

Novel oral anticoagulants in treatment and secondary prevention of venous thromboembolism in current clinical practice: what is the message from the randomized clinical studies?

Nové perorálne antikoagulanty v liečbe a sekundárnej prevencii venózneho tromboembolizmu v súčasnej klinickej praxi: aký je odkaz z randomizovaných klinických štúdií?

Remková A

1. interná klinika SZU a UNB, LF SZU Bratislava, Slovenská republika

Remkova A. **Novel oral anticoagulants in treatment and secondary prevention of venous thromboembolism in current clinical practice: what is the message from the randomized clinical studies?** Cardiology Lett. 2016;25(1):22–30

Abstract. The objective of anticoagulant treatment in patients with acute venous thromboembolism (VTE) is prevention of early death and recurrent symptomatic deep venous thrombosis/pulmonary embolism. Heparins and vitamin K antagonists (VKA) have been the mainstay of prevention and treatment of VTE for many years, but they have numerous limitations. In recent years, novel non-VKA oral anticoagulants (NOACs) have emerged as promising alternatives with the potential to overcome the limitations of traditional treatment of VTE. Clinical trials provided data on the efficacy and safety of the NOACs in comparison with standard care (heparin + VKA) in the acute treatment and secondary prevention of VTE as well as in comparison with placebo in extended VTE treatment. NOACs have been shown to be noninferior to VKA and heparin in the prevention and treatment of VTE. In extended VTE treatment, they are superior (more effective) to placebo. However, there are some differences in their safety profile (with respect to bleeding). This review specifically compares the design and results of the phase III trials with NOACs in VTE, reveals the differences in their use and discusses their implications in VTE treatment strategies. Tab. 4, Lit. 15, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Key words: dabigatran – rivaroxaban – apixaban – recurrent venous thrombosis – pulmonary embolism – bleeding

Remková A. **Nové perorálne antikoagulanty v liečbe a sekundárnej prevencii venózneho tromboembolizmu v súčasnej klinickej praxi: aký je odkaz z randomizovaných klinických štúdií?** Cardiology Lett. 2016;25(1):22–30

Abstrakt. Cieľom antikoagulačnej liečby u pacientov s akútnou venóznou tromboembolizáciou (VTE) je prevencia včasnej úmrtnosti a recidívy hlbokého venózneho tromboembolizmu/pľúcnej embolizácie. Heparíny a antagonisty vitamínu K (VKA) boli po mnohé roky pilierom prevencie a liečby VTE, avšak majú viaceré úskalía. Sľubnou alternatívou sa v ostatných rokoch ukázali nové non-VKA perorálne antikoagulanty (NOAC) s potenciálom prekonať úskalía tradičnej liečby VTE. Klinické štúdie poskytli údaje o účinnosti a bezpečnosti NOAC v porovnaní s konvenčnou liečbou (heparín + VKA) v akútnej liečbe a sekundárnej prevencii VTE, ako aj pri porovnaní s placebom v predĺženej liečbe VTE. V prevencii a liečbe VTE preukázali NOAC noninferioritu oproti VKA a heparínu. V predĺženej liečbe VTE sú účinnejšie (superior) ako placebo. Sú však medzi nimi rozdiely v ich bezpečnostnom profile (vzhľadom na krvácanie). V tomto prehľade sa špecificky porovnáva dizajn a výsledky tretej fázy klinických štúdií s NOAC pri VTE, poukazuje sa na rozdiely v ich použití a diskutuje sa o ich implikácii do liečebných stratégií pri VTE. Tab. 4, Lit. 15, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Kľúčové slová: dabigatran – rivaroxaban – apixaban – recidíva venózneho tromboembolizmu – pľúcna embolizácia – krvácanie

Hlboká venózna trombóza (DVT) a pľúcna embolizácia (PE), súborne označované ako venózna tromboembolizácia (VTE), sú závažným zdravotným problémom, ktorý sa spája s významnou mortalitou alebo dlhodobou morbiditou (1, 2). Cieľom antikoagulačnej liečby pri akútnej DVT/PE je prevencia včasnej mortality a recidívy symptomatickej alebo fatálnej VTE (1, 2).

Pol storočia bola štandardnou liečbou u väčšiny pacientov s VTE úvodná liečba heparínom a následne antagonistom vitamínu K (VKA). Táto tradičná liečba má však mnohé úskalia (1 – 4). Zavedenie nových, tzv. non-VKA alebo priamych perorálnych antikoagulantov (NOAC, novšie označované aj ako DOAC), bolo výsledkom snahy o zlepšenie farmakodynamických a farmakokinetických vlastností antikoagulantov, ktoré by mali podobnú účinnosť ako predchádzajúca generácia, ale bez potreby častého monitorovania.

NOAC boli úspešne sledované v klinických štúdiách na prevenciu VTE po operačných výkonoch na bedrovom alebo kolennom kĺbe, ale aj na liečbu a sekundárnu prevenciu VTE. Ide o priame inhibitory trombínu (dabigatran) alebo faktora Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban). V súčasnosti sú u nás schválené v týchto indikáciách a dostupné na našom trhu tri z nich: **dabigatran, rivaroxaban a apixaban**.

V klinických štúdiách liečby VTE sa NOAC sledovali pri akútnej liečbe, sekundárnej prevencii a predĺženej liečbe. Ich výsledky poukazujú na potrebu individuálneho zhodnotenia rizika a prínosu antikoagulácie, teda pomeru medzi rizikom krvácania a recidívy VTE, aj ako dôležitý faktor na posúdenie dĺžky liečby (2 – 4).

Vo viacerých klinických štúdiách liečby VTE preukázali NOAC porovnateľnú účinnosť (noninferioritu) oproti štandardnej liečbe – buď versus heparín s nízkou molekulovou hmotnosťou a VKA (rivaroxaban, apixaban), alebo versus VKA (dabigatran, edoxaban). Rivaroxaban, apixaban a dabigatran boli účinnejšie (superior) ako placebo v predĺženej liečbe VTE (2 – 4). Na druhej strane, pozorovali sa medzi nimi rozdiely v bezpečnostnom profile vzhľadom na výskyt krvácania.

