

Prevenca a liečba venózneho tromboembolizmu spojeného s malignitou – interdisciplinárny konsenzus

Ivar Vacula¹, Zuzana Rusiňáková², Denisa Čelovská³, Peter Jackuliak⁴, Ján Slopovský⁵, Patrik Palacka⁵, Matej Moščovič⁶, Stanislav Špánik⁷, Ján Staško⁸, Alexander Wild⁹, Angelika Bátorová¹⁰, Juraj Maďarič¹¹

¹Angiologická-interná ambulancia, Trnava

²Klinika onkohematológie LF UK a NOÚ, Bratislava

³I. interná klinika LF UK a UN, Bratislava

⁴V. interná klinika LF UK a UN, Bratislava

⁵II. onkologická klinika LF UK a NOÚ, Bratislava

⁶Klinika angiológie VÚSCH, a. s., Košice

⁷I. onkologická klinika LF UK a OÚSA, Bratislava

⁸Klinika hematológie a transfuziológie JLF UK Martin

⁹Hematologické oddelenie, FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

¹⁰Klinika hematológie a transfúziológie LF UK, SZU a UN, Bratislava

¹¹Klinika angiológie LF UK a NÚSCH, a. s., Bratislava

Narastajúci objem dát a skúseností s použitím priamych orálnych antikoagulancií (DOAK) v primárnej aj sekundárnej prevencii venózneho tromboembolizmu u onkologických pacientov (CAVTE) viedol ku zmenám v početných medzinárodných odporúčaníach. Reflektujeme tieto zmeny s ohľadom na podmienky v SR. V primárnej prevencii CAVTE rozlišujeme onkologických pacientov na tých, ktorí podstupujú v súvislosti s ochorením chirurgický zákrok a na nechirurgických pacientov: hospitalizovaných a ambulantne liečených. Za základné liečivá v primárnej prevencii naďalej považujeme heparíny s nízkou molekulovou hmotnosťou (LMWH). V liečbe a sekundárnej prevencii CAVTE odporúčame uvažovať vždy aj o možnosti použiť DOAKy ako z hľadiska účinnosti rovnocennú alternatívu LMWH. LMWH je potrebné preferovať pred DOAKmi aj warfarinom u všetkých pacientov s klinicky nestabilnou situáciou s vysokým rizikom krvácania a vysokým rizikom interakcie so systémovou liečbou. Predovšetkým ide o pacientov s intraluminálnymi nádormi hornej časti gastrointestinálneho traktu a urogenitálnymi malignitami s vysokým rizikom krvácania. Pre nedostatočný objem dát sú LMWH stále preferované aj u pacientov s primárnymi nádormi a metastatickým postihnutím centrálnej nervovej sústavy a u hematoonkologických pacientov.

Kľúčové slová: venózny tromboembolizmus (VTE, CAVTE), onkologické ochorenie, malignita, priame orálne antikoagulans (DOAK), heparín s nízkou molekulovou hmotnosťou (LMWH), krvácanie.

Prevention and treatment of cancer associated venous thromboembolism – interdisciplinary consensus

The increasing volume of the data and experience with direct oral anticoagulants (DOACS) in the primary and secondary prevention of venous thromboembolism in oncologic patients (CAVTE) has recently lead to changes in several international guidelines. We reflect these changes within the conditions in Slovak republic. In the primary prevention of CAVTE we recognise

KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA: MUDr. Ivar Vacula, PhD., ivarvacula@gmail.com

Angiologická-interná ambulancia Trnava

Halenárska 13/A, 917 01 Trnava

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2022;68(4):221-226

Článek přijat redakcí: 11. 4. 2022

Článek přijat po recenzích: 11. 4. 2022

oncosurgical patients and nonsurgical patients: hospitalised and out patients. Low molecular weight heparins are still dominant in the primary prevention of CAVTE. Regarding the treatment and the secondary prevention of CAVTE, we recommend always to consider the possibility to use DOACs as they proved to be non inferior to LMWH. However, LMWH should be preferred over DOACs as well as over warfarin (VKA) in all patients who are in a clinically unstable condition with the high risk of bleeding and/or interaction with the systemic treatment. Primarily in the patients with intraluminal tumours of the upper part of the gastrointestinal tract and genitourinary tumours with the high risk of bleeding. As for the lack of data, LMWH are still preferred also in patients with primary tumours and metastatic disease of the central nervous system and in hemato oncology.

Key words: venous thromboembolism (VTE, CAVTE), oncological disease, direct oral anticoagulant (DOAC), low molecular weight heparin (LMWH), bleeding.

