일시적 위험인자 없는(unprovoked) 정맥혈전증이 처음 발생한 환자에서 적절한 항응고제 선택과 치료 기간

최원일,^{1*} 김양기²¹계명대학교 동산병원 내과, ²순천향대학교 서울병원 내과

The Optimal Duration and Selection of Anti-coagulants after First Episode of Unprovoked Venous Thromboembolism

Won-Il Choi,^{1*} Yang-Ki Kim²¹Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea²Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Hospital, Seoul, Korea

Received: 17 June 2018

Revised: 17 July 2018

Accepted: 29 July 2018

***Corresponding author:**

Won-Il Choi, M.D.

Department of Internal Medicine,
Keimyung University Dongsan Hospital
56 Dalseong-ro, Jung-gu, Daegu 41931,
Korea

Tel: +82-53-250-7996

Fax: +82-53-250-8379

E-mail: wchoi@dsmc.or.kr

The first attack of venous thromboembolism (VTE) patients without transient risk factors recur in a significant number of patients after discontinuation of therapy. Remaining vein occlusion and D-dimer elevation after VTE treatment suggest an increase in the risk of VTE recurrence. Direct oral anti-coagulant (DOAC) has been shown to replace vitamin K antagonists in VTE therapy, and the safety of DOACs has been proven in many studies, and the efficacy is not inferior to that of vitamin K antagonists. For secondary prevention of VTE, the dose of rivaroxaban can be lowered to 10 mg/day to maintain the preventive effect and reduce the frequency of bleeding. Anticoagulation therapy does not reduce the risk of recurrence of VTE and can only delay the recurrence. Therefore, if the risk of bleeding is not high, anticoagulation therapy should be indefinitely extended to prevent recurrence of VTE. Predictive rules can help identify patients with a low risk of recurrence after the first episode of unprovoked VTE, and it may be safe to stop after three months of anticoagulant therapy based on its criteria. In conclusion, it is necessary to consider extending the treatment period indefinitely for secondary prevention of the first unprovoked VTE. However, the risks of bleeding and recurrence should be considered to determine the duration of the extended treatment. Finally, the role of DOAC in long-term and short-term treatment has increased.

Keywords: Venous thromboembolism, Unprovoked, Recurrence, BleedingCopyright © Korean Society on Thrombosis
and Hemostasis. All rights reserved.

배경

서구에서는 정맥혈전색전증(venous thromboembolism, VTE)이 심근 경색 및 뇌졸중에 이어 세 번째로 흔한 심혈관 질환이다.^{1,2} 국내에서는 서구과는 달리 VTE의 발생 빈도가 낮지만 해마다 증가하고 있다.^{3,4} 특히 고령의 여성의 경우 외국의 VTE 발생 빈도와 차이가 거의 없을 정도로 높다.^{5,6}

동양인을 대상으로 한 대만(Taiwan)의 연구를 보면 일시적 위험인자 없는(unprovoked) VTE의 재발률이 3년에 15% 정도로 서구와 비교해 낮지 않은 것으로 보인다.⁷ VTE는 경제적으로도 상당한 부담을 초래하는데, 재발 및 재입원으로 인해 의료 비용이 상당히 증가한다.⁸

따라서, 일시적 위험인자 없는 VTE가 처음 발생한 환자에서 출혈의 위험도가 높은 환자와 재발의 위험도가 낮은 환자를 제외한 모든 환자에서 이차 예방(항응고제를 연장 치료)을 고려하고자 한다.

만성 질환으로의 정맥혈전색전증

정맥혈전색전증(VTE)의 합병증으로는 혈전후증후군(post-thrombotic

syndrome)과 만성혈전색전폐고혈압(chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH)을 들 수 있다. 혈전후증후군은 만성 정맥 기능 부전으로 통증, 부종을 특징으로 하며 궤양이 발생하기도 한다. 심부정맥혈전(deep vein thrombosis, DVT)을 적절히 치료한 후에도 20-50%까지 혈전후증후군이 발생한다는 보고가 있다.⁹ 혈전후증후군은 DVT의 가장 흔한 합병증이며, DVT 재발의 위험인자이다.¹⁰⁻¹² CTEPH은 일반적으로 폐색전증(pulmonary embolism, PE) 이후에 발생하는 것으로 알려졌지만 약 25%에서는 폐색전의 병력이 없다.¹³ CTEPH은 우심실부전의 증상인 호흡 곤란, 말초 부종, 실신 등을 특징으로 한다. PE 후 CTEPH 발생률은 1-4%이다.¹⁴⁻¹⁷ 이러한 만성 합병증은 삶의 질을 떨어뜨리고, 의료비용을 많이 증가시키게 된다.^{18,19}

VTE가 처음 발생한 후에 위험 요소가 일시적인지 영구적인지 여부로 재발의 위험을 분류하기 시작했다.²⁰ VTE가 일시적인 유발인자에 의해 발생했다면, 치료 후 VTE 재발 가능성도 적지만, 전이성 암과 같은 지속적인 VTE 재발의 위험 요소가 있는 경우에는 재발 위험이 높을 것으로 분류한다.

