

randomizovaných studií, porovnávající LMWH oproti antagonistům vitamínu K (VKA) v dlouhodobé léčbě (3–6 měsíců) u TEN asociované s malignitou. Výsledky konzistentně potvrdily lepší účinnost LMWH ve srovnání s VKA při srovnatelné bezpečnosti, podobně jako následná metaanalýza, dokumentující snížení relativního rizika recidivy TEN o 53 % (3). Preference LMWH k iniciální i dlouhodobé léčbě TEN u onkologických pacientů byla poté zdůrazněna i v doporučeních mezinárodních odborných společností a stala se standardním postupem (2).

Nástup nových antikoagulancií do praxe

V posledních letech se však rovněž rozšířilo naše armamentárium orální antikoagulační léčby. Postupně byla v léčbě TEN schválena 4 orální antikoagulační výrazně se lišící od warfarinu. Jejich mechanismus účinku spočívá v přímé inhibici určitého koagulačního faktoru, proto jsou nazývána přímá orální antikoagulační (direct oral anticoagulants, DOAC). Patří sem apixaban, edoxaban, rivaroxaban (inhibitory aktivovaného faktoru X) a dabigatran (inhibitor trombinu). V „registračních“ randomizovaných klinických studiích prokázala DOAC srovnatelnou účinnost a srovnatelnou či lepší bezpečnost oproti standardní léčbě TEN (LMWH následovaný VKA). Vzhledem k jejich výhodám (příznivý bezpečnostní profil, komfortnější užití pro většinu pacientů díky fixnímu dávkování bez nutnosti laboratorní monitorace) se stala v reálné praxi často preferovanou volbou v léčbě TEN, podpořenou i v odborných doporučeních (4).

Z důvodů velmi malého zastoupení onkologických pacientů ve zmíněných studiích však v léčbě TEN asociované s malignitou ještě před několika lety stále platilo doporučení preference LMWH.

Výhody a nevýhody LMWH

Léčba LMWH je podpořena kvalitními důkazy a dlouhou klinickou zkušeností. Obvykle nevyžaduje laboratorní kontroly, vzhledem ke

krátkému poločasu LMWH umožňuje krátké přerušení např. z důvodů invazivního výkonu. LMWH nemají významnější interakce s jinými léky či s potravou. V případě potřeby (např. kolísání renálních funkcí či počtu trombocytů) lze dávku snadno upravit, resp. titrovat.

Z možných nežádoucích účinků lze zmínit riziko heparinem indukované trombocytopenie (HIT), byť relativně vzácné, případně osteopenie či osteoporózy při delším užívání. Nevýhodou je nutnost denní subkutánní (s.c.) aplikace a s tím spojený diskomfort pro pacienta (často udávaná bolestivost, tvorba hematomů či alergické kožní reakce v místě vpichu). Někteří autoři sice argumentují dobrou spoluprací onkologických pacientů při dlouhodobé léčbě LMWH (5), v jiné studii však 21 % nemocných LMWH předčasně vynechalo pro nežádoucí účinky (6).

S nástupem DOAC do léčby TEN a příznivými zkušenostmi z reálné praxe se tak lékaři i pacienti začali zajímat o možnost orální terapie jako komfortnější varianty dlouhodobé léčby TEN i u onkologických nemocných.

Během posledních 2 let byly publikovány celkem 4 studie srovnávající DOAC s LMWH, tedy s dosavadním léčebným standardem v léčbě TEN asociované s malignitou. Před zavedením DOAC v této indikaci je důležité znát detaily o designu i výsledcích těchto studií.

Studie s edoxabanem

Jako první proběhla velká studie HOKUSAI-VTE Cancer. Od poloviny roku 2015 do konce 2016 zařadila celkem 1 050 pacientů, výsledky byly publikovány na počátku roku 2018 (6).

Design a zařazovací kritéria uvádí podrobně tabulka 1.

Vyřazovací kritéria zahrnovala kromě obvyklých a očekávatelných kritérií (trombektomie, implantace kaválního filtru, trombolýza; podávání antikoagulační léčby z jiné indikace; krátká očekávaná délka života, resp. < 3 měsíce; závažné jatrní poškození; nekontrolovaná hypertenze;

Tab. 1. Randomizované studie srovnávající DOAC s LMWH v léčbě TEN asociované s malignitou

Název studie	HOKUSAI-VTE Cancer	SELECT-D	ADAM VTE	CARAVAGGIO
DOAC	Edoxaban	Rivaroxaban	Apixaban	Apixaban
Design	mezinárodní otevřená („open label“) randomizovaná studie	pilotní multicentrická otevřená randomizovaná studie	multicentrická otevřená randomizovaná studie	mezinárodní otevřená randomizovaná studie
Počet pacientů	1 050 původně zařazeno, 1 046 dostalo medikaci a bylo zhodnoceno v modifikované analýze „intention to treat“	406	300 původně zařazeno, 287 dostalo medikaci a bylo zhodnoceno v analýze	1 170 původně zařazeno, 1 155 dostalo medikaci a bylo zhodnoceno v modifikované analýze „intention to treat“
Zařazovací kritéria – TEN	Akutní symptomatická či incidentální proximální* HŽT na DK, akutní symptomatická PE či incidentální PE (segmentálně či výše)	Symptomatická proximální HŽT na DK, symptomatická či incidentální PE	Akutní HŽT na DK či HK, trombóza splachnických či mozkových žil, PE	Akutní symptomatická či incidentální proximální HŽT na DK, akutní symptomatická PE či incidentální PE (segmentálně či výše)
Zařazovací kritéria – malignita	Onkologické onemocnění (kromě bazaliomu a spinaliomu), diagnostikované či aktivní** v posledních 2 letech	Aktivní malignita (kromě bazaliomu a spinaliomu)	Aktivní malignita	Onkologické onemocnění (kromě bazaliomu, spinaliomu, primárních nádorů mozku, mozkových metastáz, akutní leukémie), diagnostikované či aktivní v posledních 2 letech

DOAC – přímá orální antikoagulační; LMWH – nízkomolekulární heparin; TEN – tromboembolická nemoc; HŽT – hluboká žilní trombóza; DK – dolní končetina; PE – plicní embolie; HK – horní končetina

* tj. postihující popliteální, femorální, ilickou žílu či dolní dutou žílu

**tj. onkologické onemocnění diagnostikované v posledních 6 měsících; léčené v posledních 6 měsících; recidivující, lokálně pokročilý či metastazující zhoubný nádor; hematologické onemocnění, u něž nebylo dosaženo kompletní remise