

Dlouhodobá antikoagulační terapie po hluboké žilní trombóze

doc. MUDr. Dalibor Musil, Ph.D.

I. interní klinika kardiologická, LF UP a FN Olomouc

Žilní tromboembolická nemoc je v řadě případů chronické, recidivující onemocnění, a proto je vždy nutná různě dlouhá sekundární tromboprotekce. Délka a způsob tromboprotekce je na rozhodnutí ošetřujícího lékaře po dohodě s pacientem. Sekundární tromboprotekce by měla trvat minimálně tři měsíce. Potom je třeba na základě zhodnocení okolností, určujících individuální riziko recidivy TEN a krvácení, rozhodnout o ukončení nebo pokračování léčby. K dlouhodobé léčbě by měli být vybíráni pacienti, kteří během třech měsíců neměli při antikoagulační léčbě žádné velké krvácení, obávají se spíše recidivy TEN než krvácení, přetrvává u nich velký rizikový faktor, mají žilní malformaci, antifosfolipidový syndrom, závažnou laboratorní trombofiliu nebo prodělali TEN opakovaně.

Klíčová slova: tromboembolická nemoc, hluboká žilní trombóza, plicní embolie, sekundární tromboprotekce, D-dimery, DOAK, sulodexid, kyselina acetylsalicylová.

Long-term anticoagulation therapy following deep vein thrombosis

In many cases, venous thromboembolism (VTE) is a chronic, recurring condition; therefore, secondary thromboprophylaxis of varying duration is always required. The duration and method of thromboprophylaxis depends on the attending physician's decision upon agreement with the patient. Secondary thromboprophylaxis should last at least three months. Afterwards, based on evaluation of factors determining the individual risk of VTE recurrence and bleeding, a decision has to be made on treatment termination or continuation. Extended anticoagulant therapy (no scheduled stop date) should be used preferably in patients who had no major bleeding with anticoagulation therapy during a period of three months, are concerned about VTE recurrence rather than bleeding, have a persistent major risk factor, venous malformation, antiphospholipid syndrome, serious laboratory thrombophilia, or have experienced VTE repeatedly.

Key words: thromboembolic disease, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, secondary thromboprophylaxis, D-dimers, DOAK, sulodexide, acetylsalicylic acid.

Úvod

Léčba akutní hluboké žilní trombózy (HŽT) spočívá v chůzi s nasazenou kompresí, v podávání antikoagulantů (hepariny, antagonisté vitamínu K, přímá orální antikoagulační – DOAK). Všechna současná doporučení rozlišují tři fáze léčby HŽT. Iničiální fáze akutní léčby trvá 7 dnů a navazuje na ni dlouhodobá, 3–6měsíční, zajišťovací antikoagulace, důležitá pro rekanalizaci trombózy a prevenci recidivy. Třetí fáze, trvající déle než 6 měsíců bez stanovení termínu jejího ukončení, je určena pro pacienty s velmi vysokým rizikem recidivy. **U druhé a třetí fáze mluvíme o sekun-**

dární tromboprotekci. Její maximální délka zatím nebyla jednoznačně stanovena.

Rozhodnutí o ukončení nebo pokračování sekundární tromboprotekce déle než 3–6 měsíců se musí odvíjet od rizika recidivy onemocnění, aktuálního rizika krvácení, přání a potřeb pacienta. Právě sám nemocný by měl být důležitým a aktivním článkem v tomto rozhodovacím procesu, který může trvat i mnoho let, protože o ukončení antikoagulace je třeba při dlouhodobé terapii uvažovat pravidelně alespoň jednou ročně.

