

# Možnosti léčby venózního tromboembolismu

**J. Hirmerová, II. interní klinika LF Plzeň, UK a FN Plzeň**

Přednáška je podporovaná společností MSD.

CARD-1238935-0000



Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

#### **Zkrácená informace o léčivém přípravku**

**Lixiana® 15 mg, 30 mg a 60 mg, potahované tablety. Složení :** Jedna potahovaná tableta obsahuje edoxabanum 15 mg, 30 mg nebo 60 mg (jako edoxabani tosilas). **Indikace:** Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAF) s jedním nebo více rizikovými faktory, jakými jsou kongestivní srdeční selhání, hypertenze, věk  $\geq$  75 let, diabetes mellitus, předchozí cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA). Léčba hluboké žilní trombózy (DVT), plicní embolie (PE) a prevence rekurentních DVT a PE u dospělých (u hemodynamicky nestabilních pacientů s PE). **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka edoxabanu u prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie je 60 mg jednou denně. Při léčbě hluboké žilní trombózy (DVT), plicní embolie (PE) a prevenci rekurentních DVT a PE je doporučená dávka edoxabanu 60 mg jednou denně následující po zahájení léčby parenterálním antikoagulanciem podávaným po dobu nejméně 5 dnů. Edoxaban a iničiální parenterální antikoagulancium nemají být podávány současně. U pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce ledvin (CrCL 15-50 ml/min) je doporučená dávka přípravku Lixiana 30 mg jednou denně. U pacientů v konečném stadiu renálního onemocnění (ESRD) (CrCL < 15 ml/min) nebo u pacientů na dialýze se použití přípravku Lixiana nedoporučuje. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se použití přípravku Lixiana nedoporučuje. Bezpečnost a účinnost přípravku Lixiana u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla stanovena. U pacientů, kteří souběžně užívají přípravek Lixiana a následující inhibitory P-gp: cyklosporin, dronedaron, erythromycin nebo ketokonazol, je doporučená dávka přípravku Lixiana 30 mg jednou denně. Léčba přípravkem Lixiana může být zahájena nebo v ní lze pokračovat u pacientů, jejichž stav vyžaduje provedení kardioverze. Před provedením kardioverze je třeba u všech pacientů prověřit, že pacient užil přípravek Lixiana tak, jak bylo předepsáno. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, klinicky významné aktivní krvácení, jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení. Léze nebo stav, který je považován za významné riziko závažného krvácení, nekontrolovaná těžká hypertenze, souběžná léčba jinými antikoagulačními přípravky, těhotenství a kojení. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Edoxaban zvyšuje riziko krvácení a může způsobit závažné, potenciálně smrtelné krvácení. Při použití přípravku Lixiana, stejně jako při použití jiných antikoagulancií, se doporučuje opatrnost u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení. U starších pacientů se má přípravek Lixiana používat souběžně s kyselinou acetylsalicylovou s opatrností kvůli možnému vyššímu riziku krvácení. Nedoporučuje se použití přípravku Lixiana u pacientů v konečném stadiu renálního onemocnění nebo u pacientů na dialýze. Posouzení renální funkce: CrCL se má sledovat na začátku léčby u všech pacientů a následně, pokud je to klinicky indikováno. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Souběžné použití edoxabanu s cyklosporinem, dronedaronem, erythromycinem nebo ketokonazolem vyžaduje snížení dávky na 30 mg jednou denně. Současné podání edoxabanu s induktory P-gp (například fenytoinem, karbamazepinem, fenobarbitalem nebo třezalkou tečkovanou) může vést ke snížení plazmatických koncentrací edoxabanu. Nedoporučuje se dlouhodobé používání NSAID s edoxabane. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky souvisejícími s krvácením, hodnocenými v klinických studiích, byly při podávání edoxabanu v dávce 60 mg krvácení do měkkých tkání kůže, epistaxe a vaginální krvácení. Krvácení může nastat na jakémkoli místě a může být závažné, a dokonce fatální. Jinými častými nežádoucími účinky při podávání edoxabanu byly anémie, vyrážka, závratě, bolest hlavy, bolest břicha, krvácení v dolní a horní části zažívacího traktu, nauzea a abnormální funkční jaterní test. Užívání přípravku Lixiana může být spojeno se zvýšeným rizikem okultního nebo zjevného krvácení z jakékoli tkáně nebo jakéhokoli orgánu s možným následkem posthemoragické anémie. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Druh obalu a velikost balení:** Lixiana 15 mg tablety: 10 tablet; Lixiana 30 mg tablety: 30 tablet; Lixiana 60 mg tablety: 30, 60 tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 48, 81379 Munich, Německo. **Registrační čísla:** EU/1/15/993/001, EU/1/15/993/016.

**Poslední revize textu:** 13/07/2017

Dříve než přípravek předepíšete, seznamte se, prosím, s úplným souhrnem údajů o přípravku.

Tento přípravek je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. POUZE PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.



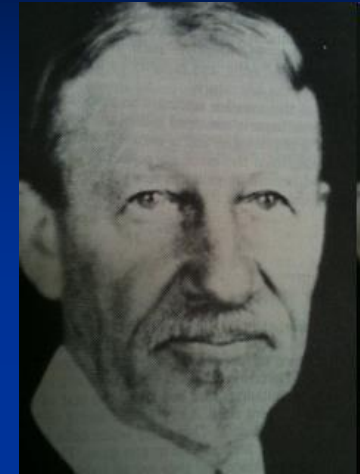
Copyright Merck Sharp & Dohme s.r.o., 2013. Všechna práva vyhrazena.

Merck Sharp & Dohme s.r.o., Evropská 2588/33a, 160 00 Praha 6, Česká republika

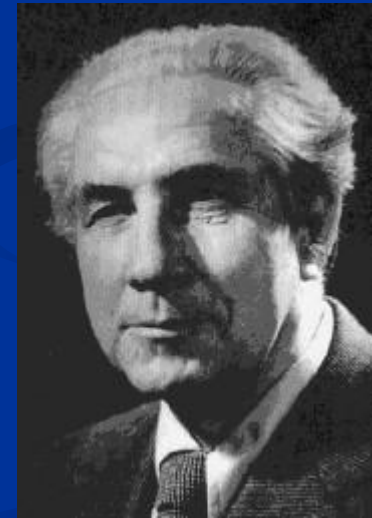
Tel.: +420233010111, [www.msd.cz](http://www.msd.cz), e-mail: [dpoc\\_czechslovak@merck.com](mailto:dpoc_czechslovak@merck.com)

# Historie objevů antikoagulancií a jejich využití v léčbě TEN

1916 **heparin** – McLean, Howell



1939 **warfarin** (antagonista vitaminu K) - Link



1937 heparin poprvé použit k léčbě TEN (i.v.)

1944 warfarin poprvé použit k léčbě TEN (p.o.)

Sekvenční použití – již v 2. polovině 40. let

usually drained with an indwelling urethral catheter for 5 days. When, however, the patient has had a large residual urine for many years it is of course impossible for the bladder to recover tone in this short time. In long-standing cases, therefore, the catheter has often had to be replaced and left for varying periods, and afterwards the residual urine has often had to be checked daily until the bladder muscle eventually recovered. Occasionally in the male sex where there is gross secondary atony with a very large residual urine which does not diminish after long-continued drainage it may be necessary to carry out a partial cystectomy to reduce bladder capacity and increase intravesical pressure and sensitivity. I have not yet seen such a case in a woman, but such therapy might occasionally be required.

One patient suffering from a carcinoma of the bladder neck had to be treated surgically.

In two cases results have been poor. One was an old lady of 78 in whom I caused a vesicovaginal fistula; this was repaired by operation. She made satisfactory progress but died eventually from secondary urinary infection. The second case illustrates the difficulties that may be encountered:

Mrs. C, aged 62. Previous history of failed colporrhaphy for stress incontinence. Admitted to hospital in uraemia—very thin and emaciated. Blood-urea 83 mg. per 100 ml. Intravenous urography showed considerable dilatation of both pelves and ureters. Urine contained numerous white blood-cells with a moderate growth of *Escherichia coli* on culture. With catheter drainage, condition improved remarkably. Investigations showed large residual urine and obstruction at the bladder neck. Transurethral resection relieved obstruction and abolished residual urine. Normal control of micturition except she still had stress incontinence. Gynaecological opinion sought and further colporrhaphy performed. After this she developed total incontinence of urine!

Some time later, in an attempt to cure the incontinence, I carried out a urethral-sling operation without success. Eventually, because she was in such a miserable state, an ileal conduit had to be made. With this, her general condition improved and the conduit was satisfactory. She still, however, was a very poor soul and complained of vaginal discharge. After long-continued gynaecological treatment, this did not clear up, and eventually it was found that the discharge was really coming from her infected bladder. As this did not clear up after prolonged continuous irrigation through a two-way indwelling catheter, the bladder finally had to be removed. It was just an abscess cavity. After this the patient's condition improved and she was discharged home.

Later she had the misfortune to fall and break her femur. After many months in hospital she was discharged home in fair condition, only to contract bronchopneumonia, from which she died.

#### Summary

Bladder-neck obstruction in the female is a very real condition, just as definite as prostatic obstruction in the male. It can cause many types of urinary symptoms and may lead to severe renal dysfunction. A well-performed transurethral resection not only relieves symptoms but restores the urinary tract to a healthy state.

I should like to record my indebtedness to Dr. G. W. Ollerenshaw and the members of the department of medical illustration at the Manchester Royal Infirmary for their help in the preparation of the illustrations; also to Dr. J. W. Huffman and the American Medical Association for allowing me to reproduce fig. 2.

#### REFERENCES

- Polsom, A. I. (1931) *J. Amer. med. Ass.* 97, 1345.  
 Huffman, J. W. (1951) *A.M.A. Arch. Surg.* 82, 615.  
 Moore, T. (1952) *Brit. med. J.* i, 363.  
 — (1953) *Proc. R. Soc. med.* 46, 522.  
 Trafford, H. S. (1929) *Brit. med. J.* i, 149.  
 Young, H. H. (1940) *J. Amer. med. Ass.* 115, 2133.

## ANTICOAGULANT DRUGS IN THE TREATMENT OF PULMONARY EMBOLISM A CONTROLLED TRIAL

D. W. BARRITT  
 M.D. Lond., M.R.C.P.  
 S. C. JORDAN  
 M.B. Brit.

*From the Departments of Medicine and Cardiology, United Bristol Hospitals*

THE use of an anticoagulant drug in treating venous thrombosis was first reported by Murray et al. (1937) and Crafoord (1937), who administered heparin, and soon there were claims that the number of deaths from pulmonary embolism was thereby reduced.

Bauer (1946) cited 71 cases of pulmonary embolism treated with intravenous heparin with no deaths. Because of the high cost of heparin and the disadvantage of repeated intravenous injections, longer-acting anticoagulant drugs of the coumarin type came into more widespread use. Allen et al. (1947) reported 329 cases of pulmonary embolism treated with heparin and dicoumarol with only 1 death. Bauer (1959) has reported 627 cases of venous thrombosis, treated with heparin alone, with only 5 deaths from pulmonary embolism. Of the 45 other patients who had already had one pulmonary embolism 2 died.

In a retrospective survey covering thirteen years, Barker et al. (1940) found evidence of venous thrombosis or pulmonary embolism in 0.96% of 172,888 postoperative cases untreated with anticoagulants; more than half of their patients with pulmonary embolism died. In other series the mortality in cases of pulmonary embolism has been high: de Takats and Jesser (1940) and Short (1952) reported a mortality of 87% and 23% respectively.

The diagnosis of pulmonary embolism is rarely proved before death. The diagnosis in life rests on a combination of symptoms and signs in the chest and legs and changes in the radiogram and electrocardiogram; and in the less severe cases the diagnosis is more uncertain. For this reason it is unsatisfactory to compare results in series reported by different workers.

There are other objections to this type of comparison. Sudden death is common in pulmonary embolism, and untreated series include patients who died before any effective treatment could have been given. In other cases the diagnosis, unsuspected in life, is made only at necropsy. Cases of these two types will not figure in any treated series.

The risk of haemorrhage has made many physicians and surgeons unwilling to use anticoagulants routinely in the treatment of pulmonary embolism on existing evidence. There is some support for scepticism of the protection afforded by anticoagulants in a report by Marks et al. (1954). They reported favourably on the value of anticoagulants in cases of venous thrombosis but found that it did not reduce the incidence of fatal pulmonary emboli. Once pulmonary embolism has occurred it may appear to be too late for anticoagulants to be effective.

Our object has been to measure the effect of anticoagulants in patients who have had one pulmonary embolism, both on the course of the first embolism and on the risk of further attacks. It seemed essential to use the method of observing concurrent series of patients, deciding by chance whether they received anticoagulants or not.

#### Material and Methods

##### Selection of Patients

Medical and surgical colleagues were asked to notify us at the first indication that pulmonary embolism might have occurred in any of their patients. Full clinical examination was



# Nevýhody současně používaných antikoagulancií

<b>heparin</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>-nepředvídatelný antikoagul. účinek</li><li>-riziko HIT (heparinem indukovaná trombocytopenie)</li><li>- osteoporosa</li></ul>	nevhodný pro dlouhodobé užití
<b>LMWH</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- riziko HIT</li></ul>	nepříliš vhodný pro dlouhodobé užití
<b>Warfarin</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>-pomalý nástup účinku</li><li>-úzké terapeutické okno</li><li>-mnohočetné interakce s léky a potravou</li></ul>	nutné pravid. kontroly INR s úpravou dávky

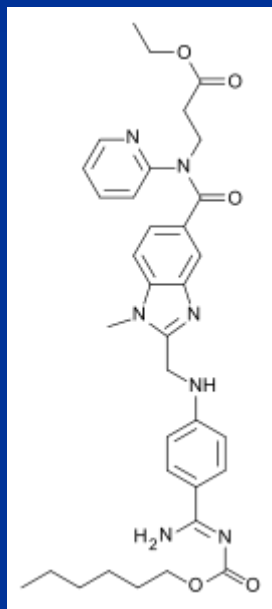


# „Nová“ (?) orální antikoagulancia

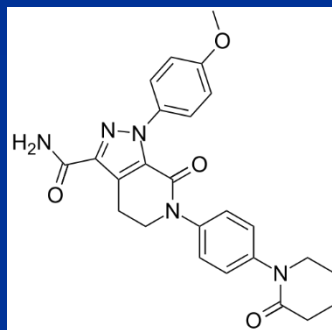
NOAC – non-vitamin K antagonist oral anticoagulants

DOAC – direct oral anticoagulants

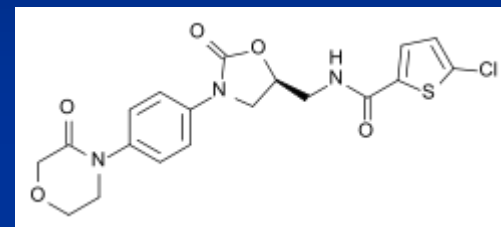
dabigatran



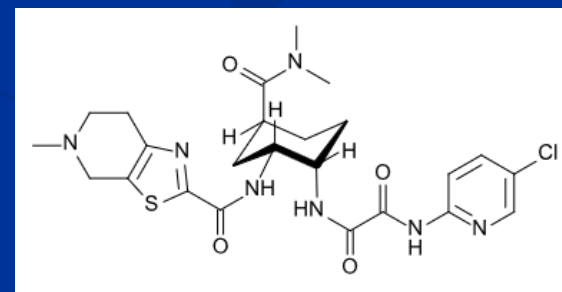
apixaban



rivaroxaban



edoxaban



# Farmakologické vlastnosti NOAC

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Biologická dostupnost	3-7%	66% (bez jídla)	50%	62%
Biologický poločas eliminace	12-17 hodin	5-9 hodin (mladí) 11-13 hodin (starší)	12 hodin	10-14 hodin
Renální vylučování	80%	35%	27%	35-50%
Metabolizace v játrech se zapojením CYP3A4	Ne	Ano	Ano	Minimální (<4% eliminace)
Absorpce s potravou	Žádný efekt	+39%	Žádný efekt	+6až +22%
Doporučeno užívání s jídlem	Ne	Ano	Ne	Ne
Ovlivnění absorpce blokátory H2 receptorů či inhibitory protonové pumpy	-12 až -30% (není klinicky relevantní)	Ne	Ne	Ne
Gastrointestinální tolerance	Dyspepsie v 5-10%	Bezproblémová	Bezproblémová	Bezproblémová



# NOAC vs. standardní léčba u akutní TEN

NOAC	Studie	Počet pacientů	Design	Nutnost parenterálního antioagulačního před NOAC?	Dávky NOAC	Délka léčby (měsíce)
<b>Apixaban</b>	AMPLIFY <sup>1</sup>	5395 DVT: 3532 PE: 1836*	Dvojitě slepá	Ne	Apixaban 10 mg 2x/d 7 dní, poté 5 mg 2x/d	6
<b>Rivaroxaban</b>	EINSTEIN-DVT <sup>2</sup>	DVT: 3449	Otevřená	Ne	Rivaroxaban 15 mg 2x/d 21 dní, poté 20 mg 1x/d	3, 6 or 12
	EINSTEIN-PE <sup>3</sup>	PE: 4832				
<b>Dabigatran</b>	RE-COVER <sup>4</sup>	2539	Dvojitě slepá	LMWH, UFH, či fondaparinux ≥5 dní	Dabigatran 150 mg 2x/d	6
	RE-COVER II <sup>5</sup>	2568				
<b>Edoxaban</b>	Hokusai-VTE <sup>6</sup>	8240 DVT: 4921 PE: 3319	Dvojitě slepá	Enoxaparin či UFH ≥5 dní	Edoxaban 60 mg 1x/d	3–12

1. Agnelli et al. *N Engl J Med* 2013;369:799-808; 2. Bauersachs et al. *N Engl J Med* 2010;363:2499-2510; 3. Büller et al. *N Engl J Med* 2012;366:1287-1297; 4. Schulman et al. *N Engl J Med* 2009;361:2342-2352; 5. Schulman et al. *Circulation* 2014;129:764-772; 6. The Hokusai-VTE Investigators. *N Engl J Med* 2013;369:1406-1415.

