerente

Comentario: Se desestima la inclusión de rivaroxaban y de apixaban para pacientes hospitalizados, tras considerar las limitaciones de manejo de estos nuevos anticoagulantes orales en estos pacientes (desconocimiento del nivel de coagulación alcanzando, ausencia de antídoto y mayor riesgo de hemorragia ante la necesidad de procedimientos invasivos durante el ingreso) y la existencia de alternativas terapéuticas en el hospital (heparinas) con mayor seguridad y experiencia de uso. Para pacientes ambulatorios, el tratamiento con antagonistas de la vitamina K y control adecuado del INR continúa siendo el tratamiento anticoagulante de elección para pacientes con fibrilación auricular y factores de riesgo asociados, de acuerdo a las recomendaciones publicadas por el Ministerio de Sanidad. El tratamiento con los nuevos anticoagulantes orales se puede considerar como alternativa para pacientes en tratamiento previo con acenocumarol, que no han conseguido mantener el INR en rango terapéutico a pesar de una adherencia adecuada. Se destaca la dificultad para poder extrapolar las pequeñas diferencias detectadas en los ensayos clínicos a la práctica clínica habitual. Factores que pueden comprometer la eficacia y seguridad del tratamiento, como la adherencia al tratamiento, posibles interacciones farmacológicas, edad o función renal, están controlados con la monitorización del INR en los tratamientos con acenocumarol, mientras que en los tratamientos con los nuevos fármacos, estos factores no están controlados al no existir una prueba que monitorice el nivel de coagulación, por lo que su eficacia y seguridad podrían ser muy diferentes a las observadas en los ensayos clínicos.

GENERALIDADES¹⁻³

Rivaroxaban y apixaban son dos nuevos anticoagulantes orales (NACO) que actúan por inhibición reversible y directa del factor Xa. Ambos anticoagulantes comparten el mismo mecanismo de acción, y tienen ensayos muy similares en la indicación solicitada.

En 2011, se desestimó la inclusión en la Guía Farmacoterapéutica del Hospital de dabigatran (NACO inhibidor de la trombina) para la misma indicación, ya que se consideró que las pequeñas diferencias del ensayo RE-LY frente a warfarina eran poco relevantes para poder extrapolarse a la práctica clínica habitual. Además, debido a la ausencia de un antídoto específico y un test de coagulación válido para monitorizar su efecto, se consideró, que en pacientes con mayor riesgo de hemorragia (edad avanzada, bajo peso, insuficiencia renal o potenciales interacciones), era más adecuado utilizar acenocumarol (se puede monitorizar su efecto anticoagulante y revertir en caso de sobredosificación).

Los nuevos anticoagulantes orales se han presentado como una alternativa más cómoda que acenocumarol, ya que se administran con una pauta posológica fija sin necesidad de monitorizar la coagulación mediante el INR para ajustar la dosis. No obstante, la ausencia de monitorización podría ser una desventaja en pacientes con disfunción renal, mayor edad o menor peso, debido al incremento del efecto anticoagulante y potencial mayor riesgo de hemorragia. Además, la ausencia de controles periódicos

podría influir de forma negativa en la adherencia al tratamiento. La corta duración de acción de los NACO (algunos se administran cada 12 horas) puede favorecer el incremento de riesgo de ictus si se olvida de tomar alguna dosis o a si hay una incorrecta adherencia al tratamiento. Por otro lado, el desconocimiento del grado de coagulación por no disponer de una prueba específica no nos permite detectar aquellos pacientes con mayor riesgo de hemorragia (por sobreexposición al fármaco), o a aquellos pacientes con mayor riesgo de ictus isquémico por una menor adherencia al tratamiento.

Para minimizar los riesgos e incertidumbres sobre el uso de estos fármacos, la Sociedad Europea de Cardiología ha publicado una guía práctica de manejo⁴, dónde se destacan aspectos como el manejo en situaciones de urgencia, la importancia de informar al paciente y asegurar una adherencia adecuada al tratamiento, interacciones farmacológicas o necesidad de controles renales periódicos.

En la tabla siguiente se muestran las diferencias más destacadas entre estos anticoagulantes:

	Acenocumarol	Dabigatrán	Rivaroxaban	Apixaban
Mecanismo de acción	Antagonista vitamina K	Inhibición trombina	Inhibición factor Xa	Inhibición factor Xa
Dosis usual	5 mg (DDD)	150 mg/12h	20 mg/24h	5 mg/12h
Ajuste	Según INR: entre 2-3	Según edad, peso o IR (con riesgo sangrado): 110 mg/12h	Si ClCr 30-49: 15 mg/24h	Si ≥2 factores (edad≥80, peso≤60 o Cr≥1,5) 2,5 mg/12h
Administración	1 al día sin alimentos	2 al día	1 al día con alimentos	2 al día
Interacciones	- Alimentos - Farmacodinámicas - Farmacocinéticas (múltiples)	- Farmacodinámicas - Farmacocinéticas (Inductores/Inhibidores potentes CYP3A4 y P-gp)	- Alimentos - Farmacodinámicas - Farmacocinéticas (Inductor/Inhibidor potente CYP3A4 y P-gp)	- Farmacodinámicas - Farmacocinéticas (Inductores/Inhibidores potentes CYP3A4 y P-gp)
Eliminación renal (forma activa)	No	80%	36%	27%
Antídoto	Vitamina K	No	No	No
Inicio / duración acción	Lento / 2-5 días	Rápido / horas	Rápido / horas	Rápido / horas
Test coagulación	INR	No	No	No

El Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI) ha publicado un informe de posicionamiento terapéutico de los NACO (última actualización en diciembre de 2013)⁵ en pacientes con FA no valvular, y mantiene a los antagonistas de la vitamina K (AVK) como tratamiento de primera elección. Considera que el uso de NACO puede ser una opción en pacientes con: 1/ contraindicación a AVK, 2/ antecedentes de hemorragia intracraneal (HIC), 3/ paciente con ictus isquémico con criterios clínicos y de neuroimagen de alto riesgo de HIC, 4/ episodio tromboembólico o hemorrágico a pesar de buen control de INR, 5/ imposibilidad de control de INR a pesar de buen cumplimiento terapéutico, o 6/ imposibilidad de hacer controles de INR convencional. Así, establece que para iniciar tratamiento con un NACO, el paciente debe cumplir TODOS los criterios siguientes:

- Presencia de fibrilación auricular NO valvular con indicación de tratamiento anticoagulante.
- Ausencia de contraindicaciones generales para anticoagulación.
- Presencia de al menos una de las situaciones clínicas detalladas anteriormente.
- Ausencia de contraindicaciones específicas para los nuevos anticoagulantes.
- Capacidad para entender el riesgo beneficio de la anticoagulación y/o con atención familiar/social que lo entienda.
- Historia de buen cumplimiento terapéutico previo que permita prever de forma razonable la buena adaptación a las instrucciones del nuevo tratamiento.
- Posibilidad fiable de seguimiento periódico de los controles que sean necesarios (clínicos, seguimiento de la función renal)

ALTERNATIVAS DISPONIBLES

Acenocumarol con ajuste de dosis para obtener un INR de entre 2.0 y 3.0 (DDD= 5mg)

ENSAYOS CLÍNICOS

Eficacia

La eficacia de los dos nuevos anticoagulantes orales, rivaroxaban y apixaban, se ha evaluado en sendos ensayos clínicos pivotaes en pacientes con fibrilación auricular no valvular: el ensayo ROCKET-AF para el rivaroxaban y el ensayo ARISTOTLE para el apixaban. El diseño de ambos ensayos es similar, aleatorizado, doble ciego y se utiliza como comparador activo warfarina con un objetivo de control de INR entre 2 y 3. Inicialmente ambos ensayos se diseñaron como estudios de no inferioridad, sin embargo, una vez alcanzado este objetivo, su elevada potencia permitió evaluar la superioridad frente al grupo comparador.