Pokud se pacient aktivně podílí na rozhodování o pokračování/ukončení antikoagulace

a chápe, co se od něj očekává, měl by ke svému rozhodnutí dospět spolu s lékařem. Zde je důležitá role nejenom specialistů, angiologů a internistů, ale také praktických lékařů. Velmi záleží na jejich přístupu a zkušenostech. Musí pacienta správně informovat a poučit. Pacient by s nimi měl mít možnost probrat své obavy, ale také preference a zvážit všechny dostupné možnosti. Na povrch se mohou dostat různé specifické charakteristiky, zásadně ovlivňující výběr léčby a její trvání. Protože je každý pacient unikátní, lékař musí zhodnotit a prodiskutovat krátkodobá i dlouhodobá rizika a benefity anti-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Dalibor Musil, Ph.D., dalibor.musil@fnol.cz

I. interní klinika kardiologická, LF UP a FN Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Med. praxi 2020; 17(4): 229–232

Článek přijat redakcí: 29. 4. 2020

Článek přijat k publikaci: 20. 5. 2020

Tab. 1. Faktory ovlivňující riziko krvácení během antikoagulační léčby

■ délka antikoagulace (záleží pouze na délce léčby, aby se každý pacient užívající antikoagulační léčbu dočkal svého krvácení)
■ věk (vztaženo pouze na věk stoupá riziko krvácení od 1 %/rok ve 20 letech, 2 %/rok ve věku 70 let až na 3,5 %/rok nad 80 let)
■ komorbidita (arteriální hypertenze, cerebrovaskulární onemocnění, renální insuficience, onemocnění srdce, onemocnění jater, vředová nemoc gastroduodena, malignita, abúzus alkoholu a drog, užívání nesteroidních anti-flogistik, trombocytopenie, trombocytopenie, opakované pády)
■ dodržování léčebného režimu (ambulantní kontroly, pravidelné užívání a dávkování léků, dieta, komedikace, kontroly krevního tlaku, atd.)

koagulační léčby, aby mohla být optimalizována pro každou specifickou klinickou situaci.

Proč je potřebná sekundární tromboprofylaxe?

Hlavním smyslem krátkodobé i dlouhodobé antikoagulace je prevence recidivy. Pro žilní tromboembolickou nemoc (TEN), jejíž součástí je HŽT a plicní embolie (PE), je charakteristické poměrně vysoké riziko rekurence. Po ukončení antikoagulace dochází během 10 let k recidivě asi u 30–40 % pacientů. První rok je nejhorší. V jeho průběhu recidivuje 5–10 % pacientů a každý následující rok vždy další 2–4 %. Riziko je vyšší u případů neprovokované tromboembolie ve srovnání s provokovaným onemocněním (1).

Při takto vysoké míře recidivy je **vždy nutná sekundární tromboprofylaxe**, jejímž cílem je prevence symptomatické recidivy TEN, prevence nebo alespoň snížení incidence posttrombotického syndromu a chronické tromboembolické plicní hypertenze, prevence krvácivých komplikací a mortality na plicní embolii. **Otázkou zůstává, jak dlouho by měla trvat a jakými prostředky by měla být sekundární tromboprofylaxe vedena.**

Od čeho by se mělo odvíjet rozhodnutí o dlouhodobé sekundární tromboprofylaxi?

Při užívání antikoagulace je riziko recidivy TEN ve srovnání s placebem výrazně sníženo o 82–92 %, podle typu medikace. Na druhé straně je tato léčba spojená se zvýšeným rizikem krvácivých komplikací, proto by měla být ukončena, když benefit léčby jasně nepřevažuje nad riziky. Problémem však stále zůstává tento poměr rozpoznat nebo alespoň odhadnout.

Tab. 2. Délka antikoagulační léčby podle některých charakteristik tromboembolické nemoci (2)

Délka sekundární tromboprofylaxe	Indikovaná v případě tromboembolické nemoci
3 měsíce (krátkodobá, základní, pro všechny pacienty)	1. Provokované velkým chirurgickým výkonem 2. Provokované přechodným, nechirurgickým rizikovým faktorem 3. První, neprovokované, distální HŽT 4. První, neprovokované, subsegmentální PE 5. Při vysokém riziku krvácení
4–12 měsíců (dlouhodobá, časově omezená)	1. První, neprovokované, proximální HŽT 2. První recidivy HŽT nebo PE 3. Spontánní, atypické HŽT (nitrolební žilní splavy, viscerální žíly, horní končetiny, atd.)
Časově neomezená (předem časově neohrazená)	1. Trvající rizikový faktor (zejména aktivní, léčené, onkologické onemocnění) 2. Relaps/exacerbace interního onemocnění 3. ≥ 2 recidivy TEN 4. Žilní malformace, stenózy, komprese 5. Antifosfolipidový syndrom 6. Závažné laboratorní trombofilie