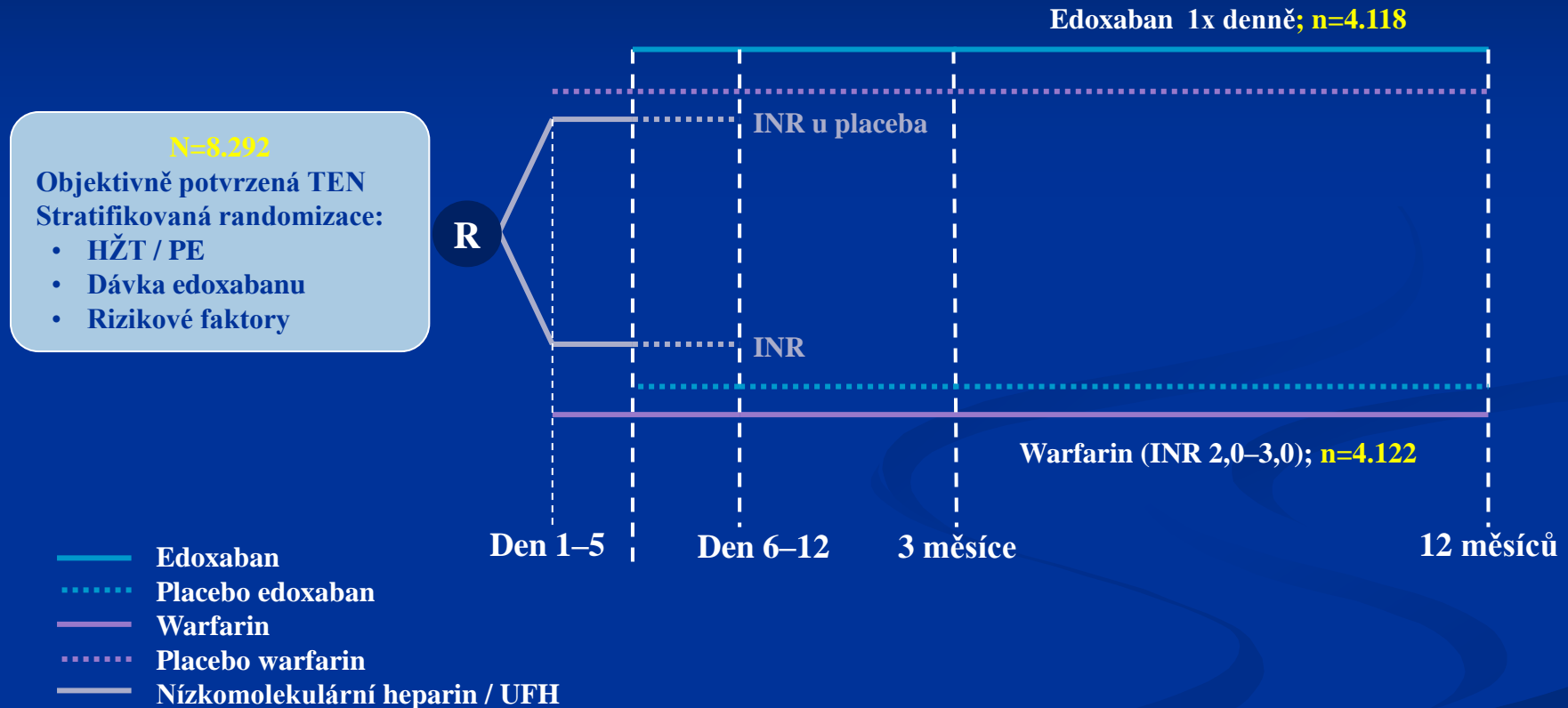
# Hokusai-VTE: Globální účast

HokusaiVTE



# Design studie

Randomizovaná, dvojitě zaslepená studie



## Kritéria pro zařazení do studie

- Muži nebo ženy ve věku  $\geq 18$  let
- Pacienti s akutní symptomatickou proximální HŽT nebo s akutní symptomatickou PE nebo s obojím, potvrzeno odpovídajícím diagnostickým zobrazovacím vyšetřením.

## Hlavní kritéria pro vyloučení ze studie

- Kontraindikace pro LMWH, UFH nebo warfarin.
- Trombektomie, zavedení kaválního filtru nebo použití fibrinolýzy
- Indikace pro warfarin, jiné než DVT anebo PE.
- >48 hodin předchozí léčby antikoagulačním přípravkem (LMWH, UFH a fondaparinux) nebo více než jedna dávka VKA pro léčbu aktuální epizody před randomizací.
- Souběžná léčba
  - Aspirin >100 mg/den nebo duální protidestičková léčba s předpokladem pokračování během studie
  - Silný P-gp
  - Systematické užívání silných inhibitorů P-gp v době randomizace; následné užívání je přípustné
- CrCl <30 ml/min.
- Aktivní malignita (předpoklad dlouhodobého užívání LMWH).
- Aktivní krvácení nebo vysoké riziko krvácení (kontraindikace pro LMWH nebo warfarin).

# Režimy dávkování

- **Edoxaban 60 mg 1x denně**
- **dávka snižená na polovinu, tj. 30 mg 1x denně:**
  - **Při randomizaci**
    - **Trvale**
      - **CrCl 30–50 ml/min**
      - **Tělesná hmotnost ≤ 60 kg**
    - **Dočasně\***
      - **Souběžné užívání silného inhibitoru P-gp: chinidin, verapamil**
  - **Během studie**
    - **Trvale**
      - **CrCl 30–50 ml/min a > 20% pokles oproti výchozímu stavu**
      - **Tělesná hmotnost ≤ 60 kg a > 10% pokles oproti výchozímu stavu**
    - **Dočasně\***
      - **Souběžné užívání silného inhibitoru P-gp: chinidin, verapamil, erytromycin, azitromycin, klaritromycin, ketokonazol, itrakonazol**

## ■ Cílové ukazatele účinnosti

- **Primární: symptomatická rekurentní VTE (složený ukazatel: rekurentní DVT, nefatální PE nebo fatální PE) během 12měsíčního období trvání studie.**
- **Sekundární: složený klinický výsledek: symptomatická rekurentní DVT, nefatální symptomatická rekurentní PE a úmrtí ze všech příčin; složený klinický výsledek: symptomatická rekurentní DVT, nefatální symptomatická rekurentní PE a úmrtí z KV příčin.**

## ■ Cílové ukazatele bezpečnosti

- **Primární: klinicky relevantní krvácení (složený ukazatel: závažné nebo klinicky relevantní nezávažné krvácení během léčby nebo během 3 dnů od vysazení nebo přerušování užívání studovaného přípravku).**
- **Sekundární: všechna úmrtí, MACE, abnormality jaterních enzymů a bilirubinu.**

# Charakteristiky pacientů (1)

Charakteristiky	Edoxaban (N=4.118)	Warfarin (N=4.122)
Průměrný věk (roky $\pm$ SD)	56 $\pm$ 16	56 $\pm$ 16
Věk $\geq$ 75 let, %	14	13
Muži, %	57	57
Hmotnost, %		
$\leq$ 60 kg	13	13
>100 kg	15	16
Clearance kreatininu, %		
30–50 ml/min	7	7
Pacienti, kterým byla při randomizaci určena dávka 30 mg edoxabanu 1x denně (nebo placebo), %	18	17
Rasa, %		
Europoidní	70	70
Mongoloidní	21	21
Negroidní	4	4
Ostatní	5	5

