

Rivaroxaban – pohled na léčbu hluboké žilní trombózy po 4 letech zkušeností

Petr Dulíček

IV. interní hematologická klinika FN a LF v Hradci Králové

Venózní tromboembolismus je závažné a časté onemocnění, a to nejen z hlediska rizika úmrtí na plicní embolii, ale také svými následky. V posledních letech po dostupnosti nových antitrombotik došlo k významnému pokroku v terapii, zejména ve smyslu zjednodušení léčby. V článku se zabýváme našimi více než 4letými zkušenostmi v ambulantní léčbě hluboké žilní trombózy rivaroxabanem.

Klíčová slova: venózní tromboembolismus, ambulantní léčba, rivaroxaban.

Rivaroxaban – 4 year experience in the treatment of deep vein thrombosis

Venous thromboembolism is a serious and frequent disease. It is dangerous not only due to the risk of fatal pulmonary embolism, but also due to the late consequences. There is a big progress in the management of the disease in recent years because of the availability of new anticoagulants. We present more than 4 years of our experience with therapy of venous thromboembolism with rivaroxaban.

Key words: venous thromboembolism, home therapy, rivaroxaban.

Úvod

Venózní tromboembolismus (VTE) patří mezi závažná onemocnění. Ve vyspělém světě onemocní touto chorobou každých 16 sekund jeden člověk, ročně pak z těchto příčin umírá více než 843 000 lidí. Představuje i problém sociálně ekonomický, protože jsou často postiženi jedinci v produktivním věku. Incidence VTE se v populaci udává 1/1 000, ale závisí na věku (1). Ve věkové skupině nad 70 let je incidence VTE 1/100, naopak ve skupině 20–40 let je 1/10 000 a u jedinců pod 20 let věku 1/100 000. Incidence zůstává v posledních letech stejná, což je dáno dvěma protichůdnými tendencemi. Na jedné straně máme více poznatků o rizikových faktorech VTE, máme nová antitrombotika v prevenci VTE u zákroků s nejvyšším stupněm rizika, ale na druhé straně se lidé dožívají vyššího věku, kdy značně přibývá rizikových faktorů pro VTE (2).

Jedná se o onemocnění multifaktoriální, na jehož vzniku se podílí interakce vrozených a získaných trombofilních stavů. Nicméně

představuje velkou výzvu, protože mu lze do držováním správných pravidel do značné míry předcházet. Proto je prevence klíčová.

Léčba VTE

Cílem léčby VTE je prevence mortality na plicní embolii (PE) a prevence rekurence VTE (3). Toto onemocnění je závažné nejen potenciální hrozbou úmrtí na PE, ale také svými následky ve formě posttrombotického syndromu (PTS) či plicní hypertenze (PH). Zejména PTS je velmi nepříjemnou komplikací pro nemocného, která má vliv na kvalitu života. Navíc terapie je svízelná, dlouhodobá, ekonomicky náročná a výsledky nejsou zcela uspokojivé. Proto je nutno VTE diagnostikovat co nejdříve a ihned zahájit léčbu, která vede k rychlé a účinné antikoagulaci.

V případech rozsáhlých, životu nebezpečných trombóz je nezbytný takový přístup, který vede k rychlému odstranění trombu. To lze buď chirurgicky, tzv. tromboektomií, či terapií trombolytickou, která je používána častěji (4, 5).

V „klasické konzervativní léčbě“ žilní trombózy došlo v posledních letech k zásadním změnám po dostupnosti přímých perorálních antitrombotik (DOACs). Prvním přípravkem (DOAC) schváleným pro léčbu VTE byl v roce 2012 rivaroxaban (Xarelto). Naše zkušenosti s touto léčbou rozebíráme dále. Nicméně tabulka 1 shrnuje současné možnosti léčby VTE, které jsou již širší než v roce 2012 (6).

O rivaroxabanu bylo napsáno již mnoho, proto si dovolíme před vlastními zkušenostmi z léčby VTE shrnout jen to nejpodstatnější (7, 8). Je to lék s vysokou biologickou dostupností (>80 %), při dávkách 15 mg a více pak potrava zvyšuje absorpci o 38 %. Má plazmatický poločas v mladém a středním věku 7–11 h, u seniorů 11–13 h. Eliminace je zajištěna cestou renální (1/3), zbytek (2/3) se po biotransformaci vylučuje kombinovaně ledvinami a žlučí. Rivaroxaban je kontraindikován při renální clearance <15 ml/min, v některých zemích i při hodnotách <30 ml/min. Opatrnosti je třeba u těžších hepatopatií

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Petr Dulíček, Ph.D., PetrDulicek@seznam.cz

IV. interní hematologická klinika FN a LF v Hradci Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Interv Akut Kardiolog 2016; 15(4): 183–186