Los criterios de inclusión son similares, pero en el ensayo con rivaroxaban se incluyen a pacientes con mayor riesgo de evento tromboembólico. Tanto en el ROCKET-AF como en el ARISTOTLE se incluyen bien a pacientes con un evento previo (ictus, accidente isquémico transitorio o embolismo sistémico de origen cardíaco) o bien con factores de riesgo (insuficiencia cardíaca, FEVI $\leq$ 35%, hipertensión arterial, edad $\geq$ 75 años, diabetes mellitus), pero en el ROCKET-AF, los pacientes debían presentar al menos dos factores de riesgo, mientras que en el ARISTOTLE, sólo un factor.

En ambos ensayos se excluyen a pacientes con insuficiencia renal grave (ROCKET-AF: C_{ICr} < 30 mL/min; ARISTOTLE: creatinina sérica >2,5 mg/dL o C_{ICr} < 25 mL/min), valvulopatía, ictus grave en los tres meses previos o ictus en los 14 días previos a la inclusión y elevación de enzimas hepáticas por encima de 3 veces del límite superior normal.

La dosis de tratamiento se ajusta en ambos casos para evitar sobreexposición al fármaco. En el ROCKET-AF, la dosis de rivaroxaban de 20 mg cada 24h se reduce a 15 mg/24h para C_{ICr} 30-49 mL/min y en el ARISTOTLE, la dosis de apixaban de 5 mg cada 12 horas se reduce a 2,5 mg cada 12h si hay dos o más de los siguientes factores de riesgo: edad $\geq$ 80 años, peso $\leq$ 60 kg o CrS $\geq$ 1,5 mg/dL.

El número de pacientes incluidos en ambos es elevado (14.264 y 18.201 en el ROCKET-AF y ARISTOTLE respectivamente). Las diferencias principales en las poblaciones incluidas en ambos ensayos son:

- Un mayor riesgo de evento tromboembólico en los pacientes incluidos en el ROCKET-AF que en el ARISTOTLE, con un porcentaje de pacientes con un episodio previo del 55% y del 19% y una CHADS₂ media de 3,5 y de 2,1 respectivamente.
- Un grupo comparador con peor control de warfarina en los pacientes del ensayo ROCKET-AF. La media del porcentaje de tiempo dentro de rango terapéutico (TTR) fue del 55,2 % en el ensayo ROCKET-AF (más bajo que para otros estudios de características similares) y del 62,2% en el ensayo ARISTOTLE.

La variable primaria de eficacia evaluada es la misma para los dos ensayos: variable combinada de ictus o embolia sistémica. En ambos ensayos se demostró la no-inferioridad de rivaroxaban o apixaban frente a warfarina, sin embargo la superioridad frente a warfarina sólo se demostró con apixaban. El valor absoluto de esta diferencia se puede considerar pequeño, ya que sería necesario tratar a 303 pacientes en las condiciones del ensayo para evitar un evento trombótico (NNT=303). Al desglosar la variable principal combinada, se observa que esta diferencia se debe sobre todo a la diferencia en ictus hemorrágicos. Con apixaban se observa también una diferencia en mortalidad que roza la significación estadística. En la tabla siguiente se muestran los resultados principales de eficacia de ambos ensayos:

