

# Thromboembolia malignus betegségekben

Gadó Klára dr. ■ Domján Gyula dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A malignus tumorok és a thrombosis között kétirányú a kapcsolat. Rosszindulatú daganatban gyakoribbak a thromboemboliás történések, az alvadási rendszer aktivációja a tumoros folyamat progresszióját, valamint a metasztázis-képződést segíti elő. A thromboembolia kialakulása lényegesen rontja a daganatos beteg túlélési esélyeit. A tumoros betegek között a második leggyakoribb halálok a thromboemboliás történés. Ennek hátterében több tényező is áll, például az új tumorelleses gyógyszerek egy része sokkal kifejezettebben fokozza a thrombosis kialakulásának esélyét, mint a hagyományos kemoterápiás szerek. A thrombosis kockázat mértéke függ a daganat típusától és igen nagy egyéni különbségeket is mutat. Adott beteget tekintve a thrombosis hajlam változik a betegség lefolyása során is. A malignus daganat miatt elvégzett sebészeti beavatkozások is fokozott thrombosis kockázatot eredményeznek. Egyre inkább középpontba kerül a tumoros betegek thrombosis kockázatának felmérése, és több ajánlás is foglalkozik a malignus daganatban szenvedő beteg thrombosisának megelőzésével és kezelésével. *Orv. Hetil.*, 2012, 153, 934–947.

**Kulcsszavak:** thrombosis, thromboprofilaxis, malignus tumor, LMWH, kemoterápia

## Thromboembolic events in malignant disorders

There is a bidirectional connection between tumors and thrombosis. On one hand, thromboembolic events are more frequent in cases of malignancies, on the other hand, proliferation of tumor cells, progression of the malignant process and metastasis formation are facilitated by the activation of the hemostatic system. Thromboembolic events are associated with a worse prognosis in case of patients with malignant diseases. Thromboembolism is the second most frequent cause of death in patients with malignant tumors. Mortality is twice as high in patients with thromboembolism compared to those without it. The incidence of thromboembolism shows an increasing tendency. There has been a 28% increase among hospitalized cancer patients between 1995 and 2003. One reason is that the new anti-tumor agents have more pronounced prothrombotic activity than those of traditional chemotherapeutic drugs. Assessment of the thrombotic risk of cancer patients becomes more important. Several guidelines have been published concerning the prevention and treatment of thromboembolism in patients with malignancy. The risk of thrombosis is influenced not only by the type of malignancy but there are also large individual differences. Furthermore, the risk of thrombosis changes during the disease process in the same patient. Perioperative thromboprophylaxis is a very important issue considering oncologic surgery. Thromboprophylaxis of oncologic patients has a high significance in respect of morbidity and mortality. However, thromboprophylaxis may also cause serious complications thus the correct risk assessment of cancer patients is very important. *Orv. Hetil.*, 2012, 153, 934–947.

**Keywords:** thrombosis, thromboprophylaxis, malignant tumor, low molecular weight heparin, chemotherapy

(Beérkezett: 2012. április 13.; elfogadva: 2012. május 10.)

### Rövidítések

APL = akut promyelocytás leukaemia; ATRA = csupa-transz-retinsav; bFGF = basic fibroblast growth factor; CP = cancer procoagulant; EPO = eritropoetin; HGF = human growth factor; LMWH = kis molekulásúlyú heparin; MVT = mély-

vénás thrombosis; PAI-1 = plazminogénaktivátor inhibitor-1; PE = tüdőembolia; TF = tissue factor; TFPI = szöveti faktor jelátviteli út gátló; UFH = nem frakcionált heparin; VEGF = vascular endothelial growth factor; VOD = veno-okklúzív betegség; VTE = vénás thromboembolia

A thrombosis és a malignus betegségek közti kapcsolat gondolata *Armand Trousseau-tól* származik, 1865-ből [1]. A róla elnevezett szindróma ismétlődő thromboembolia vagy migráló thrombophlebitis kialakulását jelöli olyan betegekben, akiknél a háttérben rosszindulatú daganatos betegség áll, amelynek jelenlétére, előfordul, csak évekkkel később derül fény [2]. A sors fanyar fintora, hogy két évvel később, a saját magán diagnosztizált alsó végtagi duzzanat, mélyvénás thrombosis a gyomorrák előfutára volt, amely nem sokkal a felfedezését követően Trousseau halálát követelte.

Az azóta eltelt időszak alatt sok ismeret gyűlt össze arra vonatkozóan, hogy miért és hogyan függ össze a vérrögképződés a rosszindulatú daganatokkal. A malignus tumorok gyakoribbá válása és a daganatellenes kezelések széles körű alkalmazása a mindennapi gyakorlat kérdésévé tette a thromboprofilaxis alkalmazását bizonyos körülmények között. Hogy melyek legyenek ezek a „bizonyos körülmények”, arról egyre több irányelv rendelkezik.

### Thromboembolia gyakorisága rosszindulatú daganat esetén

A vénás thromboembolia (mélyvénás thrombosis és tüdőembolia együttesen, VTE) éves előfordulása 1,5/1000 lakos. Az életkor növekedésével az incidencia is nő. A betegek 30–40%-ában tünetekkel járó tüdőembolia alakul ki [3]. A kezeletlen tüdőembolia mortalitása 25%, míg a megfelelően alkalmazott alvadásgátló kezeléssel a kezdeti időszak halálózása kevesebb mint 2%-ra csökkenthető. A diagnózist követő három hónapon belül a mortalitás kockázata 10–15% a kezelés ellenére is, és ez a magas érték leginkább a társbetegségeknek tulajdonítható [4].

A VTE igen gyakran ismétlődően alakul ki: a betegek 30%-ában 10 éven belül újabb epizód jelentkezik. Az ismétlődés kockázata a legnagyobb az első 6–12 hónap során. Számos egyéb tényező is növeli az ismétlődés kockázatát: így az emelkedett testtömegindex, a különböző thrombophilias tényezők, az emelkedett D-dimerérték, az úgynevezett „idiopathias VTE”, valamint malignus tumor jelenléte [5].

A VTE szövődményeként kialakuló postthromboticus szindróma, lábszárfekély és pulmonalis hypertonia szintén jelentős morbiditási tényezőt jelent. A postthromboticus szindróma éves incidenciája 7,6/100 000, a lábszárfekélyé 18/100 000 lakosra vonatkoztatva, míg a pulmonalis hypertonia gyakorisága évi 6,5/egymillió (egyesült államokbeli adat) [6].

Sokszor tapasztaljuk, hogy a thromboemboliás esemény bekövetkezte az első olyan történést, amely felhívja a figyelmet a jelen lévő, de mindaddig ismeretlen daganatos betegségre. A vénás thromboemboliás események 18%-ának háttérben malignus daganatos betegség áll. Az ismeretlen eredetű VTE-esetek 10%-ában egy-két éven belül tumor igazolódik. Ötven év felett ismeretlen

1. táblázat | Vénás thromboembolia gyakorisága az egyes tumortípusokban [9] (Nature Publishing Group engedélyével)

Lokalizáció	MVT/PE gyakorisága 10 000 lakosra vonatkoztatva
Fej-nyak	16
Húgyhólyag	22
Emlő	22
Nyelőcső	43
Uterus	44
Cervix	49
Prostata	55
Tüdő	61
Végbél	62
Máj	69
Colon	76
Leukaemia	81
Vese	84
Gyomor	85
Lymphoma	96
Pancreas	110
Agy	117
Petefészek	120

eredetű VTE kialakulása esetén tumorkeresést indokolt végezni [7].

A daganatos betegség a thrombosis kockázatot hétézszeresre növeli. Egyes tumortípusokban ez elérheti a 28-szoros értéket [8].

Legnagyobb mértékben a hematológiai malignitások, a tüdőtumor, a gastrointestinalis daganatok, az agy- és vesedaganat, valamint a távoli metasztázist adó tumorok fokozzák a thrombosis kockázatot [8, 9] (1. táblázat).

Kemoterápiában részesülő, kórházban kezelt daganatos betegekben a thrombosis előfordulása egyre növekvő tendenciát mutat: míg 1995-ben 3,9%, addig 2002/2003-ban már 5,7% volt, ami 46%-os emelkedést jelent. Ennek háttérben egyrészt a képalkotó eljárások kiterjedtebb alkalmazása, ezek nagyobb felbontóképessége állhat, valamint az a körülmény is, hogy manapság intenzívebb kemoterápiás rezsimet alkalmazunk [10]. Az újabb daganatellenes szereket (bevacizumab, talidomid, lenalidomid) tartalmazó protokollok használata szintén hozzájárulhat a thrombosis-előfordulás növekedéséhez.

A tumoros betegekben alkalmazott thromboprofilaxis során a thrombosis ismételt kialakulásának és a vérzéses szövődményeknek is nagyobb a kockázata, mintegy kettő-négyszerese a valószínűsége a nem tumoros betegekhez képest [11].

### Tumoros betegek prognózisa vénás thromboembolia előfordulása esetén

VTE kialakulása esetében a tumoros beteg életkilátása rosszabb. Akut thromboticus esemény kialakulását kö-

vetően négy-nyolcszor nagyobb valószínűséggel hal meg a beteg, ha a VTE tumoros betegséghez társul, mintha nem daganatos betegről van szó.

A nagyobb halálozási arány egyrészt a VTE okozta halálalossággal függ össze, másrészt a VTE-vel szövődő malignitások agresszívebb lefolyása is szerepet játszhat benne [12, 13].

Tumoros betegeken végzett sebészeti beavatkozást követően a 30 napon belüli halálozás legfőbb oka VTE kialakulása [14].

### Tumoros betegeken kialakuló thrombosis patofiziológiája

A daganatos sejtek többféle mechanizmuson keresztül képesek az alvadási rendszer aktiválására. Prokoaguláns anyagokat termelnek, befolyásolják a fibrinolízist, a trombocytáaggregációt, serkentik a gyulladást és az angiogenezist fokozó citokinek felszabadulását és direkt módon befolyásolják a gazdaszervezet érfal- és véresejtjeit (endothelsejtet, fehérvéresejtet, vérlemezkét) [15].

A tumorsejtek az alvadási rendszert aktiváló anyagokat (tissue factor/szöveti faktor: TF, cancer procoagulant: CP) termelnek. A TF az FVIIa-n keresztül aktiválja az alvadási kaskád extrinzik útját, míg a CP direkt módon aktiválja az FX-et és a trombocytákat. A daganat által termelt mucinban lévő szíalsav szintén képes az FX aktiválására. Ennek következményeként a tumorsejtek körül és a microvasculaturában fibrinmátrix képződik, amely megvédi a daganatsejtet az NK-sejtek (természetes ölüsejtek) támadásától és az érpálya nyíróerejé-

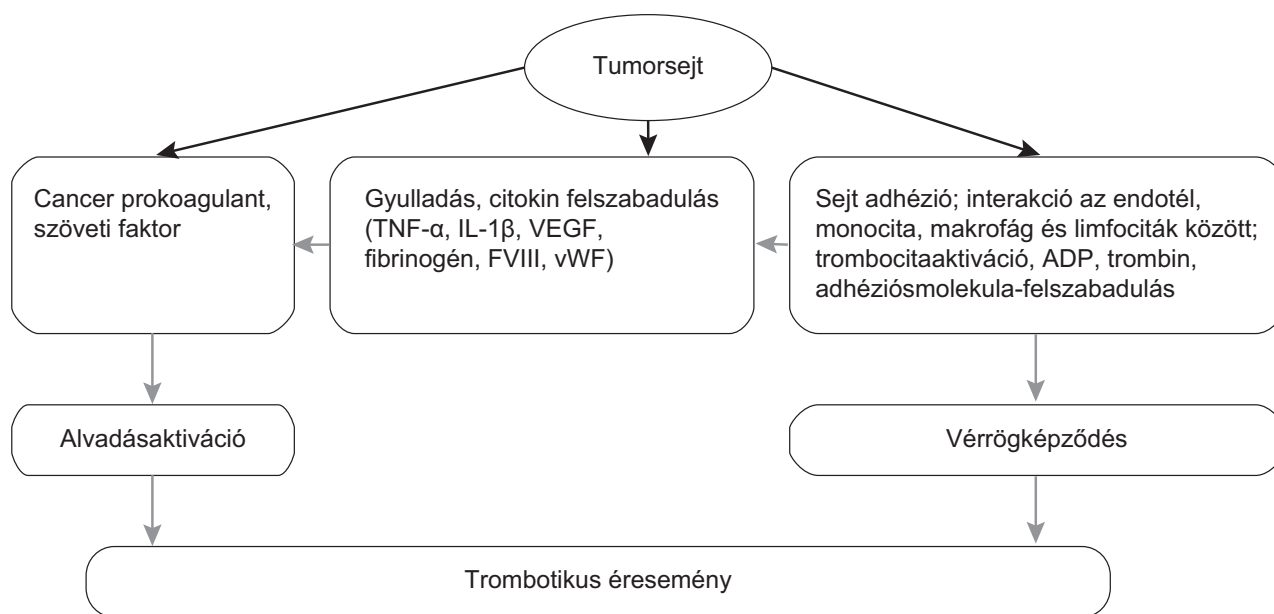
2. táblázat | Haemostasisváltozások malignitás esetén [17] (Nature Publishing Group engedélyével)

Vérzést fokozó eltérések	Thrombosit fokozó eltérések
Thrombocytadiszfunkció	Thrombocytaktiváció
Dysproteinaemia	Direkt X faktor aktiváció
Thrombocytopenia	Csökkent antikoaguláns szintézis a májban
Csökkent alvadási faktor termelődése a májban	Az aktivációs faktorok csökkent máj általi clearance-e
Izolált faktor defektus	Autoimmun jelenség (például antifoszfolipid-antitest jelenléte)
Autoimmun jelenség	

től, amely egyébként pusztulásukhoz vezetne. A fibrin egyben a daganat számára szükséges növekedési és angiogén faktor (például human growth factor [HGF], basic fibroblast growth factor [bFGF], vascular endothelial growth factor [VEGF]) forrásául is szolgál. A TF és CP további fontos szerepe, hogy elősegíti a tumorsejt endothelhez történő adhézióját, a tumorsejt proliferációját és invázióját [16].