VTE 환자의 50% 이상은 위험 요소가 없이 발생한다.^{21,22} 위험 요소 없는 unprovoked VTE가 처음 발생한 환자에서 치료를 종료한 후 재발 위험

Table 1. Prediction models to assess the risk of recurrence in patients with first unprovoked VTE

	HERDOO2 ²⁹	Vienna ^{23,30}	DASH ³¹
Study populations	First unprovoked VTE	First unprovoked VTE	First unprovoked VTE
Thrombophilic blood abnormalities (protein C or S deficiency)	Excluded	Excluded	Included
Hormone associated	Excluded	Excluded	Included
Predictors for recurrent VTE [score]	Post-thrombotic signs (1) (Hyperpigmentation, edema or redness) D-dimer ≥ 250 $\mu\text{g/L}$ while taking OAC (1) Obesity (BMI ≥ 30) (1) Older age (≥ 65) (1)	Sex Location of VTE D-dimer measured 3 weeks(baseline) and 3, 9, 15, and 24 months after discontinuation of OAC	D-dimer abnormal, 30 d after stopping anticoagulant therapy (2) Age ≤ 50 (1) Sex: male (1) Hormone use at time of initial VTE in women (-2)
Criteria for low risk of recurrent VTE	Women with ≤ 1		≤ 1
Validation	BMJ 2017;356:j1065 ⁵²	Blood 2015;126(16):1949-51 ⁵³ J Thromb Haemost 2015;13(5):775-81 ⁵⁴	J Thromb Haemost. 2017;15(10):1963-1970 ³²

BMI, body mass index; VTE, venous thromboembolism; OAC, oral anticoagulant.

은 1년에 8.9%, 10년에 거의 31.8%까지 증가한다.²³ VTE 치료 종결 후 재발 빈도는 3개월간의 치료 종결 후 첫 6개월에 VTE 재발 빈도가 가장 높았으며,²⁴ 다음 18개월 동안에는 재발의 위험이 거의 두 배가 되었다.²⁵ DVT와 PE 환자에서 치료 후 VTE 재발 빈도는 두 질환에서 비슷하고, DVT 환자에서 치료 후 VTE가 재발하는 경우 주로 폐색전증 형태로 재발한다.^{24,26}

심부정맥혈전증을 치료한 후 시행한 초음파 검사에서 정맥벽색이 관찰되는 경우, D-dimer 증가, 남성, 그리고 혈전후증후군이 있는 경우에는 VTE 재발의 위험이 증가한다.^{11,27,28} 정맥혈전색전증의 재발 위험을 평가하기 위해 HERDOO2,²⁹ Vienna,^{23,30} DASH³¹ 점수 분류 체계가 개발되었다(Table 1). Unprovoked VTE가 발생한 환자에서 HERDOO2와 Vienna 점수는 재발의 위험도를 평가하기 위해서 이용되고 있고, DASH 예측점수는 특히 재발의 위험도가 낮은 환자를 구별하여 항응고제를 단기간 사용할 목적으로 개발되었다.^{31,32} DASH는 D-dimer 상승(2점), 연령 50세(1점), 남성(1점), 여성에서 VTE 진단 당시에 호르몬 요법을 한 경우(-2점) 등으로 점수를 매긴다. HERDOO2에서도 재발의 위험도가 낮은 환자를 감별할 때 응용할 수 있다.

치료 정의 및 치료 약제 선택

VTE의 항응고제 치료는 전통적으로 세 가지 단계로 구분하는데, 첫 번째 단계는 VTE 진단 후 즉시 항응고 치료를 시작하며, 약제는 미분획 헤파린(unfractionated heparin, UFH) 또는 저분자량 헤파린(low molecular weight heparin, LMWH)과 경구용 비타민 K 길항제(vitamin K antagonist, VKA)와 같이 사용하거나, rivaroxaban 또는 apixaban을 단독으로 투여할 수 있다.³³ Dabigatran과 edoxaban의 경우는 첫 5일 동안 UFH 또는 LMWH로 치료한 후에 투여를 시작하는 점이 다른 직접항응고제(direct oral anticoagulant, DOAC)와 다른 점이다.^{34,35} 초기 단계(통상적으로 5일에서 2주)가 끝나고 보통 3개월이 끝나는 시점까지를 장기치료(long-term treatment)라고 하며, 항응고제는 초기치료와 같은 치료제를 사용할 수도 있고 다르게 사용할 수도 있다. 2016년에 발간된 American College of Chest Physicians (ACCP)³³ 지침서에서는 이전에 발간된(2012) 내용³⁶과 달리 급성기 정맥혈전 치료에 VKA보다 DOAC의 사용을 권장하