Úvod

Posledné dve desaťročia sme svedkami rozsiahlych programov klinických štúdií v oblasti antitrombotík, obzvlášť s tzv. novými alebo priamymi orálnymi antikoagulantami (Direct Oral Anticoagulants – DOAK). Nielen v oblasti prevencie a liečby venózneho tromboembolizmu znamenajú po desiatkach rokoch doslova revolúciu. Venózny tromboembolizmus spojený s malignitou (ďalej v texte Cancer Associated Venous Thromboembolism – CAVTE) reprezentuje azda najkontroverznejšiu časť skúmanej oblasti. Veľmi heterogénna skupina pacientov s malignitami, navyše u každého chorého s dynamicky sa meniacim stavom v jednotlivých fázach vývoja onkologického ochorenia a s vedľajšími

účinkami systémovej liečby, neumožňuje vytvoriť jednotný všeobecne aplikovateľný algoritmus. Počas trvania aktívneho onkologického ochorenia však až približne 20 % pacientov prekoná, alebo podľahne epizóde CAVTE. Pľúcna embólia (PE) je na druhom mieste príčin úmrtia onkologických pacientov (1). CAVTE je jedným z najzávažnejších faktorov limitujúcim prežívanie onkologických pacientov. Na výsledky originálneho výskumu reagovali v posledných 3 rokoch viaceré národné aj medzinárodné odborné, prevažne onkologické a hematologické spoločnosti úpravou odporúčaní pre prevenciu a liečbu CAVTE. Cieľom tohto dokumentu je priniesť kritické zhodnotenie ich prínosu a reálnej aplikácie v podmienkach SR.

Tab. 1. Prehľad antikoagulantov pri liečbe a prevencii CAVTE (prevzaté a adaptované (podľa 2))

Charakteristika	DOAK				LMWH (enoxaparín, dalteparín, nadroparín)	Warfarín	Fondaparín
	Dabigatran	Apixabán	Edoxabán	Rivaroxabán			
Mechanizmus účinku	Inhibícia trombínu	Inhibícia F Xa	Inhibícia F Xa	Inhibícia F Xa	Inhibícia F Xa a FIIa (cez antitrombín)	Zníženie K vitamín dependentných faktorov zrážania (II, VII, IX a X)	Inhibícia FXa (cez antitrombín)
Renálny klírens	80 %	27 %	50 %	66 % (30 % inaktívne metabolity)	8 – 40 %	92 %	77 %
CYP metabolizmus	Žiadny	Najmä CYP 3A4/5	Minimálne	CYP3A4, CYP2J2	Žiadny	CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19	Žiadny
P-glykoproteín transportný systém	Áno	Áno	Áno	Áno	Nie	Nie	Nie
Biologická dostupnosť	3 – 7 %	50 %	62 %	66 – 100 %	80 – 100 % (s.c.)	100 %	100 % (s.c.)
Biologický polčas	12 – 17 h	8 – 15 h	10 – 14 h	5 – 13 h	3 – 7 h	Do 40 h	17 – 21 h
Cesta podania	Orálne	Orálne	Orálne	Orálne (rivaroxabán 15 mg a 20 mg užívať s jedlom)	Subkutánne	Orálne	Subkutánne
Frekvencia podávania	2x denne	2x denne	1x denne	1x denne	1 alebo 2x denne	1x denne	1x denne
Potreba parenterálneho predliečenia	Áno	Nie	Áno	Nie	N/A	Áno	N/A
Monitorovanie antitrombotického účinku	dTT	anti-Xa* aktivita, koncentrácia lieku	anti-Xa* aktivita, koncentrácia lieku	anti-Xa* aktivita, koncentrácia lieku	niekedy anti-Xa	INR	niekedy anti-Xa
Potreba sledovania ďalších parametrov	Kreatinín, trombocyty	Kreatinín, trombocyty, AST/ALT	Kreatinín, trombocyty, AST/ALT, hmotnosť	Kreatinín, trombocyty, AST/ALT	Kreatinín, trombocyty	Trombocyty	Kreatinín, trombocyty

Vysvetlivky: CYP – cytochróm P 450, dTT – diluovaný trombínový čas, anti-Xa* – aktivita kalibrovaná na príslušný Xabán AST – aspartátaminotransferáza, ALT – alanínaminotransferáza, N/A – neaplikovateľné, INR – international normalized ratio – medzinárodný normalizovaný pomer

