# Los nuevos antitrombóticos

▶ M. Fontenay[1]

1. Service d'Hematologie Biologique, Hôpital Cochin, Paris

Publicado por la Asociación Española de Farmacéuticos Analistas (AEFA) con autorización de la revista francesa *Biologiste et Practicien.*

Editor: Dr. Camilo Fernández Espina

Asociación Española de Farmacéuticos Analistas
Modesto Lafuente, 3 - 28010 Madrid

AEFA agradece a *Biologiste et Practicien* las facilidades y autorización desinteresada para la traducción al español y la inserción de sus artículos en los Cuadernos de Formación. Los autores de los originales no son, en ningún caso, responsables de la absoluta fidelidad en la traducción de los mismos.

1. Los diferentes productos
   1.1. Inhibidores directos de la trombina (Argatroban, Melagatran, Ximelagatran)
   1.2. Inhibidores del factor Xa (Arixtra)
   1.3. Inhibidores naturales del factor Xa (Orgaran)
   1.4. Inhibidores del factor complejo de los tejidos orgánicos (FT)-Factor VIIa
   1.5. Productos que refuerzan la actividad anticoagulante del plasma
2. Pruebas biológicas
3. Indicaciones y vigilancia
   3.1. Inhibidores directos de la trombina-Inhibidores del factor Xa
   3.2. Inhibidores naturales del factor Xa (Orgaran)

**Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana**

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

**ISSN 0325-2957**

## Resumen

Los nuevos fármacos antitrombóticos tienen por objeto inactivar la trombina o inhibir la generación de trombina. Los inhibidores directos de la trombina [argatroban®, melagatran, ximelagatran (Exanta®)] recientemente han experimentado un desarrollo clínico gracias a que se ha obtenido la autorización para su comercialización para el tratamiento curativo, tanto de la trombosis venosa en el curso de las trombopenias inducidas por la heparina (TIH) de

**Como consecuencia de la política de integración de la Confederación Latinoamericana de Bioquímica Clínica –COLABIOCLI– en el área científica, el Comité de Redacción de *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana* ha concretado la iniciativa creando la Sección Permanente Latinoamericana, con los trabajos más relevantes de las distintas publicaciones de la región. La reimpresión de los mismos ha sido autorizada por el Consejo Editorial de las respectivas publicaciones oficiales.**

tipo II (hirudinas, argatroban®), como para la prevención de la trombosis venosa profunda. La utilización clínica de los inhibidores del factor X activado dio prueba de su eficacia para el danaparoide sódico (fármaco de referencia para la TIH de tipo II) y para el pentasacárido sintético fondaparinux (Arixtra®) en la prevención de la trombosis vinculada a la gran cirugía ortopédica del miembro inferior. No se requiere prueba de hemostasis para la vigilancia de los tratamientos preventivos para estas nuevas moléculas; los tratamientos curativos son, en cambio, de uso hospitalario limitado y recurren a las pruebas biológicas adecuadas. El tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP) se basa en dos grandes clases de fármacos: las heparinas y los antagonistas de la vitamina K (AVK). La estrategia de los tratamientos antitrombóticos se basa en la inactivación de la trombina formada en exceso (heparina) y en la prevención de la generación de trombina (AVK e inhibidores de las serin-proteasas, como el factor X activado o Xa). La utilización de estos fármacos conlleva un riesgo de trombopenia inmunoalérgica por las heparinas (1) y un riesgo hemorrágico en los tratamientos de curso largo con AVK (2). Esto justifica la búsqueda de nuevos fármacos que aporten una mayor seguridad de utilización y que tengan una eficacia al menos comparable. Los nuevos fármacos aparecidos en el mercado tienen los mismos objetivos de inactivación de la trombina o de la inhibición de la generación de trombina, bloqueando la iniciación de la cascada de la coagulación o amplificando la acción de los inhibidores fisiológicos de la coagulación. Se desarrollarán sucesivamente los inhibidores directos de la trombina, los inhibidores del factor Xa y del complejo factor tisular (FT)-factor VIIa y los inductores de la actividad anticoagulante fisiológica (Fig. 1).

