

Žilní tromboembolie u onkologických stavů (CAT – Cancer Associated Thrombembolism)

Článek obsahuje: Doporučený postup prevence, diagnostiky a léčby žilní tromboembolické příhody v onkologii – publikováno v: Modrá kniha České onkologické společnosti, hlavní autoři: Hirmerová J., Vokurka S., Malý R., Kvasnička T., Kessler P., Gumulec P., Karetová D., Tesařová P.

doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.

II. interní klinika kardiologie a angiologie, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta UK, Praha

Nádorové onemocnění je významným rizikem vzniku žilní trombózy a plicní embolie (Venous Thrombembolic Event, VTE). Incidence trombózy spojené s onkologickým onemocněním (Cancer Associated Thrombosis, CAT) stoupá vzhledem ke zlepšení možností protinádorové léčby a prodloužení života pacientů. CAT činí až čtvrtinu všech případů žilní tromboembolie, způsobuje vyšší morbiditu i mortalitu a také zhoršení kvality života. Standardem léčby byly po léta nízkomolekulární hepariny (Low Molecular Weight Heparins, LMWH). V posledních letech se objevila data o účinnosti a bezpečnosti léčby v této populaci také přímými orálními antikoagulanty (Direct Oral Anticoagulants, DOAC), a ta byla proto zavzata do mezinárodních doporučení. V akutní fázi prokázaly orální inhibitory faktoru Xa (xabany) lepší účinnost v prevenci recidivy VTE oproti nízkomolekulárním heparinům, nicméně u edoxabanu a rivaroxabanu s vyšším rizikem krvácivé příhody. Proto pro léčbu DOAC jsou vhodní selektovaní onkologicky nemocní s nízkým rizikem krvácení, s nádory mimo gastrointestinální nebo genitourinální trakt a také ti, u nichž není předpoklad interakce DOAC s jinými léčivými.

Klíčová slova: žilní tromboembolie, maligní onemocnění, prevence, diagnostika, léčba, nízkomolekulární hepariny, apixaban, edoxaban, rivaroxaban.

Cancer-associated thromboembolism

Cancer is a major risk factor for venous thromboembolism (VTE). The incidence of cancer-associated thrombosis (CAT) in cancer patients is increasing due to improved antitumor treatment options and the prolongation of patients' lives. It constitutes up to 25% of all VTE cases. CAT causes higher morbidity and mortality, as well as a deterioration in the quality of life. Daily subcutaneous low-molecular-weight heparin (LMWH) has been the standard treatment for CAT for years. Data on the safety and efficacy of direct oral anticoagulants (DOACs) in this population have emerged in recent years and have been included in recent international guidelines. For the acute-phase treatment, the anti-Xa inhibitors (apixaban, edoxaban, rivaroxaban) showed better efficacy than LMWH in preventing VTE recurrence; however, rivaroxaban and edoxaban were also associated with an increased risk of bleeding events. Recent guidelines recommend DOACs for the treatment of CAT in selected cancer patients (eg, low bleeding risk, no luminal gastrointestinal or genitourinary malignancies, no interfering medications).

Key words: cancer-associated thrombosis, prevention, diagnosis, treatment, low-molecular-weight heparins, apixaban, edoxaban, rivaroxaban.

Úvod

Úzký vztah mezi malignitami a hemostatickým systémem je znám po mnoho desetiletí. Nádorové buňky uvolněním prokoagulačních faktorů aktivují trombocyty, zánětlivé působky a vlastní koagulační kas-

kádu. Nepřekvapivě je 20–30 % všech žilních tromboembolií spojeno s maligním procesem. Zčásti jde o okultně probíhající nádor, zčásti o vážnou komplikaci již diagnostikovaného tumoru. Léčba zjištěné tromboembolie musí být zavedena neodkladně a vedena stejně

důsledně jako u neonkologických stavů. Při posuzování nutné délky antikoagulační medikace musíme brát v úvahu vyšší riziko rekurence, na druhou stranu je však v řadě případů přítomno zvýšené riziko krvácení. Problematický je také aspekt možných

interakcí antikoagulantů s dalšími léčivými při probíhající chemoterapii.

