New Oral Anticoagulants란?

장성원

가톨릭대학교 의과대학 성바오로병원 내과학교실

New Oral Anticoagulants: General Features and Review of Pivotal Clinical Trials

Sung-Won Jang

Department of Internal Medicine, St. Paul's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

For the last half century, vitamin K antagonists (VKAs) have been used for treatment and prevention of venous thromboembolism and stroke prevention in patients with atrial fibrillation. However, their fragile pharmacokinetics, need for routine laboratory monitoring and dose adjustments complicated the use of these drugs. Recently, new oral anticoagulants (NOACs) have overcome the limitation of VKA therapy and shows favorable outcomes and better safety, especially for patients with intracranial hemorrhage, both in phase III clinical trials and real-world registry. Currently available NOACs are one thrombin inhibitor, dabigatran, and three Xa inhibitors, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban. This review covers the pharmacokinetics, published pivotal clinical trials, and dose adjustments in chronic kidney disease. The reimbursement criteria, discontinuation during elective surgical procedure, issues on reversal agents are also discussed. (**Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2016;16:178-184**)

Key Words: Thrombin; Factor Xa; Anticoagulants; Atrial fibrillation; Venous thromboembolism

서론

쿠마딘(coumadin) 또는 와파린(warfarin)으로 알려진 비타민K 길항제(vitamin K antagonist, VKA)는 1939년 위스콘신 대학(University of Wisconsin)의 Karl Paul Link가 처음 합성하였다. 곰팡이가 핀 사료를 먹은 소가 출혈로 사망하는 병에 착안하여 원인물질을 규명하였다. Link는 이 물질의 특허를 Wisconsin Alumni Research Foundation에 기증하고 와파린의 머리글자도 여기서 따왔다.¹ 처음에는 쥐약으로 개발하였으며, 사람에게 치료약으로 이용하기 시작한 것은 1950년대에 들어서다. 경구로 투여할 수 있는 항혈전제로는 유일하였고 효과도 우수하였으나, 약효를 나타내기 위해서는 수일이 걸리고, 음식과 약물에 영향을 많이 받아 출혈을 일으키지 않는 적정 농도를 유지하기 위해서는 프로트롬빈 시간(prothrombin time, PT)을 검사해야 하는 번거로움이 있었다. 와파린의 단점을 극복한 약물로 2000년대 초반에 ximelagatran이 개발되었으나² 간독성을 극복하지 못하여 사장되었고, 후반에 dabigatran을³ 필두로 rivaroxaban,⁴ apixaban,⁵ edoxaban⁶ 등이 와파린에

비해 우수한 효과를 입증하면서, 현재 이들 약제는 심방세동과 정맥혈전증에서 와파린을 빠르게 대체하고 있다. 본 종설에서는 새로 개발된 항응고제에 대해 개략적으로 알아보도록 한다.

본론

1. 용어

새로 개발된 항응고제는 처음 new oral anticoagulant 또는 novel oral anticoagulant로 불렸고, 약자도 NOAC로 사용하였다. 하지만 2010년 미국 Food and Drug Administration에 dabigatran이 승인을 받고, 몇 해가 지나자 더는 새롭다는 말을 앞에 붙이기가 곤란하였다. 약물 작용기전을 따서 direct oral anticoagulant (DOAC), target-specific oral anticoagulant (TSOC) 등의 약자를 사용하는 경우도 있으나, 예전부터 사용하던 NOAC와 혼동을 우려하여, NOAC는 유지하되 non-VKA oral anticoagulant로 정의하자는 의견이 우세하다.⁷ 하지만 어떤 기전이 아니라는 말로 약물을 정의하는 것이 합리적이지 않고, No AntiCoagulation으로 착각할 수 있다는 의견도 있다.⁸ 아직까지는 대부분의 가이드라인에서 NOAC를 non-VKA oral anticoagulant의 약자로 사용하고 있으므로, 본 종설에서도 NOAC를 사용하기로 한다.

Received: November 8, 2016 Accepted: November 29, 2016

Corresponding author: Sung-Won Jang

Department of Internal Medicine, St. Paul's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 180 Wangsan-ro, Dongdaemun-gu, Seoul 02559, Korea
Tel: +82-2-961-4508, Fax: +82-2-968-7250, E-mail: Sungwon.jang@catholic.ac.kr

Copyright © 2016 Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research

© The Korean Journal of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research is an Open-Access Journal. All articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

2. 작용기전과 약물역동학

비타민K는 혈액응고인자 II, VII, IX, X에 보조인자로 작용한다. 따라서 VKA는 응고단계의 여러 부분에서 작용하는 반면, NOAC는 한 단계에만 관여한다. 트롬빈(thrombin)을 직접 길항하는 것이 dabigatran이고, factor Xa를 길항하는 것이 apixaban, rivaroxaban, edoxaban이다. 약물이름이 xaban으로 끝나는 것은 Xa를 억제(ban)한다는 의미에서 붙인 것이다.

NOAC는 장에서 흡수되어 간과 신장을 통해 배설된다. 모든 NOAC는 장에서 흡수된 후에 P-glycoprotein transporter에 의해 재배설되므로, 이와 경쟁하는 약물(verapamil, amiodarone, dronedarone, quinidine 등)을 사용할 경우 NOAC의 혈중농도를 증가시킬 수 있다.⁹ Dabigatran은 prodrug로(dabigatran etexilate) 간에서 대사된 후 작용을 나타내며 대부분 신장에서 배설된다. Apixaban과 rivaroxaban은 신장보다 간에서 더 많이 배설되며 CYP3A4-type cytochrome P450에 영향을 받는다.^{10,11} Edoxaban은 신장과 간 배설비율이 반반이며 간의 경우 CYP3A4에 영향을 거의 받지 않는다. 하지만, NOAC는

투여 후 작용시간이 빠르고 혈중 분포와 반감기가 예측 가능하여, 와파린과 같이 부하용량이 필요하거나 PT를 모니터링할 필요가 없다. 작용기전과 약물역동학을 Table 1에 요약하였다.¹²

3. NOAC에 관한 연구

NOAC는 와파린의 치료적응증인 환자를 대상으로 광범위한 임상연구가 진행되었다. 주로 심방세동 환자에서 뇌졸중 예방을 목적으로 하거나, 정맥혈전증의 예방 또는 치료 목적이었다. 심방세동 연구에서 대조군은 와파린이었고, 정맥혈전증 연구의 대조군은 저분자량헤파린/와파린이었다. 급성관동맥증후군 등 기타 질환에 대한 연구를 합산할 경우, 지난 5~6년간 발표된 3상 임상연구만 30개 이상이고 대상 환자도 17만 명이 넘는다. 심방세동과 정맥혈전증에 대한 3상 연구를 Table 2에 요약하였다.^{3-6,13-35}

4. 심방세동 환자에서 뇌졸중 예방

심방세동 환자에서는 뇌졸중의 발생 위험이 다섯 배 높다.³⁶ 심방세동 환자에서 뇌졸중의 위험을 평가하는 변수로 과거에는

Table 1. Absorption and Metabolism of the Different NOACs

Pharmacokinetics	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Mechanism	Direct thrombin inhibitor	Factor Xa inhibitor	Factor Xa inhibitor	Factor Xa inhibitor
Bioavailability	6~7%	80%	50%	62%
Prodrug	Yes	No	No	No
Time to peak levels (h)	2~3	2.5~4	3~4	1~2
Half-life (h)	14~17	9~13	8~15	9~10
Clearance non-renal/renal (%)	20/80	65/35	73/27	50/50
Liver metabolism: CYP3A4 involved	No	Yes (30%)	Yes (15%)	Minimal
Intake with food	No effect	39% more	No effect	6~22% more

Adapted from the article of Mani and Lindhoff-Last. Drug Des Devel Ther 2014;8:789-798.¹²

NOAC, new oral anticoagulant; EHRA, European Heart Rhythm Association; CYP3A4, cytochrome P450 3A4.

Table 2. Overview of the Phase III Trials with the Use of NOACs

NOAC	Stroke prevention in AF	Primary VTE prevention	Treatment of VTE
Dabigatran	RE-LY ³	RE-MODEL ¹⁴ RE-MOBILIZE ¹⁵ RE-NOVATE I-II ^{16,17}	RE-COVER I-II ^{18,19} RE-SONATE ²⁰ RE-MEDY ²⁰
Rivaroxaban	ROCKET AF ⁴	RECORD I-IV ²¹⁻²⁴ MAGELLAN ²⁵	EINSTEIN-DVT ²⁶ EINSTEIN-PE ²⁷ EINSTEIN-Extension ²⁶
Apixaban	AVERROES ²⁸ ARISTOTLE ⁵	ADVANCE I-III ²⁹⁻³¹ ADOPT ³²	AMPLIFY ³³ AMPLIFY-Extension ³⁴
Edoxaban	TIMI 48-ENGAGE ⁶		HOKUSAI-VTE ³⁵

Adapted from the article of Schulman. Thromb Haemost 2014;111:575-582, with permission of Schattauer GmbH.¹³

NOAC, new oral anticoagulant; AF, atrial fibrillation; VTE, venous thromboembolism.

CHADS₂ 점수를 사용하였다.³⁷ CHADS는 각각 심부전(congestive heart failure), 고혈압(hypertension), 나이(age, 75세 이상), 당뇨(diabetes), 뇌졸중(stroke)의 머리글자를 딴 것이고 뇌졸중은 2점, 나머지는 1점으로 계산한다.

이후 이를 보완한 CHA₂DS₂-VASc 점수³⁸가 제시되었고, 2010년부터 유럽심장학회 가이드라인에 채용되어³⁹ 지금까지 사용되고 있다. CHA₂DS₂-VASc에서 추가된 VASc는 각각 혈관 질환(vascular disease로 심근경색, 말초혈관질환, 대동맥 플라크로 정의함), 나이(age, 75세 이상은 위험도가 높다고 하여 2점을 부여하고, 65~74세는 1점을 부여하여 따로 나열함), 성별(sex category, 여성)을 의미한다.

금년(2016년)에 새로 발표된 유럽심장학회의 가이드라인은 CHA₂DS₂-VASc 점수가 남자는 2점, 여자는 3점 이상인 경우 항응고제 사용을 권장하며, 남자 1점, 여자 2점에서는 고려해볼 수 있다고 하였다.⁴⁰ 또한 항응고제로는 VKA보다 NOAC 사용을 권장하고 있는데, 이는 수년간 축적된 NOAC 연구를 반영한 것이다.

심방세동에서 연구한 NOAC의 3상 연구를 Table 3에 요약하였다.³⁻⁶ 네 가지 NOAC 모두 무작위 배정 연구이며, dabigatran은 open-label이었으나 다른 NOAC는 이중맹검이었다. Dabigatran과 edoxaban은 두 개의 용량을 별도로 연구를 진행하였고, 다른 NOAC의 경우, 신기능 또는 체중 등을 고려하여 용량을 조절하였다.

각각의 연구는 효과와 안전성 면에서 결과가 조금씩 다르지만, 이 네 가지 연구를 메타분석한 결과는, 뇌졸중, 전신색전증이 와파린에 비해 적게 발생하고(RR, 0.81; CI, 0.73~0.91), 두개내 출혈(RR, 0.48; CI, 0.39~0.59), 전체사망률(RR, 0.90; CI, 0.85~0.95)도 우수한 결과를 보여주고 있다.⁴¹ 이후 실제 임상에서 사용되는 등록연구나, 보험 데이터베이스를 분석한 결과도 3상 연구와 비슷한 결과를 보여주고 있다.⁴²⁻⁴⁵

5. 정맥혈전증/폐색전증의 치료

정맥혈전증/폐색전증 치료에서 NOAC 연구는 연구 디자인이 약제 간에 조금 다르다. Dabigatran과 edoxaban은 처음에 저분자량헤파린으로 치료를 시작하고 이후 경구용 와파린과 NOAC로 배정하였고, rivaroxaban과 apixaban은 처음부터 헤파린을 사용하지 않고 NOAC로 시작하였다. Dabigatran은 효과면에서 비열등성을 입증하였고, 전체 출혈은 줄었으나 주요 출혈은 차이가 없었다.¹⁹ 나머지 Xa 길항제는 효과면에서 비열등성을 입증하였고, 주요출혈의 빈도는 낮았다.^{27,33} 다만 NOAC 연구의 경우 상대적으로 젊은 사람이 많고, 암환자는 거의 없었다는 점은 염두에 둘 필요가 있다.

6. 국내 국민건강보험 급여기준

국민건강보험 심사평가원에서는 2015년 7월 심방세동 환자에서 NOAC에 대한 급여기준을 확장하여, CHA₂DS₂-VASc 2점

Table 3. Phase III Clinical Trials of New Oral Anticoagulants

Variable	Drug					
	Dabigatran		Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	
Study	RE-LY ³		ROCKET AF ⁴	ARISTOTLE ⁵	ENGAGE ⁶	
Patient	18,111		14,264	18,201	21,105	
Warfarin (control)	Open-label		Double blind (sham INR)	Double blind (sham INR)	Double blind (sham INR)	
CHADS ₂ score	2.1		3.5	2.1	2.8	
Dosage	150 mg bid	110 mg bid	20/15 mg qd	5/2.5 mg bid	60 mg qd	30 mg qd
Outcome	RR (CI) vs. warfarin	RR (CI) vs. warfarin	RR (CI) vs. warfarin	RR (CI) vs. warfarin	RR (CI) vs. warfarin	RR (CI) vs. warfarin
Stroke/SE	0.66 (0.53~0.82)	0.91 (0.74~1.11)	0.88 (0.75~1.03)	0.79 (0.66~0.95)	0.87 (0.73~1.04)	1.13 (0.96~1.34)
Ischemic stroke	0.76 (0.60~0.98)	1.11 (0.89~1.40)	0.94 (0.75~1.17)	0.92 (0.74~1.13)	1.00 (0.83~1.19)	1.41 (1.19~1.67)
Hemorrhagic stroke	0.26 (0.14~0.49)	0.31 (0.17~0.56)	0.59 (0.37~0.93)	0.51 (0.35~0.75)	0.54 (0.38~0.77)	0.33 (0.22~0.50)
MI	1.38 (1.00~1.91)	1.35 (0.98~1.87)	0.81 (0.63~1.06)	0.88 (0.66~1.17)	0.94 (0.74~1.19)	1.19 (0.95~1.49)
Death from any cause	0.88 (0.77~1.00)	0.91 (0.8~1.03)	0.85 (0.70~1.02)	0.89 (0.80~0.99)	0.92 (0.83~1.01)	0.87 (0.79~0.96)
Major bleeding	0.93 (0.81~1.07)	0.80 (0.69~0.93)	1.04 (0.90~2.30)	0.69 (0.60~0.80)	0.80 (0.71~0.91)	0.47 (0.41~0.55)
ICH	0.40 (0.27~0.60)	0.31 (0.20~0.47)	0.67 (0.47~0.93)	0.42 (0.30~0.58)	0.47 (0.34~0.63)	0.30 (0.21~0.43)
GI bleeding	1.50 (1.19~1.89)	1.10 (0.86~1.41)	1.61 (1.30~1.99)	0.89 (0.70~1.15)	1.23 (1.02~1.50)	0.67 (0.53~0.83)

INR, international normalized ratio; bid, twice a day; qd, once a day; SE, systemic embolism; MI, myocardial infarction; ICH, intracranial hemorrhage; GI, gastrointestinal.

이상인 경우 보험급여를 적용하고 있다. 심방세동의 타입은 상관 없으며 심방조동에도 동일한 기준을 적용한다. 심부전의 경우 심초음파 검사상 좌심실구혈율이 감소돼 있거나, 폐부종이 동반된 수축기 심부전(systolic heart failure)이어야 하고, 이완기 심부전(diastolic heart failure)은 인정하지 않는다. 말초혈관 질환은 컴퓨터혈관촬영에서 협착이 관찰되거나 발목상완지수(ankle brachial index)가 0.9 미만인 경우로 정의한다. 다만 승모판 협착이 동반된 환자에서 사용하는 것은 인정하지 않고, 기타 판막질환은 상관하지 않는다. 한편, 정맥혈전증의 치료에는 6개월까지 NOAC 급여가 가능하다.

7. NOAC 금기 및 신기능 장애에서 용량 조절

NOAC의 금기사항은 기계판막치환술을 받은 환자이다. Dabigatran과 와파린을 비교한 연구에서 혈전색전증과 출혈의 빈도가 dabigatran에서 더 높게 나타났기 때문이며,⁴⁶ Xa 길항제는 연구가 없지만 같은 이유로 사용을 금하고 있다. 또한 심한 승모판협착증 환자에도 사용하지 않는다.

