

Agnieszka Nalewczyńska, Agnieszka Maździarz, Ryszard Krynicki, Beata Śpiewankiewicz

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa – epidemiologia oraz profilaktyka

Venous thromboembolism – epidemiology and prophylaxis

Венозная тромбоземболия – эпидемиология и профилактика

Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Adres do korespondencji: Agnieszka Nalewczyńska, Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, ul. W.K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa,

e-mail: a.nalewczynska@op.pl

Department of Gynecologic Oncology, Maria Skłodowska-Curie Institute of Oncology in Warsaw, Poland

Correspondence: Agnieszka Nalewczyńska, Department of Gynecologic Oncology, Maria Skłodowska-Curie Institute of Oncology, W.K. Roentgena 5, 02-781 Warsaw, Poland,

e-mail: a.nalewczynska@op.pl

Streszczenie

Nazwa „żylna choroba zakrzepowo-zatorowa” (*venous thromboembolism*) zawiera w sobie dwie jednostki chorobowe, a mianowicie zakrzepicę żył głębokich oraz bardzo poważne jej następstwo, jakim jest zator tętnicy płucnej. W Polsce choroba ta dotyka blisko 50 tys. osób, z czego prawie u połowy wystąpi zator tętnicy płucnej, który powoduje 10% wszystkich zgonów w szpitalu. Liczba zachorowań zwiększa się z wiekiem, a 70% dotyczy osób >60. roku życia. Leczenie powikłań spowodowanych przez ten zespół objawów jest niezwykle kosztowne – szacuje się, że wydatki są zbliżone nawet do kosztów leczenia chorób nowotworowych. Do czynników ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych należą: wiek >40 lat, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa w wywiadzie rodzinnym, przebyta choroba zakrzepowo-zatorowa, duże zabiegi operacyjne (w zakresie kończyn dolnych, miednicy i jamy brzusznej), nowotwory złośliwe i niektóre schematy leczenia przeciwnowotworowego, ciąża i połóg. Ciężkość objawów zależy głównie od stopnia zaburzenia odpływu krwi z kończyn dolnych, a także rozległości zmian zakrzepowych. Im rozleglejsza zakrzepica, tym większy zastój krwi i większe zaburzenia naczyniowe. Najczęstszymi objawami są ból oraz obrzęk. Niemal u połowa pacjentów żylna choroba zakrzepowo-zatorowa przebiega bez objawów, dlatego tak ważny jest dokładny wywiad oraz oszacowanie czynników ryzyka. Stosuje się metody nieinwazyjne, takie jak: ultradźwiękowa ocena przepływu krwi w żyłach, ultrasonografia dopplerowska, pletyzmografia – ocena objętości krwi w kończynach dolnych, flebografia oraz ocena stężenia D-dimerów. Prawidłowa profilaktyka stanowi najważniejszy element zwiększający bezpieczeństwo chorych, a także zdecydowanie zmniejszający koszty opieki zdrowotnej. W opracowaniu przedstawiono wskazania do profilaktyki żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych według najnowszych wytycznych.

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

Abstract

The term “venous thromboembolism” encompasses two disease entities, i.e. deep vein thrombosis and its very serious complication – pulmonary embolism. In Poland, this disease affects almost 50 thousand people, nearly a half of whom develop pulmonary embolism which accounts for 10% of all hospital deaths. The incidence rate increases with age, and 70% of cases concern people above the age of 60. The treatment of complications caused by these symptoms is very expensive. It is estimated that the cost is nearly as high as in the treatment of neoplasms. Risk factors of thromboembolism include: age >40, family and personal history of venous thromboembolism, major surgeries (within lower extremities, pelvis and abdomen), malignant cancers and certain anticancer treatment regimens as well as pregnancy and postpartum period. The severity of symptoms mainly depends on disorders of blood outflow from the lower extremities and the extent of thrombotic lesions. The more extensive thrombosis is, the greater the blood stasis and the greater the vascular disorders. The most common symptoms include pain and edema. Thromboembolism is asymptomatic in nearly a half of patients.

That is why a careful interview and risk factor estimation are so important. Non-invasive methods are used, such as: ultrasound assessment of venous flow, Doppler ultrasound, plethysmography (assessment of blood volume in the lower extremities), venography and D-dimer level assessment. Proper thromboprophylaxis is the most important element that increases the safety of patients and considerably decreases health care expenditure. This review presents indications for venous thromboembolism prophylaxis in accordance with the latest guidelines.

Key words: deep vein thrombosis, pulmonary embolism, venous thromboembolism, low molecular weight heparin

Содержание

Название «венозная тромбоземболия» (*venous thromboembolism*) включает две болезни, а именно тромбоз глубоких вен, а также очень серьезное его последствие, которым является легочная эмболия. В Польше, эта болезнь касается почти 50 тысяч человек, из которых почти у половины обнаруживается легочная эмболия, вызывающая 10% всех смертельных случаев в больнице. Заболеваемость увеличивается с возрастом, и 70% касается людей в возрасте >60 лет. Лечение осложнений, вызванных этим синдромом очень дорогостоящее – считается, что расходы приблизительно такие же, как и в случае лечения рака. Факторы риска для венозной тромбоземболии включают: возраст >40 лет, венозная тромбоземболия в семейном анамнезе, тромбоземболия в анамнезе пациента, крупные операции (в области нижних конечностей, таза и брюшной полости), злокачественные новообразования, и некоторые схемы противоопухолевого лечения, беременность и роды. Тяжесть симптомов зависит прежде всего от нарушенной оттока крови из нижних конечностей, а также степени распространения тромботических изменений. Чем обширнее тромбоз, тем больше застой крови и тем больше сосудистые нарушения. Наиболее распространенными симптомами являются боль и отек. Почти у половины пациентов венозная тромбоземболия протекает без симптомов, поэтому настолько важна точная медицинская история и оценка факторов риска. Применяются неинвазивные методы, такие как ультразвуковое исследование кровотока в венах, доплерография, плетизмография – оценка объема крови в нижних конечностях, флебография и оценка концентрации D-димера. Правильная профилактика является наиболее важным элементом, повышающим безопасность пациентов, а также значительно сокращающим расходы на здравоохранение. Исследование представляет рекомендации для профилактики венозной тромбоземболии в соответствии с последними рекомендациями.

Ключевые слова: тромбоз глубоких вен, легочная эмболия, венозная тромбоземболия, низкомолекулярный гепарин

PRZYPADK 1.

Siedemdziesięcioośmioletnia chora z rozpoznaniem raka jajnika w stopniu IIIC, stan po punkcji jamy otrzewnowej oraz następczej chemioterapii neoadjuwantowej wg programu 6 × karboplatyna (wg AUC 6) z paklitakselem. Po zakończeniu chemioterapii pacjentkę zoperowano – wykonano laparotomię, histerektomię z obustronną adnektomią oraz resekcją sieci większej – a następnie zakwalifikowano do dalszej chemioterapii według powyższego schematu przez trzy kolejne kursy. W wywiadzie leczenie z powodu nadciśnienia tętniczego, napadowego migotania przedsionków oraz niedoczynności tarczycy. Kobieta pozostawała w remisji przez 15 miesięcy. Stwierdzono wznowę centralną i z uwagi na platynowrażliwość chorą zakwalifikowano do II rzutu chemioterapii według programu 6 × karboplatyna (wg AUC 6) z paklitakselem. Po drugim kursie II rzutu chemioterapii wykazano niedokrwistość II stopnia nieustępującą po suplementacji żelaza z objawami niedokrwistości zgłaszanyimi przez pacjentkę. Postanowiono włączyć czynnik wzrostu układu czerwono-krwinkowego darbepoetynę alfa (Aranesp w dawce 500 µg). Z uwagi na zwiększone ryzyko prozakrzepowe zalecono profilaktykę heparyną drobnocząsteczkową. Pacjentka ukończyła leczenie chemiczne bez powikłań.

CASE 1

A 78-year-old patient with stage IIIC ovarian cancer underwent paracentesis and subsequent neoadjuvant chemotherapy according to 6 × carboplatin (according to AUC 6) with paclitaxel regimen. Following chemotherapy, the patient was operated on. She underwent a laparotomy: hysterectomy with bilateral adnexectomy and resection of the greater omentum. Subsequently, chemotherapy according to the aforementioned regimen was continued for further three courses. The patient's medical history included arterial hypertension, paroxysmal atrial fibrillation and hypothyroidism. Remission was observed for 15 months. Subsequently, central relapse was diagnosed and, due to platinum sensitivity, the patient was deemed eligible for the second line of chemotherapy according to 6 × carboplatin (according to AUC 6) with paclitaxel regimen. After the second course of the second-line chemotherapy, the patient developed grade 2 anemia that persisted in spite of iron supplementation. She reported symptoms of anemia. It was decided to include a red blood cell growth factor – darbepoetin alpha (Aranesp 500 µg). Due to increased prothrombotic risk, low molecular weight heparin was used for prevention. The patient completed the therapy without complications.

PRZYPADEK 2.

Sześćdziesięcioośmioletnia pacjentka została przyjęta do Kliniki z powodu rozpoznania raka trzonu macicy – stan po diagnostycznej abrazji kanału szyjki i jamy macicy z powodu krwawienia z dróg rodnych po menopauzie. Pacjentka otyła; w wywiadzie nadciśnienie tętnicze oraz cukrzyca. Chorą zakwalifikowano do zabiegu laparotomii – usunięcia macicy z przydatkami i limfadenektomii biodrowo-zasłonowej. Z uwagi na czynniki ryzyka oraz rozległość operacji włączono profilaktykę heparynami drobnocząsteczkowymi. Przebieg okołoperacyjny bez powikłań. Ostateczne rozpoznanie raka trzonu macicy w stopniu IIIB – *adenocarcinoma endometrioides* G3. Pacjentka została zakwalifikowana do radioterapii radykalnej. Leczenie rozpoczęła w warunkach ambulatoryjnych, a następnie – ze względu na pogorszenie stanu ogólnego, biegunki, nudności i wymioty oraz potrzebę nawodnienia dożylnego – skierowano ją na Oddział Radioterapii. Leczenie zakończyła w warunkach ambulatoryjnych, wypisując się z Oddziału na własne żądanie. Otrzymała napromienianie fotonami X 15 MeV techniką konformalną 3D na obszar miednicy w dawce całkowitej 5040 cGy, 28 frakcji (dawka frakcyjna 180 cGy) w czasie 38 dni leczenia. Odczyny ze strony jelit: 2, pęcherza: 1, skóry: 0. Po zakończeniu teloradioterapii chora zakwalifikowana do brachyterapii HDR na szczyt pochwy (dawka 12 Gy w dwóch frakcjach po 6 Gy). Pozostaje w remisji w obserwacji.

WPROWADZENIE

Nazwa „żylna choroba zakrzepowo-zatorowa” – ŻChZZ (*venous thromboembolism*) zawiera w sobie dwie jednostki chorobowe, a mianowicie zakrzepicę żył głębokich oraz bardzo poważne jej następstwo, jakim jest zator tętnicy płucnej^(1,2). W Polsce choroba ta dotyka blisko 50 tys. osób, z czego prawie u połowy wystąpi zator tętnicy płucnej, który powoduje 10% wszystkich zgonów w szpitalu. Liczba zachorowań zwiększa się z wiekiem, a 70% dotyczy osób >60. roku życia⁽³⁾. Zakrzepica żył głębokich jest chorobą podstępna – często przebiega bezobjawowo zarówno u pacjentów ambulatoryjnych, jak i hospitalizowanych. Nierozpoznana doprowadza do zespołu pozakrzepowego, który może skończyć się kalectwem. Z kolei mikrozatorowość płucna może powodować przewlekłe nadciśnienie płucne⁽⁴⁾.

Leczenie powikłań spowodowanych przez ten zespół objawów jest niezwykle kosztowne – szacuje się, że wydatki są zbliżone nawet do kosztów leczenia chorób nowotworowych⁽⁵⁾. Dlatego tak istotna jest profilaktyka, a korzyści zapobiegania wczesnym i późnym powikłaniom zespołu przeważają nad ewentualnym niebezpieczeństwem związanym z krwawieniem⁽⁶⁾.

PATOGENEZA ZAKRZEPICY

Na patogenezę zakrzepicy żylną wpływają opisane już w 1856 roku przez Virchowa następujące czynniki:

CASE 2

A 68-year-old patient was admitted to the Department with a diagnosis of endometrial cancer after diagnostic endometrial abrasion conducted because of postmenopausal vaginal bleeding. The patient was obese with arterial hypertension and diabetes. She underwent a laparotomy: hysterectomy with adnexectomy and ilio-obturator lymphadenectomy. Due to risk factors and the extent of surgery, preventive low molecular weight heparins were implemented. The perioperative period was unremarkable. Finally, stage IIIB endometrial cancer was diagnosed (*adenocarcinoma endometrioides* G3). The patient was eligible for radical radiotherapy. The treatment began in outpatient settings. Subsequently, due to the deterioration of the general condition, diarrhea, nausea, vomiting and the need for intravenous hydration, she was referred to the Department of Radiotherapy. The treatment was completed in outpatient settings – the patient was discharged at her own request. The patient was irradiated with 15 MeV photon X using the 3D conformal technique to the pelvic region at a total dose of 5,040 cGy in 28 fractions (fractional dose of 180 cGy) over 38 days. Intestinal reactions: 2, urinary bladder reactions: 1, skin reactions: 0. Following teloradiotherapy, the patient underwent HDR brachytherapy to the vaginal vault (at a dose of 12 Gy in two fractions, 6 Gy each). The patient remains under surveillance in remission.

INTRODUCTION

The term “venous thromboembolism” (VTE) encompasses two disease entities, i.e. deep vein thrombosis and its very serious complication – pulmonary embolism^(1,2).

In Poland, this disease affects nearly 50 thousand people, almost a half of whom develop pulmonary embolism which accounts for 10% of all hospital deaths. The incidence rate increases with age, and 70% of cases concern people older than 60⁽³⁾.

Deep vein thrombosis is an insidious disease – it is frequently asymptomatic both in patients treated on the outpatient and inpatient basis. When undiagnosed, it leads to post-thrombotic syndrome which can result in disability. Pulmonary microembolism can, in turn, lead to chronic pulmonary hypertension⁽⁴⁾.

The treatment of complications caused by these symptoms is very expensive. It is estimated that the cost is nearly as high as in the treatment of neoplasms⁽⁵⁾. That is why thromboprophylaxis is so important, and the benefits of preventing early and late complications of post-thrombotic syndrome outweigh the possible risk associated with disability⁽⁶⁾.

PATHOGENESIS OF THROMBOSIS

The pathogenesis of venous thrombosis is affected by factors described in 1856 by Virchow:

- uszkodzenie ściany naczynia – podczas urazu, zabiegu lub w przebiegu choroby nowotworowej;
- zwolnienie przepływu krwi lub zastój w naczyniu – skutkujące zmniejszeniem dopływu inhibitorów krzepnięcia oraz tlenu, a także osadzaniem się płytek na ścianach naczynia;
- zmiany w składzie krwi – tzw. stan nadkrzepliwości predisponujący do zakrzepicy.

CZYNNIKI RYZYKA ŻChZZ

Wśród czynników ryzyka ŻChZZ wymienia się:

- wiek >40 lat;
- ŻChZZ w wywiadzie rodzinnym;
- przebytą chorobę zakrzepowo-zatorową;
- duże zabiegi operacyjne (w zakresie kończyn dolnych, miednicy i jamy brzusznej);
- nowotwory złośliwe i niektóre schematy leczenia przeciwnowotworowego;
- ciążę i połóg;
- doustną antykoncepcję hormonalną, selektywne modulatory receptora estrogenowego (*selective estrogen receptor modulators*, SERMs), a także hormonalną terapię zastępczą;
- żylaki kończyn dolnych;
- otyłość (BMI >30 kg/m²);
- stany wymagające długotrwałego unieruchomienia, udar mózgu, niedowłady;
- niewydolność serca III i IV klasy wg NYHA;
- choroby zapalne jelit;
- zespół nerczycowy, mieloproliferacyjny, choroby autoimmunologiczne;
- przewlekłą obecność cewnika w dużych żyłach;
- złamania kości miednicy, bliższego odcinka kości udowej i innych kości długich kończyn dolnych;
- stany związane z „zagęszczeniem” krwi – czerwienicę prawdziwą, nadpłytkowość samoistną;
- nocną napadową hemoglobinurię;
- trombofilię wrodzoną, spowodowaną niedoborem naturalnego inhibitora krzepnięcia (antytrypsin, białka C lub białka S), mutacją typu Leiden genu czynnika V lub mutacją G20210A genu protrombiny;
- występowanie przeciwciał antyfosfolipidowych;
- leczenie przeciwnowotworowe – chemioterapię, hormonalną terapię, zastosowanie inhibitorów angiogenezy;
- stosowanie leków pobudzających erytropoezę⁽²⁾.

OBJAWY ŻChZZ

Ciężkość objawów zależy głównie od stopnia zaburzenia odpływu krwi z kończyn dolnych, a także rozległości zmian zakrzepowych. Im rozleglejsza zakrzepica, tym większy zastój krwi i większe zaburzenia naczyniowe. Najczęstszymi objawami są:

- ból – o charakterze tępym, stałym, o umiarkowanym nasileniu, nasilający się przy poruszaniu się;

- vascular wall damage – during trauma, surgical procedure or in the course of cancer;
- decreased blood flow or stasis in a vessel – resulting in decreased inflow of coagulation inhibitors and oxygen as well as deposition of platelets on vascular walls;
- changes in blood composition – so-called hypercoagulability that predisposes to thrombosis.

VTE RISK FACTORS

VTE risk factors include:

- age >40;
- family history of VTE;
- history of thromboembolism;
- major surgical procedures (within lower extremities, pelvis and abdomen);
- malignant cancers and certain anticancer treatment regimens;
- pregnancy and postpartum period;
- oral contraceptive pills, selective estrogen receptor modulators (SERMs) and hormone replacement therapy;
- varicose veins in the lower extremities;
- obesity (BMI is >30 kg/m²);
- conditions requiring long-term immobilization, stroke, paresis;
- NYHA class 3 and 4 heart failure;
- inflammatory bowel diseases;
- nephrotic syndrome, myeloproliferative diseases, autoimmune diseases;
- long-term catheterization of large venous vessels;
- pelvic fractures, fractures of the proximal segment of the femoral bone and other long bones of the lower limbs;
- conditions associated with blood thickening – polycythemia vera, essential thrombocytosis;
- paroxysmal nocturnal hemoglobinuria;
- congenital thrombophilia caused by natural coagulation inhibitor deficiency (antithrombin, protein C and protein S), factor V Leiden mutation or G20210A prothrombin gene mutation;
- presence of antiphospholipid antibodies;
- anticancer treatment – chemotherapy, hormonal therapy, angiogenesis inhibitors;
- using erythropoiesis-stimulating agents⁽²⁾.

SYMPTOMS OF VTE

The severity of symptoms mainly depends on disorders of blood outflow from the lower extremities and the extent of thrombotic lesions. The more extensive thrombosis is, the greater the blood stasis and the greater the vascular disorders. The most common symptoms include:

- pain – dull, constant and moderate that intensifies while moving;
- edema – usually at the dorsal side of the foot or lower leg (thrombosis in the popliteal vein or above it) or in the

- obrzęk – zazwyczaj w okolicy grzbietowej stopy lub podudziu (świadczy o zakrzepicy w żyłę podkolanową lub powyżej), rzadziej całej kończyny (zakrzepica udowo-biodrowa lub w żyłę główną dolną);
- zwiększone ucieplenie skóry – na skutek stanu zapalnego przestrzeni otaczającej zamknięte naczynie;
- zmiana zabarwienia skóry (zasinienie) – związana jest z zastojem krwi żyłnej, a tym samym niedotlenieniem tkanek; objaw ten zmniejsza się przy unieruchomieniu oraz uniesieniu kończyny dolnej, kiedy ułatwiony jest odpływ krwi;
- zwiększone napięcie skóry;
- tkliwość uciskowa;
- powiększenie żył powierzchniowych – na skutek zablokowania odpływu krwi przez żyły głębokie – krew jest wówczas wtłaczana do żył powierzchownych; objaw ten najbardziej zauważalny jest w pozycji pionowej;
- zwiększona temperatura ciała – toczący się stan zapalny i wydzielane mediatory zapalenia doprowadzają do przewlekłe utrzymujących się stanów podgorączkowych, rzadko gorączki.

DIAGNOSTYKA ŻChZZ

Niemal u połowy pacjentów ŻChZZ przebiega bez objawów, dlatego tak ważny jest dokładny wywiad oraz oszacowanie czynników ryzyka. Stosuje się metody nieinwazyjne, takie jak:

- ultradźwiękowa ocena przepływu krwi w żyłach;
- ultrasonografia dopplerowska;
- pletyzmografia – ocena objętości krwi w kończynach dolnych;
- flebografia – choć to „złoty standard”, ze względu na inwazyjność ustępuje miejsca metodom ultrasonograficznym;
- ocena stężenia D-dimerów – jest to tani test przesiewowy, jednak cechujący się małą swoistością. O ile wartość D-dimerów poniżej 300 ng/dl może zdecydowanie wykluczyć chorobę, o tyle powyżej tej granicy powinniśmy posłkować się badaniem klinicznym oraz badaniami dodatkowymi^(7,8).

PROFILAKTYKA ŻChZZ

Prawidłowa profilaktyka stanowi najważniejszy element zwiększający bezpieczeństwo chorych, a także zdecydowanie zmniejszający koszty opieki zdrowotnej. Niestety, badanie ENDORSE pokazało, że odpowiednią profilaktykę otrzymuje w Polsce tylko 66% pacjentów leczonych zabiegowo i zaledwie 35% zachowawczo⁽⁹⁾.

Według polskich wytycznych profilaktyki i leczenia ŻChZZ (aktualizacja 2012) jej profilaktyka ma ogromne znaczenie, ponieważ:

1. choroba występuje zarówno w trakcie hospitalizacji, jak i po, a przebieg jest zwykle bezobjawowy;
2. niebezpieczny i często pierwszy objaw stanowi zator płucny, dlatego postępowanie wyczekujące jest ryzykowne;

whole leg (iliofemoral thrombosis or thrombosis in the inferior vena cava);

- increased skin temperature – due to inflammation in the space that surrounds the occluded vessel;
- changes in skin color (cyanosis) – associated with venous blood stasis and tissue hypoxia; this sign decreases during immobilization or lifting of the leg, when blood outflow is facilitated;
- increased skin turgor;
- tenderness on compression;
- enlarged superficial veins – due to blood outflow blockage in the deep veins – blood is then forced to the superficial veins; this sign is the most evident in the upright position;
- increased body temperature – ongoing inflammation and secreted inflammatory mediators lead to chronic subfebrile temperature, rarely fever.

VTE DIAGNOSIS

Thromboembolism is asymptomatic in nearly a half of patients. That is why a careful interview and risk factor estimation are so important. Non-invasive methods are applied, such as:

- ultrasound assessment of venous flow;
- Doppler ultrasound;
- plethysmography – blood volume assessment in the lower extremities;
- venography – it is the gold standard, but because of its invasiveness it is being replaced by ultrasound;
- D-dimer concentration – it is a non-expensive screening test characterized by poor specificity. The value of D-dimers below 300 ng/dl can rule out the disease, but with its level above this value, clinical and additional examinations should be taken into account^(7,8).

VTE PREVENTION

Proper thromboprophylaxis is the most important element that increases the safety of patients and considerably reduces health care expenditure. Unfortunately, the ENDORSE study has shown that appropriate thromboprophylaxis is implemented in only 66% of Polish patients treated surgically and in merely 35% of those treated conservatively⁽⁹⁾. According to Polish guidelines concerning VTE prevention and treatment (updated in 2012), thromboprophylaxis is of significance because:

1. the disease can develop both during and after hospitalization, and its course is usually asymptomatic;
2. a dangerous and frequently the first sign is pulmonary embolism, and therefore a wait-and-see attitude is risky;
3. there are chronic and irreversible complications of the disease, such as post-thrombotic syndrome and chronic pulmonary hypertension^(10,11).

The selection of prophylaxis depends on the attending physician as well as costs of treatment, abilities to monitor it and predicted duration of the therapy.

3. występują przewlekłe i nieodwracalne następstwa choroby, takie jak zespół pozakrzepowy oraz przewlekłe nadciśnienie płucne^(10,11).

Wybór metody profilaktyki zależy od lekarza prowadzącego, a także od kosztów leczenia, możliwości jego monitorowania oraz przewidywanego czasu trwania terapii.

Istnieją cztery grupy ryzyka wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej:

1. **Małe ryzyko** – mały zabieg chirurgiczny u chorego w wieku <40 lat, bez dodatkowych czynników ryzyka.
2. **Średnie ryzyko:**
 - mały zabieg chirurgiczny i dodatkowe czynniki ryzyka zakrzepicy;
 - mały zabieg chirurgiczny u chorego w wieku 40–60 lat, bez dodatkowych czynników ryzyka;
 - duży zabieg chirurgiczny u chorego w wieku <40 lat, bez dodatkowych czynników ryzyka.
3. **Duże ryzyko:**
 - mały zabieg chirurgiczny u chorego w wieku >60 lat lub z dodatkowymi czynnikami ryzyka;
 - duży zabieg chirurgiczny u chorego w wieku >40 lat lub z dodatkowymi czynnikami ryzyka.
4. **Bardzo duże ryzyko:**
 - obecne liczne czynniki ryzyka;
 - chorzy poddawani alloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego;
 - chorzy ze złamaniami bliższego odcinka kości udowej;
 - chorzy z ciężkim urazem;
 - chorzy z ostrym uszkodzeniem rdzenia kręgowego.

Jako „mały zabieg” definiuje się procedurę poza jamą brzuszną o czasie trwania nieprzekraczającym 45 minut. Natomiast „duży zabieg” to każda operacja w obrębie jamy brzusznej oraz wszystkie zabiegi trwające dłużej niż 45 min.

Nie zaleca się stosowania kwasu acetylosalicylowego jako jedynej metody profilaktyki przeciwzakrzepowej. U osób wymagających profilaktycznego leczenia, a jednocześnie z dużym ryzykiem krwawienia należy stosować metody fizykalne, takie jak pończochy elastyczne o stopniowanym ucisku (PSU) oraz powtarzany pneumatyczny ucisk kończyn dolnych (PUP).

PSU powinny być stosowane ciągle – można je zdejmować jedynie na czas kąpieli, podobnie jak PUP; pacjent powinien mieć przerwę tylko w czasie chodzenia.

Zabiegi chirurgiczne w obrębie jamy brzusznej lub miednicy

Według obecnego stanu wiedzy nie zaleca się stosowania filtru do żyły głównej dolnej ani testu uciskowego USG.

W tab. 1 przedstawiono zmodyfikowany model oceny ryzyka Capriniego.

Zalecana profilaktyka w zależności od ryzyka wg skali Capriniego jest następująca:

- **Ryzyko bardzo małe (0 pkt w skali Capriniego)** – u chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym zalecane jest

There are four risk groups of thromboembolism:

1. **Low risk** – minor surgical procedure in a patient aged <40 with no additional risk factors.
2. **Moderate risk:**
 - minor surgical procedure and additional risk factors of thrombosis;
 - minor surgical procedure in a patient aged 40–60 with no additional risk factors;
 - major surgical procedure in a patient aged <40 with no additional risk factors.
3. **High risk:**
 - minor surgical procedure in a patient aged >60 or in a patient with additional risk factors;
 - major surgical procedure in a patient aged >40 or in a patient with additional risk factors;
4. **Very high risk:**
 - numerous risk factors;
 - patients undergoing hip or knee joint replacement;
 - patients with fractures of the proximal part of the femoral bone;
 - patients with a severe trauma;
 - patients with acute spinal cord injury.

A minor procedure is defined as a procedure beyond the abdominal cavity, not exceeding 45 minutes. A major procedure, however, is each operation within the abdominal cavity and all procedures longer than 45 minutes.

Acetylsalicylic acid is not recommended as the only means of thromboprophylaxis. In patients who require prophylaxis but carry a high risk of bleeding, physical methods should be used, such as graduated compression stockings (GCS) and intermittent pneumatic compression (IPC) of the lower limbs.

GCS should be used continuously. They can be taken off only for a bath. The same concerns IPC; the patient can have a break only while walking.

Surgical procedures within the abdominal cavity and pelvis

According to the current knowledge, an inferior vena cava filter or ultrasound compression test should not be used.

Tab. 1 presents a modified Caprini tool for thrombosis risk factor assessment.

Recommended prophylaxis depending on the risk on the Caprini scale:

- **Very low risk (0 points in the Caprini scale)** – surgical patients are not recommended any pharmacological or mechanical prophylaxis, apart from early mobilization.
- **Low risk (1–2 points in the Caprini scale)** – surgical patients are recommended to use mechanical prophylaxis, preferably IPC.
- **Moderate risk (3–4 points in the Caprini scale)** – surgical patients with a moderate risk of VTE and without a high risk of serious hemorrhagic complications are recommended to use low molecular weight heparin (LMWH), unfractionated heparin (UFH) at a dose

niestosowanie dodatkowej profilaktyki farmakologicznej lub mechanicznej, poza wczesnym uruchomieniem.

