Stosowanie bezpośrednich doustnych antykoagulantów w przebiegu zakrzepicy związanej z nowotworem złośliwym

Łukasz Ledziński¹, Igor Burdziński¹, Grzegorz Grzešek¹

¹Katedra Kardiologii i Farmakologii Klinicznej, Wydział Nauk o Zdrowiu, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Adres do korespondencji

Grzegorz Grzešek, Katedra Kardiologii i Farmakologii Klinicznej, Wydział Nauk o Zdrowiu, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. Ujejskiego 75, 85-168 Bydgoszcz, Polska; e-mail: g.grzesek@cm.umk.pl

Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

Konflikt interesów

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2021.04.24

Zaakceptowano: 2021.08.18

Opublikowano on-line: 2021.08.28

DOI

10.32383/farmpol/141380

ORCID

Łukasz Ledziński

(ORCID id: 0000-0001-9812-4607)

Igor Burdziński (ORCID id: 0000-0001-8224-5287)

Grzegorz Grzešek

(ORCID id: 0000-0001-6669-5931)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,

na licencji CC BY NC

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

by-nc/4.0/

Direct oral anticoagulants for the treatment of Cancer-Associated Thrombosis

Venous thromboembolism is a common complication in the course of neoplastic disease. The increased risk of a blood clot in response to cancer is through various mechanisms. Additionally, systemic chemotherapy and its accompanying procedures increase the risk of a thrombotic event. The occurrence of venous thromboembolism significantly worsens the prognosis of oncology patients. Anticoagulation therapy is used to treat acute stages of venous thromboembolism to prevent relapses. The current guidelines do not recommend anticoagulant prophylaxis for all oncology patients. Only patients at increased risk of blood clots are covered by the prophylaxis. The standard of care in venous thromboembolism is the use of heparin agents: unfractionated, low-molecular-weight, and fondaparinux. The registration of oral anticoagulants, such as dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban, stimulated research centers to start clinical trials on the use of drugs for the treatment of cancer-associated thrombosis. The advantages of using oral anticoagulants include a quick and predictable effect, an easy and painless route of administration, and no requirement for continuous checking of hematological parameters. The main limitations of these drugs are increased risk of bleeding and drug-drug interactions. The capture points for interactions are the cytochrome P450 enzymes and P-glycoprotein (P-gp) and the Breast cancer Resistance Protein (BCRP). In the population of oncology patients, special attention should be paid to the influence of the applied anticoagulant therapy on the course of chemotherapy as well as on renal and hepatic function. Each time choice of treatment must be supported by careful benefit-risk analysis and assessment of the clinical significance of every drug-drug interaction. Ineffective anticoagulant pharmacotherapy increases the risk of life-threatening thromboembolic events, and over therapy significantly increases the risk of bleeding. Despite the high mortality of thrombotic events, it must not be forgotten that limiting the effectiveness of the applied antitumor treatment has disastrous consequences for the patient.

Keywords: venous thromboembolism (VTE), rivaroxaban, apixaban, edoxaban, drug-drug interactions (DDI), direct oral anticoagulants (DOAC), cancer-associated thrombosis (CAT).

© Farm Pol, 2021, 77(6): 395–400

Zylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) (ang. *Venous Thromboembolism*, VTE) jest częstym powikłaniem wynikającym z czynnego procesu nowotworowego [1]. Pacjenci z chorobami nowotworowymi stanowią około 20% wszystkich hospitalizacji związanych z VTE [2]. Aktywny nowotwór w organizmie zwiększa ryzyko zakrzepu na drodze różnych mechanizmów, poczynając od działania prozapalnego, proangiogennego, przez zwiększoną aktywność prokoagulacyjną, antyfibrinolityczną oraz proagregacyjną, skończywszy na oddziaływaniu komórek nowotworowych ze ścianami naczyń krwionośnych poprzez cząsteczki adhezyjne. Występowanie ŻChZZ u pacjentów ze zdiagnozowanym nowotworem znacząco pogarsza rokowanie pacjenta oraz zwiększa śmiertelność. Stanowi ona drugą najczęstszą przyczynę zgonów u pacjentów z chorobą nowotworową oraz główną przyczynę zgonów po zabiegach chirurgicznych w tej grupie chorych [3]. Dodatkowo systemowe leczenie chemioterapeutyczne i stosowanie dostępów naczyniowych znacząco podnosi ryzyko wystąpienia VTE.

Stany ostre żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej leczy się z wykorzystaniem terapii antykoagulacyjnej mającej na celu zapobieganie nawrotowej zakrzepicy, wliczając w to śmiertelną zatorowość płucną. Pacjenci onkologiczni mają dwukrotnie większe ryzyko nawrotu zakrzepicy w stosunku do pacjentów nie chorujących na nowotwór.

Obowiązujące wytyczne nie rekomendują profilaktyki przeciwkrzepliwej u wszystkich pacjentów z rozpoznaną chorobą nowotworową, a jedynie u tych z podwyższonym ryzykiem zdarzeń zakrzepowo-zatorowych [4]. Od lat standardem w leczeniu oraz profilaktyce przeciwkrzepliwej u chorych z nowotworem były heparyny: niefrakcjonowana (HNF), drobnocząsteczkowe (HDCz) oraz fondaparynuks. Opublikowanie w 2003 r. badania kliniczne wykazujące wyższość terapeutyczną, zarówno w zakresie bezpieczeństwa, jak i skuteczności, dalteparyny nad warfaryną, ustawiły HDCz standardem leczenia VTE [5].

Wprowadzenie do leczenia bezpośrednich doustnych antykoagulantów (DOAC), zarejestrowanych w Polsce, z grupy „ksabanów” o działaniu hamującym bezpośrednio czynnik Xa – rywaroksabanu, apiksabanu, edoksabanu oraz doustnego antagonisty dla trombiny o działaniu hamującym bezpośrednio na czynnik IIa – dabigatranu, stanowiło alternatywę dla stosowanych do tej pory pośrednich antykoagulantów: z grupy antagonistów witaminy K (warfaryna i acenokumarol) oraz heparyn. Pojawienie się nowych leków na rynku rozpoczęło międzynarodowe randomizowane badania kliniczne, aby określić możliwe rozszerzenie stosowania DOAC w profilaktyce

i leczeniu zakrzepicy związanej z nowotworem złośliwym (ZZNZ) (ang. *Cancer-Associated Thrombosis*, CAT). W związku z wysoką efektywnością terapeutyczną, porównywalną do warfaryny, a zarazem niskim ryzykiem wystąpienia krwawień w obrębie narządów krytycznych, DOAC stały się szansą na poprawę wyników leczenia farmakologicznego dla kolejnych grup chorych [6]. Wśród pacjentów z wysokim ryzykiem krwawień, a zarazem potrzebą efektywnego leczenia przeciwkrzepliwego nie można pominąć pacjentów z chorobą nowotworową. Na podstawie wyników badań ADAM-VTE [7], SELECT-D [8], Hokusai VTE Cancer [9] dokonano zmian wytycznych w roku 2019. Pozwalają one na stosowanie u pacjentów z ŻChZZ, poza HNF, HDCz i fondaparynuks, rywaroksabanu oraz w długotrwałym leczeniu dodatkowo edoksabanu. W przypadku pacjentów wysokiego ryzyka VTE, w trakcie chemioterapii przeciwnowotworowej podawanej ambulatoryjnie, w rekomendacjach *American Society of Clinical Oncology* [4] oraz *International Initiative on Thrombosis and Cancer* [10] znalazł zastosowanie również apiksaban, który dzięki wynikom otrzymanym w ramach badania CAVARAGGIO uzyskał aktualizację Charakterystyki Produktu Leczniczego z możliwością stosowania u chorych z nowotworem [11].

Główną zaletą stosowania w terapii DOAC jest szybki i przewidywalny efekt, brak potrzeby ciągłego monitorowania parametrów hematologicznych oraz niebolesna droga podania. Jednak nie są to leki pozbawione ograniczeń, do których zaliczamy przede wszystkim ryzyko krwawień oraz liczne interakcje lek-lek (ang. *Drug-Drug Interaction*, DDI). Zgodnie z badaniami przeprowadzonymi wśród pacjentów onkologicznych, najważniejszym aspektem leczenia ZZNZ jest brak wpływu na przebieg i skuteczność chemioterapii [12]. Mając na uwadze powyższe, leczenie CAT powinna poprzedzać dokładna analiza korzyści do ryzyka, uwzględniająca preferencje pacjenta [14].

Rywaroksaban jest selektywnym, bezpośrednim i odwracalnym inhibitorem czynnika Xa. Wpływa on zarówno na wytwarzanie trombiny, jak i na powstawanie skrzepu, natomiast nie hamuje samej trombiny ani nie wpływa na płytki krwi. Efekt działania jest zależny od dawki [14], a po podaniu doustnym wchłania się szybko i osiąga stężenie maksymalne (C_{max}) po 2–4 godzinach; biodostępność wynosi powyżej 80%. Przy podawaniu dawek powyżej 10 mg ważne jest przyjmowanie leku razem z pokarmem, dla zachowania wysokiej biodostępności [15]. Wykazuje znaczący poziom wiązania z białkami osocza, powyżej 90%, głównie z albuminami. Metabolizowany

jest z udziałem CYP3A4, CYP2J2, następnie wydany głównie przez nerki. Stanowi on substrat dla białek transportowych P-gp (P-glikoproteiny) oraz białka oporności raka piersi (ang. *Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP).

Apiksaban jest podobnym do rywaroksabanu silnie wybiórczym, odwracalnym i bezpośrednim inhibitorem miejsca aktywnego czynnika Xa, wywołującym tożsamy wpływ na hemostazę. Biodostępność wynosi około 50%, a C_{max} osiągane jest po 3–4 godzinach od podania doustnego. Nie wykazano wpływu posiłku na AUC (ang. *Area Under the Curve* – pole pod krzywą zależności stężenia od czasu) oraz stężenie maksymalne. Wykazuje wiązanie z białkami osocza krwi na poziomie około 87%. Ulega metabolizmowi z wykorzystaniem CYP3A4/5 oraz jest substratem do P-gp i BCRP. Jego eliminacja przebiega głównie z kałem i tylko w około 25% wydany jest przez nerki [16].

Edoksaban hamuje selektywnie, odwracalnie i bezpośrednio czynnik Xa oraz proteazę serynową, na końcu wspólnego szlaku kaskady krzepnięcia, dając podobny do apiksabanu efekt farmakodynamiczny. Spośród wymienionych charakteryzuje się najszybszym działaniem, uzyskując stężenie maksymalne w czasie 1–2 godzin. Pokarm wykazuje minimalny wpływ na biodostępność, która osiąga około 62%. Charakteryzuje się dwufazową dystrybucją oraz wiązaniem z białkami osocza krwi na poziomie blisko 55%. Metabolizowany jest przy udziale CYP3A4/5, stanowi substrat dla P-gp, a jeden z aktywnych metabolitów również dla OATP1B1 (polipeptydowego transportera anionów organicznych). Eliminacja przebiega przez nerki oraz z kałem [17].

Interakcje zachodzące pomiędzy lekami są istotnym problemem przy wdrażaniu terapii antykoagulacyjnej. Podawanie jednocześnie leków wpływających na stężenie DOAC we krwi, ich metabolizm oraz wydalanie skutkować może zarówno zwiększonym ryzykiem krwawień, jak i niepowodzeniem leczenia przeciwkrzepliwego.

Istnieją trzy główne typy interakcji, które trzeba rozważyć przy stosowaniu DOAC: czynniki wpływające na wydalanie nerkowe, czynniki wpływające na metabolizm wątrobowy i czynniki wpływające na hemostazę [19].

Ze względu na zmienności w wychwycie oraz mechanizmach klirensu poszczególnych DOAC, należy oceniać bezpieczeństwo i efektywność terapii indywidualnie dla każdego z leków. Dla prawidłowego osądzenia znaczenia klinicznego interakcji należy uwzględnić wpływ na klirens, enzymy cytochromu P450 oraz P-gp, BCRP nie tylko dla wszystkich współstosowanych leków, ale również dla chorób współistniejących [20]. Połączenia innych schorzeń pacjenta oraz oddziaływania zażywanych leków na różne mechanizmy farmakokinetyczne może mieć duże znaczenie dla ekspozycji na działanie leku przeciwkrzepliwego [15]. W przypadku pacjentów z chorobą nowotworową należy zwrócić szczególną uwagę na funkcjonowanie nerek, wątroby, zwiększone ryzyko krwawień w wyniku trombocytopenii powiklanej po chemioterapii, niedożywieniu oraz wyniszczeniu organizmu.

Chorzy zmagający się z niewydolnością wątroby narażeni są na krwawienia i zakrzepicę w większym stopniu niż osoby zdrowe [21]. Zaburzenia w metabolizmie wpływają znacząco na działanie wszystkich DOAC, stąd przeciwwskazanie do stosowania tej grupy leków u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami funkcjonowania wątroby (Child–Pugh C). Metabolizm wątrobowy ma największy wpływ na apiksaban. Ze względu na wysoki wpływ metabolizmu wątrobowego na siłę działania wszystkich DOAC, w każdym przypadku niewydolności wątroby (Child–Pugh B) należy indywidualnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka [18]. Dla rozważania interakcji zachodzących na poziomie wątrobowym największy wpływ mają silne induktory oraz inhibitory CYP3A4 oraz P-gp, z którymi powinno unikać się stosowania wszystkich DOAC [14, 16, 17]. Co ciekawe, dużo większe znaczenie dla wystąpienia

Tabela 1. Najważniejsze parametry farmakokinetyczne dla rywaroksabanu, edoksabanu oraz apiksabanu [6, 18].

Table 1. The most important pharmacokinetic parameters of rivaroxaban, edoxaban and apixaban [6, 18].

	Rywaroksaban	Edoksaban	Apiksaban
Biodostępność	>80% (zależna od posiłku)	62%	50%
Objętość dystrybucji po ustaleniu się stanu równowagi (V_{dss}) [L]	50	107	21
Wiązanie z białkami osocza	> 90%	~ 55%	~ 87%
Biologiczny okres półtrwania leku ($t_{0.5}$) [h]	5–9 (w podeszłym wieku 11–13)	10–14	12
Czas osiągnięcia stężenia maksymalnego leku (T_{max}) [h]	2–4	1–2	3–4
Metabolizm	CYP3A4/5; CYP2J2	CYP3A4 (minimalny)	CYP3A4/5
Substrat dla	P-gp, BCRP	P-gp, OATP1B1	P-gp, BCRP
Eliminacja	Nerki ~ 35%	Nerki ~ 50%	Nerki ~ 25%

Tabela 2. Zestawienie interakcji leków przeciwnowotworowych z DOAC.

Table 2. The list of interactions between anticancer drugs and DOAC.

	Mechanizm	Apiksaban	Rywaroksaban	Edoksaban
Etopozyd	Słaby inhibitor CYP3A4	Istnieje ryzyko, stosować ostrożnie	Istnieje ryzyko, stosować ostrożnie	
Paklitaksel	Średni induktor CYP3A4	Unikać stosowania	Unikać stosowania	
Winblastyna	Silny induktor CYP3A4	Unikać stosowania, przeciwwskazany	Unikać stosowania, przeciwwskazany	Unikać stosowania, przeciwwskazany
Docetaksel, winkrystyna, winorelbina	Słaby induktor CYP3A4	Istnieje ryzyko, stosować ostrożnie	Istnieje ryzyko, stosować ostrożnie	
Doksorubicyna	Silny induktor P-gp, słaby inhibitor CYP3A4	Unikać stosowania, przeciwwskazany	Unikać stosowania, przeciwwskazany	Unikać stosowania, przeciwwskazany
Idarubicyna	Słaby inhibitor CYP3A4	Istnieje ryzyko, stosować ostrożnie	Istnieje ryzyko, stosować ostrożnie	
Ifosfamid, Cyklofosfamid, Lomustyna	Słaby inhibitor CYP3A4	Istnieje ryzyko, stosować ostrożnie	Istnieje ryzyko, stosować ostrożnie	
Imatinib	Silny inhibitor P-gp, średni inhibitor CYP3A4	Przeciwwskazany	Przeciwwskazany	Przeciwwskazany
Sunitinib	Silny induktor P-gp	Unikać stosowania, przeciwwskazany	Unikać stosowania, przeciwwskazany	Unikać stosowania, przeciwwskazany
Wemurafenib	Średni induktor CYP3A4	Unikać stosowania	Unikać stosowania	
Nilotinib, Lapatinib	Średnio-silny inhibitor P-gp, słaby inhibitor CYP3A4	Wymaga dostosowania dawki	Wymaga dostosowania dawki	Wymaga dostosowania dawki
Dasatinib	Słaby inhibitor CYP3A4	Istnieje ryzyko, stosować ostrożnie	Istnieje ryzyko, stosować ostrożnie	
Abirateron	Średni inhibitor CYP3A4, silny inhibitor P-gp	Przeciwwskazany	Przeciwwskazany	Przeciwwskazany
Enzalutamid	Silny induktor CYP3A4, Silny inhibitor P-gp	Przeciwwskazany	Przeciwwskazany	Przeciwwskazany
Bikalutamid	Średni inhibitor CYP3A4	Wymaga dostosowania dawki	Wymaga dostosowania dawki	
Tamoksyfen	Silny inhibitor P-gp, słaby inhibitor CYP3A4	Wymaga dostosowania dawki	Wymaga dostosowania dawki	Wymaga dostosowania dawki
Anastrozol	Słaby inhibitor CYP3A4	Istnieje ryzyko, stosować ostrożnie	Istnieje ryzyko, stosować ostrożnie	
Cyklosporyna	Silny inhibitor P-gp, średni inhibitor CYP3A4	Wymaga dostosowania dawki	Wymaga dostosowania dawki	Wymaga dostosowania dawki
Takrolimus	Silny inhibitor P-gp, słaby inhibitor CYP3A4	Wymaga dostosowania dawki	Wymaga dostosowania dawki	Wymaga dostosowania dawki
Deksametazon	Silny induktor CYP3A4 i P-gp	Unikać stosowania, przeciwwskazany	Unikać stosowania, przeciwwskazany	Unikać stosowania, przeciwwskazany
Prednizon	Średni induktor CYP3A4 i P-gp	Unikać stosowania	Unikać stosowania	
Sirolimus	Słaby inhibitor CYP3A4 i P-gp	Istnieje ryzyko, stosować ostrożnie	Istnieje ryzyko, stosować ostrożnie	

klinicznie istotnej interakcji ma połączenie inhibitora CYP3A4 z inhibitorem P-gp niż zastosowanie połączenia induktorów lub pojedynczego inhibitora [22].

Pacjenci, u których doszło do uszkodzenia nerek mają zwiększone ryzyko powstawania zakrzepów oraz epizodów krwawienia. Wszystkie DOAC są eliminowane przez nerki, dlatego ważna jest ocena funkcjonowania nerek. Bezpośrednim doustnym antykoagulantem usuwanym w najmniejszym stopniu przez nerki jest apiksaban i powinien być on rozważany u takich pacjentów. Spośród leków mających wpływ na funkcjonowanie nerek należy zwrócić uwagę na: NLPZ, diuretyki, inhibitory

konwertazy angiotensyny, sartany oraz leki immunosupresyjne. Współstosowanie wymienionych substancji z DOAC nie wymaga dostosowywania dawki, jednak należy regularnie monitorować funkcje nerek. Modyfikacja dawkowania oparta jest o klirens kreatyniny. Wartościami progowymi, przy których rekomendowane są redukcje dawek są kolejno 50, 30, 15 ml/min, przy czym ostatnia z nich stanowi przeciwwskazanie do dalszego stosowania [18].

Wciąż mało jest danych na temat stosowania DOAC u pacjentów ze skrajnymi masami ciała. Na podstawie danych przedstawionych przez *International Society of Thrombosis and Haemostasis*

stosowanie standardowych dawek jest bezpieczne oraz skuteczne dla pacjentów z masą ciała do 120 kg [23]. Z drugiej strony w populacji pacjentów z niską masą ciała, poniżej 60 kg, ciężko określić funkcjonowanie nerek, ponieważ często dochodzi do przeszacowania ze względu na małą ilość tkanki mięśniowej. Dodatkowo obniżona masa ciała może być powiązana z przebiegającym wyniszczeniem organizmu oraz niedożywieniem, co predysponuje do pojawienia się działań niepożądanych stosowania leków przeciwkrzepliwych. W związku z tym sugerowane jest monitorowanie leczenia, jeżeli nie ma alternatywnej terapii antykoagulacyjnej. Aktualne zalecenia wskazują na możliwość oznaczania stężenia DOAC celem zarządzania ryzykiem wystąpienia powikłań, w tym przy występowaniu interakcji międzylekowych, a także w celu potwierdzenia laboratoryjnej efektywności stosowanej terapii [24, 25].

Istotne znaczenie dla pojawiania się krwotoków ma interakcja z innymi lekami wpływającymi na hemostazę. Równoczesne stosowanie preparatów o działaniu przeciwkrzepliwym z wykazującymi właściwości przeciwplatekcyjne oraz antyagregacyjne, jak NLPZ, inhibitory P2Y₁₂ oraz kortykosteroidy, daje wysokie ryzyko krwawień i powinno być unikane.

Ze względu na wysokie ryzyko krwawień DOAC nie powinien być stosowany u pacjentów z nowotworami górnego odcinka przewodu pokarmowego [13, 26].

W celu prawidłowego stosowania DOAC ważne jest uważne szukanie możliwych błędów lekowych oraz pilnowanie prawidłowego stosowania leków, uwzględniając odpowiednie wskazania, interakcje, potencjalne ryzyko oraz pamiętając o odpowiedniej edukacji pacjenta [27, 28]. Zgodnie z wytycznymi, przeciwwskazanie do stosowania DOAC w leczeniu ŻChZZ u pacjentów z chorobą nowotworową jest w przypadku klirensu kreatyniny <25 ml/min dla apiksabanu oraz <30 ml/min dla rywaroksabanu oraz edoksabanu, niewydolności wątroby Child-Pugh C oraz równoczesnego podawania silnego podwójnego inhibitora/induktora CYP3A4 i P-gp dla rywaroksabanu i apiksabanu lub inhibitora/induktora P-gp dla edoksabanu [26, 29]. Należy rozważyć działanie wszystkich stosowanych leków w terapii pacjenta oraz, poza interakcjami lek-lek, określić ich wpływ na funkcjonowanie nerek i wątroby.

Przy wyborze odpowiedniego leczenia nie można pominąć czynników takich jak wiek pacjenta, płeć, przebyte zabiegi chirurgiczne oraz nudności i wymioty związane z chemioterapią [30].

Zastosowanie bezpośrednich doustnych antykoagulantów w CAT niesie za sobą wiele korzyści dla pacjentów. Jednakże, każda decyzja o włączeniu

DOAC musi być podejmowana indywidualnie z dokładną oceną ryzyka oraz wglądem w stosowane protokoły chemioterapii w celu wykluczenia interakcji. Nie można zapominać, że pomimo wysokiej śmiertelności związanej z VTE, to ograniczenie skuteczności leczenia onkologicznego przez DDI jest równie groźne dla zdrowia i życia pacjenta. Stosowanie DOAC w CAT wymaga ciągłych badań, ale jest szansą na zmniejszenie ryzyka zgonu związanego z zakrzepicą oraz łatwiejszą kontrolę i bardziej przyjazną dla chorych drogę podania.

Piśmiennictwo

- Sørensen HT, Mellemkjær L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of Cancers Associated with Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* [Internet]. 2000 Dec 21 [cited 2021 Mar 30]; 343(25): 1846–1850. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM200012213432504>.
- Noble S, Pasi J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer* [Internet]. 2010 Apr 13 [cited 2021 Mar 30]; 102(Suppl 1): S2–S9. Available from: <http://pmc/articles/PMC3315367/>.
- Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy [10]. *J Thromb Haemost*. 2007; 5(3): 632–634.
- Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2020; 38(5): 496–520.
- Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-Molecular-Weight Heparin versus a Coumarin for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 Jul 10 [cited 2021 Mar 30]; 349(2): 146–153. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa025313>.
- Grześk G. Therapeutic monitoring of direct oral anticoagulants – a 8-year observational study. *Acta Hematol Pol*. 2021; 52, 4: 147–153.
- McBane RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, Zemla T, Ashrani A, Tafur A, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(2): 411–421.
- Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an oral factor xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: Results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*. 2018; 36(20): 2017–2023.
- Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018; 378(7): 615–624.
- Farge D, Frere C, Connors JM, Ay C, Khorana AA, Munoz A, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer [Internet]. Vol. 20, *The Lancet Oncology*. Lancet Publishing Group; 2019 [cited 2021 Mar 30]. p. e566–e581. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1473-2045\(19\)30336-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1473-2045(19)30336-5/fulltext).
- Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman M V., Connors JM, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med*. 2020; 382(17): 1599–1607.
- Noble S, Matzdorff A, Maraveyas A, Pisa G, Pisa G. Assessing patients' anticoagulation preferences for the treatment of cancer-associated thrombosis using conjoint methodology. *Haematologica* 2015; 100(11): 1486–1492.
- Khorana AA, Noble S, Lee AYY, Soff G, Meyer G, O'Connell C, et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2018; 16(9): 1891–1894.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego – Xarelto [Internet]. [cited 2021 Mar 30]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_pl.pdf.
- Foerster KI, Hermann S, Mikus G, Haefeli WE. Drug-Drug Interactions with Direct Oral Anticoagulants. *Clin Pharmacokinet*

- [Internet]. 2020; 59(8): 967–980. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40262-020-00879-x>.
16. Charakterystyka Produktu Leczniczego – Eliquis [Internet]. [cited 2021 Mar 30]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information_pl.pdf.
 17. Charakterystyka Produktu Leczniczego – Lixiana [Internet]. [cited 2021 Mar 30]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lixiana-epar-product-information_pl.pdf.
 18. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haesusler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *EP Eur*. 2021; 1–65.
 19. Chen A, Stecker E, A Warden B. Direct Oral Anticoagulant Use: A Practical Guide to Common Clinical Challenges. *J Am Heart Assoc*. 2020; 9(13): e017559.
 20. Kubitz D, Becka M, Mueck W, Halabi A, Maatouk H, Klause N, et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol*. 2010; Nov, 70(5): 703–712.
 21. Qamar A, Mph MV, Greenberger NJ, Sm RPG. Oral Anticoagulation in Patients. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2018; 71(19): 2162–2175. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109718336325?via%3Dihub>.
 22. Li A, Li MK, Crowther M, Vazquez SR. Drug-drug interactions with direct oral anticoagulants associated with adverse events in the real world: A systematic review. *Thromb Res*. 2020; 194(January): 240–245.
 23. Martin K, Davidson BL, Huisman M V, Moll S. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. 2016; 14(6): 1308–1313.
 24. Grześk G, Woźniak-Wisniewska A, Błażejowski J, Górny B, Wołowicz Ł, Rogowicz D, et al. The interactions of nintedanib and oral anticoagulants—molecular mechanisms and clinical implications. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(1): 1–19.
 25. Grześk G, Janiszewska E, Malinowski B, Kubica A, Wiciński M. Adherence in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran. *Kardiologia Polska. Via Medica* 2018; 76: 1562–1563.
 26. Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, Ashrani A, Bockenstedt PL, Chesney C, et al. NCCN Guidelines® insights cancer-associated venous thromboembolic disease, version 2.2018 featured updates to the NCCN guidelines. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw*. 2018; 16(11): 1289–1303.
 27. Sharma M, Krishnamurthy M, Snyder R, Mauro J. Reducing Error in Anticoagulant Dosing via Multidisciplinary Team Rounding at Point of Care. *Clin Pract*. 2017; 7(2): 72–74.
 28. Wiggins BS, Dixon DL, Neyens RR, Page RL, Gluckman TJ. Select Drug-Drug Interactions With Direct Oral Anticoagulants: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75(11): 1341–1350.
 29. NHS. Direct Oral Anticoagulant (DOAC) Interactions Patient Education. (May 2019):1–9.
 30. Streiff MB, Abutalib SA, Farge D, Murphy M, Connors JM, Piazza G. Update on Guidelines for the Management of Cancer-Associated Thrombosis. *Oncologist*. 2021; 26(1): e24–e40.