A tumoros betegek többségének emelkedett az V, VIII, IX és XI-es alvadási faktor szintje, valamint az alvadás aktivációs markerei közül a trombin-antitrombin (TAT), protrombinfragment 1+2, fibrinopeptid és D-dimer emelkedett vérszintje is megfigyelhető [17].

Disszeminált tumorok esetén a Willebrand-faktort hasító ADAMTS13 proteáz nem működik megfelelően, ennek következtében ultranagy vWf multimerok képződnek [18].



1. ábra | A tumorhoz társuló thrombosis kialakulásában szerepet játszó tényezők [22]

A fibrinolízis szintén kóros rosszindulatú daganatokban. A fibrinolízis által befolyásolt mátrixmetalloproteinázok, ezen keresztül az extracelluláris mátrix lebontása szintén részt vesz a daganatsejtek proliferációjának, adhéziójának és migrációjának elősegítésében. A plazminogénaktivátor inhibitor-1 (PAI-1) fokozott aktivitása figyelhető meg többféle malignus tumorban. Feltehetően nem a fibrinolízis gátlásának, hanem a tumorsejt proliferációjának és az angiogenezis direkt befolyásolásának van jelentősége a daganatos folyamatban játszott szerepében [19].

A megváltozott thrombocytafunkció szintén malignus tumorokra jellemző hemosztatikus eltérés. A tumorsejtet védi az azt körülvevő thrombocytáaggregátum, egyszersmind elősegíti a proliferációját, az endothelhez történő adhézióját, extravasációját, az extracelluláris mátrixban való invázióját. A tumorsejt indukálta thrombocytáaggregáció a daganat metasztatizáló képességének fontos meghatározója.

A tumorsejt és az endothelium közti interakció részben a tumorsejt által termelt (IL-1, TNF és VEGF), részben monocyták és makrofágok által termelt (IL-1, IL-6 és TNF) citokinek révén valósul meg. Ennek az interakciónak a következtében az endothel a trombo-genézis irányába ható változásokkal reagál (fokozott TF-expresszió, protein C-aktiválódás gátlása) [20]. A képződő trombin és fibrin jelentős angiogén potenciállal rendelkezik [21]. A tumorban lévő érendothelium fokozott mértékben fenesztrált, ezért nagyobb permeabilitású, ami sztázisra hajlamosít, elősegítve a thrombosis kialakulását, és kedvez egyúttal a tumorsejtek intra- és extravasációjának (1. ábra, 2. táblázat).

Többféle daganattípusra jellemző a vér fokozott viszkozitása. Ennek oka a vér fibrinogén-, fibrindegredációs termék (FDP-), akutfázisfehérje-koncentrációjának, valamint a daganat által termelt anyagok (mucin, tumorsejt-nekrózis lebontási termékei) mennyiségének növekedése [22].

### Tumoros betegek fokozott thrombosiskockázatának oka

A rosszindulatú daganatban szenvedő betegek thrombosiskockázata jelentősen fokozott. Ennek hátterében sokféle tényező áll [15] (3. táblázat).

A thrombosiskockázat mértéke függ a daganat típusától. Az előrehaladott stádium, nagy tumorméret szintén fokozza a thrombosis kockázatát.

Az alkalmazott kezelés is fontos befolyásoló tényező: bizonyos gyógyszeres terápiák, a vértranszfúzió alkalmazása, vénás kanülök használata, valamint a sebészeti beavatkozások egyaránt fokozzák a thrombosis kockázatát.

A beteg életkora és társbetegségei, a kórházi tartózkodás mind olyan tényezők, amelyek növelik a thrombosis kialakulásának kockázatát.

### 3. táblázat | Daganatos betegek thromboemboliás kockázati tényezői

Beteggel összefüggő tényezők
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Életkor <math>\geq 60</math>–65 év</li> <li>• Rasz (fekete)</li> <li>• Nem (női)</li> <li>• Társbetegségek (elhízás, infekció, tüdőbetegség, szívelégtelenség, vesebetegség, diabetes mellitus)</li> <li>• Korábbi thromboembolia</li> <li>• Emelkedett thrombocytaszám</li> <li>• Örökletes thrombophilia</li> <li>• Dohányzás</li> <li>• Immobilitás</li> </ul>
Daganattal összefüggő tényezők
<ul style="list-style-type: none"> <li>• A daganat helye (agy, leukaemia, lymphoma, vese, tüdő, uterus, ovarium, hasnyálmirigy)</li> <li>• A daganat diagnózisától számított három–hat hónap</li> <li>• Metasztatikus betegség</li> <li>• Érkompressziót okozó nyirokcsomó-megnagyobbodás</li> </ul>
Kezeléssel összefüggő tényezők
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Közelmúltban sebészeti beavatkozás, hosszabb ideig tartó anesztézia</li> <li>• Hospitalizáció</li> <li>• Tartós immobilizáció</li> <li>• Kemoterápia, hormonkezelés</li> <li>• Angiogenezis-gátló kezelés, elsősorban kombinációban</li> <li>• Eritropoieszstimuláló alkalmazása</li> <li>• Centrális vénás katéter használata</li> </ul>

Egy adott beteg esetében sem állandó a thrombosiskockázat mértéke. Legnagyobb a diagnózis megszületését követő időszakban, illetve az első három kemoterápiás ciklus során [23].

### A thrombosis kockázatát növelő tényezők

A daganat kiindulási helye alapján a legnagyobb kockázatot a hasnyálmirigy, gyomor, agy, tüdő és a petefészkek daganatai jelentik, valamint a malignus hematológiai megbetegedések, mint például a malignus lymphomák. Szintén jelentős rizikótényező a hólyag- és a heretumor. A metasztatikus folyamatok és a nagy tumortömeg egyaránt fontos rizikófaktor thrombosis vonatkozásában [16].

Az előrehaladott stádium szintén fokozza a thrombosis kockázatát. Egyes szövettani típusok, mint például az adenocarcinoma vagy a mucintermeléssel járó daganatok esetében gyakrabban fordul elő thrombosis [10].