Cieľom tejto práce je porovnať dizajn a výsledky tretej fázy klinických štúdií s tými NOAC, ktoré sú u nás dostupné a schválené na liečbu a sekundárnu prevenciu VTE (dabigatran, rivaroxaban, apixaban). Zároveň chceme odpovedať aj na niektoré otázky, vznikajúce pri prenášaní výsledkov klinických štúdií s NOAC do reálnej klinickej praxe a ich začlenení do liečebných stratégií pri VTE.

Rozdiely v dizajne a charakteristike populácií klinických štúdií s NOAC pri VTE – úskalia pri interpretácii ich výsledkov v klinickej praxi

Štúdie s NOAC sa vzájomne odlišujú rôznymi dizajnami a charakteristikami pacientov (**tabuľky 1, 2**) (2, 3). Dizajn klinickej štúdie je dôležitým faktorom pri prenášaní výsledkov do klinickej praxe. Význačné rozdiely v dizajne sa týkajú použitia úvodnej heparínovej liečby, otvorenosti alebo dvojitého zaslepenia liečby, dávkovania raz alebo dvakrát denne, úpravy dávkovania počas štúdie, dĺžky liečby a dĺžky sledovania, ale aj rozsahu jednotlivých štúdií (**tabuľky 1, 2**).

Podstatným rozdielom je použitie a trvanie úvodnej parenterálnej liečby heparínom, ktorý sa odporúča pri štandardnej liečbe. Úvodná liečba heparínom sa pred nasadením NOAC použila v štúdiách s dabigatranom (ale aj s edoxabanom). V štúdiách s rivaroxabanom a apixabanom išlo o monoterapiu, bez úvodnej parenterálnej liečby (3).

Optimálna stratégia, či použiť alebo nepoužiť úvodnú liečbu heparínom, nebola v klinických štúdiách určená a teda je stále otvorenou problematikou. V klinickej praxi môžu niektorí lekári preferovať použitie NOAC na liečbu VTE v monoterapii, vhodnej u menej rizikových ambulantných pacientov, kým iní môžu preferovať úvodnú liečbu heparínom, najmä u závažnejších alebo polymorbidných pacientov vyžadujúcich hospitalizáciu. V súčasnosti však neexistuje dôkaz podporujúci bezprostredné použitie dabigatranu (ani edoxabanu) ako úvodnej liečby a zároveň monoterapie VTE (3).

Variácie v dizajne klinických štúdií pri VTE a charakteristikách randomizovaných pacientov predstavujú mnoho úskalí pri zovšeobecňovaní ich výsledkov a ich prenášaní do klinickej praxe. Rôzna dĺžka sledovania a odlišné analýzy sledovanej populácie nedovoľujú priame porovnania profilov účinnosti a bezpečnosti medzi jednotlivými NOAC. K obmedzenému zovšeobecneniu výsledkov pre klinickú prax prispieva aj nižší počet starších pacientov, pacientov s obličkovým poškodením, veľmi obéznych pacientov a pacientov z iných etnických skupín než belosi, ktorí boli zaradení do VTE štúdií (3).

Klinické štúdie s NOAC pri VTE – akútna fáza a sekundárna prevencia

Dizajn a najdôležitejšie výsledky klinických štúdií v akútnej fáze liečby VTE a pri štandardnom trvaní antikoagulácie s NOAC sú zhrnuté v **tabuľke 1** (2, 3).

V štúdií RE-COVER (5) sa v liečbe VTE porovnával heparín/dabigatran 150 mg dvakrát denne s heparínom/warfarínom. Primárnym cieľom bol šesťmesačný výskyt recidívy symptomatickej, objektívne potvrdenej VTE. Celkovo sa pozoro-

valo 2 539 pacientov, 21 % len so samotnou PE a 9,6 % s PE plus DVT. Parenterálna antikoagulácia sa podávala v oboch skupinách priemerne 10 dní. V účinnosti dabigatran preukázal oproti heparínu/warfarínu non-inferioritu. Nepozorovali sa

Tabuľka 1 Klinické štúdie s novými perorálnymi antikoagulantami (v súčasnosti dostupnými na Slovensku) v liečbe VTE – akútna fáza liečby a štandardná dĺžka antikoagulácie (2, 3)

Table 1 Clinical studies with new oral anticoagulant drugs (currently available in Slovakia) – acute phase and standard duration of anticoagulant treatment (2, 3)

Štúdia (Study)	RE-COVER ⁵	RE-COVER II ⁶	EINSTEIN-DVT ⁷	EINSTEIN-PE ⁸	AMPLIFY ⁹
Iniciálna parenterálna antikoagulácia heparínom (Parenteral anticoagulation with heparin lead in)	Áno (Yes)		Nie (No)		Nie (No)
NOAC a režim liečby (NOAC and dosing regimen)	Dabigatran 150 mg 2x denne (150 mg BID)		Rivaroxaban 15 mg 2x denne počas 21 dní následne 20 mg raz denne (150 mg BID 21 days then 20 mg QD)		Apixaban 10 mg 2x denne 7 dní následne 5 mg 2x denne (10 mg BID 7 days then 5 mg BID)
Komparátor (Comparator)	UFH alebo LMWH/warfarín (UFH of LMWH/warfarin)		Enoxaparín/VKA (Enoxaparin/VKA)		Enoxaparín/warfarín (Enoxaparin/warfarin)
Dizajn štúdie (Study design)	Randomizovaná, dvojitozaslepená, na stanovenie noninferiority (Randomized, double-blind, non-inferiority)		Randomizovaná, otvorená, na stanovenie noninferiority (Randomized, open-label, non-inferiority)		Randomizovaná, dvojito zaslepená, na stanovenie noninferiority (Randomized, double-blind, non-inferiority)
Trvanie (mesiace) (Duration – months)	6		3, 6 alebo (or) 12		6
Počet randomizovaných pacientov (Randomized patients)	2 539	2 589	3 449	4 832	5 395‡
Populácia pacientov (Inclusion criteria)	Vek ≥ 18 rokov, potvrdená akútna symptomatická DVT alebo PE (Age ≥18 years, confirmed acute symptomatic DVT or PE)		Vek ≥ 18 rokov, potvrdená akútna symptomatická DVT bez PE (Aged ≥18 years, confirmed acute symptomatic DVT without PE)	Vek ≥ 18 rokov, potvrdená akútna symptomatická PE s alebo bez DVT (Aged ≥18 years, confirmed acute symptomatic PE with or without DVT)	Vek ≥ 18 rokov, potvrdená akútna symptomatická DVT alebo PE (Aged ≥18 years, confirmed acute symptomatic DVT or PE)
Účinnosť (výsledky) (Effectivity – results)	Recidíva VTE alebo fatálna PE: 2,4 % pri dabigatrane vs. 2,1 % pri warfaríne (Recurrent VTE or fatal PE: 2.4% with dabigatran vs. 2.1% with warfarin)	Recidíva VTE alebo fatálna PE: 2,3 % pri dabigatrane vs. 2,2 % pri warfaríne (Recurrent VTE or fatal PE: 2.3% with dabigatran vs. 2.2% with warfarin)	Recidíva VTE alebo fatálna PE: 2,1 % pri rivaroxabane vs. 3,0 % pri warfaríne (Recurrent VTE or fatal PE: 2.1% with rivaroxaban vs. 3.0% with warfarin)	Recidíva VTE alebo fatálna PE: 2,1 % pri rivaroxabane vs. 1,8 % pri warfaríne (Recurrent VTE or fatal PE: 2.1% with rivaroxaban vs. 1.8% with warfarin)	Recidíva VTE alebo fatálna PE: 2,3 % pri apixabane vs. 2,7 % pri warfaríne (Recurrent VTE or fatal PE: 2.3% with apixaban vs. 2.7% with warfarin)
Bezpečnosť (výsledky) (Safety – results)	Závažné krvácanie: 1,6 % pri dabigatrane vs. 1,9 % pri warfaríne (Major bleeding: 1.6% with dabigatran vs. 1.9% with warfarin)	Závažné krvácanie: 1,2 % pri dabigatrane vs. 1,7 % pri warfaríne (Major bleeding: 1.2% with dabigatran vs. 1.7% with warfarin)	Závažné alebo klinicky významné krvácanie: 8,1 % pri rivaroxabane vs. 8,1 % pri warfaríne (Major or CRNM bleeding: 8.1% with rivaroxaban vs. 8.1% with warfarin)	Závažné alebo klinicky významné krvácanie: 10,3 % pri rivaroxabane vs. 11,4 % pri warfaríne (Major or CRNM bleeding: 10.3% with rivaroxaban vs. 11.4% with warfarin)	Závažné krvácanie: 0,6 % pri apixabane vs. 1,8 % pri warfaríne (Major bleeding: 0.6% with apixaban vs. 1.8% with warfarin)

DVT – hlboká venózná trombóza (deep-vein thrombosis); LMWH – heparín s nízkou molekulovou hmotnosťou (low molecular weight heparin); NOAC – nové antikoagulanty (new oral anticoagulant); PE – pľúcna embolizácia (pulmonary embolism); UFH – nefrakcionovaný heparín (unfractionated heparin); VKA – antagonist vitamínu K (vitamin K antagonist); VTE – venózná tromboembolizácia (venous thromboembolism), CRNM – klinicky relevantná non-major (bleeding), ‡Pacienti s PE: 1 836 (Patients with PE: 1836)

významné rozdiely v závažnom krvácaní, ale celkový výskyt krvácaní bol pri dabigatrane nižší.

Príbuzná štúdia RE-COVER II (6) s 2 589 pacientmi tieto výsledky potvrdila a preukázala noninferioritu parenterálnej antikoagulácie/dabigatranu oproti štandardnej liečbe parenterálnou antikoaguláciou/warfarínom v účinnosti aj bezpečnosti (riziku závažného krvácania).

V štúdiách EINSTEIN-DVT (7) a EINSTEIN-PE (8) sa u pacientov s VTE testovala liečba len jedným liekom – perorálnym rivaroxabanom (15 mg dvakrát denne počas troch týždňov, potom 20 mg raz denne) oproti enoxaparínu/warfarínu.

V štúdiu EINSTEIN-DVT (7) sa u pacientov s akútnou proximálnou DVT preukázala podobná účinnosť (noninferiorita) rivaroxabanu ako pri štandardnej liečbe enoxaparínom/VKA. Výskyt závažného krvácania pri štandardnej liečbe enoxaparínom/VKA (1,2 %) bol porovnateľný (noninferior) s liečbou rivaroxabanom (0,88 %).

Do štúdie EINSTEIN-PE (8) bolo osobitne zahrnutých 4 832 pacientov, ktorí mali akútnu symptomatickú PE, s alebo bez DVT. Rivaroxaban preukázal oproti štandardnej liečbe noninferioritu v účinnosti, posudzovanej podľa recidívy symptomatickej VTE. Hlavným ukazovateľom bezpečnosti liečby bolo závažné alebo klinicky významné krvácanie, ktoré sa vyskytovalo v oboch liečebných skupinách približne rovnako, ale závažné krvácanie bolo v štúdiu EINSTEIN-PE pri rivaroxabane v porovnaní so štandardnou liečbou významne menej časté (1,1 % vs. 2,2 %).

V štúdiu AMPLIFY (9) sa porovnávala liečba jedným liekom – perorálnym apixabanom (10 mg dvakrát denne počas siedmich dní, potom 5 mg dvakrát denne) s konvenčnou liečbou (enoxaparín/warfarín) u 5 395 pacientov s akútnou VTE, pričom 1 836 z nich malo PE. Iniciálna intenzifikovaná fáza antikoagulačnej liečby pri akútnej DVT/PE v štúdiu AMPLIFY vychádzala z predchádzajúcich programov klinického vývoja, ktoré poukázali na význam iniciálnej fázy liečby a naznačili potrebu jej intenzifikácie. Hlavným ukazovateľom účinnosti liečby bol výskyt recidív symptomatickej VTE alebo úmrtí súvisiacich s VTE. Hlavným ukazovateľom bezpečnosti liečby bolo závažné krvácanie samotné a závažné krvácanie plus klinicky významné krvácanie. Iniciálny intenzifikovaný dávkovací režim apixabanu 10 mg dvakrát denne počas prvých siedmich dní preukázal porovnateľné riziko recidívy VTE/úmrtia súvisiaceho s VTE oproti enoxaparínu/warfarínu (noninferioritu) a významne nižšie riziko závažného krvácania (superioritu). Aj celkovo apixaban preukázal v štúdiu AMPLIFY noninferioritu oproti konvenčnej liečbe v hlavnom ukazovateli účinnosti. Závažné krvácanie sa vyskytovalo menej často pri apixabane v porovnaní s konvenčnou liečbou (superiorita apixabanu). Výskyt závažného plus klinicky významného krvácania bol významne nižší u pacientov liečených apixabanom (4,3 %) než pri konvenčnej liečbe (9,7 %). **Apixaban v štúdiu AMPLIFY (v intenzifikovanej**

fáze aj v celej štúdiu) preukázal v parametroch bezpečnosti superioritu (významne nižší výskyt závažného aj závažného plus klinicky významného krvácania) oproti štandardnej liečbe enoxaparínom/warfarínom.

