

Dabigratan Etxilato: Experiencia institucional

Dabigratan Etxilate: Institutional Experience

Otero V, Freue J, Schutz N, Penschasky D, Viñuales E

Hospital Italiano de Buenos Aires, C. A. de Bs. As.

victoria.otero@hospitalitaliano.org.ar

Monografía premiada en el curso de especialista en Hematología de la SAH

Fecha de recepción: 16/11/2014

Fecha de aprobación: 20/11/2014



ARTÍCULO
ORIGINAL

HEMATOLOGÍA Volumen 18 nº 3: 189-203
Septiembre-Diciembre 2014

Resumen

En el transcurso de los últimos años se han desarrollado anticoagulantes orales que inhiben en forma directa, específica a la trombina: Dabigratan Etxilato (DE) y al factor X: Rivaroxaban y Apixaban.

Objetivos: Evaluar pacientes (ptes) del Plan de Salud (PS) tratados con DE por cualquier indicación (período 2010-2012).

Materiales y Métodos: Estudio descriptivo y retrospectivo (206 pacientes (ptes)).

Resultados: DE en profilaxis de enfermedad tromboembólica en postoperatorios (POP) traumatológicos 140 ptes : 43 por reemplazo total de cadera (RTC), 97 por reemplazo total de rodilla (RTR). Fibrilación Auricular (FA) 66 ptes, 5/66 por FA valvular. Mediana de edad: 75 años (27-92), sexo femenino 71%. Recibían antiagregación 38 ptes (18.35%), 29 (14%) recibían drogas sustrato de Glicoproteína P(Gp-P). Mediana de creatinina (Cr) basal 0.79mg/dl (0,40-2,82). Presentaron sangrado 7.2% (5 ptes hemorragia digestiva, 3 ptes epistaxis). Se registró un sangrado mayor, ningún sangrado intracraneano. No hubo asociación entre alteración de Cr o uso de an-

tiagregación. Presentaron coagulograma alterado 47% de los 38 ptes con laboratorio disponible. Sub-grupo FA: mediana de edad 78 años (27-92), mujeres 61%. Mediana CHA2DS2VASc: 3,17 y HASBLED 2,52. Incidencia sangrado: 16.41% con mediana de edad: 85 años. Presentaron accidente cerebrovascular isquémico 4 ptes. Sub-grupo POP: mediana de tratamiento grupo RTR 15 días y grupo RTC 30.7 días. Incidencia de 2.8% tanto para sangrado como para Enfermedad Tromboembólica Venosa (TEV). Conclusiones: DE en RTC y RTR tuvo incidencia similar de ETV y sangrado a lo reportado con las heparinas. La población con FA presentó mayor tasa de sangrado en comparación con lo que figura en la literatura. Debemos mejorar la selección de ptes, optimizar controles intratratamiento y concientizar a colegas sobre el uso de DE.

Palabras clave: Dabigratan
Fibrilación Auricular
Anticoagulación
Tromboprofilaxis
Sangrado

Abstract

During the last couple of years, new anticoagulant drugs have been developed that target key coagulation factors, such as factors Xa and IIa (thrombin): Rivaroxaban, Apixaban and Dabigatran Etexilate (DE).

Objectives: To evaluate patients from the health care insurance of the Italian Hospital in Buenos Aires treated with DE for any cause from January 2010 to December 2012.

Materials and Methods: Retrospective observational study including 206 patients.

Results: The number of patients treated with DE for DVT prophylaxis after orthopedic surgery was 140 patients; including 43 patients with total hip replacement (RTC); and 97 total knee replacement (RTR). The number of patients treated for atrial fibrillation was 66; including 5 patient with valvular atrial fibrillation. The median age of the patients was 75 years (27-92), 71% were females, 18,35% (38 patients) received concomitant antiplatelet drugs and 14% (29 patients) were under treatment with drugs interacting with Glycoprotein P (GpP). The median basal creatinine (Cr) was 0,79mg/dl (0,40- 2,82). During treatment with DE, 7,2% patients reported bleeds: 5 gastrointestinal haemorrhages and 3 epistaxis. There was one major bleeding and none intracranial bleeds. There was no association between bleeding and renal failure or concomitant antiplatelet therapy.

Only 38 patients were monitored with coagulation assays during treatment with DE; of them 47% had abnormal laboratory values.

In the subgroup of patients with atrial fibrillation, the median age was 78 years (27-92); 61% were females; the median CHA₂DS₂VASc 3,17 and HASBLED 2,52. The incidence of bleeds was 16,41% with a median age in this population of 85 years; 4 patients had ischaemic stroke. In the subgroup of patients treated for DVT prophylaxis, the median time of treatment with DE was 15 days for RTR and 30.7 days for RTC. The incidence of adverse events was 2,8% for bleeds and thromboembolic events.

Conclusion: The incidence of hemorrhagic and thrombotic events in patients treated with DE as prophylaxis after orthopedic surgery was similar to the reported incidence with heparin. Patients treated with DE for atrial fibrillation had a higher rate of hemorrhagic events compared to the RE-LY trial. This suggests that we should improve patient selection and treatment monitoring in the clinical practice outside clinical trials.

Key words: Dabigatran
Atrial Fibrillation
Anticoagulation
Thromboprophylaxis
Bleeds

Introducción

Los anticoagulantes orales del grupo de los dicumarínicos son los fármacos más utilizados en la prevención y tratamiento de enfermedad tromboembólica. Sin embargo, presentan limitaciones conocidas como: inicio lento de acción, variaciones genéticas en su metabolismo⁽¹⁻⁵⁾, dificultad para mantener un RIN en rango, vida media prolongada e interacciones con algunos fármacos y alimentos^(6,7).

El gran número de individuos que requieren de los anticoagulantes orales y el mejor conocimiento de la fisiología del sistema de coagulación condujeron a la industria farmacéutica a desarrollar nuevas drogas a fines de evitar monitoreos frecuentes, brindar mayor estabilidad en el tratamiento, lograr reducir la incidencia de complicaciones hemorrágicas y mejorar la adherencia del paciente.

En este escenario han surgido anticoagulantes orales que forman parte de una generación de moléculas cuyo objetivo está dirigido a inhibir directamente a la trombina (Dabigatran) o al factor X (Rivaroxa-

ban, Apixaban). Han demostrado en estudios randomizados su no inferioridad y, en algunos casos, la superioridad con respecto a los dicumarínicos⁽⁸⁻¹⁶⁾.

Sin embargo, en la práctica diaria nos hemos encontrado con dificultades en el manejo de estas drogas, evidenciadas por alteraciones en la coagulación y complicaciones hemorrágicas de difícil manejo.

Debido a este motivo es que decidimos realizar un trabajo observacional de los pacientes del Hospital Italiano tratados con dabigatran, tanto en profilaxis de enfermedad tromboembólica en postoperatorios traumatológicos programados (reemplazo de cadera o rodilla) como en profilaxis de accidente cerebrovascular cardioembólico en pacientes con fibrilación auricular crónica. Nuestro objetivo principal es describir las características demográficas de la población que recibió dabigatran por cualquier indicación en el período de estudio. Reportar alteraciones de la coagulación intratratamiento y complicaciones tanto hemorrágicas como trombóticas.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo de los pacientes de Plan de Salud (PS) tratados con dabigatran por cualquier indicación desde enero de 2010 hasta Noviembre de 2012 obteniendo los datos a través de la base de datos de la Farmacia de PS. Se analizó posteriormente la Historia Clínica Electrónica (HCE) para recabar los datos de interés.

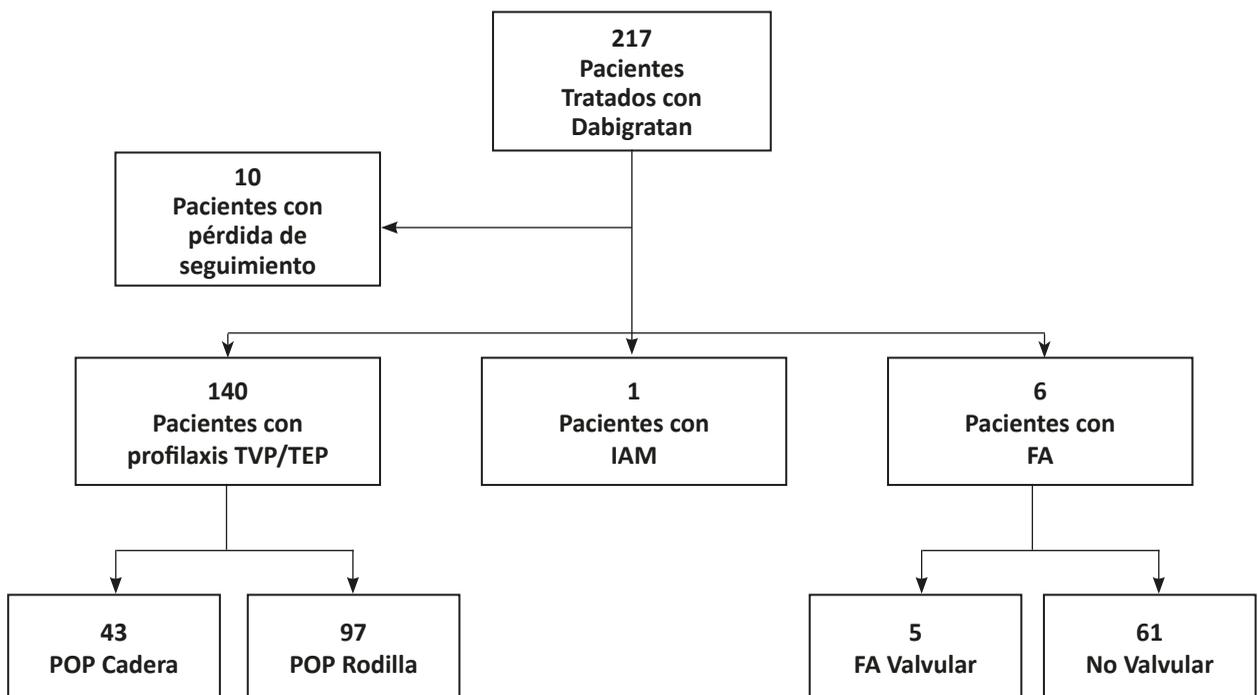
Se incluyeron en este estudio todos los pacientes mayores de 18 años de edad que hubieran recibido por lo menos una dosis de dabigatran. El único criterio de exclusión fue la pérdida de seguimiento o la escasez de datos en la HCE.

Se describen las variables numéricas como media y desvío estándar o mediana e intervalo intercuartil según la distribución observada (en algunos casos se incluyeron valores mínimos y máximos para dar mayor claridad a los resultados). Las variables cate-

góricas se reportan como frecuencia absoluta y porcentaje. Para el cálculo de la incidencia de sangrado en pacientes anticoagulados se calculó la densidad de incidencia en personas tratadas con dabigatran/año, se reporta la tasa con su intervalo de confianza 95%. Se realizó el procesamiento de los datos utilizando el programa SPSS versión 20. Se obtuvo la aprobación del Comité de Ética Institucional y cada paciente firmó consentimiento informado por escrito. El protocolo de estudio se realizó conforme a las normas éticas de la declaración de Helsinki 1975.

Resultados

Se registraron en total 217 pacientes que recibieron dabigatran entre enero de 2010 a noviembre de 2012. Hubo una pérdida de 10 pacientes por falta de seguimiento o "missing data" por lo que se analizaron 207 pacientes.