Všichni pacienti s TEN by měli dostávat antikoagulaci minimálně 3 měsíce (2). Na konci této periody se musí lékař spolu s pacientem rozhodnout, zda léčbu ukončit, nebo v ní pokračovat. **Trvání antikoagulace vychází na jedné straně z odhadovaného individuálního rizika recidivy, skládajícího se ze zevních a vnitřních faktorů, a na druhé straně z rizika krvácení** (tabulky 1, 2), které není zanedbatelné (2–3 % ročně) a v průběhu léčby trvale stoupá (3).

V současné době si představujeme, že riziko recidivy TEN, a tedy potřeba krátkodobé, dlouhodobé nebo časově neomezené antikoagulace závisí od:

1. Okolností vzniku a průběhu TEN (zevní faktory):

- provokovaná nebo neprovokovaná (idiopatická) TEN,
- první nebo recidivující TEN,
- proximální nebo distální HŽT (obdobně segmentální nebo subsegmentální PE),
- přechodné, odstranitelné, dlouhodobé nebo trvalé rizikové faktory,
- velký nebo malý rizikový faktor, chirurgický nebo nechirurgický rizikový faktor.

2. Demografických a dalších charakteristik pacienta (vnitřní faktory):

- věk, pohlaví, životní styl, dodržování léčebného režimu, přidružená onemocnění, rodinná anamnéza, přání a preference.

3. Laboratorního nálezu (vnitřní faktory):

- hladina FVIII a D-dimerů po vysazení antikoagulace,
- průkaz některé známé, závažné, vrozené nebo získané laboratorní trombofilie (anti-

fosfolipidový syndrom, homozygotní tzv. leidská mutace genu pro FV, homozygotní mutace genu pro FII, kombinace heterozygotních mutací genů pro FV a FII, deficit AT III, deficit proteinu C, deficit proteinu S).

Již při zahájení léčby je potřebné v diagnostickém závěru shrnout všechna potřebná, dostupná kritéria TEN a na jejich podkladě předběžně stanovit předpokládanou délku sekundární tromboprofylaxe. Samozřejmě v průběhu léčby můžeme podle okolností svůj názor korigovat, protože některé rizikové faktory tromboembolie a krvácení jsou konstantní, jiné se mohou časem měnit, objevovat, mizet, zhoršovat nebo zlepšovat. To dále celou situaci komplikuje. Proto je důležité opakované, pravidelné přehodnocování benefitu a rizika antikoagulace v 6 nebo 12měsíčních intervalech.

Za nezávislé rizikové faktory časných recidiv TEN v horizontu 6–12 měsíců po ukončení antikoagulace považujeme **nedostatečnou léčbu akutní TEN, mužské pohlaví, zvýšenou hladinu D-dimerů měsíc po ukončení antikoagulace a aktivní nádor** (4, 5). Metaanalýza 15 studií zahrnujících více než 15 000 osob zjistila o 50 % vyšší incidenci recidivy u mužů než u žen, bez ohledu na to, o jakou HŽT se jednalo (provokovanou/neprovokovanou, proximální/distální, první/recidivující). Proč je tomu tak, zatím není jasné (6).

Italská, prospektivní, randomizovaná studie Prolong ukázala, že pacienti s idiopatickou TEN, léčení alespoň 3 měsíce, u kterých byla měsíc po vysazení antikoagulace zjištěna vyšší hladina D-dimerů, měli také vyšší riziko recidivy (7). Zvýšená hladina D-dimerů po vysazení antikoagulace představovala významný prediktor rekurence také v jiných studiích případů idiopatické TEN. Při normální

hladině D-dimerů po ukončení léčby dosahovala roční incidence recidivy 3,5 %, pokud byla hladina D-dimerů zvýšená, roční incidence opakovaných příhod stoupla téměř trojnásobně na 9 % (8).

K obdobnému výsledku dospěla také další prospektivní práce sledující u pacientů s proximální idiopatickou HŽT vztah mezi D-dimery, reziduálními posttrombotickými změnami v hlubokých žilách prokázaných ultrasonograficky a rizikem recidivy. Zatímco posttrombotické změny neměly na recidivu vliv, hladina D-dimerů > 500 µg/ml měsíc po vysazení antikoagulace zvyšovala pravděpodobnost recidivy více než trojnásobně (9).

Jak odhadnout u konkrétního pacienta riziko recidivy hluboké žilní trombózy?

Při hodnocení rizika recidivy TEN bychom si měli položit dvě otázky:

1. Za jakých okolností došlo ke vzniku trombózy a jaký byl její rozsah?

Když TEN vznikla v souvislosti s **chirurgickým rizikovým faktorem** (velká operace, totální náhrada velkých kloubů, trauma, zevní fixace končetin, atd.) je dvouletá kumulativní incidence symptomatické recidivy TEN 0 % a pětiletá zhruba 3 %.

Při **nechirurgickém rizikovém faktoru** je dvouleté riziko asi 9 %, pětileté riziko recidivy asi 15 %. Pokud vznik TEN nemůžeme vztáhnout k jasnému zevnímu provokujícímu faktoru, tak se dvouletá kumulativní incidence recidivy zvyšuje na 19 % a pětiletá až na 30 % (10).

U pacientů s aktivním onkologickým onemocněním dochází bez sekundární tromboprofylaxe k recidivě dokonce v 15 % již během prvního roku. Sekundární tromboprofylaxe musí proto podle doporučení ASCO 2019 (11) trvat ≥ 6 měsíců, při metastatickém onemocnění nebo při probíhající chemoterapii je třeba antikoagulaci dále prodloužit. Přesnější doba trvání léčby není stanovena, doporučení neurčují, zda pokračovat až do remise onemocnění, do ukončení chemoterapie nebo jinak, ale kladou důraz na pravidelné přehodnocování situace (individuální hodnocení poměru benefitu a rizika, tolerance léčby, aktivity nádoru, preference pacienta, další plánovaná léčba) (4, 12).

2. Jaké je pohlaví, věk a anamnéza pacienta stran TEN?

Riziko recidivy je vyšší u mužů, zejména pokud jsou mladší 50 let. Mužské pohlaví je nezáv

islý rizikový faktor (viz výše). Věkem riziko první tromboembolické příhody stoupá, ale zatím nebylo jednoznačně prokázáno, že by vyšší věk zvyšoval riziko recidivy (13). Naopak ve skórovacích systémech (DASH skóre, www.mdcalc.com/dash-prediction-score-recurrent-vte) je věk nad 50 let počítaný za faktor snižující roční riziko recidivy. U obou pohlaví může věk při vzniku TEN pod 40 let ukazovat na závažnou trombofilii.

Výjimku tvoří mladé ženy, u kterých vznikla TEN v souvislosti s hormonální antikoncepcí, hlavně během prvního roku užívání. Obdobná situace je u všech žen užívajících estrogeny z jakékoliv indikace. Ve skupině pacientek sledovaných průměrně 2,2 roku od první, neprovokované TEN vzniklé v souvislosti s užíváním estrogenů, které měly měsíc po vysazení léčby negativní D-dimery, byla recidiva TEN dokonce 0 % (14). Dalším významným a častým nezávislým rizikovým faktorem recidivy je u obou pohlaví obezita (15).