Riziko vzniku žilní trombózy a plicní embolie je zvýšeno u onkologických stavů až 7násobně, přičemž výskyt je nejvyšší v prvních třech měsících po stanovení diagnózy, pravděpodobně i v souvislosti se zahájením onkologické léčby.

Rizika vzniku lze dělit na specifická pro pacienta (věk, imobilizace, předchozí anamnéza žilní trombózy nebo plicní embolie, přítomnost trombofilie, případně komorbidit – zejména plicní, renální nemoci, infekce apod.) a související s typem nádoru, jeho rozsahem a způsobem léčby.

Níže prezentovaný text se opírá o kolektivem autorů v roce 2022 vytvořený Doporučený postup (DP), týkající se prevence, diagnostiky a léčby trombózy asociované s maligním onemocněním. Byl vytvořen jako součást tzv. Modré knihy, vydávané Onkologickou společností.

Klinická prezentace

CAT zahrnuje dvě klinické jednotky – hlubokou žilní trombózu (deep vein thrombosis, DVT) a plicní embolii (PE). Společně jsou tyto 2 klinické jednotky označovány v anglosaské literatuře zkratkou VTE – Venous Thromboembolic Event (zkratka nyní užívána i v českém písemnictví).

Rizikovými pacienty jsou lidé vyššího věku, s interními komorbiditami, trombofilií nebo VTE v anamnéze. S vyšším rizikem CAT jsou spojeny některé typy nádorů (zejména jde o mozkové nádory, karcinom žaludku, pankreatu, plic, ovaria, ledvin a hematologické malignity), také pokročilé nádory, nejčastěji krátce po diagnóze. Další významné riziko CAT souvisí s onkologickou léčbou (chemoterapie, hormonoterapie, anti VEGF léčba, erytropoézu stimulující proteiny, imidy, centrální žilní katetr, krevní převody atd).

U každého individuálního nemocného je třeba odhadnout individuální riziko vzniku VTE, uvážit vhodnou prevenci, v případě potvrzené diagnózy zvolit správnou léčbu (typ přípravku a délku podávání). Vzhledem k přetrvávajícím rizikům u nemocných s aktivní onkologickou terapií je nutné uvážit i tzv. sekundární prevenci CAT pomocí udržovací antikoagulační terapie, opět s výběrem vhodného přípravku a optimální dávky.

Tab. 1. Rizikové skóre vzniku CAT (dle Khorany)

Charakteristika pacienta	Rizikové skóre
Lokalizace malignity	
■ velmi vysoké riziko (žaludek, slinivka)	2
■ vysoké riziko (plicní lymfomy, gynekolog. nádory, nádory močových cest, varlata)	1
Hodnota trombocytů (před chemoterapií) $\geq 350 \times 10^9/l$	1
Hladina hemoglobinu $< 100 \text{ g/l}$ nebo užívání růstových faktorů ery (erythropoetin)	1
Počet leukocytů (před chemoterapií) $\geq 11 \times 10^9/l$	1
Body mass index $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1

Tab. 2. Hodnocení skóre rizika VTE (dle Khorany)

Celkové skóre rizika	Riziková kategorie	Riziko symptomatické VTE
0	nízká	0,3–1,5 %
1–2	střední	2,0–4,7 %
≥ 3	vysoká	6,7–12,9 %

Prevence CAT

V rámci prevence vzniku VTE u nemocných s aktivním onkologickým stavem je nutno rozlišit různé situace, ve kterých se nemocní nacházejí.

Hospitalizovaní pacienti

U hospitalizovaných pacientů s aktivní malignitou a akutním interním onemocněním nebo omezenou hybností je doporučena farmakologická tromboprofylaxe, pokud nekrvácí nebo nemají jiné kontraindikace. Dávkování viz tabulka č. 3.