Tab. 2. Kontraindikácie perioperačnej trombopropylaxie

Trombopropylaxia	Kontraindikácia
Farmakologická	Aktívne krvácanie Počet Tr < 50 × 10 ⁹ /l, alebo podľa zväzenia ošetrojúceho lekára Prítomná závažná získaná koagulopatia (napríklad hepatálne zlyhávanie s vysokým PT-R), vrodené krvavé ochorenie bez substitučnej liečby/profylaxie (hemofília, von Willebrandova choroba a ďalšie) Neuraxiálny katéter, lumbálna punkcia (trombopropylaxia je kontraindikovaná 12 hod pred spinálnou/epidurálnou anestéziou a lumbálnou punkciou, rovnako je možné LMWH v profylaktickej dávke podať najskôr za 4 hod po anestézii resp. odstránení katétra) Intervencia na chrbtici/mieche Alergia na heparín, LMWH (vždy potrebné zvážiť možnosť použitia iného LMWH, prípadne DOAK, fondaparinux), HIT v anamnéze (heparín možno podať v deň operácie, maximálne 2 dni)
Mechanická	Závažné periférne artériové ochorenie – štádium kritickej končatinovej ischémie Rozsiahle hematómy, rany na dolných končatinách, mierna ischémia, periférna neuropatia: zvážiť benefit/riziko

V celom procese diagnostiky, prevencie a liečby CAVTE je nevyhnutná interdisciplinárna spolupráca, v ktorej kľúčovú úlohu zohrávajú onkológ, angiológ, hematológ a internista, ale často sa podieľajú na starostlivosti aj všeobecný lekár, kardiológ, cievny chirurg alebo onkochirurg. Adekvátnou diagnostickou metódou pre diagnostiku hlbokaj žilovej trombózy (HŽT) je kompresívna ultrasonografia. Štandardom diagnostiky PE zostáva CT pulmoangiografia, iné diagnostické metódy sa používajú len vo výnimočných prípadoch.

Farmakologický prehľad

Základnými liečivami, ktoré sa v SR používajú v súčasnosti v prevencii a liečbe CAVTE sú heparíny s nízkou molekulovou hmotnosťou (LMWH), warfarín a zatiaľ menej často – lieky zo skupiny DOAK. Fondaparinux sa využíva skôr výnimočne, napríklad u pacientov s heparínom indukovanou trombocytopeniou. V tabuľke 1 uvádzame prehľad liečiv a ich základné charakteristiky.

Primárna prevencia CAVTE

Na účely rozhodovania o indikácii primárnej farmakologickej prevencie CAVTE je nevyhnutné rozdeliť onkologických pacientov na tých, ktorí podstupujú v súvislosti s ochorením chirurgický výkon a pacientov s aktívnym nádorovým ochorením liečených systémovou liečbou (tzv. „nechirurgických“). Osobitnú skupinu chorých s nádorovým ochorením tvoria nechirurgickí pacienti, ktorí nevyžadujú hospitalizáciu.

Prevenca CAVTE v onkochirurgii

U onkologického pacienta, ktorý podstupuje chirurgický výkon, je indikovaná farmakologická trombopropylaxia za predpokladu, že pre ňu nie je prítomná kontraindikácia (Tab. 2). V opačnom prípade sa používa mechanická trombopropylaxia (3).

Tab. 3. Khoranov prediktívny model – hodnotenie rizika VTE u ambulantne liečených onkologických pacientov (6)

Charakteristika pacienta	Rizikové skóre/body	
Lokalizácia primárneho nádoru		
■ veľmi vysoké riziko (žalúdok, pankreas)	2	
■ Vysoké riziko (pľúca, lymfómy, gynekologické nádory (nie prsník), močový mechúr, testes)	1	
Počet trombocytov ≥ 350 × 10 ⁹ /l pred chemoterapiou	1	
Hodnota Hb ≤ 100 g/l alebo liečba erytropoetínom	1	
Počet leukocytov ≥ 11 × 10 ⁹ /l pred chemoterapiou	1	
BMI ≥ 35 kg/m ²	1	
Hodnotenie		
Skóre	Riziko – kategória	Absolútne riziko VTE
0	Nízke	0,3 – 1,5 %
1 – 2	Stredné	2,0 – 4,8 %
3 a viac	Vysoké	6,7 – 12,9 %

BMI – body mass index, Hb – hemoglobín, VTE – venózny tromboembolizmus

Spôsob farmakologickej trombopropylaxie určuje ošetrojúci lekár, v súčasnosti sú v SR dostupné v tejto indikácii výlučne preparáty LMWH. Podávanie lieku sa začne spravidla 2 hodiny (1 – 4 podľa zvoleného LMWH, ale 2 hodiny sú zjednodušením, aplikovateľným pre všetky) pred operačným výkonom. Alternatívne sa podá dávka 12 hodín pred plánovaným veľkým operačným výkonom a potom najskôr 6 – 8 hodín po výkone. Profylaxia pokračuje o 24 hodín a ďalej raz denne subkutánne (s.c.), minimálne do prepustenia do ambulantnej starostlivosti. Pri vysokorizikových abdominálnych a pelvických chirurgických výkonoch pokračujeme po prepustení do 28. pooperačného dňa (výkon s anestéziou dlhšou ako 2 hodiny, pripútaní na lôžko 4 a viac dní po operácii, vek nad 60 rokov, alebo pokročilé onkologické ochorenie) (4). V medzinárodných odporúčaníach v prípade gynekologických malignít už figuruje aj apixabán, očakávame ďalšie dáta k širšiemu použitiu a tiež k schváleniu legislatívnych zmien v SR.