Aj keď edoxaban zatiaľ nie je dostupný na našom trhu, kvôli úplnosti je potrebné uviesť, že sa sledoval v liečbe VTE v štúdiu Hokusai-VTE (10). Porovnával sa v nej s konvenčnou liečbou u 8 240 pacientov s akútnou VTE (3 319 z nich mali PE), ktorí dostávali ako úvodnú liečbu minimálne päť dní heparín (nefrakcionovaný alebo s nízkou molekulovou hmotnosťou). Pacienti dostávali buď edoxaban v dávke 60 mg raz denne (v redukovanej dávke 30 mg raz denne pri klírense kreatinínu 30 – 50 ml/min alebo pri hmotnosti < 60 kg) alebo warfarín. Liečba trvala 3 až 12 mesiacov. Edoxaban preukázal noninferioritu v účinnosti (posudzovanej podľa recidívy symptomatického VTE alebo fatálnej PE). Hlavným ukazovateľom bezpečnosti bolo závažné alebo klinicky významné krvácanie, ktoré sa vyskytovalo významne menej často pri liečbe edoxabanom (preukázal superioritu) ako pri konvenčnej liečbe.

Súhrnne, výsledky klinických štúdií s NOAC v liečbe VTE poukázali na ich noninferioritu (vzhľadom na účinnosť) a pravdepodobne na lepšiu bezpečnosť (najmä so zreteľom na závažné krvácanie) než štandardná liečba heparín/VKA (2, 3) (**tabuľka 3**). Na základe doterajších klinických štúdií sa v súčasnosti NOAC považujú za alternatívu štandardnej liečby VTE. Na Slovensku je z nich schválený na liečbu VTE rivaroxaban, dabigatran a apixaban. **Z dostupných NOAC, najmä apixaban predstavuje nielen účinnú liečbu VTE, ale v porovnaní s konvenčnou liečbou má významne nižšie riziko závažného krvácania** (3, 4).

Trvanie antikoagulácie a klinické štúdie s NOAC v predĺženej liečbe/sekundárnej prevencii VTE

Dĺžka liečby pri VTE doteraz nie je úplne jasná, pretože prínos prevencie recidívy VTE a riziko krvácania sú u každého pacienta individuálne. V niektorých prípadoch je v rámci sekundárnej prevencie potrebná pokračujúca, predĺžená antikoagulácia (1, 2). Jej dôvodom je redukcia výskytu recidívy VTE a protrombotického syndrómu. Možnosť vysadenia antikoagulačnej liečby by sa však mala pritom periodicky prehodnocovať, v závislosti od dynamiky pomeru medzi rizikom recidívy a krvácania. Celoživotná liečba sa odporúča u väčšiny pacientov s druhou DVT alebo PE bez vyvolávajúceho faktora (1, 2).

V predĺženej liečbe VTE sa doposiaľ hodnotili tri nové perorálne antikoagulanciá: dabigatran, rivaroxaban a apixaban. Vo všetkých klinických štúdiách tvorili pacienti s PE približne jednu tretinu celej populácie, kým ostatné dve tretiny boli pacienti s VTE, ale bez klinicky zistenej PE. Do štúdií s predĺženou liečbou mohli byť zaradení len tí pacienti, ktorí

absolvovali štandardnú dĺžku antikoagulačnej liečby. Dizajn a zásadné nálezy štúdií s predĺženou antikoagulačnou liečbou sú zhrnuté v **tabuľke 2** (2, 3).

Dabigatran sa v predĺženej liečbe VTE porovnával s warfarínom alebo s placebom v dvoch odlišných klinických štúdiách.

V štúdií RE-MEDY (11) bolo randomizovaných 2 866 pacientov, ktorí po iniciálnej liečbe (3 – 12 mesiacov) dostávali 6 – 36 mesiacov dabigatran 150 mg dvakrát denne

alebo warfarín (medzinárodný normalizovaný pomer, INR 2-3). Dabigatran preukázal oproti warfarínu noninferioritu v prevencii recidívy symptomatickej VTE alebo fatálnej PE. Pri dabigatrane sa pozorovalo významne menej krvácaní a závažných alebo klinicky významných krvácaní ako pri warfaríne. Závažné krvácanie sa pri dabigatrane vyskytlo v 0,9 % a pri warfaríne v 1,8 %. Pacienti liečení dabigatranom však mali v porovnaní s warfarínom významne vyšší výskyt akútnych koronárnych syndrómov. Podobné výsledky sa zistili

Tabuľka 2 Klinické štúdie s novými perorálnymi antikoagulanciami v predĺženej liečbe venózneho tromboembolizmu (2, 3)

Table 2 Clinical studies with new oral anticoagulants in extended treatment of venous thromboembolism (2, 3)