A tumorral összefüggő faktorok mellett a kezelésből adódó tényezőket is számításba kell venni. A kemote-

4. táblázat | Daganatos betegek thrombosiskockázatának felmérése [26]

Betegparaméter	Kockázati pont
Tumor helye	2
Nagyon nagy kockázat (gyomor, hasnyálmirigy)	1
Nagy kockázat (tüdő, lymphoma, nőgyógyászati, hólyag, here)	1
Kemoterápia előtti thrombocytaszám $\geq 350 \times 10^9/L$	1
Hemoglobinszint $< 100 \text{ g/L}$ vagy eritroid növekedési faktor használata	1
Kemoterápia előtti fehérvérsejtszám $> 11 \times 10^9/L$	1
BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1

Értékelés	
Pontszám	Kockázat mértéke
0	Kicsi
1–2	Közepes
$\geq 3$	Nagy

rápia a tumoros betegek thrombosiskockázatát további 6,5-szeresre növeli. A gyógyszeres terápiák közül az angiogenezisgátlók, a kortikoszteroidok, a hormonális kezelések, az eritropoezisstimuláló készítmények a legfontosabb rizikótényezők. Idetartoznak továbbá a platina- és antraciklinalapú kombinációk, különösen a ciszplatint tartalmazó rezsimok [20].

A vénás kanülök – amelyek sokszor tartós beültetésre kerülnek és egyre elterjedtebb az alkalmazásuk – szintén jelentős mértékben fokozzák a thrombosis kockázatát [11].

Rosszindulatú daganat miatt végzett sebészeti beavatkozások esetében a thrombosis kockázata jelentősen megnő. Így például daganat miatt végzett nagy hasi műtét során 14-szeres thrombosiskockázat-növekedést jelent a nem daganat miatt végzett műtét rizikójához képest. A kockázatot fokozza az anamnézisben szereplő thromboembolia, elhízás, két óránál hosszabb ideig tartó műtét, a műtétet követően három napot meghaladó immobilitás, a 60 évnél idősebb életkor [24].

Mindezek mellett a társbetegségek (elhízás, krónikus tüdőbetegség, szívelégtelenség, veseelégtelenség, nefrózisszindróma, diabetes mellitus), a kórelőzményben szereplő thromboemboliás esemény, örökletes thrombophilia, immobilitás, az előrehaladott életkor mind olyan tényezők, amelyek mint a beteg által meghatározott faktorok növelhetik a thrombosis kockázatát [16].

A női nem és a fekete rasszhoz tartozás is nagyobb thrombosishajlamosságra hajlamosít.

A kórházban fekvő beteg thrombosisrizikója jóval nagyobb, mint a járó betegké.

### Thrombosiskockázatot jelző biomarkerek

A klinikai gyakorlatban a vizsgálatokkal szemben támasztott legfontosabb igény, hogy olcsó, megbízható, egy-

szerűen és gyorsan elvégezhető, széles körben hozzáférhető legyen, pozitív és negatív prediktív értéke egyaránt nagy legyen.

A véralvadás aktivációját sokféle laboratóriumi paraméter jelzi.

Az emelkedett fehérvérsejt- és thrombocytaszám, a D-dimer, szöveti faktor, protrombinfragment 1+2, a szolubilis P-szelektin emelkedett értéke, az alacsony hemoglobinn és a thrombosis gyakoribb előfordulása között összefüggés mutatható ki [25].

### Thrombosiskockázat felmérése

Egy közelmúltban kidolgozott és validált kockázatfelmérő modell néhány egyszerűen meghatározható paraméter felhasználásával segíthet a kis, közepes és nagy thrombosiskockázatú betegek elkülönítésében [26]. A modell segítségével kiválaszthatjuk azokat a betegeket, akiknek valóban előnyük származhat a thromboprofilaxis alkalmazásából, és nem sodorjuk veszélybe feleslegesen alkalmazott terápiával azokat, akiknek a thrombosiskockázat mértéke ezt nem teszi szükségessé [27].

Ezek a paraméterek a következők: a kemoterápia előtti vizsgálat által igazolt thrombocytosis ( $\geq 350\,000/\mu\text{L}$ ), anaemia (hemoglobin  $< 10 \text{ g/dL}$  vagy eritropoezisstimuláló faktor igény), leukocytosis ( $\geq 11\,000/\mu\text{L}$ ), magas testtömegindex (BMI  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ ). Mindegyik paraméter jelenléte esetén 1 pont adható. A primer tumor helye alapján a nagyon nagy kockázatot jelentő gyomor- és hasnyálmirigy-malignitás esetén 2 pont adandó, a nagy kockázatot jelentő lokalizáció (tüdő, lymphoma, nőgyógyászati malignitás, hólyag- és heredaganat) 1 pontot ér. Három rizikócsoporthoz különíthető így el: a 0 pont alacsony kockázatot, az 1–2 pont közepes kockázatot, míg  $\geq 3$  pont nagy kockázatot jelent. A modell negatív prediktív értéke 98,5% (4. táblázat).



## Tumoros betegek thromboemboliájának klinikai jellemzői

Daganatos betegeken lényegesen gyakoribb a tünetmentesen zajló thromboembolia. Irodalmi adatok szerint tünetmentes lehet a folyamat a járó betegek mintegy 52%-ában, és ezt támasztják alá a tumoros betegek boncolási adatai is, amelyek a tüdőembolia 50%-os előfordulását igazolták [28].

A thromboembolia ismétlődésének – csakúgy, mint a vérzéses szövődmény kialakulásának – nagyobb a kockázata. Azonban fontos hangsúlyozni, hogy ennek hátterében jelentős mértékben a nem megfelelő thrombosismegelőzés és -kezelés áll.

A mélyvénás thrombosis klinikai tünetei közül a leggyakoribb a végtag ödémája (80%), fájdalom (75%), az erythema (26%). A tüdőembolia leggyakoribb klinikai tünete a nehézlégzés (85%), mellkasi fájdalom (40%), tachypnoe (30%) és tachycardia (23%). A syncope (10%) és a vércöpes (2%) jóval ritkábban fordul elő [13, 29].

A felső végtagi és nyaki mélyvénás thrombosisnak gyakori oka a centrális vénás kanül alkalmazása. Jellemző ilyenkor a felső végtag és a nyak duzzanata, erythemája. Gyakran a vénás kanül diszfunkciója hívja fel a figyelmet a thrombosisra, bár ennek hátterében állhat a kanül lumenében lévő alvadék is.

## Tumoros betegek thromboemboliájának diagnosztikája

A thromboemboliák gyors diagnosztizálása rendkívül fontos, mert az időben elkezdett kezelés életmentő lehet.