De los 207 pacientes, 140 recibieron dabigatran como trombotprofilaxis en POP de Reemplazo Total de Cadera (PTC n=43) o Reemplazo Total de Rodilla (PTR n=97) Recibieron dabigatran , como tratamiento anticoagulante , 1 paciente por Infarto Agudo de Miocardio (IAM), 66 pacientes por Fibrilación Auricular (FA) : de los cuales 5 pacientes tenían fibrilación auricular valvular. La mediana de edad de la población total analizada fue de 75 años (27-92).

El 71% (147/207) de los pacientes fueron mujeres. En el subgrupo de fibrilación auricular la mediana de edad fue de 78 años (27-92) y la mediana de duración de tratamiento fue de 200 días (7-1357). Para el subgrupo de profilaxis POP la mediana de edad fue de 73,5 años (48-87) y la mediana de duración de tratamiento de 17 días (2-40). La mediana de duración de tratamiento para el grupo que recibió dabigatran en POP de rodilla fue de 15 días (4-36) y para

el grupo en POP de cadera fue de 30,79 días (2-40). Se calculó la media del score de CHA2DS2 VASc en el grupo de pacientes anticoagulados por fibrilación auricular la cual fue de 3,17 (0-7). En este grupo 3 pacientes tuvieron un score de CHA2DS2 VASc de 0, estando anticoagulados a pesar de esto, por indicación de sus cardiólogos según lo especificado en la HCE. La media del score HASBLED fue 2,52 (0-6). En total, 38 pacientes (18,4%) recibían antiagregación concomitante. De éstos, 1 paciente se encontraba doblemente antiagregado con aspirina y clopidogrel. Veintinueve pacientes (14%) recibían drogas que son sustrato de la glicoproteína P: 27 pacientes amiodarona y 2 verapamilo.

De los 207 pacientes, 15 (7,2%) presentaron sangrados, de los cuales 11 recibían dabigatran por fibrilación auricular. Los sangrados más frecuentes fueron: hemorragia digestiva (5 pacientes) y epistaxis (3 pacientes). No hubo ningún sangrado en sistema nervioso central y un solo paciente requirió soporte transfusional e internación. Se observó sangrado en un 13,4% (4/25 pacientes) de los pacientes tratados con drogas que interfieren con la Gp P, mientras que lo presentaron un 6,2% (11/167 pacientes) en el resto de la población de estudio. La mediana de duración de tratamiento en el grupo que presentó sangrado fue de 102 días (Intervalo Intercuartil 328) vs 27 días (intervalo intercuartil 45) en el grupo que no presentó sangrado sin diferencias estadísticamente significativas (p 0,104).

Sólo en 38 (18,35%) pacientes se encontraron datos sobre estudios de coagulación intratratamiento, y en 18 pacientes de los 38 (47%) se constataron las siguientes alteraciones de la coagulación: 7 KPTT mayor a 45 segundos (de los cuales 4 presentaron prolongación mayor a 1,5 veces el basal), 4 presentaron TP menor a 60%, 7 pacientes alteraron ambas pruebas. Dentro de este grupo de pacientes, el 27,70% (5/18) presentaron sangrado vs el 15% (3/20 pacientes) en el grupo con coagulograma normal intratratamiento.

No hubo muertes asociadas al tratamiento durante el período de seguimiento.

Análisis del subgrupo de pacientes recibiendo dabigatran por FA

En el subgrupo de pacientes tratados con dabigatran por fibrilación auricular el 61,2% de los pacientes

fueron mujeres, con una mediana de edad de 78 años (27-92). Presentaron sangrado 11 pacientes (16,41%) y 4 pacientes (5,9%) accidente cerebrovascular isquémico.

