



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Pharmacologie des anti-Xa et mécanismes d'action

Pharmacology and mechanisms of action of Xa inhibitors anticoagulants

J.-E. Salem, J.-S. Hulot*

CIC Paris-Est, service de pharmacologie, Institut cardiométabolisme et nutrition ICAN, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France

MOTS CLÉS

Pharmacologie ;
Anticoagulant ;
Inhibiteurs anti-Xa directs ;
Rivaroxaban ;
Apixaban ;
Dabigatran

Résumé

La famille des anticoagulants oraux s'agrandit et les anticoagulants oraux directs s'annoncent comme l'une des grandes révolutions thérapeutiques notamment après l'autorisation de leur utilisation chez les patients en fibrillation atriale par les autorités réglementaires. Cependant, ces médicaments ne sont pas dénués de particularités et nous aborderons dans cette revue de la littérature les principales caractéristiques pharmacologiques des nouveaux anti-Xa oraux directs.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Pharmacology;
Anticoagulant;
Direct anti-Xa inhibitors;
Rivaroxaban;
Apixaban;
Dabigatran

Summary

The oral anticoagulant family is growing and the new oral anticoagulants have been heralded as an important therapeutic revolution, particularly after receiving regulatory authority approval for their use in stroke prevention in patients with atrial fibrillation. However, these drugs have some specific features. In this review, we shed light on the main pharmacological characteristics of the new direct anti-Xa inhibitors.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jean-sebastien.hulot@psl.aphp.fr (J.-S. Hulot).

Abréviations

AOD :	Anticoagulants oraux directs
CCP :	Concentré complexe prothrombinique
FA :	Fibrillation atriale
INR :	<i>International normalized ratio</i>
PFC :	Plasma frais congelé
PGP :	P-glycoprotéine
SCA :	Syndrome coronaire aigu
TVP :	Thrombose veineuse profonde

Introduction

Il aura fallu attendre plusieurs décennies avant de voir la famille des anticoagulants oraux s'agrandir. À défaut d'autres thérapeutiques, les antivitamines K ont pendant longtemps représenté le seul recours possible pour obtenir une anticoagulation orale sur le long terme. Pourtant les antivitamines K sont loin d'avoir le profil antithrombotique idéal notamment en raison de leur index thérapeutique étroit, de leur délai d'action relativement lent, de l'existence de nombreuses interactions (notamment avec les comédications) et de la nécessité d'une surveillance biologique étroite du niveau d'anticoagulation. Il existait donc une forte motivation pour trouver des anticoagulants oraux directs pouvant être administrés par voie orale et permettant d'obtenir une anticoagulation plus stable sur le long terme.

Cette option existe aujourd'hui avec l'arrivée des anticoagulants oraux directs qui regroupent deux types de molécules différentes : les anticoagulants anti-IIa directs (ou antithrombine) et les anticoagulants anti-Xa directs. En se situant à la jonction des voies de coagulation intrinsèque et extrinsèque, les facteurs Xa et IIa sont en effet des cibles de choix pour obtenir une anticoagulation efficace et prolongée (Fig. 1). Il faut d'emblée noter que les anticoagulants dont nous disposions auparavant (antivitamines K et héparines) modifiaient déjà l'activité de ces deux facteurs de coagulation mais cette action était non spécifique et indirecte. Comme nous le verrons, la grande innovation des anticoagulants oraux directs est de pouvoir cibler directement et spécifiquement ces facteurs de coagulation.

Les anticoagulants oraux directs s'annoncent donc comme l'une des grandes révolutions thérapeutiques [1-10]. Ils ont été récemment autorisés par les autorités réglementaires dans la prévention des événements thromboemboliques veineux postintervention chirurgicale, programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou mais aussi dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique dans la fibrillation atriale non valvulaire [11]. Le développement des médicaments anti-Xa est plus particulièrement actif avec notamment trois principales molécules aujourd'hui disponibles ou en développement : rivaroxaban, apixaban et édoxaban. Outre les deux indications précédemment mentionnées, le rivaroxaban a également été autorisé par les Autorités de santé dans le traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire, ainsi que dans la prévention secondaire après SCA.