	RE-MEDY ¹¹	RE-SONATE ¹¹	EINSTEIN-EXT ⁷	AMPLIFY-EXT ¹²
NOAC a režim liečby (NOAC and dosing regimen)	Dabigatran 150 mg 2x denne (150 mg BID)	Dabigatran 150 mg 2x denne (150 mg BID)	Rivaroxaban 20 mg raz denne (20 mg QD)	Apixaban 2,5 mg 2x denne‡ alebo 5 mg 2x denne (2.5 mg BID‡ or 5 mg BID)
Komparátor (Comparator)	Warfarín (Warfarin) INR 2,0 – 3,0	Placebo	Placebo	Placebo
Dizajn štúdie (Study design)	Randomizovaná, dvojito- zaslepená, na stanovenie non-inferiority (Randomized, double-blind, non-inferiority)	Randomizovaná, dvojito- zaslepená, na stanovenie superiority (Randomized, double-blind, superiority)	Randomizovaná, dvojito- zaslepená, na stanovenie superiority (Randomised, double-blind, superiority)	Randomizovaná, dvojito- zaslepená, na stanovenie superiority (Randomized, double-blind, superiority)
Predchádzajúca liečba/trvanie štúdie (mesiace) (Previous treatment/study duration (months))	(3 – 12) + 6 – 36	(6 – 18) + 6 – 18	(6 – 12) + 6 or 12	(6 – 12) + 12
Počet randomizovaných pacientov (Randomized patients)	2 866	1 353	1 197	2 486
Populácia pacientov (Inclusion criteria)	Vek ≥ 18 rokov, potvrdená akútna symptomatická DVT alebo PE Predtým liečení VKA 3 – 12 mesiacov alebo dabigatranom 6 mesiacov (Aged ≥ 18 years, confirmed acute symptomatic DVT or PE, previously treated with VKA for 3 – 12 months or dabigatran for 6 months)	Vek ≥ 18 rokov, potvrdená akútna symptomatická DVT alebo PE Predtým liečení VKA 6 – 18 mesiacov alebo dabigatranom 6 mesiacov (Aged ≥ 18 years, confirmed acute symptomatic DVT or PE, previously treated with VKA for 6 – 18 months or dabigatran for 6 months)	Vek ≥ 18 rokov, potvrdená akútna symptomatická DVT alebo PE Predtým liečení rivaroxabanom alebo VKA 6 až 12 mesiacov Klinická ekvipozita * pre pokračujúcu antikoagulačnú liečbu (Aged ≥ 18 years, confirmed acute symptomatic DVT or PE, previously treated with rivaroxaban or VKA for 6 or 12 months and clinical equipoise for continued anticoagulation)	Vek ≥ 18 rokov, potvrdená akútna symptomatická DVT alebo PE Predtým liečení apixabanom alebo VKA 6 až 12 mesiacov Klinická ekvipozita* pre pokračujúcu antikoagulačnú liečbu (Aged ≥ 18 years, confirmed acute symptomatic DVT or PE, previously treated with apixaban or VKA for 6 – 12 months and clinical equipoise for continued anticoagulation)
Výskyt VTE v kontrolnej skupine (VTE rate in a control group)	1,3 %	5,6 %	7,1 %	8,8 %
Redukcia rizika pre recidívu VTE (Risk reduction for recurrent VTE)	Rozdiel rizika, 0,38 % vs. VKA (Risk difference, 0.38% vs. VKA)	92 %	82 %	80 % (2,5 mg 2x denne), 81 % (5 mg 2x denne) (80% (2.5 mg BID), 81% (5 mg BID))
Závažné a klinicky významné krvácanie pri aktívnej liečbe (Major and clinically relevant non-major bleeding in active treatment)	5,6 % (vs. 10,2 % v ramene s warfarínom) (5.6% (vs. 10.2% in warfarin arm))	5,3 %	6,0 %	3,0 % (2,5 mg 2x denne), 4,2 % (5 mg 2x denne) (3.0% (2.5 mg BID), 4.2% (5 mg BID))

BID – twice daily, DVT – hlboká venózna trombóza (deep-vein thrombosis); NOAC – nové perorálne antikoagulanty (new oral anticoagulant); INR – medzinárodný normalizovaný pomer (international normalized ratio); PE – pľúcna embolizácia (pulmonary embolism); VKA – antagonist vitamínu K (vitamin K antagonist); VTE – venózne tromboembolizmus (venous thromboembolism), QD – once daily. ‡ Táto dávka apixabanu je schválená pre predĺženú liečbu (This dose of apixaban is approved for extended treatment). *Liečebné rameno v klinickej štúdií, ak si odborná komunita nie je istá, či bude liečba prínosná.

aj u pacientov s fibriláciou predsiení, ktorí dostávali dabigatran v porovnaní s warfarínom v štúdií RE-LY.

V štúdií RE-SONATE (11) sa randomizovalo 1 353 pacientov, ktorí dostávali dabigatran alebo placebo počas ďalšieho 6 až 18-mesačného obdobia (po 6 až 18 mesiacoch iniciálnej liečby VTE). Dabigatran bol v predĺženej liečbe významne účinnejší ako placebo a spájal sa s 92 % redukciou rizika recidívy symptomatickej VTE alebo úmrtia vo vzťahu k VTE. Liečba dabigatranom však bola spojená s významne vyšším výskytom krvácania a závažného alebo klinicky významného krvácania. Pri dabigatrane sa pozoroval 0,3 % výskyt závažného krvácania versus 0 % pri placebe; závažné krvácanie sa vyskytlo u 5,3 % a klinicky významné krvácanie u 1,8 % pacientov.

Štúdia EINSTEIN Extension (7) posudzovala v predĺženej liečbe VTE účinnosť a bezpečnosť rivaroxabanu. U pacientov, ktorí ukončili 6 až 12-mesačnú antikoagulačnú liečbu pre prvú VTE, sa počas ďalších 6 alebo 12 mesiacov porovnávala liečba rivaroxabanom (20 mg raz denne) s placebom. Rivaroxaban oproti placebu preukázal superioritu v účinnosti prevencie VTE (významne menej recidív symptomatickej VTE než pri placebe). Pri rivaroxabane bol významne vyšší výskyt závažného a klinicky významného krvácania (6,0 %) než pri placebe (1,2 %). Nefatálne závažné krvácanie sa vyskytlo porovnateľne u 0,7 % pacientov pri rivaroxabane versus žiadne pri podávaní placeba.

