

# Wytyczne dotyczące profilaktyki i leczenia żylnych choroby zatorowo-zakrzepowej u chorych onkologicznych leczonych operacyjnie z uwzględnieniem chorych poniżej 18. roku życia

## Guidelines on the prevention and treatment of venous thromboembolism in cancer patients treated surgically, including patients under 18 years of age

### Praca jest tłumaczeniem artykułu:

Krasiński Z, Urbanek T, Undas A. et al. Guidelines on the prevention and treatment of venous thromboembolism in cancer patients treated surgically, including patients under 18 years of age. Acta Angiol 2021; 27; 3. doi: 10.5603/AA.2021.0006.

Należy cytować wersję pierwotną

### Zbigniew Krasiński

Klinika Chirurgii Naczyniowej, Wewnętrzznacyniowej, Angiologii i Flebologii, Instytut Chirurgii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Możliwy konflikt interesów: tak

Wykłady edukacyjne: Bayer, Boehringer Ingelheim, Sanofi, Aspen, Pfizer, Alfa Sigma, COOK, GORE, Pierre Fabre, ADAMED

### Tomasz Urbanek

Klinika Chirurgii Ogólnej, Chirurgii Naczyń, Angiologii i Flebologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Możliwy konflikt interesów: tak

Wykłady edukacyjne: Bayer, Boehringer Ingelheim, Sanofi, Alfa Sigma, Pfizer

### Anetta Undas

Zakład Kardiologii, Anestezjologii i Kardiologii Doświadczalnej Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum w Krakowie

Możliwy konflikt interesów: tak

Wykłady edukacyjne: Bayer, Boehringer Ingelheim, Pfizer

### Piotr Pruszczyk

Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii z Centrum Diagnostyki i Leczenia Żylnej Choroby Zakrzepowo-Zatorowej, Warszawski Uniwersytet Medyczny  
Konflikt interesów: tak

Wykłady i komitety doradcze: Bayer, Pfizer, Boehringer Ingelheim

### Joanna Rupa-Matyszek

Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Możliwy konflikt interesów: nie

### Aleksander Araszkiwicz

I Klinika Kardiologii Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Możliwy konflikt interesów: nie

### Katarzyna Derwich

Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatrycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Możliwy konflikt interesów: nie

### Aneta Klotzka

I Klinika Kardiologii Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Możliwy konflikt interesów: nie

### Artur Antoniewicz

Oddział Urologii, Międzyzleski Szpital Specjalistyczny w Międzyzlesiu

Możliwy konflikt interesów: nie

### Beata Begier-Krasińska

Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Możliwy konflikt interesów: nie

### Cezary Piwkowski

Klinika Torakochirurgii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Możliwy konflikt interesów: nie

### Tomasz Banasiewicz

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Onkologii Gastroenterologicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Możliwy konflikt interesów: tak

Wykłady edukacyjne: Sanofi-Aventis, Pfizer

### Marcin Gabriel

Klinika Chirurgii Naczyniowej, Wewnętrzznacyniowej, Angiologii i Flebologii, Instytut Chirurgii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Możliwy konflikt interesów: nie

**Adres do korespondencji:** Zbigniew Krasiński, Klinika Chirurgii Naczyniowej, Wewnętrzznacyniowej, Angiologii i Flebologii, Uniwersytet Medyczny Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań, e-mail: zbigniew.krasiński@gmail.com

**Piotr Ładziński**

Klinika Neurochirurgii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
Możliwy konflikt interesów: nie

**Witold Tomkowski**

I Klinika Chorób Płuc, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie  
Możliwy konflikt interesów: nie

**Dawid Murawa**

Katedra Chirurgii i Onkologii *Collegium Medicum*, Uniwersytet w Zielonej Górze  
Klinika Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej, Szpital Uniwersytecki w Zielonej Górze  
Możliwy konflikt interesów: nie

**Rodryg Ramlau**

Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
Możliwy konflikt interesów: nie

**Piotr Rutkowski**

Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie  
Możliwy konflikt interesów: tak

**Filip M. Szymański**

Katedra Chorób Cywilizacyjnych, Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie

Konflikt interesów: tak

Udział w sesjach satelitarnych/warsztatach: Boehringer Ingelheim, Sanofi, Alfa Sigma, ADAMED, KRKA, Sandoz Polska, Astra Zeneca, Zentiva

**Andrzej Szuba**

Klinika Angiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
Możliwy konflikt interesów: nie

**Tomasz Zubilewicz**

Katedra i Klinika Chirurgii Naczyniowej i Angiologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie  
Możliwy konflikt interesów: nie

**Stefan Sajdak**

Klinika Ginekologii Operacyjnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
Możliwy konflikt interesów: nie

**Marek Wojtukiewicz**

Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku  
Możliwy konflikt interesów: nie

**Jerzy Windyga**

Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych, Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie  
Możliwy konflikt interesów: tak

Uczestniczył w badaniach klinicznych i otrzymywał wynagrodzenie za wygłoszenie wykłady od firm: AlfaSigma, Baxalta, Bayer, CSL Behring, Novartis, Novo Nordisk, Octapharma, Pfizer, Rigel Pharmaceuticals, Roche, Sanofi, Shire/Takeda, SOBI, Swixx Biopharma, Werfen

Niniejszy dokument zaakceptowali przedstawiciele następujących towarzystw naukowych:

**Tomasz Zubilewicz** — Prezes Polskiego Towarzystwa Chirurgii Naczyniowej

**Andrzej Szuba** — Prezes Polskiego Towarzystwa Angiologicznego

**Zbigniew Krasiński** — Prezes Polskiego Towarzystwa Flebologicznego

**Dawid Murawa** — Prezes Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej

**Filip M. Szymański** — Prezes Polskiego Towarzystwa Chorób Cywilizacyjnych

(z prośbą o uwzględnienie następującego stanowiska: „Akceptuję tekst wytycznych, mając pełne przekonanie o konieczności starannego stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych onkologicznych, w szczególności o potrzebie powszechnego u tych chorych łączenia profilaktyki heparynowej ze stosowaniem w okresie zabiegu i okresie pooperacyjnym przerywnego ucisku pneumatycznego”).

## Streszczenie

*Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) jest jednym z najgroźniejszych powikłań choroby nowotworowej. Terapia przeciwnowotworowa, zabiegi operacyjne i zaawansowana choroba nowotworowa to tylko niektóre czynniki ryzyka ŻChZZ, stanowiącej nadal jedną z najczęstszych przyczyn zgonu w populacji pacjentów onkologicznych. Duże ryzyko wystąpienia zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) oraz ryzyko różnych powikłań, w tym powikłań krwotocznych, odmienne między poszczególnymi grupami chorych onkologicznych, wskazuje na potrzebę stałej aktualizacji oceny ryzyka i postępowanie profilaktyczne zależne od sytuacji klinicznej konkretnego pacjenta. Zakrzepica związana z nowotworem (CAT) jest drugą co do częstości przyczyną zgonu u chorych na nowotwory. Wobec dynamicznego wzrostu publikowanych badań na temat CAT w ostatnich latach, zachodzi potrzeba aktualizacji wytycznych postępowania profilaktycznego i leczenia proponowanego chorym onkologicznym, czego dowodem jest niniejszy dokument, będący aktualizacją wytycznych opublikowanych w 2016 roku. W dokumencie zawarto dane opublikowane po 2016 roku i zawiera on najnowsze wskazania dotyczące postępowania profilaktycznego i leczenia w populacji chorych onkologicznych, ze szczególnym uwzględnieniem profilaktyki przeciwzakrzepowej w dyscyplinach zabiegowych. Został ponadto poszerzony o wskazania dotyczące pacjentów poniżej 18. roku życia. Dokonano analizy zaleceń dotyczących leczenia ŻChZZ związanej z nowotworem oraz stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej w populacji dzieci z chorobą nowotworową, u których planuje się zabieg operacyjny. Aktualne zalecenia potwierdzają wiodącą rolę heparyn drobnocząsteczkowych w farmakologicznej prewencji ŻChZZ u pacjentów onkologicznych i wprowadzają bezpośrednie doustne antykoagulanty jako alternatywę dla heparyny drobnocząsteczkowej w leczeniu chorych z CAT.*

**Słowa kluczowe:** żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, choroba nowotworowa, leczenie chirurgiczne, profilaktyka przeciwzakrzepowa, terapia przeciwnowotworowa

Acta Angiol 2021; 27, 3

## Spis treści

Wprowadzenie .....	5
Cel .....	5
Grupy chorych, których dotyczą zalecenia .....	5
Odbiorcy wytycznych.....	5
Typy interwencji uwzględnionych w wytycznych .....	5
Wskazówki dotyczące korzystania z wytycznych.....	5
Metodyka.....	5
Skład Grupy .....	5
Spotkania Grupy .....	5
Klasyfikacja siły zaleceń.....	6
Rozdział 1. Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej — zasady ogólne .....	9
Rozdział 2. Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych onkologicznych leczonych operacyjnie .....	10
Rozdział 3. Zalecenia szczegółowe w wybranych dyscyplinach zabiegowych w przypadku zabiegów operacyjnych u chorych onkologicznych .....	15
3.1. Uwagi ogólne dotyczące opublikowanych danych po 2016 roku.....	15
3.2. Profilaktyka przeciwzakrzepowa u chorych neurochirurgicznych operowanych ze wskazań onkologicznych .....	16
3.3. Profilaktyka przeciwzakrzepowa u chorych poddawanych zabiegom urologicznym ze wskazań onkologicznych .....	19
Rozdział 4. Leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej chorych w przebiegu choroby nowotworowej.....	23
4.1. Leczenie wstępne (inicjujące 5–21 dni) i podstawowe żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (3–6 miesięcy) .....	24
4.2. Leczenie trombolityczne CAT .....	28
4.3. Założenie filtra do żyły głównej dolnej.....	29
4.4. Rekomendacje — leczenie początkowe (wstępne) i podstawowe zakrzepicy związanej z nowotworem .....	30
4.5. Profilaktyka wtórna .....	31
4.6. Rekomendacje — profilaktyka wtórna.....	33
4.7. Leczenie nawrotów żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych onkologicznych .....	33
Rozdział 5. Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związanej z nowotworem u dzieci — zasady ogólne .....	34
5.1. Leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związanej z nowotworem u dzieci .....	34
5.2. Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związanej z nowotworem u dzieci .....	38
Rozdział 6. Leczenie zatorowości płucnej u pacjentów onkologicznych.....	39
6.1. Leczenie w ostrej fazie zatorowości płucnej.....	39
6.2. Postępowanie w fazie przewlekłej zatorowości płucnej.....	40
6.3. Rekomendacje w przypadku zatorowości płucnej u pacjentów onkologicznych .....	40
Rozdział 7. Stosowanie leków przeciwkrzepliwych w leczeniu CAT u chorych z przewlekłą chorobą nerek .....	41

## Preambuła

Chorzy onkologiczni stanowią grupę istotnie zwiększonego ryzyka wystąpienia zarówno zakrzepicy żył głębokich (ZZG), jak i zatorowości płucnej (ZP). Zakrzepica związana z nowotworem (CAT, *cancer associated thrombosis*) jest drugą co do częstości przyczyną zgonu u chorych na nowotwory [1]. U chorych z nowotworem złośliwym istnieje od czterech do siedmiu razy większe prawdopodobieństwo rozwoju żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) niż u pacjentów bez tej choroby, co znajduje potwierdzenie w obserwowanym wzroście przypadków CAT na całym świecie [2–4]. Należy zdecydowanie podkreślić, że ŻChZZ jest jedną z niewielu jednostek chorobowych, którym można skutecznie zapobiegać. Edukacyjna forma takiego dokumentu, jak niniejsze wytyczne, ma na celu ograniczenie liczby przypadków powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych onkologicznych. Dlatego w dokumencie wytycznych z 2021 roku przedstawiono oparte na aktualnej wiedzy medycznej informacje na temat wskazań i zasad prowadzenia profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów poddawanych leczeniu onkologicznemu, a w szczególności leczeniu chirurgicznemu z powodu schorzeń onkologicznych.

Przedstawione wytyczne dotyczące profilaktyki i leczenia ŻChZZ odnoszą się do populacji pacjentów dorosłych i pediatrycznych leczonych operacyjnie z powodu chorób onkologicznych.

Przyjęto, że odbiorcami wytycznych będzie cała społeczność biorąca udział w procesie diagnozowania i leczenia onkologicznego.

W trakcie opracowywania dokumentu przeanalizowano aktualne, dostępne dane naukowe i opublikowane wytyczne profilaktyki ŻChZZ obowiązujące w Polsce oraz w innych krajach, z uwzględnieniem szczególnie zaleceń dotyczących chorych onkologicznych. Za wyjściowy dokument przyjęto „Wytyczne profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych onkologicznych, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów leczonych operacyjnie” z 2016 roku [5].

Za cel uznano stworzenie uniwersalnego dokumentu dotyczącego chorych onkologicznych leczonych w ramach zarówno podstawowej, jak i specjalistycznej opieki medycznej: dlatego zaproponowano zasady postępowania profilaktycznego zgodne z zasadami medycyny opartej na faktach (EBM, *evidence-based medicine*). Autorzy dokumentu podjęli również starania, aby proponowane wytyczne w jak największym zakresie dostosować do możliwości i warunków systemu opieki zdrowotnej w Polsce.

Przedstawione w tym dokumencie zasady odzwierciedlają stanowisko autorów dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Powinny być jednak interpretowane w kontekście konkretnej sytuacji klinicznej z uwzględnieniem indywidualizacji postępowania. Autorzy pragną podkreślić, że wytycznych stanowiących treść poniższego dokumentu nie należy traktować jako bezwzględnego nakazu i standardu postępowania lekarskiego. Są one, podobnie jak inne wytyczne, przede wszystkim wskazówką mającą umożliwić i ułatwić podejmowanie racjonalnych decyzji klinicznych dotyczących profilaktyki i leczenia ŻChZZ u chorych onkologicznych. Zgodnie z preambułą poprzednich wytycznych dołożono wszelkich starań, aby zaktualizować dane zgodnie z publikowanymi doniesieniami i wynikami najnowszych badań.

Do chwili publikacji dołożono wszelkich starań, aby przedstawione informacje były aktualne i dokładne. Określenie najlepszego sposobu leczenia danego pacjenta stanowi obowiązek lekarza prowadzącego. Autorzy, redaktorzy i wydawcy nie ponoszą odpowiedzialności za jakiegokolwiek kwestie prawne, które mogą się pojawić w związku z cytowaniem niniejszego stanowiska.

Poznań, 1 września 2021 roku

## Skróty

aPTT (*partial thromboplastin time*) — czas częściowej tromboplastyny po aktywacji

AUA (*American Urological Association*) — Amerykańskie Towarzystwo Urologiczne

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała

CAT (*cancer associated thrombosis*) — zakrzepica związana z nowotworem

CDT (*catheter-directed thrombolysis*) — tromboliza celowana

CI (*confidence interval*) — przedział ufności

CrCl (*creatinine clearance*) — klirens kreatyniny

DOAC (*direct oral anticoagulants*) — bezpośrednie doustne antykoagulanty

ECF (*electrical calf stimulation*) — stymulacja elektryczna mięśni łydki

eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) — szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego

FDA (*Food and Drug Administration*) — Amerykańska Agencja Żywności i Leków

GPS (*good practice statement*) — uzgodniona opinia zespołu ekspertów

INR (*international normalized ratio*) — międzynarodowy współczynnik znormalizowany  
HIT (*heparin induced thrombocytopenia*) — małopłytkowość poheparynowa  
LMWH (*low-molecular-weight heparin*) — heparyna drobnocząsteczkowa  
LDUH (*low doses of unfractionated heparin*) — małe dawki heparyny niefrakcjonowanej  
OR (*odds ratio*) — iloraz szans  
OUN — ośrodkowy układ nerwowy  
OZP — ostra zatorowość płucna  
PCDT (*pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis*) — farmakomechaniczna tromboliza celowana  
RCT (*randomised controlled trial*) — badanie z randomizacją i grupą kontrolną  
RR (*risk ratio*) — ryzyko względne  
SrCr (*serum creatinine*) — stężenie kreatyniny  
TURP (*transurethral resection of the prostate*) — przezcewkowa resekcja prostaty  
UFH (*unfractionated heparin*) — heparyna niefrakcjonowana  
VKA (*vitamin K antagonist*) — antagonist witaminy K  
ZP — zatorowość płucna  
ZTP — zator tętnicy płucnej  
ZŻG — zakrzepica żył głębokich  
ŻChZZ — żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

## Wprowadzenie

### Cel

Niniejsze wytyczne profilaktyki i leczenia ŻChZZ mają służyć zwiększeniu bezpieczeństwa chorych poprzez właściwe zapobieganie oraz prawidłowe leczenie ŻChZZ.

### Grupy chorych, których dotyczą zalecenia

Opracowane zalecenia dotyczą populacji dorosłych i dzieci z ryzykiem ŻChZZ związanej ze współwystępowaniem choroby onkologicznej oraz pacjentów z CAT, ze szczególnym uwzględnieniem chorych poddanych procedurom zabiegowym.

### Odbiorcy wytycznych

Odbiorcami wytycznych są lekarze wszystkich specjalności opiekujący się wymienionymi pacjentami zarówno na poziomie specjalistycznej, jak i podstawowej opieki zdrowotnej.

### Typy interwencji uwzględnionych w wytycznych

Umieszczone w wytycznych zalecenia obejmują badania diagnostyczne możliwe do zastosowania w celu potwierdzenia rozpoznania ŻChZZ oraz interwencje

farmakologiczne i niefarmakologiczne stosowane w jego profilaktyce oraz leczeniu.

Potencjalnymi barierami we wdrażaniu opracowanych zaleceń mogą być brak lub mała dostępność w Polsce niektórych leków/procedur, na przykład tinzaparyny, trombolizy celowanej (CDT, *catheter-directed thrombolysis*) czy farmakomechanicznej trombektomii żylniej.

### Wskazówki dotyczące korzystania z wytycznych

Autorzy wytycznych zachęcają do propagowania i wdrażania niniejszych zaleceń w opiece nad dorosłymi chorymi obciążonymi ryzykiem ZZG kończyn dolnych i ZP związanymi z chorobą nowotworową, pacjentami z CAT. Zaleceń nie należy jednak traktować jako ustanowionego prawnie standardu opieki nad wszystkimi pacjentami, gdyż opracowany dokument zawiera jedynie wskazówki określające sposób postępowania, a zawarte w nim zalecenia powinny pomagać lekarzom w podejmowaniu optymalnych decyzji w codziennej praktyce. Właściwa opieka nad konkretnym pacjentem zależeć będzie zawsze od występujących u niego indywidualnych uwarunkowań, dostępnych i możliwych do zastosowania sposobów leczenia oraz wielu innych czynników, a decyzje dotyczące wdrażanego postępowania powinien każdorazowo podejmować lekarz prowadzący lub zespół lekarzy po konsultacji z pacjentem lub — w razie potrzeby — z jego opiekunem.

## Metodyka

### Skład Grupy

Aktualizację wytycznych przeprowadziła Grupa Robocza, utworzona przez polskich ekspertów w dziedzinie profilaktyki i leczenia ŻChZZ, specjalistów z zakresu chirurgii naczyniowej, chirurgii onkologicznej, urologii, torakochirurgii, kardiologii, angiologii, chorób wewnętrznych, hematologii i innych dziedzin zabiegowych zajmujących się chorymi onkologicznymi.

### Spotkania Grupy

#### Proces opracowywania aktualizacji wytycznych

Obecne wytyczne oparte zostały na systematycznym przeglądzie dostępnej literatury na podstawie publikacji dostępnych do 2016 roku i ujętych w poprzednich wytycznych oraz analizy piśmiennictwa anglojęzycznego opublikowanego w tym zakresie w latach 2016–2021. Wytyczne zostały opracowane przez multidyscyplinarny Panel Ekspertów, posiadających wiedzę z zakresu metodologii badań medycznych. Panel Ekspertów kontaktował się za pomocą platform zdalnych i korespondował za pośrednictwem poczty elektro-

nicznej. Na podstawie analizy dowodów dokonano przeglądu piśmiennictwa, przedstawiono jego systematyczny przegląd, opracowano wytyczne. Ustalono konsensus dotyczący ostatecznego brzmienia zaleceń. Pozostałe uzgodnienia oraz dyskusje prowadzono za pośrednictwem korespondencji elektronicznej oraz kontaktów telefonicznych.

Pełny tekst wytycznych został zaaprobowany przez wszystkich członków panelu. Uwagi uwzględniono w ostatecznej wersji rekomendacji. Członkowie Panelu Ekspertkiego byli odpowiedzialni za przegląd i zatwierdzenie przedostatniej wersji wytycznych, która została następnie rozesłana do recenzji zewnętrznej i przekazana do Redakcji „Acta Angiologica” w celu oceny redakcyjnej i rozważenia publikacji.

### Opis procesu aktualizacji

Aktualizacja wytycznych została przeprowadzona zgodnie z wytycznymi ADAPTE Collaboration, interdyscyplinarnej grupy ekspertów powołanych przez Guideline International Network [The ADAPTE Collaboration (2009). The ADAPTE Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0] [6]. Na wstępie sformułowano listę pytań klinicznych, na które miały odpowiadać polskie zalecenia. Ustalony zakres pytań klinicznych został zaakceptowany przez wszystkich członków Grupy Roboczej. Następnie systematycznie wyszukano wytyczne dotyczące profilaktyki i leczenia chorych z CAT oraz przeprowadzono ich weryfikację.

Formułując propozycje zaleceń, eksperci uwzględnili wytyczne *American Society of Hematology* [7, 8], *European Society for Vascular Surgery* [9], *American Society of Clinical Oncology* [10], *International Initiative on Thrombosis and Cancer* [11] dotyczące profilaktyki, diagnostyki i leczenia chorych z żylną chorobą zatorowo-zakrzepową u chorych onkologicznych poddawanych zabiegom operacyjnym.

Odpowiedzi na zadawane pytania opierały się na publikacjach dotyczących omawianego zagadnienia obejmujących badania z randomizacją (RCT, *randomised controlled trial*), metaanalizy i badania kohortowe, które opublikowano od 2016 roku. Artykuły zostały wykluczone z przeglądu systematycznego, jeśli: 1) zawierały streszczenia, które nie zostały później opublikowane w recenzowanych czasopismach; 2) stanowiły artykuły redakcyjne, komentarze, listy, artykuły informacyjne, opisy przypadków oraz 3) opublikowano je w języku innym niż angielski.

Zaktualizowane wyszukiwanie było prowadzone zgodnie z podejściem „sygnałów”, które ma na celu identyfikację tylko nowych, potencjalnie zmieniających praktykę danych — sygnałów, które mogą się przełożyć na zmienione zalecenia dotyczące praktyki [12]. Podejście to opiera się na ukierunkowanym rutynowym

wyszukiwaniu literatury i wiedzy eksperckiej członków panelu ekspertów, mającym na celu pomoc w identyfikacji potencjalnych sygnałów. Przed publikacją przeprowadzono również przegląd możliwości wdrożenia wytycznych. Każde zalecenie zawiera ocenę typu i siły zalecenia oraz jakości dowodów naukowych przy użyciu ustandaryzowanych kryteriów, które są stosowane w poprzednich wytycznych z 2016 roku [5].

### Klasyfikacja siły zaleceń

Siła zalecenia odzwierciedla stopień przekonania jego autorów, że postępowanie zgodne z tym zaleceniem przyniesie więcej korzyści niż szkód. W niniejszym dokumencie siłę zaleceń określono — w zależności od dokumentu źródłowego — zgodnie z klasyfikacjami: *American College of Chest Physicians*, *American Heart Association* i *European Society of Cardiology*. Przy zaleceniach uwzględnionych w polskich wytycznych każdorazowo podano dokument źródłowy wytycznych oraz ich siłę (w nawiasach kwadratowych). W jednych wytycznych włączonych do adaptacji nie określono siły zaleceń, wobec czego autorzy polskiej aktualizacji, przyjmując zalecenia z tych wytycznych, również nie podali siły zaleceń. W przypadku braku istniejących zaleceń odpowiadających na postawione pytanie kliniczne Grupa Robocza dążyła do sformułowania uzgodnionej opinii zespołu ekspertów, czyli *good practice statement* (GPS) (tab. 1–3) [13–16].

W trakcie pracy nad treścią dokumentu przeanalizowano dostępne piśmiennictwo, a podczas formułowania poszczególnych rekomendacji wykorzystano definicje zgodne z dokumentem GRADE Working Group (*The Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation Scale*). Wymienionym w tekście zaleceniom przyznano poziom rekomendacji silny (1) lub słaby (2), uzupełniając go określeniami odnoszącymi się do jakości danych, na podstawie których zalecenia formułowano [17–19]. W przypadku rekomendacji określanych jako silne autorzy dokumentu, opierając się na analizie wyników prawidłowo zaplanowanych i wykonanych badań, są zdania, że zastosowanie określonego postępowania wykazuje istotne korzyści w stosunku do jego niezastosowania (poziom zaleceń 1 — „zaleca się”). W przypadku zaleceń słabych (poziom zaleceń 2 — „sugeruje się”) autorzy dokumentu wyrażają opinię, że proponowane postępowanie może najprawdopodobniej mieć przewagę wobec jego niezastosowania, jednak nie ma badań klinicznych odpowiedniej jakości wspierających słuszność tego podejści. Nie pozwala to w sposób jednoznaczny określić korzystnych i niekorzystnych następstw takiego postępowania — zalecenia te należy zatem uważać za sugestię dotyczącą postępowania klinicznego.

Zgodnie z sugestiami zawartymi w dokumencie GRADE wytyczne opatrzone zaleceniami A oparte są

**Tabela 1.** Klasyfikacja zaleceń i danych naukowych według *European Society of Cardiology* [13]

Klasa zalecenia	Znaczenie
I	Dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określone postępowanie diagnostyczne lub lecznicze jest korzystne, użyteczne i skuteczne (co oznacza: jest zalecane/ /wskazane)
II	Dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonego postępowania diagnostycznego lub leczniczego nie są zgodne
IIA	Dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością lub skutecznością określonego postępowania diagnostycznego lub leczniczego (co oznacza: należy rozważyć stosowanie)
IIB	Użyteczność lub skuteczność określonego postępowania diagnostycznego lub leczniczego jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie (co oznacza: można rozważyć stosowanie)
III	Dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określone postępowanie diagnostyczne lub lecznicze nie jest użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach może być szkodliwe (co oznacza: nie jest zalecane)
Stopień wiarygodności danych	
A	Dane pochodzące z licznych RCT lub z metaanaliz
B	Dane pochodzące z jednego RCT lub z dużych badań bez randomizacji
C	Uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych bądź rejestrów

RCT — badanie z randomizacją i grupą kontrolną

**Tabela 2.** Klasyfikacja i interpretacja siły zaleceń według *American College of Chest Physicians* [14, 15]

Klasa zalecenia	Znaczenie
<b>Zalecenia silne („zalecamy”)</b>	
1A	Dane postępowanie można stosować u większości pacjentów i w większości sytuacji Dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji
2B	Dane o postępowaniu można zastosować u większości pacjentów i w większości sytuacji Nowe dane o wyższej jakości prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą je zmienić
3C	Dane postępowanie można stosować u większości pacjentów i w wielu sytuacjach Dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej je zmienią
<b>Zalecenia słabe („sugerujemy”)</b>	
2A	Najlepsze postępowanie może być różne, w zależności od sytuacji, preferencji pacjenta i priorytetów społecznych Dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji
2B	Najlepsze postępowanie może być różne, w zależności od sytuacji, preferencji pacjenta i priorytetów społecznych Nowe dane o wyższej jakości prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą je zmienić
2C	Inne sposoby postępowania mogą być równie uzasadnione Dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej je zmienią

Tabela 3. Klasyfikacja i interpretacja siły zaleceń według American Heart Association [15]

Stopień pewności (dokładności) w ocenie efektu leczenia	Wielkość efektu leczenia		
	Klasa I <b>Korzyści &gt;&gt;&gt; ryzyko</b> Dana procedura/metoda leczenia POWINNA być stosowana	Klasa IIa <b>Korzyści &gt; &gt; ryzyko</b> Należy przeprowadzić dodatkowe badania mające szczegółowo określone cele <b>UZASADNIONE JEST</b> stosowanie danej procedury/metody leczenia	Klasa IIb <b>Korzyści ≥ ryzyko</b> Należy przeprowadzić dodatkowe badania mające szeroko określone cele; przydatne mogą być dodatkowe dane pochodzące z rejestrów <b>MOŻNA ROZWAŻYĆ</b> stosowanie danej procedury/metody leczenia
Siła zalecenia A Przebadano liczną populację Dane pochodzą z licznych RCT lub metaanaliz	– Zalecenie wskazuje, że procedura lub metoda leczenia jest przydatna/skuteczna – Dostateczne dane, które pochodzą z licznych RCT lub metaanaliz	– Zalecenie wskazuje, że procedura lub metoda leczenia może być przydatna/skuteczna – Częściowo sprzeczne dane, które pochodzą z licznych RCT lub metaanaliz	– Zalecenie wskazuje, że procedura lub metoda leczenia jest przydatna/nieskuteczna i może być szkodliwa – Dostateczne dane, które pochodzą z licznych RCT lub metaanaliz
Siła zalecenia B Przebadano ograniczoną liczbę populacji Dane pochodzą z jednego RCT lub badań przedprorandomicyjnych bez randomizacji	– Zalecenie wskazuje, że procedura lub metoda leczenia jest przydatna/skuteczna – Dane pochodzą z jednego RCT lub badań bez randomizacji	– Zalecenie wskazuje, że procedura lub metoda leczenia może być przydatna/skuteczna – Częściowo sprzeczne dane, które pochodzą z jednego RCT lub badań bez randomizacji	– Zalecenie wskazuje, że procedura lub metoda leczenia jest przydatna/nieskuteczna i może być szkodliwa – Dane, które pochodzą z jednego RCT lub badań bez randomizacji
Siła zalecenia C Przebadano małą liczbę populacji Dostępne dane obejmują jedynie uzgodnione stanowisko ekspertów, opisy przypadków lub standardy postępowania	– Zalecenie wskazuje, że procedura lub metoda leczenia jest przydatna/skuteczna – Dane obejmują jedynie uzgodnione stanowisko ekspertów, opisy przypadków lub standardy postępowania	– Zalecenie wskazuje, że procedura lub metoda leczenia jest przydatna/skuteczna – Dane obejmują jedynie niewskazane stanowisko ekspertów, opisy przypadków lub standardy postępowania	– Zalecenie wskazuje, że procedura lub metoda leczenia jest przydatna/nieskuteczna i może być szkodliwa – Dane obejmują jedynie stanowisko ekspertów, opisy przypadków lub standardy postępowania
			Procedura/test Nie pomaga Zbyt duże koszty w stosunku do korzyści lub szkodliwość
			Metoda leczenia Nieudowodniona korzyść Szkodliwy dla pacjentów

RCT — badanie z randomizacją



na doniesieniach, które są wystarczające dla ich sformułowania, i wydaje się, że dalsze badania nie będą miały istotnego wpływu na zmianę tych rekomendacji. W przypadku danych określanych literą B dalsze badania mogą mieć wpływ na zmianę stanowiska dotyczącego zagadnienia, a tym samym na zmianę rekomendacji. W przypadku rekomendacji z poziomu C dalsze badania mogą przynieść istotne zmiany dotyczące stanowiska ze względu na bardzo niską jakość dostępnych danych.

Poziom rekomendacji wytycznych:

1A — Rekomendacja silna, doniesienia EBM (*evidence based medicine*) wysokiej jakości;

1B — Rekomendacja silna, doniesienia EBM średniej jakości;

1C — Rekomendacja silna, doniesienia naukowe niskiej lub bardzo niskiej jakości;

2A — Rekomendacja słaba, doniesienia EBM wysokiej jakości (dalsze badania prawdopodobnie nie będą miały istotnego wpływu na zmianę sugerowanego sposobu postępowania);

2B — Rekomendacja słaba, doniesienia EBM średniej jakości (dalsze badania mogą mieć wpływ na zmianę sugerowanego sposobu postępowania);

2C — Rekomendacja słaba, doniesienia naukowe niskiej lub bardzo niskiej jakości (dalsze badania najprawdopodobniej wpłyną na sugerowane postępowanie w określonych sytuacjach klinicznych).

GPS (*good practice statement*) — w przypadku braku istniejących zaleceń, Grupa Robocza dążyła do informacji o dobrej praktyce, co oznacza potencjalną korzyść z jej stosowania.

Autorzy dokumentu dokonali przeglądu piśmiennictwa dotyczącego profilaktyki i leczenia chorych onkologicznych, wykorzystując dane z bazy Medline z okresu od 1 stycznia 2016 roku do kwietnia 2021 roku. W analizie piśmiennictwa wykorzystano dostępne RCT, badania prospektywne, badania retrospektywne oraz metaanalizy, przeglądy systemowe i opublikowane wytyczne zarówno krajowe, jak i zagraniczne dotyczące profilaktyki i leczenia ŻChZZ, w tym jej profilaktyki u chorych onkologicznych.

## Rozdział I. Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej — zasady ogólne

Tę część wytycznych pozostawiono niezmienną, przyjmując, że zasady w niej zawarte nie uległy zmianie i wciąż są aktualne. Dodano jedynie zalecenia dotyczące edukacji chorych onkologicznych pod kątem powikłań zakrzepowo-zatorowych w przebiegu choroby nowotworowej.

### Pytanie kliniczne 1. Czy należy podnosić świadomość zespołów leczących chorych onkologicznych oraz pacjentów dotyczącą ryzyka i leczenia ŻChZZ?

#### Zalecenie 1.1

Zaleca się opracowanie i wdrożenie wytycznych profilaktyki i leczenia ŻChZZ w każdym szpitalu, oddziale i/lub ośrodku, w którym konsultowani i leczeni są chorzy narażeni na ryzyko ŻChZZ [1A].

#### Zalecenie 1.2

Zaleca się przygotowanie wytycznych profilaktyki i leczenia ŻChZZ w formie pisemnej lub elektronicznej jako wytycznych postępowania obowiązującego w danym ośrodku [1C].

#### Zalecenie 1.3

Zaleca się stosowanie leków przeciwkrzepliwych w profilaktyce i leczeniu ŻChZZ zgodnie z zaleceniami producenta i dokumentami rejestracyjnymi leków [1C].

#### Zalecenie 1.4

U chorych z wysokim ryzykiem krwawienia każdorazowo należy rozważyć korzyści i ryzyko związane z prowadzeniem profilaktyki przeciwzakrzepowej, a w sytuacji uzasadnionej klinicznie stosowanie mechanicznych metod profilaktyki do czasu, gdy zmniejszenie ryzyka krwawienia pozwoli wdrożyć profilaktykę farmakologiczną [1A].

#### Zalecenie 1.5

U każdego chorego z nowotworem zaleca się ocenę ryzyka ŻChZZ w momencie rozpoznania nowotworu, a następnie okresowo, szczególnie gdy planuje się rozpoczęcie systemowej terapii przeciwnowotworowej, zabieg operacyjny lub w momencie hospitalizacji [1A].

#### Zalecenie 1.6

Sugeruje się edukację chorych onkologicznych w zakresie ŻChZZ, którą powinni prowadzić onkolodzy i członkowie zespołu onkologicznego, szczególnie w okresach zwiększonego ryzyka, takich jak duży zabieg chirurgiczny, hospitalizacja i podczas systemowej terapii przeciwnowotworowej [2C].

## Komentarz

Biorąc pod uwagę nieprzewidywaną mnogość sytuacji klinicznych i różne charakterystyki leczonych populacji, zwłaszcza pod względem rodzaju

prowadzonej terapii oraz występujących w danej grupie pacjentów czynników ryzyka, uzasadniona jest każdorazowa zindywidualizowana ocena ryzyka ŻChZZ. Jednocześnie jest to argument potwierdzający wskazania do opracowania dla określonej grupy pacjentów protokołu profilaktyki przeciwzakrzepowej uwzględniającej specyfikę leczonych chorych i metody terapii w każdym ośrodku onkologicznym. W takim dokumencie powinny się znaleźć zarówno zalecenia dotyczące oceny ryzyka i profilaktyki ŻChZZ, jak i aktualne rejestracje dostępnych i stosowanych w tym wskazaniu leków. Zasady terapii i profilaktyki przeciwzakrzepowej w ośrodku należy aktualizować, uwzględniając aktualne wytyczne i indywidualną ocenę ryzyka ŻChZZ oraz ryzyka krwawienia związanego z prowadzonym leczeniem i potencjalnymi powikłaniami w określonej grupie pacjentów.

## Rozdział 2. Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych onkologicznych leczonych operacyjnie

**Pytanie kliniczne 2. Czy pacjenci z nowotworem złośliwym, u których planuje się wykonanie zabiegu operacyjnego, powinni otrzymywać profilaktykę przeciwzakrzepową?**

### Zalecenie 2.1

U wszystkich chorych onkologicznych poddawanych zabiegom chirurgicznym zaleca się przed zabiegiem indywidualną ocenę ryzyka ŻChZZ oraz ocenę aktualnego ryzyka powikłań krwotocznych [1A].

### Zalecenie 2.2

U wszystkich chorych onkologicznych poddawanych dużym zabiegom onkologicznym zaleca się stosowanie farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej z użyciem profilaktycznych dawek LMWH lub heparyny niefrakcjonowanej, jeśli nie występują przeciwwskazania, w tym przeciwwskazania w postaci aktywnego krwawienia lub dużego ryzyka powikłań krwotocznych [1A].

### Zalecenie 2.3

Sugeruje się rozpoczęcie profilaktyki farmakologicznej przed zabiegiem operacyjnym (okres od 2 do 12 godz.) [2B].

### Zalecenie 2.4

U chorych onkologicznych kwalifikowanych do leczenia zabiegowego, u których występuje duże i bardzo duże ryzyko ŻChZZ, sugeruje się dołączenie do profilaktyki farmakologicznej metod mechanicznych, najlepiej przerywanego ucisku pneumatycznego [2B].

### Zalecenie 2.5

U chorych chirurgicznych z chorobą nowotworową, u których ryzyko krwawienia nie jest istotnie podwyższone, nie zaleca się stosowania mechanicznych metod profilaktyki jako jedynej (z pominięciem profilaktyki farmakologicznej) rodzaju profilaktyki przeciwzakrzepowej [1B].

### Zalecenie 2.6

U chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym obciążonych dużym ryzykiem poważnych powikłań krwotocznych lub chorych, u których występują przeciwwskazania do profilaktyki farmakologicznej wynikające z czynnego krwawienia lub dużego ryzyka jego nawrotu, sugeruje się stosowanie profilaktyki mechanicznej, najlepiej przerywanego ucisku pneumatycznego, co najmniej do momentu zmniejszenia ryzyka krwawienia i rozpoczęcia profilaktyki farmakologicznej [2C].

