

Edoxaban v klinické praxi – moderní přístup k prevenci tromboembolických příhod

Jiří Špác

Edoxaban je čtvrtým léčivem ze skupiny tzv. nových perorálních antikoagulancií (NOAC), které bylo schváleno pro léčbu venózního tromboembolismu a prevenci iktu / systémové embolizace při fibrilaci síní (FS). Jedná se o léčivo s příznivým farmakologickým profilem, jednoduchým dávkovacím schématem, minimem závažných interakcí a s účinností ověřenou velkými randomizovanými studiemi. Bezpečnost a účinnost byly u edoxabanu navíc prokázány jak v populaci starších pacientů ve věku nad 75, resp. 80 let, u nemocných se srdečním selháváním a FS po akutním koronárním syndromu, tak u pacientů podstupujících elektrickou kardioverzi.

Úvod

Před 16 lety se objevily výsledky velkých multicentrických studií prvních přímo působících antikoagulačních látek – přímých perorálních antikoagulancií (DOAC). Byly to: v roce 2009 dabigatran, v roce 2011 rivaroxaban a apixaban a poslední z nich – v roce 2013 – edoxaban. Edoxaban (vyvinutý japonskou společností Daiichi Sankyo) je vedle dabigatranu, rivaroxabanu a apixabanu čtvrtým přípravkem pro perorální antikoagulační léčbu

patřícím do skupiny nových antikoagulancií. Na trh byl uveden v roce 2015 ve Spojených státech amerických pod názvem Savaysa a v Evropě v témže roce pod názvem Lixiana. Patentová ochrana edoxabanu je platná zhruba do 18. 4. 2027 pro hlavní látku, po této době je možno očekávat vstup generických variant na trh.

Ukázalo se, že selektivní působení těchto přípravků na koagulační kaskádu s jednodušší farmakokinetikou vede k lepším léčebným účinkům, než prokázal jejich předchůdce warfarin,

a přitom jsou tyto přípravky bezpečnější po stránce fatálních krvácivých komplikací, hlavně těch nejzávažnějších (mozkové krvácení), s nižším nebo podobným výskytem středně závažných krvácení. Jejich masové využití v řadě zemí odsunulo používání antagonistů vitamínu K (VKA) jen k nižšímu procentu nemocných nebo k využití u některých speciálních indikací. Pacienti, kteří dosud neužívali antikoagulantia, dostávají DOAC, pokud nemají některou z kontraindikací jejich použití. Těžko si vzpomínám, kdy

Tab. 1 Základní charakteristiky klinicky používaných DOAC

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Biologická dostupnost (%)	6,5	80-100	50	62
Absorpce ovlivněná jídlem	Ne	+39 % a více doporučeno užívat s jídlem	Ne	+6-22 % nemá vliv na absorpci
Clearance nerenální/renální (%)	20/80	65/35	73/27	50/50
Jaterní metabolismus (cytochrom 3A4)	Ne	Ano	Ano	Ne
Potenciální lékové interakce	Inhibitor P-gp	Substrát CYP3A4 a inhibitor P-gp	Substrát CYP3A4 a inhibitor P-gp	Slabý inhibitor P-gp
Doba do maximální inhibice (hodiny)	0,5-2	1-4	1-4	1-2
Poločas eliminace	12-17	5-13	8-15	6-11
Doporučeno pro CrCl	> 30 ml/min	> 15 ml/min	> 15 ml/min	> 15 ml/min

DOAC – primární perorální antikoagulantia; CrCl – clearance kreatininu; P-gp – P-glykoprotein

jsem naposledy začal s léčbou warfarinem *de novo* u nemocného s FS. Zůstala jediná otázka – jak vybírat mezi těmito přípravky, když jejich účinek je v zásadních rysech podobný? Žádná objektivní srovnávací studie těchto přípravků nebyla provedena. Existují situace, které mohou vést k upřednostnění některého přípravku oproti jinému?

Hlavní výhody edoxabanu oproti jiným přímým antikoagulantům

Edoxaban je selektivní inhibitor FXa-serinové endopeptidázy koagulační kaskády, která je nezbytná pro štěpení protrombinu na trombin. Inhibicí faktoru Xa edoxaban snižuje tvorbu trombinu a dochází k inhibici agregace krevních destiček indukované trombinem, a tím ke snížení tvorby a progresi trombu.

O vlastnostech edoxabanu existuje i v českém písemnictví řada článků shrnujících jeho hlavní rysy.^{1,2} Jak také vyplývá z tabulky 1, edoxaban vykazuje 62% perorální dostupnost s rychlým nástupem účinku (1–2 hodiny). Má dlouhý plazmatický eliminační poločas (10–14 hodin). Dlouhá délka inhibice faktoru Xa umožňuje dávkování jednou denně, což znamená pro nemocného výrazné usnadnění léčby. Vstřebávání, a tím i účinnost edoxabanu nejsou ovlivněny jídlem, nebo jen minimálně, což zjednodušuje jeho užívání a komfort léčby pro pacienta – ten si může vybrat, kdy bude lék užívat.

Narozdí od jiných NOAC se u edoxabanu metabolismus prostřednictvím

cytochromu P450 uplatňuje z méně než čtyř procent. Tento fakt ústí v nízké riziko vzniku lékových interakcí. Transport P-glykoproteinu (P-gp) je důležitým faktorem pro všechna DOAC. Edoxaban vyžaduje úpravu dávky při souběžném užívání se silnými inhibitory P-gp, nejvíce krvácivých komplikací bylo doloženo u starších nemocných při současném užívání léků ovlivňujících tento systém.³

Funkce ledvin je klíčovým parametrem při podávání všech DOAC. Edoxaban má duální vylučování, zhruba 50 procent absorbované dávky je vylučováno renálně. Úprava dávky je doporučena na základě clearance kreatininu (CrCl). Pro správné dávkování edoxabanu je doporučeno používat Cockcroftovu–Gaultovu rovnici pro výpočet renální funkce. Dávka 30 mg je doporučena pro pacienty s CrCl 15–50 ml/min a také u nemocných s tělesnou hmotností ≤ 60 kg nebo při současném užívání specifických inhibitorů P-gp, jako jsou cyklosporin, dro-nedaron, erythromycin, ketokonazol nebo verapamil. Edoxaban se nedoporučuje u pacientů s CrCl < 15 ml/min nebo u pacientů závislých na dialýze, neboť u těchto skupin nemocných chybí dostatek klinických dat.

Při akutních situacích vyžadujících přerušování antikoagulační léčby je odhadovaný čas do normalizace hemostázy po poslední dávce edoxabanu asi 11–24 hodin, při snížené funkci ledvin ještě delší. Vysoká dávka edoxabanu musí být vysazena alespoň 72 hodin před neuraxiální blokádou nebo blokádou hlubokých nervových plexů.⁴ Rutinní koagulační testy nemusejí být při chronickém

podávání prováděny a nejsou pro stanovení jeho koncentrace příliš přínosné. Výsledky jsou kolísavé a umožňují jen orientační stanovení přítomnosti DOAC u nemocného. Prodloužení protrombinového času (PT) je citlivějším ukazatelem než aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT), ale nemá dostatečnou citlivost – je závislé na koncentraci edoxabanu a na typu použitého tromboplastinu. Normální PT nebo aPTT nevylučuje relevantní přítomnost edoxabanu. V případě krvácivých komplikací u pacientů léčených edoxabanem je třeba zjistit čas poslední užití dávky, stanovit CrCl a hodnotu hemoglobinu a provést rychlé koagulační vyšetření koncentrace edoxabanu chromogenní metodou založenou na inaktivaci faktoru Xa. Používá se stejný diagnostický test jako pro stanovení hodnoty nízkomolekulárního heparinu (LMWH), avšak kalibrovaný na standard edoxabanu. Hodnoty jsou závislé na času odběru (maximální efekt je 1–2 hodiny po užití tablety) a současně je nutno brát v úvahu funkci ledvin. Při velkém krvácení, které neohrožuje pacienta na životě, jsou navíc namísto podpůrná opatření (mechanická komprese, endoskopická či chirurgická hemostáza, volumoterapie, transfúzní terapie, čerstvá mražená plazma, fibrinogen, antifibrinolytika). V případě život ohrožujícího krvácení je u pacientů léčených edoxabanem indikováno podání koncentrátů koagulačních faktorů – koncentráty protrombinového komplexu nebo alternativně jeho aktivované formy. Idarucizumab (On-dexxa) není dle Souhrnu údajů o přípravku (SPC) určen k použití při léčbě

