

menší. Nábor probíhal pomaleji, než autoři předpokládali; původně bylo zamýšleno zařadit vyšší počet pacientů. Během studie byla z bezpečnostních důvodů změněna vyřazovací kritéria (resp. přestali být zařazováni nemocní s karcinomem jícnu či gastroesofageálního spojení). Jako přínosný detail lze hodnotit, že do hodnocení primárního výsledku byly zahrnuty i trombózy v jiných lokalizacích.

Studie extendované léčby rivaroxabanem (SELECT-D: 12 m): Již při zahájení studie SELECT-D bylo v plánu u části pacientů provést po dokončení 6 měsíců navazující studii s extenzí léčby po dalších 6 měsících. Měli být zařazeni nemocní buď se vstupní PE nebo s HŽT, pokud na kontrolní sonografii byla zjištěna reziduální trombotická okluze. Tito měli být randomizováni k další léčbě buď rivaroxabanem nebo placebem. Nicméně nábor do této pokračující studie probíhal pomalu a byl předčasně ukončen, zařazeno bylo jen 92 pacientů. V prvních 6 měsících studie SELECT-D zemřelo 25 % pacientů a u možných kandidátů pokračující studie jistě proběhla ze strany ošetřujících kliniků určitá selekce. Výsledky studie SELECT-D: 12 m sice prokázaly redukci rizika recidivy TEN při léčbě rivaroxabanem oproti placebo (4 % versus 14 %; HR 0,32, 95% CI 0,06–1,58), avšak bez statistické významnosti. Závažné krvácení a CRNMB bylo 0 % a 0 % na placebo; 5 % a 4 % na rivaroxabanu (11).

Studie s apixabanem

ADAM-VTE

Tato rovněž menší studie probíhala v USA od listopadu 2015 do října 2017 a výsledky byly publikovány v roce 2020 (12). Bylo zařazeno 300 nemocných.

Design studie a zařazovací kritéria – viz tabulka 1.

Vyřazovací kritéria: opět zahrnují věk < 18 let; očekávanou délku přežití ≤ 60 dní; hodnotu ECOG ≥ 3; jaterní či renální insuficienci; aktivní krvácení; počet trombocytů < 50 × 10⁹/l; zahájení antikoagulační medikace již před vstupem do studie (resp. před > 7 dny); předchozí selhání antikoagulace; HIT v minulosti; graviditu; užívání silných induktorů CYP 3A4.

Podávaná medikace: 142 nemocných užívalo dalteparin (200 IU/kg s.c. 1 měsíc, poté 150 IU/kg po dalších 5 měsících) s případnou úpravou dávky při výrazné změně váhy (> 10%), při poklesu kreatininové clearance na 15–30 ml/min (při poklesu < 15 ml/min byl dalteparin přechodně vynechán až do úpravy stavu). K léčbě apixabanem bylo randomizováno 145 nemocných, a to v dávce 10 mg 2× denně po 7 dní a poté 5 mg 2× denně po 6 měsících, s případnou redukcí dávky na 2,5 mg 2× denně při nutnosti užití silných inhibitorů CYP 3A4 či Pgp. Dávky dalteparinu i apixabanu byly sníženy na profylaktické při poklesu počtu trombocytů na 25–50 × 10⁹/l a oba léky byly vynechány při snížení < 25 × 10⁹/l. Léčba byla rovněž přerušována na nezbytnou dobu v případě nutnosti invazivních výkonů. Medián trvání léčby byl 5,65 měsíců u dalteparinu a 5,78 měsíců u apixabanu. Pacienti byli sledováni po dobu 6 měsíců v měsíčních intervalech.

Výsledky

Na rozdíl od předchozích 2 studií, v této byl primárním výsledkem výskyt závažného krvácení a studie byla zaměřena na průkaz superiority apixabanu. Výskyt závažného krvácení byl nízký – 0 ve skupině apixabanové a 1,4 % ve skupině dalteparinové.

Sekundární sledovaný výsledek, resp. výskyt recidivy TEN, byl signifikantně snížen při léčbě apixabanem – 0,7 % oproti 6,3 % při dalteparinu (HR 0,099; 95% CI 0,013–0,780). Hodnocen byl i výskyt arteriální trombózy, ten tvořil 0,7 % v obou skupinách.

Tab. 4. Lokalizace závažného krvácení ve studiích srovnávajících 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
Závažné krvácení, n (%)	33 (6,3)	17 (3,2)	11	6	0	2	22 (3,8)	23 (4,0)
Fatální, n	0	2	0	0	0	0	0	2
Intrakraniální, n	2	4				1	0	2
Intraspinalní							0	1
Perikardiální							1	0
Plicní							1	1
Horní dýchací cesty							1	2
GIT, n	20 horní 17 dolní 3	6 horní 3 dolní 3	jícen 3 žaludek 2 dolní GIT 1 neznámý zdroj 2	jícen 1 žaludek 3 dolní GIT 0 neznámý zdroj 0			11 horní GIT 5 dolní GIT 6	10 horní GIT 6 dolní GIT 4
Urogenitální, n	5	0	Hematurie 1				4	1
Abdominální							1	0
Retroperitoneální						1	0	1
Intraartikulární							0	1
Svalové							0	2
Kožní							1	1
Jiné	6	7	2	2				
Neurčené lokalizace							2	2

DOAC – přímá orální antikoagulační; LMWH – nízkomolekulární heparin; TEN – tromboembolická nemoc; GIT – gastrointestinální trakt