Neměli bychom se nikdy opomenout zeptat, zda pacient již v minulosti TEN prodělal a za jakých okolností, jestli byl pro TEN léčený také někdo z jeho blízkých, prvorodných příbuzných. Velká populační studie případů a kontrol ukázala, že pozitivní rodinná anamnéza zvyšuje relativní riziko HŽT (ve srovnání s osobami s negativní RA) více než dvojnásobně, bez ohledu na další rizikové faktory, včetně těch laboratorních. Predispozice je tím vyšší, čím mladší jsou postižení příbuzní a čím je jich víc. Znamená pozitivní rodinná anamnéza přítomnost nějakých vrozených (genetických, metabolických, anatomických) rizikových faktorů, které zatím neznáme? Některé studie totiž ukazují, že **rodinná anamnéza má nízkou pozitivní prediktivní hodnotu a nízkou senzitivitu pro identifikaci již známých, vrozených trombofilii** (16, 17). Proto pozitivní rodinná anamnéza může ukazovat na závažnou trombofilii, bez ohledu na výsledky laboratorních odběrů. **Rodinná anamnéza je indikátorem rizika vzniku první HŽT, bez ohledu na další zjištěné rizikové faktory a v klinické praxi může být pro vyhodnocení rizika TEN užitečnější než vyšetření laboratorních trombofilii** (13). Dnes se ukazuje, že v klinické praxi může být rodinná anamnéza pro odhad rizika vzniku první HŽT mnohem užitečnější, než odběr krve na laboratorní trombofilie. Zatím ale nebyl prokázán vztah mezi pozitivní rodinnou anamnézou a zvýšeným rizikem recidivy HŽT (13).

TEN je multifaktoriální onemocnění. Vzniká, pokud společně určitý čas působí vrozený (vnitř-

ní) a zevní (získaný) rizikový faktor/faktory.

V mnoha případech však k recidivě dochází bez přítomnosti zjevných rizik. U některých pacientů je žilní tromboembolická nemoc chronickým, recidivujícím onemocněním. Problém je v tom, že často nevíme, proč tomu tak je. Mluvíme o idiopatických, neprovokovaných případech recidivy, kde nám příčinu neobjasní anamnéza, klinika, ani laboratorní vyšetření. **Pouze asi u 15 % pacientů s idiopatickou TEN prokážeme závažnou hereditární trombofilii** (deficit antikoagulantů AT III, proteinu C, proteinu S nebo homozygotní mutaci genu pro FV nebo FII), tedy genetickou predispozici pro trombózu, většinou u mladších (30–50 let) mužů s recidivujícím onemocněním (18). U všech těchto osob bychom měli uvažovat o dlouhodobé sekundární tromboprofylaxi, protože riziko recidivy je zde mnohem vyšší, než u případů, kde se nám podaří identifikovat nějaký zevní spouštěč rizikový faktor (viz výše).

Na druhé straně, poměrně rozšířené heterozygotní mutace genu pro FV a FII indikací pro dlouhodobou antikoagulaci nejsou, protože riziko recidivy je zde stejné, jako u pacientů bez této genové mutace (19). Také u pacientů s první neprovokovanou TEN a TEN s nechirurgickým rizikovým faktorem nebylo riziko recidivy ovlivněno výsledkem odběru na laboratorní trombofilie. Toto vyšetření je třeba cílit na případy tromboembolie v mladším věku pod 40 let, recidivující epizody, trombózy v atypických lokalizacích (viscerální žíly, nitrolebeční žilní splavy) nebo na pacienty s pozitivní rodinnou anamnézou v souvislosti s významnou laboratorní trombofilii (18).

Jaké máme možnosti sekundární tromboprofylaxe?

Na výběr máme z různých nefarmakologických a farmakologických metod (tabulka 3). Nefarmakologické metody jsou obecně podceňovány a někdy opomíjeny. Řadíme sem **časnou mobilizaci, dostatečnou hydrataci, nošení kompresivních punčoch**, buď dlouhodobé nebo přechodné při dlouhých cestách, operacích, po úrazech nebo při imobilizaci a dále **intermitentní pneumatickou kompresi** (IPK), která je s výhodou využívána u pacientů ohrožených TEN a současně s vysokým rizikem krvácení nebo již krvácejících.

O účinnosti a bezpečnosti prodloužené a dlouhodobé farmakoprofylaxe máme data z řady prospektivních, randomizovaných, kontrolovaných klinických studií týkajících se LMWH, warfarinu, DOAK, sulodexidu a kyseliny acetylsalicylové (ASA).

Tab. 3. Výběr sekundární farmakoprofylaxe podle rizika recidivy a rizika krvácení po ukončení tříměsíční základní antikoagulace

Riziko recidivy	Riziko krvácení		
	Nízké	Střední	Vysoké
Nízké	Bez terapie nebo ASA 1x100 mg	Bez terapie nebo Sulodexid 2x2 cps.	Bez terapie
Střední	Sulodexid 2x2 cps. nebo DOAK	Sulodexid 2x2 cps. nebo DOAK	Bez terapie nebo Sulodexid 2x2 cps.
Vysoké	Warfarin nebo DOAK (apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban)	Warfarin nebo DOAK (apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban)	DOAK (dabigatran, který má antidotum nebo apexaban 2x2,5 mg)

DOAK – přímá orální antikoagulancia

Vzhledem k ceně, dostupnosti a účinnosti zůstává standardem pro dlouhodobou antikoagulaci u pacientů s vysokým rizikem recidivy **warfarin**, zejména v případě závažnějšího postižení ledvin, vysokého rizika slizničního krvácení a antifosfolipidového syndromu.

Nízké dávky DOAK se užívají v primární i sekundární, žilní i tepenné tromboprophylaxi. U apixabanu, dabigatranu a rivaroxabanu byla v systematickém přehledu čtyř randomizovaných kontrolovaných studií zjištěna srovnatelná účinnost v prevenci recidivy TEN. Riziko recidivy se snížilo ve srovnání s placebem o 80–92 %. Největší snížení bylo prokázáno u nízkých (92 %) a standardních dávek rivaroxabanu, menší u nízkých (81 %) a plných dávek apixabanu (80 %) a dabigatranu (81 %) (20). Protektivní efekt je však kromě apixabanu spojený se zvýšeným rizikem krvácení. Tyto léky jsou proto vhodné u pacientů s vysokým rizikem recidivy a nízkým nebo středním rizikem krvácení. Pokud pacient nemá vysoké riziko krvácení, lze bezpečně dlouhodo-

bě pokračovat v sekundární tromboprophylaxi DOAK nejenom u pacientů s vysokým, ale také se středním rizikem recidivy TEN.

Sulodexid snížil vůči placebu riziko recidivy TEN asi o 50 % bez zvýšeného výskytu krvácení. Lék lze využít u pacientů s nízkým nebo středním rizikem recidivy bez ohledu na riziko krvácení.

Kyselina acetylsalicylová (ASA) je v prevenci TEN mnohem méně účinná než antikoagulační léčba (RRR 30–35 %). Není proto rozumnou alternativou u nemocných s vysokým rizikem recidivy TEN, kde je potřebná dlouhodobá účinná tromboprophylaxe. Podle 10. ACCP doporučení můžeme ASA dlouhodobě podávat také u pacientů s neprovokovanou proximální HŽT nebo PE a ukončenou antikoagulační léčbou, ale jenom pokud nejsou kontraindikace a není závažné riziko recidivy. ASA lze také podávat u pacientů, kteří se rozhodli z různých důvodů ukončit antikoagulační léčbu a chtějí být stále do jisté míry chráněni (2, 14).

Závěr

Všeobecně platí, že riziko další tromboembolické příhody je u osob, které již jednou onemocněly, v krátkodobém i dlouhodobém časovém horizontu vyšší, než u lidí, u kterých se TEN nikdy nevyskytl. Nebezpečí recidivy však není u všech pacientů stejné a časem se snižuje. Nejvyšší je během prvních 3 týdnů od vzniku onemocnění, potom klesá a v průběhu léčby se nemění, aby se opět zvýšilo během prvních 12 měsíců po ukončení léčby. Deset let po akutní tromboembolii 60–70% pacientů nikdy nebude mít žádnou recidivu. Kandidáty pro dlouhodobou nebo časově neomezenou antikoagulaci je zbývajících asi 30 % a mezi nimi především pacienti s vysokým rizikem recidivy (tabulka 2).

