

# Ximelagatran: nuova prospettiva per l'anticoagulazione orale

Sabino Scardi

Centro Cardiovascolare Azienda Sanitaria Triestina - Trieste

## Introduzione

Da circa 50 anni nella patologia tromboembolica vengono utilizzati gli anticoagulanti orali che hanno però rilevanti limitazioni. Essi richiedono molto tempo per iniziare ad essere efficaci, il loro metabolismo dipende anche da aspetti genetici, interagiscono con numerosi farmaci ed alimenti, il loro dosaggio prescrittivo è molto individuale e soprattutto richiedono il monitoraggio seriato del tempo di protrombina<sup>1</sup>.

La ricerca farmacologica in questi ultimi anni ha sviluppato nuove molecole per anticoagulare i pazienti che ne hanno bisogno, fra queste di estremo interesse sono gli inibitori diretti della trombina. Come è noto, la trombina ha un ruolo essenziale nella coagulazione perché rappresenta l'ultimo passaggio della cascata coagulativa convertendo il fibrinogeno in fibrina, inoltre attiva il fattore XIII, amplifica il segnale coagulativo e promuove l'aggregazione piastrinica.

Gli inibitori della trombina vengono classificati in non selettivi (eparina non frazionata, eparina a basso peso molecolare) e selettivi che a loro volta si distinguono in indiretti (dermatan solfato) e diretti (irudina, iruolog, argatroban, ximelagatran) (Fig. 1). Tra questi ultimi lo ximelagatran possiede interessanti caratteristiche soprattutto perché è il primo inibitore diretto della trombina che può essere somministrato per via orale.

## Lo Ximelagatran

È un pro-farmaco sintetico, con peso molecolare di circa 400 Da, che può essere somministrato per via sottocutanea sia orale. Se somministrato per via orale passa rapidamente la barriera gastrointestinale, senza alcuna interferenza alimentare, trasformandosi in mela-

gatran, forma attiva, attraverso due intermediari: OH-ximelagatran ed ethyl-melagatran. Il melagatran è un efficace inibitore sia della produzione sia dell'attività trombinica; presenta t max di 1.5 ore, emivita di 2.5-3.5 ore, biodisponibilità (indipendente da dosaggio, sesso, età, razza e massa corporea) di ~ 20% ed è eliminato con le urine. Il metabolita attivo - melagatran - ha un legame con le proteine plasmatiche <15 %, una clearance renale dell'80%, un t max 0.5 ore, un'emivita di 1.5-2 ore nei soggetti sani e possiede bassa variabilità individuale (15%). Il melagatran ha una farmacocinetica pressoché scontata: l'inizio d'azione è rapido e altrettanto rapidamente s'interrompe: è attivo nei confronti sia della trombina libera sia di quella trombo-adesa

indipendentemente dall'AntiTrombina III o dai fattori neutralizzanti l'eparina. Lo ximelagatran non causa trombocitopenia, e non necessita di alcun monitoraggio laboratoristico, neppure in pazienti con modesta epatopatia. Il suo metabolismo non è influenzato dagli isoenzimi del citocromo P450, quindi interferisce poco con gli altri farmaci. La funzione renale regola la sua eliminazione indipendentemente da età, sesso, razza, massa corporea<sup>2</sup>.

Fager et al<sup>3</sup> hanno valutato le possibili interferenze tra melagatran e aspirina in soggetti sani. L'aspirina non influenzava le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche del melagatran cosicché è possibile e razionale la loro associazione nei pazienti con cardiopatia ischemica. Anche l'interazione tra melagatran e amiodarone è stata studiata in 26 volontari sani: la farmacodinamica del melagatran non è influenzata dall'amiodarone, mentre quella del melagatran è scarsamente influenzata dall'amiodarone, pertanto non sono necessari aggiustamenti di dosaggio se usati in associazione<sup>4</sup>.