U obéznych onkologických pacientov s BMI > 40 kg/m² sa odporúča podávať profylaktickú dávku 2x denne (5).

V prípade kontraindikácie farmakologickej trombopropylaxie je potrebné zabezpečiť mechanickú trombopropylaxiu (intermitentná pneumatická kompresia alebo kompresívne pančuchy) a opakovane prehodnocovať pomer riziko/benefit farmakologickej trombopropylaxie.

Nechirurgickí hospitalizovaní onkologickí pacienti

Hospitalizácia pacienta s onkologickým ochorením často vyžaduje podávanie trombopropylaxie (vek nad 40 rokov, akútne interkurentné ochorenie ako dôvod hospitalizácie, pridružené rizikové faktory, najmä hospitalizácia dlhšia ako 6 dní, pokoj na lôžku alebo obmedzenie hybnosti počas 3 a viac dní, anamnéza prekonanej príhody venózneho tromboembolizmu (VTE) – ak nie je na trvalej antikoagulačnej liečbe) (4). Podmienka veku je z nášho pohľadu kontroverzná a prikláňame sa k názoru, že sám vek pacienta nad 40 rokov nie je indikáciou na použitie farmakologickej trombopropylaxie. Preparáty LMWH sa všeobecne favorizujú pred nefrakcionovaným heparínom (UFH). V podmienkach SR sa používajú nasledovné dávky liečiv: dalteparín 5 000 IU, enoxaparin

40 mg, nadroparín pri hmotnosti ≤ 70 kg 0,4 ml (3 800 anti-Xa IU) a pri hmotnosti > 70 kg 0,6 ml (5 700 anti-Xa IU), všetky podávané s.c. raz denne. Trvanie trombopropylaxie ohraničuje termín prepustenia do ambulantnej starostlivosti, výnimočne je možné zvažovať jej predĺženie, napr. pri pretrvávajúcej obmedzenej hybnosti pacienta (samostatná skupina vysokorizikových ambulantne liečených pacientov je uvedená nižšie).

Nechirurgickí ambulantne liečení onkologickí pacienti

Jednou z najvýraznejších zmien vo všetkých odporúčaniach je individualizovaný prístup k primárnej prevencii VTE u ambulantne liečených onkologických pacientov. Je to súčasne najkontroverznejšia časť odporúčaní. Pre odhad rizika VTE sa najčastejšie odporúča používať validovaný Khoranov prediktívny model (Tab. 3) (6).

Na základe výsledkov klinických štúdií AVERT (7) a CASSINI (8) sa zmenili odporúčania s podporou primárnej farmakologickej prevencie u pacientov so stredným a vysokým rizikom s Khorana score ≥ 2 a to po dobu 6 mesiacov, resp. aj dlhšie, ak riziko pretrváva (LMWH a/alebo DOAC – rivaroxabán a/alebo apixabán) (9). K tomuto odporúčaní predkladáme nasledovný komentár s výhradami:

- Metaanalýza klinických štúdií s LMWH v primárnej prevencii v tejto skupine pacientov viedla k nasledujúcim záverom: profylaxia s LMWH signifikantne znížila riziko VTE pri štatisticky nevýznamnom zvýšení krvácajúcich komplikácií v porovnaní s placebom. Výskyt VTE však bol všeobecne nízky (Khoranov model nebol použitý na selekciu pacientov vo všetkých zahrnutých štúdiách). NNT (number needed to treat) bolo vyčíslené na 32, NNH (number needed to harm) predstavovalo 191 pacientov. Tieto výsledky, hoci z roku 2016, nevedli k zmene odporúčaní, rovnako ani k zavedeniu rutínnej profylaxie u ambulantne liečených onkologických pacientov.
- Výsledky spomínaných klinických štúdií AVERT a CASSINI sa nedajú interpretovať ako jednoznačné. Zatiaľ čo v klinickej štúdií AVERT došlo k štatisticky významnému zníženiu rizika VTE počas 180 dní (apixabán: 4,2 % vs. placebo: 10,2 %, hazard ratio [HR], 0,41; 95% CI, 0,26 – 0,65; $p < 0,001$), súčasne sa zistilo signifikantne viac závažných krvácaní (apixabán 2,5 mg BID: 3,5 % vs. placebo: 1,8 %; HR 2,00; 95 % CI, 1,01 – 3,95; $p = 0,046$). Vypočítané NNT bolo 17, NNH: 59. Klinická štúdia CASSINI nepreukázala štatisticky významné zníženie výskytu VTE udalostí (rivaroxabán: 6,0 % vs. placebo: 8,8 %, HR: 0,66; 95 % CI, 0,40 – 1,09; $p = 0,10$) pri rovnako nevýznamnom rozdieli vo výskyte závažného krvácania (rivaroxabán 10 mg denne: 2,0 % vs. placebo: 1,0 %; HR: 1,96; 95 % CI, 0,59 – 6,49; $p = 0,26$). Vypočítané NNT bolo 35 a NNH 101 pacientov.

