

entů s nízkým rizikem TEN (skóre = 0) 0,3 %, u pacientů se středním rizikem (skóre = 1–2) 2,0 % a u pacientů s vysokým rizikem TEN (skóre ≥ 3) 6,7 % (8).

Účinnost nízkomolekulárních heparinů (LMWH) v prevenci TEN u ambulantních onkologických pacientů byla poprvé zjišťována dvěma prospektivními, randomizovanými, placebem kontrolovanými, dvojitě slepými studii PROTECHT a SAVE-ONCO. Smíšená populace onkologických pacientů v nich ještě nebyla tříděna podle Khoranova skóre predikce rizika TEN.

Studie PROTECHT zařadila 1 150 ambulantních pacientů s lokálně pokročilými nebo metastazujícími solidními nádory léčenými chemoterapií do skupiny s nadroparinem (n = 769) nebo s placebem (n = 381). Během 180 dnů snížil nadroparin ve srovnání s placebem relativní riziko TEN o 50 % (2 % vs. 3,9 %, RR 0,50; p = 0,02), absolutní riziko TEN o 1,9 % bez signifikantního nárůstu velkého krvácení (9).

Ve studii SAVE-ONCO bylo 3 212 pacientů na ambulantní chemoterapii pro pokročilé solidní tumory nebo metastázy randomizováno mezi semuloparin (n = 1 608) a placebo (n = 1 604). Léčba s mediánem trvání 3,5 měsíce byla aplikována, dokud nedošlo ke změně v režimu podávání chemoterapie. Ve skupině léčené semuloparinem kleslo relativní riziko TEN ve srovnání s placebem o 64 % (1,2 % vs. 3,4 %, RR 0,36; p < 0,001), absolutní riziko TEN o 2,2 % (10). V obou těchto studiích byl celkový výskyt TEN v placebové skupině poměrně nízký (3–4 %), a přestože relativní riziko TEN pokleslo během 6měsíčního podávání LMWH významně až velmi významně, kleslo absolutní riziko pouze o 2 %.

Přínos primární tromboty profylaxe proto zůstával stále poněkud pochybný a neobjasněný. S příchodem přímých orálních antikoagulantů (DOAC) se v roce 2019 objevily dvě nové primárně preventivní studie. Důležitou změnu přineslo použití Khoranova skóre, validované pro identifikaci onkologických pacientů se zvýšeným rizikem TEN, kteří by mohli z tromboty profylaxe profitovat více než ti ostatní s nižším skóre (Tab. 2).

Randomizovaná, placebem kontrolovaná, dvojitě slepá studie AVERT hodnotila účinnost a bezpečnost apixabanu (2,5 mg 2x denně) v průběhu 180 dnů trvající tromboty profylaxe a 30 dnů navazujícího sledování u onkologických pacientů se středním (63 % pacientů s Khoranovým skóre 2) a vysokým rizikem TEN (22 % pacientů s karcinomem žaludku a pankreatu, Khoranovo skóre ≥ 3) ambulantně léčených systémovou chemoterapií. Apixaban prokázal významný tromboty profylaktický efekt. Relativní riziko TEN ve srovnání s placebem pokleslo v průběhu celého sledování o 59 % (95 % CI = 35–74 %; p < 0,001) a během aktivní léčby o 86 %. Absolutní rozdíl ve výskytu TEN (6 %) byl dán zejména nižším výskytem plicní embolie v apixabanové skupině. Výsledek byl mnohem lepší, než dosáhly hepariny ve studiích PROTECHT a SAVE-ONCO. Při léčbě došlo k velkému krvácení u 6 pacientů (2,1 %) s apixabanem a u 3 pacientů (1,1 %) v placebové skupině (RR = 1,89; CI = 0,39–9,24) (11).