Ambulantní pacienti podstupující systémovou protinádorovou léčbu

Rutinní farmakologická profylaxe by neměla být podávána všem ambulantním nemocným s malignitou. Ambulantní pacienti s malignitou ve vysokém riziku (Khorana skóre ≥ 2) před zahájením nové systémové chemoterapie by naopak měli dostávat farmakologickou tromboprofylaxi s použitím LMWH nebo DOAC (apixaban nebo rivaroxaban), pokud nejsou signifikantní rizika krvácení a významné lékové interakce. Úvaha o konkrétním způsobu léčby by měla být doprovázena diskusí s pacientem o relativních výhodách a rizicích, ceně léku a délce profylaxe. Problémem je, že v ČR není léčba DOAC dle SPC (apixabanem nebo rivaroxabanem) schválena. Pokud by v budoucnu byla schválena, pak v případě apexabanu by šlo o 2,5 mg 2× denně, u rivaroxabanu 10 mg 1× denně, s kontraindikací podání obou při poklesu clearance kreatininu pod 15 ml/min. U obou přípravků se také podání nedoporučuje při poklesu trombocytů pod 50 000.

Pacienti s malignitou podstupující chirurgický výkon

Všichni nemocní s maligním onemocněním podstupující chirurgickou intervenci by měli dostávat farmakologickou tromboprofylaxi s použitím LMWH (nebo vzácně UFH), pokud není aktivní krvácení, není vysoké riziko krvácení nebo další kontraindikace. Profylaxe by se měla zahájit před operací. Mechanické metody mohou být kombinovány s farmakologickou tromboprofylaxi, ale neměly by být použity jako jediný postup v prevenci VTE (pokud není kontraindikace jejich podání pro aktivní krvácení nebo vysoké riziko krvácení). Kombinace farmakologické a mechanické profylaxe může zvýšit její účinnost zejména u vysoce rizikových nemocných. Farmakologická tromboprofylaxe u pacientů podstupující vážnou operaci pro malignitu by měla být podávána nejméně 7–10 dní, po rozsáhlé operaci pro zhoubný nádor je indikována prodloužená profylaxe po dobu 4 týdnů. Prolongovaná prevence (4 týdny) s využitím LMWH je indikována u pacientů s malignitou k prevenci VTE po laparoskopické chirurgii stejným způsobem, jako po laparotomii.

Podání LMWH jednou denně (pokud je clearance kreatininu $\geq 30 \text{ ml/min}$) nebo nízké dávky UFH 3× denně se doporučuje s tím, že farmakologická profylaxe by měla být zahájena 2–12 h před operací – LMWH 1× denně je pohodlnější volbou oproti UFH (LMWH snižuje riziko hematomu v operační ráně oproti UFH). Nejsou žádná data o superioritě jednoho typu LMWH oproti druhému. Je doporučeno užití vyšších profylaktických dávek LMWH v prevenci VTE po operaci u pacientů s malignitou, kteří mají BMI ≥ 40 . Dávkování viz tabulka č. 5.

Tab. 3. Možnosti profylaxe VTE pro onkologicky nemocné

Antikoagulans	Standardní dávka	Dávkování při renální nedostatečnosti	Dávkování při obezitě
enoxaparin	40 mg SC 1x denně	20 mg SC 1x denně při C krea 15–30 ml/min	40 mg SC 2x denně nebo 0,5/ mg/kg SC 1x denně
fondaparinux	2,5 mg SC 1x denně	vyvarovat se při C krea < 30 ml/min	uvážít podání 5 mg SC 1x denně

SC – podkožně, C krea – clearance kreatininu

Tab. 4. Možnosti prolongované profylaxe VTE u pacientů s maligním onemocněním a nutností chirurgického výkonu