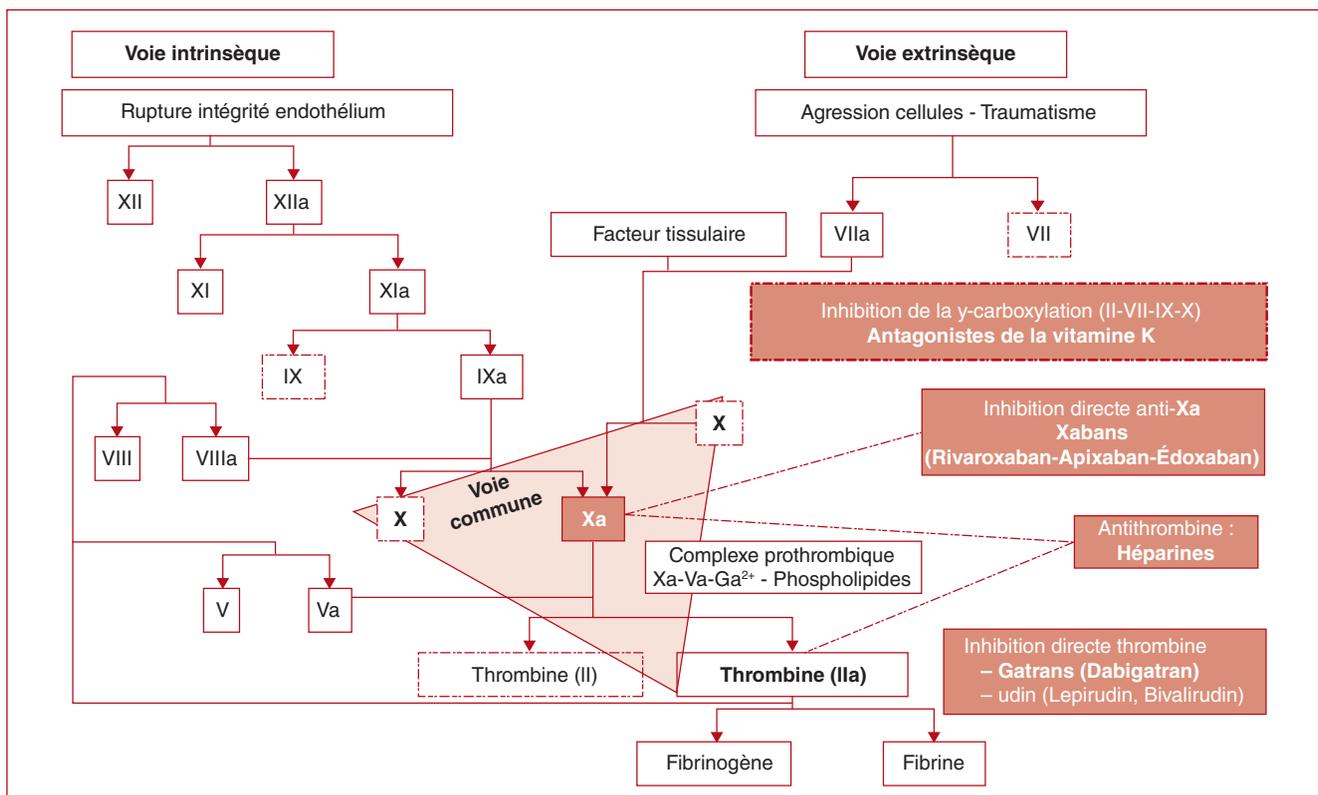


Figure 1. Cascade de coagulation et cibles des anticoagulants oraux directs.

Ces anticoagulants oraux directs ne sont pas dénués de particularités, et quelques notions sur leurs principales caractéristiques pharmacologiques seront probablement utiles à l'heure de la prescription.

Mécanisme d'action plus ciblé

La première grande nouveauté réside dans le mode d'action des anticoagulants oraux directs (Fig. 1). Alors que les anti-vitamines K bloquent la synthèse de l'ensemble des facteurs de coagulation de vitamines K dépendants (facteurs II, VII, IX et X), les anticoagulants oraux directs ont en commun de cibler spécifiquement et réversiblement un facteur de la coagulation [12]. Les facteurs ciblés sont cependant différents entre les molécules : le dabigatran cible le facteur IIa (aussi appelé la thrombine) alors que le rivaroxaban, l'apixaban et l'édoxaban ciblent le facteur Xa.

