

Tomasz Chojnacki, Piotr Rzepecki

Zakrzepica w chorobie nowotworowej

Thrombosis in cancer

Klinika Chorób Wewnętrznych i Hematologii, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa, Polska. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Piotr Rzepecki

Adres do korespondencji: Tomasz Chojnacki, Klinika Chorób Wewnętrznych i Hematologii, Wojskowy Instytut Medyczny, ul. Szaserów 128, 04–141 Warszawa, Polska, e-mail: tchojnacki@wim.mil.pl

Department of Internal Medicine and Haematology, Military Medical Institute, Warsaw, Poland. Head of Department: Professor Piotr Rzepecki, MD, PhD

Correspondence: Tomasz Chojnacki, Department of Internal Medicine and Haematology, Military Medical Institute, Szaserów 128, 04–141 Warsaw, Poland, e-mail: tchojnacki@wim.mil.pl

Streszczenie

Nowotwory złośliwe należą do najsilniejszych czynników ryzyka rozwoju żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Skale oceny prawdopodobieństwa zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej, którymi się posługujemy w codziennej praktyce, nie zostały dotychczas zwalidowane u pacjentów z chorobą nowotworową, dlatego należy z nich korzystać z dużą ostrożnością. Profilaktykę przeciwzakrzepową powinno się zastosować każdorazowo w przypadku osób poddawanych zabiegom chirurgicznym oraz u większości leczonych zachowawczo, co wynika z odpowiednich skal oceny ryzyka zakrzepicy u tych chorych. Metodę profilaktyki należy dobierać indywidualnie w zależności od charakterystyki pacjenta oraz istnienia przeciwwskazań do zastosowania danych metod, mając na względzie ich dostępność, koszty oraz możliwości monitorowania efektu przeciwkrzepliwego. Leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z chorobą nowotworową różni się od leczenia pacjentów bez współistniejącego nowotworu. Różnice te odnoszą się zarówno do rodzaju leczenia (wybór leku przeciwkrzepliwego, jego dawkowanie), jak i czasu trwania terapii. Heparyna drobnocząsteczkowa jest preferowaną formą leczenia wstępnego, a także długoterminowego, które powinno trwać co najmniej 6 miesięcy. Onkolodzy wraz z pozostałym personelem służby zdrowia pracującym w zespołach onkologicznych powinni każdorazowo upewnić się, że pacjent posiada przynajmniej minimum wiedzy o objawach umożliwiających wczesne wykrycie zakrzepicy. Dobra komunikacja z pacjentem zdecydowanie ułatwia prowadzenie skutecznej profilaktyki i leczenia.

Słowa kluczowe: żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, choroba nowotworowa, zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna

Abstract

Malignant tumours are among the strongest risk factors for venous thromboembolism. The probability scores for deep vein thrombosis and pulmonary embolism, which we use in our everyday practice, have not yet been validated in patients with cancer, which is why they should be used with caution. Prevention of thrombosis should always be implemented in patients undergoing surgery and most patients treated conservatively, which results from the application of appropriate probability scores assessing the risk of thrombosis in these patients. The prevention method should be adjusted individually depending on the characteristics of the patient and the existence of contraindications to the use of given methods, bearing in mind their availability, cost and ability to monitor the anticoagulant effect. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer is different from treating it in patients with no concomitant tumour. These differences relate to both the type of treatment (anticoagulant drug selection and dosage) and its duration. Low-molecular-weight heparin is the preferred form of both initial and long-term treatment, which should last at least 6 months. Both oncologists and other health care professionals working in cancer teams should make sure at each time that the patient has at least minimal knowledge about the symptoms ensuring early detection of thrombosis. Good communication with the patient considerably facilitates effective prevention and treatment.

Key words: venous thromboembolic disease, cancer, deep vein thrombosis, pulmonary embolism

Od dawna uderzała mnie częstotliwość, z jaką pacjenci z chorobą nowotworową dotknięci są bolesnym obrzękiem kończyn górnych lub dolnych, niezależnie od umiejscowienia raka. Częste współwystępowanie phlegmasia alba dolens z guzem nowotworowym doprowadziło mnie do zadania sobie pytania o związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy nimi.

Armand Trousseau, 1865

EPIDEMIOLOGIA ŻYLNEJ CHOROBY ZAKRZEPOWO-ZATOROWEJ U PACJENTÓW Z CHOROBAŁĄ NOWOTWOROWĄ

W zaleceniach VII Konferencji Konsensusu Amerykańskiego Kolegium Chorób Klatki Piersiowej (*American College of Chest Physicians, ACCP*) opublikowanych w 2004 roku⁽¹⁾ i *Polskich wytycznych profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej* z czerwca 2005 roku wraz z późniejszymi aktualizacjami⁽²⁾ oraz w Rekomendacjach Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej z 2007 roku zakwalifikowano nowotwory złośliwe jako czynniki dużego i bardzo dużego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Wynika to z faktu, że:

- Powikłania zakrzepowo-zatorowe towarzyszą naturalnemu przebiegowi nowotworów – u około 20% chorych na nowotwór występuje zakrzepica żył głębokich (*deep vein thrombosis, DVT*) i/lub zatorowość płucna (*pulmonary embolism, PE*).
- Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (*venous thromboembolism, VTE*) jest najczęstszym powikłaniem i drugą co do częstości przyczyną śmierci chorych na nowotwory (zaraz po chorobie nowotworowej „samej w sobie”). Jeden na siedmiu zmarłych hospitalizowanych pacjentów umiera z powodu zatorowości płucnej⁽³⁾.
- Leczenie onkologiczne (chirurgia, chemioterapia, radioterapia) nasila tendencje zakrzepowo-zatorowe, związane z naturalnym przebiegiem choroby nowotworowej.
- Zaburzenia hemostazy sprzyjają rozwojowi nowotworów (progresja) i tworzeniu przerzutów (rozsiew).
- Powikłania zakrzepowo-zatorowe (np. samoistna zakrzepica żylna) mogą wyprzedzać rozpoznanie nowotworu o miesiące lub lata (tak się dzieje np. w przypadku raka trzustki).

Nie ma dowodów płynących z badań klinicznych, które nakazywałyby poszukiwanie nowotworu złośliwego u każdego pacjenta z idiopatyczną zakrzepicą. U takich chorych uzasadnione wydają się badania przesiewowe (radiologiczne klatki piersiowej, badanie kału na obecność krwi utajonej, oznaczenie markerów nowotworowych, np. PSA, badania ginekologiczne).

Nowotwór złośliwy zwiększa ryzyko zakrzepicy 4-krotnie, a u pacjentów z chorobą nowotworową otrzymujących chemioterapię ryzyko to wzrasta 6–7-krotnie⁽⁴⁾. Ponadto u chorych na nowotwór złośliwy ryzyko nawrotu VTE jest

I have long been struck with the frequency with which cancerous patients are affected with painful oedema of the superior or inferior extremities, whether or not either was the seat of the cancer. The frequent occurrence of phlegmasia alba dolens with an appreciable cancerous tumour, led me to the inquiry of whether a relationship of cause and effect did not exist between the two.

Armand Trousseau, 1865

EPIDEMIOLOGY OF VENOUS THROMBOEMBOLISM IN PATIENTS WITH CANCER

The recommendations of the Seventh American College of Chest Physicians (ACCP) Conference published in 2004⁽¹⁾ and of the *Polish Guidelines on Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism* from 2005 along with subsequent updates⁽²⁾ as well as the Recommendations of the Polish Society of Surgical Oncology from 2007 classified malignant cancers as factors of high and very high risk of thromboembolic complications.

This is due to the fact that:

- Thromboembolic complications accompany the natural course of cancer – about 20% of cancer patients develop deep vein thrombosis (DVT) and/or pulmonary embolism (PE).
- Venous thromboembolism (VTE) is the most common complication and the second most common cause of death in patients with cancer (after cancer “itself”). In one out of seven hospitalised patients who die, the cause of death is pulmonary embolism⁽³⁾.
- Oncological treatment (surgery, chemotherapy, radiotherapy) increases the risk of thromboembolism which is related to the natural course of cancer.
- Impairment of haemostasis promotes the development of cancer (progression) and metastases (spread).
- Thromboembolic complications (e.g. idiopathic venous thrombosis) may precede the diagnosis of cancer for months or years (this is the case, e.g. in pancreatic cancer).

There is no evidence coming from clinical trials that would suggest the need of searching for malignancy in any patient with idiopathic thrombosis. In such patients, it seems reasonable to run screening tests (chest X-ray, faecal occult blood test, tumour markers, e.g. PSA, gynaecological examination).

Malignant neoplasm increases the risk of thrombosis by four times, and in cancer patients who receive chemotherapy, the risk increases by 6–7 times⁽⁴⁾. To make matters worse, the risk of the recurrence of VTE is 2–5 times higher in patients with malignant cancer. Additionally, the risk of serious haemorrhage in these patients is also increased by 2–6 times⁽⁵⁾.

Moreover, thrombosis is also an independent risk factor for mortality, and survival of patients with cancer (at the same stage, with the same treatment) and VTE is shorter than in patients without VTE⁽⁶⁾.

2–5 razy większe (jednocześnie 2–6 razy większe jest u nich także ryzyko poważnego krwawienia)⁽⁵⁾.

Zakrzepica jest również niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu, a czas przeżycia chorych na nowotwór złośliwy (w tym samym stadium zaawansowania, otrzymujących takie samo leczenie przeciwnowotworowe) z VTE jest krótszy niż chorych bez VTE⁽⁶⁾.

Spośród każdego siedmiu hospitalizowanych pacjentów z rakiem, którzy umierają, u jednego przyczyną zgonu jest zatorowość płucna. Spośród nich 60% miało chorobę zlokalizowaną (ognisko pierwotne) lub ograniczoną chorobę przerzutową, która leczona dawała szansę na długie życie, gdyby nie zatorowość płucna.

Ryzyko VTE jest szczególnie duże w przypadku niektórych guzów litych (nowotwory mózgu, gruczolakoraki jajnika, trzustki, jelita grubego, żołądka, płuc, gruczołu krokowego i nerek) oraz nowotworów układu krwiotwórczego.

Wy tłumaczenie związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy nowotworem i zakrzepicą może być następujące:

- Gruczolakoraki śluzotwórcze produkują zmienne glikozylowane cząsteczki mucyny, które w całości lub w fragmentach wydzielane są do krwi. Wykazują one właściwości trombogenne i prowadzą do stanu nadkrzepliwości⁽⁷⁾.
- Wyróżnić można wiele zaburzeń w układzie krzepnięcia, odmiennych w różnych typach raka. Dla niektórych nowotworów charakterystyczne jest skrócenie czasu częściowo aktywowanej trombotoplastyny (*activated partial thromboplastin time*, aPTT), dla innych – niedobór białka C czy antytrombiny (AT).
- Aktywacja płytek krwi współwystępuje niekiedy z aktywacją szlaków reakcji zapalnej^(8,9).

Najnowsze badania wykazały, że zależna od guza aktywacja układu krzepnięcia jest po części odpowiedzialna za wzrost nowotworu, angiogenezę i powstawanie odległych przerzutów.

Z wyżej wymienionych powodów zwykle niezbędna jest przewlekła profilaktyka przy użyciu heparyny, a zastosowanie antagonistów witaminy K (*vitamin K antagonists*, VKA), zmniejszających produkcję trombiny, może okazać się niewystarczające.

ROZPOZNAWANIE ZAKRZEPICY ŻYŁ GŁĘBOKICH I ZATOROWOŚCI PŁUCNEJ

Zasady rozpoznawania VTE zostały szczegółowo omówione w odpowiednich podręcznikach i wykraczają poza zakres tego opracowania.

Z całą mocą należy zaznaczyć, że skale oceny prawdopodobieństwa DVT (skala Wellsa – tab. 1) i PE (zmodyfikowana skala genevska – tab. 2) nie zostały dotychczas zwalidowane u chorych na nowotwory złośliwe. Powinny być one stosowane z dużą ostrożnością. Dlatego w przypadku podejrzenia VTE u chorego na nowotwór złośliwy wskazane jest wykonanie badań obrazowych w celu poszukiwania zakrzepicy również w przypadku małego ryzyka według skali Wellsa.

In one out of every seven hospitalised cancer patients who die, the cause of death is pulmonary embolism. Of these patients, 60% had a localised disease (primary focus), or limited metastatic disease, which, when treated, gave a chance for a long life had it not been for pulmonary embolism.

The risk of VTE is particularly high in the case of certain solid tumours (brain tumours, adenocarcinomas of the ovary, pancreas, colon, stomach, lung, prostate and kidneys) and haematological malignancies.

A causal link between cancer and thrombosis may be explained as follows:

- Mucinous adenocarcinomas produce altered glycosylated mucin molecules which, in whole or in part, are secreted into the blood. They exhibit thrombogenic properties and lead to a hypercoagulable state⁽⁷⁾.
- We can distinguish multiple disorders in the coagulation system, which vary depending on the type of cancer. Shortened activated partial thromboplastin time (aPTT) is characteristic of some cancers; protein C of antithrombin (AT) deficiency is typical of others.
- The activation of platelets often coincides with the activation of inflammatory pathways^(8,9).

Recent studies have shown that tumour-dependent activation of the coagulation system is in part responsible for tumour growth, angiogenesis and the formation of distant metastases.