La incidencia de sangrado luego de recibir dabigatran para este grupo fue de 0,275/personas tratadas año (intervalo de confianza 95% 0,152- 0,496/personas tratadas año). A fines de tratar de analogar nuestros resultados con los del estudio RE-LY (8) calculamos el porcentaje de sangrado por año. El porcentaje de sangrado total por año fue 24,06%. La media de edad en el grupo de pacientes que presentó sangrado fue de 82 años vs 75 en el grupo que no presentó sangrado. En total, 21 de 66 pacientes (31,3%) recibían antiagregación concomitante, de los cuales 1 paciente se encontraba doblemente antiagregado y el resto recibía exclusivamente aspirina. Veintisiete pacientes recibían drogas que son sustrato de la glicoproteína P, dos de los cuales presentaron alteraciones en los estudios de coagulación y sangrado.

Se observaron eventos hemorrágicos en 1 paciente del grupo que recibió 75mg cada 12 horas, en 9 pacientes del grupo que recibió 110mg cada 12 horas y uno en el grupo de dosis máxima. La mediana de edad fue de 82 años (amplitud intercuartil 14), 79 años (amplitud intercuartil 10.5) y 70 años (amplitud intercuartil 16) en los respectivos grupos. Asimismo, la media de HASBLED fue de 3,2 (2-5); 2,71 (0-6) y 1,57 (0-5) respectivamente. No hubo diferencia en el valor de creatinina entre los grupos con y sin sangrado (0,8 vs 0,9). Tampoco observamos diferencias entre estos dos grupos en la media de HASBLED.

Con respecto a los accidentes cerebrovasculares registrados, se observó 1 evento en el grupo que recibía 75 mg/12 horas y 3 en el de 110mg/12 horas. No hubo ningún evento en el grupo de 150 mg/ 12 horas.

No hubo ningún evento de enfermedad tromboembólica en este grupo.

Análisis del subgrupo de pacientes recibiendo dabigatran por tromboprofilaxis en postoperatorio de cadera y rodilla.

En este grupo la mediana de edad fue de 73,5 (48-87). El 75,7% de los pacientes fueron mujeres. Cuarenta y ocho pacientes recibieron 75mg cada 12hs,

90 pacientes 110mg cada 12hs, 1 paciente 150mg cada 12hs y 1 paciente 75mg/día. Dado que las indicaciones fueron hechas por el traumatólogo tratante no podemos especificar el motivo por el cual se utilizó un esquema de administración distinto al recomendado.

Presentaron complicaciones 8 pacientes. Cuatro pacientes (2,85%) presentaron sangrados, 4 pacientes (2,85%) presentaron enfermedad tromboembólica y ningún paciente presentó accidente cerebrovascular. En total, 17 pacientes (12,1%) recibían antiagregación concomitante, ninguno de los cuales estaba doblemente antiagregado. Dos pacientes recibían drogas que son sustrato de la Gp- P. Solo 11 pacientes en este grupo tuvieron controles de laboratorio y ninguno presentó alteraciones en los mismos. La mediana de tratamiento en el grupo posoperatorio de rodilla fue de 15 días (4-36) y 30,79 días (2-40) para el grupo de POP de cadera. De los 4 pacientes que presentaron complicaciones tromboembólicas: 2 habían recibido 75 mg cada 12 horas y 2, 110 mg cada 12 horas.

Discusión

En nuestra población recibiendo dabigatran por FA la incidencia de sangrado total por año fue de 24.06% (IC 95% 15,36-35,61), mayor en comparación al estudio RE_LY (8). (14.63%/anual). Esta diferencia puede deberse a que la media de edad en la población que presentó sangrado fue mayor en comparación a la media de edad de la población sin sangrado, independientemente de la dosis y el score de HASBLED. Creemos que la mayor incidencia de sangrado en el grupo FA puede tener relación a la mayor duración de tratamiento en esta población. Por otra parte, los pacientes que recibieron dabigatran como trombopprofilaxis en POP tenían una media de edad inferior. Si bien el grupo de mayor dosis presentó menor incidencia de sangrado, creemos que esto se explica por la selección de pacientes en este grupo, ya que correspondía a los pacientes más jóvenes y con menor score de HASBLED. No observamos relación entre dosis y sangrado en el grupo que recibió dabigatran como trombopprofilaxis, si bien esto podría deberse a las dosis reducidas totales y al corto tiempo de exposición a la droga. No hubo diferencias en el valor de creatinina entre los grupos con y sin sangrado (0.8 vs 0.9). Nuestro trabajo di-

fiere en este punto con lo reportado en la literatura. Es importante recalcar que nuestra población sólo incluyó 3 pacientes con creatinina mayor a 1,5. Los eventos de sangrado no fueron mayores en el grupo que recibía concomitantemente antiagregación. Los pacientes que recibían drogas que interfieren con la Gp- P tuvieron mayor número de eventos de sangrado.

En el grupo de FA presentaron accidente cerebrovascular isquémico 4 pacientes (6,06%), todos pertenecían al grupo de dosis baja. Esto es algo mayor a lo reportado en la literatura (1,5%) en la rama dabigatran del estudio RE-LY (8)), donde la dosis de 75mg cada 12 horas no fue evaluada. No hubo ningún evento cerebrovascular isquémico en el grupo con dosis de 150mg cada 12 horas.

De los 140 pacientes que recibieron dabigatran como trombopprofilaxis en el POP trauma- tológico, sólo 4 pacientes (2,9%) presentaron eventos trombóticos (2 en el grupo de 75 mg cada 12 horas y 2 en el grupo 110 mg cada 12 horas). No hubo diferencias en el número de eventos reportados de enfermedad tromboembólica entre los grupos de distinta dosis.

La mayoría de nuestros pacientes no hubiesen estado incluidos en los estudios de aprobación de esta droga, especialmente por la edad. En contraposición a lo descrito en los estudios, nuestra población estuvo compuesta mayoritariamente por mujeres, consideradas con riesgo adicional en el score de CHA2DS2 VASc.

Un porcentaje considerable de nuestros pacientes no tuvieron laboratorio basal ni intratratamiento, a pesar de ser una recomendación para el uso de dabigatran especialmente en población añosa.

Conclusiones

El dabigatran se ha constituido en una alternativa a los dicumarínicos tanto en la trombopprofilaxis de pacientes con RTC o RTR de manera electiva como en pacientes que requieren anticoagulación por FA para prevención de eventos embólicos.

La incidencia de complicaciones hemorrágicas en nuestra población de estudio fue algo mayor a la reportada en la literatura aunque con un intervalo de confianza amplio y superpuesto al del estudio RE-LY (8). No reportamos sangrado mayor o clínicamente significativos ya que corresponde a un único paciente de nuestra población, siendo los datos ob-

tenidos no relevantes.

La incidencia de accidente cerebrovascular isquémico fue algo mayor en nuestro estudio que lo reportado en la literatura, a expensas de 4 eventos en la población que recibió dosis ajustada, la cual no fue testeada en ninguno de los estudios de tromboprolifaxis en FA.

En nuestro registro, la mayoría de los eventos de sangrado ocurrieron en población añosa. La localización más frecuente de los mismos fue el tracto gastrointestinal en consonancia con lo reportado en la literatura.

Llama la atención el hecho de que en algunos casos se indicó dabigatran en pacientes con insuficiencia renal crónica sin ajuste adecuado de dosis. Asimismo encontramos disparidad en las dosis indicadas en pacientes añosos.

Lo antes mencionado es relevante ya que muchos de los eventos adversos de sangrado en la poscomer-

cialización parecen vincularse, en gran medida, a la mala selección de la población

Creemos que el uso de dabigatran en población con FA es una opción válida siempre y cuando se seleccione adecuadamente a la población y se realicen los controles clínicos y de laboratorio pertinentes.

Con respecto al uso de dabigatran como tromboprolifaxis en POP traumatológico creemos que la droga ha demostrado ser efectiva y segura. La incidencia de enfermedad tromboembólica (2.6% con dabigatran) es similar a la reportada para las heparinas de bajo peso (2.3%), con un buen perfil de seguridad.

Con una adecuada selección de pacientes y con los controles periódicos recomendados, devenidos de un mayor conocimiento de la droga por los profesionales que la indican, creemos que éstos anticoagulantes orales con efecto inhibitorio directo, específico, cambiarán nuestra práctica cotidiana en un mediano a largo plazo.

Tabla 1: Características basales de la población de estudio. (n=207)

Edad *	75 años (27-92)	
Sexo femenino	71% (147/207)	
Indicación	FA valvular	2,4% (n=5)
	FA no valvular	29,5% (n=61)
	IAM	0,5% (n=1)
	PTC	20,8% (n=43)
	PTR	46,9% (n=97)
Antiagregación	Aspirina	17,39% (n=36)
	Clopidogrel	0,48% (n=1)
	Doble antiagregación	0,48% (n=1)
Drogas Gp P	14% (n=29)	
TP basal *	80% (27-127)	
KPTT basal *	30,5 segundos (20 a 130)	
Plaquetas basal *	192800/mm ³ (20000-433000)	
Creatininemia basal *	0,79 mg/dl (0,40 -2,82)	
Distribución de Dosis	75mg/día: n= 1 (0,48%) 110mg/día: n=2 (0,96%) 110 cada 12hs: n= 139 (67,14%) 150mg/día: n= 50 (24,15%) 150 cada 12hs: n= 15 (7,24%)	
*Mediana (min-max)		

Bibliografía

1. D'Andrea, G., et al., A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. *Blood*, 2005. 105(2): p. 645-9.
2. Taube, J., D. Halsall, and T. Baglin, Influence of cytochrome P-450 CYP2C9 polymorphisms on warfarin sensitivity and risk of over-anticoagulation in patients on long-term treatment. *Blood*, 2000. 96(5): p. 1816-9.
3. van Schie, R.M., et al., Loading and maintenance dose algorithms for phenprocoumon and acenocoumarol using patient characteristics and pharmacogenetic data. *Eur Heart J*, 2011. 32(15): p. 1909-17.
4. Schalekamp, T., et al., VKORC1 and CYP2C9 genotypes and acenocoumarol anticoagulation status: interaction between both genotypes affects overanticoagulation. *Clin Pharmacol Ther*, 2006. 80(1): p. 13-22.
5. Verde, Z., et al., A novel, single algorithm approach to predict acenocoumarol dose based on CYP2C9 and VKORC1 allele variants. *PLoS One*, 2010. 5(6): p. e11210.
6. Birman-Deych, E., et al., Use and effectiveness of warfarin in Medicare beneficiaries with atrial fibrillation. *Stroke*, 2006. 37(4): p. 1070-4.
7. Hylek, E.M., et al., Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation*, 2007. 115(21): p. 2689-96.
8. Connolly, S.J., et al., Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009. 361(12): p. 1139-51.
9. Eriksson, B.I., et al., Dose escalating safety study of a new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, in patients undergoing total hip replacement: BISTRO I. *J Thromb Haemost*, 2004. 2(9): p. 1573-80.
10. Eriksson, B.I., et al., A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial. *J Thromb Haemost*, 2005. 3(1): p. 103-11.
11. Ezekowitz, M.D., et al., Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). *Am J Cardiol*, 2007. 100(9): p. 1419-26.
12. Schulman, S., et al., Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2009. 361(24): p. 2342-52.
13. Eriksson, B.I., 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(11): p. 2178-85.
14. Eriksson, B.I., 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(9591): p. 949-56.
15. Ginsberg, J.S., 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): p. 1-9.
16. Van de Werf, F., et al., A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: THE Randomized, phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacement (RE-ALIGN). *Am Heart J*, 2012. 163(6): p. 931-937 e1.