



Angiología

www.elsevier.es/angiologia



REVISIÓN

Nuevos anticoagulantes orales en el tratamiento del tromboembolismo venoso: análisis crítico de los resultados clínicos



J.A. Páramo*, A. Alfonso y R. Lecumberri

Servicio de Hematología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España

Recibido el 2 de junio de 2014; aceptado el 30 de julio de 2014

Disponible en Internet el 7 de septiembre de 2014

PALABRAS CLAVE

Tromboembolismo venoso;
Dabigatrán;
Rivaroxabán;
Apixabán;
Edoxabán

KEYWORDS

Venous thromboembolism;
Dabigatran;
Rivaroxaban;
Apixaban;
Edoxaban

Resumen El tratamiento tradicional del tromboembolismo venoso ha consistido en la administración de heparina no fraccionada o de bajo peso molecular por vía parenteral, seguida de antagonistas de la vitamina K. En los últimos años se han realizado estudios clínicos con nuevos anticoagulantes orales que inhiben selectivamente la trombina (dabigatrán) o el factor Xa (rivaroxabán, apixabán, edoxabán), habiendo demostrado una eficacia similar o superior al tratamiento estándar, sin requerir monitorización y, en algunos casos, sin precisar anticoagulación parenteral. Sin embargo, existen algunas limitaciones derivadas del diseño de los estudios, las características de los pacientes y los esquemas terapéuticos, que aconsejan una aproximación individualizada en el tratamiento del tromboembolismo venoso empleando los nuevos anticoagulantes orales.

© 2014 SEACV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

New oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism: Critical analysis of clinical trials

Abstract The standard treatment of venous thromboembolism has been the use of parenteral unfractionated or low molecular weight heparin, followed by oral vitamin K antagonists. New oral anticoagulants that selectively inhibit coagulation proteins such as thrombin (dabigatran) and factor Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) have shown to be effective alternative treatments in venous thromboembolism patients in clinical trials, without requiring routine parenteral anticoagulation. However, these studies have a number of limitations relating to the patient enrollment and study design. All these factors will need to be considered when deciding which of the new oral anticoagulants to use in individual patients.

© 2014 SEACV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: japaramo@unav.es (J.A. Páramo).

Introducción

La trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar son 2 manifestaciones del tromboembolismo venoso (TEV) que constituyen un grave problema de salud pública y conllevan una elevada morbilidad¹. El TEV afecta a más de 1.000.000 personas cada año en Europa y 600.000 en EE. UU. El número de muertes anuales relacionadas con el TEV también es considerable, aproximadamente 540.000 y 300.000 en Europa y EE. UU., respectivamente². Además, la morbilidad también es importante, ya que los pacientes con un episodio de TEV sintomático presentan un riesgo elevado de recurrencia, que persiste largo tiempo³.

Durante más de 60 años el tratamiento estándar del TEV ha sido heparina por vía parenteral seguida por antagonistas orales de la vitamina K (AVK, por ejemplo, Sintrom®, warfarina), que consiguen una reducción del 82% del riesgo de recurrencia^{4,5}. Sin embargo, este régimen es complejo de instaurar en la práctica clínica y presenta numerosas limitaciones; por ejemplo, la heparina no fraccionada, la de bajo peso molecular y el fondaparinux requieren administración parenteral, mientras que los AVK tienen un inicio lento de acción, requieren monitorización regular de los valores del índice normalizado internacional y presentan numerosas interacciones con fármacos y alimentos⁶. Estas limitaciones hacen que el tratamiento del TEV sea complicado y afecte negativamente la calidad de vida de los pacientes.

En los últimos años se han desarrollado nuevos anticoagulantes orales (NACO) que incluyen inhibidores del factor Xa (rivaroxabán, apixabán y edoxabán) y de la trombina (dabigatrán), que actúan directamente sobre factores de coagulación, no requieren monitorización de laboratorio y presentan escasas interacciones farmacológicas⁷⁻⁹.

Resultados de estudios clínicos con nuevos anticoagulantes orales en el tromboembolismo venoso

Los principales resultados con NACO en el tratamiento de la fase aguda y en la prevención secundaria de TEV se muestran en las [tablas 1 y 2](#).