Do štúdie AMPLIFY Extension (12) boli zahrnutí pacienti s VTE (symptomatickou DVT alebo PE), ktorí absolvovali 6 až 12-mesačnú antikoagulačnú liečbu a následne dostávali podľa randomizácie 12 mesiacov dve rôzne dávky apixabanu (2,5 mg alebo 5 mg dvakrát denne) alebo placebo. Do štú-

die boli zahrnutí pacienti, len ak mali klinickú ekvipozitu pre pokračovanie alebo prerušenie liečby. To znamená, že liečebné rameno v klinickej štúdií predstavovali tí pacienti, u ktorých podľa odbornej komunity nie je isté, či bude liečba prínosná. Liečba trvala 12 mesiacov. Recidíva symptomatickej VTE alebo úmrtie vo vzťahu k VTE sa vyskytli u 11,6 % pacientov s placebom, u 3,8 % pacientov liečených 2,5 mg apixabanom a u 4,2 % pacientov liečených 5 mg apixabanom. Výskyt závažného krvácania bol pri placebe v 0,5 %, pri 2,5 mg apixabane 0,1 % a pri 5 mg apixabane 0,2 %. Hoci v placebovej skupine bol najvyšší počet závažných krvácaní, rozdiel sa významne neodlišoval oproti liečeným pacientom. Výskyt závažného alebo klinicky významného krvácania bol pri placebe v 2,7 %, pri apixabane 2,5 mg v 3,2 % a pri apixabane 5 mg v 4,3 %. Štúdia AMPLIFY Extension ukázala, že obe dávky apixabanu (2,5 mg aj 5 mg dvakrát denne) znižujú v porovnaní s placebom riziko recidívy VTE (superiorita v účinnosti) **bez zvýšenia rizika krvácania**. Na základe údajov o výskyte krvácania sa v predĺženej liečbe považuje za najvýhodnejšiu dávku apixabanu 2,5 mg. V predĺženej liečbe VTE (v sekundárnej prevencii recidívy DVT a PE) je preto schválenou dávkou len apixaban 2,5 mg dvakrát denne (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku: 13).

Celkovo sú výsledky klinických štúdií s použitím NOAC v predĺženej liečbe v súlade s tými štúdiami, ktoré sledovali tieto lieky v akútnej fáze a pri štandardnej dĺžke antikoagulačnej liečby po PE alebo DVT. Poukazujú na to, že všetky NOAC sú nielen účinné (v prevencii symptomatickej alebo fatálnej recidívy VTE), ale aj bezpečné (najmä vzhľadom na závažnosť krvácania) – pravdepodobne bezpečnejšie než stan-

Tabuľka 3 Súhrn výsledkov klinických štúdií s novými perorálnymi antikoagulantami (dostupnými na Slovensku) pri akútnej liečbe venózne tromboembolizácie (nepriame porovnanie)

Table 3 Results summary of clinical studies with new oral anticoagulants (available in Slovakia) in acute treatment of venous thromboembolism (indirect comparison)

		Recidíva VTE + fatálna PE (Recurrent VTE + fatal PE)	Závažné krvácanie (Major bleeding)	Závažné a CRNM krvácanie (Major and CRNM bleeding)
Štúdia (Study)		NOAC versus komparátor (NOAC versus comparator)		
Dabigatran	RE-COVER ⁵	Noninferiorita (Non-inferiority)	NS	Superiorita (Superiority) 37 % RRR
	RE-COVER II ⁶	Noninferiorita (Non-inferiority)	NS	Neudáva sa (Not indicated)
Rivaroxaban	EINSTEIN- DVT ⁷	Noninferiorita (Non-inferiority)	NS	NS
	EINSTEIN-PE ⁸	Noninferiorita (Non-inferiority)	Superiorita (Superiority) 51 % RRR	NS
Apixaban	AMPLIFY ⁹	Noninferiorita (Non-inferiority)	Superiorita (Superiority) 69 % RRR	Superiorita (Superiority) 56 % RRR

CRNM – klinicky významné nezávažné krvácanie (clinically relevant non-major bleeding), NOAC – nové perorálne antikoagulantia (new oral anticoagulants), NS – nevýznamný (non-significant), PE – pľúcna embólia (pulmonary embolism), RRR – redukcia relatívneho rizika (relative risk reduction), VTE – venózna tromboembolizácia (venous thromboembolism)

dardná liečba VKA (2, 3) (**tabuľka 4**). Zo všetkých doteraz sledovaných NOAC v predĺženej liečbe VTE osobitne **apixaban preukázal najlepší bezpečnostný profil, bez zvýšenia rizika krvácania v porovnaní s placebom** (14).

Placebom kontrolované štúdie RE-SONATE, EINSTEIN Extension a AMPLIFY-Extension ukázali, že pacienti s klinickou ekvipozitou medzi pokračovaním a ukončením liečby môžu profitovať z ďalšej liečby. Prínos NOAC v prevencii recidívy VTE (s 80 % redukciov) pritom prevýšil riziko závažného krvácania, s čistým klinickým prínosom v prípade rivaroxabanu a apixabanu oproti placebo. Optimálna dĺžka predĺženej liečby s NOAC stále nie je úplne jasná, keďže jedine dabigatran sa porovnával s VKA v štúdií RE-MEDY, ďalšie štúdie s predĺženou liečbou mali obmedzené trvanie (12 až 18 mesiacov) a pacienti sa po ukončení antikoagulačnej liečby v doterajších štúdiách ďalej nesledovali (3).

Súvzhladom na krvácanie pri antikoagulačnej liečbe všetky NOAC rovnaké?

V dizajne klinických štúdií s NOAC v akútnej liečbe DVT a PE existujú rozdiely, najmä vzhľadom na úvodnú parenterálnu antikoagulačnú liečbu. Všetky z nich však boli v znížení rizika recidívy VTE a s tým súvisiacou mortalitou noninferiórne (porovnateľné) oproti štandardnej liečbe, ale majú odlišné profily krvácanosti (5 – 10). Pri akútnej liečbe VTE všetky sledované NOAC preukázali trend k redukcii výskytu krvácania. Pacienti, ktorí dostávali apixaban, mali významne menej závažných krvácaní oproti pacientom s VKA a rivaroxaban sa u pacientov s PE spájal s významne nižším počtom závažných krvácaní než VKA (2 – 4). Apixaban a dabigatran boli spojené s významne nižším počtom závažných

plus klinicky významných krvácaní než VKA, kým rivaroxaban tu nepreukázal rozdiel versus VKA (2 – 4). V nedávnej post-hoc analýze zo štúdií EINSTEIN sa porovnávali klinické prejavy a následne klinický priebeh závažného krvácania pri rivaroxabane versus enoxaparín/VKA (15). Závažné krvácanie sa pri liečbe rivaroxabanom vyskytovalo menej často (1,7 % rivaroxaban versus 1,0 % enoxaparín/VKA), malo ľahšie prejavy a menej závažný klinický priebeh oproti krvácaniu pri enoxaparíne/VKA (15). Všeobecne možno konštatovať, že v klinických štúdiách pri akútnej liečbe VTE so štandardnou dĺžkou liečby **z dostupných NOAC apixaban v štúdií AMPLIFY preukázal najnižšie riziko závažného krvácania** (2, 3, 14).