Cette différence de mode d'action, cumulée à une bonne biodisponibilité des anti-Xa, a une conséquence pharmacologique importante. À la différence des antivitamines K, l'effet anticoagulant apparaît beaucoup plus rapidement et, à l'inverse, disparaît plus rapidement à l'arrêt de ces traitements. On estime ainsi que l'effet anticoagulant apparaît environ 2 heures après la première prise pour ces nouvelles molécules. Par contre, l'effet anticoagulant commencerait à disparaître environ 12 heures après l'arrêt des traitements [12]. Il faut cependant être prudent avec ces chiffres souvent issus d'études menées chez des sujets sains mais qui ne correspondent pas forcément à ce qui est observé chez les patients qui recevront ces nouvelles molécules (Tableau 1). On peut juste retenir que la récupération spontanée d'un niveau de coagulation normal est plus rapide à l'arrêt de ces anticoagulants oraux directs que sous antivitamines K puisqu'il n'y a pas besoin d'attendre la synthèse *de novo* des facteurs de coagulation.

Tableau 1 Principales caractéristiques pharmacologiques des anticoagulants oraux directs.

	Rivaroxaban [20]	Apixaban [19]	Édoxaban [21]	Dabigatran [13]	Antivitamine K
Cible	Anti-Xa Réversible	Anti-Xa Réversible	Anti-Xa Réversible	Anti-IIa direct Réversible	Indirect : inhibition synthèse des facteurs Vitamine K dépendants (II, VII, IX, X)
Prodrogue	Non	Non	Non	Oui (étexilate)	Non
Schéma d'administration	1-2 fois/j	2 fois/j	1 fois/j	1-2 fois/j	1 fois/j
Biodisponibilité	80 %	50 %	> 50 %	6-7 %	100 %
Temps au pic d'effet	2-4 h	1-3 h	1-2 h	0,5-2 h	4-5 j
Demi-vie	5-11 h augmente avec l'âge (11-13 h) et l'insuffisance rénale	8 -15 h augmente avec l'âge	5-11 h	12-17 h augmente avec l'insuffisance rénale (23-35 h)	Acénocoumarol (9 h) Fluindione (31 h) Warfarine (36-42 h) Phenprocoumon (5,5 j)
Voie d'élimination rénale	33 % sous forme inchangée et 33% sous forme de métabolites inactifs	25 % (sous forme inchangée)	35 %	> 85 % (sous forme inchangé)	Non métabolisme et élimination hépatique (CYP 1A2, 2C9, 2C19, 3A4)
Interaction P-glycoprotéine	Oui	Oui	Oui	Oui	Non
Interaction Cytochrome	Oui (3A4, 2J2)	Oui (3A4-5)	Oui (3A4-5)	À préciser	Oui
Surveillance	Non systématique Activité anti-Xa si nécessaire	Non systématique Activité anti-Xa si nécessaire	Non systématique Activité anti-Xa si nécessaire	Non systématique Temps d'écarine ou temps de thrombine si nécessaire	INR
Antidote	Non spécifique CCP possible	Non spécifique CCP possible	Non spécifique CCP possible	Non spécifique Charbon activé si prise < 2 h	Vitamine K PFC or CCP

CCP : Concentré complexe prothrombinique, INR : *International normalized ratio*, PFC : Plasma frais congelé.

Importance de l'élimination rénale, facteur majeur du bon usage des anticoagulants oraux directs

Au-delà des différences de mode d'action, il existe un certain nombre de particularités propres à chacune de ces molécules qu'il convient de connaître. La plus importante est probablement l'importance de l'élimination rénale de ces médicaments et par conséquent le risque de surdosage chez les patients insuffisants rénaux. Il s'agit là d'une particularité essentielle à connaître car les antivitamines K ne sont pas éliminées par voie rénale et les cliniciens n'ont pas encore le réflexe de mesurer la fonction rénale lors de la prescription d'anticoagulants oraux. Il s'agit d'un facteur d'autant plus important qu'environ 30 % des patients reçus dans les services de cardiologie présentent une insuffisance rénale modérée ou sévère [11-13].

L'élimination rénale est prépondérante pour le dabigatran (> 85 %) justifiant qu'il est contre-indiqué chez les insuffisants rénaux sévères et qu'une réduction des doses est conseillée chez les patients avec insuffisance rénale modérée [11-13]. Des premiers cas de surdosage avec les anticoagulants oraux directs ont été rapportés dans la littérature et sont survenus chez des patients âgés, avec une fonction rénale altérée [14].

De manière similaire, les anti-Xa directs (rivaroxaban, apixaban et édoxaban) présentent aussi une élimination rénale mais dans une proportion moins importante que le dabigatran (Tableau 1) [12,15-21]. On peut retenir, compte-tenu des connaissances actuelles, que l'utilisation des anti-Xa nécessite de vérifier le niveau de fonction rénale du patient et d'adapter la posologie en cas d'atteinte de la fonction rénale.

L'utilisation du rivaroxaban et de l'apixaban n'est pas recommandée chez les patients avec clairance de la créatinine en dessous de 15 ml/min, et l'utilisation de doses réduites est recommandée en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance < 50 ml/min). L'utilisation de dabigatran est contre-indiquée en cas de clairance de la créatinine en dessous de 30 ml/min.

De même, un âge avancé (> 75 ans) ou un petit poids corporel (< 60 kg) sont des facteurs de risque de surdosage et doivent inciter à la prudence au moment de la prescription [13].

Nombre limité d'interactions

Les anticoagulants oraux directs présentent des spécificités liées à leur absorption et à leur métabolisme. L'une des caractéristiques commune à tous les anticoagulants oraux directs est qu'ils sont substrats d'une protéine de transport nommée P-glycoprotéine (aussi appelée PGP) [13,19-21]. La P-glycoprotéine est une protéine exprimée dans la membrane plasmique et qui fonctionne comme une pompe capable d'expulser des substrats. La P-glycoprotéine est principalement présente dans les cellules de l'intestin, des canalicules biliaires et des cellules rénales. Elle se trouve donc aux endroits clés de l'absorption et de l'élimination des médicaments. Le niveau d'activité de la P-glycoprotéine peut cependant être affecté par les comédications, ce qui peut

être source d'interactions médicamenteuses. Les inhibiteurs de la P-glycoprotéine incluent certains antiarythmiques (quinidine, amiodarone), les inhibiteurs calciques de type non dihydropyridine (diltiazem, vérapamil), des antifongiques (kétoconazole, itraconazole), des anti-VIH (ritonavir, saquinavir, nelfinavir), des immunosuppresseurs (tacrolimus, cyclosporine). Il s'agit donc d'un point important à connaître car la co-administration d'anti-arythmique ou d'inhibiteurs calciques de type non dihydropyridine est un scénario probable chez les patients sous anticoagulants. Les conséquences de la coadministration de ces médicaments diffèrent selon les anticoagulants oraux directs. Le risque d'interaction est un peu plus important avec le dabigatran [13,19-21].

Le dabigatran est disponible sous la forme d'une prodrogue (dabigatran étexilate) convertie en substance active dans l'organisme par des carboxylestérases. Ce processus semble être efficace, rapide et assez peu variable entre les individus et ne devrait pas être à l'origine d'interactions particulières. Cependant, l'absorption intestinale du dabigatran étexilate dépend de la P-glycoprotéine. Les inhibiteurs de la P-glycoprotéine sont susceptibles d'augmenter les concentrations circulantes de dabigatran de 50 à 150 % [12]. Il est donc prudent d'éviter de les associer au dabigatran et de manière similaire au rivaroxaban et à l'apixaban [13].

Il faut enfin noter que certains des anticoagulants oraux directs (rivaroxaban et apixaban) sont métabolisés au niveau hépatique par des enzymes nommées « cytochromes » [19-20]. Ici aussi, certains médicaments peuvent inhiber les cytochromes (notamment les antifongiques comme le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, et les inhibiteurs de protéase comme le ritonavir) et sont susceptibles d'augmenter l'effet anticoagulant. À l'inverse, les antiépileptiques (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital) ou la rifampicine sont de puissants inducteurs du CYP 3A4 et pourraient être à l'origine d'une réduction potentielle de l'activité anticoagulante.

En comparaison aux antivitamines K, la liste des interactions médicamenteuses avec les anticoagulants oraux directs est fortement réduite mais ne disparaît pas. Certains traitements concomitants sont réellement susceptibles de moduler l'effet des anticoagulants oraux directs et certaines associations sont à éviter.

Schémas posologiques à connaître

Les anticoagulants oraux directs ont été développés dans les différentes indications (prévention de la thrombose veineuse profonde postchirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou, traitement de la thrombose veineuse profonde, traitement de l'embolie pulmonaire, prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients avec fibrillation atriale non valvulaire, prévention secondaire chez les patients avec syndrome coronaire aigu avec des schémas posologiques différents. Par ailleurs, il n'y a pas de surveillance systématique du niveau d'anticoagulation atteint et donc pas d'ajustement posologique sur le niveau cible. Alors que le schéma posologique des antivitamines K est guidé par l'INR cible à atteindre, l'administration des anticoagulants oraux directs dépend de trois éléments : i) la molécule choisie ; ii) l'indication ;

et iii) la présence de précautions d'emploi (âge, comédications et niveau de fonction rénale). Le tableau 2 résume les différents schémas posologiques actuellement autorisés. On remarquera donc qu'une même molécule peut être utilisée en monoprise ou en deux prises selon le type d'indication. Les schémas posologiques sont donc assez hétérogènes et il faut bien les connaître pour s'assurer de la meilleure utilisation de ces nouveaux médicaments [11] (Tableau 2).

Les anticoagulants oraux directs ont une demi-vie beaucoup plus courte que les anti-vitamines K et sont utilisés pour certains en 1 prise par jour et pour d'autres en 2 prises par jour. Cette demi-vie courte offre l'avantage d'une obtention plus rapide de l'effet anticoagulant ainsi qu'une disparition plus rapide de celui-ci à l'arrêt des traitements (Tableau 1). À l'inverse, la compliance au traitement en devient d'autant plus cruciale. Il faut informer le patient (notamment s'il a déjà été traité par anti-vitamines K

par le passé) sur cette différence et sur le risque d'une disparition rapide de l'effet anticoagulant en cas d'oubli répété. Il convient enfin de noter que la biodisponibilité de rivaroxaban est influencée par l'alimentation [22]. Celui-ci doit en effet être pris au moment des repas pour optimiser sa biodisponibilité. Il n'en est pas de même pour l'apixaban ou le dabigatran.

Pas de surveillance biologique systématique, mais une surveillance spécifique possible si besoin

Les caractéristiques pharmacologiques des anticoagulants oraux directs offrent un réel avantage : l'effet anticoagulant atteint est plus stable et plus prédictible. La surveillance systématique du niveau d'anticoagulation n'est donc plus

Tableau 2 Schéma posologique approuvé par les autorités de santé selon les indications, les molécules et les précautions d'emploi.

Indication	Rivaroxaban				Apixaban		Dabigatran		
	2,5 mg	10 mg	15 mg	20 mg	2,5 mg	5 mg	75 mg	110 mg	150 mg
Prévention AVC - FA non valvulaire	-	-	1 prise/j*	1 prise/j	1 cp × 2/j§	1cp × 2/j	-	1 gél. × 2/j	1 gél. × 2/j
TVP postchirurgie pour prothèse totale de hanche ou genou	-	1 prise/j	-	-	1 cp × 2/j	-	2 gél.en 1 prise /j***	2 gél. en 1 prise/j	-
Traitement TVP	-	-	15 mg en 2 prises/j pendant 21 j puis	20 mg en 1 prise/j	-	-	-	-	-
Traitement EP	-	-	15 mg en 2 prises/j pendant 21 j puis	20 mg en 1 prise/j	-	-	-	-	-
Prévention secondaire SCA	2 prises/j	-	-	-	-	-	-	-	-

* Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), la dose recommandée est de 15 mg en une seule prise par jour.

** Recommandé pour les patients d'âge > 80 ans, de cotraitement par vérapamil ou de risque hémorragique élevé (incluant l'insuffisance rénale modérée).

*** Recommandé pour les patients d'âge > 75 ans, de cotraitement par amiodarone, quinidine ou vérapamil ou de risque hémorragique élevé (incluant l'insuffisance rénale modérée).

§Les patients présentant une créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dl (133 micromoles/L) associée à un âge ≥ 80 ans ou à un poids corporel 60 kg doivent recevoir la dose faible d'apixaban, c'est-à-dire 2,5 mg deux fois par jour.

Les patients présentant exclusivement une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min) doivent également recevoir la dose faible d'apixaban, c'est-à-dire 2,5 mg deux fois par jour.

nécessaire. Il existe cependant un certain nombre de cas où la surveillance de l'anticoagulation peut s'avérer utile. Il s'agit par exemple de la survenue d'une complication hémorragique sous traitement, ou encore la nécessité d'une intervention chirurgicale urgente, deux cas où l'on souhaite connaître le niveau d'anticoagulation et dépister un potentiel surdosage [23]. La concentration plasmatique des médicaments anti-Xa directs (rivaroxaban, apixaban) peut être mesurée simplement en utilisant un test anti-Xa spécifique de chaque « xaban », et dorénavant proposé par la plupart des laboratoires hospitaliers. Il faut préciser qu'il n'existe cependant pas de normes liées à l'utilisation de ces anticoagulants oraux directs. Il ne faut donc jamais utiliser ces tests pour proposer une adaptation posologique [24-27]. Mais à l'inverse, le niveau d'anti-Xa reflétera assez bien une accumulation potentielle de ces médicaments en situation d'urgence. Les niveaux de concentrations circulantes des médicaments anti-Xa sont bien corrélés au niveau d'activité anti-Xa ainsi qu'au temps de prothrombine [26]. La surveillance du dabigatran est un peu plus difficile car l'anticoagulation liée à ce traitement est au mieux mesurée par le temps d'écarine. Il s'agit ici d'un test spécifique mais peu répandu [28].

Quel antidote ?

Il n'existe pas d'antidote spécifique actuellement disponible en soins courants pour ces anticoagulants oraux directs, mais des produits prometteurs sont à l'étude, notamment pour antagoniser les anti-Xa [29]. En particulier, un facteur Xa de synthèse inactivé a été développé (r-Antidote, PRT064445, andexanet alfa). Il n'a aucune propriété pro- ou anticoagulante mais conserve une très forte affinité pour les « xabans » et pourrait reverser efficacement leur activité anti-Xa [30]. En pratique, en cas de nécessité d'une diminution rapide de l'effet anticoagulant, les stratégies vont donc être différentes. Il a été rapporté que le dabigatran peut être dialysé mais il s'agit d'une solution compliquée à mettre en œuvre en cas d'hémorragie importante [31]. Une étude récemment publiée a montré qu'un concentré de complexe prothrombinique pourrait agir comme un antidote pour le rivaroxaban mais pas pour le dabigatran [32]. Des études complémentaires chez l'homme sont en cours. La prise en charge très difficile de patients polytraumatisés traités par dabigatran a récemment été rapportée [33]. Enfin, une administration de charbon activé dans les 2 heures suivant la prise de dabigatran semblerait efficace pour réduire l'absorption digestive de dabigatran [28]. Une même approche peut être proposée pour les patients sous rivaroxaban.

Conclusion

La thérapeutique anticoagulante orale vieille de 50 ans connaît une grande évolution avec l'arrivée de molécules ayant des caractéristiques pharmacologiques plus favorables assurant notamment une diminution de la surveillance biologique et une plus grande facilité d'utilisation pour la majorité des patients. Il serait cependant imprudent de penser que

l'utilisation de ces anticoagulants oraux directs ne requiert aucune attention particulière et il convient de retenir trois points majeurs : i) la nécessité d'évaluer la fonction rénale en raison du risque de surdosage chez les patients insuffisants rénaux ; ii) l'absence actuelle d'antidote spécifique permettant une réversion immédiate de l'effet anticoagulant si besoin ; iii) des rythmes posologiques différents entre les molécules, les indications et la présence de comorbidités justifiant une précaution d'emploi.

Liens d'intérêts

J.-E. Salem : l'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêts en relation avec cet article.

J.-S. Hulot : conférences : invitations en qualité d'intervenant et conférences : invitations en qualité d'auditeur (frais de déplacement et d'hébergement pris en charge par une entreprise) (Daiichi-Sankyo).

Références

- [1] Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;26:2765-75.
- [2] Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;26:2776-86.
- [3] Connolly SJ, Ezekowitz, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;12:1139-51.
- [4] EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;26:2499-510.
- [5] Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;9:806-17.
- [6] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;10:883-91.
- [7] Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;11:981-92.
- [8] EINSTEIN - PE Investigators, Büller HR, Prins MH, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;14:1287-97.
- [9] Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;8:699-708.
- [10] The Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, et al. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:1406-15.
- [11] AFSSAPS. Point d'information : Les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran et rivaroxaban) dans la fibrillation auriculaire : ce qu'il faut savoir. 26/04/2012.
- [12] Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet* 2009;1:1-22.
- [13] Daily Med, Current Medication Information, Dabigatran Etxilate Mesylate, <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed>
- [14] Siegal DM, Crowther MA. Acute management of bleeding in patients on novel oral anticoagulants. *Eur Heart J* 2013;7:489-98b.

- [15] Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A, et al. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939-an oral, direct Factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemost* 2005;3:514-21.
- [16] Kubitza D, Becka M, Wensing G, et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939 - an oral, direct Factor Xa inhibitor - after multiple dosing in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;12:873-80.
- [17] Pinto DJP, Orwat MJ, Koch S, et al. Discovery of 1-(4-methoxyphenyl)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide (apixaban, BMS-562247), a highly potent, selective, efficacious, and orally bioavailable inhibitor of blood coagulation factor Xa. *J Med Chem* 2007;22:5339-56.
- [18] Bayer Schering Pharma AG. Xarelto summary of product characteristics. www.xarelto.com/html/downloads/2013-05_XRL_SPC_final_low.pdf
- [19] Daily Med, Current Medication Information, Apixaban <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed>
- [20] Daily Med, Current Medication Information, Rivaroxaban, <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed>
- [21] Graff J, Harder S. Anticoagulant therapy with the oral direct factor Xa inhibitors rivaroxaban, apixaban and edoxaban and the thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with hepatic impairment. *Clin Pharmacokinet* 2013;4 :243-54.
- [22] Kubitza D, Becka M, Zuehlsdorf M, et al. Effect of food, an antacid, and the H2 antagonist ranitidine on the absorption of BAY 59-7939 (rivaroxaban), an oral, direct Factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2006;5:549-58.
- [23] Steiner T, Böhm M, Dichgans M, et al. Recommendations for the emergency management of complications associated with the new direct oral anticoagulants (DOACs), apixaban, dabigatran and rivaroxaban. *Clin Res Cardiol* 2013;6:399-412.
- [24] Kubitza D, Becka M, Voith B, et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol Ther* 2005;4:412-21.
- [25] Samama MM, Amiral J, Guinet C, et al. An optimised, rapid chromogenic assay, specific for measuring direct factor Xa inhibitors (rivaroxaban) in plasma. *Thromb Haemost* 2010;5:1078-9.
- [26] Barrett YC, Wang Z, Frost C, et al. Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: Anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay. *Thromb Haemost* 2010;6:1263-71.
- [27] Samama MM, Contant G, Spiro TE, et al. Evaluation of the anti-factor Xa chromogenic assay for the measurement of rivaroxaban plasma concentrations using calibrators and controls. *Thromb Haemost* 2012;2:379-87.
- [28] Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate - a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010;6:1116-27.
- [29] Bauer KA. Reversal of antithrombotic agents. *Am J Hematol* 2012;87:S119-26.
- [30] Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med* 2013;4:446-51.
- [31] Khadzhyrov D, Wagner F, Formella S, et al. Effective elimination of dabigatran by haemodialysis. A phase I single-centre study in patients with end-stage renal disease. *Thromb Haemost* 2013;4:596-605.
- [32] Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011;14:1573-9.
- [33] Cotton BA, McCarthy JJ, Holcomb JB. Acutely injured patients on dabigatran. *N Engl J Med* 2011;21:2039-40.