doi: 10.48095/cctahd202361

Prevence, diagnostika a léčba trombózy spojené se zhoubným nádorem

Prevention, diagnosis and treatment of cancer-associated thromboembolism

Doporučení vychází současně jako samostatná kapitola Modré knihy České onkologické společnosti 2023

Česká kooperativní skupina pro prevenci, léčbu a diagnostiku CAT: Tesařová P.[1], Karetová D.[2], Hirmerová J.[3], Malý R.[4], Vokurka S.[5], Kvasnička T.[6], Kessler P.[7], Dulíček P.[8], Gumulec J.[9], Maňásek V.[10], Cvek J.[11], Prausová J.[12], Melichar B.[13], Kopecký J.[14], Kleinová J.[15], Aulický P.[16], Blatný J.[17], Penka M.[18]

[1] *Radioterapeutický ústav FNB a 1. LF UK, Onkologická klinika VFN v Praze*
[2] *II. interní klinika – kardiologie a angiologie 1. LF UK, a VFN v Praze*
[3] *2. interní klinika LF UK a FN Plzeň*
[4] *1. interní klinika LF UK a FN Hradec Králové*
[5] *Onkologická a radioterapeutická klinika FN Plzeň*
[6] *Trombotické centrum, VFN Praha*
[7] *Oddělení hematologie a transfuziologie, Nemocnice Pelhřimov*
[8] *IV. Interní hematologická klinika, FN Hradec Králové*
[9] *Klinika hematoonkologie FN Ostrava*
[10] *Onkologické oddělení Nemocnice Agel, Nový Jičín*
[11] *Onkologická klinika LF OU a FN Ostrava*
[12] *Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha*
[13] *Onkologická klinika FN Olomouc*
[14] *Onkologická klinika LF UK a FN Hradec Králové*
[15] *Masarykův onkologický ústav – Interní oddělení Masarykova onkologického ústavu, Brno*
[16] *ARO Nemocnice milosrdných bratří, Brno*
[17] *Klinika dětské onkologie FN Brno*
[18] *Oddělení klinické hematologie, FN Brno*

ÚVOD

Venózní tromboembolie (*venous thrombembolic event* – VTE) spojená se zhoubným nádorem (*cancer associated thromboembolism* – CAT) zahrnuje dvě klinické jednotky – hlubokou žilní trombózu (*deep vein thrombosis* – DVT), vyskytující se nejčastěji v oblasti dolních končetin, a plicní embolii (PE).

Incidence CAT u onkologických pacientů vzhledem ke zlepšení možností protinádorové léčby a prodloužení života pacientů stoupá. Zhoubný nádor je spojen s hyperkoagulačním stavem. U všech zhoubných nádorů je incidence CAT 3 %, u léčených systémovou terapií přes 5 %.

CAT u pacientů s malignitou způsobuje vyšší morbiditu, (3× zvyšuje nutnost hospitalizace, 3× ji prodlužuje), mortalitu (9,2 % úmrtí z důvodu CAT) a zhoršení kvality života. CAT vyžaduje léčbu antikoagulancii, oddaluje protinádorovou léčbu, zvyšuje náklady, ohrožuje nemocného recidivou, rizikem krvácení, návratem zhoubného nádoru.

Rizikovými pacienty jsou lidé vyššího věku, s interními komorbiditami, trombofilií nebo DVT a PE v anamnéze. S vyšším rizikem CAT jsou spojeny některé typy nádorů (mozkové nádory, karcinom žaludku, pankreatu, plic s translokacemi ALK/ROS1, hematologické malignity, aj.) a pokročilé nádory s vyšším *grade*, nejčastěji krátce po diagnóze. Další významné riziko CAT souvisí s onkologickou léčbou (chemoterapie, terapie hormony, anti-VEGF léčba, erytropoézu stimulující proteiny, imidy, centrální žilní katetr, krevní převody atd.) (tab. 1 a 2).

U každého individuálního nemocného je třeba odhadnout riziko, uvážit vhodnou prevenci a v případě 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.

PREVENCE CAT

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 tab. 3.

Tab. 1. Rizikové skóre vzniku CAT (dle Khorany [16]).

Charakteristika pacienta	Rizikové skóre
lokalizace malignity	
velmi vysoké riziko (žaludek, slinivka)	2
vysoké riziko (plíce, lymfomy, gynekologické nádory, močový měchýř, varlata)	1
hodnota trombocytů (před chemoterapií) ≥ 350×10^9/l	1
hemoglobin < 100 g/l nebo užívání růstových faktorů erytrocytů (erytropoetin)	1
počet leukocytů (před chemoterapií) ≥ 11×10^9/l	1
body mass index ≥ 35 kg/m^2	1

CAT – trombóza spojená s malignitou

Tab. 2. Hodnocení skóre rizika CAT dle Khorany [16].

Celkové skóre rizika	Riziková kategorie	Riziko symptomatické
0	nízká	0,3–1,5 %
1–2	střední	2,0–4,8 %
≥ 3	vysoká	6,7–12,9 %

CAT – trombóza spojená s malignitou

Ambulantní pacienti podstupující protinádorovou léčbu

Rutinní farmakologická profylaxe by neměla být podávána všem ambulantním nemocným s malignitou. Ambulantní pacienti s malignitou ve vysokém riziku (již při Khorana skóre ≥ 2) by před zahájením nové systémové onkologické léčby měli dostávat farmakologickou tromboprofylaxi s použitím nízkomolekulárního heparinu (*low weight molecular heparin* – LMWH) nebo přímá (nová) orální antikoagulancia (*direct oral anticoagulants* – DOAC) (apixaban nebo rivaroxaban), pokud nejsou signifikantní rizika krvácení a významné lékové interakce. Úvaha o konkrétním způsobu léčby by měla být doprovázena diskuzí s pacientem o relativních výhodách a rizicích, ceně léku a délce profylaxe. Dávkování viz tab. 4.

Pacienti s malignitou podstupující chirurgický výkon

Všichni nemocní s maligním onemocněním podstupující chirurgickou intervenci by měli dostávat farmakologickou trom-

Tab. 3. Možnosti profylaxe CAT pro hospitalizované onkologicky nemocné.

Antikoagulans	Standardní dávka	Dávkování při renální nedostatečnosti	Dávkování při obezitě (BMI ≥ 40)
enoxaparin	40 mg s.c. 1× denně	20 mg 1× denně s.c. při C krea 15–30 ml/min	40 mg s.c. 2× denně à 12 h nebo 0,5 mg/kg s.c. denně
fondaparinux	2,5 mg s.c. 1× denně	vyvarovat se při C krea < 30 ml/min	zvážit podávat 5 mg s.c. 1×denně

BMI – *body mass index*; C krea – clearance kreatininu; CAT – trombóza spojená s malignitou; s.c. – podkožně

Tab. 4. Možnosti profylaxe CAT pro onkologicky nemocné, u kterých je zahájena systémová protinádorová léčba.

Antikoagulans	Standardní dávka	Dávkování při renální nedostatečnosti	Další modifikace dávek
enoxaparin	40 mg s.c. 1× denně 1 mg/kg s.c. denně 3 měsíce a pak 40 mg s.c. 1× denně*	20 mg 1× denně s.c. při C krea 15–30 ml/min	redukce dávky na 0,5 mg/kg s.c. při počtu destiček 50 000–75 000
apixaban	2,5 mg p.o. 2× denně	kontraindikace při C krea ≤ 15 ml/min	vyvarovat podávání při počtu destiček < 50 000 a váha < 40 kg
rivaroxaban	10 mg p.o. 1× denně	kontraindikace při C krea ≤ 15 ml/min	vyvarovat podávání při počtu destiček < 50 000

Profylaxe je pro vysoce rizikové nemocné s maligním onemocněním, kteří podstupují ambulantní chemoterapii (> 18 let, Khorane skóre ≥ 2, zahájení nové chemoterapie). Délka trvání profylaxe je půl roku nebo déle, pokud nadále rizika VTE trvají.
*platí pro nemocné s pokročilým neoperabilním a metastazujícím karcinomem pankreatu
C krea – *clearance* kreatininu; CAT – trombóza spojená s malignitou; p.o. – orálně; s.c. – podkožně

Tab. 5. Možnosti prolongované profylaxe CAT u pacientů s maligním onemocněním a nutností chirurgického výkonu.

