

# Výsledky štúdie ADAM – apixaban vs. dalteparín u pacientov s nádorovým ochorením spojeným s VTE

Vacula I.

## Súhrn

Súčasná odporúčania pre liečbu venózneho tromboembolizmu (VTE) u onkologických pacientov preferujú nízkomolekulový heparín (LMWH) počas 6 mesiacov od diagnostiky VTE. Chýbajú dáta pre dlhodobú liečbu, pribúdajú však presvedčivé výsledky štúdií s novými antikoagulantami v priamom porovnaní s LMWH. Tie dokazujú ich non-inferioritu v účinnosti aj bezpečnosti a súčasne zlepšenie kvality života predovšetkým pre orálne podávanie, ktoré sa viaže s menšími lokálnymi komplikáciami a znížením stresu. V klinickej štúdií ADAM VTE sa nevyskytlo žiadne závažné krvácanie (0 zo 142 pacientov) v apixabanovom ramene v porovnaní s 3 zo 145 pacientov (2,1 %) v dalteparínovej skupine ( $p = 0,9956$ ). Rekurentná VTE sa dokázala u 5 pacientov liečených apixabanom (3,4 %) a u 20 pacientov (14,1 %), ktorí dostávali dalteparín ( $p = 0,0182$ ). Dotazníky kvality života významne favorizujú apixaban v porovnaní s LMWH.

## Kľúčové slová

apixaban – dalteparín – nádorové ochorenie – diagnostika VTE

## Summary

**Results of the study ADAM – apixaban vs. dalteparin in patients with cancer associated with VTE.** Current recommendations for the treatment of VTE in cancer patients prefer LMWH for six months from VTE diagnosis. There is a lack of data for long-term treatment, but there are convincing results of NOAK studies in direct comparison with LMWH, which demonstrate their non-inferiority in both efficacy and safety, while improving quality of life, specifically when administered orally, which is associated with less local complications and stress reduction. In the ADAM VTE clinical trial, there was no severe bleeding (0 out of 142 patients) in the apixaban arm compared to three out of 145 patients (2.1%) in the dalteparin group ( $p = 0.9956$ ). Recurrent VTE was demonstrated in five patients treated with apixaban (3.4%), and in 20 patients (14.1%) who received dalteparin ( $p = 0.0182$ ). QOL questionnaires significantly favour apixaban compared to LMWH.

## Key words

apixaban – dalteparin – cancer – VTE diagnosis

## ÚVOD

Väzba výskytu venózneho tromboembolizmu (VTE), teda hlbokoj žilovej trombózy (HŽT) a pľúcnej embólie (PE) na onkologické ochorenia, je dlhodobo známa a dokázaná mnohými štúdiami a pozorovaniami. Asi 15 % onkologických pacientov prekoná počas trvania/liečby svojho ochorenia jednu alebo viacero epizód VTE [1] a naopak, u približne jednej pätiny pacientov s diagnostikovanou epizódou VTE môžeme odhaliť v pozadí onkologické ochorenie [2]. Zároveň sú však onkologickí pacienti s VTE vystavení na jednej strane vyššiemu riziku rekurencie VTE, na druhej však aj vyššiemu riziku krváčových komplikácií liečby [3].

Tieto fakty, spolu so zlepšujúcou sa onkologickou liečbou a predlžujúcim sa prežívaním robí z týchto pacientov špecifickú skupinu, ktorá si vyžaduje ciele klinické štúdie. Pre liečbu a sekundárnu prevenciu VTE viazaného na onkologické ochorenie sú v platnosti stále odporúčania, ktoré favorizujú nízkomolekulový heparín (LMWH) v trvaní 3 – 6 mesiacov s následným prehodnotením rizika krvácania pred konvenčnou liečbou. Tú predstavuje LMWH nasledovaný antagonistom vitamínu K (VKA) – warfarínom [4,5]. Tieto odporúčania sú výsledkom analýzy niekoľkých klinických štúdií s fokusom na VTE u onkologických pacientov. Z nich najvýznamnejšou bola štúdia