Podľa nášho názoru zatiaľ nie sú pre primárnu prevenciu CAVTE u nechirurgických pacientov jednoznačné dôkazy na úrovni EBM (evidence based medicine – medicína dôkazov).

Preto sa domnievame, že v súčasnosti neexistuje dôvod pre rutinnú trombopropylaxiu ambulantne liečených onkologických pacientov. Khoranove skóre odporúčame používať v súvislosti s kli-

nickým zhodnotením celkového funkčného stavu pacienta, pričom rozhodnutie o prípadnej primárnej farmakologickej trombopropylaxii je vždy závislé od ošetrojúceho klinického onkológa alebo hematológa. Protinádorovou terapiou liečení pacienti s vysokým rizikom VTE, predovšetkým s lymfoproliferatívnymi ochoreniami, karcinómom pankreasu, pokročilým metastatickým ochorením pri zachovanom funkčnom stave môžu vyžadovať dočasné podávanie trombopropylaxie v určitých fázach systémovej liečby. Špecifickú skupinu predstavujú pacienti s mnohopočetným myelómom liečení thalidomidom, lenalidomidom alebo pomalidomidom, u ktorých sa v trombopropylaxii používa kyselina acetylosalicylová (10). U ostatných pacientov možno v súčasnosti v SR na tento účel použiť len LMWH v trombopropylaxii dávke podávanej raz denne (dalteparín 5 000 IU, enoxaparín 40 mg a nadroparín 0,4 ml (3 800 anti-Xa IU)). V prípade nadroparínu možno u pacientov s hmotnosťou nad 70 kg zväziť dávku 0,6 ml (5 700 anti-Xa IU) (konsenzus autorov). Potrebu zmeniť alebo doplniť uvedené odporúčanie o skupinu liekov zo skupiny DOAK budeme naďalej monitorovať.

Terapia CAVTE

Pod terapiu v tomto dokumente rozumieme akútnu fázu liečenia hlbokoj žilovej trombózy a/alebo pľúcnej embólie a sekundárnu prevenciu recidívy VTE.

Terapia sa má začať už pri klinickom podozrení na VTE a spravidla sa začína terapeutickou dávkou LMWH. V prípade absolútnej kontraindikácie antikoagulačnej liečby a v prípade recidívy pľúcnej embólie napriek účinnej antikoagulačnej liečbe sa výnimočne zvažuje implantácia dočasného kaválneho filtra, ale aj to iba v prípade, že ide o závažnú, proximálnu trombózu v akútnom štádiu, do 4 týždňov od vzniku symptómov.

Tab. 4. Kontraindikácie terapeutické dávky antikoagulácie

Kontraindikácia	Klinická situácia
Absolútna	Aktívne závažné krvácanie (potreba viac ako 2 erytrocytových koncentrátov, pokles hemoglobínu o viac ako 20 g/l, intrakraniálne a intraspínálne krvácanie)
	Zavedený (ponechaný) neuraxiálny katéter
	Neuraxiálna anestézia/lumbálna punkcia (odporúča sa použiť trombopropylaktickú dávku s.c. – napr. UFH 5 000 IU 2x denne, alebo 40 mg enoxaparínu 1x denne, posledná dávka sa podá 12 h pred výkonom, liečba pokračuje najskôr 12 h po výkone, alebo 4 h po odstránení epidurálneho katétra)
	Chirurgické intervencie na mieche
Relatívna	Klinicky významné krvácanie trvajúce > 48 hodín
	Závažná trombocytopenia ($< 30 - 50 \times 10^9/l$)
	Preexistujúce koagulopatie s rizikom krvácania, vrodené krvácajúce ochorenie
	Závažná trombocytopenia
	Maligna hypertenzia
	Bezprostredne predchádzajúci veľký operačný výkon, vysoké riziko krvácania
	Vysoké riziko pádov s traumou hlavy
	Primárny Tu a metastázy do CNS
Dlhodobá antiagregačná liečba (prehodnotiť potrebu kombinovanej liečby, vysadiť alebo znížiť dávku antiagregačnej liečby, ak je to možné)	

