

Tab. 3. Zastoupení jednotlivých typů malignit ve studiích srovnávacích DOAC s LMWH v léčbě TEN asociované s malignitou

	HOKUSAI-VTE Cancer		SELECT-D		ADAM-VTE		CARAVAGGIO	
	Edoxaban n = 522	Dalteparin n = 524	Rivaroxaban n = 203	Dalteparin n = 203	Apixaban n = 145	Dalteparin n = 142	Apixaban n = 576	Dalteparin n = 579
Kolorektální ca, %	15,9	15,1	27	23	12,2	19,6	21	19,5
Plicní ca, %	14,8	14,3	11	12	21,8	12,8	18,2	16,4
Urogenitální ca, %	12,5	13,5	ledvina 1 měchýř 5 prostata 7	ledvina 3 měchýř 2 prostata 4	8,7	9,3	11,5	12,6
Ca prsu, %	12,3	11,5	10	10	10,9	8,1	13,7	13,1
Ca pankreatu, hepatobiliární, %	9,4	7,6	pankreas 9 žlučník 1	pankreas 5 žlučník 1	15,6	16,2	7,6	7,4
Gynekologický ca	9,0	12,0	3; ovarium 6	3; ovarium 9	9,5	10,1	10,4	10,2
Ca v horní části GIT, %	6,3	4,0	GE spojení 5 žaludek 2	GE spojení 9 žaludek 3	4,8	2,7	4	5,4
Jiné solidní tumory	9,2	11,5	mozek 1 ca neznámého původu 1 sarkom 1 jiné 3 neznámé 1	mozek 1 ca neznámého původu 2 sarkom 0 jiné 3 neznámé 2	mozek 2 ORL 2,05 sarkom 2,0 štítná žláza 0 jiné 0	mozek 3,4 ORL 0,7 sarkom 0,7 štítná žláza 0,7 jiné 0,7	hlava a krk 2,4 kost, měkké tkáně 1,9 jiné 2,8	hlava a krk 1,4 kost, měkké tkáně 1,2 jiné 2,6
Hematologické malignity, %	10,7	10,5	CLL 1 Lymfom 5 MM 1	CLL 1 Lymfom 6 MM2	Leuke-mie 0,7 Lymfom 6,8 MM 1,4 Jiné 0	Leukemie 2,0 Lymfom 4,1 MM 3,4 Jiné 0,7	5,7	9
Melanom	nr	nr	nr	nr	0	2,7	0,7	1,2
Neuroendokrinní tumor	nr	nr	nr	nr	1,4	2,0	nr	nr

DOAC – přímá orální antikoagulancia; LMWH – nízkomolekulární heparin; TEN – tromboembolická nemoc;

Ca – karcinom; GIT – gastrointestinální trakt; CLL – chronická lymfocytární leukémie; MM – mnohočetný myelom; ORL – nádory v oblasti ucha, krku a nosu; nr – not reported – neuvedeno

Během studie přibýlo ještě jedno vyřazovací kritérium. Předběžná analýza bezpečnosti (po zařazení prvních 220 pacientů) totiž odhalila rozdíl v krvácivých komplikacích mezi oběma větvemi studie, a to v podskupině 19 nemocných s karcinomem jícnu či gastroesofageálního spojení. Monitorující komise poté jako bezpečnostní opatření vyřadila případné další pacienty s touto lokalizací karcinomu z náboru do studie.

Podávaná medikace: k léčbě dalteparinem bylo randomizováno 203 nemocných, v obvyklém dávkovacím schématu (200 IU/kg s.c. 1 měsíc, poté 150 IU/kg po dalších 5 měsících) s případnou redukcí dávky či přerušением léčby při poklesu počtu trombocytů či zhoršení renálních funkcí. Rivaroxaban užívalo rovněž 203 nemocných, v dávce 15 mg 2x denně po 3 týdny a poté 20 mg 1x denně, v celkové délce 6 měsíců, tato dávka byla přechodně snížena v případě zhoršení renálních funkcí. Léčba rivaroxabanem byla přerušena, pokud došlo k poklesu počtu trombocytů < 50 × 10⁹/l. Medián trvání léčby byl 5,8 měsíců ve skupině dalteparinové a 5,9 měsíců ve skupině rivaroxabanové. Nemocní byli sledováni až po dobu 24 měsíců, a to v intervalech 3 měsíců během prvního roku a poté v intervalech 6 měsíců.

Výsledky

Byla použita analýza „intention to treat“ se zařazením 406 pacientů (z nich bylo 11 vyřazeno z různých důvodů na začátku studie a jen 216 nemocných dokončilo 6 měsíců studijní léčby, nejčastějším důvodem předčasného ukončení bylo úmrtí, a to v obou větvích studie).

Primárním výsledkem byl výskyt recidivy TEN, definované jako proximální HŽT, symptomatická či incidentální PE, ale také trombóza v jiných lokalizacích – trombóza podklíčkové, jaterní či dolní duté žíly. Kumulativní výskyt recidivy TEN po 6 měsících byl 11 % ve skupině dalteparinové a 4 % ve skupině rivaroxabanové (HR 0,43; 95% CI 0,19-0,99). Co do typu recidivy, v obou větvích nebyl významný rozdíl ve srovnání výskytu HŽT, PE či trombózy v jiné lokalizaci, ve skupině dalteparinové bylo výrazně více incidentální PE. Prediktory recidivy TEN v obou skupinách byla lokalizace tumoru (nejvyšší riziko recidivy TEN měli nemocní s karcinomem pankreatu a žaludku; poté s karcinomem plic, lymfomem, gynekologickými nádory a tumory močového měchýře; vyšší riziko také bylo spojeno se symptomatickou TEN oproti incidentální).

Sekundárním sledovaným výsledkem byly ukazatele bezpečnosti.

- Kumulativní výskyt závažného krvácení po 6 měsících byl po rivaroxabanu nevýznamně zvýšen – dalteparin versus rivaroxaban – 4 % versus 6 % (HR 1,83; 95% CI 0,68–4,96). Převládalo krvácení z GIT, nedošlo ke krvácení v oblasti centrálního nervového systému (CNS).
- CRNMB bylo významně častější po rivaroxabanu – 13 % versus 4 % po dalteparinu (HR 3,76; 95% CI 1,63–8,69), většina těchto krvácení byla z GIT či urotraktu.
- Během 6 měsíců zemřelo celkem 104 pacientů, ve skupině dalteparinové 56 a ve skupině rivaroxabanové 48.

Limitace a přednosti studie: Studie SELECT-D měla stejně jako HOKUSAI-VTE Cancer design „open-label“, byla však svým rozsahem