### Zalecenie 2.7

U chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym (metodami otwartą lub laparoskopową) z powodu nowotworu złośliwego zaleca się kontynuację profilaktyki przeciwzakrzepowej przynajmniej przez 7–10 dni [1A]. W przypadku chorych poddanych dużym operacjom z zakresu chirurgii onkologicznej w obrębie jamy brzusznej i/lub miednicy, nieobciążonych dużym ryzykiem poważnych powikłań krwotocznych, u których występują czynniki ryzyka zakrzepicy, takie jak przedłużające się unieruchomienie, otyłość, ŻChZZ w wywiadzie lub inne, zaleca się przedłużone stosowanie profilaktyki farmakologicznej (4 tygodnie) z użyciem LMWH [1A]. W pozostałych przypadkach sugeruje się indywidualne podjęcie decyzji dotyczącej przedłużenia czasu profilaktyki, oceniając korzyści i ryzyko takiego postępowania [2C].

### Zalecenie 2.8

W przypadku chorych chirurgicznych z chorobą nowotworową, u których występuje wysokie ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, nie zaleca się założenia filtra do żyły głównej dolnej jako pierwotnej profilaktyki przeciwzakrzepowej [1A].

W naturalnym przebiegu choroby nowotworowej często dochodzi do zaburzeń hemostazy prowadzących do aktywacji układu krzepnięcia i w konsekwencji ŻChZZ [20]. Leczenie onkologiczne, zwłaszcza zabiegowe, może dodatkowo zwiększać ryzyko wystąpienia tego powikłania [20–26]. Zabiegi operacyjne wpływają na ryzyko powstania zakrzepicy wieloczynnikowo: znaczenie ma zarówno uszkodzenie tkanek związane z preparowaniem i hemostazą śródoperacyjną, jak i okołozabiegowe unieruchomienie, substytucja krwi i osocza, wentylacja mechaniczna z dodatnim ciśnie-

**Tabela 4.** Czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej z uwzględnieniem specyfiki populacji chorych onkologicznych [zmodyfikowane wg 37]

Kategoria	Czynnik ryzyka
Czynniki ryzyka zależne od pacjenta i schorzeń współistniejących	Wiek (> 40 lat) Dodatni wywiad rodzinny Otyłość Obrażenia (szczególnie wielonarządowe, złamania miednicy, złamania kości długich kończyn dolnych) Udar mózgu z porażeniem, niedowładem lub ograniczeniem ruchomości Sepsa Ostra infekcja Niewydolność serca III i IV klasy według <i>New York Heart Association</i> Przebyty zawał serca Niewydolność oddechowa (szczególnie jej zaostrzenie) Choroby autoimmunologiczne Zespół nerczycowy Nowotwory mieloproliferacyjne Nocna napadowa hemoglobinuria Ucisk na naczynia żyłne Cięża i połóg Żyłaki kończyn dolnych Przebyty epizod żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej Trombofilia Długotrwałe unieruchomienie (w warunkach szpitalnych, w domu lub w związku z podróżą) Zespół antyfosfolipidowy
Czynniki ryzyka zależne od rodzaju i stopnia zaawansowania nowotworu	Umiejscowienie nowotworu Stopień zaawansowania (wzrost ryzyka wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania) Typ histologiczny Czas od rozpoznania (wzrost w okresie pierwszych 1–6 miesięcy oraz w przypadkach zaawansowanych)
Czynniki ryzyka zależne od terapii	Leczenie chirurgiczne Przedłużające się unieruchomienie pooperacyjne Chemioterapia Leczenie hormonalne, hormonoterapia zastępcza, stosowanie selektywnych modulatorów receptora estrogenowego Radioterapia Przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, osocza Stosowanie czynników stymulujących erytropoezę Stosowanie inhibitorów angiogenezy Wkłucia centralne, porty Leukocytoza ( $> 11 \times 10^9/l$ ) Anemia (Hb < 100 g/l)

niem, obecność ognisk infekcji czy cewniki umieszczone w żyłach centralnych [24, 27–32].

Najlepiej poznany czynnik ryzyka ŻChZZ u pacjentów onkologicznych jest przeprowadzenie zabiegów chirurgicznych, a ryzyko z nimi związane w tej grupie chorych określa się na 3–5-krotnie wyższe w porównaniu z chorymi bez obciążenia onkologicznego [27, 28, 33–37]. Czynniki ryzyka CAT zebrano w tabeli 4 [24, 37]. Większość pacjentów z chorobą nowotworową kwalifikowanych do leczenia chirurgicznego ze wskazań onkologicznych należy uznać za populację chorych obciążonych wysokim i bardzo wysokim ryzykiem rozwoju pooperacyjnej ŻChZZ i/lub zatorowości płucnej [21, 24, 25].

To zwiększone ryzyko znajduje odzwierciedlenie między innymi w coraz powszechniej stosowanej skali Capriniego oceny okołoperacyjnego ryzyka ŻChZZ, w której obecność nowotworu złośliwego odpowiada 2 punktom (tab. 5) [25, 39–41].

Ewaluacja ryzyka ŻChZZ u chorych planowanych do zabiegu musi także uwzględniać inne czynniki, szczególnie związane z obecnością chorób współistniejących oraz sytuacji klinicznych powodujących wzrost ryzyka zakrzepowego (otyłość, przedłużające się unieruchomienie, obecność żyłaków, terapia hormonalna, przebyty udar mózgu z porażeniem, przebyty epizod ŻChZZ i inne) [24, 25, 42]. Za istotne

**Tabela 5.** Zmodyfikowana skala Capriniego do oceny ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych chirurgicznych [wg 24]

1 pkt	2 pkt	3 pkt	5 pkt
Wiek 41–60 lat Mały zabieg operacyjny BMI > 25 kg/m <sup>2</sup> Obrzęk kończyn dolnych Żyłki kończyn dolnych Cięża lub okres połogu Przebyte niewyjaśnione lub nawykowe poronienia Doustna antykoncepcja lub hormonalna terapia zastępcza Sepsa (< 1 miesiąc) Poważna choroba płuc, w tym zapalenie płuc (< 1 miesiąc) Zaburzenia czynności płuc Świeży zawał serca Zaostrzenie lub rozpoznanie niewydolności serca (< 1 miesiąc) Choroba zapalna jelit w wywiadzie Chory leczony zachowawczo, pozostający w łóżku Ostre uszkodzenie rdzenia kręgowego (< 1 miesiąc)	Wiek 61–74 lat Zabieg artroskopowy Duży zabieg chirurgiczny (> 45 min) Zabieg laparoskopowy (> 45 min) Nowotwór złośliwy Pozostawanie w łóżku (> 72 godz.) Unieruchomienie gipsowe Cewnik w żyłę centralnej	Wiek ≥ 75 lat Przebyta ŻChZZ ŻChZZ w wywiadzie rodzinnym Czynniki V Leiden Mutacja G20210A genu protrombiny Antykoagulant toczniowy Przeciwiadcza antykardiolipinowe Przeciwiadcza anty-b <sub>2</sub> -glikoproteiny I Zwiększone stężenie homocysteiny w surowicy Małopłytkowość poheparynowa Inna wrodzona lub nabyta trombofilia	Udar mózgu (< 1 miesiąc) Planowa alloplastyka stawu Złamanie kości miednicy, kości udowej lub kości podudzia Uszkodzenie rdzenia kręgowego (< 1 miesiąc)

BMI — wskaźnik masy ciała; ŻChZZ — żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Punkcja: 0 pkt — ryzyko bardzo małe; 1–2 pkt — ryzyko małe; 3–4 pkt — ryzyko średnie; ≥ 5 pkt — ryzyko duże

uznaje się choroby internistyczne, takie jak zaostrzenie przewlekłej niewydolności krążenia czy zapalne choroby jelit [24, 25, 43]. Należy również pamiętać o innych potencjalnych czynnikach ryzyka ŻChZZ, takich jak infekcja po zabiegu operacyjnym — obecność ropnia wewnątrzbrzuszego lub innego zakażenia miejsca operowanego po zabiegu w obrębie jelita grubego lub innej ostrej infekcji, które mogą zwiększać ryzyko ŻChZZ [25, 36, 44–45]. Merkow i wsp. [46], poddali analizie populację prawie 45 000 chorych onkologicznych (9 rodzajów nowotworów złośliwych) pod kątem występowania pooperacyjnej ŻChZZ. W 33,4% przypadków ŻChZZ wystąpiła nie bezpośrednio po zabiegu, ale dopiero po wypisie ze szpitala. Odsetek pacjentów z CAT różnił się w zależności od rodzaju leczonego nowotworu. Czynniki w istotny sposób wpływającymi na wystąpienie powikłań zakrzepowych w tej grupie chorych były wiek co najmniej 65 lat, obecność zmian przerzutowych, wysoki wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), trombocytoza powyżej 400 000/μl, stężenie albumin < 3 g/dl oraz czas trwania operacji ponad 2 godziny. Pooperacyjna ŻChZZ wystąpiła głównie u chorych na nowotwór przewodu pokarmowego, płuc, prostaty oraz w przypadku zabiegów dotyczących jajnika/macicy, a wystąpienie CAT wiązało się z sześciokrotnie wyższą

śmiertelnością [46]. W innej pracy analizującej populację chorych po „dużych” zabiegach onkologicznych w obrębie jamy brzusznej i miednicy, zidentyfikowano 4,05% przypadków objawowej ŻChZZ w czasie do 90 dni po zabiegu, z których u 47,5% chorych rozpoznano ją po wypisaniu chorego ze szpitala [47]. Należy zwrócić uwagę, że na wzrost ryzyka pooperacyjnych powikłań zakrzepowych może mieć wpływ wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa, między innymi chemio- i radioterapia przedoperacyjna [48].

Wystąpienie ŻChZZ wiąże się nie tylko z zabiegami onkologicznymi w obrębie jamy brzusznej, miednicy czy klatki piersiowej. Doniesienia na temat występowania epizodów ŻChZZ dotyczą także innych zabiegów onkologicznych z zakresu chirurgii szyi i głowy, w tym zabiegów chirurgii szczękowo-twarzowej czy powszechnie wykonywanych onkologicznych zabiegów w obrębie gruczołu piersiowego [49–54]. Ryzyko jawnej klinicznie ŻChZZ w populacji pacjentów po onkologicznych operacjach gruczołu piersiowego waha się w zakresie 0,12–0,5 [52–54].

Dobrze udokumentowano skuteczność małych dawek heparyny niefrakcjonowanej (LDUH, *low doses of unfractionated heparin*) w profilaktyce ŻChZZ u chorych chirurgicznych wysokiego ryzyka. Jednak w codziennej

**Tabela 6.** Dawkowanie leków w tromboprofilaktyce okołoperacyjnej u chorych onkologicznych

Preparat	Dawki profilaktyczne
Dalteparyna	5000 j.m. podskórnice w godzinach wieczornych przed zabiegiem. Po zabiegu podawać 5 000 j.m. podskórnice co wieczór lub początek podawania produktu w dniu zabiegu chirurgicznego: 2500 j.m. podskórnice w ciągu 2 godzin przed zabiegiem chirurgicznym oraz 2 500 j.m. podskórnice 8 do 12 godzin później, jednak nie wcześniej niż po 4 godzinach od zakończenia zabiegu. Po zabiegu, począwszy od następnego dnia, podawać 5000 j.m. podskórnice codziennie rano
Enoksaparyna	40 mg podskórnice raz na dobę, pierwsza dawka 12 godzin przed zabiegiem
Nadroparyna	Raz na dobę w dawce 0,3 ml (2850 j.m. anty-Xa), przez co najmniej 7 dni. Pierwszą dawkę należy podać od 2 do 4 godzin przed zabiegiem
Fondaparynuks	W onkologii 2,5 mg 1 × dz. podskórnice, 2,5 mg 1 ×/d.; pierwszą dawkę podać 6 godz. po zakończeniu zabiegu chirurgicznego, pod warunkiem zachowanej hemostazy. Leczenie kontynuować do czasu zmniejszenia ryzyka wystąpienia żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych, zwykle przez 5–9 dni, gdy pacjent będzie mógł chodzić. U pacjentów po operacjach po złamaniu szyjki kości udowej ryzyko to utrzymuje się zwykle ponad 9 dni i zaleca się rozważenie leczenia przedłużonego o dodatkowe 24 dni

praktyce klinicznej ta profilaktyka z różnych powodów ma coraz mniejsze znaczenie w porównaniu z zastosowaniem LMWH, z zaznaczeniem, że obie metody wykazują dużą i porównywalną skuteczność [55–66].

W chirurgii onkologicznej farmakologiczną profilaktykę przeciwzakrzepową przy użyciu LMWH lub UFH (zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi i wykonanymi badaniami) powinno się rozpocząć przed zabiegiem operacyjnym [21, 22, 62, 64]. Jest to istotna różnica w stosunku do chirurgii ogólnej niezwiązanej z chorobą nowotworową. Nie ma nadal wystarczających dowodów na poparcie fondaparynuksu jako alternatywy dla LMWH w profilaktyce pooperacyjnej ŻChZZ u chorych onkologicznych [11].

Autorzy wytycznych uważają, że należy stosować się do dokumentów rejestracyjnych poszczególnych preparatów i podawać dostępne leki zgodnie z zaleceniami producenta. W przypadku LMWH, dostępnych w różnych dawkach profilaktycznych dla chorych chirurgicznych umiarkowanego i wysokiego ryzyka, istnieją poparte badaniami zalecenia dotyczące stosowania większych dawek profilaktycznych u chorych wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka. W badaniu obejmującym 1375 chorych, z których 70% stanowili chorzy na nowotwór złośliwy, profilaktyczna dawka dalteparyny 5000 j. była skuteczniejsza w zapobieganiu pooperacyjnej ŻChZZ niż dawka 2500 j. (pooperacyjna ŻChZZ 8,5% v. 14,9%,  $p < 0,001$ ) [67]. W tabeli 6 zestawiono leki używane w profilaktyce okołoperacyjnej u chorych onkologicznych.

Opublikowano nieliczne RCT porównujące różne preparaty LMWH w profilaktyce okołoperacyjnej u chorych onkologicznych. W badaniu SAVE-ABDO ponad 80% chorych stanowili pacjenci poddawani dużym

operacjom w obrębie jamy brzusznej z powodu choroby nowotworowej randomizowani do dwóch grup (enoksaparyna lub semuloparyna) w profilaktyce przeciwzakrzepowej rozpoczynanej przed zabiegiem. Punkty końcowe zdefiniowane w tym badaniu jako epizod ŻChZZ lub zgon wystąpiły u 5,5% chorych otrzymujących enoksaparynę i 6,3% otrzymujących semuloparynę [iloraz szans (OR, *odds ratio*) = 1,16, 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*): 0,84–1,59] przy mniejszym odsetku powikłań krwotocznych w grupie otrzymującej semuloparynę [68]. W badaniu porównującym skuteczność nadroparyny i enoksaparyny w dawkach profilaktycznych (nadroparyna 2850 j. anty-Xa, enoksaparyna 4000 j. anty-Xa) u chirurgicznych chorych na nowotwór jelita grubego i odbytnicy objawową lub bezobjawową ZZG lub zatorowość płucną do 12. dnia obserwacji rozpoznano odpowiednio u 15,9% i 12,6% operowanych [ryzyko względne (RR, *risk ratio*) = 1,27, 95% CI: 0,93–1,74,  $p = \text{NS}$ ] przy mniejszej częstości dużych powikłań krwotocznych w grupie leczonej nadroparyną (7,3% v. 11,5%,  $p < 0,05$ ). Z punktu widzenia metodologii tego badania należy jednak zwrócić uwagę na odbiegający od obecnej rejestracji czas podania enoksaparyny w dawce 40 mg (2 godziny przed zabiegiem zamiast obecnie zalecanych 12 godzin) [69]. Porównanie stosowanych raz dziennie przez 5–9 dni dalteparyny w dawce 5000 j. anty-Xa z fondaparynuksiem 2,5 mg dokumentuje porównywalne wskaźniki korzyść/ryzyko dla obu preparatów w przypadku profilaktyki u chorych ogólnochirurgicznych [70]. Jak na razie brakuje badań z fondaparynuksiem opartych na randomizacji, przeznaczonych dla populacji chorych chirurgicznych operowanych wyłącznie ze wskazań onkologicznych — w dotychczasowych

badaniach tego rodzaju pacjenci stanowili jedynie niewielką część badanych [70, 71]. Dane dotyczące badań nad skutecznością profilaktyki przeciwzakrzepowej w przypadku zabiegów laparoskopowych u chorych onkologicznych są ograniczone [72–74]. Xie i wsp. [74] w metaanalizie wyników 9 RCT obejmujących 2606 przypadków nowotworu jelita grubego i odbytnicy poddanych leczeniu operacyjnemu nie stwierdzili różnicy w częstości występowania ZZG między grupą pacjentów leczonych zabiegami otwartymi i laparoskopowymi.

Wśród czynników związanych bezpośrednio z zabiegiem laparoskopowym i wpływających na wzrost ryzyka powikłań zakrzepowych wymienia się operacje laparoskopowe w obrębie miednicy i zabiegi laparoskopowe o długim czasie trwania (ponad godzinę) [75]. Ponadto każdorazowo w całościowej ocenie ryzyka ŻChZZ należy uwzględnić czynniki związane z obecnością choroby nowotworowej, leczeniem przeciwnowotworowym oraz pozostałe czynniki ryzyka ŻChZZ występujące u chorego [22, 24, 75].

Ze względu na niewielką liczbę prac dotyczących sposobu i optymalnego czasu trwania profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych poddawanych laparoskopowym zabiegom onkologicznym obecnie możliwa jest jedynie implementacja zaleceń dotyczących otwartych zabiegów chirurgicznych. Korzyści z przedłużonej profilaktyki przeciwzakrzepowej przynajmniej u części chorych operowanych laparoskopowo z powodów onkologicznych potwierdza badanie Vedovati i wsp. [76] obejmujące 225 chorych poddanych laparoskopowej chirurgii kolorektalnej. Chorych poddawano randomizacji do grupy otrzymującej farmakologiczną profilaktykę przeciwzakrzepową przez  $8 \pm 2$  dni lub do grupy otrzymującej profilaktykę przedłużoną do 4 tygodni. Skuteczność profilaktyki weryfikowano badaniem ultrasonograficznym układu żylnego kończyn dolnych. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości powikłań krwotocznych między grupami, natomiast przedłużenie profilaktyki przeciwzakrzepowej do 4 tygodni istotnie zmniejszyło częstość ZZG potwierdzonej ultrasonograficznie (9,7% w grupie profilaktyki krótkoterminowej v. 0% w grupie pacjentów otrzymujących profilaktykę przedłużoną) [76]. Wyniki badań Vedovati i wsp. oraz dwóch metaanaliz: Fagarasanu i wsp. [77] i Felder i wsp. [78] zwracają uwagę fakt, że redukcja przypadków ŻChZZ przy przedłużonej profilaktyce nie wiązała się ze wzrostem ilości powikłań krwotocznych. Dodatkowym argumentem za wydłużeniem farmakoprofilaktyki zwłaszcza u chorych z nowotworem w obrębie jelita grubego i odbytnicy oraz złośliwymi guzami układu moczowo-płciowego, a także tych poddanych radioterapii, jest fakt, że 54% chorych miało powikłania zatorowo-zakrzepowe po wypisaniu ze szpitala, wiele tygodni po zabiegu [79].

U chorych onkologicznych poddawanych dużym zabiegom operacyjnym (otwartym lub laparoskopowym) w obrębie jamy brzusznej i miednicy potwierdzono skuteczność i bezpieczeństwo przedłużonej profilaktyki przeciwzakrzepowej.

Od 2016 roku opublikowano cztery nowe metaanalizy potwierdzające korzyści z przedłużonej profilaktyki po zabiegach onkologicznych [77, 78, 80, 81]. W pierwszej z nich oceniono podawanie profilaktycznych dawek heparyn przez okres 2–6 tygodni po zabiegach operacyjnych, co istotnie zmniejszyło ryzyko jakichkolwiek przypadków ŻChZZ (2,6% v. 5,6%, RR 0,44, 95% CI 0,28–0,70) i proksymalnej zakrzepicy żył głębokich (1,4% v. 2,8%, RR 0,46, 0,23–0,91), ale nie miało wpływu na bezobjawową zatorowość płucną (0,8% v. 1,3%, RR 0,56, 0,23–1,40) [77]. Postępowanie to nie wiązało się ze wzrostem liczby poważnych krwawień (1,8% v. 1,0%, RR 1,19, 0,47–2,97). W drugiej metaanalizie przedłużona profilaktyka przeciwzakrzepowa wiązała się ze znacznym zmniejszeniem częstości występowania zakrzepicy żył głębokich (RR 0,57, 95% CI 0,39–0,83), bez istotnego wzrostu krwawienia (RR 1,48, 0,78–2,8) [80]. Kolejna metaanaliza wykazała, że przedłużona profilaktyka znacząco zmniejszyła ryzyko wszystkich ŻChZZ (OR 0,38, 95% CI 0,26–0,54), wszystkie zgłoszone przypadki zakrzepicy żył głębokich (OR 0,39, 95% CI 0,27–0,55) i proksymalnej zakrzepicy żył głębokich (0,22, 0,10–0,47), przy czym odnotowano nieistotne zmniejszenie objawowej ŻChZZ (0,30, 0,08–1,11) i nieistotny wzrost liczby poważnych krwawień (1,10, 0,67–1,81) [78]. Czwartą metaanalizę [81] dostarczyła danych potwierdzających wyniki opublikowane przez Feldera i wsp. [78].

W trzech innych badaniach obserwacyjnych (dwa prospektywne i jedno retrospektywne) udowodniono korzystny wpływ przedłużonej profilaktyki przeciwzakrzepowej po radykalnej cystektomii i resekcji wątroby [82–84]. Powyższe badania obserwacyjne i opublikowane po 2016 roku metaanalizy potwierdzają dane z wcześniejszych badań przytaczanych w dokumencie z 2016 roku. W dwóch RCT: ENOXACAN II — profilaktyka przedłużona po dużych zabiegach onkologicznych w obrębie jamy brzusznej i miednicy, oraz FAME — profilaktyka przedłużona w przypadku rozległych zabiegów w obrębie jamy brzusznej i miednicy stosowanie przez 4 tygodnie profilaktyki przeciwzakrzepowej polegającej na podawaniu LMWH okazało się skuteczne w redukcji częstości ŻChZZ w porównaniu ze standardowym czasem trwania profilaktyki, nie powodując wzrostu odsetka powikłań krwotocznych [85, 86]. Na podstawie danych z rejestru RIETE (*Registro Informatizado Enfermedad TromboEmbolica*), Bustos Merlo i wsp. [79] wykazali, że u pacjentów po operacyjnym leczeniu nowotworów: jelita grubego i układu moczowo-płciowego

wego powikłania zatorowo-zakrzepowe wykrywano u ponad połowy chorych po wypisie ze szpitala. Dlatego można obecnie przyjąć, że istnieją mocne dowody przemawiające za przedłużeniem czasu trwania profilaktyki przeciwkrzepliwej do 4 tygodni po operacji onkologicznej, pod warunkiem że pacjenci nie są narażeni na wysokie ryzyko krwawienia.

Szybkie i agresywne uruchomienie pacjenta po zabiegu to obecnie standard postępowania chirurgicznego. W okresie okołozabiegowym często stosowane są również mechaniczne metody profilaktyki przeciwzakrzepowej. Wyniki wielu dotychczas przeprowadzonych badań dotyczących chorych leczonych chirurgicznie podkreślają korzystny wpływ metod mechanicznych na redukcję występowania ŻŻG w tej grupie chorych [23]. Należy jednak zaznaczyć, że populacje badane są niejednorodne pod względem ryzyka oraz wskazań do leczenia operacyjnego, a doniesienia dotyczące homogennych grup chorych onkologicznych — nieliczne [70, 87–91]. Wydaje się, że obecnie nie ma podstaw do zmiany zaleceń dotyczących mechanicznych metod profilaktyki przeciwzakrzepowej. Podkreśla się, że nie powinny być stosowane jako pojedyncza metoda u chorych wysokiego ryzyka ŻChZZ, jeśli u pacjenta nie występuje wysokie ryzyko powikłań krwotocznych będące przeciwwskazaniem do profilaktyki farmakologicznej [20, 21, 23, 24]. Istnieją jednakże przesłanki potwierdzające, że dołączenie mechanicznych metod profilaktyki, w szczególności przerywanego ucisku pneumatycznego, może mieć korzystny wpływ na redukcję powikłań zakrzepowych u pacjentów wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka ŻChZZ kwalifikowanych do leczenia chirurgicznego [20, 21, 23, 24]. W metaanalizie 25 prospektywnych badań klinicznych z randomizacją porównano wyniki profilaktyki przeciwzakrzepowej prowadzonej z jednoczesnym leczeniem uciskowym i antykoagulacją z profilaktyką opartą na stosowaniu tylko jednego rodzaju profilaktyki u chorych chirurgicznych [92]. W świetle wyników tego opracowania uzupełnienie farmakologicznej profilaktyki ŻChZZ o metody mechaniczne zmniejsza ryzyko ŻŻG o 49%. Dodanie do profilaktyki mechanicznej profilaktyki farmakologicznej zmniejszyło ryzyko ŻŻG o 44% przy wzroście ryzyka krwawienia (RR = 1,74, 95% CI: 1,29–2,34) [92].

W ostatnich 5 latach w jedynym RCT oceniano kliniczną skuteczność mechanicznych metod profilaktyki przeciwzakrzepowej u 682 pacjentów z chorobą nowotworową [93]. Pacjenci, u których stosowano jedynie przerywany ucisk pneumatyczny, mieli wyższe ryzyko wystąpienia ŻChZZ w porównaniu z pacjentami z przerywanym uciskiem pneumatycznym, którzy otrzymywali również LMWH (3,6% w grupie z samym przerywanym uciskiem pneumatycznym v. 0,6% w gru-

pie przerywanego ucisku pneumatycznego plus LMWH,  $p = 0,008$ ), chociaż ryzyko krwawienia było wyższe w grupie LMWH (1,2% v. 9,1%,  $p < 0,001$ ). W dwóch małych RCT obejmujących 30 pacjentów i 90 pacjentów nie stwierdzono korzyści z dodania LMWH do mechanicznych metod profilaktyki [94, 95].

Nie zmieniono, w stosunku do wytycznych z 2016 roku, zaleceń dotyczących używania mechanicznych metod profilaktyki i nie zaleca się ich stosowania w monoterapii, z wyjątkiem sytuacji, gdy metody farmakologiczne są przeciwwskazane.

### **Rozdział 3. Zalecenia szczegółowe w wybranych dyscyplinach zabiegowych w przypadku zabiegów operacyjnych u chorych onkologicznych**

#### **3.1. Uwagi ogólne dotyczące opublikowanych danych po 2016 roku**

Przedstawione w rozdziale 2 wytyczne dotyczące chorych chirurgicznych operowanych ze wskazań onkologicznych zawierają oparte na analizie piśmiennictwa zasady postępowania profilaktycznego w chirurgii onkologicznej. W implementacji praktycznej proponowanych wytycznych konieczne jest jednak uwzględnienie w każdym przypadku charakterystyki leczonej populacji chorych oraz odmienności wynikających z różnic dotyczących ryzyka krwawienia i rodzaju wykonywanych zabiegów w poszczególnych grupach leczonych chorych. Autorzy obecnej aktualizacji wytycznych, biorąc pod uwagę przegląd piśmiennictwa i zalecenia sformułowane w poprzedniej wersji wytycznych z roku 2016, dostępne dla czytelników pierwszej edycji dokumentu, pozwolili sobie pominąć w obecnym dokumencie ponowne formułowanie zaleceń szczegółowych dla wszystkich specjalności zabiegowych leczących chorych onkologicznych.

Rak płuc jest jednym z nowotworów związanych z wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych, a chorych poddawanych rozległym zabiegom resekcyjnym w obrębie klatki piersiowej (w tym zabiegom rozległych resekcji płuca, pneumonektomii, resekcji płuca i opłucnej czy resekcji przełyku ze wskazań onkologicznych) należy zaliczyć do grupy wysokiego ryzyka ŻChZZ [23, 96–99].

Po 2016 roku ukazały się dwie nowe metaanalizy potwierdzające, że w chorych na nowotwór płuca profilaktyka z LMWH powoduje zmniejszenie ryzyka ŻChZZ, jednak kosztem wzrostu ilości krwawień [100, 101]. Wynik badania kohortowego Hachey i wsp. [102] w populacji leczonych chirurgicznie chorych na nowotwór płuca potwierdził przydatność zmodyfikowanej skali Capriniego do oceny ryzyka ŻChZZ w wyborze pacjentów, którzy odnieśliby korzyści z rozszerzonej profilaktyki. Później opublikowany wynik badania Sterbling

i wsp. [103] potwierdził ten wniosek, uzupełniając go o wykazanie bezpieczeństwa w postaci braku zwiększania częstości krwawień u chorych onkologicznych po operacjach torakochirurgicznych.

Metaanaliza dotycząca chorych na nowotwór trzustki wykazała istotną korzyść ze stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej — wyraźne zmniejszenie incydentów ŻChZZ (RR 0,18, 95% CI 0,08–0,40), bez znacznego wzrostu częstości krwawień [104].

Uwzględniając, jak wspomniano powyżej, informacje umieszczone w poprzednich wytycznych, autorzy obecnej aktualizacji uznali równocześnie, że dwie specjalizacje zabiegowe należy omówić jednak szerzej ze względu na ich odrębności w kontekście powikłań krwotocznych czy dużego ryzyka ŻChZZ, tj. neurochirurgię i urologię.

### 3.2. Profilaktyka przeciwzakrzepowa u chorych neurochirurgicznych operowanych ze wskazań onkologicznych

Ograniczonej jakości badania dotyczące profilaktyki przeciwzakrzepowej w przypadku onkologicznych zabiegów neurochirurgicznych zwracają uwagę na duże ryzyko ŻChZZ w przypadku braku profilaktyki przeciwzakrzepowej w tej grupie pacjentów [105–107].

Dostępne prace dotyczące profilaktyki przeciwzakrzepowej w neurochirurgii sugerują skuteczność w zakresie zmniejszenia ryzyka ŻChZZ metod profilaktyki mechanicznej i farmakologicznej [105–107]. Większość tych doniesień dotyczy jednak chorych operowanych nie tylko ze wskazań onkologicznych, a prospektywne prace dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa profilaktyki przeciwzakrzepowej w homogennych populacjach onkologicznych chorych neurochirurgicznych należą do rzadkości [105].

Zgodnie z doniesieniami piśmiennictwa ryzyko ŻChZZ u chorych na glejaka złośliwego jest szczególnie wysokie w grupie pacjentów poddawanych kraniotomii i leczeniu operacyjnemu: wynosi 21–32%, przy częstości objawowej pooperacyjnej ŻŻG wynoszącej 3–25% [108–114].

W większości prac dotyczących profilaktyki przeciwzakrzepowej analizuje się niejednorodną pod względem etiologii grupę chorych operowanych z przyczyn neurochirurgicznych, z której jedynie część chorych to pacjenci z nowotworem ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Według doniesienia opartego na analizie materiału ponad 2000 hospitalizowanych chorych neurochirurgicznych średnie ryzyko objawowej ŻChZZ w czasie 30-dniowej obserwacji wyniosło 3,9%. Ryzyko to było jednak istotnie wyższe u pacjentów, u których operacje wymagające kraniotomii wykonano z powodu pierwotnego nowotworu mózgu (7,5%) lub zmian przerzutowych do mózgu (19%). W badaniu tym

profilaktykę przeciwzakrzepową stosowano u 67% chorych onkologicznych [115].

Kimmel i Walter [116] jako czynniki ryzyka ŻChZZ u pacjentów poddawanych kraniotomii (w grupie 3098 chorych 56% pacjentów poddano kraniotomii z powodu choroby nowotworowej) wskazali zły status funkcjonalny chorych, wiek ponad 60 lat, czas trwania operacji ponad 4 godziny oraz powikłania pooperacyjne, takie jak: zapalenie płuc, udar, sepsa, wstrząs septyczny, nieplanowana i/lub przedłużająca się intubacja [116].

Wdrażanie odpowiedniej profilaktyki ŻChZZ u chorych poddanych operacjom neurochirurgicznym, w tym operacjom wykonywanym z przyczyn onkologicznych, wymaga każdorazowo dokładnego oszacowania ryzyka wystąpienia powikłań krwotocznych związanego z etiologią zachorowania, planowanym zabiegiem i konkretną metodą profilaktyczną. Na szczególną uwagę zasługują krwawienia wewnątrzczaszkowe po przeprowadzonym leczeniu operacyjnym. Przegląd 20 badań dotyczących 31 000 chorych poddanych kraniotomii bez farmakologicznej profilaktyki ŻChZZ sugeruje średnie ryzyko krwawień wewnątrzczaszkowych na poziomie 1,1% przy istotnych różnicach zależnych między innymi od wskazań do zabiegu [106].

Zastosowanie metod mechanicznych u chorych neurochirurgicznych, w szczególności w przypadku zabiegów związanych z wysokim ryzykiem krwawienia, do których należą między innymi neurochirurgiczne operacje onkologiczne, od dawna budzi zainteresowanie [23, 105, 106]. Poza szybkim, ale nie zawsze możliwym do zastosowania, uruchomieniem chorego po zabiegu, w tej grupie pacjentów można zastosować przerywany ucisk pneumatyczny, wyroby o stopniowanym ucisku oraz elektryczną stymulację mięśni tydki. W dwóch badaniach porównujących przerywany ucisk pneumatyczny z brakiem profilaktyki wykazano korzyści ze stosowania przerywanego ucisku pneumatycznego u chorych neurochirurgicznych [117, 118].

Znacznie częściej (m.in. z przyczyn ekonomicznych) stosowaną metodą profilaktyki mechanicznej ŻŻG jest wykorzystanie wyrobów (pończoch) o stopniowanym ucisku. W przypadku chorych neurochirurgicznych poddawanych operacjom onkologicznym dane dotyczące skuteczności takiej profilaktyki jako jedynej metody postępowania profilaktycznego są kontrowersyjne i nieliczne. Buccini i wsp. [119] w badaniu obejmującym niewielką grupę pacjentów neurochirurgicznych (wśród nich 56% chorych z guzami mózgu) nie stwierdzili różnicy w występowaniu objawowej ŻŻG pomiędzy chorymi stosującymi przerywany ucisk pneumatyczny a chorymi stosującymi wyroby o stopniowanym ucisku. W badaniu Agnellego i wsp. [120] porównującym stosowanie wyrobów o stopniowanym ucisku i enoksaparyny ze stosowaniem wyrobów



o stopniowanym ucisku i placebo częstość zakrzepicy w ramieniu badania, w którym stosowano tylko wyroby uciskowe, wyniosła 33% (udokumentowana na podstawie oceny flebograficznej) [120]. W badaniu tym, w przeciwieństwie do poprzedniego, pacjenci z guzami mózgu lub rdzenia kręgowego stanowili 97% chorych. Znaczenie różnic w charakterystyce i poziomie ryzyka między badanymi populacjami chorych neurochirurgicznych potwierdza również badanie Turpiego i wsp. [121], w którym oceniano obecność bezobjawowej ŻŻG. W grupie stosującej wyroby o stopniowanym ucisku ŻŻG rozpoznano u 8,75% badanych (w grupie bez profilaktyki — u 20%), jedynie 48% chorych było operowanych z powodu guza mózgu (tylko u części chorych były to złośliwe guzy nowotworowe). W badaniu tym, mimo że wykazano redukcję częstości ŻŻG zarówno w przypadku wykorzystania wyrobów o stopniowanym ucisku, jak i skojarzonej profilaktyki z użyciem wyrobów o stopniowanym ucisku i przerywanego ucisku pneumatycznego, nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami, w których stosowano profilaktykę mechaniczną. Konieczne są więc dalsze badania dotyczące roli wyrobów o stopniowanym ucisku u chorych neurochirurgicznych oraz bezpośredniego porównania skuteczności przerywanego ucisku pneumatycznego z wyrobami o stopniowanym ucisku [121]. Wautrecht i wsp. [122] nie stwierdzili ŻŻG u żadnego z 18 chorych neurochirurgicznych (100% chorych z guzami mózgu), u których stosowano przerywany ucisk pneumatyczny z wyrobami uciskowymi, w porównaniu z 2 spośród 5 chorych stosującymi jedynie wyroby uciskowe [122].

W ostatnim czasie zainteresowanie budzą też inne metody profilaktyki mechanicznej, w tym stymulacja elektryczna mięśni łydki (ECF, *electrical calf stimulation*). W badaniu oceniającym skuteczność ECF u chorych neurochirurgicznych wysokiego ryzyka wykazano redukcję częstości ŻŻG z 18,7% do 4%, w tym proksymalnej zakrzepicy żyłnej z 8% do 2,7% i zakrzepicy objawowej z 2,7 do 0% [123].

Wykorzystanie profilaktyki farmakologicznej u chorych z grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka wystąpienia ŻChZZ, a w szczególności dołączenie profilaktyki farmakologicznej do metod mechanicznych może mieć korzystny wpływ na zmniejszenie powikłań zakrzepowo-zatorowych w innych specjalnościach [23]. Ze względu na specyfikę grupy, jaką stanowią chorzy neurochirurgiczni operowani ze wskazań onkologicznych, oraz potencjalne ryzyko krwawienia również w tym zakresie konieczne są dalsze badania dotyczące tej grupy chorych. W metaanalizie 4 RCT dotyczących farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej w neurochirurgii (w tym 3 dotyczących profilaktyki przeciwzakrzepowej z użyciem LMWH i jednego przy

użyciu LDUH; z metodami mechanicznymi lub bez nich) odnotowano zmniejszenie częstości ŻŻG z 29% w grupie kontrolnej do 16,1% w grupie, w której stosowano profilaktykę farmakologiczną (przy zmniejszeniu częstości proksymalnej ŻŻG z 12,5% do 6,25% i zwiększeniu ryzyka dużych powikłań krwotocznych z 2,5% do 3,1% oraz zwiększeniu częstości wszystkich krwawień z 2,9% do 5,9%) [124].

Istotne znaczenie w aspekcie profilaktyki przeciwzakrzepowej w neurochirurgii ma czas rozpoczęcia profilaktyki farmakologicznej. Kontynuowanie profilaktyki farmakologicznej ma uzasadnienie ze względu na to, że z jednej strony większość wewnątrzczaszkowych powikłań krwotocznych u chorych neurochirurgicznych występuje w ciągu pierwszych 12–24 godzin po kraniotomii, a z drugiej — 50% epizodów zakrzepowo-zatorowych w okresie późniejszym (po pierwszym tygodniu od zabiegu), w przypadku chorych wysokiego ryzyka ŻChZZ pooperacyjne rozpoczęcie (po osiągnięciu prawidłowej hemostazy) [113, 125].

