

## Wytyczne dotyczące profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych na nowotwory poddawanych leczeniu zachowawczemu

Marek Z. Wojtukiewicz<sup>1</sup>, Ewa Sierko<sup>1</sup>, Witold Tomkowski<sup>2</sup>, Krystyna Zawilska<sup>3</sup>,  
Anetta Undas<sup>4</sup>, Maria Podolak-Dawidziak<sup>5</sup>, Piotr Wysocki<sup>6</sup>,  
Maciej Krzakowski<sup>7</sup>, Krzysztof Warzocha<sup>8</sup>, Jerzy Windyga<sup>9</sup>

Celem wytycznych profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) jest poprawa bezpieczeństwa i jakości życia chorych poprzez właściwe zapobieganie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZTP) oraz ich prawidłowe leczenie.

Wytyczne odnoszą się do dorosłych chorych na nowotwory złośliwe leczonych zachowawczo. Zalecenia zawarte w tych wytycznych nie odnoszą się do dzieci.

Wytyczne są adresowane do lekarzy i innych pracowników medycznych opiekujących się wyżej określonymi pacjentami: onkologów klinicznych, hematologów, radioterapeutów, pulmonologów, ginekologów onkologicznych, internistów i lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej.

- Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) stanowi poważny problem w onkologii, ponieważ jest najczęstszym powikłaniem, a także drugą z kolei przyczyną śmierci chorych na nowotwory złośliwe.
- Określenie „ŻChZZ” obejmuje przypadki występowania ZŻG oraz ZTP, przy czym zdarzeniem pierwotnym jest ZŻG, a jej następstwem — ZTP.
- Chorzy na nowotwory znajdują się w grupie co najmniej umiarkowanego ryzyka wystąpienia ŻChZZ.
- Stężenie dimeru D może być zwiększone u chorych na nowotwory złośliwe bez współistniejącej ŻChZZ.
- Stężenie dimeru D poniżej wartości odcięcia (ujemny dimer D) nie pozwala wykluczyć ŻChZZ u chorych na nowotwory.
- U chorych na nowotwory w aktywnym stadium choroby nowotworowej, u których występują objawy sugerujące ŻChZZ, należy wykonać badanie ultrasonograficzne (USG) żył głębokich lub angiografię metodą tomografii komputerowej (angio-TK) tętnic płucnych, w zależności od objawów.

<sup>1</sup>Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku; Białostockie Centrum Onkologii

<sup>2</sup>Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie; Polska Fundacja do Walki z Zakrzepicą THROMBOSIS

<sup>3</sup>Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu; Centrum Diagnostyczno-Lecnicze INTERLAB w Poznaniu

<sup>4</sup>Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński — *Collegium Medicum* w Krakowie; Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II w Krakowie

<sup>5</sup>Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

<sup>6</sup>Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Jagielloński — *Collegium Medicum* w Krakowie

<sup>7</sup>Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie

<sup>8</sup>Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii

<sup>9</sup>Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych, Instytut Hematologii i Transfuzjologii

oraz

Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

Grupa ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów

- Lekami z wyboru w profilaktyce i leczeniu ŻChZZ u chorych na nowotwory są heparyny drobnocząsteczkowe (HDCz).
- Leczenie przeciwzakrzepowe chorych na nowotwory, u których wystąpiła ŻŻG, nie różni się od leczenia chorych na nowotwory z ZTP — z wyjątkiem sytuacji, w której pojawiają się wskazania do zastosowania leczenia trombolitycznego.
- Chory na nowotwór w chwili wystąpienia objawów klinicznych ZTP (duszności, bólu w klatce piersiowej czy tachykardii) znajduje się *ex definitione* w grupie umiarkowanego lub wysokiego prawdopodobieństwa klinicznego ZTP.
- Większość przypadków ZTP to zator niewymagający leczenia trombolitycznego, który powinien być leczony za pomocą HDCz, heparyny niefrakcjonowanej (HNF) lub fondaparinyksu; podstawowymi lekami w terapii ZTP w przebiegu nowotworu są HDCz.
- U chorych na nowotwory istnieje zwiększone ryzyko nawrotu ŻChZZ.
- Dostępne dane naukowe nie uzasadniają stosowania leków przeciwkrzepliwych w celu wydłużenia przeżycia chorych na nowotwory.

### **Guidelines for the prevention and treatment of venous thromboembolism in non-surgically treated cancer patients**

Guidelines for the prevention and treatment of venous thromboembolism (VTE) are aimed to improve patients' safety and quality of life by appropriate prophylaxis and treatment of deep venous thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE).

These guidelines relate to adult cancer patients treated conservatively. Recommendations included in those guidelines do not relate to paediatric patients.

The guidelines presented here directed to physicians and other healthcare professionals taking care of mentioned patients: clinical oncologists, haematologists, radiotherapists, pulmonologists, oncological gynaecologists, internal medicine physicians, and GPs.

- Venous thromboembolism (VTE) comprises a serious problem in oncology because it is the most common complication as well as the second most common cause of cancer-related deaths.
- the term "venous thromboembolism" includes the cases of DVT and PE; however, the former is a primary event and the latter is a secondary result.
- Active malignant disease classifies patients to a group with at least moderate risk of VTE.
- D-dimer levels could be increased in cancer patients without concomitant VTE.
- D-dimer levels below cut-off value (negative D-dimer) do not exclude VTE in cancer patients.
- In patients with active malignant disease with clinical symptoms suggesting VTE ultrasound examination of deep veins or computed tomography angiography should be performed, depending on the symptoms.
- Low-molecular-weight heparins (LMWH) are the drugs of choice in prevention and treatment of VTE in cancer patients.
- Antithrombotic treatment in cancer patients with VTE does not differ from treatment of cancer patients with PE, except clear indications to thrombolytic therapy.
- Cancer patients with PE clinical symptoms — dyspnoea, chest pain or tachycardia — are per definition classified into the group of moderate or high clinical possibility of PE.
- The majority of PE cases account for embolism, which do not warrant thrombolytic treatment and should be treated with LMWH, UFH, or fondaparinux; LMWHs are the backbone therapy in cancer patients with VTE.
- Cancer patients have increased risk of recurrence of VTE.
- Available evidence does not justify the use of antithrombotic drugs to prolong survival in cancer patients.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2016; 1, 1: 55–82

**Słowa kluczowe:** zakrzepica, zatorowość, nowotwory, profilaktyka, leczenie, heparyna, antykoagulacja

**Key words:** thrombosis, embolism, cancer, prophylaxis, treatment, heparin, anticoagulation

## Spis treści

### Zastosowane skróty, objaśnienia i terminologia

<b>Część ogólna</b> .....	58
1. Wprowadzenie.....	58
2. Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa.....	59
2.1. Powikłania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej .....	60
2.2. Diagnostyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej .....	60
2.3. Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej .....	60
2.4. Leczenie chorych, u których wystąpiła żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa .....	60
2.5. Leki przeciwzakrzepowe stosowane w profilaktyce i leczeniu chorych z żyłną chorobą zakrzepowo-zatorową .....	60
2.5.1. Heparyny drobnocząsteczkowe podawane s.c. ....	60
2.5.2. Heparyna niefrakcjonowana (HNF) .....	60
2.5.3. Fondaparynuks .....	61
2.5.4. Antagoniści witaminy K — acenokumarol i warfaryna .....	61
2.5.5. Bezpośrednie doustne antykoagulanty.....	61
2.6. Przeciwwskazania do farmakologicznego leczenia przeciwzakrzepowego .....	61
2.7. Niefarmakologiczne metody profilaktyki przeciwzakrzepowej.....	61
2.8. Leki trombolityczne .....	61
2.9. Przeciwwskazania do stosowania leków trombolitycznych według wytycznych <i>European Society of Cardiology</i> z 2014 roku .....	62
<b>Część szczegółowa</b> .....	62
3. Czynniki ryzyka, objawy, postacie i diagnostyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej .....	62
3.1. Czynniki ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związane z chorym .....	62
3.2. Czynniki ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związane z nowotworem .....	63
3.3. Czynniki ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związane z rodzajem zastosowanego leczenia .....	63
3.3.1. Chemioterapia.....	63
3.3.2. Hormonoterapia.....	63
3.3.3. Leczenie antyangiogenne .....	63
3.3.4. Radioterapia .....	64
3.4. Objawy i postacie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej .....	64
3.4.1. Zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych.....	64
3.4.2. Zakrzepica żył głębokich kończyn górnych .....	64
3.4.3. Zator tętnicy płucnej.....	64
3.4.4. Wędrujące zapalenie żył powierzchownych .....	64
3.4.5. Niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdza .....	65
3.4.6. Zakrzep żył wątrobowych (zespół Budd-Chiari) .....	65
3.4.7. Zakrzepica żyły wrotnej, żyły śledzionowej, żył krezkowych i żył nerkowych .....	65
3.4.8. Incydentalna żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa .....	65
3.5. Diagnostyka .....	65
3.6. Poszukiwanie choroby nowotworowej u chorych, u których wystąpiły zakrzepica żył głębokich lub zator tętnicy płucnej (tzw. nowotwór utajony) .....	65
4. Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych na nowotwory poddawanych zachowawczemu leczeniu przeciwnowotworowemu .....	66
4.1. Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u hospitalizowanych chorych na nowotwory .....	66
4.2. Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych na nowotwory poddawanych zachowawczemu leczeniu przeciwnowotworowemu w warunkach ambulatoryjnych .....	66
4.3. Profilaktyka przeciwzakrzepowa u chorych z założonymi centralnymi cewnikami żyłnymi.....	68
4.4. Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych na nowotwory ze współistniejącą małopłytkowością .....	68
4.5. Profilaktyka przeciwzakrzepowa u chorych na nowotwory ze współistniejącą niewydolnością nerek .....	69
4.6. Profilaktyka przeciwzakrzepowa u chorych na nowotwory objętych opieką hospicyjną .....	69
4.7. Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentek w ciąży chorujących na nowotwory .....	69

5.	Leczenie chorych na nowotwory, u których wystąpiła żylna choroba zakrzepowo-zatorowa .....	70
5.1.	Leczenie wstępne chorych na nowotwory, u których doszło do zakrzepicy żył głębokich lub zatoru tętnicy płucnej niewymagającego leczenia trombolitycznego .....	70
5.2.	Leczenie wstępne chorych na nowotwory, u których doszło do zatoru tętnicy płucnej wymagającego leczenia trombolitycznego.....	71
5.3.	Leczenie długoterminowe i przewlekłe chorych na nowotwory, u których rozpoznano żylną chorobę zakrzepowo-zatorową.....	73
5.4.	Leczenie chorych na nowotwory, u których wystąpiła żylna choroba zakrzepowo-zatorowa i współistnieje małopłytkowość .....	75
5.5.	Leczenie chorych na nowotwory, u których wystąpiła żylna choroba zakrzepowo-zatorowa i współistnieje niewydolność nerek .....	76
5.6.	Leczenie kobiet w ciąży, u których współistnieją choroba nowotworowa i żylna choroba zakrzepowo-zatorowa .....	77
5.7.	Postępowanie w przypadku nawrotu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas leczenia przeciwwzakrzepowego .....	78
6.	Stosowanie leków przeciwzakrzepowych w celu wydłużenia przeżycia całkowitego chorych na nowotwory.....	78
	<b>Piśmiennictwo</b> .....	78

### Zastosowane skróty, objaśnienia i terminologia (wg kolejności alfabetycznej)

angio-MR (*magnetic resonance angiography*) — angiografia metodą rezonansu magnetycznego  
angio-TK — angiografia metodą tomografii komputerowej  
anty-Xa — (aktywność) hamująca czynnik Xa  
APTT (*activated partial thromboplastin time*) — czas częściowej tromboplastyny po aktywacji  
BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała  
CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne  
DOAC (*direct oral anticoagulants*) — bezpośrednie doustne antykoagulanty  
eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) — szacunkowe przesączanie kłębuszkowe  
ESA (*erythropoiesis stimulating agents*) — czynniki stymulujące erytropoezę  
GnRH (*gonadotropin-releasing hormone*) — gonadoliberyna  
HDCz — heparyna drobnocząsteczkowa  
HITT (*heparin-induced thrombocytopenia*) — małopłytkowość poheparynowa  
HNF — heparyna niefrakcjonowana  
*i.m.* (*intramusculare*) — domięśniowo  
*i.v.* (*intravenous*) — dożylnie  
INR (*international normalized ratio*) — międzynarodowy współczynnik znormalizowany  
j.m. — jednostki międzynarodowe  
KKP — koncentrat krwinek płytkowych  
MR (*magnetic resonance*) — rezonans magnetyczny  
NZKO — nagłe zatrzymanie krążenia i oddychania  
OS (*overall survival*) — czas przeżycia całkowitego  
*p.o.* (*per os*) — doustnie  
PESU — pończochy elastyczne o stopniowanym ucisku  
PFS (*progression free survival*) — czas przeżycia wolnego od progresji choroby  
PSA (*prostate specific antigen*) — antygen gruczołu krokowego

PUP — przerywany ucisk pneumatyczny  
RT — radioterapia  
RTG — badanie rentgenowskie  
rt-PA (*recombinant tissue-plasminogen activator*) — rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu  
*s.c.* (*subcutaneous*) — podskórnie  
TK — tomografia komputerowa  
USG — badanie ultrasonograficzne  
VEGF (*vascular endothelial growth factor*) — czynnik wzrostu śródbłonna naczyń  
VKA (*vitamin K antagonists*) — antagoniści witaminy K  
ZTP — zator tętnicy płucnej  
ZŻG — zakrzepica żył głębokich  
ŻChZZ — żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

### Część ogólna

#### 1. Wprowadzenie

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) stanowi poważny problem w onkologii, ponieważ jest najczęstszym powikłaniem, a także drugą z kolei przyczyną śmierci chorych na nowotwory złośliwe [1–5]. Ryzyko wystąpienia ŻChZZ u chorych na nowotwory jest 4–6-krotnie większe niż w przypadku populacji ogólnej [1–5]. W badaniach populacyjnych wykazano, że 2-letnia skumulowana częstość występowania ŻChZZ wynosi 0,8–8% [5]. Co więcej, ŻChZZ rozpoznawana jest 4–13-krotnie częściej u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej w porównaniu z osobami, u których nowotwór jest we wczesnym stadium klinicznego zaawansowania [5]. Dotyczy to przede wszystkim chorych na nowotwory złośliwe mózgu, raka trzustki, płuca, żołądka, trzonu macicy, pęcherza moczowego i nerki [5]. W przypadku raka trzustki i raka płuca kliniczne objawy ŻChZZ występują aż u około 30% pacjentów [3, 4]. Warto podkreślić, że u chorych na nowotwory, u których stwierdzono ŻChZZ, ryzyko nawrotu zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i/lub zatoru tętnicy płucnej (ZTP) jest

3-krotnie większe niż u pacjentów niechorujących na nowotwór, u których wystąpiła ŻChZZ [6, 7]. Ryzyko nawrotu ŻChZZ jest największe w ciągu pierwszych kilku miesięcy od rozpoznania choroby nowotworowej i może utrzymywać się wiele lat od pierwszego epizodu zakrzepicy [5]. Podczas stosowania chemioterapii ryzyko ŻChZZ wzrasta kilkakrotnie w porównaniu z osobami bez nowotworu — szczególnie u chorych na raka trzustki i raka żołądka [5, 8].

Nadmienić należy, że ŻChZZ, leczenie przeciwzakrzepowe i powikłania ŻChZZ pogarszają jakość życia chorych na nowotwory złośliwe. Ponadto ryzyko zgonu chorych na nowotwory z ŻChZZ jest większe niż pacjentów, u których nie doszło do tego powikłania, co wynika z większej agresywności nowotworu i wzajemnego jego oddziaływania z elementami hemostazy [7, 9]. Zaobserwowano między innymi, że u chorych na raka trzustki poddawanych chemioterapii wystąpienie klinicznie jawnej ŻChZZ wiązało się z gorszymi odpowiedziami na chemioterapię oraz skróceniem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *progression free survival*) i czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) [7]. U chorych na nowotwory, u których pojawia się ŻChZZ, 8-krotnie częściej dochodzi do zgonu niż u chorych, u których do ŻChZZ doszło w przebiegu innych chorób [7]. Warto również podkreślić, że im więcej stwierdza się przewlekłych chorób współistniejących u chorego na nowotwór, tym większe ryzyko wystąpienia ŻChZZ [3, 4].

Pomimo częstego występowania ŻChZZ i jej niekorzystnego wpływu na rokowanie u chorych na nowotwory poddawanych leczeniu zachowawczemu problem ten jest wciąż niedoceniany przez lekarzy praktyków zajmujących się tą grupą pacjentów [10, 11]. Konsekwencjami tego są niewłaściwa profilaktyka i nieodpowiednie leczenie tych powikłań. Liczba pacjentów z ŻChZZ związaną z chorobą nowotworową zwiększa się — prawdopodobnie z powodu podwyższenia średniego wieku pacjentów, dłuższego czasu przeżycia całkowitego wynikającego z postępu leczenia przeciwnowotworowego, a także wskutek lepszych procedur diagnostycznych [12]. Dlatego właśnie powstała inicjatywa krajowych ekspertów i towarzystw naukowych, aby opracować wytyczne, które pomogą lekarzom rozpoznać w ramach codziennej praktyki klinicznej grupę chorych na nowotwory o zwiększonym ryzyku wystąpienia ŻChZZ i zastosować optymalną profilaktykę, a w razie potrzeby — właściwe leczenie ŻChZZ. W tym celu przeanalizowano dostępne piśmiennictwo z okresu ostatnich 20 lat, w tym opublikowane międzynarodowe i polskie wytyczne postępowania w takich przypadkach:

- ISTH (International Society on Thrombosis and Hemostasis) [13, 14];
- ASCO (American Society of Clinical Oncology) [8, 15–17];
- ESMO (European Society for Medical Oncology) [18];
- NCCN (National Comprehensive Cancer Network) [19, 20];
- ACCP (American College of Chest Physicians) [21, 22];

- wytyczne polskie [23–25];
- AIOM (Italian Association of Medical Oncology) [26];
- French National Guidelines [27] oraz French National Federation of Cancer Centers [28];
- ESC (European Society of Cardiology) [29];
- International Consensus Statement [30].

W wymienionych wytycznych zastosowano stopniowanie siły i wiarygodności dowodów naukowych dotyczących poszczególnych zagadnień według systemu GRADE (The Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation Scale) i wytycznych ACCP opublikowanych w latach 2012 i 2016 [31–33]. Wytyczne oceniono jako silne [1] lub słabe [2]. Jakość danych naukowych — w oparciu o opublikowane badania zgodnie z zasadami EBM (*evidence-based medicine*), na podstawie których je formułowano — opisano za pomocą liter A, B lub C. Wytyczne oznaczone literą A opierają się głównie na badaniach klinicznych z randomizacją o jednoznacznych wynikach, a kolejne badania prawdopodobnie nie wpłyną na ich zmianę. Litera B wskazuje, że dalsze badania mogą mieć wpływ na zmianę wytycznych. Z kolei zalecenia C oznaczają niską jakość dostępnych danych, wynikającą głównie z braku badań z randomizacją, co powoduje, że dalsze badania mogą przynieść zmianę zalecenia. W tych zaleceniach wyróżniono następujące poziomy ich ważności:

- 1A — zalecenie silne, doniesienia naukowe o wysokiej jakości;
- 1B — zalecenie silne, doniesienia naukowe o umiarkowanej jakości;
- 1C — zalecenie silne, doniesienia naukowe o niskiej lub bardzo niskiej jakości;
- 2A — zalecenie słabe, doniesienia naukowe o wysokiej jakości;
- 2B — zalecenie słabe, doniesienia naukowe o umiarkowanej jakości;
- 2C — zalecenie słabe, doniesienia naukowe o niskiej lub bardzo niskiej jakości.

Wytyczne bez nawiasów (przy bardzo nielicznych, mało wiarygodnych publikacjach, w tym niejednoznacznych opiniach ekspertów) zostały uznane przez ekspertów i towarzystwa naukowe jako sugerowane obecnie postępowanie kliniczne. Zalecenia oparte na najnowszym piśmiennictwie mogą odbiegać od aktualnych charakterystyk produktów leczniczych.

## 2. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa obejmuje przypadki występowania ŻŻG oraz ZTP, przy czym ŻŻG jest zdarzeniem pierwotnym, a ZTP — jej następstwem. U około połowy chorych ŻŻG przebiega bezobjawowo. U jednej drugiej pacjentów z ŻŻG odcinka proksymalnego występuje bezobjawowy (niemy klinicznie) ZTP. W wielu przypadkach ZTP zakończony zgonem jest pierwszym i jedynym objawem ŻChZZ [34].

### 2.1. Powikłania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Ostre powikłania ZŻG mogą prowadzić do ZTP, a w przypadkach ubytków w przegrodzie międzykomorowej lub międzyprzedsionkowej — do udaru mózgu lub zatoru obwodowego.

Przewlekłym powikłaniem ZŻG, występującym u 20–50% pacjentów z ZŻG, jest zespół pozakrzepowy, prowadzący często do przewlekłej niewydolności żyłnej objawiającej się bólami kończyny, przebarwieniami skóry, żyłakami, a w najbardziej zaawansowanych postaciach — trudno gojącymi się owrzodzeniami.

Ostry ZTP może kończyć się zgonem u 2–8% chorych. Zator tętnicy płucnej dużego ryzyka lub nawracające jego incydenty mogą prowadzić u około 2–4% chorych do rozwoju przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego, które objawia się prawokomorową niewydolnością serca, dusznością, obrzękami kończyn dolnych i upośledzeniem tolerancji wysiłku. Powikłanie to jest obciążone złym rokowaniem.

Przewlekłe powikłania ŻChZZ stanowią poważny problem kliniczny z uwagi na częstość ich występowania oraz duże koszty procedur diagnostycznych i leczniczych. Ponadto w zaawansowanych stadiach powodują one długotrwałą niezdolność do pracy i obniżenie jakości życia chorych [34].

### 2.2. Diagnostyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

W badaniu podmiotowym chorego należy uwzględnić czynniki ryzyka tej choroby (podrozdz. 3.1), objawy wynikające z umiejscowienia choroby (podrozdz. 3.4), a w przypadku podejrzenia ZTP — występowanie w danej chwili ZŻG lub niedawne jej przebycie.

Obecność aktywnej choroby nowotworowej stawia pacjentów w grupie co najmniej umiarkowanego ryzyka wystąpienia ŻChZZ. Stąd też u chorych na nowotwory, u których występują objawy kliniczne ŻChZZ, należy niezwłocznie wykonać testy diagnostyczne, tj. ultrasonografię (USG) żył głębokich w przypadku objawów ZŻG oraz angiografię metodą tomografii komputerowej (angio-KT) tętnic płucnych i USG żył głębokich w przypadku podejrzenia ZTP [34].

### 2.3. Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Wystąpienie ŻChZZ u chorych na nowotwory pogarsza rokowanie i obniża jakość życia zależną od zdrowia [35]. Odpowiednia profilaktyka przeciwzakrzepowa zastosowana w grupie chorych na nowotwory o wysokim ryzyku ŻChZZ na oddziałach zachowawczych i u części pacjentów otrzymujących leczenie w trybie ambulatoryjnym zmniejsza częstość ŻChZZ, a tym samym śmiertelność z powodu ZTP [6, 36–38].

Leczenie		
Wstępne		
7–10 dni	Długoterminowe do 3–6 miesięcy	Przewlekłe > 3–6 miesięcy

Rycina 1. Okresy leczenia przeciwzakrzepowego pacjentów z chorobą nowotworową i żylną chorobą zakrzepowo-zatorową

### 2.4. Leczenie chorych, u których wystąpiła żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Leczenie przeciwzakrzepowe pacjentów z chorobą nowotworową i ŻChZZ obejmuje 3 okresy (ryc. 1): leczenie wstępne (7–10 dni), leczenie długoterminowe (do 3–6 mies.) i leczenie przewlekłe (po upływie 3–6 mies.) [23]. Zator tętnicy płucnej dzieli się na 3 kategorie: małego, pośredniego i dużego ryzyka — albo, w uproszczeniu, na wymagający leczenia trombolitycznego (dużego ryzyka) i niewymagający takiego leczenia.

### 2.5. Leki przeciwzakrzepowe stosowane w profilaktyce i leczeniu chorych z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową

#### 2.5.1. Heparyny drobnocząsteczkowe podawane s.c.

Dawkowanie heparyn drobnocząsteczkowych (HDCz) w profilaktyce ŻChZZ:

- dalteparyna — 5000 j.m. co 24 godziny;
- enoksaparyna — 40 mg co 24 godziny;
- nadroparyna — 3800 j.m. co 24 godziny (u osób o mc. > 70 kg — 5700 j.m. co 24 godz.) [39].

Dawkowanie HDCz w leczeniu wstępnym ŻChZZ:

- dalteparyna — 100 j.m./kg mc. co 12 godzin lub 200 j.m./kg mc. co 24 godziny (w leczeniu wstępnym preferowane jest dawkowanie co 12 godz.);
- enoksaparyna — 1 mg/kg mc. co 12 godzin lub postać forte 1,5 mg/kg mc. co 24 godziny;
- nadroparyna — 86 j.m./kg mc. = 0,1 ml/kg mc. co 12 godzin lub 171 j.m./kg mc. = 0,1 ml/kg mc. co 24 godziny [39].

#### 2.5.2. Heparyna niefrakcjonowana (HNF)

Dawkowanie heparyny niefrakcjonowanej (HNF) w profilaktyce ŻChZZ:

- 5000 j.m. co 8 godzin *i.v.* lub *s.c.*

Dawkowanie HNF w leczeniu wstępnym ŻChZZ:

- dawka wstępna HNF (czyli tzw. bolus) może być podawana *i.v.* i powinna być dostosowana do masy ciała — 80 j.m./kg mc. (jednak nie mniej niż 5000 j.m.); następnie — *i.v.* pod kontrolą czasu częściowej tromboloplastyny po aktywacji (APTT, *activated partial thromboplastin time*); podczas stałego wlewu APTT wydłużony 1,5–2,5 razy w stosunku do wartości kontrolnych, co

- odpowiada stężeniu leku w osoczu krwi — 0,3–0,6 j.m. aktywności hamującej czynnik Xa (anty-Xa);
- szybkość wlewu HNF jest ustalana również na podstawie masy ciała i wynosi 18 j.m./kg mc./godz. z zastrzeżeniem, że nie powinna być niższa niż 1250 j.m./godz.;
- HNF może być podawana również s.c.; stosuje się wówczas HNF *i.v.* w dawce 5000 j.m. w bolusie, a następnie — HNF s.c. w dawce 17 500 j.m. co 12 godzin pod kontrolą APTT;
- przy ustalaniu dawki HNF pomocne mogą być nomogramy Reschkego [40];
- ryzyko wystąpienia małopłytkowości poheparynowej (HITT, *heparin-induced thrombocytopenia*) podczas leczenia HNF jest małe, jednak w 4.–14. dniu stosowania HNF lub do czasu odstawienia HNF należy wykonywać oznaczenia liczby płytek krwi co 2 lub 3 dni; chorzy, którzy wcześniej otrzymywali heparynę, mogą wymagać wcześniejszego rozpoczęcia oznaczania liczby płytek krwi, jak również częstszego monitorowania tego parametru z uwagi na możliwość wcześniejszego wystąpienia HITT;
- HNF powinno się stosować przez 5–7 dni, przedłużając w uzasadnionych przypadkach terapię do 10 dni.

### 2.5.3. Fondaparynuks

Dawkowanie fondaparynuksu w profilaktyce ŻChZZ:

- 2,5 mg co 24 godziny s.c.

Dawkowanie fondaparynuksu w leczeniu ŻChZZ:

- co 24 godziny s.c. w dawkach zależnych od masy ciała:
  - 5 mg — < 50 kg;
  - 7,5 mg — 50–100 kg;
  - 10 mg — > 100 kg.

### 2.5.4. Antagoniści witaminy K — acenokumarol i warfaryna

Antagoniści witaminy K (VKA, *vitamin K antagonists*) są stosowane *p.o.* pod kontrolą czasu protrombinowego przeliczonego na międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR, *international normalized ratio*), który powinien się mieścić w przedziale 2,0–3,0 (u chorych z większym ryzykiem krwawienia powinien wynosić ok. 2,0).

Chorym przyjmującym VKA w stałej dawce (po jej ustaleniu) sugeruje się pomiar INR nie rzadziej niż co 4 tygodnie. Jeśli wartości INR istotnie się wahają, zalecane są częstsze pomiary tego wskaźnika — co 1–2 tygodnie [2C]. Pacjent powinien uzyskać poradę dietetyczną o zawartości witaminy K w produktach spożywczych oraz o możliwych interakcjach lekowych, zwłaszcza z lekami dostępnymi bez recepty. Dla stabilności leczenia VKA konieczne jest codzienne spożywanie zrównoważonej diety o podobnej zawartości witaminy K.

### 2.5.5. Bezpośrednie doustne antykoagulanty

Obecnie bezpośrednie doustne antykoagulanty (DOAC, *direct oral anticoagulants*) są niezalecane u chorych na nowotwory leczonych z powodu ŻChZZ. Jeśli chory na nowotwór stosował DOAC z innych wskazań (na przykład kardiologicznych — zwłaszcza w wypadku migotania przedsionków) i rozwinął ŻChZZ,

lekiem z wyboru jest HDCz, ponieważ incydent sugeruje nieprowadzenie antykoagulacji. W przewlekłej profilaktyce udaru mózgu w migotaniu przedsionków nie zaleca się stosowania HDCz.

Do doustnych bezpośrednich inhibitorów trombiny zalicza się dabigatran; doustne bezpośrednie inhibitory czynnika Xa to rywaroksaban, apiksaban i edoksaban.

## 2.6. Przeciwwskazania do farmakologicznego leczenia przeciwzakrzepowego

W każdym przypadku, podejmując decyzję o zastosowaniu leków przeciwkrzepliwych u chorego na nowotwór, należy uwzględnić przeciwwskazania do tego typu leczenia.

Do przeciwwskazań bezwzględnych należą:

- skaza krwotoczna istotna z punktu widzenia klinicznego;
- aktywne krwawienie;
- tętniak rozwarstwiający aorty;
- krwotoczny udar mózgu (od 2 tyg. do 3 mies. od incydentu, w zależności od ryzyka zakrzepowozatorowego);
- przełom nadciśnieniowy;
- infekcyjne zapalenie wsierdzia;
- HITT (dotyczy tylko HNF i HDCz).

Do przeciwwskazań względnych należą:

- czynna choroba wrzodowa;
- pierwotny lub przerzutowy nowotwór ośrodkowego układu nerwowego;
- ciężka niewydolność wątroby z tendencją do krwawień. Ocenę ryzyka krwawienia ułatwia tak zwana skala IMPROVE [41] (tab. I).

## 2.7. Niefarmakologiczne metody profilaktyki przeciwzakrzepowej

W trakcie stosowania farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych unieruchomionych z powodu ostrej choroby wskazane jest jednoczesne stosowanie profilaktyki mechanicznej za pomocą pończoch elastycznych o stopniowanym ucisku (PESU) lub urządzenia do przerywanego ucisku pneumatycznego (PUP). Profilaktyka mechaniczna jest zalecana także w przypadku przeciwwskazań do farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej.

## 2.8. Leki trombolityczne

Dawkowanie podczas podawania ogólnoustrojowego w leczeniu chorych z ZTP:

- alteplaza (rt-PA):
  - schemat standardowy: 100 mg *i.v.* w ciągu 2 godzin;
  - schemat przyspieszony (rzadko stosowany): 0,6 mg/kg mc. (maks. 50 mg) w ciągu 15 minut;
- streptokinaza:
  - schemat przyspieszony (preferowany<sup>a</sup>): 1 500 000 j.m. *i.v.* w ciągu 2 godzin;

<sup>a</sup>Dawkowanie leków trombolitycznych według schematu przyspieszonego wiąże się z szybszym rozpuszczeniem zakrzepu i mniejszym ryzykiem krwawienia w porównaniu z dawkowaniem standardowym.

**Tabela 1.** Punktowa skala oceny ryzyka wystąpienia krwawień u pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrej choroby niewymagającej interwencji chirurgicznej w modyfikacji własnej (tzw. skala IMPROVE) [41]

Czynnik ryzyka krwawienia	Punkty
eGFR $\geq$ 60 ml/min/m <sup>2</sup>	1
Płeć męska	1
Wiek 40–84 lata	1
Nowotwór złośliwy	2
Choroba reumatyczna	2
Cewnik w żyłę centralnej	2
Hospitalizacja na oddziale intensywnej opieki medycznej lub kardiologicznej	2,5
eGFR < 30 ml/min/m <sup>2</sup>	2,5
Niewydolność wątroby (INR > 1,5)	2,5
Wiek $\geq$ 85 lat	3,5
Liczba płytek < 50 G/l	4
Krwawienie w ciągu ostatnich 3 miesięcy poprzedzających hospitalizację	4
Aktywne owrzodzenie w żołądku lub dwunastnicy	4,5
<b>Duże ryzyko wystąpienia krwawień</b>	<b>&gt; 7</b>

eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) — szacunkowy wskaźnik przesączania kłębuszkowego; INR (*international normalized ratio*) — międzynarodowy współczynnik znormalizowany

- schemat standardowy: 250 000 j.m. *i.v.* w ciągu 30 minut; następnie 100 000 j.m./godz. w ciągu 12–24 godzin;
- urokinaza:
  - schemat przyspieszony: 3 000 000 j.m. *i.v.* w ciągu 2 godzin;
  - schemat standardowy: 4400 j.m./kg mc. *i.v.* w ciągu 10 minut, następnie 4400 j.m./godz. w ciągu 12–24 godzin.
- Dawkowanie przy podawaniu do portu naczyniowego:
  - rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu (*rt-PA, recombinant tissue plasminogen activator*) *i.v.* w dawce 0,9 mg/kg mc. (maks. 90 mg):
    - 10% obliczonej dawki w bolusie w ciągu 2 minut;
    - pozostałe 90% dawki *i.v.* w ciągu 60 minut.

## 2.9. Przeciwwskazania do stosowania leków trombolitycznych według wytycznych European Society of Cardiology z 2014 roku [29]

- Do przeciwwskazań bezwzględnych należą:
- czynne krwawienie do narządów wewnętrznych;
  - tętniak rozwarstwiający aorty;
  - krwotoczny udar mózgu;
  - choroby naczyń mózgowych (tętniaki, przetoki tętniczko-żylny, malformacje naczyniowe);
  - guzy ośrodkowego układu nerwowego;
  - przebyty w ciągu ostatnich 6 miesięcy niedokrwienny udar mózgu;

- uraz głowy lub uraz wielonarządowy lub operacja w czasie ostatnich 3 tygodni.

Do przeciwwskazań względnych należą:

- przebyty w ciągu ostatnich 6 miesięcy przejściowy napad niedokrwienia mózgu;
- krwawienie z przewodu pokarmowego lub z dróg moczowych;
- zabiegi resuscytacyjne powodujące uszkodzenia narządów;
- nadciśnienie tętnicze o wartościach przekraczających 200/120 mm Hg;
- zaawansowana niewydolność wątroby;
- bakteryjne zapalenie wsierdza;
- ciąża lub pierwszy tydzień po porodzie;
- aktywna choroba wrzodowa;
- stan po biopsji narządu niepoddającego się uciskowi.

## Część szczegółowa

### 3. Czynniki ryzyka, objawy, postacie i diagnostyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

#### 3.1. Czynniki ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związane z chorym

Czynniki te są takie same jak w populacji osób bez nowotworu [23, 42]:

- wiek powyżej 40. roku życia (ryzyko wzrasta z wiekiem);
- otyłość — wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) powyżej 30 kg/m<sup>2</sup>;
- ŻChZZ w wywiadzie rodzinnym;
- urazy (zwłaszcza wielonarządowe lub złamania miednicy, bliższego odcinka kości udowej i innych kości długich kończyn dolnych);
- udar mózgu;
- niedowład kończyn dolnych, długotrwałe unieruchomienie;
- przebyta ŻChZZ;
- trombofilia wrodzona lub nabyta;
- sepsa;
- leczenie zachowawcze obłożnie chorego (np. z powodu ciężkiego zapalenia płuc);
- niewydolność serca III i IV klasy NYHA;
- niewydolność oddechowa;
- choroby autoimmunologiczne;
- zespół nerczycowy;
- nocna napadowa hemoglobinuria;
- ucisk na naczynia żyłne (np. guz, krwiak, malformacja tętnicza);
- ciąża i połóg;
- długotrwałe unieruchomienie związane z zaawansowaną chorobą nowotworową, podróżą (np. lot samolotem);
- żyłaki kończyn dolnych;
- ostre zakażenie.



### **3.2. Czynniki ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związane z nowotworem**

Do czynników tych należą:

- umiejscowienie narządowe (głównie raki trzustki, żołądka, płuca, nerki, jajnika oraz nowotwory złośliwe mózgu);
- typ histopatologiczny nowotworu złośliwego (największa częstość ŻChZZ obserwowana jest w gruczolakorakach);
- zaawansowane stadium kliniczne choroby nowotworowej;
- obecność podwyższonego stężenia dimeru D, przekraczającego dwukrotnie wartość odcięcia, może przemawiać za zwiększonym ryzykiem ŻChZZ [42]; należy jednak podkreślić, że izolowane (tj. bez związku z obrazem klinicznym) zwiększenie stężenia dimeru D nigdy nie stanowi wskazania do włączenia leków przeciwkrzepliwych;
- ŻChZZ najczęściej występuje w pierwszych 3–6 miesiącach od chwili rozpoznania nowotworu złośliwego.

### **3.3. Czynniki ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związane z rodzajem zastosowanego leczenia**

Do czynników tych należą:

- przebyte operacje, w tym czas znieczulenia;
- stosowanie chemioterapii lub hormonoterapii;
- stosowanie leczenia antyangiogenego;
- radioterapia (RT);
- przetaczanie koncentratu krwinek czerwonych;
- czynniki stymulujące erytropoezę (ESA, *erythropoiesis stimulating agents*);
- steroidy;
- cewniki centralne [3, 4, 8].

#### **3.3.1. Chemioterapia**

Chemioterapia zwiększa ryzyko wystąpienia ŻChZZ poprzez szereg mechanizmów, spośród których należy wymienić między innymi uszkodzenie i/lub aktywację komórek śródbłonna naczyń krwionośnych, zmniejszenie stężenia naturalnych inhibitorów krzepnięcia krwi oraz aktywację płytek krwi [3, 4, 43]. Wyniki prospektywnych badań randomizowanych wskazują na istotne zmniejszenie częstości występowania ŻChZZ u chorych poddawanych chemioterapii ambulatoryjnej, którzy otrzymywali farmakologiczną profilaktykę przeciwzakrzepową, w stosunku do pacjentów, którzy takiej profilaktyki nie mieli [44–47]. Szczególnie chorzy na raka trzustki i raka płuca odnoszą istotną korzyść z takiej profilaktyki [45, 47–56]. Pacjenci poddawani leczeniu systemowemu w codziennej praktyce klinicznej różnią się znacznie od chorych rekrutowanych do badań klinicznych — między innymi gorszym stanem ogólnym, bardziej zaawansowanym wiekiem, występowaniem licznych chorób współistniejących — i dlatego częściej można spodziewać się u nich występowania zarówno ŻChZZ, jak i krwawień. Na

ostateczne ryzyko ŻChZZ u chorych na nowotwory wpływają: rodzaj nowotworu i stadium jego zaawansowania, rodzaj leczenia systemowego, czas trwania tego leczenia, kojarzenie leczenia systemowego z RT i lekami wspomagającymi, odpowiedź na leczenie przeciwnowotworowe (np. zespół rozpadu guza), jak również stan odżywienia chorego, funkcja wątroby i nerek, mobilność chorego i zastój naczyniowy.

#### **3.3.2. Hormonoterapia**

Stosowanie tamoksyfenu w monoterapii wiąże się z 2–3-procentowym ryzykiem wystąpienia ŻChZZ, a ryzyko to wzrasta z wiekiem pacjentki — u chorych na raka piersi w okresie pomenopauzalnym ŻChZZ występuje bowiem 3-krotnie częściej niż u kobiet w wieku przedmenopauzalnym. Inhibitory aromatazy rzadziej niż tamoksyfen wiążą się z wystąpieniem ŻChZZ, jednakże ryzyko ŻChZZ jest istotnie większe niż w populacji kobiet zdrowych, niepoddawanych takiemu leczeniu [3, 4].

U chorych na raka gruczołu krokowego poddawanych hormonoterapii ryzyko ŻChZZ i ZTP istotnie wzrasta w porównaniu z chorymi na ten nowotwór nieotrzymującymi leczenia hormonalnego. Szczególnie duże ryzyko ŻChZZ istnieje w przypadku stosowania agonistów gonadoliberyny (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*) i doustnych antyandrogenów, a im dłuższy okres hormonoterapii u mężczyzn, tym częściej występuje ŻChZZ [57, 58].

#### **3.3.3. Leczenie antyangiogenne**

Częstość występowania ŻChZZ szacuje się na kilka–kilkadziesiąt procent, w zależności od zastosowanego leku antyangiogenego (np. bewacyzumab, talidomid, lenalidomid, pomalidomid, gefitynib) [58–65]. Wyniki metaanalizy wskazują na istnienie zwiększonego względnego ryzyka ŻChZZ po zastosowaniu bewacyzumabu (przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciwko czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) [59]. W tej grupie chorych ogólna częstość występowania ŻChZZ wynosi 10,9% [60]. Z kolei u chorych na szpiczaka plazmocytozowego największą częstość (34%) ŻChZZ odnotowano w przypadku stosowania talidomidu w skojarzeniu z dokсорubicyną, a także u tych chorych na szpiczaka plazmocytozowego, którzy z powodu nawrotu choroby otrzymywali lenalidomid z deksametazonem stosowanym w dużych dawkach [61]. Należy podkreślić, że efekt prozakrzepowy leczenia antyangiogenego wzrasta poprzez skojarzenie go z leczeniem cytotoksycznym lub steroidami.

Czynniki ryzyka wystąpienia ŻChZZ u chorych na szpiczaka plazmocytozowego obejmują:

- czynniki zależne od pacjenta: starszy wiek, otyłość, siedzący tryb życia, unieruchomienie, przebyte epizody ŻChZZ oraz genetyczną predyspozycję do ŻChZZ;
- czynniki zależne od choroby: niewydolność nerek, złamanie kości, obecność nieprawidłowości w chromosomie 11,

podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) i chorobę łańcuchów lekkich;

- czynniki zależne od leczenia: leki immunomodulujące (talidomid, lenalidomid, pomalidomid) stosowane samodzielnie lub w skojarzeniu z cytostatykami [62].

Większość incydentów ŻChZZ u chorych na szpiczaka plazmocytozowego stwierdza się w początkowym etapie leczenia [62].

#### 3.3.4. Radioterapia

Radioterapia zwiększa ryzyko zakrzepicy wskutek uwalniania przez komórki nowotworowe prokoagulantów i cytokin oraz pośrednio — poprzez uszkodzenie naczyń krwionośnych, a tym samym — aktywację komórek śródbłonna naczyń, krwinek białych i płytek krwi (w wypadku płytek krwi zwiększa także ich potencjał agregacyjny) [63]. Radioterapia prowadzi również do utraty naturalnej oporności naczyń na tworzenie zakrzepu. Ponadto reakcja popromienna występująca w trakcie RT sprzyja infekcjom, które dodatkowo nasilają stan prozakrzepowy.

Brakuje dużych badań randomizowanych, dokumentujących częstość występowania ŻChZZ u chorych poddawanych RT na różne okolice ciała z powodu odmiennych nowotworów. Wykazano jednak, że u chorych na chłoniaka Hodgkina napromienianych na okolicę węzłów chłonnych śródpiersia oraz u chorych na lewostronnego raka piersi poddawanych RT adiuwantowej ryzyko występowania powikłań sercowo-naczyniowych jest 2–7-krotnie większe w porównaniu z populacją osób nienapromienianych na tę okolicę. Ryzyko tych powikłań rośnie, gdy dawka promieniowania na przednią powierzchnię serca przekracza 35–40 Gy [63]. Podkreślić jednak należy, że współczesne leczenie chorych na nowotwory opiera się na leczeniu skojarzonym i proporcjonalnie bardzo duża liczba tych pacjentów otrzymuje RT w skojarzeniu z chemioterapią bądź leczeniem ukierunkowanym na cele molekularne. Na przykład RT chorych na raka trzonu lub szyjki macicy wiąże się z około 5–7-procentowym ryzykiem występowania ŻChZZ, podczas gdy RT w skojarzeniu z cisplatiną zwiększa ryzyko ŻChZZ u tych chorych do 8,5–16,7% [63]. Raportowana jest również ŻChZZ po leczeniu skojarzonym (RT, chemioterapia i/lub leki ukierunkowane na cele molekularne) — między innymi u chorych na raka żołądka, raka przełyku, nowotwory okolicy głowy i szyi czy nowotwory złośliwe mózgu. Radioterapia na obszar klatki piersiowej u chorych, u których założono cewnik do żyły centralnej, jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia ŻGŻG kończyny górnej [iloraz szans (OR, *odds ratio*) — 7,01; 95% przedział ufności (CI, *confidence interval*) — 1,42–34,66] (przegląd piśmiennictwa w: [63]).

Chorzy poddawani RT paliatywnej dość często charakteryzują się ograniczeniem mobilności lub są wręcz unieruchomieni, co może być przyczyną około 15% przypadków ŻChZZ. Stosowanie wysokich dawek frakcyjnych

u chorych poddawanych RT paliatywnej może prowadzić do powstania zespołu rozpadu guza i uwalniania z komórek nowotworowych prokoagulantów oraz cytokin zwiększających ryzyko ŻChZZ. Ponadto chorzy ci niejednokrotnie otrzymują leczenie wspomagające, które również nasila ryzyko ŻChZZ (np. preparaty przeciwdziałające wyniszczeniu nowotworowemu — megestrol). U chorych poddawanych RT paliatywnej ryzyko krwawień może być większe z uwagi na duże objętości guzów, często naciekających ściany naczyń krwionośnych różnego kalibru, a także ze względu na możliwość występowania u nich niedobialczenia oraz zaburzeń czynności wątroby i nerek w zaawansowanym stadium klinicznym choroby nowotworowej.

### 3.4. Objawy i postaci żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

#### 3.4.1. Zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych

Objawami ŻGŻG kończyn dolnych mogą być: zwiększenie obwodu kończyny, obrzęk, zaczerwienienie, ból, tkliwość podudzia lub całej kończyny dolnej.

#### 3.4.2. Zakrzepica żył głębokich kończyn górnych

Zakrzepica żył głębokich kończyn górnych może powodować szereg objawów, takich jak: obrzęk kończyny górnej, jej zaczerwienienie i nadmierne ucieplenie, a także bóle i parestezje kończyny, bóle barku, pachy, żuchwy, głowy, szyi oraz wystąpienie widocznego poszerzenia żył krążenia obocznego w rejonie stawu barkowego i w obrębie klatki piersiowej. Mogą dołączyć się objawy zespołu żyły głównej górnej. Trudności w pobieraniu krwi z cewnika lub w podawaniu płynów sugerują zakrzepicę w okolicy końcówki cewnika.

#### 3.4.3. Zator tętnicy płucnej

Objawy ZTP są bardzo zróżnicowane i zależą od rozległości zatoru oraz ogólnego stanu pacjenta. Najczęstsze obejmują: tachykardię (80% chorych), *tachypnoe*, duszność (50%), ból w klatce piersiowej o charakterze opłucnowym (40%), kaszel (25%) oraz rzadziej (< 10%): zwiększoną temperaturę ciała, krwioplucie, zasłabnięcie lub omdlenie. U 80% chorych z ZTP występują również objawy ŻGŻG.

#### 3.4.4. Wędrujące zapalenie żył powierzchownych

Wędrujące zapalenie żył powierzchownych (*migratory thrombophlebitis*, *Trousseau syndrome*) dotyczy różnych żył powierzchownych, najczęściej o nietypowym umiejscowieniu (np. żył kończyn górnych, klatki piersiowej) i charakteryzuje się samoistnymi regresjami i nawrotowością. Jednostka ta nie wchodzi w skład pojęcia ŻChZZ. Jest jednak charakterystycznym (choć rzadkim) zespołem zaburzeń zakrzepowych u chorych na nowotwory. Często obserwuje się oporność na leczenie przeciwzakrzepowe.

#### 3.4.5. Niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdzia

W badaniu przedmiotowym w wypadku niebakteryjnego zakrzepowego zapalenia wsierdzia (*marantic endocarditis*) stwierdza się nowe szmery w sercu oraz objawy rozsianej zatorowości tętnic mózgowych, wieńcowych, śledzionowych, nerkowych i tętnic kończyn. Często pierwszym objawem tej choroby jest udar niedokrwienny mózgu przy braku nowych szmerów w sercu.

#### 3.4.6. Zakrzep żył wątrobowych (zespół Budd-Chiari)

Objawy tej postaci ŻChZZ obejmują: dyskomfort w jamie brzusznej, obecność wolnego płynu w jamie brzusznej, powiększenie wątroby oraz bóle brzucha.

#### 3.4.7. Zakrzepica żyły wrotnej, żyły śledzionowej, żył krezkowych i żył nerkowych

Te postaci ŻChZZ występują dość często w przebiegu nowotworów mieloproliferacyjnych oraz u chorych na nowotwory pierwotne wątroby, trzustki, nerki lub nadnercza. Do objawów klinicznych zalicza się: bóle brzucha, powiększenie śledziony, żyłki przełyku, obecność wolnego płynu w jamie brzusznej, a także bóle brzucha.

#### 3.4.8. Incydentalna żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Bezobjawowy przebieg ŻŻG i/lub ZTP zdarza się stosunkowo często u chorych na nowotwory złośliwe [63]. Skrzeplina w tętnicy płucnej zostaje przypadkowo wykryta u około 3 % chorych, u których angio-TK wykonywano z innych wskazań niż podejrzenie ZTP. Chorych na nowotwory przewodu pokarmowego uważa się za szczególnie narażonych na incydentalną ŻChZZ, zlokalizowaną w jamie brzusznej [64–68]. Dotyczy to 2–5% pacjentów, u których wykonywane jest badanie TK jamy brzusznej.

Objawy ŻŻG i ZTP są niecharakterystyczne i w wielu wypadkach nie powodują niepokoju — zarówno wśród pacjentów, jak i lekarzy. Objawy ZTP mogą być również interpretowane jako związane z chorobą nowotworową, a nie nową patologią [68, 69].

Warto podkreślić, że wzrost śmiertelności związanej z ŻChZZ obserwuje się u chorych na nowotwory złośliwe, niezależnie od tego, czy epizod ŻŻG i/lub ZTP był objawowy, czy przebiegał bezobjawowo [70].

### 3.5. Diagnostyka

Diagnostyka ŻChZZ u chorych na nowotwory złośliwe różni się nieco od zasad przyjętych dla pozostałych pacjentów z ŻChZZ [71–75]. U większości chorych na nowotwory złośliwe stężenie dimeru D może być zwiększone bez współistniejącej ŻChZZ. Z kolei stężenie dimeru D poniżej wartości odcięcia (tzw. ujemny dimer D) nie pozwala u chorych na nowotwory wykluczyć ŻChZZ.

W diagnostyce ŻŻG należy wykonać USG żył głębokich, która zapewnia czułość i swoistość w granicach 93–100% w od-

niesieniu do proksymalnej ŻChZZ i ponad 70% w przypadku ŻŻG podudzia, z wykorzystaniem następujących technik [34]:

- próby uciskowej w prezentacji B;
- badania Dopplera metodą pulsacyjną;
- badania Dopplera z kolorowym obrazowaniem przepływu;
- badania *duplex Doppler*.

Rzadziej wykonuje się flebografię, angio-TK naczyń żylnych czy angiografię metodą rezonansu magnetycznego (angio-MR, *magnetic resonance angiography*) — głównie przy podejrzeniu ŻŻG biodrowych i zakrzepicy żyły głównej dolnej lub głównej górnej — w przypadkach wątpliwych lub przy podejrzeniu proksymalnej ŻŻG kończyn dolnych) [23].

Rozpoznawanie ZTP u chorych na nowotwory opiera się na wykonanej angio-TK tętnic płucnych lub rzadziej — scyntygrafii wentylacyjno-perfuzyjnej [73].

#### Wytyczne:

1. W przypadku wystąpienia objawów klinicznych ZTP i/lub ŻŻG należy niezwłocznie wykonać testy diagnostyczne: USG żył głębokich w przypadku objawów ŻŻG i angio-TK tętnic płucnych w przypadku podejrzenia ZTP.
2. U chorych na nowotwory, u których wystąpiły objawy kliniczne ŻŻG i/lub ZTP, należy rozpocząć leczenie przeciwzakrzepowe już w trakcie oczekiwania na wyniki obrazowych badań diagnostycznych [2C].

### 3.6. Poszukiwanie choroby nowotworowej u chorych, u których wystąpiły zakrzepica żył głębokich lub zator tętnicy płucnej (tzw. nowotwór utajony)

Objawy ŻChZZ mogą wyprzedzać rozpoznanie nowotworu złośliwego [76, 77]. W 10% przypadków w okresie od kilku do kilkudziesięciu miesięcy (najczęściej w pierwszych 6 miesiącach) od epizodu idiopatycznej zakrzepicy rozpoznawana jest choroba nowotworowa — tak zwany nowotwór utajony (*occult malignancy*). Najczęściej rozpoznawane są raki gruczołu krokowego i jelita grubego, rzadziej — nowotwory złośliwe płuca, trzustki, żołądka i pęcherza moczowego [78]. Niedawno zidentyfikowane czynniki ryzyka utajonej choroby nowotworowej u chorych po idiopatycznym pierwszym incydencie ŻChZZ to: wiek powyżej 60. roku życia, palenie tytoniu w danym momencie i wcześniejszy epizod ŻChZZ wywołany przejściowym czynnikiem [79].

W badaniu SOMIT wykazano, że intensywna diagnostyka przesiewowa w kierunku poszukiwania nowotworu u chorych z epizodem ŻChZZ zwiększa odsetek rozpoznanych nowotworów złośliwych we wczesnych stadiach klinicznego zaawansowania, ale nie wiąże się z wydłużeniem OS w porównaniu z chorymi, których poddano rutynowej ocenie w kierunku występowania choroby nowotworowej [80].

Opublikowane w 2015 roku kanadyjskie badanie randomizowane nie wykazało istotnej różnicy w częstości

rozpoznawania nowotworu złośliwego u pacjentów z idiopatyczną ŻChZZ, u których prowadzono standardowe badania w kierunku nowotworów, biorąc pod uwagę płeć i wiek, wywiad, badanie morfologiczne i biochemiczne krwi, badanie rentgenowskie (RTG) klatki piersiowej, mammografię i badanie cytologiczne u kobiet oraz stężenie antygeny gruczołu krokowego (PSA, *prostate specific antigen*) i badanie palpacyjne gruczołu krokowego u mężczyzn — w porównaniu z osobami, u których standardowe badania poszerzono o TK jamy brzusznej i miednicy małej, wirtualną kolonoskopię i gastrokopię. W pierwszej grupie wykryto nowotwór złośliwy u 3,2% pacjentów w porównaniu z 4,5% w grupie drugiej [81].

Częstość nowotworów jest większa u chorych ze znacznie podwyższonym stężeniem dimeru D w początkowym okresie choroby [82–85], u pacjentów z obustronną ŻŻG [84] i z wczesnym nawrotem ŻChZZ [86].

#### **Wytyczne:**

1. Nie zaleca się rutynowej rozszerzonej diagnostyki w kierunku choroby nowotworowej u każdego chorego z epizodem idiopatycznej ŻChZZ. Taka diagnostyka może być wskazana u chorych w starszym wieku, ze znacznie podwyższonym stężeniem dimeru D w początkowym okresie choroby, u pacjentów z obustronną ŻŻG i z wczesnym nawrotem ŻChZZ [2C].
2. U każdego chorego z epizodem idiopatycznej ŻChZZ powinno się przeprowadzić szczegółowe badanie fizykalne oraz wykonać podstawowe badania diagnostyczne, takie jak RTG klatki piersiowej, badanie kału na krew utajoną, badanie urologiczne u mężczyzn i badanie ginekologiczne u kobiet [2C].
3. U chorych, u których doszło do wystąpienia ŻChZZ i u których istnieje uzasadnione kliniczne podejrzenie choroby nowotworowej, zaleca się poszerzenie diagnostyki w kierunku choroby nowotworowej (TK, badania endoskopowe, USG jamy brzusznej, markery nowotworowe) [2B].

#### **4. Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych na nowotwory poddanych zachowawczemu leczeniu przeciwnowotworowemu**

##### **4.1. Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u hospitalizowanych chorych na nowotwory**

W trzech dużych, randomizowanych badaniach klinicznych, obejmujących między innymi chorych na nowotwory (5–15%), wykazano, że zastosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów z ostrą chorobą internistyczną, unieruchomionych w warunkach szpitalnych, zmniejszyło istotnie częstość występowania ŻChZZ w porównaniu z zastosowaniem placebo, przy niewielkiej częstości występo-

wania krwawień po zastosowaniu HDCz lub fondaparynuksu [87–89]. Część chorych na nowotwory hospitalizowana jest przy nieobecności ostrych chorób internistycznych. W takich sytuacjach do oszacowania ryzyka wystąpienia ŻChZZ pomocna okazać się może tak zwana skala padewska [90] (tab. II).

Brak jednoznacznych danych z badań klinicznych dotyczących stosowania rutynowej profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych hospitalizowanych w celu diagnostyki choroby nowotworowej lub pacjentów przyjmowanych do szpitala celem otrzymania krótkotrwałych dożylnych wlewów leków chemioterapeutycznych. W tych przypadkach decyzja o wdrożeniu profilaktyki przeciwzakrzepowej powinna być zindywidualizowana.

