

Priame perorálne antikoagulanciá v onkológii v klinickej praxi

Juraj Sokol¹, František Nehaj², Marianna Kubašková³, Michal Mokáň², František Kovář², Martin Jozef Péc⁴, Marián Mokáň²

¹Klinika hematológie a transfuziológie JLF UK a UNM, Martin, a Národné centrum hemostázy a trombózy UNM, Martin, Slovenská republika

²I. interná klinika JLF UK a UNM, Martin, Slovenská republika

³Rádiologická klinika JLF UK a UNM, Martin, Slovenská republika

⁴Ústav lekárskej biológie JLF UK v Martine, Slovenská republika

Súhrn

Vzťah medzi nádorovým ochorením a venóznym tromboembolizmom (VTE) je známy už takmer 2 storočia. V roku 1823 Bouillaud predpokladal u 3 svojich pacientov s nádorom a súčasnou hlbokou venóznou trombózou (HVT), že periférny opuch na dolných končatinách vzniká dôsledkom „upchatia“ žíl „fibrínovou zrazeninou“ (caillot fibrineux), ktorá bola navodená prítomnosťou nádorového ochorenia. Francúzsky lekár Armand Trousseau píše o tomto vzťahu vo svojej knihe „Phlegmasia alba dolens“ opäť až v roku 1865. Od dôb Bouillauda a Trousseaua bolo vypracovaných množstvo štúdií, ktoré len potvrdili existenciu vzťahu medzi nádorom a VTE. Onkologické ochorenie predstavuje významný rizikový faktor vzniku VTE. Terajšie odporúčania favorizujú použitie nízkomolekulárneho heparínu (LMWH) v dlhodobej antikoagulačnej liečbe pacientov s onkologickým ochorením. V súčasnosti máme len málo klinických údajov o účinnosti a bezpečnosti priamych perorálnych antikoagulancií (direct oral anticoagulants – DOAC) u onkologických pacientov, avšak mnohé metaanalýzy klinických štúdií preukázali benefit terapie DOAC voči konvenčnej liečbe.

Kľúčové slová: onkológia – priame perorálne antikoagulanciá (DOAC) – venóznym tromboembolizmus

Direct oral anticoagulants in oncology in clinical praxis

Summary

Relation between oncological diseases and venous thrombo-embolism (VTE) is well known for almost 2 centuries. In 1823 Bouillaud assumed by three patients with tumor and recent deep vein thrombosis (DVT), that peripheral edema of lower limbs emerges as a result of „obstruction“ of veins by „fibrinous coagulum“ (caillot fibrineux), which was induced by oncological disease. French physician Armand Trousseau wrote about this relation in his book „Phlegmasia alba dolens“ again in the year 1865. Many studies were developed in times of Bouillaud a Trousseau, which just confirmed existence of relation between tumor and VTE. Oncological disease presents a significant risk factor of formation of VTE. Recent references favorising the use of light molecular weight heparin (LMWH) in long-term anticoagulation therapy of patients with cancer. Recently we have just few clinical data about efficiency and safety of direct oral anticoagulants (DOACs) in oncological patients, however many meta-analysis of clinical studies has shown benefit of therapy with DOACs towards conventional therapy.

Key words: direct oral anticoagulants (DOACs) – oncology – venous thromboembolism

Úvod

Epidemiologické štúdie naznačujú, že hematologické, pľúcne a gastrointestinálne malignity sú najviac spojené s rizikom venózneho tromboembolizmu (VTE). V roku 1999 prebiehala štúdia, ktorej cieľom bolo zafinovať malignity s najväčším rizikom vzniku VTE. Ako ukazuje **tab. 1**, s najvyššou mierou HVT a pľúcnej embólie (PE) je spojená rakovina obličiek, žalúdka, pankreasu, mozgu, vaječníkov a lymfómy. Naproti tomu najnižšia miera rizika HVT/PE sú nádory hlavy a krku, močového

mechúra, prsníka, pažeráka, maternice a krčka maternice [3]. Lavitan et al dokonca vo svojej štúdií zistili, že riziko úmrtia na VTE počas hospitalizácie pacienta s nádorovým ochorením stúpa a je vyššie ako riziko úmrtia na samotné nádorové ochorenie (**graf**) [3].