CLOT [6], ktorá preukázala 52% redukciu výskytu VTE v dalteparínovom ramene v porovnaní s konvenčnou liečbou pri porovnateľnom výskyte krvácaní a mortalite. Aj ďalšia metaanalýza podobne dizajnovaných štúdií viedla k záveru, že LMWH redukujú výskyt VTE v porovnaní s konvenčnou liečbou o približne 44 % pri štatisticky rovnakom výskyte krváčových komplikácií [7]. Táto modalita antikoagulačnej liečby však prináša aj viaceré riziká a nepríjemné komplikácie. Samotná administrácia v podobe subkutánnych injekcií je pri dlhodobom podávaní ťažko akceptovateľná, a to najmä u pacientov, ktorí v pokročilom štádiu onkologického ochorenia každú ďal-

Tab. 1. Štúdia ADAM VTE – inklúzne a exklúzne kritériá.

Inklúzne kritériá	Exklúzne kritériá
potvrdená VTE	tehotenstvo a dojčenie, odmietanie antikoncepcie
vek $\geq$ 18 rokov	už zavedená antikoagulačná liečba v trvaní $>$ 7 dní, použitie inhibítorov faktoru Xa 3 mes. pred zaradením
histologicky dokázaná malignita*	alergia na apixaban/dalteparín
predpokladaná doba dožitia $\geq$ 60 dní	silné induktory CYP3A4 v liečbe
ECOG performance status 0–2	závažné ochorenie pečene (Child Pugh B/C)
laboratórne kritériá: Tro $\geq$ 50 000/mm <sup>3</sup> , ALT/AST $\leq$ 3 $\times$ ULN, INR $\geq$ 1,6, klírens krea $\geq$ 30 ml/min, negatívny tehotenský test u žien v produktívnom veku	dokumentovaná VTE epizóda na účinnej antikoagulačnej liečbe
informovaný súhlas	mechanická náhrada chlopne
	anamnéza HIT
	bakteriálna endokarditída
	aktívne krvácanie a zvýšené riziko krvácania – hemofília etc.

\* s výnimkou nemelanómovej rakoviny kože

VTE – venózne tromboembolizmus; HIT – heparinom indukovaná trombocytopenia

šiu záťaž vnímajú citlivo. Lokálne alergie a krvácania tiež nie sú výnimočné. Trombocytopenia je častým výsledkom cytostatickej liečby alebo samotného progredujúceho onkologického ochorenia a môže limitovať podávanie účinnej dávky LMWH, nehovoriac o riziku heparinom indukovanej trombocytopenie (HIT). Aj pokles glomerulárnej filtrácie je u pacientov s generalizovaným onkologickým ochorením častý a môže limitovať liečbu LMWH. Špecifické antidótum pri liečbe LMWH je v štádiu klinického skúšania a jeho EMA registrácia sa očakáva v priebehu roku 2019. Ide o andexanet alfa, rekombinovaný analóg humánneho faktora Xa, ktorý kompetitívne inhibuje väzbu priamych aj nepriamych inhibítorov faktora Xa na faktor Xa. Všetky tieto fakty vedú k záveru, že aj u tejto skupiny pacientov je bezpečnejšia a aspoň rovnako účinná perorálna liečba veľmi netrpezlivo očakávaná.

V súčasnosti neustále pribúdajú dáta z kontrolovaných randomizovaných multicentrických štúdií ako aj z bežnej praxe (v podobe registrov), ktoré menia

rozhodovanie v prospech voľby nových antikoagulancií (NOAK). Už v subanalýzach populácií onkologických pacientov z klinických štúdií III. fázy s NOAK v liečbe VTE vyplýva porovnateľná účinnosť a bezpečnosť s konvenčnou liečbou [8]. Tieto údaje však nehovoria nič o porovnaní so štandardom liečby, ktorým je podávanie samotného LMWH po celú dobu liečby. V štúdiách bol relatívne limitovaný počet onkologických pacientov, ktorí boli tiež zväčša menej vážne chorí – menej pokročilých metastázujúcich ochorení. Potreba získania cielených dát od onkologických pacientov vrátane pokročilých onkologických ochorení ako aj šanca priamo porovnať NOAK s dalteparínom viedla ku dizajnu a realizácii niekoľkých randomizovaných multicentrických kontrolovaných štúdií.

### ŠTÚDIA ADAM VTE – DIZAJN, POPULÁCIA, LIEČBA

Štúdia ADAM VTE (Apixaban and Dalteparin in Active Malignancy associated Venous Thromboembolism) bola multicentrickou, randomizovanou, otvorenou

(open label) štúdiou dizajnovanou na superioritu v bezpečnosti apixabanu voči dalteparínu počas 6 mesačnej liečby VTE asociovaného s onkologickým ochorením. Zaradení boli onkologickí pacienti starší ako 18 rokov s histologicky verifikovaným onkologickým ochorením, pre účely štúdie definovaným ako aktívne metastatické ochorenie, alebo chirurgicky, rádioterapiou či chemoterapiou liečená malignita v posledných 6 mesiacoch s výnimkou nemelanómoveho rakovinového ochorenia kože. VTE musela byť potvrdená spoľahlivým zobrazovacím vyšetrením ako kompresívnou ultrasonografiou (CUS), venografiou, CT venografiou alebo magnetickou rezonanciou, CT pulmoangiografiou alebo ventilačno-perfúznym skenom (VP sken) s vysokou pravdepodobnosťou PE. Podmienkami zaradenia tiež boli: predpokladaná dĺžka dožitia musela prevyšovať 60 dní, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status bol v rozmedzí 0–2, ALT/AST boli  $<$  3-násobok hornej hranice normy, trombocyty  $>$  50 000 mm<sup>3</sup>, clearance kreatinínu  $>$  30 ml/min, tzv. mezinárodný normalizovaný pomer INR  $>$  1,6 a u žien v produktívnom veku sa potvrdzoval negatívny tehotenský test. Obvyklé exklúzne kritériá sú uvedené v adaptovanej tab. 1 [9].

### RANDOMIZÁCIA

Štandardná randomizácia bola realizovaná najmä s ohľadom na štádium onkologického ochorenia a odhadované riziko VTE viazané na typ malignity za využitia Khorana skóre [10] do dvoch terapeutických ramien. V prvom pacientovi dostávali apixaban 10 mg 2 $\times$  denne po dobu 7 dní, nasledovala liečba apixabanom v dávke 5 mg 2 $\times$  denne do 6 mesiacov od začiatku liečby. V druhom ramene boli liečení dalteparínom v dávke 200 IU/kg denne prvých 30 dní, nasledovala redukcia dávky na 150 IU/kg v jednej dennej dávke po dobu ďalších 5 mesiacov.

### UKAZOVATELE A VÝSLEDKY

Základným sledovaným ukazovateľom bolo krvácanie. Závažné krvácanie

(major bleeding) sa definovalo podľa International Society of Thrombosis Haemostasis criteria [11]. Do tejto kategórie sa radí krvácanie s poklesom hemoglobínu  $\geq 2$  g/dl alebo vyžadujúcim  $\geq 2$  transfúzie Ery masy, alebo intrakraniálne (intracerebrálne, epidurálne, subarachnoidálne), intraspínálne, epidurálne, intraokulárne, retroperitoneálne, perikardiálne, intra-artikulárne, intramuskulárne krvácanie s kompartment syndrómom, alebo fatálne krvácanie. Klinicky relevantné nezávažné krvácanie je zjavné krvácanie, ktoré nesplnilo uvedené kritéria závažného krvácania, ale vyžiadalo si liečebné opatrenie alebo aj dočasné vysadenie štúdiovej medikácie. Ako malé krvácanie sa označujú všetky ostatné zjavné krvácania. Druhým dôležitým ukazovateľom bola účinnosť sekundárnej prevencie VTE. Hodnotil sa výskyt rekurencie verifikovanej VTE, fatálnej PE, ale aj arteriálneho tromboembolizmu v podobe infarktu myokardu (IM), ischemickej mozgovej príhody (NCMP-LIM), tranzitórneho ischemického ataku (TIA), alebo periférnej embolizácie. Liečba trvala 6 mesiacov a ďalšie 3 mesiace sledovania po ukončení aktívnej liečby.