Fase aguda del tromboembolismo venoso

El estudio RE-COVER I comparó heparina/dabigatrán 150 mg 2 veces al día con heparina/warfarina en la prevención de TEV recurrente o fatal y demostró que el primer régimen fue no inferior a heparina/warfarina ($p < 0,001$)¹⁰. Dabigatrán se asoció, además, con una menor incidencia de hemorragias mayores o clínicamente relevantes. El estudio RE-COVER II, con un diseño similar al anterior, confirmó la eficacia de dabigatrán en el tratamiento de la fase aguda del TEV demostrando no inferioridad y menor riesgo hemorrágico que heparina/warfarina¹¹. Se han obtenido resultados similares con rivaroxabán comparado con enoxaparina/warfarina, tanto en trombosis venosa profunda proximal sintomática (EINSTEIN-DVT) como en embolismo pulmonar (EINSTEIN-PE). Ambos estudios encontraron que rivaroxabán fue no inferior a enoxaparina/VKA en la prevención de TEV recurrente^{12,13}. Asimismo, rivaroxabán se

asoció con una incidencia similar de hemorragia mayor o clínicamente relevante, e incluso en el EINSTEIN-PE la incidencia de complicaciones hemorrágicas fue inferior a la terapia estándar¹³. El estudio AMPLIFY demostró que apixabán fue no inferior a la terapia convencional con enoxaparina/warfarina, y se asoció con un riesgo significativamente menor de complicaciones hemorrágicas mayores o clínicamente relevantes¹⁴. Finalmente, el estudio Hokusai-VTE demostró que edoxabán fue no inferior a warfarina en la prevención de TEV sintomático recurrente, y se asoció con una significativa reducción de complicaciones hemorrágicas mayores o clínicamente relevantes en relación con warfarina en análisis realizado a los 12 meses^{15,16}. En un 17,5% de la población se ajustó la dosis (de 60 a 30 mg), y entre aquellos con dosis ajustada, la incidencia de TEV recurrente fue de un 3% en el grupo de edoxabán y de un 4,2% en el grupo de warfarina (odds ratio 0,73, intervalo de confianza 95% 0,42-1,26).

Prevención secundaria del tromboembolismo venoso

La duración del tratamiento del TEV no se ha establecido con precisión porque el beneficio sobre la prevención de la recurrencia debe estar equilibrado con el posible riesgo hemorrágico. La duración va a depender, además, del carácter transitorio o idiopático del episodio trombótico. Si bien clásicamente se han empleado AVK en el tratamiento a largo plazo, estudios recientes empleando NACO (dabigatrán, rivaroxabán y apixabán) parecen ofrecer resultados prometedores.

El estudio RE-MEDY¹⁷ comparó dabigatrán con warfarina durante 6 a 36 meses tras el tratamiento inicial del TEV. Dabigatrán mostró no inferioridad en la incidencia de TEV recurrente, sintomático o fatal, pero con una menor incidencia de complicaciones hemorrágicas, si bien en el grupo de dabigatrán se observó una tasa más elevada de síndromes coronarios en relación con warfarina ($p = 0,02$). El estudio RE-SONATE comparó dabigatrán con placebo durante 6-18 meses tras el tratamiento inicial. La rama de tratamiento a largo plazo fue significativamente más eficaz ($p < 0,001$) en la prevención de TEV sintomático, recurrente y mortalidad; sin embargo, el tratamiento se asoció con una mayor incidencia de hemorragias mayores o clínicamente relevantes¹⁷. El estudio EINSTEIN-Extension¹² demostró que rivaroxabán durante 6-12 meses tras el tratamiento inicial se asoció con una reducción significativa de TEV recurrente en comparación con placebo ($p < 0,001$), aunque también se observó un aumento significativo de hemorragias mayores o clínicamente relevantes ($p < 0,001$). En el estudio AMPLIFY-Extension se analizaron 2 dosis de apixabán (5 y 2,5 mg), y ambas fueron superiores al placebo en la prevención de TEV ($p < 0,001$), con una tasa de hemorragia similar¹⁸. La incidencia de hemorragia mayor o clínicamente relevante fue de 2,7% en el grupo placebo, 4,3% para apixabán 5 mg y 3,2% para apixabán 2,5 mg. En conjunto, los resultados de los estudios RE-SONATE, EINSTEIN-Extension y AMPLIFY-Extension evidencian que los pacientes pueden beneficiarse del tratamiento prolongado con estos agentes, ya que reducen en hasta un 80% la recurrencia de TEV, con un ligero aumento del riesgo hemorrágico en relación con los AVK. Sin

