

Možnosti využití nových (přímých) orálních antikoagulancií v onkologii

Jana Hirmerová

II. interní klinika a Biomedicínské centrum LF UK a FN Plzeň

Žilní tromboembolické příhody jsou u onkologických pacientů časté a výrazně zhoršují jejich prognózu. V léčbě i prevenci těchto komplikací byl dosud preferován nízkomolekulární heparin, v poslední době se však objevují důkazy o účinnosti a bezpečnosti nových (přímých) orálních antikoagulancií i u pacientů s malignitami. Aktualizovaná odborná doporučení již uvádějí možnost použití rivaroxabanu či apixabanu v primární tromboprophylaxi u ambulantních nemocných s chemoterapií, nemají-li vysoké riziko krvácení a nehrozí-li významná interakce s protinádorovými léky. V léčbě tromboembolické příhody u pacientů s malignitou lze použít dle dosavadních důkazů edoxaban či rivaroxaban, nově máme aktuální příznivá data i o apixabanu. Přímá orální antikoagulancia jsou lékem volby u selektovaných onkologických pacientů. U nemocných s rizikem krvácení, zejména z gastrointestinálního či urogenitálního traktu či s rizikem lékových interakcí platí preference nízkomolekulárního heparinu. Léčba i prevence tromboembolismu asociovaného s malignitou vyžaduje individualizovaný přístup, zapojení pacienta do rozhodování a jeho pravidelné sledování.

Klíčová slova: přímá orální antikoagulancia, žilní tromboembolismus, malignita, prevence, léčba.

The possibilities of using new (direct) oral anticoagulants in oncology

Venous thromboembolic events in oncologic patients are frequent and significantly worsen their prognosis. Low-molecular-weight heparin used to be a preferred option in prophylaxis and treatment of cancer associated thromboembolism. Recently, new evidence about efficacy and safety of direct oral anticoagulants in cancer patients have emerged. Updated guidelines suggest the use of rivaroxaban or apixaban in primary thromboprophylaxis in ambulatory patients starting chemotherapy provided they have no risk of bleeding and no risk of interaction with antitumor drugs. For the treatment of cancer associated thromboembolism, based on available evidence, edoxaban or rivaroxaban can be used, and recently, new favorable data about apixaban have been published. Direct oral anticoagulants are the treatment of choice in selected oncologic patients. In those with a high risk of bleeding, especially bleeding from gastrointestinal or genitourinary tract, or a risk of potential strong drug-drug interaction, low-molecular-weight heparin remains a preferred option. The treatment and prophylaxis of cancer associated thromboembolism requires individualized approach, shared decision making and regular follow-up of the patient.

Key words: direct oral anticoagulants, venous thromboembolism, cancer, prophylaxis, treatment.

Úvod

Udává se, že 15–20 % z celkového počtu případů žilní tromboembolické nemoci (TEN) představují onkologičtí pacienti. Počet úmrtí na TEN asociovanou s malignitou celosvětově se odhaduje až na 2 miliony za rok (1). Je tedy zřejmé, že v prevenci i terapii TEN u onkologických nemocných jsou ještě značné rezervy.

Riziko TEN závisí v první řadě na typu nádorového onemocnění. Vysoké je u karcinomu slinivky břišní, plic a žaludku, nádorů mozku, gynekologických malignit, z hematologických onemocnění u lymfomů a myelomu. Výskyt TEN je nejpravděpodobnější v prvních šesti měsících od stanovení diagnózy malignity, maximum však dosahuje v prvním měsíci po stanovení diagnózy (2, 3). Pilířem léčby TEN jsou antikoagulancia a rovněž

v primární profylaxi je neúčinnějším postupem podávání antikoagulancií. Problémem je však riziko krvácení spojené s antikoagulační léčbou a toto riziko je u onkologických onemocnění ještě akcentované – např. při léčbě warfarinem je kumulativní roční riziko závažného krvácení více než 2x vyšší než u nemocných bez malignity (4).

Historický vývoj antikoagulační terapie sahá již více než 100 let zpátky k objevu heparinu,



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Jana Hirmerová, Ph.D., hirmerova@fnplzen.cz

II. interní klinika LF UK a FN v Plzni, Dr. E. Beneše 13, 305 99 Plzeň

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(4): 172–177

Článek přijat redakcí: 28. 2. 2020

Článek přijat k publikaci: 24. 5. 2020

Tab. 1. Hlavní indikace DOAC

Indikace	Dabigatran – dávkování	Rivaroxaban – dávkování	Apixaban – dávkování	Edoxaban – dávkování
Prevence ischemické CMP a systémové embolizace u nevalvulární FS*	150 mg 2x denně 110 mg 2x denně, je-li: věk ≥ 80 let nebo CrCl 30–50 ml/min. nebo současně užíván verapamil nebo věk 75–80 let a vyšší riziko krvácení	20 mg 1x denně 15 mg 1x denně, je-li: CrCl 30–50 ml/min.	5 mg 2x denně 2,5 mg 2x denně, jsou-li alespoň 2 faktory z následujících: věk ≥ 80 let, hmotnost ≤ 60 kg, sérový kreatinin ≥ 133 μmol/l	60 mg 1x denně 30 mg 1x denně, je-li: CrCl 15–50 ml/min. nebo hmotnost ≤ 60 kg nebo současně užíván dronedaron, cyklosporin, erythromycin či ketokonazol
Léčba a sekundární prevence TEN	150 mg 2x denně po předchozí léčbě LMWH (minim. pětidenní) 110 mg 2x denně při vyšším riziku krvácení (jako u FS) (úhrada omezena na 3, 6 či 12 měsíců**)	15 mg 2x denně v prvních 21 dnech, poté 20 mg 1x denně či 15 mg 1x denně při vyšším riziku krvácení (úhrada omezena na 3, 6 či 12 měsíců**)	10 mg 2x denně v prvních 7 dnech, poté 5 mg 2x denně, po 6 měsících 2,5 mg 2x denně (úhrada omezena na 3, 6 či 12 měsíců**)	60 mg 1x denně po předchozí léčbě LMWH (minim. pětidenní) 30 mg 1x denně, je-li: CrCl 15–50 ml/min. nebo hmotnost ≤ 60 kg nebo současně užíván dronedaron, cyklosporin, erythromycin či ketokonazol (úhrada omezena na 3, 6 či 12 měsíců**)
Prevence TEN po elektivní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu	220 mg 1x denně 150 mg 1x denně, je-li: věk ≥ 75 let nebo CrCl 30–50 ml/min. nebo současně užíván verapamil či amiodaron či chinidin po dobu 28–35 dní (kyčel), 10 dní (koleno)	10 mg 1x denně po dobu 5 týdnů (kyčel), 2 týdny (koleno)	2,5 mg 2x denně po dobu 32–38 dní (kyčel), 10–14 dní (koleno)	

DOAC – přímá orální antikoagulační léčiva, direct oral anticoagulants; CrCl – kreatininová clearance; * – u dospělých pacientů s nevalvulární FS indikovaných k antikoagulační léčbě při kontraindikaci warfarinu – podrobněji viz <http://www.sukl.cz>; ** – po dobu 3 měsíců, pokud vyvolávající faktor TEN již pominul; po dobu 6 měsíců v případě idiopatické TEN; po dobu 12 měsíců u nemocných s významnou trombofilií – podrobněji viz <http://www.sukl.cz>

od 40. let minulého století byl používán warfarin, průlomové bylo zavedení nízkomolekulárních heparinů (low-molecular-weight heparin, LMWH) v 80. letech, od začátku 21. století máme k dispozici pentasacharid fondaparinux a v poslední dekádě jsme svědky nástupu „nových“ či přímých orálních antikoagulancií (direct oral anticoagulants, DOAC) do klinické praxe (5).

Přímá orální antikoagulační léčiva, jejich farmakologické vlastnosti a indikace

Jak vyplývá z názvu, DOAC jsou přímými inhibitory aktivních koagulačních faktorů. Zástupcem gatranů – inhibitorů trombinu (faktoru IIa) je dabigatran, inhibitory faktoru Xa (xabany) zahrnují apixaban, edoxaban a rivaroxaban. Hlavní indikace DOAC jsou uvedeny v tabulce 1 (6). Všechna DOAC jsou schválena pro léčbu a sekundární prevenci TEN. Rivaroxaban a apixaban lze použít od prvního dne léčby TEN (tzv. „single drug approach“), zatímco před podáním dabigatranu a edoxabanu musí předcházet alespoň pětidenní parenterální antikoagulační terapie (nejčastěji LMWH).

Farmakologické vlastnosti DOAC jsou podrobněji rozepsány v tabulce 2. Kromě orálního podávání patří mezi jejich výhody rychlý nástup i odeznění účinku, předvídatelná farmakokinetika i farmakodynamika, fixní dávkování bez nutnosti laboratorní monitorace, výrazně menší riziko lékových interakcí než u warfarinu. Jedná se tedy o komfortnější

způsob léčby, ale zároveň mají DOAC i příznivá bezpečnostní data jak z metaanalýz randomizovaných studií, tak i z reálné praxe, a to ve smyslu redukce závažného krvácení ve srovnání s warfarinem, zejména redukce krvácení intrakraniálního (7).

Nabízí se tedy otázka využití DOAC i v prevenci a léčbě TEN asociované s malignitou. Je však nutno mít na zřeteli, že onkologičtí pacienti jsou velmi heterogenní, ale zároveň velmi specifickou skupinou, takže použití DOAC se u nich musí řídit určitými pravidly.

Primární profylaxe TEN u nemocných s malignitou

V nedávné době vyšla aktualizovaná doporučení několika mezinárodních odborných společností týkající se jak léčby, tak i prevence TEN u onkologických pacientů. Za všechny lze zmínit ASCO – American Society of Clinical Oncology – Americká společnost klinické onkologie a ITAC – International Initiative on Thrombosis and Cancer – Mezinárodní iniciativa pro trombózu a malignitu (8–9).

Náležitá prevence TEN u nemocných s nádorovým onemocněním je rozpracována pro tři základní situace, přičemž DOAC zatím přicházejí v úvahu jen v jedné z nich – viz bod 3 v níže citovaných doporučeních:

■ Pacienti s aktivní malignitou hospitalizovaní pro akutní interní onemocnění mají dostat farmakologickou trombotrofylaxi LMWH (eventuálně nefrakcionovaný heparin – un-

fractionated heparin, UFH či fondaparinux), pokud nemají vysoké riziko krvácení.

- Pacienti s maligním onemocněním podstupující větší operaci jsou indikováni k farmakologické trombotrofylaxi LMWH (event. UFH), nemají-li aktivní krvácení.
- Farmakologická trombotrofylaxe u ambulantních pacientů s chemoterapií je dosti kontroverzní otázkou. Doporučuje se provést u každého stratifikaci rizika TEN. To lze např. pomocí tzv. Khoranova skóre (tabulka 3), kdy hodnota skóre > 2 je spojena s vysokým rizikem TEN (10). V tomto případě a při současné absenci rizika krvácení je před zahájením nové systémové chemoterapie farmakologická profylaxe doporučena, přičemž lze použít LMWH, ale máme v této indikaci již i data o DOAC.

Nedávno byly totiž publikovány dvě větší randomizované kontrolované studie porovnávající DOAC v profylaktické dávce oproti placebu v primární prevenci TEN u ambulantně léčených nemocných s malignitou s hodnotou Khoranova skóre ≥ 2 (11–12). Ve studii CASSINI (841 pacientů) byl hodnocen rivaroxaban, ve studii AVERT (574 pacientů) apixaban (tabulka 4). Obě studie prokázaly účinnost DOAC v prevenci TEN, avšak také vyšší výskyt závažného a klinicky relevantního nezávažného krvácení. Nejčastější lokalizací krvácení byl gastrointestinální trakt.

Na základě těchto výsledků je v aktualizovaných doporučeních uvedeno, že ambulantní

Tab. 2. Farmakologické vlastnosti DOAC

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Biologická dostupnost	3–7 %	66 % (bez jídla)	50 %	62 %
Biologický poločas eliminace	12–17 hodin	5–9 hodin (mladí) 11–13 hodin (starší)	12 hodin	10–14 hodin
Renální vylučování	80 %	35 %	27 %	50 %
Metabolizace v játrech se zapojením CYP3A4	Ne	Ano	Ano	Minimální (< 4 % eliminace)
Absorpce s potravou	Žádný efekt	+ 39 %	Žádný efekt	+ 6 až + 22 %
Doporučeno užívání s jídlem	Ne	Ano	Ne	Ne
Ovlivnění absorpce blokátory H ₂ receptorů či inhibitory protonové pumpy	-12 až -30 % (není klinicky relevantní)	Ne	Ne	Ne
Gastrointestinální tolerance	Dyspepsie v 5–10 %	Bezproblémová	Bezproblémová	Bezproblémová

CYP3A4 – cytochrom P3A4; DOAC – přímá orální antikoagulantia, direct oral anticoagulants

Tab. 3. Khoranova skóre k určení rizika TEN u onkologických nemocných

Charakteristika pacienta	Rizikové skóre
Lokalizace malignity	
■ velmi vysoké riziko (žaludek, slinivka)	2
■ vysoké riziko (plíce, lymfomy, gynekologické nádory, močových měchýř, varlata)	1
Hodnota trombocytů (před chemoterapií) $\geq 350 \times 10^9/l$	1
Hemoglobin < 100 g/L nebo užívání růstových faktorů erytropoezy (erythropoetin)	1
Počet leukocytů (před chemoterapií) $\geq 350 \times 10^9/l$	1
Body mass index $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1

TEN – tromboembolická nemoc

Hodnocení: skóre ≥ 3 – vysoké riziko TEN; 1–2 – intermediární riziko TEN; 0 – nízké riziko TEN

Dostupné na: <https://www.mdcalc.com/khorana-risk-score-venous-thromboembolism-cancer-patients#evidence>

pacienti s malignitou ve vysokém riziku TEN (Khorana skóre ≥ 2) před zahájením nové systémové chemoterapie by měli dostávat farmakologickou tromboprofylaxi s použitím apixabanu, rivaroxabanu nebo LMWH, pokud nejsou signifikantní rizika krvácení a pokud (v případě užití DOAC) nehrozí lékové interakce. Úvaha o konkrétním způsobu léčby by měla být doprovázena diskuzí s pacientem o relativních výhodách a rizicích, ceně léku a délce profylaxe (8–9).

DOAC v léčbě TEN u nemocných s malignitou

Léčba warfarinem je u onkologických pacientů spojena s vyšším rizikem jak recidivy TEN, tak i závažného krvácení. Donedávna jsme se řídili pravidlem, že máme preferovat LMWH nejen v iniciální, ale i v dlouhodobé léčbě TEN u onkologických pacientů (13). Nevýhodou LMWH je samozřejmě nutnost denních subkutánních injekcí. Studie z reálné praxe ukazují, že značná část onkologických nemocných LMWH vynechá pro nežádoucí účinky (diskomfort či lokální bolestivost v místě vpichu, tvorba hematomů, alergické reakce, ev. závažnější komplikace). Možnost použít DOAC se tedy jeví jako komfortnější volba, donedávna jsme však neměli

data o účinnosti a bezpečnosti DOAC v léčbě TEN asociované s malignitou. Registrační studie DOAC v léčbě TEN prokázaly srovnatelnou účinnost a srovnatelný či lepší bezpečnostní profil DOAC oproti standardní léčbě (LMWH s převodem na warfarin), avšak zastoupení onkologických nemocných v těchto studiích bylo velmi nízké (3–9 %).

První data o přímém srovnání DOAC a LMWH (tj. léčebného standardu) v léčbě TEN asociované s malignitou přinesl rok 2018, kdy byly publikovány výsledky dvou studií III. fáze.

V mezinárodní studii *Hokusai VTE Cancer* (multicentrická randomizovaná otevřená studie se zaslepeným hodnocením „end-pointů“) bylo 1 046 pacientů randomizováno k léčbě dalteparinem nebo edoxabanem (14). Při souhrnném hodnocení recidivy TEN a závažného krvácení byl edoxaban „noninferiorní“ ve srovnání s dalteparinem (12,8 oproti 13,5 %, poměr rizik – hazard ratio HR 0,97; 95 % interval spolehlivosti – confidence interval CI 0,70–1,36). Recidiva TEN byla méně častá v edoxabanové skupině, avšak nikoli statisticky signifikantně (7,9 % oproti 12,3 %; HR 0,71; 95 % CI 0,48–1,06). Závažné krvácení se vyskytlo významně častěji při léčbě edoxabanem (6,9 % oproti 4,0 %, HR

1,77; 95 % CI 1,03–3,04). Rozdíl ve výskytu klinicky relevantního nezávažného krvácení byl nevýznamný. Subanalýza prokázala, že nárůst rizika závažného krvácení po edoxabanu ve srovnání s dalteparinem byl způsoben zejména vyšším výskytem krvácení z horní části gastrointestinálního traktu (GIT) u pacientů s nádory GIT léčených edoxabanem.

Britská studie *Select-D* (pilotní multicentrická randomizovaná otevřená studie) srovnávala rivaroxaban oproti dalteparinu u 402 pacientů (15). Kumulativní výskyt recidivy TEN byl významně nižší po rivaroxabanu než po dalteparinu (4 % oproti 11 %, HR 0,43; 95 % CI 0,19–0,99). Výskyt závažného krvácení byl v rivaroxabanové skupině nevýznamně zvýšen (6 % vs. 4 %, HR 1,83; 95 % CI 0,68–4,96). Nejvyšší riziko závažného krvácení po rivaroxabanu bylo pozorováno u nemocných s karcinomem žaludku či jícnu, následně v průběhu studie bylo tedy zastaveno zařazování pacientů s touto diagnózou. Pacienti léčení rivaroxabanem měli významně vyšší výskyt klinicky relevantního nezávažného krvácení z GIT či z urotraktu.

Výsledky obou výše uvedených studií byly následně shrnuty v metaanalýze (16). Ta potvrdila nižší riziko recidivy TEN u onkologických nemocných po šestiměsíční léčbě DOAC ve srovnání s LMWH (nesignifikantní), ale také vyšší riziko krvácení po DOAC oproti LMWH – signifikantně vyšší výskyt závažného krvácení a nesignifikantně zvýšený výskyt klinicky relevantního nezávažného krvácení. Nebyl zjištěn rozdíl v mortalitě. Léčba DOAC byla spojena s lepší compliance.

V roce 2019 byly publikovány výsledky studie *ADAM VTE* (multicentrická randomizovaná otevřená studie), v níž bylo 287 nemocných s aktivní malignitou a akutní TEN (včetně trombózy horní končetiny, splachnických a mozkových žil) randomizováno k léčbě dalteparinem či apixabanem (17). Jednalo se o studii IV. fáze s hlavním cílem ověřit hypotézu o významné redukci rizika závažného krvácení po apixabanu ve srovnání s dalteparinem. Výskyt krvácení byl nízký v obou skupinách (0 a 1,4 %) a výskyt recidivy TEN byl signifikantně snížen po apixabanu (0,7 % oproti 6,3 %, HR 0,099; 95 % CI 0,013–0,780).

Zatím poslední publikovanou byla studie *CARAVAGGIO* (multicentrická randomizovaná otevřená studie se zaslepeným hodnocením „end-pointů“), která porovnávala apixa-

Tab. 4. Studie DOAC v prevenci TEN u ambulantních pacientů s nově zahájenou systémovou chemoterapií, s hodnotou Khoranova skóre ≥ 2

	CASSINI (n = 841)	AVERT (n = 574)
Podávaná medikace	Rivaroxaban 10 mg denně vs. placebo, 180 dní	Apixaban 2,5 mg 2x denně vs. placebo, 180 dní
Zařazené malignity	Solidní nádory nebo lymfomy lokálně pokročilé nebo metastazující (Primární nádory mozku, známé metastázy mozku nebo hematologické malignity byly vyloučeny)	Malignity vyjma bazaliomu a spinaliomu, akutní leukémie nebo myeloproliferativních stavů
Primární výsledek	Proximální HŽT/PE (symptomatická nebo asymptomatická), symptomatická distální HŽT nebo žilní trombóza horních končetin, úmrtí na TEN	Proximální HŽT dolních nebo horních končetin/PE (symptomatická nebo asymptomatická), úmrtí na TEN
TEN	rivaroxaban 6 % placebo 8,8 %	apixaban 4,2 % placebo 10,2 %
Závažné krvácení při léčbě	rivaroxaban 2 % placebo 1 %	apixaban 2,1 % placebo 1,1 %
CRNMB	rivaroxaban 2,7 % placebo 2,0 %	apixaban 7,3 % placebo 5,5 %
Mortalita	rivaroxaban: 20 % placebo: 23,8 %	apixaban 12,2 % placebo 9,8 %

TEN – tromboembolická nemoc; vs – versus; HŽT – hluboká žilní trombóza; PE – plicní embolie, CRNMB – klinicky relevantní nezávažné krvácení (clinically relevant non-major bleeding)

ban s dalteparinem u 1155 nemocných (18). Recidiva TEN byla méně častá po apixabanu, statisticky však nevýznamně (5,6 % oproti 7,9 %, HR 0,63; 95 % CI 0,37–1,07). Výskyt závažného krvácení se významně nelišil ve skupině apixabanové oproti dalteparinové (3,8 % oproti 4,0 %, HR 0,82; 95 % CI 0,40–1,69). Do studie byl zařazen i významný počet nemocných s malignitou GIT (zhruba 1/3 zúčastněných), přičemž nebylo zjištěno vyšší riziko závažného krvácení po apixabanu ve srovnání s dal-

teparinem (1,9 % versus 1,7 %; HR 1,05; 95 % CI 0,44–2,50).

Podrobnější údaje o dosud publikovaných studiích porovnávajících DOAC oproti LMWH v léčbě TEN u onkologických nemocných přináší tabulka 5. Nedávno byla publikována metaanalýza těchto čtyř studií (19). U celkového počtu 2894 nemocných s TEN a malignitou bylo při léčbě DOAC ve srovnání s LMWH dosaženo významné redukce rizika recidivy TEN (5,2 % oproti 8,2 %; relativní riziko RR 0,62; 95 % CI 0,43–0,91).

Rozdíl ve výskytu závažného krvácení byl nesignifikantní (4,3 % po DOAC a 3,3 % po LMWH, RR 1,31; 95 % CI 0,83–2,08).

Uvedené klinické studie jistě přinesly cenné důkazy a budou znamenat rozšíření terapeutických možností u TEN asociované s malignitou. Pro některá onkologická onemocnění však stále není dostatek dat, neboť jejich zastoupení ve studiích porovnávajících DOAC s LMWH bylo velmi malé – např. hematologická onemocnění, mozkové nádory, melanom, neuroendokrinní tumory.

Nové výsledky podnítily tvorbu nových doporučení. Odborné společnosti zahrnuly DOAC (resp. edoxaban a rivaroxaban, pro něž byla v době vzniku těchto doporučení již dostupná data) jako alternativu v léčbě TEN u selektovaných onkologických pacientů. Lze opět zmínit nedávná doporučení ASCO a ITAC (8–9).

V nich se uvádí:

- V iniciační léčbě TEN asociované s malignitou lze užít LMWH, UFH, fondaparinux či rivaroxaban, je zdůrazněna preference LMWH.
- Pro následnou léčbu se doporučuje LMWH, edoxaban či rivaroxaban po dobu alespoň 6 měsíců. Je však nutno vzít v úvahu riziko slizničního krvácení a lékových interakcí u DOAC.
- DOAC, tj. rivaroxaban (v iniciační i následné léčbě) či edoxaban (v následné léčbě,

Tab. 5. Randomizované studie porovnávající DOAC a LMWH v léčbě TEN asociované s malignitou

Název studie	Hokusai VTE Cancer n = 1046	Select-D n = 402	ADAM VTE n = 287	CARAVAGGIO n = 1155
Medikace	Edoxaban 60 mg denně* (po prvních 5 dnech LMWH) vs. dalteparin**	Rivaroxaban 15 mg 2x denně po 3 týdny, poté 20 mg 1x denně vs. dalteparin**	Apixaban 10 mg 2x denně po 7 dní, poté 5 mg 2x denně vs. dalteparin**	Apixaban 10 mg 2x denně po 7 dní, poté 5 mg 2x denně vs. dalteparin**
Délka léčby	6–12 měsíců	6 měsíců	6 měsíců	6 měsíců
Zařazovací kritéria	akutní symptomatická či incidentální proximální HŽT na DK, akutní symptomatická PE či incidentální PE (segmentálně či výše)	symptomatická proximální HŽT na DK, symptomatická či incidentální PE	akutní HŽT na DK či HK, trombóza splachnických či mozkových žil, PE	akutní symptomatická či incidentální proximální HŽT na DK, akutní symptomatická PE či incidentální PE (segmentálně či výše)
Primární výsledek	kombinace recidivy TEN a závažného krvácení	recidiva TEN	závažné krvácení	recidiva TEN
Recidiva TEN (studijní medikace vs dalteparin)	7,9 % vs. 12,3 % HR 0,71; 95 % CI 0,48–1,06	4 % vs. 11 % HR 0,43; 95 % CI 0,19–0,99	0,7 % vs. 6,3 % HR 0,099; 95 % CI 0,013–0,780	5,6 % vs. 7,9 % HR 0,63; 95 % CI 0,37–1,07
Závažné krvácení	6,9 % vs. 4,0 % HR 1,77; 95 % CI 1,03–3,04	6 % vs. 4 % HR 1,83; 95 % CI 0,68–4,96	0,0 % vs. 1,4 % HR nehodnotitelné	3,8 % vs. 4,0 % HR 0,82; 95 % CI 0,40–1,69
CRNMB	14,6 % vs. 11,1 % HR 1,38; 95 % CI 0,98–1,94	13 % vs. 4 % HR 3,76; 95 % CI 1,63–8,69	6,2 % vs. 6,3 % HR 0,931; 95 % CI 0,43–2,02	9 % vs. 6 % HR 1,42; 95 % CI 0,88–2,30
Mortalita	39,5 % vs. 36,6 % HR 1,12; 95 % CI 0,92–1,37	25 % vs. 30 % n. r.	16 % vs. 11 % HR 1,40; 95 % CI 0,82–2,43	23,4 % vs. 26,4 % HR 0,82; 95 % CI 0,62–1,09

DOAC – přímá orální antikoagulantia (direct oral anticoagulants); LMWH – nízkomolekulární heparin (low-molecular-weight heparin); TEN – tromboembolická nemoc; vs – versus; HŽT – hluboká žilní trombóza; DK – dolní končetina; PE – plicní embolie; HK – horní končetina; HR – poměr rizik (hazard ratio); CI – interval spolehlivosti (confidence interval); CRNMB – klinicky relevantní nezávažné krvácení (clinically relevant non-major bleeding); n. r. – not reported

*Dávka edoxabanu byla redukována na 30 mg denně v případě hodnoty kreatininové clearance < 50 ml/min, váhy < 60 kg či současného užívání silných inhibitorů glykoproteinu P

**dalteparin 200 IU/kg 1x denně po dobu 1 měsíce, poté 150 IU/kg 1x denně

resp. po úvodní minimálně pětidenní léčbě LMWH) mohou být použita, pokud pacient nemá vysoké riziko krvácení z GIT či z urogenitálního traktu a nemá kreatininovou clearance < 30 ml/min.

- U selektovaných nemocných s vysokým rizikem recidivy TEN lze zvážit extenzi antikoagulační léčby nad 6 měsíců s použitím LMWH, DOAC, event. antagonistů vitamínu K (warfarinu). Extenze léčby je vhodná, trvá-li aktivita onkologického onemocnění (např. metastatický proces), nebo trvá-li protinádorová léčba, přičemž je nutné provádět pravidelné přehodnocení antikoagulační léčby co do poměru riziko/benefit.

Lze předpokládat, že v další aktualizaci doporučení bude uveden rovněž apixaban.

Data pro extenzi antikoagulační léčby nad 6 měsíců poskytla nedávno publikovaná dodatečná analýza studie *Hokusai VTE Cancer*. Ta se zaměřila jen na pacienty, kteří v této studii pokračovali ve studijní medikaci déle než 6 měsíců, a hodnotila výskyt recidivy TEN a závažného krvácení (jako kombinovaný primární výsledek) během sledování od 6. do 12. měsíce. Výskyt recidivy TEN i závažného krvácení byl velmi nízký a srovnatelný v obou skupinách (kombinovaný primární výsledek 2,4% u edoxabanu a 2,2% u dalteparinu; poměr šancí HR 1,05; 95% interval spolehlivosti CI 0,36–3,05). Tyto výsledky tedy potvrzují, že u onkologických pacientů s TEN je extendovaná antikoagulační léčba edoxabanem stejně účinná a bezpečná jako dalteparinem (20).

Užití DOAC u nemocných s malignitou – speciální situace

Nádory s vysokým rizikem krvácení

Riziko krvácení po DOAC hrozí zejména u kolorektálních, gastroesofageálních a zřejmě také urogenitálních tumorů. Dalším rizikovým faktorem pro slizniční krvácení je též přítomnost nefrostomie, slizničních abnormalit GIT (gastroduodenální vřed, gastritis, colitis, esofagitis). V těchto případech má být první volbou LMWH.

Fragilní pacienti

Uvedené studie s DOAC zahrnovaly pouze pacienty s hodnotou tzv. Eastern Cooperative

Oncology Group (ECOG) Performance Status ≤ 2 body (jednoduché skóre k odhadu funkčního stavu pacienta, resp. jeho schopnosti tolerovat léčbu závažného onemocnění, speciálně chemoterapii) (21). Je proto možné, že závěry z těchto studií nelze vztáhnout na fragilní pacienty, resp. pacienty s horším výsledkem ECOG skóre.

Trombocytopenie

Trombocytopenie je u onkologických nemocných častá a komplikuje léčbu TEN.

- Je-li počet trombocytů nad $50 \times 10^9/l$, lze použít LMWH či DOAC v plné dávce.
- Při trombocytopenii v intervalu $25-50 \times 10^9/l$ se nabízejí 2 strategie dle rizika progresu TEN
 - substituce destiček k dosažení a udržení počtu nad $40-50 \times 10^9/l$ a plná antikoagulační léčba LMWH, event. UFH (akutní fáze TEN, tj. do 30 dní od diagnózy, symptomatická plicní embolie, proximální hluboká žilní trombóza)
 - redukováná (poloviční či profylaktická) dávka LMWH (distální HŽT, incidentální subsegmentální plicní embolie, subakutní fáze TEN)
- V případě poklesu počtu trombocytů pod $25 \times 10^9/l$ se doporučuje antikoagulační léčbu přechodně vynechat a u selektovaných pacientů zvážit zavedení kaválního filtru.

Nejsou k dispozici žádná jasná doporučení k užití DOAC u těžké trombocytopenie.

Lékové interakce

Antikoagulační aktivita DOAC může být výrazně ovlivněna současným podáváním inhibitorů či induktorů jednak transportního glykoproteinu P, uplatňujícího se při absorpci DOAC, jednak izoenzymu cytochromu P450 – CYP3A4, zapojeného do metabolismu rivaroxabanu a apixabanu. Ve výše citovaných klinických studiích bylo užívání silných inhibitorů či induktorů CYP3A4 nebo Pgp vylučovacím kritériem.

Riziko interakcí s DOAC hrozí jak u některých protinádorových léků (např. paclitaxel, doxorubicin, vinblastin některé inhibitory tyrosinkinázy, bicalutamid, enzalutamid, abirateron aj.), tak i u podpůrné léčby (např. dexametazon, prednison, azolová antimykotika aj.).

Nejsou k dispozici data o případném klinickém dopadu těchto interakcí, ale doporučuje se v případě výrazného rizika interakce preferovat LMWH.