Tabla 1. Resultados globales eficacia 100 pacientes/año	ROCKET-AF (N= 14.264; análisis PP, excepto variable principal por ITT)				ARISTOTLE (N= 18.201; todos los análisis por ITT)			
	Rivaroxaban (20mg/24h)	Warfarina (TTR=55,2%)	HR (IC 95%)	NNT	Apixaban (5mg/12h)	Warfarina (TTR=62,2%)	HR (IC 95%)	NNT
ICTUS/E.S. (var. Principal)	2,12%	2,42%	0,88 (0,75-1,03)	NS	1,27%	1,60%	0,79 (0,66-0,95)	303
ICTUS hemorrágico	0,26%	0,44%	0,59 (0,37-0,93)	NS	0,24%	0,47%	0,51 (0,35-0,75)	435
ICTUS isquémico	1,34%	1,42%	0,94 (0,75-1,17)	NS	0,97%	1,05	0,92 (0,74-1,13)	NS
Infarto de miocardio	0,91%	1,12%	0,81 (0,63-1,06)	NS	0,53%	0,61%	0,88 (0,66-1,17)	NS
Muerte por cualquier causa	1,87%	2,21%	0,85 (0,70-1,02)	NS	3,52%	3,94%	0,89 (0,80-0,998)	238

Un control correcto del INR es un factor limitante de la eficacia y seguridad de warfarina. En el EPAR de la EMA se destaca que la diferencia de eficacia observada con apixaban en el ensayo ARISTOTLE se mantiene en los centros con control de INR por debajo de la mediana (HR=0,78; IC95%: 0,62-0,98), pero desaparece en aquellos con control de INR por encima de la mediana (HR=0,81; IC95%: 0,61-1,08). En el análisis por subgrupos del ARISTOTLE, no se demuestran diferencias significativas respecto a la localización geográfica, sin embargo el beneficio frente a warfarina se mantienen sólo en los pacientes del Pacífico-Asiáticos.

En el ensayo ROCKET-AF el control del INR fue inferior que en otros ensayos similares, lo cual desfavorece al grupo de warfarina. El porcentaje de pacientes con INR entre 2 y 3 fue del 60,6% en Europa Occidental y varió entre el 64,13% en Norteamérica y el 49,73% en Europa del este. No se observaron diferencias de eficacia según INR.

El ensayo AVERROES compara apixaban (5 mg/12h) frente a ácido acetilsalicílico (81-324 mg/día), en 5.598 pacientes con FA no valvular intolerantes a AVK. El ensayo se interrumpió prematuramente debido a la superioridad de apixaban frente a AAS, con un HR= 0,45 (IC95%:0,32-0,62) para la variable principal de ictus/embolia sistémica.

Seguridad

La variable principal de seguridad fue diferente en ambos ensayos: en el ROCKET-AF (rivaroxaban) una variable combinada de hemorragia mayor y no mayor clínicamente relevante y en el ARISTOTLE (apixaban) únicamente hemorragia mayor. En el ROCKET-AF no se observaron diferencias de rivaroxaban frente a warfarina en la variable principal, mientras que en el ARISTOTLE sí que se observaron diferencias a favor de apixaban. En ambos estudios se analizaron otras variables de seguridad. Las hemorragias intracraneales fueron inferiores con ambos NACO que con warfarina. Las hemorragias gastrointestinales fueron mayores con rivaroxaban que con warfarina, mientras que con apixaban no se observaron diferencias significativas frente a warfarina. En la siguiente tabla se muestran los resultados principales de seguridad.

La reacción adversa más frecuente en ambos grupos de tratamiento fueron las hemorragias de cualquier tipo tanto en el ensayo ROCKET-AF (Rivaroxaban: 41,1% vs Warfarina: 39,3%) como en el ensayo ARISTOTLE (Apixaban: 25,2% vs Warfarina: 32,7%)

La interrupción del tratamiento de forma prematura en el ensayo fue similar para los dos grupos de estudio tanto en el ensayo ROCKET-AF (rivaroxaban: 35,4% vs warfarina: 34,6%) como en el ensayo ARISTOTLE (apixaban: 25,3% vs warfarina: 27,3%). No obstante, en el estudio ROCKET-AF la incidencia de interrupción debido a sangrados muestra una tendencia mayor en el grupo de rivaroxaban (4,3% vs 3,1).

