




# Rivaroxaban v liečbe VTE u detského pacienta

Autor:

-  **MUDr. Ivar Vacula, PhD.**  
Angiologická-interná ambulancia, Trnava

Venóznym tromboembolizmus (VTE) patrí aj v detskom veku k významným komplikáciám iných akútnych a chronických ochorení, vedie k hospitalizácii a predlžuje ich, a žiaľ, môže byť aj u detí fatálny. Štandardom liečby bola doteraz heparinizácia, liečba nízkomolekulovým heparínom (LMWH) resp. heparinizácia s prechodom k perorálnej antikoagulačnej liečbe, tak ako u dospelého pacienta. Nové perorálne antikoagulanciá (NOAK) sa však už aj v pediatrii dostávajú na rovnakú úroveň z hľadiska dôkazov o ich účinnosti a bezpečnosti tak v liečbe ako aj v sekundárnej prevencii VTE.

## Venóznym tromboembolizmus u detí má svoje špecifiká

Venóznym tromboembolizmus v detskom veku sa významne líši od dospeljej populácie

- Frekvenciou výskytu – incidencia je 0,01-0,05 na 1000 detí/1 rok<sup>(1)</sup> - 20-100x nižšia ako u dospelých<sup>(2)</sup>
- Pomerom vyprovokovaných epizód VTE k idiopatickým – v detskom veku významne dominujú vyprovokované príhody (špeciálne na katéter viazané trombózy – „catheter related“, ale aj vyprovokované akútnym infekčným ochorením, onkologickým ochorením, operáciou, traumou etc.)
- Lokalizácia trombózy – v detskom veku je trombóza lokalizovaná často mimo vén dolných končatín, s veľmi pestrým spektrom manifestácií (centrálne venózne splavy, jugulárne vény, vény horných končatín, vena cava superior/inferior, v. portae, v. renalis etc.)
- Dĺžka terapie/sekundárnej prevencie – zväčša sa vzhľadom na vyprovokovanú epizódu, ale aj ďalšie špecifiká priebehu kloníme k 3 mesačnej liečbe, u detí do 2 rokov s katétrom indukovanou trombózou iba 1 mesiac.

## Novinkou je dávka perorálnej suspenzie rivaroxabanu adjustovaná na telesnú hmotnosť pacienta – štúdia EINSTEIN-Junior

Zatiaľ čo u dospelého pacienta používame v liečbe a sekundárnej prevencii VTE fixnú dávku rivaroxabanu v podobe 2x15mg v úvodnej 21 dňovej fáze resp. 1x20 (výnimočne 15mg) 1x denne v pokračovaní, u detského pacienta je situácia oveľa zložitejšia. Telesná hmotnosť je často alebo veľmi nízka, alebo sa môže aj v krátkom časovom intervale významne meniť.

V období rokov 2014-2018 randomizovaná, aktívne kontrolovaná, otvorená, multicentrická štúdia EINSTEIN-Jr randomizovala 500 detských pacientov s VTE v 28 krajinách (vrátane SR) v pomere 2:1 do dvoch ramien: dávka rivaroxabanu stanovená podľa telesnej hmotnosti (zodpovedajúce dávke 20 mg jedenkrát denne u dospelých), s iniciálnou 5-9 dní parenterálnou antikoagulačnou liečbou [nefrakcionovaný heparín, nízkomolekulový heparín (LMWH) alebo fondaparinux] v prvom ramene a štandardná antikoagulačná liečba (nefrakcionovaný heparín, LMWH, fondaparinux, alebo zmena liečby na VKA) v druhom ramene. Pacienti boli randomizovaní na základe veku, lokalizácie trombózy a faktu, či trombóza súvisela so zavedeným venóznym katétrom alebo nie. V januári 2020 boli publikované výsledky<sup>(3)</sup>, ktoré potvrdili:

- **Výbornú účinnosť rivaroxabanu** v adjustovanej dávke na hmotnosť: primárny ukazovateľ účinnosti - rekurentný symptomatický VTE: 4 prípady z 335 pacientov liečených rivaroxabanom (1%) vs. 5 prípadov zo 165 pacientov v ramene so štandardnou antikoagulačnou liečbou (3%). Súčasne sa dokázal významný efekt rivaroxabanu na zníženie reziduálnej stenózy (tzv. trombotické bremeno/závaž) pri opakovanom zobrazovacom vyšetrení v porovnaní so štandardnou antikoagulačnou liečbou ( $p=0,012$ ).
- **Presvedčivú bezpečnosť rivaroxabanu** v adjustovanej dávke na hmotnosť: primárny ukazovateľ bezpečnosti vyplýva zo sledovaných závažných alebo klinicky relevantných nezávažných krvácaní: 10 pacientov s klinicky relevantnými nezávažnými krvácami v ramene s rivaroxabanom(3%) a 2 závažné a 1 klinicky relevantné nezávažné krvácanie v ramene so štandardnou antikoaguláciou (2%). Nebolo zaznamenané žiadne úmrtie v súvislosti s liečbou.
- Výsledky účinnosti aj bezpečnosti rivaroxabanu v liečbe detského pacienta s VTE sú porovnateľné s výsledkami štúdií s dospelou populáciou.