A diagnosztika nehézségét az jelenti, hogy igen nagy arányban tünetmentesen zajlik, nincsenek specifikus tünetek, illetve a thromboembolia más betegség tüneteit utánozhatja. A radiológiai technika fejlődése a diagnosztikát javította, és lehetővé tette a tünetmentes esetek felderítését [30].

Daganatos betegek esetében nem helyettesíthetjük a radiológiai vizsgálatokat a Wells-kritériumok és a D-dimer-teszt alkalmazásával a kis valószínűségű thromboemboliás csoport elkülönítése céljából, mivel kevés az olyan beteg (9–14%), akinek kicsi a thrombosisvalószínűsége és negatív a D-dimer-teszt eredménye [31, 32] (5. táblázat).

Az objektív radiológiai vizsgálatok elvégzése (duplex ultrahang és spirál CT a leghatékonyabbak) nélkülözhetetlen a tumoros betegek thromboemboliájának igazolásához.

Az ultrahangvizsgálat a tünetes proximális alsó végtagi thrombosis igazolása szempontjából nagyon selektív (97%) vizsgálat. Sokkal óvatosabban kell értékelnünk az eredményt a distális vagy a tünetmentes alsó végtagi thrombosis esetében, mivel a vizsgálat szenzitivitása ezekben az esetekben csak 53%.

Az intraabdominalis erek thrombosisa kontrasztanyag-angio-CT-vel vagy MRI-vel igazolható legnagyobb

5. táblázat | Wells-féle valószínűségi pontrendszer a tüdőembolia valószínűségének felmérésére [30]

Klinikai tünetek	Pont
Mélyvénás thrombosisnak megfelelő klinikai kép	3
Tüdőembolia a legvalószínűbb diagnózis	3
A megelőző négy hétben sebészeti beavatkozás vagy három napot meghaladó fekvés	1,5
Anamnézisben szereplő thromboembolia	1,5
Szívfrekvencia >100/min	1,5
Vércöpes	1
Hat hónapon belül daganat miatt kezelés (aktív vagy palliatív)	1

Pont	Valószínűség
≤4	Nem valószínű
4,5–6	Közepes valószínűség
>6	Nagyon valószínű

biztonsággal. További előnyt nyújthatnak ezek a vizsgálatok a differenciáldiagnosztika szempontjából is.

A kanülthrombosis diagnosztikájában is a duplex ultrahangvizsgálat az első választandó vizsgálóeljárás. Amennyiben izolált proximális v. subclavia, v. brachiocephalica vagy v. cava superior thrombosisról van szó, kontrasztanyag-angio-CT-vizsgálat javasolt [33].

A tüdőembolia diagnosztikájának első választandó eszköze a CT-angiográfia.

A ventilációs/perfúziós szcintigráfia a kontrasztanyag-allergiás, veseelégtelen és terhes betegek diagnosztikájának eszköze marad.

## Thrombosisgyakoróság kórházban kezelt daganatos betegek esetében

A heveny belgyógyászati megbetegedések miatt kórházban kezelt betegek esetében a VTE-előfordulás relatív rizikója nyolcszoros, és ezeken alakul ki a thromboemboliás események egynegyede [34].

A kórházban kezelt daganatos betegekben 0,6–7,8% közötti a thrombosis előfordulásának a gyakorisága. Az Amerikai Egyesült Államokban 1995–2003 között végzett multicentrikus vizsgálat szerint a kórházban fekvő, daganatban szenvedő betegek között a thromboemboliás események gyakorisága 4,1% (mélyvénás thrombosis 3,4%, tüdőembolia 1,1%). A hospitalizáció a thrombosiskockázatot leginkább az elhúzódó immobilizáció és a kemoterápiás kezelés következtében fokozza [35].

Az ENDORSE vizsgálat szerint a belgyógyászati indikáció alapján alkalmazandó thromboprofilaxis terén mutatkozik a legnagyobb elmaradás [36]. Az ajánlások következetes betartása révén igen jelentős arányban megelőzhető lenne a hospitalizált betegekben kialakuló VTE.

## Vénás katéter alkalmazásával összefüggő thrombosisgyakoriság

Centrális vénás katéter alkalmazása esetén a tünetmentes thrombosis gyakorisága 12–66%, míg a tünetekkel járó thrombosis előfordulása 0–28%. Következmenyes tüdőembolia az esetek 10–15%-ában alakul ki [37].

A thrombosis kialakulásának hátterében az érfal sérülése áll, amelyet részint a kanül behelyezésekor bekövetkező trauma, részint a kanül által okozott krónikus irritáció okoz. A kanül anyaga sem közömbös: a régebben használt polivinilklorid, tetrafluoroetilén és polietilén kanülok jóval nagyobb trombogenitással rendelkeztek, mint az újabb, szilikonból és poliuretánból készült eszközök. Növeli a thrombosis kockázatát a kanül rossz helyzete, a subclaviapozíció, a hosszú ideig alkalmazott kanül.

Sok vizsgálatot végeztek a centrális vénás katéterrel összefüggő thrombosisok megelőzésének hatékonyságát igazolandó. INR-hez igazított K-vitamin-antagonista és LMWH alkalmazása között nem volt különbség, bár a vizsgálatok egy része nem tudta igazolni a thromboprofilaxis kedvező hatását [38, 39].

## Daganatellenes gyógyszerek trombogen hatása

A kemoterápia alkalmazása további háromszoros thrombosis kockázat-fokozódást eredményez, amely hozzáadódik a malignus daganatban szenvedő betegek eleve nagyobb thrombosisrizikójához [40].

Többféle mechanizmus révén vezetnek ezek a gyógyszerek thrombosis kialakulásához. Egyrészt csökkentik a természetes antikoagulánsok mennyiségét és fokozzák az alvadási faktorok szintjét, másrészt az endothelium károsodását okozzák [41]. Utóbbit támasztja alá az endothelaktivációs markerek (von Willebrand-faktor, trombomodulin, PAI-1) emelkedett szintje, és azok a kísérlet eredmények, amelyek egyes daganatellenes szerek endothelre történő direkt hatására utalnak [20]. Az endothelsejtek apoptózisát és citokinfelszabadulást idéznek elő, mindkét jelenség hozzájárul a szöveti faktor fokozott expressziójához és aktiválásához [42].

A thrombocyták aktivációjának fokozása további tényező, amellyel a tumorelleses gyógyszerek hozzájárulnak a thrombosis kockázatának fokozódásához.

Az I-aszparagináz trombogen hatása a természetes antikoagulánsok (elsősorban az antitrombin) szintézisgátlásán alapul.

Bizonyos daganatellenes gyógyszerek különösen jelentősen fokozzák a thromboembolia kialakulását.

Emlőrák esetén a kemoterápia és tamoxifen kombinációjával kezelt betegeknél a thromboembolia előfordulása kétszer nagyobb, mint a tamoxifen nélkül kezelt betegeknél [15].

A ciszplatin alapú kemoterápiás protokollok is jelentősen növelik a thrombosis gyakoriságát. Egy prospektív

6. táblázat | Thromboembolia kockázatát fokozó tényezők sebészeti beavatkozás esetén daganatos betegeken [14]

Faktor	OR (kockázatvalószínűség)
Megelőző VTE	6,0
Anesztézia >2 hr	4,5
Ágynyugalom >72 hr	4,4
Előrehaladott betegség	2,7
Életkor >60 év	2,6

vizsgálat során nem kissejtes tüdőrák esetén ciszplatin-gemcitabin kombináció alkalmazása mellett 17,6%-os thrombosis-előfordulást regisztráltak [43].

Az immunmoduláns talidomid és lenalidomid, különösen kortikoszteroidokkal és kemoterápiával kombinálva, lymphomás és myelomás betegeken szintén jelentős mértékben fokozza a thrombosis kialakulásának kockázatát [44].

A szintén angiogenezisgátló bevacizumab (anti-VEGF monoklonális antitest) a thrombosis kockázatát mintegy 30%-kal fokozza. A thrombosis megelőzését nehezíti, hogy a vérzéses szövődmények gyakoribbá válását is megfigyelték alkalmazása mellett [45].

Egy nemrégiben végzett metaanalízis szerint a szupportív terápiaként alkalmazott eritropoetinstimuláló faktor (EPO) növelte a VTE gyakoriságát és a mortalitást daganatos betegeken [46].

Az eddig említettek kivül a fluorouracil, a bleomicin, csontvelő-transzplantáció kapcsán alkalmazott nagy dózisu kemoterápia, busulfan is jelentős mértékben fokozza a thrombosis kialakulásának gyakoriságát.

Az egyik legsúlyosabb, transzplantációt követően kialakuló szövődmény, a venookklúzív betegség (VOD) kezdeti történése szintén az endothel károsodása. A legnagyobb arányú VOD-kialakuláshoz vezető kondicionáló protokoll a busulfan/BCNU-ciklofoszfamid/teljes test besugárzás kombináció.

## Sebészeti beavatkozás

A sebészeti beavatkozások esetében daganatos betegeken thromboprofilaxis alkalmazása nélkül 40–80%-ban fordul elő tünetmentes alsó végtagi distalis és 10–20%-ban proximális thrombosis, míg a tüdőembolia előfordulása 4–10%-os gyakoriságot mutat [47].

Hasi műtétet követően a thrombosis kialakulásának kockázata 14-szer, míg a fatális kimenetű tüdőembolia négyszer nagyobb tumoros betegeken, mint daganatos betegségben nem szenvedők esetében [14].

A Patient Safety in Surgery Study azt igazolta, hogy a sebészeti beavatkozás után kevesebb mint 30 nappal elkezdett kemoterápia jelentősen megnöveli a thrombosis kockázatát (6. táblázat) [48].

Ez fontos a neoadjuváns kemoterápiát követő sebészeti beavatkozások tervezése szempontjából.

## Thrombosis előfordulása malignus hematológiai betegségekben

Többféle malignus hematológiai betegség is fokozott thrombosiskockázattal jár. Legnagyobb mértékben növeli a thrombosiskockázatot a myeloma multiplex, a központi idegrendszeri lymphoma, az akut leukaemiák bizonyos típusa, valamint a myeloproliferatív betegségek közül a polycythaemia vera és az essentialis thrombocythaemia [49]. Leggyakoribb a thrombosis előfordulása a neutropeniás, kórházban kezelt betegek esetében. Ebben nemcsak a malignus sejtek prokoaguláns hatása játszik szerepet, hanem a citotoxikus szerek és a kísérő infekciók gyulladáshoz vezető stimulusa által indított alvadási aktivitáció is. Emellett az immobilizáció, a centrális vénás katéterek gyakori használata, egyes daganatellenes szerek, szupportív terápia alkalmazása (EPO) további tényezőként szerepelnek a fokozott thrombosiskockázat kialakításában.

A diagnózis felállításakor, a kezelés megkezdése előtt a betegek manifeszt thrombosis nélkül is sokszor rendelkeznek olyan laboratóriumi eltéréssel, amelyek fokozott alvadékonyságra vagy krónikus DIC fennállására utalnak. Ez a malignus betegség alvadási rendszert aktiváló hatását jelzi.

További jellegzetesség, hogy a thrombosis diagnózisa sokszor nehéz, az alvadást gátló kezelés kevésbé hatékony, míg gyakrabban kell vérzéses szövődéssel is számolni a jelen lévő vagy a kezelés során kialakuló thrombocytopenia miatt.

Ezzel a betegcsoporttal kapcsolatosan jelenleg nem rendelkezünk evidenciaalapú vizsgálati eredménnyel a thrombosis megelőzés vagy -kezelés tekintetében.

## Akut leukaemia

A diagnózis felállításakor 1,4–9,6%, az indukciós kezelés során 1,7–12% a thrombosisgyakoriság. Egy nemrégiben 114 felnőtt akut leukaemiás betegen végzett prospektív vizsgálat szerint a VTE gyakorisága 9,8% volt, amelynek 82%-a a diagnóziskor vagy az azt követő első hónapban, az intenzív kemoterápia alkalmazása során alakult ki [50].

### *Akut lymphoid leukaemia (ALL)*

Akut lymphoid leukaemia esetén gyermekeknél perifériás mélyvénás thrombosis, valamint cerebrális thrombosis és vérzés 2,4–11,5%-ban fordult elő, elsősorban L-aszparagináz-kezelés mellett [51].

Felnőtteken L-aszparagináz-kezelés mellett, az indukció során 9,3%-ban alakult ki thromboembolia, de a legfőbb halálos vérzéses szövődés volt. Fontos rizikótényezőnek tartják thrombosis vonatkozásában a diagnózist megelőzően alkalmazott orális fogamzásgátló szedését.

### *Akut promyelocytás leukaemia (APL)*

Az APL-re jellemző a 15-ös kromoszómán lévő promyelocytagén és a 17-es kromoszómán lévő retinsav-receptor-alfa gén kiegyensúlyozott reciprok transzlokációja [t(15;17)], amelynek következtében kialakuló PML/RARA fúziós gén szöveti faktor hiperexpressziót indukál. Ez az alapja a betegségben megfigyelhető hypercoagulabilis állapotnak.

A coagulopathia jeleként sokféle laboratóriumi eltérés megfigyelhető APL-ben. Hypofibrinogenaemia, a fibrin-degradációs termékek megnövekedett mennyisége, megnyúlt trombinidő és protrombinidő mellett az alvadási aktivációs markereinek (protrombinfragment 1+2, trombin-antitrombin komplex, d-dimer) emelkedett szintje mutatható ki, amely az állandó trombin- és fibrinképződést jelzi.