신기능이 감소된 경우 용량 조절이 필요하다. 크레아티닌 청소율(creatinine clearance, CrCl)이 50 mL/min 이상인 경우는 용량 조절이 필요 없고, 15 mL/min 미만이면 NOAC를 사용하지 않는 것이 바람직하다. Dabigatran은 CrCl이 30~49 mL/min일 때는 110 mg bid (twice a day)로 감량하고, 15~29 mL/min이면 75 mg bid로 감량한다. CrCl이 15~49 mL/min 일 때 rivaroxaban은 15 mg으로 감량하고, edoxaban은 30 mg으로 감량한다. Apixaban의 경우 CrCl이 30~49 mL/min 에도 5 mg bid를 그대로 사용하고 15~29 mL/min일 경우 2.5 mg bid로 감량한다.⁴⁷

8. 수술 전후 NOAC의 사용

항응고제를 사용하는 환자에서 수술 등의 이유로 복용을 중단하는 경우가 흔히 있는데, 한 연구에 의하면 2년에 24.7%였다.⁴⁸ VKA의 경우 저분자량헤파린으로 가교요법을 하는 것이

출혈의 빈도를 증가시키는 연구가 보고된 후⁴⁹ 더 이상 추천하지 않고 있으나, NOAC에 대한 연구는 없는 실정이다. 유럽부정맥학회의 2015년 가이드라인은 수술을 크게 세 가지로, 항응고제를 중단할 필요가 없는 경우, 경미한 출혈이 예상되는 경우, 상당한 출혈이 예상되는 경우로 나누고 각각에 대해 NOAC의 중단 시기를 별도로 제시하였다. 이를 Table 4, 5에 요약하

Table 5. Classification of Elective Surgical Interventions according to Bleeding Risk

Interventions not necessarily requiring discontinuation of anticoagulation
Dental interventions
Extraction of 1~3 teeth
Paradental surgery
Incision of abscess
Implant positioning
Ophthalmology
Cataract or glaucoma intervention
Endoscopy without surgery
Superficial surgery
Interventions with minor bleeding risk
Endoscopy with biopsy
Prostate or bladder biopsy
Electrophysiological study or catheter ablation for right-sided supraventricular tachycardia
Non-coronary angiography
Pacemaker or ICD implantation
Interventions with major bleeding risk
Catheter ablation of simple left-sided supraventricular tachycardia
Spinal or epidural anesthesia; lumbar diagnostic puncture
Thoracic surgery
Abdominal surgery
Major orthopedic surgery
Liver biopsy
Transurethral prostate resection
Kidney biopsy
Extracorporeal shockwave lithotripsy

Adapted from the article of Heidbuchel, et al. Europace 2015;17:1467-1507, with permission.⁹

EHRA, European Heart Rhythm Association; ICD, implantable cardioverter defibrillato.

Table 4. Last Intake of Drug before Elective Surgical Intervention

	Dabigatran		Rivaroxaban-apixaban-edoxaban	
	Low risk	High risk	Low risk	High risk
CrCl ≥80 mL/min	≥24 h	≥48 h	≥24 h	≥48 h
CrCl 50~80 mL/min	≥36 h	≥72 h	≥24 h	≥48 h
CrCl 30~50 mL/min	≥48 h	≥96 h	≥24 h	≥48 h
CrCl 15~30 mL/min	Not indicated	Not indicated	≥36 h	≥48 h
CrCl <15 mL/min	No official indication for use			

Adapted from the article of Heidbuchel, et al. Europace 2015;17:1467-1507, with permission.⁹

EHRA, European Heart Rhythm Association; CrCl, creatinine clearance.

였다.⁹ 수술의 위험도에 맞추어 표에 제시한 기간대로 NOAC를 중단하고 헤파린 가교요법은 권장하지 않는다.

9. 역전제(reversal agent)

항응고제를 사용하는 환자에서 출혈이 발생하거나, 응급수술이 필요할 수 있다. 이때 항응고제의 작용을 빠르게 역전시킬 필요가 있는데, NOAC에 대한 역전제도 개발되어 임상시험을 거치고 있다. Idarucizumab은 단세포항체(monoclonal antibody)로 트롬빈보다 350배나 강하게 dabigatran과 결합하여 약효를 중화시킨다.⁵⁰ Idarucizumab은 심한 출혈이 있거나 응급수술이 필요한 환자에게 투여하여, 혈액응고 수치를 수분 내에 정상화시키고, dabigatran 역전제로서의 효과를 입증하였다.⁵¹ Andexanet은 factor Xa에 대한 재조합 유인용 단백질(decoy protein)로 Xa와 강하게 결합하지만, 촉매작용은 없어 혈액응고에 영향을 미치지 않아, Xa 길항제의 역전제로 개발되었다. Andexanet 또한 Xa 길항제를 사용하는 도중 급성출혈이 발생한 환자에게 투여하여, factor Xa 활성도를 효과적으로 낮추고 지혈하였음을 증명하였다.⁵² 하지만 두 연구 모두 실험군만 있고 대조군이 없는 연구로, 출혈억제뿐만 아니라 사망률 등 예후에 긍정적인 결과를 나타낼지에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다. 현재, idrucizumab은 국내에 출시되어 사용 가능하지만, 아직 보험급여를 적용할 수 없고, andexanet은 허가 받지 않았다.