Antikoagulans	Standardní dávka	Dávkování při renální insuficienci	Další modifikace dávky
Enoxaparin	40 mg s. c. 1x denně 28 dní	Snížení dávky při C krea < 30 ml/min, optimálně monitorace aXa	U obézních nad 100 kg zvýšení dávky (cca 0,5 mg/kg 1x denně)
Nadroparin	2 800 IU (0,3 ml) s. c. 1x denně		U obézních nad 100 kg zvýšení dávky (cca 50 IU/kg 1x denně)
Bemiparin	3 500 IU s. c. 1x denně	Snížení dávky při C krea < 30 ml/min, optimálně monitorace aXa	U obézních nad 100 kg zvýšení dávky (5 000 IU 1x denně)
Apixaban*	2x denně 2,5 mg	Vyvarovat se při C krea < 15 ml/min	

* aplikováno pouze v gynekologii u nemocných s malignitou

pro nemocné s vysokým rizikem VTE v břišní a pánevní chirurgii (anamnéza VTE, imobilizace ≤ 4 dny, operační čas > 2h, pokročilé stádium onemocnění, věk < 60 let)

U – jednotka, SC – podkožně, C krea – clearance kreatininu, PO – orálně, VTE – venózní tromboembolismus

V České republice není schváleno použití DOAC (apixaban a rivaroxaban) v prevenci VTE asociované s malignitou dle SPC.

Tab. 5. Základní údaje o nízkomolekulárních heparinech a fondaparinuxu

	Mechanismus působení	Monitorace efektu	Poločas eliminace	Lékové interakce	Antidotum
Enoxaparin (Clexane)	Aktivace antitrombinu, inhibice f. Xa a částečně trombinu	Indikace: GF < 30 ml/min Hmotnost > 100 kg věk < 15 let gravida krvácení	5–7 hod.	Farmakokinetické reakce: nejsou	Protamin jen částečná inhibice
Nadroparin (Fraxiparine)			3–4 hod.		
Bemiparin (Zibor)			5–6 hod.	Farmakodynamické interakce: potenciace s jinými antitrombotiky	
Fondaparinux (Arixtra)	Aktivace antitrombinu, inhibice f. Xa	Metoda: aXa Odběr: 3–4 hod. po aplikaci	17–21 hod.		

Další doporučení pro profylaxi CAT

Zavedení filtru do dolní duté žíly není doporučováno v rámci rutinní profylaxe. Není ani doporučena rutinní antikoagulační profylaxe při zavedeném katétu, k prevenci vzniku katétrek asociované trombózy.

Diagnostika CAT

Symptomy DVT jsou nespecifické (otok, bolestivost, barevné změny, zvýšená teplota kůže). Symptomy PE (dušnost, bolest na hrudi, hypotenze, tachykardie, synkopa, méně často kašel a hemoptýza) mohou být mylně považovány za příznaky nádorového onemocnění.

U onkologických pacientů (na rozdíl od neonkologických) nezahajujeme diagnostický algoritmus stanovením klinické pravděpodobnosti diagnózy (např. pomocí Wellsova skóre),

neboť sama přítomnost nádoru znamená střední či vysokou pravděpodobnost. Rovněž není přínosné stanovení D-dimerů (negativní prediktivní hodnota se uplatní v diagnostice především u neonkologických pacientů).

U onkologických pacientů tedy provedeme rovnou příslušné zobrazovací vyšetření:

- při podezření na DVT žil dolních (event. horních) končetin – duplexní sonografii (DUS) žil,
- při podezření na PE spirální plicní CT angiografii (CTA). U hemodynamicky nestabilních pacientů, pokud není CT dostupné nebo pacient nemůže být transportován, je metodou volby echokardiografické vyšetření u lůžka,
- ventilačně-perfuzní (V/Q) plicní scintigrafie je metodou volby u pacientů s kontraindikací spirální plicní CTA.

