Studie SURVET – nový pohled na prevenci recidivy žilního tromboembolismu

MUDr. Jiří Matuška

Angiologická ambulance, MATMED, s.r.o., Hodonín

Žilní tromboembolická nemoc patří mezi nejzávažnější onemocnění oběhového systému se stále rostoucí incidencí. Dlouhodobě byla v terapii věnována pozornost jen samotné tromboembolické příhodě, přičemž délka podávání antikogulace byla relativně přesně limitována. Značné riziko recidivy tromboembolismu v delším časovém horizontu bylo dlouhodobě opomíjeno, stejně jako farmakologické prevence těchto recidiv. Klinická studie SURVET s glykosaminoglykany přinesla odlišný pohled na toto nové téma v době jinak dominantního použití (nových) direktních antikoagulantů (NOAC).

Klíčová slova: žilní trombóza, plicní embolie, sekundární prevence recidivy tromboembolismu, sulodexid, NOAC.

The SURVET study: a new insight into prevention of recurrent venous thromboembolism

Venous thromboembolic disease is among the most serious diseases of the circulatory system with an ever-increasing incidence. Treatment has been focused for a long time on the thromboembolic event itself, with the duration of anticoagulant administration being relatively accurately limited. A significant risk of recurrent thromboembolism in a longer time interval has long been neglected, as has been the pharmacological prevention of this recurrence. The SURVET clinical trial with glycosaminoglycans resulted in a different perspective on this new topic in an era of otherwise predominant use of (novel) direct anticoagulants (NOACs).

Key words: deep vein thrombosis, pulmonary embolism, recurrent deep vein thrombosis and pulmonary embolism secondary prevention, sulodexide, NOACs.

Úvod

Žilní trombóza (DVT) a s ní spojená plicní embolie (PE) představují svou incidencí a možnými komplikacemi jedno z nejzávažnějších onemocnění oběhového systému. V současnosti je plicní embolie třetí nejčastější kardiiovaskulární příčinou smrti po akutním infarktu myokardu a cévní mozkové příhodě (1). Svými projevy a průběhem akutního stadia představuje žilní trombóza onemocnění laické veřejnosti dosti známé, ovšem opředené mnoha mýty. Kombinace incidence žilního tromboembolismu (DVT/PE) a rizik jeho komplikací samozřejmě akcentuje dlouhodobou snahu o co nejefektivnější terapii akutních stadií hluboké žilní trombózy. Přes dlouhodobé velké úsilí však do relativně nedávné doby zůstávaly základem terapie pouze nízkomolekulární hepariny a antagonisté vitamínu K (u nás i celosvětově

převážně warfarin). Také celková délka podávání antikogulace, respektive její dlouhodobá extenze, zůstávala dlouhodobě spíše otázkou empirie či doporučení postavených spíše na klinických zkušenostech. I nadále panuje mezi lékaři názor, že ukončením antikoagulační léčby DVT/PE za 3 až 6 měsíců je vše vyřešeno, pacient je zdrav a vyléčen. Jde o přístup analogický s logikou podávání antibiotik. Realita je však mnohdy zcela jiná, při dobře provedeném ultrazvukovém vyšetření hlubokého žilního systému lze prokázat chronické posttrombotické změny i po ukončení antikoagulace.

Samotný fakt recidiv žilních trombóz byl dlouhodobě opomíjen, stejně jako prevence těchto recidiv. Tak tomu s jen malými výjimkami bylo až do začátku posledního desetiletí, nebyla k dispozici jasná data o riziku recidiv DVT/PE. Přitom riziko rekurence po prvním idiopatické

epizodě DVT/PE plynule roste a po 6 letech je 30–40 % (1, 2). Rekurentní žilní trombóza samozřejmě také může vést k plicní embolii. Stejně tak je dlouhodobě opomíjeno související riziko rozvoje posttrombotického syndromu, který postihuje až 29 % všech pacientů po proběhlé DVT (3), s podstatným vlivem na kvalitu života (4, 5) a se značnými socioekonomickými dopady (6, 7).

O standardních postupech sekundární prevence DVT/PE si lékaři dlouhodobě mohli nechat jen zdát. I renomovaná americká doporučení (ACCP Guidelines) jen vágně zmiňovala možnost extenze antikoagulace warfarinem. Přitom z publikovaných výsledků klinických studií s warfarinem je evidentní, že právě tato varianta antikogulace v dlouhodobém horizontu neúměrně zvyšuje riziko krvácení (i fatálního) na úroveň odpovídající riziku samotné léčené diagnózy, tedy DVT/

PE. Při hodnocení kumulovaného rizika DVT/PE a velkého krvácení ve studii PADIS-PE došlo po 42 měsících sledování k faktickému vyrovnání rizika mezi warfarinovou a placebovou skupinou (8).