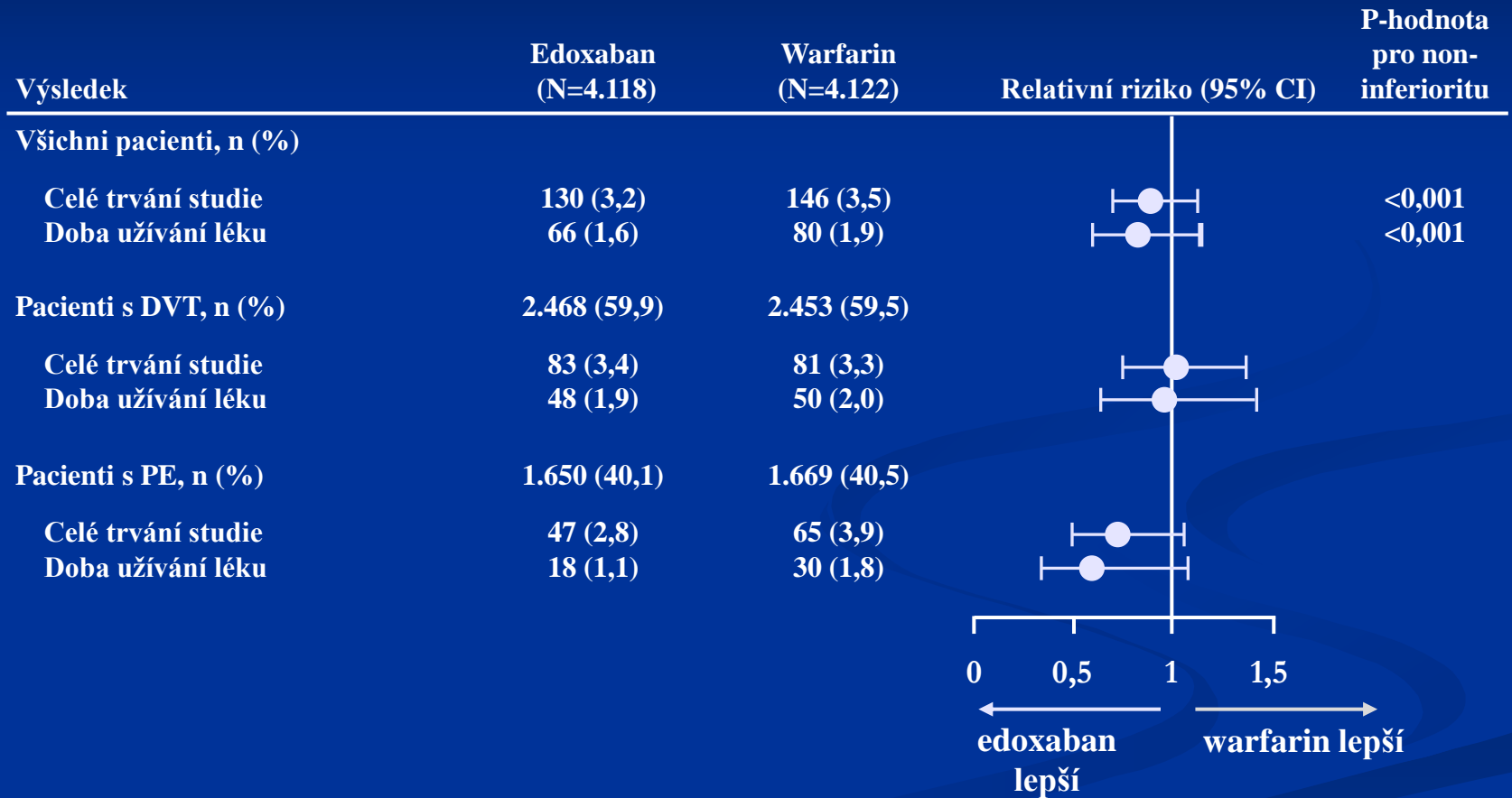


## Charakteristiky pacientů (2)

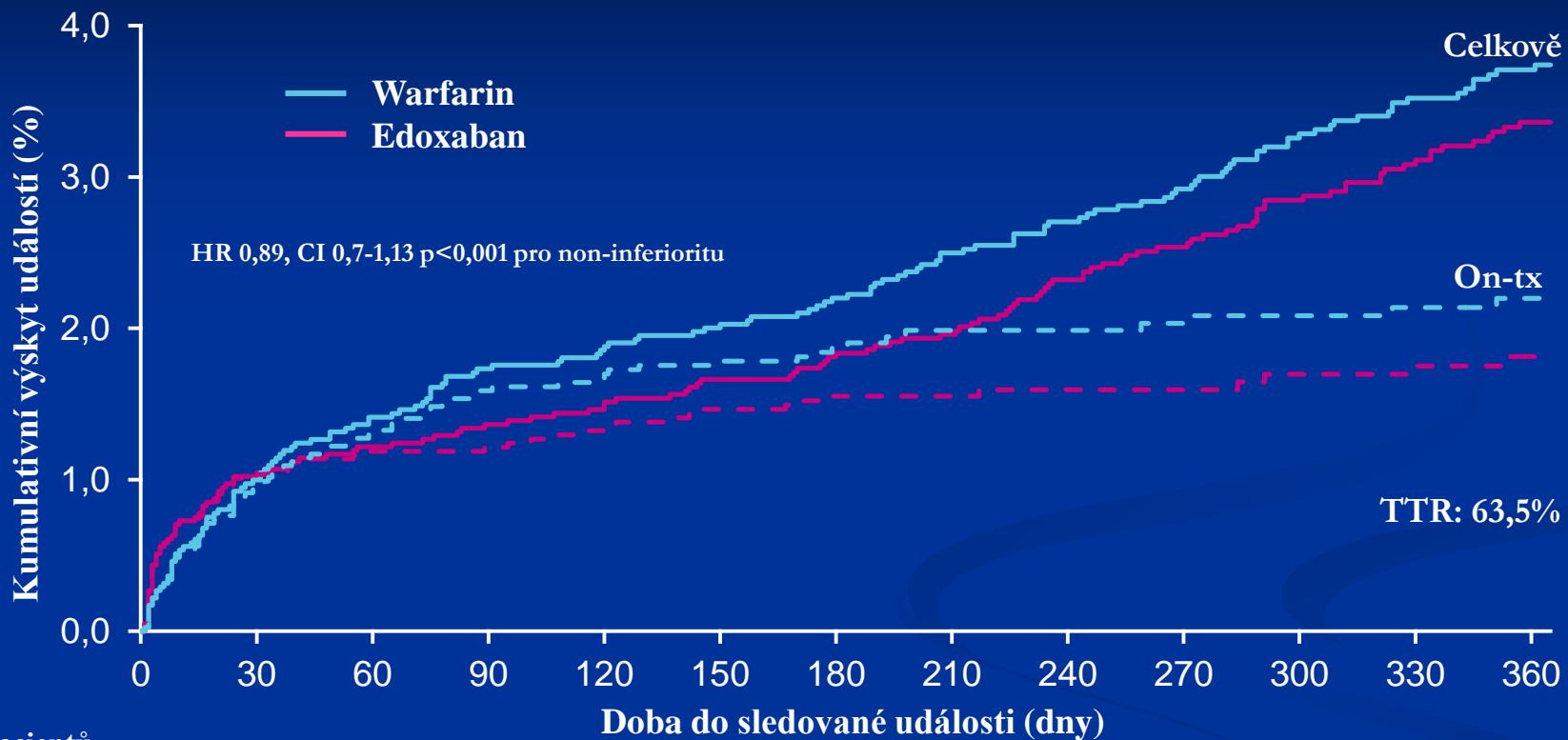
Charakteristiky	Edoxaban (N=4.118)	Warfarin (N=4.122)
<b>Případy HŽT nebo PE, %</b>		
Nevyprovokované	66	65
Dočasný rizikový faktor*	28	28
Prodělaná malignita	9	10
Aktivní malignita	3	2
Předchozí TEN	19	18
<b>Skutečná délka léčby studovaným lékem, %</b>		
3 měsíce	12	13
>3 až ≤ 6 měsíců	26	26
>6 měsíců	62	61
12 měsíců	40	40
<b>Doba užívání studovaného léku, průměrný počet dnů ±SD / medián</b>	<b>250 ± 112 / 265</b>	<b>248 ± 113 / 261</b>
<b>Celkem pacientoroků léčby studovaným lékem</b>	<b>2.822</b>	<b>2.804</b>
<b>Celkem pacientoroků následného sledování pro daný studovaný lék</b>	<b>970</b>	<b>994</b>

# Primární výsledek účinnosti (recidiva TEN)

Primární výsledek účinnosti v předem specifikovaných podskupinách podle počáteční diagnózy



# Kaplan-Meierovy křivky výsledků účinnosti



## Počet pacientů

Edoxaban celkem	4.118	4.050	4.024	4.002	3.985	3.974	3.959	3.885	3.692	3.524	3.358	3.190	2.918
Warfarin celkem	4.122	4.055	4.023	4.001	3.992	3.975	3.962	3.864	3.683	3.519	3.367	3.184	2.936
Edoxaban on-tx*	4.118	3.892	3.793	3.724	3.539	3.478	3.200	2.320	2.169	2.029	1.890	1.769	1.308
Warfarin on-tx*	4.122	3.893	3.791	3.703	3.499	3.423	3.170	2.305	2.140	2.015	1.880	1.740	1.306

TTR = doba v terapeutickém rozmezí; on-tx = podle protokolu (on-treatment)

The Hokusai-VTE Investigators. N Engl J Med 2013;369:1406–1415

Büller H, on behalf of The Hokusai-VTE Investigators. Eur Heart J 2013;34(Suppl 1). Oral session 706

# Hlavní výsledky bezpečnosti



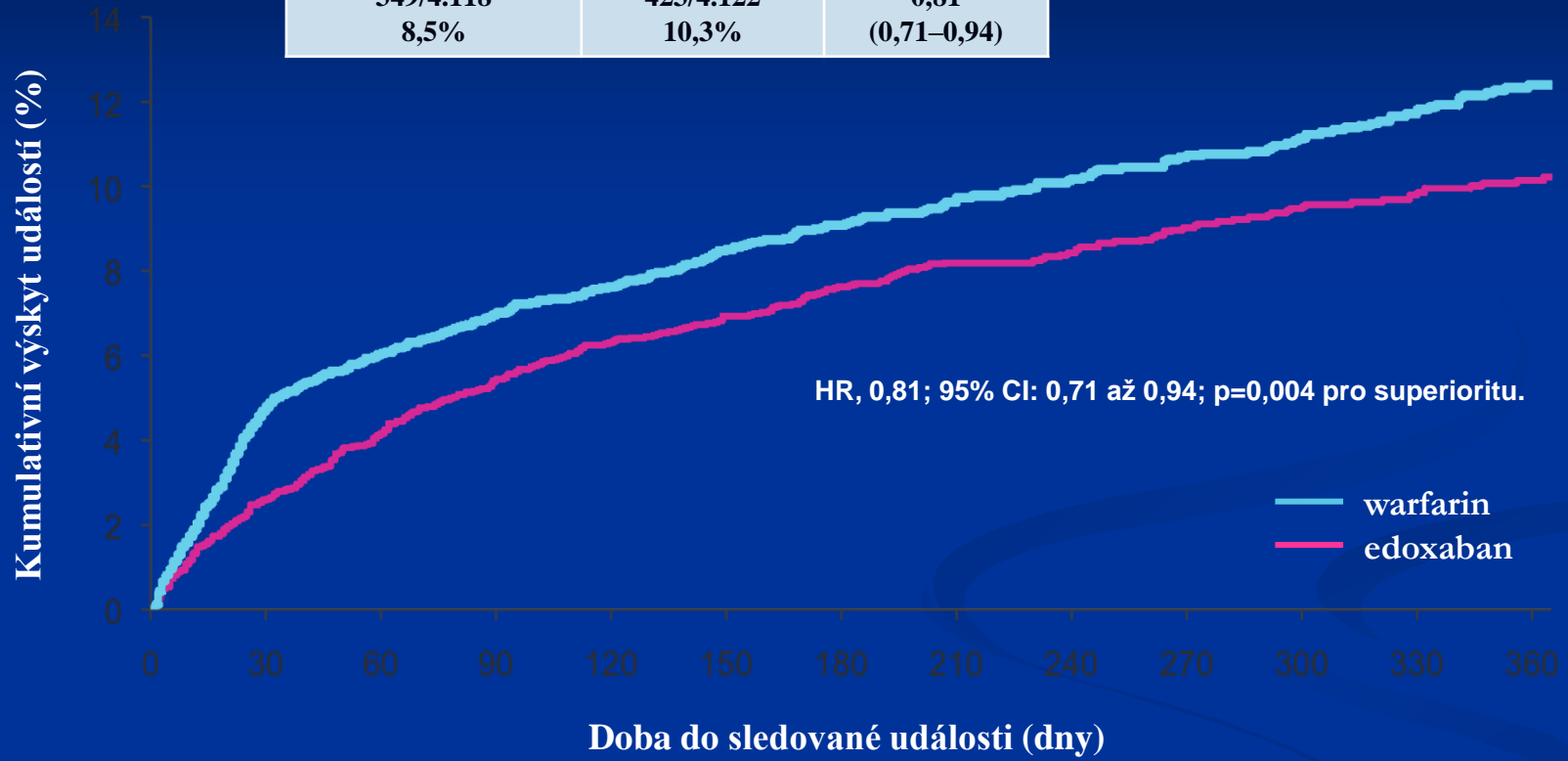
Výsledek	Edoxaban (N=4.118)	Warfarin (N=4.122)	Relativní riziko (95% CI)
První závažné nebo klinicky relevantní nezávažné krvácení, %	8,5	10,3	0,81 (0,71–0,94)
Závažné krvácení, %	1,4	1,6	
Fatální	<0,1	0,2	0,84
Nefatální v kritických oblastech	0,3	0,6	(0,59–1,21)
Nefatální v nekritických oblastech	1,0	0,8	
Klinicky relevantní nezávažné krvácení,%	7,2	8,9	0,80 (0,68–0,93)
Jakékoli krvácení,%	21,7	25,6	0,82 (0,75–0,90)

Edoxaban celkem	4.118	4.050	4.024	4.002	3.985	3.974	3.959	3.885	3.692	3.524	3.358	3.190	2.918
Warfarin celkem	4.122	4.055	4.023	4.001	3.992	3.975	3.962	3.864	3.683	3.519	3.367	3.184	2.936
Edoxaban on-tx*	4.118	3.892	3.793	3.724	3.539	3.478	3.200	2.320	2.169	2.029	1.890	1.769	1.308
Warfarin on-tx*	4.122	3.893	3.791	3.703	3.499	3.423	3.170	2.305	2.140	2.015	1.880	1.740	1.306

# Kaplan-Meierovy křivky primárních výsledků bezpečnosti



LMWH-UFH / Edoxaban (n/N)	LMWH-UFH / Warfarin (n/N)	HR (95% CI)
349/4.118 8,5%	423/4.122 10,3%	0,81 (0,71–0,94)