Z 300 randomizovaných pacientov bolo 287 zaradených do primárnej analýzy. Metastatické pokročilé ochorenie bolo prítomné u 65,5 % pacientov, 74 % dostávalo systémovú liečbu. Dominujúce zastúpenie mali kolorektálny karcinóm, karcinóm pľúc, pankreasu a prsníka. Závažné krvácanie (major bleeding) sa vyskytlo u 0 zo 142 pacientov (0 %) v apixabanovom ramene v porovnaní s 3 zo 145 pacientov (2,1 %) v dalteparínovej skupine ( $p = 0,9956$ ). Rekurentná VTE bola zaznamenaná u 5 pacientov liečených apixabanom (3,4 %) a u 20 pacientov (14,1 %), ktorí dostávali dalteparín (redukcia rizika  $-10,7$  percentuálneho bodu, HR 0,26; 95% CI 0,09–0,80;  $p = 0,0182$ ). Závažné a klinicky relevantné nezávažné krvácanie sa vyskytlo u 9 % pacientov oboch skupín. Nezistil sa významný rozdiel v mortalite (apixaban 15,9 %, dalteparín 10,6 % do 6 mesiacov; HR 1,36;

95% CI 0,79–2,35). Mesačne hodnotené dotazníky kvality života (QOL) vysoko favorizovali apixaban nad dalteparínom (krvácania v mieste vpichu, stres, lokálne podráždenie, celková spokojnosť s antikoagulačnou liečbou ( $p < 0,05$ ) [12].

Napriek tomu, že apixaban nepotvrdil v štúdiu ADAM VTE superioritu vs. dalteparín, onkologickí pacienti s paramalígnou VTE liečení apixabanom mali veľmi nízky výskyt krvácaní, porovnateľný s dalteparínom, významne nižšie riziko rekurencie VTE a podstatne lepšiu znášanlivosť liečby v porovnaní s pacientmi liečenými dalteparínom.

## DISKUSIA

Dve ďalšie porovnateľné klinické štúdie, ktorých výsledky máme k dispozícii, skúmali NOAK v priamom porovnaní s LMWH u pacientov s paramalígnou VTE epizódou. Klinická štúdia SELECT D [13] porovnávala účinnosť a bezpečnosť rivaroxabanu vs. dalteparínu. Randomizovaných bolo 406 pacientov, z ktorých bolo 58 % s pokročilým metastatickým ochorením. Kumulatívne riziko VTE bolo 11 % v dalteparínovej vs. 4 % v rivaroxabanovej skupine (HR 0,43; 95% CI 0,19–0,99). Nebol dokázaný významný rozdiel v závažných krvácaniach ani v mortalite. Bol však pozorovaný mierne vyšší výskyt klinicky relevantných nezávažných krvácaní v rivaroxabanovom ramene a najmä u pacientov s nádormi žalúdka a pažeráka. Druhou podobnou štúdiou je Hokusai Cancer Study [14], ktorá obdobne porovnávala efektívnosť a bezpečnosť edoxabanu vs. dalteparínu u tej istej cieľovej skupiny pacientov. Azda najvýznamnejší rozdiel v porovnaní s ostatnými skupinami bola veľkosť kohorty – randomizovaných 1 046 pacientov. Kompozitný primárny endpoint krvácania a rekurencie VTE sa nelíšil v oboch ramenách štúdie Hokusai Cancer (12,8 % v edoxabanovom vs. 13,5 % v dalteparínovom ramene). Mierne vyšší výskyt krvácania v edoxabanovej skupine (6,9 vs. 4 %) bol vykompenzovaný lepšou protekciou pred rekurentným VTE (7,9 vs. 11,3 %). Tieto výsledky sa významne nelíšia od