APL-ben a thrombosis és vérzés egymás mellett előforduló jelenségek (thromboticus-vérzéses szindróma). A csupa-*trans*-retinsav (ATRA) bevezetése előtt a DIC által okozott halálos kimenetelű vérzések képezték a remisszióindukció sikertelenségének legfőbb okát.

Az ATRA önmagában és kombinációban alkalmazva is gyorsan megszünteti a coagulopathiát, és a laboratóriumi eltéréseket is korigálja [49].

### *AL-ben alkalmazott thromboprophylaxis*

A coagulopathia kezelésére alkalmazott LMWH jótékony hatását randomizált, kontrollált vizsgálatban nem bizonyították. Hasonlóképpen, az új alvadást gátlókkal (Xa-gátlók, hirudin, fondaparinux) kapcsolatosan sem rendelkezünk használható adatokkal.

A thrombosis/vérzés szindrómát tekintve jelenleg a thrombocytatranszfúzió tűnik megfelelő profilaktikus szupportációnak [49].

## Malignus lymphomák

A thrombosisgyakoriság emelkedett Hodgkin-kórban és non-Hodgkin-lymphomában (diffúz nagy B-sejtes lymphoma, központi idegrendszeri lymphoma) is. A kemoterápiához kapcsolódó VTE-előfordulás a malignus lymphomák esetén a gyomor-bél és tüdődaganatot követően a harmadik legnagyobb gyakoriságot mutatja [52].

Nagy malignitású lymphomák esetében szignifikáns mértékben gyakoribb a thromboembolia előfordulása (10,6%), mint alacsony malignitású lymphomák esetén (7,7%) vagy Hodgkin-betegség esetén (7,2%).

Központi idegrendszeri lymphoma esetén, hasonlóan más agytumorhoz, igen magas a thrombosisgyakoriság (59,5%, ezen belül 7%-uk halálos kimenetelű). Ezen daganattípusban kimutatták az aktivált protein C-rezisztencia gyakoribb előfordulását, örökletes thrombophilia jelenléte nélkül. Ez az eltérés korrelált az emelkedett protrombinfragment 1+2 és plazminogénaktivátor inhibitor 1-es típus (PAI-1) szinttel.



A betegség stádiuma is jól korrelál a coagulopathiát jelző laboratóriumi eltérésekkel: fibrindegradációs termékek, D-dimer, plazma szöveti faktor antigén szint emelkedése mutatható ki.

A lymphomaellenes terápia tovább növeli a thrombosishajlamot. Különösen igaz ez az intenzifikált, hetenként alkalmazott kezelések esetében.

A thrombosiskockázatot jól prognosztizálja a kezelés megkezdése előtti thrombocytaszám: >350 G/l esetén nagyobb a thrombosis valószínűsége [53].

## Myeloma multiplex

Myelomás betegeken, a betegség előrehaladtával fokozódóan a vWf és a VIIIf emelkedett szintje mutatható ki. Gyakrabban fordul elő szerzett aktivált protein C-rezisztencia. A gyulladáshoz kapcsolódó citokinek (IL-6, TNF-alfa) emelkedett szintje is a prokoaguláns hatást fokozza. A paraprotein által okozott plazmaviszkózitózis-növekedés, a prokoagulánsellenes antitest aktivitása és a fibrinrel való kölcsönhatás szintén szerepet játszik a jól ismert, egyéb, tumorhoz társuló véralvadást fokozó tényezőkhöz [54].

Az új antimyeloma-szerek közül a talidomid és a lenalidomid thrombosiskockázatot fokozó hatása emelendő ki. A pontos hatásmechanizmus nem ismert, de elsősorban szteroiddal vagy más kemoterápiás szerrel történő kombinációban alkalmazva fokozza a thromboembolia kockázatát. A legnagyobb kockázatot a talidomid pegilált doxorubicinnel, vincristinnel és dexametazonnal történő kombinációja eredményezi. A fenntartó kezelésként alkalmazott talidomid mellett nem tapasztaltak gyakrabban kialakult thrombosit, feltehetően a kis tumortömeg miatt [44].

Myelomás betegeken profilaxis nélkül a thrombosisgyakoriság 10%. Nemcsak a vénás, hanem az artériás thrombosisok (AMI, TIA, stroke) gyakorisága is fokozott. Talidomid-monoterápia körülbelül 4%-os, míg kombinációban történő alkalmazás mellett a thrombosisgyakoriság 14–26% [55].

Érdekes módon ugyanaz a kombináció relapsus esetén alkalmazva ritkábban idéz elő thrombosit, a VTE gyakorisága ilyenkor nem több 8%-nál [56].

Az optimális thromboprofilaxis jelenleg sem eldöntött. Egyetlen randomizált, kontrollált vizsgálat nem támasztja alá egyik vagy másik alvadásgátló előnyösebb voltát.

## Krónikus myeloproliferatív betegségek

A JAK2 gén aktiváló mutációjának (V617F) jelenléte a Philadelphia negatív myeloproliferatív betegségek hasonló klinikai vonásait magyarázó tényező. A JAK2-mutáció polycythaemia vera (PV) esetében 90%-ban, essentialis thrombocythaemia (ET) esetén 50%-ban mutatható ki. A konstitutív JAK2-aktiváció nemcsak az érintett haemopoeticussejt-klón növekedési és túlélési elő-

nyét biztosítja, hanem a thrombosisrizikó független tényezője is.

A mutáns JAK2 gén befolyásolja a thrombocyták szövetfaktor- és P-szelektin-expresszióját, a keringő fehérvérsejt-thrombocytá aggregátumok képződését, a plazmatrombomodulin szintjét és az aktivált protein C-rezisztencia kialakulását [57].

Thrombosis kialakulásához vezet a nagyobb vörösvérsejttömeg PV esetében, az emelkedett thrombocytaszám és a fokozott thrombocytáaktivitás ET esetén.

A thrombosisgyakoriság a beteg kockázati besorolásától függően PV-ban 2,5–5%/beteg év, míg ET-ben 1,9–3%/beteg év [58]. Nagyon sok esetben az első thrombosis a diagnóziskor következik be, másképp fogalmazva, a thrombosis kapcsán születik meg a diagnózis. Artériás thrombosis (heveny szívinfarktus, stroke, perifériás érelzáródás) az összes esemény 60%-a. A vénás thrombosisok gyakrabban fordulnak elő PV-ben, mint ET-ben. A splanchnicus terület thrombosisa (v. hepatica, v. mesenterica, v. portae thrombosis) szokatlanul gyakori myeloproliferatív betegség esetén [59].