Come per tutti gli anticoagulanti, in situazioni di emergenza può essere necessario invertire il processo, perciò sono state studiate le possibilità di far regredire il tempo

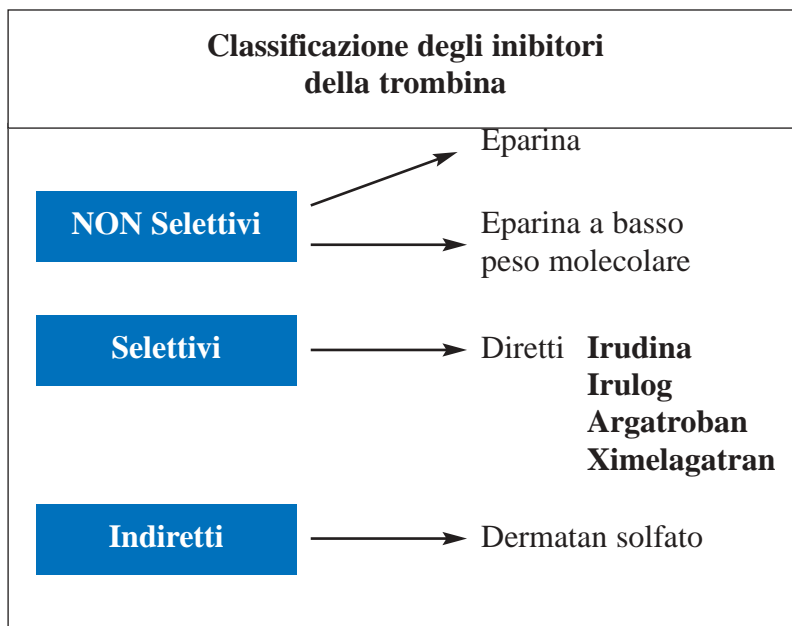


Fig. 1 - Classificazione degli inibitori della trombina.



di sanguinamento prolungato in caso di sovra dosaggio del melagatran. Tra i farmaci studiati, i più efficaci sono stati il FEIBA (activated prothrombin complex concentrate-APCC, Feiba) ed il NovoSeven (Fattore VIIa da DNA ricombinante<sup>5</sup>).

### Trial clinici

Il melagatran è stato usato con successo nella prevenzione<sup>6</sup> e nel trattamento della trombosi venosa profonda<sup>7</sup>. Una dose orale fissa per 6 mesi, senza monitoraggio della coagulazione, è stata altrettanto efficace dell'enoiparina o del warfarin nella prevenzione primaria della trombosi venosa profonda e, comparata al placebo, ha ridotto in maniera significativa l'incidenza di recidive (2.8% vs. 12.6%;  $P < 0.001$ ).

Recentemente il melagatran è stato utilizzato anche in alcune patologie cardiache: nella profilassi tromboembolica della fibrillazione atriale non reumatica e nel trattamento della cardiopatia ischemica.

### Ximelagatran nella Fibrillazione Atriale

La fibrillazione atriale non reumatica (FANR) è gravata da un discreto rischio tromboembolico. La metanalisi di Hart<sup>8</sup> ha dimostrato che l'uso del warfarin riduce il rischio di stroke del 62% (IC 95%: 48-72%), mentre l'acido acetilsalicilico lo riduce solo del 22% (IC 95%: 2-38%). Il trattamento anticoagulante orale (TAO) è opportuno non solo nelle forme permanenti, incluse quelle in cui si riesca a ripristinare il ritmo sinusale, ma anche in quelle parossistiche, come dimostrato dallo studio AFFIRM<sup>9</sup>.

La profilassi anticoagulante è però irta di difficoltà: compliance dei pazienti, attendibilità del laboratorio, gestione globale del trattamento da parte di personale esperto, e – più in generale – l'efficienza dei sistemi di cura offerti alla popolazione. In definitiva l'interazione medico-paziente-laboratorio-sistema di cura riveste un ruolo essenziale nella decisione di prescrivere la TAO. Infatti, nella corrente pratica clinica, la TAO nei pazienti con FANR è ancora inadeguata, perché ritenuta pericolosa o troppo complessa da gestire<sup>10</sup>. Solo il 9.9-48.4% dei pazienti con FANR segue la profilassi anticoagulante<sup>11</sup>.

Perciò, nonostante il loro maggiore utilizzo osservato dopo la pubblicazione dei grandi trial, i farmaci anti-trombotici sono comunemente sotto utilizzati con motivazioni varie<sup>10</sup>, una di queste induce a non prescrivere la TAO ai pazienti più anziani.

Proprio quelli che in base alle linee guida, costituendo la fascia a più elevato rischio tromboembolico, maggiormente se ne gioverebbero.

Per favorire la maggiore diffusione della TAO sono stati proposti, accanto a quello tradizionale, nuovi modelli gestionali che tuttavia non hanno risolto tutti i problemi<sup>12</sup>. Lo sviluppo dello ximelagatran ha aperto nuovi orizzonti nella gestione antitrombotica dei pazienti con FANR. Per verificarne l'efficacia Petersen et al.<sup>13</sup> hanno studiato un gruppo di pazienti con FANR trattati per 12 settimane, con 20, 40 o 60 mg di ximelagatran due volte al giorno (sommministrato in doppio cieco a 187 pazienti) in confronto con warfarin (67 pazienti). Nei pazienti trattati con ximelagatran si sono verificati un TIA ed un attacco ischemico cerebrale non fatale, in quelli trattati con warfarin due TIA. Nessuna emorragia maggiore è occorsa nei trattati con ximelagatran, invece una nei trattati con warfarin. Le emorragie minori si sono verificate in 4, 5 e 7 pazienti in trattamento con 20, 40, 60 mg di ximelagatran, rispettivamente; in 6 pazienti in trattamento con warfarin. Otto dei pazienti trattati con ximelagatran hanno mostrato un aumento

delle transaminasi dopo 4-8 settimane, sembra non dose correlato; in 5 di questi le transaminasi si sono normalizzate pur proseguendo il trattamento, in 3 solo dopo la sospensione del farmaco. Perciò questo studio ha dimostrato che 60 mg di ximelagatran possono essere somministrati con sicurezza nei pazienti con FANR senza alcun monitoraggio laboratoristico della coagulazione. Recentemente sono stati pubblicati i risultati dello studio SPORTIF III<sup>14</sup>. Questo studio ha incluso 3.407 pazienti con FANR ed un fattore di rischio associato (pregressa embolia centrale/periferica, ipertensione arteriosa, età >75 anni o se >65 anni con diabete o malattia coronarica); 259 centri in 23 paesi dell'Europa, Asia e Australia hanno partecipato allo studio. In aperto i malati sono stati randomizzati a ricevere 36 mg di ximelagatran due volte al giorno (1.704 pazienti) o warfarin (1.703 pazienti) per 17

SPORTIF III/V: analisi combinata			
Eventi	Warfarin	Ximelagatran	P
Eventi embolici (n)	93	91	0.94
Eventi primari (%/anno)	1.7	1.6	0.94
Eventi secondari (%/anno)	3.3	2.8	0.62
Emorragie maggiori (%/anno)	2.5	1.9	0.054
Emorragie totali (%/anno)	39	32	<0.0001
Transaminasi elevate (%)	0.8	6.1	a.s.

Fig. 2 - Analisi combinata degli studi SPORTIF III e V: Incidenza di embolia sistemica e di stroke secondo l'analisi intention to treat.

Legenda - Transaminasi elevate: superiori a tre volte la normalità; a.s. altamente significativo.

Recentemente il melagatran è stato utilizzato anche in alcune patologie cardiache: nella profilassi tromboembolica della fibrillazione atriale non reumatica e nel trattamento della cardiopatia ischemica.