Antikoagulans	Standardní dávka	Dávkování při renální nedostatečnosti	Další modifikace dávek
enoxaparin	40 mg s.c. 1× 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 1× denně)
nadroparin	2 800 IU (0,3 ml) s.c. 1× denně		u obézních nad 100 kg zvýšení dávky (cca 50 IU/kg 1× denně)
bemiparin	3500 IU s.c. 1× denně	snížení dávky při C krea < 30 ml/min, optimálně monitorace aXa	u obézních nad 100 kg zvýšení dávky (5 000 IU 1× denně)
apixaban*	2× denně 2,5 mg p.o.	vyvarovat se při C krea < 15 ml/min	–

Pro nemocné s vysokým rizikem VTE v břišní a pánevní chirurgii (anamnéza VTE, imobilizace ≥ 4 dny, operační čas > 2 h, pokročilé stádium onemocnění, věk > 60 let. V ČR není schváleno použití DOAC (apixaban a rivaroxaban) v prevenci VTE.
*aplikováno pouze v gynekologii u nemocných s malignitou dle SPC
C krea – *clearance* kreatininu; CAT – trombóza spojená s malignitou; IU – jednotka; p.o. – orálně; s.c. – podkožně; SPC – Souhrn údajů o přípravku; VTE – venózní tromboembolie

boprofylaxi s použitím LMWH (nebo UFH – nefrakciovaný heparin), pokud nejsou přítomné aktivní krvácení, vysoké riziko krvácení nebo další kontraindikace. Profylaxe by měla být zahájena před operací. Mechanické metody mohou být kombinovány s farmakologickou tromboprofylaxí, ale neměly by být použity jako monoterapie v prevenci CAT, 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 by u pacientů podstupujících vážnou operaci pro malignitu 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 CAT po laparoskopické chirurgii stejným způsobem jako po laparotomii.

Po operaci se pacientům s malignitou doporučuje podání LMWH jednou denně (pokud je clearance kreatininu ≥ 30 ml/min) nebo nízké dávky UFH 3× denně. 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). Neexistují žádná data o superioritě jednoho typu LMWH vůči druhému.

Při prevenci CAT je po operaci u pacientů s malignitou, kteří mají body mass index (BMI) ≥ 40, doporučeno užití vyšších profylaktických dávek LMWH. Dávkování viz tab. 5.

Další doporučení pro profylaxi CAT

Zavedení filtru do dolní duté žíly není doporučováno v rámci rutinní profylaxe.

Není doporučena rutinní antikoagulační profylaxe katetrem 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 (DUSG) žil (indikuje praktický lékař, onkolog, internista či jiný ošetřující lékař; provádí angiolog či specialista oboru zobrazovacích metod).

Při podezření na PE spirální plicní CT angiografii – CTAG (indikuje internista, kardiolog, onkolog či jiný ošetřující lékař; provádí specialista oboru zobrazovacích metod). U hemodynamicky nestabilních pacientů, kdy není dostupná CT nebo pacient nemůže být transportován, je metodou volby echokardiografické vyšetření u lůžka (provádí kardiolog). Ventilačně-perfuzní (V/Q) plicní scintigrafie je metodou volby u pacientů s kontraindikací spirální plicní CTAG (provádí specialista oboru zobrazovacích metod).

Vzácněji, při nediagnostickém výsledku DUSG 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 (indikuje internista, angiolog onkolog či jiný ošetřující lékař; provádí specialista oboru zobrazovacích metod).

