

Jana Hirmerová a kolektiv

Trombóza a malignita





Jana Hirmerová a kolektiv

Trombóza a malignita

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.

doc. MUDr. Jana Hirmerová, Ph.D., a kolektiv

Trombóza a malignita

Editorka

doc. MUDr. Jana Hirmerová, Ph.D.

II. interní klinika a Biomedicínské centrum Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Plzeň

Kompletní seznam autorů je uveden na straně 5–6.

Recenzentka

prof. MUDr. Viera Štvrtinová, CSc.

Univerzita Komenského v Bratislavě

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

© Grada Publishing, a.s., 2021

Cover Photo © depositphotos.com 2021

Obrázek 12.1 překreslil a upravil Jiří Hlaváček.

Ostatní obrázky jsou z archivu autorů, není-li uvedeno jinak.

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 7955. publikaci

Jazyková redaktorka Mgr. Helena Kuthanová

Sazba a zlom Jaroslav Kolman

Počet stran 192

Praha 2021

Vytiskla tiskárna FINIDR, s.r.o., Český Těšín

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění však pro autory ani pro nakladatelství nevyplývají žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-271-4140-1 (ePub)

ISBN 978-80-271-4139-5 (pdf)

ISBN 978-80-271-3051-1 (print)

Editorka

doc. MUDr. Jana Hirmerová, Ph.D.

II. interní klinika a Biomedicínské centrum Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Plzeň

Autoři

prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.

Ústav farmakologie 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Praha

doc. MUDr. Petr Dulíček, Ph.D.

IV. interní hematologická klinika Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové

prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D., MHA

Onkologická a radioterapeutická klinika Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Plzeň

MUDr. Jaromír Gumulec

Ústav klinické hematologie Fakultní nemocnice Ostrava

doc. MUDr. Jana Hirmerová, Ph.D.

II. interní klinika a Biomedicínské centrum Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Plzeň

doc. MUDr. Luboš Holubec, Ph.D., MBA

Onkologické oddělení Nemocnice Na Homolce, Praha

MUDr. Miroslav Chochola, CSc.

II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.

II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

MUDr. Petr Kessler

Oddělení hematologie a transfúziologie Nemocnice Pelhřimov

doc. MUDr. Radovan Malý, Ph.D.

I. interní kardiologiologická klinika Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové

MUDr. Jiří Matuška

Cévní ambulance MATMED s.r.o., Hodonín

doc. MUDr. Dalibor Musil, Ph.D.

I. interní klinika kardiologická Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

prof. MUDr. Jan Piřha, CSc.

Laboratoř pro výzkum aterosklerózy Centra experimentální medicíny Institutu klinické a experimentální medicíny, Praha
Interní klinika 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

MUDr. Karel Roztočil, CSc., FIUA

Klinika transplantační chirurgie Institutu klinické a experimentální medicíny, Praha

prof. MUDr. Petra Tesařová, CSc.

Onkologická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Recenzentka

prof. MUDr. Viera Štvrtinová, CSc.

Univerzita Komenského v Bratislavě

Obsah

Předmluva	13
1 Epidemiologie, prognóza a incidence tromboembolické nemoci u onkologických pacientů	15
<i>Karel Roztočil</i>	
1.1 Prognóza pacientů s žilní trombózou	15
1.2 Výskyt žilní trombózy	16
1.3 Tromboembolická nemoc (TEN) v onkologii	17
1.4 Rekurence žilní trombózy	19
2 Rizikové faktory a patofyziologické souvislosti	21
<i>Jana Hirmerová, Luboš Holubec</i>	
2.1 Přímé protrombotické mechanismy	22
2.2 Nepřímé protrombotické mechanismy	23
2.3 Markery aktivace koagulace	24
3 Onkologický screening u pacientů s žilní tromboembolií	26
<i>Debora Karetová</i>	
3.1 Prevalence okultních nádorů u nemocných s neprovokovanou žilní trombózou	26
3.2 Je adekvátní limitovaný, nebo extenzivní onkologický screening u idiopatických trombóz / plicních embolií?	27
3.3 Lze identifikovat rizikové faktory okultní malignity u nemocných s neprovokovanou tromboembolickou nemocí a podle nich řídit rozsah screeningu?	28
4 Současné modality onkologické léčby a jejich trombogenní potenciál	33
<i>Luboš Holubec, Jana Hirmerová</i>	
4.1 Chemoterapie a látky používané v chemoterapeutických režimech	33
4.2 Cílená léčba a imunoterapie	35
4.3 Podpůrná léčba	37
5 Prevence žilního tromboembolismu u pacientů s malignitou	40
<i>Radovan Malý</i>	
5.1 Riziko tromboembolické nemoci u onkologických pacientů	40
5.2 Farmakologická tromboprolaxe u onkologických pacientů	42
6 Diagnostika žilní tromboembolické nemoci u onkologických pacientů	50
<i>Dalibor Musil</i>	
6.1 Metody pro diagnostiku žilní tromboembolické nemoci	50
6.2 Klinická kritéria pro diagnostiku hluboké žilní trombózy	51