Vzácněji, při nediagnostickém výsledku DUS žil horních či dolních končetin či při podezření na trombózu splanchnických žil (nebo jiných žil trupu), použijeme CT venografii, případně MR venografii, eventuálně kontrastní venografii.

Léčba CAT

Základem terapie je antikoagulační léčba. Žádoucí je mezioborová spolupráce – k posouzení rozsahu a závažnosti VTE ze strany internisty, angiologa, ev. kardiologa, a také k odhadu rizika krvácení či rizika interakcí s protinádorovou léčbou ze strany onkologa.

1) Iniciální léčba („akutní“): obvykle tento pojem zahrnuje prvních 1–7 dní (případně 1–21 dní)

- Musí být zahájena bezprostředně po stanovení diagnózy CAT (případně již při vzniku silného podezření na akutní CAT, a sice do provedení příslušného zobrazovacího vyšetření, které podezření potvrdí či vyvrátí).
- Pro iniciální léčbu akutní CAT (u nemocných bez renální insuficience, tj. při clearance kreatininu > 30 ml/minutu) je vhodný nízkomolekulární heparin (LMWH) či přímá (nová) orální antikoagulační (DOAC) – pro iniciační léčbu lze užít pouze apixaban či rivaroxaban. Při těžké renální insuficienci je možné volit nefrakcionovaný heparin, event. LMWH v redukované dávce s kontrolou hladiny antiXa a případnou adjustací dávky.
- I u onkologických pacientů přichází v úvahu ambulantní léčba, a to zejména v případě nekomplikované DVT, za podmínky dobré spolupráce a absence zřejmého krvácivého rizika. Nemocní se symptomatickou PE bývají obvykle v iniciální fázi hospitalizováni.
- V případě DVT by měla být doporučena též kompresní punčocha či bandáž končetiny, doporučeno zachování pohybu k prevenci venostázy.
- V nejzávažnějších případech CAT přichází iniciálně v úvahu léčba trombolytická (systémová trombolýza u vysoce rizikové PE či katétrek řízená trombolýza u rozsáhlé ileofemorální DVT), případně endovaskulární trombektomie. Měl by být pečlivě zvážěn poměr riziko/benefit, zejména s přihlédnutím k celkovému stavu a prognóze pacienta. Trombolytická léčba je kontraindikována při postižení centrální-

ho nervového systému a při významných rizikových faktorech krvácení.

- Incidentální CAT, tj. PE či DVT oligosymptomatické či zcela asymptomatické, náhodně diagnostikované (obvykle pomocí CT v rámci stagingu onkologického onem.) mají být rovněž léčeny antikoagulačně. U dobře spolupracujícího pacienta s nízkým rizikem komplikací lze zvolit ambulantní léčbu.

2) Následná antikoagulační terapie („základní“) – minimálně 3, spíše však alespoň 6 měsíců

- Lze podávat LMWH, apixaban, rivaroxaban či edoxaban (edoxaban je možné podávat až po úvodní minimálně pětidenní léčbě LMWH).

Léčbu může provádět internista, angiolog, kardiolog, hematolog nebo onkolog – optimálně za vzájemné spolupráce, s posouzením účinnosti a tolerance léčby a s případným provedením kontrolních zobrazovacích vyšetření (např. kontrolní duplexní žilní sonografie u DVT či kontrolní echokardiografie po rozsáhlé PE).

3) Léčba extendovaná (po dobu časově neohrazenou)

Extenze antikoagulační terapie nad 6 měsíců je vhodná, trvá-li aktivita maligního onemocnění, či pokračuje-li protinádorová léčba (pokud nejsou kontraindikace antikoagulační léčby).

- Lze zvolit LMWH (enoxaparin, nadroparin, bemiparin) či DOAC (apixaban, rivaroxaban či edoxaban), některá doporučení připouštějí i warfarin za předpokladu dobré spolupráce nemocného, častých kontrol a pečlivé časté monitorace INR.