LÉČBA CAT

Základem terapie je antikoagulační léčba

1) Iniciální léčba („akutní")

- Zahájena bezprostředně po stanovení diagnózy CAT (případně již při vzniku

silného podezření na akutní CAT – do provedení příslušného zobrazovacího vyšetření, které podezření potvrdí, či vyvrátí), obvykle tento pojem zahrnuje prvních 1–7 dní (případně 1–21 dní).

- Pro iniciální léčbu akutní CAT (u nemocných bez renální insuficience, tj. clearance kreatininu > 30 ml/min) je vhodný LMWH či DOAC, ale 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.
- 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.
- Léčbu může provádět internista, angiolog, kardiolog, hematolog nebo onkolog. Žádoucí je spolupráce mezi těmito obory k posouzení rozsahu a závažnosti CAT ze strany internisty, angiologa (či kardiologa) a také k odhadu rizika krvácení či rizika interakcí s protinádorovou léčbou ze strany onkologa.
- V případě DVT by měla být doporučena též kompresní punčocha či bandáž končetiny.
- V nejzávažnějších případech CAT přichází iniciálně v úvahu léčba trombolytická (systémová trombolýza u vysoce rizikové PE či katetrem řízená trombolýza u rozsáhlé ileofemorální DVT), případně endovaskulární trombektomie. Měl by být pečlivě zvážen poměr riziko/benefit, zejména s přihlédnutím k celkovému stavu a prognóze pacienta. Trombolytická léčba je kontraindikována při postižení centrálního nervového systému a při významných rizikových faktorech krvácení.
- Incidentální CAT, tj. PE či DVT oligosymptomatické či asymptomatické, náhodně diagnostikované (obvykle pomocí CT v rámci určení stadia onkologického onemocnění) mají být rovněž léčeny antikoagulačně. U dobře spolupracujícího pacienta s nízkým rizikem komplikací lze zvolit ambulantní léčbu.

2) Následná antikoagulační terapie („základní“)

- Lze podávat LMWH, apixaban, rivaroxaban či edoxaban (edoxaban je možné podávat až po úvodní minimálně pětidenní léčbě LMWH). Léčba by měla trvat minimálně 3, spíše však alespoň 6 měsíců.
- 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 neohraničenou)

- 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. (Dabigatran v současnosti nemá studii průkazu účinku a bezpečnosti u onkologických nemocných.)
- Léčbu může provádět internista, angiolog, kardiolog, hematolog nebo onkolog (případně praktický lékař).
- 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 luminálních nádorů (či lézí) GIT, případně u nádorů (či lézí) urogenitálního traktu a při vysokém riziku krvácení.
- Preference při progresi malignity.
- Preference při závažnější trombocytopenii (< 50×10^9/l).
- Vhodný při emetogenní terapii, nauzee, zvracení a 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. U renálního selhávání se upravují dávky LMWH podle hladiny anti-Xa. V případě renální insuficience spojené s trombózou dávku LMWH u pacientů s C krea > 30 není třeba upravovat ; s C krea = 15–30 se doporučuje upravit dávku, a pokud je C krea < 15, pak pozastavit léčbu.

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).
- Nevhodná 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. (C krea < 15 ml/min)
- Nepoužívat u závažnější hepatopatie s koagulopatií.
- Důležitá je *compliance* k pravidelnému užívání, zejména při dávkování 2× denně (večerní dávka častěji zapomínána – apixaban), nicméně apixaban má současně 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.

Tab. 6. Základní údaje o nízkomolekulárních heparinech a fondaparinuxu.

	Mechanizmus působení	Monitorace efektu	Poločas eliminace	Lékové interakce	Antidotum
enoxaparin (Clexane)	aktivace antitrombinu, inhibice f. Xa a částečně trombinu	Indikace: CrCl 30 ml/min hmotnost >100 kg věk <15 let gravidita krvácení Metoda: aXa Odběr: 3–4 h po aplikaci	5–7 h	farmakokinetické reakce: nejsou. farmakodynamické interakce: potenciace s jinými antitrombotiky	protamin jen částečná inhibice
nadroparin (Fraxiparine)			3–4 h		
bemiparin (Zibor)			5–6 h		
fondaparinux (Arixtra)	aktivace antitrombinu, inhibice f. Xa		17–21 h		

Tab. 7. Dávkování nízkomolekulárních heparinů a fondaparinuxu v léčbě CAT.