6.3	D-dimery	54
6.4	Zobrazovací metody v diagnostice hluboké žilní trombózy.	54
6.5	Zobrazovací metody v diagnostice plicní embolie	55
7	Léčba tromboembolie u onkologických pacientů	57
	<i>Jana Hirmerová</i>	
7.1	Specifika léčby tromboembolické nemoci u onkologických nemocných.....	57
7.2	Antikoagulační léčba u nemocných s tromboembolismem obecně	57
7.3	Léčba tromboembolické nemoci asociované s malignitou.....	61
7.4	Postup při selhání antikoagulační léčby, resp. recidivě tromboembolické nemoci navzdory antikoagulační léčbě ve standardních dávkách	69
7.5	Speciální skupiny pacientů	71
8	Lékové interakce přímých perorálních antikoagulancií u onkologických pacientů	73
	<i>Jan Bultas</i>	
8.1	Jak časté a jak významné jsou lékové interakce DOAC?	74
8.2	Jaký je podklad lékových interakcí?	75
8.3	Jaké rozdíly v koncentraci a expozici DOAC jsou klinicky významné?	77
8.4	Význam interakcí DOAC na farmakodynamickém podkladě, tj. na úrovni ovlivnění účinku léčiva	77
8.5	Význam interakcí DOAC na farmakokinetickém podkladě, tj. na úrovni ovlivnění koncentrace a expozice léčivu	78
8.6	Volba optimálního antikoagulancia při riziku lékové interakce	83
9	Probíhající studie profylaxe a léčby tromboembolické nemoci u onkologických pacientů	86
	<i>Jan Bultas, Debora Karetová</i>	
10	Trombocytopenie u onkologických pacientů – možné příčiny a antikoagulační léčba u onkologických nemocných s tromboembolickou nemocí a trombocytopenií	90
	<i>Petr Dulíček</i>	
10.1	Obecné příčiny trombocytopenie	90
10.2	Klinický obraz	92
10.3	Diagnostika trombocytopenie	92
10.4	Léčba trombocytopenie	93
10.5	Příčiny trombocytopenie v onkologii	93
10.6	Antikoagulační léčba u onkologických nemocných s tromboembolickou nemocí a trombocytopenií	93
10.7	Strategie léčby tromboembolické nemoci u onkologických nemocných s trombocytopenií	94

11 Krvácení po antikoagulační léčbě u onkologických pacientů	97
<i>Petr Kessler</i>	
11.1 Riziko krvácení u onkologických nemocných léčených antikoagulancii	97
11.2 Pacienti s velkým krvácením při antikoagulační léčbě	100
11.3 Pacienti s malým krvácením při antikoagulační léčbě	101
11.4 Pacienti s trombocytopenií	101
12 Endovaskulární léčba syndromu horní duté žíly	104
<i>Miroslav Chochola</i>	
12.1 Patofyziologie	104
12.2 Klinika	105
12.3 Diagnostika	107
12.4 Léčba	109
13 Kavální filtry a jejich místo u nemocných s malignitou	116
<i>Miroslav Chochola</i>	
13.1 Současná indikační kritéria	116
13.2 Typy kaválních filtrů	118
13.3 Metodika implantace kaválního filtru	118
13.4 Odstranění kaválního filtru	119
13.5 Komplikace	121
13.6 Studie s kaválními filtry	123
13.7 Malignita a kavální filtry	125
14 Trombóza v neobvyklých lokalizacích u onkologických pacientů	129
<i>Petr Dulíček</i>	
14.1 Neobvyklé lokalizace trombóz, jejich příčiny	129
14.2 Terapie	131
15 Trombóza centrálního žilního katétru	134
<i>Jaromír Gumulec</i>	
15.1 Patofyziologie	134
15.2 Incidence katéetrové trombózy	137
15.3 Průkaz trombózy centrálního žilního katétru	138
15.4 Prevence rozvoje katéetrové trombózy	139
15.5 Léčba katéetrové trombózy	140
16 Povrchová žilní trombóza u onkologických pacientů	145
<i>Jana Hirmerová</i>	
16.1 Definice povrchové žilní trombózy a její klasifikace	145
16.2 Patofyziologie povrchové žilní trombózy	146
16.3 Epidemiologie povrchové žilní trombózy	146

16.4	Možné komplikace povrchové žilní trombózy	147
16.5	Povrchová žilní trombóza a malignity – epidemiologie	147
16.6	Onkologický screening u nemocných s povrchovou žilní trombózou	148
16.7	Dopad povrchové žilní trombózy na prognózu onkologického pacienta	149
16.8	Diagnóza povrchové žilní trombózy u onkologického pacienta	149
16.9	Léčba povrchové žilní trombózy u onkologických pacientů	150
17	Aterotrombóza u onkologických onemocnění	153
	<i>Jan Piřha</i>	
17.1	Aterotrombóza a onkologická onemocnění	153
17.2	Prevence a léčba aterotrombózy u nádorových onemocnění	156
17.3	Pohled do budoucnosti	158
18	Tromboembolická nemoc u pacientů s velmi pokročilým onkologickým onemocněním – etické otázky	161
	<i>Petra Tesařová</i>	
18.1	Existují standardní doporučení pro léčbu tromboembolické nemoci u onkologických pacientů v terminální fázi?	161
18.2	Je etické rezignovat na profylaxi a léčbu tromboembolické nemoci u nemocných s pokročilou malignitou?	163
18.3	Je třeba léčit náhodně zjištěnou plicní embolií u pokročilého onkologického onemocnění?	164
18.4	Je nutná profylaxe a léčba trombózy centrálních žilních vstupů?	165
19	Onkologický pacient s tromboembolickou nemocí v ambulantní péči (praktický lékař, internista, angiolog, kardiolog)	170
	<i>Jiří Matuška</i>	
19.1	Zásady vyšetření pacienta ve vaskulárně orientované ambulantní praxi s přihlédnutím k možnosti koincidence cévního a onkologického vyšetření	170
19.2	Situace, v nichž se ambulantní lékař může setkat s nádorovým onemocněním	173
20	Závěr	179
	<i>Jana Hirmerová</i>	
	Souhrn	182
	Summary	183
	Seznam zkratk	185
	Rejstřík	187



