

CARAVAGGIO: Apixabán noninferiórny k dalteparínu v liečbe venózneho tromboembolizmu asociovaného s malignitou

V. Ščasná, J. Rajec

Súhrn

Pacienti s aktívnym onkologickým ochorením majú vysoké riziko tromboembolických komplikácií. Zároveň však ide aj o vysoko rizikovú skupinu z hľadiska krvácajúcich komplikácií. Dlhodobým štandardom antikoagulačnej liečby je u tejto skupiny pacientov nízkomolekulový heparín. Pri potrebe dlhodobej terapie je však jeho hlavnou nevýhodou parenterálna aplikácia, spojená s rizikom non-compliance. Perspektívnou alternatívou súčasnosti je skupina priamych perorálnych antikoagulancií (DOACs). Medicína dôkazov podporujúca ich použitie v populácii onkologických pacientov narastá. V rámci skupiny selektívnych orálnych inhibítorov faktora Xa sa ako zvlášť perspektívny ukazuje byť apixabán. Uvedený prehľadový článok pojednáva o výsledkoch štúdie CARAVAGGIO, ktorá porovnávala použitie apixabánu vs. nízkomolekulový heparín (dalteparín) u onkologických pacientov s aktívnou malignitou.

Kľúčové slová

tromboembolická choroba – onkologický pacient – priame orálne antikoagulancia – apixabán – štúdia CARAVAGGIO

Summary

CARAVAGGIO: Apixaban non-inferior to dalteparin in the treatment of venous thromboembolism associated with malignancy. Patients with active oncological disease are at a high risk of thromboembolic complications. However, they are also at a high risk of bleeding complications. Low molecular weight heparin has been the long-term standard of anticoagulation therapy in this patient group. Its main disadvantage, when long-term therapy is required, is its parenteral route of application associated with the risk of non-compliance. A prospective alternative is currently provided by the group of Direct Oral Anticoagulants (DOACs). Evidence-based medicine supporting their use in the population of cancer patients is growing. Within the group of oral selective factor Xa inhibitors, apixaban seems to be particularly promising. This review article deals with the results of the CARAVAGGIO clinical trial comparing the use of apixaban vs. low molecular weight heparin (dalteparin) in cancer patients with active malignancy.

Key words

thromboembolic disease – cancer patient – direct oral anticoagulants – apixaban – CARAVAGGIO clinical trial

ÚVOD

Venózny tromboembolizmus (VTE) je aj v dnešnej dobe druhou najčastejšou príčinou úmrtia u onkologického pacienta. Často býva aj jeden z markerov progresie základného ochorenia [1]. Nízkomolekulové heparíny (LMWH – low-molecular-weight heparin) sú už dlhodobo prvou voľbou v liečbe VTE u onkologických pacientov [2]. Táto skupina pacientov je špecifická tým, že majú 2–3-násobne vyššie riziko rekurentnej tromboembolickej príhody a zároveň aj vyššie riziko závažných krvácajúcich komplikácií v súvislosti s antikoagulačnou

(AK) liečbou v porovnaní s pacientmi bez malignity [3,4]. Problematika je o to zložitejšia, že protinádorová liečba bola identifikovaná ako samostatný nezávislý rizikový faktor pre vznik VTE. Riziká spojené s AK liečbou vyplývajú z viacerých faktorov špecifických pre klinickú onkológiu. Ide najmä o nestabilné parametre krvného obrazu počas aktívnej protinádorovej terapie (predovšetkým trombotocytopenia), ako i porucha eliminačných orgánov ako následok toxicity liečby. V iných prípadoch môže byť orgánová dysfunkcia indukovaná pokročilým základným ochorením. Ďalšími faktormi

sú vyšší vek pacientov, častá polymorbidita, non-compliance a riziko liekových interakcií, a to predovšetkým na úrovni farmakokinetiky [1,3]. Novšou perspektívnou alternatívou u selektovanej skupiny pacientov sa ukazuje byť skupina priamych perorálnych antikoagulancií (tzv. DOACs – direct oral anticoagulants). Vzhľadom k liekovým interakciám DOACs a chemoterapeutík ostáva zatiaľ nejasné, aké vysoké je riziko rekurentnej VTE a krvácania počas konkomitanej protinádorovej a antikoagulačnej liečby. Väčšina interakcií DOACs, ktoré boli schválené na liečbu VTE asociova-

Tab. 1. Interakcie DOACs v onkológii [7].

