

# ***Edoxaban v léčbě venózního trombembolismu*** *- nový xaban na scéně*

***Debora Karetová***



**II. interní klinika kardiologie a angiologie  
VFN a 1. LF UK  
Praha**

Přednáška je podporována společností MSD.

05-2019-CARD-1255350-0001



**Lixiana<sup>™</sup> 15 mg, 30 mg a 60 mg, potahované tablety. Složení :** Jedna potahovaná tableta obsahuje edoxabanum 15 mg, 30 mg nebo 60 mg (jako edoxabanu tosilas). **Indikace:** Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAF) s jedním nebo více rizikovými faktory, jakými jsou kongestivní srdeční selhání, hypertenze, věk  $\geq 75$  let, diabetes mellitus, předchozí cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA). Léčba hluboké žilní trombózy (DVT), plicní embolie (PE) a prevence rekurentních DVT a PE u dospělých (u hemodynamicky nestabilních pacientů s PE ). **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka edoxabanu u prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie je 60 mg jednou denně. Při léčbě hluboké žilní trombózy (DVT), plicní embolie (PE) a prevenci rekurentních DVT a PE je doporučená dávka edoxabanu 60 mg jednou denně následující po zahájení léčby parenterálním antikoagulanciem podávaným po dobu nejméně 5 dnů. Edoxaban a iniciační parenterální antikoagulancium nemají být podávány současně. U pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce ledvin (CrCL 15-50 ml/min) je doporučená dávka přípravku Lixiana 30 mg jednou denně. U pacientů v konečném stadiu renálního onemocnění (ESRD) (CrCL < 15 ml/min) nebo u pacientů na dialýze se použití přípravku Lixiana nedoporučuje. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se použití přípravku Lixiana nedoporučuje. Bezpečnost a účinnost přípravku Lixiana u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla stanovena. U pacientů, kteří souběžně užívají přípravek Lixiana a následující inhibitory P-gp: cyklosporin, dronedaron, erythromycin nebo ketokonazol, je doporučená dávka přípravku Lixiana 30 mg jednou denně. Léčba přípravkem Lixiana může být zahájena nebo v ní lze pokračovat u pacientů, jejichž stav vyžaduje provedení kardioverze. Před provedením kardioverze je třeba u všech pacientů prověřit, že pacient užil přípravek Lixiana tak, jak bylo předepsáno. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, klinicky významné aktivní krvácení, jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení. Léze nebo stav, který je považován za významné riziko závažného krvácení, nekontrolovaná těžká hypertenze, souběžná léčba jinými antikoagulačními přípravky, těhotenství a kojení. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Edoxaban zvyšuje riziko krvácení a může způsobit závažné, potenciálně smrtelné krvácení. Při použití přípravku Lixiana, stejně jako při použití jiných antikoagulancií, se doporučuje opatrnost u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení. U starších pacientů se má přípravek Lixiana používat souběžně s kyselinou acetylsalicylovou s opatrností kvůli možnému vyššímu riziku krvácení. Nedoporučuje se použití přípravku Lixiana u pacientů v konečném stadiu renálního onemocnění nebo u pacientů na dialýze. Posouzení renální funkce: CrCL se má sledovat na začátku léčby u všech pacientů a následně, pokud je to klinicky indikováno. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Souběžné použití edoxabanu s cyklosporinem, dronedaronem, erythromycinem nebo ketokonazolem vyžaduje snížení dávky na 30 mg jednou denně. Současné podání edoxabanu s induktory P-gp (například fenytoinem, karbamazepinem, fenobarbitalem nebo třezalkou tečkovanou) může vést ke snížení plazmatických koncentrací edoxabanu. Nedoporučuje se dlouhodobé používání NSAID s edoxabanem. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky souvisejícími s krvácením, hodnocenými v klinických studiích, byly při podávání edoxabanu v dávce 60 mg krvácení do měkkých tkání kůže, epistaxe a vaginální krvácení. Krvácení může nastat na jakémkoli místě a může být závažné, a dokonce fatální. Jinými častými nežádoucími účinky při podávání edoxabanu byly anémie, vyrážka, závratě, bolest hlavy, bolest břicha, krvácení v dolní a horní části zažívacího traktu, nauzea a abnormální funkční jaterní test. Užívání přípravku Lixiana může být spojeno se zvýšeným rizikem okultního nebo zjevného krvácení z jakékoli tkáně nebo jakéhokoli orgánu s možným následkem posthemoragické anémie. **Zvláštní opatření pro uchování:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Druh obalu a velikost balení:** Lixiana 15 mg tablety: 10 tablet; Lixiana 30 mg tablety: 30 tablet; Lixiana 60 mg tablety: 30, 60 tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 48, 81379 Munich, Německo. **Registrační čísla:** EU/1/15/993/001, EU/1/15/993/016.

**Poslední revize textu:** 13/07/2017

Dříve než přípravek předepíšete, seznamte se, prosím, s úplným souhrnem údajů o přípravku.

Tento přípravek je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. POUZE PRO ODBORNOU VĚŘEJNOST.



Copyright Merck Sharp & Dohme s.r.o., 2013. Všechna práva vyhrazena.

Merck Sharp & Dohme s.r.o., Evropská 2588/33a, 160 00 Praha 6, Česká republika

Tel.: +420233010111, [www.msd.cz](http://www.msd.cz), e-mail: [dpec\\_czechslovak@merck.com](mailto:dpec_czechslovak@merck.com)

