

# Štúdia CARAVAGGIO rozširuje možnosti liečby VTE u pacientov s onkologickým ochorením

Autor:



MUDr. Matej Moščovič  
Klinika angiológie VÚSCH, a.s., Košice

Použitie perorálneho apixabánu sa javí ako ďalšia možnosť liečby venózneho tromboembolizmu (proximálna hlboká žilová trombóza, pľúcna embolizácia) u pacientov s onkologickým ochorením. Vyplýva to z výsledkov štúdie Caravaggio, kde bol apixabán porovnateľný v účinnosti s nízkomolekulovým heparínom dalteparínom pri sledovaní rizika rekurencie venózneho tromboembolizmu, navyiac bez zvýšenia rizika závažného krvácania.

Najnovšie odporúčania svetových odborných spoločností pre trombózu a hemostázu ako aj kardiologických spoločností hovoria na základe výsledkov štúdií o možnosti použitia orálneho edoxabánu a rivaroxabánu v liečbe venózneho tromboembolizmu (VTE) aj vo vysoko rizikovej skupine pacientov s malígnym ochorením.<sup>2,3</sup> Benefit týchto orálnych antikoagulancií je parciálne limitovaný zvýšením rizika krvácania pri ich použití, a to hlavne v gastrointestinálnej oblasti.<sup>1</sup> Doteraz chýbala randomizovaná klinická štúdia potvrdzujúca túto indikáciu aj pre apixabán. To bolo dôvodom, prečo ho odborné spoločnosti doteraz nezaradili medzi lieky s možným podaním u onkologických pacientov.

## CARAVAGGIO

CARAVAGGIO je medzinárodná, randomizovaná, investigátorom - iniciovaná, otvorená štúdia na stanovenie non-inferiority so zaslepeným centrálnym rozhodovaním o výsledkoch. Jej výsledky boli prezentované počas kongresu American College of Cardiology 29.3.2020. Súčasne boli výsledky publikované online v New England Journal of Medicine.<sup>1</sup>

Do štúdie boli konšekutívne zaradení pacienti s malígnym ochorením a symptomatickou respektíve náhodne zistenou proximálnou hlbokou žilovou trombózou (HŽT), alebo pľúcnou embolizáciou (PE). Pacienti boli randomizovane rozdelení do 2 skupín a dostávali buď orálny apixabán (v dávke 10 mg dvakrát denne počas 7 dní a následne 5 mg dvakrát denne) alebo subkutánny dalteparín (v dávke 200 IU na kilogram váhy jedenkrát denne počas prvého mesiaca a následne 150 IU na kilogram jedenkrát denne). Inklúznym kritériom bol výskyt akéhokoľvek nádoru okrem bazo-celulárneho resp. skvamo-celulárneho karcinómu kože, primárneho tumoru mozgu, známeho metastatického postihnutia mozgu, alebo akútnej leukémie. Do štúdie boli zahrnutí aj pacienti s postihnutím horného a dolného gastrointestinálneho traktu. Aktívnu malignitu malo viac ako 97% všetkých zaradených.

**Liečba trvala 6 mesiacov.** Primárnym cieľovým parametrom bola objektívne potvrdená rekurentná príhoda VTE (proximálna HŽT dolných končatín, HŽT horných končatín a PE) počas sledovaného obdobia. Hlavným parametrom bezpečnosti boli výskyt rizika závažného krvácania (definované podľa medzinárodnej spoločnosti pre trombózu a hemostázu - ISTH) a riziko krvácania vedúceho k nutnosti chirurgickej intervencie (definícia Európskej liekovej agentúry EMA)

## CARAVAGGIO výsledky

Od apríla 2017 do júna 2019 bolo randomizovaných celkovo 1170 a liečených 1155 pacientov v 119 centrách v Európe (9 centier), Izraeli a Spojených štátoch Amerických. Primárny cieľový parameter účinnosti, čiže rekurencia VTE, sa vyskytla u 32 z 576 pacientov (5.6%) v apixabánovej skupine a u 46 z 579 pacientov (7.9%) v dalteparínovej skupine (hazard ratio, 0.63; 95% confidence interval [CI], 0.37 až 1.07;  $P < 0.001$  pre non-inferioritu;  $P = 0.09$  pre superioritu).

Závažné krvácanie sa vyskytlo u 22 pacientov (3.8%) v apixabánovej skupine a u 23 pacientov (4.0%) v dalteparínovej skupiny (hazard ratio, 0.82; 95% CI, 0.40 až 1.69;  $P = 0.60$ ). Závažné gastrointestinálne krvácanie sa vyskytlo u 11 pacientov (1.9%) v apixabánovej skupine a u 10 pacientov (1.7%) v dalteparínovej skupine; respektíve závažné non-gastrointestinálne krvácanie sa vyskytlo u 11 pacientov (1.9%) a 13 pacientov (2.2%). Nezaznamenali sa žiadne fatálne krvácania v apixabánovej a 2 v dalteparínovej skupine. Klinicky relevantné nezávažné krvácanie sa pozorovalo u 52 pacientov (9.0%) pri apixabane a u 35 pacientov (6.0%) pri dalteparíne (hazard ratio, 1.42; 95% CI, 0.88 až 2.30).

Smrť z akejkoľvek príčiny sa vyskytla u 135 pacientov (23.4%) v apixabánovej skupine a u 153 pacientov (26.4%) v dalteparínovej skupine. Najčastejšou príčinou úmrtí bolo základné onkologické ochorenie (85.2% resp. 88.2%). Ako príčina úmrtia bol v 4 prípadoch určený venóznym tromboembolizmus. **V štúdiu CARAVAGGIO sa zistilo, že orálny apixabán je noninferiorný voči subkutánnemu dalteparínu v liečbe VTE u pacientov s malignitou a to bez zvýšenia rizika závažného krvácania.**

Účinnosť apixabánu je porovnateľná s účinnosťou dalteparínu, čo podporuje dôkazy o účinnosti priamych orálnych antikoagulancií v liečbe VTE u onkologických pacientov. **Na rozdiel od predchádzajúcich výsledkov štúdií, kde iné priame orálne antikoagulancia (DOAKy) vykazovali zvýšené riziko závažného krvácania v porovnaní s dalteparínom, v tejto štúdiu bol výskyt závažného ako aj závažného gastrointestinálneho krvácania porovnateľný medzi apixabánom a dalteparínom.** Nezávažné krvácania boli numericky vyššie v skupine s apixabánom, čo korešponduje aj s výsledkami štúdií s inými orálnymi antikoagulanciami sledujúcimi pacientov s malígnym ochorením. Príčinou zvýšeného nezávažného krvácania v apixabánovej skupine boli hlavne krvácania genitourinárneho traktu a krvácania z horných dýchacích ciest.

## Komentár k štúdiu

Editoriál k tejto štúdiu bol publikovaný 23. apríla 2020 rovnako v časopise New England Journal of Medicine. Autorkou bola profesorka hematológie Agness Lee, ktorá je spoluautorkou odporúčaní Medzinárodnej spoločnosti pre trombózu a hemostázu (ISTH) týkajúcich sa použitia priamych orálnych antikoagulancií v liečbe VTE u onkologických pacientov. **Na základe výsledkov štúdie CARAVAGGIO považuje profesorka Lee apixabán ako ďalšiu možnosť použitia aj u takto vysoko rizikovej skupiny.** Nateraz však nemáme priame porovnania medzi priamymi antikoagulanciami, a preto nevie určiť to najlepšie antikoagulans.

Aktuálne odporúčania ISTH z roku 2018 preferujú použitie DOAK-ov ( edoxabán, rivaroxabán) v liečbe VTE pri malignite v prípade nízkeho rizika krvácania , ak nedochádza k liekovej interakcii so systémovou liečbou.<sup>2</sup> Európska kardiologická spoločnosť vydala v roku 2019 odporúčania kde považuje použitie edoxabánu a rivaroxabánu ako alternatívu k LMWH u pacienta s pľúcnou embolizáciou a aktívnym tumorom, okrem gastrointestinálneho.<sup>3</sup>

Výsledky štúdie CARAVAGGIO by mohli vzhľadom na porovnateľnú účinnosť a bezpečnosť apixabánu a dalteparínu nielen rozšíriť počet DOAK-ov, ale aj zväčšiť podiel pacientov s VTE asociovaným s malignitou, ktorí budú v budúcnosti vhodní na liečbu orálnou antikoagulačnou liečbou, vrátane časti pacientov s gastrointestinálnymi (GI) malignitami. Podľa profesorky Agnes Lee budú na liečbu apixabánom vhodní aj pacienti s GI malignitou, u ktorých sa nepredpokladá strata väčšej časti čreva potrebná pre absorpciu apixabánu. **Pri výbere ktoré antikoagulans nakoniec použijete, musíte venovať pozornosť podrobnej klinickej anamnéze, zisteniu typu rakoviny, klinickému stavu, celkovej liečbe, ako aj riziku krvácania a ďalšej perspektíve pacienta.**

#### Na základe výsledkov štúdie CARAVAGGIO:

- **je apixabán podávaný p.o. non-inferiórny voči s.c. dalteparínu** v liečbe VTE asociovaného s malignitou a môže byť vhodnou alternatívou v prípade ak pokračovanie LMWH nie je možné alebo vhodné (neochota pichať si injekcie, zlá adhérenca k liečbe ... )
- pri apixabáne nebolo pozorované zvýšené riziko závažného krvácania, a to ani v gastrointestinálnej oblasti
- sa zväčšuje podiel pacientov s tromboembolizmom asociovaným s malignitou, ktorí budú v budúcnosti vhodní na liečbu orálnou antikoagulačnou liečbou, **vrátane časti pacientov s GI malignitami.**

Apixabán nie je v SR nateraz schválený na liečbu VTE asociovaného s onkologickým ochorením.

Konflikt záujmov: MM bez konfliktu záujmov s uvedeným príspevkom.

#### Literatúra:

1. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *NEnglJMed* 2020, 23;382(17):1599-1607
2. Khorana AA, Noble S, Lee AYY, et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018, 16:1891-4.
3. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal* 2020, 41; (4): 543–603