Recentemente sono stati pubblicati i risultati dello studio SPORTIF III<sup>14</sup>. Questo studio ha incluso 3.407 pazienti con FANR ed un fattore di rischio associato (pregressa embolia centrale/periferica, ipertensione arteriosa, età >75 anni o se >65 anni con diabete o malattia coronarica); 259 centri in 23 paesi dell'Europa, Asia e Australia hanno partecipato allo studio. In aperto i malati sono stati randomizzati a ricevere 36 mg di ximelagatran due volte al giorno (1.704 pazienti) o warfarin (1.703 pazienti) per 17

mesi. L'analisi *intention to treat* dei risultati non ha dimostrato significative differenze fra i due trattamenti, infatti, la percentuale dei pazienti con stroke o embolia periferica è risultata del 2.3%/anno nel braccio warfarin e del 1.6%/anno nel braccio ximelagatran. L'analisi *on treatment* dei risultati ha dimostrato una frequenza inferiore ( $P=0.018$ ) di eventi tromboembolici con melagatran (1.3%/anno) che con warfarin (2.3%/anno). Anche nel rischio emorragico non state osservate differenze significative, e questo sia per le emorragie intracraniche (ximelagatran: 0.2; warfarin: 0.5%/anno) sia per quelle maggiori (ximelagatran: 1.3; warfarin: 1.8%/anno). La mortalità è risultata sovrapponibile nei due trattamenti (3.2 % /anno). Il 6.5% dei pazienti trattati con ximelagatran mostrano invece un incremento delle transaminasi epatiche (tre volte superiore ai valori normali) nei primi 2-6 mesi. Sulla base dei risultati degli studi SPORTIF II e III è stato iniziato lo SPORTIF V<sup>15</sup> che riproponendo il medesimo protocollo, ma in doppio cieco, ha coinvolto 3922 pazienti con FANR negli Stati Uniti e Canada. I risultati preliminari dello studio sono stati riferiti all'ultima sessione del Congresso 2003 dell'American Heart Association: dopo 24 mesi di follow-up con l'analisi *intention-to-treat* è stata dimostrata la *non inferiorità* dello ximelagatran rispetto al warfarin, infatti la frequenza di eventi osservata è risultata dell'1.6%/anno con ximelagatran vs. 1.2%/anno con warfarin ( $P=0.13$ ). Anche questo studio ha dimostrato che non vi sono differenze significative nelle emorragie intracraniche o le quelle maggiori, per contro la percentuale totale, e emorragie maggiori e minori, è risultata statisticamente più elevata con warfarin (47% vs. 37%  $p < 0.0001$ ). Complessivamente, i risultati dello SPORTIF III e SPORTIF V hanno indicato una frequenza di eventi embolici di 6.2% con warfarin e di 5.2%/anno con ximelagatran ( $P=0.038$ ) con una riduzione del rischio relativo del 16% (Fig. 2).

mesi. L'analisi *intention to treat* dei risultati non ha dimostrato significative differenze fra i due trattamenti, infatti, la percentuale dei pazienti con stroke o embolia periferica è risultata del 2.3%/anno nel braccio warfarin e del 1.6%/anno nel braccio ximelagatran.

L'analisi *on treatment* dei risultati ha dimostrato una frequenza inferiore ( $P=0.018$ ) di eventi tromboembolici con melagatran (1.3%/anno) che con warfarin (2.3%/anno). Anche nel rischio emorragico non state osservate differenze significative, e questo sia per le emorragie intracraniche (ximelagatran: 0.2; warfarin: 0.5%/anno) sia per quelle maggiori (ximelagatran: 1.3; warfarin: 1.8%/anno). La mortalità è risultata sovrapponibile nei due trattamenti (3.2 % /anno).

Il 6.5% dei pazienti trattati con ximelagatran mostrano invece un incremento delle transaminasi epatiche (tre volte superiore ai valori normali) nei primi 2-6 mesi. Sulla base dei risultati degli studi SPORTIF II e III è stato iniziato lo SPORTIF V<sup>15</sup> che riproponendo il medesimo protocollo, ma in doppio cieco, ha coinvolto 3922 pazienti con FANR negli Stati Uniti e Canada. I risultati preliminari dello studio sono stati riferiti all'ultima sessione del Congresso 2003 dell'American Heart Association: dopo 24 mesi di follow-up con l'analisi *intention-to-treat* è stata dimostrata la *non inferiorità* dello ximelagatran rispetto al warfarin, infatti la frequenza di eventi osservata è risultata dell'1.6%/anno con ximelagatran vs. 1.2%/anno con warfarin ( $P=0.13$ ). Anche questo studio ha dimostrato che non vi sono differenze significative nelle emorragie intracraniche o le quelle maggiori, per contro la percentuale totale, e emorragie maggiori e minori, è risultata statisticamente più elevata con warfarin (47% vs. 37%  $p < 0.0001$ ).

Complessivamente, i risultati dello SPORTIF III e SPORTIF V hanno indicato una frequenza di eventi embolici di 6.2% con warfarin e di 5.2%/anno con ximelagatran ( $P=0.038$ ) con una riduzione del rischio relativo del 16% (Fig. 2).

In conclusione i risultati di questi due ampi studi confermano che lo ximelagatran è altrettanto efficace del

warfarin nella prevenzione tromboembolica dei pazienti con FANR, determina minori emorragie e soprattutto non ha alcuna necessità di monitoraggio.

Il Centro studi ANMCO ha programmato, in collaborazione con la FADOI una ricerca multicentrica in aperto il cui acronimo è WARM UP (Worldwide Atrial Fibrillation Management Prospective Observation in Routine Practice). In questo studio, il cui inizio è previsto per la fine del 2004, 4.000 pazienti fibrillanti dimessi da alcune divisioni mediche e cardiologiche italiane, saranno seguiti per un anno.

Saranno valutati il profilo dei malati, l'applicazione delle linee guida di trattamento e il profilo di sicurezza dei trattamenti anticoagulanti compreso lo ximelagatran.

### Ximelagatran nella cardiopatia ischemica

Le sindromi coronariche acute, compresa l'angina instabile con o senza ST elevato, sono trattate spesso anche con antiaggreganti (aspirina, clopidogrel) e anticoagu-

lanti in associazione. L'uso dell'eparina induce una modesta, ma significativa riduzione di eventi. Lo studio FRISC, con deltaeparina, ha dimostrato la riduzione dei MACE (Major Adverse Cardiac Events); quello ESSENCE, con enoxieparina, la riduzione delle recidive d'eventi ischemici negli IMA non Q<sup>16</sup>; quello ASSET, con enoxieparina, la riduzione della probabilità di morte rispetto all'eparina non frazionata, e con una minore frequenza di emorragie rispetto all'associazione eparina/ASA<sup>17</sup>.

I risultati degli studi ASPECT 2, APRICOT 2 e WARIS 2, in cui il warfarin è stato utilizzato da solo o con ASA, suggeriscono la possibilità di una riduzione del rischio relativo di eventi dal 25 al 55% quando si utilizza l'associazione warfarin-ASA<sup>18-19</sup>.

Nello studio WARIS II, in particolare, il warfarin ha ridotto significativamente la mortalità per re-infarto e gli eventi cardiovascolari nei 4 anni di follow-up, e l'associazione warfarin ed ASA ha ulteriormente

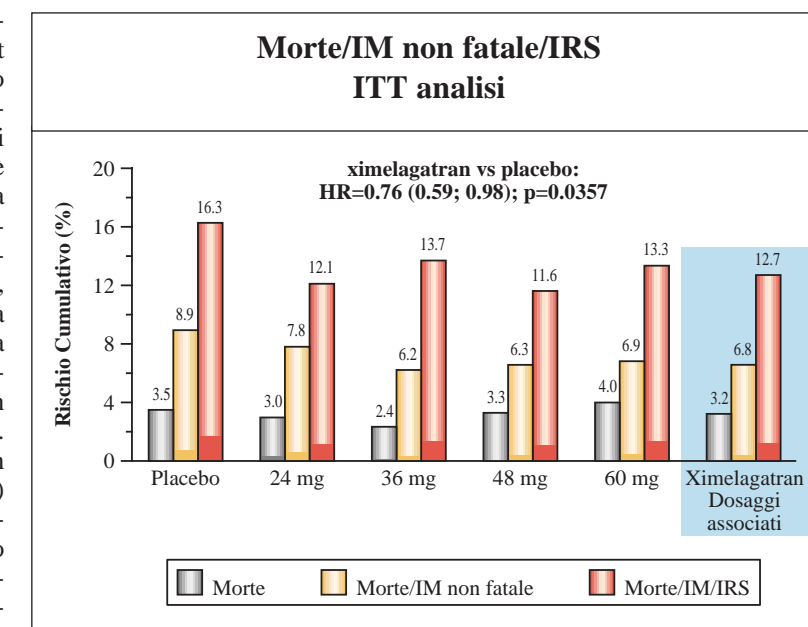


Fig. 3 - Incidenza di morte, infarto non fatale e ischemia ricorrente secondo l'analisi intention to treat.

(Modificata da Wallentin L)<sup>21</sup>

na/ASA<sup>17</sup>. I risultati degli studi ASPECT 2, APRICOT 2 e WARIS 2, in cui il warfarin è stato utilizzato da solo o con ASA, suggeriscono la possibilità di una riduzione del rischio relativo di eventi dal 25 al 55% quando si utilizza l'associazione warfarin-ASA<sup>18-19</sup>.

Nello studio WARIS II, in particolare, il warfarin ha ridotto significativamente la mortalità per re-infarto e gli eventi cardiovascolari nei 4 anni di follow-up, e l'associazione warfarin ed ASA ha ulteriormente

migliorato il risultato precedente, ma con maggior incidenza di emorragie<sup>20</sup>. Recentemente è stato pubblicato lo studio ESTEEM<sup>21</sup>, studio in fase II: 1.883 pazienti sono stati arruolati entro i 14 giorni da una sindrome coronarica acuta, con marker elevati di danno cardiaco, e randomizzati ad assumere ASA 160 mg e placebo o ASA 160 mg e ximelagatran alle dosi di 24, 36, 48 o 60 mg due volte al giorno. Dopo 6 mesi di trattamento è stata osservata, per l'endpoint primario composito (morte, recidiva d'infarto, e severa ischemia ricorrente), una riduzione del rischio relativo del 24% nel braccio ximelagatran (ASA e placebo: 16.3; ASA e ximelagatran 12.7%) senza differenze significative tra i diversi dosaggi di ximelagatran utilizzati (Fig. 3).

I sanguinamenti totali (maggiori e minori) sono risultati: braccio con placebo 13.2 e braccio con ximelagatran 21.9%. Non sono state osservate differenze significative riguardo i sanguinamenti maggiori, che sono stati meno frequenti al dosaggio di 24 mg.

Anche questo studio ha confermato un incremento delle transaminasi dose-correlato (6.5% dei pazienti con il dosaggio più basso, 12.2% e 13.3% con quelli più alti), che compariva da 2 a 6 mesi dall'inizio del trattamento, e che talora regrediva dopo 1-3 mesi sia che si proseguisse o si sospendesse il melagatran.

In conclusione da questa ricerca emerge che ximelagatran associato ad ASA è più efficace del solo ASA nel trattamento dei pazienti con sindromi coronariche acute; il dosaggio di 24 mg è il migliore compromesso tra il massimo dell'efficacia e della sicurezza. Tuttavia, la definitiva conferma di questi risultati potrà avvenire dopo la realizzazione di uno studio di fase III condotto su un'ampia popolazione.

## Conclusioni

Lo ximelagatran, primo inibitore orale diretto della trombina, possiede un'azione pronta, un ampio margine terapeutico, un potenziale emorragico basso, può essere somministrato a dosi fisse senza necessità di monitoraggio dei parametri emocoagulativi.

Ha un'efficacia simile al warfarin sia nella profilassi della tromboembolia venosa sia in quella dell'ictus in corso di fibrillazione atriale non reumatica, ed è più efficace della sola aspirina nel ridurre gli eventi cardiaci dopo recente sindrome coronarica acuta.

La frequenza delle complicazioni emorragiche è simile o inferiore al warfarin. Perciò questo farmaco verosimilmente sostituirà, in molte patologie, la profilassi anticoagulante convenzionale e permetterà di estendere l'uso di questa terapia, rendendo contemporaneamente più semplice la gestione dei pazienti, in particolare di quelli più anziani.

I maggiori costi del farmaco potranno essere compensati dal risparmio dovuto all'inutilità del monitoraggio dell'INR. Ulteriori approfondimenti sulla sicurezza a lungo termine sono necessari, con particolare riguardo all'incremento delle transaminasi.

## Bibliografia

1. Scardi S, Mazzone C. *La terapia anticoagulante nella pratica clinica*. Milano, Roche Ed, 2002
2. Wahlander K, Eriksson-Lepkowska M, Frison L et al. No influence of mild to moderate hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 755-64
3. Fager G, Cullberg M, Eriksson-Plepowska M, Frison L, Eriksson UG. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of melagatran, the active form of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran, are not influenced by acetylsalicylic acid. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 283-9.
4. Teng R, Sarich TC, Eriksson UG et al. No clinically significant interaction between ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor, and amiodarone. *Eur Heart J* 2003; P 1088 (Abstract)
5. Elg M, Carlsson S, Gustafsson D. Effect of activated prothrombin complex concentrate or recombinant factor VIIa on the bleeding time and thrombus formation during anticoagulation with a direct thrombin inhibitor. *Thromb Res* 2001 1;101:145-57.
6. Francis CW, Davidsen BL, Berkowitz SD et al. Ximelagatran versus warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty. *Ann Intern Med* 2002; 137: 648-55.
7. Eriksson BI. Clinical experience of melagatran/ximelagatran in major orthopaedic surgery. *Thrombosis Research* 2003; 109: S23-29.
8. Hart RG. Atrial fibrillation and stroke prevention. *New Engl J Med* 2003; 349: 1015-16.
9. The AFFIRM Investigators. Comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825-33
10. Scardi S, Mazzone C. La profilassi anticoagulante: dai grandi trial alla pratica clinica. *G Ital Cardiol* 1997; 28: 171-83.
11. Mazzone C, Scardi S, Pandullo C, Goldstein D. Trend temporale nell'uso della terapia antitrombotica in pazienti ambulatoriali con fibrillazione atriale non reumatica. *G Riab* 2001; 17: 9-16.
12. Scardi S, Mazzone C. La profilassi anticoagulante: nuove prospettive per una gestione ottimale. *Card Pract Clin* 1998; 3: 157-166.
13. Petersen P, Grind M, Adler J et al. Ximelagatran versus warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation (SPORTIF II): a dose-guiding, tolerability and safety study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1445-51
14. Olsson SB; executive steering committee on behalf of the SPORTIF Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362:1691-98
15. The executive steering committee on behalf of the SPORTIF V Investigators. Stroke prevention using the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran in patients with nonvalvular atrial fibrillation (SPORTIF V). Late-breaking clinical trial. *Circulation* 2003;108:2723 (Abstract)
16. Fragmin during instability in coronary artery disease (FRISC) study group. Low molecular weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996; 347: 561-8.
17. Goodman SG, Cohn M, Bigonzi F et al. Randomized trial of low-molecular-weight heparin (enoxaparin) vs. unfractionated heparin for unstable coronary artery disease 1-year results of the ESSENCE study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 693-8.
18. Wilcox RG, von del Lippe G, Olson CG et al. Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction. Anglo-Scandinavian study of early thrombolysis (ASSET). *Lancet* 1988; II: 525-30.
19. Witte K, Thackray S, Clark Al et al. Clinical trials update: IMPROVEMENT-HF, COPERNICUS, MUSTIC, ASPECT-II, APRICOT and HEART. *Eur J Heart Fail* 2000; 2: 455-60.
20. Hurlen M, Smith P, Arnesen H. Effects of warfarin, aspirin and the two combined on mortality and thromboembolic morbidity after myocardial infarction WARIS-II (Warfarin-Aspirin Reinfarction Study) design. *Scand Cardiovasc J* 2000; 34:168-71.
21. Wallentin L, Wilcox RG, Weaver WD et al. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 789-97.