Výraznou změnu v pohledu na míru rizika přinesly práce z přelomu tisíciletí, mapující rekurenci DVT (9, 10, 11). Z těchto prací vyplývá, že riziko rekurence DVT v čase prakticky plynule roste. V době 8–10 let po primární příhodě přesahuje riziko recidivy až 30%. Částečně i pod vlivem těchto dat byly navrženy klinické studie zaměřené ne na primární terapii DVT/PE, ale na prevenci recidiv. Část provedených klinických studií probíhala jako různě dlouhá extenze léčby stejným preparátem, kterým byla léčena akutní žilní trombóza, část byla koncipována jako léčba jiným preparátem, navazující na ukončenou předchozí terapii DVT/PE. Různá koncepte jednotlivých studií je jedním z důvodů různé délky podávání medikace ve studiích, což zčásti limituje možnosti komparace výsledků jednotlivých studií. Extenze délky studií sledujících riziko rekurence DVT/PE by tedy byla žádoucí.

Tyto klinické studie lze rozdělit do tří kategorií:

- 1) Studie s novými (direktními) antikoagulanty – NOAC
- 2) Studie s kyselinou acetylsalicylovou (ASA)
- 3) Studie se sulodexidem

Již proběhlé studie zahrnovaly tedy jak horkou novinku přelomu desetiletí (NOAC), tak nejstarší známé rutinní antiagregans (ASA). Sulodexid je pak zajímavou volbou z hlediska zcela odlišných mechanismů účinku. Jedná se o látku s relativně pleiotropním efektem.

Sulodexid je glykosaminoglykan, skládající se z 80% elektroforeticky rychle pohyblivé heparinové složky a z 20% deramatan sulfátu. Jeho antitrombotický efekt je pleiomorfní. Je dán kombinací efektů antitrombotických (inhibice generace trombu, profibrinolytický efekt), hemorheologických a endotelprotektivních. To vše na více úrovních. Vliv sulodexidu na celou kaskádu parametrů hemostázy může souviset i s jeho protizánětlivým působením, s ohledem na pravděpodobnou roli aktivovaných lymfocytů na tvorbě trombu (12).

V poslední době je věnována pozornost vlivu sulodexidu na endoteliální glykocalyx (13). Tato jemná vláknitá vrstva složená převážně z proteoglykanů a glykosaminoglykanů je navázána kotevními molekulami na endoteliální buňky.

Mimo jiné se předpokládá i její podíl na udržení integrity endotelu („endothelial gatekeeper“). Tím výrazně ovlivňuje i parametry adheze trombu na stěnu cévní a pronikání dalších substancí do endotelu a subendotelového prostoru (13, 14).

Sulodexid v prevenci recidivy DVT/PE byl již dříve s jistými omezeními testován v SanVal registru a Lassiera studii (15, 16). A to s poměrně překvapivým poklesem rekurence trombózy. Tyto dvě studie ovšem trpěly metodickými chybami, v dnešní době by jejich design neuspěl. Myšlenka na uspořádání dobře designované klinické studie se sulodexidem byla tedy nasnadě. Není bez zajímavosti, že základní idea nové studie byla navržena během neformální diskuse na Tradičních angiologických dnech v Praze.

Studie SURVET

Efektivita sulodexidu v sekundární prevenci recidivy DVT/PE byla hodnocena v klinické studii SURVET (Sulodexide in Secondary Prevention of Recurrent Deep Vein Thrombosis) (17).

Cílem studie bylo zjistit, zda standardní terapie sulodexidem po ukončení předchozí antikoagulace, spolu s pokračující standardní kompresní terapií, snižuje riziko rekurence hluboké žilní trombózy a/nebo plicní embolie v období dvou let.

Studie probíhala v letech 2010–2012 ve 43 centrech v 7 evropských zemích. V České republice se účastnilo 5 center, která zařadila 13% ze všech studijních pacientů, na Slovensku pak 3 centra 7% ze všech pacientů. Výsledky byly publikovány v roce 2015 (17).

Jednalo se o multicentrickou, randomizovanou, dvojité slepou, paralelní, placebem kontrolovanou studii zaměřenou na prevenci rekurence DVT u pacientů po ukončení standardní antikoagulační terapie první epizody nevyprovokované hluboké žilní trombózy.

Hodnoceno bylo jednak samotné riziko rekurence žilní trombózy a nebo plicní embolie, jednak riziko nežádoucích účinků, především krvácivých.

Vstupní kritéria

Zařazování byli pacienti starší 18 let, s dokumentovanou první nevyprovokovanou proximální hlubokou žilní trombózou (DVT) nebo plicní embolií (PE), léčenou antagonisty vitamínu K (převážně warfarin) po dobu 3–12 měsíců před randomizací. Jako nevyprovokovaná byla míněna nezpůsobená operací, sádrou, nebo dlouhodobou imobilizací.

Za limit pro proximální lokalizaci trombózy byla považována popliteální žíla (včetně). Ze studie byli vyloučeni pacienti s plicní hypertenzí po PE, s neoplazíí solidní nebo krevní, s prokázaným antifosfolipidovým syndromem nebo kongenitálním deficitem antitrombinu, se srdečním selháním NYHA 3–4 nebo se známou hypersenzitivitou k testované účinné látce (glykoasminoglykany). U žen ve fertilním věku byl vyžadován negativní těhotenský test před zařazením a souhlas s užíváním kontracepce, s výjimkou orální.

Studijní populace

Do studie bylo zařazeno celkem 629 subjektů, z nichž bylo 617 randomizováno rovnoměrně do skupiny se sulodexidem nebo s placebem. V obou skupinách byl ze sledování vyřazen 1 subjekt z administrativních důvodů. Studii ukončilo 307 subjektů v sulodexidové a 308 v placebové větvi. Do statistické analýzy nebyly zahrnuty subjekty, u kterých došlo ke stažení informovaného souhlasu, porušení protokolu, nemožnosti dále je sledovat nebo smrti z necévních příčin (1 v každé skupině). Finální statistická analýza tedy zahrnovala 263 subjektů v sulodexidové a 258 v placebové větvi.

Podávaná terapie

Pacienti byli randomizováni do dvojité zaslepených paralelních skupin v poměru 1 : 1, z nichž jedna skupina dostávala po dobu 2 let sulodexid 2x denně 2 kapsle á 250 LSU (lipasemic units) účinné látky, druhá pak 2x denně 2 kapsle placeba. Randomizace pacientů do jednotlivých skupin proběhla v intervalu 1 až 12 měsíců po ukončení předchozí terapie DVT/PE antagonisty vitamínu K (převážně warfarin). Všem pacientům bylo doporučeno pokračovat v nošení elastických kompresních punčoch II. kompresní třídy po celou dobu studie.

Hodnocené parametry

Primárním parametrem efektivity byla symptomatická, objektivně potvrzená rekurence DVT potvrzená kompresní duplexní ultrasonografií nebo nefatální či fatální plicní embolie, potvrzená CT nebo perfusní scintigrafií.

Primárním parametrem bezpečnosti bylo velké nebo klinicky relevantní krvácení. Tato byla definována následovně:

- Zjevné krvácení bylo definováno jako **velké**, pokud bylo fatální nebo se objevilo v kritické

kých lokalizací nebo vyžadovalo 2 nebo více transfuzních jednotek celé krve nebo červených krvinek.

- Klinicky **relevantní ne-velké** krvácení bylo definováno jako zjevné krvácení, které nesplnilo kritéria pro velké krvácení, ale bylo spojeno s nutností lékařské intervence, kontaktu s lékařem, přerušení studijní medikace nebo s dyskomfortem či s vlivem na běžné denní aktivity.

Sekundární hodnocené parametry byly dis-tální žilní trombóza, superficiální žilní trombóza, fatální či nefatální infarkt myokardu, mrtvice nebo akutní ischemie dolních končetin.

Výsledky studie

1. Rekurence žilního tromboembolismu

Byla zjištěna u 45 pacientů, z toho 15 ve skupině se sulodexidem (4,9 %; 95 % CI, 2,9–8,1) a 30 ve skupině s placebem (9,7 %; 95 % CI, 6,8–13,7). Proximální hluboká žilní trombóza byla zjištěna u 36 pacientů, plicní embolie u 9 pacientů, z toho 3 ve skupině se sulodexidem a 6 v placebové skupině (z toho 1 fatální ve skupině s placebem).

Následná statistická analýza prokázala v primárním hodnoceném parametru – rekurenci DVT/PE relativní riziko 0,45 (95 % CI, 0,24–0,84; $P=0,01$). Lze tedy konstatovat, že sulodexid snížil o 55 % riziko rekurence DVT/PE.

2. Krvácivé komplikace

V obou skupinách terapie nebylo popsáno žádné velké život ohrožující krvácení. Klinicky relevantní ne-velké krvácení se objevilo u dvou pacientů na terapii sulodexidem (opakovaná epistaxe u jednoho, dvě epizody krvácení po defekaci) a u dvou na terapii placebem (občasné rektální krvácení u jednoho a dysfunkční uterinní krvácení u druhého).

Sekundární cílové parametry (viz výše) nedosáhly ani v jedné skupině statistické významnosti.

Dosažené výsledky se nelišily výrazně v různých evropských zemích s různým systémem zdravotní péče.

Pohled na studii SURVET s malým časovým odstupem

Silná místa studie:

- Homogenní, reprezentativní studijní populace.

Obr. 1. Kumulativní pravděpodobnost nezopakování rekurentní příhody během 24měsíčního sledování, *adjustace analýzy s ohledem na věk, pohlaví, vstupní příhodu, délku podávání VKA a zdržení mezi koncem VKA a randomizací, Cox survival analysis, hazard ratio 0,45 [0,24–0,84]*

- Jasně definovaná doba mezi ukončením antikoagulace a zařazením do studie.
- Dostatečná délka sledování pacientů (2 roky) ve srovnání s jinými klinickými studiemi.
- Jasná kritéria pro diagnostiku žilní trombózy (kompresní duplexní sonografie).
- Použití placeba jako komaprátoru – tedy v době designu studie v podstatě standard terapie („nic nepodávat“).
- Poměrně přehledná definice krvácivých endpointů.
- Slabá místa studie:
 - Hodnocení užívání HAK – v definici první nevyprovokované trombózy jako vstupního kritéria nebyla jasně stanovena pozice trombóz vyvolaných perorální antikoncepcí.
 - Nedostatečná definice a vyšetření hereditárních trombofilí. Tento parametr by ovšem v době zahájení studie (2010) relativně zkomplikoval nábor pacientů, tím spíše, že studie probíhala v mnoha centrech po celé Evropě, tedy s různou úrovní zdravotní péče a úhrady za ni. Dostupnost genetického vyšetření byla v té době limitována i u nás. Navíc názory na to, co je a není relevantní trombofilie, se i nyní značně vyvíjí.

Shrnutí výsledků studie SURVET

Studie prokázala velmi výraznou míru redukce rizika rekurence DVT/PE až o 55 % při podávání po dobu dvou let. A to bez prokazatelného nárůstu rizika krvácivých příhod.

Srovnání klinických studií v sekundární prevenci DVT/PE

Jak již bylo zmíněno, klinických studií, věnujících se sekundární prevenci DVT/PE proběhlo více. Jejich srovnání není zcela jednoduché. Vždy je nutno vážit efektivitu z hlediska hodnoceného parametru – tedy recidivy DVT/PE vůči případnému riziku krvácení. Přitom právě tento parametr – tedy riziko i fatálního krvácení – při čistě preventivním podávání medikace je klíčové. Do jisté míry jde i o problém etický, protože fatální krvácení při preventivním podávání některých ze zmíněných preparátů sice není časté, ale může potkat kteréhokoli z jinak relativně zdravých pacientů, byť i jen po jedné žilní trombóze. Málo zvažovaným parametrem je pak obecně riziko krvácení při aktivním životním stylu zejména mladých pacientů. V dnešní době nelze zakazovat relativně rizikové sporty (cyklistika, lyžování, míčové hry) jen proto, že je

Tab. 1. Sekundární prevence recidivy DVT/PE – riziko rekurence (dle 20)

Studie	Účinná látka	Trvání terapie (měsíce)	Riziko rekurence vůči komparátoru (HR [95% CI])	
SURVET¹	Sulodexide	24	0,49 [0,27–0,92]	p = 0,02
ASPIRE + WARFASA ²	Aspirin	24 (48)	0,68 [0,51–0,90]	p = 0,08
RE-SONATE ³	Dabigatran	6	0,08 [0,02–0,25]	p < 0,001
EINSTEIN-EXT ⁴	Rivaroxaban	12	0,18 [0,09–0,39]	p < 0,001
AMPLIFY-EXT 2 ⁵	Apixaban (2,5 mg)	12	0,19 [0,11–0,33]	-
AMPLIFY-EXT 2 ⁵	Apixaban (5 mg)	12	0,20 [0,11–0,34]	-

Tab. 2. Sekundární prevence recidivy DVT/PE – riziko krvácení (dle 20)