Miesto interakcie	Dabigatrán = P-gp	Apixabán = P-gp + CYP3A4	Rivaroxabán = P-gp + CYP3A4
↑ hladinu DOACs	cyklosporín	cyklosporín	cyklosporín
	takrolimus	takrolimus	takrolimus
	tamoxifen	tamoxifen	tamoxifen
	lapatinib	lapatinib	lapatinib
	nilotinib	nilotinib	nilotinib
	sunitinib	sunitinib	sunitinib
↓ hladinu DOACs	DXM doxorubicín	DXM doxorubicín	DXM doxorubicín

DOACs – priame orálne antikoagulantia, P-gp – P-glykoproteín, CYP3A4 – cytochróm 3A4, DXM – dexametazón

ného s malignitou, je mediových prostredníctvom cytochrómu CP450 (najmä CYP3A4) alebo transportným glykoproteínom P-gp, pôsobiacim ako efluxná pumpa v oblasti enterocytov. Interakcie tak môžu na jednej strane buď znižovať účinnosť AK liečby, obávanejším je však potenciál zvýšenia rizika krvácania. Z toho dôvodu sú v populácii onkologických pacientov potrebné ešte ďalšie klinické štúdie [5]. Už teraz však možno konštatovať, že DOACs predstavujú sľubnú alternatívu k LMWH u vybranej skupiny onkologických pacientov v prevencii a liečbe VTE. V posledných klinických štúdiách bol priaznivý profil účinnosti inhibitorov faktora Xa (rivaroxabán, edoxabán) v porovnaní s LMWH (dalteparínom) limitovaný zvýšeným výskytom závažných krvácajúcich príhod, ktoré sa väčšinou objavili v gastrointestinálnom trakte [6]. Ďalším perspektívnym AK liečivom zo skupiny inhibitorov faktora Xa sa javí byť apixabán (tab. 1).

ŠTÚDIA CARAVAGGIO

CARAVAGGIO bola medzinárodná, randomizovaná, investigátorom iniciovaná, otvorená štúdia so zaslepeným rozhodovaním o výsledkoch, ktorá slúžila na stanovenie non-inferiority medzi perorálnym apixabánom a subkutánne aplikovaným dalteparínom v prevencii rekurencie VTE, a to súčasne bez zvýše-

nia rizika závažného krvácania. Do štúdie boli zahrnutí pacienti s malígnym ochorením, ktorí mali symptomatickú alebo náhodne zistenú proximálnu hlbokú žilovú trombózu (HŽT), prípadne pľúcnu embóliu (PE). Pacienti boli náhodne priradení k užívaniu perorálneho apixabánu (10 mg dvakrát denne počas prvých siedmich dní, po ktorom nasledovalo dávkovanie 5 mg dvakrát denne) alebo subkutánne podávanému dalteparínu (200 IU/kg telesnej hmotnosti raz denne počas prvého mesiaca, po ktorom nasledovalo 150 IU/kg jedenkrát denne po dobu 5 mesiacov). Počas šiestich mesiacov AK liečby sa hodnotili dva ciele – výskyt rekurentnej VTE príhody, definovanej ako proximálna hlboká žilová trombóza dolných končatín, a embolizácia do artéria pulmonalis v segmentálnej, resp. proximálnej úrovni a závažné krvácajúce príhody [6]. Riziko závažných krvácajúcich príhod bolo klasifikované podľa kritérií Európskej liekovej agentúry (EMA), stanovených z International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Tieto boli definované ako epizódy krvácania, ktoré vyžadovali chirurgickú intervenciu. Nezávažné krvácania boli definované ako akútne klinicky manifestné krvácania bez nutnosti chirurgickej intervencie, ale vyžadujúce zdravotnú starostlivosť s potrebou hospitalizácie a zvýšeného monitoringu [5].