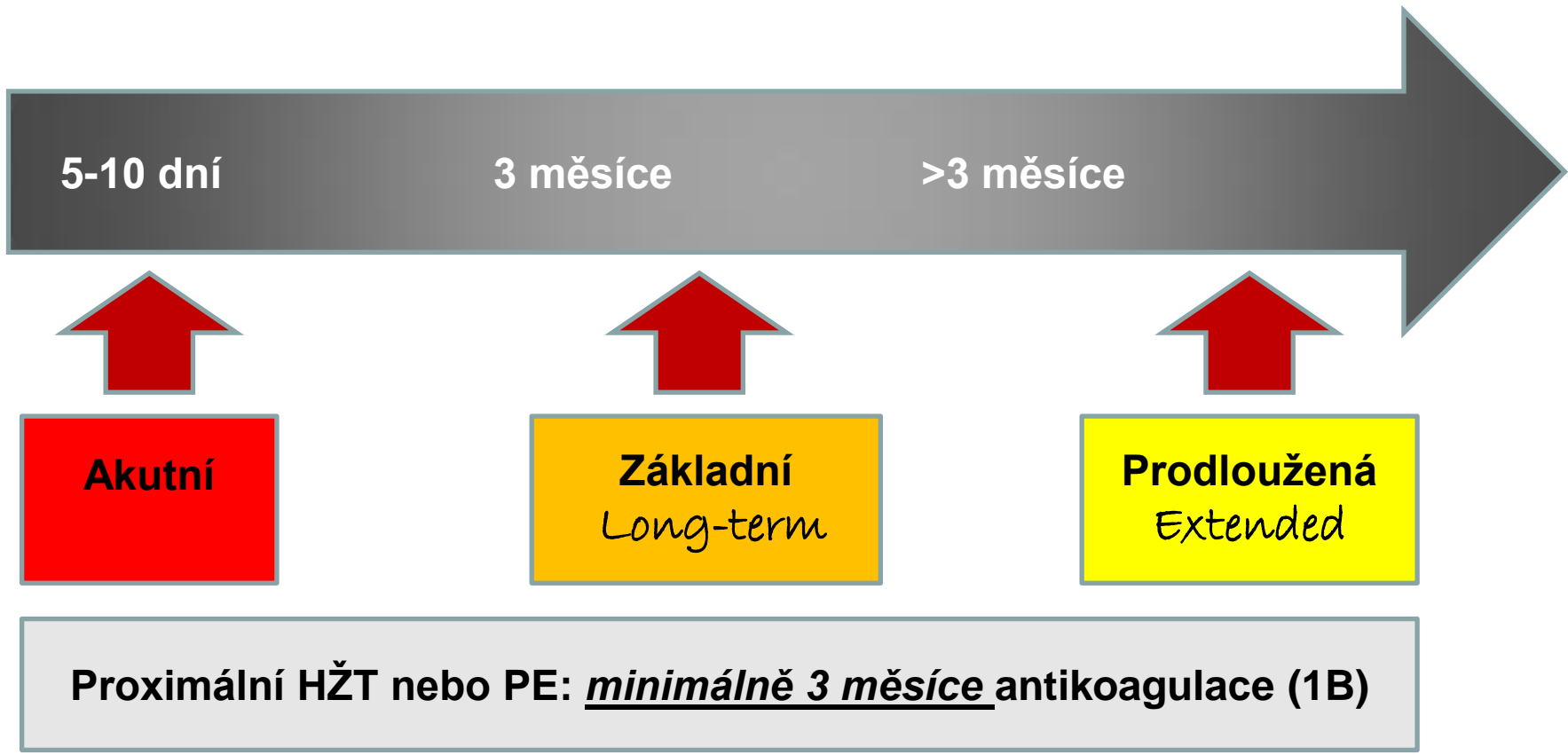


# Typy léčby žilní trombózy a plicní embolie

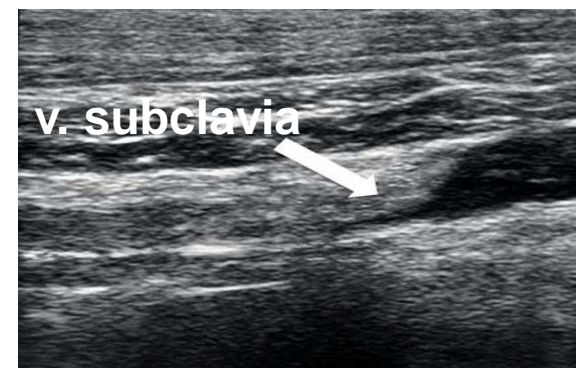
- **Konzervativní léčba** (heparin/LMWH/fondaparinux, VKA, NOACs) - u více než 90% nem.
- **Systemová trombolýza** pro hemodyn. destabilizující PE, případně při kontraind. TL endovaskul. farmakomechan. embolektomie
- **Lokální trombolýza** (farmako-mechanická terapie) při trombóze proxim. (= ilické vény), při nízkém riziku krvácení
- **Chirurgická léčba** (vzácně) – PE nebo ŽT
- **Inserce kaválního filtru** ve specif. situacích



# Léčba TEN (10th ACCP Guidelines, 2016)



# Kasuistika – F.V., 1950



Zdroj: archiv VFN

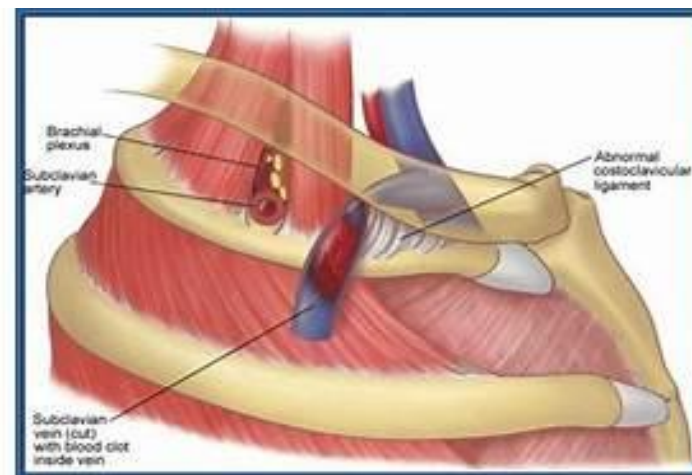
- 67letý nemocný, letitý kuřák (od 20 let min. 20 cigaret denně), s anamn. ICHDK, přijat v září 2017 pro **trombózu LHK**

## **Příčiny žilní trombózy horních končetin (4-10% všech):**

- Paget-Schroetterův syndrom (námaha, atletické typy)

- **Idiopatická**
- **Sekund.:** zavedené katétry  
maligní procesy

- chronická námahová dušnost bez zhoršení



# Kasuistika – pokrač.

## *Onkoscreening vč. CT hrudníku:*

Závěr: **trombóza žil LHK** včetně podklíčkové a části brachiocefalické žíly bez postižení HDŽ, kolem žíly v axille a na paži nápadná zánětlivá reakce;  
**hypodenzní okrsky v náplni větví a. pulmonalis svědčící pro plicní embolii**  
- uzavřena jedna ze segmentálních větví pro bazální segmenty vpravo a vlevo je uzavřena větev pro apikoposteriorní segment horního laloku;  
hypodenzní uzel štítné žlázy;  
změny plic při chronickém nikotinizmu charakteru **emfyzému a chronické bronchitidy**,  
uzly plicní ke kontrole v časovém odstupu **bez suspekce na tumor v zachyceném rozsahu** (krom výše zmíněného uzlu ve štítné žláze).