Studie	Terapie	Trvání terapie (měsíce)	Velké krvácivé příhody	Riziko klinicky relevantního krvácení vůči komparátoru (HR [95% CI])	
SURVET¹	Sulodexid	24	0	0,97 [0,14–6,88]	p = 0,98
ASPIRE+WARFASA ²	Aspirin	24 (48)	8	1,50 [0,72–3,14]	p = 0,28
RE-SONATE ³	Dabigatran	6	2	2,92 [1,52–5,60]	p = 0,001
EINSTEIN-EXT ⁴	Rivaroxaban	12	4	5,19 [2,13–11,7]	p < 0,001
AMPLIFY-EXT 2 ⁵	Apixaban (2,5 mg)	12	2	1,20 [0,69–2,10]	-
AMPLIFY-EXT 2 ⁵	Apixaban (5 mg)	12	1	1,62 [0,96–2,73]	-

fakultativně nasazena sekundární prevence relativně rizikovým preparátem.

Tabulky 1 a 2 shrnují výsledky recentních studií v prevenci recidivy DVT/PE hodnocených parametrech.

Z tabulky 1 je dobře patrné, že preparáty z kategorie NOAC jsou velmi efektivní z hlediska redukce rizika rekurence DVT/PE. Malým překvapením je i efekt ASA. I když je ze všech srovnávaných studií nejmenší. Efekt sulodexidu byl popsán výše. Zmíněn již byl parametr délky sledování v klinických studiích.

Tabulka 2 pak shrnuje sekundární hodnocené parametry těchto studií – tedy riziko velkých či závažných krvácení. Srovnávání těchto parametrů mezi studiemi není vždy zcela jednoduché pro mírně odlišné definice jednotlivých typů závažných krvácení. Přesto je z tabulky jasné patrné, že všechny NOAC do určité míry zvyšovaly riziko závažných krvácení v průběhu klinického sledování. Nejmenší nárůst rizika (jen 1,2× vůči placebu) vykazuje apixaban v malé dávce 2,5 mg. Naopak nejvíce krvácivých kom-

plikací vykazovala ASA, což po desetiletích praxe s tímto preparátem není žádným překvapením. Studie HOKUSAI-VTP s edoxabanem probíhala 3–12 měsíců, komparátorem byl warfarin. S ostatními studiemi s NOAC (Tab. 1 a Tab. 2) ji tedy nelze validně srovnat. Zcela odlišná je situace u sulodexidu. Ten ve studii SURVET nevykázal žádný rozdíl v krvácení vůči placebu.

Všechny studie s NOAC byly relativně krátké. Jak by výsledky ovlivnilo dlouholeté podávání, nelze jasně predikovat.

Data z výše uvedených tabulek tabulky tedy lze s jistotou mírou licence shrnout takto:

- 1) ASA částečně redukuje riziko rekurence žilní trombózy, ale za cenu zvýšeného rizika krvácení. Pokud je již ASA nasazena v rámci terapie aterosklerózy, je její efekt vliv na žilní systém benefitem.
- 2) Apixaban v nízkých dávkách je velmi efektivní, riziko krvácení jen mírně zvyšuje.
- 3) Apixaban v dávce 5 mg a ostatní NOAC jsou velmi efektivní, ovšem riziko krvácení je signifikantně zvýšeno.

- 4) Sulodexid dosahuje značné redukce rizika rekurence, bez nárůstu rizika krvácení.

Stratifikace rizik farmakologické prevence rekurence DVT/PE

Rozhodování, zda vůbec zahájit preventivní podávání jakékoliv medikace k zabránění recidivy žilního tromboembolismu, leží samozřejmě na ošetřujícím lékaři. Limitem může také být ochota pacienta dlouhodobě užívat medikaci, někdy i s jistými riziky. Při rozhodování o nasazení takovéto terapie je vhodné si uvědomit, že co je dobré pro terapii, nemusí být dobré pro dlouhodobou prevenci. Je proto potřeba důsledně vážit benefity a rizika pro pacienta. Snížení rizika rekurence DVT/PE je velmi žádoucí. Nárůst rizika krvácení může být problémem, zvláště při dlouhodobém podávání. Je nutno si uvědomit, že běžný pacient v klinické praxi není laboratorní subjekt, ale člověk v běžném životě, se všemi riziky z toho vyplývajícími. Zejména aktivní jedince nelze limitovat v jejich někdy rizikových zaměstnáních nebo sportovních aktivitách.

Závěr

Prevenci rekurence DVT/PE se v posledních letech dostává více pozornosti. Lze očekávat další validní data z nových klinických studií či extenzí studií již proběhlých. Incidence DVT/PE neustále roste, zčásti i v důsledku nárůstu incidence onkologických onemocnění, rostoucího průměrného věku populace, obezita, ale i výskytu systémových onemocnění. Některé rizikové faktory DVT/PE jsou ovlivnitelné jen částečně (hormonální kontracepce, prevence peri- a postoperační trombózy). Téma prevence recidivy DVT/PE tak zřejmě bude dále nabývat na významu.

Klinická studie SURVET prokázala významný potenciál sulodexidu v prevenci recidivy hluboké žilní trombózy a plicní embolie. Redukce rizika až o 55 % byla až neočekávaným překvapením. O to zajímavější je, že podávání tohoto preparátu nevedlo k růstu rizika klinicky významného krvácení. Sulodexid tak představuje významnou novou možnost v této indikaci. Rozhodnutí, zda a který preparát v této indikaci použít, je ale samozřejmě námětem k diskusi mezi ošetřujícím lékařem a pacientem.

LITERATURA

- Heart Disease and Stroke Statistics – 2016 Update, Circulation 2016; 133: e38.
- Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, 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 February 2007; 92: 199–205.
- Prandoni P, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis, Ann Intern Med, 1996; 125(1): 1–7.
- Kahn SR, et al. Effect of postthrombotic syndrome on health-related quality of life after deep venous thrombosis. Arch Intern Med. 2002; 162(10): 1144–1148.
- Ashrani AA, et al. Impact of venous thromboembolism, venous stasis syndrome, venous outflow obstruction and venous valvular incompetence on quality of life and activities of daily living: a nested case-control study, Vasc Med. 2010; 15(5): 387–397.
- Bergqvist D, et al. Cost of long-term complications of deep venous thrombosis of the lower extremities: an analysis of a defined patient population in Sweden, Ann Intern Med. 1997; 126(6): 454–457.
- MacDougall DA, et al. Economic burden of deep-vein thrombosis, pulmonary embolism, and post-thrombotic syndrome, Am J Health Syst Pharm. 2006; 63(20 Suppl 6): S5–15.
- Couturaud, et al. Six Months vs Extended Oral Anticoagulation After a First Episode of Pulmonary Embolism The PA-DIS-PE Randomized Clinical Trial, JAMA 2015.
- Prandoni, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis, Ann Intern Med 1996; 125: 1–7.
- Heit JA, et al. Risk Factors for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism A Population-Based Case-Control Study, Arch Intern Med 2000; 160: 761–768.
- Baglin T, et al. Risk factors for venous and arterial thrombosis, J Thromb Haemost 2009; 7: 287–290.
- Savchenko AS, Martinod K, Seidman MA, et al. Neutrophil extracellular traps form predominantly during the organizing stage of human venous thromboembolism development, J Thromb Haemost. 2014; 12(6): 860–870. doi: 10.1111/jth.12571.
- Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, et al. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization, Pflugers Arch. 2007; 454(3): 345–359.
- Masola V, et al. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects, Int Angiol. 2014; 33(3): 243–254.
- Lassiera A, et al. A Study on the Safety, Efficacy, and Efficiency of Sulodexide Compared with Acenocoumarol in Secondary Prophylaxis in Patients with Deep Venous Thrombosis, Angiology 2006; 57: 53–64.
- Errichi BM, et al. Prevention of Recurrent Deep Venous Thrombosis with Sulodexide: The SanVal Registry, Angiology, 2004; 55: 243–249.
- Andreozzi GM, Bignamini AA, Davi A, et al. Sulodexide for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism, Circulation. 2015; 132: 1891–1897.
- Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al. d-Dimer Testing to Determine the Duration of Anticoagulation Therapy, N Engl J Med 2006; 355: 1780.
- Fahrni J, Husman M, Gretener SB, et al. Assessing the risk of recurrent venous thromboembolism – a practical approach, Vasc Health Risk Manag. 2015; 11: 451–459.
1. Andreozzi GM, et al. Circulation. 2015; 132: 1891–1897. 2. Simes J, et al. Circulation. 2014; 130: 1060–1071. 3. Schulman S, et al. N Engl J Med. 2013; 368(8): 709–718. 4. The EINSTEIN Investigators. N Engl J Med. 2010; 363: 2499–2510. 5. Agnelli G, et al. N Engl J Med. 2013; 368(8): 699–708.