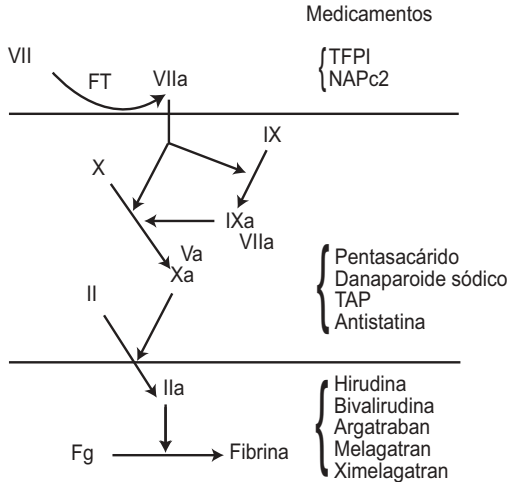



Figura 1. *Cascada de activación de la coagulación y las dianas de los nuevos antitrombóticos.*

# 1. Productos

### *INHIBIDORES DIRECTOS DE LA TROMBINA*

Hirudina, argatroban® y melagatran son inhibidores directos del sitio activo de la trombina (IIa), contrariamente a las heparinas, inhibidores indirectos que utilizan el poder anticoagulante de la antitrombina (AT) (Fig. 2). Las heparinas (derivadas de sulfatos de heparano) se dividen en heparinas no fraccionadas (HNF) y heparinas de bajo peso molecular (HBPM), obtenidas por rotura química o enzimática de la HNF, que aceleran la inactivación de la trombina por la AT, así como los factores Xa, IXa, XIa y XIIa. La relación de actividad anti-Xa/actividad anti-IIa es de 1 para la HNF y está comprendida entre 2 y 5 para las HBPM.

#### *1.1.1. HIRUDINAS*

Las hirudinas derivan de la sanguijuela *Hirudo medicinalis,* que produce aproximadamente 20 variantes naturales. Se trata de polipéptidos de 64 a 66 aminoá-

PARA RECORDAR

**Los nuevos anticoagulantes**

**Indicaciones (vigilancia biológica)**

**Interrupción de la heparina en caso de TIH:** Orgaran®, Refludan®, Argatroban®

**Trombosis venosas en cirugía ortopédica**

• Prevención

Revasc®, Melagatran-ximelagatran (Exanta®) (sin vigilancia de actividad, pero con control de transaminasas), Arixtra® (sin vigilancia de actividad pero con control de plaquetas), Orgaran® (actividad anti-Xa)

• Tratamiento

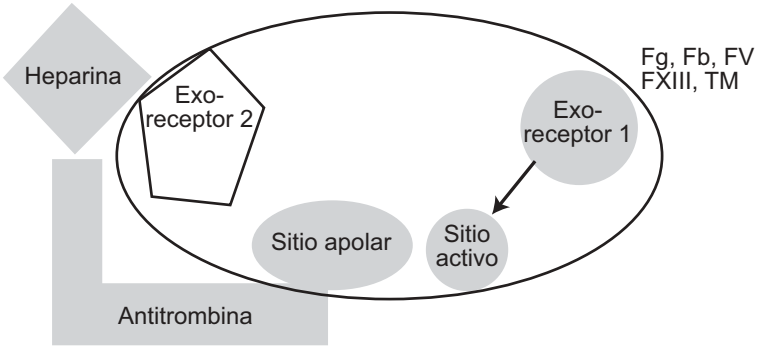
Orgaran® (actividad anti-Xa), Refludan® (TPTA)

**Trombosis arteriales y cardiología intervencional**

Argatroban® (TPTA y tiempo de ecarina) Hirulog® profilaxia en fase experimental (TPTA y tiempo de ecarina)

**Infarto de miocardio**

Arixtra® (sin vigilancia de actividad pero con control de plaquetas) en fase experimental




Exo-receptor 1: fijación de sustratos. Sitio polar: fijación de sustratos en el sitio activo.
Sitio activo: proteólisis de sustratos.
Exo-receptor 2: fijación de la antitrombina y de la heparina.

