

Výskyt CRNMB byl 6,2 % po apixabanu a 4,2 % po dalteparinu.

Hodnocena byla také kvalita života, ta byla významně lepší u pacientů na apixabanu. Léčbu dalteparinem přerušilo 22 nemocných, apixabanem 6 nemocných.

Během studie došlo k úmrtí v 16 % v apixabanové skupině a 11 % v dalteparinové. Rozdíl nebyl statisticky významný a úmrtí nebyla v souvislosti ani s recidivou TEN ani s krvácením.

Limitace a přednosti studie: Studie byla poměrně malá, výskyt závažného krvácení i recidivy TEN byl menší než očekávaný a 6 % pacientů bylo ztraceno ze sledování. Bylo zařazeno méně nemocných s karcinomem horní části GIT než ve studii HOKUSAI-VTE Cancer, takže výsledky nejsou zcela porovnatelné.

Studie poskytla data o použití DOAC v onkologii i při trombózách v jiných lokalizacích a také o periprocedurální úpravě antikoagulační léčby. Důležitým přínosem bylo také zhodnocení kvality života v obou léčebných větvích.

CARAVAGGIO

Jedná se o velkou a zatím poslední v řadě randomizovaných studií porovnávajících DOAC s LMWH v léčbě TEN asociované s malignitou. Nábor pacientů probíhal od dubna 2017 do poloviny loňského roku, se zařazením celkem 1170 pacientů, výsledky byly publikovány v dubnu 2020 (13).

Design studie a zařazovací kritéria – viz tabulka 1.

Vyřazovací kritéria byla jen lehce odlišná než v předchozích studiích – tromboektomie, implantace kaválnímu filtru, trombolýza; podávání antikoagulační léčby z jiné indikace či zahájení antikoagulační léčby již před randomizací; očekávaná doba dožití < 6 měsíců; hodnota ECOG 3–4; závažné jaterní poškození; nekontrolovaná hypertenze; bakteriální endokarditis; aktivní krvácení či kontraindikace antikoagulační léčby; kreatininová clearance < 30 ml/min; počet krevních destiček < 75 × 10⁹/l; hemoglobin < 80 g/l; anamnéza HIT; ženy v reprodukčním věku bez řádné antikoncepce; současné užívání thienopyridinů, ASA > 165 mg, duální antiagregační medikace, silných inhibitorů či induktorů CYP3A4 či Pgp; nedávná operace mozku, páteře či očí.

Podávaná medikace: k léčbě apixabanem bylo randomizováno 576 (10 mg 2× denně po 7 dní a poté 5 mg 2× denně po 6 měsících), k dalteparinu 579 nemocných (200 IU/kg s.c. 1 měsíc, poté 150 IU/kg po dalších 5 měsících). Přerušeni léčby bylo možné z důvodů invazivních výkonů či poklesu počtu trombocytů pod 50 × 10⁹/l. Medián trvání léčby byl 178 dní u apixabanu a 175 u dalteparinu. Pacienti byli kontrolováni za 1, 3, 6 a 7 měsíců od randomizace.

Výsledky

Jako primární ukazatel účinnosti byl hodnocen výskyt recidivy TEN (definovaná jako symptomatická či incidentální proximální HŽT dolní končetiny, symptomatická HŽT horní končetiny, symptomatická, incidentální či fatální PE) během 6 měsíců. Recidiva TEN byla méně častá po apixabanu, statisticky však nevýznamně (HR 0,63; 95% CI 0,37–1,07 – prokázána noninferiorita).

Primárním ukazatelem bezpečnosti byl výskyt závažného krvácení, tento se významně nelišil ve skupině apixabanové oproti dalteparino-

vé – 3,8 % versus 4,0 % (HR 0,82; 95% CI 0,40–1,69), přičemž závažné krvácení z GIT se vyskytlo v 1,9 % versus 1,7 %.

Sekundárním výsledkem byl složený ukazatel recidivy TEN a závažného krvácení, v tomto opět nebyl významný rozdíl – apixaban versus dalteparin 8,9 % versus 11,4 % (HR 0,70; 95% CI 0,45–1,07). CRNMB se vyskytlo v 9 % versus 6 % (HR 1,42; 95% CI 0,88–2,30); ve skupině apixabanové se jednalo převážně o krvácení z urogenitálního traktu a horních cest dýchacích. CRNMB z GIT po apixabanu bylo sice častější, avšak statisticky nevýznamně. Počet úmrtí v obou skupinách se také významněji nelišil – 23,4 % versus 26,4 % (v naprosté většině příčina souvisela s onkologickým onemocněním – v 85,2 %, resp. v 88,2 %).

Analýza podskupin: V podskupině pacientů mladších než 65 let byla účinnost apixabanu podstatně vyšší než dalteparinu (recidiva TEN v 3,5 % versus 12,9 %; p = 0,0065).

Limitace a přednosti studie: Jako u předchozích studií, i zde byl ze zřejmých důvodů zvolen design „open-label“. Krvácení z GIT nebylo předem specifikováno jako sledovaný cíl. Vyřazení byli pacienti s tumory mozku, s mozkovými metastázami a akutní leukémií, na tyto diagnózy nelze tedy výsledky vztahovat.

Předností je, že byli zahrnuti pacienti s širokou škálou onkologických diagnóz, převážně v pokročilém stadiu; rovněž s širokým spektrem protinádorové léčby. Přibližně 1/3 nemocných měla nádor GIT.

Doporučení odborných společností

Na nová data rychle zareagovaly mezinárodní odborné společnosti aktualizací doporučení v roce 2018 a 2019 (14–16).

Oproti předchozím doporučením (jednoznačně zdůrazňujícím preferenci LMWH v léčbě TEN asociované s malignitou) jsou nyní jako lék volby uváděna rovněž DOAC s tím, že zvláštní důraz je kladen na:

- individualizaci léčby a respektování přání pacienta,
- volbu DOAC především u nemocných s nízkým rizikem krvácení,
- zhodnocení možných interakcí DOAC s probíhající onkologickou léčbou,
- preferenci LMWH u pacientů s vysokým rizikem krvácení a zejména v případě lumenálního nádoru GIT, nádorů urogenitálního traktu s předpokládaným rizikem krvácení, přítomnosti cystostomie či nefrostomie, aktivní slizniční patologie GIT (duodenální vřed, gastritis, esofagitis, colitis).

Autoři uvedených dokumentů z let 2018 a 2019 zdůraznili, že zatím pouze edoxaban a rivaroxaban mají data o porovnání s LMWH z randomizovaných studií.

Je pravděpodobné, že také nově publikovaná studie CARAVAGGIO nyní ovlivní odborná doporučení a následně i naše klinické rozhodování. V další verzi aktualizovaných doporučení bude jistě jako volba zmíněn i apixaban. Ukazatele účinnosti i bezpečnosti byly příznivé, výskyt závažného krvácení srovnatelný s LMWH, a to včetně krvácení z GIT i při poměrně velkém zastoupení tumorů GIT ve studii.

Jistě bude třeba velké opatrnosti při lokalizaci tumoru v horní části GIT (těch byl ve studiích jen malý podíl). U všech DOAC je nutno pomyslet na riziko krvácení z urogenitálního traktu (častá příčina CRNMB). Nedostatek informací máme o typech malignit, které byly ve studiích zastoupeny jen málo či vůbec, např. hematoonkologická onemocnění,