edoxabanem, ale některá doporučení jeho podávání připouštějí jako „off label terapii“.

Edoxaban v klinické praxi

Edoxaban byl schválen pro klinické použití k prevenci cévní mozkové příhody (CMP) a systémové embolie u pacientů s nevalvulární FS (NVFS) splňujících rizikovou stratifikaci a indikovaných k zavedení antikoagulační léčby na základě výsledků studie ENGAGE AF-TIMI 48. Tato rozsáhlá randomizovaná klinická studie porovnávala edoxaban s warfarinem u pacientů s NVFS. Prokázala se non-inferiorita edoxabanu (60 mg 1× denně) pro prevenci ischemické CMP a systémové embolie. Současně studie potvrdila superioritu edoxabanu v prevenci hemoragické CMP a snížení výskytu závažného krvácení obecně.

Data z běžné klinické praxe o edoxabanu, který vstoupil do klinické sféry jako poslední, poskytl registr ETNA AF-Europe – dosud největší prospektivní neintervenciční studie hodnotící účinky jednoho xabanu v rámci běžné péče.⁵ Velké observační (kohortové) studie, které hodnotily bezpečnost a účinnost edoxabanu v reálné klinické praxi, probíhaly v Hongkongu s využitím dokonale celoměstské databáze zdravotní péče. Ukázalo se, že výskyt jaterního poškození byl pouze 1,5 %, což je méně než u dabigatranu (1,8 %), rivaroxabanu (2,1 %) nebo apixabanu (2,5 %) a výrazně méně než u warfarinu (3,7 %). Podobně výskyt zlomenin kyčle byl nižší než u nemocných užívajících warfarin.

Velké srovnávací kohortové studie, např. analýza autorů Lau a kol. v roce 2022, zahrnující více než 500 tisíc nemocných s FS, potvrdily, že všechna hlavní DOAC jsou v běžné klinické praxi účinnější než warfarin v prevenci ischemické CMP a systémové embolie. Mezi jednotlivými DOAC byly rozdíly malé, ale trend ukázal, že edoxaban má velmi nízké riziko krvácení a účinnost srovnatelnou s apixabanem nebo dabigatranem.

Také při provádění elektrické kardioverze u NVFS ve studii ENSURE-AF prokázal edoxaban 60 mg ve srovnání se strategií enoxaparin-warfarin účinnost a bezpečnost i v této indikaci.

Edoxaban u fibrilace síní a srdečního selhávání

Koexistence srdečního selhání (HF) a FS je spojena se špatnými klinickými výsledky. HF zvyšuje riziko CMP nebo systémové embolie (SE) u pacientů s FS, což se odráží ve skóre CHADS₂ a CHA₂DS₂-VASc běžně používaných k posuzování rizika tromboembolie. Data studie ETNA-AF-Europe naznačují, že u pacientů s FS je léčba edoxabanem účinná ve snižování vyššího rizika ischemických příhod pozorovaných při souběžném HF v celém spektru ejekční frakce levé komory (LVEF) na podobné riziko jako u pacientů bez HF během dvouletého období. Pacienti s HF zůstávají vystaveni vyššímu riziku závažných krvácivých příhod. Proto by měla být při posouzení rizika krvácení při léčbě pacientů s FS kromě skóre HAS-BLED zvažována i přítomnost HF. Riziko mortality zůstává vyšší také u pacientů s FS a HF, s nejvyšší mírou výskytu příhod u HF s LVEF < 40 %.⁶ Podobně také výsledky studie EMAYIC podporují použití edoxabanu u pacientů s FS a HF a ukazují příznivé profily bezpečnosti a účinnosti u všech podtypů HF.⁷ Výsledky potvrdily nízkou míru výskytu krvácení a ischemických příhod a tím doplňují data ze studie ENGAGE AF-TIMI 48.