výsledkov štúdie ADAM VTE. Štúdiu ADAM VTE v tomto ohľade už čoskoro výsledkami doplní obdobne dizajnovaná štúdia Caravaggio, ktorá prebieha v Európe. Všetky spomínané klinické štúdie poukazujú na veľmi malé, štatisticky nevýznamné rozdiely v účinnosti a bezpečnosti skúmaných NOAK vs. štandardná liečba dalteparínom. U všetkých skúmaných NOAK sa okrem dôkazov non-inferiority v účinnosti a bezpečnosti voči štandardu terapie ako hlavný argument pre zmenu klinického správania a rozšírenie ich používania aj u onkologických pacientov javí samotná spokojnosť pacientov a zlepšenie kvality života.

## ZÁVER

Klinické štúdie s inhibítormi faktoru Xa dokazujú non-inferioritu tejto modality antikoagulačnej liečby v porovnaní so štandardom v podobe LMWH. S predĺžujúcou sa dobou dožitia, požiadavkou na dlhodobú – roky trvajúcu – antikoagulačnú liečbu stúpa okrem primárnej efektívnosti v prevencii VTE a bezpečnosti – akceptovateľnom riziku krvácania – aj dôležitosť QOL pacientov. Tá u orálne užívaných NOAK vysoko prevyšuje subkutánne podávané LMWH. Je iba otázkou času, kedy sa výsledky realizovaných štúdií premietnu do medzinárodných odporúčaní pre liečbu paramalígneho VTE.

## Literatúra

1. Noble S, Pasi J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer* 2010; 102 (Suppl 1): S2–S9. doi: 10.1038/sj.bjc.6605599.
2. Mahé I, Sterpu R, Bertolotti L et al. RIETE Investigators. Long-term anticoagulant therapy of patients with venous thromboembolism. What are the practices? *PLoS One* 2015; 10(6): e0128741. doi: 10.1371/journal.pone.0128741.
3. 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. doi: 10.1182/blood-2002-01-0108.
4. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA et al. American Society of Clinical Oncology. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American society of clinical oncology clinical

practice guideline update 2014. *J Clin Oncol* 2015; 33(6): 654–656. doi: 10.1200/JCO.2014.59.7351.

5. Kearon C, Akl EA, Ornelas J et al. Antithrombotic therapy for VTE disease. CHEST guidelines and expert panel report. *Chest* 2016; 149(2): 315–352. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026.

6. Lee AY, Levine MN, Baker RI et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(2): 146–153. doi: 10.1056/NEJMoa025313.

7. van Es N, Bleker SM, Wilts IT et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: focus on drug therapy. *Drugs* 2016; 76(3): 331–341. doi: 10.1007/s40265-015-0526-3.

8. Vedovati MC, Germini F, Agnelli G et al. Direct oral anticoagulants in patients with VTE and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2015; 147(2): 475–483. doi: 10.1378/chest.14-0402.

9. McBane R 2nd, Loprinzi CL, Ashrani A et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy associated venous thromboembolism The ADAM VTE Trial. *Thromb Haemost* 2017; 117(10): 1952–1961. doi: 10.1160/TH17-03-0193.

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. doi: 10.1182/blood-2007-10-116327.

11. Schulman S, Angerås U, Bergqvist D et al. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost* 2010; 8(1): 202–204. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03678.x.

12. McBane RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher J et al. Apixaban, dalteparin, in active cancer associated venous thromboembolism, the ADAM VTE Trial. *ASH Annual Meeting* 2018. *Blood* 2018; 132: 421. doi: 10.1182/blood-2018-99-118808.

Available at: [http://www.bloodjournal.org/content/132/Suppl\\_1/421](http://www.bloodjournal.org/content/132/Suppl_1/421).

13. 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): 2017–2023. doi: 10.1200/JCO.2018.78.8034.

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): 615–624. doi: 10.1056/NEJMoa1711948.

**MUDr. Ivar Vacula, PhD.**

Angiologická – interná ambulancia,  
Trnava  
[ivarvacula@gmail.com](mailto:ivarvacula@gmail.com)