Článek přijat redakcí: 28. 6. 2016

Článek přijat k publikaci: 27. 10. 2016

Tab. 1. Možnosti léčby VTE v ČR v r. 2016

Léky	Akutní fáze terapie	Subakutní – následná léčba
I. „Single-drug“ terapie		
Rivaroxaban:	3 týdny 2 × 15 mg	20 mg denně
Apixaban:	10 dnů 2 × 10 mg	Dále 2 × 5 mg nebo lze snížit na 2,5 mg
II. Double drug terapie		
A) „Switching“ (2 léky, pokračování)	LMWH I. 5–10 dnů	Dabigatran 2 × 150 mg
B) „Bridging“ (2 léky, překrývání)	LMWH	Warfarin

(Childova-Pughova klasifikace B a C). Interakce jsou nečetné – na úrovni vstřebávání (ovlivněním glykoproteinu P) a biodegradace (izoenzymem CYP3A4). Plazmatickou koncentraci výrazně zvyšují současně podávaná antitmykotika (ketoconazol, itraconazol aj.) a ritonavir; jejich současně podávání s rivaroxabanem je proto kontraindikováno.

Série studií EINSTEIN DVT, EINSTEIN PE EINSTEIN EXT (9, 10, 11) a následně publikovaná sloučená data z prvních dvou studií dokládají non-inferioritu rivaroxabanu oproti enoxaparinu v léčbě flebotrombózy a plicní embolie. Léčbu flebotrombózy lze provádět u nekomplikovaných, stabilních pacientů bez zvýšeného rizika krvácení ambulantně. Podmínkou ambulantní léčby je uložení trombózy pod tříselným vazem u dobře spolupracujícího nemocného, který je schopen aplikovat/užívat léky dle doporučení a docházet na kontroly. Data z klinických studií byla potvrzena daty z reálné klinické praxe (6 – dle nového), a to v mezinárodní, prospektivní, neintervenci studii srovnávající rivaroxaban se standardní antikoagulační v iniciální a dlouhodobé léčbě HŽT (XALIA) (12). XALIA je **prospektivní**, neintervenci studie potvrzující bezpečnost a účinnost rivaroxabanu v léčbě a prevenci rekurence VTE v reálné klinické praxi. Výsledky této studie jsou konzistentní s výsledky studie EINSTEIN. Výhodné je podávání zvýšené dávky (2 × 15 mg) první 3 týdny léčby, kdy je riziko rekurence VTE největší (13).

Vlastní zkušenosti

Naše zkušenosti za poslední 4 roky vycházejí jak z vlastní léčby akutní, klinicky manifestní a objektivně prokázané DVT, tak konziliárního servisu, a to nejen pro FN, ale pro okresní nemocnice z oblasti východních Čech.

Naše zkušenosti z vlastní léčby DVT:

- Léčba je jednoduchá, a to jak pro lékaře, tak pro pacienta. Ušetří se hodně času při vysvětlování medikace, času a principu kontrol.
- Jedinci velmi oceňují „dietní neomezení“ (myšleno přísun zeleniny).

- Prakticky zanedbatelné lékové interakce.
- Není nutná laboratorní kontrola, tudíž je méně absencí v pracovním procesu pacientů.
- Dochází k slizničním krvácením, ale s úpravou po ošetření, bez dalšího výskytu.

Konziliární servis stran léčby VTE je zejména v situacích méně obvyklých: u akutního či elektivního zákroku, léčby krvácení, léčby VTE u antifosfolipidového syndromu (APS), u heparinem indukované trombocytopenie (HIT), často se jedná o interpretaci koagulačních vyšetření, možnosti vyšetření trombofilního stavu (to je velmi důležité pro výběr metodiky stanovení).

Z konziliárních případů bychom chtěli upozornit na následující:

1. Intervenci výkonů:

- Zkušenosti s běžnými výkony. U těchto výkonů (např. extrakce zubů, operace šedého zákalu) jsme nikdy dávku neupravovali ani jinak po stránce hemostázy nepřipravovali. Takto zákrok bez problémů proběhl u 24 nemocných. Jsou bezpečné při dávkování 20 mg. Pokud je obava ze zvýšeného krvácení, je pak lepší se vyhnout výkonu v intervalu 2–4 h po požití léku. V případech elektivních výkonů jsme postupovali v souladu s SPC přípravku, tedy vysazením léku 24 h před výkonem.
- U 6 nemocných jsme konzultovali v případě urgentního výkonu. Ve 4 případech se jednalo o akutní operační výkon (břišní chirurgie, gynekologie), které byly v intervalu 10 a více hodin po podání léku a výkon proběhl bez substituce, bez zvýšeného krvácení. AntiXa aktivita měřená před výkonem byla vždy pod 200 ng/ml. Další 2 výkony byly v intervalu do 10 h, ale aktivita antiXa není k dispozici. Vzhledem k prodloužení protrombinového času byla chirurgem ordinována plazma, a to vždy v dávce 2 jednotek. U jednoho nemocného, operovaného pro rupturu duodenálního vředu, bylo potřeba

podávat koncentrát protrombinového komplexu (PCC) v dávce 40 IU/kg.

2. Ačkoliv se terapie běžně nemonitoruje, monitorování považujeme za vhodné u starších jedinců, kdy je rivaroxaban nasazován v nemocnici a udržovací dávka 20 mg je nasazována při GF těsně nad 50 ml/min. V domácím prostředí se pak při interkurentní infekci či jiném důvodu snížení příjmu tekutin hladina snadno dostane nad terapeutické rozmezí a to vede ke snížení dávky na 15 mg denně.

3. Rivaroxaban jsme úspěšně použili u 2 nemocných s APS a u jednoho nemocného s HIT. To přesto, že t.č. není jasných doporučení v této situaci.

4. V případech VTE asociovaných s nádorem preferujeme na 1. místě LMWH.

5. Rozhodně nedávkovat léčivo ani neřešit účinnost či bezpečnost na základě výsledků protrombinového času a vůbec ne dle hodnoty INR.

Pokud chceme využít monitorování, pak je nutno využít stanovení antiXa (kalibrované na rivaroxaban) – viz tabulka 2.

Tab. 2. AntiXa aktivita při terapii rivaroxabanem

Terapeutická rozmezí	Dávkování 20 mg 1x denně:
za 2–4 hod.	22–535 ng/ml
za 24 hod.	6–239 ng/ml

Limitace užívání rivaroxabanu v klinické praxi t.č. spatřujeme:

- v nemožnosti léčby v graviditě a šestinedělí (ale to platí pro všechna DOAC),
- zatím v nedostatku dat v léčbě VTE u nádorů,
- v nemožnosti preskripce (s úhradou) po 12 měsících léčby VTE,
- v meno- a metroragii u některých žen.
- v nemožnosti léčit jedince mladší než 18 let, zejména věkovou kategorií 15–18 let.

V terapii se postupuje následovně:

Po objektivním průkazu VTE provedeme vstupní laboratorní vyšetření: krevní obraz (počet trombocytů), D dimer, aPTT, PT, v případě podezření na renální nedostatečnost také stanovení dusíkatých metabolitů a CrCl. Pak můžeme zahájit terapii rivaroxabanem 2 × 15 mg po dobu 3 týdnů s přestupem na dávkování 20 mg 1x denně a to bez nutnosti hospitalizace a při normálním pohybovém režimu. Pokud je CrCl

15–29 ml/min, dávkování závisí na porovnání rizika krvácení vůči benefitu léčby. Nicméně dávku jsme v prvním roce používání snižovali na 15 mg, nyní doporučujeme ukončení terapie.

Klíčovou otázkou je, jak dlouho léčit (14). Délka antikoagulační terapie je po mnoho let velmi diskutována, obecně závisí na počtu a tíži trombóz, přítomnosti rizikových faktorů pro VTE a hlavně, zda vyvolávající moment pominul, či ne. Ne vždy je jednoduché stanovit délku léčby. Existuje celá řada doporučení (15) o délce antikoagulační terapie, nicméně vždy je třeba individuálně zhodnotit trombofilní potenciál jedince (např. BMI – Body Mass Index, ostatní choroby, léky, mobilitu apod.). Délka antikoagulační terapie vychází z následujících informací (16):

- okolnosti vzniku VTE (spontánní či v době identifikované rizikové situaci),
- přetrvávání rizikového faktoru (malignita, antifosfolipidový syndrom aj.),
- počet VTE,
- rozsah VTE (přítomnost PE),
- přítomnost trombofilního stavu a jeho typu.

Délka terapie se pohybuje v následujících 3 kategoriích doporučení:

- Jasně definovaná od začátku průkazu VTE. Pohybuje se od 6 týdnů až do jednoho roku.
- Dlouhodobá antikoagulační terapie („long term therapy“), kdy délka terapie je delší než jeden rok. Délku pak v určitých časových

intervalech přehodnocujeme (např. po 1 roce) a velmi podstatná je osobní preference nemocného. Záleží na tom, zda převládá obava z krvácení, či rekurence VTE. To jsou situace, kdy lékař není schopen vyčíslit míru rizika jinak než řádově 50/50. Pak je názor jedince rozhodující.

■ Terapie celoživotní.

U rivaroxabanu je schválena terapie následovně:

- na 3 měsíce – pokud pominul vyvolávající faktor (porod, operace, úraz),
- na 6 měsíců u idiopatické trombózy,
- na 12 měsíců u jedinců s vrozeným trombofilním stavem, u recidivující flebotrombózy, při zvýšeném riziku recidivy na podkladě trombofilního stavu (nefrotický sy, nespecifické střevní záněty, hormonální léčba, kterou nelze ukončit).

Před vysazením terapie doporučujeme provedení kontrolního UZ s cílem posouzení míry rekanalizace postižené žíly tak, abychom znali nález na žilách v době vysazení léčby. To nám může usnadnit interpretaci UZ nálezu v případě recidivy potíží (nová trombóza či potíže při chronické žilní nedostatečnosti). Lze předpokládat (analogie s warfarinem, která však není jednotně přijímána), že v případě nálezu inkompletní rekanalizace cévy je relativní riziko recidivy VTE

zvýšeno (RR rekurence 2,9) (17). Týden po vysazení pak stanovujeme D dimery. Lze opět očekávat podobnou interpretaci nálezu jako u jedinců léčených warfarinem, že pokud jsou v mezích normy, je statisticky cca 2x nižší riziko rekurence VTE než při jejich přetrvávající pozitivitě (18). Nicméně z praktického hlediska máme t.č. největší problém s jedinci, kteří jsou indikováni k dlouhodobé antikoagulační terapii, zvykli si během jednoho roku od příhody na rivaroxaban, který pak dále není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění (viz výše).

Shrnutí a závěr

Venózní tromboembolizmus je časté a závažné onemocnění. Současné trendy v terapii jsou: léčba ambulantní, jedním typem léku, který má jednoduché dávkování (bez ohledu na hmotnost, věk, pohlaví) a který není nutné monitorovat. To společně s normálním pohybovým režimem vede k nezávislosti na lékaři a rychlému návratu do normálního života. To je možné naplnit při terapii VTE rivaroxabanem. Naše zkušenosti v terapii se nijak zvláště neliší od výsledků z klinických studií či studie z reálné klinické praxe. Nicméně cenné jsou zkušenosti s akutními výkony a podáváním v méně obvyklých situacích (APS, HIT). Se zájmem očekáváme další výsledky klinických studií, zejména u VTE v souvislosti s nádorovým onemocněním.

LITERATURA

1. Nordsröm M, Lindblad B, Bergvist D, et al. A prospective study of the incidence of deep vein thrombosis with a defined urban population. *J Intern Med* 1992; 232: 155–160.
2. Heit JA. Venous thromboembolism, disease burden, outcomes and risk factors. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1611–1617.
3. Nicolaidis A, Fareed J, Kakkar AJ, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism: International Consensus Statement (guidelines according to scientific evidence). *Clin Appl Thromb Hemost* 2013; 19: 116.
4. Casey ET, Murad MH, Zumaeta-Garcia M, et al. Treatment of acute iliofemoral deep vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2012; 55: 1463.
5. Mewissen MW, et al. Catheter – directed thrombolysis for lower extremity deep venous thrombosis: Report of a national multicenter registry. *Radiology* 1999.
6. Fox BD, Kahn SR, Langleben D, et al. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants for treatment of acute venous thromboembolism: direct and adjusted indirect meta-analysis of randomised controlled trials. *Br Med J* 2012; 345: e7498.
7. SPC přípravku Xarelto, <http://www.ema.europa.eu>.

8. Abrams PJ, Emerson CR. Rivaroxaban, a novel direct oral anti Xa inhibitor. *Pharmacotherapy* 2009; 29: 167–181.
9. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499–2510.
10. Büller HR, Prins MH, Lensin AW, et al., for EINSTEIN-PE investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366(14): 1287–1297.
11. Romualdi E, Donadini MP, Ageno W. Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism: the continued treatment study (EINSTEIN-extension study). *Expert Rev Cardiovascular Ther* 2011; 9(7): 841–844.
12. Ageno W, Mantovani W, Haas S, et al. Safety and effectiveness of oral rivaroxaban versus standard anticoagulation for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis (XALIA): an international, prospective, non-interventional study. *Lancet Haematol* 2016; Jan; 3(1): 12–21.
13. Limone BL, Hernandez AV, Michalak D, et al. Timing of recurrent venous thromboembolism early after the index event:

a meta-analysis of randomized controlled trials. *Thromb Res* 2013; 13: 420–426.

14. Goldhaber SZ, Piazza G. Optimal duration of anticoagulation after venous thromboembolism. *Circulation* 2011; 123: 664.
15. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(Suppl 2): e419S–494S.
16. Sternitzky R, Hochauf S, Schellong SM. Secondary prophylaxis of venous thromboembolism. *Haemostaseologie* 2007; 27: 32–40.
17. Carrier M, Rodger MA, Wells PS, et al. Residual vein obstruction to predict the risk of recurrent venous thromboembolism in patients with deep vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1119.
18. Bagoun T, Palmer CR, Luddington R, et al. Unprovoked recurrent venous thrombosis: prediction by D-dimer and clinical risk factors. *J Thromb Haemost* 2008; 6(4): 577–582.