Dickinson i wsp. [126] w badaniu populacji z guzami mózgu podjęli próbę porównania skuteczności profilaktyki przeciwzakrzepowej, badając 3 grupy chorych, w których zastosowano — odpowiednio — przerywany ucisk pneumatyczny, LMWH (enoksaparynę) oraz terapię skojarzoną przy użyciu ucisku i LMWH. Profilaktykę farmakologiczną LMWH wdrażano przed wykonaniem procedury operacyjnej. Badanie przerwano ze względu na wzrost ryzyka krwawienia w przypadku profilaktyki farmakologicznej rozpoczynanej przedoperacyjnie. Powikłanie to występowało najczęściej we wczesnym okresie pooperacyjnym i w 3 przypadkach wymagało interwencji chirurgicznej. Autorzy sugerują, aby u chorych poddanych profilaktyce LMWH nie przeprowadzać procedur wewnątrzczaszkowych przed upływem odpowiedniego czasu od przyjęcia ostatniej dawki. Agnelli i wsp. [120] oraz Nurmohamed i wsp. [127] ocenili skuteczność i bezpieczeństwo stosowania LMWH podawanej w dawce profilaktycznej w ciągu pierwszych 24 godzin po zabiegu (LMWH oraz wyroby o stopniowanym ucisku v. LMWH). W pierwszym badaniu odsetek przypadków ŻŻG oraz proksymalnej ŻŻG wyniósł 33% i 13% w grupie stosującej tylko pończochy o stopniowanym ucisku w stosunku do 17% i 5% w grupie stosującej skojarzone postępowanie profilaktyczne [120]. W drugim badaniu wartości wyniosły — odpowiednio — 26% i 12% dla pacjentów stosujących jedynie leczenie uciskowe oraz 19% i 7% dla profilaktyki skojarzonej z uwzględnieniem pooperacyjnego stosowania LMWH.

W przypadku postępowania skojarzonego zanotowano redukcję częstości ocenianej flebograficznie ŻŻG z 28,9% do 17,9%, redukcję częstości zakrzepicy proksymalnej z 12% do 5,7% i zwiększenie odsetka

dużych powikłań krwotocznych z 2% w grupie stosującej stopniowany ucisk do 3,4% w grupie stosującej dodatkowo LMWH [120, 127].

W przypadku profilaktyki farmakologicznej u chorych neurochirurgicznych, w tym u znacznej części chorych operowanych z powodu guza mózgu, oprócz LMWH ocenie poddano także skuteczność i bezpieczeństwo LDUH. Niestety, również wyniki tych badań budzą wiele wątpliwości związanych w dużej mierze ze specyfiką leczonej populacji. Cerrato i wsp. [128], oceniając wyniki profilaktyki przeciwzakrzepowej z użyciem LDUH (początek przed zabiegiem) w populacji, w której 87% stanowili chorzy z guzem mózgu, zanotowali zmniejszenie częstości asymptomaticznej ŻŻG z 34% do 6%. Constantini i wsp. [129], stosując podobny schemat profilaktyki, nie obserwowali zwiększenia częstości dużych powikłań krwotocznych, nie wykazując jednak równocześnie zmniejszenia odsetka objawowej ŻŻG w stosunku do placebo. W dwóch innych badaniach porównujących profilaktyczne stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej i heparyny niefrakcjonowanej w skojarzeniu z profilaktyką mechaniczną (63–93% chorych w badanej grupie z guzem mózgu) nie stwierdzono istotnych różnic w częstości dużych powikłań krwotocznych w obu grupach [130, 131].

Potwierdzeniem skuteczności obu metod profilaktyki (profilaktyka mechaniczna — przerywany ucisk pneumatyczny, profilaktyka farmakologiczna — LMWH) jest analiza Collena i wsp. [106] dotyczących oceny wyników 18 RCT oraz 12 badań prospektywnych wykorzystania przerywanego ucisku pneumatycznego, LMWH i LDUH w profilaktyce przeciwzakrzepowej u chorych neurochirurgicznych. Zarówno stosowanie LMWH, jak i przerywanego ucisku pneumatycznego zmniejszyło ryzyko ŻŻG przy wzroście ryzyka małych powikłań krwotocznych i większej częstości występowania złożonego punktu końcowego w postaci małych powikłań krwotocznych i krwawień wewnątrzczaszkowych w grupie chorych leczonych LMWH [106]. Metaanaliza Hamiltona i wsp. [107] oceniająca wyniki leczenia 1170 chorych (6 RCT z zastosowaniem LDUH lub LMWH w porównaniu z grupą kontrolną nieotrzymującą profilaktyki farmakologicznej) poddanych operacjom neurochirurgicznym w obrębie czaszki potwierdziła korzystny wpływ profilaktycznych dawek heparyny na redukcję występowania ŻŻG przy towarzyszącym wzroście ryzyka wystąpienia wewnątrzczaszkowych powikłań krwotocznych. Z analizy tej wynika, że zastosowanie profilaktyki farmakologicznej w grupie 1000 pacjentów poddawanych kraniotomii zapobiegnie potencjalnie 91 epizodom ŻChZZ (w tym 35 epizodom proksymalnej ŻŻG lub zatorowości płucnej) przy ryzyku wystąpienia krwawienia wewnątrzczaszkowego u 7 chorych i innych,

małych powikłań krwotocznych u 28 pacjentów [107]. Zastosowanie okołoperacyjne LMWH może wiąże się z niewielką lub brakiem różnicy w śmiertelności w porównaniu z UFH (RR 0,34; 95% CI, 0,04–3,21). Stosowanie LMWH skutkuje niewielką różnicą lub brakiem różnicy w objawowych ZP (RR, 0,20; 95% CI, 0,01–4,03) [132].

Z punktu widzenia obecnych zaleceń istotny jest również przegląd systemowy piśmiennictwa przeprowadzony przez Salmaggiego i wsp. [105] na podstawie wyników leczenia 1932 chorych, spośród których 1558 było operowanych z powodu guza mózgu. Autorzy w podsumowaniu stwierdzają, że wdrożenie przed zabiegiem profilaktyki mechanicznej i kontynuowanie jej do czasu wypisu ze szpitala redukuje częstość epizodów ŻChZZ, nie zwiększając ryzyka wystąpienia krwotoku. Wdrożenie po leczeniu operacyjnym profilaktyki farmakologicznej LMWH dodatkowo redukuje częstość ŻChZZ przy obserwowanym wzroście ryzyka wystąpienia dużych powikłań krwotocznych. Ze względu na znaczną heterogenność badanych populacji oraz różnice w stosowanych schematach profilaktyki i zróżnicowane, zależne także od rodzaju wykonywanych zabiegów, ryzyko powikłań krwotocznych konieczne są dalsze badania mające na celu zdefiniowanie optymalnej metody profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych neurochirurgicznych operowanych z przyczyn onkologicznych.

W przypadku pacjentów poddawanych poważnym zabiegom neurochirurgicznym panel wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego (ASH, *American Society of Hematology*) odradza stosowanie farmakoprofilaktyki (zalecenie warunkowe na podstawie bardzo słabych dowodów naukowych). Profilaktyka farmakologiczna może być uzasadniona w podgrupie pacjentów o wyższym ryzyku, takie jak osoby pooperacyjnie unieruchomione na długi czas. Ponadto ten rodzaj zapobiegania ŻChZZ można rozważyć u pacjentów poddawanych poważnym zabiegom neurochirurgicznym, u których ryzyko wystąpienia poważnych krwawień jest małe [7].

### Zalecenie 3.2.1

W przypadku chorych poddawanych zabiegom neurochirurgicznym ze wskazań onkologicznych zaleca się indywidualną ocenę ryzyka ŻChZZ oraz ocenę ryzyka powikłań krwotocznych [1A].

### Zalecenie 3.2.2

Ze względu na potencjalne ryzyko powikłań krwotocznych w przypadku chorych poddawanych wewnątrzczaszkowym zabiegom neurochirurgicznym z powodu choroby nowotworowej w profilaktyce ŻChZZ sugeruje się stosowanie w okresie okołoperacyjnym i pooperacyjnym mechanicznych metod

profilaktyki, optymalnie przerywanego ucisku pneumatycznego [2C].

### Zalecenie 3.2.3

W przypadku chorych poddawanych z powodu choroby nowotworowej wewnątrzczaszkowym zabiegom neurochirurgicznym wiążącym się z wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem ŻChZZ, u których nie występuje wysokie ryzyko powikłań krwotocznych, sugeruje się dołączenie w okresie pooperacyjnym do metod mechanicznych profilaktyki farmakologicznej z użyciem LMWH bardziej niż UFH [2C].

### Zalecenie 3.2.4

W przypadku chorych poddawanych wewnątrzczaszkowym zabiegom neurochirurgicznym z powodu choroby nowotworowej, kwalifikowanych do farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej, sugeruje się pooperacyjne rozpoczęcie stosowania profilaktyki farmakologicznej, o ile zostanie osiągnięta właściwa hemostaza [2C]. Czas rozpoczęcia profilaktyki farmakologicznej zaleca się ustalać indywidualnie w zależności od ryzyka powikłań krwotocznych i hemostazy pooperacyjnej [1C].

### Zalecenie 3.2.5

W przypadku chorych poddawanych zabiegom neurochirurgicznym z przyczyn onkologicznych sugeruje się niestosowanie zakładania filtra do żyły głównej dolnej jako pierwotnej metody profilaktyki przeciwzakrzepowej [2C].

## 3.3. Profilaktyka przeciwzakrzepowa u chorych poddawanych zabiegom urologicznym ze wskazań onkologicznych

Często trudne do oszacowania ryzyko krwawienia towarzyszące zabiegom w obrębie układu moczowego oraz ograniczona liczba i jakość przeprowadzonych badań w istotny sposób utrudniają sformułowanie ostatecznych rekomendacji dotyczących profilaktyki ŻChZZ u chorych poddawanych zabiegom urologicznym ze wskazań onkologicznych [23, 133]. Z tego powodu według wielu obowiązujących zaleceń zastosowanie w tej grupie pacjentów znajdują zalecenia oparte na ekstrapolacji wyników badań chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym w obrębie jamy brzusznej i miednicy [23, 42, 134, 135]. Brak odpowiedniej jakości badań utrudnia sformułowanie rekomendacji dotyczących profilaktyki w przypadku poszczególnych procedur urologicznych. Dotychczas tego rodzaju opracowanie zaproponowało jedynie Amerykańskie Towarzystwo Urologiczne (AUA, *American Urological Association Best Practice Statement*) w 2008 roku [136]. Mimo że w dokumencie tym wymieniono chorobę nowotworową jako istotny czynnik

ryzyka ŻChZZ, stanowisko AUA dotyczy chorych operowanych z różnych wskazań urologicznych, także nieonkologicznych [136].

Specyfika specjalności, jaką jest urologia, duży odsetek zabiegów endoskopowych i laparoskopowych oraz duże ryzyko krwawienia uzasadniają zarówno uwzględnienie tych odrębności podczas formułowania wytycznych profilaktyki przeciwzakrzepowej, jak i indywidualne podejście do każdego pacjenta kwalifikowanego do operacji urologicznej ze wskazań onkologicznych.

U pacjentów poddawanych zabiegom przezcewkowej resekcji prostaty (TURP, *transurethral resection of the prostate*) panel wytycznych ASH nie zaleca stosowania profilaktyki farmakologicznej, z zastrzeżeniem, że pacjenci z innymi czynnikami ryzyka ŻChZZ (np. trombofilia lub nowotwór złośliwy) mogą odnieść korzyści z farmakologicznej profilaktyki. U pacjentów poddawanych radykalnej prostatektomii, panel wytycznych ASH sugeruje, aby nie używać profilaktyki. Pacjenci poddawani dodatkowo poszerzonej resekcji węzłów i/lub radykalnej prostatektomii klasycznej mogą mieć wyższe ryzyko ŻChZZ i mogą potencjalnie odnieść korzyści z profilaktyki farmakologicznej [7].

W przypadku rozległych otwartych zabiegów urologicznych w obrębie miednicy mniejszej (prostatektomia, cystektomia) wykonywanych ze wskazań onkologicznych, ryzyko ŻChZZ przy braku profilaktyki przeciwzakrzepowej odpowiada ryzyku związanemu z rozległymi zabiegami z zakresu chirurgii ogólnej (ryzyko ŻChZZ 10–30% przy ryzyku zatoru tętnicy płucnej 1–10%) [23, 133, 137–139]. Objawowe przypadki ŻChZZ dotyczą średnio 1–5% chorych po dużych zabiegach urologicznych w obrębie miednicy [23]. Ryzyko to wydaje się jeszcze wyższe w przypadku niektórych rozległych urologicznych procedur wewnątrzbrzusznych wykonywanych ze wskazań onkologicznych. Przykładem są operacje radykalnej cystektomii z odprowadzeniem moczu z użyciem jelita, wykonywanej z powodu choroby nowotworowej [23, 133, 140]. W opublikowanym w 2014 roku badaniu opartym na retrospektywnej analizie 27 455 dużych operacji urologicznych ze wskazań onkologicznych zidentyfikowano 2,93% przypadków jawnej klinicznie ŻChZZ [141]. Najwyższy odsetek jawnych klinicznie przypadków ŻChZZ w okresie do 30 dni po operacji zanotowano u chorych poddawanych radykalnej cystektomii ze wskazań onkologicznych — 5,5% (dane na temat stosowanej profilaktyki nie były dostępne). U pacjentów poddanych minimalnie inwazyjnej lub częściowej neferektomii ze wskazań onkologicznych odsetek ten wynosił tylko 0,7% [141]. Podobne dane sugerujące wysoki odsetek ŻChZZ w przypadku radykalnej cystektomii wykonywanej z powodu choroby nowotworowej można znaleźć w innych doniesieniach.

Potretzke i wsp. [142] w okresie do 90 dni po radykalnej cystektomii z powodu nowotworu rozpoznali 8,3% przypadków jawnej klinicznie ŻChZZ. VanDlac i wsp. [143] oraz Rosario i wsp. [144] w dwóch niezależnych badaniach dotyczących radykalnych cystektomii wykonywanych ze wskazań onkologicznych szacują częstość występowania jawnych klinicznie przypadków ŻChZZ na 6%. James i wsp. [145] na podstawie analizy wyników leczenia 1581 pacjentów poddanych radykalnej cystektomii z powodu nowotworu pęcherza moczowego informują o 10% przypadków ŻChZZ w okresie do 90 dni po zabiegu [145].

Znaczna część dostępnych publikacji, zarówno na temat ryzyka, jak i profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych urologicznych operowanych ze wskazań onkologicznych, dotyczy pacjentów poddawanych radykalnej prostatektomii. Zgodnie z informacjami z piśmiennictwa ostatnich lat szacowane ryzyko jawnej klinicznie ŻChZZ u chorych poddanych otwartej prostatektomii wynosi 0,8–6,2% przy częstości śmiertelnego zatoru tętnicy płucnej — 0,4–1,1% [146–155]. Dillioglugil i wsp. [154] w grupie 472 pacjentów poddanych prostatektomii stwierdzili 1,1% przypadków objawowych przypadków zatoru tętnicy płucnej i 1,3% przypadków ZZG. Podobnie Andriole i wsp. [153] oraz Catalona i wsp. [156], na podstawie wyników leczenia ponad 1000 pacjentów donosili o — odpowiednio — 2,6% i 2% przypadków objawowej ŻChZZ w przypadku takich zabiegów. Hammond i wsp. [157], analizując materiał z ponad 20 000 dużych zabiegów onkologicznych, w tym onkologicznych procedur urologicznych, zidentyfikowali 1,8% przypadków jawnej klinicznie ŻChZZ po prostatektomii. W przypadku braku profilaktyki i oceny występowania zakrzepicy na podstawie badań obrazowych ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych poddanych prostatektomii wydaje się znacząco wyższe (16,8–32%), co sugeruje wysoki odsetek pacjentów z bezobjawową ZZG po zabiegach tego typu [158, 159].

Obecność choroby nowotworowej wpływa również na ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych w przypadku operacji w obrębie górnego odcinka dróg moczowych (1–5% przypadków objawowej ŻChZZ) [23, 133, 139, 160]. W retrospektywnej analizie *California Patient Discharge Data Set* częstość występowania objawowej ŻChZZ wyniosła 2% po nefrektomii z przyczyn onkologicznych [146]. Pettus i wsp. [161], oceniając częstość występowania ŻChZZ u 2208 pacjentów poddanych częściowej lub radykalnej nefrektomii (zastosowano tylko mechaniczne metody profilaktyki), stwierdzili 1,5% przypadków objawowej ŻChZZ przy częstości zatoru tętnicy płucnej (ZTP) 0,9%. W przypadku nowotworu nerki na ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, poza stopniem zaawansowania choroby i obecnością zmian przerzuto-

wych, wpływają obecność schorzeń współistniejących i innych czynników ryzyka, długi czas trwania zabiegu, nieradykalne wycięcie guza oraz wrastanie nowotworu do żyły nerkowej i żyły głównej dolnej [162–164].

Rozwój techniki laparoskopowej sprawia, że coraz większa liczba zabiegów jest wykonywana dzięki laparoskopowym metodom małoinwazyjnym, między innymi z zastosowaniem robota chirurgicznego. Jednak nawet te zabiegi, mimo znacznie mniejszego urazu okołoooperacyjnego i szybszego usprawnienia pacjenta, nie są wolne od powikłań zakrzepowo-zatorowych. W przypadku urologicznych zabiegów laparoskopowych odsetek ŻChZZ sięga 0,13–4,8%, przy częstości zatoru tętnicy płucnej szacowanej na 0,08–1% [165–172]. Chalmers i wsp. [173] oceniali występowanie ŻChZZ w grupie 1486 pacjentów poddanych radykalnej prostatektomii z wykorzystaniem robota chirurgicznego i zastosowaniem profilaktyki przeciwzakrzepowej w postaci przerywanego ucisku pneumatycznego oraz LDUH lub samego przerywanego ucisku pneumatycznego. W obu grupach stwierdzono porównywalny odsetek objawowych przypadków ŻChZZ (1% v. 0,7%). O stosunkowo małej częstości objawowej ŻChZZ (0,5–0,6%) w przypadku takich zabiegów (prostatektomia laparoskopowa lub z wykorzystaniem robota chirurgicznego) donoszą też inni autorzy [172, 174]. Dostępne są jednak prace sugerujące znacznie wyższe ryzyko tego rodzaju powikłań, nawet jeśli zastosowano profilaktykę przeciwzakrzepową. Abel i wsp. [175] rozpoznali ŻChZZ w 1,8% przypadków, pomimo zastosowania pojedynczej dawki heparyny przed zabiegiem i profilaktyki mechanicznej do 30 dni po zabiegu, u chorych poddawanych radykalnej prostatektomii wykonywanej z wykorzystaniem robota. Autorzy tej pracy zwrócili również uwagę na znaczenie czasu trwania zabiegu w aspekcie wzrostu ryzyka ŻChZZ.

Urologiczne zabiegi endoskopowe (endourologia przezcewkowa) również nie są wolne od powikłań zakrzepowo-zatorowych, chociaż częstość występowania jawnych klinicznie przypadków ŻChZZ jest w ich przypadku zdecydowanie niższa (objawowa ZZG: 0,1–0,75%, ZTP 0,1–0,84%). Obecność choroby nowotworowej oraz innych schorzeń współistniejących może w istotny sposób zwiększać ryzyko zakrzepicy żylniej i zatorowości płucnej u chorych poddawanych zabiegom przezcewkowym, takim jak elektroresekcja przezcewkowa stercza lub resekcja guza pęcherza moczowego [23, 138, 146, 176]. Analiza dużego materiału *California Patient Discharge Data Set* sugeruje występowanie objawowej ŻChZZ w 0,3–0,5% przypadków przezcewkowej resekcji gruczolaka stercza w okresie obserwacji do 3 miesięcy po zabiegu. Jak jednak podają White i wsp. [146], odsetek rozpoznanych przypadków ŻChZZ u pacjentów poddanych na przykład nefrostomii przezskórnej z przyczyn onkologicznych wyniósł aż 3,6% [146].

Z jednej strony kliniczna implementacja zasad profilaktyki przeciwzakrzepowej oraz postęp techniki chirurgicznej skutkujący między innymi skróceniem czasu trwania zabiegów spowodowały istotną redukcję odsetka powikłań zakrzepowo-zatorowych w przypadku dużych zabiegów urologicznych [23, 133, 177]. Z drugiej — wprowadzenie technik małoinwazyjnych, mimo obserwowanej redukcji powikłań zakrzepowo-zatorowych, nie wyeliminowało ich całkowicie, a zator tętnicy płucnej pozostaje nadal główną przyczyną zgonu z przyczyn niechirurgicznych [23, 136]. Podobnie jak w innych specjalnościach zabiegowych, istotnym elementem kwalifikacji do profilaktyki przeciwzakrzepowej jest ocena zarówno ryzyka ŻChZZ, jak i ryzyka krwawienia [23, 136, 178]. Brak odpowiedniej jakości badań dotyczących konkretnych sytuacji klinicznych (rodzaj zabiegu, ryzyko krwawienia i ryzyko ŻChZZ) skłania do każdorazowej indywidualizacji postępowania i indywidualnego podejścia do każdego pacjenta.

Istnieje ograniczona liczba prospektywnych badań klinicznych dotyczących profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych poddawanych zabiegom urologicznym, w tym urologicznym zabiegom onkologicznym. Kutnowski i wsp. [179] oraz Sebeseri i wsp. [180] donoszą o zmniejszeniu odsetka ŻŻG w przypadku stosowania LDUH w profilaktyce ŻChZZ u chorych poddawanych operacjom urologicznym (z 36–58% do 9–12%). Podobny wynik na podstawie obserwacji grupy pacjentów poddanych otwartej prostatektomii zanotowali Bigg i Catalona (ZTP: 0% v. 11%) [181], stwierdzając istotnie niższy odsetek przypadków zatorowości płucnej w przypadku profilaktycznego stosowania heparyny. Vandendris i wsp. [182], wykorzystując w profilaktyce LDUH u chorych kwalifikowanych do otwartej prostatektomii, uzyskali zmniejszenie odsetka przypadków ŻŻG z 39,4% do 9,7%. W przeglądzie 7 prospektywnych badań klinicznych z randomizacją dotyczących farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej Collins i wsp. [183] udokumentowali istotne zmniejszenie częstości występowania ŻŻG przy istotnie wyższym ryzyku powikłań krwotocznych u pacjentów stosujących w profilaktyce LDUH (odsetek istotnych klinicznie powikłań krwotocznych: 3,8–5,9%).

W dostępnej literaturze opisywano jako jedną z opcji postępowania pooperacyjne rozpoczęcie profilaktyki przeciwzakrzepowej [184, 185]. Nakamura i wsp. zastosowali 40 mg enoksaparyny (początek profilaktyki 6–8 godzin po zabiegu) w grupie 47 chorych poddanych otwartej prostatektomii, stwierdzając ŻChZZ w 4% przypadków [184]. Grasso i wsp. [185], stosując hemodylucję, pończochy uciskowe i profilaktykę farmakologiczną rozpoczynaną w ciągu 24 godzin po radykalnej prostatektomii, w analizie retrospektywnej materiału z 500 prostatektomii załonowych zidentyfikowali

tylko 2 epizody ŻChZZ przy 2 przypadkach powikłań krwotocznych wymagających rewizji chirurgicznej. Brakuje nadal prospektywnych badań z randomizacją dotyczących profilaktyki przeciwzakrzepowej w przypadku zabiegów przezcewkowych wykonywanych ze wskazań onkologicznych, a nieliczne doniesienia na temat postępowania profilaktycznego dotyczą najczęściej grup chorych operowanych z innych wskazań urologicznych. W retrospektywnej analizie 883 przypadków TURP stwierdzono 0,45% objawowej zatorowości płucnej w przypadku profilaktycznego zastosowania pończoch uciskowych [186]. W badaniu @RISTOS w grupie chorych poddanych zabiegom urologicznym ze wskazań onkologicznych (najczęściej rak pęcherza i rak gruczołu krokowego, w tym 61% zabiegi endoskopowe) rozpoznano 0,87% przypadków objawowej klinicznie ŻChZZ — w badanej grupie 71% pacjentów otrzymało profilaktykę w trakcie hospitalizacji, u 32% przedłużono ją po wypisaniu pacjenta do domu [187].

Zarówno w przypadku zabiegów endoskopowych, jak i otwartych zabiegów urologicznych istotnym elementem kwalifikacji do wdrożenia profilaktyki przeciwzakrzepowej jest ocena ryzyka powikłań krwotocznych [178, 188]. Ze względu na możliwość ich uniknięcia szczególnie zainteresowanie budzi wykorzystanie mechanicznych metod profilaktyki, w tym przerywanego ucisku pneumatycznego. Zgodnie z doniesieniami z piśmiennictwa stosowanie przerywanego ucisku pneumatycznego u chorych poddawanych otwartym operacjom urologicznym pozwala zmniejszyć częstość ŻChZZ [189]. Koya i wsp. [190] w grupie 1364 pacjentów poddanych otwartej radykalnej prostatektomii z zastosowaniem wczesnego uruchomienia oraz przerywanego ucisku pneumatycznego udokumentowali jedynie 0,21% epizodów ŻChZZ w przebiegu pooperacyjnym [190]. Z kolei Cisek i Walsh [191] sugerują, że stosowanie przerywanego ucisku pneumatycznego u chorych wysokiego ryzyka nie zmniejsza całkowitego ryzyka ŻChZZ w tej grupie chorych, ale istotnie wpływa na opóźnienie występowania epizodów zakrzepicy (średni czas rozpoznania ŻChZZ w tym badaniu to  $20 \pm 2$  dni v.  $11 \pm 5$  dni po zabiegu). W tej grupie pacjentów (chorzy z wysokim i bardzo wysokim ryzykiem wystąpienia ŻChZZ) zamiast profilaktyki ograniczonej do metod mechanicznych uzasadnione wydaje się uwzględnienie w schemacie profilaktyki farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej lub stosowanie postępowania skojarzonego [23, 136].

Małoinwazyjny charakter zabiegu i często krótki czas trwania wielu rodzajów coraz powszechniej wykonywanych zabiegów laparoskopowych (np. w zakresie chirurgii ogólnej) sprawiają, że obecne zalecenia dotyczące chirurgii laparoskopowej nie sugerują konieczności rutynowego stosowania farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej u każdego chorego

poddawanego zabiegowi laparoskopowemu, pozostawiając miejsce dla szybkiego uruchomienia pacjenta i stosowania metod mechanicznych profilaktyki [23, 74, 136]. Pojawienie się innych czynników ryzyka, takich jak: długotrwały zabieg laparoskopowy, zabiegi w zakresie miednicy mniejszej oraz choroba nowotworowa, znacznie zwiększa jednak ryzyko w tej grupie pacjentów, uzasadniając, zgodnie z indywidualną oceną ryzyka zarówno ŻChZZ, jak i ryzyka krwawienia, włączanie postępowania profilaktycznego (w tym rozważenie stosowania farmakologicznych metod profilaktyki).

### Zalecenie 3.3.1

W przypadku wszystkich chorych poddawanych onkologicznym zabiegom urologicznym zaleca się indywidualną ocenę ryzyka ŻChZZ oraz ocenę aktualnego ryzyka powikłań krwotocznych [1A].

### Zalecenie 3.3.2

W przypadku chorych poddawanych dużym urologicznym zabiegom ze wskazań onkologicznych oraz chorych poddawanych innym onkologicznym zabiegom urologicznym, u których jednocześnie występuje wysokie ryzyko ŻChZZ, zaleca się rozważenie stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej z użyciem LDUH [1B] lub LMWH [1C], w sytuacji gdy ryzyko krwawienia w istotny sposób nie przeważa nad potencjalnymi korzyściami związanymi ze stosowaniem profilaktyki farmakologicznej. Ze względu na ograniczoną dostępność badań oraz specyfikę leczonej populacji optymalny moment rozpoczęcia profilaktyki farmakologicznej w tej grupie pacjentów nie został ostatecznie określony i powinien się opierać na indywidualnej ocenie korzyści i ryzyka stosowania tego rodzaju profilaktyki [2C]. W przypadku istotnego ryzyka krwawienia w okresie okołozabiegowym zaleca się wykorzystanie w schemacie profilaktyki mechanicznych metod profilaktyki ŻChZZ (optymalnie z wykorzystaniem przerywanego ucisku pneumatycznego) [1C].

### Zalecenie 3.3.3

W przypadku chorych onkologicznych z umiarkowanym ryzykiem ŻChZZ poddawanych zabiegowym procedurom urologicznym innym niż duże onkologiczne operacje urologiczne sugeruje się podjęcie decyzji o metodzie i momencie rozpoczęcia profilaktyki przeciwzakrzepowej na podstawie aktualnej oceny ryzyka wystąpienia ŻChZZ i oceny ryzyka powikłań krwotocznych [2C].

### Zalecenie 3.3.4

W przypadku chorych poddawanych onkologicznym zabiegom urologicznym, obciążonych wysokim ryzykiem ŻChZZ oraz wysokim ryzykiem poważnych

powikłań krwotocznych oraz chorych, u których istnieją przeciwwskazania do profilaktyki farmakologicznej, sugeruje się stosowanie profilaktyki mechanicznej (optymalnie z wykorzystaniem przerywanego ucisku pneumatycznego) — co najmniej do momentu zmniejszenia ryzyka krwawienia i możliwości rozpoczęcia profilaktyki farmakologicznej [2C].

### Zalecenie 3.3.5

W przypadku chorych poddawanych dużym onkologicznym zabiegom urologicznym, kwalifikowanych do profilaktyki farmakologicznej ze względu na wysokie lub bardzo wysokie ryzyko ŻChZZ, sugeruje się uzupełnienie profilaktyki farmakologicznej o metody mechaniczne (optymalnie z wykorzystaniem przerywanego ucisku pneumatycznego) [2C].

### Zalecenie 3.3.6

W przypadku chorych poddawanych dużym urologicznym operacjom onkologicznym w obrębie jamy brzusznej i/lub miednicy, nieobciążonych dużym ryzykiem poważnych powikłań krwotocznych, sugeruje się przedłużone stosowanie profilaktyki farmakologicznej (4 tygodnie) z użyciem LMWH [2C]. W pozostałych przypadkach decyzję dotyczącą przedłużonego czasu profilaktyki należy podejmować indywidualnie, oceniając korzyści i ryzyko prowadzenia tego rodzaju profilaktyki [2C].

### Zalecenie 3.3.7

W przypadku zabiegów urologicznych wykonywanych techniką laparoskopową ze wskazań onkologicznych zaleca się stosowanie każdorazowo indywidualnej oceny ryzyka ŻChZZ [1A] oraz sugeruje się używanie tych samych schematów profilaktyki przeciwzakrzepowej jak w przypadku chorych operowanych przy wykorzystaniu laparotomii ze wskazań onkologicznych [2C].

### Zalecenie 3.3.8

W przypadku zabiegów przezcewkowych i przezskórnych wykonywanych metodą endoskopową ze wskazań onkologicznych sugeruje się indywidualną ocenę ryzyka ŻChZZ i ryzyka krwawienia oraz podjęcie decyzji o stosowaniu profilaktyki na podstawie oceny korzyści i ryzyka wdrożenia profilaktyki [2C]. W podejmowaniu decyzji o wdrożeniu profilaktyki, sposobie jej prowadzenia oraz momencie rozpoczęcia sugeruje się uwzględnienie specyfiki zabiegu oraz ryzyka krwawienia ocenianego indywidualnie w każdym przypadku klinicznym [2C]. W przypadku dużego ryzyka krwawienia sugeruje się stosowanie w pierwszym rzędzie szybkiego uruchomienia pacjenta i mechanicznych metod profilaktyki oraz rozpoczęcie profilaktyki farmakologicznej po uzyskaniu satysfakcjonującej hemostazy [2C].

**Tabela 7.** Przeciwwskazania względne i bezwzględne do stosowania leków przeciwzakrzepowych u chorych onkologicznych

Przeciwwskazania bezwzględne	Przeciwwskazania względne
<p>I. Wspólne dla wszystkich leków przeciwkrzepliwych</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Czynne poważne, poważne lub potencjalnie zagrażające życiu krwawienie, niemożliwe do zatrzymania interwencyjnie (medycznej lub chirurgicznie), w tym również jakiegokolwiek aktywne krwawienie w miejscu krytycznym (np. wewnątrzczaszkowe, osierdziowe, zaotrzewnowe, wewnątrzgałkowe, dostawowe, dordzeniowe)</li> <li>• Ciężkie, niekontrolowane nadciśnienie złośliwe</li> <li>• Ciężka, nieskompensowana koagulopatia (np. niewydolność wątroby)</li> <li>• Ciężka dysfunkcja płytek krwi lub wrodzona skaza krwotoczna niemożliwa do skorygowania</li> <li>• Trwała, ciężka trombocytopenia (<math>&lt; 20\ 000/\mu\text{l}</math>)</li> <li>• Zabieg inwazyjny wysokiego ryzyka w krytycznym miejscu, w tym między innymi nakłucie lędźwiowe, znieczulenie podpajęczynówkowe, umieszczenie cewnika zewnątrzoponowego</li> </ul> <p>II. Specyficzne dla DOAC</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów lub induktorów glikoproteiny P lub CYP3A4</li> </ul>	<p>I. Wspólne dla wszystkich leków przeciwkrzepliwych</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Urazy wewnątrzczaszkowe lub rdzeniowe o wysokim ryzyku krwawienia</li> <li>• Czynne owrządzenie przewodu pokarmowego z wysokim ryzykiem krwawienia</li> <li>• Czynne, ale niezagrażające życiu krwawienie (np. niewielki krwimocz)</li> <li>• Krwawienie śródczaszkowe lub OUN w ciągu ostatnich 4 tygodni</li> <li>• Niedawna operacja wysokiego ryzyka lub krwawienie</li> <li>• Utrzymująca się małopłytkowość (<math>&lt; 50\ 000/\mu\text{l}</math>)</li> <li>• Pacjenci, u których antykoagulacja przynosi niepewne korzyści <ul style="list-style-type: none"> <li>– Pacjent w trakcie opieki paliatywnej</li> <li>– Bardzo ograniczona oczekiwana długość życia bez korzyści w zakresie leczenia paliatywnego lub zmniejszenia objawów</li> <li>– Bezobjawowa zakrzepica z towarzyszącym wysokim ryzykiem poważnego krwawienia</li> </ul> </li> <li>• Charakterystyka chorych <ul style="list-style-type: none"> <li>– Preferencje lub odmowa przyjmowania leków</li> <li>– Nieprzestrzeganie harmonogramu dawkowania, obserwacji lub monitorowania</li> </ul> </li> </ul>

DOAC — bezpośrednie doustne antykoagulanty; OUN — ośrodkowy układ nerwowy

## Rozdział 4. Leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej chorych w przebiegu choroby nowotworowej

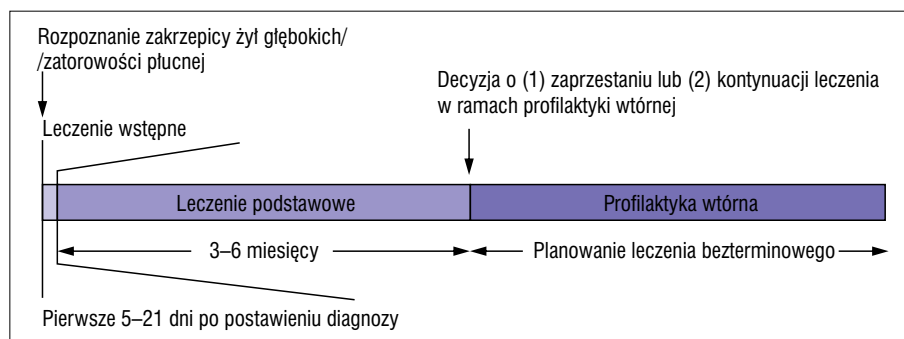
### Pytanie kliniczne 4. Jaka jest najlepsza metoda leczenia chorych z ŻChZZ w przebiegu choroby nowotworowej w celu zapobiegania nawrotom?

Cel leczenia zakrzepicy żyłnej u chorych z nowotworami złośliwymi jest identyczny jak u pacjentów bez nowotworu, czyli zapobieganie narastaniu skrzepliny, zatorowości płucnej, zapobieganie nawrotom oraz odległym następstwom w postaci zespołu pozakrzepowego i przewlekłemu zakrzepowo-zatorowemu nadciśnieniami płucnemu.

Podstawowe przeciwwskazania (tab. 7) do leczenia farmakologicznego ostrej ŻChZZ w omawianej grupie są takie same dla pacjentów bez choroby nowotworowej.

Zakrzepica związana z chorobą nowotworową może być objawem wyprzedzającym chorobę nowotworową lub jej skutkiem, a wystąpienie CAT jest silnie związane z gorszym rokowaniem i krótszym przeżyciem chorych. Za zakrzepicę związaną z chorobą nowotworową należy przyjąć tę, która występuje u chorego z aktywnym nowotworem złośliwym lub jest wynikiem leczenia onkologicznego. Leczenie ŻChZZ u chorych z nowotworem pozostaje jednym z najtrudniejszych wyzwań klinicznych, ponieważ odbywa się ono często w tym samym czasie, co leczenie nowotworów. Terapia

onkologiczna wymaga często inwazyjnych zabiegów chirurgicznych, zwiększa ryzyko zakażeń i może powodować trombocytopenię, a w konsekwencji zwiększać ryzyko krwawień [192]. Leczenie ŻChZZ u chorych z nowotworami złośliwymi dodatkowo musi uwzględniać fakt większej częstości nawrotów zakrzepicy i duże ryzyko powikłań krwotocznych w tej grupie chorych [193]. W większości wytycznych opublikowanych w 2016 roku w leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej wyróżniano leczenie wstępne (początkowe) obejmujące okres 7–10 dni leczenia przeciwkrzepliwego oraz jego kontynuację pod postacią leczenia długoterminowego (do 3 miesięcy) i o ile konieczne, następowego leczenia długotrwałego. Leczenie długoterminowe po leczeniu początkowym w pierwszych 3 miesiącach trwania zakrzepicy określane bywa również pojęciem leczenia podtrzymującego [194]. Ten podział okresów leczenia jest dość umowny w odniesieniu zwłaszcza do preferowanego leczenia w grupie chorych z CAT, gdzie sugeruje się leczenie przez pierwszy miesiąc pełną dawką heparyny drobnocząsteczkowej. Kearon i wsp. [195] w 2012 roku zaproponował inny podział faz leczenia zakrzepicy na aktywną fazę leczenia (pierwsze 3 miesiące), w której istnieje istotnie wyższe ryzyko nawrotu ŻChZZ oraz tak zwaną profilaktykę wtórną nawrotu choroby w okresie po 3 miesiącach. Najnowszy podział po uwzględnieniu faktu coraz częstszego leczenia DOAC i ich dokumentów rejestracyjnych, z zastrzeżeniem nieuwzględnienia chorych leczonych



**Rycina 1.** Schemat podziału leczenia zakrzepicy na okresy [zmodyfikowano wg 7]

heparynami LMWH został zaproponowany przez ASH w 2020 i został przedstawiony na schemacie (ryc. 1) [7].

