

Profylaxe a léčba tromboembolické nemoci u pacientů s mnohočetným myelomem

Petr Kessler

Oddělení hematologie a transfuziologie, Nemocnice Pelhřimov

Incidence tromboembolické nemoci (TEN) u pacientů s mnohočetným myelomem (MM) je významně zvýšena, riziko TEN je dále zvýšeno během indukční chemoterapie, zejména pokud je použita kombinace thalidomidu nebo lenalidomidu s prednisonem nebo vysokou dávkou dexametazonu, zatímco terapie obsahující bortezomib není spojena s rizikem trombotických komplikací. Efektivita farmakologické tromboprophylaxe s použitím nízkomolekulárního heparinu (LMWH), acetylsalicylové kyseliny (ASA) nebo warfarinu byla prokázána v řadě nerandomizovaných srovnávacích studií a nyní jsou čerstvě k dispozici výsledky jedné randomizované studie. U pacientů s MM je během indukční terapie obsahující thalidomid nebo lenalidomid v kombinaci s kortikoidy a/nebo anthracykliny doporučena farmakologická tromboprophylaxe. Nízkomolekulární hepariny jsou preferované u většiny pacientů, pacientům s mechanickou chlopenní náhradou by měl být podáván warfarin. ASA je považována za rozumnou alternativu, zejména pro pacienty s další indikací protideštičkové léčby. Optimální léčba TEN u pacientů s MM nebyla určena, nicméně, stejný přístup jako u jiných pacientů s malignitou se jeví jako nejvhodnější. Tito pacienti by měli být léčeni po dobu 6 měsíců LMWH. Počáteční terapeutická dávka může být po měsíci snížena na 2/3–3/4. Po 6 měsících by měla být další léčba přehodnocena a měla by být zvážena následná dlouhodobá léčba LMWH nebo warfarinem, pokud není dosaženo kompletní remise MM.

Klíčová slova: mnohočetný myelom, tromboembolická nemoc, tromboprophylaxe, nízkomolekulární heparin.

Prophylaxis and treatment of venous thromboembolism in patients with multiple myeloma

The incidence of venous thromboembolism (VTE) is markedly increased in patients with multiple myeloma (MM); furthermore, the risk of VTE is increased during the induction phase of therapy, especially if a combination of thalidomide or lenalidomide with high dose dexamethasone or prednisone is used, while therapy containing bortezomib is not associated with risk of thrombotic complications. The effectiveness of pharmacological thromboprophylaxis using low-molecular-weight heparin (LMWH), acetylsalicylic acid (ASA) or warfarin has been demonstrated in numerous non-randomized comparative studies, and the results of one randomized trial are recently available. Pharmacological thromboprophylaxis is recommended in patients with MM during the induction therapy containing thalidomide or lenalidomide combined with corticosteroids and/or anthracyclines. LMWH is the preferred mode of thromboprophylaxis in most patients; warfarin should be used in patients with mechanical heart valve. ASA is considered as a reasonable alternative, especially for patients with another indication of antiplatelet therapy. The optimal therapy of VTE in patients with MM is not well established; however, the same approach as in other patients suffering from malignancy seems to be suitable. These patients should be treated with LMWH for the first 6 months. The initial therapeutic dose can be reduced to 2/3–3/4 after one month. The therapy should be reevaluated after 6 month and subsequent long-term therapy using LMWH or warfarin should be considered, unless complete remission of myeloma is reached.

Key words: multiple myeloma, venous thromboembolism, thromboprophylaxis, Low-molecular-weight heparin.

