

36. PREVENCE, DIAGNOSTIKA A LÉČBA TROMBÓZY (VTE – VENOUS THROMBOEMBOLIC EVENT) SPOJENÉ SE ZHOUBNÝM NÁDOREM (CAT – CANCER ASSOCIATED THROMBOEMBOLISM)

Autorský kolektiv: Česká kooperativní skupina pro prevenci, léčbu a diagnostiku CAT*

CAT zahrnuje dvě klinické jednotky – hlubokou žilní trombózu (deep vein thrombosis, DVT), nejčastěji se vyskytující v oblasti dolních končetin, a plicní embolii (PE).

Incidence CAT u onkologických pacientů stoupá vzhledem ke zlepšení možností protinádorové léčby a prodloužení života pacientů. Zhoubný nádor je spojen s hyperkoagulačním stavem. U všech zhoubných nádorů je incidence CAT 3 %, u léčených systémovou terapií přes 5 %.

CAT u pacientů s malignitou způsobuje vyšší morbiditu, (3× zvyšuje nutnost hospitalizace, 3× ji prodlužuje), mortalitu (9,2 % úmrtí z důvodu CAT) a zhoršení kvality života. CAT vyžaduje léčbu antikoagulancii, oddaluje protinádorovou léčbu, zvyšuje náklady, ohrožuje nemocného recidivou, rizikem krvácení, návratem zhoubného nádoru.

Rizikovými pacienty jsou lidé vyššího věku, s interními komorbiditami, trombofilií nebo DVT a PE v anamnéze. S vyšším rizikem CAT jsou spojeny některé typy nádorů (mozkové nádory, karcinom žaludku, pankreatu, plic s translokacemi ALK/ROS1, hematologické malignity aj.), pokročilé nádory s vyšším grade, nejčastěji krátce po diagnóze. Další významné riziko CAT souvisí s onkologickou léčbou (chemoterapie, hormonoterapie, anti-VEGF léčba, erytropoézu stimulující proteiny, imidy, centrální žilní katetr, krevní převody atd).

U každého individuálního nemocného je třeba odhadnout jeho riziko, uvážit vhodnou prevenci, v případě diagnózy zvolit správnou léčbu (typ přípravku a délku podávání). Vzhledem k přetrvávajícím rizikům u nemocných s aktivní onkologickou terapií je nutné uvážit i tzv. sekundární prevenci CAT pomocí udržovací antikoagulační terapie.

Tabulka 1: Rizikové skóre vzniku CAT (dle Khorany)

Chrakteristika pacienta	Rizikové skóre
Lokalizace malignity	
- velmi vysoké riziko (žaludek, slinivka)	2
- vysoké riziko (plíce, lymfomy, gynekologické nádory, močový měchýř, varlata)	1
Hodnota trombocytů (před chemoterapií) $\geq 350 \times 10^9/l$	1
Hemoglobin $< 100 \text{ g/l}$ nebo užívání růstových faktorů erytrocytů (erythropoetin)	1
počet leukocytů (před chemoterapií) $\geq 11 \times 10^9/l$	1
Body mass index $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1

Khorana AA. Cancer associated thrombosis: updates and controversies. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012;2012:626-30.

Tabulka 2: Hodnocení skóre rizika CAT dle Khorany

Celkové skóre rizika	Riziková kategorie	Riziko symptomatické CAT
0	nízká	0,3–1,5 %
1–2	střední	2,0–4,8 %
≥ 3	vysoká	6,7–12,9 %

Khorana AA, DeSancho MT, Liebman H, Rosovsky R, Connors JM, Zwicker J. Prediction and Prevention of Cancer-Associated Thromboembolism. Oncologist. 2021 Jan;26(1):e2-e7

Prevence CAT

Hospitalizovaní pacienti

U hospitalizovaných pacientů s aktivní malignitou a akutním interním onemocněním nebo omezenou hybností je doporučena farmakologická tromboprophylaxe, pokud nekrvácí nebo nemají jiné kontraindikace. Dávkování viz tab. č. 3.

Ambulantní pacienti podstupující protinádorovou léčbu.

Rutiní farmakologická profylaxe by neměla být podávána všem ambulantním nemocným s malignitou. Ambulantní pacienti s malignitou ve vysokém riziku (již při Khorana skóre ≥ 2) před zahájením nové systémové onkologické léčby by měli dostávat farmakologickou tromboprofylaxi s použitím *nízkomolekulárního heparinu* – LMWH nebo *přímá (nová) orální antikoagulancia* – DOAC (apixaban nebo rivaroxaban), pokud nejsou signifikantní rizika krvácení a významné lékové interakce. Úvaha o konkrétním způsobu léčby by měla být doprovázena diskuzí s pacientem o relativních výhodách a rizicích, ceně léku a délce profylaxe. Dávkování viz tab. č. 4.

Pacienti s malignitou podstupující chirurgický výkon

Všichni nemocní s maligním onemocněním podstupující chirurgickou intervenci by měli dostávat farmakologickou tromboprofylaxi s použitím LMWH (nebo UFH – nefrakcionovaný heparin), pokud není aktivní krvácení, vysoké riziko krvácení nebo další kontraindikace. Profylaxe by se měla zahájit před operací. Mechanické metody mohou být kombinovány s farmakologickou tromboprofylaxí, ale neměly by být použity jako monoterapie v prevenci CAT pokud není kontraindikace jejich podání pro aktivní krvácení nebo vysoké riziko krvácení. Kombinace farmakologické a mechanické profylaxe může zvýšit její účinnost zejména u vysoce rizikových nemocných. Farmakologická tromboprofylaxe u pacientů podstupující vážnou operaci pro malignitu by měla být podávána nejméně 7–10 dní, po rozsáhlé operaci pro zhoubný nádor je indikována prodloužená profylaxe po dobu 4 týdnů. Prolongovaná prevence (4 týdny) s využitím LMWH je indikována u pacientů s malignitou k prevenci CAT po laparoskopické chirurgii stejným způsobem, jako po laparotomii.

Podání LMWH jednou denně (pokud je clearance kreatininu ≥ 30 ml/min) nebo nízké dávky UFH 3× denně se doporučuje pacientům s malignitou po operaci. Farmakologická profylaxe by měla být zahájena 2–12 h před operací. LMWH 1× denně je pohodlnější volbou oproti UFH (LMWH snižuje riziko hematomu v operační ráně oproti UFH) Nejsou žádná data o superioritě jednoho typu LMWH oproti druhému.

Je doporučeno užití vyšších profylaktických dávek LMWH v prevenci CAT po operaci u pacientů s malignitou, kteří mají BMI ≥ 40 . Dávkování viz tab. č. 5.

Další doporučení pro profylaxi CAT

Zavedení filtru do dolní duté žíly není doporučováno v rámci rutinní profylaxe. Není doporučena rutinní antikoagulační profylaxe katétrem asociované trombózy.

Tabulka 3: Možnosti profylaxe CAT pro onkologicky nemocné

Antikoagulans	Standardní dávka	Dávkování při renální nedostatečnosti	Dávkování při obezitě (BMI ≥ 40)
Enoxaparin	40 mg SC 1× denně	20 mg 1× denně SC při C krea 15–30 ml/min	40 mg SC 2× denně à 12 h nebo 0,5 mg/kg SC denně
Fondaparinux	2,5 mg SC 1× denně	Vyvarovat se při C krea < 30 ml/min	Zvážit podávat 5 mg SC 1× denně

U – jednotka, SC – podkožně, C krea – clearance kreatinu, mg – miligram, h – hodina, BMI – body mass index, VTE – venózní tromboembolizmus

Tabulka 4: Možnosti profylaxe CAT pro onkologicky nemocné, u kterých je zahájena systémová protinádorová léčba

Antikoagulans	Standardní dávka	Dávkování při renální nedostatečnosti	Další modifikace dávek
Enoxaparin	40 mg SC 1× denně 1 mg/kg SC denně 3 měsíce a pak 40 mg SC 1× denně*	20 mg 1× denně SC při C krea 15–30 ml/min	Redukce dávky na 0,5 mg/kg SC denně při počtu destiček 50 000–75 000
Apixaban	2,5 mg PO 2× denně	Kontraindikace při C krea ≤ 15 ml/min	Vyvarovat podávání při počtu destiček ≤ 50 000 a váha < 40 kg
Rivaroxaban	10 mg PO 1× denně	Kontraindikace při C krea ≤ 15 ml/min	Vyvarovat podávání při počtu destiček ≤ 50 000

Profylaxe je pro vysoce rizikové nemocné s maligním onemocněním, kteří podstupují ambulantní chemoterapii (> 18 let, Khorane skóre ≥ 2, zahájení nové chemoterapie).

Délka trvání profylaxe je 1/2 roku nebo déle, pokud nadále rizika VTE trvají.

* Platí pro nemocné s pokročilým neoperabilním a metastazujícím karcinomem pankreatu.

U – jednotka, SC – podkožně, C krea – clearance kreatinu, kg – kilogram, PO – orálně, VTE – venózní tromboembolizmus

Tabulka 5: Možnosti prolongované profylaxe CAT u pacientů s maligním onemocněním a nutností chirurgického výkonu.

Antikoagulans	Standardní dávka	Dávkování při renální nedostatečnosti	Další modifikace dávek
Enoxaparin	40 mg SC 1× denně 28 dní	Snížení dávky při C krea <30 ml/min, optimálně monitorace aXa	U obézních nad 100 kg zvýšení dávky (cca 0,5 mg/kg 1× denně)
Nadroparin	2800 IU (0,3 ml) s.c. 1× denně		U obézních nad 100 kg zvýšení dávky (cca 50 IU/kg 1× denně)
Bemiparin	3500 IU s.c. 1× denně	Snížení dávky při CrCl <30 ml/min, optimálně monitorace aXa	U obézních nad 100 kg zvýšení dávky (5 000 IU 1× denně)
Apixaban**	2× denně 2,5 mg	Vyvarovat se při CrCl <15 ml/min	

* aplikováno pouze v gynekologii u nemocných s malignitou.

pro nemocné s vysokým rizikem VTE v břišní a pánevní chirurgii (anamnéza VTE, imobilizace ≥ 4 dny, operační čas > 2 h, pokročilé stádium onemocnění, věk > 60 let)

U – jednotka, SC – podkožně, C krea – clearance kreatinu, SC – podkožně, PO – orálně, VTE – venózní tromboembolizmus

V České republice není schváleno použití DOAC (apixaban a rivaroxaban) v prevenci VTE asociované s malignitou dle SPC.

Diagnostika CAT

Symptomy DVT jsou nespecifické (otok, bolestivost, barevné změny, zvýšená teplota kůže). **Symptomy PE** (dušnost, bolest na hrudi, hypotenze, tachykardie, synkopa, méně často kašel a hemoptýza) **mohou být mylně považovány za příznaky nádorového onemocnění.**

U onkologických pacientů (na rozdíl od neonkologických) *nezahajujeme diagnostický algoritmus stanovením klinické pravděpodobnosti diagnózy* (např. pomocí Wellsova skóre), neboť sama přítomnost nádoru znamená střední či vysokou pravděpodobnost. Rovněž *není přínosné stanovení D-dimerů* (negativní prediktivní hodnota se uplatní v diagnostice především u neonkologických pacientů).

U onkologických pacientů tedy *provedeme rovnou příslušné zobrazovací vyšetření:*

Při podezření na DVT žil dolních (event horních) končetin – *duplexní sonografi (DUSG) žil* (indikuje praktický lékař, onkolog, internista či jiný ošetřující lékař; provádí angiolog či specialista oboru zobrazovacích metod).

Při podezření na PE *spirální plicní CT angiografi – CTAG* (indikuje internista, kardiolog, onkolog či jiný ošetřující lékař; provádí specialista oboru zobrazovacích metod). U hemodynamicky nestabilních pacientů, pokud není CT dostupné nebo pacient nemůže být transportován, je metodou volby echokardiografické vyšetření u lůžka (provádí kardiolog). Ventilačně-perfúzní (V/Q) plicní scintigrafie je metodou volby u pacientů s kontraindikací spirální plicní CTAG (provádí specialista oboru zobrazovacích metod).

Vzácněji, při nediagnostickém výsledku DUSG žil horních či dolních končetin či při podezření na trombózu splanchnických žil (nebo jiných žil trupu) použijeme CT venografii, případně MR venografii, eventuálně kontrastní venografii (indikuje internista, angiolog onkolog či jiný ošetřující lékař; provádí specialista oboru zobrazovacích metod).

Léčba CAT

Základem terapie je antikoagulační léčba:

1) Iniciální léčba („akutní“)

- zahájena bezprostředně po stanovení diagnózy CAT (případně již při vzniku silného podezření na akutní CAT – do provedení příslušného zobrazovacího vyšetření, které podezření potvrdí či vyvrátí), obvykle tento pojem zahrnuje prvních 1–7 dní (případně 1–21 dní).
- pro iniciální léčbu akutní CAT (u nemocných bez renální insuficience, tj. clearance kreatininu > 30 ml/minutu) je vhodný nízkomolekulární heparin (LMWH) či přímá (nová) orální antikoagulancia (DOAC), ale pro iniciační léčbu lze užít pouze apixaban či rivaroxaban. Při těžké renální insuficienci je možné volit nefrakcionovaný heparin, event. LMWH v redukované dávce s kontrolou hladiny antiXa a případnou adjustací dávky.
- i u onkologických pacientů přichází v úvahu ambulantní léčba, a to zejména v případě nekomplikované DVT, za podmínky dobré spolupráce a absence zřejmého krvácivého rizika. Nemocní se symptomatickou PE bývají obvykle v iniciální fázi hospitalizováni.
- léčbu může provádět internista, angiolog, kardiolog, hematolog nebo onkolog. Žádoucí je spolupráce mezi těmito obory k posouzení rozsahu a závažnosti CAT ze strany internisty, angiologa (či kardiologa) a také k odhadu rizika krvácení či rizika interakcí s protinádorovou léčbou ze strany onkologa.
- v případě DVT by měla být doporučena též kompresní punčocha či bandáž končetiny.
- v nejzávažnějších případech CAT přichází iniciálně v úvahu léčba trombolytická (systémová trombolýza u vysoce rizikové PE či katetrem řízená trombolýza u rozsáhlé ileofemorální DVT), případně endovaskulární trombektomie. Měl by být pečlivě zvážen poměr riziko/benefit, zejména s přihlédnutím k celkovému stavu a prognóze pacienta. Trombolytická léčba je kontraindikována při postižení centrálního nervového systému a při významných rizikových faktorech krvácení.
- incidentální CAT, tj. PE či DVT oligosymptomatické či asymptomatické, náhodně diagnostikované (obvykle pomocí CT v rámci stagingu onkologického onemocnění) mají být rovněž léčeny antikoagulačně; u dobře spolupracujícího pacienta s nízkým rizikem komplikací lze zvolit ambulantní léčbu.

2) Následná antikoagulační terapie („základní“)

- lze podávat LMWH, apixaban, rivaroxaban či edoxaban (edoxaban je možné podávat až po úvodní minimálně pětidenní léčbě LMWH). Léčba by měla trvat minimálně 3, spíše však alespoň 6 měsíců.
- léčbu může provádět internista, angiolog, kardiolog, hematolog nebo onkolog – optimálně za vzájemné spolupráce, s posouzením účinnosti a tolerance léčby a s případným provedením kontrolních zobrazovacích vyšetření (např. kontrolní duplexní žilní sonografie u DVT či kontrolní echokardiografie po rozsáhlé PE).

3) Léčba extendovaná (po dobu časově neohraničenou)

- extenze antikoagulační terapie nad 6 měsíců je vhodná, trvá-li aktivita maligního onemocnění, či pokračuje-li protinádorová léčba (pokud nejsou kontraindikace antikoagulační léčby).
- lze zvolit LMWH (enoxaparin, nadroparin, bemiparin) či DOAC (apixaban, rivaroxaban či edoxaban), některá doporučení připouštějí i warfarin za předpokladu dobré spolupráce nemocného, častých kontrol a pečlivé časté monitorace INR. (Dabigatran v současnosti nemá studii průkazu účinku a bezpečnosti u onkologických nemocných.)
- léčbu může provádět internista, angiolog, kardiolog, hematolog nebo onkolog (případně praktický lékař).
- zvolíme-li extendovanou terapii, je nutno v pravidelných intervalech přehodnocovat poměr riziko/benefit, nejlépe opět konzultací mezi výše uvedenými odborníky.

Volba typu antikoagulační léčby

Pro užití LMWH platí zásady:

- Preference u lumenálních nádorů (či lézí) GIT, případně u nádorů (či lézí) urogenitálního traktu a při vysokém riziku krvácení.
- Preference při progresi malignity.

- Preference při závažnější trombocytopenii ($< 50 \times 10^9/l$).
- Vhodný při emetogenní terapii, nausee, zvracení, poruchách absorpce z GIT.
- Vhodný při riziku lékových interakcí protinádorové léčby s DOAC či warfarinem.
- Není vhodný při pokročilé renální insuficienci či kolísavé funkci ledvin. U renálního selhávání se upravují dávky LMWH podle hladiny anti-Xa. V případě renální insuficience spojené s trombózou dávku LMWH u pacientů s CrCl > 30 není třeba upravovat ; s CrCl = 15–30 se doporučuje upravit dávku a pozastavit léčbu, pokud je CrCl < 15 .

Pro DOAC platí:

- reference u malignit mimo GIT a urogenitální trakt, pro ambulantní léčbu je vhodný apixaban či rivaroxaban (lze je užít již při zahájení léčby – nevyžadují „předléčení“ LMWH)
- Nevhodná v případě anamnézy krvácení z GIT, nepoužívat v případě vysokého rizika krvácení či závažné trombocytopenie.
- Nepoužívat při riziku lékových interakcí (na úrovni P-gp a CYP3A4).
- Nepoužívat při pokročilé renální insuficienci či při kolísavé funkci ledvin. (CrCl < 15 ml/min)
- Nepoužívat u závažnější hepatopatie s koagulopatií.
- Důležitá je compliance k pravidelnému užívání, zejména při dávkování 2x denně (večerní dávka častěji zapomínána – apixaban), nicméně apixaban má současně data o nejvyšší bezpečnosti.

Pro případné užití warfarinu platí:

- Lze zvážit, je-li onkologické onemocnění stabilní či v remisi.
- Volba v případě pokročilé renální insuficience a při extrémních odchylkách hmotnosti.
- Nepoužívat v případě projevů gastrointestinální toxicity protinádorové léčby, kachexie, jaterního selhávání.
- Zásadní význam má compliance pacienta a pravidelná monitorace účinnosti léčby.

Indikace filtru dolní duté žíly:

- Účelem zavedení kaválního filtru je zachytit uvolněné emboly, a chránit tak pacienta před život ohrožující PE.
- Absolutní indikací kaválního filtru je vysoké krvácivé riziko znemožňující podání antikoagulační léčby při akutní PE a/ nebo akutní proximální DVT (tj. postihující popliteální, femorální či zejména pánevní žíly) nebo selhání antikoagulační léčby (tj. recidivující PE i přes adekvátní antikoagulační léčbu).
- Preferovány jsou filtry „dočasné“/odstranitelné (tj. s možností následné volby odstranění filtru do určitého časového limitu, eventuálně jej lze i ponechat).

Selhání antikoagulační léčby – recidiva CAT

- V situaci léčby LMWH intermediální dávkou zvyšujeme na terapeutickou.
- Při léčbě terapeutickou dávkou LMWH kontrolujeme intenzitu další léčby pomocí vyšetření hodnoty antiXa, ev. lze dávku LMWH zvýšit na 120–130 % terapeutické dávky (případně zkusit převod na DOAC).
- Při léčbě DOAC (ev. warfarinem) převádíme na LMWH.
- Inzerce kaválního filtru při život ohrožující „high risk“ PE a trombóze ileofemorální nebo dokonce v přítomnosti trombu v dolní duté žíle.
- Složité situace recidivy CAT při antikoagulační léčbě je vhodné řešit v rámci multidisciplinárního týmu.

Speciální situace

- Větší pozornost by měla být věnována vybraným populacím, z nichž některé jsou ohroženy nedostatečnou bezpečností nebo účinností antikoagulace.
- U pacientů se zhoubným nádorem a trombózou viscerální/splanchnické žíly je doporučena léčba krátkodobou antikoagulací nebo sledování.
- U pacientů s CAT související s centrálním venózním katetrem (CVC), kteří dostávají antikoagulační léčbu, se upřednostňuje ponechat CVC před jeho odstraněním.
- U pacientů s CAT a trombocytopenií je doporučena plná antikoagulační léčba nad $50 \times 10^9/l$, pod $50 \times 10^9/l$ je nutná redukce dávky.

- U renálního selhávání se upravují dávky LMWH podle hladiny anti-Xa. V případě renální insuficience spojené s trombózou dávku LMWH u pacientů s $CrCl > 30$ není třeba upravovat; s $CrCl = 15-30$ se doporučuje upravit dávku a pozastavit léčbu, pokud je $CrCl < 15$.
- U obezity se preferuje LMWH před DOACs, a to i ve vyšších dávkách.
- V těhotenství se doporučuje terapie LMWH.

Farmakologické vlastnosti a dávkování nízkomolekulárních heparinů, fondaparinuxu a přímých orálních antikoagulancií v tabulkách 6, 7 a 8.

Tabulka 6: Základní údaje o nízkomolekulárních heparinech a fondaparinuxu.

	Mechanismus působení	Monitorace efektu	Poločas eliminace	Lékové interakce	Antidotum:
Enoxaparin (Clexane)	Aktivace antitrombinu, inhibice f. Xa a částečně trombinu	Indikace: $CrCl > 30$ ml/min hmotnost > 100 kg věk < 15 let gravida krvácení	5–7 hod.	Farmakokinetické reakce: nejsou. Farmakodynamické interakce: potenciace s jinými antitrombotiky	Protamin jen částečná inhibice.
Nadroparin (Fraxiparine)			3–4 hod.		
Bemiparin (Zibor)			5–6 hod.		
Fondaparinux (Arixtra)	Aktivace antitrombinu, inhibice f. Xa	Metoda: aXa Odběr: 3–4 hod. po aplikaci	17–21 hod.		

Tabulka 7: Dávkování nízkomolekulárních heparinů a fondaparinuxu v léčbě CAT

	Dávka pro 1. měsíc	Následná léčba
Clexane 100 mg (10000IU)/ml	2× denně 1 000 IU(0,1 ml)/10 kg hmotnosti pacienta*	Možno snížit na $\frac{3}{4}$ původní dávky
Clexane Forte 150 mg (15000IU)/ml	1× denně 1 500 IU(0,1 ml)/10 kg hmotnosti pacienta	1× denně 1 500 IU(0,1 ml)/10 kg hmotnosti pacienta
Fraxiparine 9500 IU/ml	2× denně 950 IU(0,1 ml)/10 kg hmotnosti pacienta*	Možno snížit na $\frac{3}{4}$ původní dávky
Fraxiparine Forte 19000 IU/ml	1× denně 1 900 IU(0,1 ml)/10 kg hmotnosti pacienta	Možno snížit na $\frac{3}{4}$ původní dávky
Zibor	5 000 IU při hmotnosti < 50 kg 7 500 IU při hmotnosti 50–70 kg 10 000 IU při hmotnosti > 70 kg	Možno snížit na $\frac{3}{4}$ původní dávky
Arixtra**	5 mg při hmotnosti < 50 kg 7,5 mg při hmotnosti 50–100 kg 10 mg při hmotnosti > 100 kg	Nejsou údaje

* Iniciálně vhodnější dávkování 2× denně

** T.č. nedostupná v ČR, resp. dostupná jen 2,5 mg.

Tabulka 8. Přehled přímých orálních antikoagulancií k léčbě CAT a jejich dávkování

	Mechanismus působení	Poločas plazmatické eliminace (t _{1/2})	Monitorování efektu	Lékové a potravinové interakce	Ukončení efektu
Apixaban (Eliquis)	xabany – přímé inhibitory fakt. Xa	11–14 hod	anti - Xa assay	silné a středně silné inhibitory P-gp a CYP3A4 zvyšují expozici a silné induktory P-gp a CYP3A4 expozici snižují (zpravidla kontraindikovány)	andexanet alfa (v ČR doposud nedostupný), možno zkusit koncentrát koagul. faktorů (Prothromplex Total NF, Ocplex, Beriplex)
Edoxaban (Lixiana)		10–14 hod			
Rivaroxaban (Xarelto)		5–9 hod (ve stř. věku) 11–13 hod (u seniorů)			

	Dávkování v profylaxi TEN (jen po náhradách velkých kloubů)	Dávkování v léčbě TEN	Prodloužená léčba v profylaxi recidivy při aktivním nádorovém onemocnění (> 6 měsíců od akutní příhody)
Apixaban (Eliquis)	2,5 mg dvakrát denně (registr. jen v ortopedii)	10 mg dvakrát denně po dobu prvních 7 dní, poté 5 mg dvakrát denně	2,5 mg dvakrát denně
Edoxaban (Lixiana)	není schválen v indikaci profylaxe VTE	60 mg jednou denně (následující den po ukončení léčby parentálním antikoagulanciem, podávaným po dobu nejméně 5 dnů) nebo 30 mg jednou denně: při středně závažném snížení funkce ledvin, tj. CrCl 15–50 ml/min, při hmotnosti ≤ 60 kg, při komedikaci se silnými inhibitory P-gp (cyklosporin, erythromycin, ketokonazol)	60 mg jednou denně snížení dávky na 30 mg jednou denně: při středně závažném snížení funkce ledvin, tj. CrCl 15–50 ml/min, při hmotnosti ≤ 60 kg, při komedikaci se silnými inhibitory P-gp (cyklosporin, erythromycin, ketokonazol)
Rivaroxaban (Xarelto)	10 mg jedenkrát denně (registr. jen v ortopedii)	15 mg dvakrát denně po dobu prvních tří týdnů a dále 20 mg jednou denně	10–20 mg jednou denně

Farmakologické interakce mezi antikoagulační a onkologickou terapií a rozhodovací schéma léčby CAT viz:

- Musgrave KM, Power K, Laffan M, O'Donnell JS, Thachil J, Maraveyas A. Practical treatment guidance for cancer-associated thrombosis - Managing the challenging patient: A consensus statement. Crit Rev Oncol Hematol. 2022 Mar;171:103599
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35065219/>

*Autorský kolektiv: Česká kooperativní skupina pro prevenci, léčbu a diagnostiku CAT

P. Tesařová, D. Karetová, J. Hirmerová, R. Malý, S. Vokurka, T. Kvasnička, P. Kessler, P. Dulíček, J. Gumulec, V. Maňásek, J. Cvek, J. Prausová, B. Melichar, J. Kopecký, J. Kleinová, P. Aulický, P. Aujezdský, J. Blatný, M. Penka

Literatura:

1. Xu, X., Chlebowski, R. T., Shi, J., Barac, A., & Haque, R. (2019). Aromatase inhibitor and tamoxifen use and the risk of venous thromboembolism in breast cancer survivors. *Breast Cancer Research and Treatment*, 174(3), 785-794.
2. Guo, Z., Huang, Y., Gong, L., Gan, S., Chan, F. L., Gu, C., ... & Wang, S. (2018). Association of androgen deprivation therapy with thromboembolic events in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 21(4), 451-460.
3. Li, L. J., Chen, D. F., Wu, G. F., Guan, W. J., Zhu, Z., Liu, Y. Q., ... & Zhong, N. S. (2018). Incidence and risk of thromboembolism associated with bevacizumab in patients with non-small cell lung carcinoma. *Journal of Thoracic Disease*, 10(8), 5010.
4. Khorana, A. A., Dalal, M., Lin, J., & Connolly, G. C. (2013). Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer*, 119(3), 648-655.
5. Zhu, V. W., Zhao, J. J., Gao, Y., Syn, N. L., Zhang, S. S., Ou, S. H. I., ... & Nagasaka, M. (2021). Thromboembolism in ALK+ and ROS1+ NSCLC patients: A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer*, 157, 147-155.
6. Ratib, S., Walker, A. J., Card, T. R., & Grainge, M. J. (2016). Risk of venous thromboembolism in hospitalised cancer patients in England—a cohort study. *Journal of hematology & oncology*, 9(1), 1-9.
7. Masoud, V., & Pagès, G. (2017). Targeted therapies in breast cancer: New challenges to fight against resistance. *World journal of clinical oncology*, 8(2), 120.
8. Guo, Z., Huang, Y., Gong, L., Gan, S., Chan, F. L., Gu, C., ... & Wang, S. (2018). Association of androgen deprivation therapy with thromboembolic events in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 21(4), 451-460.
9. Semrad, T. J., O'Donnell, R., Wun, T., Chew, H., Harvey, D., Zhou, H., & White, R. H. (2007). Epidemiology of venous thromboembolism in 9489 patients with malignant glioma. *Journal of neurosurgery*, 106(4), 601-608.
10. Porfidia, A., Giordano, M., Sturiale, C. L., D'Arrigo, S., Donadini, M. P., Olivi, A., ... & Pola, R. (2020). Risk of intracranial bleeding in patients with primary brain cancer receiving therapeutic anticoagulation for venous thromboembolism: A meta-analysis. *Brain and Behavior*, 10(6), e01638.
11. Peterson EA, Lee AYY. Update from the clinic: what's new in the diagnosis of cancer-associated thrombosis? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2019 Dec 6;2019(1):167-174.
12. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020 Feb 10;38(5):496-520.
13. Lyman GH, Carrier M, Ay C, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv*. 2021;5(4):927-974. (2021).
14. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2021;160(6):e545-e608.
15. Farge D, Frere C, Connors JM, et al. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol*. 2022;23(7):e334-e347.