Edoxaban u fibrilace síní a ischemické choroby srdeční

Asi 15 % pacientů s FS může vyžadovat zavedení stentu k léčbě koronární ischemické choroby srdeční (ICHS). Pacienti s FS podstupující perkutánní koronarografii (PCI) potřebují perorální antikoagulační terapii k prevenci kardioembolických příhod a současně antiagregační terapii k prevenci koronárních příhod.

V souladu s tím nedávne evropské, americké a japonské směrnice pro pacienty s FS podstupující perkutánní koronární intervenci (percutaneous coronary intervention, PCI) obvykle doporučují, aby trojitá terapie (antikoagulační látka + aspirin + antiagregační látka) byla deeskalována na duální terapii do jednoho měsíce po zavedení stentu a aby duální terapie byla udržována 6 měsíců až 1 rok po zavedení

stentu v závislosti na jejich ischemickém riziku. U pacientů s FS podstupujících PCI studie ENTRUST-AF-PCI ukázala, že režim založený na edoxabanu byl z hlediska krvácení podobný jako režim založený na VKA, bez významných rozdílů ve výskytu ischemických příhod (pokud jde o krvácení, dosáhl edoxaban ve srovnání s VKA non-inferiority).⁸ Po 6–12měsíčním období dvojité antitrombotické terapie je u většiny pacientů s AF-PCI CCS (pacienti s chronickým koronárním syndromem a fibrilací síní s kontrolou prostřednictvím perkutánní koronární intervence) preferováno pokračování léčby jen s použitím perorálního antikoagulancia (přičemž DOAC jsou vhodnější než warfarin).⁹

Edoxaban u nemocných vysokého věku

Starší nemocní mají podstatně vyšší prevalenci onemocnění s tromboembolickým potenciálem než mladší nemocní a s výrazně vyšším nejen trombotickým, ale i krvácivým rizikem. Výskyt FS a tromboembolických komplikací, hlavně CMP, exponenciálně stoupá s věkem v souvislosti se změnami ve stáří – chronickým srdečním a ledvinovým selháním, změnami koagulačních faktorů (vzestup hodnoty fibrinogenu, zvýšená aktivita trombocytů), zvýšením výskytu závažných kardiovaskulárních, onkologických a zánětlivých onemocnění, sníženou fyziologickou rezervou všech systémů a vyšší zranitelností vůči stresorům. Efektivita a účinnost antitrombotické léčby edoxabanem s lepšími léčebnými výsledky oproti VKA jsou také viditelné u nemocných starších 75 let. Výskyt velkých krvácení i ischemických kardiovaskulárních příhod u nich byl při léčbě edoxabanem významně nižší než při užívání VKA. Při podávání NOAC bylo u devadesátníků zjištěno o 68 % nižší riziko intrakraniálního krvácení oproti léčbě VKA při srovnatelném výskytu ischemických příhod. Pacienti s vysokým krvácivým rizikem měli prospěch z použití dávky 30 mg.¹⁰ U velmi starých japonských pacientů s NVFS (ve věku 80 let a starších), kteří byli považováni za nezpůsobitelné pro standardní perorální antikoagulační

terapii kvůli obavám z rizika krvácení, studie ELDERCARE-AF ukázala, že dávka 15 mg edoxabanu jednou denně signifikantně snížila riziko CMP nebo SE. Výskyt závažného krvácení byl při léčbě edoxabanem nesignifikantně vyšší, avšak bez nárůstu výskytu intrakraniálního krvácení nebo fatálního krvácení. To naznačuje, že 15 mg edoxabanu může být přijatelnou léčebnou možností pro prevenci CMP v této nejrizikovější populaci.

U starších nemocných dosud dlouhodobě účinně a bez komplikací léčených pomocí VKA s dobrým rozmezím hodnot INR (Mezinárodní normalizovaný poměr) se předpokládalo, že nahrazení přípravků VKA může zlepšit bezpečnost léčby eliminací těch nejzávažnějších krvácivých komplikací (mozkové krvácení apod.) V Nizozemsku prováděná randomizovaná studie FRAIL-AF u starších „křehkých“ nemocných s NVFS prokázala, že nemocní léčení DOAC mají vyšší výskyt krvácení do zažívacího traktu než

nemocní léčení VKA, a studie byla předčasně ukončena (závažné krvácení ve studijním rameni s převedením na jinou léčbu u 15,3 % pacientů oproti 9,4 % pacientů v rameni setrávajícím na léčbě VKA). Poměr rizik byl 1,69 (95% interval spolehlivosti 1,23–2,32; $p = 0,0012$).¹¹ Nemocní byli léčení všemi čtyřmi typy DOAC – (rivaroxaban – 54 %, apixaban – 19 %, edoxaban – 18 %, dabigatran – 9 %). V důsledku toho směrnice Evropské kardiologické společnosti z roku 2024 pro léčbu fibrilace síní uvádějí, že „křehcí pacienti ve věku ≥ 75 let s polyfarmacií a stabilní na VKA mohou na této léčbě zůstat, místo aby přešli na DOAC“. Vzhledem k otevřenému designu studie FRAIL-AF, jejímu předčasnému ukončení a nízké statistické síle pro detekci rozdílů ve výsledcích (včetně úmrtí a tromboembolie) však přetrvává určitá míra nejistoty ve výběru antikoagulační léčby u seniorů. Je také nutno poznamenat, že pacienti v Nizozemsku mají léčbu VKA

mnohem lépe kontrolovánu než kdekoli jinde, a data studie FRAIL-AF se tedy vztahují na nemocné s vynikající kontrolou INR. Naproti tomu největší metaanalýza studie COMBINE-AF, která sloučila individuální data více než 71 000 pacientů s fibrilací síní ze čtyř velkých randomizovaných studií – RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE a ENGAGE-TIMI 48 – s výběrem nemocných a medikace DOAC podobných jako ve studii FRAIL-AF, ukázala jiné výsledky. Prokázalo se, že oproti léčbě VKA není statistický rozdíl ve výskytu CMP/systémové embolizace a při analýze nemocných léčených apixibanem a edoxabanem se objevilo 17% snížení výskytu rozsáhlejších krvácivých příhod a jen nesignifikantní zvýšení výskytu krvácení do zažívacího traktu oproti warfarinu – tedy výsledky opačné než ve studii FRAIL-AF.¹² Porovnání výsledků studie FRAIL-AF se subanalýzou COMBINE-AF vyžaduje určitou opatrnost. Kromě designu studie (randomizovaná kontrolovaná

studie vs. *post hoc* analýza metaanalýzy ze 4 randomizovaných kontrolovaných studií) se obě populace lišily velikostí a do subanalýzy COMBINE-AF bylo zařazeno mnohem více nemocných, což umožnilo větší detekci rozdílů. Ve studii FRAIL-AF přibližně polovina pacientů převedených na DOAC dostávala rivaroxaban, naopak více než 60 % starších, křehkých pacientů a pacientů již léčených VKA v substudii COMBINE-AF dostávalo apixaban nebo edoxaban. Výsledky metaanalýzy COMBINE-AF tedy ukazují i na nutnost správného výběru DOAC u seniorů, kdy rivaroxaban a dabigatran jsou pravděpodobně poněkud méně bezpečné stran krvácivých komplikací.