CHARAKTERISTIKA ŠTÚDIE

Štúdia zahŕňala 1 155 pacientov, ktorí mali aktívne malígne ochorenie alebo malignitu diagnostikovanú do 2 rokov pred zaradením do štúdie. Aktívne malígne ochorenie bolo definované ako rakovina diagnostikovaná v posledných 6 mesiacoch pred zaradením do štúdie alebo ochorenie vyžadujúce protinádorovú liečbu v čase zaradenia do štúdie, či vyžadujúce protinádorovú liečbu počas AK liečby v sledovanom období. Zahrnutí boli aj pacienti s rekurentným lokálne pokročilým malígnym ochorením alebo metastatickým postihnutím. Analyzovala sa tiež skupina liečená chemoterapeutikami a skupina neliečená chemoterapeutikami. Celá skupina 1 155 pacientov bola náhodne rozdelená v pomere 1 : 1 a počas 6 mesiacov pacienti dostávali buď apixabán, alebo dalteparín [5]. Spektrum malígnych ochorení, ktoré boli súčasťou štúdie, sú zhrnuté v tab. 2.

Do štúdie neboli zahrnutí pacienti s bazocelulárnym alebo skvamocelulárnym karcinómom kože, primárnym nádorom mozgu alebo neznámymi intracerebrálnymi metastázami a pacienti s akútnou leukémiou. Ďalšími exklúznymi kritériami bol zlý výkonnostný stav podľa škály ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), očakávaná dĺžka života menej ako 6 mesiacov, aktívne alebo vysokorizikové krvácanie kontrindikujúce AK liečbu, súčasne užívanie aspirínu a tienopyridínov, resp. duálnej protidoštičkovej liečby, anémia s hemoglobínom nižším ako 80 g/l, trombocytopenia s počtom doštičiek nižším ako $75 \times 10^9/l$ a závažné renálne a hepatálne zlyhávanie. Nebolo povolené súbežné užívanie silných inhibitorov alebo induktorov oboch cytochrómov P-450 a P-gp, ale zároveň žiadny z protinádorových liečiv nebol zo štúdie vylúčený [5].

VÝSLEDKY

Priemerný vek pacientov v štúdiu bol 67 rokov. Rovnaký priemerný vek mali pacienti v skupine, ktorá dostávala perorálny apixabán, a v skupine, ktorej sa subkutánne aplikoval dalteparín. V api-

xabánovej skupine (576 pacientov) bola polovica zúčastnených muži, v dalteparínovej skupine (579 pacientov) tvorili muži o niečo menej ako polovicu. Väčšina pacientov mala klírens kreatinínu > 50 ml/min. a počet trombocytov viac ako $100 \times 10^9/l$. Najčastejšie zastúpeným malígnym ochorením (zostupne) boli kolorektálny karcinóm, karcinómy pľúc, prsníkov a urogenitálneho traktu. V apixabánovom ramene 60,1 % pacientov podstúpilo po randomizácii protinádorovú liečbu, v dalteparínovom 63,5 % [9]. PE sa v apixabánovej skupine vyskytovala vo viac ako polovici prípadov (52,8 %), v skupine s dalteparínom taktiež (57,7 %). Percentuálny zvyšok v oboch skupinách mal v zastúpení sólo výskyt HŽT dolnej končatiny (47,2 % vs. 42,3 %). Až 80 % prípadov VTE predstavovala symptomatická VTE príhoda, a to v oboch ramenách AK liečby [5].

Rekurentnú VTE príhodu v skupine antikoagulovanej apixabánom malo 32 pacientov (5,6 %), v skupine liečenej dalteparínom 46 pacientov (7,9 %). Rekurentnú HŽT dostalo na apixabáne 13 pacientov (2,3 %), resp. rekurentnú PE 19 pacientov (3,3 %) v porovnaní s 15 pacientmi (2,6 %) a 32 pacientmi (5,5 %) liečených dalteparínom. Fatálnu PE dostali 4 pacienti (0,7 %) v apixabánovej skupine a 3 pacienti (0,5 %) v dalteparínovej skupine [5]. Závažné krvácanie sa objavilo u 22 pacientov (3,8 %) v skupine s apixabánom a 23 pacientov (4,0 %) v skupine s dalteparínom. Závažné gastrointestinálne krvácanie sa objavilo u 11 pacientov (1,9 %) v apixabánovej skupine a 10 pacientov (1,7 %) v dalteparínovej skupine. Závažné negastrointestinálne krvácanie malo 11 pacientov (1,9 %) antikoagulovaných apixabánom a 13 pacientov (2,2 %) liečených dalteparínom. Fatálne krvácanie sa v apixabánovom ramene nevyskytlo, v dalteparínovom ramene viedlo k smrti u 2 pacientov [3]. Klinicky zjavné, ale nezávažné krvácanie, nevyžadujúce chirurgickú intervenciu, malo v apixabánovom ramene 52 pacientov (9 %) a 35 pacientov (6 %) v skupine s dalteparínom. Časový medián objavenia sa závažných kr-

Tab. 2. Zastúpenie malígnych ochorení v štúdiu CARAVAGGIO [8].

Origo malignity	Náhodne zistená VTE príhoda	Symptomatická VTE príhoda
	n = 230 (19,9 %)	n = 925 (80,1 %)
kolorektum	64 (27,8 %)	170 (18,4 %)
pľúca	44 (19,1 %)	156 (16,9 %)
urogenitálny trakt	20 (8,7 %)	119 (12,9 %)
prsia	24 (10,4 %)	131 (14,2 %)
pankreas a hepatobiliárny trakt	19 (8,3 %)	68 (7,4 %)
gynekologická oblasť	24 (10,4 %)	95 (10,3 %)
gastrointestinálny trakt, horná časť	13 (5,7 %)	41 (4,4 %)
hlava a krk	4 (1,7 %)	18 (2,0 %)
kosti a mäkké tkanivá	3 (1,3 %)	16 (1,6 %)
koža – melanóm	1 (0,4 %)	10 (1,1 %)
hematologické malignity	9 (3,9 %)	76 (8,6 %)
iné	5 (2,2 %)	24 (2,6 %)

VTE – venózne tromboembolizmus

vácavých príhod bol 54 dní u pacientov liečených apixabánom a 40 dní v prípade dalteparínu [9].

AKÝ JE ODKAZ ŠTÚDIE PRE KLINICKÚ PRAX

Podľa záverov štúdie možno delegovať apixabán do skupiny antikoagulancií noninferiorných voči dalteparínu v prevencii rekurentnej VTE príhody u onkologických pacientov. Štúdia CARAVAGGIO preukázala nielen porovnateľnú účinnosť apixabánu v porovnaní s dalteparínom, ale aj priaznivý bezpečnostný profil. Riziko závažných krvácavých príhod nebolo oproti dalteparínovej skupine zvýšené, ale porovnateľné.

Spomedzi DOACs s priamou inhibíciou faktoru Xa (apixabán, edoxabán, rivaroxabán) sa apixabán javí ako antikoagulans s najbezpečnejším profilom v porovnaní s LMWH, a to bez zvýšenia obávaných závažných krvácavých komplikácií. Klinický benefit liečby edoxabánom a rivaroxabánom bol v minulosti limitovaný práve zaznamenaným vyšším rizikom závažných gastrointestinálnych krvácaní, ktoré boli častejšie ako v ramene s LMWH [10]. V apixabá-

novej skupine sa síce závažné gastrointestinálne krvácania vyskytovali až v polovici všetkých prípadov (11 pacientov, 50 %), ale v porovnaní s dalteparínovým ramenom bolo toto riziko porovnateľné. Možno teda konštatovať, že v rámci skupiny DOACs je apixabán vhodným antikoagulačným liečivom u selektovanej skupiny pacientov aj v prípade gastrointestinálnych malignít.