V klinických štúdiách s NOAC v predĺženej liečbe/sekundárnej prevencii recidívy VTE všetky z nich preukázali superioritu oproti placebo v účinnosti; výsledky bezpečnosti liečby však naznačujú rozdielne profily krvácania (7, 11, 12). Zo všetkých doteraz sledovaných NOAC **v predĺženej liečbe VTE apixaban preukázal najlepší bezpečnostný profil, bez zvýšenia rizika krvácania v porovnaní s placebom** (2, 3, 14).

V štúdiách predĺženej liečby VTE sa s VKA porovnával jedine dabigatran a spájal sa s významne nižším počtom závažných alebo klinicky významných krvácaní (2 – 4).

Údaje o riziku krvácania pri liečbe dabigatranom, rivaroxabanom a apixabanom sú známe aj z predchádzajúcich klinických štúdií prevencie cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie pri nevalvulárnej fibrilácii predsiení. Výskyt závažného krvácania tu bol v porovnaní s warfarínom významne nižší len pri nižšej dávke dabigatranu (110 mg dvakrát denne, štúdia RE-LY) a pri apixabane (štúdia ARISTOTLE). Kým pri vyššej dávke dabigatranu (150 mg dvakrát denne, štúdia RE-LY) a rivaroxabane (štúdia ROCKET-AF)

Tabuľka 4 Súhrn výsledkov klinických štúdií s novými perorálnymi antikoagulantami v dlhodobej liečbe venózneho tromboembolizmu
Table 4 Results summary of clinical studies with new oral anticoagulants in extended treatment of venous thromboembolism

Liek (Drug)	Štúdia (Study)	Dávka (Dose)	Recidíva VTE + fatálna PE (Recurrent VTE + fatal PE)	Závažné krvácanie (Major bleeding)	Závažné a CRNM krvácanie (Major and CRNM bleeding)
			NOAC versus komparátor (NOAC versus comparator)		
Dabigatran	RE-SONATE ¹¹ (versus placebo)	150 mg BD	Superiorita (Superiority) 92 % RRR	NS	Významný nárast (Significant increase)
	RE-MEDY ¹¹ (versus warfarín)	150 mg BD	Noninferiorita (Non-inferiority)	NS	Významné zníženie (Significant reduction) 46 % RRR
Rivaroxaban	EINSTEIN-EXT ⁷ (versus placebo)	20 mg QD	Superiorita (Superiority) 82 % RRR	NS	Významný nárast (Significant increase)
Apixaban	AMPLIFY-EXT ¹² (versus placebo)	2,5 mg BD	Superiorita (Superiority) 81 % RRR	NS	NS
		5 mg BD	Superiorita (Superiority) 80 % RRR	NS	NS

BD – twice daily (dvakrát denne), CRNM – klinicky významné nezávažné krvácanie (clinically relevant non-major bleeding), NOAC – nové perorálne antikoagulanty (new oral anticoagulants), NS – nevýznamný (non-significant), PE – pľúcna embólia (pulmonary embolism), RRR – redukcia relatívneho rizika (relative risk reduction), VTE – venózne tromboembolizácia (venous thromboembolism), QD – once daily (raz denne)

bol výskyt závažného gastrointestinálneho krvácania oproti warfarínu významne vyšší, **jedine pri apixabane bol porovnateľný s warfarínom** (štúdia ARISTOTLE) alebo s kyselinou acetylsalicylovou (štúdia AVERROES).

Na základe výsledkov všetkých doterajších klinických štúdií s NOAC možno konštatovať, že **apixaban vo všeobecnosti preukázal najlepší bezpečnostný profil, z hľadiska výskytu krvácania**.

Prenesenie výsledkov klinických štúdií s NOAC v liečbe VTE do klinickej praxe

V súčasnosti liečba VTE pozostáva z dvoch fáz: iniciálna trojmesačná akútna fáza „aktívnej liečby“ a následne fáza „sekundárnej prevencie“ (4). Suboptimálna antikoagulácia počas iniciálneho trojmesačného obdobia sa spája so zvýšeným rizikom recidívy trombózy. Podobne aj kratšie trvanie liečebnej antikoagulácie sa spája so zvýšeným rizikom recidívy trombózy, čím sa zvyšuje riziko chronických komplikácií, ako je potrombotický syndróm a chronická tromboembolická pľúcna hypertenzia. Riziko recidívy trombózy je najvyššie, ak je antikoagulácia neprimeraná počas prvého mesiaca liečby (4).

Podľa odporúčaní American College of Chest Physicians (ACCP, 2012) pre liečbu VTE (1), v súlade s najnovšími odporúčaniami European Society of Cardiology (ESC, 2014) pre liečbu pľúcnej embólie (2) by pacienti s akútnou proximálnou DVT alebo PE mali dostať iniciálnu štandardnú antikoagulačnú liečbu, spočívajúcu v parenterálnom podávaní heparínu s nízkou molekulovou hmotnosťou (prípadne fondaparinux alebo nefrakcionovaný heparín) minimálne počas piatich dní, s včasným paralelným nasadením VKA ako je warfarín. U pacientov s proximálnou DVT alebo PE by antikoagulačná liečba mala trvať minimálne tri mesiace. Rozhodnutie o predĺžení antikoagulácie po tomto iniciálnom trojmesačnom liečebnom období závisí od rovnováhy medzi rizikom krvácania pri pokračujúcej antikoagulácii a riziku recidívy trombózy u pacientov, ktorí ukončia liečbu (1, 2, 4).

Najnovšie odporúčania ESC (2014) pre liečbu pľúcnej embólie (2) už ako alternatívu parenterálnej antikoagulácie v kombinácii s VKA uvádzajú aj NOAC: rivaroxaban (15 mg dvakrát denne počas troch týždňov, potom 20 mg raz denne), apixaban (10 mg dvakrát denne počas siedmich dní, potom 5 mg dvakrát denne) alebo po akútnej fáze parenterálnej antikoagulácie dabigatran (150 mg dvakrát denne a u pacientov > 80 rokov alebo pri súčasnej liečbe verapamilom 110 mg dvakrát denne). NOAC sa neodporúčajú u pacientov so závažným renálnym poškodením.