Patofyziologický mechanizmus VTE a nádorové ochorenie

Nádorové bunky môžu aktivovať viaceré cesty trombo-genézy (napr. tvorba prokoagulačných mediátorov, in-

hibícia fibrinolýzy, stimulácia proagregačnej aktivity a uvoľnenie prozápalových cytokínov a ďalšie). Prokoagulačný stav organizmu je navodený vzájomnými interakciami medzi nádorom a hemostatickým systémom (schéma). Nádorová masa uvoľňuje napr. tkaninový faktor (TF) a prokoagulačný proteín nádoru (cancer procoagulant – CP), ktoré

priamo aktivujú koagulačný systém. Nádor môže priamo poškodzovať cievy, čím sa odhalí do lúmenu cievy subendotelová vrstva, čo opäť aktivuje koagulačný systém. Koagulácia môže byť aktivovaná aj nepriamo cez cytokíny zápalovej reakcie.

TF je 48 kDa transmembránový proteín, ktorý tvorí komplex s faktorom VIIa. Spoločne aktivujú faktory IX a X (vonkajšia cesta zrážania krvi – cesta tkanivového faktora). TF tak zohráva významnú úlohu v koagulačnej kaskáde a je exprimovaný len na fibroblastoch cievnej adventície, epitelových bunkách, stromálnych bunkách a monocytoch. Pod vplyvom zápalových cytokínov môže byť exprimovaný na makrofágoch a endotelových bunkách spojených s nádorom. Navyše jeho expresia je zvýšená pri hypoxii, čo je častá situácia práve v nádorovom tkanive.

CP je 68 kDa cysteín proteáza, ktorá priamo aktivuje faktor X nezávisle od faktora VIIa. Existujú dôkazy, ktoré naznačujú, že CP môže aktivovať krvné doštičky cez receptor aktivovaný proteázou 1 (PAR1) [4].

Okrem toho nádorové bunky môžu poskytnúť povrch bohatý na fosfolipidy pre komplex koagulačných faktorov Xa, Va a protrombín. Niekoľko štúdií preukázalo aj zníženie hladín inhibítorov koagulácie, ako sú inhibítory TF, antitrombínu, proteínu C a S. Toto zníženie hladín inhibítorov je spôsobené buď ich zvýšenou spotrebou, alebo ich nedostatočnou pečevnou syntézou [5].

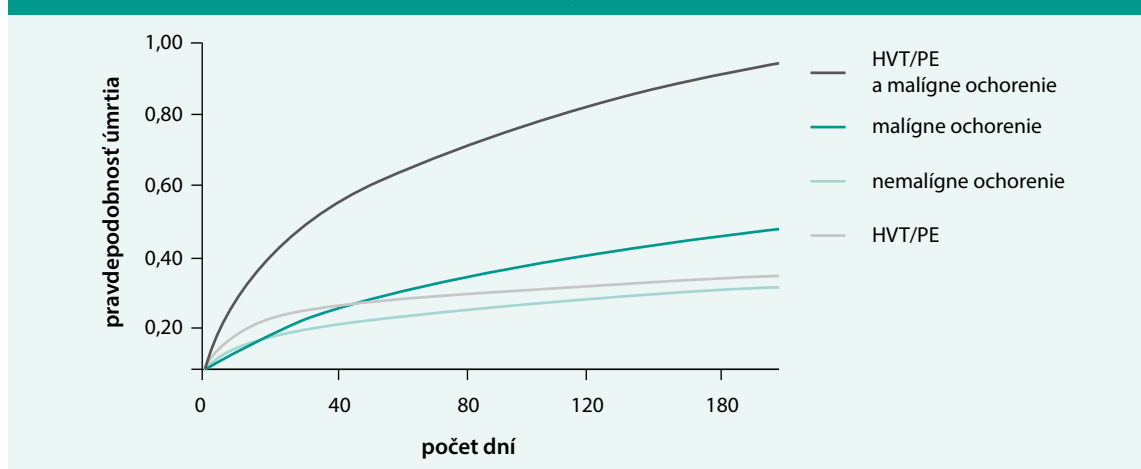
Nádorové bunky aktivujú krvné doštičky a produkujú mediátory, ktoré stimulujú expresiu prokoagulačných látok v makrofágoch a endotelových bunkách. Počet doštičiek môže byť zvýšený cez sekréciu interleukínu (IL) IL6, IL11 a trombopoetínu. Doštičky sú aktivované sekréciou ADP (adenozíndifosfát) alebo látkami podobným katepsínu. Znižuje sa aj citlivosť doštičiek na prostacyklín a aktivuje sa tvorba trombínu [6]. Nádorové bunky sú ďalej zodpovedné aj za tvorbu cytokínov, chemokínov, faktora nekrotizujúceho tumory (TNF) a vaskulárneho endotelového rastového faktora (VEGF).

Tab. 1. Miera rizika HVT/PE pri rozdielnych malignitách, analýza viac ako 1,2 milióna pacientov (≥ 65 rokov) hospitalizovaných pre malígne ochorenie. Upravené podľa [3]

miesto	miera HVT/PE na 10 000 pacientov
hlava/krk	16
močový mechúr	22
prsník	22
pažerák	43
maternica	44
krček maternice	49
prostata	55
pľúca	61
rektum	62
pečeň	69
hrubé črevo	76
leukémia	81
obličky	84
žalúdok	85
lymfóm	96
pankreas	110
mozog	117
ovária	120

HVT – hlboká venózna trombóza PE – pľúcna embólia

Graf. Pravdepodobnosť úmrtia do 183 dní od úvodu hospitalizácie. Upravené podľa [3]



HVT – hlboká venózna trombóza PE – pľúcna embólia

Všetky tieto látky podporujú prokoagulačný stav a angiogenézu. VEGF „konvertuje“ normálnu antikoagulačnú endotelovú vrstvu na vrstvu prokoagulačnú. TNF, IL α a IL β indukujú expresiu TF a inhibítora aktivácie plazminogénu 1 (PAI1) v endotelových bunkách, a zároveň znižujú expresiu trombotomodulínu. Zároveň podporujú expresiu TF aj v monocytoch a makrofágoch [6]. Neutrofilny môžu uvoľniť reaktívne formy kyslíka a proteázy, ktoré môžu aktivovať doštičky a endotelové bunky. Zvýšené hladiny protrombínu generujú fibrín a aktivujú doštičky, hladké svalstvo, fibroblasty, mezangliálne bunky a makrofágy [7]. Rizikové faktory VTE u onkologických pacientov sa zásadne neodlišujú od rizikových faktorov u pacientov s inými ochoreniami. Zohľadňujúc špecifiká malignít môžeme rizikové faktory u onkologických chorých rozdeliť do 3 skupín: faktory vo vzťahu k pacientovi, faktory vo vzťahu k onkologickému ochoreniu a faktory vo vzťahu k liečbe (tab. 2).

Akútny manažment VTE u pacientov s nádorovým ochorením

Nástupom DOAC sa pravdepodobne už o pár rokov zmení aj klinická prax prevencie a liečby trombozy u onkologických pacientov. Cieľom liečby akútneho VTE je prevencia šírenia HVT, ako aj prevencia fatálnej PE. V poslednom období sa veľký dôraz kladie aj na predchádzanie vzniku opakovaného VTE a na zabránenie vzniku dlhodobých komplikácií (posttrombotického syndrómu a chronickej tromboembolickej pľúcnej hypertenzie) [8,23]. Súčasná odporúčania favorizujú použitie LMWH v dlhobej antikoagulačnej liečby pacientov s rakovinou [9–12]. Údaje, ktoré by podporili použitie DOAC v rutinnej praxi v rámci prevencie alebo liečby VTE, sú limitované. V tab. 3 prinášame prehľad 6 randomizovaných a kontrolovaných štúdií klinickej fázy skúšania III, v ktorých prebehlo porovnanie použitia DOAC s konvenč-

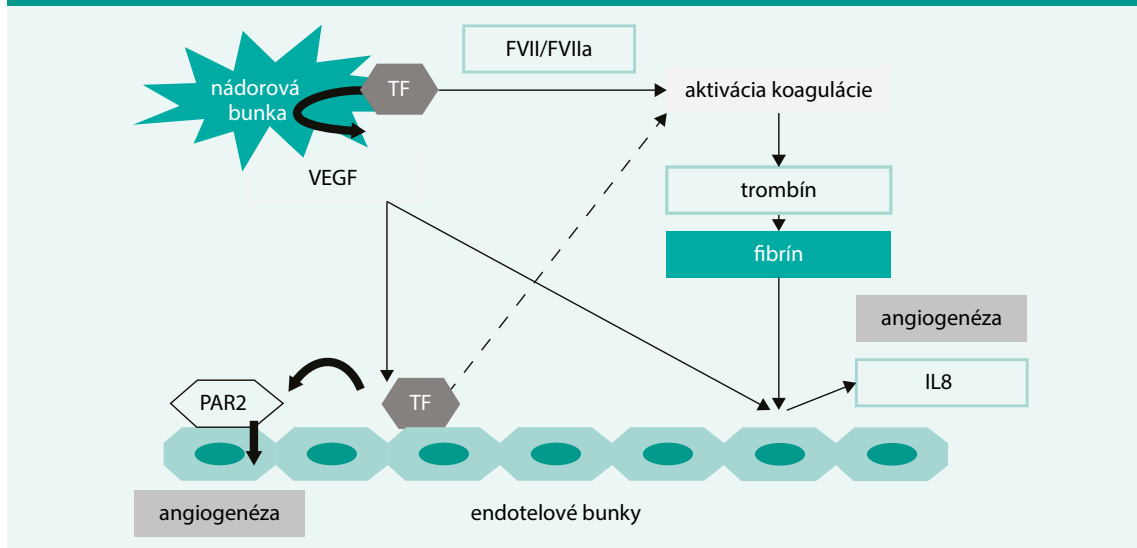
nou antikoagulačnou liečbou [13–17]. Do týchto štúdií bolo zaradených 2,5–6 % pacientov s onkologickým ochorením. Preto výsledky subanalýz z týchto štúdií v skutočnosti neodrážajú komplexnosť antikoagulačnej liečby používanej u pacientov s rakovinou a mali by byť brané len s veľkou opatrnosťou [8]. V týchto štúdiách bol ako komparátor použitý LMWH a následne war-

Tab. 2. Rizikové faktory VTE u onkologických pacientov. Upravené podľa [12]

faktory vo vzťahu k pacientovi	vek
	rasa (vyšší výskyt u Afroameričanov)
	komorbidity (obezita, infekcie, renálne alebo pľúcne ochorenie, PE)
	anamnéza prekonaného VTE
	trombocytóza pred chemoterapiou (> 350 × 10 ⁹ /l)
faktory vo vzťahu k onkologickému ochoreniu	vrodený trombofilný stav
	primárne miesto postihnutia
	obdobie 3–6 mesiacov po stanovení diagnózy
faktory vo vzťahu k liečbe	prítomnosť metastáz
	predchádzajúci veľký chirurgický zákrok
	súčasná hospitalizácia
	prebiehajúca chemoterapia
	hormonálna terapia
	súčasná alebo nedávna antiangiogénna liečba (talidomid, lenalidomid a ďalší)
	podávanie liečiv stimulujúcich erytropoézu
zavedený centrálny venózný katéter	

VTE – venózný tromboembolizmus PE – pľúcna embólia

Schéma. Vplyv nádorovej bunky na koagulačný systém organizmu. Upravené podľa [6]



PAR-2 – receptor aktivovaný proteázou TF – tkaninový faktor VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor

farín. U pacientov s nádorovým ochorením sa jedná o nevhodný komparátor, pretože u týchto pacientov je liečba LMWH bezpečnejšia a účinnejšia ako pri liečbe warfarínom [24].

Nedávno bola publikovaná metaanalýza 6 randomizovaných a kontrolovaných štúdií, v ktorých bola skúmaná účinnosť a bezpečnosť DOAC v porovnaní s antagonistami vitamínu K (VKA) u onkologických pacientov [18]. Ide o dobre známe štúdie AMPLIFY, EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE, HOKUSAI, RECOVER I a RECOVER II. Do metaanalýzy bolo zaradených 1 132 onkologických pacientov. Incidencia výskytu opakovaného VTE bola 3,9 % v ramene s DOAC a 6,0 % v ramene s konvenčnou liečbou (OR 0,63; 95 % CI 0,37–1,10). Veľké krvácanie sa vyskytlo u 3,2 % pacientov na liečbe DOAC vs 4,2 % pacientov na konvenčnej liečbe (OR 0,77; 95 % CI 0,41–1,44). Autori metaanalýzy v závere uvádzajú, že liečba DOAC je aspoň tak účinná a bezpečná ako konvenčná liečba VTE u onkologických pacientov. Ale zároveň dodávajú, že výsledky tejto štúdie musia byť potvrdené ďalšími klinickými štúdiami, ktoré budú skúmať VTE asociované s nádorovým ochorením. Hlavným limitom metaanalýzy je heterogénna populácia pacientov. Veľkým problémom bola aj nedostupnosť údajov o type a štádiu rakoviny. Ďalej zo štúdií nebolo jasné, či pacienti mali stále aktívne nádorové ochorenie. Problémom je aj malé percento pacientov s nádorovým ochorením, ktorí boli zaradení do všetkých 6 štúdií.

Profylaxia VTE u hospitalizovaného onkologického pacienta, ktorý nepodstupuje chirurgický zákrok

Hospitalizovaní onkologickí pacienti sa považujú za kandidátov na prevenciu VTE pomocou preventívnej antikoagulačnej liečby, ak nie je prítomné krvácanie alebo iná kontraindikácia takejto liečby [9,11,12]. Štúdia MAGELLAN [19] bola randomizovaná, dvojito zaslepená klinická štúdia, do ktorej boli zaradení hospitalizovaní pacienti vo veku ≥ 40 rokov s ≥ 3 rizikovými faktormi pre rozvoj VTE a očakávanou redukovanou mobilitou. Pacienti boli randomizovaní do 2 ramien: enoxaparín 40 mg 1-krát denne po dobu 10 ± 4 dni s perorálnym placebom po dobu 35 ± 4 dni alebo rivaroxaban 10 mg 35 ± 4 dni so subkutánnym placebom po dobu 10 ± 4 dni. Z 8 101 randomizovaných pacientov bolo 584 (7 %) onkologických pacientov. Asymptomatická HVT, symptomatická HVT, symptomatická nefatálna PE alebo úmrtie asociované s VTE sa v dňoch 1–10 vyskytlo v 2,7 % prípadov v oboch ramenách. V 35. deň štúdie bol výskyt trombotických komplikácií 4,4 % v ramene s predĺženým podávaním rivaroxabanu vs 5,7 % v ramene s placebom. V závere autori konštatujú, že rivaroxaban bol non-inferiórny ku enoxaparínu počas kratšej doby profylaxie (10 ± 4 dni) a superiórny pri podávaní enoxaparínu, resp. neskôr už len placebo. V oboch študovaných ramenách bolo zaradených 296 pacientov s aktívnym nádorovým ochorením. Chýba analýza práve tejto podskupiny pacientov.

Tab. 3. Prehľad štúdií, v ktorých bola testovaná účinnosť a bezpečnosť DOAC v porovnaní s VKA.
Upravené podľa [8]

klinická štúdia	indikácia	DOAC	komparátor	počet pacientov	počet pacientov s nádorom	trvanie liečby (mesiace)	miara úmrtnosti (%) DOAC vs komparátor	miera rekurencie VTE (%) DOAC vs komparátor	CRB DOAC vs komparátor
RE-COVER I 2009 (Schulman S et al. 2009)	akútna VTE	dabigatran 150 mg 2-krát denne	VKA	2 539	121 (4,8 %)	6	1,6 vs 1,7	2,7 vs 2,5	5,6 vs 8,8
RE-COVER II 2013 (Schulman S et al. 2013)	akútna VTE	dabigatran 150 mg 2-krát denne	VKA	2 589	100 (3,9 %)	6	2,0 vs 1,9	2,3 vs 2,2	5,0 vs 7,9
EINSTEIN-DVT 2010 (Bauersachs R et al. 2010)	akútna HVT	rivaroxaban 15 mg 2-krát denne počas 3 týždňov následne 20 mg 1-krát denne	VKA	3 449	207 (6 %)	12	2,2 vs 2,9	2,1 vs 3,0	8,1 vs 8,1
EINSTEIN-PE 2012 (Buller H et al. 2012)	akútna PE	rivaroxaban 15 mg 2-krát denne počas 3 týždňov následne 20 mg 1-krát denne	VKA	4 832	223 (4,6 %)	12	2,4 vs 2,1	2,1 vs 1,8	10,3 vs 11,4
AMPLIFY 2013 (Agnelli G et al. 2013)	akútna VTE	apixaban 10 mg 2-krát denne počas 7 dní následne 5 mg 2-krát denne	VKA	5 395	169 (3,1 %)	6	1,5 vs 1,9	2,3 vs 2,7	4,3 vs 9,7
HOKUSAI 2013 (Büller HR et al. 2013)	akútna VTE	edoxaban 60 mg 1-krát denne alebo 30 mg 1-krát denne	VKA	8 240	208 (2,5 %)	12	3,2 vs 3,1	3,2 vs 3,5	8,5 vs 10,3

CRB – klinicky relevantné krvácanie DOAC – nové priame perorálne antikoagulancium HVT – hlboká venózna trombóza PE – pľúcna embólia
VKA – antagonisty vitamínu K VTE – venózne tromboembolizmus

Štúdia ADOPT [20] bola muticentrická, placebom kontrolovaná štúdia, do ktorej boli zaradení hospitalizovaní pacienti vo veku ≥ 40 rokov, u ktorých sa predpokladal pobyt v nemocnici aspoň 3 dni. Pacienti boli randomizovaní do 2 ramien: apixaban 2,5 mg 2-krát denne po dobu 30 dní, alebo enoxaparín 40 mg 1-krát denne minimálne 6 dní. Kontrolné návštevy boli uskutočnené 2-krát, a to $30. \pm 2$ deň a $90. \pm 7$ deň. Celkovo bolo do štúdie zaradených 6 528 pacientov, z toho malo anamnézu rakoviny 632 (9,7 %). Výskyt úmrtia asociovaného s VTE, PE, symptomatická forma HVT alebo asymptomatická proximálna HVT dolnej končatiny sa v ramene s apixabanom vyskytla v 2,71 % vs 3,06 % v ramene s enoxaparínom. Veľké krvácanie a klinicky významné krvácanie (Clinically Relevant Bleeding – CRB) sa v ramene s apixabanom vyskytlo 2,67 % a v ramene s enoxaparínom 2,08 %. Nenašiel sa významný rozdiel v mierach úmrtí medzi ramenami. Autori v závere štúdie uvádzajú, že trombotická profylaxia apixabanom nebola superiorna voči enoxaparínu. Navyše profylaxia apixabanom bola asociovaná s vyššou mierou výskytu krvácajúcich komplikácií. Do štúdie boli zaradení len pacienti so srdcovým zlyhávaním (39 %), akútnym respiračným infektom (37,1 %), sepsou (21,5 %), akútnym reumatickým ochorením (1,2 %) a zápalovým ochorením čreva (0,8 %). Teda do štúdie neboli zaradení pacienti s aktívnym nádorovým ochorením.

Doposiaľ existuje jediná a prvá štúdia, ktorá porovnala LMWH a DOAC u pacientov s malignitou, do ktorej bolo zaradených 1 046 pacientov [25]. Pacienti s rakovinou s VTE boli zaradení do 2 ramien: prvých 5 dní bol aplikovaný LMWH, po ktorom bol podávaný edoxaban 60 mg 1-krát denne po dobu 6–12 mesiacov. V druhej skupine bol aplikovaný dalteparín v dávkovaní 200 IU/kg telesnej hmotnosti 1-krát denne po dobu 1 mesiaca, potom pokračovali v dávkovaní 150 IU/kg telesnej hmotnosti 1-krát denne po dobu 6–12 mesiacov. Rekurencia VTE sa vyskytla u 41 pacientov (7,9 %) v skupine s edoxabanom a u 59 pacientov (11,3 %) u pacientov s dalteparínom. Závažné krvácanie sa potvrdilo u 36 pacientov (6,9 %) v skupine s edoxabanom a u 21 pacientov (4,0 %) u pacientov s dalteparínom. Edoxaban bol non-inferiorný k dalteparínu, výskyt rekurentného VTE bol nižší, avšak výskyt závažného krvácania vyšší.

Štúdia MEDENOX, od ktorej sa doposiaľ odvíjajú platné odporúčania, sa zaoberala rizikom VTE u akútne chorých imobilných pacientov a účinnosťou enoxaparínu a LMWH v prevencii VTE [26]. K sledovaným rizikovým faktorom boli zaradené vek, imobilita, chronické srdcové a respiračné zlyhanie, anamnéza VTE a malignita. V jednotlivých podskupinách (srdcové a respiračné zlyhanie, infekcia, reumatické ochorenie, zápalové ochorenia tráviaceho traktu) bol podávaný enoxaparín v dávke 40 mg a sledoval sa výskyt VTE medzi 1.-14. dňom. Jednotlivé podskupiny boli rozdelené do 3 ramien. V analýze podskupín boli porovnávané 2 z týchto troch ramien – pacienti liečení enoxaparínom v dávke 40 mg a pacienti so subkutánnym placebom, pretože rameno s podaním enoxaparínu v dávke 20 mg malo rovnaké výsledky ako

podanie placeba. V podskupine s malignitou došlo k redukcii výskytu VTE 0,5 (95 % CI 0,14–1,72).

Kazuistika

60-ročný polymorbídny pacient s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc, arteriálnou hypertenziou, ischemickou chorobou srdca, bol vyšetrený cestou urgentného príjmu pre bolesti pravej dolnej končatiny. Sonograficky bola verifikovaná hlboká venózna tromboza pravej dolnej končatiny (flebotromboza v. poplitea a parciálna flebotromboza v. femoralis superficialis). Bola doplnená počítačová angiografia za účelom vylúčenia pľúcnej embólie, ktorá sa nepotvrdila.

Pacient bol v dispenzári onkológa pre karcinóm prostaty. Diagnóza bola stanovená pred 4 rokmi a bola liečená chirurgicky (radikálna prostatektómia). Pacient bol bez známok recidívy onkologického ochorenia, posledná hladina prostatického špecifického antigénu (PSA) bola 0,10 ng/ml.

U pacienta bola zahájená parenterálna antikoagulačná liečba nízkomolekulárnym heparínom po dobu 5 dní, s prechodom na perorálnu antikoagulačnú terapiu. Pred jej nastavením bolo doplnené gastrofibroskopické vyšetrenie, ktoré nepotvrdilo vredovú chorobu gastroduodena. Pacient bol bez kontraindikácie k nastaveniu na perorálnu antikoagulačnú terapiu.

Počas hospitalizácie boli doplnené vyšetrenia za účelom verifikácie zdroja venózneho tromboembolizmu (VTE). Doplnené vyšetrenia nepotvrdili zdroj VTE z etiologického hľadiska. Pacient bol v stabilizovanom klinickom stave prepustený do domácej ošetrovateľskej starostlivosti. U pacienta prevažovala okrem rizikového faktora veku aj onkologická diagnóza. Po dohovore s hematológom bol pacient nastavený na edoxaban. Na liečbe bol pacient sledovaný 12 mesiacov, počas doby sledovania došlo k rekanalizácii hlbokého venózneho systému pravej dolnej končatiny bez recidívy VTE. Podobne nebolo zaznamenané akékoľvek krvácanie.

Diskusia

Pacienti s nádorovým ochorením majú riziko VTE zvýšené až 7-násobne v porovnaní s bežnou populáciou, najvyššie riziko majú pacienti s hematologickou malignitou (28-krát), karcinómom pľúc (22-krát), rakovinou gastrointestinálneho traktu (20-krát) a pacienti so vzdialenými metastázami, ktorí majú riziko vzniku VTE zvýšené až 19,8-krát [21]. Riziko VTE bolo do 3 mesiacov od stanovenia diagnózy zvýšené až 54-krát, potom rýchlo klesá: 3.-12. mesiac 14-krát, 1.-3. rok 3,6-krát. Pozoruhodné je, že riziko VTE zostáva zvýšené aj 15 rokov od stanovenia diagnózy [21].

Záver

Napriek tomu, že sa ukázalo, že podávanie LMWH signifikantne redukuje riziko VTE v porovnaní s VKA [11,22], denné podávanie subkutánných injekcií nie je medzi pacientmi obľúbené. V súčasnosti máme len málo klinických údajov o účinnosti a bezpečnosti DOAC u onkolo-

gických pacientov. Metaanalýzy podskupín pacientov s rakovinou preukázali benefit terapie DOAC voči konvenčnej liečbe. Avšak zlatým štandardom stále ostáva terapia LMWH, nakoľko sa vyžadujú randomizované štúdie, ktoré by potvrdili výsledky týchto metaanalýz.

Táto práca bola podporená grantami VEGA 1/0187/17 a APVV-17-0054.

Literatúra

- Bouillard JB, Bouillaud S. De l'Obliteration des veines et de son influence sur la formation des hydropisies partielles: consideration sur la hydropisies passive et general. Arch Gen Med 1823; 1: 188–204.
- Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. Clinique Medicale de l'Hôtel-Dieu de Paris 1865; 3: 654–712.
- Levitan H, Dowlati A, Remick SC et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. Medicine (Baltimore) 1999; 78(5): 285–291.
- Olas B, Mielicki WP, Wachowicz B et al. Cancer procoagulant stimulates platelet adhesion. Thromb Res 1999; 94(3): 199–203.
- Rickles FR, Levine M, Edwards RL. Haemostatic alterations in cancer patients. Cancer Metastasis Rev 1992; 11(3–4): 237–248.
- Behranwala KA, Williamson RC. Cancer-associated venous thrombosis in the surgical setting. Ann Surg 2009; 249(3): 366–375. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e318195c50c>>.
- Garcia JG. Molecular mechanisms of thrombin-induced human and bovine endothelial cell activation. J Lab Clin Med 1992; 120(4): 513–519.
- Ravikumar R, Lim CS, Davies AH. The Role of New Oral Anticoagulants (NOACs) in Cancer Patients. Adv Exp Med Biol 2017; 906: 137–148. ISBN 978–3–319–22107–6 (print). ISBN 978–3–319–22108–3 (on-line). Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/5584_2016_112>.
- Mandala M, Falanga A, Roila F. [ESMO Guidelines Working Group]. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2011; 22(Suppl 6): vi85–vi92. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdr392>>.
- Farge D, Deboudeau P, Beckers M et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. J Thromb Haemost 2013; 11(1): 56–70. Dostupné z DOI: <http://doi10.1111/jth.12070>>.
- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012; 141(2 Suppl): e419S–e494S. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1378/chest.11–2301>>. Erratum in Chest 2012; 142(6): 1698–1704.
- Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014. J Clin Oncol 2015; 33(6): 654–656. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1200/JCO.2014.59.7351>>.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. N Engl J Med 2009; 361(24): 2342–2352. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0906598>>.
- Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. Circulation 2014; 129(7): 764–772. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004450>>.
- Bausacher R, Berkowitz SD, Brenner B et al. [EINSTEIN Investigators]. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2010; 363(26): 2499–2510. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1007903>>.
- Agnelli G, Büller HR, Cohen A et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2013; 369(9): 799–808. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1302507>>.
- Büller HR, Decousus H, Grosso MA et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2013; 369(15): 1406–1415. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1306638>>. Erratum in N Engl J Med 2014; 370(4): 390.
- Vedovati MC, Germini F, Agnelli G et al. Direct oral anticoagulants in patients with VTE and cancer: a systematic review and meta-analysis. Chest 2015; 147(2): 475–483. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1378/chest.14–0402>>.
- Cohen AT, Spiro TE, Buller HR et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. N Engl J Med 2013; 368(6): 513–523. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1111096>>.
- Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. N Engl J Med 2011; 365(23): 2167–2177. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1110899>>.
- Blom JW, Doggen CJ, Osanto S et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. JAMA 2005; 293(6): 715–722. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.293.6.715>>.
- Kearon C, Akl EA, Ornella J et al., Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2016; 141(2 Suppl): e419S–e496S. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1378/chest.11–2301>>. Erratum in Chest 2012; 142(6): 1698–1704.
- Michalcová J, Penka M, Buliková A et al. Nová – priama perorálna antikoagulancia: aktuálny prehľad. Vnitř Lék 2016; 62(10): 805–813.
- Lee AY, Levine MN, Baker RI et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med 2003; 349(2): 146–153. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa025313>>.
- Raskob GE, van Es N, Verhamme P et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. N Engl J Med 2018; 378(7): 615–624. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1711948>>.
- Alikhan R, Cohen AT, Combe S et al. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study. Blood Coagul Fibrinolysis 2003; 14(4): 341–346.
- Lyman GH, Khorana AA, Falanga A et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. J Clin Oncol 2007; 25(34): 5490–5505. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1200/JCO.2007.14.1283>>.

MUDr. František Nehaj

✉ fnehaj@gmail.com

I. interná klinika JLF UK a UNM, Martin, Slovenská republika
www.jfmed.uniba.sk

Doručeno do redakce 2. 4. 2018

Přijato po recenzi 29. 6. 2018