- **Ryzyko małe (1–2 pkt w skali Capriniego)** – u chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym sugeruje się raczej stosowanie profilaktyki mechanicznej, najlepiej PUP.
- **Ryzyko średnie (3–4 pkt w skali Capriniego)** – u chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym, obciążonych średnim ryzykiem ŻChZZ i nieobciążonych dużym ryzykiem poważnych powikłań krwotocznych, sugerowane jest raczej stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej (HDCz), heparyny niefrakcjonowanej (HNF)

of 5,000 IU every 12 h or mechanical methods, preferably IPC.

Surgical patients that carry a high risk of serious hemorrhagic complications or in whom consequences of bleeding may be particularly severe are recommended to use mechanical methods, preferably IPC.

- **High risk (≥5 points in the Caprini scale)** – surgical patients without a high risk of serious hemorrhagic complications are recommended to use pharmacological prophylaxis based on LMWH or UFH at a dose of 5,000 IU every 8 hours; no prophylaxis is not recommended.

1 pkt 1 point	2 pkt 2 points	3 pkt 3 points	5 pkt 5 points
<ul style="list-style-type: none"> • Wiek 41–60 lat <i>Age 41–60</i> • Mały zabieg operacyjny <i>Minor surgery</i> • BMI >25 kg/m² <i>BMI >25 kg/m²</i> • Obrzęk kończyn dolnych <i>Swollen legs</i> • Żyłaki kończyn dolnych <i>Varicose veins in the lower extremities</i> • Ciąża lub okres połogu <i>Pregnancy or postpartum period</i> • Przebyte niewyjaśnione lub nawykowe poronienia <i>History of unexplained or recurrent miscarriages</i> • Doustna antykoncepcja lub hormonalna terapia zastępcza <i>Oral contraceptives or hormone replacement therapy</i> • Sepsa (<1 mies.) <i>Sepsis (<1 month)</i> • Poważna choroba płuc, w tym zapalenie płuc (<1 mies.) <i>Serious lung disease, including pneumonia (<1 month)</i> • Zaburzenia czynności płuc <i>Lung function disorders</i> • Świeży zawał serca <i>Fresh myocardial infarction</i> • Zaostrzenie lub rozpoznanie niewydolności serca (<1 mies.) <i>Exacerbation or diagnosis of heart failure (<1 month)</i> • Choroba zapalna jelit w wywiadach <i>History of inflammatory bowel disease</i> • Chory leczony zachowawczo, pozostający w łóżku <i>Medical patient at bed rest</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek 61–74 lat <i>Age 61–74</i> • Zabieg artroskopowy <i>Arthroscopic procedure</i> • Duży zabieg chirurgiczny otwarty (>45 min) <i>Major open surgery (>45 minutes)</i> • Zabieg laparoskopowy (>45 min) <i>Laparoscopic procedure (>45 minutes)</i> • Nowotwór złośliwy <i>Malignancy</i> • Pozostawanie w łóżku (>72 h) <i>Patient confined to bed (>72 h)</i> • Unieruchomienie kończyny w opatrunku gipsowym <i>Immobilizing plaster cast</i> • Cewnik w żyłę centralnej <i>Central venous catheter</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥75 lat <i>Age ≥75</i> • Przebyta ŻChZZ <i>History of VTE</i> • ŻChZZ w wywiadzie rodzinnym <i>Family history of VTE;</i> • Niedobór antytrombiny, białka C lub białka S <i>Antithrombin, protein C or protein S deficiency</i> • Czynniki V Leiden <i>Factor V Leiden</i> • Mutacja G20210A genu protrombiny <i>G20210A prothrombin mutation</i> • Antykoagulanty toczniowe <i>Lupus anticoagulant</i> • Przeciwciała antykardioliipinowe <i>Anticardiolipin antibodies</i> • Przeciwciała przeciw β₂-glikoproteinie <i>β₂-glycoprotein antibodies</i> • Małopłytkowość poheparynowa (HIT) <i>Heparin-induced thrombocytopenia (HIT)</i> • Inna wrodzona lub nabyta trombofilia <i>Other congenital or acquired thrombophilia</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Udar mózgu (<1 mies.) <i>Stroke (<1 month)</i> • Planowa alopastyka stawu <i>Planned arthroplasty</i> • Złamanie kości miednicy, uda lub podudzia <i>Pelvic, femoral or crural fracture</i> • Ostre uszkodzenie rdzenia kręgowego (<1 mies.) <i>Acute spinal cord injury (<1 month)</i>

Interpretacja: 0 pkt – ryzyko bardzo małe; 1–2 pkt – ryzyko małe; 3–4 pkt – ryzyko średnie; ≥5 pkt – ryzyko duże.
Interpretation: 0 points – very low risk; 1–2 points – low risk; 3–4 points – moderate risk; ≥5 points – high risk.

Tab. 1. Zmodyfikowany model oceny ryzyka Capriniego⁽¹⁰⁾

Tab. 1. Modified Caprini tool for thrombosis risk factor assessment⁽¹⁰⁾

w dawce 5000 j.m. co 12 h lub profilaktyki mechanicznej, najlepiej PUP.

U chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym, obciążonych dużym ryzykiem poważnych powikłań krwotocznych lub u których przewiduje się, że skutki krwawienia mogą być szczególnie poważne, sugerowane jest raczej stosowanie profilaktyki mechanicznej, najlepiej PUP.

- **Ryzyko duże (≥5 pkt w skali Capriniego)** – u chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym, nieobciążonych dużym ryzykiem poważnych powikłań krwotocznych, zalecane jest stosowanie profilaktyki farmakologicznej za pomocą HDCz lub HNF 5000 j.m. co 8 h; nie zaleca się niestosowania profilaktyki. Autorzy wytycznych sugerują dodanie do profilaktyki farmakologicznej profilaktyki mechanicznej za pomocą PSU lub PUP.

U chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym z powodu nowotworu złośliwego, nieobciążonych dużym ryzykiem poważnych powikłań krwotocznych, zalecane jest przedłużone stosowanie profilaktyki farmakologicznej (do 4 tyg.) za pomocą HDCz, a nie profilaktyki krótszej.

U chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym, obciążonych dużym ryzykiem poważnych powikłań krwotocznych lub u których przewiduje się, że skutki krwawienia mogą być szczególnie poważne, sugeruje się raczej stosowanie profilaktyki mechanicznej, najlepiej PUP, niż niestosowanie profilaktyki – aż do zmniejszenia ryzyka krwawienia i rozpoczęcia profilaktyki farmakologicznej.

U chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym, u których przeciwwskazane jest stosowanie zarówno HDCz, jak i HNF, lub leki te są niedostępne, i którzy nie są obciążeni dużym ryzykiem poważnych powikłań krwotocznych, sugerowane jest raczej stosowanie fondapariny lub profilaktyki mechanicznej, najlepiej PUP, niż niestosowanie profilaktyki.

Nowotwory złośliwe

Pacjenci z chorobą nowotworową są sześciokrotnie bardziej narażeni na ŻChZZ. Szczególnie duże ryzyko występuje u chorych na raka jajnika. Podwyższa je leczenie cytostatykami, lekami hormonalnymi lub inhibitorami angiogenezy. Jednoczesna obecność cewnika w żyłę centralnej lub stosowanie stymulatorów erytropoezy stanowi dodatkowy czynnik ryzyka.

Według zaleceń:

- U pacjentów leczonych ambulatoryjnie z guzem litym, obciążonych czynnikami ryzyka ŻChZZ, z małym ryzykiem krwawienia sugeruje się raczej zastosowanie HDCz w dawce profilaktycznej lub HNF w małej dawce niż niestosowanie profilaktyki.

Za dodatkowe czynniki ryzyka ŻChZZ u chorych na nowotwór złośliwy leczonych ambulatoryjnie uważa się: przebytą ŻChZZ, unieruchomienie, stosowanie inhibitorów angiogenezy – talidomidu, lenalidomidu lub bevacuzumabu.

The authors of the guidelines suggest that pharmacological prophylaxis should be supplemented with mechanical prevention in the form of GCS or IPC.

In patients undergoing surgery due to a malignancy without a high risk of serious hemorrhagic complications are recommended to use pharmacological prevention with LMWH for a longer, rather than shorter period of time (up to 4 weeks).

Surgical patients that carry a high risk of serious hemorrhagic complications or in whom consequences of bleeding may be particularly severe are recommended to use mechanical methods, preferably IPC, rather than not using any prophylaxis – until the risk of bleeding declines and pharmacological prevention methods can be implemented.

Surgical patients with contraindications to LMWH and UFH, or if these drugs are unavailable, and without a high risk of serious hemorrhagic complications are recommended to use fondaparinux or mechanical methods, preferably IPC, rather than not using any prophylaxis.

Malignancies

The risk of VTE in cancer patients increases six times. The risk is particularly high in ovarian cancer patients. It is additionally increased by cytostatics, hormonal drugs or angiogenesis inhibitors. Simultaneous central vein catheterization or the usage of erythropoiesis-stimulating agents can be additional risk factors.

According to the guidelines:

- Patients treated on an outpatient basis with a solid tumor and risk factors of VTE but with a low risk of bleeding are recommended to use LMWH at a prophylactic dose or UFH at a low dose rather than not using prophylaxis at all.

Additional risk factors of VTE in patients with malignancies receiving outpatient treatment include: history of VTE, immobilization and using angiogenesis inhibitors: thalidomide, lenalidomide or bevacizumab.

- Patients treated on an outpatient basis due to a malignancy without additional VTE risk factors are not recommended to use the routine prophylaxis with LMWH or UFH at a low dose; neither is it recommended to use vitamin K antagonists (acenocoumarol or warfarin) – VKA.
- Patients treated on an outpatient basis due to a malignancy with a central venous catheter are not recommended to use the routine prophylaxis with LMWH or UFH at a low dose; neither is it recommended to use VKA if it is not indicated.

FAME TRIAL

The aim of the FAME trial was to determine optimal duration of postoperative thromboprophylaxis in patients undergoing major abdominal surgeries⁽¹²⁾. The authors evaluated the efficacy and safety of prophylactic LMWH

- U pacjentów leczonych ambulatoryjnie z powodu nowotworu złośliwego bez dodatkowych czynników ryzyka ŻChZZ sugerowane jest niestosowanie rutynowej profilaktyki HDCz lub HNF w małej dawce; nie zaleca się również profilaktycznego stosowania antagonisty witaminy K (acenokumarolu lub warfaryny) – VKA.
- U leczonych ambulatoryjnie chorych na nowotwór złośliwy z cewnikiem umieszczonym w żyłę centralnej sugerowane jest niestosowanie rutynowej profilaktyki HDCz lub HNF w małej dawce i niestosowanie profilaktyki VKA, jeśli nie ma innych wskazań do jej stosowania.

BADANIE FAME

W badaniu FAME starano się określić optymalny czas pooperacyjnej profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów poddawanych dużym operacjom brzuszonym⁽¹²⁾. Oceniano skuteczność i bezpieczeństwo profilaktyki HDCz (dalteparyna w dawce 5000 j.m. raz na dobę) stosowanej przez okres 28 dni w porównaniu z 7-dniowym leczeniem. Badanie było wieloośrodkowe, prospektywne oraz randomizowane, a na celu miało ocenę przedłużonej profilaktyki przeciwzakrzepowej po dużej operacji brzusznej. Do badania włączono 590 pacjentów. Głównym kryterium oceny skuteczności było potwierdzenie ŻChZZ występującej między 7. a 28. dniem po operacji. U wszystkich chorych wykonano obustronną flebografię w 28. dniu obserwacji. Stwierdzono zmniejszenie częstości występowania ŻChZZ z 16,3% (u pacjentów stosujących krótkotrwałą profilaktykę przeciwzakrzepową – 29/178 pacjentów) do 7,3% w grupie poddanej przedłużonej profilaktyce przeciwzakrzepowej (12/165) (względne zmniejszenie ryzyka 55%; 95% przedział ufności 15–76; $P = 0,012$). W obu grupach nie stwierdzono różnicy w częstości występowania działań niepożądanych profilaktyki przeciwzakrzepowej.

BADANIE DALTECAN

Celem badania DALTECAN było określenie bezpieczeństwa stosowania dalteparyny między 6. i 12. miesiącem leczenia ŻChZZ u chorych na nowotwory⁽¹³⁾. Chorzy z aktywną chorobą nowotworową i aktualnie rozpoznaną ŻChZZ byli włączeni do prospektywnego, wieloośrodkowego badania klinicznego, w ramach którego podawano dalteparynę podskórnie przez okres 12 miesięcy. Częstość powikłań krwotocznych oraz nawrotów ŻChZZ oceniano po miesiącu oraz w okresach między 2. i 6. oraz 7. i 12. miesiącem leczenia.

Do badania włączono 334 chorych. Odpowiednio 185 i 109 z nich leczono przez okres 6 i 12 miesięcy. W tej grupie u 49,1% pacjentów rozpoznano zakrzepicę żył głębokich, 38,9% miało zatorowość płucną, a u 12,0% chorych stwierdzono oba rodzaje zaburzeń. Całkowita częstość dużych krwawień wyniosła 10,2% (34/334). Wystąpiły one u 3,6% (12/334) chorych w 1. miesiącu oraz u 1,1% (14/1237) i 0,7% (8/1086) pacjentów w okresach od 2. do 6. oraz od

(dalteparin at a dose of 5,000 IU once daily) used for the period of 28 days compared to 7-day treatment. It was a multicenter, prospective and randomized trial, the aim of which was to assess prolonged thromboprophylaxis after major abdominal surgery. In total, 590 patients were recruited. The main endpoint was confirmed VTE between the 7th and 28th day after surgery. All patients had bilateral venography on the 28th day of observation. The VTE incidence rate decreased from 16.3% (in patients on short-term thromboprophylaxis – 29/178 patients) to 7.3% in the group undergoing prolonged prophylaxis (12/165) (relative risk reduction: 55%, 95% confidence interval 15–76; $P = 0.012$). There were no differences between the groups in the frequency of reporting adverse reactions of thromboprophylaxis.

DALTECAN TRIAL

The aim of the DALTECAN trial was to determine the safety of using dalteparin between the 6th and 12th months of VTE treatment in cancer patients⁽¹³⁾. Patients with active cancer and newly diagnosed VTE were enrolled in a prospective multicenter clinical trial which consisted in subcutaneous administration of dalteparin for 12 months. The rate of hemorrhagic complications and VTE recurrences were evaluated after a month and between the 2nd and 6th as well as 7th and 12th months of treatment.

The study included 334 patients. A 6- and 12-month therapy was conducted in 185 and 109 patients, respectively. In this group, 49.1% had deep vein thrombosis, 38.9% developed pulmonary embolism and 12.0% presented with both these disorders. The overall frequency of major bleeding was 10.2% (34/334). It occurred in 3.6% (12/334) of patients in the 1st month, and in 1.1% (14/1237) and 0.7% (8/1086) of patients between the 2nd and 6th as well as 7th and 12th months of treatment, respectively. Recurrent VTE was observed in 11.1% (37/334) of patients, and the incidence rate was 5.7% (19/334) for month 1, 3.4% (10/296) between the 2nd and 6th months, and 4.1% (8/194) between the 7th and 12th month. Dalteparin was found to be safe in a therapy longer than 6 months. The risk of hemorrhagic complications and VTE recurrence was greatest in the 1st month of therapy and decreased over the subsequent 11 months.

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.

7. do 12. miesiąca leczenia. Nawrót ŻChZZ odnotowano u 11,1% (37/334) chorych, a zapadalność wyniosła 5,7% (19/334) w 1. miesiącu, 3,4% (10/296) w okresie od 2. do 6. miesiąca oraz 4,1% (8/194) w okresie od 7. do 12. miesiąca. Stwierdzono duże bezpieczeństwo stosowania dalteparyny przez okres dłuższy niż 6 miesięcy. Ryzyko powikłań krwotocznych w postaci dużych krwawień oraz nawrotu ŻChZZ było największe w 1. miesiącu leczenia, a następnie zmniejszało się w ciągu kolejnych 11 miesięcy.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają 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

- Goldhaber SZ, Bounameaux H: Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet* 2012; 379: 1835–1846.
- White RH: The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107 (Suppl 1): I4–I8.
- Liu X, Phatak H, Dillon R *et al.*: Epidemiology and mortality of venous thromboembolism across patient populations: a systematic literature review. Presented at the ISPOR 18th Annual International Meeting, May, 2013, New Orleans, LA, USA.
- Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA *et al.*; VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE): Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007; 98: 756–764.
- Chęciński P, Synowiec T, Chęcińska Z: Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa. *Przew Lek* 2006; 5: 54–69.
- Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF *et al.*; American College of Chest Physicians: Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133 (Suppl): 381S–453S.
- Ten Wolde M, Hagen PJ, Macgillivray MR *et al.*; Advances in New Technologies Evaluating the Localization of Pulmonary Embolism Study Group: Non-invasive diagnostic work-up of patients with clinically suspected pulmonary embolism; results of a management study. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1110–1117.
- Carrier M, Righini M, Djurabi RK *et al.*: VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost* 2009; 101: 886–892.
- Musiał J, Sydor WJ; ENDORSE Investigators-Poland: Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting – results of the ENDORSE study in Poland. *Pol Arch Med Wewn* 2008; 118: 555–561.
- Zawilska K, Bała M, Błędowski P *et al.*: Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej – aktualizacja 2012. *Med Prakt* 2012.
- Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (Suppl).
- Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jørgensen P *et al.*; FAME Investigators: Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomized open-label study. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2384–2390.
- Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ *et al.*: Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN Study. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 1028–1035.