Tabla 2. Resultados globales seguridad 100 pacientes/año	ROCKET-AF (N= 14.236)				ARISTOTLE (N= 18.140)			
	Rivaroxaban (20mg/24h)	Warfarina (TTR=55,2%)	HR (IC 95%)	NNH	Apixaban (5mg/12h)	Warfarina (TTR=62,2%)	HR (IC 95%)	NNH
Hemorragia mayor y no mayor clínicamente relevante	14,9%	14,5%	1,03 (0,96-1,11)	NS	4,07%	6,01%	0,68 (0,61-0,75)	52
Hemorragia mayor	3,6%	3,4%	1,04 (0,90-1,20)	NS	2,13%	3,09%	0,69 (0,60-0,80)	104
Hemorragia intracraneal	0,5%	0,7%	0,67 (0,47-0,93)	500	0,33%	0,80%	0,42 (0,30-0,58)	213
Hemorragia gastrointestinal	3,2%	2,2%	1,46 (1,19-1,78)	101	0,76%	0,86%	0,89 (0,70-1,15)	NS

En el ensayo ROCKET-AF, la frecuencia de hemorragias a nivel de las mucosas (epistaxis, hematuria o gingivales) fue más común con rivaroxaban (10,7% vs 8,6% en epistaxis). Respecto a efectos adversos no hemorrágicos, destacaron los siguientes con mayor frecuencia en el grupo de rivaroxaban: síncope (1,7% vs 1,43%), colestiasis (1,02% vs 0,59%), anemia (3,2% vs 2,13%) e hipoglucemia (1,02% vs 0,62%). En el ensayo ARISTOTLE, la frecuencia de hemorragias fue generalmente menor con apixaban que con warfarina: epistaxis (5,0% vs 6,1%) o hematuria (2,6% vs 3,2%). En el ensayo AVERROES de apixaban frente a AAS, las hemorragias fueron más frecuentes en el grupo de apixaban (10,8% vs 8,3%).

La mayor preocupación sobre el riesgo hemorrágico de los NACO es que actualmente no se dispone de un antídoto específico para ninguno de ellos que pueda revertir sus efectos. Por otro lado, no existe una prueba de laboratorio validada que permita monitorizar su eficacia o seguridad, como sucede en el caso de la warfarina con la medición del INR.

En caso de sobredosificación, en las fichas técnicas se propone el uso de carbón activado para disminuir su absorción y en caso de hemorragia que ponga en peligro la vida, el uso de factor VII activado (para ambos fármacos) o complejo protrombínico (para rivaroxaban). No se dispone de experiencia suficiente que avale estas recomendaciones.

Rivaroxaban y apixaban se metabolizan por el CYP3A4 y la P-Gp por lo que no se recomienda su uso junto con inhibidores o inductores potentes de estas vías. El uso concomitante puede dar lugar a un incremento o reducción de las concentraciones plasmáticas de los anticoagulantes con el consiguiente aumento del riesgo bien de hemorragia bien evento tromboembólico. Los alimentos incrementan la absorción de rivaroxaban (incremento del AUC del 39%), y se recomienda tomar con alimentos.

COSTE

En la tabla siguiente se presenta el coste de ambos fármacos. El coste del tratamiento farmacológico es igual para ambos. Junto al coste del tratamiento, se presenta el coste por evento evitado de acuerdo al NNT ó NNH calculado con los resultados de los respectivos ensayos clínicos.

		Acenocumarol (Sintrom® 4 mg)	Rivaroxaban (Xarelto® 20 mg)	Apixaban (Eliquis® 5 mg)
Posología (unidades/día)		1	1	2
Coste tratamiento/año (PVP)		-----	-----	-----
Coste global/año (PVP)		-----	-----	-----
Coste incremental vs acenocumarol	Absoluto	----	-----	-----
	Relativo	----	-----	-----
Coste por nuevo evento evitado		----	----	-----
Coste por nueva hemorragia intracraneal evitada		----	-----	-----

* Coste indirecto por monitorización de INR (coste unitario estimado de 17,78€ y 13 monitorizaciones/año).