Tab. 5. CAVTE – klinické scenáre a výber liečiva

Klinický scenár	Odporúčané liečivo	Poznámka
CAVTE, žiadne lézie v hornej časti GITu	Rovnocenne: LMWH alebo apixabán/edoxabán/rivaroxabán	Možno zvážiť aj warfarín (napr. po kompletnej resekcii solídnych tumorov bez nasledujúcej systémovej liečby)
CAVTE, nádor alebo operácia v urogenitálnom trakte	Preferovať LMWH (DOAK s opatrnosťou)	
CAVTE, nádory hornej časti GITu	LMWH	
Heparínom indukovaná trombocytopenia (HIT)	argatroban, danaparoid, fondaparinux, DOAK	
Pokročilé renálne zlyhávanie (CrCL < 30 ml/min)	Preferovať warfarín, LMWH s prísnyim dohľadom, prípadnou redukciovou dávkou	Pri CrCL 30 – 60 ml/min možné aj DOAK, najvhodnejšie apixabán
Aktívne/pokročilé ochorenie pečene	LMWH	
Tehotenstvo/dojčenie	LMWH	
Antifosfolipidový syndróm	warfarín	
Stavy po resekcii hornej časti GITu	LMWH	
Hmotnosť nad 120 alebo pod 50 kg	Rovnocenne: LMWH, DOAK	
Trombocytopenia < 50 × 10 ⁹ /l	LMWH	
Fibrilácia predsiení	DOAK, warfarín	

CAVTE – Cancer Associated Venous Thromboembolism, DOAK – direktne orálne antikoagulancium, GIT – gastro-intestinálny trakt, HIT – heparínom indukovaná trombocytopenia, LMWH – low molecular weight heparin

Tab. 6. Definícia aktívneho onkologického ochorenia (18)

Aktívne onkologické ochorenie
■ onkologické ochorenie diagnostikované v posledných 6 mesiacoch
■ rekurentné, regionálne pokročilé alebo metastatické ochorenie
■ onkologické ochorenie, ktoré si v posledných 6 mesiacoch vyžiadalo liečbu
■ hematooonkologické ochorenie, ktoré nie je v kompletnej remisii

Špecifické kontraindikácie jednotlivých liekov sú uvedené v jednotlivých SPC a je potrebné ich rešpektovať. Najvýznamnejšou kontraindikáciou DOAK je zníženie glomerulárnej filtrácie CrCl < 30 ml/min (ďalšie dáta ohľadom bezpečnosti pri intervale 15 – 30 ml/min sa očakávajú) a zvýšenie AST nad 2 – 3-násobok hornej hranice normy.

Nález asymptomatickej HŽT alebo PE (relatívne častý záchyt je už pri stagingu a/alebo restagingu základného ochorenia) si vyžaduje minimálne 3-mesačnú antikoagulačnú liečbu. Neprikláňame sa k možnosti neliečiť pacientov so subsegmentálnou PE alebo distálnou HŽT, pričom platia rovnaké kontraindikácie antikoagulačnej liečby, ako je uvedené vyššie.

Naopak, v liečbe život ohrozujúcej pľúcnej embólie sa u onkologického pacienta uplatňuje podobný princíp ako u pacientov bez onkologického ochorenia. U pacientov s kurabilným onkologickým ochorením bez znakov aktívneho krvácania je pri PE s cirkulačnou instabilitou plne indikovaná systémovej trombolytická liečba. Alternatívou sú pri vysokom riziku krvácania a súčasne dobrej časovej dostupnosti katérová alebo chirurgická embolektómia.

Výber liečby

Doterajším štandardom liečby CAVTE je LMWH. Napriek tomu, že najviac údajov zo štúdie má dalteparín a tinzaparín, v SR sa v klinickej praxi používajú aj nadroparín a enoxaparín. Sú zaužívané počas celej doby liečby epizódy VTE u onkologického pacienta, pričom sa signifikantne menej často indikuje warfarín a lieky zo skupiny DOAK. Klinické štúdie porovnávajúce LMWH a warfarín – CLOT (11) a CATCH (12) zmenili pohľad na liečbu CAVTE a dnes sa všeobecne preferuje LMWH pred warfarínom. Protiargumentom zostáva najmä nedostatočný TTR (time

in therapeutic range) v spomínaných klinických štúdiách pri liečbe warfarínom (v štúdiu CLOT len 46 % a v štúdiu CATCH len 47 % pacientov) (11, 13), ktorý mohol ovplyvniť vyšší výskyt VTE.

Klinické štúdie s liekmi skupiny DOAK preto rešpektovali zmenu klinického správania a ako komparátor v kontrolnom ramene použili práve LMWH. Pre dabigatran sú k dispozícii zatiaľ len limitované dáta. Postupne pribúdali presvedčivé výsledky s edoxabánom (štúdia HOKUSAI VTE Cancer) (14), rivaroxabánom (štúdia SELECT – D) (15) a napokon aj apixabánom (štúdia CARAVAGGIO) (16). Pre vysoké riziko krvácania v týchto klinických štúdiách absentovali alebo boli veľmi málo zastúpení pacienti s hematologickými malignitami a pacienti s primárnym a metastatickým postihnutím mozgu. Výsledky potvrdili, že všetky spomínané lieky skupiny DOAK v porovnaní s dalteparínom preukázali rovnakú účinnosť v sekundárnej prevencii CAVTE, avšak apixabán sa javí ako bezpečnejší pri nepriamom porovnaní s rivaroxabánom a edoxabánom, a to najmä v populácii pacientov s nádormi hornej časti tráviaceho traktu (16).