CLEXANE® CLEXANE® FORTE

PREVENCE A LÉČBA TROMBOEMBOLICKÉ NEMOCI TAKÉ:

- u pacientek ve druhém a třetím trimestru těhotenství*
- u pacientek v době kojení
- u pacientů s poruchou ledvin**
- s bezpečnostním zařízením, které chrání použití jehlu^{1,2}
- může předepsat praktický lékař i specialista^{3***}

Zkrácená informace o přípravcích

CLEXANE 2 000 IU (20 mg)/0,2 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce; CLEXANE 4 000 IU (40 mg)/0,4 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce; CLEXANE 6 000 IU (60 mg)/0,6 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce; CLEXANE 8 000 IU (80 mg)/0,8 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce; CLEXANE 10 000 IU (100 mg)/1 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce; CLEXANE FORTE 12 000 IU (120 mg)/0,8 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce; CLEXANE FORTE 15 000 IU (150 mg)/1 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Složení: Clexane: enoxaparinum natrium 10 000 IU anti-Xa aktivita/1 ml (100 mg/ml) Clexane forte: enoxaparinum natrium 15 000 IU anti-Xa aktivita/1 ml (150 mg/ml). **Indikace, dávkování a způsob podání:** Indikováno u dospělých. **Profylaxe venózní tromboembolické nemoci u chirurgií** u pacientů se středním nebo vysokým rizikem, zejména v ortopedické nebo všeobecné chirurgii, včetně chirurgie nádorových onemocnění. **Střední riziko:** 2 000 IU (20 mg) 1x denně s.c., první dávka 2 hodiny před výkonem, pokračovat v léčbě minimálně 7–10 dní. **Vysoké riziko:** 4 000 IU (40 mg) 1x denně s.c. Po velké ortopedické operaci se doporučuje prodloužit tromboprofylaxi až na 5 týdnů, po břišní nebo pánevní operaci kvůli nádorovému onemocnění až na 4 týdny. **Profylaxe venózní tromboembolické nemoci u interních pacientů s akutním onemocněním** (jako je akutní srdeční nedostatečnost, respirační selhání, těžké infekce nebo revmatické onemocnění) a sníženou pohyblivostí a zvýšeným rizikem vzniku venózní tromboembolické přírody: 4 000 IU (40 mg) 1x denně s.c. nejméně 6–14 dní. **Léčba hluboké žilní trombozy (DVT) a pulmonální embolie (PE)**, mimo PE, která by mohla vyžadovat trombolytickou léčbu nebo operaci: buď 1x denně 150 IU/kg (1,5 mg/kg) nebo 2x denně 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. **Prevence tvorby trombu v mimotělním oběhu během dialýzy:** 100 IU/kg (1 mg/kg) do arteriální linky na začátku dialýzy. Pacienti s vysokým rizikem krvácení: 50 IU/kg (0,5 mg/kg) při dvojitém nebo 75 IU/kg (0,75 mg/kg) při jednoduchém cévním přístupu. **Léčba nestabilní anginy pectoris a infarktu myokardu bez elevace ST segmentu (NSTEMI)** v kombinaci s kyselou acetylsalicylovou: 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. každých 12 hodin, do klinické stabilizace, min. 2 dny, obvykle 2–8 dní. **Léčba akutního infarktu myokardu s elevací ST segmentu (STEMI)** včetně pacientů, u kterých se plánuje koronární farmakologická léčba nebo pacienti s následnou intervenční léčbou – perkutánní koronární intervencí (PCI): bolus 3 000 IU (30 mg) i.v. + 100 IU (1 mg/kg) s.c. následně 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. každých 12 hodin [první dvě s.c. dávky maximálně 1 000 IU (100 mg)] po dobu 8 dní nebo do prouštění z nemocnice spolu s ASA 75–325 mg/den. Při trombolýze: první dávka 15 minut před a 30 minut po začátku fibrinolytické léčby. Při PCI: pokud je doba od podání enoxaparinu >8 hodin, přidat i.v. bolus 0,3 mg/kg. **Starší pacienti:** pro všechny indikace kromě STEMI není potřebná úprava dávek, s výjimkou případů s poruchou funkce ledvin. Při STEMI u pac. ve věku ≥75 let se nepodává i.v. bolus a dávka je 75 IU/kg (0,75 mg/kg s.c.) každých 12 hodin [první 2 dávky maximálně po 7 500 IU (75 mg)]. **Porucha funkce ledvin:** těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu <15–30 ml/min); nutná úprava dávování; nedoporučuje se v terminálním stadiu onemocnění ledvin (clearance kreatininu <15 ml/min) pro nedostatek údajů v této populaci, kromě prevence tvorby trombu v mimotělním oběhu během hemodialýzy. Porucha funkce jater: postupovat s opatrností. Nesmí se podávat intramuskulárně. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na sodnou sůl enoxaparinu nebo jeho deriváty včetně ostatních nízkomolekulárních heparinů (LMWH) nebo na kteroukoli pomocnou látku, anamnéza heparinové indukované trombocytopenie (HIT) zprostředkované imunitou za posledních 100 dní nebo s přítomností cirkulujících protilátek; aktivní klinicky významná krvácení a stavy s vysokým rizikem krvácení, včetně nedávné cévní mozkové příhody s krvácením, se žaludnicími vředy, s přítomností maligního novotvaru s vysokým rizikem krvácení, nedávnou operací mozku, páteře nebo očí, se známým výskytém varixů jícnu nebo podezřením na varixy jícnu, s arteriovenózními malformacemi, s vaskulárními aneurysmaty nebo s velkými intrapřetrápními a intracerebrálními vaskulárními abnormalitami; spinální nebo epidurální anestezie nebo lokální/regionální anestezie, pokud se sodná sůl enoxaparinu použila na léčbu v předcházejících 24 hodinách. **Zvláštní upozornění:** LMWH nelze volně zaměňovat jednotku za jednotku. U pacientů s anamnézou (>100 dní) HIT bez přítomnosti cirkulujících protilátek se má enoxaparin používat s mimořádnou opatrností. Doporučuje se změřit počet trombocytů na začátku léčby, potom měřit pravidelně v průběhu léčby. Při klinických příznacích připomínajících HIT je potřeba změřit počet trombocytů, při významném poklesu počtu trombocytů (30 až 50 % z výchozí hodnoty) se léčba musí okamžitě ukončit. Používání s opatrností při stavech se zvýšeným potenciálem krvácení (porucha hemostázy, peptický vřed v anamnéze, nedávno prodělaná ischemická CMP, těžká arteriální hypertenze, nedávna diabetická retinopatie, neurologický nebo oftalmologický chirurgický výkon, souběžně podávané léky ovlivňující hemostázu). Spinální/epidurální anestezie: riziko neuroaxiálních hematomů. Pravidla a rizika viz SPC. Při LMWH byla hlášena nekroza kůže a kožní vaskulitida, v takových případech je třeba okamžitě léčbu ukončit. Perkutánní koronární revascularizace: nutno dodržovat přesné doporučené intervaly dávování. Postup odstranění sheatu viz SPC. Akutní infekční endokarditida: používaní heparinu se obvykle nedoporučuje. Pokud se jeho použití považuje za absolutně nevyhnutelné, rozhodnutí je třeba udelet jen po pečlivém individuálním posouzení poměru přínosu a rizika. U pacientů s umělou mechanickou srdeční chlopní (včetně těhotných žen), kterým byl podáván enoxaparin za účelem tromboprofylaxe, se zaznamenaly ojedinělé případy trombozy umělé srdeční chlopně. Doporučuje se pečlivě sledování pacientů s nízkou hmotností a obézních. Hepariny mohou potlačit sekreci aldosteronu v nadledvinách, což způsobuje hyperkalemii. LMWHs jsou biologická léčiva. Zdravotnickým pracovníkem se doporučuje zaznamenat obchodní název, číslo série podaného léku do zdravotního záznamu pacienta s cílem zjevit sledovatelnost LMWH. Pro pacienty užívající dávky vyšší než 210 mg/den: tento léčivý přípravek obsahuje více než 24 mg sodíku v jedné dávce, což odpovídá 1,2 % doporučenou maximální denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku. **Těhotenství:** U lidí nejsou údaje o průchodu enoxaparinu placentární bariérou v druhém a třetím trimestru těhotenství, je možné jej používat během těhotenství, jen pokud lékař potvrdí jednoznačnou nezbytnost jeho použití. **Kojení:** CLEXANE se může používat během kojení. **Interakce:** Před začátkem terapie enoxaparinem se doporučuje přerušit léčbu některými léky ovlivňujícími hemostázu, pokud nejsou striktně indikované (systémové salicyláty, ASA a NSAID, jiná trombolýtika a antikoagulantia). S opatrností je možné souběžně podávat: inhibitory agregace trombocytů, dextran 40, systémové glukokortikoidy, léky zvyšující hladinu draslíku. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Sodná sůl enoxaparinu nemá žádný nebo jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: zvýšení jaterních enzymů. Časté: krvácení, hemoragická anémie, trombocytopenie, trombocytóza, alergická reakce, bolest hlavy, kopřivka, nruřivka, grňem, hematom v místě vpichu injekce, bolest v místě vpichu injekce, jiné reakce v místě vpichu injekce. **Uchovávaní:** při teplotě do 25 °C, chránit před mrazem. **Dostupné velikosti balení:** CLEXANE 10 a 50 stříkaček, CLEXANE Forte: 10 stříkaček. **Držitel rozhodnutí o registraci:** sanofi-aventis, s.r.o., Euroros 846/176a, 160 00 Praha 6, Česká republika. **Datum poslední revize textu:** 6. 5. 2020, rev. č.: CLEXANE 2 000 IU (20 mg)/0,2 ml: 16/250/93-A/C, CLEXANE 4 000 IU (40 mg)/0,4 ml: 16/250/93-B/C, CLEXANE 6 000 IU (60 mg)/0,6 ml: 16/250/93-C, CLEXANE 8 000 IU (80 mg)/0,8 ml: 16/250/93-D/C, CLEXANE 10 000 IU (100 mg)/1 ml injekční roztok 16/250/93-E/C, CLEXANE FORTE 12 000 IU (120 mg)/0,8 ml: 16/338/01-A/C, CLEXANE FORTE 15 000 IU (150 mg)/1 ml: 16/338/01-B/C. Před použitím přípravku se seznáme s úplnou informací o přípravku. Jen na lékařský předpis. Částečné hrazení z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Souhrn údajů o přípravku obdržíte na adrese: sanofi-aventis, s.r.o., Euroská 846/176a, 160 00 Praha 6, tel. 233 086 111, fax 233 086 222, www.sanofi-aventis.cz.