Zvolíme-li extendovanou terapii, je nutno v pravidelných intervalech přehodnocovat poměr riziko/benefit, nejlépe opět konzultací mezi výše uvedenými odborníky.

Volba typu antikoagulační léčby

Pro užití LMWH platí zásady:

- Preference u lumenálních nádorů (či lézí) gastrointestinálního traktu (GIT), případně u nádorů (či lézí) urogenitálního traktu, a při vysokém riziku krvácení.
- Preference při progresi malignity.

- Preference při závažnější trombocytopenii ($< 50 \times 10^9/l$).
- Vhodný při emetogenní terapii, nausee, zvracení, poruchách absorpce z GIT.
- Vhodný při riziku lékových interakcí protinádorové léčby s DOAC či warfarinem.
- Není vhodný při pokročilé renální insuficienci či kolísavé funkci ledvin.

Pro DOAC platí:

- Preference u malignit mimo GIT a urogenitální trakt, pro ambulantní léčbu je vhodný apixaban či rivaroxaban (lze je užít již při zahájení léčby – nevyžadují „předléčení“ LMWH).
- Nevhodné v případě anamnézy krvácení z GIT, nepoužívat v případě vysokého rizika krvácení či závažné trombocytopenie.
- Nepoužívat při riziku lékových interakcí (na úrovni P-gp a CYP3A4).
- Nepoužívat při pokročilé renální insuficienci či při kolísavé funkci ledvin. (GF < 15 ml/min)
- Nepoužívat u závažnější hepatopatie s koagulopatií.

Důležitá je compliance k pravidelnému užívání, zejména při dávkování 2x denně, nicméně apixaban má data o nejvyšší bezpečnosti.

Pro případné užití warfarinu platí:

- Lze zvážit, je-li onkologické onemocnění stabilní či v remisi.
- Volba v případě pokročilé renální insuficience a při extrémních odchylkách hmotnosti.
- Nepoužívat v případě projevů gastrointestinální toxicity protinádorové léčby, kachexie, jaterního selhávání.
- Zásadní význam má compliance pacienta a pravidelná monitorace účinnosti léčby.

Indikace filtru dolní duté žíly

- Účelem zavedení kaválního filtru je zachytit uvolněné emboly, a chránit tak pacienta před život ohrožující PE.
- Absolutní indikací kaválního filtru je vysoké krvácivé riziko znemožňující podání antikoagulační léčby při akutní PE a/nebo akutní proximální DVT (tj. postihující popliteální, femorální či zejména pánevní žíly) nebo selhání antikoagulační léčby (tj. recidivující PE i přes adekvátní antikoagulační léčbu).

- Preferovány jsou filtry „dočasné“/odstranitelné (tj. s možností následné volby odstranění filtru do určitého časového limitu, eventuelně jej lze i ponechat).

Strategie léčby při recidivě stavu (CAT) při antikoagulační léčbě

- V situaci léčby LMWH intermediální dávkou zvyšujeme na terapeutickou.
- Při léčbě terapeutickou dávkou LMWH kontrolujeme intenzitu další léčby pomocí antiXa, ev. lze dávku LMWH zvýšit na 120–130 % terapeutické dávky (případně zkusit převod na DOAC).
- Při léčbě DOAC (ev. warfarinem) převádíme na LMWH.
- Inzerce kaválního filtru při život ohrožující „high risk“ PE a trombóze ileofemorální nebo dokonce v přítomnosti trombu v dolní duté žíle.

Složitě situace recidivy CAT při antikoagulační léčbě je vhodné řešit v rámci multidisciplinárního týmu.