Aj výsledky týchto štúdií sa odrazili v konsenze 2 pracovných skupín Európskej kardiologickej spoločnosti. Problematiku CAVTE možno z ich pohľadu zjednodušiť nasledovne (17):

- v úvode liečby sa majú uprednostniť preparáty LMWH pred nefrakcionovaným heparínom,
- v dlhodobej liečbe sa LMWH uprednostňuje pred antagonistami vitamínu K (warfarín),
- edoxabán a rivaroxabán sa majú zvážiť ako alternatíva ku LMWH v iniciálnej aj dlhodobej liečbe pacientov s CAVTE pri neprítomnosti malignity gastrointestinálneho alebo uropoetického systému. Potrebný je však dohľad nad možnými interakciami so systémovej liečbou,
- apixabán sa má zvážiť ako alternatíva ku LMWH v iniciálnej aj dlhodobej liečbe pacientov s CAVTE u pacientov bez primárneho a metastatického postihnutia mozgu a bez hematooonkologického ochorenia. Potrebný je dohľad nad možnými interakciami so systémovej liečbou,

- LMWH sa preferuje pred DOAK v iniciálnej aj pokračujúcej liečbe u pacientov s CAVTE a nestabilnou klinickou situáciou ako sú trombocytopénia, nauzea a vracanie, riziko predpokladanej liekovej interakcie so systémovou liečbou, alebo u pacientov po chirurgickom výkone na hornej časti gastrointestinálneho traktu (znížené vstrebávanie lieku).

Pri rešpektovaní všetkých dostupných výsledkov vrátane údajov z registrov (real life/world data) predkladáme niekoľko klinických scenárov s ilustračným výberom lieku (Tab. 5). Pri výbere konkrétneho lieku je potrebné rešpektovať aj preferenciu pacienta a poskytnúť mu dostatok informácií, aby sa mohol podieľať na procese výberu liečiva. Avšak pokračujúca liečba/sekundárna prevencia CAVTE preparátmi DOAK po 6 mesiacoch liečby v SR v čase tvorby tohto dokumentu podlieha pravidelnému schváleniu úhrady revíznym lekárom na základe platných indikačných obmedzení.

Výber vhodného spôsobu antikoagulačnej liečby závisí aj od zhodnotenia potenciálne závažných liekových interakcií, ktoré sú uvedené v SPC jednotlivých liekov.

Trvanie antikoagulačnej liečby a sekundárnej profylaxie CAVTE

Aktívne onkologické ochorenie reprezentuje pretrvávajúce riziko recidívy CAVTE, a to si vyžaduje pokračovať v antikoagulačnej liečbe. Dôvodom ukončenia liečby CAVTE môže byť teda plné vyliečenie onkologického ochorenia pri neprítomnosti iných významných rizikových faktorov recidívy, alebo prevládnutie rizika krvácania. Zhodnotenie oboch vyžaduje spravidla interdisciplinárnu spoluprácu. Očakávajú sa výsledky klinických štúdií so zníženými dávkami DOAK v udržiavacej liečbe, ktoré môžu významne pomôcť v znížení rizika CAVTE pri súčasnom znížení rizika krvácania ako nežiaduceho účinku antikoagulačnej terapie.

LITERATÚRA

1. Khorana AA. Venous thromboembolism and prognosis in cancer. *Thromb Res.* 2010;125:490–493.
2. Schaefer JK, Elshoury A, Nachar VR, Streiff MB, Lim MY. How to Choose An Appropriate Anticoagulant for Cancer-Associated Thrombosis. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021 Oct 15;19(10):1203-1210. doi: 10.6004/jnccn.2021.7085. PMID: 34666314.
3. Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA, Leavitt AD, Lee AYY, Macbeth F, Morgan RL, Noble S, Sexton EA, Stenehjem D, Wiercioch W, Kahale LA, Alonso-Coello P. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv.* 2021 Feb 23;5(4):927-974. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003442. Erratum in: *Blood Adv.* 2021 Apr 13;5(7):1953. PMID: 33570602; PMCID: PMC7903232.
4. Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, Ashrani A, Elshoury A, Fanikos J, Fertrin KY, Fogerty AE, Gao S, Goldhaber SZ, Gundabolu K, Ibrahim I, Kraut E, Leavitt AD, Lee A, Lee JT, Lim M, Mann J, Martin K, McMahon B, Moriarty J, Morton C, Ortel TL, Paschal R, Schaefer J, Shattil S, Siddiqi T, Sudheendra D, Williams E, Hollinger L, Nguyen MQ. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021 Oct 15;19(10):1181-1201. doi: 10.6004/jnccn.2021.0047. PMID: 34666313.
5. Venclauskas L, Maleckas A, Arcelus JI. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis. Surgery in the obese patients. *Eur J Anaesthesiol* 2018; 35: 147-153.
6. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008 May 15;111(10):4902-7. doi: 10.1182/blood-2007-10-116327. Epub 2008 Jan 23. PMID: 18216292; PMCID: PMC2384124.