* Je pokud lékař potvrdí jednoznačnou nezbytnost použití léčivého přípravku.^{1,2}
 ** Pacientům se středně závažnou (clearance kreatininu 30–50 ml/min) a mírnou (clearance kreatininu 50–80 ml/min) poruchou funkce ledvin není nutné úpravou dávkování. Pacientům se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15–30 ml/min) se doporučuje úprava terapeutických a profylaktických dávkových režimů. U pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin (clearance kreatininu < 15 ml/min) se podávání nedoporučuje.^{1,2}
 *** Dle rozhodnutí Státního ústavu pro kontrolu léčiv bylo léčivým přípravkem CLEXANE®/CLEXANE FORTE® stanoveno indikační omezení. Pro léčivé přípravky CLEXANE a CLEXANE FORTE byly stanoveny podmínky a výše úhrady z prostředků veřejného zdravotního pojištění v rozsahu uvedených indikací, jejich předepisování není omezeno na specializace.³

Reference:
 1. SPC Clexane, datum revize textu 6. 5. 2020
 2. SPC Clexane Forte, datum revize textu 6. 5. 2020
 3. Informace o úhradách, cenách a výši případného doplatku léčivých přípravků hrazených z veřejného zdravotního pojištění [online]. [cit. 12-02-2018]. http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data%5Bsearch_for%5D=clexane&data%5Bcode%5D=&data%5Bcat_group%5D=&data%5Bmaterial%5D=&data%5Bpath%5D=&data%5Bprep%5D=&data%5Bradio%5D=none&data%5Brc%5D=&data%5Bcheckbox%5D%5B%5D=brail=yes&data%5Bcheckbox%5D%5B%5D=brail=no&data%5Bcheckbox%5D%5B%5D=brail-def&data%5Bwith_v%5D=0&search=Vyhledat&data%5Blisting%5D=20

Čluno pro odbornou veřejnost.
 MAT-CZ-2000785-1.0.11/2020
 SANOFI

Předmluva

Pohybujeme se v kruhu, někdo s touto skutečností počítá, jiný nikoliv. Přicházejí a odcházejí módní vlny (a to i v medicíně), zanechávající nadšení v těch, kteří kostým, obraz, místo dovolené či léčebný postup neviděli a nezažili, a vyvolávající moudré a mírné skeptické pokynutí hlavou u těch, co již měli čest vidět, zažít a prožít.

Možnosti onkologické léčby, a budeme zde hovořit pouze o systémové léčbě, se nebyvale rozšířily. Dokážeme ovlivnit onemocnění, kde jsme byli v minulosti zcela bezbranní, de facto máme pouze dvě limitace – první je celkový stav nemocného s jeho komorbiditami, druhou jsou pak úhradová omezení Státního ústavu pro kontrolu léčiv. Celkem logicky se snažíme léčit každého, a to s větší či menší šancí na úspěch. Ten měříme časem do progresse onemocnění, časem do selhání léčby, délkou celkového přežití. Žádné z kritérií úspěchu protinádorové léčby není dokonalé, s časem do progresse spojujeme kvalitu života nemocných, kdy progresse znamená bolest. S měřením celkové doby přežívání to také není jednoduché, řada studií umožňuje po progresi cross over do účinnějšího ramene, celkové přežívání pak významně ovlivňuje následná léčba po ukončení studijní medicíny, která bývá velmi pestrá a neporovnatelná.

V nedávné minulosti i tápající současnosti jsme významně přecenili schopnosti a možnosti kombinace chemoterapie a cílené léčby u generalizovaných solidních malignit, tyto kombinace jsou schopny významně prodloužit přežití, ovšem vyléčení můžeme od nich těžko očekávat. Cílená léčba u solidních malignit pak přidá cca 20 % účinku, když je štěstí. A to jsme zcela zapomněli, že úspěch každé léčebné intervence nezávisí jen na podané léčbě. Úspěch sestává z placebo efektu, léčebné schopnosti přírody (ono „pomoci si sám“) a pak teprve přichází efekt naší intervence, našeho léku. Stále se potýkáme se skutečností, že až na malé výjimky je generalizovaná solidní malignita infaustním onemocněním.

Měli bychom vážit každý krok a jako tvrdé kritérium našeho úspěchu brát v potaz kvalitu života nemocných. Když po zhodnocení výkonnostního stavu nemocného konečně najdeme optimální terapeutický postup léčby pokročilého či metastatického onkologického onemocnění, až s děsivou pravidelností se objevují komplikace bránící úspěšnému pokračování terapie. A tromboembolická komplikace bývá tou nejčastější. Nemocný pak zůstává heparinizován a cíleně onkologicky neléčen, neb jak přítomnost malignity, tak podání cytotoxické léčby zvyšují riziko tromboembolie. Přerušeni léčby přináší nemocnému logický stres z oddálení léčby, zdravotní následky odkladu jsou obtížně stanovitelné.