Počet pacientů:	Doba do sledované události (dny)													
Warfarin	4.122	3.757	3.627	3.522	3.313	3.218	2.979	2.165	2.007	1.883	1.754	1.613	1.212	
Edoxaban	4.118	3.840	3.695	3.587	3.382	3.308	3.038	2.192	2.043	1.904	1.764	1.650	1.241	

CI = interval spolehlivosti; Hep = heparin; HR = poměr rizik  
 The Hokusai-VTE Investigators. N Engl J Med 2013;369:1406–1415

## Primární výsledek účinnosti

Charakteristika	Edoxaban (N=733)	Warfarin (N=719)	Relativní riziko (95% CI)
Rekurentní VTE	22 (3,0)	30 (4,2)	0,73 (0,42–1,26)

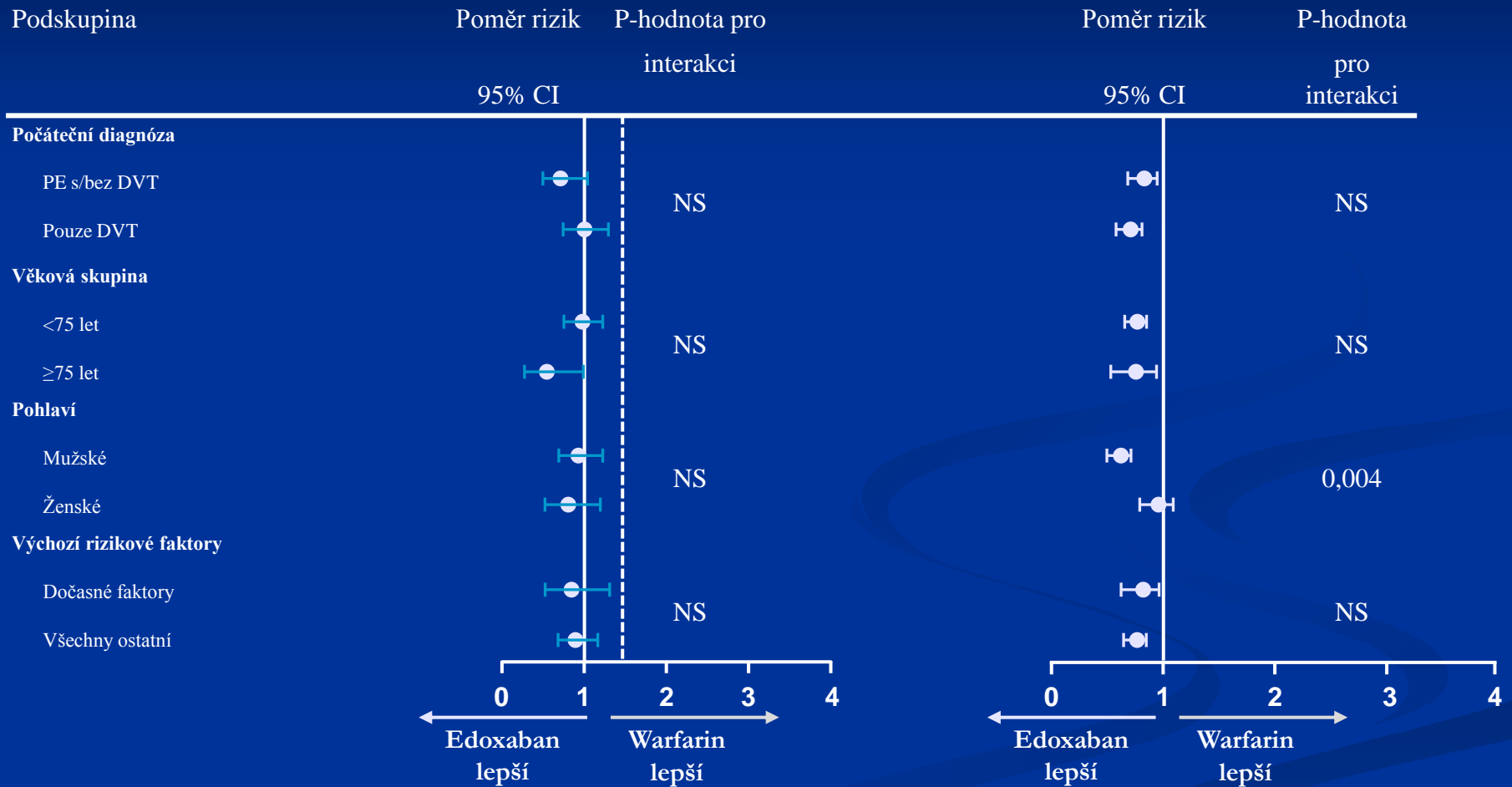
## Výsledky bezpečnosti

Charakteristika	Edoxaban (N=733)	Warfarin (N=719)	Relativní riziko (95% CI)
Primární: první závažné nebo klinicky relevantní nezávažné krvácení, n (%)	58 (7,9)	92 (12,8)	0,62 (0,44–0,86)
Závažné krvácení, n (%)	11 (1,5)	22 (3,1)	0,50 (0,24–1,03)