Onkologie 2011; 5(3): 160–162

Úvod

Mnohočetný myelom (MM) je onemocnění spojené se zvýšeným rizikem tromboembolické nemoci (TEN). Tato skutečnost je známa již přes 40 let, tedy dávno před zavedením moderních léčebných postupů (1). V rozsáhlé studii zahrnující přes 4 miliony amerických veteránů (2) byla zjištěna incidence hluboké žilní trombózy u pacientů s MM 8,7/1 000 pac. let, tedy 9,2× vyšší než u ostatních pacientů. V téže studii byla zjištěna i vyšší incidence TEN u pacientů s monoklonální gamapatií nejasného významu (MGUS), a to 3,3× vyšší než u ostatní populace. V rozsáhlé švédské studii (3) byla sledována incidence TEN u 18 627 pacientů s MM a u 5 326 pacientů s MGUS a byla zjištěna v 1. roce po diagnóze 7,5× vyšší incidence TEN a 1,9× vyšší incidence tepenné trombózy u pacientů s MM a 3,4× vyšší incidence TEN a 1,7× vyšší incidence tepenné trombózy u pacientů

s MGUS. V dalších letech sledování byla incidence trombotických příhod nižší než v 1. roce po diagnóze, ale stále významně vyšší než v kontrolní skupině. Dosud méně známé zvýšené riziko tepenné trombózy u pacientů s MM bylo zjištěno i v další studii (4).

TEN je onemocnění s multifaktoriální genezí (5), jehož incidence se zvyšuje s věkem (6). Nádorové onemocnění obecně je považováno za rizikový faktor vzniku TEN, pacienti se zhoubným nádorem mají zhruba 7× vyšší riziko než osoby bez nádorového onemocnění (7).

K dalším významným rizikovým faktorům vzniku TEN u hospitalizovaných interních nemocných patří anamnéza již prodělané tromboembolické příhody, známý trombofilní stav, vyšší věk, paréza dolních končetin, imobilizace a akutní onemocnění vyžadující hospitalizaci na jednotce intenzivní péče (8).

Riziko TEN spojené s léčbou

U pacientů s mnohočetným myelomem se kromě uvedených obecných rizikových faktorů uplatňuje také modalita léčby. Do popředí zájmu se tato problematika dostala v souvislosti se zavedením kombinované léčby zahrnující thalidomid (9, 10), nicméně i kombinovaná konvenční chemoterapie zahrnující anthracykliny a pulzní dexametazon (VAD, VID) přináší nezanedbatelné riziko trombózy (11). Zatímco indukční léčba samotným thalidomidem přináší riziko TEN jen kolem 3–4% (12, 13), kombinace s dexametazonem zvyšuje riziko na 12–26% (14, 15). Kombinovaná chemoterapie s thalidomidem přináší v primoléčbě MM riziko TEN až 34% (16). Léčba relapsu je spojena s nižším rizikem TEN než primoléčba (17).

Lenalidomid v kombinaci s dexametazonem je rovněž trombogenní, i když nevýznamně méně než thalidomid. Incidence TEN při léčbě nově dia-

gnostikovaného MM lenalidomidem v kombinaci s vysokou dávkou dexametazonu je 11,1 % (18) a podobná je i incidence TEN při stejné léčbě relabujícího MM (19, 20). Vzhledem k tomu, že riziko TEN při léčbě lenalidomidem s dexametazonem se stalo již obecně známé, byla v dalších studiích vždy použita nějaká forma tromboprofylaxe a tedy nejsou k dispozici dostatečná data o incidenci TEN při primoléčbě zahrnující lenalidomid a kombinovanou chemoterapii bez profylaxe.

Kombinovaná léčba s bortezomibem nepředstavuje na rozdíl od lenalidomidu a thalidomidu zvýšené riziko TEN, což může souviset s antiagregačním působením bortezomibu – snižuje agregaci indukovanou ADP (21).

Patofyziologie trombózy u mnohočetného myelomu

O patofyziologických zvláštlostech trombózy u pacientů s MM zatím nemáme ucelený přehled. Zdá se však, že se zde uplatňuje ve zvýšené míře elevace faktoru VIII a von Willebrandova faktoru (22, 23) již před zahájením léčby, která se nadále zvyšuje během indukční terapie. Zvýšení hladiny fibrinogenu je výraznější po léčbě thalidomid – adriamycin – dexametazon než po léčbě VAD (22). Bylo pozorováno též snížení proteinu S (24) a non-leidenská APC rezistence (25). Při léčbě thalidomidem byla zjištěna aktivace trombocytů (26). U MM stejně jako v jiných případech zvýšeného rizika TEN je diskutován význam mikropartikulí nesoucích aktivitu tkáňového faktoru, které jsou zvýšeny, po léčbě obecně klesají, ale zůstávají zvýšené u pacientů s TEN (27).