	Dávka pro 1. měsíc	Následná léčba
Clexane 100 mg (10 000 IU)/ml	2× denně 1000 IU (0,1ml)/10 kg hmotnosti pacienta*	možno snížit na ¾ původní dávky
Clexane Forte 150 mg (15 000 IU)/ml	1× denně 1 500 IU (0,1 ml)/10 kg hmotnosti pacienta	1× denně 1 500 IU (0,1 ml)/10 kg hmotnosti pacienta
Fraxiparine 9 500 IU/ml	2× denně 950 IU (0,1ml)/10 kg hmotnosti pacienta*	možno snížit na ¾ původní dávky
Fraxiparine Forte 19 000 IU/ml	1× 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 7 500 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

*iniciálně vhodnější dávkování 2× denně; **t.č. nedostupná v ČR, resp. dostupná jen 2,5 mg
CAT – trombóza spojená s malignitou; IU – jednotka

- 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).

Selhání antikoagulační léčby – recidiva CAT

- V situaci léčby LMWH intermediální dávkou zvyšujeme na terapeutickou.
- Při léčbě terapeutickou dávkou LMWH kontrolujeme intenzitu další léčby pomocí vyšetření hodnoty 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 ileofemorální trombóze, nebo dokonce v přítomnosti trombu v dolní duté žíle.
- Složité 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.

Tab. 8. Přehled přímých orálních antikoagulancií k léčbě CAT (A) a jejich dávkování (B).

A	Mechanizmus působení	Poločas plazmatické eliminace (t1/2)	Monitorování efektu	Lékové a potravinové interakce	Ukončení efektu
apixaban (Eliquis)	xabany – přímé inhibitory fakt. Xa	11–14 h	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)
edocaban (Lixiana)		10–14 h			
rivaroxaban (Xarelto)		5–9 h (ve středním věku) 11–13 h (u seniorů)			

B	Dávkování v profylaxi VTE (jen po náhradách velkých kloubů)	Dávkování v léčbě VTE	Prodloužená léčba v profylaxi recidivy při aktivním nádorovém onemocnění (> 6 měsíců od akutní příhody)
apixaban (Eliquis)	2,5 mg 2× denně (registr. jen v ortopedii)	10 mg 2× denně po dobu prvních 7 dní, poté 5 mg 2× denně	2,5 mg 2× denně
edoxaban (Lixiana)	není schválen v indikaci profylaxe VTE	60 mg 1× denně (následující den po ukončení léčby parenterálním antikoagulanciem podávaným po dobu nejméně 5 dnů) nebo 30 mg 1× 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 1× denně (registr. jen v ortopedii)	15 mg 2× denně po dobu prvních 3 týdnů a dále 20 mg 1× denně	10–20 mg 1× denně

VTE – venózní tromboembolie

U pacientů s CAT související s centrálním venózním katetrem (CVC), kteří dostávají antikoagulační léčbu, se upřednostňuje ponechat CVC před jeho odstraněním.

U pacientů s CAT a trombocytopenií je doporučena plná antikoagulační léčba nad 50×10^9/l, pod 50×10^9/l je nutná redukce dávky.

U renálního selhávání se upravují dávky LMWH podle hladiny anti-Xa. V případě renální insuficience spojené s trombózou dávku LMWH u pacientů s C krea > 30 není třeba upravovat ; s C krea = 15–30 se doporučuje upravit dávku, a pokud je C krea < 15, pak pozastavit léčbu,.

U obezity se preferuje LMWH před DOAC, a to i ve vyšších dávkách.

