

ženy v reprodukčním věku bez řádné antikoncepce; aktivní krvácení či kontraindikace antikoagulační léčby) také:

- špatnou celkovou výkonnost, resp. hodnotu 3–4 na tzv. ECOG škále (Eastern Cooperative Oncology Group Performance status), tj. pacient jen velmi omezeně schopen či zcela neschopen sebezpečně
- renální insuficienci s hodnotou kalkulované kreatininové clearance < 30 ml/min
- trombocytopenii s počtem krevních destiček < 50 × 10⁹/l
- déletrvajícím léčbu nesteroidními antiflogistiky, duálními antiagregačními medikacemi, kyselinou acetylsalicylovou (ASA) v dávce > 100 mg denně či inhibitory glykoproteinu P (Pgp)

Podávaná medikace: 522 pacientů bylo léčeno edoxabanem v dávce 60 mg denně (edoxabanu předcházela počáteční, alespoň pětidenní léčba LMWH; redukovaná dávka edoxabanu 30 mg denně byla zvolena v případě renální insuficience, resp. kreatininové clearance 30–50 ml/min či v případě hmotnosti < 60 kg nebo přechodně při nutnosti užívání silných inhibitorů Pgp v průběhu studie) a 524 dalteparinem (v dávce 200 IU/kg s.c. 1 měsíc, poté 150 IU/kg). Léčba trvala 6–12 měsíců (medián 211 dní ve skupině edoxabanové a 184 dní ve skupině dalteparinové) a celkové sledování 12 měsíců.

Výsledky: Byla použita tzv. modifikovaná analýza „intention to treat“, tj. se zahrnutím pacientů, kteří užívali alespoň 1 dávku medikace, k níž byli randomizováni. Studie byla zaměřena na průkaz noninferiority edoxabanu ve srovnání s dalteparinem co do výskytu primárního výsledku, tedy recidivy TEN či závažného krvácení. Výskyt tohoto souhrnného ukazatele byl srovnatelný v obou skupinách – 12,8 % při léčbě edoxabanem a 13,5 % při LMWH (poměr rizik – hazard ratio HR 0,97; 95% interval spolehlivosti – konfidenční interval CI 0,70–1,36).

Autoři zhodnotili i sekundární ukazatele

- Recidiva TEN byla méně častá ve skupině edoxabanové, avšak statisticky nevýznamně – 7,9 % ve skupině edoxabanové a 11,3 % ve skupině dalteparinové (HR 0,71; 95% CI 0,48–1,06). Z toho výskyt HŽT při léčbě edoxabanem oproti dalteparinu byl významně nižší – 3,6 % versus 6,7 %; výskyt PE srovnatelný – 5,2 % versus 5,3 %.
- K závažnému krvácení došlo významně častěji po edoxabanu – 6,9 % versus 4,0 % po dalteparinu (HR 1,77; 95% CI 1,03–3,04).
- Klinicky relevantní nezávažné krvácení (clinically relevant non-major bleeding, CRNMB) bylo rovněž častější po edoxabanu, avšak statisticky nevýznamně – 14,6 % versus 11,1 % (HR 1,38; 95% CI 0,98–1,94). Definice závažného krvácení a CRNMB je uvedena v tabulce 2.
- K úmrtí (z jakékoli příčiny) došlo u 39,5 % v edoxabanové a u 36,6 % v dalteparinové skupině (HR 1,12; 95% CI 0,77–1,11). Naprostá většina úmrtí nastala v souvislosti s onkologickým onemocněním (34,7 % versus 32,8 %).

Analýza podskupin: Sledované ukazatele nebyly výrazně rozdílné v jednotlivých podskupinách s výjimkou podskupiny nemocných s karcinomem gastrointestinálního traktu (GIT). Ti představovali zhruba třetinu studijní populace. Při léčbě edoxabanem měli výrazně vyšší riziko závažného krvácení. Rozdělením na podskupiny podle jednotlivých typů malignit bylo zjištěno, že edoxaban má u většiny typů malignit podobný poměr rizika ku prospěchu, avšak u karcino-

mu GIT je nižší riziko recidivy převáženo vyšším rizikem závažného krvácení (8).

Limitace a přednosti studie: Zřejmou limitací je design „open-label“, ten je ale ospravedlnitelný (dvojitě slepá studie s podáváním placeba v s.c. injekcích nebyla považována za vhodnou). Původní studie, prokazující superioritu LMWH nad warfarinem měly však rovněž tento design. Dále autoři upozorňují na fakt, že kratší trvání léčby dalteparinem oproti léčbě edoxabanem (medián 184 versus 211 dní) mohlo ovlivnit srovnání účinnosti v obou větvích. Nicméně rozdíl v trvání medikace byl dán hlavně častějším přerušením medikace v dalteparinové skupině z důvodu diskomfortu pacientů. To vlastně potvrdilo, že umožnění orální léčby TEN u onkologických pacientů je velmi žádoucí.

Předností studie je, že zahrnuje široké spektrum pacientů s různými typy malignit i různými typy protinádorové léčby.

Dodatečná („post-hoc“) analýza extendované léčby se soustředila na ty pacienty ze studie, kteří pokračovali ve studijní medikaci od 6. do 12. měsíce. Jednalo se o 273 nemocných na dalteparinu a 294 na edoxabanu. Sledovaný primární výsledek byl rovněž složen z recidivy TEN a závažného krvácení a jeho výskyt byl srovnatelný v obou skupinách – 2,2 % u dalteparinu versus 2,4 % u edoxabanu (recidiva TEN 1,1 % versus 0,7 %; závažné krvácení 1,1 % versus 1,7 %). Autoři zhodnotili extendovanou léčbu edoxabanem jako srovnatelnou s dalteparinem (9).

Studie s rivaroxabanem

Pilotní studie SELECT-D byla uskutečněna ve Velké Británii, nábor probíhal od září 2013 do konce roku 2016, zařadila 406 pacientů a výsledky byly publikovány v polovině roku 2018 (10).

Design studie a zařazovací kritéria – viz tabulka 1.

Vyřazovací kritéria byla podobná jako ve studii HOKUSAI-VTE Cancer, i když s mírnými rozdíly. Nebyli zařazeni pacienti mladší než 18 let; s tělesnou hmotností < 40 kg; s hodnotou ECOG ≥ 3; s jaterní či renální insuficiencí; s pozitivní osobní anamnézou TEN; s velkým rizikem krvácení či s aktivním krvácením; nekontrolovanou hypertenzí; bakteriální endokarditidou; s antikoagulační medikací zahájenou již před vstupem do studie (resp. před > 96 hodinami) a s konkomitantní medikací ASA v dávce > 75 mg; dále ženy v reprodukčním věku bez řádné antikoncepce. Během studie nesměly být používány silné inhibitory či induktory cytochromu P450 CYP-3A4 či Pgp.

Tab. 2. Definice závažného krvácení a klinicky relevantního nezávažného krvácení

| | |
|--|--|
| Závažné krvácení („major bleeding“) | <ul style="list-style-type: none"> ■ s poklesem hemoglobinu o ≥ 20 g/l ■ s nutností podat ≥ 2 transfúzní jednotky erytrocytů ■ krvácení intrakraniální, intraspinální, intraokulární, perikardiální, intraartikulární, intramuskulární s kompartment syndromem, retroperitoneální ■ s nutností chirurgické intervence ■ fatální |
| CRNMB | Manifestní krvácení nesplňující kritéria závažného krvácení, avšak s nutností: <ul style="list-style-type: none"> ■ lékařského ošetření ■ neplánované návštěvy lékaře ■ přechodného vynechání antikoagulační léčby |

CRNMB – klinicky relevantní nezávažné krvácení („clinically relevant non-major bleeding“)