

Tab. 2. Výsledky studie *EINSTEN JUNIOR* (9)

	rivaroxaban	standardně používaná léčiva
regrese trombu – plná rekanalizace	38 %	26 %
regrese trombu – částečná rekanalizace	39 %	46 %
recidiva TEN	1 %	3 %
výskyt krvácení	3 %	2 %

U pacientů, jimž byl podáván rivaroxaban, byly o něco častěji popsány krvácivé příhody jako nežádoucí účinek léčby – u 3 % dětí oproti 2 % u pacientů, kteří byli léčeni nyní standardně podávanými léčivy (HR 1,58, 95% CI 0,51–6,27). V naprosté většině případů se jednalo o nezávažné případy krvácení – ve skupině léčené rivaroxabanem se závažné krvácení nevyskytlo vůbec, ve skupině léčené standardně byly případy dva. V souvislosti s antikoagulační léčbou se ve sledované skupině nevyskytlo žádné úmrtí (Tab. 2).

Účinnost a bezpečnost rivaroxabanu je dle publikovaných dat ve srovnání s hepariny, VKA a fondaparinuxem u dětské populace podobná jako u dospělých pacientů (9, 12).

Nově je již v léčbě TEN a prevenci recidivující TEN u pediatrických pacientů (od narození do 18 let věku) rivaroxaban (Xarelto®) oficiálně schválen. Je možné jej podat po minimálně 5 dnech úvodní parenterální antikoagulační léčby, protože pouze takovéto schéma bylo ve studii ověřeno. Tímto se liší od terapeutického postupu u dospělých, kde je možné léčbu rivaroxabanem přímo zahájit. Rivaroxaban se u dětí podává jednou, dvakrát nebo třikrát denně, přičemž volba dávkovacího režimu je spolu s gramáží zvolena podle hmotnosti pacienta. Dostupný je ve dvou lékových formách, a to v tabletách a jako perorální suspenze. Použití adnexanetu alfa v případě nutnosti rychlé antagonizace antikoagulačního účinku rivaroxabanu nebylo u dětské populace ověřeno.

Mezi hlavní kontraindikace jeho podání patří alterace funkce jater a klinicky významné aktivní krvácení a stavy, při nichž s vysokým rizikem hrozí. U studované dětské populace se jako časté nežádoucí účinky vyskytly epistaxe, horečka, bolest hlavy, zvracení a menorrhagie (12).

Diskuze

S dabigatranem-etexilátem (Pradaxa®) byla nedávno ukončena podobná studie týkající se léčby TEN u dětí jako s rivaroxabanem,

ale vzhledem k rozdílným souborům pacientů a ne přesně shodujícím se cílům obou studií je nelze mezi sebou přímo porovnat. I u dabigatranu byla popsána nižší míra rizika recidivy TEN, výraznější regrese trombu a srovnatelné riziko nežádoucího krvácení oproti skupině pacientů léčených nyní standardně využívanými léčivy (hepariny, VKA nebo fondaparinuxem). Dle závěrů studie DIVERSITY je účinnost a bezpečnost dabigatranu také srovnatelná se standardní léčbou TEN u dětí a k použití v této indikaci je rovněž nově schválen (11, 13).

Klinické studie s dalšími zástupci DOAK, tj. s edoxabanem (Lixiana®) a apixabanem (Eliquis®), aktuálně probíhají (14, 15).

Vzhledem k problematickému náboru nemocných do studií týkajících se TEN pro její nízkou incidenci v pediatrické populaci a zároveň s ohledem na nedostatek dat týkajících se využití ostatních antikoagulačních léčiv, včetně těch nyní standardně používaných, je potřebné se této problematice dále věnovat a dosud získaná data ověřit v dalších studiích.

Závěr

Nová možnost využití rivaroxabanu (Xarelto®) v léčbě TEN v pediatrické populaci s sebou přináší několik výhod oproti dosud standardně využívaným léčivům a s tím i naději na lepší kvalitu života dětských pacientů. Výhodné je zejména orální podání DOAK bez nutnosti pravidelné laboratorní monitorace a jejich nízký interakční potenciál. Ze závěrů recentní studie navíc nevyplyvá z využití rivaroxabanu v léčbě TEN u dětí žádná nevýhoda oproti dosud standardně používané léčbě – výskyt krvácení jako nežádoucího účinku byl v obou skupinách srovnatelný. Naopak v jeho prospěch hovoří výraznější regrese trombu dle zobrazovacích metod po ukončení standardní doby léčby a nižší riziko recidivy TEN.

LITERATURA

- Raffini L, Huang YS, Witmer C et al. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. *Pediatrics* 2009; 124(4): 1001–1008.
- Mahajerin A, Croteau SE. Epidemiology and Risk Assessment of Pediatric Venous Thromboembolism. *Front Pediatr* 2017; 10(5): 68.
- Victoria T, Mong A, Altes T et al. Evaluation of pulmonary embolism in a pediatric population with high clinical suspicion. *Pediatr Radiol* 2009; 39(1): 35–41.
- Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl): 737S–801S.
- Sandoval JA, Sheehan MP, Stonerock CE et al. Incidence, risk factors, and treatment patterns for deep venous thrombosis in hospitalized children: an increasing population at risk. *J Vasc Surg* 2008; 47(4): 837–843.
- Chan AK, Monagle P. Updates in thrombosis in pediatrics: where are we after 20 years? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012(1): 439–443.
- Raffini J, Scott JP. Thrombotic Disorders in Children. In: Kliegman RM, Geme JS. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21st ed. Elsevier: Philadelphia 2019: 2603–2067. ISBN: 978-0-323-52950-1
- Macartney CA, Chan AK. Thrombosis in children. *Semin Thromb Hemost*. 2011; 37(7): 763–771.
- Male C, Lensing AWA, Palumbo JS et al. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2020; 7(1): 18–27.
- Hluší A, Slavík L, Palová M et al. Nová orální antikoagulační léčba – pohled hematologa. *In: Interní Med*. 2015; 17(4): 200–203.
- SPC – Souhrn údajů o přípravku. SÚKL. [cit. 2021–03–26]. Dostupné z WWW: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_cs.pdf
- SPC – Souhrn údajů o přípravku. SÚKL. [cit. 2021–03–26]. Dostupné z WWW: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_cs.pdf
- Halton J, Brandao LR, Luciani M et al. Dabigatran etexilate for the treatment of acute venous thromboembolism in children (DIVERSITY): a randomised, controlled, open-label, phase 2b/3, non-inferiority trial. *Lancet Haematol* 2021; 8(1): 22–33.
- Van Ommen CH, Albigetti M, Chan AK et al. The Edoxaban Hokusai VTE PEDIATRICS Study: An open-label, multicenter, randomized study of edoxaban for pediatric venous thromboembolic disease. *Res Pract Thromb Haemost* 2020; 4(5): 886–892.
- Apixaban for the acute treatment of venous thromboembolism in children. Pfizer. [cit. 2021–03–26]. Dostupné z WWW: <https://www.pfizer.com/science/find-a-trial/nct02464969>