Sekundární tromboprophylaxe by měla trvat minimálně tři měsíce. Potom je třeba na základě zhodnocení okolností, určujících individuální riziko recidivy TEN a krvácivých komplikací, rozhodnout o ukončení nebo pokračování léčby. K dlouhodobé antikoagulaci by měli být vybíráni pacienti, kteří během třech měsíců neměli při antikoagulaci žádné velké krvácení, obávají se spíše recidivy TEN než krvácení, přetrvává u nich velký rizikový faktor, mají žilní malformaci, antifosfolipidový syndrom, závažnou laboratorní trombofilii nebo prodělali TEN opakovaně.

Ve srovnání s první epizodou TEN, recidiva výrazně zvyšuje riziko posttrombotického syndromu a chronické plicní hypertenze. Recidivující TEN tedy představuje nezanedbatelný faktor podílející se na dlouhodobém zvyšování populační morbidita a mortality.

LITERATURA

- Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica* 2007; 92: 199–205.
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016 Feb;149(2): 315–352. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026. Epub 2016 Jan 7.
- Hyers TM. Duration of anticoagulation in venous thromboembolism. *Arch Int Med* 2003; 163: 1265.
- Agnelli G, Becattini C. Treatment of DVT: how long is enough and how do you predict recurrence? *J Thromb Thrombolysis* 2008; 25: 37–44.
- Huang W, Goldberg RJ, Cohen AT, et al. Declining long-term risk of adverse events after first-time community-presenting venous thromboembolism: The population-based Worcester VTE study (1999 to 2009). *Thromb Res* 2015; 135: 1100–1106.
- McRae S, Tran H, Schulman S, Ginsberg J, Kearon C. Effect of patient's sex on risk of recurrent venous thromboembolism: a meta-analysis. *Lancet* 2006; 368: 371–378.
- Palareti G. Current criteria to determine the duration of anticoagulant therapy. *Prog Med* 2007; 98: 603–606.
- Verhovsek M, Douketis JD, Yi Q, et al. Systematic review: D-dimer to predict recurrent disease after stopping anticoagulant therapy for unprovoked venous thrombosis. *Ann Int Med* 2008; 149: 481–490.
- Cosmi B, Legnani C, Cini M, et al. D-dimer levels in combination with residual venous obstruction and the risk of recurrence after anticoagulation withdrawal for a first idiopathic deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2005; 94: 969–974.
- Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of venous thromboembolism in relation to clinic and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003; 362: 523–526.
- VTE prophylaxis in cancer, ASCO update 2019, Medscape, May 18, 2020. Dostupné z: <https://www.medscape.org/viewarticle/919114>.
- Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med* March 29, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa1915103.
- Bezemer ID, van der Meer FJ, Eikenboom JC, et al. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2009; 169: 610–615.
- Kearon C, Spencer FA, O'Keefe D, et al. D-dimer testing to select patients with a first unprovoked venous thromboembolism who can stop anticoagulant therapy. *Ann Intern Med* 2015; 162: 27–34.
- Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost* 2001; 86: 452–463.
- Cosmi B, Legnani C, Bernardi F, et al. Value of family history in identifying women at risk of venous thromboembolism during oral contraception: observational study. *BMJ* 2001; 322: 1024–1025.
- van Sluis GL, Söhne M, El Kheir DY, et al. Family history and inherited thrombophilia. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2182–2187.
- Lee SY, Kim EK, Kim ES, et al. The prevalence and clinical manifestation of hereditary thrombophilia in Korean patients with unprovoked venous thromboembolism. *Plos One* 2017; Oct 17; 12(10): e0185785. doi: 10.1371/journal.pone.0185785. eCollection 2017.
- Eichinger S, Weltermann A, Mannhalter C, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in heterozygous carriers of factor V Leiden and a first spontaneous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2357–2360.
- Djulgobegovic M, Lee AI, Chen K. Which patients with unprovoked venous thromboembolism should receive extended anticoagulation with direct oral anticoagulants? A systematic review, network meta-analysis, and decision analysis. *J Eval Clin Pract* 2020; 26: 7–17.