고 있다. 또한 지침서는 3개월을 초과하는 장기간 또는 연장 치료 시 초기 치료 약제를 계속 사용할 것을 권고하고 있다.³³

마지막 3번째 단계는 연장치료(extended therapy)인데, 장기치료에 3-6개월을 연장할 수 있지만, 종종 무기한이다.³³ 이러한 항응고제의 연장 치료개념은 2014년에 발표된 유럽 심장 학회 지침서(European Society of Cardiology, ESC)³⁷에도 기술되어 있으며, unprovoked proximal DVT 또는 PE, 그리고 암과 연관된 VTE에서 출혈의 위험성이 적을 경우 연장 치료를 할 수 있는 것으로 기술하고 있다. ESC 지침서는 연장 치료를 할 경우 VKA보다 DOAC을 사용할 것을 권장하고 있다.

암 환자의 경우에는 저분자량 헤파린(LMWH)을 권장하고 있지만, 최근 연구에 따르면 암환자의 VTE에서 edoxaban은 LMWH와 비교해서 치료 효과가 열등하지 않았고,³⁸ rivaroxaban도 암환자에서 발생한 VTE 치료에 효과적이다.^{39,40} 앞으로는 암 환자의 VTE에서도 DOAC의 처방이 더 빈번하게 이루어질 것으로 보인다. 암과 연관된 정맥혈전은 무기한으로 항응고제를 지속할 것을 권장하고 있다.⁴¹

연장 치료에서 VKA의 역할

VTE에 대해서 VKA의 장기 치료에 대한 효과는 오래전부터 연구되어 왔었다. 특발성 및 일시적 위험인자를 포함한 연구에서는 첫 번째 VTE가 발생한 환자를 대상으로 VKA를 6주간 사용한 군과 6개월 사용한 후 2년간 추적 조사를 했었고, 6개월 사용 군에서 6주간 치료한 군에 비교해 정맥혈전 재발률이 반으로 줄었다.⁴² 이후 첫 번째로 발생한 특발성 DVT 환자를 대상으로 장기간 치료한 후에 VTE 재발률을 평가하였다.⁴³ 이 연구에서는 DVT만 있는 환자들을 무작위로 3개월 치료 군과 12개월 치료 군으로 배정해서 와파린 치료를 받았다. 치료를 중단하고 1년 후에는 양군에서 모두 약 2/3의 환자에서 VTE가 재발했다. 항응고 치료를 중단하고 3년 후 추적에서 두 치료군 간에 재발률의 유의한 차이는 없었다. 이 연구를 해석하면, 항응고제 연장 치료는 재발 위험을 줄이기보다는 재발을 지연시키는 것으로 볼 수 있다. 또한 주요 출혈의 비율은 위약 군에서 3.0%, 연장 치료 군에서 1.5%였다.

PADIS-PE 연구⁴⁴는 unprovoked PE가 처음 발생한 환자에게 VKA 연장 치료의 역할을 조사했다. 6개월간의 와파린 치료 후, 폐색전증 환자는

무작위로 18개월(12개월 추가) 연장 치료 군과 위약 군으로 나누었다. 위약 군에서 재발이 13.5%에 있었던 것에 비해, VKA 연장 치료는 18개월 치료 기간에 VTE 재발의 빈도를 3.3%로 감소시켰다(Hazard ratio [HR] 0.22; 95% confidence interval [CI], 0.09-0.55; $P=0.001$). 그러나 치료군에서 VKA를 중단한 후 42개월의 시험 기간이 끝날 때는 위약 군과 치료군에서 VTE 재발 빈도가 차이가 없었다. 이 연구에서도 VKA는 재발의 위험을 줄이기보다는 재발을 지연시키는 것으로 볼 수 있다.