Figura 2. *Dominios funcionales de la trombina.*

cidos inhibidores específicos con gran afinidad por la trombina. Todas las funciones conocidas de la trombina libre o ligada al coágulo de fibrina son bloqueadas por la hirudina. La hirudina recombinante tiene una vida útil corta (30 min). Su eliminación es renal. Se comercializan dos especialidades farmacéuticas: lepirudina (Refludan®) y desirudina (Revasc®), administradas por vía intravenosa (IV) o subcutánea (SC). La semivida es de 2 a 3 horas. La eficacia de la lepirudina (Refludan®) es superior a las HBPM en la prevención de la trombosis venosa en cirugía ortopédica, sin aumento del riesgo hemorrágico (3).

Los ensayos clínicos de fase I y II en la trombosis arterial parecían interesantes pero las fases III son decepcionantes, con una incidencia elevada de hemorragias en los síndromes coronarios agudos a dosis altas y una eficacia comparable a la heparina a dosis más bajas. Ello se debe al hecho de que las concentraciones necesarias para bloquear la activación plaquetaria son 10 veces superiores a las concentraciones necesarias para inhibir la trombina. La lepirudina (Refludan®) es eficaz en la trombopenia inducida por la heparina (TIH) de tipo II. La desirudina (Revasc®) tiene una eficacia comparable a la de la enoxaparina (Lovenox®) en la prevención de la trombosis en cirugía ortopédica (prótesis de cadera o de rodilla).

La bivalirudina (Hirulog®) es un equivalente sintético de 20 aminoácidos que bloquea el sitio catalítico de la trombina y el exositio responsable del enlace de la trombina a sus substratos. La inhibición es transitoria porque la afinidad es débil y porque hay escisión por la trombina. La bivalirudina (Hirulog®) es más eficaz que la HNF en la profilaxia de la reoclusión coronaria postangioplastia. No se utiliza en la práctica corriente.

**Los nuevos anticoagulantes**

- Actividad anticoagulante, en comparación con
- Lovenox®:
  Melagatran y Exonto®: actividad comparable;
  Arixtra®: actividad superior.
- Melagatran, Exanta®, Arixtra®, Refludan®, Revasc®
  Hirulog® y Argatroban®: uso todavía reservado al medio hospitalario
- Arixtro®: sin riesgo de trombopenia inmuno-alérgica

### *1.1.2. ARGATROBAN®*

Se han desarrollado inhibidores peptídicos de la trombina tales como el análogo de la arginina, el argatroban®. El argatroban® es utilizable sólo por vía venosa. Inhibe de manera eficaz el sitio activo de la trombina libre o ligada al coágulo de fibrina (4). El metabolismo es hepático y la excreción, fecal. La semivida es de 40 min por vía IV.

Utilizable en caso de TIH de tipo II, es eficaz en el tratamiento de la trombosis arterial y en cardiología intervencionista (angioplastias, trombolisis en el infarto del miocardio, angor inestable).

### *1.1.3. MELAGATRAN Y XIMELAGATRAN (EXANTA®)*

El melagatran es una antitrombina de síntesis, de peso molecular de 430 Dal, de fijación rápida, directa, específica y reversible en el sitio activo de la trombina. Su modo de administración es IV o SC porque su absorción intestinal es mediocre. Su semivida es de 1,7 horas y su eliminación es renal bajo forma no metabo-

lizada. Es un antitrombótico potente y eficaz en la trombosis venosa en el hombre.

El ximelagatran o H376/95 (Exanta®) es la prodroga lipófila activa por vía oral. Su biodisponibilidad no se modifica por la alimentación y su eliminación es renal en forma de melagatran. El riesgo de interacciones medicamentosas es pequeño, salvo con la eritromicina, ya que no hay interacción con el citocromo P450.