Obejmuje on leczenie wstępne/inicjujące (5–21 dni), następnie przez 3–6 miesięcy leczenie podstawowe oraz okres po decyzji o kontynuacji bądź przerwaniu leczenia (> 6 mies.), tak zwaną profilaktykę wtórną.

#### 4.1. Leczenie wstępne (inicjujące 5–21 dni) i podstawowe ŻChZZ (3–6 miesięcy)

W dokumencie *American College of Chest Physicians (ACCP)* z 2016 dotyczącym leczenia ŻChZZ roku wskazania dotyczące sposobu leczenia ŻChZZ, zależały od tego, czy jest to zakrzepica rozpoznana jako CAT, czy też niezwiązana z nowotworem [14]. W przypadku CAT leczenie przeciwkrzepliwie w okresie początkowym/podstawowym może być oparte na stosowaniu podawanych parenteralnie leków przeciwkrzepliwych bez następnego podawania doustnych antykoagulantów [14, 196]. Podział na chorych w zależności od CAT a innymi czynnikami sprawczymi obecnie ulega zatarciu między innymi ze względu na nowe zapisy rejestracyjne rywaroksabanu, apiksabanu i edoksabanu. Wytyczne leczenia ŻChZZ wydane przez ASH w 2020 roku, również zwracają uwagę na inne podejście do chorych z CAT i wymieniają nowotwory złośliwe wraz z innymi przewlekłymi występującymi czynnikami ryzyka ŻChZZ, traktując tę grupę jako całość [7].

W tabeli 8 przedstawiono czynniki ryzyka ŻChZZ z podziałem na przewlekłe i przejściowe. Obecnie ASH na podstawie tego podziału kwalifikuje chorych do różnych schematów leczenia [7].

Analizę wpływu heparyn na wyniki leczenia ŻChZZ u chorych onkologicznych można rozważyć w kontekście przed i po badaniu CLOT, które do czasu wprowadzenia rejestracji wybranych DOAC u chorych onkologicznych wytyczało obowiązujące standardy postępowania w grupie pacjentów z CAT [197].

W leczeniu początkowym CAT mogą mieć zastosowanie UFH, LMWH i fondaparynuks przez 5–10 dni.

**Tabela 8.** Czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) z podziałem na przejściowe i przewlekłe [na podstawie 7]

Przewlekłe (długotrwałe) czynniki ryzyka (utrzymują się po rozpoznaniu ŻChZZ) <sup>†</sup> . Należą do nich między innymi:
Aktywna choroba nowotworowa (np. stosowanie chemioterapii; nawrót lub progresja choroby)
Nieswoiste zapalenie jelit
Choroby autoimmunologiczne (np. zespół antyfosfolipidowy, reumatoidalne zapalenie stawów)
Przewlekłe zakażenie
Długotrwałe unieruchomienie (np. uszkodzenie rdzenia kręgowego)
Przejściowe czynniki ryzyka (ustępują po wywołaniu ŻChZZ*)
<b>Duże przejściowe czynniki ryzyka (występują w okresie 3 miesięcy od rozpoznania ŻChZZ). Należą do nich między innymi:</b>
Zabieg chirurgiczny w znieczuleniu ogólnym trwającym ≥ 30 min
Reżim łóżkowy w szpitalu przez ≥ 3 dni z powodu ostrej choroby (ze wstawianiem jedynie do toalety)
Ciężce cesarskie
<b>Małe czynniki ryzyka (występują w ciągu 2 miesięcy od rozpoznania ŻChZZ)</b>
Zabieg chirurgiczny w znieczuleniu ogólnym trwającym < 30 min
Hospitalizacja przez < 3 dni z powodu ostrej choroby
Terapia estrogenowa (np. doustne środki antykoncepcyjne, hormonalna terapia zastępcza)
Ciąża i połóg
Reżim łóżkowy poza szpitalem przez ≥ 3 dni z powodu ostrej choroby
Uraz kończyny dolnej związany z jej unieruchomieniem przez ≥ 3 dni

<sup>†</sup>Przewlekłe występujące czynniki ryzyka mogą ulegać zmianom w czasie, co może mieć wpływ na względne ryzyko nawrotu ŻChZZ

\*W przypadku pacjentów z ŻChZZ, u których główny przemijający czynnik ryzyka występował wcześniej niż 3 miesiące przed ŻChZZ, lub u których występował jeden dodatkowy przemijający czynnik ryzyka wcześniej niż 2 miesiące przed ŻChZZ, konieczna jest ocena kliniczna przy rozważaniu wpływu tej zmiennej na wczesny okres ŻChZZ i ryzyko nawrotu

W metaanalizie z 2014 roku obejmującej 16 RCT, w tym 13 porównujących LMWH z UFH, dwa fundoparynuks v. heparyna oraz jedno, w którym porównano dalteparynę z tinzaparyną. W 11 badaniach potwierdzono statystycznie istotną redukcję śmiertelności



w 3-miesięcznym okresie obserwacji na korzyść LMWH w odniesieniu do UFH (RR 0,71; 95% CI: 0,52–0,98) [66]. Nie wykazano różnicy w odniesieniu do nawrotów zakrzepicy między grupą stosującą w leczeniu początkowym LMWH a UFH (RR 0,78; 95% CI: 0,29–2,08). Autorzy we wnioskach sugerują, że leczenie podstawowe z użyciem LMWH ze względu na mniejszą liczbę powikłań krwotocznych i obniżenie śmiertelności ma przewagę nad UFH w terapii CAT [66].

W badaniu CLOT (677 poddanych randomizacji chorych) przeprowadzono porównanie dalteparyny w dawce leczniczej 200 j.m./kg m.c. przez miesiąc a następnie 75–83% pełnej dawki (średnio 150j.m./kg m.c.) przez 5 miesięcy w odniesieniu do grupy, w której po 5–7 dniach stosowania dalteparyny w dawce 200 j.m./kg łącznie z doustnym antykoagulantem, kontynuowano profilaktykę wtórną warfaryną. W okresie sześciu miesięcy leczenia u 8% pacjentów w grupie przyjmującej heparynę stwierdzono nawrót zakrzepicy żyłnej, w porównaniu z 15,8% w grupie otrzymującej VKA ( $p = 0,002$ ). Nie stwierdzono istotnej różnicy między grupą dalteparyny i doustnego antykoagulantu w występowaniu poważnych krwawień (odpowiednio 6% i 4%) lub jakichkolwiek krwawień (odpowiednio 14% i 19%). Śmiertelność po sześciu miesiącach wyniosła 39% w grupie dalteparyny i 41% w grupie VKA [197].

Kolejne badania o podobnych celach i grupach badanych to ONCENOX i CATCH [198, 199]. W pierwszym przebadano stosunkowo małą liczbę chorych (122) z nowotworem leczonych enoksaparyną (1 mg/kg co 12 godzin przez 5 dni, a następnie 1 mg/kg na dzień lub 1,5 mg/kg na dobę) lub początkowo enoksaparyną (1 mg/kg co 12 godzin przez co najmniej 5 dni), a następnie warfaryną. W trakcie 180 dni nie było istotnych różnic w częstości występowania nawrotu ŻChZZ lub krwawienia w obu badanych grupach [215]. W 2013 roku Lee i wsp. [199] opublikowali wyniki badania CATCH, którego głównym celem była ocena skuteczności tinzaparyny w zapobieganiu nawrotom ŻChZZ u pacjentów z aktywną chorobą nowotworową i ostrą, objawową proksymalną zakrzepicą żył głębokich i/lub zatorom płucnym. Czas obserwacji wyniósł 6 miesięcy. Wskaźnik nawrotu ŻChZZ był nieistotnie niższy u leczonych długoterminowo tinzaparyną (7 v. 11%). Podobnie nie odnotowano różnic w śmiertelności lub liczbie poważnych krwawień. Metaanaliza badań porównująca leczenie długoterminowe LMWH z VKA wykazała brak wpływu używania heparyny na śmiertelność (HR 0,96; 95% CI 0,81–1,14) z istotną redukcją nawrotów zakrzepic u chorych leczonych parenteralnie (HR 0,47; 95% CI 0,32–0,71) [200].

Wydaje się więc, że pacjentów, u których wystąpiła CAT, leczenie zarówno w okresie podstawowym

i profilaktyce wtórnej z użyciem LMWH jest skuteczniejsze niż włączenie w drugiej fazie terapii VKA w zapobieganiu nawrotom CAT [200].

Należy jednak zwrócić uwagę, że wyniki przeprowadzonych badań (Lopez-Beret 2001, CANTHANOX — Meyer 2002, CLOT — Lee 2003, LITE — Hull 2006, ONCENOX — Deitcher 2006, Romera 2009, CATCH — Lee 2013, DALTECAN — Francis 2015) wskazują na brak efektu grupy dla LMWH w odniesieniu do zapobiegania nawrotowi zakrzepicy w grupie chorych onkologicznych [197–199, 201–208].

Lopez-Beret i wsp. [208] w badaniu z nadroparyną w dawce dostosowanej do wagi ciała podawanej 2 razy dziennie wykazali skuteczność i bezpieczeństwo takiego postępowania oraz zmniejszenie częstości występowania niewydolności zastawek żył głębokich w odniesieniu do VKA, jednak bez wpływu na nawroty ŻChZZ.

W badaniu Main-LITE zrekrutowano 200 chorych z CAT, 100 leczono tinzaparyną w dawce 175 j. anty-Xa/kg m.c./d. przez 3 miesiące, druga połowa była leczona klasyczne UFH z VKA przez ten sam okres. Kontrolę przeprowadzono po 3 i 12 miesiącach. W pierwszej z nich nie wykazano różnic w punktach końcowych między badanymi grupami. Po 12 miesiącach w grupie leczonej doustnym antykoagulantem stwierdzono istotnie wyższy odsetek nawrotów ŻChZZ (16%) w porównaniu z 7% leczonych LMWH ( $p = 0,044$ ) [201].

W badaniu CANTHANOX (146 chorych) porównano warfarynę z enoksaparyną (dawki 1,5 mg/kg raz na dobę przez cztery dni, a następnie przez trzy miesiące warfaryna albo enoksaparyna bez zmiany dawki) u chorych z CAT. W okresie 3-miesięcznej obserwacji u 15 pacjentów (21,1%) przyjmujących warfarynę stwierdzono poważne krwawienia lub nawrót choroby zakrzepowo-zatorowej (95% CI: 12,3–32,4%) w porównaniu z 7 chorymi (10,5%) przyjmującymi enoksaparynę (95% CI: 4,3–20,3%). Wynik badania CANTHANOX nie wykazał różnic w częstości nawrotów ŻChZZ pomiędzy chorymi na nowotwory leczonymi enoksaparyną a warfaryną ( $p = 0,09$ ) [203].

W 2012 roku ukazała się metaanaliza 5 RCT dotycząca stosowania tinzaparyny u chorych z CAT, która wykazała nieistotną statystycznie 38-procentową redukcję ryzyka nawrotu w stosunku do doustnego antykoagulantu [205].

W większości dotychczasowych metaanaliz dotyczących leczenia początkowego (wstępne) UFH v. LMWH, wskazuje, że leczenie heparynami drobnocząsteczkowymi jest porównywalne w zakresie skuteczności oraz posiada klinicznie lepszy profil bezpieczeństwa w zakresie krwawień [208–215].

W początkowej (inicjującej) fazie leczenia ŻChZZ alternatywą dla heparyny drobnocząsteczkowej lub

UFH jest pośredni inhibitor czynnika Xa — fondaparynuks. Büller i wsp. [216] wykazali, że fondaparynuks nie był gorszy pod względem skuteczności i tak samo bezpieczny jak enoksaparyna (oba leki stosowano 5 dni przed włączeniem VKA).

Metaanaliza Cochrane z 2018 roku dotycząca leczenia inicjującego porównującego UFH, LMWH i fondaparynuks we wnioskach podkreśla jedynie przewagę LMWH nad UFH [217]. W odniesieniu do porównania fondaparynuksu z heparyną (UFH lub LMWH) nie udało się wyciągnąć podobnych wniosków, ponieważ większość badanych parametrów, takich jak krwawienia i nawroty, nie różniła się istotnie.

Zalecenia *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) z 2020 roku w jednym szeregu leków do stosowania w terapii inicjującej (5–21 dni) ŻChZZ wymieniają LMWH, UFH, fondaparynuks i rywaroksaban, zwracając uwagę, że w odniesieniu do heparyn drobnocząsteczkowych mają one przewagę nad niefrakcjonowanymi [10]. W przypadku wyboru LMWH ze względu na ryzyko krwawień sugeruje się stosowanie tego leku 1 raz dziennie bardziej niż 2 razy dziennie w dawce zgodnej z zaleceniem producenta [11].

Opublikowane w ostatnim okresie badania u chorych z zakrzepicą w przebiegu choroby nowotworowej sugerują możliwość stosowania w leczeniu ŻChZZ w tej grupie pacjentów rywaroksabanu, apiksabanu i edoksabanu (tab. 9).

We wcześniej przeprowadzonych badaniach u chorych z ŻChZZ, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo DOAC w porównaniu ze standardowym leczeniem warfaryną, odsetek pacjentów z CAT był stosunkowo niewielki, na poziomie 2–9% [218]. W zaleceniach ACCP z 2016 roku ta grupa leków jest wymieniana w leczeniu podstawowym ŻChZZ oraz długoterminowym [14].

W 2017 i 2018 roku na konferencjach ASH zaprezentowano wyniki trzech badań dotyczących leczenia CAT edoksabanem, rywaroksabanem i apiksabanem, które zostały później opublikowane w pełnych wersjach [219–221].

W badaniu Hokusai-VTE dotyczącym CAT (objawowa i incydentalna zakrzepica) 1050 pacjentów onkologicznych poddano randomizacji do dwóch grup: edoksabanu (dalteparyna przez co najmniej 5 dni, a następnie jednorazowo 60 mg edoksabanu dziennie) lub dalteparyną (200 j.m./kg raz dziennie przez miesiąc, następnie 150 j.m./kg dziennie), przez 6–12 miesięcy.

Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy (nawrotowa ŻChZZ lub duże krwawienie w ciągu 12 miesięcy po randomizacji, niezależnie od czasu trwania leczenia) wystąpił u 67 (13%) z 522 pacjentów w grupie edoksabanu w porównaniu z 71 (14%) z 524 pacjentów w grupie dalteparyny (HR 0,97,

95% CI 0,70–1,36,  $p = 0,006$ ). Odsetek pacjentów z nawrotem ŻChZZ był nieistotnie statystycznie niższy w przypadku edoksabanu (8% w grupie edoksabanu grupa v. 11% w grupie dalteparyny,  $p = 0,09$ ). Odsetek pacjentów z dużym krwawieniem był wyższy w grupie edoksabanu w stosunku do dalteparyny (7% v. 4%,  $p = 0,04$ ), natomiast pacjentów z klinicznie istotnymi krwawieniami i przeżycie całkowite były porównywalne między grupami [219]. Do badania SELECT-D włączono 406 pacjentów z zatorowością płucną (objawowa lub przypadkowo wykryta) lub objawową proksymalną ŻG. W tym badaniu randomizowano do dwóch grup: rywaroksaban (15 mg dwa razy dziennie przez 3 tygodnie, następnie 20 mg codziennie przez 2–6 miesięcy) lub dalteparyną (200 j.m./kg dziennie w pierwszym miesiącu, następnie 150 j.m./kg dziennie przez maksymalnie 6 miesięcy). Pierwszorzędowym punktem końcowym był nawrót ŻChZZ w ciągu 6 miesięcy po randomizacji. Z badania wykluczono pacjentów z nowotworami górnego odcinka przewodu pokarmowego. Sześciomiesięczny skumulowany wskaźnik nawrotów ŻChZZ w grupie rywaroksabanu był istotnie niższy w porównaniu z dalteparyną (4% w grupie rywaroksabanu v. 11% w grupie dalteparyny, HR 0,43, 95% CI, 0,19–0,99). Odsetek pacjentów z klinicznie istotnymi niedużymi krwawieniami był istotnie wyższy w grupie rywaroksabanu w stosunku do grupy dalteparyny (odpowiednio 13% v. 4%, HR 3,76, 95% CI 1,63–8,69). Skumulowany wskaźnik poważnych krwawień wyniósł 6% w grupie rywaroksabanu w porównaniu z 4% w grupie dalteparyny ( $p = NS$ ). Należy podkreślić, że większość krwawień w grupie leczonej rywaroksabanem dotyczyła osób z nowotworami przewodu pokarmowego lub moczowego.

W badaniu ADAM VTE zrekrutowano 300 pacjentów z CAT, w tym z zakrzepicą żył kończyn górnych i żył trzewnych. Chorzy zostali losowo przydzieleni do otrzymywania apiksabanu (10 mg dwa razy dziennie przez 7 dni, a następnie 5 mg dwa razy dziennie) w porównaniu z dalteparyną (200 j.m./kg na dobę przez 1 miesiąc, a następnie 150 j.m./kg dziennie) przez 6 miesięcy. Odsetek pacjentów z poważnymi krwawieniami, które były głównym punktem końcowym, nie różnił się istotnie [brak w grupie apiksabanu v. 3 (2%) w grupie dalteparyny,  $p = 0,99$ ]. Podobne odsetki pacjentów z złożonym punktem końcowym (poważne krwawienia i klinicznie istotne nieduże krwawienia) były podobne i wynosiły 9% w obu grupach. Nawrotowa ŻChZZ, wystąpiła u 0,7% chorych w grupie apiksabanu w porównaniu do 6,3% w grupie dalteparyny (HR 0,099, 95% CI 0,013–0,780,  $P = 0,0281$ ) [221].

W 2018 roku opublikowano także wyniki innego RCT dotyczącego leczenia CAT z użyciem apiksabanu [222]. W badaniu tym pacjentów z chorobą nowotwo-

**Tabela 9.** Podsumowanie głównych badań z randomizacją dotyczących leczenia CAT z użyciem DOAC

Badanie	Hokusai-VTE-cancer	SELECT-D	ADAM VTE	CARAVAGGIO
Wielkość próby (n)	1050	406	300	1170
Rodzaj badania*	Typu <i>non-inferiority</i> , międzynarodowe	Pilotażowe, przeprowadzone na terenie USA	Typu <i>superiority</i> , międzynarodowe	Typu <i>non-inferiority</i> , międzynarodowe
Lek badany**	Przez pierwsze 6 dni LMWH, a następnie edoksaban	Rywaroksaban 15 mg 2 razy na dobę przez 3 tygodnie, a następnie 20 mg raz na dobę	Apiksaban 10 mg 2 razy na dobę przez tydzień, a następnie 5 mg 2 razy na dobę	Apiksaban 10 mg 2 razy na dobę przez tydzień, a następnie 5 mg 2 razy na dobę
Czas trwania leczenia	Co najmniej 6 miesięcy maks. 12 miesięcy	6 miesięcy	6 miesięcy	6 miesięcy
Główny punkt końcowy	Złożony punkt końcowy: nawrót ŻChZZ i poważne krwawienie	Nawrót ŻChZZ	Poważne krwawienie	Nawrót ŻChZZ
Kryteria włączenia związane z nowotworem***	Diagnoza postawiona w ciągu ostatnich 2 lat, potwierdzona w sposób obiektywny lub aktywna choroba nowotworowa: rozpoznanie choroby nowotworowej w ciągu ostatnich 6 miesięcy; nawrót miejscowo-regionalny lub przerzut; nowotwór; z powodu którego rozpoczęto leczenie w ciągu 6 mies. przed randomizacją; lub nowotwór krwi niebędący w całkowitej remisji	Rozpoznanie choroby nowotworowej w ciągu poprzednich 6 miesięcy, jakiegokolwiek leczenie przeciwnowotworowe w ciągu ostatnich 6 miesięcy, nawrót lub przerzut, lub nowotwór niebędący w całkowitej remisji (nowotwór krwi). Wykluczono: rak przełyku i rak połączenia przełykowo-żołądkowego.	Potwierdzona histologicznie aktywna choroba nowotworowa: choroba przerzutowa; nowotwór potwierdzony w badaniach obrazowych tomografia komputerowa lub pozytonowa tomografia emisyjna; chirurgiczna resekcja nowotworu, chemioterapia lub radioterapia w ciągu ostatnich 6 miesięcy	Każdy potwierdzony aktywny nowotwór: rozpoznany w ciągu ostatnich 6 miesięcy, leczenie przeciwnowotworowe w chwili włączenia do badania lub w ciągu ostatnich 6 miesięcy; nawrót miejscowo-regionalny lub przerzut. Nowotwór w wywiadzie: osoby z nowotworem rozpoznany w ciągu 2 lat przed włączeniem do badania. Wykluczono: pierwotny guz mózgu lub przerzuty do mózgu
Wyniki (nawrót ŻChZZ)	Edoksaban: 7,9% Dalteparyna: 11%	Rywaroksaban: 4% Dalteparyna: 11%	Apiksaban: 0,7% Dalteparyna: 6,3%	Apiksaban: 5,6% Dalteparyna: 7,9%
Wyniki (poważne krwawienie)	Edoksaban: 6,9% Dalteparyna: 4%	Rywaroksaban: 6% Dalteparyna: 4%	Apiksaban: 0% Dalteparyna: 2%	Apiksaban: 3,8% Dalteparyna: 4%

\*Wszystkie badania były/są z randomizacją i prowadzone metodą otwartej próby

\*\*We wszystkich badaniach jako lek porównawczy stosowano dalteparynę podawaną podskórnie w dawce 200 j.m./kg m.c. raz na dobę, przez miesiąc, a następnie przez pozostały okres badania stosowano dalteparynę w dawce 150 j.m./kg m.c. raz na dobę

\*\*\*Ze wszystkich badań wykluczono chorych z innymi niż czerniak nowotworami skóry (np. nowotwór podstawnomórkowy skóry)

CAT — zakrzepica związana z nowotworem; DOAC — bezpośrednie doustne antykoagulanty; ŻChZZ — żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

rową i objawową lub incydentalną ostrą zakrzepicą żył proksymalnych kończyn dolnych lub zatorowością płucną losowo przydzielono do grupy przyjmującej apiksaban (dawkowanie jak w leczeniu zakrzepicy żył głębokich) lub heparynę drobnocząsteczkową (dalteparyna) podskórnie. Leczenie prowadzono przez 6 miesięcy. Głównym punktem końcowym badania było wystąpienie nawrotu zakrzepicy żył w okresie prowadzenia badania, natomiast głównym punktem dotyczącym bezpieczeństwa — wystąpienie poważnego krwawienia. Nawrót zakrzepicy wystąpił u 32 z 576 pacjentów (5,6%) w grupie apiksabanu i u 46 z 579 pacjentów (7,9%) w grupie heparyny (HR, 0,63;

95% CI, 0,37 to 1,07;  $p < 0,001$  dla *non-inferiority*). Poważne krwawienie wystąpiło u 22 pacjentów (3,8%) w grupie apiksabanu i u 23 pacjentów (4,0%) w grupie heparyny (HR, 0,82; 95% CI, 0,40–1,69;  $p = 0,60$ ). Jednocześnie nie obserwowano większej liczby krwawień z przewodu pokarmowego w grupie apiksabanu w porównaniu z grupą leczoną heparyną drobnocząsteczkową podskórnie. Dane z badania Caravaggio wskazują więc, że apiksaban nie zwiększa ryzyka krwawień u pacjentów z nowotworami przewodu pokarmowego.

Podsumowanie głównych badań dotyczących leczenia CAT z użyciem DOAC zebrano w tabeli 9.

**Tabela 10.** Najważniejsze interakcje z lekami onkologicznymi (na podstawie [225])

Bez wpływu na dawkowanie DOAC	
Antymetabolity	Metotreksat, analogi puryn i pirymidyn
Inhibitory topoizomerazy	Topotekan, irinorekan, etopozyd
Antracykliny	Daunorubicyna, mitoksantron
Leki alkilujące	Busulfan, bendamustyna, chlorambucil, melfalan, karmustyna, prokarbazyna, dakarbazyna, temozolomid
Preparaty platyny	Cisplatyna, karboplatyna, oksaliplatyna
Leki interkalujące	Bleomycyna, daktynomycyna, mitomycyna C
Inhibitory kinaz tyrozynowych	Erlotinib, gefitinib
Nasilenie działania DOAC. Rozważyć redukcję dawki	
Leki immunomodulujące	Cyklosporyna, takrolimus (najsilniejsze dla dabigatranu – nie stosować w skojarzeniu)
Leki hormonalne	Tamoksifen
Leki alkilujące	Ifesfamid, cyklofosfamid, lomustyna (w przypadku rywaroksabanu i apiksabanu)
Inhibitory kinaz tyrozynowych	Nilotinib, dasatinib
Nie stosować, silna interakcja z DOAC. Efekt wobec DOAC	
Leki hormonalne	Abiratoren (nasilenie działania)
Inhibitory kinaz tyrozynowych	Imatinib, krizotinib (nasilenie działania)
Leki antymitotyczne	Winblastyna (osłabienie działania)
Antracykliny	Dokсорubicyna (osłabienie działania)
	Enzalutamid (nasilenie działania)

Należy pamiętać o ograniczeniach związanych ze stosowaniem DOAC. Przy leczeniu dowolnym DOAC u pacjentów z chorobą nowotworową istnieje zależność od wchłaniania w przewodzie pokarmowym, a także możliwość interakcji między lekami, w tym używanymi w chemo-, hormono- i immunoterapii. Inhibitory lub induktory glikoproteiny P mogą wchodzić w interakcje z edoksabanem, apiksabanem, rywaroksabanem, a inhibitory lub induktory cytochromu P450 3A4 — z rywaroksabanem [223, 224]. Najnowszą listę interakcji DOAC z lekami stosowanymi w leczeniu chorych onkologicznych można znaleźć w zaleceniach *European Heart Rhythm Association* z 2021 roku [225]. Najważniejsze interakcje z lekami onkologicznymi zawiera tabela 10. Nudności lub wymioty mogą również wpływać na przestrzeganie zaleceń w przyjmowaniu DOAC, ze względu na doustną drogę przyjmowania [226]. Sugerowaną strategię w przypadku wymiotów przedstawiono na rycinie 2 [227]. Podsumowanie ograniczeń dotyczących leczenia CAT z użyciem DOAC zestawiono w tabeli 11 [228].

#### 4.2. Leczenie trombolityczne CAT

Zgodnie z większością obowiązujących zaleceń leczenie przeciwkrzepliwe jest dotychczas postępowaniem preferowanym w stosunku do bardziej agresywnych sposobów leczenia (trombektomia żylna, metody trombolizy miejscowej) [7]. Zasadniczym wskazaniem

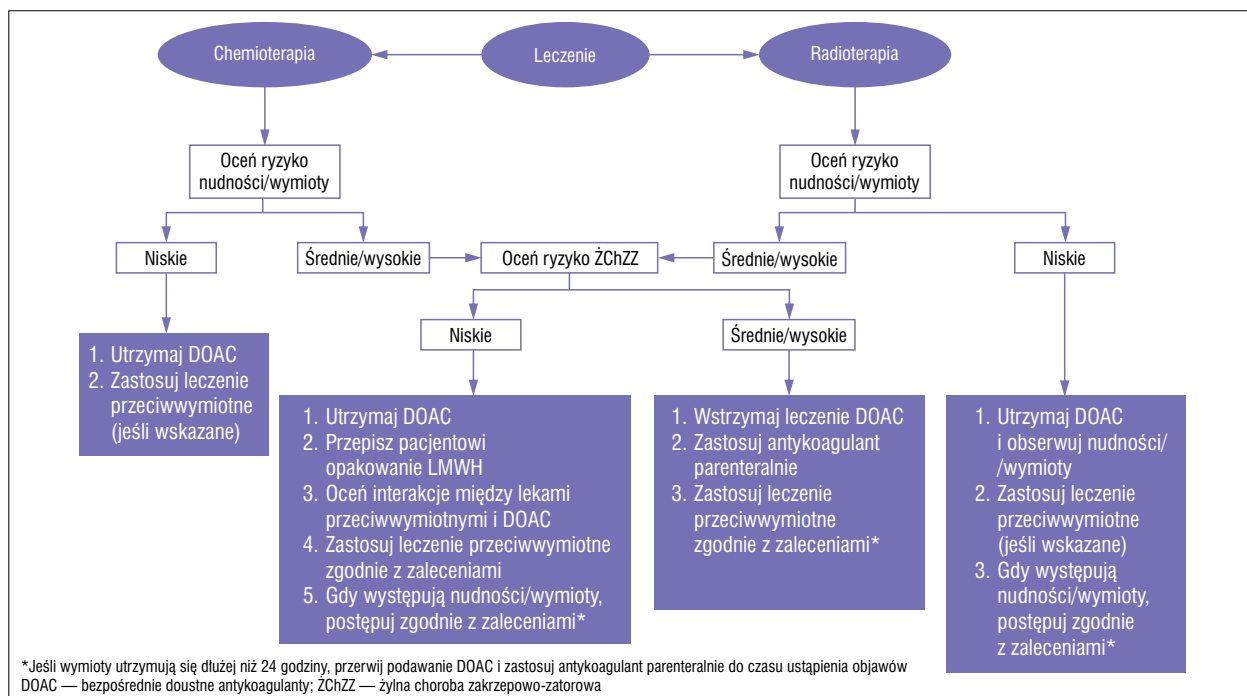
do tego rodzaju agresywnego postępowania jest występowanie związanego z rozwojem zakrzepicy żyłnej niedokrwienia kończyny i ryzyko utraty kończyny (*phlegmasia coerulea/alba dolens*). Metody interwencyjne leczenia CAT mają duże ograniczenia populacyjne — są rezerwowane dla chorych z proksymalną zakrzepicą żył głębokich, krótkim okresem trwania zakrzepicy (< 14 dni), niskim ryzykiem krwawienia, dobrym stanem ogólnym i długim oczekiwanym okresem przeżycia) [229].

Leczenie trombolityczne można także rozważyć w określonych podgrupach pacjentów z zatorowością płucną (patrz: rozdział 6) lub ZŻG. Dane dotyczące leczenia trombolitycznego u chorych z CAT są ograniczone, ponieważ z większości badań wykluczono chorych na nowotwory ze względu na przypuszczalnie większe ryzyko krwawienia. W niewielkich badaniach retrospektywnych oceniano stopień drożności naczyń żylnych i bezpieczeństwo leczenia za pomocą CDT u pacjentów z ŻChZZ i chorobą nowotworową oraz bez nowotworu, wykazując, że procedura jest równie skuteczna i bezpieczna dla obu grup pacjentów [135, 230]. Przewaga leczenia trombolitycznego nad przeciwkrzepliwym polega na szybkiej lizie materiału zatorowo-zakrzepowego i w konsekwencji szybszej poprawie hemodynamicznej. Chorzy z masywną zakrzepicą leczeni CDT mogą odnieść korzyść w postaci szybszego złagodzenia

**Tabela 11.** Ograniczenia dotyczące leczenia zakrzepicy związanej z nowotworem z użyciem bezpośrednich doustnych antykoagulantów [na podstawie 11, 228]

	Rywaroksaban	Apiksaban	Edoksaban
Niewydolność nerek	Ciężka: zaleca się dostosowanie dawki, jeśli GFR 15–29 ml/min nie zaleca się, jeśli GFR < 15 ml/min	Ciężka: nie zaleca się, jeśli GFR < 15 ml/min	Ciężka: zaleca się dostosowanie dawki, jeśli GFR 15–29 ml/min; nie zaleca się, jeśli GFR < 15 ml/min
Niewydolność wątroby	Umiarkowana niewydolność wątroby: należy zachować ostrożność Choroba wątroby z koagulopatią i ryzykiem istotnego klinicznie krwawienia: przeciwwskazane (klasy B i C w klasyfikacji Childa-Pugha)	Umiarkowana niewydolność wątroby: należy zachować ostrożność, ale nie ma potrzeby dostosowywania dawki Ciężka niewydolność wątroby: niezalecane; choroba wątroby z koagulopatią i ryzykiem istotnego klinicznie krwawienia: przeciwwskazane (klasa C w klasyfikacji Childa-Pugha)	Łagodna niewydolność wątroby: nie ma potrzeby redukcji dawki Ciężka niewydolność wątroby: nie zaleca się (klasa C w klasyfikacji Childa-Pugha)
Interakcje	Induktory lub inhibitory glikoproteiny P, CYP3A4, CYP2J2	Induktory lub inhibitory glikoproteiny P, CYP3A4	Induktory lub inhibitory glikoproteiny P, CYP3A4
Pozostałe ograniczenia	Oczekiwane zaburzenia wchłaniania na poziomie żołądka lub jelita cienkiego Aktywne zmiany w układzie moczowo-płciowym lub pokarmowym Nieleczony pierwotny nowotwór ośrodkowego układu nerwowego Masa ciała: < 50 kg lub > 150 kg Stosowanie jednocześnie leku przeciwplatekowego innego niż kwas acetylosalicylowy		

DOAC — bezpośrednie doustne antykoagulanty; GFR — współczynnik przesączania kłębuszkowego



**Rycina 2.** Sugerowana strategia w przypadku wymiotów u chorych onkologicznych stosujących DOAC [na podstawie 227]

objawów, przywrócenia prawidłowej perfuzji kończyny i zmniejszenia częstości występowania zespołu pozakrzepowego. Ze względu na małą liczbę publikacji

dotyczących chorych, u których w terapii CAT stosowano leczenie trombolityczne, należy pamiętać, że może być to związane z trzykrotnie większym ryzykiem

wystąpienia poważnych krwawień, natomiast wpływ na śmiertelność lub częstość nawrotów ŻChZZ jest nieznaną [231]. Podstawową zasadą przy rozważaniu wskazań do terapii fibrynolitycznej CAT jest indywidualne podejście do każdego chorego, z uwzględnieniem korzyści i ryzyka powikłań. Wyjątkiem od tej reguły są chorzy z masywnym, zagrażającym życiu zatorom tętnicy płucnej z niestabilnością hemodynamiczną, przy braku zwiększonego ryzyka krwawienia, gdzie leczenie trombolityczne uważa się za standard postępowania [14].

Inne wskazania do trombolizy u chorych z CAT zgodnie z wytycznymi *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) i *European Society for Medical Oncology* (ESMO) to stany ostre zagrażające kończynom lub życiu, proksymalna zakrzepica żył głębokich lub masywnej zakrzepicy w odcinku biodrowo-udowym, w przypadku których pożądana może być szybka dekompresja żylna i przywrócenie przepływu krwi [135].

U wszystkich chorych na nowotwór należy rozważyć wykonanie obrazowania mózgu przed trombolizą, aby wykluczyć guz śródczaszkowy lub krwotok, które są bezwzględnie przeciwwskazaniem do trombolizy. Inne przeciwwskazania to udar krwotoczny w wywiadzie, udar niedokrwienny mózgu w ciągu ostatnich 3 miesięcy, przebyte poważny uraz, zabieg chirurgiczny lub uraz głowy w ciągu ostatnich 3 tygodni, liczba płytek krwi poniżej 100 000/ $\mu$ l, aktywne krwawienie lub skaza krwotoczna, nadciśnienie odporne na leczenie (tj. skurczowe ciśnienie krwi) > 180 mm Hg i rozkurczowe ciśnienie krwi > 100 mm Hg, niedawno przebyte krwawienie z przewodu pokarmowego i zaawansowana choroba wątroby.

### 4.3. Założenie filtra do żyły głównej dolnej

Założenie filtra do żyły głównej dolnej może znaleźć uzasadnienie jedynie w sytuacji, jeśli istnieją przeciwwskazania do leczenia przeciwkrzepliowego lub w sytuacji zatorowości płucnej mimo optymalnego leczenia przeciwkrzepliowego. Opublikowane w 2015 roku wyniki RCT porównującego nawroty zatorowości płucnej u chorych z IVCF (*inferior vena cava filter*) stosowanego razem z leczeniem przeciwkrzepliwym (200 chorych z aktywną chorobą nowotworową — 16,5%) do samej terapii przeciwkrzepliwej (2 chorych z aktywną chorobą nowotworową — 14,6%). Po 3 miesiącach obserwacji nawroty zatorowości były dwukrotnie częstsze w grupie z filtrami, choć nie było to statystycznie istotne [232].

### 4.4. Rekomendacje — leczenie początkowe (wstępne) i podstawowe zakrzepicy związanej z nowotworem

#### Zalecenie 4.4.1

W inicjującym (wstępnym) okresie leczenia zakrzepicy żył głębokich u chorych z chorobą nowotworową

zaleca się LMWH, UFH, fondaparynuks, rywaroksaban lub apiksaban (bezpośrednie doustne inhibitory czynnika Xa można stosować po wykluczeniu interakcji z innymi lekami zgodnie z ChPL) [1A].

#### Zalecenie 4.4.2

W leczeniu podstawowym (3–6 miesięcy) zaleca się stosowanie LMWH, rywaroksabanu, apiksabanu, edoksabanu i są one preferowane w stosunku do antagonistów witaminy K [1A].

#### Zalecenie 4.4.3

Leczenie trombolityczne u chorych z ŻŻG kończyn dolnych może być rozważane jedynie indywidualnie w przypadkach zagrożenia kończyny, po wykluczeniu przeciwwskazań, zwłaszcza ryzyka krwawienia. Zabiegi wczesnego wewnątrznaczyniowego udrożnienia układu żylnego powinny być wykonywane jedynie w ośrodkach dysponujących odpowiednim doświadczeniem i możliwościami tego rodzaju leczenia oraz dotyczyć chorych z krótkim (do 14 dni) czasem trwania zakrzepicy, w dobrym stanie ogólnym, z niskim ryzykiem krwawienia i długim oczekiwanym okresem przeżycia. Nie zaleca się systemowej terapii trombolitycznej u chorych z zakrzepicą żył głębokich w przebiegu nowotworu [GPS].

#### Zalecenie 4.4.4

W przypadku przeciwwskazań do leczenia przeciwkrzepliowego lub zatorowości płucnej mimo prawidłowo prowadzonej terapii przeciwkrzepliwej sugeruje się rozważenie założenia filtra do żyły głównej dolnej [2C].

#### Zalecenie 4.4.5

W przypadku incydentalnej ŻŻG sugeruje się takie samo leczenie jak w przypadku objawowej ŻChZZ [3C].

#### Zalecenie 4.4.6

W przypadku nawrotu zakrzepicy lub jej narastania mimo stosowania prawidłowego leczenia sugeruje się zwiększenie dawki LMWH o 20–25% u chorych leczonych dotąd tymi lekami, a u tych leczonych DOAC lub VKA przejście na LMWH w dawce terapeutycznej na minimum 4 tygodnie [2C].

### 4.5. Profilaktyka wtórna

Wskazaniem do długotrwałego leczenia ŻChZZ u chorych na nowotwory jest zwiększone ryzyko nawrotu ŻChZZ w tej grupie chorych, zaś ograniczeniem — częstsze występowanie poważnych krwawień. W prospektywnym badaniu kohortowym przeprowadzonym przez Prandoniego i wsp. [193] stwierdzono, że 12-miesięczna skumulowana częstość występowania nawro-

towej ŻChZZ u pacjentów z nowotworami wynosiła 20,7% w porównaniu z 6,8% (HR 3,2 [95% CI 1,9–5,4]) u pacjentów nieonkologicznych, a poważnych krwawień — 12,4% u chorych z nowotworem w porównaniu z 4,9% (HR, 2,2 [95% CI, 1,2–4,1]) u pacjentów bez nowotworu.

W przypadku wielu chorych onkologicznych nie ma możliwości przewidzenia okresu, w którym pacjent pozostanie w sytuacji klinicznej istotnie zwiększonego ryzyka nawrotu ŻChZZ, co może wymagać tak zwanej „beztęmowej terapii antykoagulacyjnej”, na przykład u chorych, u których doszło do zakrzepicy żył głębokich w przypadku nadal aktywnej choroby nowotworowej. U chorych wymagających długotrwałego leczenia przeciwkrzepliwego, w każdym przypadku konieczna jest okresowa ocena ryzyka powikłań krwotocznych, jak również potencjalnych korzyści z prowadzonego leczenia.

Zgodnie z wynikami opublikowanej przez Akl i wsp. [233] analizy Cochrane na podstawie oceny wyników 7 prospektywnych RCT porównujących leczenie heparyną drobnocząsteczkową z długoterminowym leczeniem doustnymi VKA stwierdzono istotną statystycznie, niemal 50-procentową, redukcję ryzyka nawrotów ŻChZZ w grupie leczonej heparyną drobnocząsteczkową (HR 0,47; 95% CI 0,32–0,71), przy porównywalnym ryzyku dużych i małych powikłań krwotocznych z obu grupach pacjentów. Podobne wnioski wskazujące na istotną redukcję ryzyka nawrotu ŻChZZ i brak wpływu na wzrost powikłań krwotocznych w przypadku stosowania leczenia długoterminowego heparyną drobnocząsteczkową w populacji chorych onkologicznych znajdujemy w opublikowanej wcześniej metaanalizie Louzada i wsp. [234].

Nieznanym jest też nadal optymalny czas leczenia heparyną drobnocząsteczkową ZZG związanej z chorobą nowotworową. Celem badania DALTECAN było określenie bezpieczeństwa leczenia CAT dalteparyną w okresie między 6. a 12. miesiącem. Spośród 334 chorych włączonych do badania odpowiednio 185 i 109 chorych leczono przez 6 i 12 miesięcy. W tej grupie u 49,1% chorych rozpoznano ZZG, 38,9% miało zatorowość płucną, a u 12,0% chorych stwierdzono oba rodzaje zaburzeń. Całkowita częstość dużych krwawień wyniosła 10,2% (34/334). Wystąpiły one u 3,6% (12/334) chorych w pierwszym miesiącu leczenia oraz z częstością 1,1% (14/1237) i 0,7% (8/1086) na chorego na miesiąc odpowiednio w okresie 2.–6. i 7.–12. miesiąca. Nawrót ŻChZZ odnotowano u 11,1% (37/334) chorych, a zapadalność wyniosła 5,7% (19/334) w pierwszym miesiącu, 3,4% (10/296) w okresie 2.–6. miesiąca i 4,1% (8/194) w okresie 7.–12. miesiąca. W trakcie badania zmarło 116 chorych, w tym 4 z powodu nawrotu ŻChZZ i 2 z powodu krwawienia. Częstość występowania dużych krwawień była mniejsza

po 6 miesiącach leczenia dalteparyną. Ryzyko powikłań krwotocznych w postaci dużych krwawień oraz nawrotu ŻChZZ było największe w pierwszym miesiącu leczenia, a następnie zmniejszało się w ciągu kolejnych 11 miesięcy [205]. Rezultat tego badania potwierdził wyniki badania CLOT, wykazując skuteczność i bezpieczeństwo wielomiesięcznego stosowania dalteparyny u chorych z CAT.

W świetle obecnie dostępnych danych zarówno decyzja o kontynuacji leczenia po okresie 3–6 miesięcy, kontynuacji leczenia wcześniej stosowanym preparatem lub ewentualnej zmiany leku powinna być rozpatrywana indywidualnie. Pod uwagę należy każdorazowo brać zarówno ryzyko nawrotu, jak i potencjalnych powikłań, w tym także takich, które już miały miejsce podczas dotychczasowego leczenia, a także preferencji chorego (np. lek brany jeden lub dwa razy dziennie, lub unikanie konieczności klucia). Ważne z punktu praktycznego są wyniki metaanalizy Ferretti i wsp. [235], w której wykazano, że korzystny wpływ LMWH na redukcję odsetka nawrotów ŻChZZ w porównaniu z tradycyjnym leczeniem przeciwkrzepliwym utrzymuje się jedynie w trakcie stosowania preparatów heparyny drobnocząsteczkowej i nie przedłuża się na okres po zakończeniu leczenia.

W przeprowadzonych podczas rejestracji badaniach oceniających DOAC w leczeniu ŻChZZ chorzy z CAT stanowili niewielki odsetek [w badaniu RECOVER (dabigatran) — 5%, EINSTEIN (rywaroksaban) — 6,8%, badanie AMPLIFY-EXT (apiksaban) — 1,1–1,8%]. Dokonano metaanalizy 9 RCT (2310 pacjentów z CAT leczonych DOAC). W porównaniu z VKA, LMWH wykazały znaczącą redukcję nawrotów ŻChZZ (RR 0,52; 95% CI 0,36–0,74), natomiast DOAC jej nie wykazały (RR 0,66; 95% CI 0,39–1,11). Podawanie LMWH wiązało się z nieistotnym wzrostem ryzyka poważnego krwawienia (RR 1,06; 95% CI 0,5–2,23), a u chorych otrzymujących DOAC stwierdzono nieistotne zmniejszenie krwawień (RR 0,78; 95% CI 0,42–1,44) w porównaniu z doustnym antykoagulantem. W ujęciu rocznym ryzyko nawrotu ŻChZZ i poważnych krwawień u pacjentów w grupie otrzymującej VKA było wyższe w odniesieniu do LMWH oraz do DOAC [216]. W metaanalizie Brunetti i wsp. [236] przeanalizowano dwa RCT u chorych z ŻChZZ, które obejmowały podgrupę pacjentów z nowotworem. Wykazano, że liczba nawrotów dla leczonych DOAC była podobna do LMWH (OR 0,96; 95% CI, 0,52–1,75), ale stosowanie leków doustnych wiązało się z większym ryzykiem krwawienia (OR, 2,72; 95% CI, 1,05–7,01) [236]. Wcześniejsza sieciowa metaanaliza z 2015 roku porównująca DOAC i LMWH nie wykazywała różnic między tymi lekami pod względem nawrotowej ŻChZZ ani krwawień [237].

Do chwili obecnej w 9 metaanalizach porównano DOAC z VKA u chorych z ŻChZZ, w których pacjenci z CAT stanowili jedynie subpopulacje [218, 236–244]. Analizowanymi lekami były rywaroksaban, apiksaban, dabigatran i edoksaban. We wszystkich z wyjątkiem jednej ryzyko nawrotu ŻChZZ i ryzyko dużego krwawienia nie różniły się istotnie między grupami leczenia. Należy zaznaczyć, że większość zgromadzonych pacjentów onkologicznych było w tych badaniach w okresie po ukończonym leczeniu onkologicznym, a w związku z tym nie można tych wyników traktować równoważnie z badaniami pod kątem stosowania DOAC u chorych z CAT.

W publikacji z 2014 roku oceniono wskazania do przedłużonego (o kolejne 6 miesięcy) leczenia LMWH chorych z CAT i materiałem zatorowo-zakrzepowym stwierdzanym w żyłach po początkowych 6 miesiącach leczenia nadroparyną (97 j.m./kg dwa razy dziennie). Pacjenci z resztkową zakrzepicą losowo przypisani byli do 2 grup: kontynuacji leczenia (119 pacjentów) lub doraźnego przerwania antykoagulacji (123 pacjentów). W przypadku pacjentów z pełną rekanalizacją przerywano leczenie przeciwkrzepliwe (105 pacjentów). Pod względem wystąpienia poważnych krwawień grupy nie różniły się między sobą. Chorzy z resztkową zakrzepicą charakteryzowali się wyższym ryzykiem nawrotu ŻChZZ niż ci, którzy nie mieli materiału zakrzepowego w żyłach, niezależnie od tego, czy otrzymali przez 6 miesięcy przedłużoną profilaktykę LMWH, czy też nie [244]. W wieloośrodkowym prospektywnym badaniu kohortowym prawie 45 000 chorych z ŻChZZ wyodrębniono do 4125 chorych z CAT. Przeprowadzona w tej grupie analiza wykazała, że odsetek pacjentów z nawracającą śmiertelną zatorowością płucną oraz tych z krwawieniami zakończonymi zgonem był podobny w trakcie pierwszych 3 miesięcy leczenia przeciwkrzepliwego. Po 3 miesiącach liczba śmiertelnych powikłań związana z nawracającą zatorowością płucną spadła, podczas gdy odsetek śmiertelnych krwawień nie [245].

Informacje o ryzyku i korzyściach płynących z antykoagulacji przez ponad 6 miesięcy u pacjentów z chorobą nowotworową są ograniczone. Kontynuowanie leczenia przeciwkrzepliwego powyżej 6 miesięcy należy brać pod uwagę u wybranych pacjentów ze względu na utrzymujące się wysokie ryzyko nawrotu u osób z aktywnym nowotworem. Decyzja o kontynuacji antykoagulacji musi być zrównoważona z oceną ryzyka krwawienia, kosztami terapii, jakością życia, oczekiwaną długością życia, a także preferencjami pacjenta [246]. W jednoramiennym badaniu DALTECAN (identyfikator ClinicalTrials.gov: NCT00942968), spośród 334 włączonych pacjentów 109 ukończyło 12 miesięcy dalteparyny [205]. Ryzyko poważnego krwawienia było największe

w pierwszym miesiącu leczenia (3,6%), malało do 1,1% na pacjentomiesiąc w miesiącach od 2 do 6 i 0,7% w miesiącach 7–12. Ryzyko nawrotu ŻChZZ wynosiło 5,7% w 1. miesiącu, 3,4% w 2.–6. miesiącu oraz 4,1% w 7.–12. miesiącu. Stosowanie LMWH w okresie powyżej 6 miesięcy oceniano również w jednoramiennym badaniu TiCAT [247]. Spośród 247 włączonych pacjentów 136 ukończyło 12-miesięczny okres terapii tinzaparyną. Odsetek klinicznie istotnych krwawień wyniósł 0,9% na pacjentomiesiąc w miesiącach od 1 do 6 i 0,6% w miesiącach od 7 do 12 [248].

W grupie otrzymującej DOAC u chorych z CAT jedynie edoksaban oceniany był przez ponad 6 miesięcy [219].

Przed erą DOAC kwas acetylosalicylowy był powszechnie badany w celu zapobiegania nawrotom ŻChZZ. W zbiorczej analizie dwóch dużych RCT częstość nawrotów ŻŻG wynosiła 13,8% w grupie przyjmującej kwas acetylosalicylowy i 19,1% w grupie placebo (HR 0,68, 95% CI 0,51–0,90;  $p = 0,007$ ) [249, 250]. Lek ten nie został przebadany w grupie pacjentów z CAT i pomimo korzyści przedłużonej terapii kwasem acetylosalicylowym ŻChZZ nad placebo w dobie dostępności DOAC nie jest on zalecany do prewencji wtórnej w tej grupie chorych.

Chociaż obecnie nie ma danych płynących z RCT w grupie pacjentów onkologicznych, u chorych, u których występuje duże ryzyko powikłań krwotocznych, należy rozważyć, po wcześniejszej ocenie zarówno korzyści, jak i ryzyka związanego z włączeniem sulodeksydu w celu umożliwienia kontynuowania terapii długoterminowej [250, 251].

Wyniki wielu dotychczasowych badań klinicznych wykazały wielokierunkowy wpływ sulodeksydu na układ hemostazy, zmniejszenie generacji trombiny, działanie profibrynolityczne i hamowanie generacji mikrocząstek o działaniu prokoagulacyjnym. Udokumentowano również jego korzystny wpływ na lepkość krwi i stężenie lipidów [252–257]. Sulodeksyd działa protekcyjnie na śródbłonek naczyńiowy. Wykazuje wiele właściwości biologicznych, takich jak ochrona struktury i funkcji śródbłonna naczyńiowego, zdolność do regulowania interakcji między komórkami krwi a śródbłonkiem; przeciwdziałanie naczyńiowym zmianom zapalnym czy proliferacyjnym [252, 258]. Sulodeksyd jest rekomendowany w różnych wskazaniach, między innymi w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2019 roku [259] dotyczących postępowania w zatorowości płucnej, według zaleceń zawartych w Konsensusie Polskim 2017 [260], poświęconym leczeniu ŻChZZ, zaleca się stosowanie sulodeksydu jako alternatywnego leku przeciwzakrzepowego w przedłużonej profilaktyce przeciwzakrzepowej, ze względu na duży profil bezpie-



**Tabela 12.** Dawkowanie leków w przypadku zakrzepicy żył głębokich u chorych z zakrzepicą związaną z nowotworem [na podstawie 10]

Leczenie potwierdzonej ŻChZZ		
Wstępne	UFH	80 j./kg dożylnie w bolusie, następnie 18 j./kg dożylnie z dostosowaniem dawki w zależności od aPTT
	Dalteparyna	100 j./kg co 12 godz.
		200 j./kg raz na dobę
	Enoksaparyna	1 mg/kg co 12 godz.
		1,5 mg/kg raz na dobę
	Tinzaparyna	175 j./kg raz na dobę
	Fondaparynuks	< 50 kg: 5,0 mg raz na dobę
		50–100 kg: 7,5 mg raz na dobę
		> 100 kg: 10 mg raz na dobę
	Rywaroksaban	15 mg doustnie co 12 godz. przez 21 dni
Apiksaban	10 mg doustnie co 12 godz. przez 7 dni	
Długookresowo	Dalteparyna	200 j./kg raz na dobę przez miesiąc, następnie 150 j./kg raz na dobę
	Enoksaparyna	1,5 mg/kg raz na dobę
		1 mg/kg co 12 godz.
	Tinzaparyna	175 j./kg raz na dobę
	Warfaryna	Należy dostosować dawkę, aby utrzymać INR w zakresie 2–3
	Rywaroksaban	20 mg raz na dobę (należy przyjmować z jedzeniem)
	Edoksaban	Przed rozpoczęciem terapii tym lekiem konieczne jest stosowanie antykoagulantów podawanych pozajelitowo przez przynajmniej 5 dni, po tym czasie można zmienić leczenia na edoksaban w dawce 60 mg doustnie raz na dobę lub 30 mg doustnie raz na dobę w przypadku osób o masie ciała ≤ 60 kg, u których klirens kreatyniny wynosi od 30 do 50 ml/min lub którzy muszą być leczeni inhibitorem glikoproteiny P
	Apiksaban	5 mg dwa razy na dobę

aPTT — czas częściowej trombolastyny po aktywacji; INR — międzynarodowy współczynnik znormalizowany; UFH — heparyna niefrakcjonowana; ŻChZZ — żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

czeństwa tej terapii. Podstawą tych rekomendacji było RCT (SURVET) z podwójnie ślełą próbą u 615 pacjentów z pierwszym w życiu niesprowokowanym epizodem ŻChZZ, którzy zakończyli 3–12-miesięczne leczenie doustnym lekiem przeciwzakrzepowym. Badanych przypisano losowo do grupy leczonej sulodeksydem w dawce 500 jednostek lipasemicznych 2 razy dziennie lub do grupy otrzymującej placebo przez 2 lata, dodatkowo z zastosowaniem elastycznych pończoch [261]. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa wystąpiła ponownie u 15 z 307 pacjentów, którzy otrzymywali sulodeksyd oraz u 30 z 308 pacjentów, którzy otrzymywali placebo (RR 0,49; 95% CI 0,27–0,92,  $p = 0,02$ ). Nie wystąpiły epizody dużego krwawienia; u 2 pacjentów w każdej grupie odnotowano epizody klinicznie istotnego krwawienia. Zdarzenia niepożądane były podobne w obu grupach. Stwierdzono, że sulodeksyd podawany po zakończeniu leczenia przeciwzakrzepowego zmniejszał ryzyko nawrotu u pacjentów z niesprowokowanym epizodem ŻChZZ, bez wyraźnego wzrostu

ryzyka krwawienia. Omawiając wyniki badania SURVET z sulodeksydem, należy jednak zauważyć, że oceniana populacja chorych z ŻChZZ nie obejmowała CAT.

Na podstawie dostępnej wiedzy można przyjąć, że jeśli pacjenci z CAT mają aktywną chorobę nowotworową lub są aktywnie leczeni dłużej niż 6 miesięcy, obecną praktyką jest kontynuacja leczenia przeciwzakrzepowego, ponieważ ryzyko nawrotu uważa się za wysokie. W tabeli 12 zestawiono leki z dawkowaniem stosowane w leczeniu CAT.

#### 4.6. Rekomendacje — profilaktyka wtórna

##### Zalecenie 4.6.1

W profilaktyce wtórnej ŻChZZ u chorych onkologicznych sugeruje się stosowanie LMWH, DOAC lub VKA. Decyzję o profilaktyce wtórnej podejmuje się na podstawie analizy czynników ryzyka, w tym aktywnej choroby nowotworowej (obecności przerzutów), leczenia onkologicznego (zwłaszcza

chemioterapii). Decyzja o sposobie dalszego leczenia przeciwkrzepliwego (LMWH, VKA, DOAC) powinna być podejmowana na podstawie indywidualnej oceny ryzyka i korzyści proponowanych sposobów leczenia oraz preferencji chorego [2C].

#### Zalecenie 4.6.2

U wszystkich chorych stosujących leczenie przeciwkrzepliwie z powodu ŻChZZ związanej z chorobą nowotworową sugeruje się okresową ocenę ryzyka krwawienia oraz potencjalnego bilansu korzyści i ryzyka kontynuacji leczenia przeciwkrzepliwego z uwzględnieniem preferencji chorych [2C].

#### Zalecenie 4.6.3

U chorych z ŻChZZ w przebiegu choroby nowotworowej sugeruje się kontynuację leczenia przeciwkrzepliwego do momentu utrzymywania się czynników ryzyka nawrotu ŻChZZ (w tym aktywnej choroby nowotworowej) lub też sytuacji, gdy ryzyko kontynuacji leczenia przeciwkrzepliwego przewyższa potencjalne korzyści z jej stosowania [2C].

#### Zalecenie 4.6.4

U chorych z dużym ryzykiem powikłań krwotocznych w prewencji wtórnej CAT można rozważyć stosowanie sulodeksydu [GPS].

### 4.7. Leczenie nawrotów żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych onkologicznych

W przypadku nawrotu CAT u otrzymujących leczenie przeciwkrzepliwie, należy poddać ocenie rodzaj i jakość stosowanego dotychczas leczenia, jak również inne potencjalne czynniki nawrotu choroby. Żaden z dotychczasowych sposobów leczenia przeciwkrzepliwego nie charakteryzują się całkowitym brakiem nawrotów ŻChZZ w trakcie prowadzonego leczenia. W przypadku rozpoznania nawrotu ŻChZZ sugerowane jest rozważenie jednego z proponowanych niżej sposobów leczenia po wcześniejszej indywidualnej ocenie ryzyka i korzyści prowadzonego leczenia:

- przejście na heparynę drobnocząsteczkową lub zastosowanie DOAC w pełnej dawce leczniczej u chorych stosujących doustne leki przeciwkrzepliwie z grupy VKA;
- zwiększenie dawki heparyny drobnocząsteczkowej o 20–25% w przypadku leczenia długoterminowego heparyną drobnocząsteczkową w pełnej dawce terapeutycznej;
- w przypadku stosowania DOAC zmiana na LMWH;
- rozważenie założenia filtra do żyły głównej dolnej w przypadku nawrotu ŻChZZ pod postacią zatorowości płucnej przy prawidłowo prowadzo-

nym leczeniu przeciwkrzepliwym (i kontynuacji leczenia) [14].

## Rozdział 5. Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związanej z nowotworem u dzieci — zasady ogólne

Dotychczasowe międzynarodowe wytyczne dotyczące leczenia ŻChZZ związanej z nowotworem u dzieci, między innymi ASH z 2018 roku, nie uwzględniają wyników RCT, w tym badania EINSTEIN Junior u dzieci w wieku 0–17 lat z ostrą ŻChZZ leczonych rywaroksabanem [262] oraz DIVERSITY u dzieci w wieku od 3 miesięcy do 12. roku życia otrzymujących dabigatran do wtórnej profilaktyki ŻChZZ [263] i dokumentujące skuteczność w zapobieganiu nawrotów zakrzepicy bez istotnego zwiększenia krwawień zarówno u dzieci z nowotworem, jak w przebiegu zakrzepicy związanej z cewnikiem centralnym. Ponadto dotychczasowe dane wykazały, że bezpośrednie doustne leki przeciwzakrzepowe są co najmniej tak samo skuteczne jak tradycyjne antykoagulanty [264].

### 5.1. Leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związanej z nowotworem u dzieci

**Pytanie kliniczne 5A. Jaka jest najlepsza metoda leczenia dzieci z ŻChZZ w przebiegu choroby nowotworowej w celu zapobiegania nawrotom?**

#### Zalecenie 5.1.1

Zaleca się stosowanie leków przeciwkrzepliwych w leczeniu ŻChZZ zgodnie z zaleceniami producenta i dokumentami rejestracyjnymi [1C].

#### Zalecenie 5.1.2

U wszystkich dzieci leczonych onkologicznie z lub bez założenia cewnika centralnego należy ocenić każdorazowo ryzyko krwawienia [1A].

#### Zalecenie 5.1.3

U dzieci z nowotworem z ostrą ŻChZZ rutynowo zaleca się stosowanie LMWH lub UFH [1A].

#### Zalecenia 5.1.4

U wybranej grupy dzieci od urodzenia do 18. roku życia z CAT, niskim ryzykiem krwawienia, małopłytkowości i brakiem interakcji lekowych zaleca się rozważenie zastosowania rywaroksabanu lub dabigatranu [1B].

#### Zalecenie 5.1.5

W przypadku obecności następujących czynników ryzyka powikłań krwotocznych obejmujących przebyte

niedawne poważne krwawienie, nieprawidłową czynność nerek, objawy żołądkowo-jelitowe zaburzające wchłanianie leków doustnych, lokalizację nowotworu w układzie moczowo-płciowym w tych przypadkach lub nowotwór ginekologiczny, małopłytkowość ( $< 100 \times 100\,000/\mu\text{l}$ ) lub wysokie prawdopodobieństwo jej wystąpienia oraz niewyrównaną koagulopatię zaleca się leczyć ŻChZZ u chorych pediatrycznych na nowotwory za pomocą LMWH lub UFH, o ile nie występują przeciwwskazania do farmakoterapii lub wysokie ryzyko powikłań krwotocznych [1B].

#### Zalecenie 5.1.6

Z uwagi na zwiększone ryzyko występowania poważnych krwawień w nowotworach przewodu pokarmowego i potencjalnie w nowotworach układu moczowo-płciowego, zaleca się LMWH bardziej niż DOAC w leczeniu ŻChZZ u dzieci w przebiegu nowotworu. Należy zachować ostrożność przy stosowaniu DOAC w przypadku wysokiego ryzyka krwawienia z błon śluzowych [1A].

#### Zalecenie 5.1.7

LMWH są lekami preferowanymi u chorych z upośledzoną funkcją nerek i powinny być stosowane zgodnie z ChPL [1A].

#### Zalecenie 5.1.8

W przypadku leczenia ŻChZZ u dzieci z chorobą nowotworową należy uwzględnić interakcje między lekami przeciwkrzepliwymi, szczególnie DOAC, a leczeniem przeciwnowotworowym i leczeniem wspomagającym [1A].

#### Zalecenia 5.1.9

W przypadku jednoczesnego stosowania leków będących silnymi inhibitorami lub induktorami glikoproteiny P lub CYP3A4 zaleca się jest zastosowanie LMWH [1A].

#### Zalecenie 5.1.10

Incydentalną ŻChZZ w przebiegu leczenia onkologicznego u dzieci sugeruje się leczyć w taki sam sposób jak objawową ŻChZZ [2B].

#### Zalecenie 5.1.11

Sugeruje się indywidualnie podejście do leczenia izolowanej subsegmentalnej zatorowości płucnej lub zakrzepicy żył trzewnych u dzieci z chorobą onkologiczną, biorąc pod uwagę potencjalne korzyści i powikłania [2C].

#### Zalecenie 5.1.12

Stosowanie LMWH lub DOAC należy kontynuować przez co najmniej 6 miesięcy [1A].

#### Zalecenie 5.1.13

W przypadku długotrwałej antykoagulacji preferowane są LMWH lub wybrane DOAC przez co najmniej 6 miesięcy bardziej niż VKA [2C].

#### Zalecenia 5.1.14

Sugeruje się podjęcie decyzji dotyczącej kontynuacji leczenia po 6 miesiącach na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka, tolerancji, dostępności leku, preferencji pacjenta i aktywności nowotworu [2B].

#### Zalecenie 5.1.15

W wybranych przypadkach u dzieci z CAT sugeruje się rozważenie trombolizy celowanej lub trombektomii w zależności od wiedzy i doświadczenia ośrodka, dostępności i możliwości wykonywania jej wykonania na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka [2C].

#### Zalecenie 5.1.16

U dzieci z nowotworem sugeruje się leczenie zakrzepicy związanej z cewnikiem centralnym zgodnie z zaleceniami ogólnymi [2B].

Dawki leków przeciwkrzepliwych stosowane u dzieci przedstawiono w tabeli 13.

### Komentarz

Ze względu na różnorodność sytuacji klinicznych i zróżnicowanie dotyczące wieku dzieci oraz rodzaju nowotworu i jego lokalizacji, prowadzonej terapii z ryzykiem małopłytkowości oraz indywidualnych czynników ryzyka nawrotu incydentu zakrzepowego oraz wystąpienia powikłań krwotocznych decyzję o wyborze leku należy zindywidualizować.

Zmiany zakrzepowo-zatorowe nie są często obserwowane u dzieci i występują wtórnie w przebiegu innych chorób. Bardzo często są związane z obecnością cewnika centralnego. Dzieci z chorobą nowotworową stanowią grupę zwiększonego ryzyka wystąpienia ŻChZZ. Objawy kliniczne są zróżnicowane, zależą od lokalizacji i rozległości procesu chorobowego. Główne leki stosowane w przypadku zakrzepicy u dzieci to LMWH i UFH. Lekiem z wyboru o działaniu trombolitycznym, ale z ograniczonymi wskazaniami do stosowania, jest tkankowy aktywator plazminogenu *off label*.

W przypadku wszystkich dzieci z chorobą nowotworową zaleca się indywidualną ocenę ryzyka ŻChZZ, na którą składają się:

- leczenie chirurgiczne (szczególnie rozległe) i przedłużające się unieruchomienie pooperacyjne;
- chemioterapia, leczenie przeciwnowotworowe (np. asparaginaza, kortykosteroidy);

Tabela 13. Podstawowe dawkowanie leków przeciwkrzepliwych u dzieci

LMWH — dostosowanie dawki u dzieci		
<b>Leczenie ostrej ŻChZZ enoksaparyną</b>		
	Dawka zależna od wieku	
Enoksaparyna	≤ 2 mies. życia	> 2 mies. życia
	1,5 mg/kg co 12 godzin	1 mg/kg co 12 godzin
<b>Leczenie ostrej ŻChZZ dalteparyną</b>		
Dalteparyna	≤ 2 mies. życia	> 2 mies. życia
	150 j.m./kg co 24 godziny	100 j.m./kg co 24 godziny
Monitorowanie LMWH	Docelowo anty-Xa w przedziale 0,5 do 1 jednostki/ml w próbkach pobranych 4 godzin po ostatnim wstrzyknięciu podskórnym	
<b>ŻChZZ — warfaryna/acenokumarol</b>		
Włączenie VKA z LMWH; zaprzestanie podawania LMWH, gdy INR przekroczy wartość 2,0		
Monitorowanie VKA	Dawka terapeutyczna w przedziale INR 2,0–3,0	
<b>Rywaroksaban</b>		
Zalecaną dawkę rywaroksabanu u dzieci i młodzieży od donoszonych noworodków (po co najmniej 10 dniach karmienia doustnego i o masie ciała co najmniej 2,6 kg) do dzieci o masie ciała < 30 kg (granulat 1 mg/ml), tab. 14	Włączać po co najmniej 5 dniach pozajelitowego leczenia przeciwzakrzepowego	
	Masa ciała 30–50 kg	Masa ciała > 50 kg
	15 mg/dobę	20 mg/dobę (dawka maksymalna u dzieci)
<b>Dabigatran</b>		
Dawka uzależniona od wieku i masy ciała (kapsułki lub zawiesina), tab. 15		

LMWH — heparyna drobnocząsteczkowa; INR — międzynarodowy współczynnik znormalizowany; VKA — antagonisty witaminy K; ŻChZZ — żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

- wkłucia centralne, porty;
- rodzaj, umiejscowienie i stopień zaawansowania choroby nowotworowej;
- otyłość;
- samoistna zakrzepica (wrodzona trombofilia, mutacje czynników krzepnięcia o działaniu prozakrzepowym, przeciwciała obecne w zespole antyfosfolipidowym).

Leczenie ŻChZZ u dzieci w większości przypadków nie jest oparte na dowodach, ponieważ badania kliniczne w populacjach pediatrycznych i badania nad lekami przeciwzakrzepowymi nie były wykonywane na szeroką skalę, szczególnie w grupie dzieci chorych na nowotwór. Z tego powodu wytyczne dotyczące leczenia są głównie ekstrapolowane z badań nad osobami dorosłymi. Patofizjologia ŻChZZ, zmiany w układzie hemostazy i podstawowe schorzenia oraz ich leczenie u dzieci znacznie się różnią od tych u dorosłych [7, 267]. Oznacza to również, że ryzyko powikłań leczenia przeciwzakrzepowego, takie jak ryzyko krwawienia, może różnić się od dorosłych pacjentów [268–271]. Obecny standard postępowania w leczeniu ŻChZZ u dzieci obejmuje LMWH (enoksaparyna, nadroparyna, dalteparyna),

UFH oraz VKA (warfaryna, acenokumarol), a także u wybranej grupy dzieci od urodzenia do 18. roku życia — rywaroksaban i dabigatran. Badanie z randomizacją III fazy EINSTEIN Junior (0–17. roku życia, n = 500) udokumentowało, że u dzieci z ostrą ŻChZZ leczenie rywaroksabanem skutkowało podobnie niskim ryzykiem nawrotu zakrzepicy (4/335 v. 1/165, HR 0,40; 95%CI 0,11–1,41) bez zwiększonego ryzyka krwawienia (większe lub klinicznie istotne krwawienia (10/329 v. 3/162, HR 1,58; 0,51–6,27) w porównaniu ze standardowymi antykoagulantami (LMWH/VKA). W badaniu EINSTEIN Junior dzieci z aktywną chorobą nowotworową stanowiły 12% (40/335) w porównaniu z 10% (16/165) otrzymującymi standardowe leczenie przeciwkrzepliwie, w tym wyodrębniono pacjentów hematologicznych (7%) i z guzami litymi (3–4%) [262]. Potwierdza to skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania rywaroksabanu u dzieci z nowotworem do leczenia ostrej ŻChZZ. Amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) 21 czerwca 2021 roku zaakceptowała zastosowanie dabigatranu u dzieci w wieku od 3 miesięcy do 12. roku życia do wtórnej profilaktyki ŻChZZ

**Tabela 14.** Dawkowanie rywaroksabanu u dzieci — zalecana dawka rywaroksabanu u dzieci i młodzieży od donoszonych noworodków (po co najmniej 10 dniach karmienia doustnego i o masie ciała co najmniej 2,6 kg) do dzieci o masie ciała poniżej 30 kg (granulat 1 mg/ml) [265]

Masa w kg		Schemat dawkowania rywaroksabanu			Całkowita dawka dobową	Odpowiednia niebieska strzykawka
1 mg rywaroksabanu odpowiada 1 ml zawiesiny						
Min.	Maks.	1 raz na dobę	2 razy na dobę	3 razy na dobę		
2,6	< 3			0,8 mg	2,4 mg	1 ml
3	< 4			0,9 mg	2,7 mg	1 ml
4	< 5			1,4 mg	4,2 mg	5 ml
5	< 7			1,6 mg	4,8 mg	5 ml
7	< 8			1,8 mg	5,4 mg	5 ml
8	< 9			2,4 mg	7,2 mg	5 ml
9	< 10			2,8 mg	8,4 mg	5 ml
10	< 12			3,0 mg	9,0 mg	5 ml
12	< 30		5 mg		10 mg	5 ml lub 10 ml
30	< 50	15 mg			15 mg	10 ml
	≥ 50	20 mg			20 mg	10 ml

**Tabela 15.** Dawkowanie dabigatranu — pojedyncza dawka produktu dabigatran podawana dwa razy na dobę w miligramach [mg] na masę w kilogramach [kg] i wiek (w latach) pacjenta [266]

Masa w kg	Wiek w latach									
	8 do < 9	8 do < 10	10 do < 11	11 do < 12	12 do < 13	13 do < 14	14 do < 15	15 do < 16	16 do < 17	17 do < 18
> 81										
71 do 81										300 mg (2 kapsułki po 150 mg lub 4 kapsułki po 75 mg)
61 do < 71										
51 do < 61										260 mg (110 mg plus 150 mg)
41 do < 51										220 mg (2 x 110 mg)
31 do < 41										185 mg (75 mg puls 110 mg)
26 do < 31										150 mg (1 x 150 mg lub 2 x 75 mg)
21 do < 26										
16 do < 21										1 x 110 mg
13 do < 16										
11 do < 13	1 x 75 mg									
	Oznacza brak rekomendacji dawkowania									

na podstawie badania III fazy DIVERSITY, w którym nowotwory hematologiczne i CVAD stanowiły po 5,5% (11/196) [263]. Opublikowane pediatryczne badania I–IV fazy dotyczące zastosowania DOAC objęły 1007 dzieci zarówno w profilaktyce ŻChZZ, jak i leczeniu ŻChZZ, a wyniki trzech ostatnich badań fazy III, w szczególności z udziałem rywaroksabanu i dabigatranu, wykazały, że środki te są co najmniej tak samo skuteczne jak tradycyjne antykoagulanty [264].

Ponadto w zależności od opieki oraz wiedzy i doświadczenia ośrodka, dostępna i wykonywana może być miejscowa tromboliza i/lub trombektomia.

Najistotniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju ŻChZZ u dzieci z nowotworem aktywnie leczonych onkologicznie jest CVAD, niezbędnego z uwagi na ograniczony dostęp dożylny w populacji pediatrycznej. Udokumentowano, że cewniki centralne wprowadzone obwodowo, stwarzają większe ryzyko niż cewniki tu-

nelowe [272, 273]. Jeśli wystąpi objawowa zakrzepica, a dziecko, które jest sprawne, wymaga CVAD, wytyczne ASH 2021 dla dorosłych sugerują pozostawienie CVAD (co jest zgodnie z wytycznymi CHEST) oraz wdrożenie leczenia przeciwzakrzepowego. W przypadku antykoagulacji wytyczne CHEST rekomendowały podanie LMWH lub UFH co najmniej od 6 tygodni do 3 miesięcy. W badaniu EINSTEIN Junior zakrzepica związana z CVAD została zidentyfikowana i leczona u 90/335 (27%) pacjentów w grupie przyjmującej rywaroksaban i 37/165 (22%) pacjentów w grupie standardowej antykoagulacji [274].

W wyborze antykoagulacji u chorych pediatrycznych na nowotwory należy uwzględnić ryzyko krwawień, w tym następujące czynniki: przebyte niedawne poważne krwawienie, nieprawidłową czynność nerek, objawy żołądkowo-jelitowe zaburzające wchłanianie leków doustnych, lokalizację w układzie moczowo-płciowym lub ginekologicznym, małopłytkowość ( $< 100 \times 100\ 000/\mu\text{l}$ ) oraz niewyrównaną koagulopatię. W subanalizie badania EINSTEIN Junior wykazano niskie ryzyko nawrotu ŻChZZ i klinicznie istotnego krwawienia w grupie pediatrycznej z zakrzepicą zatok żylnych mózgu, w tym z aktywnym nowotworem otrzymujących rywaroksaban [7/73 (9,6%)] v. 2/41 (4,9%) pacjentów w grupie standardowej antykoagulacji [275].

Liczne cytostatyki mogą zwiększać ryzyko toksyczności z przewodu pokarmowego, w tym leki alkilujące w dużych dawkach (np. antymetabolity: cytarabina, metotreksat), inhibitory receptora programowanej śmierci I (np. niwolumab) i leki antymityotyczne (np. winblastyna, winkrystyna) (tab. 10). Należy również uwzględnić interakcje lekowe antykoagulantów wraz z leczeniem przeciwnowotworowym i leczeniem wspomagającym. Doustne antykoagulanty, zarówno VKA, jak i DOAC, mają potencjalne interakcje lekowe z jednocześnie stosowanymi lekami wpływającymi na transporter dla glikoproteiny P (niewielkie dla VKA, ale większe dla DOAC) lub inhibitorami CYP3A4 [10, 276, 277]. W przypadku istotnych interakcji lekowych, wskazane jest zastosowanie LMWH.

## 5.2. Profilaktyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej związanej z nowotworem u dzieci

**Pytanie kliniczne 5B. Czy u dzieci z chorobą nowotworową, u których planuje się leczenie operacyjne, wskazana jest profilaktyka przeciwzakrzepowa?**

### Zalecenie 5.2.1

U wszystkich dzieci leczonych onkologicznie przed planowanym leczeniem operacyjnym każdorazowo zaleca się rozważenie korzyści i ryzyka związanego z prowadzeniem profilaktyki przeciwzakrzepowej [1A].

### Zalecenie 5.2.2

W przypadku braku przeciwwskazań, u wszystkich dzieci z chorobą nowotworową po przebytej ŻZG związanej lub niezwiązanej z nowotworem poddawanych dużemu zabiegowi chirurgicznemu zaleca się farmakologiczną profilaktykę przeciwzakrzepową [1C].

### Zalecenie 5.2.3

W przypadku dzieci z nowotworem bez przebytego incydentu ŻChZZ, poddawanych dużemu zabiegowi chirurgicznemu z niewielkim ryzykiem krwawienia i współistniejącymi istotnymi czynnikami ryzyka wystąpienia zakrzepicy, wymagających stosowania profilaktyki, sugeruje się stosowanie profilaktyki farmakologicznej, a nie mechanicznej [2C].

### Zalecenie 5.2.4

W przypadku dzieci z nowotworem bez przebytego incydentu ŻChZZ, poddawanych małemu zabiegowi chirurgicznemu lub laparoskopowemu z niewielkim ryzykiem krwawienia i bez współistniejących czynników wystąpienia zakrzepicy, sugeruje się indywidualną ocenę korzyści i ryzyka profilaktyki przeciwzakrzepowej i stosowania jej w sytuacjach uzasadnionych [2C].

### Zalecenie 5.2.5

U dzieci z chorobą nowotworową, u których planuje się leczenie operacyjne i uzasadnione jest stosowanie profilaktyki, zaleca się LMWH [1B].

### Zalecenie 5.2.6

W przypadku wskazań do zastosowania profilaktyki, zaleca się początek stosowania przed operacją lub jak najszybciej po operacji, uwzględniając ryzyko krwawienia [1B].

## Komentarz

Chociaż w populacji dorosłych aż 20% wszystkich nowych przypadków ŻChZZ spowodowane jest zabiegiem chirurgicznym [278], a po poważnej operacji ryzyko ŻChZZ jest znacznie podwyższone przez co najmniej 12 tygodni, to nadal brakuje takich danych dla populacji pediatrycznej, szczególnie z nowotworem. Czynniki ryzyka, takie jak zaawansowanie choroby nowotworowej, obecność centralnego ceownika żylnego, współistnienie urazu, rozległość zabiegu chirurgicznego i choroby współistniejącej, mogą prowadzić do większej częstości występowania ŻChZZ. Gdy ryzyko ŻChZZ jest duże, często rozpoczyna się profilaktykę farmakologiczną, na przykład heparyną drobnocząsteczkową. Jednak wdrożenie i czas trwania profilaktyki ŻChZZ zależy od czynni-

ków wystąpienia u pacjenta zakrzepicy i przeciwwskazań, takich jak krwawienie. Choć w ostatnich latach przeprowadzono więcej badań w celu oceny najwłaściwszego rodzaju, czynników ryzyka i czasu trwania profilaktyki ŻChZZ, konieczne są dalsze mające na celu stworzenie optymalnych wytycznych zmniejszania ryzyka ŻChZZ u dzieci z chorobą onkologiczną, u których planuje się leczenie operacyjne.

## Rozdział 6. Leczenie zatorowości płucnej u pacjentów onkologicznych

Leczenie ostrej zatorowości płucnej (OZP) u pacjentów ze współistniejącym nowotworem jest trudnym wyzwaniem klinicznym, ze względu na fakt, że często odbywa się równocześnie z leczeniem choroby podstawowej. Dla przejrzystości całego opracowania każdorazowo przytaczając termin zator tętnicy płucnej (ZTP) mamy na myśli ostrą zatorowość. Nie bez znaczenia jest rokowanie co do wyleczenia, a także zagadnienia deontologiczne. Istnieje duże ryzyko powikłań krwotocznych z powodu często występującej u tych chorych trombocytopenii, co jest szczególnie niebezpieczne u pacjentów z ZTP, u których podstawową metodą terapii są różne formy leczenia przeciwkrzepliwego. W planowaniu leczenia ZTP w tej grupie pacjentów należy też uwzględnić rodzaj oraz biologię nowotworu (w tym trombogenność), lokalizację guza (np. przewód pokarmowy lub ośrodkowy układ nerwowy), a także obecność przerzutów. Na decyzje terapeutyczne wpływa również fakt zwiększonej częstości występowania ZZG u pacjentów z nowotworami, większa częstość nawrotów i duże ryzyko powikłań krwotocznych.

W najnowszych wytycznych europejskich oraz amerykańskich dużą wagę przykładano do tworzenia wewnątrzszpitalnych zespołów wielospecjalistycznych zajmujących się koordynacją leczenia pacjentów z ZTP (PERT, *pulmonary embolism response team*) [279–281]. Wydaje się nieodzowne, by członkiem takiego zespołu był także onkolog, który może określić zaawansowanie nowotworu, stopień trombogenności guza, terapii przeciwnowotworowej oraz określić ryzyko krwawienia, co pozwoli zoptymalizować leczenie OZP. Warto zauważyć, że w ogólnopolskim rejestrze zespołów PERT pacjenci z nowotworami stanowili ponad 20% wszystkich konsultowanych i leczonych pacjentów [281, 282].

Przed przystąpieniem do leczenia u każdego chorego należy ocenić stan hemodynamiczny pacjenta oraz przeprowadzić ocenę kliniczną za pomocą wskaźnika ciężkości zatorowości płucnej (PESI, *pulmonary embolism severity index*) lub jego wersji uproszczonej (sPESI, *simplified PESI*) [279]. Ważna jest ocena przecięcia prawej komory za pomocą echokardiografii lub tomografii komputerowej (stosunek rozmiaru prawej komo-

ry do lewej komory) i stężenie troponiny sercowej oraz ewentualnie peptydu natriuretycznego (NT-proBNP). Na podstawie powyższych badań pacjentów klasyfikuje się jako obciążonych niskim, pośrednio niskim, pośredniowysokim lub wysokim ryzykiem. Stanowi to podstawę do zastosowania odpowiedniej terapii [279].

### 6.1. Leczenie w ostrej fazie zatorowości płucnej

U pacjentów z OZP niskiego i pośredniego ryzyka stosuje się z wyboru leczenie przeciwkrzepliwe. We wcześniejszych badaniach klinicznych wykazano przewagę stosowania heparyn drobnocząsteczkowych, w szczególności dalteparyny nad leczeniem za pomocą VKA u chorych onkologicznych. Heparyna drobnocząsteczkowa stała się standardem leczenia ŻChZZ, chociaż jej stosowanie wiąże się z codziennymi iniekcjami podskórnymi wykonywanymi przez pacjenta. W ostatnich latach ukazały się wyniki RCT: SELECT-D, Hokusai-VTE-Cancer oraz Caravaggio, które oceniały skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania DOAC u pacjentów z chorobą nowotworową i współistniejącą chorobą zakrzepowo-zatorową w porównaniu z dalteparyną [220, 222, 283]. Do badania SELECT-D włączono pacjentów z aktywnym nowotworem, u których wystąpiła objawowa zatorowość płucna, bezobjawowa OZP lub objawowa proksymalna ZZG kończyn dolnych [220]. Połowie pacjentów podawano dalteparynę (200 j.m./kg dziennie przez pierwszy miesiąc, następnie 150 j.m./kg dziennie przez miesiące od 2. do 6.) a w drugim ramieniu badania rywaroksaban (15 mg dwa razy dziennie przez 3 tygodnie, następnie 20 mg raz dziennie przez łącznie 6 miesięcy). Rywaroksaban wykazywał również dużą skuteczność w zapobieganiu nawrotom ŻChZZ co dalteparyna, jego stosowanie wiązało się jednak z istotnie większym ryzykiem krwawień szczególnie wśród pacjentów z nowotworami przewodu pokarmowego. Podobne wyniki otrzymano w badaniu Hokusai-VTE-Cancer, w którym badano edoksaban w stosunku do dalteparyny [283]. Najnowszym badaniem z bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa stosowanym w prewencji wtórnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorego nowotworowego jest badanie CARAVAGGIO porównujące apiksaban z dalteparyną [222]. Nie zaobserwowano zwiększenia ryzyka poważnych krwawień, zwłaszcza w obrębie przewodu pokarmowego. Wyniki badania Caravaggio zwiększają odsetek pacjentów z zakrzepicą związaną z nowotworem, którzy kwalifikują się do leczenia doustnymi bezpośrednimi antykoagulantami, w tym pacjentów z nowotworem przewodu pokarmowego. Można domniemywać, że badanie to zmieni zalecenia i apiksaban będzie dopuszczony do stosowania także w leczeniu zatorowości płucnej u chorych z nowotworami przewodu pokarmowego.

U pacjentów z OZP wysokiego ryzyka, w przypadku braku przeciwwskazań, leczeniem z wyboru pozostaje systemowa tromboliza [279]. U chorych onkologicznych zazwyczaj znacznie wyższe jest ryzyko istotnych powikłań krwotocznych, zwłaszcza w nowotworach przewodu pokarmowego czy guzach OUN (w tym przerzutowych). Pacjenci często są tuż po lub przed rozległym zabiegiem operacyjnym. Wszystkie powyższe czynniki powodują, że pacjenci częściej mają prawdziwe lub domniemane, względne lub bezwzględne przeciwwskazania do leczenia trombolitycznego. Trudniejsza u tych chorych jest jednak decyzja o wykonywaniu rozległego zabiegu kardiochirurgicznego (embolektomii chirurgicznej) w krążeniu pozaustrojowym. Dlatego wydaje się, że u pacjentów onkologicznych z OZP częściej należy rozważyć CDT (inwazyjne) [281]. Obecnie leczenie przezcewnikowe wskazane jest u pacjentów wysokiego ryzyka, w przypadku przeciwwskazań do systemowej terapii trombolitycznej oraz niemożności wykonania chirurgicznej embolektomii, natomiast u pacjentów pośredniego wysokiego ryzyka można rozważyć taki rodzaj terapii w momencie pogorszenia hemodynamicznego jako alternatywę dla trombolizy lub embolektomii chirurgicznej [279]. Według niedawno opublikowanych polskich zaleceń dotyczących działania zespołów PERT, należy także rozważyć CDT w sytuacji przedłużającego się braku poprawy klinicznej na leczeniu przeciwkrzepliwym u pacjentów pośredniego wysokiego ryzyka [279]. Dlatego wydaje się, że CDT może być w wielu przypadkach szansą na skuteczne usunięcie skrzepliny, rekanalizację tętnic płucnych i stabilizację kliniczną pacjentów z OZP wysokiego lub pośrednio-wysokiego ryzyka. W leczeniu można stosować przezcewnikową trombektomię mechaniczną (najczęściej aspiracyjną lub reolityczną), fragmentację skrzepliny lub przezcewnikową niskodawkową trombolizę [284]. Możliwe jest także zastosowanie połączenia metod mechanicznych i farmakologicznych tj. zastosowania trombektomii mechanicznej i niskodawkowej trombolizy (leczenie farmakomechaniczne) [284, 285].

## 6.2. Postępowanie w fazie przewlekłej zatorowości płucnej

Ponieważ ryzyko wystąpienia kolejnego epizodu zatorowości płucnej u chorego z nowotworem jest trzykrotnie wyższe niż w populacji ogólnej, czas stosowania leków przeciwkrzepliwych powinien być dostosowany indywidualnie do każdego pacjenta. Czas ten musi uwzględniać rodzaj nowotworu (np. nowotwory trzustki i żołądka są bardziej trombogene), ryzyko krwawienia oraz rodzaj stosowanej terapii onkologicznej (interakcje lekowe). Przyjmuje się, że

6 miesięcy jest minimalnym czasem leczenia pierwszego epizodu OZP, chociaż uznaje się także, że pacjent powinien przyjmować lek przeciwkrzepliwym przez cały czas „aktywnej choroby nowotworowej”. Określenia czasu wyleczenia z choroby nowotworowej jest jednak terminem często trudnym do określenia.

Należy także pamiętać, aby u pacjentów przyjmujących DOAC w trakcie chemioterapii/radioterapii stosować leki przeciwwymiotne i uwzględnić możliwość czasowej zmiany terapii na heparynę drobnocząsteczkową w przypadku wymiotów trwających powyżej 2 dni (ryc. 2). Nie należy stosować DOAC w chwili podejrzenia niedrożności przewodu pokarmowego.

Odrębną w pewnym sensie grupę pacjentów stanowią przypadki incydentalnego stwierdzenia skrzepliny w tętnicach płucnych podczas kontrolnego badania tomografii komputerowej klatki piersiowej. Według wytycznych ESC chorych takich powinno się leczyć tak samo jak chorych z objawową OZP, jeżeli zmiany są zlokalizowane w tętnicach segmentalnych lub bardziej proksymalnie, licznych tętnicach subsegmentalnych lub jeżeli zmianom towarzyszy zakrzepica żył głębokich [279].

## 6.3. Rekomendacje w przypadku zatorowości płucnej u pacjentów onkologicznych

### Zalecenie 6.3.1

W leczeniu wstępnym ostrej fazy zatorowości płucnej u chorych ze współistniejącym nowotworem zaleca się UFH, LMWH, fondaparynuks, rywaroksaban lub apiksaban (tab. 16) [1A].

### Zalecenie 6.3.2

W leczeniu podstawowym i profilaktyce chorych ze współistniejącym nowotworem sugeruje się stosowanie LMWH, rywaroksabanu, edoksabanu, apiksabanu i VKA (tab. 17) [2B].

### Zalecenie 6.3.3

Sugeruje się wydłużenie leczenia przeciwzakrzepowego powyżej 6 miesięcy bezterminowo lub do czasu wyleczenia nowotworu [2B].

### Zalecenie 6.3.4

Sugeruje się, aby u pacjentów przyjmujących DOAC w trakcie chemioterapii/radioterapii stosować leki przeciwwymiotne i uwzględnić możliwość czasowej zmiany terapii na heparynę drobnocząsteczkową w przypadku wymiotów trwających powyżej 2 dni [2B].

### Zalecenie 6.3.5

W przypadku zatorowości płucnej wysokiego ryzyka rekomenduje się stosowanie systemowej tera-



**Tabela 16.** Wstępne leczenie przeciwzakrzepowe u pacjentów z zatorowością płucną i współistniejącym nowotworem

Leczenie wstępne	
Heparyna niefrakcjonowana	80 j.m./kg dożylnie bolus, 18 j./kg/godz. dożylnie wg aPTT
Dalteparyna	100 j./kg co 12 godz.
	200 j./kg 1 x dziennie
Enoksaparyna	1 mg/kg co 12 godz.
	1,5 mg/kg 1 x dziennie
Fondaparynuks	< 50 kg 1 x dziennie
	50–100 kg 7,5 mg 1 x dziennie
	> 100 kg 10 mg 1 x dziennie
Rywaroksaban	15 mg co 12 godzin przez 21 dni
Apiksaban	10 mg co 12 godzin przez 7 dni

aPTT — czas częściowej trombolastyny po aktywacji

pii trombolitycznej [1B]. U chorych z zatorowością płucną i przeciwwskazaniami do systemowej terapii trombolitycznej lub w przypadku jej nieskuteczności rekomenduje się wykonanie chirurgicznej embolektomii tętnicy płucnej [1C]. Zastosowanie przezskórnych metod przeciecznikowych udrożnienia tętnic płucnej sugeruje się u chorych z zatorowością płucną wysokiego ryzyka, u których obecne są przeciwwskazania do leczenia trombolitycznego lub też okazało się ono nieskuteczne [2A].

W pozostałych przypadkach chorych z zatorowością płucną, u których istnieją potencjalne wskazania do leczenia systemowego lub przeciecznikowego, w tym również w przypadku chorych z pogorszeniem hemodynamicznym w trakcie leczenia antykoagulacyjnego, wskazania do tego rodzaju terapii powinny zostać każdorazowo ustalane indywidualnie na podstawie aktualnych wytycznych leczenia ujętych w odpowiednich dokumentach zaleceń.

### Zalecenie 6.3.6

W skład szpitalnych PERT leczących chorych z OZP z towarzyszącymi nowotworami powinien być włączony onkolog [GPS].

### Zalecenie 6.3.7

U chorych leczonych przeciwzakrzepowo z powodu OZP w przebiegu choroby nowotworowej sugeruje się wykonywanie okresowych kontroli z oceną ryzyka krwawienia, potencjalnego bilansu korzyści z leczenia do ryzyka krwawienia lub nawrotów ŻChZZ z uwzględnieniem stopnia progresji nowotworu oraz rodzaju terapii przeciwnowotworowej [2C].

**Tabela 17.** Leczenie podstawowe i profilaktyka wtórna przeciwzakrzepowa u pacjentów z zatorowością płucną i współistniejącym nowotworem

Leczenie podstawowe i profilaktyka wtórna	
Dalteparyna	200 j./kg 1 x dziennie przez 1 miesiąc, potem 150 j./kg
Enoksaparyna	1,5 mg/kg 1 x dziennie
	1 mg/kg co 12 godz.
Warfaryna	Według INR 2,0–3,0
Rywaroksaban	1 x 20 mg/d. (rozważyć 15 mg/d. przy zwiększonym ryzyku krwawienia)
Edoksaban	60 mg/d. lub 30 mg/d.:
	• < 60 kg
	• klirens kreatyniny 30–50 ml/min
	• w skojarzeniu z inhibitorami glikoproteiny P
Apiksaban	5 mg co 12 godzin

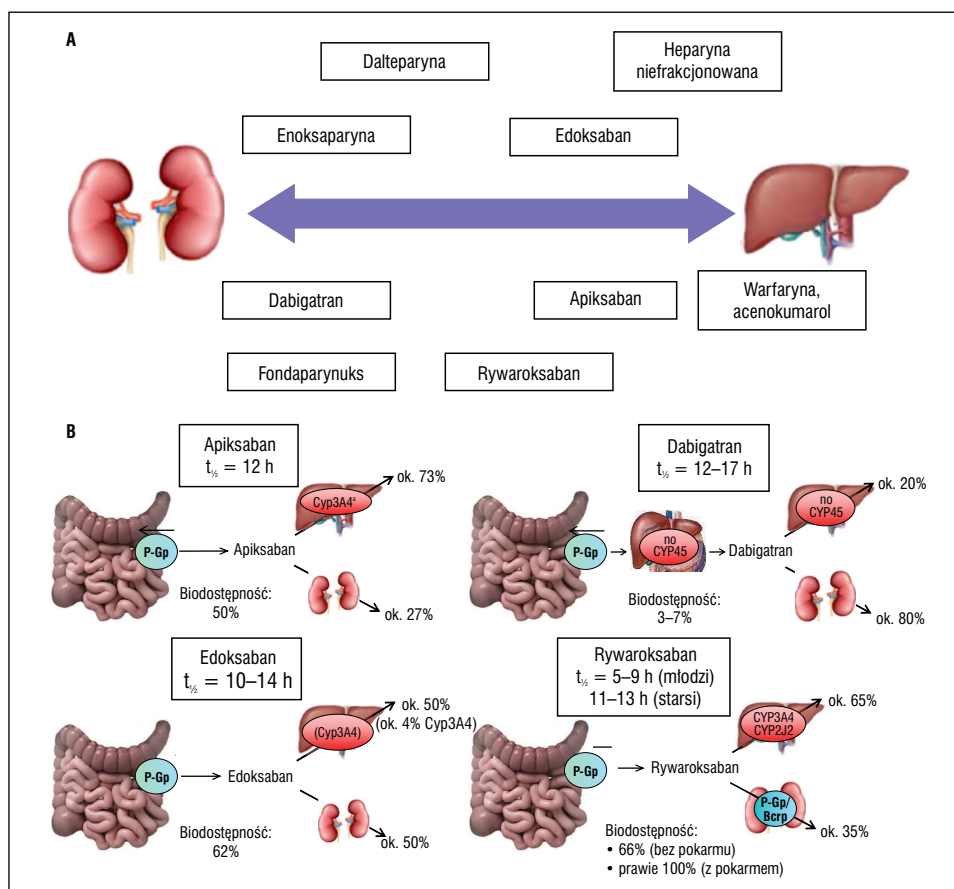
INR — międzynarodowy współczynnik znormalizowany

## Rozdział 7. Stosowanie leków przeciwzakrzepowych w leczeniu CAT u chorych z przewlekłą chorobą nerek

Niewydolność nerek występująca w trakcie choroby nowotworowej niekorzystnie wpływa na jej leczenie i sam przebieg choroby. Czynność nerek pogarsza się także z wiekiem. Istnieje wiele przyczyn niewydolności nerek związanych z nowotworem lub jego leczeniem: 1) przednerkowa: na przykład z powodu odwodnienia (nudności i wymioty, biegunka); 2) nerkowa: na przykład trakcie chemioterapii — nefrotoksyczność leków, naciekanie nowotworu, zajęcie nerek w przebiegu chłoniaka; 3) zanerkowa: na przykład nacieki nowotworowe, powiększenie węzłów chłonnych. Niewydolność nerek może zmieniać farmakokinetykę wielu leków, w tym antykoagulantów, ale jest także niezależnym czynnikiem ryzyka krwawienia [286].

Z jednej strony ponad połowa chorych onkologicznych może mieć niewydolność nerek, a z drugiej — chorzy z niewydolnością nerek mają podwyższone ryzyko rozwoju nowotworu, oceniane na około 7% [287–289]. Zaburzenia czynności nerek jest częstym powikłaniem u pacjentów z chorobą nowotworową [288]. W publikacjach Launay-Vacher i wsp. [287, 290–292] oceniono, że różne stopnie pogorszenia ich funkcji z niewydolnością łącznie stwierdza się u 50–60% chorych z guzami litymi, w tym najczęściej płuc, piersi i prostaty.

Zaburzenia czynności nerek może prowadzić do bioakumulacji niektórych leków przeciwzakrzepowych, co prowadzi do zwiększonego ryzyka krwawienia. Stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej powinno być bardzo ostrożne u pacjentów z niewydolnością nerek



**Rycina 3. A.** Eliminacja nerkowa i wątrobowa leków przeciwkrzepliwych, **B.** Wchłanianie i metabolizm różnych bezpośrednich doustnych antykoagulantów. Możliwe interakcje na poziomie absorpcji lub pierwszej transformacji oraz na poziomie metabolizmu i wydalania, również przez CYP1A2, CYP2J2, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19

i chorobą nowotworową, a często przeciwwskazane zwłaszcza przy  $\text{CrCl} \leq 30$  ml/min [293].

Wśród obecnie stosowanych grup leków dwie są pod względem potencjalnej bioakumulacji do oddzielnego omówienia, czyli heparyny, a zwłaszcza drobnocząsteczkowe i DOAC.

Opublikowane do tej pory dane wskazują, że nie wszystkie preparaty LMWH mają takie samo ryzyko akumulacji; w rzeczywistości LMWH o wyższej masie cząsteczkowej mogą być mniej zależne od eliminacji przez nerki (ryc. 3) [294].

Wśród dostępnych LMWH, tinzaparyna (wycofana z rynku amerykańskiego) ma najwyższą średnią masę cząsteczkową, tj. 6500 Da [295]. Heparyny drobnocząsteczkowe różnią się masą cząsteczkową i aktywnością anty-Xa/anty-IIa (tab. 18).

Może mieć to znaczenie praktyczne. Na przykład wśród chorych z umiarkowaną niewydolnością nerek ( $\text{CrCl}$  30–50 ml/min), którzy otrzymywali terapeutyczną dawkę enoksaparyny (1 mg/kg co 12 h lub 1,5 mg/kg raz na dobę) przez okres 6 miesięcy, klinicznie istotne krwawienie wystąpiło u 22% (13 z 59); takie krwawienie wystąpiło

u 6% pacjentów (6 z 105) z prawidłową czynnością nerek (OR: 3,9; 95% CI: 0,97–15,6;  $p = 0,055$ ) [296].

Opublikowane do tej pory dane wskazują więc, że nie wszystkie preparaty LMWH mają takie samo ryzyko akumulacji; w rzeczywistości LMWH o wyższej masie cząsteczkowej mogą być mniej zależne od eliminacji przez nerki [292, 293, 295–302]. Na rycinie 4 przedstawiono mechanizm wydalania LMWH w zależności od masy cząsteczkowej.

W badaniu Jalal i wsp. [303] obejmującym 4684 pacjentów z różnymi typami nowotworów, ponad połowa (57,4%) chorych miała nieprawidłowy  $\text{CrCl}$  (zdefiniowany jako  $< 90$  ml/min), przy czym 37,6% chorych miało  $\text{CrCl}$  60–89 ml/min, 18,5% chorych miało  $\text{CrCl}$  30,59, a u 1,3%  $\text{CrCl}$  wynosił  $< 30$  ml/min. Kliniczne implikacje takich badań skłaniają do tezy, że częstość występowania niewydolności nerek u chorych onkologicznych może być niedoszacowana, zwłaszcza że czynność nerek jest oceniana w większości przypadków na podstawie stężenia kreatyniny (SrCr, serum creatinine) w surowicy. We francuskim badaniu Launay-Vacher i wsp. [287] chorych z nowotworami

**Tabela 18.** Średnia masa cząsteczkowa i aktywności anty-Xa/anty-IIa heparyn

Preparat	Średnia masa cząsteczkowa (daltony)	Aktywność anty-Xa/anty IIa
Heparyna niefrakcjonowana	12 000–15 000	1:1
Dalteparyna	5600–6400	od 1,9:1 do 3,2:1
Enoksaparyna	3500–5500	od 3,3:1 do 5,2:1
Nadroparyna	3600–5000	od 2,5:1 do 4,0:1
Tinzaparyna	5600–7500	od 1,5:1 do 2,5:1

złośliwymi, wykazano, że 9,2% pacjentów miało zwiększone SrCr, to u 23% chorych z prawidłowym SrCr ( $< 110 \mu\text{mol/l}$ ) CrCl był  $< 80 \text{ ml/min}$  i mieli oni cechy upośledzenia czynności nerek. Każdorazowo wyjściowe upośledzenie czynności nerek może być nasilane przez leczenie przeciwnowotworowe, ponieważ terapie te mogą być nefrotoksyczne, szczególnie jeśli są stosowane sekwencyjnie lub w skojarzeniu, a dodatkowo chorzy ci są często odwodnieni. Upośledzona czynność nerek może się przekładać na pogorszenie efektów klinicznych leczenia, u chorych leczonych antykoagulantami, ponieważ niewydolność nerek może ograniczać eliminację leków, potencjalnie prowadząc do ich bioakumulacji, a tym samym do zwiększenia ryzyka krwawień. Antykoagulanty nie są jednorodną grupą leków, mają odmienne profile farmakokinetyczne, a ryzyko bioakumulacji różni się między poszczególnymi klasami leków, a także między lekami należącymi do tej samej klasy (np. LMWH).

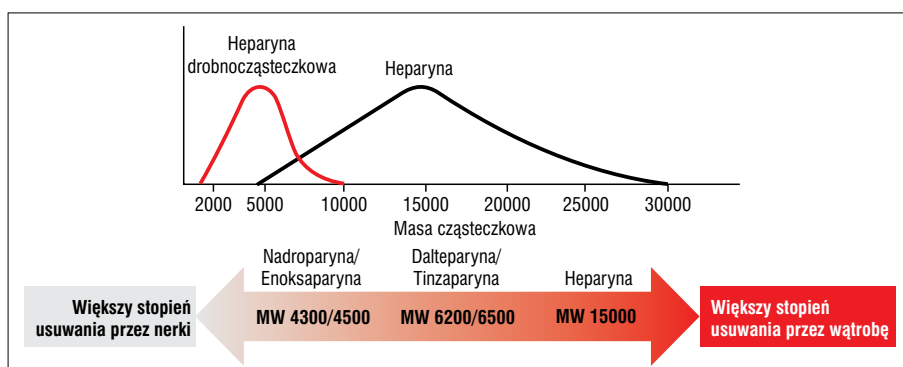
Heparyna niefrakcjonowana jest usuwana z organizmu w tempie zależnym od dawki przez układ siateczkowo-śródbłonkowy wątroby, natomiast LMWH są wydalane przez nerki [304]. W zależności od dawki i czasu leczenia, wszystkie leki z klasy

LMWH, takie jak bemiparyna, dalteparyna, danaparoid, enoksaparyna, nadroparyna i tinzaparyna, mogą ulegać akumulacji u chorych z upośledzoną czynnością nerek w stopniu większym niż UFH [304, 305].

Analiza *post hoc* badania CLOT i subanaliza badania CATCH dostarczyły dowodów na to, że zarówno dalteparyna, jak i tinzaparyna, choć są to odmienne leki, mają u chorych z CAT profile bezpieczeństwa podobne do VKA. W tych 2 badaniach występowanie epizodów krwawienia zwiększało się znacząco, gdy leki hamujące krzepnięcie (LMWH lub VKA) podawano u chorych z upośledzoną czynnością nerek (w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek), jednak gdy LMWH porównano z VKA, nie stwierdzono zwiększenia krwawień (czego można oczekiwać, zważywszy na bioakumulację). Zaskakujący jest fakt udokumentowania w analizie *post hoc* badania CLOT większej i statystycznie istotnej redukcji nawrotowej zakrzepicy przy stosowaniu dalteparyny u chorych z upośledzoną czynnością nerek w porównaniu z wynikami uzyskanymi wcześniej w całej populacji badania CLOT [306].

W przeprowadzonej *post hoc* analizie badania CLOT oceniono skuteczność i bezpieczeństwo długotrwałego stosowania dużych dawek dalteparyny (dawki terapeutyczne 150–200 j.m./kg/d. w odróżnieniu od dawek profilaktycznych 2500–5000 j.m./dobę stosowanych w pierwotnej profilaktyce ŻChZZ) w porównaniu z VKA u chorych z nowotworami złośliwymi i ŻChZZ, u których na początku badania stwierdzano prawidłową/nieznacznie upośledzoną czynność nerek ( $\text{CrCl} \geq 60 \text{ ml/min}$ ), umiarkowane upośledzenie czynności nerek ( $30 \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$ ) lub ciężkie upośledzenie czynności nerek ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ).

Rozkład dawek dalteparyny u chorych z niewydolnością nerek przedstawiał się podobnie jak u chorych z prawidłową czynnością nerek, to znaczy nie wprowadzono systematycznej redukcji dawkowania u chorych z upośledzoną czynnością nerek (w tym u chorych

**Rycina 4.** Mechanizm wydalania heparyn drobnocząsteczkowych w zależności od masy cząsteczkowej

z ciężkim upośledzeniem czynności nerek). Spośród 74 leczonych dalteparyną pacjentów z obecną wyjściowo niewydolnością nerek tylko u jednego pacjenta tymczasowo zmniejszono dawkę ze względu na zwiększony poziom aktywności anty-Xa. U 91/676 (13%) chorych z badania CLOT, u których niewydolność nerek rozwinęła się w trakcie badania, dawkę leku z powodu zwiększonych aktywności anty-Xa zmniejszono u 2/91 (2%).

W populacji wyodrębnionej zgodnie z faktycznie otrzymywanym leczeniem odsetek pacjentów z obecnym wyjściowo upośledzeniem czynności nerek, u których wystąpił co najmniej jeden epizod krwawienia, był większy w ramieniu otrzymującym VKA niż w ramieniu dalteparyny (odpowiednio 24,1% v. 20,3%). Warto podkreślić jest fakt, że w obu ramionach badania częstość występowania epizodów krwawienia zwiększała się wraz z pogarszaniem się czynności nerek.

Powyżej przytoczone wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dostarczają przydatnych i praktycznych informacji klinicyście dotyczących stosowania dalteparyny w profilaktyce i leczenia ŻChZZ u chorych z nowotworem złośliwym i upośledzeniem czynności nerek. Brakuje analiz porównawczych między LMWH, a więc trudno te wyniki ekstrapolować na inne LMWH, ponieważ profile farmakokinetyczne i farmakodynamiczne różnych LMWH wyraźnie się różnią. Jest to związane z odmiennymi procesami produkcji oraz z różnicami dotyczącymi średniej masy cząsteczkowej, która jest uznawana za czynnik determinujący stopień eliminacji nerkowej poszczególnych LMWH.

Na kongresie *International Society on Thrombosis and Haemostasis* przedstawiono doniesienie, które dotyczyło obecnie najszerzej stosowanej LMWH — enoksaparyny w kontekście jej bezpieczeństwa w stosowaniu u chorych z CAT i niewydolnością nerek w profilaktyce wtórnej. W badaniu RIETECAT porównano długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo stosowania enoksaparyny z tinzaparyną lub dalteparyną we wtórnej prewencji ŻChZZ u dorosłych chorych onkologicznych. Było to obserwacyjne badanie kohortowe z wykorzystaniem danych z rejestru RIETE. Do badania włączono pacjentów rozpoczynających leczenie pełną dawką enoksaparyny, tinzaparyny lub dalteparyny w okresie od stycznia 2009 roku do czerwca 2018 roku oraz w ciągu 48 godzin od rozpoznania pierwotnego epizodu ŻChZZ. W okresie 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia oceniano nawroty ŻChZZ i poważne krwawienia.

W populacji 4451 chorych na nowotwory złośliwe z ŻChZZ leczono enoksaparyną (n = 3526); tinzaparyną (n = 754); dalteparyną (n = 171). Nawrót ŻChZZ wystąpił u 70 pacjentów (2,0%) w podgrupie enoksaparyny i 23 pacjentów (2,5%) w podgrupie tinzaparyna/dalteparyna [OR 0,79, 95%CI: 0,49–1,28, p = 0,343,

(p = 0,004 dla równoważności)]. Nie było różnic między podgrupami w częstości nawrotów zakrzepicy żył głębokich, zatorowości płucnej lub śmiertelnej zatorowości płucnej. Poważne krwawienie wystąpiło u 111 pacjentów (3,1%) w podgrupie enoksaparyny i 18 pacjentów (1,9%) w podgrupie tinzaparyna/dalteparyna (OR 1,64, 95% CI 0,99–2,71, p = 0,052). Częstość zgonów z jakiegokolwiek przyczyny była podobna w podgrupach leczonych (18,9% v. 17%, OR 1,14; 95% CI 0,94–1,38, p = 0,182). Po analizie *Propensity Score Matching* nie stwierdzono różnic między podgrupami pod względem ryzyka nawrotów ŻChZZ [skorygowane współczynniki ryzyka (aHR): 0,81, 95% CI 0,48–1,38], dużego krwawienia (aHR 1,41; 95% CI 0,80–2,46, p = 0,235) lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny (aHR 1,07, 95% CI 0,88–1,30, p = 0,476).

Autorzy wnioskuje, że w praktyce klinicznej enoksaparyna ma porównywalny profil skuteczności i bezpieczeństwa jak tinzaparyna/dalteparyna u chorych na nowotwory złośliwe z CAT [307].

W przypadku enoksaparyny u pacjentów z CrCl < 30 ml/min zaleca się 50% zwykłej dawki. Brak szczególnych zaleceń dla pozostałych LMWH [286].

U chorych z ostrą i przewlekłą chorobą nerek może dochodzić do akumulacji DOAC (ryc. 3). Są one eliminowane przez nerki w różnym odsetku: dabigatran w 80%; rywaroksaban w 1/3 niezmienionej aktywnej cząsteczki jest wydalany z moczem, a 2/3 pozostałej części również jest wydalany przez nerki; apiksaban i edoksaban są wydalane z moczem odpowiednio w 25% i 35%) [308]. Bezpośrednie doustne antykoagulanty są tak samo skuteczne jak VKA z mniejszą częstością krwawień u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w trzecim stopniu. Istnieją doniesienia, że wraz z pogorszeniem czynności nerek przewaga DOAC nad VKA staje się mniej wyraźna. Pacjenci z eGFR poniżej 30 ml/min nie powinni być leczeni dabiagatranem, a w przypadku rywaroksabanu lub apiksabanu, gdy CrCl wynosi 15–29 ml/min, można rozważyć taką terapię zwłaszcza w prewencji wtórnej, stosując odpowiednio 15 mg/d. lub 2,5 mg co 12 h z regularną oceną ryzyka i czynności nerek, podobnie jak u chorych nieonkologicznych [14, 225].

Podsumowując, w przypadku chorych z niewydolnością nerek należy przy stosowaniu leków przeciwkrzepliwych zachować kilka podstawowych zasad, które zestawiono poniżej:

1. Ocena czynności nerek na początku leczenia przeciwkrzepliwego i ponownej oceny w regularnych odstępach.
2. Oceny ryzyka krwawienia na podstawie historii choroby, stanu klinicznego pacjenta, stosowanych leków, planowanych badań diagnostycznych i leczenia

3. Konieczność zastosowania tylko LMWH i DOAC o znanych danych farmakokinetycznych i klinicznych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. enoksaparyna). W razie użycia — dobranie dawki według charakterystyki produktu. U tych pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek konieczne są zazwyczaj niewielkie zmiany dostosowujące dawkę, dlatego u większości z nich nie jest wymagane rutynowe monitorowanie aktywności anty-Xa.
4. Nie należy stosować dawek podprogowych antykoagulantów w celu zapobiegania powikłaniom krwotocznym.
5. Regularnie monitorowanie maksymalnego stężenia anty-Xa u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek jest wskazane. Częstotliwość kontroli powinna zależeć od funkcji nerek u chorych stosujących heparyny drobnocząsteczkowe lub bezpośrednie doustne inhibitory czynnika Xa.
6. W leczeniu pacjentów z chorobą nerek i ŻChZZ, u których występuje ciężka (schyłkowa) niewydolność, rekomenduje się dwa schematy postępowania:
  - a) UFH i kontynuacja leczenia VKA [309, 310].
  - b) UFH i dalsze leczenie LMWH z monitorowaniem aktywności anty-Xa [311, 312].