Profylaxe trombózy u mnohočetného myelomu

Základním lékem používaným v profylaxi TEN je heparin, resp. nízkomolekulární hepariny (LMWH). Podle doporučení American College of Chest Physicians (ACCP) by neměla být acetylsalicylová kyselina (ASA) používána k profylaxi TEN (28), protože její účinnost zdaleka nedosahuje účinnosti LMWH.

Pozitivní účinek LMWH u pacientů s MM léčených thalidomidem v kombinaci s kortikoidy nebo chemoterapií byl zjištěn v několika menších nerandomizovaných studiích. V americké studii (29) nedošlo u pacientů léčených thalidomidovým režimem ke snížení rizika TEN podáváním 1 mg warfarinu denně, ale léčba enoxaparinem 40 mg denně dokázala výskyt TEN významně snížit. Významné byly poznatky z Palumbovy studie (30), kdy u pacientů léčených kombinací Melfalan-Prednison-Thalidomid byl pozorován výskyt TEN ve 20 % a po přidání 40 mg enoxa-

parinu denně došlo ke snížení incidence TEN u těchto pacientů na 3 %. Ve studii České myelomové skupiny (11) byl prokázán efekt LMWH na snížení rizika TEN u pacientů s MM léčených konvenční chemoterapií VAD nebo VID, nadto byl prokázán efekt závislý na dávce, kdy u pacientů léčených LMWH v dávce vyšší než 70 IU/kg denně byla TEN zcela eliminována. LMWH představuje účinnou profylaxi TEN i při léčbě lenalidomid + dexametazon (31). V italské studii (32) byl použit warfarin ve fixní malé dávce (1,25 mg denně) u pacientů léčených kombinací thalidomidu s dexametazonem, což vedlo ke snížení rizika TEN z 26 na 12 %; toto však nelze považovat za dostatečný efekt.

Aspirin, jakkoli je v literatuře zabývající se profylaxi TEN považován za neakceptovatelný, byl použit u pacientů s MM opakovaně, a to jak při léčbě thalidomidovými, tak lenalidovými režimy (33).

V březnu 2011 byly uveřejněny výsledky první randomizované studie (34) porovnávající u pacientů s nově diagnostikovaným MM léčených thalidomidovým režimem antitrombotickou profylaxi LMWH (enoxaparin 40 mg denně), ASA 100 mg denně a nízkodávkovaným warfarinem (1,25 mg denně). Bylo randomizováno 667 pacientů, primárním sledovaným výsledkem byl výskyt závažné TEN nebo akutní kardiovaskulární příhody nebo náhlá smrt během prvních 6 měsíců. Při léčbě LMWH byl výskyt těchto příhod 5 %, při léčbě ASA 6,4 % a při léčbě warfarinem 8,2 %. Rozdíly nebyly statisticky významné, významnější byly v podskupině starších pacientů.

Podle doporučení panelu expertů (35) pro profylaxi TEN u pacientů léčených thalidomidem nebo lenalidomidem je doporučeno podávat LMWH všem pacientům, kteří jsou léčeni současně vysokou dávkou dexametazonu nebo doxorubicinu. U ostatních pacientů je doporučeno zvážit přítomnost rizikových faktorů (vysoký věk, anamnéza prodělané TEN, centrální žilní katétr, komorbidita jako infekce, diabetes mellitus, srdeční onemocnění, imobilizace, vrozená trombofilie nebo operační výkon) a při přítomnosti více než 1 rizikového faktoru je doporučeno podávat LMWH, při nižším riziku je možno léčit ASA.