Estas moléculas son eficaces en la prevención de la trombosis venosa poscirugía de rodilla y de cadera (prótesis total y fractura del cuello). El estudio METHRO establece la no inferioridad en la prevención del riesgo en cirugía ortopédica de una combinación melagatran-ximelagatran durante 11 días, con respecto a una HBPM sin aumento del riesgo hemorrágico (5). Su eficacia es comparable a la de la warfarina en la misma indicación, con la ventaja de no necesitar vigilancia biológica (6). El estudio THRIVE muestra su no inferioridad con relación a la enoxaparina (Lovenox®)+AVK en el tratamiento curativo de la TVP o de la EP sin riesgo hemorrágico, pero con una elevación inexplicada de las transaminasas en la 8ª semana. De hecho, estos productos no han conseguido la autorización de comercialización para su utilización prolongada en la prevención de la trombosis en el curso de la fibrilación auricular, a pesar de su no inferioridad con respecto a la warfarina (estudios SPORTIF) (7). La evaluación del carácter transitorio o prolongado de esta afección hepática está en proceso.

## 1.2. Inhibidores del factor Xa

### *1.2.1. INHIBIDORES DE SÍNTESIS*

El pentasacárido Fondaparinux (Arixtra®) reproduce el sitio pentasacárido de las cadenas de heparina que permite su fijación a la AT. Se fija a la AT desenmascarando el sitio de fijación del factor Xa. La inhibición de la actividad Xa depende pues de la AT. Su semivida es de 17 horas, con una biodisponibilidad del 100% por vía SC. Es un producto de síntesis sin reactividad con el factor 4 plaquetario (F4P), de aquí la ausencia de riesgo de trombopenia inmunoalérgica. Este producto, que es inhibible por una heparinasa I, mostró su superioridad sobre la enoxaparina (Lovenox®) en la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa, la posprótesis total de cadera (8), la fractura del cuello del fémur y la prótesis de rodilla en los estudios EPHESUS, PENTHIFRA, PENTATLON y PENTAMAKS. Los estudios ARTEMIS y PEGASUS muestran que conlleva una reducción del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en medicina y que es tan eficaz como las HBPM en cirugía general. Finalmente, el estudio MATISSE muestra una eficacia y una tolerancia comparables a las HBPM en el tratamiento curativo de las trombosis venosas profundas, con o sin embolia pulmonar, a dosis diaria única. Se han obtenido resultados prometedores en el tratamiento del infarto del miocardio en asociación con fibrinolíticos sin complicaciones hemorrágicas.

Otros inhibidores no peptídicos del factor Xa (DX-9065a, YM-60828 y SK-549) mostraron su eficacia en el tratamiento de la trombosis en animales y están en curso de ensayos de fase I/II o III en el hombre.

### *1.2.2. INHIBIDORES NATURALES DEL FACTOR Xa*

El Danaparoide sódico (Orgaran®) es una mezcla de glicosaminoglicanos sulfatados de bajo peso molecular (sulfato de heparano, de dermatano y de condroitina) aislado de la mucosa intestinal del cerdo. La relación de actividad antiXa/IIa es >20. El menor grado de sulfatación con relación a la HNF y a las HBPM reduce la interacción con las proteínas plasmáticas y, por tanto, el riesgo de TIH. Es la primera molécula que ha conseguido la indicación para el tratamiento de los pacientes afectados de una TIH de tipo II (9).

El Péptido Anticoagulante Tick (TAP) es un péptido inhibidor de Xa proveniente de la garrapata *Ornithodoros moubata*. Es eficaz en la prevención de las reoclusiones de las coronarias postrombolisis en los animales. Pero todavía no se usa en humanos.

Igualmente, la Antistasina, péptido anticoagulante de la sanguijuela *Haementaria officinalis*, aún no ha sido estudiada en la fase III en humanos.

### *1.2.3. INHIBIDORES DEL COMPLEJO FACTOR TISULAR (FT) - FACTOR VIIa*

El TFPI o *Tissue Factor Pathway Inhibitor* es un inhibidor poderoso del complejo FT-FVIIa. La administación de TFPI *in vivo* atenúa la CIVD de las sepsis. Este efecto está en curso de evaluación en ensayo clínico de fase III.

El NAPc2 es una proteína de nemátodo inhibidora del FVIIa ligado al FT. Su semivida es larga (50 horas). Está en ensayo clínico de fase II para la prevención de la TVP posprótesis de rodilla. No presenta un interés particular con relación a otros productos eficaces en este dominio y actualmente no se recomienda su utilización.

### *1.2.4. PRODUCTOS QUE REFUERZAN LA ACTIVIDAD ANTICOAGULANTE DEL PLASMA*

La proteína C activada plasmática o recombinante, inhibidora de los factores Va y VIIIa, se usa actualmente en el tratamiento de la CIVD en el curso de sepsis grave. La fase III ha sido validada (10).

En el futuro, la trombomodulina (TM), que se fija a la trombina inhibiendo sus propiedades coagulantes, y una trombina modificada por mutagénesis del ami-

noácido glu229Ala para obtener una actividad procoagulante reducida deberán ser sometidas a ensayos en los humanos.

## 2. Pruebas biológicas

Las pruebas biológicas que permiten evaluar un tratamiento con heparina son el tiempo de cefalina activada (TPTA) y la dosificación de la actividad anti-Xa. Los tratamientos curativos con HNF se controlan con el TPTA (2- 3x el TPTA testigo) y los tratamientos en dosis eficaces con HBPM, con la cuantificación de la actividad anti-Xa ya que las HBPM no alargan el TPTA. Esta cuantificación únicamente se realizará en el tratamiento de sujetos de pesos extremos, en el curso del embarazo y en los que presenten insuficiencia renal.

Los nuevos fármacos, hirudina (Refludan® y Revasc®), argatroban®, melagatran y ximelagatran (Exanta®) originan un alargamiento del TPTA. Hay una buena correlación entre el TPTA y las concentraciones plasmáticas profilácticas utilizadas. Para concentraciones más elevadas conviene utilizar la prueba de la ecarina, cuyo alargamiento da una correlación lineal con una gama extensa de concentraciones de inhibidores directos de la trombina (11). Pero hay que recordar que esta prueba no está disponible en todos los laboratorios, lo que limita la utilización de estos inhibidores a un uso hospitalario restringido.

## 3. Indicaciones y vigilancia

### *3.1. INHIBIDORES DIRECTOS DE LA TROMBINA*

La lepirudina (Refludan®) tiene autorizada su comercialización para el tratamiento de las complicaciones tromboembólicas en los casos en los que la heparina está contraindicada, como en la TIH de tipo II. La posología curativa es 0,4 mg/kg/h, luego 0,15 mg/kg/h durante 2 a 10 días por vía IV. La vigilancia se hace con el TPTH (ventana terapéutica 1,2-2,5). Conviene disminuir la posología para devolver el TPTA <1,5x el testigo, antes de la interrupción del AVK.

La desirudina (REVASC®) está indicada en la prevención de la trombosis en cirugía ortopédica (prótesis de cadera o de rodilla) en sujetos menores de 60 años con las funciones hepática y renal normales en 2 inyecciones subcutáneas cada día durante 9 a 12 días. Las hirudinas son de uso hospitalario.

El melagatran y el ximelagatran (Exanta®) tienen autorización para la prevención de los acontecimientos tromboembólicos venosos en cirugía ortopédica superior programada (prótesis de cadera o de rodilla). El esquema de administración es una dosis postoperatoria de 3 mg de melagatran administrada a partir de la 4ª hora desde el final de la intervención, después de una interrupción con ximelagatran (Exanta®) a razón de 48 mg en dos tomas al día durante 8 a 11 días. La contraindicación específica de este tratamiento es la elevación a más de 2 veces de los niveles normales de las transaminasas.

PARA RECORDAR

Compruebe sus conocimientos respondiendo sí o no a las afirmaciones siguientes.

Respuestas al final del artículo.

1. Exonta® necesita control de las plaquetas.
2. Orgaran® puede ser utilizado en los pacientes que presentan una TIH de tipo II.
3. Arixtra® puede ser utilizado en el tratamiento de las trombosis venosas en cirugía ortopédica.
4. Melogatran® es administrado per os.
5. El AVC (accidente vascular profundo) reciente es una contraindicación de los anticoagulantes anti-Xa.

### *3.2. INHIBIDORES DEL FACTOR Xa*

El pentasacárido Fondaparinux (Arixtra®) recibió la autorización de comercialización en 2002 para la prevención del riesgo de MTEV (enfermedad tromboembólica venosa) en la cirugía ortopédica mayor del miembro inferior (fractura de cadera, prótesis total de cadera y de rodilla), salvo en sujetos de edad e insuficientes renales. La posología es de 1 inyección SC de 2,5 mg/día durante 11 días comenzando 6 horas después de la intervención. No se requiere prueba de hemostasia alguna para la vigilancia, pero se debe hacer un control de las plaquetas para la instauración e interrupción del tratamiento.

El danaparoide sódico (Orgaran®) está indicado en el tratamiento preventivo y curativo de la MTEV en pacientes afectados de TIH o que tienen antecedentes de TIH, y en el tratamiento preventivo del MTEV en cirugía oncológica y ortopédica. La monitorización se realiza con la actividad anti-Xa con una curva de calibración específica del autoanalizador. Las contraindicaciones absolutas de utilización son las mismas para todos los tratamientos anticoagulantes, incluidas las nuevas moléculas:

- insuficiencia renal severa con aclaramiento de creatinina <30 mL/min);
- hemorragia evolutiva;
- accidente vascular cerebral reciente;
- HTA maligna no controlada;
- estado psicótico;
- pesos extremos: tomar precauciones.

Recientemente se han concedido dos tipos de autorizaciones en la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa en la cirugía ortopédica mayor de miembro inferior, donde el riesgo trombótico alcanza el 50% de los casos en la prótesis total de cadera.

Ambas moléculas tienen fines diferentes pero, comparadas con la HBPM de referencia, la enoxaparina (Lovenox®), su eficacia es:

- superior (Fondaparinux o Arixtra®);
- o comparable (melagatran y ximelagatran).

El uso de estos productos es todavía hospitalario, al igual que las hirudinas y el argatroban®, cuyas indicaciones son limitadas.

RESPUESTAS

1. No, eventualmente control de las transaminasas.
2. Sí.
3. No, prevención únicamente.
4. No, vía parenteral.
5. Sí.

CASO CLÍNICO

Una mujer embarazada con 28 semanas de amenorrea es hospitalizada el 22 de febrero de 2005 por una flebitis ilio-femoral-poplítea izquierda. El mismo día del ingreso se comenzó un tratamiento con heparina sódica con jeringa eléctrica que se le mantuvo hasta el 26 de febrero. A partir del 27 de febrero se le trató con heparina de bajo peso molecular (Lovenox® 0,5 mL x 2/día). El 3 de marzo la paciente sale del hospital, y continúa con la inyección diaria en su domicilio. El 10 de marzo de 2005 la paciente es rehospitalizada por aumento de volumen del miembro inferior derecho; se le diagnostica una nueva flebitis (proximal). Se trata de una complicación de la enfermedad tromboembólica.

Q1. ¿Qué pruebas biológicas deben ser prescritas para la vigilancia de un tratamiento por HBPM en la mujer embarazada?

Q2. Citar 2 hipótesis que puedan explicar la recidiva tromboembólica

Q3. Los resultados de los recuentos de plaquetas son los siguientes:
El 22 de febrero de 2005: 371 $x10^9$/L
El 24 de febrero de 2005: 325 x $10^9$/L
El 1 de marzo de 2005: 175 x $10^9$/L
El 10 de marzo de 2005: 70 x $10^9$/L
¿Qué diagnóstico sugiere? ¿Basado en qué argumentos?

Q4. Discutir las principales etiologías que hay que considerar para explicar esta trombopenia.

Q5. A la vista los resultados de los recuentos de plaquetas, ¿se habría podido evitar esta complicación de la trombosis?

Q6. ¿Cuál debe ser la actitud terapéutica?

Q7. En espera de los resultados de las pruebas biológicas específicas, que a menudo se retrasan, ¿qué elemento biológico normal confirmará la hipótesis diagnóstica en los primeros días posteriores a la interrupción del tratamiento?

Q8. ¿Qué gestión de naturaleza médico-legal debe hacerse?

CASO CLÍNICO
(Respuestas)

Q1.
– Actividad anti-Xa deseada entre 0,5 y 1 UI/mL.
– Vigilancia regular del recuento de plaquetas (2 veces por semana).