**Léčba: LMWH 6 dní → orální antikoagulans**



# Kategorizace rizika

vzniku žilní trombózy a plicní embolie  
s ohledem na riziko recidivy (=> délku následné léčby)

- rizikové faktory **permanentní X transientní**
- RF **vrozené X získané**
- RF **klinické X laboratorní**

*„RF silné X slabé“*



- ✓ TEN **provokovaná přechodným rizikovým faktorem** → nejkratší nutná antikoagul. th.
- ✓ TEN **neprovokovaná („idiopatická“ ~ „primární“)** → obvykle 6 měsíců, ale i „dlouhodobě“
- ✓ TEN **spojená s trvajícím nebo trvalým RF** → dlouhodobě



# Kategorizace rizika vzniku žilní trombózy a plicní embolie

- Rizikové faktory **permanentní X transientní**
- RF **vrozené X získané**
- RF **klinické X laboratorní**

**rizika vzniku TEN ≠ rizika recidivy TEN**

- TEN vyvolaná **transientním rizikovým faktorem** → nejkratší nutná antikoagul. th.
- TEN vyvolaná s **trvajícím nebo trvalým RF**
- TEN neprovokovaná („**idiopatická**“, „**primární**“) → obvykle 6 měsíců, ale i „**dlouhodobě**“





# Souhrn kasuistiky po 1. hospit.

## DG:

- Idiopatická, akutní hluboká žilní trombóza levé horní končetiny (v rozsahu v. brachiocefalica, v. subclavia, v. axillaris a v. brachialis l. sin., v. jugularis interna) konzervativně léčená
  - Plicní embolie bilat., asympt. - klinicky low risk
- plánovaná doba léčby: **6 měsíců**  
(před ukonč. léčby v plánu USG ko průchodnosti žil HK)



# Rizika rekurence VTE – relativní riziko

Fahrni J, et al. Assessing the risk of recurrent venous thromboembolism—a practical approach, *Vasc Health and Risk Management* 2015; 11, 451-459

RIZIKOVÝ FAKTOR	relativní riziko /HR (95% CI)
proximální idiopatická DVT	2.3 (1.8 – 2.9)
obesita	1.6 (1.1 – 2.4)
mužské pohlaví	2.8 (1.4 – 5.7)
pozitivní D-dimery (po ukončení léčby)	2.6 (1.9 – 3.5)
hereditární trombofilie	1.5 (1.1. – 1.9)
antifosfolipidové protilátky	2.4 (1.3 – 4.1)
reziduální trombóza	1.5 (1.1. – 2.0)
.....	...

## Pohlaví a rekurence TEN (*studie AUREC*):

- 1. ataka u obou pohlaví se stejnou incidencí
- rekurence vyšší u mužů  
(n=826, **20% u mužů a 6% u žen**,  
medián sledování 26 měsíců)

# Kasuistika F.V., 1950

vyšetření za 6 měs. – rekanalizace žil LHK,  
ale:



USG verifikovaná **trombóza**  
**PDK** s vlajícím trombem

archiv VFN

**Re-trombóza i při AK léčbě !!!**  
**Kavální filtr – indikace?**

**Absolutní:** kontraindikace nebo selhání  
antikoagulační léčby, příp. její  
komplikace

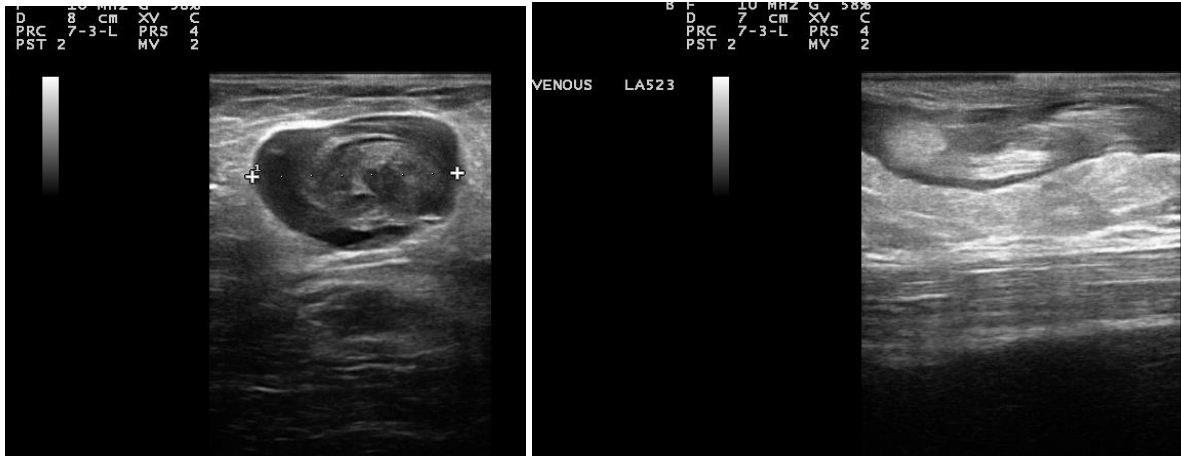
**Relativní:** vlající trombus v pánevní žíle  
nebo ve VCI, ev. non-compliance k léčbě

## PET/ CT:

- Hyperakumulující **ložisko levé plíce** - dif. dg prim. **tu či meta** (onkologická škála pravd. 5 – pozitivní).
- Hyperakumulující ložisko ve štítné žláze.



# Trombóza povrchové žíly



Zdroj: archiv VFN

- postihuje nejčastěji varikózní žíly na DK, variabilní spolupodíl zánětlivé složky (flebitis, periflebitis)
- etiopatogeneze - mnoho rizikových faktorů společných pro povrchovou i hlubokou žilní trombózu
- současný výskyt HŽT (25-30%) či dokonce plicní embolie (5%)
- diagnózu lze sice stanovit fyzikálním vyšetřením, ne ale její rozsah → USG k ozřejmení rozsahu trombózy (vzdálenosti od spojení s hlubokým žilním systémem)
- u rozsáhlých varikoflebitid **indikována antikoagulační léčba** (2t. - 6t.): fondaparinux, LMWH nebo orální antikoagulans

# Kasuistika F.V, nar. 1950

## DG při propuštění 2018:

- Plicní ložisko** v S1/2 levé plíce o vel. 6 mm dle PET/CT - k resekčnímu výkonu
- Recidivující TEN** - subakutní proxim. trombosa PDK dg. 7.3.2018  
St. p. hluboké žilní trombóze levé horní končetiny v září 2017, komplik. low risk PE bilat.
- Uzlovitá přestavba štítné žlázy, hyperakumulující ložisko v levém laloku ŠŽ
- Susp. tumor moč. měchýře (carcinoma in situ) dle cystoskopie, hematurie mikrosk., k dořešení

**Dop. medikace:** LMWH v terapeutické dávce do provedení diagn. výkonů!

Nemocný podstoupil biopsii thyreoidey s benigním nál., ale staví se negativně k resekci plicního ložiska a léčbě susp. ca moč. měchýře, **LMWH odmítá po 3 týdnech aplikace - převeden na edoxaban.**



ORIGINAL ARTICLE

Edoxaban versus Warfarin for the Treatment  
of Symptomatic Venous Thromboembolism