Podle v současné době platných doporučení České myelomové skupiny (36) je doporučeno rozdělit léčebné režimy do 3 skupin:

■ Režimy s vysokým rizikem:

Léčba nově diagnostikovaných pacientů režimy obsahujícími nejméně 2 z těchto léků: thalidomid, lenalidomid, dexametazon, prednison, anthracykliny.

■ Režimy se středním rizikem:

Léčba relapsu režimy obsahujícími nejméně 2 z těchto léků:

Thalidomid, lenalidomid, dexametazon, prednison, anthracykliny.

■ Režimy s nízkým rizikem:

Léčba režimy obsahujícími bortezomib nebo konvenční chemoterapii (s výjimkou režimů s kombinací anthracyklinů a kortikoidů).

Faktory zvyšující riziko o 1 stupeň jsou: upoutání na lůžko, fraktura končetiny, diabetes mellitus, infekce, nefrotický syndrom, srdeční nedostatečnost (NYHA III-IV nebo otoky DK), respirační insuficience, paréza nebo plegie končetiny, zavedený centrální žilní katétr, rozsáhlé varixy, obezita (BMI > 30), známá vrozená nebo získaná trombofilní laboratorní odchylka, duplicitní malignita, současná léčba estrogeny (nebo ukončená před méně než 3 měsíci). Anamnéza prodělané tromboembolické příhody posouvá riziko automaticky do vysokého stupně.

Po stanovení stupně rizika je pak doporučen následující postup:

1. Vysoký stupeň rizika:

Základní opatření: LMWH 100 IU/kg 1x denně*.

U pacientů s umělou chlopní: ponechat warfarin, kontroly INR nejméně á 14 dní, při nemožnosti dosáhnout stabilní INR převést na LMWH 100 IU/kg 2x denně*.

2. Střední stupeň rizika:

Základní opatření: LMWH 50 IU/kg 1x denně*.

Na základě výsledků výše uvedené randomizované studie (34) je možno u těchto pacientů považovat za adekvátní postup i léčbu ASA 100 mg denně, zejména pokud již ASA užívají z jiné indikace.

U pacientů s umělou chlopní: ponechat warfarin, kontroly INR nejméně á 14 dní, při nemožnosti dosáhnout stabilní INR převést na LMWH 100 IU/kg 2x denně*.

3. Nízký stupeň rizika:

Základní opatření: jen fyzikální opatření (mobilizace, cvičení, řádná hydratace, elastické punčochy).

U pacientů se současnou indikací Aspirinu: Aspirin 100 mg/den.

U pacientů s umělou chlopní: ponechat warfarin, kontroly INR nejméně á 14 dní, při nemožnosti dosáhnout stabilní INR převést na LMWH 100 IU/kg 2x denně*.

*Uvedené dávkování LMWH platí pro nadroparin, enoxaparin a dalteparin.

Anamnéza prodělané tromboembolické příhody by měla být důvodem k volbě režimu s bortezomibem v první linii léčby.

Léčba TEN u pacientů s mnohočetným myelomem

Speciální doporučení pro léčbu TEN u pacientů s MM neexistují, nicméně, optimální přístup u této skupiny nemocných vychází z výsledků studie CLOT (37). V této studii byli pacienti randomizováni k šestiměsíční léčbě warfarinem nebo k léčbě dalteparinem v dávce 200 IU/kg 1× denně první měsíc, následně pak 150 IU/kg 1× denně po dobu dalších 5 měsíců. Léčba dalteparinem vedla ke snížení rekurence trombózy (9% vs. 17%, $P=0,002$), současně byl pozorován statisticky nevýznamný trend ke snížení rizika krvácení (14% vs. 19%) a ke zvýšení rizika velkého krvácení (6% vs. 4%). Další studie přinesly podobné výsledky a v jejich metaanalýze (38) byla potvrzena redukce rekurence VTE při léčbě LMWH oproti léčbě warfarinem ($HR=0,47$, 95% CI 0,32–0,71). Podle současných českých doporučení pro profylaxi a léčbu TEN v onkologii (39) je pacientům s nádorovým onemocněním a TEN doporučena léčba LMWH po dobu 6 měsíců – 1. měsíc plnou antikoagulační dávkou, dalších 5 měsíců dávkou představující 2/3–3/4 původní dávky. Po 6 měsících by mělo být rozhodnuto o další léčbě (LMWH nebo warfarin) na základě komplexního zhodnocení stavu nemocného.