CONCLUSIONES

- Las recomendaciones del MSSSI mantiene a los antagonistas de la vitamina K (AVK) como tratamiento de primera elección y limita el uso de NACO a pacientes con: 1/ contraindicación a AVK, 2/ antecedentes de hemorragia intracraneal(HIC), 3/ paciente con ictus isquémico con criterios clínicos y de neuroimagen de alto riesgo de HIC, 4/ episodio tromboembólico o hemorrágico a pesar de buen control de INR, 5/ imposibilidad de control de INR a pesar de buen cumplimiento terapéutico, o 6/ imposibilidad de hacer controles de INR convencional.
- La limitada magnitud de las diferencias observadas en los resultados de los ensayos clínicos en la frecuencia de hemorragias (para rivaroxaban y apixaban) y en la prevención de ictus (para apixaban) hace improbable que puedan extrapolarse estos resultados a la práctica clínica habitual y sobre todo, a pacientes con un control correcto del INR.
 - En la prevención de ictus/embolia sistémica en pacientes con FA no valvular y factores de riesgo asociados (> riesgo en el ensayo de rivaroxaban), ambos fármacos han demostrado no inferioridad frente a warfarina (con tiempo en rango terapéutico de 55,2% y 62,2%, respectivamente) en sus respectivos ensayos clínicos. Sólo apixaban ha demostrado una reducción del 0,33% en el número de eventos (NNT=303), sobre todo debido a la reducción en ictus hemorrágicos.
 - La frecuencia de hemorragias es elevada con ambos fármacos (entre el 25 y 35%) y las hemorragias intracraneales observadas con rivaroxaban y con apixaban fueron respectivamente, un 0,2% y un 0,5% inferiores a las observadas con warfarina (NNH de 500 y 213 pacientes respectivamente). El riesgo de hemorragia gastrointestinal con rivaroxaban es un 1% superior al de warfarina, así como el riesgo de hemorragias en mucosas. Con apixaban no se han observado estas diferencias.
- En los tratamientos con NACO es indispensable informar correctamente al paciente del tratamiento

y asegurar su correcta adherencia al mismo. La ausencia de controles del INR, que impiden el seguimiento de la eficacia de la anticoagulación, y la limitada duración de acción de estos fármacos (horas frente a 2-5 días con warfarina), hacen que la adherencia sea un factor clave de la eficacia. En la práctica clínica habitual, donde la adherencia es inferior que en los ensayos clínicos, el riesgo de ictus podría ser superior.

- La falta de antídoto y prueba de coagulación las sitúan en un nivel de seguridad inferior frente a AVK en caso de hemorragia grave o necesidad de intervención urgente.
- El coste del tratamiento de rivaroxaban y apixaban es igual para ambos fármacos y muy superior al de acenocumarol. Aunque no son directamente comparables los ensayos clínicos, de acuerdo a los resultados respectivos, el coste de evitar una nueva hemorragia intracraneal es de ----- € para apixaban (NNH=213) y de ----- € (NNH=500) para rivaroxaban.

REFERENCIAS

1- Ficha técnica y EPAR de Xarelto®.

2- Ficha técnica y EPAR de Eliquis®.

3- Ficha técnica y EPAR de Pradaxa®.

4- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P; European Heart Rhythm Association. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace. 2013 May;15(5):625-51.

5- Informe de posicionamiento terapéutico UT/V4/23122013. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales (NACO) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular (23 de diciembre 2013). En <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>.

6- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med, 2011; 365: 1557-1559.

7- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldles M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011 Sep 15;365(11):981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039. Epub 2011 Aug 27.