Nauzea a zvracení

Biologická dostupnost DOAC je v případě těchto komplikací samozřejmě alterována, doporučuje se optimalizovat antiemetickou terapii a přechodně nahradit DOAC aplikací LMWH.

Anatomické změny GIT

U onkologických pacientů jsou někdy indikovány operace na GIT, z nichž některé mohou ovlivnit absorpci DOAC. Záleží na tom, v jaké části GIT je konkrétní DOAC vstřebáváno – biologická dostupnost rivaroxabanu a edoxabanu je pravděpodobně redukována po gastrektomii, u apixabanu toto hrozí po kolektomii. Studie specializované na tento problém však nebyly provedeny.

Trombóza centrálního žilního katetru

Doporučuje se ponechat katetr zavedený, je-li funkční. Antikoagulační léčba je odborníky navrhována na 3 měsíce, přičemž však data o DOAC v této situaci jsou velmi limitovaná.

Recidiva TEN i přes antikoagulační léčbu

Dojde-li k recidivě TEN při léčbě LMWH, doporučuje se buď zvýšení dávky LMWH o 20–25% nebo přechod na DOAC. Naopak, pokud recidiva nastala během léčby DOAC, je vhodný přechod na LMWH. Konečně, v případě recidivy při warfarinizaci přichází v úvahu záměna za LMWH či DOAC (22).

Závěr

Antikoagulační léčba u nemocných s malignitou je komplikovanější než u pacientů neonkologických. Je třeba ještě pečlivěji zvážit poměr rizika a prospěchu z terapie. DOAC znamenají slibné rozšíření možností prevence a léčby TEN v onkologii, avšak jsou vhodná jen pro selektované pacienty. Důležitý je interdisciplinární přístup, pečlivá edukace se zapojením pacienta do rozhodování a jeho pravidelné pečlivé sledování (7).

LITERATURA

1. ETHA (The European Thrombosis and Haemostasis Alliance). Saving Lives of Cancer Patients by Addressing Cancer-Associated Thrombosis. <https://etha.eu/news-and-events/saving-lives-of-cancer-patients-by-addressing-cancer-associated-thrombosis/>
2. Cohen AT, Katholing A, Rietbrock S, et al. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer. A population-based cohort study. *Thromb Haemost.* 2017; 117(1): 57–65.
3. Lyman GH, Eckert L, Wang Y, et al. Venous thromboembolism risk in patients with cancer receiving chemotherapy: a real-world analysis. *Oncologist.* 2013; 18(12): 1321–1329.
4. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100(10): 3484–3488.
5. Galanaud JP, Laroche JP, Righini M. The History and Historical Treatments of Deep Vein Thrombosis. *J Thromb Haemost* 2013 Mar; 11(3): 402–11.
6. Kvasnička J, Penka M, Kvasnička T et al. Doporučení České společnosti pro trombózu a hemostázu České lékařské společnosti J. E. Purkyně pro bezpečnou léčbu novými perorálními antikoagulanty (NOAC) – dabigatran etexilátem, apixabanem a rivaroxabanem. *Vnitr Lek* 2015; 61(6): 537–546.
7. Schulman S. Advantages and limitations of the new anticoagulants. *J Intern Med.* 2014; 275(1): 1–11.
8. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020; 38(5): 496–520.
9. Farge D, Frere C, Connors JM, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2019; 20(10): e566–e581.
10. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008; 111(10): 4902–4907.
11. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380: 720–728.
12. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380: 711–719.
13. Halámková J, Miroslav Penka M. Aktuální doporučení pro prevenci a terapii venózní trombembolické nemoci u onkologicky nemocných. *Klin Onkol* 2017; 30(2): 100–105.
14. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2018; 378(7): 615–24.
15. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018; 36(20): 2017–23.
16. Li A, Garcia DA, Lyman GH, Carrier M. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2019; 173: 158–163.
17. McBane RD 2nd, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(2): 411–421.
18. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med.* 2020; 382(17): 1599–1607.
19. Giustozzi M, Agnelli G, Del Toro-Cervera J, et al. Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism Associated with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis [published online ahead of print, 2020 May 4]. *Thromb Haemost.* 2020; 10. 1055/s-0040–1712098.
20. Di Nisio M, van Es N, Carrier M, et al. Extended treatment with edoxaban in cancer patients with venous thromboembolism: A post-hoc analysis of the Hokusai-VTE Cancer study. *J Thromb Haemost.* 2019; 17(11): 1866–1874.
21. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5(6): 649–655.
22. Moik F, Pabinger I, Ay C. How I treat cancer-associated thrombosis. *ESMO Open* 2020; 5: e000610. doi: 10.1136/esmo-open-2019-0.