ZÁVER

Venózne tromboembolizmus je aj v súčasnosti jednou z hlavných príčin mortality onkologických pacientov. Nevyhnutná je preto potreba hľadania efektívnej, ale zároveň i bezpečnej antikoagulačnej terapie. Štandardom ostáva naďalej nízkomolekulový heparín. Sľubnou alternatívou sa však ukazujú byť liečivá zo skupiny priamych perorálnych antikoagulancií. V porovnaní s doterajšími možnosťami antikoagulačnej terapie majú viaceré výhody. Hlavnou limitáciou ich širšieho využitia v onkológii je zatiaľ obmedzená medicína dôkazov u tejto rizikovej skupiny pacientov. Obávané riziko krvácania spojené s liečbou DOACs možno znížiť dôklad-

nou selekciou pacientov spolu s individuálnym posúdením rizika vs. benefitu antikoagulačnej terapie. Sľubné výsledky priniesla randomizovaná štúdia CARAVAGGIO s apixabánom. V porovnaní s dlhodobým štandardom dalteparínom preukázal apixabán non-inferioritu v liečbe i prevencii rekurencie VTE, a to pri porovnateľnom bezpečnostnom profile.

Literatúra

1. Lee AY, Levine MN, Baker LI 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.
2. Brunetti DN, Tricarico L, Correale M et al. Direct oral anticoagulants more effective than low-molecular-weight heparin for venous thromboembolism in cancer: an updated meta-analysis of randomized trials. *J Thromb Thrombolysis* 2020; 50(2): 305–310. doi: 10.1007/s11239-019-01974-y.
3. Prandoni P, Lensing AWA 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. Jiang D, Lee AI. Thrombotic risk from chemotherapy and other cancer therapies. *Cancer Treat Res* 2019; 179: 87–101. doi: 10.1007/978-3-030-20315-3_6.
5. Verso M, Munoz A, Bauersachs R et al. Effects of concomitant administration of anticancer agents and apixaban or dalteparin on recurrence and bleeding in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Eur J Cancer* 2021; 148: 371–381. doi: 10.1016/j.ejca.2021.02.026.
6. Agnelli G, Becattini C, Meyer G et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med* 2020; 383(17): 1599–1607. doi: 10.1056/NEJMoa1915103.
7. Short NJ, Connors JM. New oral anticoagulants and the cancer patient. *Oncologist* 2014; 19(1): 82–93. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0239.
8. Giustozzi M, Connors JM, Ruperez B et al. Clinical characteristics and outcomes of incidental venous thromboembolism in cancer patients: insights from the Caravaggio study. *J Thromb Haemost* 2021. doi: 10.1111/jth.15461.
9. Ageno W, Vedovati MC, Cohen A et al. Bleeding with apixaban and dalteparin in patients with cancer-associated venous thromboembolism: result from the Caravaggio study. *Thromb Haemost* 2020; 121(5): 616–624. doi: 10.1055/s-0040-1720975.
10. Young AM, Marshall A, Thirlwall J et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: result of a randomized trials (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018; 36(20): 2017–2023. doi: 10.1200/JCO.2018.78.8034.

Autori článku nedeklarovali žiaden konflikt záujmov s výnimkou nasledujúcich skutočností: * V. Ščasná, J. Rajec: prednášajúci pre spoločnosť PFIZER LUXEMBOURG SARL, o.z.

MUDr. Veronika Ščasná
MUDr. Ján Rajec, PhD.

Klinika vnútorného lekárstva
FN Trnava
scasnaveronika@gmail.com