Ak sa namiesto VKA podáva rivaroxaban alebo apixaban, perorálnu liečbu možno začať priamo jedným z nich. V tomto prípade sa v akútnej fáze podáva zvýšená dávka NOAC, pri

rivaroxabane prvé tri týždne, pri apixabane prvých sedem dní (2).

O predĺžení perorálnej antikoagulačnej liečby možno uvažovať u pacientov s prvou príhodou VTE bez spúšťacieho faktora pri nízkom riziku krvácania, pri ďalšej príhode dlhodobo (s neurčitým trvaním). Ako alternatívu VKA (okrem pacientov so závažným renálnym poškodením) možno na predĺženie liečby VTE použiť rivaroxaban (20 mg raz denne), dabigatran (150 mg dvakrát denne a u pacientov vo veku > 80 rokov alebo pri súčasnej liečbe verapamilom 110 mg dvakrát denne) alebo apixaban (2,5 mg dvakrát denne). Pri predĺženej antikoagulácii je však potrebné v pravidelných intervaloch prehodnocovať pomer rizika a prínosu pre pokračovanie v tejto liečbe (2).

Záver

Všetky v súčasnosti u nás dostupné NOAC (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) preukázali potenciál poskytovať účinnú liečebnú alternatívu u pacientov s VTE. Všetky z nich preukázali podobnú účinnosť ako štandardná liečba heparínom a VKA. Preukázali tiež lepší bezpečnostný profil než štandardná liečba vzhľadom na výskyt krvácania. Jednotlivé NOAC majú vo vzájomnom vzťahu svoje „pre a proti“, niektoré sa podávajú raz denne (rivaroxaban), iné dvakrát denne (apixaban, dabigatran), niektoré vyžadujú použitie úvodnej parenterálnej liečby heparínom (dabigatran), iné sa používajú len v monoterapii (apixaban, rivaroxaban). Interpretácia výsledkov, charakteristiky liečených pacientov, rozsah ochorenia, flexibilita dávkovania a dôkazy pre predĺženie liečby sú v jednotlivých štúdiách s NOAC odlišné. Všetky tieto faktory je potrebné zvažovať pred rozhodnutím, ktorý NOAC použiť u daného pacienta.

V snahe objasniť prínos NOAC v klinickej praxi je dôležité analyzovať pozorovaný výskyt recidívy VTE vo vzťahu ku krvácaniu. V štúdiách s akútnou liečbou VTE bol výskyt krvácania pri NOAC nižší alebo rovnaký ako pri liečbe warfarínom. Štúdia AMPLIFY s apixabanom preukázala nižší absolútny výskyt tak recidív VTE, ako aj krvácania v porovnaní s liečbou VKA. V štúdiách s predĺženou liečbou bol výskyt recidív VTE v antikoagulovaných skupinách (rivaroxaban, apixaban a dabigatran) veľmi nízky a bol významne vyšší, asi 10 % v placebovej skupine. Výskyt klinicky závažného krvácania bol však pri rivaroxabane a dabigatrane vyšší ako placebo. Najnižší výskyt krvácania v skupine štúdií s predĺženou liečbou VTE sa pozoroval pri apixabane. Hoci v štúdiu RE-MEDY s predĺženou liečbou VTE sa zistilo menej krvácaní pri dabigatrane ako pri warfaríne, výskyt recidív VTE prihody bol o málo vyšší pri dabigatrane ako pri warfaríne.

Dostupné údaje potvrdzujú, že NOAC sú v manažmente VTE schopné poskytnúť realistickú alternatívu oproti tradičnej liečebnej stratégii parenterálnej antikoagulácie s následnou

liečbou VKA. S rozšírením terapeutických možností narastá význam klinického posúdenia optimálneho výberu antikoagulačnej liečby, založeného na individuálnej charakteristike pacienta (15).

Literatúra

1. Kearon C, Akl EA, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, Crowther M, Kahn SR. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141:e419S-e494S.
2. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, Gibbs JSR, Huisman M, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack C, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszczyk P, Rasmussen LH, Schindler TH, Svitil P, Vonk-Noordegraaf A, Zamorano JL, Zompatori M. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35:3033-3073.
3. Cohen AT, Imfeld S, Rider T. Phase III Trials of new oral anti-coagulants in the acute treatment and secondary prevention of VTE: Comparison and critique of study methodology and results. *Adv Ther* 2014;31:473-493.
4. McRae S. Treatment options for venous thromboembolism: lessons learnt from clinical trials. *Thrombosis Journal* 2014;12:27.
5. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361(24):2342-2352.
6. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, Christiansen AV, Friedman J, Le ME, Peter N, Kearon C. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014;129(7):764-772.
7. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Büller HR, Decousus H, Gallus AS, Lensing AW, Misselwitz F, Prins MH, Raskob GE, Segers A, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Bounameaux H, Cohen A, Davidson BL, Piovella F, Schellong S. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363(26):2499-2510.
8. EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, Chlumsky J, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Cohen A, Berkowitz SD, Bounameaux H, Davidson BL, Misselwitz F, Gallus AS, Raskob GE, Schellong S, Segers A. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366(14):1287-1297.
9. Agnelli G, Büller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Thompson J, Raskob GE, Weitz JI. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369(9):799-808.
10. Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, Raskob GE, Schellong SM, Schwocho L, Segers A, Shi M, Verhamme P, Wells P. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369(15):1406-1415.
11. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Kvamme AM, Friedman J, Mismetti P, Goldhaber SZ. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368(8):709-718.
12. Agnelli G, Büller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Porcari A, Raskob GE, Weitz JI. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368(8):699-708.
13. European Medicines Agency: Eliquis (apixaban) – Summary of Product Characteristics, August 2014, <http://www.ema.europa.eu/>. Eliquis (apixaban) – Súhrn charakteristických vlastností, august 2014. <http://www.adcc.sk/web/humanne-lieky/lieky.html>.
14. Zolpour A, Oo TH. Clinical utility of apixaban in the prevention and treatment of venous thromboembolism: current evidence. *Drug Design, Development and Therapy* 2014;8:2181-2191.
15. Eerenberg ES, Middeldorp S, Levi M, Lensing AW, Büller HR. Clinical impact and course of major bleeding with rivaroxaban and vitamin K antagonists. *J Thromb Haemost* 2015;13:1590-1596.