Byla by vhodná profylaxe nízkomolekulárním heparinem, který má v této indikaci u nemocných data? Samozřejmě, je doporučována profylaxe u všech nemocných na lůžku. Úhradové omezení SÚKL ovšem tuto indikaci nezná a nízkomolekulární heparin není v profylaxi u onkologicky nemocných hrazen. O to více je třeba věnovat pozornost nemedikamentózní profylaxi, mobilizaci nemocných a rehabilitaci. Rehabilitaci před operačním výkonem, nikoliv pouze po něm.

Jedno ze známých onkologických hesel hlásá: Správná léčba správnému pacientovi. Asi by nikdo nechtěl podávat nesprávnou léčbu, zapomínáme však, že správného nemocného si musíme umět někdy vytvořit, ale vždy udržet.

1 Epidemiologie, prognóza a incidence tromboembolické nemoci u onkologických pacientů

Karel Roztočil

Úvod

Určité zjednodušení léčby, ke kterému došlo u žilní trombózy v posledních letech, může vyvolávat dojem, že toto onemocnění už nemá mimořádný dopad. Podobná úvaha ale není namístě, žilní trombóza a její komplikace zůstávají stále závažnou diagnózou. Vyplyvá to z obecných vlastností onemocnění, jako je jeho potenciální mortalita, prognóza, frekvence jeho výskytu, souvislost s jinými chorobnými stavy, možnost asymptomatického průběhu, vysoký výskyt rekurencí, akutní a pozdní komplikace, chronický až celoživotní dopad, snížená kvalita života, nákladnost léčby.

1.1 Prognóza pacientů s žilní trombózou

Prognóza pacientů s žilní trombózou je obecně horší, než si obvykle uvědomujeme. Jak ukazuje tabulka 1.1, v citované studii byla za 2 roky od diagnózy přibližně jedna pětina pacientů zemřelých. Úmrtnost pacientů s žilní trombózou okolo 20 % převyšuje situaci u pacientů s ischemickou chorobou srdeční, které máme v povědomí jako příklad závažného kardiovaskulárního onemocnění. Vysoká mortalita se odehrává především v průběhu prvního roku a nejvíce se na ní podílí přítomnost nádorového onemocnění. Odhaduje se, že asi 20–30 % poprvé prodělaných žilních trombóz má v pozadí přítomnost maligního onemocnění. Další časté příčiny úmrtí představují plicní embolie a krvácivé komplikace. Z tabulky je zřejmé, jakým způsobem byl osud nemocných ovlivněn, pokud byl stav v akutní fázi komplikován plicní embolizací. K úmrtí došlo v tomto případě asi u jedné čtvrtiny osob do 7 dnů a u přeživších pacientů pokračovala vysoká mortalita v dalším období takovým způsobem, že za 2 roky dosahovala 40 % a 5 let přežívala méně než polovina nemocných.

Tab. 1.1 Přežití pacientů s žilní trombózou samotnou a s plicní embolizací (podle Heit et al., 1999)

Čas	Žilní trombóza (v %)	Plicní embolie (v %)
0 dní	97	76,5
7 dní	96,2	71,1
14 dní	95,7	67,7
30 dní	94,5	66,8
90 dní	91,9	62,8
1 rok	85,4	57,4
2 roky	81,4	53,6
5 let	72,6	47,4
8 let	65,2	41,5

Souvislost s maligními onemocněními se ale uplatňuje i opačným způsobem. Studie zaměřená na populaci v Dánsku ukázala významný rozdíl v přežití pacientů s maligními nádory v závislosti na výskytu žilní trombózy. Vznik žilní trombózy odpovídal větší agresivnosti nádorového onemocnění u postižených pacientů. Jen 12 % takových osob přežilo 1 rok, v porovnání s 36 % ve skupině pacientů bez žilní trombózy.

1.2 Výskyt žilní trombózy

1.2.1 Výskyt žilní trombózy v běžné populaci

Roční incidence hluboké žilní trombózy je v běžné populaci udávána v počtu 100–160 případů na 100 000 osob. Frekvence trombóz povrchových žil je o něco vyšší a odhaduje se přibližně v počtu 400 na 100 000 obyvatel za rok. Incidence žilního tromboembolismu je však v různém rozsahu a často mnohonásobně vyšší ve skupinách pacientů s některými klinickými diagnózami.

Vývoj žilní trombózy je možný ve všech věkových obdobích, ale v době od 50 let strmě stoupá v závislosti na stáří. Charakter žilního tromboembolismu se s věkem mění a do popředí se dostávají více plicní embolizace. Symptomatických nefatálních plicních embolizací se odehraje přibližně 20 na 100 000 obyvatel za 1 rok a fatální embolizace, prokázané při sekci, jsou uváděny v počtu 5 případů na 100 000 osob. V obecné populaci platí, že u 1/3 pacientů s TEN se onemocnění manifestuje plicní embolizací a zbývající 2/3 osob mají žilní trombózu. U onkologických pacientů je situace odlišná a 2/3 podíl z celkového počtu trombotických příhod připadá na plicní embolie.

Další rozdíl, související s věkem, je nárůst asymptomatických případů, způsobujících, že prvním projevem onemocnění se může stát fatální příhoda plicní embolie. Bezpříznakový průběh žilního tromboembolismu je poměrně častým nálezem u pacientů s maligními nádory, především v terminálních stádiích, při paliativní péči. U klinicky němě probíhajících případů dochází k plicním embolizacím relativně častěji než u osob s klinickými známkami žilní trombózy. Taková situace je známá v souvislosti s úmrtími hospitalizovaných nemocných, z nichž je asi 10 % způsobeno nedignostikovanou plicní embolizací.

1.2.2 Stavy spojené s žilním tromboembolismem

Seznam klinických situací spojených s různě velkým rizikem tromboembolických příhod je mimořádně dlouhý. Klinické situace, které se nejčastěji uplatňují, jsou obsaženy v tabulce 1.2. Přítomnost maligního onemocnění v tabulce figuruje spolu s infekčními chorobami, imobilizací delší než 2 dny, operací a hospitalizací, ať už aktuálně probíhající, nebo v předchozích 3 měsících. Čísla incidence jednotlivých stavů jsou velmi podobná, pohybují se od 34–45 % a pocházejí z populační studie žilní trombózy u obyvatel amerického města Worcester.

Tab. 1.2 Nejčastější klinické situace spojené s rizikem žilní trombózy v populaci (podle Spencer et al., 2006)

Klinická situace	Riziko žilní trombózy (v %)
imobilizace	45
hospitalizace	39
operace	34
malignita	34
infekce	34

1.3 Tromboembolická nemoc (TEN) v onkologii

1.3.1 Incidence TEN u onkologických pacientů

Výskyt žilního tromboembolismu u maligních onemocnění je v souhrnu udáván okolo 14 případů na 1000 osob za rok. V souboru pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním je počet případů několikanásobně vyšší – okolo 70 na 1000 osob za rok. K trombózám dochází nejčastěji v prvních 3 měsících od diagnózy nádorového onemocnění a ve většině případů se jedná o postižení žil na dolních končetinách, výskyt trombóz na horních končetinách je přibližně 10krát nižší. Vazba mezi nádorovými onemocněními a žilní trombózou má dopad na jeho průběh jak z hlediska morbidity, tak mortality.

Ke vzniku trombotické příhody může dojít v průběhu léčby již dříve zjištěného nádorového onemocnění – tak je tomu přibližně u 20 % všech žilních trombóz v době diagnózy. Méně často se onemocnění v úvodu tváří jako idiopatické a malignita je zjištěna až s odstupem měsíců, ale i několika let od trombotické příhody. Žilní trombóza tak může vést k dalším vyšetřením prokazujícím do té doby němé maligní stavy. Retrospektivní studie ukazují, že nejvíce (více než 50 %) takových maligních onemocnění je odhaleno do 6 měsíců, dalších 25 % do 1 roku, do 5 let asi 10 % a interval delší než 5 let je asi u 8 % případů.

1.3.2 Vliv typu nádoru

Incidence žilního tromboembolismu je významně zvýšena u všech typů maligních nádorů. Vliv nádorových onemocnění není ale ve všech případech stejný. Liší se v závislosti na jeho typu, stadiu, lokalizaci a prováděné léčbě. Ukazují to údaje z rozsáhlých registrů onkologických pacientů, zahrnujících až stovky tisíc osob.

Tabulka 1.3 uvádí frekvenci jednotlivých typů nádorů u pacientů s žilní trombózou zjištěnou v populaci Olmsted County v USA, která je v působnosti Mayo Clinic. Výsledné počty jsou standardizované podle věku a pohlaví a vyjadřují, v jakém poměru převyšují výskyt očekávaný podle registru onemocnění. Je zřejmé, že nejvyšší prevalence se týká nádorů mozku a pankreatu. Nejnižší frekvence byla spojena s nádory v kolorektální lokalizaci a s karcinomem prostaty.

Pro stratifikaci rizika TEN u onkologických pacientů se v používaných skórovacích systémech za vysoce rizikové považují nemocní s lymfomem, karcinomy plic, močo-

vého měchýře, testes a s gynekologickými nádory. Za ještě závažnější – velmi vysoce rizikové – jsou pak považovány nádory pankreatu a žaludku.

Tab. 1.3 Prevalence jednotlivých typů nádorů u pacientů s žilním tromboembolismem v poměru k předpokládanému výskytu v populaci (podle Petterson et al., 2015)

Typ nádoru	Relativní frekvence
mozek	47,2
pankreas	42,0
jiné gastrointestinální nádory	30,9
lymfom	28,8
leukemie	19,8
žaludek	18,2
myelom	14,0
ledviny	13,9
plíce	13,0
ovarium	13,0
myeloproliferativní onemocnění	12,6
močový měchýř	11,0
melanom	9,7
prs	8,6
gynekologické nádory	8,4
prostata	7,9
kolon/rektum	7,3

1.3.3 Vliv stadia maligního onemocnění

Řada studií ukázala, že existuje rozdíl v riziku u nádorů s výsevem metastáz, které jsou provázeny významně vyšším rizikem žilních trombóz, dosahujícím přibližně dvojnásobku ve srovnání s lokalizovanými tumory. Zvyšující se riziko žilního tromboembolismu v závislosti na pokročilosti nádorového onemocnění ilustrují výsledky pocházející z populační studie v Dánsku, obsažené v tabulce 1.4. Incidence u pacientů v IV. stadiu onemocnění dosahovala sedminásobku frekvence v počátečních stadiích.

Tab. 1.4 Výskyt tromboembolických příhod v závislosti na stadiu nádorového onemocnění (podle Cronin-Fenton et al., 2010)

Stadium	Incidence / 1000 případů	Relativní riziko
I.	4,4	2,9
II.	4,9	2,9
III.	11,1	7,5
IV.	27,7	17,1

Na výskyt žilního tromboembolismu působí také celá řada preparátů používaných k chemoterapii nádorových onemocnění. Platí to pro tamoxifen, thalidomid, cispla-

tinu, asparaginázu, 5-fluorouracil, bevacizumab, gemtuzumab ozogamicin, rekombinantní erythropoetin, leukocytární růstové faktory a další přípravky zvyšující riziko vývoje trombotické příhody (blíže viz kapitola 4). Intenzivní chemoterapie zahájená po průkazu maligního onemocnění je spojena s významně vyšším rizikem žilního tromboembolismu, který je považován za hlavní příčinu zvýšené mortality u léčených osob. Výsledky registru RIETE ukázaly v těchto případech 26% mortalitu ve srovnání s 4% úmrtností u osob bez nádorů.

1.4 Rekurence žilní trombózy

Obecný sklon k rekurencím tromboembolických příhod je přítomným nádorovým onemocněním významně posílen. Opakovaná příhoda má obvykle stejnou klinickou manifestaci, trombózu nebo plicní embolizaci, jako při první příhodě. Jak bylo zjištěno při dlouhodobém sledování pacientů, největší riziko rekurencí je v prvních měsících až v 1 roce po ukončení antikoagulační léčby akutní trombotické příhody. Oproti tomu hyperkoagulační situace při nádorovém onemocnění se projevuje vysokým sklonem k rekurencím i při probíhající a terapeuticky účinné antikoagulační léčbě – 21 % ve srovnání se 7 % za 1 rok u osob bez nádorů. S odstupem od akutní příhody se pravděpodobnost opakované žilní tromboembolické příhody snižuje, avšak ani po desetiletém sledování není na nulové úrovni. Významně vyšší výskyt rekurencí byl pozorován u pacientů s trvale se uplatňujícími rizikovými faktory než u osob s dočasnými rizikovými situacemi. U pacientů s nádorovým onemocněním je riziko rekurence více než trojnásobné ve srovnání s osobami bez malignity. Také rekurence žilního tromboembolismu vykazují závislost na typu nádoru a jejich nejvyšší počty byly zjištěny při karcinomech plic a u gastrointestinálních tumorů.

Závěr

Maligní onemocnění patří mezi nejčastější klinické stavy v populaci spojené s žilním tromboembolismem. Nádorové onemocnění je v anamnéze u přibližně 20 % pacientů v době diagnózy žilní trombózy. Riziko vzniku žilní trombotické příhody se liší v závislosti na typu nádoru, stadiu, lokalizaci a použité léčbě. Nejvyšší incidence se týká nádoru mozku a pankreatu. Nejnižší výskyt je udáván u kolorektálních nádorů a u karcinomu prostaty. Riziko u metastazujících nádorů je významně vyšší než u lokalizovaných tumorů. Intenzivní chemoterapie je spojena se zvýšeným rizikem žilního tromboembolismu a několikanásobně vyšší mortalitou ve srovnání s osobami bez nádorů. Hyperkoagulační situace u pacientů s nádorovým onemocněním se projevuje vysokým sklonem k rekurencím žilního tromboembolismu při probíhající antikoagulační léčbě.

Literatura

- Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005;293:715–722.
- Brunson AM, Keegan THM, Mahajan A, et al. Cancer associated venous thromboembolism: incidence and impact on survival. *Thromb Res*. 2018;164(1):S178–S180.

- Cronin-Fenton DP, Sondergaard F, Pedersen LA, et al. Hospitalization for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population-based cohort study in Denmark 1997–2006. *Brit J Cancer*. 2010;103:947–953.
- Gary T, Belaj K, Steidl K, et al. Asymptomatic deep vein thrombosis and superficial vein thrombosis in ambulatory cancer patients: impact on short-term survival. *Brit J Cancer*. 2012;107:1244–1248.
- Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Arch Intern Med*. 1999;159(5):445–53.
- Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nar Rev Cardiol*. 2015;12(8):464–474.
- Mahajan A, Brunson A, White R, et al. The epidemiology of cancer-associated venous thromboembolism: an update. *Sem Thromb Hemost*. 2019;45:321–325.
- Petterson TM, Marks RS, Ashrani AA, et al. Risk of site-specific cancer incident venous thromboembolism: a population-based study. *Thromb Res*. 2015;135:472–478.
- Saba HI, Khalil FK, Morelli GA, et al. Thromboembolism preceding cancer: a correlation study. *Am J Hematol*. 2003;72:109–114.
- Schulman S, Zondag M, Linkins L, et al. Recurrent venous thromboembolism in anticoagulated patients with cancer: management and short-term prognosis. *J Thromb Hemost*. 2015;13:1010–1018.
- Sheth RA, Niekamp A, Quencer KB, et al. Thrombosis in cancer patients: etiology, incidence, and management. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017;7(3):S178–S185.
- Spencer FA, Emery C, Lessard D, et al. The Worcester venous thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med*. 2006;21:722–732.
- Streiff MB. Association between cancer types, cancer treatments, and venous thromboembolism in medical oncology patients. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2013;11(6):349–357.
- Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, et al. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 2013;122(10):1712–1723.
- White C, Noble SIR, Watson M, et al. Prevalence, symptom burden, and natural history of deep vein thrombosis in people with advanced cancer in specialist palliative care units (HIDDEN): a prospective longitudinal observational study. *Lancet Haematol*. 2019;6:e79–88.