Tabla 1 Nuevos anticoagulantes orales en el tromboembolismo venoso: comparación con heparina de bajo peso molecular/antagonista de vitamina K o este último solo

Estudio	EINSTEIN-DVT	EINSTEIN-PE	RE-COVER I	RE-COVER II	RE-MEDY	AMPLIFY	Hokusai-VTE
<i>Número de pacientes</i>	3.449	4.832	2.539	2.568	2.866	5.395	8.292
<i>Edad media (años)</i>	56,1	57,7	54,7	54,9	54,5	57	55,8
<i>NACO/dosis</i>	Rivaroxabán 15 mg ×2 días (15 días), seguido de 20 mg/día	Rivaroxabán 15 mg ×2 días (15 días), seguido de 20 mg/día	Heparina/dabigatrán 150 mg ×2/día	Heparina/dabigatrán 150 mg ×2/día	Dabigatrán 150 mg ×2/día	Apixabán 10 mg ×2 días (7 días), seguido de 5 mg ×2/día	Enoxaparina o heparina/ edoxabán 60 mg/día o 30 mg/día
<i>Diseño</i>	Aleatorizado, abierto, no inferioridad	Aleatorizado, abierto, no inferioridad	Aleatorizado, doble ciego, no inferioridad	Aleatorizado, doble ciego, no inferioridad	Aleatorizado, doble ciego, no inferioridad	Aleatorizado, doble ciego, no inferioridad	Aleatorizado, doble ciego, no inferioridad
<i>Duración (meses)</i>	3, 6 o 12	3, 6 o 12	6	6	6-36	6	3-12
<i>Criterios de exclusion</i>							
CrCl	< 30 mL/min	< 30 mL/min	< 30 mL/min	< 30 mL/min	< 30 mL/min	Insuficiencia renal severa	< 30 mL/min
Hepatopatía	Excluido	Excluido	Excluido	Excluido	Excluido	Excluido	Excluido
AINE	No recomendado	No recomendado	No indicado	No indicado	No indicado	No indicado	Excluido
<i>TEV recurrente (%)</i>	2,1 vs. 3	2,1 vs. 1,8	2,4 vs. 2,1	2,3 vs. 2,2	1,8 vs. 1,3	2,3 vs. 2,7	3,2 vs. 3,5
<i>Hemorragia mayor o clínicamente relevante (%)</i>	8,1 vs. 8,2	10,3 vs. 11,4	5,6 vs. 8,8	5 vs. 7,9	5,6 vs. 10,2	4,3 vs. 9,7	8,5 vs. 10,3

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; AVK: antagonista vitamina K; CrCl: aclaramiento de creatinina; HBPM: heparina de bajo peso molecular; NACO: nuevos anticoagulantes orales; TEV: tromboembolismo venoso.

Tabla 2 Diseño y resultado de los estudios de extensión en el tromboembolismo venoso: nuevos anticoagulantes orales vs. placebo