처음으로 특발성 VTE가 발병한 환자에서 3개월 치료 후 와파린을 위약과 비교했다.⁴⁵ 이 연구에서도 위약 군에서 유의하게 많이 VTE가 재발하였다(27.4% vs. 1.3%/patient-year; HR 0.05; 95% CI, 0.01-0.37; $P<0.001$). 이후 VTE가 재발한 환자를 중심으로 3개월간 항응고제 치료를 마친 환자에서 예방을 위해 연장 치료를 할 때, 저 강도 와파린 치료 군(international normalized ratio 목표 1.5-1.9)과 기존 강도를 유지한 군(international normalized ratio 목표 2.0-3.0)을 비교하였다.⁴⁶ 저 강도 와파린 치료는 VTE 재발의 위험도를 증가시켰고(HR 2.8; 95% CI, 1.1-7.0; $P=0.03$), 기존의 강도보다 출혈도 더 많이 발생했다(39 vs. 31 events; HR 1.3; 95% CI, 0.8-2.1; $P=0.26$).

연장 치료에서 DOACs의 역할

DOAC인 dabigatran, apixaban 및 rivaroxaban이 각각 RE-MEDY/RE-SONATE, EINSTEIN, AMPLIFY-EXT란 이름으로 VTE의 치료에서 항응고 효과와 합병증 연구가 진행되었다.

RE-SONATE 연구⁴⁷에서 연구자들은 VTE 초기 치료 후 dabigatran의 12개월 연장(1일 2회 150 mg) 치료 군을 위약 대조군과 비교했다. VTE 재발 또는 사망률은 치료 군에서 유의하게 낮았다(0.4% vs. 5.6%; HR 0.08; 95% CI, 0.02-0.25; $P<0.001$). 그러나 dabigatran 투여군에서 와파린 투여군보다 주요 또는 임상적으로 연관이 있지만, 의미가 적은(clinically relevant non-major, CRNM) 출혈 비율이 유의하게 높았다(5.3% vs. 1.8%; HR 2.92; 95% CI, 1.52-5.60; $P=0.001$).

RE-MEDY⁴⁸ 임상 시험은 재발성 VTE 예방을 위해 DOAC을 VKA와 직접 비교한 유일한 연구이다. 이 연구는 최소 3개월의 치료 후, dabigatran (1일 2회 150 mg) 또는 VKA를 6-36개월 동안 환자에게 무작위 배정했다. Dabigatran과 VKA 환자군에서 각각 1.8%와 1.3%의 VTE가 재발했다(HR 1.44; 95% CI, 0.78-2.64, 비열등성에 대해서는 $P=0.01$). 두 군 간의 주요 출혈의 빈도는 다르지 않았지만, 주요 또는 CRNM 출혈의 빈도는 dabigatran 군에서 유의하게 낮았다(5.6% vs. 10.2%, HR 0.58; 95% CI, 0.41-0.71; $P<0.001$). 급성 관상동맥증후군 발생 건수는 dabigatran 군에서 더 높았다(0.9% vs. 0.2%, $P=0.02$).

Rivaroxaban의 연장 치료는 EINSTEIN-EXT⁴⁹에서 처음 평가되었는데, 원래 EINSTEIN-DVT 연구와 함께 시행되었다. EINSTEIN-EXT 연구의 환자군은 이전의 DVT의 병력이 있었던 환자가 17-20% 정도 포함되어 있었고, 60%는 unprovoked DVT로 분류되었다. 이 연구에서는 급성이면서 증상이 있는 DVT 환자를 대상으로 rivaroxaban치료 군이 이 LMWH/VKA치료 군에 비해 효과가 열등하지 않았다. EINSTEIN-EXT 연구는 이중 맹검, 무작위 연구로, 6개월에서 12개월 동안 VTE에 대한 치료를 마친 환자에서 rivaroxaban (20 mg 1일 1회)과 위약을 6개월에서 12개월 동안 연장 투여하여 상당히 오랜 기간 동안 항응고제의 치료 효과를 비교하였다. Rivaroxaban은 위약보다 VTE 재발이 유의하게 적었다(1.3% vs. 7.1%, HR 0.18; 95% CI, 0.09-0.39; $P<0.001$). 그러나 치료 군에서의 주요(0.7% vs. 0%) 및 주요 또는 CRNM 출혈 합병증의 비율이 유의하게 증가했다

(6.0% vs. 1.2%; HR 5.19; 95% CI, 2.3-11.7; $P<0.001$). 이후 시행된 EINSTEIN-CHOICE⁵⁰에서는 VTE의 연장 치료를 위해 rivaroxaban과 aspirin을 비교하였다. 무작위 이중 맹검 연구로 6개월에서 12개월간의 VTE 치료를 이미 마친 환자들에서 지속적인 항응고 치료로 2가지 다른 용량의 rivaroxaban (20 mg 또는 10 mg 1일 1회) 또는 아스피린(1일 1회 100 mg)을 1년까지 사용하였다. 치료 용량의 항응고제가 필요한 환자는 이 연구에서 제외되었다. EINSTEIN-CHOICE 연구에서는 이전의 정맥혈전의 병력이 있는 환자는 18% 내외로 적었고 대부분이 첫 번째 발생한 unprovoked VTE 환자였다. VTE의 재발은 rivaroxaban 군에서 aspirin 군보다 유의하게 낮은 빈도로 나타났으며(20 mg: 1.5% vs. 4.4 %, HR 0.34, 95% CI, 0.20-0.59; 10 mg: 1.2% vs. 4.4% HR 0.26, 95% CI, 0.14-0.47, $P=0.001$). Rivaroxaban 20 mg과 10 mg 두 군에서 주요 출혈의 빈도와 아스피린의 유의한 차이는 없었다(20 mg: 0.5% vs. 0.3%; HR 2.01; 95% CI, 0.50-8.04; $P=0.32$; 10 mg: 0.4% vs. 0.3%; HR 1.64; 95% CI, 0.39-6.84; $P=0.50$). 이 연구는 장기간 치료를 마친 후 연장치료 기간에 저용량 rivaroxaban (1일 1회 10 mg)의 개념을 도입했다. 이는 비슷한 출혈 위험성을 가진 환자의 VTE 재발의 예방에서 아스피린보다 효과적이었다.

AMPLIFY-EXT⁵¹는 무작위 이중 맹검 연구로 apixaban으로 6개월에서 12개월 동안 VTE 치료를 완료한 환자에서 apixaban 2회 투여(1일 2회 5 mg과 2.5 mg)를 12개월 연장 치료에 대해 위약과 비교했다. 이 임상 시험에 등록한 90% 이상이 첫 번째로 unprovoked VTE가 발생한 환자였다. 두 가지 용량의 apixaban군 모두 위약과 비교하여 VTE 재발 또는 사망을 감소시켰다(5 mg: 4.2% vs. 11.6%; relative risk [RR] 0.36; 95% CI, 0.25-0.53; $P<0.001$; 2.5 mg: 3.8% vs. 11.6%, RR 0.33; 95% CI, 0.22-0.48; $P<0.001$). 주요 출혈의 빈도는 그룹 간에 유의한 차이가 없었지만, 5 mg 용량군에서 주요 출혈과 CRNM 출혈을 합친 빈도가 위약보다 유의하게 높았다(4.2% vs. 2.3%; RR 1.82; 95% CI, 1.05-3.18). 2.5 mg 투여군은 위약과 유의한 차이가 관찰되지 않았다(3.0% vs. 2.3%; RR 1.29, 95% CI, 0.72-2.33).

Edoxaban은 아직 연장 치료를 목적으로 연구가 수행되지는 않았다. Hokusai-VTE 연구는³⁵ 급성 VTE 환자에게 무작위로 edoxaban 또는 와파린을 3-12개월 동안 투여하였고 효과는 치료 기간에 관계없이 12개월의 추적 조사에서 평가되었다. Edoxaban 연구에서 환자의 72% (7,227명)가 3개월 이상 계속 치료를 받았고 환자의 40% (3,320명)는 12개월 동안 계속 치료를 받았다. Edoxaban은 1차 효능 결과에서 첫 번째 재발성 VTE 또는 VTE 관련 사망으로 와파린과 유의한 차이를 보이지 않았으나 감소하는 경향을 보였고(130 vs. 146; HR 0.89; 95% CI, 0.70-1.13), 비열등성 검증에서는 유의하였다($P<0.001$). Edoxaban은 주요 또는 CRNM 출혈의 발생 빈도가 와파린군 보다 유의하게 낮았다(349 vs. 423; HR 0.81; 95% CI, 0.71-0.94; $P=0.004$).

처음 발생한 unprovoked VTE 환자의 항응고제 연장 치료와 관련해서 추가로 고려해야 할 사항들

ACCP 지침서의 2016년 개정판은 하지 DVT나 폐색전증 환자에서 첫 3개월 동안 초 치료 약제로 VKA보다 DOAC을 권고하고 있다.³³ 또한 3개월을 초과하는 장기간 또는 연장 치료 기간에도 초기 치료 약제를 지속할 것을 권고하고 있다. 위험인자가 없이 하지의 근위부(proximal)에서 발생한 DVT 또는 폐색전증 환자의 경우 재발 여부에 관계없이 중등도 이하의 출혈 위험이 있다면 환자에게는 무기한 연장 치료를 권고하고 있다. 따라서, 이 새로운 권고안에 따르면, VTE 환자의 상당수에서 무기한 항응고제

투여가 필요하다.

항응고제 연장 치료를 결정하기 위해서는 VTE의 위치, 활동성 암의 유무, VTE 유발 인자, 출혈 위험의 4가지 변수를 고려해야 한다. ACCP는 VTE가 처음 진단된 환자에게서도 unprovoked proximal DVT 또는 PE로 진단되고 출혈 위험이 중등도 이하라면 항응고제 연장 치료를 권장하고 있으며, unprovoked VTE가 재발한 경우에는 혈전의 위치와 관계없이 연장 치료를 권고하고 있다. Unprovoked VTE가 재발한 경우에도 출혈의 위험성을 평가해서 연장 치료를 결정해야 한다.

현재 VTE의 장기 치료에는 DOAC 간의 비교 연구가 없다. DOAC마다 연구 설계, 포함 및 제외 기준, 환자의 특성 차이로 인해, 각각의 개별 연구를 기초로 DOAC 약제 간 비교가 어렵다. 이런 이유로 지침서는 특정 DOAC를 권장하지 않는 대신 DOAC를 선택할 때 약물 관련 유해 사례, 개별 비용 및 적용 범위, 투여 빈도 및 환자 선호도를 고려해서 결정할 것을 권고한다. DOAC들 중 rivaroxaban과 apixaban만이 미리 설정된 저용량으로 연구가 이루어졌지만, edoxaban은 크레아티닌 청소율(CrCl) 30-50 mL/min, 체중 60 kg 미만, 또는 P-glycoprotein 억제제를 복용 중인 환자들에 대해서 용량 감량을 허용하였다.

용량을 줄이고도 항응고 효과가 유지된 EINSTEIN-CHOICE⁵⁰ 및 AMPLIFY-EXT 연구를 통해 2차 VTE 예방을 위한 연장 치료에 긍정적인 영향을 미칠 것으로 보인다. EINSTEIN-CHOICE 연구에서는 이전의 정맥혈전의 병력이 있는 환자는 18% 내외로 적었고 대부분이 첫 번째 발생한 unprovoked VTE로서 아스피린 치료군의 1년째 VTE 재발률이 5%

인 데 비해 rivaroxaban 10 mg과 20 mg군은 1-1.5%로 유의하게 낮았다.⁵⁰ AMPLIFY-EXT의 연구를 재분석하면, apixaban 연장치료를 할 경우 14명당 1명에서 VTE 재발 방지 효과가 있으며, 200명을 치료할 경우 1명에서 주요 또는 CRNM 출혈이 발생한다.⁵¹ 출혈의 부작용보다는 VTE 예방의 이점이 상대적으로 크다. EINSTEIN-CHOICE 연구는 rivaroxaban 20 mg 및 10 mg 두 군 모두에서 아스피린에 비해 VTE 재발의 상대 위험도가 70% 감소했으며, 또 rivaroxaban 투여군 모두에서 아스피린과 주요 및 CRNM 출혈의 빈도에 차이가 없었다. 그러나 EINSTEIN-CHOICE 연구는 10 mg과 20 mg을 비교하기 위해서 계획한 연구가 아니므로, 해석에 주의할 필요로 한다.

AMPLIFY-EXT 연구에서도 이전의 VTE 병력이 있었던 환자는 11-15% 정도였고 90% 이상이 unprovoked VTE 환자로 EINSTEIN-CHOICE의 환자군과는 크게 다르지 않다. AMPLIFY-EXT의 경우 75세 이상이 15% 정도로 고령의 환자가 적었고, CrCl이 50 mL/min 이상인 환자가 90% 이상인 점, EINSTEIN-CHOICE 연구에서는 CrCl이 50 mL/min 이상의 환자가 95% 이상이고, 평균 연령 58세였던 점⁴¹ 등을 처방할 때 고려할 필요가 있다. 또한 활동성 암은 대상 환자의 2-3%였고, thrombophilia 환자가 7%였다는 것을 고려한다면, EINSTEIN-CHOICE 연구결과를 일반화할 때에는 신중할 필요가 있겠다. 항응고 치료 기간 연장(extension) 연구에서 암 환자, 노인, 저체중 및 고도비만 등과 같은 환자 집단의 참여가 적었음도 고려해야 한다. 또한 중등도 이상의 신기능 장애가 있는 경우는 제외되었다. 따라서 연장 연구는 주로 중년 성인 인구를 대상으로 했으므로,

Fig. 1. Duration of anticoagulation in patients with unprovoked VTE.
VTE, venous thromboembolism.

이 외의 환자군에서는 적용할 때는 신중할 필요가 있다. EINSTEIN-CHOICE 연구의 결과에 근거하여 FDA는 VTE 재발 감소를 위해 기존의 투약으로 6개월의 초기 항응고제 치료를 마친 후 rivaroxaban을 10 mg으로 감량한 연장 치료를 승인했다.

결론

처음 발생한 unprovoked VTE 환자에서 출혈 위험이 중등도 이하라면 항응고제 연장 치료를 고려할 필요가 있다. VTE가 재발한 경우에는 출혈의 위험성을 고려해서 연장 치료를 할 필요가 있다. 항응고 치료는 VTE 재발의 위험을 줄이지는 못하고 VTE 재발을 지연시키는 역할밖에는 하지 못

하는 것으로 보인다. 따라서 재발의 위험이 있는 한 연장 치료 기간은 사실상 무기한으로 볼 수 있다(Fig. 1). 그러나, 재발의 위험성을 예측하는 예측 점수에서 재발의 위험률이 낮은 경우에는 3개월의 항응고 치료로 충분할 수 있다. DOAC은 급성기 VTE의 치료 역할뿐만 아니라 연장 치료에서도 권장되고 있다. Apixaban, dabigatran, rivaroxaban, 그리고 edoxaban 모두 연장 치료에서 효과와 안정성이 입증되어 있다. 따라서 처음 발생한 unprovoked VTE 환자에서 재발 위험이 낮지 않고 출혈 위험이 높지 않을 경우 연장 치료가 필요한 것으로 보인다. 저용량의 DOAC으로 연장 치료를 할 경우 VTE 재발 위험 감소와 함께 출혈 위험도 줄일 수 있을 것으로 보인다.

References

- Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JJ, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thrombosis and haemostasis* 2007; 98(4):756-64.
- Klok FA, Zondag W, van Kralingen KW, van Dijk AP, Tamsma JT, Heyning FH, et al. Patient outcomes after acute pulmonary embolism. A pooled survival analysis of different adverse events. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181(5):501-6.
- Hong J, Lee JH, Yhim HY, Choi WI, Bang SM, Lee H, et al. Incidence of venous thromboembolism in Korea from 2009 to 2013. *PLoS One* 2018;13(1):e0191897.
- Jang MJ, Bang SM, Oh D. Incidence of venous thromboembolism in Korea: from the Health Insurance Review and Assessment Service database. *Journal of thrombosis and haemostasis*. JTH 2011;9(1):85-91.
- Choi WI, Jo JY, Kwon YS, Kim JB, Lee MY. Incidence of pulmonary embolism among hospitalized patients. *Thrombosis research* 2012;129(4):523-5.
- Choi WI, Lee MY, Oh D, Rho BH, Hales CA. Estimated incidence of acute pulmonary embolism in a Korean hospital. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis: official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2011;17(3):297-301.
- Lee CH, Lin LJ, Cheng CL, Kao Yang YH, Chen JY, Tsai LM. Incidence and cumulative recurrence rates of venous thromboembolism in the Taiwanese population. *Journal of thrombosis and haemostasis*. JTH 2010;8(7):1515-23.
- LaMori JC, Shoheiber O, Mody SH, Bookhart BK. Inpatient resource use and cost burden of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the United States. *Clin Ther* 2015;37(1):62-70.
- Ashrani AA, Heit JA. Incidence and cost burden of post-thrombotic syndrome. *J Thromb Thrombolysis* 2009;28(4):465-76.
- Prandoni P, Kahn SR. Post-thrombotic syndrome: prevalence, prognostication and need for progress. *Br J Haematol* 2009;145(3):286-95.
- Stain M, Schonauer V, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, et al. The post-thrombotic syndrome: risk factors and impact on the course of thrombotic disease. *Journal of thrombosis and haemostasis*. JTH 2005;3(12):2671-6.
- Kahn SR, Shrier I, Julian JA, Ducruet T, Arsenaault L, Miron MJ, et al. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2008;149(10):698-707.
- Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011;124(18):1973-81.
- Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;350(22):2257-64.
- Guerin L, Couturaud F, Parent F, Revel MP, Gillaizeau F, Planquette B, et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thrombosis and haemostasis* 2014;112(3):598-605.
- Choi WI. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism: a retrospective analysis in a university teaching hospital. *Clin Exp Thromb Hemost* 2015;2(1):4-7.
- Klok FA, Dzirkowska-Diduch O, Kostrubiec M, Vliegen HW, Pruszczyk P, Hasenfuss G, et al. Derivation of a clinical prediction score for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Journal of thrombosis and haemostasis*. JTH 2016;14(1):121-8.
- Beckman MG, Hooper WC, Critchley SE, Ortel TL. Venous thromboembolism: a public health concern. *Am J Prev Med* 2010;38(4 Suppl):S495-501.
- MacDougall DA, Feliu AL, Boccuzzi SJ, Lin J. Economic burden of deep-vein thrombosis, pulmonary embolism, and post-thrombotic syndrome. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63(20 Suppl 6):S5-15.
- Kearon C, Agno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing GJ, Kyrle PA, et al. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *Journal of thrombosis and haemostasis*. JTH 2016;14(7):1480-3.
- Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(23 Suppl 1):I22-30.
- Gjonbrataj E, Kim JN, Gjonbrataj J, Jung HI, Kim HJ, Choi WI. Risk factors associated with provoked pulmonary embolism. *Korean J Intern Med* 2017;32(1):95-101.
- Eichinger S, Heinze G, Jandek LM, Kyrle PA. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation* 2010;121(14):1630-6.
- Boutitie F, Pinede L, Schulman S, Agnelli G, Raskob G, Julian J, et al. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ* 2011;342:d3036.
- Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996;125(1):1-7.
- Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, Silingardi M, Taliani MR, Miccio M, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2003;139(1):19-25.
- Prandoni P, Prins MH, Lensing AW, Ghirarduzzi A, Agno W, Imberti D, et al. Residual thrombosis on ultrasonography to guide the duration of anticoagulation in patients with deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150(9):577-85.
- Bruinstroop E, Klok FA, Van De Ree MA, Oosterwijk FL, Huisman MV. Elevated D-dimer levels predict recurrence in patients with idiopathic venous thromboembolism: a meta-analysis. *Journal of thrombosis and haemostasis*. JTH 2009;7(4):611-8.
- Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, Anderson DA, Chagnon I, Le Gal G, et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ. Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2008;179(5):417-26.
- Eichinger S, Heinze G, Kyrle PA. D-dimer levels over time and the risk of recurrent venous thromboembolism: an update of the Vienna prediction model. *Journal of the American Heart Association* 2014;3(1):e000467.
- Tosetto A, Iorio A, Marcucci M, Baglin T, Cushman M, Eichinger S, et al. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). *Journal of thrombosis and haemostasis*. JTH 2012;10(6):1019-25.
- Tosetto A, Testa S, Martinelli I, Poli D, Cosmi B, Lodigiani C, et al. External validation of the DASH prediction rule: a retrospective cohort study. *Journal of thrombosis and haemostasis*. JTH 2017;15(10):1963-70.
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149(2):315-52.
- 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(24):2342-52.
- Hokusai VTEI, Buller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369(15):1406-15.
- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. 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-96S.
- Konstantinides SV. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35(45):3145-6.
- Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378(7):615-24.
- Bott-Kitslaar DM, Saadi RA, McBane RD, Loprinzi CL, Ashrani AA, Ransone TR, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with venous thromboembolism and active malignancy: a single-center registry. *The American Journal of Medicine* 2016;129(6):615-9.
- Mantha S, Laube E, Miao Y, Sarasohn DM, Parameswaran R, Stefanik S, et al. Safe and effective use of rivaroxaban for treatment of cancer-associated venous thromboembolic disease: a prospective cohort study. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2017;43(2):

- 166-71.
41. Mavrakanas T, Bounameaux H. The potential role of new oral anticoagulants in the prevention and treatment of thromboembolism. *Pharmacol Ther* 2011;130(1):46-58.
42. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Larfars G, Nicol P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995; 332(25):1661-5.
43. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, Bagatella P, Iorio A, Bazzan M, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. *N Engl J Med* 2001;345(3):165-9.
44. Couturaud F, Sanchez O, Pernod G, Mismetti P, Jegou P, Duhamel E, et al. Six months vs extended oral anticoagulation after a first episode of pulmonary embolism: The PADIS-PE randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314(1):31-40.
45. Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999; 340(12):901-7.
46. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;349(7):631-9.
47. 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(8):709-18.
48. Schulman S, Re M, Investigators R-ST. Extended anticoagulation in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368(24):2329.
49. Investigators E, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363(26):2499-510.
50. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyrer-Westendorf J, Bounameaux H, et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2017; 376(13):1211-22.
51. 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(8):699-708.
52. Rodger MA, Le Gal G, Anderson DR, Schmidt J, Pernod G, Kahn SR, et al. Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study. *Bmj* 2017;356:j1065.
53. Tritschler T, Mean M, Limacher A, Rodondi N, Aujesky D. Predicting recurrence after unprovoked venous thromboembolism: prospective validation of the updated Vienna Prediction Model. *Blood* 2015;126(16):1949-51.
54. Marcucci M, Iorio A, Douketis JD, Eichinger S, Tosetto A, Baglin T, et al. Risk of recurrence after a first unprovoked venous thromboembolism: external validation of the Vienna Prediction Model with pooled individual patient data. *Journal of thrombosis and haemostasis. JTH* 2015;13(5):775-81.