The Hokusai-VTE Investigators\*



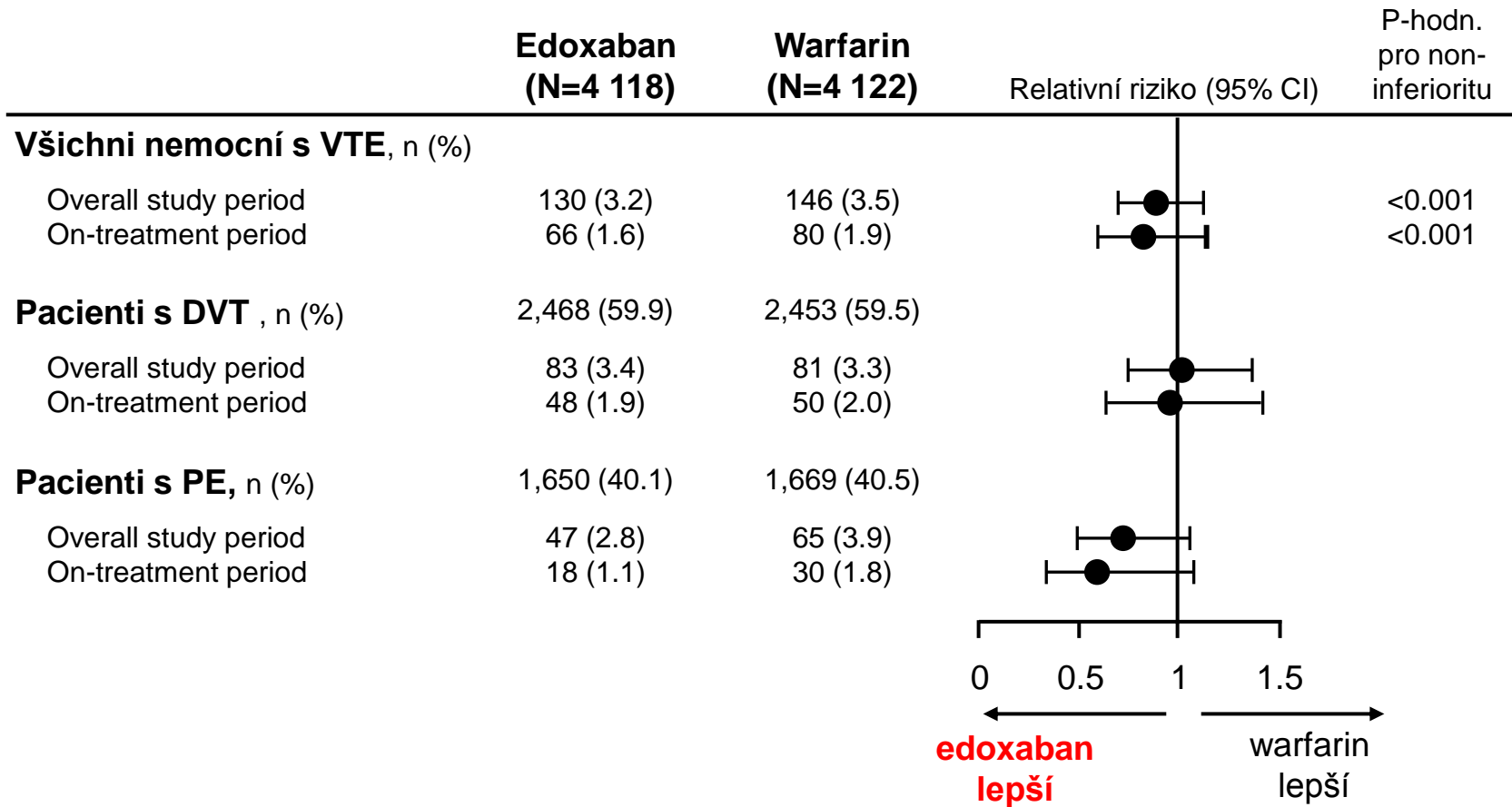
Kacuška Hokusai (葛飾北斎) 1760-1849

# Čím je studie HOKUSAI-VTE specifická:

- **největší počet nemocných (n = 8292)** - ve srovn. s ostatními NOAC studiemi,
- léčba edoxabanem vs warfarinem navazující na konvenční strategii LMWH (enoxaparin),
- **zařazení i nemocných s PE (low risk nebo intermediate)**, stanovení NT-proBNP  $\geq 500$  pg/mL a/nebo dle CT hrudníku ( $RV_D/LV_D > 0.9$ ) – pozit. u 28%
- **prověření účinnosti a bezpečnosti 2 dávek (30 a 60 mg 1xd.)** adjustace dávky při randomizaci i následně
- flexibilní doba léčby (3 - 12 měsíců), **vyhodnocení účinnosti u všech po 1 roce**



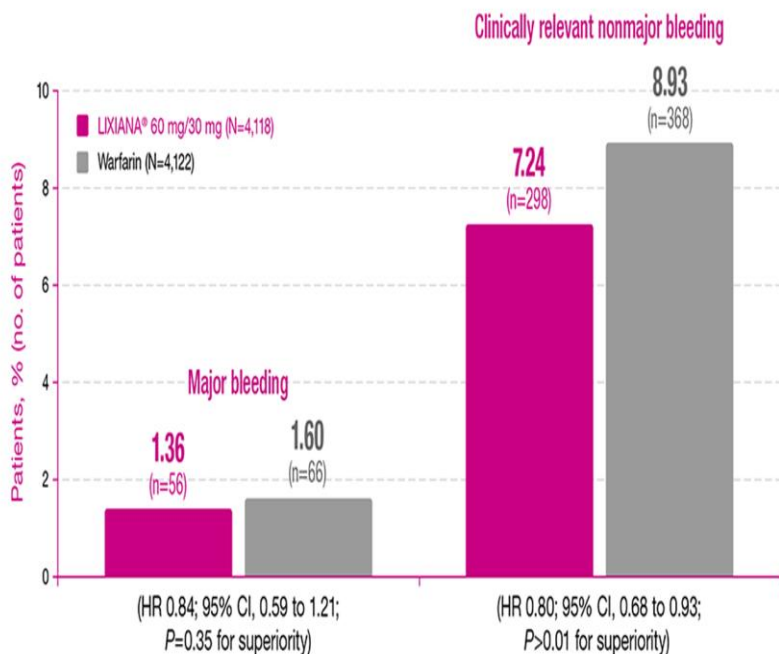
# Prim.cíl účinnosti – rekurence



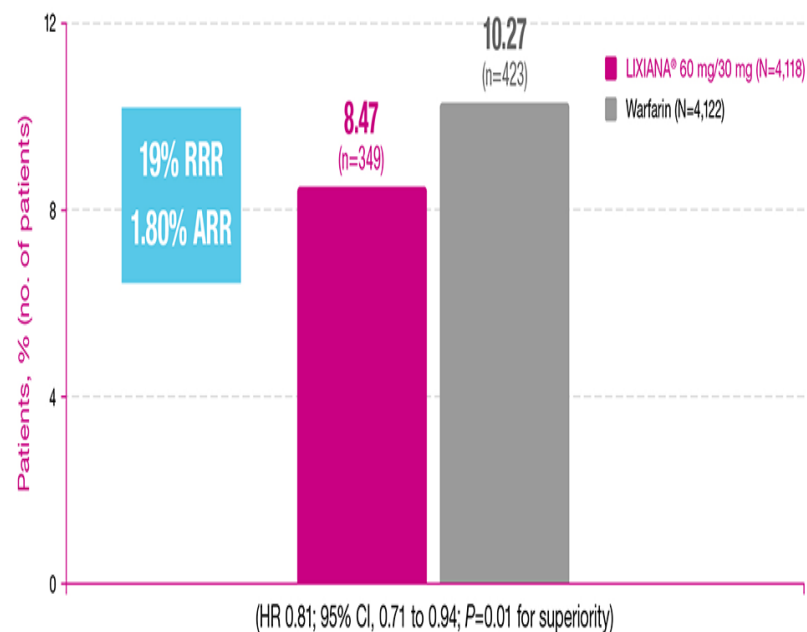


# Bezpečnost - krvácení

BREAKDOWN OF CLINICALLY RELEVANT BLEEDING (PRIMARY SAFETY ENDPOINT) IN HOKUSAI-VTE – SAFETY ON-TREATMENT POPULATION<sup>1</sup>