### Piśmiennictwo

1. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)*. 1999; 78(5): 285–291, doi: 10.1097/00005792-199909000-00001, indexed in Pubmed: 10499070.
2. Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*. 2006; 166(4): 458–464, doi: 10.1001/archinte.166.4.458, indexed in Pubmed: 16505267.
3. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost*. 2007; 5(3): 632–634, doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02374.x, indexed in Pubmed: 17319909.
4. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41(1): 3–14, doi: 10.1007/s11239-015-1311-6, indexed in Pubmed: 26780736.
5. Urbanek T, Krasieński Z, Kostrubiec M, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in cancer patients — guidelines focus on surgical patients. *Acta Angiologica*. 2017; 22(3): 71–102, doi: 10.5603/aa.2016.0011, <http://www.g-i-n.net>.
7. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv*. 2020; 4(19): 4693–4738, doi: 10.1182/bloodadvances.2020001830, indexed in Pubmed: 33007077.
8. Anderson DR, Morgano GP, Bennett C, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients. *Blood Adv*. 2019; 3(23): 3898–3944, doi: 10.1182/bloodadvances.2019000975, indexed in Pubmed: 31794602.
9. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2021; 61(1): 9–82, doi: 10.1016/j.ejvs.2020.09.023, indexed in Pubmed: 33334670.
10. 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; 38(5): 496–520, doi: 10.1200/JCO.19.01461, indexed in Pubmed: 31381464.
11. Farge D, Frere C, Connors J, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *The Lancet Oncology*. 2019; 20(10): e566–e581, doi: 10.1016/s1470-2045(19)30336-5.
12. Shojania KG, Sampson M, Ansari MT, et al. How quickly do systematic reviews go out of date? A survival analysis. *Ann Intern Med*. 2007; 147(4): 224–233, doi: 10.7326/0003-4819-147-4-200708210-00179, indexed in Pubmed: 17638714.
13. Wittens C, Davies AH, Bækgaard N, et al. Editor's Choice – Management of Chronic Venous Disease. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2015; 49(6): 678–737, doi: 10.1016/j.ejvs.2015.02.007.
14. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016; 149(2): 315–352, doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026, indexed in Pubmed: 26867832.
15. Rabe E, Partsch H, Hafner J, et al. Indications for medical compression stockings in venous and lymphatic disorders: An evidence-based consensus statement. *Phlebology*. 2018; 33(3): 163–184, doi: 10.1177/0268355516689631, indexed in Pubmed: 28549402.
16. Kahn SR, Comerota AJ, Cushman M, et al. American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease, Council on Clinical Cardiology, and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. The postthrombotic syndrome: evidence-based prevention, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014; 130(18): 1636–1661, doi: 10.1161/CIR.000000000000130, indexed in Pubmed: 25246013.
17. Guyatt G, Oxman A, Kunz R, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008; 336(7652): 1049–1051, doi: 10.1136/bmj.39493.646875.ae.
18. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008; 336(7650): 924–926, doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD, indexed in Pubmed: 18436948.
19. Guyatt GH, Norris SL, Schulman S, et al. Methodology for the development of antithrombotic therapy and prevention of thrombosis guidelines: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141(2 Suppl): 53S–70S, doi: 10.1378/chest.11-2288, indexed in Pubmed: 22315256.
20. Elyamany G, Alzahrani AM, Bukhary E. Cancer-associated thrombosis: an overview. *Clin Med Insights Oncol*. 2014; 8: 129–137, doi: 10.4137/CMO.S18991, indexed in Pubmed: 25520567.

21. Farge D, Bounameaux H, Brenner B, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost.* 2013; 11(1): 56–70, doi: 10.1111/jth.12070, indexed in Pubmed: 23217107.
22. Lyman GH, Bohlke K, Falanga A, et al. American Society of Clinical Oncology. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Oncol Pract.* 2015; 11(3): e442–e444, doi: 10.1200/JOP.2015.004473, indexed in Pubmed: 25873061.
23. Mandalà M, Falanga A, Roila F, et al. ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2011; 22 Suppl 6: vi85–vi92, doi: 10.1093/annonc/mdr392, indexed in Pubmed: 21908511.
24. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al. Approach to outcome measurement in the prevention of thrombosis in surgical and medical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141(2 Suppl): e185S–e194S, doi: 10.1378/chest.11-2289, indexed in Pubmed: 22315260.
25. Zawilska K, Bała M, Błędowski P, et al. Polish guidelines for the prevention and treatment of venous thromboembolism. 2012 update. *Polish Archives of Internal Medicine.* 2012; 122(Suppl. 2): 1–76, doi: 10.20452/pamw.1566.
26. Akl EA, Muti P, Schünemann HJ. Anticoagulation in patients with cancer: an overview of reviews. *Pol Arch Med Wewn.* 2008; 118(4): 183–193, indexed in Pubmed: 18575417.
27. Kakkar VV, Howe CT, Nicolaides AN, et al. Deep vein thrombosis of the leg. *The American Journal of Surgery.* 1970; 120(4): 527–530, doi: 10.1016/s0002-9610(70)80023-x.
28. Rickles FR, Levine M, Edwards RL. Hemostatic alterations in cancer patients. *Cancer Metastasis Rev.* 1992; 11(3-4): 237–248, doi: 10.1007/BF01307180, indexed in Pubmed: 1423816.
29. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol.* 2015; 12(8): 464–474, doi: 10.1038/nrcardio.2015.83, indexed in Pubmed: 26076949.
30. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol.* 2007; 44(2): 62–69, doi: 10.1053/j.seminhematol.2007.02.004, indexed in Pubmed: 17433897.
31. Wun T, White RH, Ku GH, et al. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors, and effect on survival. *Blood.* 2009; 113(17): 3911–3917, doi: 10.1182/blood-2008-08-175745, indexed in Pubmed: 19088376.
32. Pellino G, Sciaudone G, Candilio G, et al. Predictors of Venous Thromboembolism after Colorectal Surgery in a Single Unit. *Acta Chir Belg.* 2015; 115(4): 288–292, doi: 10.1080/00015458.2015.1168114, indexed in Pubmed: 26324031.
33. Kucher N, Spirk D, Baumgartner I, et al. Lack of prophylaxis before the onset of acute venous thromboembolism among hospitalized cancer patients: the SWISS Venous Thromboembolism Registry (SWIVTER). *Ann Oncol.* 2010; 21(5): 931–935, doi: 10.1093/annonc/mdp406, indexed in Pubmed: 19828560.
34. Lyman GH. Thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin in medical patients with cancer. *Cancer.* 2009; 115: 5637.
35. Agnelli G, Caprini JA. The prophylaxis of venous thrombosis in patients with cancer undergoing major abdominal surgery: emerging options. *J Surg Oncol.* 2007; 96(3): 265–272, doi: 10.1002/jso.20808, indexed in Pubmed: 17474075.
36. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 2000; 160(6): 809–815, doi: 10.1001/archinte.160.6.809, indexed in Pubmed: 10737280.
37. Nijziel MR, van Oerle R, Hillen HFP, et al. From Trousseau to angiogenesis: the link between the haemostatic system and cancer. *Neth J Med.* 2006; 64(11): 403–410, indexed in Pubmed: 17179570.
38. Easaw JC, Shea-Budgell MA, Wu CMJ, et al. Canadian consensus recommendations on the management of venous thromboembolism in patients with cancer. Part I: prophylaxis. *Curr Oncol.* 2015; 22(2): 133–143, doi: 10.3747/co.22.2586, indexed in Pubmed: 25908912.
39. Caprini JA, Arcelus JI, Hasty JH, et al. Clinical assessment of venous thromboembolic risk in surgical patients. *Semin Thromb Hemost.* 1991; 17 Suppl 3: 304–312, indexed in Pubmed: 1754886.
40. Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Dis Mon.* 2005; 51(2-3): 70–78, doi: 10.1016/j.disamonth.2005.02.003, indexed in Pubmed: 15900257.
41. Ay C, Pabinger I. VTE risk assessment in cancer. Who needs prophylaxis and who does not? *Hamostaseologie.* 2015; 35(4): 319–324, doi: 10.5482/HAMO-14-11-0066, indexed in Pubmed: 25740182.
42. Bouras G, Burns EM, Howell AM, et al. Risk of Post-Discharge Venous Thromboembolism and Associated Mortality in General Surgery: A Population-Based Cohort Study Using Linked Hospital and Primary Care Data in England. *PLoS One.* 2015; 10(12): e0145759, doi: 10.1371/journal.pone.0145759, indexed in Pubmed: 26713434.
43. NICE guidance: Venous thromboembolism: reducing the risk: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital [CG92]. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg92..>
44. Törngren S, Rieger A. Prophylaxis of deep venous thrombosis in colorectal surgery. *Dis Colon Rectum.* 1982; 25(6): 563–566, doi: 10.1007/BF02564166, indexed in Pubmed: 7117060.
45. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004; 126(3 Suppl): 338S–400S, doi: 10.1378/chest.126.3\_suppl.338S, indexed in Pubmed: 15383478.
46. Merkow RP, Bilimoria KY, McCarter MD, et al. Post-discharge venous thromboembolism after cancer surgery: extending the case for extended prophylaxis. *Ann Surg.* 2011; 254(1): 131–137, doi: 10.1097/SLA.0b013e31821b98da, indexed in Pubmed: 21527843.
47. Alsubaie H, Leggett C, Lambert P, et al. Diagnosis of VTE postdischarge for major abdominal and pelvic oncologic surgery: implications for a change in practice. *Can J Surg.* 2015; 58(5): 305–311, doi: 10.1503/cjs.012314, indexed in Pubmed: 26204144.
48. Larsen AC, Frøkjær JB, Fisker RV, et al. Treatment-related frequency of venous thrombosis in lower esophageal, gastro-esophageal and gastric cancer—a clinical prospective study of outcome and prognostic factors. *Thromb Res.* 2015; 135(5): 802–808, doi: 10.1016/j.thromres.2015.01.021, indexed in Pubmed: 25743885.

49. Lodders JN, Parmar S, Stienen NLM, et al. Incidence of symptomatic venous thromboembolism in oncological oral and maxillofacial operations: retrospective analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2015; 53(3): 244–250, doi: 10.1016/j.bjoms.2014.12.001, indexed in Pubmed: 25640701.
50. Chiesa Estomba C, Rivera Schmitz T, Ossa Echeverri CC, et al. The risk of venous thromboembolism in ENT and head & neck surgery. *Otolaryngol Pol.* 2015; 69(3): 31–36, doi: 10.5604/00306657.1156336, indexed in Pubmed: 26388248.
51. Kakei Y, Akashi M, Hasegawa T, et al. Incidence of Venous Thromboembolism After Oral Oncologic Surgery With Simultaneous Reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg.* 2016; 74(1): 212–217, doi: 10.1016/j.joms.2015.08.006, indexed in Pubmed: 26342948.
52. Tran BH, Nguyen TJ, Hwang BH, et al. Risk factors associated with venous thromboembolism in 49,028 mastectomy patients. *Breast.* 2013; 22(4): 444–448, doi: 10.1016/j.breast.2013.04.018, indexed in Pubmed: 23692931.
53. De Martino RR, Goodney PP, Spangler EL, et al. Variation in thromboembolic complications among patients undergoing commonly performed cancer operations. *J Vasc Surg.* 2012; 55(4): 1035–1040.e4, doi: 10.1016/j.jvs.2011.10.129, indexed in Pubmed: 22409858.
54. Lovely JK, Nehring SA, Boughey JC, et al. Balancing venous thromboembolism and hematoma after breast surgery. *Ann Surg Oncol.* 2012; 19(10): 3230–3235, doi: 10.1245/s10434-012-2524-y, indexed in Pubmed: 22820939.
55. Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. *Ann Surg.* 1988; 208(2): 227–240, doi: 10.1097/0000658-198808000-00016, indexed in Pubmed: 2456748.
56. Wille-Jørgensen P. Prophylaxis of postoperative deep venous thrombosis. *JAMA: The Journal of the American Medical Association.* 1985; 253(8): 1120b–1120, doi: 10.1001/jama.253.8.1120b.
57. Bergqvist D, Burmark US, Frisell J, et al. Low molecular weight heparin once daily compared with conventional low-dose heparin twice daily. A prospective double-blind multicentre trial on prevention of postoperative thrombosis. *Br J Surg.* 1986; 73(3): 204–208, doi: 10.1002/bjs.1800730316, indexed in Pubmed: 3512031.
58. Bergqvist D, Mätzsch T, Burmark US, et al. Low molecular weight heparin given the evening before surgery compared with conventional low-dose heparin in prevention of thrombosis. *Br J Surg.* 1988; 75(9): 888–891, doi: 10.1002/bjs.1800750920, indexed in Pubmed: 2846113.
59. Samama M, Bernard P, Bonnardot JP, et al. Low molecular weight heparin compared with unfractionated heparin in prevention of postoperative thrombosis. *Br J Surg.* 1988; 75(2): 128–131, doi: 10.1002/bjs.1800750213, indexed in Pubmed: 2832030.
60. Leizorovicz A, Picolet H, Peyrieux JC, et al. Prevention of postoperative deep vein thrombosis in general surgery: a multicenter double-blind study comparing two doses of logiparin and standard heparin. *Br J Surg.* 1991; 78: 412–416.
61. Boneu B. An international multicentre study: Clivarin in the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing general surgery. Report of the International Clivarin Assessment Group. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1993; 4 Suppl 1: S21–S22, indexed in Pubmed: 8180325.
62. ENOXACAN Study Group (1997) Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. *Br J Surg.* 84: 1099–1103.
63. Kakkar VV, Cohen AT, Edmonson RA, et al. Low molecular weight versus standard heparin for prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery. The Thromboprophylaxis Collaborative Group. *Lancet.* 1993; 341(8840): 259–265, doi: 10.1016/0140-6736(93)92614-y, indexed in Pubmed: 8093915.
64. The European Fraxiparin Study (EFS) Group (1988) Comparison of a low molecular weight heparin and unfractionated heparin for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing abdominal surgery. *Br J Surg.* 75: 1058–1063.
65. Baykal C, Al A, Demirtaş E, et al. Comparison of enoxaparin and standard heparin in gynaecologic oncologic surgery: a randomised prospective double-blind clinical study. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2001; 22(2): 127–130, indexed in Pubmed: 11446476.
66. Akl EA, Kahale L, Sperati F, et al. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin for perioperative thromboprophylaxis in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(6): CD009447, doi: 10.1002/14651858.CD009447.pub2, indexed in Pubmed: 24966161.
67. Bergqvist D, Burmark US, Flordal PA, et al. Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 Xal units in 2070 patients. *British Journal of Surgery.* 2005; 82(4): 496–501, doi: 10.1002/bjs.1800820421.
68. Kakkar AK, Agnelli G, George D et al. The ultra-low-molecular-weight heparin semuloparin for prevention of venous thromboembolism in patients undergoing major abdominal surgery. Presented at the 53rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Diego, CA, 2011, December 10–13.
69. Simonneau G, Laporte S, Mismetti P, et al. FX140 Study Investigators. A randomized study comparing the efficacy and safety of nadroparin 2850 IU (0.3 mL) vs. enoxaparin 4000 IU (40 mg) in the prevention of venous thromboembolism after colorectal surgery for cancer. *J Thromb Haemost.* 2006; 4(8): 1693–1700, doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.02083.x, indexed in Pubmed: 16796710.
70. Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT, et al. PEGASUS investigators. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg.* 2005; 92(10): 1212–1220, doi: 10.1002/bjs.5154, indexed in Pubmed: 16175516.
71. Yamaoka Y, Ikeda M, Ikenaga M, et al. Safety and efficacy of fondaparinux for prophylaxis of venous thromboembolism after colorectal cancer resection: a propensity score matched analysis. *Dig Surg.* 2015; 32(3): 190–195, doi: 10.1159/000381034, indexed in Pubmed: 25871913.
72. Yasui M, Ikeda M, Miyake M, et al. Clinical Study Group of Osaka University (CSGO), Colorectal Group. Comparison of bleeding risks related to venous thromboembolism prophylaxis in laparoscopic vs open colorectal cancer surgery: a multicenter study in Japanese patients. *Am J Surg.* 2017; 213(1): 43–49, doi: 10.1016/j.amjsurg.2015.10.019, indexed in Pubmed: 26772140.

73. Kimura Y, Oki E, Ando K, et al. Incidence of Venous Thromboembolism Following Laparoscopic Surgery for Gastrointestinal Cancer: A Single-Center, Prospective Cohort Study. *World J Surg.* 2016; 40(2): 309–314, doi: 10.1007/s00268-015-3234-y, indexed in Pubmed: 26316113.
74. Xie YZ, Fang K, Ma WL, et al. Risk of postoperative deep venous thrombosis in patients with colorectal cancer treated with open or laparoscopic colorectal surgery: a meta-analysis. *Indian J Cancer.* 2015; 51 Suppl 2: e42–e44, doi: 10.4103/0019-509X.151992, indexed in Pubmed: 25712842.
75. Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES) Guidelines Committee. Guidelines for deep venous thrombosis prophylaxis during laparoscopic surgery. *Surg Endosc.* 2007; 21(6): 1007–1009, doi: 10.1007/s00464-007-9340-7, indexed in Pubmed: 17410400.
76. Vedovati MC, Becattini C, Rondelli F, et al. A randomized study on 1-week versus 4-week prophylaxis for venous thromboembolism after laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Ann Surg.* 2014; 259(4): 665–669, doi: 10.1097/SLA.0000000000000340, indexed in Pubmed: 24253138.
77. Fagarasanu A, Alotaibi GS, Hrimiuc R, et al. Role of Extended Thromboprophylaxis After Abdominal and Pelvic Surgery in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol.* 2016; 23(5): 1422–1430, doi: 10.1245/s10434-016-5127-1, indexed in Pubmed: 26887853.
78. Felder S, Rasmussen MS, King R, et al. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 11: CD004318, doi: 10.1002/14651858.CD004318.pub3, indexed in Pubmed: 30481366.
79. Bustos Merlo AB, Arcelus Martinez JI, Turi o Luque JD, et al. Form of presentation, natural history and course of postoperative venous thromboembolism in patients operated on for pelvic and abdominal cancer. Analysis of the RIETE registry. *Cir Esp* 95: 328–334, 2017.
80. Guo Q, Huang B, Zhao J, et al. Perioperative Pharmacological Thromboprophylaxis in Patients With Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg.* 2017; 265(6): 1087–1093, doi: 10.1097/SLA.0000000000002074, indexed in Pubmed: 27849664.
81. Carrier M, Altman AD, Blais N, et al. Extended thromboprophylaxis with low-molecular weight heparin (LMWH) following abdominopelvic cancer surgery. *Am J Surg.* 2019; 218(3): 537–550, doi: 10.1016/j.amjsurg.2018.11.046, indexed in Pubmed: 30595331.
82. Schomburg J, Krishna S, Soubra A, et al. Extended outpatient chemoprophylaxis reduces venous thromboembolism after radical cystectomy. *Urol Oncol.* 2018; 36(2): 77.e9–77.e13, doi: 10.1016/j.urolonc.2017.09.029, indexed in Pubmed: 29097086.
83. Pariser JJ, Pearce SM, Anderson BB, et al. Extended Duration Enoxaparin Decreases the Rate of Venous Thromboembolic Events after Radical Cystectomy Compared to Inpatient Only Subcutaneous Heparin. *J Urol.* 2017; 197(2): 302–307, doi: 10.1016/j.juro.2016.08.090, indexed in Pubmed: 27569434.
84. Kim BJ, Day RW, Davis CH, et al. Extended pharmacologic thromboprophylaxis in oncologic liver surgery is safe and effective. *J Thromb Haemost.* 2017; 15(11): 2158–2164, doi: 10.1111/jth.13814, indexed in Pubmed: 28846822.
85. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, et al. ENOXACAN II Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med.* 2002; 346(13): 975–980, doi: 10.1056/NEJMoa012385, indexed in Pubmed: 11919306.
86. Rasmussen MS, Jørgensen LN, Wille-Jørgensen P, et al. FAME Investigators. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomized open-label study. *J Thromb Haemost.* 2006; 4(11): 2384–2390, doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.02153.x, indexed in Pubmed: 16881934.
87. Sakon M, Kobayashi T, Shimazui T. Efficacy and safety of enoxaparin in Japanese patients undergoing curative abdominal or pelvic cancer surgery: results from a multicenter, randomized, open-label study. *Thromb Res.* 2010; 125(3): e65–e70, doi: 10.1016/j.thromres.2009.09.009, indexed in Pubmed: 19919878.
88. Nagata C, Tanabe H, Takakura S, et al. Randomized controlled trial of enoxaparin versus intermittent pneumatic compression for venous thromboembolism prevention in Japanese surgical patients with gynecologic malignancy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015; 41(9): 1440–1448, doi: 10.1111/jog.12740, indexed in Pubmed: 26111609.
89. Song KY, Yoo HMo, Kim EY, et al. Optimal prophylactic method of venous thromboembolism for gastrectomy in Korean patients: an interim analysis of prospective randomized trial. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21(13): 4232–4238, doi: 10.1245/s10434-014-3893-1, indexed in Pubmed: 25012265.
90. Wang Jp, Lin Yd, Wang L, et al. [Effect of intermittent pneumatic compression on coagulation function and deep venous hemodynamics of lower limbs after rectal cancer resection]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2013; 16(8): 739–743, indexed in Pubmed: 23980044.
91. Ramirez JJ, Vassiliu P, Gonzalez-Ruiz C, et al. Sequential compression devices as prophylaxis for venous thromboembolism in high-risk colorectal surgery patients: reconsidering American Society of Colorectal Surgeons parameters. *Am Surg.* 2003; 69(11): 941–945, indexed in Pubmed: 14627252.
92. Zareba P, Wu C, Agzarian J, et al. Meta-analysis of randomized trials comparing combined compression and anticoagulation with either modality alone for prevention of venous thromboembolism after surgery. *Br J Surg.* 2014; 101(9): 1053–1062, doi: 10.1002/bjs.9527, indexed in Pubmed: 24916118.
93. Jung Yju, Seo HoS, Park CH, et al. Venous Thromboembolism Incidence and Prophylaxis Use After Gastrectomy Among Korean Patients With Gastric Adenocarcinoma: The PROTECTOR Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 2018; 153(10): 939–946, doi: 10.1001/jamasurg.2018.2081, indexed in Pubmed: 30027281.
94. Nagata C, Tanabe H, Takakura S, et al. Randomized controlled trial of enoxaparin versus intermittent pneumatic compression for venous thromboembolism prevention in Japanese surgical patients with gynecologic malignancy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015; 41(9): 1440–1448, doi: 10.1111/jog.12740, indexed in Pubmed: 26111609.
95. Dong J, Wang J, Feng Y, et al. Effect of low molecular weight heparin on venous thromboembolism disease in thoracotomy patients with cancer. *J Thorac Dis.* 2018; 10(3): 1850–1856, doi: 10.21037/jtd.2018.03.13, indexed in Pubmed: 29707339.



96. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer*. 2007; 110(10): 2339–2346, doi: 10.1002/cncr.23062, indexed in Pubmed: 17918266.
97. Vitale C, D'Amato M, Calabrò P, et al. Venous thromboembolism and lung cancer: a review. *Multidiscip Respir Med*. 2015; 10(1): 28, doi: 10.1186/s40248-015-0021-4, indexed in Pubmed: 26380084.
98. Zhang Y, Yang Y, Chen W, et al. China Venous Thromboembolism VTE Study Group, China Venous Thromboembolism (VTE) Study Group. Prevalence and associations of VTE in patients with newly diagnosed lung cancer. *Chest*. 2014; 146(3): 650–658, doi: 10.1378/chest.13-2379, indexed in Pubmed: 24676401.
99. Steuer CE, Behera M, Kim S, et al. Predictors and outcomes of venous thromboembolism in hospitalized lung cancer patients: A Nationwide Inpatient Sample database analysis. *Lung Cancer*. 2015; 88(1): 80–84, doi: 10.1016/j.lungcan.2015.01.022, indexed in Pubmed: 25726042.
100. Yu Y, Lv Q, Zhang B, et al. Adjuvant therapy with heparin in patients with lung cancer without indication for anticoagulants: A systematic review of the literature with meta-analysis. *J Cancer Res Ther*. 2016; 12(Supplement): 37–42, doi: 10.4103/0973-1482.191627, indexed in Pubmed: 27721250.
101. Fuentes HE, Oramas DM, Paz LH, et al. Meta-analysis on anticoagulation and prevention of thrombosis and mortality among patients with lung cancer. *Thromb Res*. 2017; 154: 28–34, doi: 10.1016/j.thromres.2017.03.024, indexed in Pubmed: 28402864.
102. Hachey KJ, Hewes PD, Porter LP, et al. Caprini venous thromboembolism risk assessment permits selection for postdischarge prophylactic anticoagulation in patients with resectable lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016; 151(1): 37–44.e1, doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.08.039, indexed in Pubmed: 26386868.
103. Sterbling HM, Rosen AK, Hachey KJ, et al. Caprini Risk Model Decreases Venous Thromboembolism Rates in Thoracic Surgery Cancer Patients. *Ann Thorac Surg*. 2018; 105(3): 879–885, doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.10.013, indexed in Pubmed: 29397103.
104. Tun NM, Guevara E, Oo TH. Benefit and risk of primary thromboprophylaxis in ambulatory patients with advanced pancreatic cancer receiving chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016; 27(3): 270–274, doi: 10.1097/MBC.0000000000000413, indexed in Pubmed: 26963028.
105. Salmaggi A, Simonetti G, Trevisan E, et al. Perioperative thromboprophylaxis in patients with craniotomy for brain tumours: a systematic review. *J Neurooncol*. 2013; 113(2): 293–303, doi: 10.1007/s11060-013-1115-5, indexed in Pubmed: 23543244.
106. Collen JF, Jackson JL, Shorr AF, et al. Prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a metaanalysis. *Chest*. 2008; 134(2): 237–249, doi: 10.1378/chest.08-0023, indexed in Pubmed: 18641095.
107. Hamilton MG, Yee WH, Hull RD, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in patients undergoing cranial neurosurgery: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurgery*. 2011; 68(3): 571–581, doi: 10.1227/NEU.0b013e3182093145, indexed in Pubmed: 21311292.
108. Brandes AA, Scelzi E, Salmistraro G, et al. Incidence of risk of thromboembolism during treatment high-grade gliomas: a prospective study. *Eur J Cancer*. 1997; 33(10): 1592–1596, doi: 10.1016/s0959-8049(97)00167-6, indexed in Pubmed: 9389920.
109. Marras LC, Geerts WH, Perry JR. The risk of venous thromboembolism is increased throughout the course of malignant glioma: an evidence-based review. *Cancer*. 2000; 89(3): 640–646, doi: 10.1002/1097-0142(20000801)89:3<640::aid-cn-cr20>3.0.co;2-e, indexed in Pubmed: 10931464.
110. Ruff RL, Posner JB. Incidence and treatment of peripheral venous thrombosis in patients with glioma. *Ann Neurol*. 1983; 13(3): 334–336, doi: 10.1002/ana.410130320, indexed in Pubmed: 6303201.
111. Walsh DC, Kakkar AK. Thromboembolism in brain tumors. *Curr Opin Pulm Med*. 2001; 7(5): 326–331, doi: 10.1097/00063198-200109000-00013, indexed in Pubmed: 11584184.
112. Semrad TJ, O'Donnell R, Wun T, et al. Epidemiology of venous thromboembolism in 9489 patients with malignant glioma. *J Neurosurg*. 2007; 106(4): 601–608, doi: 10.3171/jns.2007.106.4.601, indexed in Pubmed: 17432710.
113. Jenkins EO, Schiff D, Mackman N, et al. Venous thromboembolism in malignant gliomas. *J Thromb Haemost*. 2010; 8(2): 221–227, doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03690.x, indexed in Pubmed: 19912518.
114. Yust-Katz S, Mandel JJ, Wu J, et al. Venous thromboembolism (VTE) and glioblastoma. *J Neurooncol*. 2015; 124(1): 87–94, doi: 10.1007/s11060-015-1805-2, indexed in Pubmed: 25985958.
115. Chan AT, Aتيemo A, Diran LK, et al. Venous thromboembolism occurs frequently in patients undergoing brain tumor surgery despite prophylaxis. *J Thromb Thrombolysis*. 1999; 8(2): 139–142, doi: 10.1023/a:1008915202859, indexed in Pubmed: 10436144.
116. Kimmell KT, Walter KA. Risk factors for venous thromboembolism in patients undergoing craniotomy for neoplastic disease. *J Neurooncol*. 2014; 120(3): 567–573, doi: 10.1007/s11060-014-1587-y, indexed in Pubmed: 25149164.
117. Turpie AG, Gallus A, Beattie WS, et al. Prevention of venous thrombosis in patients with intracranial disease by intermittent pneumatic compression of the calf. *Neurology*. 1977; 27(5): 435–438, doi: 10.1212/wnl.27.5.435, indexed in Pubmed: 558547.
118. Skillman JJ, Collins RE, Coe NP, et al. Prevention of deep vein thrombosis in neurosurgical patients: a controlled, randomized trial of external pneumatic compression boots. *Surgery*. 1978; 83(3): 354–358, indexed in Pubmed: 628896.
119. Bucci M, Papadopoulos S, Chen J, et al. Mechanical prophylaxis of venous thrombosis in patients undergoing craniotomy: A randomized trial. *Surgical Neurology*. 1989; 32(4): 285–288, doi: 10.1016/0090-3019(89)90231-0.
120. Agnelli G, Piovella F, Buoncristiani P, et al. Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery. *N Engl J Med*. 1998; 339(2): 80–85, doi: 10.1056/NEJM199807093390204, indexed in Pubmed: 9654538.
121. Turpie AG, Hirsh J, Gent M, et al. Prevention of deep vein thrombosis in potential neurosurgical patients. A randomized trial comparing graduated compression stockings alone or graduated compression stockings plus intermittent pneumatic compression with control. *Arch Intern Med*. 1989; 149(3): 679–681, indexed in Pubmed: 2645846.
122. Wautrecht JC, Macquaire V, Vandesteene A et al (1996) Prevention of deep vein thrombosis in neurosurgical patients with brain tumors: a controlled, randomized study comparing

- graded compression stockings alone and with intermittent sequential compression: correlation with pre- and post-operative fibrinolysis; preliminary results. *Int Angiol*; 15 (suppl 1): 5–10.
123. Sobieraj-Teague M, Hirsh J, Yip G, et al. Randomized controlled trial of a new portable calf compression device (Venowave) for prevention of venous thrombosis in high-risk neurosurgical patients. *J Thromb Haemost*. 2012; 10(2): 229–235, doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04598.x, indexed in Pubmed: 22188037.
  124. Iorio A, Agnelli G. Low-molecular-weight and unfractionated heparin for prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2000; 160(15): 2327–2332, doi: 10.1001/archinte.160.15.2327, indexed in Pubmed: 10927730.
  125. Khaldi A, Helo N, Schneck MJ, et al. Venous thromboembolism: deep venous thrombosis and pulmonary embolism in a neurosurgical population. *J Neurosurg*. 2011; 114(1): 40–46, doi: 10.3171/2010.8.JNS10332, indexed in Pubmed: 20815694.
  126. Dickinson LD, Miller LD, Patel CP, et al. Enoxaparin increases the incidence of postoperative intracranial hemorrhage when initiated preoperatively for deep venous thrombosis prophylaxis in patients with brain tumors. *Neurosurgery*. 1998; 43(5): 1074–1081, doi: 10.1097/00006123-199811000-00039, indexed in Pubmed: 9802851.
  127. Nurmohamed MT, van Riel AM, Henkens CM, et al. Low molecular weight heparin and compression stockings in the prevention of venous thromboembolism in neurosurgery. *Thromb Haemost*. 1996; 75(2): 233–238, indexed in Pubmed: 8815566.
  128. Cerrato D, Ariano C, Fiacchino F. Deep vein thrombosis and low-dose heparin prophylaxis in neurosurgical patients. *J Neurosurg*. 1978; 49(3): 378–381, doi: 10.3171/jns.1978.49.3.0378, indexed in Pubmed: 681999.
  129. Constantini S, Kanner A, Friedman A, et al. Safety of perioperative minidose heparin in patients undergoing brain tumor surgery: a prospective, randomized, double-blind study. *J Neurosurg*. 2001; 94(6): 918–921, doi: 10.3171/jns.2001.94.6.0918, indexed in Pubmed: 11409520.
  130. Goldhaber SZ, Dunn K, Gerhard-Herman M, et al. Low rate of venous thromboembolism after craniotomy for brain tumor using multimodality prophylaxis. *Chest*. 2002; 122(6): 1933–1937, doi: 10.1378/chest.122.6.1933, indexed in Pubmed: 12475829.
  131. Macdonald RL, Amidei C, Baron J, et al. Randomized, pilot study of intermittent pneumatic compression devices plus dalteparin versus intermittent pneumatic compression devices plus heparin for prevention of venous thromboembolism in patients undergoing craniotomy. *Surg Neurol*. 2003; 59(5): 363–72; discussion 372, doi: 10.1016/s0090-3019(03)00111-3, indexed in Pubmed: 12765806.
  132. Glotzbecker MP, Bono CM, Wood KB, et al. Thromboembolic disease in spinal surgery: a systematic review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009; 34(3): 291–303, doi: 10.1097/BRS.0b013e318195601d, indexed in Pubmed: 19179925.
  133. Samama CM, Albaladejo P, Benhamou D, et al. Committee for Good Practice Standards of the French Society for Anaesthesiology and Intensive Care (SFAR). Venous thromboembolism prevention in surgery and obstetrics: clinical practice guidelines. *Eur J Anaesthesiol*. 2006; 23(2): 95–116, doi: 10.1017/S0265021505002164, indexed in Pubmed: 16438749.
  134. Nicolaidis AN, Fareed J, Kakkar AK, et al. Cardiovascular Disease Educational and Research Trust and the International Union of Angiology. Prevention of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines compiled in accordance with the scientific evidence. *Int Angiol*. 2001; 20(1): 1–37, indexed in Pubmed: 11342993.
  135. Streiff MB, Holmstrom B, Ashrani A, et al. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015; 13(9): 1079–1095, doi: 10.6004/jnccn.2015.0133, indexed in Pubmed: 26358792.
  136. Forrest JB, Clemens JQ, Finamore P, et al. American Urological Association. AUA Best Practice Statement for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing urologic surgery. *J Urol*. 2009; 181(3): 1170–1177, doi: 10.1016/j.juro.2008.12.027, indexed in Pubmed: 19152926.
  137. Colby FH. The prevention of fatal pulmonary emboli after prostatectomy. *J Urol*. 1948; 59(5): 920–4; Disc., 925, doi: 10.1016/s0022-5347(17)69460-6, indexed in Pubmed: 18913855.
  138. Gordon-Smith IC, Hickman JA, el-Masri SH. The effect of the fibrinolytic inhibitor epsilonaminocaproic amid on the incidence of deep-vein thrombosis after prostatectomy. *Br J Surg*. 1972; 59: 599.
  139. Nicolaidis AN, Field ES, Kakkar VV, et al. Prostatectomy and deep-vein thrombosis. *Br J Surg*. 1972; 59(6): 487–488, doi: 10.1002/bjs.1800590620, indexed in Pubmed: 5031195.
  140. Thomas PJ, Nurse DE, Deliveliotis C, et al. Cystoprostatectomy and substitution cystoplasty for locally invasive bladder cancer. *Br J Urol*. 1992; 70(1): 40–42, doi: 10.1111/j.1464-410x.1992.tb15661.x, indexed in Pubmed: 1638373.
  141. Alberts BD, Woldu SL, Weinberg AC, et al. Venous thromboembolism after major urologic oncology surgery: a focus on the incidence and timing of thromboembolic events after 27,455 operations. *Urology*. 2014; 84(4): 799–806, doi: 10.1016/j.urology.2014.05.055, indexed in Pubmed: 25156513.
  142. Potretzke AM, Wong KS, Shi F, et al. Highest risk of symptomatic venous thromboembolic events after radical cystectomy occurs in patients with obesity or nonurothelial cancers. *Urol Ann*. 2015; 7(3): 355–360, doi: 10.4103/0974-7796.152050, indexed in Pubmed: 26229325.
  143. VanDiac AA, Cowan NG, Chen Y, et al. Timing, incidence and risk factors for venous thromboembolism in patients undergoing radical cystectomy for malignancy: a case for extended duration pharmacological prophylaxis. *J Urol*. 2014; 191(4): 943–947, doi: 10.1016/j.juro.2013.10.096, indexed in Pubmed: 24184368.
  144. Rosario DJ, Becker M, Anderson JB. The changing pattern of mortality and morbidity from radical cystectomy. *BJU Int*. 2000; 85(4): 427–430, doi: 10.1046/j.1464-410x.2000.00454.x, indexed in Pubmed: 10691819.
  145. James AC, Holt SK, Wright JL, et al. Burden and timing of venothrombotic events in patients younger than 65 years undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *Urol Oncol*. 2014; 32(6): 815–819, doi: 10.1016/j.urolonc.2014.02.016, indexed in Pubmed: 24837010.
  146. White RH, Zhou H, Gage BF, et al. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost*. 2003; 90(3): 446–455, doi: 10.1160/TH03-03-0152, indexed in Pubmed: 12958614.
  147. Heinzer H, Hammerer P, Graefen M, et al. Thromboembolic complication rate after radical retropubic prostatectomy.