Závěr

Mnohočetný myelom je onemocněním charakterizované zvýšeným rizikem TEN, toto riziko je významně zvýšeno při léčbě režimy obsahujícími thalidomid, lenalidomid, dexametazon, prednison a antracykliny. Režimy obsahující bortezomib přináší nižší riziko tromboembolických příhod. Většinu trombotických příhod je možno zabránit farmakologickou profylaxí, nejprínosnější jsou v této indikaci nízkomolekulární hepariny. Terapie TEN u pacientů s MM by měla být vedena stejně, jako u ostatních pacientů s nádorovým onemocněním, doporučena je nejméně šestiměsíční terapie LMWH.

Literatura

- Catovsky D, Iliku NB, Pitney WR, et al. Thromboembolic complications in myelomatosis. *Br Med J* 1970; 3: 438–439.
- Kristinsson SY, Fears TR, Gridley G, et al. Deep vein thrombosis after monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. *Blood* 2008; 112: 3582–3586.
- Kristinsson SY, Pfeiffer R, Björkholm M, et al. Arterial and venous thrombosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: a population-based study. *Blood* 2010; 115: 4991–4998.
- Libourel EJ, Sonneveld P, van der Holt B, et al. High incidence of arterial thrombosis in young patients treated for multiple myeloma: results of a prospective cohort study. *Blood* 2010; 116(1): 22–26.
- Ehrenforth S, Nemes L, Mannhalter C, et al. Impact of environmental and hereditary risk factors on the clinical manifestation of thrombophilia in homozygous carriers of factor V: G1691A. *J Thromb Haemost* 2004; 2(3): 430–436.
- Deitelzweig SB, Johnson BH, Lin J, et al. Prevalence of clinical venous thromboembolism in the USA: current trends and future projections. *Am J Hematol* 2011; 86(2): 217–220.
- Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005; 293: 715–722.
- Spyropoulos AC, Anderson FA Jr, Fitzgerald G, et al. Predictive and Associative Models to Identify Hospitalized Medical Patients at Risk for Venous Thromboembolism. *Chest* 2011 Mar 24. [Epub ahead of print].
- Zangari M, Anaissie E, Barlogie B, et al. Increased risk of deep vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood* 2001; 98(5): 1614–1615.
- Bowcock S, Rassam SM, Ward SM, et al. Thromboembolism in patients on thalidomide for myeloma. *Hematology* 2002; 7(1): 51–53.
- Kessler P, Pour L, Gregora E, et al. Low molecular weight heparins for thromboprophylaxis during induction chemotherapy in patients with multiple myeloma. *Klinická onkologie*, 2011 v tisku.
- Weber D, Rankin K, Gavino M, et al. Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 16–19.
- Rajkumar SV, Gertz MA, Lacy MQ, et al. Thalidomide as initial therapy for early-stage myeloma. *Leukemia* 2003; 17: 775–779.
- Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, et al. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 431–436.
- Cavo M, Zamagni E, Tosi P, et al. First-line therapy with thalidomide and dexamethasone in preparation for autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Haematologica* 2004; 89: 826–831.
- Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, et al. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2006; 354(10): 1021–1030.
- Zangari M, Barlogie B, Thertulien R, et al. Thalidomide and deep vein thrombosis in multiple myeloma: risk factors and effect on survival. *Clin Lymphoma* 2003; 4(1): 32–35.
- Gay F, Hayman SR, Lacy MQ, et al. Lenalidomide plus dexamethasone versus thalidomide plus dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma: a comparative analysis of 411 patients. *Blood* 2010; 115: 1343–1350.
- Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007; 357: 2123–2132.
