



Názov:

**Prevenia a liečba venózneho tromboembolizmu  
spojeného s malignitou  
interdisciplinárny konsenzus**

**Konsenzus schválený výbormi  
Slovenskej angiologickej spoločnosti  
Slovenskej internistickej spoločnosti**

Autori:

**MUDr. Ivar Vacula, PhD.  
MUDr. Zuzana Rusiňáková  
doc. MUDr. Denisa Čelovská, PhD.  
doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH  
MUDr. Ján Slopovský  
JUdr. MUDr. Patrik Palacka, PhD., MPH, MBA, LL.M  
MUDr. Matej Moščovič  
prof. MUDr. Stanislav Špánik, CSc.  
MUDr. Ján Staško, PhD.  
MUDr. Alexander Wild  
prof. MUDr. Angelika Bátorová, CSc.  
doc. MUDr. Juraj Maďarič, PhD., MPH**

Špecializačný odbor:

**Angiológia, Vnútorne lekárstvo**

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

## **Prevenia a liečba venózneho tromboembolizmu spojeného s malignitou - interdisciplinárny konsenzus**

<b>Číslo ŠP</b>	<b>Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre ŠDTP</b>	<b>Status</b>	<b>Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR</b>
0251	15. jún 2022	schválený	1. júl 2022

## **Autori štandardného postupu**

### **Autorský kolektív:**

MUDr. Ivar Vacula, PhD.; MUDr. Zuzana Rusiňáková; doc. MUDr. Denisa Čelovská, PhD.; doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH; MUDr. Ján Slopovský; JUDr. MUDr. Patrik Palacka, PhD., MPH, MBA, LL.M.; MUDr. Matej Moščovič; prof. MUDr. Stanislav Špánik, CSc.; MUDr. Ján Staško, PhD.; MUDr. Alexander Wild; prof. MUDr. Angelika Bátorová, CSc.; doc. MUDr. Juraj Maďarič, PhD., MPH

### **Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu**

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných diagnostických a terapeutických postupov MZ SR; hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre ŠDTP a pacientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.

**Odborní koordinátori:** MUDr. Helena Glasová, PhD.; doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP

### **Recenzenti**

**členovia Komisie MZ SR pre ŠDTP:** PharmDr. Tatiana Foltánová, PhD.; prof. MUDr. Jozef Glasa, CSc, PhD.; MUDr. Darina Haščiková, MPH; prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.; doc. MUDr. Martin Hrubíško, PhD., mim. prof.; doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH; MUDr. Jana Kelemenová; MUDr. Branislav Koreň; prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc.; PhDr. Mária Lévyová; MUDr. Pavol Macho, PhD., MHA; MUDr. Boris Mavrodiev; Mgr. Katarína Mažárová; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; Ing. Jana Netriová, PhD. MPH; prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP; Mgr. Renáta Popundová; MUDr. Jozef Pribula, PhD., MBA; MUDr. Ladislav Šinkovič, PhD., MBA; MUDr. Martin Vochyan; PharmDr. Ellen Wiesner, MSc.; MUDr. Andrej Zlatoš

### **Technická a administratívna podpora**

**Podpora vývoja a administrácia:** Ing. Peter Čvapek; Mgr. Barbora Vallová; Mgr. Ludmila Eisnerová; Mgr. Mário Fraňo; Ing. Petra Hullová; JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD., MHA; Ing. Barbora Kováčová; Ing. Katarína Krkošková; Mgr. Miroslav Hečko; Mgr. Anton Moises; PhDr. Dominik Procházka

**Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom:** „Tvorba nových a inovovaných postupov štandardných klinických postupov a ich zavedenie do medicínskej praxe” (kód NFP312041J193)

## Zoznam skratiek a vymedzenie základných pojmov

<b>CAVTE</b>	Cancer Associated Venous Thromboembolism (Venózne tromboembolizmus spojený s malignitou)
<b>CT</b>	Počítačová tomografia
<b>DOAC</b>	Direct Oral Anticoagulants (priame orálne antikoagulanty)
<b>HR</b>	Hazard ratio (miera nebezpečnosti)
<b>HŽT</b>	Hĺbková žilová trombóza
<b>LMWH</b>	Low molecular weight heparin (nízkomolekulárne heparíny)
<b>NNH</b>	Number needed to harm (počet potrebný na ublíženie)
<b>NNT</b>	Number Needed to Treat (počet potrebný na liečbu)
<b>PE</b>	Pľúcna embólia
<b>SPC</b>	Summary of Product Characteristic (Príbalový leták)
<b>SR</b>	Slovenská republika
<b>UFH</b>	Nefrakcionovaný heparín
<b>VTE</b>	Venózne tromboembolizmus

## Úvod

Posledné dve desaťročia sme svedkami rozsiahlych programov klinických štúdií v oblasti antitrombotík, obzvlášť s tzv. novými alebo priamymi orálnymi antikoagulantami (Direct Oral Anticoagulants- DOAC). Nielen v oblasti prevencie a liečby venózneho tromboembolizmu znamenajú po desiatkach rokoch doslova revolúciu. Venózne 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 choreho 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 približne 20 % pacientov prekoná, alebo podľahne epizóde CAVTE. Pľúcna embólia (PE) je na druhom mieste príčin úmrtia onkologických pacientov<sup>1</sup>. CAVTE je jedným z najzávažnejších faktorov limitujúcim prežívanie onkologických pacientov. Na výsledky originálneho výskumu reagovali v posledných 2 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.

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 hlbkej žilovej trombózy (HŽT) je kompresívna ultrasonografia. Štandardom diagnostiky PE zostáva CT pulmoangiografia a 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 DOAC. Fondaparinux sa využíva skôr výnimočne, napríklad u pacientov

s heparínom indukovanou trombocytopéniou. V tabuľke č. 1 uvádzame prehľad liečiv a ich základné charakteristiky.

**Tabuľka č. 1**

Charakteristika	DOAC				LMWH (enoxaparín, dalteparín, nadroparín)	warfarín	Fondaparínux
	Dabigatrán	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 hod.	8 - 15 hod.	10 - 14 hod.	5 - 13 hod.	3 - 7 hod.	do 40 hod.	17 - 21 hod.
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.


## Primárna prevencia CAVTE

Pre 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.

## Prevenia CAVTE v onkochirurgii

U onkologického pacienta, ktorý podstupuje chirurgický výkon, je indikovaná farmakologická tromboprofylaxia za predpokladu, že pre ňu nie je prítomná kontraindikácia (Tabuľka č. 2). V opačnom prípade sa používa mechanická tromboprofylaxia<sup>3</sup>.

Tabuľka č. 2

 <b>Kontraindikácie perioperačnej tromboprofylaxie</b>	
<b>Tromboprofylaxia</b>	<b>Kontraindikácia</b>
<b>Farmakologická</b>	Aktívne krvácanie.  Počet Tr < 50x 10 <sup>9</sup> /L, alebo podľa zváženia ošetrojúceho lekára.  Prítomná závažná získaná koagulopatia (napríklad hepatálne zlyhávanie s vysokým PT-R), vrodené krvácavé ochorenie bez substitučnej liečby/profylaxie (hemofília, von Willebrandova choroba a ďalšie).  Neuraxiálny katéter, lumbálna punkcia (tromboprofylaxia 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 DOAC, fondaparinux), HIT v anamnéze (heparín možno podať v deň operácie, maximálne 2 dni).
<b>Mechanická</b>	Závažné periférne artériové ochorenie - štádium kritickej končatinovej ischémie.  Rozsiahle hematómy, rany na dolných končatinách, mierna ischémia, periférna neuropatia: zvážiť benefit/riziko.

Spôsob farmakologickej tromboprofylaxie 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 vysoko rizikových 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)<sup>4</sup>.

V medzinárodných odporúčaniach v prípade gynekologických malignít už figuruje aj apixabán, očakávame ďalšie dáta ku širšiemu použitiu a tiež k schváleniu legislatívnych zmien v SR.

U obéznych onkologických pacientov s BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>, sa odporúča podávať profylaktickú dávku 2x denne<sup>5</sup>.

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


### ***Nechirurgickí hospitalizovaní onkologickí pacienti***

Hospitalizácia pacienta s onkologickým ochorením často vyžaduje podávanie tromboprofylaxie (vek nad 40 rokov, akútne interkurentné ochorenie ako dôvod hospitalizácie, pridružené rizikové faktory, najmä hospitalizácia dlhšia ako 6 dní, klud na lôžku alebo obmedzenie hybnosti počas 3 a viac dní, anamnéza prekonanej príhody venózneho tromboembolizmu (VTE) - ak nie je na trvalej antikoagulačnej liečbe)<sup>4</sup>. 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 tromboprofylaxie. Preparáty LMWH sa všeobecne favorizujú pred nefrakcionovaným heparínom (UFH). V podmienkach SR sa používajú nasledovné dávky liečiv: dalteparín 5000 IU, enoxaparín 40 mg, nadroparín pri hmotnosti ≤ 70 kg 0,4 ml (3 800 anti-Xa IU) a pri hmotnosti > 70 kg 0,6 ml (5700 anti-Xa IU), všetky podávané s.c. raz denne. Trvanie tromboprofylaxie ohraničuje termín prepustenia do ambulantnej starostlivosti, výnimočne je možné zvažovať jej predĺženie, napr. pri pretrvávaní obmedzenej hybnosti pacienta (samostatná skupina vysokorizikových ambulantne liečených pacientov je uvedená nižšie).

### ***Nechirurgickí ambulantne liečení onkologickí pacienti***

Jednou z najvýraznejších zmien vo všetkých odporúčaní 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 (Tabuľka č. 3)<sup>6</sup>.

Tabuľka č. 3

 <b>Khoranov prediktívny model - hodnotenie rizika VTE u ambulantne liečených onkologických pacientov<sup>6</sup></b>		
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 $\geq 350 \times 10^9/L$ pred chemoterapiou.		1
Hodnota Hb $\leq 100$ g/L alebo liečba erytropoetínom.		1
Počet leukocytov $\geq 11 \times 10^9/L$ pred chemoterapiou.		1
BMI $\geq 35$ kg/m <sup>2</sup>		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 - venózne tromboembolizmus;

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

1. 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 rutinej profylaxie u ambulantne liečených onkologických pacientov.
2. 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 2,5mg 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 rozdiely 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.

Zatiaľ nie sú pre primárnu prevenciu CAVTE u nechirurgických pacientov jednoznačné dôkazy na úrovni EBM (evidence based medicine - medicína dôkazov).

V súčasnosti neexistuje dôvod pre rutinnú tromboprofylaxiu ambulantne liečených onkologických pacientov. Khoranove skóre odporúčame používať v súvislosti s klinickým zhodnotením celkového funkčného stavu pacienta, pričom rozhodnutie o prípadnej primárnej farmakologickej tromboprofylaxii 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 tromboprofylaxie v určitých fázach systémovej liečby. Špecifickú skupinu predstavujú pacienti s mnohopočetným myelómom liečení talidomidom, lenalidomidom alebo pomalidomidom, u ktorých sa v tromboprofylaxii používa okrem LMWH aj kyselina acetylosalicylová<sup>10</sup>. U ostatných pacientov možno v súčasnosti v SR na tento účel použiť len LMWH v tromboprofylaktickej dávke podávanej raz denne (dalteparín 5000IU, 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 (5700 anti-Xa IU) (konsenzus autorov). Potrebu zmeniť alebo doplniť uvedené odporúčanie o skupinu liekov zo skupiny DOAC budeme naďalej monitorovať.


### **Terapia CAVTE**

Pod terapiou v tomto dokumente rozumieme akútnu fázu liečenia hlbkej 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.



Tabuľka č. 4

 <b>Kontraindikácie terapeutickej dávky antikoagulácie</b>	
Kontraindikácia	Klinická situácia
<b>Absolútna</b>	<p>Aktívne závažné krvácanie (potreba viac ako 2 Erytrocytových koncentrátov, pokles hemoglobínu o viac ako 20 g/L, intrakraniálne a intraspínálne krvácanie).</p> <p>Zavedený (ponechaný) neuraxiálny katéter.</p> <p>Neuraxiálna anestézia/lumbálna punkcia (odporúča sa použiť tromboprotektívnu dávku s.c.- napr. UFH 5000 IU 2x denne , alebo 40 mg enoxaparínu 1xdenne, posledná dávka sa podá 12 hod. pred výkonom, liečba pokračuje najskôr 12 hod. po výkone, alebo 4 hod. po odstránení epidurálneho katétra).</p> <p>Chirurgické intervencie na mieche.</p>
<b>Relatívna</b>	<p>Klinicky významné krvácanie trvajúce &gt; 48 hodín.</p> <p>Závažná trombocytopenia (&lt; 30 - 50x 10<sup>9</sup>/L).</p> <p>Preexistujúce koagulopatie s rizikom krvácania, vrodené krvácavé ochorenie.</p> <p>Závažná trombocytopenia.</p> <p>Malígna hypertenzia.</p> <p>Bezprostredne predchádzajúci veľký operačný výkon, vysoké riziko krvácania.</p> <p>Vysoké riziko pádov s traumou hlavy.</p> <p>Primárny Tu a metastázy do CNS.</p> <p>Dlhodobá antiagregačná liečba (prehodnotiť potrebu kombinovanej liečby, vysadiť alebo znížiť dávku antiagregačnej liečby, ak je to možné).</p>

Špecifické kontraindikácie jednotlivých liekov sú uvedené v jednotlivých SPC a je potrebné ich rešpektovať. Najvýznamnejšou kontraindikáciou DOAC 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 systémová trombolytická liečba. Alternatívou sú pri vysokom riziku krvácania a súčasne dobrej časovej dostupnosti katétrová 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 DOAC. Klinické štúdie porovnávajúce LMWH a warfarín - CLOT<sup>11</sup> a CATCH<sup>12</sup> zmenili pohľad na liečbu CAVTE a dnes sa všeobecne preferuje LMWH pred warfarínom. Argumentom zostáva najmä nedostatočný TTR (*time in therapeutic range*) v spomínaných klinických štúdiách pri liečbe warfarínom (v štúdií CLOT len 46 % a v štúdií CATCH len 47 % pacientov)<sup>11,13</sup>, ktorý mohol ovplyvniť vyšší výskyt VTE.

Klinické štúdie s liekmi skupiny DOAC preto rešpektovali zmenu klinického správania a ako komparátor v kontrolnom ramene použili práve LMWH. Pre dabigatrán sú k dispozícii zatiaľ len limitované dáta. Postupne pribúdali presvedčivé výsledky s edoxabánom (štúdia HOKUSAI VTE Cancer)<sup>14</sup>, rivaroxabánom (štúdia SELECT - D)<sup>15</sup> a napokon aj apixabánom (štúdia CARAVAGGIO)<sup>16</sup>. 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 DOAC 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 v hornej časti tráviaceho traktu<sup>16</sup>.


Aj výsledky týchto štúdií sa odrazili v konsenze 2 pracovných skupín európskej kardiologickej spoločnosti. Problematiku CAVTE možno z ich pohľadu zjednodušiť nasledovne<sup>17</sup>:

- 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 zvažovať 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 systémovou liečbou,
- apixabán sa má zvažovať ako alternatíva ku LMWH v iniciálnej aj dlhodobej liečbe pacientov s CAVTE u pacientov bez primárneho a metastatického postihnutia mozgu a bez hematoonkologického ochorenia. Potrebný je dohľad nad možnými interakciami so systémovou liečbou,
- LMWH sa preferuje pred DOAC v iniciálnej aj pokračujúcej liečbe u pacientov s CAVTE a nestabilnou klinickou situáciou ako sú trombocytopenia, 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 (Tabuľka č. 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 DOAC po 6 mesiacoch liečby v SR v čase tvorby tohto dokumentu podlieha pravidelnému schváleniu úhrady revíznym lekárom na základe platných indikačných obmedzení.

**Tabuľka č. 5**

 <b>CAVTE - klinické scenáre a výber liečiva</b>		
Klinický scenár	Odporúčané liečivo	Poznámka
CAVTE, žiadne lézie v hornej časti GiT	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 (DOAC s opatrnosťou)	
CAVTE, nádory hornej časti GiT	LMWH	
Heparínom indukovaná trombocytopenia (HIT)	argatroban, danaparoid, fondaparinux, DOAC	
Pokročilé renálne zlyhávanie (CrCL < 30 ml/min)	Preferovať warfarín, LMWH s prísnyim dohľadom, prípadnou redukciou dávky	Pri CrCL 30 - 60 ml/min. možné aj DOAC, najvhodnejšie apixabán
Aktívne/pokročilé ochorenie pečene	LMWH	
Tehotenstvo/dojčenie	LMWH	
Antifosfolipidový syndróm	warfarín	
Stavy po resekcii hornej časti GiT	LMWH	
Hmotnosť nad 120 alebo pod 50 kg	Rovnocenne: LMWH, DOAC	
Trombocytopenia < 50x 10 <sup>9</sup> /L	LMWH	
Fibrilácia predsiení	DOAC, warfarín	

CAVTE - Cancer Associated Venous Thromboembolism, DOAC - direktné orálne antikoagulancium; GiT - gastro-intestinálny trakt; HIT - heparínom indukovaná trombocytopenia; LMWH - low molecular weight heparin;

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 úplné 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 DOAC v udržiavacej liečbe, ktoré môžu významne pomôcť v znížení rizika CAVTE pri súčasnom znížení rizika krvácania ako nežiaduceho účinku antikoagulačnej terapie.

### ***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 samotné podozrenie na HŽT a/alebo PE ukladá povinnosť začať liečbu. Do potvrdenia či vylúčenia diagnózy trombózy liečbu riadi väčšinou lekár, ktorý VTE zachytí. Pri aktívnom onkologickom ochorení (Tabuľka č. 6) je vhodné liečbu konzultovať s príslušným ošetrojúcim onkológom, onkohematológom alebo internistom. V SR nie je obmedzený predpis LMWH, ale v čase tvorby tohto dokumentu v širokom súbore špecialistov predpisujúcich lieky typu DOAC (chirurg, cievny chirurg, angiológ, internista, kardiológ, neurológ, hematológ, geriatér) zatiaľ chýba odbornosť onkológa.

### **Tabuľka č. 6**

<b>Definícia aktívneho onkologického ochorenia<sup>18</sup></b>	
	
<b>Aktívne onkologické ochorenie:</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>- onkologické ochorenie diagnostikované v posledných 6 mesiacoch,</li><li>- rekurentné, regionálne pokročilé alebo metastatické ochorenie,</li><li>- onkologické ochorenie, ktoré si v posledných 6 mesiacoch vyžiadalo liečbu,</li><li>- hematoonkologické ochorenie, ktoré nie je v kompletnej remisii.</li></ul>	

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 onko-hematologickým ochorením s trombocytopéniou alebo s hematologickým ochorením s poruchou hemostázy (koagulopatia, trombocytopenia) je potrebné antikoagulačnú liečbu alebo tromboprolifaxiu CAVTE konzultovať s hematológom.

## Literatúra

1. Agnelli G, Becattini C, Bauersachs R, Brenner B, Campanini M, Cohen A, Connors JM, Fontanella A, Gussoni G, Huisman MV, Lambert C, Meyer G, Muñoz A, Abreu de Sousa J, Torbicki A, Verso M, Vescovo G; Caravaggio Study Investigators. Apixaban versus Dalteparin for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: The Caravaggio Study. *Thromb Haemost.* 2018 Sep;118(9):1668-1678. doi: 10.1055/s-0038-1668523. Epub 2018 Aug 13. PMID: 30103252.
2. 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.
3. Kamphuisen PW, Lee AYY, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, Khorana AA; CATCH Investigators. Clinically relevant bleeding in cancer patients treated for venous thromboembolism from the CATCH study. *J Thromb Haemost.* 2018 Jun;16(6):1069-1077. doi: 10.1111/jth.14007. Epub 2018 Apr 17. PMID: 29573330.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Khorana AA. Venous thromboembolism and prognosis in cancer. *Thromb Res* 2010;125:490–493.
8. Khorana AA, Noble S, Lee AYY, Soff G, Meyer G, O'Connell C, Carrier M. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018; 16: 1891– 4.
9. Kraaijpoel N, Di Nisio M, Mulder FI, van Es N, Beyer-Westendorf J, Carrier M, Garcia D, Grosso M, Kakkar AK, Mercuri MF, Middeldorp S, Hernandez CR, Santamaria A, Schwocho L, Segers A, Verhamme P, Wang TF, Weitz JI, Zhang G, Zwicker JI, Büller HR, Raskob GE. Clinical Impact of Bleeding in Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Results from the Hokusai VTE Cancer Study. *Thromb Haemost.* 2018 Aug;118(8):1439-1449. doi: 10.1055/s-0038-1667001. Epub 2018 Jul 30. PMID: 30060256.
10. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, Rickles FR, Julian JA, Haley S, Kovacs MJ, Gent M; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2003 Jul 10;349(2):146-53. doi: 10.1056/NEJMoa025313. PMID: 12853587.
11. Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, Khorana AA; CATCH Investigators. Tinzaparin vs Warfarin for Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients With Active Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015 Aug 18;314(7):677-686. doi: 10.1001/jama.2015.9243. Erratum in: *JAMA.* 2017 Nov 28;318(20):2048. PMID: 26284719.
12. 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.
13. Mazzolai L, Ageno W, Alatri A, Bauersachs R, Becattini C, Brodmann M, Emmerich J, Konstantinides S, Meyer G, Middeldorp S, Monreal M, Righini M, Aboyans V. Second consensus document on diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: updated document elaborated by the ESC Working Group on aorta and peripheral vascular diseases and the ESC Working Group on pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur J Prev Cardiol.* 2021 Jul 13;zwab088. doi: 10.1093/eurjpc/zwab088. Epub ahead of print. PMID: 34254133.
14. 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/jncn.2021.7085. PMID: 34666314.
15. 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/jncn.2021.0047. PMID: 34666313.
16. 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.
17. 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.
18. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, Hale D, Dunn JA, Lyman GH, Hutchinson C, MacCallum P, Kakkar A, Hobbs FDR, Petrou S, Dale J, Poole CJ, Maraveyas A, Levine M. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular

**Poznámka:**

*Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii, diagnostike alebo liečbe ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.*

*Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.*

**Účinnosť**

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 1. 7. 2022.

**Vladimír Lengvarký**  
minister zdravotníctva