- Impact of routine ultrasonography for the detection of pelvic lymphoceles and hematomas. *Eur Urol.* 1998; 33(1): 86–90, doi: 10.1159/000019516, indexed in Pubmed: 9471046.
148. Leibovitch I, Foster R, Wass J, et al. Color Doppler Flow Imaging For Deep Venous Thrombosis Screening in Patients Undergoing Pelvic Lymphadenectomy and Radical Retropubic Prostatectomy for Prostatic Carcinoma. *The Journal of Urology.* 1995; 1866–1869, doi: 10.1097/00005392-199506000-00034.
  149. Hautmann RE, Sauter TW, Wenderoth UK. Radical retropubic prostatectomy: Morbidity and urinary continence in 418 consecutive cases. *Urology.* 1994; 43: 47–51, doi: 10.1016/0090-4295(94)90218-6.
  150. Leandri P, Rossignol G, Gautier JR, et al. Radical retropubic prostatectomy: morbidity and quality of life. Experience with 620 consecutive cases. *J Urol.* 1992; 147(3 Pt 2): 883–887, doi: 10.1016/s0022-5347(17)37412-8, indexed in Pubmed: 1538489.
  151. Pedersen K, Herder A. Radical Retropubic Prostatectomy for Localised Prostatic Carcinoma: A Clinical and Pathological Study of 201 Cases. *Scand J Urol Nephrol.* 1993; 27(2): 219–224, doi: 10.3109/00365599309181253.
  152. Shekarriz B, Upadhyay J, Wood DP. Intraoperative, perioperative, and long-term complications of radical prostatectomy. *Urol Clin North Am.* 2001; 28(3): 639–643, doi: 10.1016/s0094-0143(05)70168-3, indexed in Pubmed: 11590819.
  153. Andriole GL, Smith DS, Rao G, et al. Early complications of contemporary anatomical radical retropubic prostatectomy. *J Urol.* 1994; 152(5 Pt 2): 1858–1860, doi: 10.1016/s0022-5347(17)32400-x, indexed in Pubmed: 7933241.
  154. Dillioglulugil O, Leibman BD, Leibman NS, et al. Risk factors for complications and morbidity after radical retropubic prostatectomy. *J Urol.* 1997; 157(5): 1760–1767, indexed in Pubmed: 9112522.
  155. Lerner SE, Blute ML, Lieber MM, et al. Morbidity of contemporary radical retropubic prostatectomy for localized prostate cancer. *Oncology (Williston Park).* 1995; 9(5): 379–82; discussion 382, 385, indexed in Pubmed: 7547200.
  156. Catalona WJ, Carvalhal GF, Mager DE, et al. Potency, continence and complication rates in 1,870 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol.* 1999; 162(2): 433–438, indexed in Pubmed: 10411052.
  157. Hammond J, Kozma C, Hart JC, et al. Rates of venous thromboembolism among patients with major surgery for cancer. *Ann Surg Oncol.* 2011; 18(12): 3240–3247, doi: 10.1245/s10434-011-1723-2, indexed in Pubmed: 21584837.
  158. Beyer J, Wessela S, Hakenberg OW, et al. Incidence, risk profile and morphological pattern of venous thromboembolism after prostate cancer surgery. *J Thromb Haemost.* 2009; 7(4): 597–604, doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03275.x, indexed in Pubmed: 19143928.
  159. Chan SYS, Leung VFY, Yee CH, et al. Incidence of postoperative deep vein thrombosis after robotic-assisted laparoscopic prostatectomy: a prospective study in Chinese patients. *Int Urol Nephrol.* 2014; 46(11): 2139–2142, doi: 10.1007/s11255-014-0781-3, indexed in Pubmed: 25011633.
  160. Streiff MB, Bockenstedt PL, Cataland SR, et al. National comprehensive cancer network. Venous thromboembolic disease. *J Natl Compr Canc Netw.* 2013; 11(11): 1402–1429, doi: 10.6004/jncn.2013.0163, indexed in Pubmed: 24225973.
  161. Pettus JA, Eggener SE, Shabsigh A, et al. Perioperative clinical thromboembolic events after radical or partial nephrectomy. *Urology.* 2006; 68(5): 988–992, doi: 10.1016/j.urolgy.2006.06.026, indexed in Pubmed: 17113889.
  162. Smith AB, Horvath-Puhó E, Nielsen ME, et al. Effect of comorbidity on risk of venous thromboembolism in patients with renal cell carcinoma. *Urol Oncol.* 2014; 32(4): 466–472, doi: 10.1016/j.urolonc.2013.07.008, indexed in Pubmed: 24767684.
  163. Ihaddadene R, Yokom DW, Le Gal G, et al. The risk of venous thromboembolism in renal cell carcinoma patients with residual tumor thrombus. *J Thromb Haemost.* 2014; 12(6): 855–859, doi: 10.1111/jth.12580, indexed in Pubmed: 24702743.
  164. Yokom DW, Ihaddadene R, Moretto P, et al. Increased risk of preoperative venous thromboembolism in patients with renal cell carcinoma and tumor thrombus. *J Thromb Haemost.* 2014; 12(2): 169–171, doi: 10.1111/jth.12459, indexed in Pubmed: 24283651.
  165. Kavoussi L, Sosa E, Chandhoke P, et al. Complications of Laparoscopic Pelvic Lymph Node Dissection. *Journal of Urology.* 1993; 149(2): 322–325, doi: 10.1016/s0022-5347(17)36069-x.
  166. Cadeddu JA, Wolf JS, Nakada S. Complications of laparoscopic procedures after concentrated training in urological laparoscopy. *J Urol.* 2001; 166: 2109–2111.
  167. Fahlenkamp D, Rassweiler J, Fornara P, et al. Complications of laparoscopic procedures in urology: experience with 2,407 procedures at 4 German centers. *J Urol.* 1999; 162(3 Pt 1): 765–70; discussion 770, doi: 10.1097/00005392-199909010-00038, indexed in Pubmed: 10458362.
  168. Rassweiler JJ, Seemann O, Frede T, et al. Retroperitoneoscopy: experience with 200 cases. *J Urol.* 1998; 160(4): 1265–1269, doi: 10.1016/s0022-5347(01)62512-6, indexed in Pubmed: 9751332.
  169. Trabulsi EJ, Guillonneau B, Touijer K, et al. Laparoscopic radical prostatectomy: a review of techniques and results worldwide. *Minerva Urol Nefrol.* 2003; 55(4): 239–250, indexed in Pubmed: 14765016.
  170. Montgomery JS, Wolf JS. Venous thrombosis prophylaxis for urological laparoscopy: fractionated heparin versus sequential compression devices. *J Urol.* 2005; 173(5): 1623–1626, doi: 10.1097/01.ju.0000154635.22551.23, indexed in Pubmed: 15821517.
  171. Permpongkosol S, Link RE, Su LM, et al. Complications of 2,775 urological laparoscopic procedures: 1993 to 2005. *J Urol.* 2007; 177(2): 580–585, doi: 10.1016/j.juro.2006.09.031, indexed in Pubmed: 17222637.
  172. Secin FP, Jiborn T, Bjartell AS, et al. Multi-institutional study of symptomatic deep venous thrombosis and pulmonary embolism in prostate cancer patients undergoing laparoscopic or robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2008; 53(1): 134–145, doi: 10.1016/j.eururo.2007.05.028, indexed in Pubmed: 17597288.
  173. Chalmers D, Scarpato K, Staff I, et al. Does Heparin Prophylaxis Reduce the Risk of Venous Thromboembolism in Patients Undergoing Robot-Assisted Prostatectomy? *Journal of Endourology.* 2013; 27(6): 800–803, doi: 10.1089/end.2012.0532.
  174. Patel T, Kirby W, Hruby G, et al. Heparin prophylaxis and the risk of venous thromboembolism after robotic-assisted laparoscopic prostatectomy. *BJU Int.* 2011; 108(5): 729–732, doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09910.x, indexed in Pubmed: 21231988.

175. Abel EJ, Wong K, Sado M, et al. Surgical operative time increases the risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in robotic prostatectomy. *JLS*. 2014; 18(2): 282–287, doi: 10.4293/108680813X13693422518551, indexed in Pubmed: 24960494.
176. Donat R, Mancey-Jones B. Incidence of thromboembolism after transurethral resection of the prostate (TURP)—a study on TED stocking prophylaxis and literature review. *Scand J Urol Nephrol*. 2002; 36(2): 119–123, doi: 10.1080/003655902753679409, indexed in Pubmed: 12028685.
177. Kibel A, Loughlin K. Pathogenesis and Prophylaxis of Postoperative Thromboembolic Disease in Urological Pelvic Surgery. *The Journal of Urology*. 1995: 1763–1774, doi: 10.1097/00005392-199506000-00003.
178. Tikkinen KAO, Agarwal A, Craigie S, et al. Systematic reviews of observational studies of risk of thrombosis and bleeding in urological surgery (ROTBUS): introduction and methodology. *Syst Rev*. 2014; 3: 150, doi: 10.1186/2046-4053-3-150, indexed in Pubmed: 25540016.
179. Kutnowski M, Vandendris M, Steinberger R, et al. Prevention of postoperative deep-vein thrombosis by low-dose heparin in urological surgery. A double-blind, randomised study. *Urol Res*. 1977; 5(3): 123–125, doi: 10.1007/BF00256865, indexed in Pubmed: 919112.
180. Sebeseri O, Kummer H, Zingg E. Controlled prevention of post-operative thrombosis in urological diseases with depot heparin. *Eur Urol*. 1975; 1(5): 229–230, indexed in Pubmed: 1233188.
181. Bigg SW, Catalona WJ. Prophylactic mini-dose heparin in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. A prospective trial. *Urology*. 1992; 39(4): 309–313, doi: 10.1016/0090-4295(92)90203-9, indexed in Pubmed: 1557840.
182. Vandendris M, Kutnowski M, Futeral B, et al. Prevention of postoperative deep-vein thrombosis by low-dose heparin in open prostatectomy. *Urol Res*. 1980; 8(4): 219–221, doi: 10.1007/BF00256997, indexed in Pubmed: 7013228.
183. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med*. 1988; 318(18): 1162–1173, doi: 10.1056/NEJM198805053181805, indexed in Pubmed: 3283548.
184. Nakamura K, Kasraian A, Yacoub S, et al. The use of enoxaparin to prevent venous thromboembolism in patients undergoing radical retropubic prostatectomy: feasibility and utility. *Int Braz J Urol*. 2007; 33(3): 347–52; discussion 352, doi: 10.1590/s1677-55382007000300007, indexed in Pubmed: 17626651.
185. Grasso M, Confalonieri S, Blanco S, et al. Preoperative blood donation program and postoperative low molecular weight heparine (LMWH) prophylaxis in patients undergoing radical prostatectomy. *Arch Esp Urol*. 2009; 62(2): 161–166, doi: 10.4321/s0004-06142009000200017, indexed in Pubmed: 19459250.
186. Donat R, Mancey-Jones B. Incidence of thromboembolism after transurethral resection of the prostate (TURP)—a study on TED stocking prophylaxis and literature review. *Scand J Urol Nephrol*. 2002; 36(2): 119–123, doi: 10.1080/003655902753679409, indexed in Pubmed: 12028685.
187. Scarpa RM, Carrieri G, Gussoni G, et al. @RISTOS Study Group. Clinically overt venous thromboembolism after urologic cancer surgery: results from the @RISTOS Study. *Eur Urol*. 2007; 51(1): 130–5; discussion 136, doi: 10.1016/j.euro.2006.07.014, indexed in Pubmed: 16942832.
188. Cerruto MA, D'Elia C, Piccoli M, et al. Association between postoperative thromboembolism prophylaxis and complications following urological surgery. *Exp Ther Med*. 2016; 11(1): 157–163, doi: 10.3892/etm.2015.2845, indexed in Pubmed: 26889233.
189. Coe NP, Collins RE, Klein LA, et al. Prevention of deep vein thrombosis in urological patients: a controlled, randomized trial of low-dose heparin and external pneumatic compression boots. *Surgery*. 1978; 83(2): 230–234, indexed in Pubmed: 622696.
190. Koya MP, Manoharan M, Kim SS, et al. Venous thromboembolism in radical prostatectomy: is heparinoid prophylaxis warranted? *BJU Int*. 2005; 96(7): 1019–1021, doi: 10.1111/j.1464-410X.2005.05783.x, indexed in Pubmed: 16225520.
191. Cisek LJ, Walsh PC. Thromboembolic complications following radical retropubic prostatectomy. Influence of external sequential pneumatic compression devices. *Urology*. 1993; 42(4): 406–408, doi: 10.1016/0090-4295(93)90369-1, indexed in Pubmed: 8212439.
192. Prandoni P. How I treat venous thromboembolism in patients with cancer. *Blood*. 2005; 106(13): 4027–4033, doi: 10.1182/blood-2005-04-1508, indexed in Pubmed: 16076870.
193. Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002; 100(10): 3484–3488, doi: 10.1182/blood-2002-01-0108, indexed in Pubmed: 12393647.
194. Wojtukiewicz MZ, Sierko E, Tomkowski W. Guidelines for the prevention and treatment of venous thromboembolism in patients with cancers treated conservatively. *Oncol Clin Pract*. 2016; 12: 67–91.
195. Kearon C. A conceptual framework for two phases of anticoagulant treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2012; 10(4): 507–511, doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04629.x, indexed in Pubmed: 22497864.
196. Streiff MB, Agnelli G, Connors JM, et al. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41(1): 32–67, doi: 10.1007/s11239-015-1317-0, indexed in Pubmed: 26780738.
197. 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, doi: 10.1056/NEJMoa025313, indexed in Pubmed: 12853587.
198. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, et al. ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2006; 12(4): 389–396, doi: 10.1177/1076029606293692, indexed in Pubmed: 17000884.
199. Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, et al. CATCH Investigators. Tinzaparin vs Warfarin for Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients With Active Cancer:

- A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015; 314(7): 677–686, doi: 10.1001/jama.2015.9243, indexed in Pubmed: 26284719.
200. Agnelli G, Verso M, Ageno W, et al. MASTER investigators. The MASTER registry on venous thromboembolism: description of the study cohort. *Thromb Res*. 2008; 121(5): 605–610, doi: 10.1016/j.thromres.2007.06.009, indexed in Pubmed: 17692901.
  201. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al. LITE Trial Investigators. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med*. 2006; 119(12): 1062–1072, doi: 10.1016/j.amjmed.2006.02.022, indexed in Pubmed: 17145251.
  202. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med*. 2002; 162(15): 1729–1735, doi: 10.1001/archinte.162.15.1729, indexed in Pubmed: 12153376.
  203. Romera A, Cairols MA, Vila-Coll R, et al. A Randomised Open-Label Trial Comparing Long-term Sub-Cutaneous Low-Molecular-weight Heparin Compared with Oral-Anticoagulant Therapy in the Treatment of Deep Venous Thrombosis. *Journal of Vascular Surgery*. 2009; 49(3): 815, doi: 10.1016/j.jvs.2009.01.054.
  204. Laporte S, Bertoletti L, Romera A, et al. Long-term treatment of venous thromboembolism with tinzaparin compared to vitamin K antagonists: a meta-analysis of 5 randomized trials in non-cancer and cancer patients. *Thromb Res*. 2012; 130(6): 853–858, doi: 10.1016/j.thromres.2012.08.290, indexed in Pubmed: 22939430.
  205. Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN Study. *J Thromb Haemost*. 2015; 13(6): 1028–1035, doi: 10.1111/jth.12923, indexed in Pubmed: 25827941.
  206. Krasieński Z, Krasieńska B. Commentary on the DALTECAN study. *Pol Arch Med Wewn*. 2016; 126(3): 204–206, doi: 10.20452/pamw.3306, indexed in Pubmed: 26907606.
  207. Pini M, Aiello S, Manotti C, et al. Low Molecular Weight Heparin versus Warfarin in the Prevention of Recurrences after Deep Vein Thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2018; 72(02): 191–197, doi: 10.1055/s-0038-1648837.
  208. López-Beret P, Orgaz A, Fontcuberta J, et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. *J Vasc Surg*. 2001; 33(1): 77–90, doi: 10.1067/mva.2001.109336, indexed in Pubmed: 11137927.
  209. Lensing AW, Prins MH, Davidson BL, Hirsh J. Treatment of deep venous thrombosis with low-molecular-weight heparins, a metaanalysis. *Arch Intern Med* 1995; 155: 601–607.
  210. Siragusa S, Cosmi B, Piovella F, et al. Low-molecular-weight heparins and unfractionated heparin in the treatment of patients with acute venous thromboembolism: results of a meta-analysis. *Am J Med*. 1996; 100(3): 269–277, doi: 10.1016/S0002-9343(97)89484-3, indexed in Pubmed: 8629671.
  211. Hettiarachchi R, Prins M, Lensing A, Buller HR. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in the initial treatment of venous thromboembolism. *Curr Opin Pulm Med* 1998; 4: 220–225.
  212. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, et al. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 1999; 130(10): 800–809, doi: 10.7326/0003-4819-130-10-199905180-00003, indexed in Pubmed: 10366369.
  213. Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, et al. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. *Arch Intern Med*. 2000; 160(2): 181–188, doi: 10.1001/archinte.160.2.181, indexed in Pubmed: 10647756.
  214. Rocha E, Martínez-González MA, Montes R, et al. Do the low molecular weight heparins improve efficacy and safety of the treatment of deep venous thrombosis? A meta-analysis. *Haematologica*. 2000; 85(9): 935–942, indexed in Pubmed: 10980632.
  215. Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 2004; 140(3): 175–183, doi: 10.7326/0003-4819-140-3-200402030-00008, indexed in Pubmed: 14757615.
  216. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Matisse Investigators. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2004; 140(11): 867–873, doi: 10.7326/0003-4819-140-11-200406010-00007, indexed in Pubmed: 15172900.
  217. Hakoum MB, Kahale LA, Tzolokian IG, et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 1: CD006649, doi: 10.1002/14651858.CD006649.pub7, indexed in Pubmed: 29363105.
  218. Carrier M, Cameron C, Delluc A, et al. Efficacy and safety of anticoagulant therapy for the treatment of acute cancer-associated thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2014; 134(6): 1214–1219, doi: 10.1016/j.thromres.2014.09.039, indexed in Pubmed: 25457583.
  219. Raskob GE, van Es N, Verhamme P. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018; 378(7): 615–624.
  220. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*. 2018; 36(20): 2017–2023, doi: 10.1200/JCO.2018.78.8034, indexed in Pubmed: 29746227.
  221. McBane RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy associated venous thromboembolism. The ADAM VTE Trial. *Thromb Haemost*. 2017; 117(10): 1952–1961, doi: 10.1160/TH17-03-0193, indexed in Pubmed: 28837207.
  222. Agnelli G, Becattini C, Bauersachs R, et al. Caravaggio Study Investigators. Apixaban versus Dalteparin for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: The Caravaggio Study. *Thromb Haemost*. 2018; 118(9): 1668–1678, doi: 10.1055/s-0038-1668523, indexed in Pubmed: 30103252.

223. Bellesoeur A, Thomas-Schoemann A, Allard M, et al: Pharmacokinetic variability of anticoagulants in patients with cancer-associated thrombosis: Clinical consequences. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018; 129: 102–112.
224. Momin W, Goble J, Thotakura S, et al. 5742 Increased bleeding events in patients co-administered rivaroxaban and either cyp3A4 or p-gp inhibitors. *Eur Heart J*. 2017; 38(suppl\_1), doi: 10.1093/eurheartj/ehx493.5742.
225. Steffel J, Collins R, Antz M. et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021: euab065. doi: 10.1093/europace/euab065. Epub ahead of print. Erratum in: *Europace*. 2021 Jun 28; PMID: 33895845).
226. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2017; 35(28): 3240–3261, doi: 10.1200/JCO.2017.74.4789, indexed in Pubmed: 28759346.
227. Riess H, Ay C, Bauersachs R et al. Use of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Cancer: Practical Considerations for the Management of Patients with Nausea or Vomiting. *Oncologist*. 2018; 23(7): 822–839. doi:10.1634/theoncologist.2017-0473.
228. Mantha S, Laube E, Miao Y, et al. Safe and effective use of rivaroxaban for treatment of cancer-associated venous thromboembolic disease: a prospective cohort study. *J Thromb Thrombolysis*. 2017; 43(2): 166–171, doi: 10.1007/s11239-016-1429-1, indexed in Pubmed: 27696084.
229. Enden T, Haig Y, Kløw NE, et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2012; 379(9810): 31–38, doi: 10.1016/s0140-6736(11)61753-4.
230. Kim HS, Preece SR, Black JH, et al. Safety of catheter-directed thrombolysis for deep venous thrombosis in cancer patients. *J Vasc Surg*. 2008; 47(2): 388–394, doi: 10.1016/j.jvs.2007.10.033, indexed in Pubmed: 18241762.
231. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *JAMA*. 2014; 311(23): 2414–2421, doi: 10.1001/jama.2014.5990, indexed in Pubmed: 24938564.
232. Mismetti P, Laporte S, Pellerin O. Effect of a Retrievable Inferior Vena Cava Filter Plus Anticoagulation vs Anticoagulation Alone on Risk of Recurrent Pulmonary Embolism: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Vascular Surgery*. 2016; 63(1): 280, doi: 10.1016/j.jvs.2015.11.006.
233. Akl EA, Kahale L, Barba M, et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(7): CD006650, doi: 10.1002/14651858.CD006650.pub4, indexed in Pubmed: 25004410.
234. Louzada ML, Majeed H, Wells PS. Efficacy of low-molecular-weight-heparin versus vitamin K antagonists for long term treatment of cancer-associated venous thromboembolism in adults: a systematic review of randomized controlled trials. *Thromb Res*. 2009; 123(6): 837–844, doi: 10.1016/j.thromres.2008.09.002, indexed in Pubmed: 18977517.
235. Ferretti G, Bria E, Giannarelli D, et al. Is recurrent venous thromboembolism after therapy reduced by low-molecular-weight heparin compared with oral anticoagulants? *Chest*. 2006; 130(6): 1808–1816, doi: 10.1378/chest.130.6.1808, indexed in Pubmed: 17167001.
236. Brunetti ND, Gesuete E, De Gennaro L, et al. Direct oral anti-coagulants compared with vitamin-K inhibitors and low-molecular-weight-heparin for the prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: A meta-analysis study. *Int J Cardiol*. 2017; 230: 214–221, doi: 10.1016/j.ijcard.2016.12.168, indexed in Pubmed: 28062137.
237. Posch F, Königsbrügge O, Zielinski C, et al. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: A network meta-analysis comparing efficacy and safety of anticoagulants. *Thromb Res*. 2015; 136(3): 582–589, doi: 10.1016/j.thromres.2015.07.011, indexed in Pubmed: 26210891.
238. Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Lecumberri R, et al. Direct oral anticoagulants in the treatment of acute venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2014; 134(4): 774–782, doi: 10.1016/j.thromres.2014.06.020, indexed in Pubmed: 25037495.
239. Kahale LA, Hakoum MB, Tzolakian IG. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: a semi systematic review and meta-analysis of safety and efficacy outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 6: CD006650.
240. Larsen TB, Nielsen PB, Skjøth F, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: a semi systematic review and meta-analysis of safety and efficacy outcomes. *PLoS One*. 2014; 9(12): e114445, doi: 10.1371/journal.pone.0114445, indexed in Pubmed: 25479007.
241. Prins MH, Lensing AWA, Brighton TA, et al. Oral rivaroxaban versus enoxaparin with vitamin K antagonist for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in patients with cancer (EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE): a pooled subgroup analysis of two randomised controlled trials. *Lancet Haematol*. 2014; 1(1): e37–e46, doi: 10.1016/S2352-3026(14)70018-3, indexed in Pubmed: 27030066.
242. van Es N, Coppens M, Schulman S, et al. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood*. 2014; 124(12): 1968–1975, doi: 10.1182/blood-2014-04-571232, indexed in Pubmed: 24963045.
243. Vedovati MC, Germini F, Agnelli G, et al. Direct oral anticoagulants in patients with VTE and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2015; 147(2): 475–483, doi: 10.1378/chest.14-0402, indexed in Pubmed: 25211264.
244. Napolitano M, Saccullo G, Malato A, et al. Optimal Duration of Low Molecular Weight Heparin for the Treatment of Cancer-Related Deep Vein Thrombosis: The Cancer-DACUS Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 32(32): 3607–3612, doi: 10.1200/jco.2013.51.7433.
245. Farge D, Trujillo-Santos J, Debourdeau P, et al. RIETE Investigators. Fatal Events in Cancer Patients Receiving Anticoagulant Therapy for Venous Thromboembolism. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(32): e1235, doi: 10.1097/MD.0000000000001235, indexed in Pubmed: 26266353.
246. Schulman S, Zondag M, Linkins L, et al. Recurrent venous thromboembolism in anticoagulated patients with cancer: management and short-term prognosis. *J Thromb Haemost*. 2015;

- 13(6): 1010–1018, doi: 10.1111/jth.12955, indexed in Pubmed: 25851122.
247. Jara-Palomares L, Solier-Lopez A, Elias-Hernandez T, et al. Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6months: TiCAT study. *Thromb Res.* 2017; 157: 90–96, doi: 10.1016/j.thromres.2017.07.004, indexed in Pubmed: 28719850.
248. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, et al. ASPIRE Investigators. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2012; 367(21): 1979–1987, doi: 10.1056/NEJMoa1210384, indexed in Pubmed: 23121403.
249. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al. WARFASA Investigators. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2012; 366(21): 1959–1967, doi: 10.1056/NEJMoa1114238, indexed in Pubmed: 22621626.
250. Gervaso L, Dave H, Khorana A. Venous and Arterial Thromboembolism in Patients With Cancer. *JACC: CardioOncology.* 2021, doi: 10.1016/j.jacc.2021.03.001.
251. Bikdeli B, Chatterjee S, Kirtane AJ, et al. Sulodexide versus Control and the Risk of Thrombotic and Hemorrhagic Events: Meta-Analysis of Randomized Trials. *Semin Thromb Hemost.* 2020; 46(8): 908–918, doi: 10.1055/s-0040-1716874, indexed in Pubmed: 33086402.
252. Mannello F, Medda V, Ligi D, et al. Glycosaminoglycan sulodexide inhibition of MMP-9 gelatinase secretion and activity: possible pharmacological role against collagen degradation in vascular chronic diseases. *Curr Vasc Pharmacol.* 2013; 11(3): 354–365, doi: 10.2174/1570161111311030010, indexed in Pubmed: 22724470.
253. Mannello F, Raffetto JD. Matrix metalloproteinase activity and glycosaminoglycans in chronic venous disease: the linkage among cell biology, pathology and translational research. *Am J Transl Res.* 2011; 3(2): 149–158, indexed in Pubmed: 21416057.
254. Mattana P, Mannello F, Ferrari P, et al. Vascular pathologies and inflammation: The anti-inflammatory properties of sulodexide. *Italian Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* 2012; 19: 1–7.
255. Połubińska A, Staniszewski R, Baum E, et al. Sulodexide modifies intravascular homeostasis what affects function of the endothelium. *Adv Med Sci.* 2013; 58(2): 304–310, doi: 10.2478/ams-2013-0016, indexed in Pubmed: 24421218.
256. Sosińska P, Baum E, Maćkowiak B, et al. Sulodexide Reduces the Proinflammatory Effect of Serum from Patients with Peripheral Artery Disease in Human Arterial Endothelial Cells. *Cell Physiol Biochem.* 2016; 40(5): 1005–1012, doi: 10.1159/000453157, indexed in Pubmed: 27941341.
257. Suminska-Jasinska K, Polubinska A, Ciszewicz M, et al. Sulodexide reduces senescence-related changes in human endothelial cells. *Med Sci Monit.* 2011; 17(4): CR222–CR226, doi: 10.12659/msm.881719, indexed in Pubmed: 21455109.
258. Bręborowicz A. Sulodexide — mixture of glycosaminoglycans with the protective effect towards the vascular endothelium. *Acta Angiologica.* 2014; 20(3): 112–8.
259. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J.* 2019; 54(3), doi: 10.1183/13993003.01647-2019, indexed in Pubmed: 31473594.
260. Tomkowski W, Kuca P, Urbanek T, et al. Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa — wytyczne profilaktyki, diagnostyki i terapii. *Konsensus Polski 2017. Acta Angiologica.* 2017; 23(2): 73–113.
261. Andreozzi GM, Bignamini AA, Davi G. Sulodexide for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism: The Sulodexide in Secondary Prevention of Recurrent Deep Vein Thrombosis (SURVET) Study: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders.* 2016; 4(4): 536, doi: 10.1016/j.jvs.2016.06.012.
262. Male C, Lensing A, Palumbo J, et al. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2020; 7(1): e18–e27.
263. Brandão L, Albisetti M, Halton J, et al. Safety of dabigatran etexilate for the secondary prevention of venous thromboembolism in children. *Blood.* 2020; 135(7): 491–504, doi: 10.1182/blood.2019000998.
264. Branstetter JW, Kiskaddon AL, King MA, et al. Efficacy and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Pediatric Venous Thromboembolism Treatment and Thromboprophylaxis: A Systematic Review of the Literature. *Semin Thromb Hemost.* 2021 [Epub ahead of print], doi: 10.1055/s-0041-1725944, indexed in Pubmed: 33971679.
265. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_en.pdf).
266. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_en.pdf).
267. Cortelazzo S, Marchetti M, Orlando E, et al. Aspirin increases the bleeding side effects in essential thrombocythemia independent of the cyclooxygenase pathway: role of the lipoxigenase pathway. *Am J Hematol.* 1998; 57(4): 277–282, doi: 10.1002/(sici)1096-8652(199804)57:4<277::aid-ajh2>3.0.co;2-r, indexed in Pubmed: 9544970.
268. Witmer C, Raffini L. Treatment of venous thromboembolism in pediatric patients. *Blood.* 2020; 135(5): 335–343.
269. Bosch A, Albisetti M. Management of Venous Thromboembolism in Children: Current Recommendations and Therapeutic Options. *Ther Clin Risk Manag.* 2020; 16(673): 679.
270. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141(2 Suppl): e737S–e801S, doi: 10.1378/chest.11-2308, indexed in Pubmed: 22315277.
271. Monagle P, Cuello CA, Augustine C, et al. American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. *Blood Adv.* 2018; 2(22): 3292–3316, doi: 10.1182/bloodadvances.2018024786, indexed in Pubmed: 30482766.
272. Smitherman AB, Alexander T, Connelly M, et al. The incidence of catheter-associated venous thrombosis in noncritically ill children. *Hosp Pediatr.* 2015; 5(2): 59–66, doi: 10.1542/hpeds.2014-0041, indexed in Pubmed: 25646197.
273. Kanin M, Young G. Incidence of thrombosis in children with tunneled central venous access devices versus peripherally inserted

- central catheters (PICCs). *Thromb Res.* 2013; 132(5): 527–530, doi: 10.1016/j.thromres.2013.08.018, indexed in Pubmed: 24055175.
274. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993; 329(14): 987–994, doi: 10.1056/NEJM199309303291402, indexed in Pubmed: 8141877.
275. Connor P, Sánchez van Kammen M, Lensing AWA, et al. Safety and efficacy of rivaroxaban in pediatric cerebral venous thrombosis (EINSTEIN-Jr CVT). *Blood Adv.* 2020; 4(24): 6250–6258, doi: 10.1182/bloodadvances.2020003244, indexed in Pubmed: 33351120.
276. Carrier M, Wang TF. Direct oral anticoagulants and cancer-associated VTE: good for all, or just some? *Blood.* 2020; 136(6): 669–673, doi: 10.1182/blood.2019004177, indexed in Pubmed: 32575112.
277. Vazquez SR. Drug-drug interactions in an era of multiple anticoagulants: a focus on clinically relevant drug interactions. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018; 2018(1): 339–347, doi: 10.1182/asheducation-2018.1.339, indexed in Pubmed: 30504330.
278. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost.* 2007; 5(4): 692–699, doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02450.x, indexed in Pubmed: 17367492.
279. Konstantinides SV, Meyer G. The 2019 ESC Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism. *Eur Heart J.* 2019; 40(3453): 3455.
280. Rivera-Lebron B, McDaniel M, Ahrar K, et al. PERT Consortium. Diagnosis, Treatment and Follow Up of Acute Pulmonary Embolism: Consensus Practice from the PERT Consortium. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019; 25: 1076029619853037, doi: 10.1177/1076029619853037, indexed in Pubmed: 31185730.
281. Araszkiwicz A, Kurzyna M, Kopeć G, et al. Expert opinion on the creating and operating of the regional Pulmonary Embolism Response Teams (PERT). Polish PERT Initiative. *Cardiol J.* 2019; 26(6): 623–632, doi: 10.5603/CJ.2019.0127, indexed in Pubmed: 31970735.
282. Sławek-Szmyt S, Jankiewicz S, Smukowska-Gorynia A, et al. Implementation of a regional multidisciplinary pulmonary embolism response team: PERT-POZ initial 1-year experience. *Kardiol Pol.* 2020; 78(4): 300–310, doi: 10.33963/KP.15230, indexed in Pubmed: 32165606.
283. Raskob GE, van Es N, Segers A, et al. Hokusai-VTE investigators. Edoxaban for venous thromboembolism in patients with cancer: results from a non-inferiority subgroup analysis of the Hokusai-VTE randomised, double-blind, double-dummy trial. *Lancet Haematol.* 2016; 3(8): e379–e387, doi: 10.1016/S2352-3026(16)30057-6, indexed in Pubmed: 27476789.
284. Giri J, Sista AK, Weinberg I, et al. Interventional Therapies for Acute Pulmonary Embolism: Current Status and Principles for the Development of Novel Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2019; 140(20): e774–e801, doi: 10.1161/CIR.0000000000000707, indexed in Pubmed: 31585051.
285. De Gregorio MA, Guirola JA, Kuo WT, et al. Catheter-directed aspiration thrombectomy and low-dose thrombolysis for patients with acute unstable pulmonary embolism: Prospective outcomes from a PE registry. *Int J Cardiol.* 2019; 287: 106–110, doi: 10.1016/j.ijcard.2019.02.061, indexed in Pubmed: 30846255.
286. Schmid P, Fischer AG, Wuillemin WA. Low-molecularweight heparin in patients with renal insufficiency. *Swiss Med Wkly.* 2009; 139: 438–452.
287. Launay-Vacher V, Oudard S, Janus N, et al. Renal Insufficiency and Cancer Medications (IRMA) Study Group. Prevalence of Renal Insufficiency in cancer patients and implications for anti-cancer drug management: the renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study. *Cancer.* 2007; 110(6): 1376–1384, doi: 10.1002/cncr.22904, indexed in Pubmed: 17634949.
288. Givens ML, Wethern J. Renal complications in oncologic patients. *Emerg Med Clin North Am.* 2009; 27(2): 283–291, doi: 10.1016/j.emc.2009.01.001, indexed in Pubmed: 19447312.
289. Cengiz K. Increased incidence of neoplasia in chronic renal failure (20-year experience). *Int Urol Nephrol.* 2002; 33(1): 121–126, doi: 10.1023/a:1014489911153, indexed in Pubmed: 12090317.
290. Launay-Vacher V, Etessami R, Janus N, et al. Renal Insufficiency Anticancer Medications (IRMA) Study Group. Lung cancer and renal insufficiency: prevalence and anticancer drug issues. *Lung.* 2009; 187(1): 69–74, doi: 10.1007/s00408-008-9123-5, indexed in Pubmed: 18941834.
291. Launay-Vacher V, Gligorov J, Le Tourneau C, et al. Renal Insufficiency and Anticancer Medications (IRMA) Study Group. Prevalence of renal insufficiency in breast cancer patients and related pharmacological issues. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 124(3): 745–753, doi: 10.1007/s10549-008-0131-1, indexed in Pubmed: 18704681.
292. Launay-Vacher V, Ayllon J, Janus N. Drug management of prostate cancer: prevalence and consequences of renal insufficiency. *Clin Genitourin Cancer.* 2009; 7(3): E83–E89, doi: 10.3816/CGC.2009.n.029, indexed in Pubmed: 19815487.
293. Akl EA, Vasireddi SR, Gunukula S, et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(4): CD006649, doi: 10.1002/14651858.CD006649.pub4, indexed in Pubmed: 21491395.
294. Shea-Budgell MA, Wu CMJ, Easaw JC. Evidence-based guidance on venous thromboembolism in patients with solid tumours. *Curr Oncol.* 2014; 21(3): e504–e514, doi: 10.3747/co.21.1938, indexed in Pubmed: 24940110.
295. Johansen KB, Balchen T. Tinzaparin and other low-molecular-weight heparins: what is the evidence for differential dependence on renal clearance? *Exp Hematol Oncol.* 2013; 2: 21, doi: 10.1186/2162-3619-2-21, indexed in Pubmed: 23927414.
296. DeCarolis DD, Thorson JG, Clairmont MA, et al. Enoxaparin outcomes in patients with moderate renal impairment. *Arch Intern Med.* 2012; 172(22): 1713–1718, doi: 10.1001/2013.jamainternmed.369, indexed in Pubmed: 23128835.
297. Cardiovascular Disease Educational and Research Trust, Cyprus Cardiovascular Disease Educational and Research Trust, European Venous Forum, International Surgical Thrombosis Forum, International Union of Angiology, Union Internationale de Phlébologie. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol.* 2006; 25(2): 101–161, indexed in Pubmed: 16763532.
298. Mahé I, Aghassarian M, Drouet L, et al. Tinzaparin and enoxaparin given at prophylactic dose for eight days in medical elderly patients with impaired renal function: a comparative pharmacokinetic study. *Thromb Haemost.* 2007; 97(4): 581–586, indexed in Pubmed: 17393021.
299. Siguret V, Guoin-Thibault I, Pautas E, et al. No accumulation of the peak anti-factor Xa activity of tinzaparin in elderly patients



- with moderate-to-severe renal impairment: the IRIS substudy. *J Thromb Haemost.* 2011; 9(10): 1966–1972, doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04458.x, indexed in Pubmed: 21819539.
300. Siguret V, Gouin-Thibault I, Pautas E, et al. No accumulation of the peak anti-factor Xa activity of tinzaparin in elderly patients with moderate-to-severe renal impairment: the IRIS substudy. *J Thromb Haemost.* 2011; 9(10): 1966–1972, doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04458.x, indexed in Pubmed: 21819539.
301. Warkentin T, Greinacher A, Koster A, et al. Treatment and Prevention of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Chest.* 2008; 133(6), doi: 10.1378/chest.08-0677.
302. Siguret V, Pautas E, Février M. Elderly patients treated with tinzaparin (Innohep) administered once daily (175 anti-xa IU/kg): anti-xa and anti-iiia activities over 10 days. *Thromb Haemost.* 2000; 84: 58–60.
303. Jalal DI, Chonchol M, Targher G. Disorders of hemostasis associated with chronic kidney disease. *Semin Thromb Hemost.* 2010; 36(1): 34–40, doi: 10.1055/s-0030-1248722, indexed in Pubmed: 20391294.
304. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest.* 2001; 119(1 Suppl): 64S–94S, doi: 10.1378/chest.119.1\_suppl.64s, indexed in Pubmed: 11157643.
305. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, et al. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141(2 Suppl): e24S–e43S, doi: 10.1378/chest.11-2291, indexed in Pubmed: 22315264.
306. Woodruff S, Feugère G, Abreu P, et al. A post hoc analysis of dalteparin versus oral anticoagulant (VKA) therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism (rVTE) in patients with cancer and renal impairment. *J Thromb Thrombolysis.* 2016; 42(4): 494–504, doi: 10.1007/s11239-016-1386-8, indexed in Pubmed: 27344439.
307. Monreal M, Trujillo-Santos J, Farge-Bancel D, Pedrajas JM, Gómez-Cuervo C, Ballaz A, Braester A, Mahé I. Comparison of Real-world Effectiveness and Safety of Enoxaparin versus Tinzaparin or Dalteparin in Cancer Patients with Venous Thromboembolism. The RIETECAT Cohort Study [abstract]. *Res Pract Thromb Haemost.* 2021; 5 (Suppl 1). <https://abstracts.isth.org/abstract/comparison-of-real-world-effectiveness-and-safety-of-enoxaparin-versus-tinzaparin-or-dalteparin-in-cancer-patients-with-venous-thromboembolism-the-rietecat-cohort-study/> (12.08.2021).
308. Krasieński Z, Stępak H, Jawień A, et al. Safety of New Oral Anticoagulants for Patients with Chronic Kidney Disease. *Curr Pharm Des.* 2018; 24(38): 4505–4510, doi: 10.2174/1381612825666190130144051, indexed in Pubmed: 30706805.
309. Farge D, Durant C, Villiers S, et al. Groupe Francophone Thrombose et Cancer (GFTC). Lessons from French National Guidelines on the treatment of venous thrombosis and central venous catheter thrombosis in cancer patients. *Thromb Res.* 2010; 125 Suppl 2: S108–S116, doi: 10.1016/S0049-3848(10)70027-X, indexed in Pubmed: 20433988.
310. Venous thromboembolic disease NCCN guidelines V2.2009. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/vte.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/vte.pdf).
311. Mandalà M, Falanga A, Piccioli A, et al. working group AIOM. Venous thromboembolism and cancer: guidelines of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM). *Crit Rev Oncol Hematol.* 2006; 59(3): 194–204, doi: 10.1016/j.critrevonc.2006.05.001, indexed in Pubmed: 16837209.
312. Mandalà M, Falanga A, Roila F, et al. ESMO Guidelines Working Group, ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism in cancer patients: ESMO clinical recommendations. *Ann Oncol.* 2008; 19 Suppl 2: ii126–ii127, doi: 10.1093/annonc/mdn110, indexed in Pubmed: 18456750.