Estudio	EINSTEIN-Extension	AMPLIFY-Extension	RE-SONATE
Número de pacientes	1.197	2.486	1.353
Edad media (años)	58,3	56,7	55,8
Diseño	Aleatorizado, doble ciego	Aleatorizado, doble ciego	Aleatorizado, doble ciego
NACO/dosis	Rivaroxabán 20 mg/día	Apixabán 5 mg × 2 día o 2,5 mg/×2 día	Dabigatrán 150 mg × 2/día
Duración (meses)	6-12	6-12	6-18
Criterios de exclusión			
CrCl	< 30 mL/min	< 25 mL/min	≤ 30 mL/min
Hepatopatía	Exclusión	Exclusión	Exclusión
Cáncer activo	Exclusión si expectativa < 3 meses	Exclusión si anticoagulación indefinida	Exclusión
Antiagregación	AAS/clopidogrel permitido	Monoterapia permitida	No indicado
TEV recurrente (%)	1,3 vs. 7,1 (p < 0,001)	Apixabán 5 mg = 1,7 vs. 8,8 (p < 0,001). Apixabán 2,5 mg = 1,7 vs. 8,8 (p < 0,001)	0,4 vs. 5,6 (p < 0,001)
Hemorragia mayor o clínicamente relevante (%)	6,1 vs. 1,2	Apixabán 5 mg = 4,3 vs. 2,7. Apixabán 2,5 mg = 3,2 vs. 2,7	5,3 vs. 1,8
Mortalidad (%)	0,2 vs. 0,3	Apixabán 5 mg = 0,5 vs. 1,7. Apixabán 2,5 mg = 0,8 vs. 1,7	No calculada

AAS: ácido acetil salicílico; CrCl: aclaramiento de creatinina; NACO: nuevos anticoagulantes orales; NS: no significativo; TEV: tromboembolismo venoso.

embargo, la duración óptima de la prevención secundaria de TEV aún requiere estudios ulteriores, ya que únicamente dabigatrán se comparó con AVK en el estudio RE-MEDY; los restantes estudios tuvieron una duración no superior a 18 meses y los pacientes no fueron evaluados tras la suspensión de la anticoagulación en los estudios EINSTEIN-Extension y AMPLIFY-Extension.

Limitaciones de los estudios con nuevos anticoagulantes orales en el tromboembolismo venoso

Los estudios con dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán varían en términos de diseño y características de los pacientes. Aquellos que compararon NACO con heparina de bajo peso molecular o AVK fueron de no inferioridad. Además, en todos ellos la insuficiencia renal severa fue un criterio de exclusión. Diferencias en el diseño incluyen el uso de heparina inicialmente, el carácter abierto o doble ciego, la administración de una o 2 dosis diarias y la duración del periodo de seguimiento^{19,20}.

Diseño de los estudios

El diseño de los estudios EINSTEIN-PE y EINSTEIN-DVT comparando rivaroxabán con heparina/AVK fue abierto, en contraste con los que emplearon dabigatrán, apixabán y edoxabán comparados con AVK²⁰. Otra diferencia sustancial fue el empleo de heparina inicialmente en los estudios

RE-COVER I y II con dabigatrán, y en el Hokusai-VTE con edoxabán, mientras que no fue empleada en los estudios con rivaroxabán y apixabán.

Se empleó una sola dosis diaria en los estudios de rivaroxabán y edoxabán, mientras que un régimen de 2 dosis/día fue utilizado con dabigatrán y apixabán. No se realizó ajuste de dosis en ninguno de los estudios, excepto en el Hokusai-VTE, que fue, además, el único que analizó a todos los pacientes en el mismo periodo de tiempo (12 meses), independientemente de la duración del tratamiento.

Características de los pacientes

La edad es un claro factor de riesgo para hemorragia y pronóstico adverso en pacientes anticoagulados por TEV²¹.

La edad media de los pacientes en los diferentes estudios fue de 54-58 años, por lo que los pacientes más ancianos estuvieron infrarrepresentados²². Los sujetos incluidos fueron predominantemente de raza caucásica en la mayoría de los estudios (94,8% en el estudio RE-COVER y 70% en el Hokusai-VTE).

Los sujetos obesos (índice de masa corporal ≥ 35 /kg/m²) no fueron aleatorizados en un número significativo. Por ejemplo, la media del índice de masa corporal en el estudio RE-COVER fue de 28,9. La proporción de pacientes que pesaban más de 100 kg fue de un 15% en el Hokusai-VTE, un 19% en el AMPLIFY y un 14% en los estudios EINSTEIN^{10,16}.