For these reasons, it is usually necessary to conduct long-term prevention treatment with heparin. The use of vitamin K antagonists (VKA), which also reduce the production of thrombin, may not be sufficient.

DIAGNOSIS OF DEEP VEIN THROMBOSIS AND PULMONARY EMBOLISM

The principles of diagnosing VTE were discussed in detail in the relevant literature and are beyond the scope of this paper. It must be strongly emphasised that the probability scores for DVT (Wells score – tab. 1) and PE (modified Geneva score – tab. 2) have not yet been validated in patients with malignant cancer and should be used with caution. Therefore, in the case of suspected VTE in a patient with malignant cancer, it is advisable to perform imaging tests in order to search for thrombosis, also when Wells score points to a small risk.

Diagnostic value of D-dimers

D-dimers are often used in the diagnosis of thrombosis in order to reduce the number of ultrasound examinations. Is this practice correct? In a retrospective study on a group of 704 patients with suspected deep vein thrombosis, several different clinical situations were analysed which involved semiquantitative determination of D-dimers. The study also included patients receiving anticoagulants, patients with a history of thrombosis and cancer patients. DVT was confirmed in 254 patients. D-dimers proved to have

| Cecha kliniczna <i>Clinical findings</i> | Liczba punktów <i>Number of points</i> |
|--|--|
| Nowotwór złośliwy (leczony lub rozpoznany w ciągu ostatnich 6 miesięcy) <i>Malignant cancer (treated or diagnosed within the last 6 months)</i> | 1 |
| Porażenie, niedowład lub niedawne unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym <i>Paralysis, paresis, or recent orthopaedic casting of lower extremity</i> | 1 |
| Niedawne unieruchomienie w łóżku przez więcej niż 3 dni lub duży zabieg chirurgiczny w ciągu ostatnich 4 tygodni <i>Recently bedridden (more than 3 days) or major surgery within past 4 weeks</i> | 1 |
| Bolesność miejscowa w przebiegu żył głębokich kończyny dolnej* <i>Localised tenderness in deep vein system of lower extremity*</i> | 1 |
| Obrzęk całej kończyny dolnej* <i>Swelling of entire leg*</i> | 1 |
| Obrzęk łąki większy o ponad 3 cm w porównaniu z drugą kończyną (pomiar 10 cm poniżej guzowatości piszczeli)* <i>Calf swelling 3 cm greater than other leg (measured 10 cm below the tibial tuberosity)*</i> | 1 |
| Obrzęk ciastowaty (większy na objawowej kończynie)* <i>Pitting oedema (greater in the symptomatic leg)*</i> | 1 |
| Widoczne żyły powierzchowne krążenia obocznego (nieżyłakowe)* <i>Collateral (non-varicose) superficial veins*</i> | 1 |
| Inne rozpoznanie, równie lub bardziej prawdopodobne niż DVT <i>Alternative diagnosis just as likely or more likely than DVT</i> | -2 |
| Interpretacja <i>Interpretation</i> | Suma punktów <i>Sum of points</i> |
| Prawdopodobieństwo kliniczne małe <i>Low probability</i> | ≤0 |
| Prawdopodobieństwo kliniczne pośrednie <i>Moderate probability</i> | 1-2 |
| Prawdopodobieństwo kliniczne duże <i>High probability</i> | ≥3 |
| * Jeśli występują objawy ze strony obu kończyn dolnych, należy oceniać tę kończynę, na której są one bardziej nasilone. <i>If the patient experiences symptoms in both lower extremities, the one in which they are more severe should be assessed.</i> | |

Tab. 1. Skala oceny prawdopodobieństwa DVT (skala Wellsa)

Tab. 1. Wells score system for the assessment of DVT

Wartość diagnostyczna D-dimerów

D-dimery są często używane w diagnostyce zakrzepicy w celu zredukowania liczby wykonywanych badań ultrasonograficznych. Czy słusznie? W retrospektywnym badaniu na grupie 704 pacjentów z podejrzeniem zakrzepicy żył głębokich przeanalizowano kilka różnych sytuacji klinicznych, w których używane jest ilościowe oznaczenie D-dimerów. Badanie obejmowało również pacjentów przyjmujących antykoagulanty, pacjentów z zakrzepicą w wywiadzie oraz pacjentów z chorobą nowotworową. U 254 chorych potwierdzono DVT. Okazało się, iż D-dimery miały 99-procentową czułość i negatywną wartość predykcyjną na poziomie 98% w grupie kontrolnej (u pacjentów, u których nie potwierdzono zakrzepicy). Czulość badania u pacjentów stosujących doustne antykoagulanty była równa 75%, u pacjentów z przebytą wcześniej zakrzepicą wyniosła 96% i 100% u pacjentów z chorobą nowotworową. Jednakże u 553 (79%) chorych, w tym 43 osób z chorobą nowotworową (91%), stwierdzano podwyższony poziom D-dimerów. Z badania wynika, że test jest czuły i ma dużą negatywną wartość predykcyjną w wykluczaniu DVT u wszystkich pacjentów poza osobami przyjmującymi doustne antykoagulanty. Natomiast D-dimery u pacjentów z chorobą nowotworową i u pacjentów powyżej 70. roku życia nie mają żadnej wartości diagnostycznej, ponieważ ich poziom jest w tych wypadkach zwykle podwyższony⁽¹⁰⁾.

the sensitivity of 99% and a negative predictive value of 98% in the control group (patients with no evidence of thrombosis). The sensitivity of the examination in patients treated with oral anticoagulants was equal to 75%, in patients with a history of thrombosis it was 96% and in patients with cancer it was 100%. However, 553 (79%) patients, including 43 patients with cancer (91%), had higher levels of D-dimers. The conclusion from this study is that the test is sensitive and has a high negative predictive value for excluding DVT in all patients except those receiving oral anticoagulants. In contrast, D-dimers have no diagnostic value in patients with cancer and in patients over 70 years of age, as their levels are usually elevated⁽¹⁰⁾.

PRIMARY PREVENTION OF VENOUS THROMBOEMBOLISM

First, it should be noted that the use of acetylsalicylic acid (ASA) as the only form of thromboprophylaxis is wrong, regardless of whether the patient is suffering from a malignant tumour or not. Acetylsalicylic acid does not prevent the development of thromboembolic processes in the venous system, but it is different in the arterial system, the diseases of which are widely treated with aspirin. Moreover, in the case of patients with malignant cancer, the postoperative period should not involve mechanical

PROFILAKTYKA PIERWOTNA ŻYLNEJ CHOROBY ZAKRZEPOWO-ZATOROWEJ

Na wstępie należy zaznaczyć, że stosowanie kwasu acetylosalicylowego (*acetylsalicylic acid*, ASA) jako jedynej formy profilaktyki przeciwzakrzepowej jest błędem bez względu na to, czy pacjent jest chory na nowotwór złośliwy, czy nie. Kwas acetylosalicylowy nie zapobiega rozwojowi procesów zakrzepowych w układzie żylnym, natomiast wykazuje takie działanie w układzie tętniczym, w którego schorzeniach aspiryna jest szeroko stosowana.

U pacjentów z nowotworem złośliwym w okresie pooperacyjnym nie powinno się również stosować metod mechanicznych jako jedynej formy profilaktyki przeciwzakrzepowej, z wyjątkiem chorych, u których leczenie farmakologiczne jest przeciwwskazane.

Wprowadzenie do leczenia heparyny drobnocząsteczkowej (*low-molecular-weight heparin*, LMWH) w późnych latach 80. XX wieku było prawdziwą rewolucją. Szybko okazało się, że LMWH w profilaktyce zakrzepicy są co najmniej tak samo skuteczne jak małe dawki heparyny niefrakcjonowanej (*unfractionated heparin*, UFH) i łatwiejsze w stosowaniu. Do tego przy przyjmowaniu LMWH zmniejsza się odsetek powikłań krwotocznych, szczególnie w przypadku podawania raz dziennie^(11,12).

Efektywność i bezpieczeństwo LMWH wykazano w późniejszych latach w badaniu u pacjentów poddawanych kraniotomii z powodu złośliwych guzów mózgu. Poza heparyną (drobnocząsteczkową lub niefrakcjonowaną) u wszystkich badanych chorych stosowane były mechaniczne metody zapobiegawcze – pończochy o stopniowanym ucisku (PSU) i przerywany ucisk pneumatyczny kończyn dolnych (PUP). Oba badania potwierdziły skuteczność (mały odsetek powikłań zakrzepowo-zatorowych) i wysoki profil bezpieczeństwa (niski odsetek powikłań krwotocznych) w obu grupach pacjentów (leczonych LMWH vs UFH)^(13,14).

W badaniu ENOXACAN (ENOXAparin in CANcer) porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania enoksaparyny i heparyny niefrakcjonowanej w profilaktyce VTE u pacjentów po zabiegu chirurgicznym w obrębie jamy brzusznej i/lub miednicy małej z powodu choroby nowotworowej. Enoksaparynę stosowano w dawce 40 mg na dzień podskórnie, a heparynę niefrakcjonowaną w małych dawkach podawanych 3 razy na dobę. Potwierdzono porównywalną skuteczność w zapobieganiu incydom zakrzepowo-zatorowym (18,2% incydom zakrzepowo-zatorowych w ciągu 3 miesięcy w grupie leczonej UFH vs 14,7% w grupie leczonej enoksaparyną), brak różnic w częstości występowania działań niepożądanych (w tym krwawień) oraz brak różnic w śmiertelności w obu grupach⁽¹⁵⁾.

Kolejne metaanalizy potwierdziły brak różnic w skuteczności LMWH w dawkach profilaktycznych i UFH stosowanej w małych dawkach 3 razy dziennie, wykazały natomiast przewagę LMWH nad UFH stosowaną 2 razy dziennie⁽¹⁶⁾.

| Zmienna <i>Variable</i> | Liczba punktów <i>Number of points</i> |
|---|---|
| Czynniki predysponujące: <i>Risk factors:</i> | |
| Wiek powyżej 65 lat <i>Age >65</i> | 1 |
| Przebyta DVT lub PE <i>Previous DVT or PE</i> | 3 |
| Zabieg chirurgiczny lub złamanie w ciągu ostatniego miesiąca <i>Surgery or fracture in the past month</i> | 2 |
| Aktywna choroba nowotworowa <i>Active malignant condition</i> | 2 |
| Objawy podmiotowe: <i>Symptoms:</i> | |
| Jednostronny ból kończyny dolnej <i>Unilateral lower limb pain</i> | 3 |
| Krwioplucie <i>Haemoptysis</i> | 2 |
| Objawy przedmiotowe: <i>Signs:</i> | |
| Częstotliwość rytmu serca 75–94/min <i>Heart rate 75–94/min</i> | 3 |
| Częstotliwość rytmu serca ≥95/min <i>Heart rate ≥95/min</i> | 5 |
| Ból podczas ucisku żył głębokich kończyny dolnej i jednostronny obrzęk <i>Pain on lower limb deep venous palpation and unilateral oedema</i> | 4 |
| Interpretacja <i>Interpretation</i> | Suma punktów <i>Sum of points</i> |
| Prawdopodobieństwo kliniczne małe <i>Low probability</i> | 0–3 |
| Prawdopodobieństwo kliniczne pośrednie <i>Moderate probability</i> | 4–10 |
| Prawdopodobieństwo kliniczne duże <i>High probability</i> | ≥11 |

Tab. 2. Skala oceny prawdopodobieństwa PE (zmodyfikowana skala genewska)

Tab. 2. Geneva score (revised) for pulmonary embolism

methods as the only form of thromboprophylaxis, except for patients in whom pharmacological therapy is contraindicated.

The introduction of low-molecular-weight heparins (LMWH) to treatment in the late 1980s was a real revolution. It quickly became clear that LMWH are at least as effective in the prevention of thrombosis as low doses of unfractionated heparin (UFH) and they are easier to use. Moreover, the use of LMWH reduces the percentage of haemorrhagic complications, especially when it is administered once per day^(11,12).

The effectiveness and safety of LMWH was demonstrated in the later years in a study of patients undergoing craniotomy due to malignant brain tumours. In addition to heparin (LMWH or unfractionated), mechanical methods of prevention were applied in all patients: graduated compression stockings (GCS) and intermittent pneumatic compression (IPC) of the lower limbs. Both studies confirmed the effectiveness (a small percentage of thromboembolic complications) and a high safety profile (low rate of haemorrhagic

Istnieje kilka powodów, dla których większość ośrodków preferuje LMWH zamiast UFH w profilaktyce VTE:

- większość LMWH może być stosowana raz dziennie, w związku z czym jest to leczenie prostsze do zastosowania w domu, a w szpitalu pozwala na oszczędności czasu dla personelu pielęgniarskiego;
- LMWH powodują mniejszy odsetek małopłytkowości poheparynowej, ponieważ w mniejszym stopniu niż UFH indukują powstawanie przeciwciał przeciw płytkowych.

Profilaktyka pierwotna u chorych z nowotworem złośliwym leczonych zachowawczo

Dodatkowe czynniki ryzyka VTE u chorych na nowotwór złośliwy leczonych ambulatoryjnie, mające wpływ na decyzję o zastosowaniu profilaktyki przeciwzakrzepowej, to:

- przebyta VTE;
- unieruchomienie;
- stosowanie chemioterapeutyków działających prozakrzepowo (bevacyzumabu, talidomidu, lenalidomidu);
- stosowanie erytropoetyny lub darbepoetyny.

W odniesieniu do chorych na nowotwór złośliwy poddawanych z tego powodu ambulatoryjnej chemioterapii zastosowanie ma skala oceny ryzyka VTE według Khorany (tab. 3). Interpretacja skali Khorany jest następująca:

- 0 pkt – ryzyko małe;
- 1–2 pkt – ryzyko pośrednie;
- ≥ 3 pkt – ryzyko duże.

Wartości te wynikają z obserwacji 819 chorych na nowotwór złośliwy poddawanych chemioterapii ambulatoryjnej. W ciągu 6 miesięcy badań VTE wystąpiła u 1,5% chorych

| Charakterystyka pacjenta <i>Patient characteristics</i> | Liczba punktów <i>Number of points</i> |
|---|---|
| Lokalizacja raka: <i>Site of cancer:</i> | |
| • Bardzo wysokie ryzyko (żołądek, trzustka) <i>Very high risk (stomach, pancreas)</i> | 2 |
| • Wysokie ryzyko (płuca, chłoniaki, nowotwory narządu rodowego, pęcherza moczowego, jąder) <i>High risk (lung, lymphoma, gynecologic, bladder, testicular)</i> | 1 |
| Liczba płytek przed chemioterapią $\geq 350 \times 10^9/l$ <i>Prechemotherapy platelet count $350 \times 10^9/L$ or more</i> | 1 |
| Poziom hemoglobiny < 10 g% lub używanie czynnika wzrostu układu czerwonych krwinek <i>Haemoglobin level less than 10 g/L or use of red cell growth factors</i> | 1 |
| Liczba leukocytów przed chemioterapią $> 11 \times 10^9/l$ <i>Prechemotherapy leukocyte count more than $11 \times 10^9/L$</i> | 1 |
| BMI = 35 kg/m ² lub więcej <i>BMI 35 kg/m² or more</i> | 1 |

Tab. 3. Skala oceny ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych na nowotwór złośliwy poddawanych ambulatoryjnej chemioterapii (skala Khorany)⁽¹⁷⁾

Tab. 3. The scale of venous thromboembolism risk assessment in cancer patients undergoing outpatient chemotherapy (Khorana risk score)⁽¹⁷⁾

complications) in both groups of patients (treated with LMWH vs. UFH)^(13,14).

The ENOXACAN study (ENOXAparin in CANcer) compared the efficacy and safety of enoxaparin and unfractionated heparin in the prevention of VTE in patients after surgery in the abdominal and/or pelvic area due to cancer. Enoxaparin was used subcutaneously at a dose of 40 mg/d, and unfractionated heparin was administered in small doses 3 times daily. The study showed comparable efficacy in the prevention of thromboembolic events (18.2% of thromboembolic events over the course of 3 months in the group treated with UFH vs. 14.7% in the enoxaparin group), no differences in the incidence of adverse reactions (including bleeding) and no difference in mortality between the two groups⁽¹⁵⁾.

Subsequent meta-analyses confirmed the lack of differences in the effectiveness of prophylactic doses of LMWH and low doses of UFH used 3 times daily, but showed the superiority of LMWH over UFH used twice daily⁽¹⁶⁾.

There are several reasons for which most health centres prefer LMWH over UFH in the prevention of VTE:

- most of LMWH can be administered once daily, so the treatment is easier to use at home, and saves time for hospital nursing staff;
- LMWH cause a smaller percentage of post-heparin thrombocytopenia because they induce the formation of antibodies to a lesser extent than UFH.

Primary prevention in cancer patients treated conservatively

Additional VTE risk factors in outpatients with malignant cancer affecting the decision to implement thromboprophylaxis are:

- history of VTE;
- immobilization;
- the use of chemotherapeutic agents acting prothrombotically (bevacizumab, thalidomide, lenalidomide);
- the use of erythropoietin or darbepoetin.

With regard to cancer patients treated with outpatient chemotherapy, the Khorana VTE risk probability score is used (tab. 3). The Khorana score can be interpreted as follows:

- 0 points – small risk;
- 1–2 points – moderate risk;
- ≥ 3 points – high risk.

These values result from the observation of 819 cancer patients undergoing outpatient chemotherapy. Over the course of 6 months of monitoring, VTE occurred in 1.5% of patients at low risk, 3.8% of patients at moderate risk, and as many as 9.4% of patients at high risk of thrombosis⁽¹⁷⁾.

With regard to hospitalised patients treated conservatively, the Padua Prediction Score applies (tab. 4). There is a high risk of VTE in hospitalised patients who have received at least 4 points. The very first glance at the scale is enough to see that only a small proportion of patients with active malignant disease will belong to VTE low risk group⁽¹⁸⁾.

obciążonych małym ryzykiem, u 3,8% chorych obciążonych ryzykiem pośrednim i aż u 9,4% chorych obciążonych dużym ryzykiem zakrzepicy⁽¹⁷⁾.

W odniesieniu do chorych hospitalizowanych leczonych zachowawczo zastosowanie ma *Skala padewska oceny ryzyka* (tab. 4). Duże ryzyko VTE występuje u hospitalizowanych, którzy uzyskali co najmniej 4 punkty. Już pierwszy rzut oka na skalę wystarczy, aby przekonać się, że tylko niewielki odsetek pacjentów z czynną chorobą nowotworową będzie należeć do grupy niskiego ryzyka VTE⁽¹⁸⁾.

Profilaktyka przeciwzakrzepowa nie jest stosowana rutynowo u wszystkich pacjentów z chorobą nowotworową. Można jej uniknąć w następujących sytuacjach:

- u pacjentów ambulatoryjnych bez dodatkowych czynników ryzyka VTE;
- u pacjentów hospitalizowanych z przyczyn internistycznych, którzy poza czynną chorobą nowotworową nie mają żadnych innych czynników ryzyka VTE, ocenianych na podstawie *Skali padewskiej oceny ryzyka*.

Okazuje się jednak, że takich chorych jest bardzo niewiele. Nie jest ona również zalecana rutynowo u pacjentów z cewnikiem umieszczonym w żyłę centralnej, jeśli nie ma innych wskazań do jej stosowania.

Duży odsetek chorych wymaga jednak takiej profilaktyki. Należy ją zastosować każdorazowo w przypadku:

- pacjentów leczonych ambulatoryjnie z obecnością dodatkowych czynników ryzyka VTE lub obciążonych czynnikiem ryzyka ujętym w skali Khorany, u których ryzyko krwawienia jest małe;
- pacjentów hospitalizowanych leczonych zachowawczo z dużym ryzykiem VTE (≥ 4 punkty według *Skali padewskiej oceny ryzyka*).

Do metod profilaktyki przeciwzakrzepowej należą:

- pończochy elastyczne o stopniowanym ucisku (PSU);
- urządzenie do przerywanego ucisku pneumatycznego (PUP);
- heparyny (niefrakcjonowana i drobnocząsteczkowa);
- wybiórcze inhibitory czynnika Xa – fondaparinux, rywaroksaban, apiksaban;
- antagoniści witaminy K – acenokumarol, warfaryna;
- bezpośrednie inhibitory trombiny – dabigatran.

Metodę profilaktyki każdorazowo należy dobierać indywidualnie w zależności od charakterystyki pacjenta oraz istnienia przeciwwskazań do zastosowania danych metod, mając na względzie ich dostępność, koszty oraz możliwości monitorowania efektu przeciwkrzepliwego.

U leczonych ambulatoryjnie chorych z guzem litym i dodatkowymi czynnikami ryzyka VTE lub obciążonych czynnikiem ryzyka ujętym w skali Khorany sugeruje się jednak stosowanie LMWH w dawce profilaktycznej zamiast innych metod profilaktyki przeciwzakrzepowej.

W przypadku chorych z nowotworem złośliwym hospitalizowanych z powodu choroby leczonej zachowawczo obciążonych zwiększonym ryzykiem VTE, ustalonym na podstawie *Skali padewskiej oceny ryzyka*, należy zastosować LMWH, UFH lub fondaparinux (w zależności od

Antithrombotic prophylaxis is not used routinely in all cancer patients. It can be avoided in the following situations:

- in the case of outpatients without additional VTE risk factors;
- in patients hospitalised due to internal medical problems who, apart from the active malignant disease, have no other risk factors for VTE assessed on the basis of the Padua Prediction Score.

It turns out, however, that these patients are very few. Moreover, routine antithrombotic prophylaxis is not recommended for patients with a central venous catheter, if there are no other indications for its use.

A large percentage of patients, however, require this kind of prevention. It should be applied in each case of:

- outpatients with additional VTE risk factors or possible risk factors based on the Khorana scale, in whom the risk of bleeding is low;
- hospitalised, conservatively treated patients with a high risk of VTE (≥ 4 points in the Padua Prediction Score).

| Czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej <i>Risk factors for venous thromboembolism</i> | Liczba punktów <i>Number of points</i> |
|--|--|
| Czynna choroba nowotworowa (chorzy z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych albo z przerzutami odległymi, którzy otrzymali chemioterapię lub radioterapię w ciągu ostatnich 6 miesięcy) <i>Active cancer (patients with metastases to regional lymph nodes or distant metastases, who received chemotherapy or radiotherapy within the past 6 months)</i> | 3 |
| Przebyta żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (poza zakrzepicę żył powierzchownych) <i>Previous VTE (excluding superficial vein thrombosis)</i> | 3 |
| Unieruchomienie (przewidywana konieczność przebywania w łóżku, z możliwością korzystania z łazienki/toalety, wynikająca z niesprawności pacjenta lub z polecenia lekarza, ≥ 3 dni) <i>Reduced mobility (anticipated need to stay in bed with the possibility of using the bathroom/toilet, resulting from the patient's impaired ability or doctor's orders, ≥ 3 days)</i> | 3 |
| Rozpoznana trombofilia (niedobór AT, białka C lub S, czynnika V Leiden, mutacja G20210A genu protrombiny lub APS) <i>Already known thrombophilic condition (deficiencies of AT, protein C or S, V Leiden factor, G20210A prothrombin gene mutations or APS)</i> | 3 |
| Niedawny (≤ 1 miesiąca) uraz lub zabieg operacyjny <i>Recent (≤ 1 month) trauma or surgery</i> | 2 |
| Wiek ≥ 70 lat <i>Age ≥ 70</i> | 1 |
| Niewydolność serca lub niewydolność oddechowa <i>Heart and/or respiratory failure</i> | 1 |
| Świeży zawał serca lub udar niedokrwienno mózgu <i>Recent myocardial infarction or ischaemic stroke</i> | 1 |
| Ostre zakażenie lub choroba reumatologiczna <i>Acute infection and/or rheumatic disorder</i> | 1 |
| Otyłość (BMI ≥ 30 kg/m ²) <i>Obesity (BMI ≥ 30 kg/m²)</i> | 1 |
| Leczenie hormonalne <i>Hormonal treatment</i> | 1 |

Tab. 4. Skala padewska oceny ryzyka

Tab. 4. Padua Prediction Score for VTE

preferencji pacjenta, możliwości współpracy z nim, dostępności i kosztów leczenia).

Dawki profilaktyczne leków przeciwzakrzepowych zostały ujęte w tab. 5.

Sytuacje szczególne

Cewnik w żyłę centralną i port naczyniowy są często używane w praktyce onkologicznej, gdyż umożliwiają łatwy dostęp do dużych naczyń, wielokrotnie niezbędny do podawania chemioterapii i bardzo użyteczny w przypadku prowadzenia intensywnej terapii. Obecność cewnika w żyłę centralną predysponuje do zakrzepicy żył głębokich kończyny górnej. Profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych na nowotwór z cewnikiem w żyłę centralną nie stosuje się rutynowo, jeśli nie ma innych dodatkowych czynników ryzyka VTE. Wiadomo ponadto, że częstość powikłań zakrzepowych zależy od lokalizacji cewnika i jest najmniejsza, gdy cewnik znajduje się w prawej żyłce szyjnej.

Profilaktyka pierwotna u chorych operowanych

Na podstawie analizy włoskiego rejestru @RISTOS, który objął 2373 operowanych pacjentów chorych na raka, wyodrębniono następujące czynniki ryzyka VTE:

- wiek powyżej 60 lat;
- przebyta zakrzepica żył głębokich;
- wysoki stopień zaawansowania nowotworu;
- czas trwania znieczulenia powyżej 2 godzin;
- czas pozostawania w łóżku powyżej 3 dni⁽¹⁹⁾.

Zabieg operacyjny sam w sobie znacząco zwiększa ryzyko wystąpienia VTE. Z analiz wynika, że DVT (objawowa + bezobjawowa; wykazana za pomocą obiektywnych testów przesiewowych u chorych nieotrzymujących profilaktyki VTE) występuje u 40–80% pacjentów poddawanych dużym zabiegom operacyjnym (alloplastyce stawu biodrowego oraz alloplastyce stawu kolanowego). W takim samym odsetku przypadków występuje ona również u chorych ze złamaniem bliższego odcinka kości udowej, u pacjentów z urazem wielonarządowym i z ostrym uszkodzeniem rdzenia kręgowego. Znaczące ryzyko DVT niesie ze sobą konieczność poddawania chorego intensywnej opiece medycznej (10–70% przypadków). W tej samej grupie dużego ryzyka wystąpienia DVT są także chorzy z nowotworem złośliwym poddawani zabiegom chirurgicznym, u których zakrzepica występuje w 25–60% przypadków, choć wydaje się, że wartość ta może być zaniżona. W niektórych badaniach pośmiertnych częstość DVT sięgała 50%⁽²⁰⁾. Dlatego chory z nowotworem złośliwym powinien otrzymać LMWH w dawce profilaktycznej raz na dobę lub UFH w małej dawce 3 razy na dobę jeszcze przed zabiegiem (2–12 godzin), a leczenie powinno być kontynuowane do 7–10 dni po operacji. Dłuższa profilaktyka (przez 4 tygodnie) może być wskazana po dużym zabiegu laparotomii u chorych z dużym ryzykiem VTE (przebyta VTE, unieruchomienie,

The methods of thromboprophylaxis include:

- elastic stockings with graduated compression (GCS);
- a device for intermittent pneumatic compression (IPC);
- heparins (unfractionated and low-molecule-weight);
- selective factor Xa inhibitors – fondaparinux, rivaroxaban, apixaban;
- vitamin K antagonists – acenocoumarol, warfarin;
- direct thrombin inhibitors – dabigatran.

Each method of prevention should be adjusted individually depending on the patient's characteristics and presence of contraindications to a given method, bearing in mind the availability of the method, cost and ability to monitor the anticoagulant effect.

However, in outpatients with a solid tumour and additional VTE risk factors or a recognized risk factor included in the Khorana scale, the use of prophylactic doses of LMWH is suggested instead of other thromboprophylaxis methods.

In patients with cancer hospitalised due to a conservatively treated illness who display increased risk for VTE based on the Padua Prediction Score, the use of LMWH, UFH or fondaparinux is recommended (depending on the patient's preference, ability to cooperate with the patient, availability of the method and the cost of treatment).

Prophylactic doses of anticoagulants are presented in tab. 5.

Special situations

Central venous catheters and vascular ports are often used in oncology as they allow easy access to large vessels, which is often necessary to administer chemotherapy, and are very useful in intensive care. The presence of a central venous catheter predisposes the patient to deep vein thrombosis of the upper limb. Thromboprophylaxis in cancer patients with central venous catheters is not routinely used if there are no other additional VTE risk factors. It is also known that the incidence of thrombotic complications depends on the location of the catheter, and is the lowest when the catheter is located in the right jugular vein.

| Lek <i>Drug</i> | Dawka profilaktyczna <i>Prophylactic dose</i> |
|--|--|
| Dalteparyna <i>Dalteparin</i> | 5000 IU co 24 godz. <i>5000 IU every 24 h</i> |
| Enoksaparyna <i>Enoxaparin</i> | 40 mg co 24 godz. <i>40 mg every 24 h</i> |
| Nadroparyna <i>Nadroparin</i> | 2850 IU co 24 godz. <i>2850 IU every 24 h</i> |
| Heparyna niefrakcjonowana <i>Unfractionated heparin</i> | 5000 IU co 12 godz. <i>5000 IU every 12 h</i> |
| Fondaparynuks <i>Fondaparinux</i> | 2,5 mg co 24 godz. <i>2.5 mg every 24 h</i> |

Tab. 5. Dawki profilaktyczne leków przeciwzakrzepowych u osób z prawidłową czynnością nerek

Tab. 5. Prophylactic doses of anticoagulants in patients with normal renal function

stosowanie inhibitorów angiogenezy) i z małym ryzykiem krwawienia⁽²¹⁾. U pacjentów z obecnością czynników ryzyka VTE należy jednak zawsze rozważyć, czy taka profilaktyka nie powinna zostać jeszcze bardziej wydłużona, o czym już wspomniano przy okazji omawiania tematu dotyczącego pacjentów leczonych zachowawczo.

Obecnie uważa się ponadto, że heparyny powinny być stosowane łącznie z pończochami o stopniowanym ucisku. Nie ma też badań potwierdzających, że pończochy powyżej kolana są bardziej skuteczne niż te o długości poniżej kolana. Pończochy należy zastosować w profilaktyce u wszystkich pacjentów, u których nie są przeciwwskazane. Przeciwwskazaniami są obwód uda powyżej 81 cm oraz nietrzymanie moczu⁽²²⁾.

Ocena ryzyka krwawienia

W artykule wielokrotnie już wspomniano o ocenie ryzyka krwawienia niezbędnej do podjęcia właściwej decyzji o zakwalifikowaniu pacjenta do profilaktyki przeciwzakrzepowej. Jak można oszacować to ryzyko? Ocena musi być niestety subiektywna z uwagi na fakt, że czynniki ryzyka krwawienia są w większości również czynnikami ryzyka VTE.

U pacjentów leczonych zachowawczo ryzyko krwawienia jest największe w przypadku:

- czynnej choroby wrzodowej żołądka lub dwunastnicy;
- przebytego poważnego krwawienia w ciągu ostatnich 3 miesięcy;
- małopłytkowości $<50\ 000/\mu\text{l}$;
- niewydolności wątroby z $\text{INR} >1,5$.

Do czynników zwiększających ryzyko krwawienia w nieco mniejszym stopniu należy ponadto zaliczyć: wiek ≥ 85 lat, niewydolność nerek z GFR poniżej $30\ \text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$, hospitalizację na oddziale intensywnej opieki medycznej, wprowadzenie cewnika do żyły centralnej, przewlekłe choroby zapalne stawów, czynną chorobę nowotworową i płęć męską. Przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu profilaktyki przeciwzakrzepowej powinna być brana pod uwagę równoczesna obecność kilku tych czynników.

Wniosek jest więc następujący:

Decyzję o zastosowaniu profilaktyki przeciwzakrzepowej NALEŻY PODJĄĆ KAŻDORAZOWO W STOSUNKU DO OKREŚLONEGO PACJENTA, opierając się na istniejących czynnikach ryzyka VTE ujętych w odpowiednie skale i czynnikach ryzyka krwawienia.

LECZENIE I PROFILAKTYKA WTÓRNA ŻYŁNEJ CHOROBY ZAKRZEPOWO-ZATOROWEJ

Leczenie DVT i PE u pacjentów z chorobą nowotworową różni się od leczenia pacjentów z VTE bez współistniejącego nowotworu. Różnice te odnoszą się zarówno do rodzaju leczenia (wybór leku przeciwkrzepliwego, jego dawkowanie), jak i czasu trwania terapii.

Primary prevention in patients undergoing surgical treatment

Based on the analysis of the Italian @RISTOS registry, which included 2373 cancer patients who underwent surgery, the following risk factors for VTE were singled out:

- age >60 ;
- history of deep vein thrombosis;
- high-grade cancer;
- duration of anaesthesia exceeding 2 hours;
- bed confinement for more than 3 days⁽¹⁹⁾.

The surgery itself significantly increases the risk of VTE. The analyses show that DVT (symptomatic + asymptomatic, identified by objective screening tests in patients not receiving VTE prevention treatment) occurs in 40–80% of patients undergoing major surgeries (hip replacement and knee replacement). In the same percentage of cases, it also occurs in patients with fractures of the proximal femur, polytrauma and acute spinal cord injury. Moreover, the necessity of subjecting the patient to intensive care also carries a significant risk of DVT (10–70% of cases). The same high risk of DVT concerns malignant cancer patients undergoing surgery, in whom thrombosis occurs in 25–60% of cases, although it appears that this value may be underestimated. In some post-mortem studies, the incidence of DVT reached 50%⁽²⁰⁾. Therefore, a patient with malignant cancer should receive a prophylactic dose of LMWH once daily or low-dose UFH 3 times daily before surgery (2–12 hours), and the treatment should be continued for 7–10 days after surgery. Long-term prophylaxis (4 weeks) may be indicated after an extensive laparotomy in patients at high risk of VTE (history of VTE, immobilisation, use of angiogenesis inhibitors) and a small risk of haemorrhage⁽²¹⁾. In patients with VTE risk factors, further extension of such prophylaxis should be always considered, as mentioned above when discussing conservatively treated patients. Moreover, it is currently believed that heparins should be used in conjunction with graduated compression stockings. Additionally, there is no research confirming that above-the-knee stockings are more effective than those reaching below the knee. Stockings should be used in the prevention of thrombosis in all patients unless they are contraindicated. Contraindications include thigh circumference above 81 cm and urinary incontinence⁽²²⁾.

Assessment of the risk of haemorrhage

This paper has mentioned several times the necessity to evaluate the risk of haemorrhage when deciding about qualifying patients for thromboprophylaxis. But how to estimate this risk? Unfortunately, the assessment must be subjective due to the fact that the risk factors for haemorrhage are also mostly VTE risk factors.

In patients treated conservatively, the risk of haemorrhage is the greatest in the case of:

- active peptic ulcer disease;
- a history of major bleeding in the last 3 months;

Podawanie LMWH jest preferowaną formą leczenia wstępnego (pierwsze 5–10 dni leczenia świeżo wykrytej zakrzepicy żył głębokich/zatorowości płucnej), a także długoterminowego, jeśli nie występuje upośledzenie czynności nerek, definiowane jako klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min. Leczenie długoterminowe LMWH u pacjentów z aktywnym nowotworem powinno trwać co najmniej 6 miesięcy.

Dane o skuteczności i bezpieczeństwie takiej terapii pochodzą z analizy porównującej LMWH i UFH w leczeniu wstępnym u pacjentów z chorobą nowotworową⁽²³⁾. W badaniu tym nie wykazano różnic dotyczących odsetka nawrotów czy częstości powikłań krwotocznych. Wykazano natomiast, co ciekawe, redukcję śmiertelności podczas 3-miesięcznej obserwacji na korzyść pacjentów otrzymujących heparynę drobnocząsteczkową, dlatego to ona zajmuje obecnie pierwszoplanową pozycję w zaleceniach. Nie zaleca się jednakże stosowania leczenia przeciwzakrzepowego u chorych na raka bez VTE w celu poprawy przeżycia. Pacjenci z chorobą nowotworową powinni być natomiast kwalifikowani do udziału w badaniach klinicznych, w których leczenie przeciwzakrzepowe jest uzupełnieniem standardowych terapii przeciwnowotworowych.

Przewaga LMWH nad VKA w leczeniu długoterminowym została również udowodniona na podstawie metaanaliz. W analizie Cochrane Collaboration⁽²⁴⁾ odsetek nawrotów VTE był mniejszy u pacjentów leczonych LMWH w porównaniu z chorymi leczonymi VKA, podczas gdy śmiertelność i częstość incydentów krwotocznych były podobne w obu grupach.

Uznaje się, że dawka LMWH powinna wynosić 100% dawki leczniczej w ciągu pierwszego miesiąca leczenia i 75% dawki terapeutycznej w następnych miesiącach antykoagulacji. VKA jest akceptowalną alternatywą dla LMWH w leczeniu długoterminowym jedynie wtedy, gdy leczenie przy użyciu heparyny jest z różnych powodów niedostępne lub niemożliwe.

Podstawą do powstania tego zalecenia było badanie CLOT, które wykazało, że u chorych na nowotwory złośliwe z DVT otrzymujących dalteparynę przez 6 miesięcy ryzyko nawrotu VTE było mniejsze w porównaniu z chorymi leczonymi początkowo dalteparyną, a następnie długotrwale warfaryną. Względne zmniejszenie ryzyka nawrotu VTE wyniosło około 50% (ryzyko zmniejszyło się z 15,8% do 8%). W badaniu tym pacjenci otrzymywali pełną terapeutyczną dawkę dalteparyny (tzn. 200 j.m./kg/dzień) przez pierwszy miesiąc, a następnie 75–80% dawki terapeutycznej przez kolejne 5 miesięcy.

Skutkiem tego badania było wprowadzenie przez ACCP (American College of Chest Physicians) w 2004 roku zalecenia, aby u chorych na nowotwory złośliwe stosować początkowo LMWH przez ≥3–6 miesięcy (zalecenie klasy 1A), a następnie doustny antykoagulant przewlekle albo do czasu wyleczenia choroby (1C). Badanie to umożliwiło zarejestrowanie przez Agencję Żywności i Leków (*Food and Drug Administration*, FDA) w maju 2007 roku dalteparyny jako jedynej LMWH ze wskazaniem do przedłużonej wtórnej

- thrombocytopenia <50 000/μl;
- liver failure with INR >1.5.

The factors that also increase the risk of bleeding, but to a lesser extent, include: age ≥85 years, renal insufficiency with a GFR <30 ml/min/m², hospitalisation in an intensive care unit, insertion of a central venous catheter, chronic inflammatory diseases of the joints, active cancer and the male gender.

The simultaneous presence of several of these factors should be taken into account when deciding on the use of thromboprophylaxis.

The conclusion is as follows:

The decision to use thromboprophylaxis MUST BE MADE INDIVIDUALLY IN EACH CASE based on existing risk factors for VTE included in relevant probability scores and risk factors for bleeding.

TREATMENT AND SECONDARY PREVENTION OF VENOUS THROMBOEMBOLISM

The treatment of DVT and PE in patients with malignant cancer differs from the treatment of VTE patients without a concomitant tumour. These differences relate to both the type of treatment (anticoagulant drug selection and dosage) and its duration.

LMWH is the preferred form of treatment for both the initial (first 5–10 days of treatment of recently diagnosed deep vein thrombosis/pulmonary embolism) and long-term management, if there is no impairment of renal function, defined as a creatinine clearance below 30 ml/min. Long-term treatment with LMWH in patients with active cancer should last at least six months.

The data on the efficacy and safety of this therapy are derived from analyses comparing LMWH and UFH in initial treatment of patients with cancer⁽²³⁾. This study showed no differences in relapse rates or frequency of bleeding complications. What is interesting, a reduction in mortality was shown during a 3-month follow-up for the benefit of patients receiving low-molecular-weight heparin, which is why it currently holds a leading position in the recommendations. It is not recommended, however, to apply anticoagulant treatment in cancer patients without VTE in order to improve survival. They should be qualified to participate in clinical trials where anticoagulant treatment is supplementary to the standard anticancer therapy. The advantage of LMWH over VKA in long-term treatment was also demonstrated on the basis of meta-analyses. In the Cochrane Collaboration analysis⁽²⁴⁾, VTE recurrence rate was lower in patients treated with LMWH compared with patients treated with VKA whereas mortality and incidence of haemorrhages were similar in both groups.

It is believed that a dose of LMWH should be 100% of the therapeutic dose during the first month of therapy and 75% of the therapeutic dose in the following months of anticoagulation. VKA is an acceptable alternative to LMWH in long-term treatment only if treatment with heparin is not available/not possible for various reasons.

profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych na nowotwory w USA⁽²⁵⁾.

Badanie pozostawiło jednak kilka kolejnych pytań bez odpowiedzi:

1. Jak postępować z chorymi, którzy ukończyli 6-miesięczną terapię LMWH? Czy powinni dalej przyjmować LMWH, czy zastąpić ją doustnym antykoagulantem?
2. Jak postępować z chorymi z niewydolnością nerek?
3. Jak postępować z chorymi po wydłużonej terapii heparyną drobnocząsteczkową, których uznano za wyleczonych z choroby nowotworowej?

Wydaje się, że do chwili obecnej nie znamy ostatecznych odpowiedzi na postawione pytania.

Romera-Villegas i wsp.⁽²⁶⁾ powtórnie dowiedli przewagi co najmniej pośrednich dawek LMWH nad VKA. Porównano różne dawki LMWH (pełną, pośrednią i profilaktyczną) z VKA w leczeniu długoterminowym. Wykazano przewagę zarówno pełnej, jak i pośredniej dawki LMWH nad antagonistami witaminy K w zapobieganiu nawrotom VTE. Jednocześnie nie wykazano przewagi profilaktycznej dawki LMWH nad VKA. Należy dodać, że nie stwierdzono znamiennych różnic w odsetku poważnych krwawień pomiędzy różnymi dawkami heparyny.

Leczenie powyżej 6 miesięcy przy użyciu LMWH lub VKA powinno być rozważone u pacjentów z nadal aktywną chorobą nowotworową i/lub w dalszym ciągu leczonych chemioterapią, choć nie ma żadnych opublikowanych badań traktujących o optymalnej antykoagulacji powyżej 6. miesiąca u pacjentów z nowotworem. W tej sprawie istnieje jednak zgodność panelu ekspertów, bazująca na ekstrapolacji badań u chorych z samoistną zakrzepicą żył głębokich, którzy kontynuowali antykoagulację z powodu utrzymywania się czynników wysokiego ryzyka nawrotu. Decyzja o kontynuowaniu terapii przeciwzakrzepowej musi być wyważona i oparta na bilansie korzyści, ryzyka krwawienia, kosztów terapii, jakości życia i preferencji pacjenta.

Próbując odpowiedzieć na postawione pytanie: „Jak postępować z chorymi z niewydolnością nerek?”, należy zaznaczyć, że u pacjentów z chorobą nerek występuje znacznie większe ryzyko krwawień. Nieliczne dane wskazują, że pełne dawki LMWH mogą się kumulować w ustroju u chorych z klirensem kreatyniny poniżej 30 ml/min, a ryzyko poważnych krwawień jest wówczas co najmniej dwukrotnie większe niż u osób z prawidłowym klirensem kreatyniny⁽²⁷⁾. Nieliczne badania wykazują, że dawka enoksaparyny u takich pacjentów powinna być zredukowana⁽²⁸⁾, natomiast w przypadku dalteparyny brak jest takich badań. W charakterystyce produktu leczniczego zaleca się, aby dawka leku u takich pacjentów była uzależniona od stężenia terapeutycznego anty-Xa, tj. utrzymująca je na poziomie 1 j.m./ml (zakres 0,5–1,5 j.m./ml) w 4.–6. godzinie po wstrzyknięciu. Jeśli badanie anty-Xa nie jest dostępne, UFH w przypadku rozpoczynania terapii i VKA w leczeniu długoterminowym wydają się bezpieczniejszymi opcjami terapeutycznymi.

Warto w tym miejscu wspomnieć o roli leczenia trombolitycznego przy użyciu tkankowego aktywatora plazminogenu

The basis for this recommendation was the CLOT trial, which showed that the risk of VTE recurrence was lower in cancer patients with DVT who received dalteparin for 6 months compared with patients initially treated with dalteparin and then switched to long-term therapy with warfarin. The relative reduction in the risk of VTE recurrence was approximately 50% (the risk reduced from 15.8% to 8%). In this study, patients received a full therapeutic dose of dalteparin (i.e. 200 IU/kg/d) for the first month, followed by 75–80% of the therapeutic dose for five subsequent months.

As a result of the trial, the ACCP (American College of Chest Physicians) in 2004 issued a recommendation that patients with cancer should initially be administered LMWH for ≥3–6 months (grade 1A recommendation), followed by oral anticoagulant administered as part of a long-term therapy or until the disease is cured (1C). The study allowed the registration of dalteparin by the Food and Drug Administration (FDA) in May 2007 as the only LMWH with an indication for prolonged secondary thromboprophylaxis in patients with cancer in the United States⁽²⁵⁾.

However, the study left a few questions unanswered:

1. How to deal with patients who have completed a 6-month LMWH therapy? Should they continue taking LMWH or replace it with an orally administered anticoagulant?
2. What to do with patients with kidney failure?
3. What to do with patients who have undergone a prolonged therapy with low molecular weight heparin and were considered to be cured of cancer?

It seems that, for the moment, we do not know the final answer to these questions.

The study by Romera-Villegas *et al.*⁽²⁶⁾ again demonstrated the superiority of at least intermediate doses of LMWH over VKA. They compared different doses of LMWH (full, intermediate and prophylactic) with VKA in long-term treatment. The study showed the advantage of both full and intermediate doses of LMWH over vitamin K antagonists in preventing the recurrence of VTE. At the same time, it showed no advantage of prophylactic LMWH dose over VKA. It should be added that there were no significant differences in the percentage of major haemorrhagic events between different doses of heparin.

An over 6-month long treatment with LMWH or VKA should be considered for patients with still active cancer and/or still undergoing chemotherapy, although there are no published studies on optimal anticoagulation over the sixth month in patients with cancer. In this case, however, there is an agreement among the panel of experts, based on extrapolation of studies carried out on patients with idiopathic deep venous thrombosis who continued anticoagulation therapy because of persisting high risk factors of recurrence. The decision about the continuation of anticoagulation therapy must be based on the balance of benefits, risk of bleeding, cost of treatment, quality of life and patient's preferences.

(*recombinant tissue plasminogen activators, r-TPA*) lub rzadziej streptokinazy. Leczenie takie u chorych na nowotwory złośliwe stosowane jest bardzo rzadko, głównie z uwagi na wysokie ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań krwotocznych. Wskazaniem do leczenia trombolitycznego jest zagrażająca życiu zatorowość płucna wysokiego ryzyka, rzadziej zator płucny o pośrednim ryzyku i masywna zakrzepica proksymalna (z zajęciem odcinka biodrowo-udowego) z upośledzeniem odpływu krwi z kończyny.

Rola nowych leków przeciwzakrzepowych w profilaktyce i leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Zarówno bezpośrednie inhibitory trombiny (dabigatran), jak i inhibitory aktywowanego czynnika X (rywaroksaban, apiksaban, edoksaban) są coraz szerzej stosowane w profilaktyce i leczeniu VTE. Do badań nad zastosowaniem tych leków w profilaktyce i leczeniu zakrzepicy żył głębokich zostało jednak włączonych zaledwie kilku pacjentów ze współistniejącą chorobą nowotworową:

- w badaniu RE-COVER⁽²⁹⁾, porównującym dabigatran z VKA w leczeniu VTE, udział wzięło 5% pacjentów z chorobą nowotworową;
- do badań EINSTEIN^(30,31), oceniających skuteczność rywaroksabanu, zostało włączonych 6,8% pacjentów z nowotworem w badaniu dotyczącym leczenia DVT, 4,7% pacjentów z chorobą nowotworową w badaniu dotyczącym leczenia PE oraz 4,7% chorych na nowotwór w badaniu dotyczącym skuteczności rywaroksabanu podawanego raz dziennie w prewencji wtórnej VTE;
- w badaniu AMPLIFY-EXT⁽³²⁾, dotyczącym zastosowania apiksabanu w leczeniu DVT/PE, udział wzięło 1,8% pacjentów z rakiem w ramieniu z dawką apiksabanu 2,5 mg oraz 1,1% z dawką 5 mg.

Stosowanie nowych leków przeciwzakrzepowych u chorych na nowotwór napotyka następujące problemy:

- trudne do przewidzenia wchłanianie się tych leków z przewodu pokarmowego;
- wysokie ryzyko krwawień, w tym krwawień z przewodu pokarmowego, a także innych zaburzeń żołądkowo-jelitowych;
- zmieniony metabolizm w przypadku niewydolności wątroby i/lub nerek;
- interakcje z chemioterapeutykami i lekami hormonalnymi stosowanymi w leczeniu nowotworu;
- brak możliwości pomiaru aktywności antykoagulacyjnej za pomocą szeroko dostępnych testów;
- brak antidotum.

W badaniu kontrolowanym placebo nad zastosowaniem apiksabanu w profilaktyce pierwotnej VTE przez okres 3 miesięcy u pacjentów z zaawansowaną lub uogólnioną chorobą nowotworową Levine i wsp. raportują poważne krwawienia tylko u 2,2% badanych⁽³³⁾. Niemniej jednak potrzebne są randomizowane badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo nowych leków u pacjentów z chorobą nowotworową;

In an attempt to answer the above question of “How to deal with patients with renal failure?” it should be noted that the risk of bleeding is significantly higher in patients with kidney disease. Limited data suggest that the full doses of LMWH can accumulate in the body in patients with creatinine clearance below 30 ml/min, and the risk of a major bleeding is then at least twice higher than in patients with normal creatinine clearance⁽²⁷⁾. A few studies have shown that the dose of enoxaparin in these patients should be reduced⁽²⁸⁾, and in the case of dalteparin, even such research is lacking. In the summary of product characteristics, it is recommended that the dosage of the drug in these patients should be dependent on the concentration of the therapeutic anti-Xa, i.e. the dose should maintain it at a level of 1 IU/ml (range of 0.5–1.5 IU/ml) after 4–6 hours of injection. If the anti-Xa test is not available, it seems that safer treatment options are UFH for initiating a therapy and VKA for long-term treatment.

At this point, the role of thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen Activators (r-TPA) or – less frequently – streptokinase must be mentioned. Such treatment is very rarely used in patients with cancer, mainly because of a high risk of severe haemorrhage. The indication for thrombolytic therapy is life-threatening, high-risk pulmonary embolism, less frequently medium-risk pulmonary embolism, and massive proximal thrombosis (encompassing the iliofemoral region) with reduced blood flow from the limb.

Role of new anticoagulants in the prevention and treatment of venous thromboembolism

Both direct thrombin inhibitors (dabigatran), and inhibitors of activated X factor (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) are increasingly used in prevention and treatment of VTE. However, the studies on the use of these drugs for prevention and treatment of deep vein thrombosis have included only few patients with concomitant cancer:

- the RE-COVER study⁽²⁹⁾, comparing dabigatran with VKA in the treatment of VTE, included 5% of patients with cancer;
- the EINSTEIN study^(30,31), evaluating the efficacy of rivaroxaban, included 6.8% of cancer patients who took part in research on DVT treatment, 4.7% of cancer patients who participated in research on PE treatment, and 4.7% of cancer patients who took part in a study on the effectiveness of rivaroxaban administered once per day for the secondary prevention of VTE;
- the AMPLIFY-EXT study⁽³²⁾ on the administration of apixaban in DVT/PE treatment included 1.8% of cancer patients in the arm treated with 2.5 mg of apixaban and 1.1% in the arm treated with a dose of 5 mg.

The use of new anticoagulants in patients with cancer is facing the following problems:

- it is difficult to predict their absorption from the gastrointestinal tract;

tymczasem leki te nie są rekomendowane zarówno w profilaktyce, jak i leczeniu VTE u chorych na nowotwór złośliwy. Nicco inne jest zastosowanie fondaparinyksu. Analogicznie do zaleceń dotyczących profilaktyki i leczenia VTE w populacji ogólnej również u pacjentów z chorobą nowotworową jest on obecnie zarezerwowany do leczenia u chorych, u których rozwinęła się małopłytkowość poheparynowa (*heparin-induced thrombocytopenia, HIT*). Stanowi to jednak wskazanie pozarejestrycyjne.

Ocena ryzyka krwawienia

Tak samo jak w sytuacji opisanej w części poświęconej profilaktyce VTE również podczas leczenia powikłań zakrzepowo-zatorowych każdorazowo niezbędna jest ocena ryzyka krwawienia, a następnie dokonanie bilansu „potencjalnych korzyści i strat” wynikających z zastosowania leczenia przeciwkrzepliowego.

W ocenie ryzyka krwawienia przy stosowaniu leczenia przeciwkrzepliowego bierze się pod uwagę następujące czynniki: wiek powyżej 75 lat, przebyte krwawienie, nowotwór złośliwy, nowotwór złośliwy z przerzutami odległymi, niewydolność nerek, niewydolność wątroby, małopłytkowość, przebyty udar mózgu, cukrzyca, niedokrwistość, leczenie przeciwplatekowe, zła kontrola leczenia przeciwkrzepliowego, choroba współistniejąca i zmniejszona sprawność fizyczna, niedawno przebyty zabieg operacyjny, częste upadki oraz nadużywanie alkoholu. W odniesieniu do większości tych czynników wzrost ryzyka powikłań krwotocznych zależy od: stopnia nasilenia danego czynnika (np. liczby płytek krwi, stopnia niewyrównania cukru itd.), związku czasowego (np. czasu od zabiegu operacyjnego) oraz skuteczności leczenia poprzedniej przyczyny krwawienia. Szacowane ryzyko poważnego krwawienia u pacjentów bez dodatkowych czynników ryzyka (ryzyko niskie) wynosi 1,6% w ciągu pierwszych 3 miesięcy terapii, u pacjentów z obecnością jednego czynnika ryzyka (ryzyko umiarkowane) jest dwukrotnie wyższe, a u chorych z dwoma i więcej czynnikami ryzyka (ryzyko wysokie) jest wyższe aż ośmiokrotnie. Warto zaznaczyć, że ryzyko poważnego krwawienia w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia może być większe niż w czasie leczenia długoterminowego (powyżej 3 miesięcy). Wynika to z większej intensywności leczenia na jego początku, gorszej kontroli efektu przeciwkrzepliowego w ciągu pierwszych miesięcy oraz z faktu, że predyspozycja do wystąpienia poważnego krwawienia zwykle ujawnia się w ciągu pierwszych miesięcy leczenia⁽³⁴⁾.

Sytuacje szczególne

Pacjenci z małopłytkowością

Terapeutyczne dawki LMWH mogą być stosowane u pacjentów z liczbą płytek powyżej 50 000/ μ l przy braku skłonności do nadmiernych krwawień. Przy liczbie płytek poniżej 50 000/ μ l decyzję o zastosowaniu terapeutycznych dawek LMWH podejmuje się każdorazowo po wnikliwej analizie klinicznej konkretnego przypadku.

- there is a high risk of bleeding, including gastrointestinal bleeding as well as other gastrointestinal disorders;
- metabolism is altered in cases of liver and/or kidney failure;
- there are interactions with chemotherapeutic agents and hormonal drugs used to treat cancer;
- it is not possible to measure the anticoagulant activity using widely available tests;
- there is no antidote.

In a placebo-controlled trial on the use of apixaban for primary prevention of VTE over a period of 3 months in patients with advanced or generalised malignancy, Levine *et al.* reported the occurrence of major bleeding only in 2.2% of patients⁽³³⁾. However, randomised trials are necessary in order to evaluate the efficacy and safety of new drugs in patients with cancer. Meanwhile, these drugs are not recommended in both prevention and treatment of VTE in cancer patients.

A slightly different position is occupied by fondaparinux. In both general population and cancer patients, fondaparinux is currently reserved for prevention and treatment of VTE in patients who have developed heparin-induced thrombocytopenia (HIT). However, this is an off-label indication.

Assessment of the risk of haemorrhage

Similarly to the situation described in the section on the prevention of VTE, it is necessary to assess the risk of bleeding in each case also in the treatment of thromboembolism, and then to review the “potential benefits and losses” resulting from the use of anticoagulation. In the assessment of the risk of bleeding during the application of anticoagulant therapy, the following factors are taken into account: age over 75 years, history of bleeding, malignant cancer, malignant cancer with distant metastases, renal failure, liver failure, thrombocytopenia, history of stroke, diabetes, anaemia, antiplatelet therapy, poor anticoagulation control, other concomitant illnesses and decreased physical fitness, recent surgery, frequent falls and alcohol abuse. For most of the above-mentioned factors, the increased risk of bleeding depends on: the severity of individual factors (e.g. platelet count, the degree of uncontrolled diabetes, etc.), temporal relationship (e.g. the time which has passed since the surgery) and the efficacy of the treatment of the previous causes of haemorrhage. The estimated risk of a major bleeding for patients without additional risk factors (low risk) is 1.6% in the first 3 months of treatment, for patients with one risk factor (moderate risk) – 3.2%, and for patients with two or more risk factors (high risk), it is eight times higher. It is worth noting that the risk of serious bleeding during the first 3 months of treatment may be greater than during long-term treatment (more than 3 months). This is due to greater intensity at the beginning of the therapy, lesser anticoagulant effect control during the first months and the fact that the predisposition

Kobiety ciężarne

U kobiet ciężarnych z nowotworami i VTE stosuje się standardowe leczenie przeciwkrzepliwe z użyciem LMWH lub UFH.

LECZENIE NAWROTOWEJ ŻYLNEJ CHOROBY ZAKRZEPowo-ZATOROWEJ

Pacjenci z nawrotem VTE pomimo stosowania standardowych dawek leków przeciwzakrzepowych każdorazowo wymagają wnikliwej oceny pod kątem:

- *compliance*, tj. przestrzegania zaleceń lekarskich;
- obecności małopłytkowości indukowanej heparyną (HIT), która znacząco zwiększa ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych;
- obecności miejscowego ucisku na naczynia spowodowanego guzem.

Jednakże opcje terapeutyczne w tych przypadkach ograniczają się do: użycia alternatywnych metod leczenia przeciwzakrzepowego, np. z użyciem fondaparinyksu u osób z HIT, zwiększenia dawki LMWH, założenia filtra do żyły głównej u pacjentów leczonych LMWH.

W retrospektywnym badaniu oceniającym wyniki leczenia pacjentów z chorobą nowotworową i nawracającymi powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi zwiększenie dawki LMWH o 20–25% okazało się wystarczające do uniknięcia kolejnych nawrotów zakrzepicy. Leczenie takie było jednocześnie dobrze tolerowane i nie zwiększało ryzyka poważnych krwawień⁽³⁵⁾.

Założenie filtra do żyły głównej dolnej jako jedyna metoda leczenia jest uzasadnione tylko u pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia farmakologicznego. Może być również rozpatrywane jako dodatek do standardowej farmakoterapii w przypadku nawracającej zakrzepicy albo narastania istniejącego zakrzepu pomimo optymalnego leczenia przy użyciu LMWH.

Rola filtra zakładanego do żyły głównej dolnej pozostaje niejasna i kontrowersyjna głównie z powodu braku rzetelnych badań poruszających ten problem. W jedynym randomizowanym badaniu u pacjentów z filtrem w żyłę główną dolną poddanych 8-letniej obserwacji dodanie filtra do żyły głównej dolnej do standardowej antykoagulacji na co najmniej 3 miesiące skutkowało wprawdzie zmniejszeniem częstości epizodów zatorowości płucnej w porównaniu z grupą leczoną standardową antykoagulacją, ale jednocześnie powodowało zwiększony odsetek epizodów zakrzepicy żył głębokich i nie miało wpływu na całkowite przeżycie. Pacjenci z nowotworem stanowili odpowiednio 16% i 12% badanych w obu grupach⁽³⁶⁾. Również badania kohortowe u pacjentów z chorobą nowotworową sugerują znacznie zwiększoną częstość nawrotów VTE, jak również brak korzyści w odniesieniu do całkowitego przeżycia w grupie pacjentów z założonym filtrem do żyły głównej dolnej⁽³⁷⁾. Niejasne jest także, czy u pacjentów z rakiem powinny być preferowane filtry stałe czy czasowe. Wybór filtra czasowego wydaje się uzasadniony w przypadku, gdy przeciwwskazania do antykoagulacji

to a more severe bleeding is usually manifested within the first months of treatment⁽³⁴⁾.

Special situations

Patients with thrombocytopenia

Therapeutic doses of LMWH may be used in patients with a platelet count greater than 50 000/ μ l in the absence of a tendency to excessive bleeding. When the platelet count is lower than 50 000/ μ l, a decision to use therapeutic doses of LMWH is made after a careful analysis of each clinical case.

Pregnant women

Pregnant women with cancer and VTE undergo standard anticoagulation therapy with LMWH or UFH.

TREATMENT OF RECURRENT VENOUS THROMBOEMBOLISM

Despite being treated with standard doses of anticoagulants, patients with recurrent VTE always require a careful evaluation in terms of:

- compliance, i.e. following medical recommendations;
- the presence of HIT, which significantly increases the risk of thromboembolic complications;
- the presence of a local pressure on the vessel caused by a tumour.

However, therapeutic options in these cases are limited to: the use of alternative anticoagulant therapy methods, for example, the application of fondaparinux in patients with HIT, increasing LMWH doses or inserting a filter to the vena cava in patients treated with LMWH.

In a retrospective study evaluating treatment results of patients with cancer and recurrent thromboembolic complications, doses of LMWH increased by 20–25% were found to be sufficient to prevent further recurrence of thrombosis. Such treatment was also well-tolerated and did not increase the risk of major bleeding⁽³⁵⁾.

Insertion of a filter to the inferior vena cava as the only method of treatment is justified only in patients with contraindications to pharmacological treatment. It can also be considered as a supplement to a standard drug therapy in case of recurrent thrombosis or growth of an existing blood clot in spite of optimal treatment with LMWH.

The role of a filter placed in the inferior vena cava remains unclear and controversial, mainly due to the lack of reliable research on this issue. The only randomised study of patients with a filter in the inferior vena cava who were followed-up for 8 years demonstrated that inserting the filter to the inferior vena cava as an addition to the standard anticoagulation for at least 3 months resulted in a reduction in the incidence of pulmonary embolism in comparison with a group subject to standard anticoagulation treatment, but also resulted in an increased number of deep vein thrombosis episodes and had no effect on the overall

jawią się jako przemijające. Poważne obawy budzi jednak bezpieczeństwo stosowania filtrów czasowych – w 2010 roku FDA wydała alert bezpieczeństwa w odpowiedzi na dużą liczbę zdarzeń niepożądanych przy stosowaniu tych filtrów.

LEKI DZIAŁAJĄCE PROZAKRZEPOWO WYKORZYSTYWANE W LECZENIU NOWOTWORÓW

Profilaktyka i leczenie VTE u chorych leczonych imidami

Ryzyko wystąpienia VTE u chorych na szpiczaka jest istotnie wyższe niż w populacji ogólnej niezależnie od metod leczenia. Powodują to: obecność białka monoklonalnego i nierzadko zespół nadlepkoci, przeciwciała skierowane przeciwko naturalnym antykoagulantom wydzielane przez nowotworowe plazmocyty, cytokiny prozakrzepowe wydzielane przez komórki podścieliska (IL-6, TNF, VEGF) i/lub współwystępowanie nabytej oporności na aktywowane białko C, wywołanej najprawdopodobniej obecnością przeciwciał przeciwko białku C. Ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych nasila stosowana chemioterapia, a w szczególności inhibitory angiogenezy (talidomid, lenalidomid) stosowane w polichemioterapii, z antracyklinami i/lub z wysokimi dawkami deksametazonu. Jeśli talidomid lub lenalidomid stosowany jest łącznie z tymi lekami, obowiązuje profilaktyka heparyną drobnocząsteczkową lub pełną dawką warfaryny. Jeżeli natomiast talidomid lub lenalidomid stosowany jest w monoterapii albo łącznie z małymi dawkami deksametazonu u pacjentów bez dodatkowych czynników ryzyka VTE, należy zastosować w profilaktyce kwas acetylosalicylowy w dawce 75–150 mg/dobę. Według Palumba i Kristinssona do dodatkowych czynników ryzyka VTE u chorych na szpiczaka leczonych talidomidem lub lenalidomidem zaliczają się:

- otyłość;
- zakrzepica w wywiadzie;
- dojście do żyły centralnej lub rozrusznik serca;
- choroby współistniejące: cukrzyca, choroby serca, przewlekłe choroby nerek, ostre stany zapalne, przebyte zabiegi chirurgiczne i procedury anestetyczne, zaburzenia krzepnięcia krwi niezależne od szpiczaka;
- leczenie erytropoetyną.

U chorych, u których wystąpiła DVT, dobrze reagujących na leczenie imidami leczenie takie można kontynuować, zabezpieczając pacjenta LMWH lub antagonistą witaminy K przez cały okres terapii^(38–40).

Powikłania zakrzepowo-zatorowe i powikłania krwotoczne u chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną leczonych L-asparaginazą

L-asparaginaza jest enzymem katalizującym reakcję rozkładu L-asparaginy do kwasu asparaginowego i amoniaku. L-asparagina to endogenne aminokwas niezbędny do

survival. In this study, patients with cancer constituted 16% and 12% of both groups, respectively⁽³⁶⁾. Cohort studies in patients with cancer also suggest a significantly increased frequency of VTE recurrence as well as the lack of benefit with respect to overall survival in patients with a filter placed in the inferior vena cava⁽³⁷⁾. It is also unclear whether temporary or permanent filters should be preferred in patients with cancer. Choosing a temporary filter seems justified when contraindications to anticoagulation appear to be transient. However, the usage of temporary filters raises serious safety concerns. In 2010, the FDA issued a security alert in response to a large number of adverse events associated with the application of the said filters.

PROTHROMBOTIC DRUGS USED IN CANCER TREATMENT

VTE prevention and therapy in patients treated with imides

The risk of VTE in patients with multiple myeloma is significantly higher than in the general population, irrespective of the treatment methods. This is due to the presence of a monoclonal protein and is often caused by the hyperviscosity syndrome, antibodies against the natural anticoagulants secreted by neoplastic plasma cells, prothrombotic cytokines secreted by stromal cells (IL-6, TNF, VEGF) and/or the co-occurrence of acquired resistance to activated protein C most likely caused by the presence of anti-protein C antibodies. The risk of thromboembolism is increased by chemotherapy, and in particular by inhibitors of angiogenesis (thalidomide, lenalidomide) used in polychemotherapy with anthracyclines and/or high-dose dexamethasone. If thalidomide or lenalidomide are used in conjunction with these drugs, prevention with low-molecular-weight heparin or full dose of warfarin is required. If, however, thalidomide or lenalidomide are used alone or in combination with low doses of dexamethasone in patients with no additional VTE risk factors, a daily dose of 75–150 mg of aspirin should be used as a prevention method.

According to Palumbo and Kristinsson, additional risk factors for VTE in patients with multiple myeloma treated with thalidomide or lenalidomide include:

- obesity;
- a history of thrombosis;
- central venous access or a pacemaker;
- concomitant diseases: diabetes, heart disease, chronic kidney diseases, acute inflammation, history of surgeries and anaesthesia procedures as well as blood clotting disorders independent of myeloma;
- erythropoietin therapy.

In patients who have developed DVT and respond well to imides, such treatment can be continued if patients are protected with LMWH or vitamin K antagonists throughout the entire treatment period^(38–40).

przeżycia niektórych komórek nowotworowych, w tym limfoblastów. W większości komórek niedobór L-asparaginy może być uzupełniany na drodze syntezy z kwasu asparaginowego oraz glutaminy przy udziale enzymu – syntetazy asparaginowej. W limfoblastyce nie ma tego enzymu i nie jest on zdolny do wyrównania poziomu L-asparaginy. Zastosowanie L-asparaginazy prowadzi więc do niedoboru L-asparaginy w komórkach blastycznych, a w konsekwencji do zahamowania syntezy DNA, RNA i białek, co kończy się apoptozą komórki (ryc. 1).

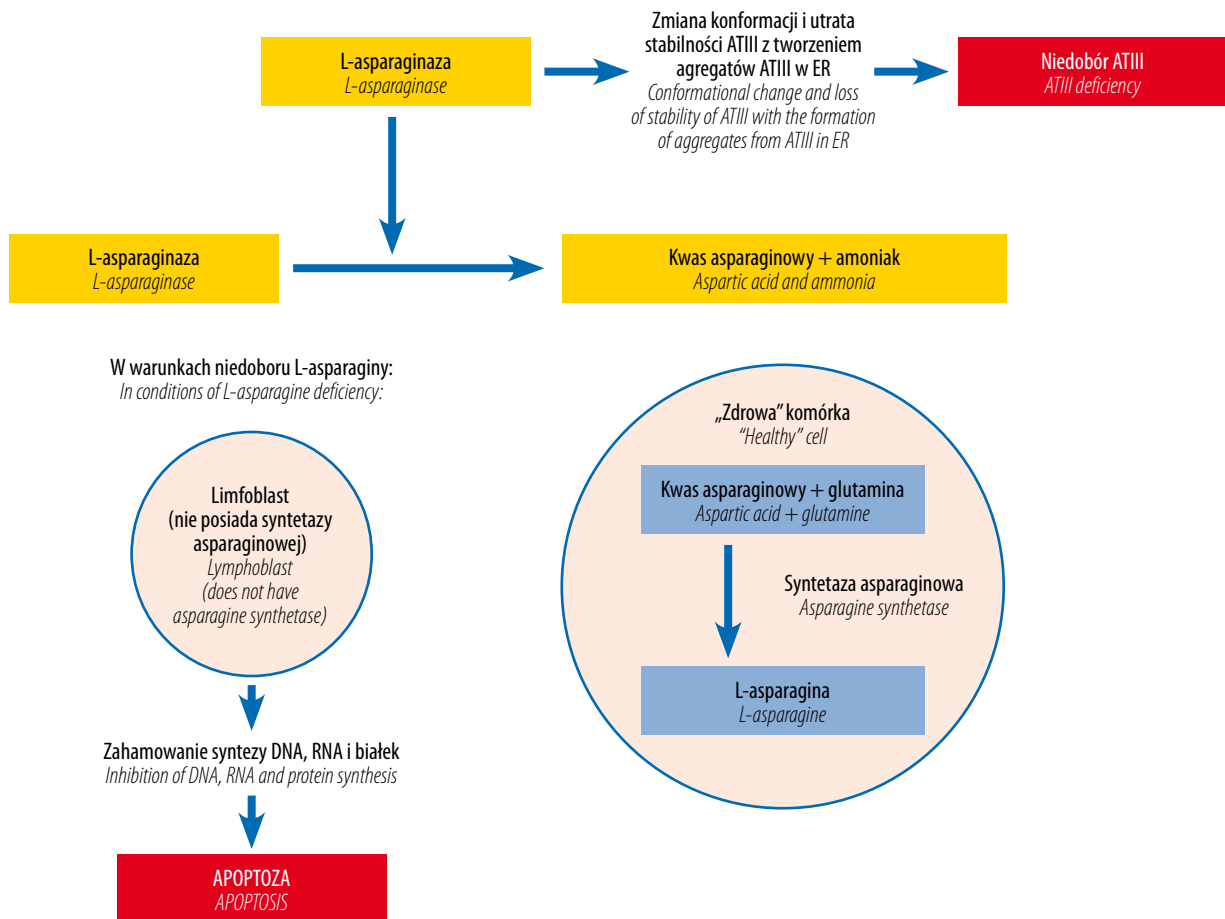
Leczenie L-asparaginazą wiąże się ze zwiększeniem przede wszystkim ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, ale także ryzyka powikłań krwotocznych. Lek może powodować niedobór białek hamujących proteazy serynowe, w szczególności AT i α_1 -antytrypsyny, ale również innych czynników kaskady krzepnięcia oraz fibrynolizy, w tym głębokich niedoborów fibrynogenu. Może to skutkować zarówno powikłaniami zakrzepowymi, za co w szczególności odpowiada niedobór AT, jak i powikłaniami krwotocznymi wynikającymi z niedoboru czynników kaskady krzepnięcia, głównie fibrynogenu.

W celu zmniejszenia ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych zaleca się substytucję AT (w skojarzeniu z LMWH lub

Thromboembolism and bleeding complications in patients with acute lymphoblastic leukaemia treated with L-asparaginase

L-asparaginase is an enzyme that catalyses the decomposition of L-asparagine to aspartic acid and ammonia. L-asparagine is an endogenous amino acid essential for the survival of some tumour cells, including lymphoblasts. In most cells, L-asparagine deficiency may be supplemented by its synthesis from aspartic acid and glutamine with the participation of an enzyme – asparagine synthetase. A lymphoblast does not have this enzyme and is not able to compensate for the deficiency. Therefore, the use of L-asparaginase leads to L-asparagine deficiency in blast cells, and to the subsequent inhibition of DNA, RNA and protein synthesis, which ultimately results in cell apoptosis (fig. 1).

Treatment with L-asparaginase is associated with an increased risk of thromboembolic complications, but also increases the risk of bleeding complications. The drug may cause a deficiency of proteins that inhibit serine proteases, and in particular AT, and α_1 -antitrypsin, but it may also cause the deficiency of other factors of coagulation and



Ryc. 1. Mechanizm działania L-asparaginazy
Fig. 1. The mechanism of L-asparaginase

w monoterapii), a wartością graniczną wydaje się poziom AT poniżej 60% normy⁽⁴¹⁾.

W badaniach włoskiej grupy GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto) AT podawana była profilaktycznie w dawce 20–50 j./kg masy ciała przez 7–10 dni od dnia rozpoczęcia terapii natywną L-asparaginazą⁽⁴²⁾. Podczas profilaktycznego podawania AT nie obserwowano objawów koagulopatii ani zmian aktywności białek C i S, plazminogenu, α_2 -antyplazminy, czynnika VII i liczby płytek krwi.

Kolejne badania potwierdzają skuteczność takiego postępowania, polegającą na redukcji liczby powikłań zakrzepowo-zatorowych podczas terapii L-asparaginazą.

Podkreśla się również zasadność wykonywania badań w kierunku wrodzonej trombofilii u pacjentów, u których planuje się zastosowanie L-asparaginazy.

Żyłna i tętnicza zakrzepica podczas leczenia bewacyzumabem

Bewacyzumab to przeciwciało skierowane przeciwko czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyń (*anti-vascular endothelial growth factor*, anty-VEGF). Jest szeroko stosowany w leczeniu raka jelita grubego, raka piersi, niedrobnokomórkowego raka płuca, raka nerki oraz jajnika. Liczne badania wykazały, że stosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią wiąże się z istotnym zwiększeniem ryzyka zakrzepicy zarówno w układzie tętniczym, jak i zakrzepicy żyłnej, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi samą chemioterapię.

Występowanie tętniczej zakrzepicy zatorowej, cukrzycy w wywiadzie lub wiek powyżej 65 lat u pacjentów przyjmujących bewacyzumab z chemioterapią jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakrzepów zatorami w obrębie tętnic, w tym incydentów mózgowo-naczyniowych, zawałów mięśnia sercowego i przemijających napadów niedokrwiennych mózgu. W badaniach klinicznych częstość występowania tętniczej zakrzepicy zatorowej wynosiła do 3,8% w grupie pacjentów przyjmujących bewacyzumab, w porównaniu z maksymalnie 1,7% w grupie otrzymującej chemioterapię⁽⁴³⁾. Metaanaliza obejmująca wyniki badań, w których stosowano bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią lub interferonem u chorych na różne nowotwory, wykazała zwiększenie względnego ryzyka wystąpienia VTE o 33%⁽⁴⁴⁾. Nowsze badania randomizowane dają różne wyniki. W niektórych nie wykazano zwiększenia odsetka zakrzepicy żyłnej u pacjentów leczonych bewacyzumabem w porównaniu z grupą kontrolną.

Profilaktyka przeciwzakrzepowa podczas leczenia bewacyzumabem nie jest rutynowo stosowana, a zagadnienie to wymaga dalszych badań. Uzasadnione wydaje się również opracowanie wytycznych dotyczących postępowania w przypadku wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów leczonych bewacyzumabem.

Według większości autorów w przypadku wystąpienia zakrzepicy żyłnej wskazane jest leczenie przeciwzakrzepowe,

fibrinolysis cascades, including deep fibrinogen deficiency. This can result in both thrombotic complications, resulting in particular from AT deficiency, and bleeding complications resulting from the deficiency of the coagulation cascade factors, mainly fibrinogen.

In order to reduce the risk of thromboembolism, AT substitution (in combination with LMWH or alone) is recommended, and AT level below 60% of the norm seems to be the limit value⁽⁴¹⁾.

In a study conducted by the Italian group GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto), AT is administered prophylactically at a dose of 20–50 U/kg of body mass for 7–10 days from the date of the initiation of treatment with native L-asparaginase⁽⁴²⁾. During the prophylactic administration of AT, no symptoms of coagulopathy or changes in the activity of proteins C and S, plasminogen, α_2 -antiplasmin, factor VII and platelet count were observed.

Subsequent studies have confirmed the effectiveness of such a procedure, i.e. the reduction of thromboembolic events during therapy with L-asparaginase.

The validity of testing for congenital thrombophilia in patients with planned use of L-asparaginase is also emphasised.

Venous and arterial thrombosis during treatment with bevacizumab

Bevacizumab is an anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) antibody. It is widely used to treat colorectal cancer, breast cancer, non-small cell lung cancer, kidney cancer and ovarian cancer. Numerous studies have shown that the use of bevacizumab in combination with chemotherapy is associated with a significant increase in the risk of thrombosis in both arterial and venous systems, compared with patients receiving chemotherapy alone.

The occurrence of arterial thromboembolic events, history of diabetes, or being over 65 years of age in patients receiving bevacizumab along with chemotherapy is associated with an increased risk of thromboembolic events within arteries, including cerebrovascular events, myocardial infarction and transient ischaemic attacks. In clinical trials, the incidence of arterial thromboembolism was 3.8% for patients receiving bevacizumab, as compared with a maximum of 1.7% in a group of patients receiving chemotherapy⁽⁴³⁾. A meta-analysis of the results of studies where bevacizumab was used in combination with chemotherapy or interferon in patients with various types of cancer showed an increase in the relative risk of VTE by 33%⁽⁴⁴⁾. More recent randomised trials have given different results. Some of them showed no increase in the percentage of venous thrombosis in patients treated with bevacizumab as compared with the control group.

Thromboprophylaxis during bevacizumab therapy is not routinely used and this issue requires further study. It also seems reasonable to develop guidelines for treatment of thromboembolic events in patients treated with bevacizumab.

przy czym podawanie bevacizumabu może być kontynuowane, jeśli korzyści z takiej terapii przewyższają ryzyko z nią związane.

Tamoksyfen

Podczas terapii tamoksyfenem u kobiet z rakiem sutka odnotowano zwiększony odsetek epizodów VTE. W badaniu Meiera i Jicka z 1998 roku wykazano, że terapia tamoksyfenem zwiększa ryzyko wystąpienia VTE o 7,1% w stosunku do kobiet z rakiem sutka, które nigdy nie stosowały tego leku. Warto zaznaczyć, że wartość ta skorygowana została o indeks masy ciała, nikotynizm i wywiad dotyczący histerektomii, czyli inne znane czynniki ryzyka VTE występujące u kobiet z rakiem sutka⁽⁴⁵⁾.

Inne leki stosowane w terapii nowotworów zwiększające ryzyko VTE

Oprócz wyżej wymienionych w terapii nowotworów stosuje się także inne leki zwiększające ryzyko VTE:

- leki hormonalne – analiza zbiorcza badań dotyczących raka piersi ujawniła 1,5–7-krotny wzrost ryzyka VTE pod wpływem hormonoterapii (HTH) uzupełniającej;
- erytropoetynę, darbepoetynę.

KOMUNIKACJA NA LINII LEKARZ – PACJENT

Pomimo dobrze poznanego związku pomiędzy zakrzepicą a nowotworem pacjenci są nieświadomi tego ryzyka, sygnałów ostrzegawczych i objawów rozwiniętej choroby zakrzepowo-zatorowej. Badani hospitalizowani chorzy otrzymujący profilaktykę przeciwzakrzepową odpowiadali, że o VTE częściej słyszeli od przyjaciół, rodziny albo z mediów niż od lekarza prowadzącego. Potrzeba edukacji oraz zwiększania świadomości pacjentów jest oczywista. Świadomi ryzyka pacjenci częściej i chętniej raportują o symptomach, które mogą umożliwić wczesną interwencję. W dodatku wyedukowani chorzy chętniej akceptują antykoagulację i rozumieją potrzebę wczesnego „uruchomienia” po zabiegach chirurgicznych. **Większa wiedza na temat VTE prowadzi do łatwiejszej akceptacji potrzeby profilaktyki przeciwzakrzepowej za pomocą LMWH. Wielu pacjentów mówi o wzroście jakości życia w związku ze wzrostem poczucia bezpieczeństwa i spokoju.**

Zarówno onkolodzy, jak i pozostali personel służby zdrowia pracujący w zespołach onkologicznych powinni każdorazowo upewnić się, że pacjent posiada przynajmniej minimum wiedzy o objawach umożliwiających wczesne wykrycie zakrzepicy i zasadach dalszego postępowania. Wydaje się, że takie funkcje edukacyjne mogłyby pełnić przede wszystkim pielęgniarki i pielęgniarze. W celu ułatwienia rozmów na ten temat powinni oni mieć do dyspozycji materiały informacyjne oraz listę objawów. Większość pacjentów uznaje takie materiały za bardzo użyteczne – pomagają rozpoznać, czy pojawiające się nowe objawy

According to most authors, it is recommended to use anti-coagulant therapy in venous thrombosis, and the treatment with bevacizumab may be continued as long as its benefits outweigh the associated risks.

Tamoxifen

An increased incidence of VTE episodes was reported during tamoxifen therapy in patients with breast cancer. In 1998, Meier and Jick demonstrated that tamoxifen therapy increases the risk of VTE by 7.1% compared to breast cancer patients who had never used this drug. It is worth noting that this value was adjusted by the body mass index, smoking and a history of hysterectomy, namely other known risk factors for VTE occurring in women with breast cancer⁽⁴⁵⁾.

Other drugs used in cancer therapy that increase the risk of VTE

In addition, other drugs used in cancer therapy may increase the risk of VTE:

- hormonal drugs – a pooled analysis of studies on breast cancer revealed a 1.5–7-fold increase in the risk of VTE under the influence of complementary hormonal therapy (HTH);
- erythropoietin, darbepoetin.

DOCTOR–PATIENT COMMUNICATION

Despite a well-established connection between thrombosis and cancer, patients are woefully unaware of the risks, warning signals and symptoms of developed thromboembolism. Surveyed hospitalised patients receiving antithrombotic prevention treatment replied that they had heard about VTE from friends, family or the media rather than their attending physician. The need for educating patients and raising their awareness is obvious. Patients aware of the risk report the symptoms that can allow early intervention more willingly and more frequently. In addition, educated patients are more willing to accept anticoagulation and understand the need for early “mobilisation” after surgery. **Increased knowledge of VTE leads to easier acceptance of the need for thromboprophylaxis using LMWH. Many patients report improved quality of life due to an increased sense of security and peace.**

Oncologists as well as other health care professionals working in cancer teams should always make sure that the patient has at least minimal knowledge about the symptoms that allow early detection of thrombosis and about the rules of further management. It seems that such educational services could be provided primarily by nurses. In order to facilitate these discussions, they themselves should be provided with information materials and a list of symptoms. Most patients consider such materials very useful. They should help them recognize whether any new symptoms may result from the disease, the treatment

wynikają z choroby, z samego leczenia, czy też są już jego powikłaniem (np. zakrzepicą). Zdarza się bowiem, że chorzy nie mówią o objawach lekarzowi, gdyż uważają, że są one manifestacją samej choroby lub niepożądanymi działaniami stosowanej terapii, i z tego powodu uznają je za nieistotne.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo/References

- Guyatt GH, Akl EA, Crowther M *et al.*; American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel: Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (Suppl.): 7S–47S.
- Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Aktualizacja 2012.
- Shen VS, Pollak EW: Fatal pulmonary embolism in cancer patients: is heparin prophylaxis justified? *South Med J* 1980; 73: 841–843.
- Levitan N, Dowlati A, Remick SC *et al.*: Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 285–291.
- Fijałkowska A, Szawłowski A, Wojtukiewicz M *et al.*: Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej. Profilaktyka i przeciwzakrzepowe leczenie u pacjentów z nowotworami złośliwymi. *Nowotwory J Oncol* 2008; 58: 78–81.
- Goncerz G: Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych na nowotwór złośliwy: podsumowanie zaleceń International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Med Prakt* 2014; 10: 57–63.
- Wahrenbrock M, Borsig L, Le D *et al.*: Selectin-mucin interactions as a probable molecular explanation for the association of Trousseau syndrome with mucinous adenocarcinomas. *J Clin Invest* 2003; 112: 853–862.
- Sack GH Jr, Levin J, Bell WR: Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical pathophysiologic, and therapeutic features. *Medicine (Baltimore)* 1977; 56: 1–37.
- Bell WR, Starksen NF, Tong S *et al.*: Trousseau's syndrome. Devastating coagulopathy in the absence of heparin. *Am J Med* 1985; 79: 423–430.
- Schutgens RE, Esseboom EU, Haas FJ *et al.*: Usefulness of a semi-quantitative D-dimer test for the exclusion of deep venous thrombosis in outpatients. *Am J Med* 2002; 112: 617–621.
- Baumgartner A, Jacot N, Moser G *et al.*: Prevention of postoperative deep vein thrombosis by one daily injection of low molecular weight heparin and dihydroergotamine. *Vasa* 1989; 18: 152–156.
- Holzheimer RG: Low-molecular-weight heparin (LMWH) in the treatment of thrombosis. *Eur J Med Res* 2004; 9: 225–239.
- Goldhaber SZ, Dunn K, Gerhard-Herman M *et al.*: Low rate of venous thromboembolism after craniotomy for brain tumor using multimodality prophylaxis. *Chest* 2002; 122: 1933–1937.
- Macdonald RL, Amidei C, Baron J *et al.*: Randomized, pilot study of intermittent pneumatic compression devices plus dalteparin versus intermittent pneumatic compression devices plus heparin for prevention of venous thromboembolism in patients undergoing craniotomy. *Surg Neurol* 2003; 59: 363–372.
- ENOXACAN Study Group: Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein

thrombosis, or are already its complication (e.g. thrombosis). It happens that patients do not tell their doctor about the symptoms, because they think they are either manifestations of the very disease or adverse events of the applied therapy, and therefore consider them to be irrelevant.

Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal links with other persons or organizations, which might affect negatively the content of this publication or claim authorship rights to this publication.

- thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. *Br J Surg* 1997; 84: 1099–1103.
- Ahl EA, Terrenato I, Barba M *et al.*: Low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin for perioperative thromboprophylaxis in patients with cancer. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1261–1269.
- Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E *et al.*: Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008; 111: 4902–4907.
- Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG *et al.*; 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.
- Agnelli G, Bolis G, Capussotti L *et al.*: A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism in cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg* 2006; 243: 89–99.
- Thromboprophylaxis in cancer surgery. In: Perry D, Warwick D, Gozzard D: *Handbook of Thromboprophylaxis*. Springer Healthcare, London 2011: 35–40.
- Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT *et al.*; ENOXICAN II Investigators: Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 975–980.
- Scottish and Collegiate Guideline Network (SIGN): *Prophylaxis of Venous Thromboembolism*. SIGN Publication, London 2002; 62. Available from: www.sign.ac.uk/guidelines.
- Leizorovicz A, Siguret V, Mottier D *et al.*: Safety profile of tinzaparin versus subcutaneous unfractionated heparin in elderly patients with impaired renal function treated for acute deep vein thrombosis: the Innohep in Renal Insufficiency Study (IRIS). *Thromb Res* 2011; 128: 27–34.
- Akl EA, Vasireddi SR, Gunukula S *et al.*: Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (4): CD006649.
- Lee AY, Levine MN, Baker RI *et al.*; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators: Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146–153.
- Romera-Villegas A, Cairols-Castellote MA, Vila-Coll R *et al.*: Long-term use of different doses of low-molecular-weight heparin versus vitamin K antagonists in the treatment of venous thromboembolism. *Ann Vasc Surg* 2010; 24: 628–639.
- Lim W, Dentali F, Eikelboom JW *et al.*: Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2006; 144: 673–684.
- Hoffmann P, Keller F: Increased major bleeding risk in patients with kidney dysfunction receiving enoxaparin: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68: 757–765.

29. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK *et al.*; RE-COVER Study Group: Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361: 2342–2352.
30. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B *et al.*; EINSTEIN Investigators: Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499–2510.
31. Büller HR, Prins MH, Lensin AW *et al.*; EINSTEIN-PE Investigators: Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1287–1297.
32. Agnelli G, Buller HR, Cohen A *et al.*; AMPLIFY-EXT Investigators: Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 699–708.
33. Levine MN, Gu C, Liebman HA *et al.*: A randomized phase II trial of apixaban for the prevention of thromboembolism in patients with metastatic cancer. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 807–814.
34. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ *et al.*; American College of Chest Physicians: Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (Suppl.): e419S–e494S.
35. Carrier M, Le Gal G, Cho R *et al.*: Dose escalation of low molecular weight heparin to manage recurrent venous thromboembolic events despite systemic anticoagulation in cancer patients. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 760–765.
36. PREPIC Study Group: Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation* 2005; 112: 416–422.
37. Elting LS, Escalante CP, Cooksley C *et al.*: Outcomes and cost of deep venous thrombosis among patients with cancer. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1653–1661.
38. Kristinsson SY, Pfeiffer RM, Björkholm M *et al.*: Arterial and venous thrombosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: a population-based study. *Blood* 2010; 115: 4991–4998.
39. Kristinsson SY: Thrombosis in multiple myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010; 2010: 437–444.
40. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA *et al.*; International Myeloma Working Group: Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008; 22: 414–423.
41. Piątkowska-Jakubas B, Krawczyk-Kuliś M, Giebel S *et al.*: Stosowanie L-asparaginazy w leczeniu dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną. Rekomendacje Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych. *Pol Arch Med Wewn* 2008; 118: 664–669.
42. Mazzucconi MG, Gugliotta L, Leone G *et al.*: Antithrombin III infusion suppresses the hypercoagulable state in adult acute lymphoblastic leukaemia patients treated with a low dose of *Escherichia coli* L-asparaginase. A GIMEMA study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1994; 5: 23–28.
43. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R *et al.*: Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 2277–2285.
44. Hurwitz HI, Saltz LB, Van Cutsem E *et al.*: 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.
45. Meier CR, Jick H: Tamoxifen and risk of idiopathic venous thromboembolism. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 608–612.

Polskie Towarzystwo Nefrologii Dziecięcej ma zaszczyt zaprosić na:

VII Zjazd Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej

który odbędzie się w Łodzi (Hotel DoubleTree by Hilton) w dniach 24–26 maja 2015 r.

Tematami wiodącymi spotkania będą wady wrodzone układu moczowego i ich konsekwencje, psychospołeczne aspekty chorób nerek jako chorób przewlekłych oraz nowości w nefrologii dziecięcej.

Adres internetowy Zjazdu: www.zjazdptnfd.pl

Adres internetowy Towarzystwa: www.ptnfd.org

Patronat honorowy nad Zjazdem objęli: Prezydent Miasta Łodzi Hanna Zdanowska, Wojewoda Łódzki Jolanta Chelmińska, Dyrektor Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki prof. Maciej Banach.

Współorganizator: Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi.

Partnerzy: Klinika Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Zakład Socjologii, Katedra Nauk Humanistycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Polskie Towarzystwo Badań nad Chorobami Nerek, Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Tri-medica.

Siedziba Komitetu Organizacyjnego:

Klinika Pediatrii i Immunologii z Pododdziałem Nefrologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź, tel.: 42 271 13 91 (przewodniczący), 42 271 13 94, tel./faks: 42 271 13 90, e-mail: komitetorganizacyjnyviiztnd@trimedica.pl