#### **Wytyczne:**

1. Zaleca się stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej za pomocą HDCz, HNF lub fondaparynuksu (podrozdz. 2.5) u chorych na nowotwory hospitalizowanych z powodu ostrej choroby internistycznej [1A].
2. U hospitalizowanych chorych na nowotwory, którzy w przeszłości doznali epizodu/epizodów ŻChZZ, są unieruchomieni bądź istnieje u nich utrudniony odpływ żylny z dolnych części ciała przez rozwijający się nowotwór, zaleca się stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej z użyciem HDCz, HNF lub fondaparynuksu (podrozdz. 2.5), o ile nie występują przeciwwskazania do profilaktyki farmakologicznej lub wysokie ryzyko powikłań krwotocznych (podrozdz. 2.6) [1C].
3. U hospitalizowanych chorych na nowotwory, u których istnieje zwiększone ryzyko ŻChZZ, należy rozważyć zastosowanie przeciwzakrzepowej profilaktyki mechanicznej (PUP i PESU — podrozdz. 2.7) [2C].
4. Nie zaleca się rutynowej profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych na nowotwory hospitalizowanych w celach diagnostycznych lub też w celu otrzymania krótkotrwałych wlewów cytostatyków [2C].
5. U chorych na nowotwory, u których stwierdza się krwawienie albo istnieje duże ryzyko krwawienia, nie zaleca się stosowania leków przeciwkrzepliwych w profilaktyce (podrozdz. 2.6). Wskazane jest stosowanie przeciwzakrzepowej profilaktyki mechanicznej (PUP i PESU — podrozdz. 2.7).
6. Nie zaleca się stosowania kwasu acetylosalicylowego jako jedynej metody profilaktyki przeciwzakrzepowej w czasie hospitalizacji [2C].

##### **4.2. Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych na nowotwory poddawanych zachowawczemu leczeniu przeciwnowotworowemu w warunkach ambulatoryjnych**

Profilaktyka ŻChZZ powinna być stosowana tylko u chorych o zwiększonym ryzyku wystąpienia tej cho-

**Tabela II.** Ocena czynników ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u chorych hospitalizowanych — skala padewska [90]

Czynniki ryzyka	Punkty
Czynna choroba nowotworowa (chorzy z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych lub z przerzutami odległymi, którzy otrzymali chemioterapię lub radioterapię w ciągu ostatnich 6 mies.)	3
Przebyta ŻChZZ (poza zakrzepicą żył powierzchniowych)	3
Unieruchomienie [przewidywana konieczność przebywania w łóżku (z możliwością korzystania z łazienki/toalety) z powodu niesprawności chorego lub polecenia lekarza przez $\geq 3$ dni]	3
Rozpoznana trombofilia (niedobór antytrombiny, białka C lub S, mutacja czynnika V Leiden, mutacja G20210A genu protrombiny lub zespół antyfosfolipidowy)	3
Niedawno przebyty ( $\leq 1$ mies.) uraz lub zabieg operacyjny	2
Wiek $\geq 70$ lat	1
Niewydolność serca lub niewydolność oddechowa	1
Ostry zawał serca lub udar niedokrwieny mózgu	1
Ostre zakażenie lub choroba reumatologiczna	1
Otyłość (BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> )	1
Leczenie hormonalne	1
<b>Wynik sumaryczny <math>\geq 4</math> punktów oznacza duże ryzyko ŻChZZ</b>	
<b>Wynik sumaryczny <math>&lt; 4</math> punktów oznacza małe ryzyko ŻChZZ</b>	

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

roby. W tym celu opracowano i zwalidowano (w badaniach PROTECT i SAVE-ONCO) skalę oceny ryzyka występowania ŻChZZ u chorych na nowotwory otrzymujących chemioterapię w warunkach ambulatoryjnych — tak zwaną skalę Khorany [91–93] (tab. III). Chorzy są według niej podzieleni na 3 grupy: o małym ryzyku występowania ŻChZZ spowodowanej chemioterapią (0 pkt), o umiarkowanym ryzyku (1–2 pkt) i o dużym ( $> 3$  pkt). Ryzyko wystąpienia ŻChZZ wynosi odpowiednio 0,3%, 2% oraz 6,7% w poszczególnych grupach. Ten model predykcyjny pozwala zidentyfikować przede wszystkim chorych o wysokim ryzyku wystąpienia ŻChZZ [2B]. W skali Khorany nie uwzględniono złego stanu ogólnego chorego i części nowotworów, w których przebiegu stwierdzono wysokie ryzyko ŻChZZ, takich jak nowotwory złośliwe mózgu.

Skalę Khorany oceny ryzyka wystąpienia ŻChZZ u chorych na nowotwory złośliwe poddawanych chemioterapii zmodyfikowali Ay i wsp. [94], dodając do 5 parametrów z oryginalnego modelu stężenia selektyny P i dimeru D w osoczu krwi. Prawdopodobieństwo wystąpienia objawowych lub śmiertelnych ŻChZZ wynosi wówczas 35% przy obecności  $\geq 5$  czynników ryzyka, 10,3% przy 3 czynnikach ryzyka, 1,0% przy braku czynników ryzyka. Ograniczeniem zmodyfikowanej skali jest to, że stężenie selektyny P nie jest oceniane rutynowo w warunkach klinicznych i nie ma testów dopuszczonych do użytku klinicznego.

Jak dotąd brak silnych dowodów naukowych potwierdzających zasadność rutynowej profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych poddawanych RT radykalnej lub radiochemioterapii czy też RT paliatywnej.

**Tabela III.** Skala Khorany (w modyfikacji *American Society of Clinical Oncology*) oceny ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych poddawanych chemioterapii w trybie ambulatoryjnym [8, 91]

Czynniki ryzyka	Punkty
Umiejscowienie narządowe nowotworu i typ histopatologiczny	
Bardzo duże ryzyko	2
• gruczolakorak żołądka	
• gruczolakorak trzustki	
• nowotwory złośliwe mózgu	
Duże ryzyko	1
• rak płuca	
• chłoniaki	
• złośliwe nowotwory ginekologiczne	
• rak pęcherza moczowego	
• nowotwór złośliwy jądra	
• rak nerki	
Hematologiczne czynniki ryzyka	
• liczba płytek krwi przed chemioterapią $\geq 350$ G/l	1
• stężenie hemoglobiny $< 10$ g/dl lub stosowanie ESA	1
• liczba krwinek białych przed chemioterapią $> 11$ G/l	1
Czynniki zależne od pacjenta	
• BMI $\geq 35$ kg/m <sup>2</sup>	1

ESA (*erythropoiesis stimulating agents*) — czynniki stymulujące erytropoezę; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała

#### Wytyczne:

1. Rutynowa profilaktyka przeciwzakrzepowa u chorych na nowotwory złośliwe poddawanych chemioterapii w trybie ambulatoryjnym nie jest zalecana [2C].

2. Profilaktyka przeciwzakrzepowa może być rozważona u chorych poddawanych chemioterapii w trybie ambulatoryjnym, u których stwierdza się duże ryzyko wystąpienia ŻChZZ, na przykład w grupie chorych na zaawansowanego raka trzustki [1B] lub niedrobnokomórkowego raka płuca — z zastrzeżeniem, że istnieje u nich niskie ryzyko krwawienia i nie występują inne przeciwwskazania do stosowania antykoagulantów [2B].
3. Każdy chory na szpiczaka plazmocytozy powinien być oceniony pod kątem ryzyka wystąpienia ŻChZZ (podrozdz. 3.1) i otrzymywać odpowiednią profilaktykę przeciwzakrzepową [1A].
4. U chorych na szpiczaka plazmocytozy zalecana jest następująca profilaktyka ŻChZZ [62]:
  - a) maksymalnie 1 czynnik ryzyka ŻChZZ — kwas acetylosalicylowy w dawce 100 mg/dobę [1B];
  - b) 2 lub więcej czynników ryzyka ŻChZZ — HDCz w dawce profilaktycznej lub VKA z docelowym INR 2,0–3,0 [1B];
  - c) HDCz powinna być stosowana przez przynajmniej 4 miesiące, a następnie może być zmieniona na kwas acetylosalicylowy [2C].
5. U pozostałych chorych poddawanych chemioterapii w trybie ambulatoryjnym decyzja o wdrożeniu profilaktyki przeciwzakrzepowej powinna być podejmowana indywidualnie, na podstawie analizy ryzyka ŻChZZ (podrozdz. 3.1) oraz indywidualnej oceny korzyści i możliwych powikłań tej profilaktyki.
6. Nie zaleca się stosowania kwasu acetylosalicylowego jako jedynej metody profilaktyki przeciwzakrzepowej [2C].
7. U chorych na nowotwory złośliwe poddawanych chemioterapii w trybie ambulatoryjnym, u których istnieje zwiększone ryzyko ŻChZZ, należy także rozważyć zastosowanie PUP lub PESU (podrozdz. 2.7).
8. Nie zaleca się stosowania rutynowej profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych poddawanych RT radykalnej, radiochemioterapii czy RT paliatywnej.
9. U chorych poddawanych RT radykalnej, radiochemioterapii czy RT paliatywnej decyzja o włączeniu profilaktyki przeciwzakrzepowej powinna być podejmowana indywidualnie z uwzględnieniem czynników ryzyka ŻChZZ wynikających ze stanu ogólnego pacjenta, chorób współistniejących, rodzaju i zaawansowania choroby nowotworowej oraz kojarzenia RT z leczeniem systemowym.

#### **4.3. Profilaktyka przeciwzakrzepowa u chorych z założonymi centralnymi cewnikami żylnymi**

Jawna klinicznie zakrzepica żyły podobojczykowej pojawia się u około 5% chorych, incydentalna postać zakrzepicy tej żyły stwierdzana jest zaś aż u około 14–18% pacjentów z centralnymi cewnikami żylnymi [95]. Nie udowodniono

skuteczności HDCz czy VKA w profilaktyce ŻChZZ u chorych z założonymi centralnymi cewnikami żylnymi [96].

#### **Wytyczne:**

1. Nie zaleca się rutynowej profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych na nowotwory, u których zastosowano centralne dostępy naczyniowe [2C].
2. Cewniki powinny być umiejscowione po prawej stronie ciała, końcówka cewnika zaś winna znajdować się w okolicy połączenia żyły głównej górnej i prawego przedsionka serca w celu zmniejszenia ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych [2C].
3. Profilaktykę przeciwzakrzepową należy indywidualnie rozważyć u chorych z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia ŻChZZ [2C].

#### **4.4. Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych na nowotwory ze współistniejącą małopłytkowością**

Wytyczne dotyczące stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów z małopłytkowością opierają się na danych z badań obserwacyjnych przeprowadzonych na stosunkowo niewielkich grupach pacjentów leczonych w pojedynczych ośrodkach [97–103]. U takich chorych, oprócz farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej, można stosować mechaniczne metody zapobiegania ŻŻG.

#### **Wytyczne:**

1. U pacjentów z aktywną chorobą nowotworową, hospitalizowanych z powodu ostrej choroby niewymagającej leczenia chirurgicznego, zaleca się farmakologiczną profilaktykę ŻChZZ w standardowych dawkach, jeżeli liczba płytek krwi wynosi  $\geq 50$  G/l i nie występują objawy skazy krwotocznej oraz nie stwierdza się dodatkowych zaburzeń hemostazy [2C].
2. Jeśli liczba płytek krwi wynosi 25–50 G/l i nie obserwuje się objawów skazy krwotocznej, decyzja o stosowaniu standardowych dawek leków przeciwkrzepliwych lub o ich zmniejszeniu bądź zaniechaniu profilaktyki przeciwzakrzepowej powinna wynikać z indywidualnej analizy potencjalnych korzyści i strat związanych z określoną formą terapii [2C].
3. U pacjentów z liczbą płytek krwi poniżej 25 G/l sugeruje się nie stosować profilaktyki przeciwzakrzepowej; w takiej sytuacji można zastosować mechaniczne formy tromboprofilaktyki (PUP, PESU — podrozdz. 2.7) [2C].
4. Jeśli małopłytkowości towarzyszy aktywna skaza krwotoczna i/lub współistnieją istotne zaburzenia hemostazy, sugeruje się nie stosować farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej. W takiej sytuacji zaleca się zastosowanie mechanicznych form profilaktyki ŻChZZ (PUP, PESU — podrozdz. 2.7).

5. Powyższe zalecenia odnoszą się także do chorych na nowotwory ze współistniejącą małopłytkowością, którzy wymagają profilaktyki przeciwzakrzepowej z innych wskazań niż hospitalizacja z powodu ostrej choroby internistycznej niewymagającej leczenia chirurgicznego, tj. pacjentów leczonych ambulatoryjnie.

#### **4.5. Profilaktyka przeciwzakrzepowa u chorych na nowotwory ze współistniejącą niewydolnością nerek**

W przewlekłej chorobie nerek wraz ze spadkiem szacunkowego przesączania kłębuszkowego (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) zmienia się nie tylko farmakokinetyka leków przeciwkrzepliwych wydalanych przez nerki (HDCz, fondaparynuks, DOAC), ale też stopień wiązania z białkami osocza oraz objętość dystrybucji. Ryzyko powikłań krwotocznych u pacjentów z niewydolnością nerek przy stosowaniu tych leków jest zwiększone z powodu ich obniżonego klirensu i przedłużonego działania. Inne czynniki zwiększające ryzyko powikłań krwotocznych to: podeszły wiek, otyłość, jednoczesne stosowanie leków przeciwplatek. Brakuje dużych prospektywnych badań z randomizacją oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leków przeciwkrzepliwych w tej grupie chorych. Dlatego też w każdym przypadku należy ocenić indywidualnie zarówno korzyści, jak i potencjalne ryzyko krwawień podczas stosowania leków przeciwkrzepliwych u chorych z upośledzoną czynnością nerek.

#### **Wytyczne [23, 104, 105]:**

1. U chorych z upośledzeniem czynności nerek (eGFR < 30 ml/min) preferuje się HNF w dawce 5000 j.m. s.c. co 8 godzin, gdyż czas półtrwania HDCz i fondaparynuksu w niewydolności nerek wydłuża się, i leki te mogą ulegać akumulacji w osoczu krwi [2C].
  - a. U chorych z upośledzeniem czynności nerek w razie konieczności długotrwałego stosowania HDCz, w celu zmniejszenia ryzyka krwawienia przy ustalaniu dawki pomocniczej może być ocenianie aktywności anty-Xa w osoczu z próbki krwi pobranej 4 godziny po wstrzyknięciu HDCz. Wartość docelowa aktywności anty-Xa nie powinna przekraczać 0,5 j.m./ml.
  - b. Alternatywą jest stosowanie dawki HDCz zmniejszonej o połowę.
2. U chorych wymagających profilaktyki przeciwzakrzepowej i obciążonych dużym ryzykiem krwawienia zaleca się stosowanie mechanicznych metod zapobiegawczych (PUP i/lub PESU).

#### **4.6. Profilaktyka przeciwzakrzepowa u chorych na nowotwory objętych opieką hospicyjną**

Chorzy w zaawansowanym stadium klinicznym choroby nowotworowej pozostający pod opieką hospicyjną należą

do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia ŻChZZ, w tym ZTP, między innymi z uwagi na starszy wiek, zaawansowaną miejscowo-regionalnie chorobę (zastój naczyniowy wywołany zewnętrznym uciskiem dużej masy nowotworu na naczynie zaburza przepływ krwi i sprzyja ŻChZZ) lub występowanie masywnych przerzutów odległych oraz zmniejszonej mobilności pacjenta [106]. Około 10% chorych hospicyjnych rozwija klinicznie jawny ZTP [106]. Ponadto szacuje się, że u około połowy chorych przebywających w hospicjum stacjonarnym występuje klinicznie bezobjawowa ŻG [107, 108]. Chorzy ci otrzymują różne leki, które dodatkowo mogą zwiększać ryzyko ŻChZZ, na przykład megestrol — powszechnie stosowany u chorych na nowotwory w stadium wyniszczenia nowotworowego, co wiąże się z 30-procentowym ryzykiem występowania tych powikłań, głównie pod postacią ŻG kończyn dolnych. Korzyść z profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych będących pod opieką hospicjum, gdzie priorytetowym celem jest zapewnienie najlepszej jakości ich życia, a nie jego uporczywe przedłużanie, miałyby na celu zmniejszenie ryzyka pojawienia się objawów ŻChZZ, takich jak ból, obrzęk czy duszność [106]. Brakuje jednak badań przeprowadzonych na odpowiednio dużej liczbie chorych, które jednoznacznie określiłyby wpływ profilaktyki przeciwzakrzepowej na objawy ŻChZZ czy długość życia chorych hospicyjnych [109].

Profilaktyka przeciwzakrzepowa u chorych na nowotwory leczonych w hospicjum jest wyzwaniem z wielu powodów: nieznany wpływ na jakość życia, niejasne ryzyko ŻChZZ w przypadku zaprzestania profilaktyki przeciwzakrzepowej, ryzyko wystąpienia krwawienia, które dodatkowo jest zwiększone u chorych niedożywionych i u których stwierdza się obniżone eGFR, interakcje wielu leków z VKA, bezpośrednie i pośrednie koszty takiego postępowania [110–113].

#### **Wytyczne:**

1. Nie zaleca się stosowania rutynowej profilaktyki przeciwzakrzepowej u wszystkich chorych na nowotwory pozostających pod opieką hospicjum [2C].
2. Decyzję o wdrożeniu profilaktyki przeciwzakrzepowej należy u każdego chorego podejmować indywidualnie, oceniając ryzyko wystąpienia ŻChZZ, choroby współistniejącej oraz ryzyko wystąpienia krwawień [2C].

#### **4.7. Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentek w ciąży chorujących na nowotwory**

Wskazania do profilaktyki ŻChZZ u kobiet w ciąży chorujących na nowotwory są takie same jak u innych chorych na nowotwory. Choć ciąża zwiększa ryzyko wystąpienia ŻChZZ, to dopiero współistnienie dodatkowych czynników ryzyka ŻChZZ u ciężarnej kobiety z chorobą nowotworową usprawiedliwia zastosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej. Preferowane w profilaktyce przeciwzakrzepowej

w przebiegu choroby nowotworowej HDCz i HNF są także preferowane u kobiet w ciąży, albowiem te leki przeciwkrzepliwe nie przenikają przez łożysko, w przeciwieństwie do VKA, które są przeciwwskazane w I trymestrze ciąży (działanie teratogenne), ale także niechętnie stosowane w II i III trymestrze ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych u matki, a zwłaszcza u płodu. Przeciwwskazane w ciąży są DOAC [114]; fondaparynuks nie jest zalecany, ale pojedyncze doniesienia w piśmiennictwie wskazują, że okazał się on lekiem bezpiecznym i skutecznym w profilaktyce ŻChZZ u kobiet ciężarnych (np. w przypadku wystąpienia HITT).

Planowe cięcie cesarskie jest bardzo rzadko powikłane ŻChZZ i dlatego rutynowa profilaktyka przeciwzakrzepowa nie jest w takiej sytuacji zalecana [115, 116], natomiast gdy występują dodatkowe czynniki ryzyka (np. nowotwór złośliwy), profilaktykę przeciwzakrzepową należy rozważyć.

#### **Wytyczne:**

1. Wskazania do profilaktyki ŻChZZ u kobiet w ciąży chorujących na nowotwory są takie same jak u innych chorych na nowotwory.
2. Preferowane leki przeciwkrzepliwe w profilaktyce ŻChZZ u kobiet w ciąży chorujących na nowotwory to HDCz i HNF [2C].
3. Dawkowanie HDCz w profilaktyce ŻChZZ u kobiet w ciąży chorujących na nowotwory jest takie samo jak u innych chorych na nowotwory. Jednak w przypadku dodatkowych czynników ryzyka (np. otyłości, przebytej ŻChZZ, współistnienia wrodzonej trombofilii/zespołu antyfosfolipidowego) można rozważyć zastosowanie większych dawek HDCz (nawet leczniczych), korzystając w razie konieczności z oceny aktywności anty-Xa [2C].
4. U kobiety w ciąży z chorobą nowotworową poddanej zabiegowi cięcia cesarskiego należy zastosować farmakologiczną profilaktykę przeciwzakrzepową w standardowych dawkach [2C].
5. W przypadku wystąpienia aktywnej skazy krwotocznej, głębokiej małopłytkowości lub innych zaburzeń hemostazy zwiększających ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych u kobiety w ciąży z chorobą nowotworową i dużym ryzykiem ŻChZZ należy rozważyć mechaniczne metody profilaktyki przeciwzakrzepowej (PUP, PESU — podrozdz. 2.7).

### **5. Leczenie chorych na nowotwory, u których wystąpiła żylna choroba zakrzepowo-zatorowa**

Celem leczenia ŻChZZ u chorych na nowotwory jest zapobieganie ostrym oraz przewlekłym powikłaniom ŻChZZ. U chorych na nowotwory istnieje 2–5-krotnie większe ryzyko nawrotu ŻChZZ oraz 2–6-krotnie większe ryzyko dużych krwawień w porównaniu z populacją chorych ze

stwierdzoną ŻChZZ, ale bez choroby nowotworowej [1–4]. Każdorazowo należy ocenić ryzyko krwawienia (podrozdz. 2.6) i potencjalne korzyści z zastosowania leczenia przeciwzakrzepowego [13, 108].

Szybkie ustalenie prawidłowego rozpoznania ZTP oraz rozpoczęcie właściwego leczenia mają często fundamentalne znaczenie dla dalszych losów chorego z ZTP wklajającym przebieg choroby nowotworowej [13, 24, 109–111]. Większość przypadków ZTP to zatory niewymagające leczenia trombolitycznego. Istota leczenia pacjenta z ZTP sprowadza się do działań mających sprzyjać przywróceniu drożności łożyska płucnego, zmniejszeniu ryzyka nawrotów ZTP oraz zabezpieczeniu właściwej perfuzji i podaży tlenu do ważnych dla życia organów i narządów, pomimo zaburzeń hemodynamicznych i oddechowych wywołanych przez ZTP. Wyróżnia się dwa okresy leczenia ZTP: wstępny i wielomiesięczny okres przewlekłego leczenia przeciwzakrzepowego.

#### **5.1. Leczenie wstępne chorych na nowotwory, u których doszło do zakrzepicy żył głębokich lub zatoru tętnicy płucnej niewymagającego leczenia trombolitycznego**

W leczeniu wstępnym ŻChZZ skuteczność HDCz okazała się co najmniej porównywalna z UFH, przy mniejszym ryzyku powikłań krwotocznych [117–123]. W analizie Cochrane obejmującej chorych na nowotwory zaobserwowano porównywalną skuteczność HDCz, heparyny niefrakcjonowanej (UFH, *unfractionated heparin*) oraz fondaparynuksu w leczeniu wstępnym ŻChZZ [124].

W okresie wstępnym leczenia chorych na nowotwory, u których doszło do ZTP niewymagającego leczenia trombolitycznego, stosowane są terapeutyczne dawki heparyny (HDCz i HNF) lub fondaparynuksu. Najczęściej stosowanymi lekami w terapii ZTP u chorych na nowotwory są HDCz, a jedynie u pacjentów z ZTP dużego ryzyka rozpoczyna się terapię od wlewu HNF, stosując następnie leczenie trombolityczne [75, 125–133].

W randomizowanych badaniach klinicznych nad skutecznością i bezpieczeństwem stosowania DOAC we wstępnym leczeniu ŻChZZ odsetek chorych na nowotwory był niewielki (< 10%), a zatem leki te nie powinny być stosowane w tej fazie leczenia u chorych na nowotwory, u których doszło do ŻChZZ. Heparyna niefrakcjonowana nadal pozostaje podstawowym lekiem stosowanym w przypadku uzasadnionego podejrzenia lub potwierdzonego rozpoznania ZTP. Powinna być ona stosowana w optymalnych dawkach, ponieważ wykazano, że nieadekwatne wydłużenie APTT (lub niedostateczne zwiększenie aktywności anty-Xa) w pierwszych 24 godzinach leczenia może nawet kilkunastokrotnie zwiększać ryzyko nawrotów ŻChZZ [40]. Jednocześnie udowodniono, że podawanie HNF w ciągłym wlewie w dobowej dawce większej niż 30 lub 35 000 j.m. chroni pacjenta przed nawrotami ŻChZZ, niezależnie od stwierdzanych wartości APTT. Innym lekiem stosowanym we



wstępnym okresie leczenia ZTP jest fondaparynuks. W badaniu MATISSE PE [133] wykazano, że fondaparynuks jest równie skuteczny i bezpieczny w leczeniu chorych na ZTP, jak i HNF.

Zaniechanie leczenia przeciwzakrzepowego (z różnych powodów, np. dużego ryzyka krwawień) lub przecoczenie skrzepliny w badaniu angio-TK w grupie chorych z incydentalnie rozpoznaną ŻChZZ prowadziło do wzrostu śmiertelności [134].

Wytyczne ACCP rekomendują stosowanie leczenia przeciwzakrzepowego u chorych na nowotwory, u których przypadkowo stwierdzono obecność ŻŻG lub ZTP [135].

#### **Wytyczne:**

1. Leczenie ŻŻG lub ZTP u chorych na nowotwory jest podobne do stosowanego u chorych bez rozpoznanej choroby nowotworowej.
2. Leczenie chorych na nowotwory, u których doszło do wystąpienia ŻŻG lub ZTP niewymagającego leczenia trombolitycznego, może odbywać się w warunkach ambulatoryjnych, o ile spełnione są poniższe warunki [39]: stabilny stan kliniczny chorego, prawidłowe podstawowe parametry życiowe, małe ryzyko krwawienia, stężenie kreatyniny w surowicy krwi poniżej 150  $\mu\text{mol/l}$  lub eGFR ponad 60 ml/min, zapewniony system podawania leków przeciwkrzepliwych i fachowa obserwacja przez dobrze wykształconą pielęgniarkę lub lekarza pod kątem powikłań krwotocznych i skuteczności leczenia przeciwzakrzepowego oraz nawrotu ŻChZZ.
3. Leczenie chorych na nowotwory, u których doszło do wystąpienia rozległej proksymalnej ŻŻG lub ZTP wymagających leczenia trombolitycznego lub embolektomii, powinno odbywać się w warunkach szpitalnych.
4. Każdorazowo należy ocenić ryzyko krwawienia i potencjalne korzyści z leczenia przeciwzakrzepowego.
5. U większości chorych na nowotwory, u których wystąpiła ŻChZZ, w leczeniu wstępnym zalecane jest stosowanie HDCz. s.c. (podrozdz. 2.5.1) [1B].
6. Podczas stosowania HDCz zalecana jest umiarkowana aktywność ruchowa chorego [2C].
7. W wypadku chorych z ŻŻG zaleca się ich uruchamianie przy jednoczesnym stosowaniu terapii uciskowej (PUP, PESU — podrozdz. 2.7), o ile nie ma do niej przeciwwskazań. Zaleca się okresową kontrolę stanu miejscowego i tolerancji leczenia uciskowego [2C].
8. U chorych na nowotwory, przy przeciwwskazaniach do leczenia HDCz, zaleca się zastosowanie HNF *i.v.* lub s.c. (podrozdz. 2.5.2) lub fondaparynuksu (podrozdz. 2.5.3) [2C].
9. Nie zaleca się stosowania DOAC w leczeniu wstępnym chorych na nowotwory, u których stwierdzono ŻChZZ [2C].
10. Leczenie trombolityczne (podrozdz. 2.8) u chorych na nowotwory w przypadku ŻŻG powinno być rozważane jedynie w przypadku, gdy stwierdza się masywną ŻŻG

naczyń biodrowo-udowych, zagrażającą utratą kończyny. Warunkami są dobre rokowanie chorego (oczekiwany czas przeżycia — min. 1 rok) i małe ryzyko krwawienia oraz brak przeciwwskazań do leczenia trombolitycznego. Wdrożenie takiego postępowania powinno mieć miejsce nie później niż 14 dni od momentu pojawienia się objawów klinicznych [2C]. W powyższym przypadku należy stosować bardzo małe dawki leków podawanych przez cewnik wprowadzony do wnętrza skrzepliny w ciągu 1–2 dób. Systemowe leczenie trombolityczne może być zastosowane w szczególnych sytuacjach, między innymi gdy podawanie leku trombolitycznego do wnętrza skrzepliny nie jest możliwe z powodu braku doświadczenia zespołu leczącego.

11. W przypadku incydentalnej ŻChZZ zaleca się takie samo postępowanie jak w przypadku objawowej ŻChZZ [2C].

#### **5.2. Leczenie wstępne chorych na nowotwory, u których doszło do zatoru tętnicy płucnej wymagającego leczenia trombolitycznego**

W leczeniu wstępnym takich chorych zaleca się HNF *i.v.* Można rozważyć w uzasadnionych przypadkach HDCz s.c. Doniesienia ze stosowaniem HDCz u chorych z ZTP wymagającym leczenia trombolitycznego, choć nieliczne, są zachęcające.

W wypadku wstrząsu spowodowanego ZTP choremu należy podać leki trombolityczne, a jeśli są one nieskuteczne lub nie mogą być zastosowane, należy rozważyć embolektomię chirurgiczną lub leczenie przezskórne za pomocą cewnika. Leki trombolityczne powinny być zastosowane u chorych, u których ZTP przebiega ze wstrząsem lub hipotensją o znacznym stopniu (stan przedwstrząsowy definiowany jako spadek skurczowej wartości ciśnienia systemowego o 40 mm Hg obserwowany w ciągu 15 min). W przypadkach z nagłym zatrzymaniem krążenia i oddychania (NZKO) podanie leku trombolitycznego może być trudne. Jeśli jednak chory z NZKO znajduje się na sali intensywnej opieki, a potencjalną przyczyną zatrzymania krążenia jest ZTP, to zastosowanie leczenia trombolitycznego w trakcie resuscytacji jest możliwe. U chorego z ZTP leki trombolityczne należy podać do żył obwodowych. Nie wykazano, aby podanie leków trombolitycznych bezpośrednio do tętnicy płucnej poprawiało wyniki leczenia.

Embolektomia płucna wykonywana z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego w normotermii lub hipotermii jest podstawową metodą chirurgicznego leczenia ostrego ZTP, obciążoną w dobrych ośrodkach około 6-procentowym ryzykiem zgonu. Umożliwia ona dokładną ocenę i usunięcie materiału zakrzepowego z prawej komory, prawego przedsionka oraz tętnicy płucnej [136, 137].

U części chorych z bezwzględny przeciwwskazaniami do antykoagulacji lub w razie nawrotu ZTP mimo leczenia przeciwkrzepliwego należy rozważyć zastosowanie filtrów

żylnych, które chronią krążenie płucne przed docierającymi do niego skrzepliny z żył głębokich kończyn dolnych lub górnych. Filtr zmniejsza ryzyko ZTP i w konsekwencji NZKO z nagłym zgonem łącznie, ale może zwiększyć ryzyko zespołu pozakrzepowego [137, 138].

We wszystkich przypadkach ZTP wymagającego leczenia trombolitycznego konieczne jest zastosowanie odpowiedniego leczenia wspomagającego.

#### Wytyczne:

1. Leczenie wstępne chorych na nowotwory, u których doszło do wystąpienia ZTP wymagającego leczenia trombolitycznego lub embolektomii, powinno odbywać się w warunkach szpitalnych [1C].
2. U chorych, u których planuje się stosowanie leczenia trombolitycznego, powinno się stosować HNF jako leczenie wstępne (podrozdz. 2.5 oraz 5.1) [1C].
3. W leczeniu ZTP u chorych na nowotwory w pierwszym miesiącu leczenia, po ustabilizowaniu się stanu pacjenta, zaleca się stosowanie dawek terapeutycznych HDCz w dwóch wstrzyknięciach w ciągu doby, co zmniejsza częstość powikłań krwotocznych w porównaniu z podawaniem tego leku w jednej dawce dobowej (podrozdz. 2.5.1).
4. U chorych na nowotwory, u których stwierdza się ZTP dużego ryzyka, zaleca się zastosowanie leków trombolitycznych (podrozdz. 2.8), o ile nie występują przeciwwskazania do ich podania.
5. Zaleca się podawanie leków trombolitycznych do żył obwodowych, a nie do tętnicy płucnej.
6. W przypadku braku możliwości zastosowania rt-PA u chorego z ZTP oraz wstrząsem lub hipotensją powinna być wdrażana streptokinaza (podrozdz. 2.8). Po zakończeniu terapii trombolitycznej należy rozpocząć wlew HNF z początkową szybkością 1000 j.m./godz., kontynuując terapię przeciwzakrzepową według ogólnie przyjętych zasad (podrozdz. 2.5.2).
7. Nawrót ZTP wymagający leczenia trombolitycznego u chorego, który wcześniej otrzymał streptokinazę (od 4. doby do 9 miesięcy), jest wskazaniem do zastosowania rt-PA (podrozdz. 2.8).
8. U chorych, u których wystąpiło NZKO, najprawdopodobniej w przebiegu ZTP wymagającego leczenia trombolitycznego, należy zastosować bolus rt-PA (podrozdz. 2.8). Przewaga stosowania bolusa rt-PA nad 2-godziną terapią streptokinazą polega na możliwości szybszego obniżenia oporu płucnego po zastosowaniu rt-PA.
9. Nie zaleca się 12-godzinnej stosowania leków trombolitycznych u chorych z ZTP i współistniejącym nowotworem złośliwym, gdyż długi okres leczenia związany jest z nieakceptowalnym wzrostem częstości powikłań krwotocznych w tej grupie chorych.
10. U chorych we wstrząsie spowodowanym ZTP wymagającym leczenia trombolitycznego, u których leki trombolityczne są nieskuteczne, zaleca się rozważenie embolektomii płucnej.
11. Wskazania do embolektomii płucnej obejmują:
  - a. wstrząs i maszyną obturację tętnicy płucnej w przypadku istniejących przeciwwskazań do leczenia trombolitycznego (wczesny okres po zabiegu chirurgicznym lub zator śródoperacyjny);
  - b. nieskuteczność leczenia trombolitycznego [21, 23].
12. U niektórych chorych na nowotwory, u których wystąpił ZTP, należy rozważyć implantację filtra do żyły głównej dolnej.
13. Wskazania do implantacji filtra do żyły głównej dolnej:
  - a. podjęcie lub kontynuowanie terapii przyczynowej ZTP jest niemożliwe ze względu na istniejące przeciwwskazania lub powikłania leczenia;
  - b. prowadzone zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami leczenie ZTP jest nieskuteczne, co objawia się nawrotami ZTP;
  - c. chory przebył zabieg embolektomii płucnej lub planowane jest wykonanie trombendarieriektomii bądź embolektomii przy przeciwwskazaniach do antykoagulacji.
14. W wyjątkowych sytuacjach można rozważyć szczególne wskazania do implantacji filtra usuwalnego (*retrievable*) do żyły głównej dolnej wynikające z zagrożenia ZTP. Odnosi się to do chorych z bezwzględny przeciwwskazaniami do farmakologicznego leczenia przeciwzakrzepowego, wystąpienia powikłań po leczeniu przeciwzakrzepowym lub nieskuteczności prawidłowo prowadzonego leczenia przeciwzakrzepowego [23].
15. We wszystkich przypadkach konieczne jest zastosowanie odpowiedniego leczenia wspomagającego, które ma często decydujące znaczenie dla życia pacjenta:
  - a. wszyscy pacjenci, u których w przebiegu ZTP doszło do wstrząsu, znacznego spadku ciśnienia tętniczego, niewydolności oddechowej, znacznego przeciążenia prawej komory lub zaburzeń rytmu serca, wymagają terapii na oddziałach intensywnej nadzoru;
  - b. w przypadkach wstrząsu konieczne jest monitorowanie ciśnienia tętniczego z zastosowaniem metody inwazyjnej — linii hemodynamicznej;
  - c. u chorych z ostrą niewydolnością oddechową należy zapewnić odpowiednią podaż tlenu — najczęściej wystarczy zastosowanie cewników donosowych lub maski precyzyjnie utrzymującej wybrane stężenie tlenu w mieszaninie oddechowej;
  - d. w przypadkach zaostrzonej, ostrej postaci tej choroby należy rozpocząć terapię aparatami do wentylacji nieinwazyjnej, a w wyjątkowych przypadkach — intubację i wentylację mechaniczną;

- e. u chorych, u których dochodzi do spadku ciśnienia tętniczego lub wstrząsu, należy rozpocząć podawanie amin katecholowych; leczenie rozpoczyna się od zastosowania dopaminy, a w przypadku jej nieskuteczności stosuje się noradrenalinę i dobutaminę.

### 5.3. Leczenie długoterminowe i przewlekłe chorych na nowotwory, u których rozpoznano żylną chorobę zakrzepowo-zatorową

W randomizowanych badaniach klinicznych (LITE, CLOT, ONCENOX, CANTHANOX) i metaanalizach wykazano, że zastosowanie HDCz w leczeniu długoterminowym wiąże się z około 50-procentową redukcją częstości występowania nawrotów ŻChZZ w porównaniu z zastosowaniem VKA, przy porównywalnym ryzyku krwawień [46, 118–124, 135]. Przelomowym badaniem oceniającym efektywność i bezpieczeństwo HDCz w leczeniu ŻChZZ u chorych na nowotwory złośliwe było badanie CLOT [123]. Chorzy na nowotwory, u których rozpoznano ŻŻG i/lub ZTP, otrzymywali dalteparynę w dawce 200 j.m./kg mc. 1 raz na dobę przez 5–7 dni oraz VKA (utrzymując INR — 2,0–3,0) lub dalteparynę w dawce 200 j.m. 1 raz na dobę przez pierwszy miesiąc, a następnie 150 j.m./kg mc. 1 raz na dobę przez następnych 5 miesięcy. W ciągu 6-miesięcznej obserwacji prawdopodobieństwo nawrotu ŻChZZ wyniosło 17% w grupie otrzymującej VKA oraz 9% w grupie chorych, którzy byli leczeni przewlekłe dalteparyną [hazard względny (HR, *hazard ratio*) — 0,48;  $p = 0,002$ ]. Nie zaobserwowano różnic w częstości dużych powikłań krwotocznych oraz częstości zgonów w obu grupach. W dwóch innych badaniach [121, 122] potwierdzono większą efektywność enoksaparyny i tinzaparyny w leczeniu przewlekłym ŻChZZ u chorych na nowotwory złośliwe w porównaniu ze stosowaniem w początkowym okresie HDCz, a następnie VKA. W przeglądzie systematycznym i metaanalizie Cochrane, porównującym skuteczność HDCz i VKA w leczeniu długoterminowym, wykazano mniejszą częstość nawrotów ŻChZZ przy zastosowaniu HDCz niż VKA [ryzyko względne (RR, *relative risk*) — 0,49; 95% CI — 0,34–0,70], przy porównywalnej częstości krwawień [46]. Ponadto wykazano, że zastosowanie jedynie pełnej lub średniej, ale nie profilaktycznej, dawki HDCz wykazuje przewagę nad podawaniem VKA w zapobieganiu nawrotów ŻChZZ [121]. W leczeniu przewlekłym (do 6 mies.) w badaniach randomizowanych i metaanalizach również wykazano przewagę HDCz nad VKA [46, 118–120].

Na podstawie badań LITE, CLOT, ONCENOX, CANTHANOX w terapii ŻChZZ u chorych na nowotwory leczenie wstępne terapeutyczną dawką HDCz powinno być wydłużone do co najmniej miesiąca, a następnie należy rozważyć redukcję dawki HDCz do 75–80% wyjściowej dawki terapeutycznej lub też kontynuację pełnej dawki HDCz w ciągu przynajmniej pierwszych 3 miesięcy leczenia [118–123].

**Tabela IV.** Skala ryzyka nawrotu żylny choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u chorych na nowotwory według Louzady [140]

Czynnik ryzyka	Punkty
Płec żeńska	1
Rak płuca	1
Rak piersi	-1
TNM, CS I	-2
Przebyta ŻChZZ	1

**Ocena: ≤ 0 — małe ryzyko nawrotu; ≥ 1 — duże ryzyko nawrotu**

TNM (*tumour, nodal involvement, metastases*) — klasyfikacja stadium zaawansowania klinicznego nowotworów złośliwych określająca wielkość guza (T), zajęcie węzłów chłonnych (N) i występowanie przerzutów (M); CS (*clinical stage*) I — pierwsze stadium zaawansowania klinicznego

Optymalny okres leczenia za pomocą HDCz chorych na nowotwory, u których wystąpiła ŻŻG, jest przedmiotem dyskusji. Kontynuacja leczenia przeciwzakrzepowego po okresie 3–6 miesięcy oraz jego sposób powinny być rozważone indywidualnie, po wzięciu pod uwagę zarówno ryzyka nawrotu ŻChZZ, jak i ewentualnych powikłań. W badaniu DALTECAN obejmującym 334 chorych na nowotwory, u których doszło do ŻChZZ, wykazano, że stosowanie dalteparyny przez pierwszy miesiąc w dawce 200 j.m. /kg mc. (nie więcej niż 18 000 j.m.), a następnie jej kontynuacja przez okres 2–12 miesięcy w dawce zależnej od masy ciała chorego (7500 j.m. przy < 56 kg; 10 000 j.m. przy 56–68 kg; 15 000 j.m. przy 83–98 kg; 18 000 j.m. przy ≥ 99 kg), wiązały się z rzadkim występowaniem powikłań krwotocznych (10,2% chorych), a największe ryzyko krwawień występowało w pierwszym miesiącu leczenia przeciwzakrzepowego [139]. Nawroty ŻChZZ obserwowano u 11,1% chorych (5,7% w 1. mies., 1,34% w 2–6. mies. oraz 4,1% w 7–12. mies.). Natomiast w analizie danych z bazy RIETE wykazano, że spośród 7911 chorych na nowotwory (w aktywnym stadium choroby) poddanych leczeniu przeciwzakrzepowemu przez okres średnio 181 dni ( $\pm 210$  dni) zaobserwowano nawrót ZTP u 178 chorych, nawrót ŻŻG u 194, natomiast u 367 stwierdzono krwawienie. Spośród 4125 chorych z rozpoznaniem ZTP zmarło z powodu nawrotu ZTP 45 osób i tyle samo z powodu krwawienia. Natomiast spośród 3786 chorych z uprzednio rozpoznaną ŻŻG z powodu ZTP zmarło 19 osób, a z powodu krwawienia — 55 [13].

Ryzyko nawrotu ŻChZZ można ocenić według skali Louzady (tab. IV) [140].

Przedłużenie stosowania HDCz powyżej 6 miesięcy w leczeniu pierwszego epizodu ŻChZZ u chorych na nowotwory złośliwe powinno być rozważone u pacjentów, u których stwierdza się IV stadium zaawansowania klinicznego nowotworów złośliwych mózgu, raków płuc, jajnika, przewodu pokarmowego, nowotworów złośliwych z przerzutami do szpiku kostnego i dysplazją szpiku czy obecność niedowła-

dów kończyn lub występowania zespołów neurologicznych w III stadium zaawansowania klinicznego [141].

Korzystny wpływ HDCz na zmniejszenie częstości nawrotów ŻChZZ obserwuje się tylko w trakcie jej stosowania i nie przekłada się to na okres po zakończeniu leczenia przeciwzakrzepowego [142]. Czas trwania leczenia przewlekłego zależy od obecności czynników ryzyka wystąpienia ŻChZZ i powinien być tak długi, jak długo się one utrzymują. U niektórych pacjentów istnieje stale zwiększone ryzyko nawrotu ŻChZZ, co sugeruje korzyści z bezterminowej terapii przeciwzakrzepowej, na przykład w przypadku aktywnej choroby nowotworowej. W sytuacji występowania przemijającego czynnika ryzyka (np. przejściowego unieruchomienia) ryzyko nawrotu ŻChZZ z czasem maleje.

W leczeniu przewlekłym u chorego z ŻChZZ i nowotworem złośliwym stosowane są HDCz lub leki z grupy VKA [24]. Stosowanie kwasu acetylosalicylowego sugeruje się po zakończeniu leczenia przeciwkrzepliwego, ale dane dotyczące chorych na nowotwory i takiego postępowania są skąpe [143, 144].

Bezpośrednie doustne antykoagulanty wykazywały podobną skuteczność w leczeniu ŻChZZ u chorych na nowotwory w porównaniu ze standardową terapią heparyną, a następnie warfaryną, oraz podobne ryzyko krwawienia w subanalizach dużych badań klinicznych nad tymi lekami w ŻChZZ [145]. Jednak obserwacje te oparte są o analizy małych grup chorych (średnio 5% badanych stanowili chorzy na nowotwory, a w niektórych badaniach pacjenci tacy byli wykluczani). Nie obserwowano istotnej przewagi jednego z leków z grupy DOAC nad innym w analizach porównawczych u chorych na nowotwory. Istnieją także dane sugerujące mniejsze ryzyko nawrotu ŻChZZ u chorych na nowotwory otrzymujących DOAC w ostrym okresie choroby w porównaniu ze standardowym leczeniem, najpewniej w związku z większą stabilnością antykoagulacji w porównaniu z warfaryną, w tym wynikającą z braku wpływu diety i nielicznymi interakcjami lekowymi [146]. Przeciwwskazaniem do stosowania DOAC jest choroba nowotworowa obciążona dużym ryzykiem krwawienia. Zatem DOAC, jak wynika z badań obserwacyjnych, mogą być opcją terapeutyczną u chorych na nowotwory leczonych z powodu ŻChZZ, gdy inne leki, zwłaszcza heparyny, są nietolerowane, nieskuteczne lub takie są preferencje pacjenta (np. u chorych uczulonych na HDCz lub po incydencie HITT). Odradza się stosowanie DOAC u chorych na nowotwory, zwłaszcza w podeszłym wieku, u których ryzyko krwawienia jest większe. Duże ryzyko krwawienia, głównie z przewodu pokarmowego, to przeciwskazanie względne do stosowania DOAC wobec obecności aktywnego leku w przewodzie pokarmowym, co zwiększa w porównaniu z innymi antykoagulantami ryzyko tego powikłania. Leki przeciwnowotworowe metabolizowane przez cytochrom 3A4 lub transportowane przez glikoproteinę P (bortezomib, cyklosporyna, deksametazon, większość

inhibitorów kinazy tyrozynowej, tamoksyfen, niektóre leki immunomodulujące, leki wspomagające — np. fentanyl, metadon, klonazepam, ondansetron, aprepitant, fosa-prepitan) nasilają efekt antykoagulacyjny DOAC, mogą zwiększać ryzyko krwawienia. A zatem u takich chorych pomocne może być oznaczenie stężenia leku we krwi [147]. W Europie u leczonych cyklosporyną lub takrolimusem (silnymi inhibitorami glikoproteiny P) nie zaleca się stosowania dabigatranu. Chorzy z eGFR poniżej 30 ml/min lub z pogarszającą się funkcją nerek nie powinni otrzymywać DOAC, aby zmniejszyć ryzyko poważnego krwawienia. Kontrola eGFR 2 lub 3 razy w roku poprawia bezpieczeństwo stosowania DOAC. Także okresowa kontrola czynności wątroby oraz morfologii krwi obwodowej, w tym liczby płytek krwi, jest zalecana u leczonych DOAC.

Stosowanie DOAC nie zostało dotąd sprawdzone w randomizowanych badaniach klinicznych u chorych na nowotwory złośliwe, u których wystąpiła ŻChZZ [148–151].

#### **Wytyczne:**

1. W leczeniu długoterminowym i przewlekłym chorych na nowotwory, u których stwierdzono ŻChZZ, preferowane jest stosowanie HDCz w porównaniu z podawaniem VKA [1A] bądź DOAC [2C].
2. W leczeniu chorych na nowotwory, u których doszło do wystąpienia ŻChZZ, z uwagi na duże ryzyko nawrotu ŻChZZ leczenie wstępne dawką terapeutyczną HDCz (podrozdz. 2.5.1) powinno być wydłużone do co najmniej miesiąca, a następnie należy rozważyć redukcję dawki HDCz do 75–80% wyjściowej dawki terapeutycznej lub też kontynuację pełnej dawki w okresie przynajmniej pierwszych 3 miesięcy leczenia (leczenie długoterminowe) [1A].
3. DOAC nie powinny być stosowane w leczeniu ŻChZZ chorych na nowotwory, chyba że nie można zastosować innych leków lub są one nieskuteczne albo takie są preferencje pacjenta.
4. Po przebytych ZTP u chorego na nowotwór wskazane jest długotrwałe stosowanie leczenia przeciwzakrzepowego. Po miesiącu leczenia wstępnego — w okresie kolejnych 5 miesięcy — należy kontynuować leczenie przewlekłe HDCz, stosując 75–80% dawki terapeutycznej (podrozdz. 2.5.1).
5. Po okresie 6 miesięcy od przebytego ZTP, jeśli istnieją nadal wskazania do leczenia przeciwzakrzepowego, można kontynuować HDCz.
6. Leki z grupy VKA można zastosować, jeśli to konieczne, po okresie 6 miesięcy stosowania HDCz. Docelowy INR powinien mieścić się w przedziale 2,0–3,0 (podrozdz. 2.5.4).
7. U pacjentów, u których ZTP powikłany jest wystąpieniem przewlekłego nadciśnienia płucnego, leczenie przewlekłe należy stosować bezterminowo.

8. Gdy nie ma możliwości długoterminowego stosowania HDCz u chorych na nowotwory lub istnieją ku temu przeciwwskazania, jako postępowanie alternatywne sugeruje się stosowanie VKA (podrozdz. 2.5.4) [1B].
9. U chorych z aktywną chorobą nowotworową HDCz lub VKA powinny być stosowane przewlekłe, jeśli nie ma przeciwwskazań, z okresową oceną konieczności kontynuowania leczenia przeciwzakrzepowego (przynajmniej 1 raz w roku) [2C].
10. Leki przeciwkrzepliwne powinny być stosowane do czasu wyleczenia pacjenta z choroby nowotworowej, a gdy brak możliwości wyleczenia chorego — do końca życia.
11. W sytuacji objawowej zakrzepicy żył kręgowych lub wątrobowych należy zastosować leczenie przeciwzakrzepowe, ale gdy zakrzep w tych lokalizacjach zostanie rozpoznany przypadkowo, sugeruje się niestosowanie leczenia przeciwzakrzepowego.
12. W przypadku nacieku nowotworowego osierdzia wymagana jest bardzo duża ostrożność przy stosowaniu leczenia przeciwzakrzepowego.
13. U chorych na pierwotne nowotwory ośrodkowego układu nerwowego, u których doszło do wystąpienia ŻChZZ, zalecane jest leczenie przeciwzakrzepowe, jak w nowotworach o innej lokalizacji, przy czym należy częściej monitorować chorego, by uniknąć powikłań krwotocznych.
14. Gdy planowane jest wykonanie paracentezy lub zabiegów chirurgicznych w przebiegu choroby nowotworowej u pacjentów leczonych VKA, należy okresowo odstąpić od doustnego leczenia przeciwzakrzepowego i zastosować leczenie HDCz.
15. W sytuacji wystąpienia ŻChZZ w czasie zachowawczego leczenia przeciwnowotworowego, o ile nie znajdą jakieś szczególne okoliczności, należy kontynuować chemioterapię i/lub RT i jednocześnie stosować właściwe leki przeciwkrzepliwne w odpowiednich dawkach.
16. W przypadku chorych na nowotwory, u których doszło do wystąpienia ŻChZZ, a wymagających operacji chirurgicznych, najlepiej opóźnić zabieg do 3 miesięcy, a jeżeli jest to niemożliwe — rozważyć wszczęcie usuwania filtra do żyły głównej dolnej, jeśli wystąpiła proksymalna ŻG kończyn dolnych.
17. U chorych na raka piersi poddawanych terapii tamoksyfenem, u których doszło do rozwoju ŻChZZ, zalecana jest zmiana tego leku hormonalnego na lek z grupy inhibitorów aromatazy, a po okresie podawania HDCz w pełnej dawce terapeutycznej należy rozważyć utrzymanie leczenia HDCz w dawce 75–80% dawki wyjściowej (podrozdz. 2.5.1).
18. U chorych na nowotwory poddawanych chemioterapii uzupełniającej, u których w jej trakcie doszło do wystąpienia ŻChZZ, po okresie podawania HDCz w pełnej dawce terapeutycznej należy rozważyć utrzymanie leczenia HDCz w dawce 75–80% dawki wyjściowej przez okres 6 miesięcy (podrozdz. 2.5.1).
19. U chorych na nowotwory, leczonych z intencją wyleczenia, u których wskutek leczenia systemowego uzyskana została całkowita remisja, a w trakcie chemioterapii rozwinęła się ŻChZZ, po okresie podawania HDCz w pełnej dawce terapeutycznej należy rozważyć utrzymanie leczenia HDCz w dawce 75–80% dawki wyjściowej przez okres 6 miesięcy (podrozdz. 2.5.1).
20. U chorych na nowotwory poddawanych chemioterapii paliatywnej, u których uzyskano całkowitą remisję (nawet u tych z dużym ryzykiem nawrotu choroby nowotworowej), długość czasu trwania przewlekłego leczenia przeciwzakrzepowego powinna być zindywidualizowana.
21. U chorych na nowotwory, u których pojawiła się ŻG kończyn górnych (szczególnie żyły pachowej i żył bardziej proksymalnych), leczenie przeciwzakrzepowe powinno być rozpoczęte jak najszybciej; preferowane leki przeciwkrzepliwne to HDCz (podrozdz. 2.5.1) i fondaparynuk (podrozdz. 2.5.3) przez co najmniej 3 miesiące (gdy usunięto cewnik z naczynia) lub stale (gdy cewnik pozostaje w żył centralnej).
22. U niektórych chorych, aby utrzymać cewnik w naczyniu, należy zastosować leki trombolityczne (np. gdy dojdzie do nasilenia objawów, skrzeplina obejmuje większość światła żyły podobojczykowej i żyły pachowej, objawy kliniczne trwają < 14 dni, stan ogólny chorego jest dobry, przewidywany czas przeżycia wynosi > 1 roku, istnieje małe ryzyko krwawienia).

#### **5.4. Leczenie chorych na nowotwory, u których wystąpiła żylna choroba zakrzepowo-zatorowa i współistnieje małopłytkowość**

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa może niekiedy wystąpić u chorych na nowotwory złośliwe, u których stwierdza się małopłytkowość [96]. W celu wyboru optymalnego sposobu postępowania należy w takiej sytuacji dążyć do określenia:

- przyczyn małopłytkowości (naciek nowotworowy szpiku, wpływ chemioterapii, małopłytkowość immunologiczna, małopłytkowość polekowa, mikroangiopatia zakrzepowa itd.);
- ciężkości przebiegu małopłytkowości (brak objawów skazy krwotocznej vs krwawienia);
- przewidywanego czasu trwania małopłytkowości (przemijająca vs długotrwała);
- istnienia dodatkowych (obok małopłytkowości) czynników ryzyka wystąpienia krwawień (podeszły wiek, niewydolność nerek, wątroby itd.).

Wybór leczenia przeciwzakrzepowego i jego intensywność w opisywanej sytuacji klinicznej powinny opierać się na indywidualnej ocenie potencjalnych korzyści i strat wy-

nikających ze stosowania leków przeciwkrzepliwych [13, 152–154].

#### **Wytyczne:**

1. Zaleca się stosowanie terapeutycznych dawek leków przeciwkrzepliwych bez przetaczania koncentratu krwi-platek płytkowych (KKP), jeśli liczba płytek krwi u chorego na nowotwór złośliwy, u którego wystąpił ostry epizod ŻChZZ, wynosi  $\geq 50$  G/l i nie stwierdza się objawów skazy krwotocznej [2C].
2. W przypadku ostrego epizodu ŻChZZ u chorego na nowotwór złośliwy, przy liczbie płytek krwi  $< 50$  G/l, ale bez objawów skazy krwotocznej, zaleca się stosowanie terapeutycznych dawek leków przeciwkrzepliwych wraz z przetoczeniem KKP (w celu utrzymania liczby płytek krwi  $\geq 50$  G/l):
  - a. jeśli utrzymanie liczby płytek krwi  $\geq 50$  G/l jest niemożliwe, decyzja o stosowaniu terapeutycznych dawek leków przeciwkrzepliwych lub redukcji tych dawek powinna opierać się na indywidualnej ocenie potencjalnych korzyści i strat związanych z poszczególnymi opcjami terapeutycznymi [2C];
  - b. jeśli dzięki przetaczaniu KKP udaje się utrzymać liczbę płytek krwi w zakresie 20–50 G/l, sugeruje się redukcję dawek leków przeciwkrzepliwych do 50-procentowej dawki leczniczej, ale w uzasadnionych przypadkach korzystne może okazać się utrzymanie dawek leczniczych [2C];
  - c. jeśli liczba płytek krwi pomimo przetaczania KKP wynosi  $< 20$  G/l, sugeruje się odstawienie leków przeciwkrzepliwych [100] [2C].
3. Jeśli pojawiają się niewielkie objawy skazy krwotocznej, niewykazujące tendencji do nasilania w trakcie leczenia przeciwzakrzepowego, powyższe zalecenia nie muszą być modyfikowane.
4. W przypadku ostrego epizodu ŻChZZ u chorych na nowotwory złośliwe ze współistniejącą małopłytkowością oraz istotnymi objawami skazy krwotocznej sugeruje się niestosowanie leków przeciwkrzepliwych, choć ostateczna decyzja musi opierać się na indywidualnej ocenie potencjalnych korzyści i strat związanych z leczeniem przeciwzakrzepowym lub zaniechaniem jego stosowania.
5. Jeśli przetaczanie KKP jest niemożliwe bądź przeciwwskazane oraz w sytuacji, kiedy małopłytkowość objawia się istotną skazą krwotoczną, a ostry epizod zakrzepicy ŻŻG kończyn dolnych może zagrażać życiu pacjenta, należy rozważyć implantację usuwalnego filtra do żyły głównej dolnej w celu prewencji ZTP. Z chwilą ustąpienia przeciwwskazań do leczenia przeciwzakrzepowego należy natychmiast usunąć filtr i włączyć odpowiednie dawki leków przeciwkrzepliwych. Dane z piśmiennictwa wskazują, że wszczepienie filtra do żyły głównej dolnej

może wpływać na pogorszenie odległego rokowania (m.in. częstsze nawroty ŻŻG) w porównaniu z pacjentami z ŻChZZ, u których filtra nie wszczepiono (dane te dotyczą także chorych na nowotwory [155–157]).

6. W leczeniu przewlekłym chorych na nowotwory złośliwe ze współistniejącą małopłytkowością, u których doszło do ŻChZZ, sugerowane jest:
  - a. zmniejszenie dawki HDCz o 50%, jeśli liczba płytek krwi zawiera się w przedziale 25–50 G/l i nie występują krwawienia;
  - b. odstawienie leczenia przeciwzakrzepowego, jeśli liczba płytek krwi wynosi  $< 25$  G/l i/lub występuje istotna skaza krwotoczna [2C].

#### **5.5. Leczenie chorych na nowotwory, u których wystąpiła żylna choroba zakrzepowo-zatorowa i współistnieje niewydolność nerek**

Ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych u chorych z niewydolnością nerek, związane ze stosowaniem HDCz s.c. w dawce terapeutycznej, jest 2-krotnie większe w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek [158]. Nie ma odpowiednich danych dotyczących akumulacji dalteparyny. Do randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia pacjentów z ŻChZZ za pomocą DOAC włączono tylko 2,6–10% chorych na nowotwory złośliwe, a pacjenci z eGFR  $< 50$  ml/min stanowili tylko 7–21% chorych analizowanych w tych badaniach. Eliminacja nerkowa DOAC waha się od 80% (dabigatran) do 25% (apiksaban), w przypadku rywaroksabanu i edoksabanu wynosi zaś odpowiednio 33% i 35% [159]. Przydatność DOAC w profilaktyce i leczeniu chorych na nowotwory złośliwe, u których wystąpiła ŻChZZ i współistnieje niewydolność nerek, nie została dotąd oceniona w badaniach z randomizacją. Zalecenia ESC dotyczące ZTP pozwalają stosować DOAC przy eGFR  $> 30$  ml/min, jeśli ryzyko krwawienia u chorych na nowotwory nie jest duże, co dotyczy przewlekłego leczenia ŻChZZ u dobrze rokujących chorych. Większość ekspertów stosowanie DOAC u chorych na nowotwory i z upośledzoną czynnością nerek uważa za niewskazane [8, 104, 153]. Jest ono jednak możliwe u starannie wybranych pacjentów.

Niewydolność nerek znamienne zwiększa ryzyko nawrotu ŻChZZ u chorych na nowotwory otrzymujących leki przeciwkrzepliwie. W badaniu CATCH nawrót ŻChZZ w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia stwierdzono u 14% pacjentów z eGFR poniżej 60 ml/min, a tylko u 8% pozostałych badanych [160].

#### **Wytyczne [23, 104, 105, 153, 161, 162]:**

1. We wstępnym leczeniu chorych na nowotwory, u których wystąpiła ŻChZZ i współistnieje niewydolność nerek, zaleca się stosowanie przez 5–10 dni HNF *i.v.* w dawce terapeutycznej pod kontrolą APTT, który powinien być przedłużony 1,5–2,5-krotnie w stosunku do

- wartości wyjściowej. Już od pierwszego dnia można włączyć VKA i zaprzestać stosowania HNF, jeśli INR > 2,0 przez 2 kolejne dni [2C].
2. Alternatywną możliwością jest leczenie za pomocą HDCz pod kontrolą aktywności anty-Xa. Nie ustalono jednak optymalnego stężenia terapeutycznego HDCz w tej grupie chorych. U leczonych HDCz pacjentów bez niewydolności nerek aktywność anty-Xa 4 godziny po wstrzyknięciu HDCz powinna wynosić 0,6–1,0 j.m./ml przy podawaniu co 12 godzin oraz 1,0–1,5 j.m./ml przy podawaniu co 24 godziny. Inną sugerowaną opcją u chorych z eGFR < 30 ml/min, otrzymujących HDCz w dawce terapeutycznej, jest zmniejszenie dawki standardowej HDCz o 50% [2C].
  3. W przypadkach skrajnej niewydolności nerek w ostrym okresie ŻChZZ istnieje możliwość zastosowania dializy pozaustrojowej w celu zwiększenia bezpieczeństwa leczenia przeciwzakrzepowego. Wskazania do tego zabiegu i dawki HDCz wymagają indywidualnego ustalenia u każdego pacjenta.
  4. DOAC można zalecać tylko u wybranych chorych na nowotwory, u których eGFR > 15 ml/min (minimalna wartość dla zastosowania apiksabanu lub rywaroksabanu wg zaleceń producentów), eGFR > 30 ml/min (minimalna wartość dla zastosowania dabigatranu), nie jest planowane stosowanie leków nefrotoksycznych ani leków silnie wpływających na aktywność izoenzymu 3A4 cytochromu P450 i glikoproteiny P, z wykluczeniem chorych z guzem wewnątrzczaszkowym albo inną lokalizacją nowotworu zagrażającą krwawieniem, chorych z małopłytkowością lub uszkodzeniem wątroby [2C].
  5. Decyzja o zastosowaniu leczenia trombolitycznego u chorego na nowotwór, u którego współistnieje niewydolność nerek, wymaga indywidualnej oceny sytuacji, gdyż ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych jest zwiększone, ale w sytuacji bezpośredniego zagrożenia życia, np. u chorego z ZTP dużego ryzyka zgonu, wskazanie to staje się względne.
  6. W celu zapobiegania nawrotom zaleca się stosowanie HDCz przez 3–6 miesięcy, następnie VKA lub HDCz przewlekłe albo do czasu wyleczenia nowotworu [2C].

### **5.6. Leczenie kobiet w ciąży, u których współistnieje choroba nowotworowa i żylna choroba zakrzepowo-zatorowa**

U chorych na nowotwory kobiet w ciąży w przypadku wykrycia ŻChZZ stosuje się we wstępnym leczeniu najczęściej HDCz i HNF, które nie przenikają przez łożysko. Fondaparinux nie jest zarejestrowany do stosowania w czasie ciąży, ale w badaniach *in vitro* oraz na modelach doświadczalnych wykazano, że także nie przenika przez łożysko [163]. Leczenie wstępne ŻChZZ trwa najczęściej 5–7 dni, choć w wybranych przypadkach, na przykład rozległej zakrze-

picy w odcinku biodrowo-udowym, można rozważyć jego przedłużenie do 2 tygodni (*patrz* niżej). Dawkowanie HDCz i HNF we wstępnym leczeniu ŻChZZ u kobiet w ciąży nie różni się od stosowanego w innych populacjach chorych. U pacjentek z upośledzoną funkcją nerek, kobiet otyłych oraz w przypadku pojawienia się wątpliwości co do skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania HDCz w ciąży, należy oznaczyć aktywność anty-Xa w osoczu krwi po 4 godzinach po ostatnim wstrzyknięciu leku. Jeśli lecznicze dawki HDCz są wstrzykiwane co 12 godzin, wartość terapeutycznej aktywności anty-Xa powinna zawierać się w przedziale 0,6–1,0 j.m./ml, jeśli zaś są podawane co 24 godziny — odpowiednio 1,0–1,5 j.m./ml [164, 165]. Można oznaczać także aktywność anty-Xa przed kolejną dawką HDCz; zaleca się to u kobiet w ciąży ze sztuczną zastawką serca, ale może być też przydatne przy podejrzeniu nieskuteczności standardowej dawki leku.

W ramach leczenia przewlekłego chorych na nowotwory po epizodzie ŻChZZ w przebiegu ciąży należy stosować HNF lub HDCz do końca ciąży i co najmniej 6 tygodni po porodzie, łącznie nie krócej niż przez 6 miesięcy. Dawka dobową HDCz nie powinna być wówczas mniejsza niż 50% dawki terapeutycznej. Część autorów zaleca kontynuację stosowania HDCz w dawkach terapeutycznych pod kontrolą aktywności anty-Xa, oznaczanej co 1–3 miesiące, aż do rozwiązania ciąży. Antagoniści witaminy K są przeciwwskazani w ciąży, natomiast mogą być stosowani po porodzie przez matkę karmiącą, albowiem nie przenikają do jej mleka.

Aby zmniejszyć ryzyko powikłań krwotocznych w okresie porodu, ostatnią iniekcję HDCz lub HNF w dawce terapeutycznej należy wykonać nie później niż 24–36 godzin przed planowaną indukcją porodu [101, 102]. Wlew HNF powinien być zakończony na 4–6 godzin przed planowanym porodem. Jeżeli poród rozpocznie się samoistnie w okresie pełnej antykoagulacji, należy odstąpić od znieczulenia centralnego. W przypadku powikłań krwotocznych należy zastosować siarczan protaminy, który wykazuje bardzo dużą skuteczność w odwracaniu przeciwzakrzepowego efektu HNF, ale znacznie słabiej hamuje HDCz. Należy podkreślić, że cięcie cesarskie zwiększa około 2-krotnie ryzyko wystąpienia epizodu ŻChZZ w porównaniu z porodem siłami natury [164, 165]. Powrót do stosowania HDCz powinien nastąpić 12–24 godziny po porodzie i co najmniej 12 godzin po usunięciu cewnika do znieczulenia centralnego — pod warunkiem, że nie wystąpiły powikłania krwotoczne.

Wskazania do leczenia trombolitycznego u kobiet w ciąży są takie same jak u innych pacjentów z ostrym epizodem ŻChZZ. Ciąża jest tylko względnym przeciwwskazaniem do trombolizy w ZTP dużego ryzyka. Część klinicystów uważa, że leki trombolityczne mogą doprowadzić do odklejenia łożyska, choć w piśmiennictwie brak doniesień, które potwierdzałyby tę opinię [165].

Inne metody leczenia kobiet w ciąży chorych na nowotwory, u których wystąpił ostry epizod ŻChZZ, to trombektomia żylna, wszczepienie filtra do żyły głównej dolnej w celu zapobiegania ZTP oraz embolektomia tętnicy płucnej. Wskazania do tych zabiegów u kobiet w ciąży nie różnią się od wskazań w innych grupach chorych.

#### **Wytyczne:**

1. W leczeniu kobiet w ciąży chorych na nowotwory, u których doszło do ŻChZZ, obowiązują podobne zasady jak w wypadku innych grup pacjentów [2C].
2. Zarówno HDCz, jak i UFH mogą być stosowane w ciąży [2C].
3. Stosowanie VKA jest bezwzględnie przeciwwskazane w I trymestrze oraz względnie przeciwwskazane i odradzane w II i III trymestrze ciąży (poza kobietami po wszczepieniu sztucznej zastawki serca) [2C].
4. Dawkowanie HDCz i HNF w leczeniu wstępnym i przewlekłym u kobiet w ciąży chorujących na nowotwory, u których wystąpiła ŻChZZ, jest zbliżone do dawkowania tych leków w innych grupach pacjentów z chorobą nowotworową i ŻChZZ. Do monitorowania laboratoryjnego leczniczych dawek HDCz wykorzystuje się oznaczenie aktywności anty-Xa [2C].
5. U kobiety w ciąży z HITT dopuszcza się stosowanie fondaparynuksu [2C].
6. Dawkowanie HDCz i HNF musi być odpowiednio zmodyfikowane w okresie porodu — tak aby zminimalizować ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych.
7. W okresie połogu można stosować HNF, HDCz bądź VKA (nie przenikają do mleka matki), a o wyborze decyduje sytuacja kliniczna (np. sposób leczenia chorych na nowotwory) oraz preferencje pacjentki (wpływ leczenia na jakość życia zależną od zdrowia, np. wynikającą z konieczności wykonywania częstych iniekcji podskórnych) [2C].

#### **5.7. Postępowanie w przypadku nawrotu żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej podczas leczenia przeciwzakrzepowego**

U chorych na nowotwory, którzy otrzymują leczenie przeciwzakrzepowe, dość często dochodzi do nawrotów ŻChZZ [168–171]. Brak jednak silnych dowodów naukowych, które pozwoliłyby na opracowanie zaleceń. Chorzy na nowotwory, którzy poddani byli optymalnemu leczeniu przeciwzakrzepowemu z nawrotem ŻChZZ, powinni zostać ocenieni pod kątem ewentualnej progresji choroby nowotworowej. Ważne jest również wykluczenie HITT u tych chorych, którzy otrzymywali HDCz lub HNF w ciągu ostatnich 10–14 dni. Należy również zebrać wywiad od pacjenta, czy stosował się do zaleceń lekarskich i skrupulatnie przyjmował leki przeciwkrzepliwe.

#### **Wytyczne:**

1. Przy nawrocie ŻChZZ podczas leczenia HDCz można zwiększyć dawkę HDCz o 20–25% j.m./ml, wykorzystując oznaczenie maksymalnej aktywności anty-Xa (1,6–2,0 j.m./ml przy stosowaniu 1 raz na dobę; 0,8–1,0 j.m./ml przy stosowaniu 2 razy na dobę) lub rozważyć terapię fondaparynuksiem — przez okres powyżej 3 miesięcy przy niewielkim i umiarkowanym ryzyku krwawienia oraz do 3 miesięcy w przypadku, gdy ryzyko krwawienia jest duże.
2. Przy nawrocie ŻChZZ podczas stosowania VKA wskazane jest przejście na HDCz lub HNF s.c. (APTT 1,5–2,5 razy kontrola).

#### **6. Stosowanie leków przeciwzakrzepowych w celu wydłużenia przeżycia całkowitego chorych na nowotwory**

Dostępne obecnie dane z badań naukowych nie uzasadniają stosowania leków przeciwkrzepliwych w celu uzyskania korzyści pod względem wydłużenia OS u chorych na nowotwory.

#### **Piśmiennictwo**

1. Lyman G.H., Khorana A.A., Wilmot J.P. Cancer, clots and consensus: new understanding of an old problem. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4821–4826.
2. Lee A.Y. Thrombosis in cancer: an update on prevention, treatment, and survival benefits of anticoagulants. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010: 144–149.
3. Wojtukiewicz MZ, Sierko E. Zakrzepy a nowotwory. W: Windyga J, Pasiński T, Torbicki A (red.). Zakrzepy i zatory. Wydanie I, *Wydawnictwo Lekarskie PZWL*, Warszawa 2014; 85–105.
4. Wojtukiewicz MZ, Sierko E. Powikłania zakrzepowo-zatorowe u chorych na nowotwory. W: Wojtukiewicz MZ, Deptała A (red.). Problemy hematologiczne u chorych na nowotwory. Wydanie I. Termedia, Poznań 2014; 225–250.
5. Chew H.K., Harvey D., Zhou H., White R.H. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006; 166: 458–464.
6. Levitan N., Dowlati A., Remick S.C. i wsp. 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: 285–291.
7. Mandala M., Reni M., Cascinu S. i wsp. Venous thromboembolism predicts poor prognosis in irresectable pancreatic cancer patients. *Ann Oncol* 2007; 18: 1660–1665.
8. Lyman G.H., Khorana A.A., Kuderer N.M. i wsp. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2189–2204.
9. Zacharski L., Costantini V., Wojtukiewicz MZ, Memoli V.A., Kudryk B.J. Anticoagulants as anticancer therapy. *Semin Oncol* 1990; 17: 217–227.
10. Cohen A.T., Tapson V.F., Bergmann J.F. i wsp. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008; 371: 387–394.
11. Mandala M., Barni S., Florisani I. i wsp. Incidence and clinical implications of venous thromboembolism in advanced colorectal cancer patients: the 'GISCAD-alternating schedule' study findings. *Eur J Cancer* 2009; 45: 65–73.
12. Timp J.F., Braekkan S.K., Versteeg H.H., Cannegieter S.C. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* 2013; 122: 1712–1723.
13. Farge D., Debourdeau P., Beckers M. i wsp. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 56–70.



14. Debourdeau P, Farge D, Beckers M i wsp. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 71–80.
15. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A i wsp. American Society of Clinical Oncology American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5490–5505.
16. Lyman GH, Kuderer NM, American Society of Clinical Oncology. Prevention and treatment of venous thromboembolism among patients with cancer: the American Society of Clinical Oncology Guidelines. *Thromb Res* 2010; 125 (supl. 2): S120–S127.
17. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA i wsp. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update 2014. *J Clin Oncol* 2015; 33: 654–656.
18. Mandalà M, Falanga A, Roila F. ESMO Guidelines Working Group Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011; 22 (supl. 6): 85–92.
19. Streiff MB. National Comprehensive Cancer Center Network. The National Comprehensive Cancer Center Network (NCCN) guidelines on the management of venous thromboembolism in cancer patients. *Thromb Res* 2010; 125 (supl. 2): S128–S133.
20. Streiff MB, Bockenstedt PL, Cataland SR i wsp. National comprehensive cancer network. Venous thromboembolic disease. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11: 1402–1429.
21. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (supl. 2): e419S–94S.
22. Kearon C, Akl EA, Ornelas J i wsp. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline, *Chest* 2016; 149: 315–352.
23. Zawilska K, Bała MM, Błędowski P i wsp. Polish guidelines for the prevention and treatment of venous thromboembolism. 2012 update. *Pol Arch Med Wewn* 2012; 122 (supl. 2): 3–74.
24. Tomkowski W i wsp. Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Konsensus Polski — aktualizacja 2011. *Acta Angiol* 2011; 17 (supl. A): 1–22.
25. Fijałkowska A, Szawłowski A, Wojtkiewicz M, Zawilska K. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej: Profilaktyka i przeciwzakrzepowe leczenie u pacjentów z nowotworami złośliwymi. *Nowotwory J Oncol* 2008; 1: 78–81.
26. Mandalà M, Falanga A, Piccoli A i wsp. Venous thromboembolism and cancer: guidelines of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM). *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 59: 194–204.
27. Farge D, Bosquet L, Kassab-Chahmi D i wsp. 2008 French national guidelines for the treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: report from the working group. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010; 73: 31–46.
28. Debourdeau P, Kassab Chahmi D, Le Gal G i wsp. French National Federation of Cancer Centers. 2008 SOR guidelines for the prevention and treatment of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer: report from the working group. *Ann Oncol* 2009; 20: 1459–1457.
29. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G i wsp. Task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2014; 35: 3033–3069.
30. Nicolaidis AN, Fareed J, Kakkar AK i wsp. Prevention and treatment of venous thromboembolism — International Consensus Statement. *Int Angiol* 2013; 32: 111–260.
31. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R i wsp. GRADE Working Group. Rating quality of evidence of and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 1049–1051.
32. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE i wsp. GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924–926.
33. Guyatt GH, Norris SL, Schulman S i wsp. American College of Chest Physicians. 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 (supl. 2): 53S–70S.
34. Windyga J, Podolak-Dawidziak M, Chojnowski K. Zasadę rozpoznawania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. *Hematologia* 2010; 1: 93–100.
35. Sorensen HT, Møller-Jensen L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343: 1846–1850.
36. Kahn SR, Springmann V, Schulman S i wsp. Management and adherence to VTE treatment guidelines in a national prospective cohort study in the Canadian outpatient setting. *The Recovery Study Thromb Haemost* 2012; 108: 493–498.
37. Lee AY. Treatment of established thrombotic events in patients with cancer. *Thromb Res* 2012; 129 (supl. 1): S146–S153.
38. den Exter PL, van der Hulle T, Lankeit M, Huisman MV, Klok FA. Long-term clinical course of acute pulmonary embolism. *Blood Rev* 2013; 27: 185–192.
39. Zawilska K. Profilaktyka i leczenie żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z chorobą nowotworową. *Hematologia* 2014; 5: 228–238.
40. Raschke R, Hertel G. Clinical use of the heparin nomogram. *Arch Intern Med* 1991; 151: 2318–2321.
41. Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF i wsp. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients. *Chest* 2011; 139: 69–79.
42. Cohen AT, Harrington R, Goldhaber SZ i wsp. The design and rationale for the Acute Medically Ill Venous Thromboembolism Prevention with Extended Duration Betrixaban (APEX) study. *Am Heart J* 2014; 167: 335–341.
43. Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thromb Res* 2006; 118: 555–568.
44. Che DH, Cao JY, Shang LH, Man YC, Yu Y. The efficacy and safety of low-molecular-weight heparin use for cancer treatment: a meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2013; 24: 433–439.
45. Ben-Aharon I, Stemmer SM, Leibovici L, Shpilberg O, Sulkes A, Gafer-Gvili A. Low molecular weight heparin (LMWH) for primary thromboprophylaxis in patients with solid malignancies — systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2014; 53: 1230–1237.
46. Akl EA, Kahale L, Barba M i wsp. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 8: CD006650.
47. Di Nisio M, Porreca E, Otten HM, Rutjes AW. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 29: CD008500.
48. Maraveyas A, Waters J, Roy R i wsp. Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 2012; 48: 1283–1292.
49. Haas SK, Freund M, Heigener D i wsp. Low-molecular-weight heparin versus placebo for the prevention of venous thromboembolism in metastatic breast cancer or stage III/IV lung cancer. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012; 18: 159–165.
50. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C i wsp. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol* 2009; 10: 943–949.
51. Perry JR, Julian JA, Laperriere NJ i wsp. PRODIGE: a randomized placebo-controlled trial of dalteparin low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis in patients with newly diagnosed malignant glioma. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1959–1965.
52. Verso M, Gussoni G, Agnelli G. Prevention of venous thromboembolism in patients with advanced lung cancer receiving chemotherapy: a combined analysis of the PROTECT and TOPIC-2 studies. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1649–1651.
53. Larocca A, Cavallo F, Bringhen S i wsp. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood* 2012; 119: 933–939.
54. Palumbo A, Cavo M, Bringhen S i wsp. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: A phase III, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 986–993.
55. Riess H, Pelzer U, Opitz B i wsp. A prospective, randomized trial of simultaneous pancreatic cancer treatment with enoxaparin and chemotherapy: Final results of the CONKO-004 trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 15 (supl.): 4033.
56. Riess H, Pelzer U, Deuschinoff G. PROSPECT-CONKO 004: a prospective, randomized trial of simultaneous pancreatic cancer treatment with enoxaparin and chemotherapy. ASCO 2009: LBA4506.
57. Hu JC, Williams SB, O'Malley AJ i wsp. Androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer is associated with an increased risk of peripheral arterial disease and venous thromboembolism. *Eur Urol* 2012; 61: 1119–1128.
58. Ehdäie B, Atria CL, Gupta A i wsp. Androgen deprivation and thromboembolic events in men with prostate cancer. *Cancer* 2012; 118: 3397–3406.

59. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R i wsp. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 2277–2285.
60. Hurwitz HI, Saltz LB, Van Cutsem E i wsp. Venous thromboembolic events with chemotherapy plus bevacizumab: a pooled analysis of patients in randomized phase II and III studies. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1757–1764.
61. Carrier M, Le Gal G, Tay J i wsp. Rates of venous thromboembolism in multiple myeloma patients undergoing immunomodulatory therapy with thalidomide or lenalidomide: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 653–663.
62. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M i wsp. European Myeloma Network Guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica* 2015; 100: 1254–1266.
63. Sierko E, Hempel D, Wojtukiewicz MZ. Powikłania hematologiczne u chorych poddawanych radioterapii. W: Wojtukiewicz MZ, Deptala A. (red.). Powikłania hematologiczne u chorych na nowotwory. Termedia, Poznań 2014: 171–190.
64. Meignan M, Rosso J, Gauthier H i wsp. Systematic lung scans reveal a high frequency of silent pulmonary embolism in patients with proximal deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2000; 160: 159–164.
65. Cronin CG, Lohan DG, Keane M, Roche C, Murphy JM. Prevalence and significance of asymptomatic venous thromboembolic disease found on oncologic staging CT. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189: 162–170.
66. Douma RA, Kok MG, Verberne LM, Kamphuisen PW, Büller HR. Incidental venous thromboembolism in cancer patients: prevalence and consequence. *Thromb Res* 2010; 125: e306–e309.
67. Ageno W, Squizzato A, Dentali F. Should the commonly accepted definition of „unprovoked venous thromboembolism” be revisited? *Thromb Haemost* 2012; 107: 806–807.
68. Sahut D'Izarn M, Caumont Prim A, Planquette B i wsp. Risk factors and clinical outcome of silent pulmonary embolism in cancer patients: a case-control study. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 2032–2038.
69. Shteinberg M, Segal-Trabelsy M, Adir Y, Laor A, Vardi M, Bitterman H. Clinical characteristics and outcomes of patients with clinically unsuspected pulmonary embolism versus patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Respiration* 2012; 84: 492–500.
70. Dentali F, Ageno W, Giorgi Pierfranceschi M i wsp. Prognostic relevance of an asymptomatic venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1081–1083.
71. Arnason T, Wells PS, Forster A.J. Appropriateness of diagnostic strategies for evaluating suspected venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2007; 97: 195–201.
72. Goekoop RJ, Steeghs N, Niessen RW i wsp. Simple and safe exclusion of pulmonary embolism in outpatients using quantitative D-dimer and Wells' simplified decision rule. *Thromb Haemost* 2007; 97: 146–150.
73. Guilbert JP, Manzur DN, Tarrasa MJ i wsp. Can multislice CT alone reliably embolism? A prospective study. *Eur J Radiol* 2007; 62: 220–226.
74. Castro DJ, Diaz G, Marti D i wsp. Monotherapy with enoxaparin for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *Blood Coagul Fibrinol* 2007; 18: 173–177.
75. Tomkowski WZ, Davidson BL, Wiśniewska J i wsp. Accuracy of compression ultrasound in screening for deep vein thrombosis in acutely ill medical patients. *Thromb Haemost* 2007; 97: 191–194.
76. Monreal M, Lafoz E, Casals A i wsp. Occult cancer in patients with deep venous thrombosis. A systematic approach. *Cancer* 1991; 67: 541–545.
77. Trujillo-Santos J, Prandoni P, Rivron-Guillot K i wsp.; RIETE Investigators. Clinical outcome in patients with venous thromboembolism and hidden cancer: findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 251–255.
78. Gaitini DE, Brenner B. Do we need a cancer screening in patients with idiopathic deep vein thrombosis? *Ultraschall Med* 2008; 29 (supl. 5): 220–225.
79. Ihaddadene R, Corsi DJ, Lazo-Langner A i wsp. Risk factors predictive of occult cancer detection in patients with unprovoked venous thromboembolism. *Blood* 2016; 127: 2035–2037.
80. Piccioli A, Lensing AW, Prins MH i wsp. SOMIT Investigators Group. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 884–889.
81. Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S i wsp. Screening for occult cancer in unprovoked venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2015; 373: 697–704.
82. Beckers MM, Schutgens RE, Prins MH, Biesma DH. Who is at risk for occult cancer after venous thromboembolism? *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2731–2733.
83. Schutgens RE, Beckers MM, Haas FJ, Biesma DH. The predictive value of D-dimer measurement for cancer in patients with deep vein thrombosis. *Haematologica* 2005; 90: 214–219.
84. Paneesha S, Cheyne E, French K, Bacchu S, Borg A, Rose P. High D-dimer levels at presentation in patients with venous thromboembolism is a marker of adverse clinical outcomes. *Br J Haematol* 2006; 135: 85–90.
85. Rance A, Emmerich J, Guedj C, Fiessinger JN. Occult cancer in patients with bilateral deep-vein thrombosis. *Lancet* 1997; 350: 1448–1449.
86. Prandoni P, Lensing AW, Buller HR i wsp. Deep vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1128–1133.
87. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY i wsp. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999; 341: 793–800.
88. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Vaitkus PT. Goldhaber SZ. PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004; 110: 874–879.
89. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS i wsp. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomized placebo controlled trial. *BMJ* 2006; 332: 325–329.
90. Barbar S, Noventa F, Rossetto V i wsp. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Hemost* 2010; 8: 2450–2457.
91. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008; 111: 4902–4907.
92. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C. i wsp. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Lancet Oncol* 2000; 10: 943–949.
93. Agnelli G, George DJ, Kakkar AK i wsp. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 601–609.
94. Ay C, Dunkler D, Marosi C i wsp. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* 2010; 116: 5377–5382.
95. Lee AY, Kamphuisen PW. Epidemiology and prevention of catheter-related thrombosis in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 1491–1499.
96. Schiffer CA, Mangu PA, Wade JC i wsp. Central venous catheter care for the patient with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1357–1370.
97. Mahan CE, Liu Y, Turpie G i wsp. External validation of a risk assessment model for venous thromboembolism in the hospitalized acutely-ill medical patient (VTE\_VALOURR). *Thromb Haemost* 2014; 112: 692–699.
98. Di Nisio M, Carrier M, Lyman GH, Khorana AA. Prevention of venous thromboembolism in hospitalized medical cancer patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 1746–1749.
99. Barsam SJ, Patel R, Arya R. Anticoagulation for prevention and treatment of cancer-related venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2013; 161: 764–777.
100. Lee AYY, Peterson EA. Treatment of cancer-associated thrombosis. *Blood* 2013; 122: 2310–2317.
101. Windyga J. Powikłania zakrzepowo-zatorowe w chorobie nowotworowej. W: Krzakowski M, Warzocha K (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013. Tom I. *Onkol Prakt Klin* 2013; 9 (supl. B): 558–567.
102. Windyga J. Powikłania zakrzepowo-zatorowe w chorobie nowotworowej — zasady postępowania w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii. *Hematologia* 2013; 4: 56–64.
103. Windyga J. Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów chorych na nowotwór złośliwy niepoddawanych operacjom chirurgicznym. *Nowotwory J Oncol* 2015; 65: 257–265.
104. Kahn SR, Lim W, Dunn A i wsp. Prevention of VTE in nonsurgical patients. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (supl. 2): 195–226.
105. Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Aktualizacja 2012. *Medycyna Praktyczna* 2012; wyd. specjalne.
106. Tassinari D, Santelmo C, Scarpì E i wsp. Controversial issues in thromboprophylaxis with low-molecular weight heparins in palliative care. *J Pain Symptom Manage* 2008; 36: e3–e4.

107. Soto-Cardenas MJ, Pelayo-Garcia G, Rodriguez-Camacho A i wsp. Venous thromboembolism in patients with advanced cancer under palliative care: additional risk factors, primary/secondary prophylaxis and complications observed under normal clinical practice. *Palliat Med* 2008; 22: 965–968.
108. Johnson M, Sproule M, Paul J. The prevalence and associated variables of deep venous thrombosis in patients with advanced cancer. *Clin Oncol (R. Coll. Radiol.)* 1999; 11: 105–110.
109. Weber C, Merminod T, Herrmann FR i wsp. Prophylactic anti-coagulation in cancer palliative care: a prospective randomized study. *Support Care Cancer* 2008; 16: 847–852.
110. Holmes HM, Bain KT, Zalpour A, Luo R, Bruera E, Goodwin JS. Predictors of anticoagulation in hospice patients with lung cancer. *Cancer* 2010; 116: 4817–4824.
111. Noble S. The challenges of managing cancer related venous thromboembolism in the palliative care setting. *Postgrad Med J* 2007; 83: 671–674.
112. Noble SIR, Nelson A, Turner C, Finlay IG. Acceptability of low molecular weight heparin thromboprophylaxis for inpatients receiving palliative care: qualitative study. *BMJ* 2006; 332: 577–580.
113. Noble SI, Finlay IG. Have palliative care teams' attitudes toward venous thromboembolism changed? A survey of thromboprophylaxis practice across British specialist palliative care units in the years 2000 and 2005. *J Pain Symptom Manage* 2006; 32: 38–43.
114. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabalous AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy. *Chest* 2012; 141 (supl. 2): 691–736.
115. Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med* 2008; 359: 2025–2033.
116. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: updates in diagnosis and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012: 203–207.
117. Akl EA, Kahale L, Neumann I i wsp. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 19: CD006649.
118. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA i wsp. VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007; 98: 756–764.
119. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: 14–18.
120. Tomkowski WZ, Dybowska M, Kuca P i wsp. Effect of a public awareness campaign on the incidence of symptomatic objectively confirmed deep vein thrombosis: A controlled study. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 2287–2290.
121. Hull RD, Pineo GF, Brant RF i wsp. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006; 119: 1062–1072.
122. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J i wsp. 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: 1729–1735.
123. Lee AY, Levine MN, Baker RI i wsp. 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: 146–153.
124. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J. 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: 389–396.
125. Romera A, Cairols MA, Vila-Coll R i wsp. A randomised open-label trial comparing long-term subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with oral-anticoagulant therapy in the treatment of deep venous thrombosis. *Eur. J Vasc Endovasc Surg* 2009; 37: 349–356.
126. Lopez-Beret P, Orgaz A, Fontcuberta J i wsp. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. *J Vasc Surg* 2001; 33: 77–90.
127. Akl EA, Vasireddi SR, Gunukula S i wsp. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 6: CD006649.
128. Hull RD, Pineo GF, Brant RF i wsp. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006; 119: 1062–1072.
129. Hull RD, Pineo GF, Brant RF i wsp. Self-managed long-term low-molecular-weight heparin therapy: the balance of benefit and harms. *Am J Med* 2007; 120: 72–82.
130. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z i wsp. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy study (FAMOUS). *J Clin Oncol* 2004; 22: 1944–1948.
131. Klerk CP, Smorenburg SM, Otten HM i wsp. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2130–2135.
132. Altinbas M, Coskun HS, Er O i wsp. A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low molecular-weight heparin in small cell lung cancer. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1266–1271.
133. Sideras K, Schaefer PL, Okuno SH i wsp. Low-molecular weight heparin in patients with advanced cancer: a phase 3 clinical trial. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 758–767.
134. Krauth D, Holden A, Knapic N i wsp. Safety and efficacy of long-term oral anticoagulation in cancer patients. *Cancer* 1987; 59: 983–985.
135. Holbrook A, Schulman S, Witt DM i wsp. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9<sup>th</sup> ed: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141 (supl. 2): 152–184.
136. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ i wsp. Antithrombotic therapy for VTE Disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9<sup>th</sup> ed: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141 (supl. 2): 419–494.
137. Gladish GW, Choe DH, Marom EM, Sabloff BS, Broemeling LD, Munden RF. Incidental pulmonary emboli in oncology patients: prevalence, CT evaluation, and natural history. *Radiology* 2006; 240: 246–255.
138. 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: 837–844.
139. Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ i wsp. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN Study. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 1028–1035.
140. Louzada ML. Predicting venous thromboembolism recurrence risk in patients with cancer. A validation study. *Blood* 2012; 120: 394.
141. Chee CE, Ashrani AA, Marks RS i wsp. Predictors of venous thromboembolism recurrence and bleeding among active cancer patients: a population based cohort study. *Blood* 2014; 123: 3972–3978.
142. Ferretti G, Bria E, Giannarelli D i wsp. Is recurrent venous thromboembolism after therapy reduced by low-molecular-weight heparin compared with oral anticoagulants? *Chest* 2006; 130: 1808–1816.
143. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K i wsp. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012; 367: 1979–1987.
144. Becattini C, Agnelli G, Schenone A i wsp. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012; 367: 1959–1967.
145. Larsen TB, Nielsen PB, Skjøth F, Rasmussen LH, Lip GY. 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: e114445.
146. van der Hulle T, den Exter PL, Kooiman J, van der Hoeven JJ, Huisman MV, Klok FA. Meta-analysis of the efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with cancer-associated acute venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 1116–1120.
147. Short NJ, Connors JM. New oral anticoagulants and the cancer patient. *The Oncologist* 2014; 19: 82–93.
148. EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499–2510.
149. EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1287–1297.
150. Tomkowski W, Chmielewski D, Gaciong Z i wsp. Wytuczne postępowania w nagłych i planowych sytuacjach klinicznych, mogących zaistnieć u chorych leczonych doustnymi, bezpośrednimi inhibitorami aktywnego czynnika X oraz aktywnego czynnika II. *Acta Angiologica* 2012; 18: 40–49.
151. Agnelli G, Buller HR, Cohen A i wsp. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 699–708.
152. Carrier M, Khorana AA, Zwicker JI i wsp. Management of challenging cases of patients with cancer-associated thrombosis including recurrent thrombosis and bleeding: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 1760–1765.

153. Tagalakis V, Wharin C, Kahn SR. Comprehensive update on the prevention and treatment of venous thromboembolism in cancer patients. *Semin Thromb Hemost* 2013; 39: 127–140.
154. Prandoni P, Samama MM. Risk stratification and venous thromboprophylaxis in hospitalized medical and cancer patients. *Br J Haematol* 2008; 141: 587–597.
155. Schleich JM, Morla O, Laurent M, Langella B, Chaperon J, Almange C. Long-term follow-up of percutaneous vena cava filters: a prospective study in 100 consecutive patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 21: 450–457.
156. Jarrett BP, Dougherty MJ, Calligaro KD. Inferior vena cava filters in malignant disease. *J Vasc Surg* 2002; 36: 704–707.
157. Wallace MJ, Jean JL, Gupta S i wsp. Use of inferior vena caval filters and survival in patients with malignancy. *Cancer* 2004; 101: 1902–1907.
158. Siguret V, Gouin-Thibault I, Pautas E i wsp. 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: 1966–1972.
159. Lega JC, Bertolotti L, Gremilet C i wsp. Consistency of safety profile of new oral anticoagulants in patients with renal failure. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 337–343.
160. Hillis CM, Crowther MA. Acute phase treatment of VTE: Anticoagulation, including non-vitamin K antagonis oral anticoagulants. *Thromb Haemost* 2015; 114: 1193–1202.
161. Short NJ, Connors JM. New oral anticoagulants and the cancer patient. *The Oncologist* 2014; 19: 82–93.
162. Van der Hulle T, den Exter PL, Kooiman J. i wsp. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with cancer-associated acute venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 1116–1120.
163. Dempfle CEH. Minor transplacental passage of fondaparinux in vivo. *N Engl J Med* 2004; 350: 1914–1915.
164. Chan WS, Ginsberg JS. Management of venous thromboembolism in pregnancy. W: van Beek EJR, Büller HR, Oudkerk M (red.). *Deep vein thrombosis and pulmonary embolism*. Wiley-Blackwell, ChiChester 2009: 353–371.
165. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy: American College of Chest Physicians evidenced-based clinical practice guidelines (8<sup>th</sup> edition). *Chest* 2008; 133: 844–886.
166. Bates SM, Ginsberg JS. How we manage venous thromboembolism during pregnancy. *Blood* 2002; 100: 3470–3478.
167. Lim W, Dentali F, Eikelboom JW i wsp. Meta-analysis: Low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2006; 144: 673–684.
168. Zawilska K. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. W: Jędrzejczak WW, Robak T, Podolak-Dawidziak M (red). *Praktyka hematologiczna praca zbiorowa*. Termedia, Poznań 2015: 569–586.
169. Zawilska K. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. W: Robak T, Warzocha K (red.). *Hematologia*. Wydawnictwo Via Medica, Gdańsk 2016: 507–521.
170. Podolak-Dawidziak M, Usnarska-Zubkiewicz L. Zakrzepowe powikłania leczenia przeciwnowotworowego. W: Jędrzejczak WW, Robak T, Podolak-Dawidziak M (red). *Praktyka hematologiczna praca zbiorowa*. Termedia, Poznań 2015: 625–629.
171. Undas A., Zawilska K. Ogólne zasady leczenia przeciwkrzepliwego. W: Gajewski P. (red). *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2015: 539–553.