Q2.
– Mal cumplimiento del tratamiento: esta hipótesis puede ser excluida, ya que una enfermera se desplaza dos veces al día para ponerle las inyecciones de Lovenox®.
– Trombopenia inducida por la heparina: analizar la evolución de los recuentos de plaquetas desde el comienzo del tratamiento por heparina (HNF después de HBPM).

Q3.
La hipótesis de un trombopenia inducida por heparina es probable, habida cuenta del descenso del recuento de plaquetas entre el 6º y el 12º día de tratamiento con heparina y luego con HPBM.

Q4.
– Otro medicamento trombopeniante: no se la trató recientemente con medicamento alguno.
– CIVD relacionada con un cáncer, infección... (verificar factor V, fibrinógeno y D-dímeros que pueden estar ligeramente aumentados en la mujer embarazada).

Q5.
Se observa una caída del recuento de plaquetas de más del 50% entre el principio del tratamiento con heparina y el 1 de marzo. Aunque el recuento de plaquetas del 1 de marzo hubiera sido normal, el diagnóstico se tendría que haber considerado.

CASO CLÍNICO
(Respuestas) (Continuación)

Q6.
Interrupción inmediata del tratamiento con heparina e introducción del danaparolde sódico (Orgaran®), en posología curativa sometida a vigilancia de las plaquetas, y de la actividad anti-Xa en la mujer embarazada.

Q7.
El aumento del número de plaquetas se constató por una vigilancia diaria del recuento de plaquetas y por la detección en el plasma de la paciente de anticuerpos anti-PF4-heparina.
La interrupción de la heparina no debe esperar a la detección de los anticuerpos.

El 11 de marzo: $98x10^9$/L
El 12 de marzo: $144x10^9$/L
El 13 de marzo: $200x10^9$/L
El 14 de marzo: $276\ x10^9$/L
El 16 de marzo: $280\ x10^9$/L

Q8.
Declarar el caso a un servicio de farmacovigilancia.

## Referencias bibliográficas


1. Warkenlin TE, Sheppard JA, Horsewood P, Simpson PJ, Moore JC, Kelton JG. Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia. Blood 2000; 96: 1703-8.
2. Levine MN, Raskob G, Landefeld S. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. Chest 2001; 119 (Suppl 1): 1085-215.
3. Eriksson BI, Wille-Jorgensen P, Kälebo P, Mouret P, Rosencher N, Bösch P, *et al.* A comparison of recombinant hirudin with a low molecular weight heparin to prevent thromboembolic complications after total hip replacement. N Engl J Med 1997; 337: 1329-35.
4. Fitzgerald D, Murphy N. Argatroban. A synthetic thrombin inhibitor of low relative molecular mass. Coronary Artery Dis 1996; 7: 455-8.
5. Eriksson BI, Bergqvist D, Kälebo P, Dahl OE, Lindbratt S, Bylock A, *et al.* Ximelagatran and melagatran compared with dalteparin for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement: the METHRO II randomised trial. Lancet 2002; 360: 1441-7.
6. Francis CW, Berkowitz SD, Comp PC, Lieberman JR, Ginsberg JS, Paiment G, *et al.* Comparison of ximelagatran with warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement. N Engl J Med 2003; 349: 1703-12.
7. The Executive Steering Committee on Behalf of the SPORTIF V investigators SB. Stroke prevention using the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran in patients with non valvular atrial fibrillation (SPORTIF V). Circulation 2003; 108: 2723J.
8. Turpie AGG, Gallus AS, Hock JA. A synthetic pentasaccharide for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. N Engl J Med 2001; 344: 619-25.
9. Magnani HN. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): an overview of 230 patients treated with Ornaran (ORG10172). Thromb Haemost 1993; 70: 554-61.
10. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, La Rosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, *et al.* Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med 2001; 344: 699-709.
11. Fenyvesi T, Jöerg I, Weiss C, Harenberg I. Effects of Iepirudin, argatroban and melagatran and additional influence of phenprocoumon on ecarin clotting time. Thromb Res 2003; 111: 89-94.