Speciální situace

Větší pozornost by měla být věnována vybraným populacím, z nichž některé jsou ohroženy nedostatečnou bezpečností nebo účinností antikoagulace:

- U pacientů se zhoubným nádorem a trombózou viscerální/splanchnické žíly je doporučena léčba krátkodobou antikoagulací nebo sledování.
- U pacientů s CAT související s centrálním venózním katétretem (CVC), kteří dostávají antikoagulační léčbu, se upřednostňuje ponechat CVC před jeho odstraněním.
- U pacientů s CAT a trombocytopenií je doporučena plná antikoagulační léčba nad $50 \times 10^9/l$, pod $50 \times 10^9/l$ je nutná redukce dávky.
- U renálního selhávání se upravují dávky LMWH podle hladiny anti-Xa. V případě renální insuficience spojené dávkou LMWH u pacientů s CrCl > 30 není třeba upravovat; s CrCl $= 15–30$ se doporučuje upravit dávku, pokud je CrCl < 15 ml/min. pozastavit léčbu.
- U obezity se preferuje LMWH před DOACs, a to i ve vyšších dávkách.
- V těhotenství se doporučuje výhradně terapie LMWH.

Tab. 6. Dávkování nízkomolekulárních heparinů a fondaparinuxu v léčbě CAT

	Dávka pro 1. měsíc	Následná léčba
Clexane 100 mg (10 000 IU)/ml	2x denně 1 000 IU (0,1 ml)/10 kg hmotnosti pacienta*	Možno snížit na ¾ původní dávky
Clexane Forte 150 mg (15 000 IU)/ml	1x denně 1 500 IU (0,1 ml)/10 kg hmotnosti pacienta	1x denně 1 500 IU (0,1 ml)/10 kg hmotnosti pacienta
Fraxiparine 9 500 IU/ml	2x denně 950 IU (0,1 ml)/10 kg hmotnosti pacienta*	Možno snížit na ¾ původní dávky
Fraxiparine Forte 19 000 IU/ml	1x denně 1 900 IU (0,1 ml)/10 kg hmotnosti pacienta	Možno snížit na ¾ původní dávky
Zibor	5 000 IU při hmotnosti < 50 kg 75 000 IU při hmotnosti 50–70 kg 10 000 IU při hmotnosti > 70 kg	Možno snížit na ¾ původní dávky
Arixtra**	5 mg při hmotnosti < 50 kg 7,5 mg při hmotnosti 50–100 kg 10 mg při hmotnosti > 100 kg	Nejsou údaje

* Inicialně vhodnější dávkování 2x denně

** t.č. nedostupná v ČR, resp. dostupná jen dávka 2,5 mg

Tab. 7. Přehled přímých orálních antikoagulancií k léčbě CAT a jejich dávkování

	Mechanismus působení	Poločas plazmatické eliminace (t1/2)	Monitorování efektu	Lékové a potravinové interakce	Ukončení efektu
Apixaban (Eliquis)	Xabany – přímé inhibitory fakt. Xa	11–14 hod.	anti Xa assay	Silné a středně silné inhibitory P-gp a CYP3A4 zvyšují expozici a silné induktory P-gp a CYP3A4 expozici snižují (zpravidla kontraindikovány)	Andexanet alfa (v ČR dosud nedostupný), možno zkusit koncentrát koagul. faktorů (Prothromplex Total NF, Ocplex, Beriplex)
Edoxaban (Lixiana)		10–14 hod.			
Rivaroxaban (Xarelto)		5–9 hod. (ve stř. věku) 11–13 hod. (u seniorů)			