V těhotenství se doporučuje terapie LMWH.

Farmakologické vlastnosti a dávkování nízkomolekulárních heparinů, fondaparinuxu a přímých orálních antikoagulancií v tab. 6–8.

Literatura

1. Xu X, Chlebowski RT, Shi J, Barac A, Haque R. Aromatase inhibitor and tamoxifen use and the risk of venous thromboembolism in breast cancer survivors. Breast Cancer Res Treat. 2019;174(3):785–794.
2. Guo Z, Huang Y, Gong L, et al. Association of androgen deprivation therapy with thromboembolic events in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2018;21(4): 451–460.
3. Li LJ, Chen DF, Wu GF, et al. Incidence and risk of thromboembolism associated with bevacizumab in patients with non-small cell lung carcinoma. J Thorac Dis. 2018;10(8):5010.
4. Khorana AA, Dalal M, Lin J, Connolly GC. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. Cancer. 2013;119(3): 648–655.
5. Zhu VW, Zhao JJ, Gao Y, et al. Thromboembolism in ALK+ and ROS1+ NSCLC patients: A systematic review and meta-analysis. Lung Cancer. 2021;157:147–155.
6. Ratib S, Walker AJ, Card TR, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in hospitalised cancer patients in England – a cohort study. J Hematol Oncol. 2016;9(1):1–9.
7. Masoud V, Pagès G. Targeted therapies in breast cancer: New challenges to fight against resistance. World J Clin Oncol. 2017;8(2): 120.
8. Guo Z, Huang Y, Gong L, et al. Association of androgen deprivation therapy with thromboembolic events in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2018;21(4):451–460.
9. Semrad TJ, O'Donnell R, Wun T, et al. Epidemiology of venous thromboembolism in 9489 patients with malignant glioma. J Neurosurg. 2007;106(4):601–608.
10. Porfidia A, Giordano M, Sturiale CL, et al. Risk of intracranial bleeding in patients with primary brain cancer receiving therapeutic anticoagulation for venous thromboembolism: A meta-analysis. Brain Behav. 2020;10(6):e01 638.
11. Peterson EA, Lee AYY. Update from the clinic: what's new in the diagnosis of cancer-associa-

ted thrombosis? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2019;2019(1):167–174.
12. 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;38(5):496–520.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Khorana AA, DeSancho MT, Liebman H, Rosovsky R, Connors JM, Zwicker J. Prediction and prevention of cancer-associated thromboembolism. Oncologist. 2021;26(1):e2–e7.

Do redakce doručeno dne: 27. 11. 2022.

prof. MUDr. Petra Tesařová, CSc.
Onkologická klinika 1. LF UK a VFN
U nemocnice 2
128 08 Praha 2
e-mail: petra.tesarova@vfn.cz

OBLASTNÍ NEMOCNICE PŘÍBRAM, a. s.

vyhlašuje výběrové řízení na obsazení pozice

PRIMÁŘ / PRIMÁŘKA
HEMATOLOGICKO-TRANSFUZNÍHO ODDĚLENÍ



Více informací na https://www.nemocnicepribram.cz/kariera/vyberova-rizeni1

Kontakt: Ing. Michaela Králíčková, tel.: 318 641 108, e-mail: michaela.kralickova@onp.cz

Požadujeme:
- specializaci v oboru dle zákona č. 95/2004 Sb.
- licenci ČLK pro výkon funkce vedoucího lékaře nebo splnění požadavků pro vydání této licence
- velmi dobré organizační, řídící a komunikační schopnosti
- zdravotní způsobilost, bezúhonnost

Nabízíme:
- nadstandardní smluvní mzdové podmínky
- moderní pracovní prostředí
- vysoký standard akreditované, komplexně vybavené nemocnice
- zaměstnanecké benefity
- maximální podporu vzdělávání
- možnost vyhrazeného parkování v areálu nemocnice
- možnost ubytování
- možnost využití předškolního zařízení pro děti od 1 do 6 let v areálu nemocnice se slevou na poplatku