Ve dvojité slepé, randomizované studii CASSINI byli systémovou ambulantní chemoterapií léčení pacienti se středním rizikem (32 % pacientů s Khoranovým skóre 2) a vysokým rizikem TEN (53 % pacientů s karcinomem žaludku a pankreatu, Khoranovo skóre ≥ 3), bez hluboké žilní trombózy (HŽT) vyloučené ultrazvukovým vyšetřením. Nemocní byli náhodně rozděleni do skupiny léčené rivaroxabanem 10 mg/den nebo placebem po dobu 180 dní s klinickými a ultrazvukovými kontrolami každých 8 týdnů. Po léčebné periodě následovalo ještě 30denní sledování. Šestiměsíční podávání rivaroxabanu nesnížilo ve srovnání s placebem signifikantně

incidenci TEN ani smrti v důsledku TEN (RR = 0,66; 95 % CI = 0,40–1,09; p = 0,10). Výsledek byl ovšem velmi těsný v neprospěch rivaroxabanu. Příčinou bylo z různých důvodů předčasné ukončení sledování u 47 % pacientů, převážně v placebové větvi. To představovalo významné omezení. Na druhé straně není tento fakt nijak překvapující, pokud si uvědomíme, že se jednalo o nemocné s velmi pokročilým nádorovým onemocněním. V průběhu samotné aktivní léčby (intervenční perioda), kdy byl rivaroxaban skutečně aplikován, bez jakýchkoliv pochybností významně potlačil výskyt TEN (RR = 0,40; 95 % CI = 0,20–0,80; absolutní riziko se snížilo o 3,8 %), i když za cenu nevýznamného zvýšení rizika velkého krvácení (7).

Výsledky studií AVERT a CASSINI odpovídají závěrům dvou předchozích tromboty profylaktických studií PROTECHT a SAVE-ONCO s nadroparinem a semuloparinem, ale zatímco zde pokleslo absolutní riziko TEN v průběhu aktivní léčby ve srovnání s placebem o 1,9 %, respektive o 2,2 %, ve studii AVERT byl tento rozdíl trojnásobný (6 %) a u CASSINI téměř dvakrát větší (3,8 %). Vysvětlením může být skutečnost, že obě studie s DOAC zahrnuly velký počet pacientů s vysokým rizikem TEN (Khoranovo skóre ≥ 3). Kvalita důkazů ze studií PROTECHT a SAVE-ONCO pro LMWH je proto hodnocena jako střední (B), zatímco kvalita důkazů ze studií AVERT a CASSINI pro DOAC jako střední až vysoká (B/A) (12). Velké krvácení se objevilo u DOAC signifikantně častěji a šlo na vrub gastrointestinálního a gynekologického krvácení a hematurie. Trápilo proto hlavně pacienty s nádory těchto orgánů.

Délka přežívání byla v léčené i placebové skupině stejná. Odráží to skutečnost, že mnoho pacientů mělo pokročilé onkologické onemocnění, které bylo hlavní příčinou úmrtí, i když prevence TEN by ideálně měla mortalitu snižovat. Rozdíly ve výsledcích mezi studii jsou do značné míry podmíněné zastoupením různých typů nádorů, srovnání

Tab. 3. Doporučení pro prevenci TEN u onkologických pacientů (ASCO, 2019) s použitím apixabanu, rivaroxabanu nebo LMWH

	Doporučená tromboty profylaxe
Hospitalizovaní onkologičtí pacienti	Aktivní malignita* (bez krvácení nebo jiných kontraindikací) a akutní interní onemocnění nebo imobilizace (2 B)
Ambulantní systémová chemoterapie	Malignita s vysokým rizikem TEN (Khoranovo skóre ≥ 2 před zahájením nové systémové chemoterapie) Doporučená profylaxe: Apixaban, rivaroxaban (2 A/B) LMWH (2 B) Pacienti s mnohočetným myelomem na chemoterapii thalidomidem nebo lenalidomidem a/nebo dexametazonem by měli dostávat při nízkém riziku kys. acetylosalicylovou, při vysokém riziku LMWH (1 B)
Operace u pacientů s malignitou	U všech pacientů, pokud nekrvácí nebo nemají vysoké riziko krvácení (1 A) Doporučená profylaxe: UFH nebo LMWH + komprese ■ profylaxi zahájit před operací (2 B) ■ u vysoce rizikových pacientů vhodná kombinace farmakologické a mechanické tromboty profylaxe (2 B) ■ minimální trvání léčby 7–10 dnů ■ u závažných břišních nebo pánevních operací (otevřených nebo laparoskopických) minimálně 30 dnů (1 A/B)

Aktivní malignita – malignita diagnostikovaná nebo léčená před ≤ 6 měsíci, lokálně pokročilé onemocnění, metastazující onemocnění, hematoonkologická malignita bez kompletní remise (Key, 2020)