Kompetencie v interdisciplinárnej starostlivosti o pacienta s CAVTE

Podozrenie na CAVTE epizódu počas aktívnej onkologickej liečby väčšinou vysloví onkológ, onkochirurg, onkohematológ prípadne iný ošetrojúci lekár. Diagnózu akútnej HŽT potvrdí angiológ resp. rádiológ kompresívnou ultrasonografiou čo najskôr od odoslania lekárom, ktorý suponoval diagnózu akútnej trombózy. Diagnózu pľúcnej embólie potvrdzuje rádiológ pomocou CT angiografie, výnimočne MR angiografie alebo ventilačno-perfúzneho skenu. V prípade život ohrozujúcej PE je klinické vyšetrenie a transtorakálna echokardiografia často postačujúca na stanovenie diagnózy. Už samé podozrenie na HŽT a/alebo PE zakladá povinnosť začať liečbu. Do potvrdenia či vylúčenia diagnózy trombózy liečbu riadi väčšinou lekár, ktorý VTE zachytí. Pri aktívnom onkologickom ochorení (Tab. 6) je vhodné liečbu konzultovať s príslušným ošetrovujúcim onkológom, onkohematológom alebo internistom. V SR nie je obmedzený predpis LMWH, ale v čase tvorby tohto dokumentu v širokom súbore špecialistov predpisujúcich lieky typu DOAK (chirurg, cievny chirurg, angiológ, internista, kardiológ, neurológ, hematológ, geriatr) zatiaľ chýba odbornosť onkológa.

K pacientom s anamnézou onkologického ochorenia, ktorí sú v remisii a nevyžadujú systémovú terapiu, pristupujeme v diagnostike a liečbe VTE ako k neonkologickým pacientom. Liečbu VTE riadi angiológ, internista, kardiológ, hematológ, chirurg, prípadne iný ošetrojúci lekár.

Pri koincidencii nádorového ochorenia s onkohematologickým ochorením s trombocytopéniou alebo s hematologickým ochorením s poruchou hemostázy (koagulopatia, trombocytopenia) je potrebné antikoagulačnú liečbu alebo trombofylaxiu CAVTE konzultovať s hematológom.

Konsenzus schválený výbormi Slovenskej angiologickej spoločnosti, Slovenskej internistickej spoločnosti, Slovenskej onkologickej spoločnosti, Slovenskej spoločnosti hemostázy a trombózy, Slovenskej hematologickej a transfúziologickej spoločnosti.

7. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, Tagalakis V, Shivakumar S, Schattner A, Kuruvilla P, Hill D, Spadafora S, Marquis K, Trinkaus M, Tomiak A, Lee AYY, Gross PL, Lazo-Langner A, El-Maraghi R, Goss G, Le Gal G, Stewart D, Ramsay T, Rodger M, Witham D, Wells PS; AVERT Investigators. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Feb 21;380(8):711-719. doi: 10.1056/NEJMoa1814468. Epub 2018 Dec 4. PMID: 30511879.
8. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Raj S, Riess H, Wun T, Streiff MB, Garcia DA, Liebman HA, Belani CP, O'Reilly EM, Patel JN, Yimer HA, Wildgoose P, Burton P, Vijapurkar U, Kaul S, Eikelboom J, McBane R, Bauer KA, Kuderer NM, Lyman GH; CASSINI Investigators. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Feb 21;380(8):720-728. doi: 10.1056/NEJMoa1814630. PMID: 30786186.
9. Wang TF, Zwicker JI, Ay C, Pabinger I, Falanga A, Antic D, Noble S, Khorana AA, Carrier M, Meyer G. The use of direct oral anticoagulants for primary thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2019 Oct;17(10):1772-1778. doi: 10.1111/jth.14564. Epub 2019 Jul 28. PMID: 31353841; PMCID: PMC6773470.
10. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, Wong SL, Balaban EP, Flowers CR, Francis CW, Gates LE, Kakkar AK, Levine MN, Liebman HA, Tempero MA, Lyman GH, Falanga A. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020 Feb 10;38(5):496-520. doi: 10.1200/JCO.19.01461. Epub 2019 Aug 5. PMID: 31381464.

Další literatura u autorů
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz