Rivaroxaban v léčbě a prevenci recidivy žilního tromboembolismu u dětí

Eliška Boženková, Miroslav Souček

II. interní klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Žilní tromboembolická nemoc se v pediatrické populaci vyskytuje zřídka, nicméně v posledních letech její incidence stoupá. Standardem v léčbě tohoto onemocnění u dětí jsou nyní nefrakcionovaný heparin, nízkomolekulární hepariny a warfarin, případně fondaparinux. Nově byla pro pediatrickou populaci schválena i léčba rivaroxabanem, který řadíme do skupiny přímých orálních antikoagulancií. Dle recentní studie použití rivaroxabanu v porovnání se standardní léčbou tromboembolické nemoci u dětských pacientů nepředstavuje vyšší riziko krvácení, naopak byla při jeho použití popsána častější úplná regrese trombu a méně časté symptomatické recidivy onemocnění. Využití přímých orálních antikoagulancií vzhledem k jejich perorálnímu podání a absenci nutnosti pravidelné laboratorní monitorace představuje obzvláště pro dětské pacienty možnost značně komfortnější varianty léčby.

Klíčová slova: děti, DOAK, rivaroxaban, tromboembolická nemoc, žilní tromboembolismus.

Rivaroxaban for the treatment and prevention of recurrence of venous thromboembolism in children

Venous thromboembolism in children is rare, but the incidence has increased sharply during the last years. The standard of care for treating this disease consists of warfarin, unfractionated heparin, low-molecular-weight heparins and fondaparinux. Lately, the usage of rivaroxaban (direct oral anticoagulant) was officially approved. According to a recent study, treatment with rivaroxaban resulted in a similarly low recurrence risk and reduced thrombotic burden without increased risk of bleeding. The usage of direct oral anticoagulants could overcome the limitation of currently used care (mainly the necessity of regular laboratory monitoring and parenteral application) while providing similar efficacy and safety to treat venous thromboembolism in children.

Key words: children, DOAC, rivaroxaban, thromboembolic disease, venous thromboembolism.

Úvod

Epidemiologie a etiologie TEN v dětské populaci

Tromboembolická nemoc (TEN), zahrnující hlubokou žilní trombózu a plicní embolii, představuje závažné onemocnění asociované s vysokou mortalitou. Výskyt TEN u dětí je oproti dospělé populaci vzácný, avšak incidence tohoto onemocnění se u dětských pacientů v posledních letech zvýšila. Nárůst počtu případů souvisí zejména s rozvojem péče o děti a dospívající hospitalizované v kritickém stavu i o ty s chronickými onemocněními, protože právě tito pacienti jsou v rámci pediatrické populace nejohroženější skupinou z hlediska rozvoje TEN (1). V rozvinutých zemích se TEN ročně vyskytne u 7–50 ze 100 000 dětí (2). Není k dispozici dostatečné množství dat týkající se recidivy TEN u dětí, ale

dle dostupné literatury se pravděpodobně riziko pohybuje okolo 7,5 %, riziko úmrtí, jehož hlavní příčinou je TEN, je pak 1,5–2,2 % (3, 4).

Rizikové faktory TEN můžeme obecně rozdělit na vrozené a získané. Mezi ty vrozené řadíme např. Leidenskou mutací způsobenou rezistencí faktoru V k aktivovanému proteinu C nebo deficienci přirozených proteázových inhibitorů (proteiny C a S, antitrombin III), tyto samy o sobě ale nebývají obvykle příčinou TEN. Nutná bývá zpravidla koincidence některého získaného faktoru, které jsou mnohem běžnější. Tou vůbec nejčastější příčinou je zavedení centrální žilní katétru (CVK) – předpokládá se, že až 75 % případů TEN souvisí právě se zavedením CVK (5). Mezi další získané faktory patří polytraumata a operační výkony, závažné infekce, onkologická onemocnění, nefrotický syndrom a systémová autoimunitní onemocnění nebo užívání hormonální antikoncepce u dospívajících dívek (4, 6, 7).

Diagnostika TEN v pediatrii

Klinické příznaky žilního tromboembolismu jsou dány městnáním v orgánech a částech těla, ze kterých by měla postižená žíla odvádět krev. V případě trombózy končetin se tedy jedná zejména o její otok a bolestivost, v případě plicní embolie o dušnost a bolest na hrudi. Žilní trombóza související s CVK se může projevit i opakovanou neprůchodností daného katétru, sepsí nebo zvýrazněním kolaterálních žil.

Stejně jako u dospělé populace jsou základním kamenem diagnostiky zobrazovací metody, tedy barevná duplexní sonografie v případě hluboké žilní trombózy a v případě plicní embolie nejčastěji CT angiografie plicnice.

Z laboratorních vyšetření má informační hodnotu krevní obraz a koagulační parametry. Význam stanovení hladiny D-dimerů, která má u dospělých osob vysokou prediktivní negativní hodnotu, není v dětské populaci jasně stanoven. Obecně je interpretace koagulačních parametrů u dětí problematická vzhledem k tomu, že se tyto systémy u nich ještě stále vyvíjí (7).

Léčba a komplikace TEN u dětí

V léčbě TEN u dětí máme v dnešní době na výběr z několika možností – observace, antikoagulace, trombolýzy a chirurgického řešení. Většina dětí je léčena antikoagulační léčbou, nejčastěji nízkomolekulárními hepariny (LMWH) (7). Mezi další užívaná antikoagulantia patří nefrakcionovaný heparin (UFH), warfarin a fondaparinux. Pro tato standardně využívaná léčiva ale neexistují adekvátní randomizované klinické studie, a proto jsou současná doporučení převážně založena na extrapolaci dat dostupných ze studií týkajících se léčby TEN u dospělé populace (4, 8, 9). Recentně byly nově schváleny pro využití u pediatrických pacientů i rivaroxaban a dabigatran-etexilát jako zástupci přímých orálních antikoagulantů (DOAK) (Schéma 1, Tab. 1). Dle aktuálních doporučení by měla léčba akutní TEN u novorozenců probíhat 6 týdnů až 3 měsíce, u ostatních dětí 3–6 měsíců (7).

Úspěšnou léčbou akutní epizody TEN zároveň předcházíme i dlouhodobějším komplikacím, mezi které patří recidiva TEN, která se může projevit i fatální plicní embolií, a posttrombotický syndrom. Ten je způsoben chronickou okluzí v hlubokém žilním systému, která vede k přesunu většího množství krve do superficiálních žil, což může mít za následek otoky, bolestivost i kožní defekty (7).

Schéma 1. Cíle působení antikoagulantů v koagulační kaskádě

DOAK

Přímá orální antikoagulantia jsou nejnovější skupinou antikoagulačních léčiv, jejichž mechanismus účinku spočívá v přímé inhibici určitého koagulačního faktoru. Patří sem apixaban, edoxaban a rivaroxaban jako inhibitory aktivovaného faktoru X a dabigatran-etexilát, který inhibuje trombin (aktivovaný faktor II). Jejich výhodou je zejména v perorální formě podání a fixním dávkováním bez nutnosti laboratorní monitorace (11, 12).

Rivaroxaban

Recentně byly zveřejněny výsledky studie EINSTEIN JUNIOR, která zkoumala možnost použití rivaroxabanu v léčbě TEN u pacientů v dětském věku a srovnávala jej se skupinou nyní standardně používaných léčiv – s antagonisty vitamínu K (VKA), UFH, LMWH a fondaparinuxem. Primárním cílem studie bylo zjištění efektivity (prezentované rizikem recidivy symptomatické TEN) a bezpečnosti léčby (hodnocené podle výskytu krvácení jako hlavního nežádoucího účinku). Do studie bylo zahrnuto 500 dětí a podávaná gramáž rivaroxabanu závisela na hmotnosti dítěte.

Dle publikovaných závěrů byla rekurence symptomatické TEN při léčbě rivaroxabanem 1 %, zatímco při standardní léčbě 3 % (hazard ratio (HR) 0,40, 95% CI 0,11–1,41). Při kontrolním ultrazvukovém vyšetření na konci standardní doby léčby (stanovené na 3 měsíce, respektive 1 měsíc u pacientů do 2 let věku s CVK asociovanou TEN) nebyl u pacientů léčených rivaroxabanem ve 38 % již detekován žádný reziduální trombus a u 39 % byla zjištěna parciální regrese trombu, zatímco ve skupině léčené VKA, některým z heparinů nebo fondaparinuxem se jednalo o 26 %, resp. 46 %.

Tab. 1. Srovnání vybraných antikoagulantů (7, 10)

	UFH	LMWH	fondaparinux	warfarin	rivaroxaban
mechanismus účinku	blokáce aktivity trombinu a faktoru Xa	blokáce aktivity faktoru Xa	blokáce aktivity faktoru Xa	blokáce vitamín K reduktázy	inhibice faktoru Xa
podání	i. v. kontinuálně	s. c. 1–2× denně	s. c. 1× denně	p. o. 1× denně	p. o. 1–3× denně
monitorace	aPTT, eventuálně antiXa kalibrováný pro heparin	antiXa	antiXa kalibrováný pro fondaparinux	INR	anti-Xa kalibrováný pro rivaroxaban
nutnost monitorace	ano	ano	ne	ano	ne
antidotum	protamin-sulfát	protamin-sulfát omezeně	-	vitamin K	andexanet alfa
další	interindividuální rozdíly farmakokinetiky, nutná dostatečná hladina antitrombinu III, riziko heparinem indukované trombocytopenie	nutná dostatečná hladina antitrombinu III		interindividuální rozdíly farmakokinetiky, velký interakční potenciál s léčivy i potravinami, léčba musí být zahájena LMWH/UFH, teratogen	

INZERCE

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 recidivujících 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 antikoagulancia – pohled hematologa. *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, Albiessetti 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>