## Záver - dostupnosť rivaroxabanu v SR pre detského pacienta, dávkovanie

Granulát rivaroxabanu na perorálnu suspenziu by mal byť v SR dostupný v najbližších týždňoch, najneskôr mesiacoch. Bude znamenať rozšírenie modalít liečby VTE u detského pacienta s možnosťou stabilného režimu na hmotnosť adjustovanej dávky bez nutnosti frekventného monitoringu hemokoagulačných parametrov. Zdôrazňujeme, že hmotnosť detského pacienta sa môže relatívne rýchlo meniť aj v krátkom časovom intervale a preto je nutné nahradiť monitorovanie hemokoagulačných parametrov pravidelným sledovaním telesnej hmotnosti s príslušnou úpravou

dávky. Minimálna hmotnosť pacienta je stanovená na 2600g. SPC (Súhrn charakteristických vlastností lieku) rivaroxabanu obsahuje presný návod pre dávkovanie perorálnej suspenzie a tabliet u detí (Tabuľka 1). Liek bude možné podávať v určených striekačkách na perorálne podanie, ktoré značenou stupnicou uľahčujú presné odmeranie dávky. Dávkovanie perorálnej suspenzie je však na rozdiel od tabliet rozdelené do 2-3 rovnakých dávok v približne 8 resp. 12 hodinovom intervale. U pacientov s telesnou hmotnosťou nad 30kg je možné použiť štandardné 15 alebo 20mg tablety v dávkovaní 1xdenne ako u dospelého pacienta. Tablety nie je možné deliť v žiadnom prípade.

**Tabuľka 1: Odporúčaná dávka rivaroxaban u pediatrických pacientov od novorodencov narodených v plánovanom termíne (minimálne po 10 dňoch perorálneho vyživovania a s telesnou hmotnosťou aspoň 2,6 kg) po deti do 18 rokov**

Telesná hmotnosť [kg]		Režim Dávka rivaroxabanu [mg]			Celková denná dávka	Zodpovedajúca modrá striekačka
		(1 mg rivaroxabanu zodpovedá 1 ml suspenzie)				
Min	Max	jedenkrát denne	2 krát denne	3 krát denne		
2,6	<3			0,8 mg	2,4 mg	1 ml
3	<4			0,9 mg	2,7 mg	1 ml
4	<5			1,4 mg	4,2 mg	5 ml
5	<7			1,6 mg	4,8 mg	5 ml
7	<8			1,8 mg	5,4 mg	5 ml
8	<9			2,4 mg	7,2 mg	5 ml
9	<10			2,8 mg	8,4 mg	5 ml
10	<12			3,0 mg	9,0 mg	5 ml
12	<30		5 mg		10 mg	5 ml alebo 10 ml
30	<50	15 mg			15 mg	10 ml
≥50		20 mg			20 mg	10 ml

## Literatúra

1. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in infants and children: data from the National Hospital Discharge Survey. *J Pediatr* 2004; 145: 563–65.
2. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Thromb Res* 2014; 134: 931–38.
3. Male C, Lensing AWA, Palumbo JS, Kumar R, Nurmeev I, Hege K, Bonnet D, Connor P, Hooimeijer HL, Torres M, Chan AKC, Kenet G, Holzhauer S, Santamaría A, Amedro P, Chalmers E, Simioni P, Bhat RV, Yee DL, Lvova O, Beyer-Westendorf J, Biss TT, Martinelli I, Saracco P, Peters M, Kállay K, Gauger CA, Massicotte MP, Young G, Pap AF, Majumder M, Smith WT, Heubach JF, Berkowitz SD, Thelen K, Kubitzka D, Crowther M, Prins MH, Monagle P; EINSTEIN-Jr Phase 3 Investigators. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2020 Jan;7(1):e18-e27. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30219-4. Epub 2019 Nov 5. PMID: 31699660.
4. Xarelto SPC 01/2021, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_sk.pdf)