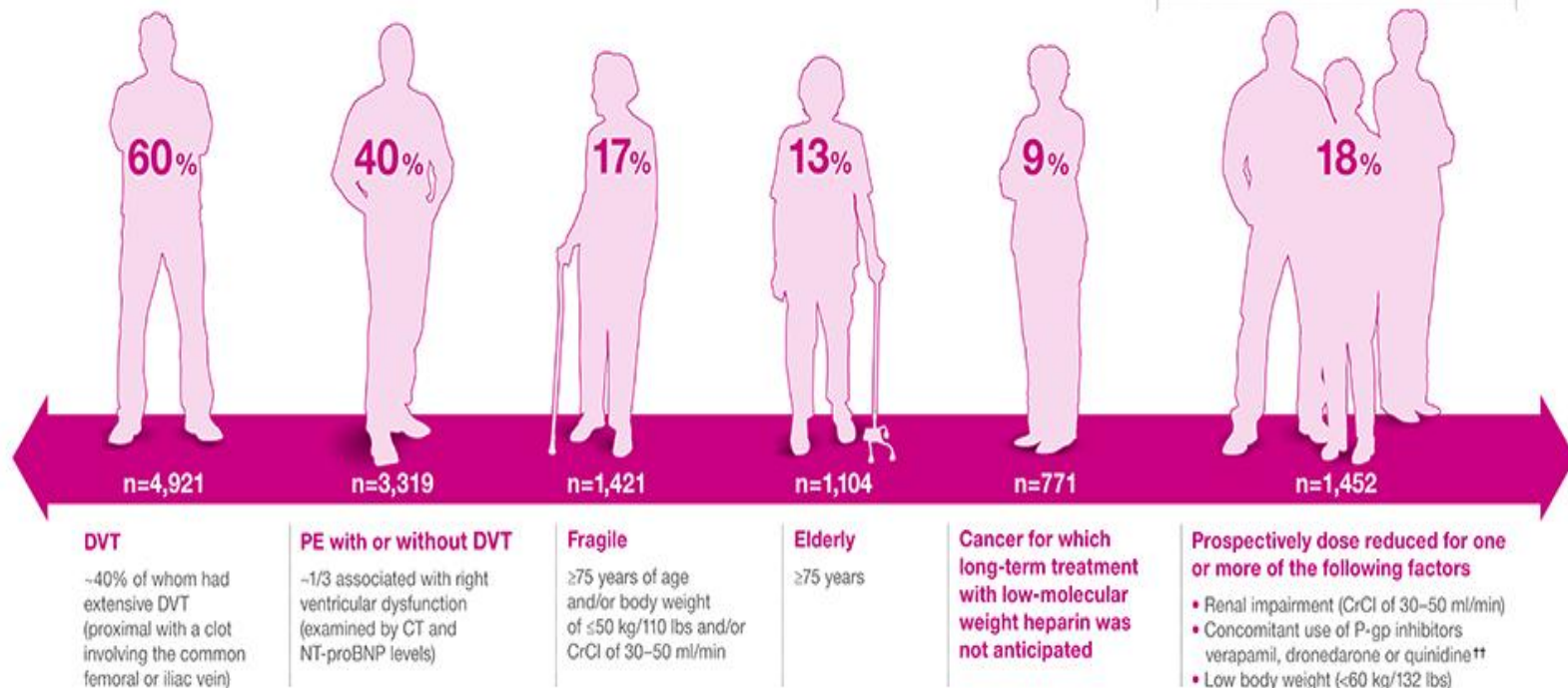
COMPOSITE OF MAJOR AND CLINICALLY RELEVANT NONMAJOR BLEEDING EVENTS IN HOKUSAI-VTE (PRIMARY SAFETY ENDPOINT) – SAFETY ON-TREATMENT POPULATION<sup>1</sup>



# Typy zařazených nem.

LIXIANA® 60 mg patients receiving 30 mg reduced dose at randomisation\*\*

n=733



1. Raskob et al. J Thromb Haemost 2013;11:1287–1294  
 2. The Hokusai-VTE Investigators. N Engl J Med 2013;369:1406–1415

# Důležité podskupiny v Hokusai-VTE:

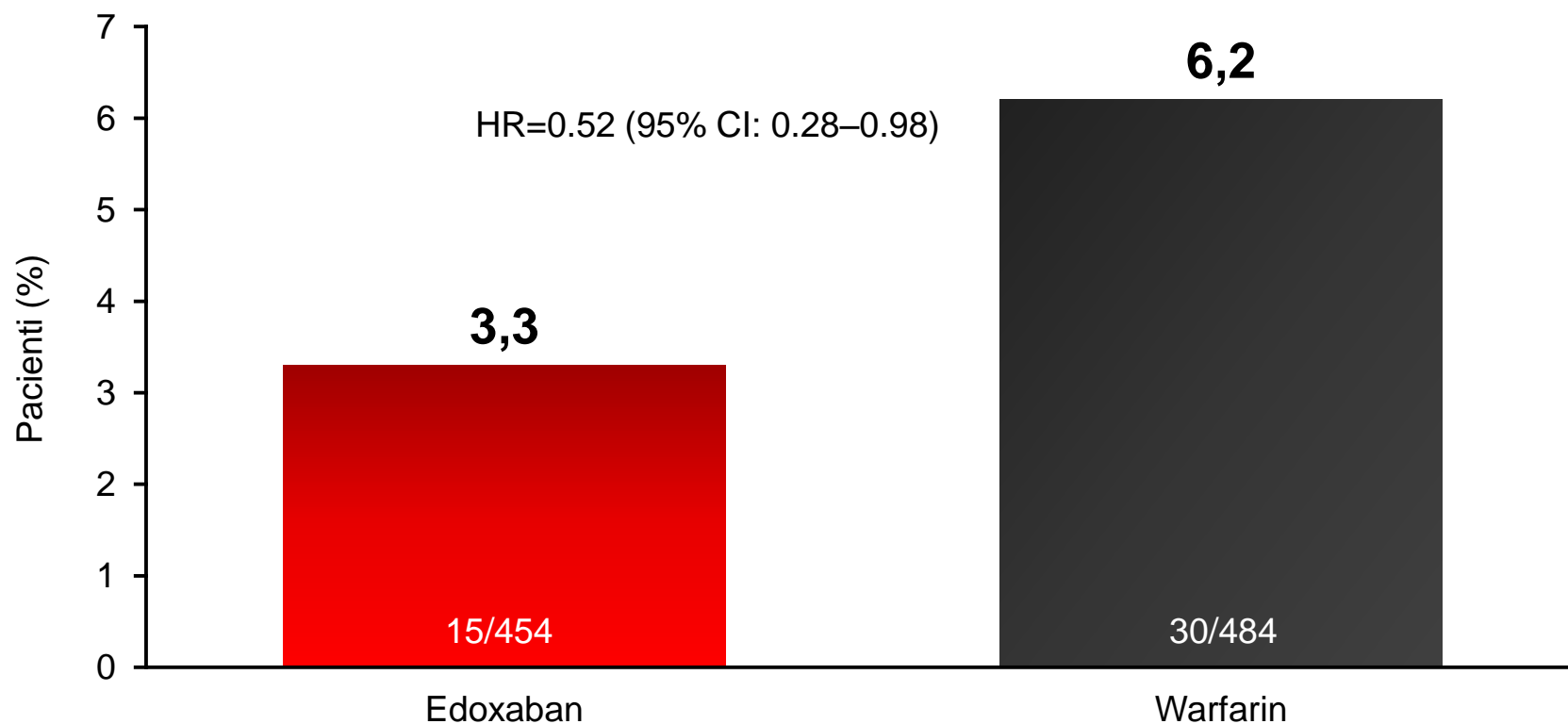
- *nemocní s plicní embolií (40%)*
- *onkologické stavy (9%)*



Zdroj: archiv VFN, Praha



# Podskupina – pacienti s PE a NT-proBNP $\geq 500$ pg/mL

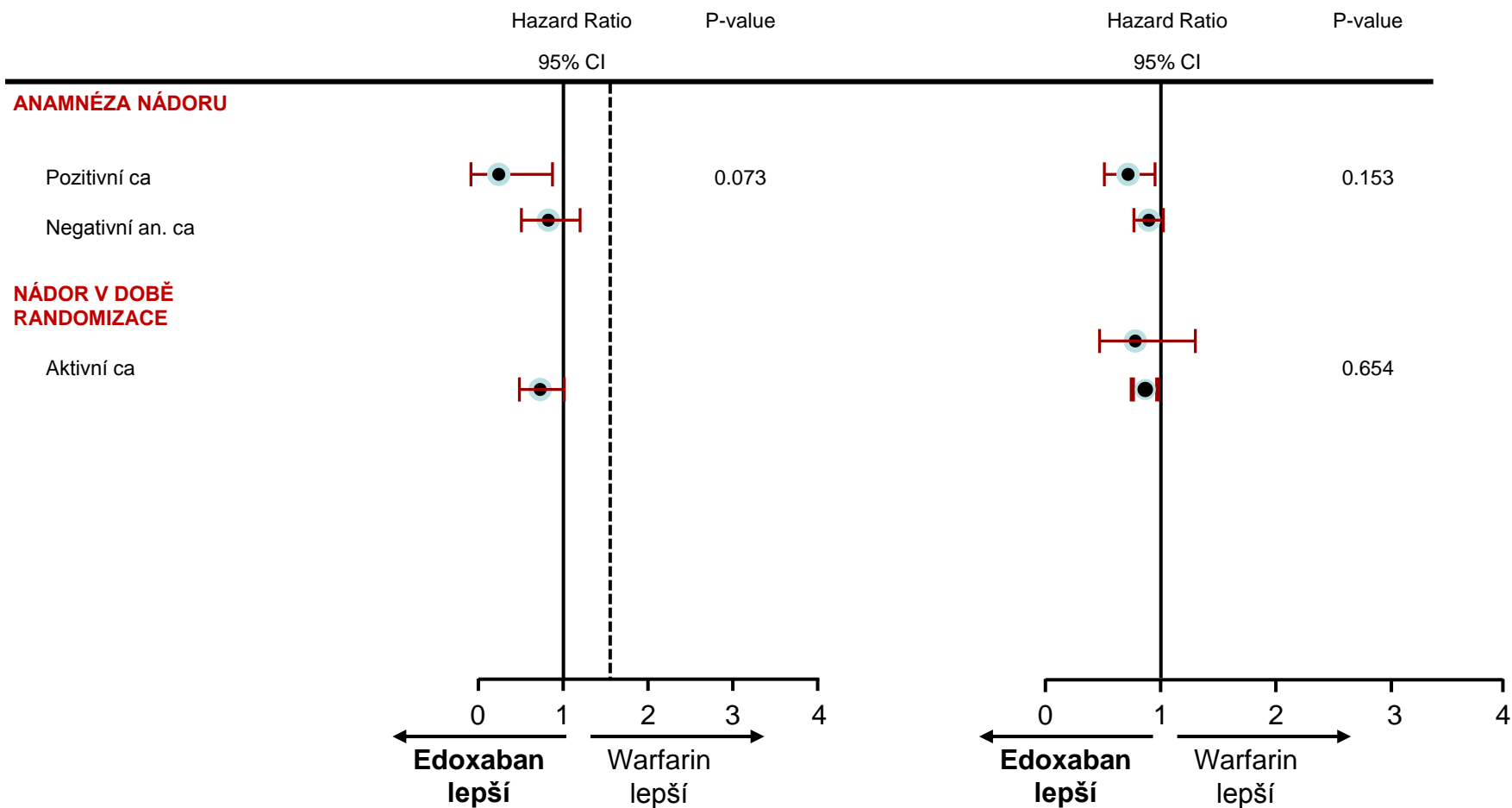


## Rekurence VTE

# Podskupiny - nádor

## Rekurence VTE

## Klinicky relevantní krvácení



## Edoxaban for venous thromboembolism in patients with cancer: results from a non-inferiority subgroup analysis of the Hokusai-VTE randomised, double-blind, double-dummy trial.

Raskob GE<sup>1</sup>, van Es N<sup>2</sup>, Segers A<sup>3</sup>, Angchaisuksiri P<sup>4</sup>, Oh D<sup>5</sup>, Boda Z<sup>6</sup>, Lyons RM<sup>7</sup>, Meijer K<sup>8</sup>, Gudiz I<sup>9</sup>, Weitz JI<sup>10</sup>, Zhang G<sup>11</sup>, Lanz H<sup>12</sup>, Mercuri MF<sup>11</sup>, Büller HR<sup>2</sup>; Hokusai-VTE investigators.

### Author information

#### Abstract

**BACKGROUND:** Venous thromboembolism occurs commonly in patients with cancer. Direct oral anticoagulants are non-inferior to conventional anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism. We hypothesised that edoxaban, a direct oral inhibitor of activated clotting factor Xa, might be more suitable than conventional anticoagulants in the management of cancer-associated venous thromboembolism. The aim of this study was to assess the efficacy and safety of edoxaban compared with warfarin in a subgroup of patients with cancer enrolled in the Hokusai-VTE trial.

**METHODS:** We did a prespecified subgroup analysis in August, 2013, and a post-hoc analysis of non-inferiority and safety in March, 2016, of the patients with cancer enrolled in the randomised, double-blind, double-dummy, multicentre, Hokusai-VTE trial done between Jan 28, 2010, and Oct 31, 2012. In this study, patients aged at least 18 years with acute symptomatic deep-vein thrombosis or acute symptomatic pulmonary embolism (with or without deep-vein thrombosis) were assigned to receive edoxaban 60 mg once per day (or 30 mg once per day for patients with a creatinine clearance of 30-50 mL/min, bodyweight <60 kg, or who were receiving concomitant treatment with the P-glycoprotein inhibitors quinidine or verapamil) or warfarin (dose adjusted to maintain the international normalised ratio between 2.0 and 3.0) or placebos for either group for at least 3 months up to 12 months. All patients received initial therapy with open-label enoxaparin or unfractionated heparin for at least 5 days. Edoxaban (or placebo) was started after discontinuation of initial heparin; warfarin (or placebo) started concurrently with the study regimen of heparin. In our analysis we examined data for a subgroup of these patients who had a history of cancer or who had been categorised as having active cancer by the study physician at the time of enrolment. Additionally, all patients with a history of cancer were reviewed post hoc and categorised according to the presence or absence of active cancer. The primary efficacy outcome was the proportion of these patients with symptomatic recurrent venous thromboembolism during the 12-month study period, analysed in the modified intention-to-treat population, with an upper limit of the CI for the hazard ratio (HR) of 1.5. The principal safety outcome was the proportion of patients who had clinically relevant bleeding in the population of patients who received at least one dose of the study drug. This study is registered with ClinicalTrials.gov, number [NCT00986154](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00986154).

**FINDINGS:** Of 771 patients with cancer enrolled in the trial, 378 were assigned to edoxaban and 393 to warfarin. Recurrent venous thromboembolism occurred in 14 (4%) of 378 patients given edoxaban and in 28 (7%) of 393 patients given warfarin (hazard ratio [HR] 0.53, 95% CI 0.28-1.00; p=0.0007). The upper limit of this 95% CI did not exceed the non-inferiority margin of 1.5 that was prespecified for the trial. Clinically relevant bleeding (major or non-major) occurred in 47 (12%) of 378 patients who received edoxaban and in 74 (19%) of 393 patients who received warfarin; HR for clinically relevant bleeding 0.64, 95% CI 0.45-0.92; p=0.017. Major bleeding occurred in ten (3%) of 378 patients with a history of cancer who received edoxaban and in 13 (3%) of 393 who received warfarin (HR 0.80, 95% CI 0.35-1.83).

**Edoxaban – pravděpodobně stejně účinný jako warfarin, s méně klinicky významnými krváceními**




# Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism

Gary E. Raskob, Ph.D., Nick van Es, M.D., Peter Verhamme, M.D., Marc Carrier, M.D., Marcello Di Nisio, M.D., David Garcia, M.D., Michael A. Grosso, M.D., Ajay K. Kakkar, M.B., B.S., Michael J. Kovacs, M.D., Michele F. Mercuri, M.D., Guy Meyer, M.D., Annelise Segers, M.D., [et al.](#), for the Hokusai VTE Cancer Investigators\*

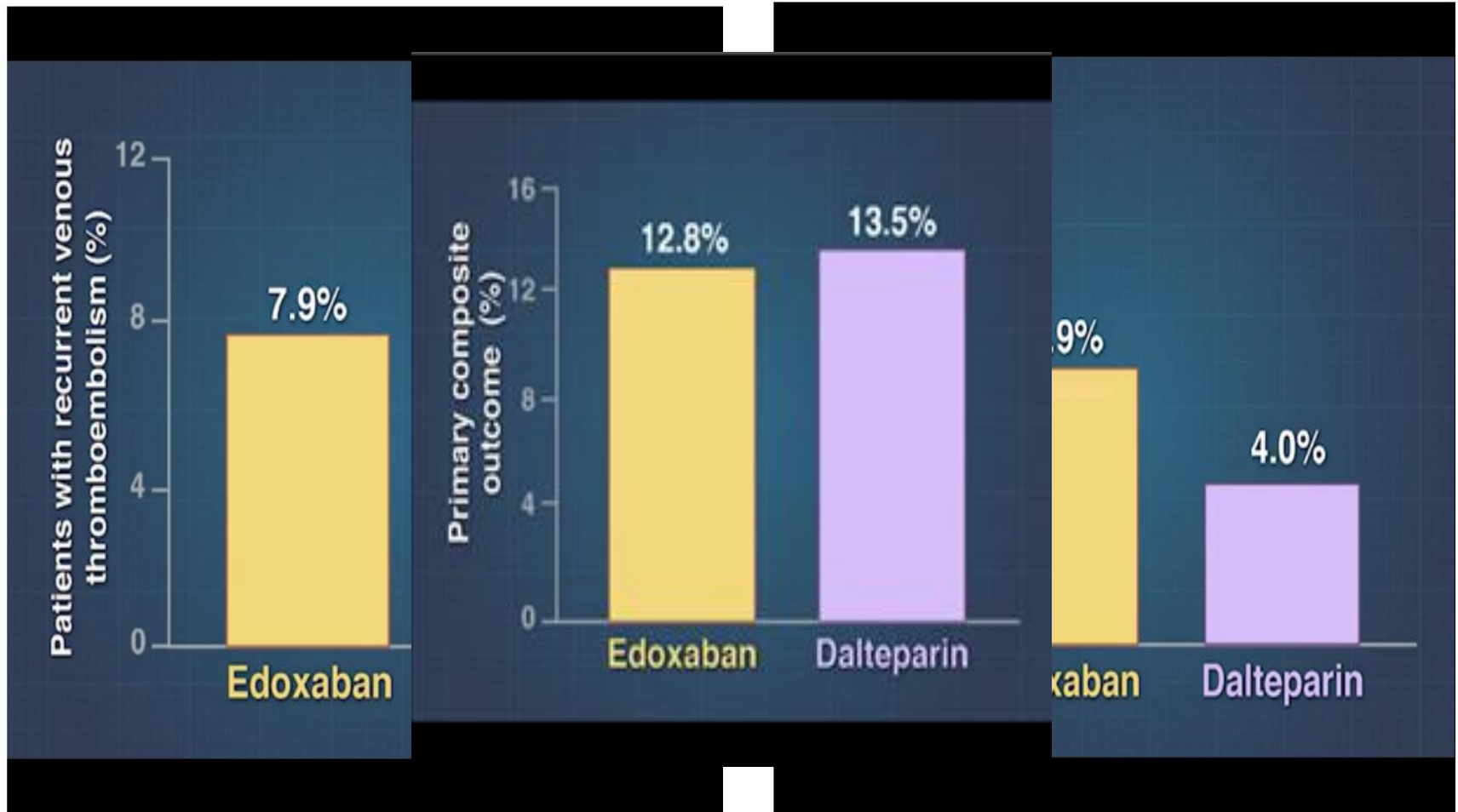
**BACKGROUND** Low-molecular-weight heparin is the standard treatment for cancer-associated venous thromboembolism. The role of treatment with direct oral anticoagulant agents is unclear.

**METHODS** In this open-label, noninferiority trial, we randomly assigned patients with cancer who had acute symptomatic or incidental venous thromboembolism to receive either low-molecular-weight heparin for at least 5 days followed by oral edoxaban at a dose of 60 mg once daily (edoxaban group) or subcutaneous dalteparin at a dose of 200 IU per kilogram of body weight once daily for 1 month followed by dalteparin at a dose of 150 IU per kilogram once daily (dalteparin group). Treatment was given for at least 6 months and up to 12 months. The primary outcome was a composite of recurrent venous thromboembolism or major bleeding during the 12 months after randomization, regardless of treatment duration.

**RESULTS** Of the 1050 patients who underwent randomization, 1046 were included in the modified intention-to-treat analysis. A primary-outcome event occurred in 67 of the 522 patients (12.8%) in the edoxaban group as compared with 71 of the 524 patients (13.5%) in the dalteparin group (hazard ratio, 0.97; 95% confidence interval [CI], 0.70 to 1.36;  $P=0.006$  for noninferiority;  $P=0.87$  for superiority). Recurrent venous thromboembolism occurred in 41 patients (7.9%) in the edoxaban group and in 59 patients (11.3%) in the dalteparin group (difference in risk,  $-3.4$  percentage points; 95% CI,  $-7.0$  to  $0.2$ ). Major bleeding occurred in 36 patients (6.9%) in the edoxaban group and in 21 patients (4.0%) in the dalteparin group (difference in risk,  $2.9$  percentage points; 95% CI,  $0.1$  to  $5.6$ ).

 **CONCLUSIONS** Oral edoxaban was noninferior to subcutaneous dalteparin with respect to the composite outcome of recurrent venous thromboembolism or major bleeding. The rate of recurrent venous thromboembolism was lower but the rate of major bleeding was higher with edoxaban than with dalteparin. (Funded by Daiichi Sankyo; Hokusai VTE Cancer ClinicalTrials.gov number, NCT02073682.)

# Výsledky studie





# Edoxaban for the Cancer-Associated Venous Thrombembolism

Edoxaban was started after a course of therapeutic-dose low-molecular-weight heparin was given subcutaneously for at least 5 days. This lead-in low-molecular-weight heparin was not required to be dalteparin; the choice of heparin and therapeutic regimen were at the discretion of the treating physician. Edoxaban was administered orally at a fixed dose of 60 mg once daily, with or without food. It was administered at a lower dose (30 mg once daily) in patients with a creatinine clearance of 30 to 50 ml per minute or a body weight of 60 kg or less or in those receiving concomitant treatment with potent P-glycoprotein inhibitors.

Dalteparin was given subcutaneously at a dose of 200 IU per kilogram of body weight once daily for 30 days,<sup>4</sup> with a maximum daily dose of 18,000 IU. Thereafter, dalteparin was given at a dose of 150 IU per kilogram once daily.<sup>4</sup> If the platelet count declined to less than 100,000 per microliter during treatment, the dose of dalteparin was temporarily reduced.

Dávka dalteparinu po 30 dnech léčby redukována na tzv. „intermediární léčebnou dávku“

Dávka edoxabanu neměněna.



# Je racionální používat snížené dávky NOAC v léčbě TEN?

**studie léčby TEN s NOAC: celkem u 27 000 nem.**

- pouze ve st. HOKUSAI-VTE zkoušena nižší dávka i v akutní fázi léčby

- RIETE registr: nižší dávky se používají u 15-20% léčených pro DVT/PE (staří, CHRI, .....u malignit .....),
- v léčbě onkologických nem. se dávky LMWH běžně snižují

# Dávky edoxabanu

- Edoxaban **60 mg 1x denně** (s jídlem nebo na lačno)
- Redukovaná dávka **30 mg 1x denně**:
  - **Při randomizaci**
    - Permanentně:
      - CrCl 30–50 ml/min
      - hmotnost ≤60 kg
    - Dočasně:
      - Komedikace P-gp inhibitory: chinidin, verapamil
  - **Během studie**
    - Permanentně při CrCl 30–50 mL/min a při >20% poklesu nebo hmotnosti ≤60 kg a poklesu >10% proti vstupní hodn.
    - Dočasně: chinidin, verapamil, erytromycin, azitromycin, klaritromycin, ketokonazol, itrakonazol

# Primární účinnost a bezpečnost - podskupina s dávkou 30 mg

Hokusai VTE

	<b>Edoxaban (N=733)</b>	<b>Warfarin (N=719)</b>	<b>Relativní riziko (95% CI)</b>
<b>Rekurence VTE</b>	22 (3.0)	30 (4.2)	0.73 (0.42–1.26)

	<b>Edoxaban (N=733)</b>	<b>Warfarin (N=719)</b>	<b>Relativní riziko (95% CI)</b>
<b>Primární endpoint: velké nebo klinicky relevantní „non-major“ krvácení, n (%)</b>	58 (7.9)	92 (12.8)	0.62 (0.44– 0.86)
<b>Velké krvácení, n (%)</b>	11 (1.5)	22 (3.1)	0.50 (0.24– 1.03)

The Hokusai-VTE Investigators. N Engl J Med 2013;369:1406–1415

# Je racionální používat snížené dávky NOAC v léčbě TEN?

studie léčby TEN s NOAC

- ve studii ...
- RIE ... registr: nižší dávky se používají u 15-20% léčených pro DVT/PE (staří, CHRI, .....u malignit .....),
- v léčbě onkologických nem. se dávky LMWH běžně snižují

**ANO**  
- jde o běžnou praxi u fragilních / onkologických nemocných



# Souhrn: edoxaban v léčbě TEN

- **Edoxaban 60 mg**, 1x denně **non-inferiorní** ve srovnání s konvenční léčbou LMWH / warfarin.
- Současně **edoxaban bezpečnější ve smyslu redukce velkých a klinicky relevantních „non-major“ krvácení.**
- Efektivita a bezpečnost sledovány **u různých podskupin** v porovnání s warfarinem – největší počty nemocných v rámci studií s NOAC, **konzistence výsledků.**
- **Účinnost edoxabanu prokázána i u nemocných s PE, s elevací NT-proBNP.**
- **Také edoxaban 30 mg bezpečnější proti warfarinu, při zachování účinnosti.**
- **Edoxaban non-inferiorní proti dalteparinu i u nemocných s maligními nádory.**



# NOAC - léky registrované a dostupné v ČR s úhradou 1 rok od stanovení dg žilní trombózy a plicní embolie

dabigatran

rivaroxaban

apixaban

edoxaban



=> možnost léčby „na míru“.