Los estudios AMPLIFY y AMPLIFY-Extension excluyeron a los pacientes con aclaramiento de creatinina < 25 mL/min^{14,18}. Se incluyeron en la rama apixabán un

6% de pacientes con aclaramiento < 50 mL/min. En Hokusai-VTE y EINSTEIN se excluyó a los sujetos con aclaramiento de creatinina < 30 mL/min^{12,13,16}.

Las diferentes publicaciones aportan escasa información en relación con interacciones medicamentosas. En los estudios AMPLIFY y EINSTEIN se excluyeron los pacientes que estaban recibiendo inhibidores/inductores del citocromo P-450^{12,18}. Finalmente, si bien se permitió el empleo de agentes antiplaquetares (generalmente dosis bajas de ácido acetil salicílico), solo en el Hokusai-VTE se analizaron los resultados en relación con hemorragia, sin que el empleo de ácido acetil salicílico tuviera un efecto deletéreo sobre la eficacia y seguridad de edoxabán¹⁶.

Por consiguiente, la inclusión limitada de sujetos ancianos, muy obesos, con insuficiencia renal y raza no blanca hace que no puedan generalizarse los resultados en la práctica clínica. Tampoco el escaso número de pacientes con cáncer incluidos en los estudios mencionados permite establecer indicaciones claras en esta población. Si bien un metaanálisis reciente evidencia que pueden ser eficaces, los resultados se han comparado con los AVK, que no se consideran el tratamiento de elección a largo plazo en esta población²³.

Uso y duración de heparina en la fase aguda

La duración y uso de heparina antes del inicio de los NACO varió en los diferentes estudios; en el RE-COVER la duración media de anticoagulación parenteral fue de 7 días, y en el Hokusai-VTE de 5 días, por lo que no es posible indicar un esquema de monoterapia desde el inicio cuando se empleen dabigatrán y edoxabán^{10,11,16}. El EINSTEIN-PE y EINSTEIN-DVT excluyeron a los pacientes que hubieran recibido más de 48 h de anticoagulación parenteral^{12,13}, y el AMPLIFY excluyó a los pacientes que habían recibido más de 24 h de tratamiento con heparina de bajo peso molecular subcutánea o más de 36 h con heparina intravenosa. Asimismo, son escasos los pacientes que han recibido exclusivamente monoterapia con rivaroxabán y apixabán, ya que en aproximadamente un 80-90% se había administrado una dosis de heparina parenteral previa a la aleatorización. Sin embargo, un subgrupo del EINSTEIN no encontró diferencias entre los que recibieron exclusivamente rivaroxabán y aquellos que habían iniciado terapia parenteral¹².

Duración del tratamiento

Se trata de un factor clave que debe tener en consideración el balance hemorragia/trombosis de cada paciente. La duración óptima del tratamiento del TEV sigue siendo controvertida en las diferentes guías clínicas^{24,25}. En la mayoría de los estudios no existe un periodo de seguimiento prolongado, y las tasas de recurrencia tras el cese de NACO en comparación con warfarina no están reportadas. La única excepción es el Hokusai-VTE, que es el más numeroso (n = 8.292) y en el que todos los pacientes fueron analizados al cabo de 12 meses, realizándose un ajuste de dosis dependiendo de las características individuales y el tratamiento concomitante¹⁶. Por consiguiente, si bien los estudios de extensión realizados hasta la actualidad con dabigatrán, rivaroxabán y apixabán pueden orientar en qué categoría

de pacientes la anticoagulación prolongada podría estar más indicada, se precisan estudios adicionales sobre la duración del tratamiento en pacientes con TEV espontáneo y extenso.

Discontinuación del tratamiento

La adherencia al tratamiento anticoagulante se considera un factor clave para evitar las recurrencias de TEV²⁶.

En relación con los estudios con diseño abierto, los doble ciego suelen tener mayores tasas de discontinuación del tratamiento, que fue de un 15,2% en el estudio RE-COVER, comparado con el 11,5% en el EINSTEIN-PE y el 12,8% en el EINSTEIN-DVT, mientras que en el Hokusai-VTE fue solo de un 4,2%. Es importante señalar que los NACO poseen una vida media más corta que los AVK, por lo que la omisión de una dosis puede exponer al paciente a un alto riesgo de recurrencia.