- Wang M, Dimopoulos MA, Chen C, et al. Lenalidomide plus dexamethasone is more effective than dexamethasone alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma regardless of prior thalidomide exposure. *Blood* 2008; 112: 4445–4451.
- Avcu F, Ural AU, Cetin T, et al. Effects of bortezomib on platelet aggregation and ATP release in human platelets, in vitro. *Thromb Res* 2008; 121(4): 567–571.
- van Marion AM, Auwerda JJ, Lisman T, et al. Prospective evaluation of coagulopathy in multiple myeloma patients before, during and after various chemotherapeutic regimens. *Leuk Res* 2008; 32: 1078–1084.
- Minnema MC, Fijnheer R, De Groot PG, et al. Extremely high levels of von Willebrand factor antigen and of procoagulant factor VIII found in multiple myeloma patients are associated with activity status but not with thalidomide treatment. *J Thromb Haemost* 2003; 1(3): 445–449.
- Auwerda JJ, Sonneveld P, de Maat MP, et al. Prothrombotic coagulation abnormalities in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica* 2007; 92(2): 279–280.
- Zangari M, Saghaifar F, Anaissie E, et al. Activated protein C resistance in the absence of factor V Leiden mutation is a common finding in multiple myeloma and is associated with an increased risk of thrombotic complications. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002; 13(3): 187–192.
- Dunkley S, Gaudry L. Thalidomide causes platelet activation, which can be abrogated by aspirin. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1323–1325.
- Auwerda JJ, Yuana Y, Osanto S, et al. Microparticle-associated tissue factor activity and venous thrombosis in multiple myeloma. *Thromb Haemost* 2011; 105(1): 14–20.
- Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133(Suppl 6): 381S–453S.
- Zangari M, Barlogie B, Anaissie E, et al. Deep vein thrombosis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide and chemotherapy: effects of prophylactic and therapeutic anticoagulation. *Br J Haematol* 2004; 126: 715–721.
- Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367(9513): 825–831.
- Klein U, Kosely F, Hillengass J, et al. Effective prophylaxis of thromboembolic complications with low molecular weight heparin in relapsed multiple myeloma patients treated with lenalidomide and dexamethasone. *Ann Hematol* 2009; 88(1): 67–71.
- Cavo M, Zamagni E, Tosi P, et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2005; 106(1): 35–39.
- Niesvizky R, Martínez-Baños D, Jalbrzikowski J, et al. Prophylactic low-dose aspirin is effective antithrombotic therapy for combination treatments of thalidomide or lenalidomide in myeloma. *Leuk Lymphoma* 2007; 48(12): 2330–2337.
- Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, et al. Aspirin, Warfarin, or Enoxaparin Thromboprophylaxis in Patients With Multiple Myeloma Treated With Thalidomide: A Phase III, Open-Label, Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2011; 29(8): 986–993.
- Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008; 22(2): 414–423.
- Hájek R, Adam Z, Maisnar V, et al. Doporučení vypracované Českou myelomovou skupinou a Myelomovou sekci České hematologické společnosti a Slovenskou myelomovou společností pro diagnostiku a léčbu mnohočetného myelomu. *Transfúze a hematologie dnes* 2009; 15(Suppl 2): 5–80.
- Lee AYY, Levine MN, Baker RI, et al. 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; 349(2): 146–153.
- Akl EA, Barba M, Rohilla S, et al. Anticoagulation for the long term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 16(2): CD006650.
- Kessler P. Profylaxe a léčba tromboembolické nemoci v onkologii. *Vnitř Lék* 2009; 55(3): 219–222.

MUDr. Petr Kessler

Oddělení hematologie a transfuziologie
Nemocnice Pelhřimov, p. o.
Slovanského Bratrství 710, 393 38 Pelhřimov
pkessler@hospital-pe.cz