	Dávkování v profylaxi TEN (jen po náhradách velkých kloubů)	Dávkování v léčbě TEN	Prodávající léčba v profylaxi recidivy při aktivním nádorovém onemocnění (> 6 měsíců od akutní příhody)
Apixaban (Eliquis)	2,5 mg dvakrát denně (registr. jen v ortopedii)	10 mg dvakrát denně po dobu prvních 7 dní, poté 5 mg dvakrát denně	2,5 mg dvakrát denně
Edoxaban (Lixiana)	Není schválen v indikaci profylaxe VTE	60 mg jednou denně (následující den po ukončení léčby parenterálním antikoagulanciem, podávaným po dobu nejméně 5 dnů) nebo 30 mg jednou denně: při středně závažném snížení funkce ledvin, tj. CrCl 15–50 ml/min., při hmotnosti ≤ 60 kg, při komedikaci se silnými inhibitory P-gp (cyklosporin, erythromycin, ketokonazol)	60 mg jednou denně, ■ při středně závažném snížení funkce ledvin, tj. CrCl 15–50 ml/min., při hmotnosti ≤ 60 kg, při komedikaci se silnými inhibitory P-gp (cyklosporin, erythromycin, ketokonazol)
Rivaroxaban (Xarelto)	10 mg jedenkrát denně (registr. jen v ortopedii)	15 mg dvakrát denně po dobu prvních tří týdnů a dále 20 mg jednou denně	10–20 mg jednou denně

Farmakologické vlastnosti a dávkování nízkomolekulárních heparinů, fondaparinuxu a přímých orálních antikoagulancií jsou uvedeny v tabulkách 5, 6 a 7.

Závěr

Trombóza spojená s onkologickým onemocněním je častou komplikací tohoto stavu. Patogeneze je multifaktoriální. Jde o přímou aktivaci koagulačních faktorů, vznik zánětu potenciující prokoagulační stav, inhibici fibrinolytické aktivity a aktivaci trombocytů tumorózními buňkami. Farmakologické postupy jak v prevenci vzniku tromboembolie, tak zejména v léčbě vzniklých trombotických stavů jsou velmi komplikované vzhledem k obvykle vyššímu riziku krvácení u léčených nemocných, což vyžaduje jejich přesnou stratifikaci stran těchto aspektů a volbu ještě účinné, nicméně ne rizikové medikace. Po léta byly nízkomolekulární hepariny léky volby. Nicméně dlouhodobá parenterální aplikace je pro onkologické pacienty často zatěžující, proto pozitivní výsledky studií s apixabanem, edoxabanem a rivaroxabanem jsou pokrokem a velkým přínosem. Jejich hlavní indikací jsou trombózy u solidních tumorů (s výjimkou mozkových nádorů), opatrnosti je třeba při podávání u nádorů s rizikem slizničního krvácení – zejména v oblasti gastrointestinální, případně urogenitální. Profitovat z této bezpečné a pohodlnější léčby mohou také ti, u kterých není riziko interakcí s chemoterapií. U všech stavů je tedy nutná úzká spolupráce mezi onkologem a internistou, angiologem nebo kardiologem. Doba léčby je obvykle 6 měsíců, nicméně redukováné dávky antikoagulancií by měly být podávány po celou dobu aktivity onemocnění v rámci tzv. extendované sekundární prevence retrombózy. Opakovaně je nutno přehodnocovat riziko recidivy stavu a riziko krvácení u daného nemocného.

LITERATURA

1. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, et al. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 2013 Sep 5;122(10):1712–23. doi: 10.1182/blood-2013-04-460121. Epub 2013 Aug 1. PMID: 23908465.
2. Khorana AA. Cancer-associated thrombosis: updates and controversies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:626–30.
3. Khorana AA, Dalal M, Lin J, et al. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer*. 2013 Feb 1;119(3):648–55. doi: 10.1002/cncr.27772. Epub 2012 Aug 14. PMID: 22893596.
4. Musgrave KM, Power K, Laffan M, et al. Practical treatment guidance for cancer-associated thrombosis - Managing the challenging patient: A consensus statement. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022 Mar;171:103599. doi: 10.1016/j.critrevonc.2022.103599. Epub 2022 Jan 19. PMID: 35065219.
5. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020 Feb 10;38(5):496–520.
6. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, et al. Antithrombotic

- Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2021;160(6):e545–e608.
8. Lyman GH, Carrier M, Ay C, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv*. 2021;5(4):927–974.
 9. Farge D, Frere C, Connors JM, et al. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol*. 2022;23(7):e334–e347.