

srovnání s warfarinem snižují riziko recidivy TEN o 40 % (RR = 0,60; 95 % CI = 0,45–0,80) bez rozdílu ve výskytu krvácení (RR = 1,07; 95 % CI = 0,65–1,75, NS) (16).

Na základě těchto výsledků se stala šestiměsíční monoterapie LMWH na několik let první volbou v léčbě paraneoplastické TEN. Léčba se prodlužovala při trvající aktivitě nádoru nebo při jiných dlouhodobých rizikových faktorech. Z praktického hlediska jsou LMWH výhodné, většinou nevyžadují laboratorní kontroly a nemají závažnější interakce s jinými léky a s potravou. Na druhé straně však každodenní aplikace jedné nebo dvou podkožních injekcí po dobu šesti měsíců může být obtěžující a negativně ovlivnit dlouhodobé setrvání na této léčbě. Hledala se proto další alternativa.

Po zavedení DOAC do klinické praxe u neonkologických pacientů se začaly tyto léky, přestože neměly oporu v odborných doporučeních, používat také u nemocných s malignitou. Podle dat z registrů, retrospektivních či observačních studií byla léčba DOAC u paraneoplastické TEN spojená se srovnatelným či nižším výskytem recidivy TEN oproti LMWH, přičemž se výskyt závažného krvácení významně nelišil (17).

Randomizované klinické studie zaměřené na DOAC u onkologických pacientů na sebe nedaly dlouho čekat. Všechna DOAC v nich byla v průběhu šesti až dvanáctiměsíční léčby srovnávána s dalteparinem (200 IU/kg/den 1. měsíc a dále 150 IU/kg/den 5 měsíců). Studie Hokusai-VTE Cancer prokázala u akutní symptomatické a asymptomatické (incidentální) TEN nižší tendenci k recidivě v edoxabanové skupině (RR = 0,71; 95 % CI = 0,48–1,06; $p = 0,09$; absolutní riziko o 3,4 % nižší), ale významně častěji se zde vyskytlo závažné krvácení (RR = 1,77; 95 % CI = 1,03–3,04; $p = 0,04$; absolutní riziko o 2,9 % vyšší). Subanalýza prokázala, že za nárůstem stojí krvácení z horní části GIT u pacientů s nádory v této oblasti (18). Rivaroxaban ve studii Select-D byl spojen s významně nižším kumulativním výskytem recidivy TEN (RR = 0,43; 95 % CI = 0,19–0,99; $p = 0,09$) a s nevýznamným zvýšením velkého (RR = 1,83; 95 % CI = 0,68–4,96) a významným zvýšením malého krvácení (RR = 3,76; 95 % CI = 1,63–8,69) (19). Studie CARAVAGGIO hodnotící apixaban, potvrdila noninferioritu ve srovnání s dalteparinem co do rizika recidivy TEN (RR = 0,63; 95 % CI = 0,37–1,07; $p < 0,001$) a rovněž bezpečnostní výsledek byl příznivý, bez signifikantního rozdílu v riziku závažného krvácení (RR = 0,82; 95 % CI = 0,40–1,69; $p = 0,60$) (20).

Podle dnes platných doporučení ASCO z roku 2019 jsou první volbou u paraneoplastické TEN DOAC (apixaban, edoxaban, rivaroxaban) a LMWH. LMWH jsou léky první volby u lumenálních nádorů GIT, urogenitálních nádorů (zejména se zvýšeným rizikem krvácení u cystostomie nebo nefrostomie), při aktivní slizniční patologii (ezofagitida, gastroduodenální vřed, gastritida, kolitida), při progresi malignity, pokud pacient trpí nauzeou, zvracením,

poruchami střevní absorpce nebo při riziku lékových interakcí. DOAC jsou první volbou u malignit mimo trávicí a urogenitální trakt, pokud nehrozí lékové interakce, není krvácení z GIT nebo závažné renální selhání (14). Všechna odborná doporučení pro léčbu onkologických pacientů s TEN shrnuje tabulka 4 (17).

Závěr

U onkologických pacientů je TEN často závažnou komplikací zvyšující morbiditu, mortalitu a léčebné náklady. Paraneoplastická tromboembolická nemoc je dnes druhou nejčastější příčinou smrti u pacientů s nádorem. Proč jsou nádory tak často provázené žilní trombózou, zatím nebylo beze zbytku objasněno. Hlavními rizikovými faktory jsou vlastní nádor, jeho typ, lokalizace, progresse a onkologická léčba.

Ve srovnání s neonkologickými pacienty jsou pacienti s nádorem vystaveni nejenom zvýšenému riziku první tromboembolické příhody, ale také u nich mnohem častěji dochází k recidivě, někdy přes účinnou léčbu. Antikoagulace je spojená s vyšším rizikem krvácení, zejména u nádorů v určitých lokalizacích. U onkologických pacientů je TEN častým náhodným nálezem při zobrazovacích vyšetřeních. Účinná profylaxe a léčba TEN je proto jednou z důležitých cest, jak se vyhnout řadě komplikací a zlepšit nemocným kvalitu života.

Na základě randomizovaných klinických studií s LMWH a DOAC, které proběhly v posledních dvaceti letech, doznala prevence a léčba paraneoplastické TEN významných změn. Primární tromboprofylaxe je v současné době doporučena pouze u vybraných skupin onkologických pacientů, kteří jsou buď hospitalizováni pro akutní interní onemocnění, nebo imobilizováni a mají aktivní malignitu, podstupují ambulantní systémovou chemoterapii pro malignitu s vysokým rizikem TEN (Khoranovo skóre ≥ 2) nebo operační výkon a současně nemají vysoké riziko krvácení.

V léčbě jsou dnes první volbou DOAC (apixaban, edoxaban, rivaroxaban) a LMWH. U LMWH máme nejvíc důkazů a zkušeností. Jsou preferovány u slizničních tumorů, při vysokém riziku krvácení, u progredující malignity, při současné emetogenní terapii a dyspeptických potížích. U závažné renální insuficience (CrCl < 15 ml/min) mají stále své místo antagonisté vitamínu K (warfarin).

Při výběru pacientů pro léčbu DOAC je třeba pečlivě dbát o to, aby nezhrozilo slizniční krvácení z nádorových i nenádorových příčin, nedocházelo k lékovým interakcím a nešlo o pokročilé selhání ledvin. Léčba by měla být individualizována, zohledňovat celkový stav pacienta, jeho prognózu, osobní preference a přání.

LITERATURA

1. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. Clinique Medicale de L'Hotel-Dieu de Paris 1865;3:490-515.
2. Ikushima S, Ono R, Fukuda K et al. Trousseau's syndrome: cancer-associated thrombosis. Jpn J Clin Oncol. 2016;46:204-208.
3. 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;119:648-655.
4. Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. PLoS Med. 2012;9(7):e1001275.
5. Lyman GH, Eckert L, Wang Y et al. Venous thromboembolism risk in patients with cancer receiving chemotherapy: a real-world analysis. Oncologist. 2013;18:1321-1329.
6. Connors JM. Prophylaxis against venous thromboembolism in ambulatory patients with cancer. N Engl J Med. 2014;370:2515-2519.
7. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. N Engl J Med. 2019;380:720-728.
8. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood. 2008;111:4902-4907.
9. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. Lancet Oncol. 2009;10:943-949.

Další literatura u autora
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz