

# A vénás tromboembólia (VTE) korszerű diagnosztikája és kezelése – különös tekintettel az onkológiai betegekre

PFLIEGLER GYÖRGY

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Ritka Betegségek Szakértői Központ és Belgyógyászati Intézet, Ritka Betegségek Részleg, Debrecen

---

**Levelezési cím:**

Dr. Pfliegler György, Debreceni Egyetem Klinikai Központ,  
Ritka Betegségek Szakértői Központ és Belgyógyászati Intézet,  
Ritka Betegségek Részleg, 4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.,  
e-mail: g.pfliegler@gmail.com

**Közlésre érkezett:**

2017. június 29.

**Elfogadva:**

2017. július 17.

---

A malignus betegségeket gyakran kíséri a hemosztázis zavara, amely többnyire mélyvénás trombózisban (MVT), pulmonális embóliában (PE), együttes megnevezéssel vénás tromboembóliában (VTE) nyilvánul meg, nem kis mértékben hozzájárulva a hatékonyabb megelőzés ellenére sem csökkenő betegszámhoz. A szerző a jelen munkában a VTE korszerű diagnosztikájának és kezelésének fontosabb általános és onkológiai szempontjait tekinti át, támaszkodva saját korábbi, az epidemiológiai adatokat és a profilaxis kérdését tárgyaló közleményeire. *Magy Onkol* 61:267–274, 2017

**Kulcsszavak:** vénás tromboembólia, diagnózis, terápia, onkológia

*Deep vein thrombosis (DVT), pulmonary embolism (PE), or with the common name venous thromboembolism (VTE) are frequent manifestations of pathologic hemostasis in malignancies, thereby contributing to the large number of patients despite recent developments in thrombosis prevention. In the present paper up-to-date practice of diagnosis and therapy will be discussed partly based on the author's previous publications on epidemiology and prophylaxis of VTE in oncological patients.*

*Pfliegler G. Venous thromboembolism (VTE) – current diagnosis and therapy, with special attention towards oncologic patients. *Magy Onkol* 61:267–274, 2017*

**Keywords:** venous thromboembolism, diagnosis, therapy, oncology

## BEVEZETÉS

A mélyvénás trombózis (MVT) és a pulmonális embólia (PE), együttesen a vénás tromboembólia (VTE) a hatékony megelőzési lehetőségek ellenére is gyakori, esetenként halállal végződő kórkép az iparosodott, ún. „első” világban (1). Ennek több, jól vagy kevésbé jól ismert oka van, az ülő életmódtól az elhízáson, a korfá változáson át a trombogén mutációk (pl. FV Leiden) gyakoribb előfordulásáig (2). A szerzett kockázati tényezők közé tartoznak a rosszindulatú daganatos betegségek is, amelyek a népesség elöregedésével, a tumoros betegek túlélési esélyeinek javulásával egyre több embert érintenek. Mind a retro-, mind a prospektív tanulmányok alátámasztják, hogy a daganattal élőkben a VTE gyakori és nagy kihívás, hiszen a fokozott trombóziskészséghez nemegyszer vérzékenységi hajlam is társul (ún. „trombohemorrhágiás szindróma”), jelentősen megnehezítve a terápiát (3), amellet halálos szövődeményként olyankor is felléphet, amikor az alapbetegség még nem vezetne halálhoz, a tumorsejteket is tartalmazó trombusból leszakadó embólusoknak pedig a metasztázisképződésben van szerepük (1, 4, 5). Jellemző más alapbetegségben szenvedőkkel szemben a VTE nagyobb ismétlődési hajlama is, amely antikoaguláns kezelés/másodlagos megelőzés alatt is bekövetkezhet. Kialakulására hajlamosít a női nem, a fiatalabb életkor, a korábbi VTE, a gyomor-bél rendszeri vagy tüdődaganat, szövétileg az adenokarcinóma, illetve a metasztázisok megléte (6). A daganatos betegek fokozott VTE-kockázatáért mind a daganattal, mind a kezeléssel összefüggő tényezők felelnek, amikhez a beteg általános állapotából, társbetegségeiből, esetleges veleszületett vagy szerzett trombofiliájából adódó további rizikótényezők társulnak. A jelen munkának az epidemiológiai és patogenetikai szempontok részletes tárgyalása meghaladja a kereteit, így utalunk mások és saját korábbi áttekintéseinkre a témakörben (7–9). Bizonyos tényezők rövid tárgyalása azonban nem kerülhető meg, mivel a VTE diagnózisát mindenkor a megalapozott klinikai gyanúra (ún. „clinical probability”), a vizsgálatokat pedig, különösen, ha azok drágák és/vagy invazívak, vizsgálat előtti valószínűségi elemzésre („clinical pretest probability”) kell alapozni (10). A *beteg-tényezők* közé tartoznak – a teljesség igénye nélkül – az idősebb (60–65 év feletti) életkor, a súlyos társbetegségek (pl. fertőzések, krónikus obstruktív tüdőbetegség: COPD) megléte, a három napot meghaladó részleges vagy teljes mozgáskorlátozottság, az elégtelen folyadékbevitel, a veleszületett trombofília, ha a beteg kórelőzményében trombózis és/vagy embólia fordult elő (akár évekkor korábban is), az egyidejű gyulladás megléte, a jelentős elhízás (BMI>30) stb. A *daganattényezők* közül a tumor elhelyezkedése, mérete (képez-e mechanikai vérelfolyási akadályt), stádiuma és szöveti felépítése, valamint az általa esetlegesen termelt prokoaguláns anyag a legfontosabbak, amelyek jól követhető jelzői a keringő véralvadási tényezők, mint például a FVIII, a FV, a FIX, a FX magasabb aktivitása, a fokozott intravazális alvadás jeleként a fibrin lebomlási termékei (FDP) meg-

jelenése. Az utóbbi egy-két évtizedben pedig a sejtes és molekuláris háttérből is egyre több, a véralvadást aktiváló tényező vált ismertté. A teljesség igénye nélkül néhány közülük: a szöveti faktor fokozott expressziója, a tumorsejtek felszínén az alvadási faktorokat vonzó és aktiválódásukat elősegítő negatív töltésű foszfatidilszerinek felszaporodása, a proteázaktivált receptorok (PARs) megjelenése, amelyek, legalábbis részben, felelősek a tumorsejtek agresszivitásáért. Nem elhanyagolható az ún. mikrovezikulumok (MV) szerepe sem, amelyek elsősorban a foszfatidilszerinben gazdag membránszerkezetek lefűződése, és többek között alvadásaktiváló tulajdonságúak. Számos további molekuláris tényezőre is fény derült, így például a tumorsejtek termelte mucin, a mátrixmetalloproteázok, amelyek a trombocitadús mikrotrombusok képzésében bírnak jelentős szereppel. A részleteket illetően utalunk mások és a magunk korábbi összefoglaló munkáira (7–9, 11, 12). A VTE a diagnózistól számított első néhány hónapban a leggyakoribb (13), azonban nemegyszer meg is előzheti a diagnózist, ahogy az történt az első leíró, Trousseau esetében is, másfél évszázaddal ezelőtt.

Több hazai áttekintés (7, 12) hívta fel már közel egy évtizede a figyelmet arra, hogy az egyébként indokolt és hatásos kemoterápiás (KT) protokollok nem kis része sajnos trombogén, mint a hormon (pl. tamoxifen) is tartalmazó kombinációk emlőrákban: 5-FU, ill. egyéb KT + antiösztrogén, prosztatatarákban: KT + hormon, nőgyógyászati tumorokban kombinált kemo-radioterápia esetén. Gyógyszercsoportonként a kemoterápiás készítmények eltérő mechanizmussal fokozhatják a trombózishajlalmot, így az anyagcseregátlók (5-FU, citozin-arabinozid, gemcitabin) endotélkárosítást, TF-felszabadulást, trombocitózist okoznak, az L-aszparagináz a prokoagulánsok fokozott aktivitását, az endogén antikoagulánsok aktivitásának csökkenését, az alkilálószerkezetek (pl. ciszplatin) vazokonstriktiót, az endotél- és perivaszkuláris sejtek károsodását, a mikropartikulumok felszaporodását válthatják ki, az immunmodulátorok, mint talidomid, lenalidomid (dexametazonnal) szerzett APC-rezisztencia indukálásával, endotélkárosodással járhatnak. A sor hosszan folytatható, az angiogenezisgátlókon át az interkaláló szerekig (7, 14).

A patomechanizmus (7, 12, 14, 15) sok esetben tisztázott, ezért minden onkológiai beteget a VTE kockázata szempontjából az első észlelésnél fel kell mérni. A VTE kialakulásának valószínűsége alapján a betegeket kis, közepes vagy nagy kockázati csoportba kell sorolni, a határok azonban értelemszerűen nem átjárhatatlanok, és ugyanazon beteg idővel másik csoportba kerülhet, tehát az újraértékelés időről időre elengedhetetlen gondozási feladat.

A kockázatfelmérés pontosságának elősegítésére számos ajánlás ismert. A laboratóriumi biomarkerek, amelyek a fokozott alvadákonyságot, illetve az *in vivo* létrejött alvadászt hivatottak igazolni, mint a D-dimer, önmagukban csak igen korlátozott értékkel bírnak, mivel gyakorlatilag szinte minden tumoros betegben emelkedett a szintjük. Hasonló jelenséggel találkozunk idősekben és várandósokban is, akikben a maga-

**1. TÁBLÁZAT.** A vénás tromboembólia (VTE) Khorana-féle kockázat-felmérése, malignus daganatos betegekben<sup>19</sup>

Betegjellemzők	VTE-kockázati pontérték
<b>Tumortípus</b>	
halmozottan nagy kockázat (gyomor, hasnyálmirigy, agy, vese, glióma)	2
nagy kockázat (tüdő, limfóma, nőgyógyászati, hólyag, here)	1
A kezelés előtti trombocitaszám ( $\geq 350$ G/l)	1
Hgb $< 100$ g/l vagy eritropoetin alkalmazása	1
Emelkedett fvs-szám ( $\geq 11$ G/l)	1
BMI $\geq 35$ kg/m <sup>2</sup>	1

A Khorana-pontrendszerben, ha az összesített pontérték  $\geq 3$ , tekintet nélkül arra, hogy a betegek kórházban vagy járóbetegként részesülnek-e kezelésben, a kemoterápia idejére indokolt a gyógyszeres VTE-profilaxis

sabb értékek többnyire szintén nem jelentik valódi, terápiát igénylő trombozist meglétét. A D-dimer-teszt megbízhatóságának növelésére (a VTE szempontjából aspecifikus túlzott érzékenysége csökkentésére) több hivatalos állásfoglalás ezért korfüggő normálértékek bevezetését javasolja, például 50 év felett a kort 10 ng/mL-rel megszorozva kapjuk meg a valós normálértéket, szemben a „gyári” fix, 500 ng/mL-rel [16]. A módszer daganatos betegekben is ajánlott [17]. Magas kórelőrejelző értékével kiemelkedik és ez ideig egyedülként validált a Khorana és munkatársai által tumoros betegek-re kidolgozott VTE-kockázati pontrendszer [13, 18], amelyet a Magyar Antitrombotikus Irányelv [19] (1. táblázat) is átvett.

A malignus kórképekben szenvedők gyógyszeres trombozismegelőzésének a kockázati tényezők változása, vérzékenységre hajlamosító tényezők megjelenése (például kezelés vagy csontvelői elégtelenség következtében kialakuló trombocitopénia) miatt mindig egyénre szabottnak kell lennie, amely, mint fentebb is utaltunk rá, időről időre újraértékelést, GPS-hasonlattal: „újratervezést” igényel.

## A VTE DIAGNÓZISA

A VTE megalapozott diagnózisa kórelőzményi, fizikális, laboratóriumi és képalkotó vizsgálati leleteken alapul. Első lépés a klinikai gyanú, amelyre a VTE jellegzetes és nem jellegzetes tünetei alapján gondoljunk, figyelembe véve a fent vázolt kockázati tényezők meglétét vagy hiányát is. A legáltalánosabban elfogadott ún. valószínűségi pontrendszer az alsó végtagi trombozistra a módosított Wells-kockázati rendszer [20], amely mind kórelőzményi, mind fizikális adatokat figyelembe vesz, és az interneten online is elérhető: <https://www.mdcalc.com/wells-criteria-pulmonary-embolism> (2. táblázat, a). A Wells-pontrendszer PE-re is kidolgozott, mellette elterjedt még az ún. módosított Genfi-pontrendszer is (2. táblázat, b) [21].

## Klinikai tünetek

Az általános tünetek elsősorban a gyulladás jelei: hidegrázás, borzongás, hőemelkedés, láz, különösen, ha a trombozishoz kifejezett vénagyulladás (flebitisz) is társul. A specifikus tünetek az adott vénák elhelyezkedési területétől függenek [22]. A végtagok nagy vénáinak elzáródásakor a jól ismert fizikális eltérések (ödéma, livid elszíneződés, melegség, fájdalom, funkciózavar) elsősorban akkor várhatók, ha magasra terjedő (v. femoralist, v. iliacaet vagy a felső végtagon a v. subclavia-t, v. axillariat) és az ér lumenét nagymértékben vagy teljesen kitöltő trombusról van szó, azonban akkor sem specifikusak, mivel több más kórkép, mint például cellulitisz, szuperficiális tromboflebitisz (SPFT), Baker-ciszta (alsó végtag), izomsérülés vagy limfödéma járhat hasonló tünetekkel. Az utóbbi kismencedencei, emlő- stb. daganatoknak gyakorta kísérője.

A fizikális tünetek kórjelző értékének növelésére régebben számos „specifikus” vizsgálati jelet (pl. a tibia előtti őrszem véna megjelenése: Pratt-jel, a tüszűmentésre, köhögésre jelentkező, a trombotizált véna lefutását követő fájdalom: Louvel-jel, de számos más is, mint a Bancroft-, a Moses-, a Ramirez-, a Lisker-, a Perthes-, a Löwenberg-jel stb.) írtak le, ezeket a ma orvosai azonban már nem vagy alig ismerik. Részletes leírásuk az érdeklődő számára elérhető [23]. A gyakorlatban megmaradt a Homans-jel, amely a térd rögzítését követően a lábfej dorzálflexiójakor a vádliban megjelenő fájdalom esetén pozitív, szenzitivitása 50% körüli.

Posztrombotikus szindrómás lábon sokszor nehéz biztosan megállapítani, hogy retrombozistról van-e szó, az elkülönítésben kompressziós ultrahang nyújthat segítséget [24].

Az alsó végtagi trombozist legsúlyosabb formáit külön névvel is szokás illetni, a phlegmasia alba dolens („tejláb”) a v. iliacaet is érintő elzáródás esetén alakulhat ki, a láb fehér, fájdalmas és duzzadt, az artériák összenyomása okozza. Phlegmasia coerulea dolens esetén a végtagból semmiféle vénás visszaáramlás nincs, a fájdalom szinte elviselhetetlen, az ödéma és a cianózis feltűnő, a primer artériás elzáródástól a mélykék szín különíti el.

A v. cava superior elzáródása hörgőrák, különösen a jobb felső lebeny érintettsége esetén fordulhat elő. Tünetei: a fej, a nyak, mindkét kar cianózisa, tágult, nem pulzáló vénákkal. Az arc, a karok és a mellkasfal felső része, főként reggelente, ödémás. A nyak körkörös duzzadt (Stokes-gallér). A nyomás és a vérellátási zavar miatti szervi tünetek, mint exoftalmusz, tininitusz, orrvérzés, köhögés, fokozódó nehézlégzés léphetnek fel.

A v. cava inferior egyes szakaszainak elzáródása az urogenitális, hasnyálmirigy-daganat, a retroperitoneális fibroszarkóma, limfóma, mieloproliferatív neoplazmák (MPN) rettegett szövödménye. A tünetek közül nem mindig vehetők észre a tágult hasfali vénák, amelyek általában az elzáródást követően egy héttel jelennek meg, három hónap alatt érve el legnagyobb méretüket. Az elzáródás helyének megítélésében a klinikai tünetek irányadók: a vesevénák beszájadzása alatti elzáródáskor a tág kollaterálshálózat a csípők, alhas, nemi szervek fölött észlelhető, kétoldali alsó végtagi, kezdetben az

**2. TÁBLÁZAT.** A módosított Wells-pontrendszer alsó végtagi mélyvénás trombózis (a) és a Wells-pontrendszer, valamint a genfi módosított pontrendszer pulmonális embólia gyanúja esetén (b)

<b>a) Alsó végtagi MVT-pontrendszer</b>	
<b>Feltétel</b>	<b>Pontszám</b>
Aktív malignus daganat (aktuálisan vagy 6 hónapon belüli kemoterápia vagy palliatív kezelés)	1
A vádli 3 cm-t meghaladó körfogat-növekedése az ellenoldalihoz képest, 10 cm-rel a tuberositas tibiae alatt mérve	1
Nem visszeres eredetű kollaterális vénák megjelenése	1
A tünetes lábon az ellenoldalihoz képest nagyobb, ujjbenyomatot megtartó ödéma	1
Az egész láb duzzanata	1
Érzékenység a vénák lefutása mentén	1
Paralízis, parézis vagy alsó végtagi gipszrögzítés	1
A közelmúltban 3 napnál hosszabb ágynyugalom, vagy általános vagy regionális anesztéziában végzett nagyobb műtét 12 héten belül	1
Igazolt korábbi mélyvénás trombózis	1
Egyéb, legalább annyira valószínű diagnózis lehetősége	-2

Értékelés: valószínű – nem valószínű:  $\geq 2$  pont: MVT „valószínű”;  $\leq 2$  pont: MVT „nem valószínű”

<b>b) PE-pontrendszerek (Wells- és módosított genfi kritériumok)</b>			
<b>Wells-feltétel</b>	<b>Pontszám</b>	<b>Módosított genfi feltétel</b>	<b>Pontszám</b>
MVT jelei	3	Kor (<65 év)	1
Más, alternatív kórisme nem magyarázza a tüneteket	3	MVT vagy PE a kórelőzményben	3
Tahikardia (pulzusszám 100 felett)	1,5	<1 hó: általános anesztéziában végzett műtét vagy lábtörés	2
$\geq 3$ nap immobilitás vagy $\leq 4$ hét műtét	1,5	Aktív szolid vagy hematológiai daganatos betegség, vagy a kezelés egy éven belül volt	2
MVT vagy PE a kórelőzményben	1,5	Egyoldali alsó végtagi fájdalom	3
Hemoptízis	1	Hemoptízis	2
Malignus alapbetegség	1	Pulzusszám 75–94	3
		Pulzusszám $\geq 95$	5
		Alsó végtagi véna érzékenysége tapintásra vagy ödéma	4

A PE klinikai kockázata:  $\geq 6$  pont: „nagyon valószínű”; 2–6 pont: „valószínű”;  $< 2$  pont: „kis valószínűségű”

A PE klinikai kockázata: 0–3 pont: alacsony, 4–10 pont: közepes,  $\geq 11$  pont: magas

ujjbenyomatot tartó, később indurálódó ödéma lép fel. A középső szakasz (vv. renales és vv. hepaticae között) elzáródása a köldök körül létesít tág kollaterális hálózatot. Nefrózisszindróma, gasztrointesztinális tünetek jelennek meg, a későbbiekben malabszorpcióhoz vezetve. A felső szakasz (vv. hepaticae felett) vénás kollaterálisai a köldök körül, ill. a processus xyphoideus alatt jelennek meg („caput medusae”). Hepatoszplenomegália, sárgaság, aszcitesz, májelégtelenség, ritkán nagy hasi fájdalom lép fel, vagyis a vv. hepaticae elzáródásával azonos képet ad (ún. Budd–Chiari-szindróma). A v. lienalis elzáródása önmagában igen ritkán következik be, többnyire a v. portae trombózisá-

nak szövődménye, tünetei: szplenomegália, tágult visszerek a gyomor funduszában, ugyanakkor normális májfunkciós lelet. A heveny elzáródás általában nagy fájdalommal, véres széklettel, melénával jár, az idült kialakulás tünete szegény, esetenként a nagy lép az egyedüli tünet.

A mezenterialis vénák elzáródása a malignus kórképek közül többnyire MPN, carcinomatosis peritonei szövődménye-ként lép fel, és rendszerint a v. mesenterica superiorra érinti. Tünetei a változó erősségű hasi diszkomfortérzéstől az akut hasig terjedhetnek, hosszabb távon azonban a lappangva jelentkező tünetek is kahektizálódáshoz vezetnek.

A v. renalis elzáródása fiatalokban többnyire akut tünetekkel (hányás, fehérjevizelés, hematuria, láz, leukocitózis, érzékeny és megnagyobbodott vese, vérnyomás-emelkedés), idősebbekben larváltabb formában jelentkezik, olykor az ismételt mikroembolizációk miatt kialakult „ismeretlen eredetű” kisvérköri nyomásfokozódás okának keresése vezet a helyes diagnózishoz.

A v. dorsalis penis trombózisa hátterében is állhatnak malignus kórképek (leukémiák, különféle karcinómák), jellegzetes megjelenési formája a priapizmus. Tartós fennállás esetén a corpus cavernosum fibrotizálhat, amely a későbbiekben lehetetlenné teszi a normális merevedést.

Az a. pulmonalis, illetve kisebb ágainak elzáródása (tüdőembólia) klinikuma szintén széles skálán mozog, a hemodinamikai instabilitástól, sokktól az apró köhécselésig, az esetleg csak később felfedezésre kerülő krónikus kisvérköri nyomásfokozódásig. Ezért nagyon fontos, hogy a klinikai jelek (MVT, a tartós immobilitás, a hirtelen jelentkező gyengeség, fulladás, véres köpet, mellkasi fájdalom, a pozitív D-dimer-teszt, újonnan megjelenő jobb kamrai nyomásfokozódás az EKG-n, műtét a közelmúltban stb.) megjelenésekor gondoljunk a PE lehetőségére. Daganatos betegekben nem ritka a (például a kezelés követésére végzett kontroll CT alkalmával) véletlenszerűen felfedezett, „néma” PE sem.

PE esetén daganatos betegekben különösen nagy jelentősége van az ún. „pretest probability test”-nek, vagyis a vizsgálat elrendelése előtti elemzésnek, érthető ezért, hogy a patogenetikai és diagnosztikai eszközök fejlődésével számos kockázatelemző módszer került kidolgozásra [25, 26]. A tüdőembóliát nagy valószínűséggel kizáró kockázati teszt (pulmonary embolism rule-out criteria, PERC) a gyakorlatban jól bizonyított [27]. A súlyossági, kimeneti besorolásra azonban más pontrendszerek is készültek, mint például a tüdőembólia-súlyossági pontrendszer (pulmonary embolism severity index score, PESI), annak egyszerűsített formája (SPESI), amelyet az Európai Kardiológusok Társasága is ajánl, és amely elsősorban annak eldöntésére szolgál, hogy a PE-vel diagnosztizált beteg alkalmas-e ambuláns kezelésre [28, 29]. Kis kockázatú (pontérték=0) egyének esetében a mortalitás 1,1%, ami – megfelelő szociális körülmények, gyógyszeresedés biztosított volta mellett – ambuláns kezelést tesz lehetővé. Ha a beteg pontértéke 1 vagy annál nagyobb, a mortalitás 8,9%, amely kórházi felvétel melletti érv. A SPESI értelemszerűen tehát csak a tüdőembólia diagnózisának felállítását követően alkalmazható. A SPESI könnyebben észben tartható, amellyel a RIETE (Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembólica) tanulmány közel ezer betegének retrospektív értékelése alapján éppolyan megbízható, mint bővebb elődje, a PESI [30]. Az ambuláns kezelésre alkalmasságnál a beteg szociális körülményei, a megbízható antikoaguláns-szedés feltételei is figyelembe veendőek. Ezek a kérdőívek úgynevezett kizárásos (rule-out) eszközök, vagyis csak akkor lehet a kis kockázatot kimondani, ha valamennyi kérdésre nemleges a válasz [3. táblázat].

**3. TÁBLÁZAT.** A tüdőembólia kizárásának feltételei. Egyszerűsített tüdőembólia-súlyossági index (SPESI) (15) az intézeti kezelés szükségességének megítéléséhez

Klinikai jellemző	Válasz	Válasz
A beteg 80 év feletti	nem	igen
A kórelőzményben daganatos betegség	nem	igen
A kórelőzményben krónikus kardiovaszkuláris betegség	nem	igen
Szívfrekvencia 110/min felett	nem	igen
A szisztolés vérnyomás 100 Hgmm alatt	nem	igen
Az O <sub>2</sub> -telítettség 90% felett	nem	igen
Mortalitási/súlyos morbiditási kockázat	1,1/1,5%	8,9/2,7%, ≥1 igen esetén

Természetesen csakúgy, mint a többi kérdőív, segítséget jelent és nem önmagában dönti el a beteg sorsát, az orvos szakszerűségére és egyéni felelősségére, amely esetenként – megindokolva – felül is írhatja a pontrendszerek sugallta döntéseket – ismeri el a német Gestaltpsychologie (alakpszichológia) elméletének alkalmazása. Ennek lényege: az egész (alak) észlelete több a részek egyszerű összegénél, az egész a részekhez képest elsődleges. A jelen értelmezésben ez azt jelenti, hogy egy tapasztalt klinikus személyre szabott döntése támaszkodhat az ajánlásokra és pontrendszerekre, de szükség esetén, megfelelően indokolva és dokumentálva másként dönthet vagy kell döntenie, például pulmonális embólia alapos gyanúja esetén negatív D-dimer mellett is helye van a képalkotóknak, esetenként pedig az antikoaguláns prompt elindításának. A klinikum (kórelőzmény, panaszok és tünetek) gyanúját a laboratóriumi és a képalkotó vizsgálatok igazolják (vagy vetik el).

### Laboratóriumi vizsgálatok

**Hemosztázis.** MVT és/vagy PE gyanúja esetén a D-dimer-meghatározás minden esetben elvégzendő, akkor is, ha tudjuk, hogy magasabb (álpozitív) D-dimer-értékek nemcsak terhességben vagy idősebb korban várhatók, hanem szövődménymentes műtétet követően, malignitásokban (trombózis nélkül), trauma után, gyulladásban, lipémiában, hemolízisben, emelkedett reumafaktor (anti-CCP) jelenlétében, májbetegségben, utóbbiban clearance-ének csökkenése miatt. Negatív előrejelző értéke viszont igen nagy, és különösen igaz ez az onkológiai betegekre [31]. A D-dimer értéke PE-ben általában magasabb, mint MVT-ben [32, 33]. A különféle D-dimer-kimutatói módszerek (ELISA, teljesvér-gyorsteszt stb.) között mind specificitásban, mind szenzitivitásban különbségek vannak, ezért egyrészt minden klinikai felhasználóhelynek tisztában kellene lennie a saját laboratóriuma által használt kit fontosabb tulajdonságaival,

másrészt például a D-dimer előrejelző értékére vonatkozó, különböző laboratóriumból származó adatok a fentiek miatt közvetlenül nem hasonlíthatók össze. Mivel a D-dimer a FXIII által már kereszttkötött fibrinháló lebomlási termékeit méri, emelkedett koncentrációja a teljes alvadási kaszkád végbemeneteléről tudósít. FXIII-deficiencia esetén viszont érthető módon a D-dimer értéke VTE-ben sem emelkedik (szemben a fibrindegredációs termékekével), sőt homozigóta egyéneknél koncentrációja nem is mérhető [34, 35]. A negatív D-dimer-teszt – leszámítva a nagyon ritka FXIII-deficienciát – tehát nagy valószínűséggel kizárja a VTE-t, vagyis érzékenysége nagy, a pozitív teszt alacsony specificitása miatt azonban mindenképp – a klinikai valószínűség csekély volta esetén is – további (képalkotó) vizsgálatokat indokol, illetve azok szükség szerinti ismétlését, a beteg szoros követését.

A D-dimer mellett elengedhetetlen a protrombinidő (PI); az aktivált parciális tromboplasztinidő (APTI) és a trombinidő (TI) meghatározása is, amellel szükséges a teljes vérkép, a máj- és a vesefunkció, valamint a gyulladás jeleinek (CRP, We) ismerete. Sajnos előfordul, hogy egyes kórházak helytelenül értelmezték költségtakarékosság jelszavával a fentiekből egyiket-másikat „kispórolják”. Miért nem szerencsés ez a gyakorlat?

A PI, APTI és TI elengedhetetlen alapot nyújtanak a későbbi antikoaguláns (nem frakcionált heparin, UFH; kis molekulatömegű heparin, LMWH; K-vitamin-antagonisták, VKA) hatásának követéséhez, kiszűrhető a lupusz antikoaguláns (LA) vagy esetleges faktorhiány, idejében észlelhető a szerzett hemofília (malignus kórképekben fokozott gyakoriságú) fellépte stb. Még az új, direkt hatású antikoagulánsok (DOAC) esetében is van értékes, „minden vagy semmi” információtartalmuk, ugyanis normális értékeik nagy fokban valószínűtlenné teszik a Xa- vagy IIa-gátló készítmény hatását.

**Vérkép.** UFH-, LMWH-kezelés indításakor a heparin indukálta trombocitopénia (HIT) gyanúja esetén a kiindulási trombocitaszám a viszonyítási alap, az alacsonyabb kiindulási trombocitaszám az antikoaguláns dózisának csökkentését indikálhatja, a hemoglobin/hematokrit érték hasznos segítség lehet esetleges vérzés esetén a mennyiség megítélésében.

Máj- és veseműködés, gyulladásos paraméterek. Nemcsak a beteg általános állapotának felmérése végett elengedhetetlen pontos ismeretük, hanem például a transzaminázok aktivitása heparin adása mellett megemelkedhet, ha nincs kiindulási alap, nincs mihez viszonyítani, Budd–Chiari-szindróma esetén pedig a terápia sikerességének egyik mérője lehet az enzimszint változása. A veseműködés pontos követése a biztonságos véralvadásgátló kezelés talán legfontosabb általános feltétele, hiszen mind az LMWH-k, mind a DOAC eliminációja (bár eltérő mértékben) túlnyomórészt a vesék által történik, ezért a veseműködés beszűkülésekor megnő a felhalmozódás veszélye, ami különösen idősebb betegekben akár végzetes vérzéseket is okozhat. A gyulladás mértéke a faktorok fokozott aktivitására hívhatja fel a figyelmet, mivel a legtöbb véralvadási tényező egyben ún. akutfázis-fehérje is.

## Képalkotó eljárások

A ma orvosa sok tekintetben egyszerűbb helyzetben van, mint néhány évtizeddel ezelőtti elődje, amikor számos, nemritkán invazív, de mindenképpen nehezkesebb módszer állt rendelkezésre. Ilyenek – a teljesség igénye nélkül – a flebográfia, az alsó végtagi és tüdőszcintigráfia, az impedancia-pletizmográfia, a termográfia stb., amelyek ma már nem vagy nagyon ritkán, speciális indokkal kerülnek alkalmazásra [36].

A végtagi és a hasi erek akut trombózisa kimutatásában ma döntő szerepe a színes Doppler-ultrahangnak van [24, 37, 38]. Információt ad az áramlás meglétéről-hiányáról, sebességéről és irányáról. MVT-re utaló közvetlen jelek: a véna lumene nem összenyomható és kiszélesedett, nincs benne áramlás. A módszer gyakorlott vizsgáló és megfelelő detektálófej esetén megbízható eredményt ad, amelynek mértéke azonban függ a vizsgált értől és az elváltozás mértékétől is, ezért mint minden, az „emberi tényező” által befolyásolt területen természetesen fontos az intézményesített minőségbiztosítás. Az iliofemorális, a femoropopliteális szakaszok, a vv. mesenteriales és a felső végtagi nagy vénák területén érzékenysége 90% felett van, kisebb szenzitivitással ugyan, de használható a lábszár és a kismedencei többi véna esetén is. Alkalmas emellett a felületes erek vizsgálatára, és adatok nyerhetők a vénák és az őket körülvevő szövetek szerkezetéről, a vénák működőképességéről, valamint a billentyűkről is. A trombusok kora is megbecsülhető, mivel a friss trombus alacsony echogenitású, egynemű szerkezetű, rendszerint elkülöníthető a vénafaltól, a krónikus (szervült) trombus fokozott echogenitású, rigidebb, inhomogén szerkezetű, a faltól nem különül el [24]. Felismerhetők az ún. lebegő trombusok is, miáltal értékes adathoz jutunk a pulmonális embólia kockázatáról is. A szín az áramlásnak a készülékhez való irányát jelzi (tehát nem feltétlenül kék a véna és piros az artéria). Alkalmas a Baker-ciszták, izomsérülések, hematómák kimutatására is, tehát az elkülönítő kórismében is értékes segítség.

Pulmonális embólia gyanúja esetén, ahol lehetőség van rá és a klinikai gyanú megalapozott, elsőként pulmonális CT-angiográfia, lehetőség szerint multidetektor/multislice CT (MDCT) választandó [39]. A korábbi módszerek, mint a perfúziós/ventillációs szcintigráfia, angiográfia csak ritkán, speciális indikációval jönnek szóba, körülményességük vagy az utóbbi esetén az invazivitás csekély, de mégsem nulla kockázatán túlmenően hátrányuk, hogy a mellkasnak a tüdőn kívüli szerveiről nem adnak képet. A korszerű spirál/helikális, vékony szeletes CT-angiográfia gyors, nem invazív vizsgálat, megbízhatósága, különösen negatív előrejelző értéke nagyfokú. A vizsgálat amellel más, az elkülönítő kórisme szempontjából szóba jövő kórképeket is kimutathat. Az éles képet egyetlen, kb. 20-25 másodperces lélegzet-visszatartás már biztosítja. Az újabb készülékek egyidejűleg több detektort használnak, amelyek egyetlen körforgás (a készülék a vizsgálat során a mozdulatlan asztal és beteg körül körbemegegy) során több síkból ad képet, amelyek vastagsága 1,25–2,5 mm-es szeletekből áll, tehát a szubssegmentális ágak is megbízhatóan leképezhetők.

## KEZELÉS

A VTE diagnózisának felállítása (esetenként alapos gyanúja) abszolút ellenjavallat hiányában az antikoaguláns kezelés azonnali elindítását teszi szükségessé. Az elmúlt évtizedek megszokott menete volt az UFH, majd egyre inkább LMWH kezdet után, átfedéssel a VKA indítása, majd önmagában alkalmazása, ha az INR elérte a 2–3 közötti értéket. A betegeket rendszerint 5–10 napig fekvőbetegként kezelték. Az új típusú direkt, orális alvadásgátlók (DOAC) megjelenése, a VTE megfelelő feltételek esetén egyre inkább járóbeteg-ellátás keretében történő kezelése jelentősen módosított a régi gyakorlaton. A DOAC egyes készítményei (rivaroxaban, apixaban) közvetlenül, LMWH-előkezelés nélkül is elkezdhetők, amellett az akut szakban néhány napos LMWH-bevezetéssel ajánlott dabigatran és edoxaban esetében sincs szükség a VKA-val történő, többnapos átfedő adásra.

A malignus tumorokban szenvedők a VTE (MVT, PE) kezelését illetően némiképpen eltérnek a többi betegben kialakuló új gyakorlattól. A VKA-k adása nem javallt, mivel alkalmazásuk során jelentős és kiszámíthatatlan a vérzésveszély, amely sokszor a terápiás szint alatti INR-nél is megjelenhet, másrészt pedig számos alkalommal észlelhető VTE akár terápiás INR feletti értéknél is, emellett sokszor a terápiás INR tartós elérése nehézkes és fenntartása labilis.

A DOAC (rivaroxaban, apixaban, edoxaban, dabigatran) látványos térhódítása ellenére a VTE területén (is), onkológiai betegekben a választandó antikoaguláns ma is az LMWH, mind terápiás, mind profilaktikus célra. A DOAC egyik tagját sem vizsgálták daganatspecifikus népességben, és a nagy tanulmányok kontrollkarja túlnyomórészt VKA-t jelentett, amellett az „aktív daganat” meghatározása sem volt mindig azonos. Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) apixaban kapcsán kiadott állásfoglalása az új, közvetlen, orális alvadásgátlók hatékonyságát, illetve biztonságosságát tumoros betegekben egyelőre nem látja igazolva [40]. Egy közelmúltbeli metaanalízis kilenc tanulmány adatai alapján pedig azt találta, hogy malignus betegséghez társuló trombózisban az LMWH adása szignifikánsan csökkentette a kiújulás kockázatát a VKA-hoz viszonyítva, míg a DOAC nem [41]. Ennek megfelelően a jelenlegi nagy irányelvek (ASCO NCCN, CHEST) egyike sem javasolja a DOAC rutinszerű alkalmazását aktív daganatos kórképekben. Jelenleg is több, nagy tanulmány van azonban folyamatban a ClinicalTrials.gov website tanúsága szerint, amelyek eredményei természetesen módosíthatják majd a jelen álláspontot. Meg kell jegyezni, hogy az LMWH-kkal történő tartós kezelés (másodlagos megelőzés) egyik érveként hangoztatott kezdeti megfigyelések, amelyek szerint az LMWH-knak pleiotróp antiangiogenetikus és ezért metasztázisgátló hatása lenne, ez ideig nem nyertek bizonyítást. Amint a beteg daganatmentessé vált és valamilyen oknál fogva antikoagulálása újfent szükségessé válik, természetesen – szoros követés mellett – a nem daganatos népességre vonatkozó elvek érvényesek.

Onkológiai járóbetegek primer antikoaguláns profilaxisa akkor indokolt, ha a tumor mellett egyéb tényezők (pl. trom-

bogén kemoterápia) is megtalálhatók. A kórházban fekvő betegek esetén, ellenjavallat hiányában indokolt a gyógyszeres profilaxis, hiszen szinte mindig fennáll több, azt indokoltá tevő körülmény (aktív tumor, akut betegség, csökkent mobilitás, kemoterápia stb.). Minden, malignitás miatt nagyműtetre kerülő betegben ugyancsak indokolt a gyógyszeres megelőzés, a műtét után legalább 7–10 napig, egyéb kockázat meglétekor (pl. nagy medencei, hasi műtét, mobilitáscsökkenés, elhízás, korábbi VTE stb.) 28–35 napig.

A VTE (MVT és/vagy PE) kezelése LMWH-val indokolt, az alkalmazási előiratban megadott terápiás dózisban alkalmazva a választott készítményt, amennyiben nincs valami olyan körülmény, amely dóziscsökkentést indokol (pl. beszűkült veseműködés, trombocitaszám-csökkenés stb.). Adásuk általában naponta kétszer történik, 4 órával az injekció beadását követően 0,6–1,0 E/ml antiXa aktivitást kell elérni, de amennyiben napi egyszeri adás mellett döntünk (ilyen kiszerezések is elérhetők), az érték magasabb: 1–2 E/ml.

Az onkológiai betegek korai VTE-kezelésében az egyébként is igen ritkán alkalmazott invazív beavatkozásoknak (trombolízis, trombektómia) még kisebb az indikációs köre (végtagvesztés, veseleállás stb.), és feltétlenül az adott eljárásban tapasztalt szakember szükséges elvégzéséhez.

Trombocitopéniás betegben, ha a vérlemezkeszám >50 G/L, általában nem szükséges a dóziscsökkentés, <50 G/L egyéni mérlegelés alapján, az 50 G/L határ eléréséig egyidejű trombocitapótlással folytatható a kezelés. Igen ritka alternatívaként a kivehető v. cava szűrő is szóba jöhet.

Ismételt trombózis esetén, ha a beteg warfarinon volt, LMWH-ra kell váltani, ha LMWH-n, célszerű 25%-kal növelni, illetve testtömegre kalibrálni a dózist. Jelentős segítséget adhat az antiXa-meghatározás is, annak megítélésére, hogy a gátlás terápiás tartományban van-e. Ha 5–7 nap alatt nincs érdemi javulás vagy romlás van, az adagolást mindenképpen antiXa-meghatározással kell vezérelni.

Néma (silent) PE. A korábbi állásponttal ellentétben, a RIETE regiszter adatai alapján, amely arra mutatott rá, hogy két héten belül e betegek nagy részében is tünetek lépnek fel, abszolút ellenjavallat hiányában ma egyértelműen ajánlott a kezelés, ami az ún. szubszegmentális PE-re (SSPE) is igaz [42].

Előrehaladott tumoros vagy végállapotú betegekben antikoaguláns adása csak abban az esetben indokolt, ha azzal a beteg életminőségén javíthatunk (pl. VTE-tünetek csökkentésével, fulladás, lábfeszülés stb.) [43].

A kezelés időtartama: a malignus alapbetegség miatt, amely önmagában az egyik legjelentősebb protrombotikus tényező, addig kell a kezelést folytatni, amíg a tumor aktív, illetve terápia zajlik, és abszolút ellenjavallat nem lép fel, vagyis egyszerűen fogalmazva, amíg a várható haszon a kockázatot meghaladja [38]. Amennyiben aktív tumor és kezelés már nincs, a döntéshez, hasonlóan a nem tumoros népességhez, az alábbi szempontokat kell figyelembe venni: disztális MVT, átmeneti kockázat: 3 hó; általában

≥6 hó. Van-e/ismertté vált-e súlyos/kombinált trombofília? Hatékony volt-e az akut szakasz kezelése? Milyen a reanalizáció („a maradék trombus terhe”)? Mennyire alakult ki kellő keringést biztosító kollaterálhálózat? Fennáll-e a régi (szerzett) trombofiliás tényező, ill. van-e újabb? Első vagy ismételt VTE volt-e? Továbbá figyelembe veendő a beteg körülményei, együttműködése, társbetegségei, esetleges relatív ellenjavallatok fellépte. Ajánlott az antikoagulálás befejezte után néhány héttel, különösen idiopátiás trombózisnál a D-dimert meghatározni, és ha emelkedett, vagy az ismételt mérés során tovább emelkedik, néhány hónapra visszaállítani az alvadásgátló kezelést. A reziduális vénás

elzáródás és a magas D-dimer-érték független kockázati tényezői a VTE ismétlődésének [34].

Összegezve a daganatos betegek antikoaguláns kezelésének irányelvét, a legfontosabb követendő elv, hogy mind az adagolás, mind az időtartam egyénre, személyre szabott legyen, amelynek a lehető legtöbb tényezőt figyelembe kell vennie, vagyis – egyszerűbben fogalmazva – döntésünket most is, akárcsak máskor, a beteg lehető legalaposabb ismeretében célszerű meghozni. Az elsőként választandó antikoaguláns a daganatos betegekben ma – mind a VTE megelőzésére, mind kezelésére – az LMWH. A DOAC ágensek kopogtatnak az ajtón; hogy beengedésük bölcs döntés lesz-e, az idő hivatott eldönteni.

## IRODALOM

- Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. VITAE. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 98:756–764, 2007
- Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol* 12:464–474, 2015
- Falanga A, Rickles FR. Management of thrombohemorrhagic syndromes (THS) in hematologic malignancies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007:165–171, 2007
- Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 166:458–464, 2006
- Connolly GC, Francis CW. Cancer-associated thrombosis. *Am Soc Hematol Education Book* 684–691, 2013
- Kyrle PA. Predicting recurrent venous thromboembolism in cancer: is it possible? *Thromb Res* 133(S2):S17–S22, 2014
- Blaskó Gy. Az antikoaguláns profilaxis és a kemoterápia. *Magy Onkol* 52:1939–1999, 2008
- Pfliegler G. Onkológiai betegek thromboemboliája, megelőzés és kezelés. *Focus Medicinæ* 10:10–13, 2008
- Pfliegler G. Thromboprophylaxis daganatos betegek esetén. *Klin Onkol* 1:121–128, 2014
- Gandara E, Wells PS. Diagnosis: use of clinical probability algorithms. *Clin Chest Med* 31:629–639, 2010
- Lima LG, Monteiro RQ. Activation of blood coagulation in cancer: implications for tumour progression. *Biosci Rep* 33:e00064, 2013
- Pfliegler G. Malignus kórképekben szenvedők thrombosisának néhány szempontja, különös tekintettel a kemoterápia szerepére. *Kardiovaszk Prev Rehab* 2:35–39, 2009
- Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol* 27:4839–4847, 2009
- Otten HM, Mathijssen J, ten Cate H, et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: an underestimated phenomenon. *Arch Intern Med* 164:190–194, 2004
- Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thromb Res* 118:555–568, 2006
- Raja AS, Greenberg JO, Qaseem A, et al. Evaluation of patients with suspected acute pulmonary embolism: best practice advice from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 163:701–711, 2015
- Wilts IT, Le Gal G, Den Exter PL, et al. Performance of the age-adjusted cut-off for D-dimer in patients with cancer and suspected pulmonary embolism. *Thromb Res* 152:49–51, 2017
- Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 111:4902–4907, 2008
- A thromboemboliák kockázatának csökkentése és kezelése. Szerk. Pfliegler G. *Orv Hetil* 52:2331–2403, 2009
- Wells PS, Owen C, Doucette S, et al. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA* 295:199–207, 2006
- Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M, et al. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 168:2131–2136, 2008

- Pfliegler G. Vénás thromboembolia. B+V Kiadó, Budapest 2002, pp. 127–139
- Pfliegler G. Vénás thromboembolia. B+V Kiadó, Budapest 2002, pp. 86–100
- Min SK, Kim YH, Joh JH, et al. Diagnosis and treatment of lower extremity deep vein thrombosis: Korean practice guidelines. *Vasc Specialist Int* 32:77–104, 2016
- Dutia M, White RH, Wun T. Risk assessment models for cancer-associated venous thromboembolism. *Cancer* 118:3468–3476, 2012
- Kline JA, Mitchell AM, Kabrhel C, et al. Clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2:1247–1255, 2004
- Kline JA, Courtney DM, Kabrhel C, et al. Prospective multicenter evaluation of the pulmonary embolism rule out criteria. *J Thromb Haemost* 6:772–780, 2008
- Jiménez D, Aujesky D, Moores L, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 170:1383–1389, 2010
- Zhou XY, Ben SQ, Chen HL, et al. The prognostic value of pulmonary embolism severity index in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Respir Res* 13:111–123, 2012
- Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 35:3033–3069, 2014
- Pulivarthi S, Gurram MK. Effectiveness of D-dimer as a screening test for venous thromboembolism: an update. *N Am J Med Sci* 6:491–499, 2014
- Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, et al. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. *Ann Intern Med* 144:812–821, 2006
- Tick LW, Nijkeuter M, Kramer MH, et al. High D-dimer levels increase the likelihood of pulmonary embolism. *J Intern Med* 264:195–200, 2008
- Cosmi B, Legnani C, Cini M, et al. The role of D-dimer and residual venous obstruction in recurrence of venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in cancer patients. *Haematologica* 90:713–715, 2005
- Gurram MK. Effectiveness of D-dimer as a screening test for venous thromboembolism: an update. *N Am J Med Sci* 6:491–499, 2014
- Karande GY, Hedgire SS, Sanchez, et al. Advanced imaging in acute and chronic deep vein thrombosis. *Cardiovasc Diagn Ther* 6:493–507, 2016
- Streiff MB, Bockenstedt PL, Cataland SR, et al. Venous thromboembolic disease. *J Natl Compr Canc Netw* 11:1402–1429, 2013
- Streiff MB, Agnelli G, Connors JM, et al. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolys* 41:32–67, 2016
- Kanne JP, Lalani TA. Role of computed tomography and magnetic resonance imaging for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Circulation* 12:115–121, 2004
- Agency EM. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002148/WC500107728.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf)
- Carrier M, Cameron C, Delluc A, et al. Efficacy and safety of anticoagulant therapy for the treatment of acute cancer-associated thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 134:1214–1219, 2014
- Tzoran I, Saharov G, Brenner B. Silent pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis in the lower limbs. *J Thromb Haemost* 10:564–571, 2012
- Shim HJ, Kim K, Hwang JE. The use of anticoagulants in terminal cancer patients admitted in hospice center. *N Am J Med Sci* 6:491–499, 2014