# Analýza podskupin

## Recidiva TEN

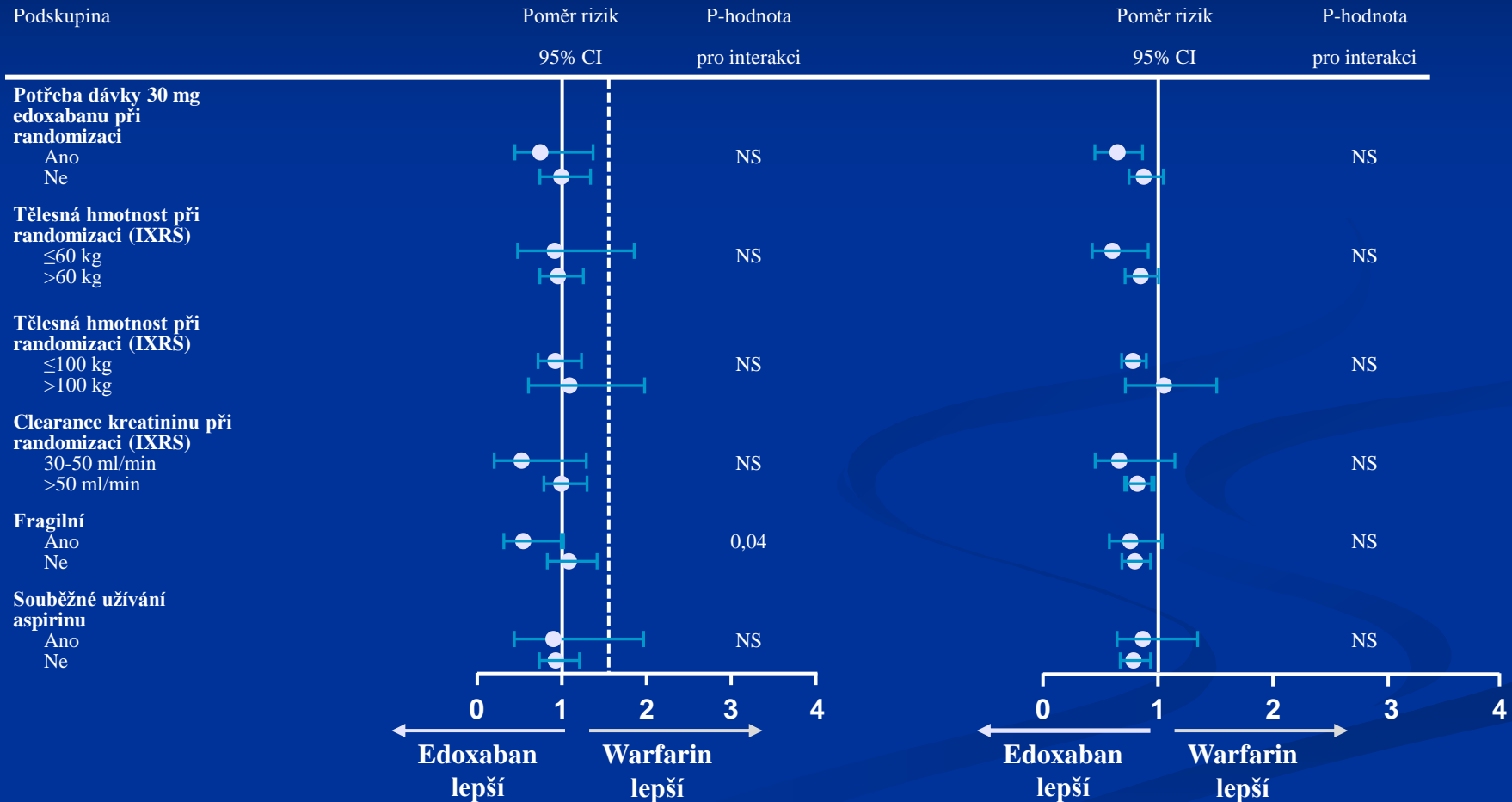
## Klinicky relevantní krvácení\*



# Analýza podskupin

## Recidiva TEN

## Klinicky relevantní krvácení



Fragilní pacienti: věk ≥ 75 let ± tělesná hmotnost ≤ 50 kg ± CrCl 30–50 ml/min

\*První závažné nebo klinicky relevantní nezávažné krvácení

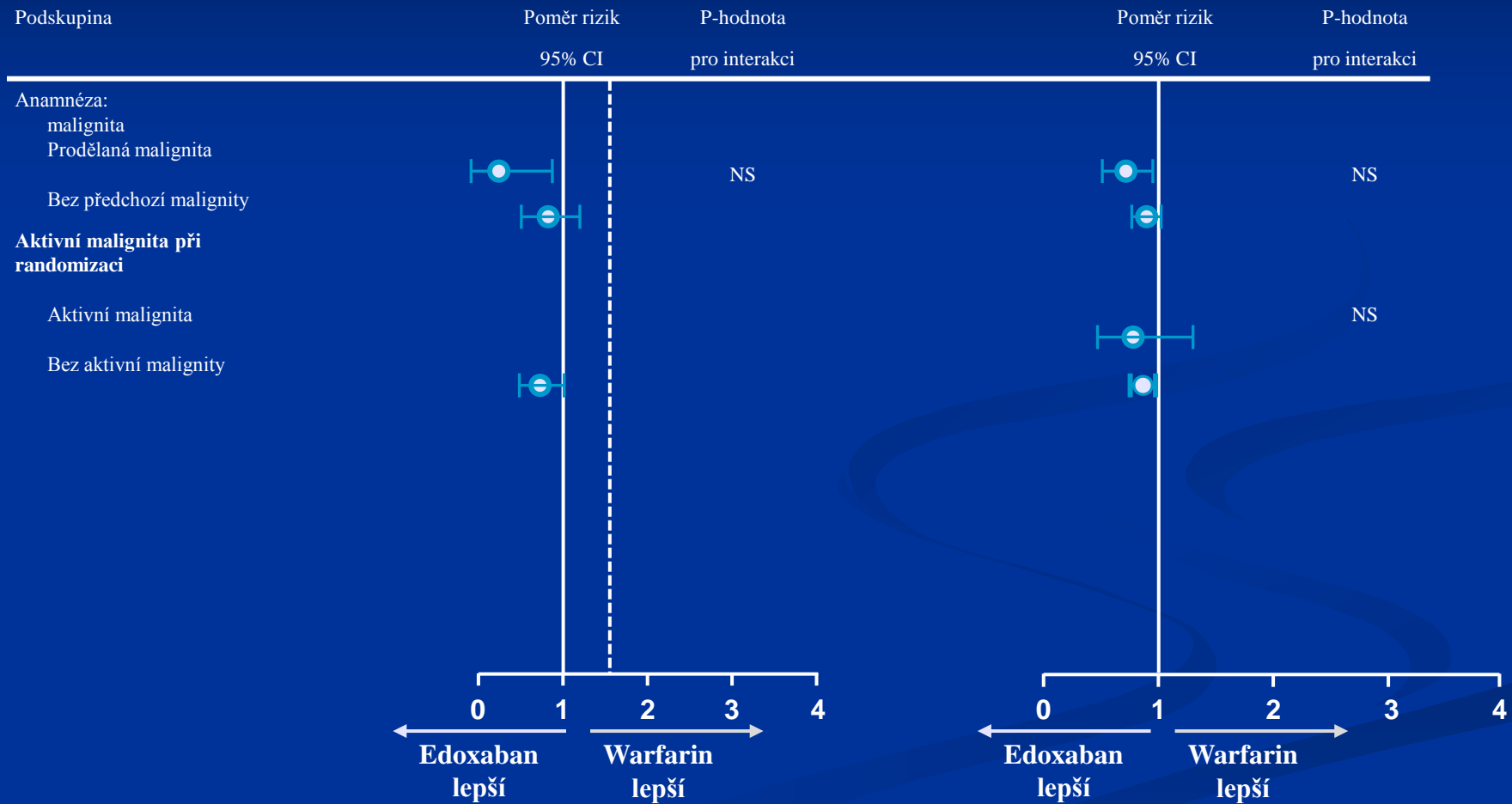
The Hokusai-VTE Investigators. N Engl J Med 2013;369:1406–1415



# Analýza podskupin

## Recidiva TEN

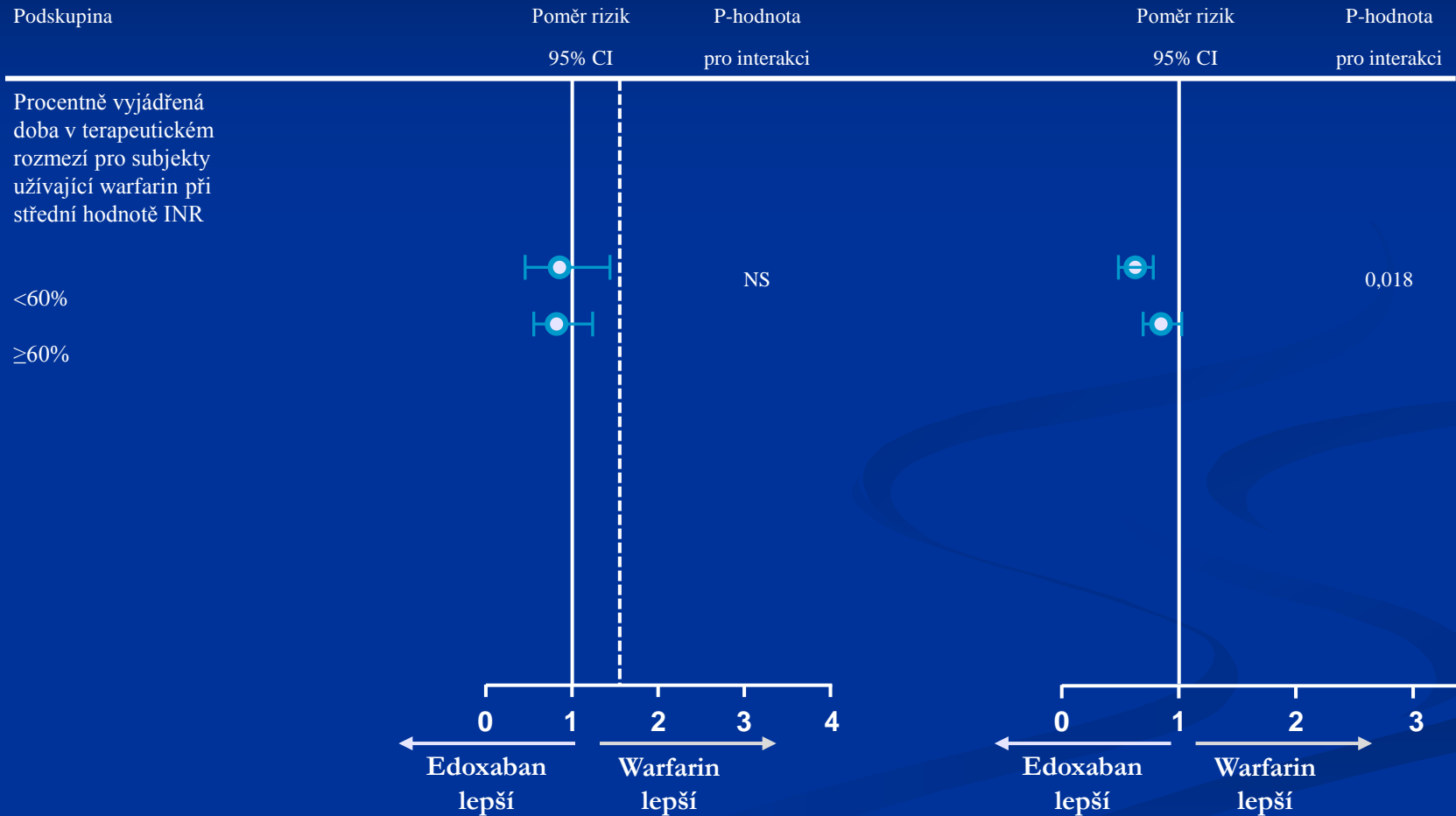
## Klinicky relevantní krvácení



# Analýza podskupin

## Recidiva TEN

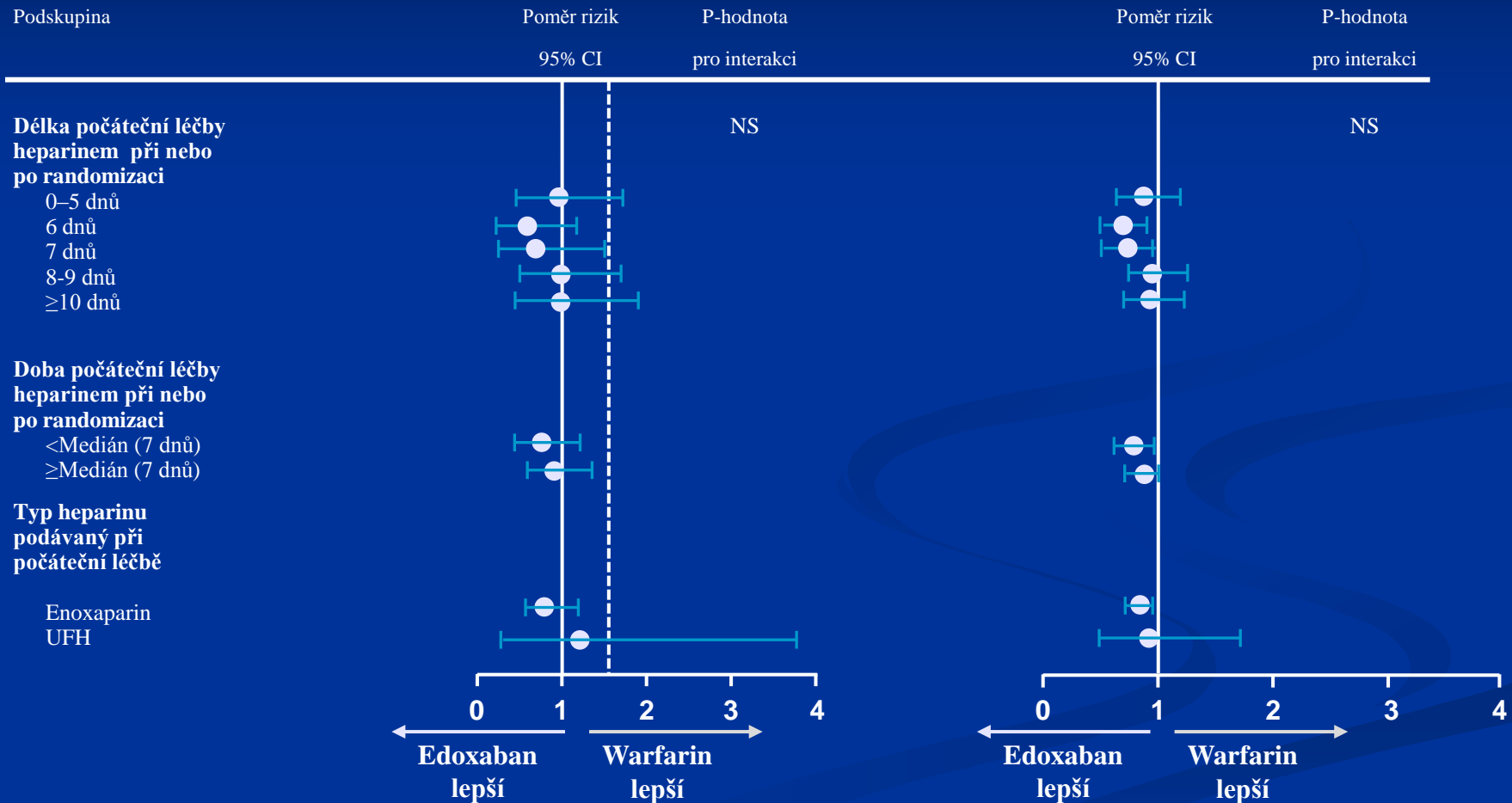
## Klinicky relevantní krvácení



# Analýza podskupin

## Recidiva TEN

## Klinicky relevantní krvácení

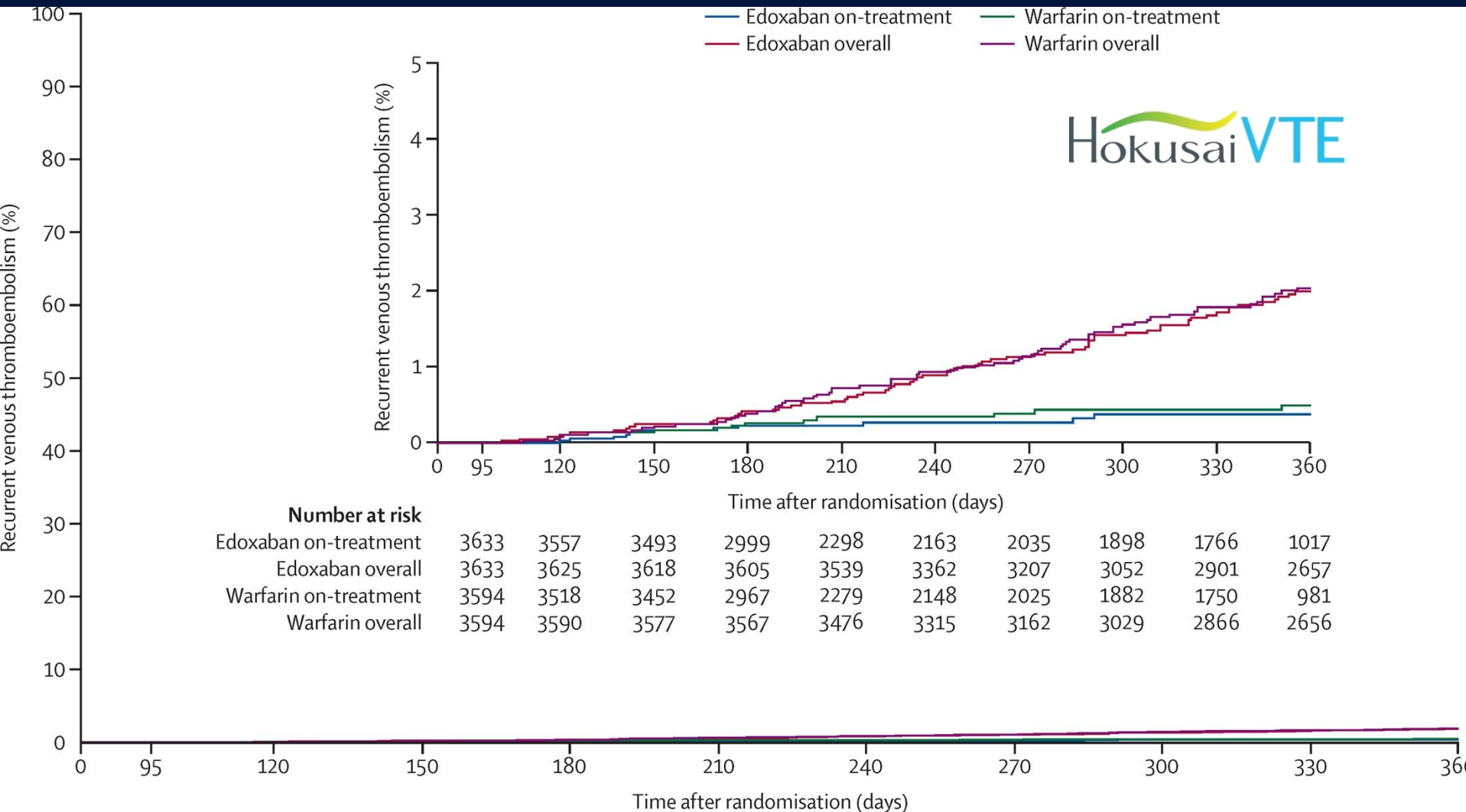


# Extendovaná léčba NOAC - studie

NOAC	Studie	Počet pac.	Design	Před-chozí antikoagulační léčba (měsíce)	Dávky NOAC	Komparátor	Délka léčby (měsíce)	Recidiva TEN - HR	Závažné krvácení -HR	Klinicky relevantní krv.
Api-xaban	AMPLIFY-EXT <sup>1</sup>	2486	Dvojitě slepá	6 či 12	5 mg 2x/d	placebo	12	1,7% vs. 8,8% <b><u>0,20 (0,11-0,34)</u></b>	0,1% vs. 0,5% <b><u>0,25 (0,03-2,24)</u></b>	4,3% vs. 2,7% <b><u>1,62 (0,96-2,73)</u></b>
					2,5mg 2x/d			1,7% vs. 8,8% <b><u>0,19 (0,11-0,33)</u></b>	0,2% vs. 0,5% <b><u>0,49 (0,09-2,64)</u></b>	3,2% vs. 1,7% <b><u>1,2 (0,69-2,10)</u></b>
Rivaro-xaban	EINSTEIN-EXT <sup>2</sup>	1196	Dvojitě slepá	6 či 12	20 mg 1x/d	placebo	6 či 12	0,3% vs. 7,1% <b><u>0,18 (0,09-0,39)</u></b>	0,7% vs. 0	6,0% vs. 1,2% <b><u>5,19 (2,3-11,7)</u></b>
Dabi-gatran	RE-SONATE <sup>3</sup>	1343	Dvojitě slepá	6-18	150 mg 2x/d	placebo	6	0,4% vs. 5,6% <b><u>0,08 (0,02-0,25)</u></b>	0,7% vs. 0	5,3% vs. 1,8% <b><u>2,92 (1,52-5,60)</u></b>
Dabi-gatran	RE-MEDY <sup>3</sup>	1856	Dvojitě slepá	3-12	150mg 2x/d	Warfarin, INR 2-3	6-36	1,8% vs. 1,3% <b><u>1,44 (0,78-2,64)</u></b>	0,9% vs. 1,8% <b><u>0,52 (0,27-1,02)</u></b>	5,6% vs. 10,2% <b><u>0,54 (0,41-0,71)</u></b>

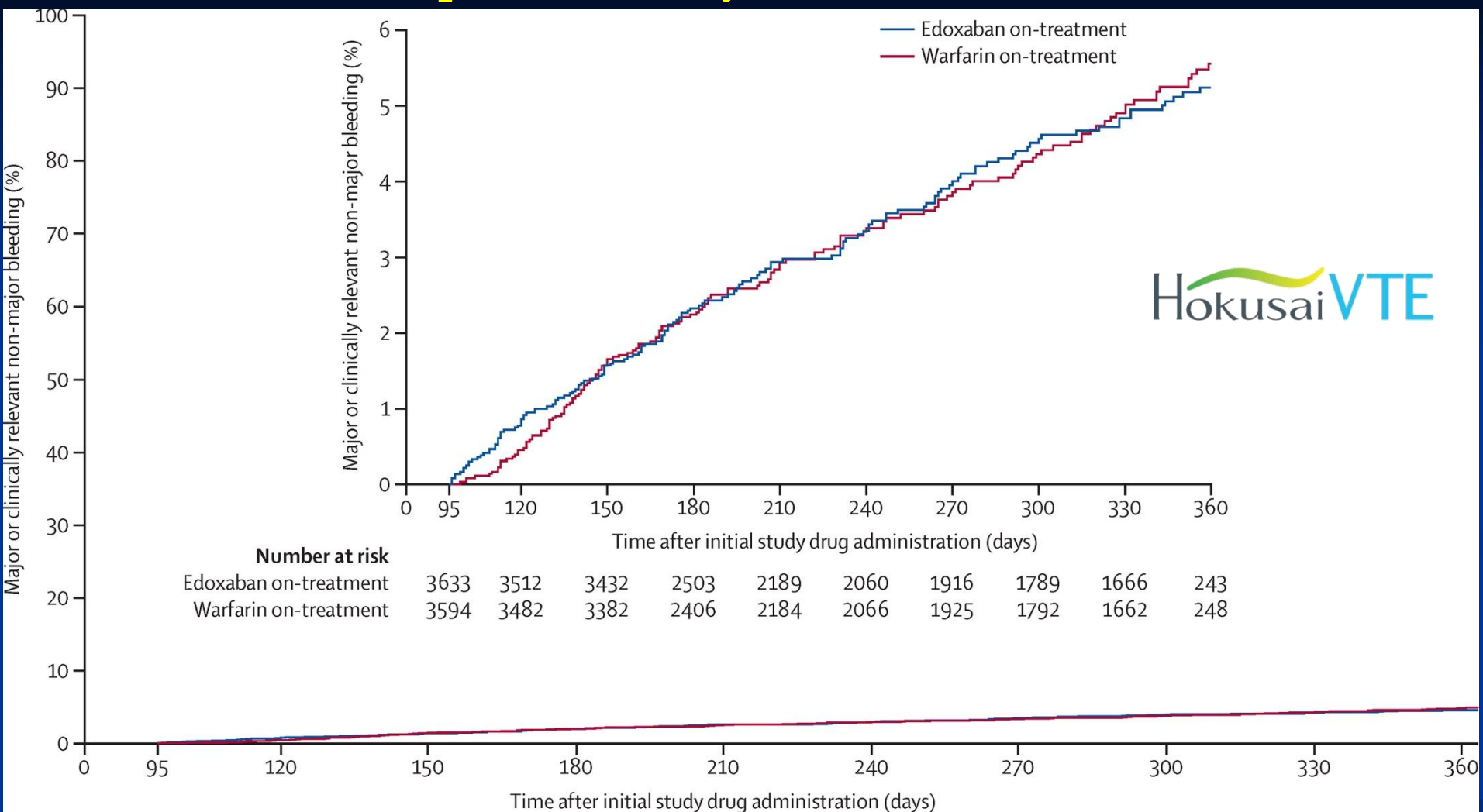
1. Agnelli et al. N Engl J Med 2013; 368(8): 699-708; 2. Bauersachs et al. N Engl J Med 2010;363:2499-2510; 3. Schulman et al. N Engl J Med 2013; 368(8): 709-18 4

# HOKUSAI-VTE: post-hoc analýza – recidiva TEN



**Edoxaban vs. warfarin (3-12 měsíců): 0,3% vs. 0,4% , HR 0,78, 95% CI 0,36-1,72**

# HOKUSAI-VTE: post-hoc analýza - krvácení



**Edoxaban vs. warfarin (3-12 měsíců):**

**klinicky relevantní krvácení: 3,9% vs. 4,1%, HR 0,97, 95% CI 0,77-1,22**

**Závažné krvácení: 0,3% vs. 0,7%, HR 0,45, 95% CI 0,22-0,92**

# HOKUSAI-VTE: post-hoc analýza – PE s dysfunkcí pravé komory

**Definice RV – dysfunkce: NT-proBNP  $\geq$  500 pg/ml  
a/nebo poměr rozměru RV/LV  $\geq$  0,9 na CT  
(NT-proBNP k dispozici u 95% pacientů s PE;  
RV/LV u 57% pacientů)**



**3319 pacientů (40%) mělo PE:**

	<b>Edoxaban (n=1566)</b>	<b>Warfarin (n=1599)</b>	<b>HR 95%CI)</b>
<b>NT-proBNP <math>\geq</math> 500 pg/ml</b>	<b>465 (30%)</b>	<b>507 (32%)</b>	
<b>Recidiva TEN</b>	<b>14/465 (3%)</b>	<b>30/507 (6%)</b>	<b>0,50 (0,26-0,94) , p=0,033</b>
<b>• Fatální PE</b>	<b>4</b>	<b>13</b>	
<b>• Nonfatální PE</b>	<b>8</b>	<b>13</b>	
<b>• HŽT</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	

**Nebyly významné rozdíly v charakteristikách pacientů v edoxabanové a warfarinové skupině**

*Brekelmans, Lancet Haematol 2016*

## HOKUSAI-VTE: post-hoc analýza – PE s dysfunkcí pravé komory

	<b>Edoxaban (n=1566)</b>	<b>Warfarin (n=1599)</b>	<b>HR 95%CI)</b>
<b>RV/LV <math>\geq</math> 0,9 na CT</b>	<b>414 (44%)</b>	<b>427 (45%)</b>	
<b>Recidiva TEN</b>	<b>11/4145 (3%)</b>	<b>20/427 (5%)</b>	<b>0,57 (0,27-1,17) , p=0,13</b>
<b>Fatální PE</b>	<b>1</b>	<b>16</b>	
<b>Nonfatální PE</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	
<b>HŽT</b>	<b>3</b>	<b>7</b>	



## **HOKUSAI-VTE: post-hoc analýza – PE s dysfunkcí pravé komory**

⇒ U pacientů se známkami RV dysfunkce:

**Heparin – edoxaban účinnější než heparin-warfarin v prevenci recidivy TEN**

**Edoxaban – stabilní farmakokinetický a farmakodynamický profil**

→ konstantní úroveň antikoagulačního efektu

## Unikátní rysy studie

- Největší dosud provedená studie sledující široké spektrum pacientů s VTE (včetně pacientů se submasivní PE).
- Jediná studie sledující snížené dávkování u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení.
- Úprava dávkování při randomizaci a během studie u pacientů s CrCl 30-50 ml/min, hmotností  $\leq 60$  kg nebo souběžným užíváním inhibitorů P-gp.
- Flexibilní délka trvání léčby (3–12 měsíců).

1. Raskob et al. J Thromb Haemost 2013;11:1287–1294

2. The Hokusai-VTE Investigators. N Engl J Med 2013;369:1406–1415

# Unikátní rysy studie

- **Primární analýza účinnosti provedená při dosažení 12 měsíců.<sup>1,2</sup>**
- **Design studie simuluje běžnou klinickou praxi.**
- **Edoxaban byl porovnáván s nejlepším možným standardem péče [TTR 63,5 % ve skupině užívající warfarin].**
- **~40 % pacientů užívalo studovaný lék až 12 měsíců.<sup>1</sup>**

TTR = doba v terapeutickém rozmezí;

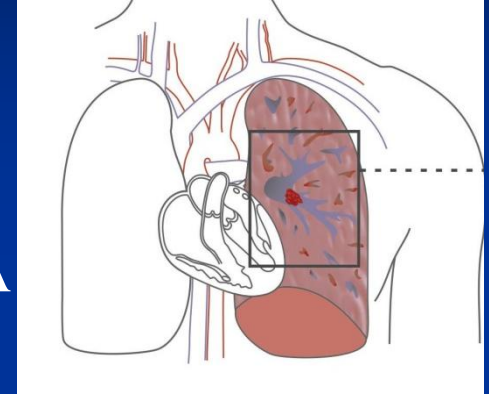
1. Raskob et al. J Thromb Haemost 2013;11:1287–1294

2. The Hokusai-VTE Investigators. N Engl J Med 2013;369:1406–1415

# 2014 ESC Guidelines on Dg and Management of Acute PE

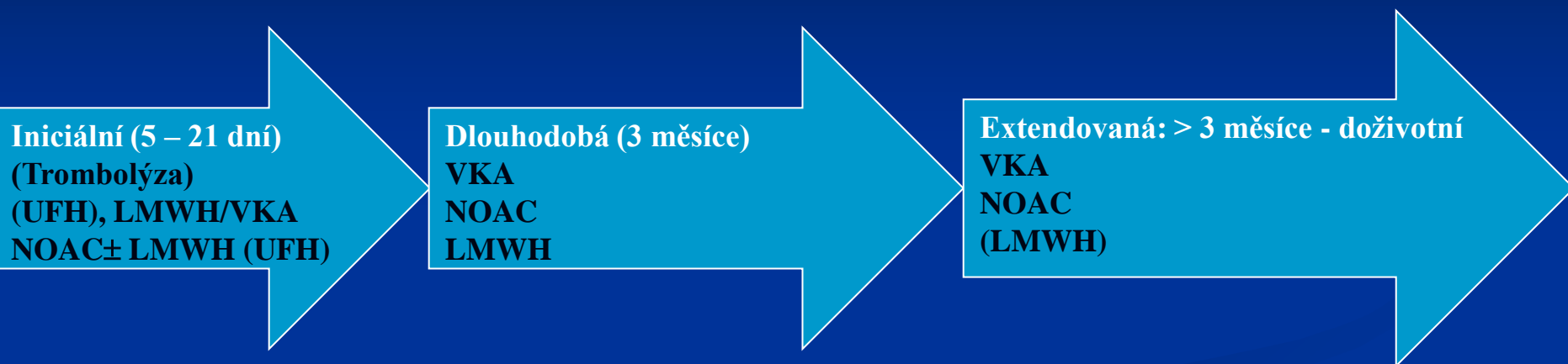
## Potvrzena role NOAC:

- stejně účinná
- pravděpodobně bezpečnější (méně krvácení) než VKA



# Nová doporučení v léčbě TEN – výběr antikoagulancia

## Fáze léčby



**Pacienti bez malignity:**  
navrženo preferovat NOAC  
před antagonisty vitamínu K  
(2B)

navrženo pokračovat v již  
zavedené léčbě (2C)

# 2017 ESC Guidelines on Dg and Management of Acute DVT

**Nejsou-li kontraindikace, je doporučeno preferovat u pacientů s HŽT (bez malignity) NOAC jako lék první volby pro iniciální i dlouhodobou léčbu**

*Mazzolai, Eur Heart J 2017;00:1-14*

# Úhrada NOAC v indikaci léčby a sekundární prevence HŽT:

a) po dobu 3 měsíců, pokud rizikový faktor vzniku trombózy pominul - v případě „sekundární trombózy“, např. po operaci, po úrazu, po porodu,

b) po dobu 6 měsíců, pokud nebyl vyvolávající faktor vzniku zjištěn, tj. jedná se o idiopatickou trombózu,

c) po dobu 12 měsíců u nemocných s významnou trombofilií, zejména **vrozenou** (deficience antikoagulačně působících proteinů nebo kombinace heterozygocie mutací faktoru V a II, případně jejich samostatná homozygotní forma, pozitivita lupus antikoagulans), případně jde-li o recidivu proximální flebotrombózy nebo symptomatické plicní embolie a při zvýšeném riziku recidivy na podkladě získaného, trvajících trombofilního stavu (hormonální léčba, kterou nelze ukončit nebo přerušit, nefrotický syndrom, chronické autoimunitní onemocnění, nespecifický střevní zánět, pokročilé stavy srdeční nebo respirační insuficience - NYHA III a IV).

## Závěry: Hokusai-VTE

- Reflektující skutečnou léčbu VTE, sledující široké spektrum pacientů včetně pacientů s těžkou plicní embolií.
- Primární výsledek **účinnosti**:
  - Edoxaban 1x denně (po počáteční léčba LMWH či UFH) byl non-inferiorní vůči dobře kontrolované léčbě warfarinem z hlediska rekurentní symptomatické žilní tromboembolie (HR 0,89; 95% CI 0,70 až 1,13;  $P < 0,001$  pro non-inferioritu).
- Hlavní výsledek **bezpečnosti**:
  - Klinicky relevantní krvácení, závažné krvácení (definováno jako úhrn závažného krvácení a klinicky relevantního nezávažného krvácení) bylo zaznamenáno u menšího počtu pacientů ve skupině užívající edoxaban 1x denně než ve skupině užívající warfarin (HR 0,81; 95% CI 0,71 až 0,94;  $P = 0,004$  pro superioritu).



富嶽三十六景 神奈川沖  
浪裏

大田南畝画