Conclusiones

Los NACO, dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán, han demostrado un claro potencial como alternativa terapéutica en el TEV, tanto por su eficacia similar a la terapia estándar como por su perfil de seguridad²⁷. Sin embargo, los estudios clínicos realizados presentan una serie de limitaciones, fundamentalmente relacionadas con las características de los pacientes y el diseño de los estudios, ya que todos ellos han incluido una gran mayoría de sujetos de raza caucásica, una escasa proporción de pacientes jóvenes y ancianos, y pocos sujetos obesos o con comorbilidades asociadas. La mayoría de ellos tuvieron un periodo de seguimiento relativamente corto, por lo que la información sobre la duración del tratamiento es limitada. Todos estos factores deben ser tenidos en cuenta a la hora de decidir qué NACO emplear en un paciente concreto.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Páramo JA, Lecumberri R. Tromboembolismo venoso: una llamada urgente a la acción. *Med Clin (Barc)*. 2009;133:547-51.
2. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:370-2.

3. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica*. 2007;92:199–205.
4. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al., American College of Chest Physicians. 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 2 Suppl:e419S–94S.
5. Abad JI, Llau JV, Páramo JA. Topical issues in venous thromboembolism. *Drugs*. 2010;70 Suppl 2:11–8.
6. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G, American College of Chest Physicians. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141 2 Suppl:e44S–88S.
7. Weitz JI, Eikelboom JW, Samama MM, American College of Chest Physicians. New antithrombotic drugs: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141 2 Suppl:e120S–51S.
8. Fontana P, Goldhaber SZ, Bounameaux H. Direct oral anticoagulants in the treatment and long-term prevention of venous thromboembolism. *Eur Heart J*. 2014;35:1836–43.
9. Schulman S. New oral anticoagulant agents - General features and outcomes in subsets of patients. *Thromb Haemost*. 2014;111:575–82.
10. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361:2342–52.
11. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 2014;129:764–72.
12. EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363:2499–510.
13. EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366:1287–97.
14. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:799–808.
15. Raskob G, Büller H, Prins M, Segers A, Shi M, Schwacho L, et al. Edoxaban for the long-term treatment of venous thromboembolism: Rationale and design of the Hokusai-venous thromboembolism study—Methodological implications for clinical trials. *J Thromb Haemost*. 2013;11:1287–94.
16. Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:1406–15.
17. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368:709–18.
18. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368:699–708.
19. Christensen E. Methodology of superiority vs. equivalence trials and non-inferiority trials. *J Hepatol*. 2007;46:947–54.
20. Beyer-Westendorf J, Buller H. External and internal validity of open label or double-blind trials in oral anticoagulation: Better, worse or just different? *J Thromb Haemost*. 2011;9:2153–8.
21. Nieto JA, Solano R, Trapero Iglesias N, Ruiz-Giménez N, Fernández-Capitán C, Valero B, et al., RIETE Investigators. Validation of a score for predicting fatal bleeding in patients receiving anticoagulation for venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2013;132:175–9.
22. Páramo JA. Nuevos anticoagulantes orales: el dilema de la anticoagulación en el anciano. *Med Clin (Barc)*. 2013;141:346–8.
23. Van der Hulle T, den Exter PL, Kooiman J, van der Hoeven JJ, Huisman MV, Klok FA. Meta-analysis of the efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with cancer-associated acute venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2014;12:1116–20.
24. Hutten BA, Prins MH. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;1:CD001367.
25. Heit JA. Predicting the risk of venous thromboembolism recurrence. *Am J Hematol*. 2012;87 Suppl 1:S63–7.
26. Parker CS, Chen Z, Price M, Gross R, Metlay JP, Christie JD, et al. The influence of patient adherence on anticoagulation control with warfarin: Results from the International Normalized Ratio Adherence and Genetics (IN-RANGE) Study. *Arch Intern Med*. 2007;167:229–35.
27. Shameem R, Ansell J. Disadvantages of VKA and requirements for novel anticoagulants. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2013;26:103–14.