Celkově platí, že by se antikoagulační léčba u starších pacientů neměla zbytečně odkládat z obav z pádů, protože benefit prevence CMP převažuje nad rizikem krvácení z pádů. Benefit

DOAC je zachován, a může být dokonce větší u křehkých a starších pacientů, zvláště při výběru správné dávky a správného přípravku. Ve srovnání s VKA a některými jinými DOAC poskytuje edoxaban bezpečnější alternativu v seniorské populaci.

Edoxaban v léčbě žilního tromboembolismu

Edoxaban byl schválen také pro léčbu žilní tromboembolické nemoci, tzn. hluboké žilní trombózy (HŽT) a plicní embolie (PE), po počáteční parenterální antikoagulační terapii na základě výsledků studie Hokusai-VTE. Tato randomizovaná, dvojitě zaslepená studie hodnotila edoxaban v léčbě HŽT a PE. Pacienti po počáteční 5–10denní terapii parenterálním antikoagulans (enoxaparin nebo nefrakcionovaný

heparin) obdrželi edoxaban nebo warfarin. Studie prokázala, že edoxaban je v léčbě HŽT a PE stejně účinný (non-inferiorní), a navíc bezpečnější než warfarin a jeho podávání je spojeno s menším výskytem závažných krvácení. Pro léčbu HŽT a PE je doporučená dávka edoxabanu 60 mg jedenkrát denně. Edoxaban vyžaduje počáteční terapii parenterálním antikoagulans po dobu 5–10 dnů před zahájením perorální monoterapie. Studie Hokusai-VTE ukázala, že účinnost a bezpečnost 30 mg edoxabanu v těchto subpopulacích jsou stejné jako účinnost dávky 60 mg, a v porovnání s warfarinem dokonce bezpečnější s nižším rizikem krvácení.

Studie Hokusai-VTE Cancer u nemocných s žilním tromboembolismem spojeným s nádory dosáhla při srovnání edoxabanu s dalteparinem non-inferiority v kombinovaném primárním



Ilustrační foto. Všechny osoby jsou modelem. Zdroj: iStock

cíli (rekurentní HŽT nebo PE nebo závažné krvácení). Zaznamenáno bylo méně tromboembolických příhod při léčbě edoxabanem, avšak více krvácení. Zvýšené riziko krvácení bylo omezeno výhradně na pacienty s gastrointestinálními (GI) nádory. U pacientů s negastrointestinálními nádory nebyl v krvácení žádný rozdíl. Na základě těchto zjištění se nedoporučuje používat NOAC u pacientů s aktivním GI nádorem.¹³

Pacienti s aktivním nádorovým onemocněním a nově diagnostikovanou izolovanou distální hlubokou žilní trombózou (DVT), jimž byl 12 měsíců podáván edoxaban, měli ve studii ONCO-DVT po dobu jednoho roku méně trombotických příhod než ti, kteří dostávali léčbu tři měsíce. Je to první a jediná randomizovaná studie, která prokazuje superioritu delšího

trvání antikoagulační terapie oproti kratšímu trvání při snižování výskytu trombotických příhod u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním. Výskyt závažného krvácení byl mírně zvýšen ve skupině s 12měsíční léčbou edoxabanem oproti 3měsíční léčbě, ale nedosahoval statistické významnosti. Navíc 75 % pacientů bylo léčeno nízkými dávkami edoxabanu, zejména kvůli jejich nízké tělesné hmotnosti. Riziko krvácení se pravděpodobně liší u různých typů nádorů.¹⁴

Klinické studie a reálná data konzistentně ukazují, že edoxaban představuje moderní a flexibilní antikoagulační přípravek s jasnými výhodami pro pacienta (včetně nemocných vyššího věku) s možností použití v širším spektru běžných klinických situací i u nemocných s rizikem vedlejších

účinků. Je účinnou a bezpečnou alternativou k warfarinu pro prevenci CMP u NVFS a pro léčbu žilního tromboembolismu. Vykazuje lepší bezpečnostní profil než VKA, zejména pokud jde o intrakraniální krvácení, a má jednodušší dávkovací schéma s méně lékovými interakcemi. Specifické populace, jako jsou velmi staří pacienti nebo pacienti s trombózou spojenou s nádorovým onemocněním (bez GI nádorů), mohou z léčby edoxabanem také významně profitovat. Klíčem k optimalizaci léčby je individuální dávkování na základě renální funkce a tělesné hmotnosti a predispozice ke krvácení.

Doc. MUDr. Jirí Špác, CSc.

II. interní klinika LF MU,
FN u sv. Anny v Brně
E-mail: jiri.spac@fnusa.cz

Literatura

- Špinarová L, Špinar J, Lábrová R. Edoxaban. *Interní Med* 2018;20:207–210.
- Černošek M, Fiala M. Edoxaban – vlastnosti a úloha v antitrombotické profylaxi při fibrilaci síní. *Interv Akut Kardiol* 2018;17:169–172.
- Luan X, Zhou D, Zhang Q. Literature-based case analysis of serious adverse drug events associated with edoxaban. *Eur J Clin Pharmacol* 2025;81:1207–1216. <https://doi.org/10.1007/s00228-025-03863-1>
- Kopp SL, Vandermeulen E, McBane RD, et al. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (fifth edition). *Reg Anesth Pain Med* Published Online First: 29 January 2025. doi: 10.1136/rapm-2024-105766
- Morrone D, Dinshaw L, de Souza JAG, et al. Edoxaban treatment in routine clinical practice is highly concordant with the 2020 European Society of Cardiology atrial fibrillation guidelines: results from the noninterventional Global ETNA-AF programme. *Eur Heart J Open* 2025;5: oeaf004, <https://doi.org/10.1093/ehjopen/oeaf004>
- Schnabel RB, et al., ETNA-AF-Europe investigators. Outcomes of patients with atrial fibrillation on oral anticoagulation with and without heart failure: the ETNA-AF-Europe registry. *Europace* 2023;25:1–12. <https://doi.org/10.1093/europace/euad280>
- Salguero-Bodes R, et al., EMAYIC Study Investigators. Edoxaban Safety and Effectiveness in Real-Life Patients with Heart Failure and Atrial Fibrillation: EMAYIC Study. *J Clin Med* 2025;14:7272. <https://doi.org/10.3390/jcm14207272>
- Vranckx P, Vaglimigli M, Eckardt L, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2019;394:1335–1343.
- Fukamachi D, Okumura Y, Matsumoto N, et al. Edoxaban Monotherapy in Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients with Coronary Artery Disease. *J Interv Cardiol* 2022;2022:5905022. <https://doi.org/10.1155/2022/5905022>
- Zimmerman A, Braunwald E, Steffel J, et al. Dose Reduction of Edoxaban in Patients 80 Years and Older With Atrial Fibrillation: Post Hoc Analysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2024;9:817–825. doi:10.1001/jamacardio.2024.1793
- Joosten LPT, van Doorn S, van de Ven PM, et al. Safety of Switching From a Vitamin K Antagonist to a Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant in Frail Older Patients With Atrial Fibrillation: Results of the FRAIL-AF Randomized Controlled Trial. *Circulation* 2024;149:279–289. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066485>
- Giugliano RP. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in older and frail patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Suppl* 2022;24 (Suppl A):A1–A10. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suab150>
- Raskob GE, et al., Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2018; 378:615–624. DOI: 10.1056/NEJMoa1711948
- Yamashita Y, Morimoto T, Muraoka N, et al. Extended anticoagulation therapy on clinical outcomes in patients with gastrointestinal cancer and isolated distal deep vein thrombosis: Insights from the ONCO DVT Study. *Eur J Intern Med* 2025;141:106400. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2025.06.029>