결론

NOAC는 VKA의 단점을 극복하기 위해 개발된 약으로, 사용이 간편하고, PT 등을 모니터링할 필요가 없으며, 음식을 가릴 필요가 없어, 최근 심방세동이나 정맥혈전증 환자에서 보편적으로 사용되고 있다. 특히 두개내 출혈의 빈도가 VKA에 비해 현저하게 낮은 장점이 있어 보다 안전하게 사용할 수 있다. 신기능 저하가 있는 환자에서는 용량을 조절할 필요가 있고, 기계관막치환술을 받은 환자에게 사용하는 것은 금기다. NOAC를 복용하고 있는 환자가 수술을 받게 될 경우, 출혈 위험도와 신기능에 따라 NOAC 복용 중단기간이 다르고, 헤파린 가교요법은 추천하지 않는다. NOAC의 역전제는 일부 선구적인 연구에서 효과를 입증하였지만 더 많은 경험이 축적되어야 할 것이다.

REFERENCES

1. Shapiro SS. Treating thrombosis in the 21st century. *N Engl J Med* 2003;349:1762-1764.
2. Francis CW, Berkowitz SD, Comp PC, et al. Comparison of xi-

3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
4. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891.
5. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.
6. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-2104.
7. Lip GY, Camm AJ, Hylek EM, Halperin JL, Weitz JI. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: an appeal for consensus on terminology. *Chest* 2014;145:1177-1178.
8. Barnes GD, Ageno W, Ansell J, Kaatz S; Subcommittee on the Control of Anticoagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Recommendation on the nomenclature for oral anticoagulants: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2015;13:1154-1156.
9. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015;17:1467-1507.
10. Mueck W, Kubitz D, Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:455-466.
11. Wang L, Zhang D, Raghavan N, et al. In vitro assessment of metabolic drug-drug interaction potential of apixaban through cytochrome P450 phenotyping, inhibition, and induction studies. *Drug Metab Dispos* 2010;38:448-458.
12. Mani H, Lindhoff-Last E. New oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a review of pharmacokinetics, safety, efficacy, quality of life, and cost effectiveness. *Drug Des Devel Ther* 2014;8:789-798.
13. Schulman S. New oral anticoagulant agents-general features and outcomes in subsets of patients. *Thromb Haemost* 2014;111:575-582.
14. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007;5:2178-2185.
15. RE-MOBILIZE Writing Committee, Ginsberg JS, Davidson BL, et al. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty* 2009;24:1-9.
16. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism

- after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007;370:949-956.
17. Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, et al. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II*). A randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Thromb Haemost* 2011;105:721-729.
 18. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-2352.
 19. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014;129:764-772.
 20. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:709-718.
 21. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2765-2775.
 22. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2776-2786.
 23. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:31-39.
 24. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 2009;373:1673-1680.
 25. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2013;368:513-523.
 26. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-2510.
 27. EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-1297.
 28. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-817.
 29. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman RJ. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med* 2009;361:594-604.
 30. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2010;375:807-815.
 31. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010;363:2487-2498.
 32. 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.
 33. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799-808.
 34. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:699-708.
 35. Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:1406-1415.
 36. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:e18-e209.
 37. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864-2870.
 38. Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263-272.
 39. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, 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.
 40. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace* 2016;18:1609-1678.
 41. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955-962.
 42. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2015;131:157-164.
 43. Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, Rasmussen LH, et al. Bleeding events among new starters and switchers to dabigatran compared with warfarin in atrial fibrillation. *Am J Med* 2014;127:650-656.e5.
 44. Beyer-Westendorf J, Förster K, Pannach S, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood* 2014;124:955-962.
 45. Camm AJ, Amarencio P, Haas S, et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016;37:1145-1153.
 46. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013;369:1206-1214.
 47. Lau YC, Proietti M, Guiducci E, Blann AD, Lip GY. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1452-1464.

48. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, et al. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation* 2012;126:343-348.
49. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015;373:823-833.
50. Schiele F, van Ryn J, Canada K, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood* 2013;121:3554-3562.
51. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015;373:511-520.
52. Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor xa inhibitors. *N Engl J Med* 2016;375:1131-1141.