PV és ET esetében a vezető halálok a cardiovascularis esemény. A kockázatomeghatározás szempontjai közé tartozik az anamnézisben szereplő thrombosis és a 60 év feletti életkor. Bármelyik tényező jelenléte esetén nagy kockázatról, ezek hiányában kis kockázatról beszélünk, és a terápiát is ez alapján tervezzük.

## Össejtátültetés és thrombosis

Össejtátültetés kapcsán is gyakrabban figyelhetjük meg thrombosis kialakulását.

2008-ban egy retrospektív vizsgálat történt, amely során 3,7%-os éves thrombosis-előfordulást regisztráltak. A nem katéterrel összefüggő VTE gyakorisága allogén össejtátültetés esetén nagyobb (2,42%), mint autológ átültetés esetén (0,52%). A VTE diagnózisakor a betegek átlagos thrombocytaszáma 120 G/l volt. A thrombosisok többsége vénás katéterrel összefüggésben alakult ki [60].

## Ajánlások a daganatos betegek thromboprofilaxismegelőzésével és -kezelésével kapcsolatban

Az elmúlt időszakban több nemzetközi onkológiai társaság fogalmazott meg ajánlást a thrombosismegelőzésről és -kezeléséről kapcsolatban.

Az AIOM (Italian Association of Medical Oncology), az NCCN (National Comprehensive Cancer Network) [31], az ASCO (American Society of Clinical Oncology) [61], az FNCLCC (French National Federation of the League of Centers Against Cancer) [62] és az ESMO (European Society for Medical Oncology) [63] ajánlásai sok vonatkozásban hasonlítanak. Egy nemzetközi konszenzusajánlás ötvözi a közös elemeket [64]. A magyar

irányelveket e vonatkozásban „Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve” tartalmazza, amelyet 2010-ben adtak ki, és a Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság, felkért szakértők és a Transzfúziológiai és Haematológiai Szakmai Kollégium készítette [65].

Jelen összefoglalás a magyar irányelvet tekinti mértékadónak.

### A primer thromboprofilaxis módja

Nem rendelkezünk I/A erősségű evidenciával a thromboprofilaxis hatékonyságával és az egyes kezelési modalitások előnyével kapcsolatosan. A fondaparinux, a nem frakcionált heparin (UFH), kis molekulatömegű heparin (LMWH) a nemzetközi ajánlásokban egyforma támogatottságot élvez.

A magyarországi körülmények között az LMWH alkalmazása támogatható leginkább. A K-vitamin-antagonisták alkalmazásának ebben a betegcsoportban sok hátránya van (a hatás kezdete és megszűnése lassú, gyógyszer- és táplálkozási interakciók, nagyobb vérzésveszély), alkalmazása nem ajánlott.

### Kórházban kezelt tumoros betegek thromboprofilaxisa

Mindazon kórházban kezelt betegek esetében, akiknek tumoros betegségük van, a felvételkor korrekt kockázatfelmérést kell végezni, és ennek megfelelően thrombosisprofilaxist kell alkalmazni [66, 67]. A profilaxis módja tekintetében nincs kiemelten ajánlott szer, az LMWH, UFH és (ahol elérhető) a fondaparinux egyaránt megfelelő. A nagyobb vérzésveszély, a kemoterápia által időszakosan előidézett változások, a trombocytaszám változása miatt a gyakorlatban az LMWH biztonságosabban alkalmazható, mint a K-vitamin-antagonisták [68].

### Thromboprofilaxis sebészeti beavatkozás esetében

Tumor miatt operált betegeknél, különös tekintettel a hasi, kismedencei, mellkasi műtétekre, mindazon esetben, amikor a műtéti idő 30 percet meghaladó, gyógyszeres thromboprofilaxist kell alkalmazni, amennyiben nem ellenjavallt. A primer profilaxis általánosan alkalmazott időtartama 6–14 nap, ez azonban nem elegendő a nagy kockázatú betegek esetében. A thrombosiskockázat a kórházból történő hazabocsátást követően még hetekig emelkedett marad. A kiterjesztett tartamú (28–45 nap) thrombosismegelőzés csökkenti a posztoperatív thromboticus szövődményeket [69].

Nagy kockázatú betegeknél a gyógyszeres profilaxis hatása fokozható mechanikus módszer alkalmazásával, azonban azzal nem helyettesíthető, csak abban az esetben, amikor a gyógyszeres kezelés ellenjavallt. A profila-

xis alkalmazása körülbelül 60%-kal csökkenti a thrombosis műtét utáni előfordulását. Nagy kockázatú hasi műtéteknél a fondaparinux legalább olyan hatékonyan bizonyult a posztoperatív thromboprofilaxis tekintetében, mint a dalteparin (Pegasus vizsgálat) [70].

### Vénás katéter okozta thrombosis megelőzése

A centrális vénás katéterrel összefüggő thrombosis a tumoros betegeken kialakuló thrombosisok 4%-áért felelős. Nagy thrombosiskockázat esetén LMWH-profilaxis alkalmazható, de rutinszerű thromboprofilaxis nem ajánlott [29, 71]. Egyéni kockázatfelmérés alapján kell kiválasztani a nagy kockázatú betegeket. Csökkenthető a thrombosiskockázat a katéter gondos behelyezésével és a v. cava superior-jobb pitvar találkozásához történő pozicionálásával.

### Járóbeteg thromboprofilaxisa

Rutinszerű profilaxis nem ajánlott. Egyéni kockázatbecslés javasolt. Nagy thrombosiskockázatot eredményező talidomid- vagy lenalidomidtartalmú kombinált kemoterápiában részesülő betegeknél, metasztatizáló tumorral rendelkező beteg kemoterápiája során szükséges a thromboprofilaxis [72].

### Gyógyszeres thromboprofilaxis ellenjavallata esetén javasolt eljárások

Gyógyszeres alvadásgátló kezelés ellenjavallatát képezheti vérzés fennállása, súlyos thrombocytopenia, coagulopathia jelenléte, és nem alkalmazható közvetlenül agyműtét vagy spinális anesztézia után sem.

A mechanikus thromboprofilaxis eszközei az intermitáló vénás pneumatikus kompresszió, a kompressziós harisnya. Ezeknek a hatásfoka azonban nem éri el a gyógyszeres thromboprofilaxisét.

A vena cava inferior (IVC) filter indikációja azonos a nem daganatos betegek javallatával. Hatékonysága, mint a primer profilaxis eszköze, nem egyértelmű, nem vizsgálták randomizált, kontrollált vizsgálat keretei között. Traumás betegeken, gerincvelősérülteken ajánlható [72].

### Tumoros betegek thrombosiskezelése, másodlagos profilaxis

Másodlagos profilaxis alatt a már thrombosisra elszenvedett betegek következő thromboticus epizódjának megelőzését értjük.

LMWH alkalmazásával a túlélési eredmények rövid távú javulását igazolták a warfarinnal szemben. A kezelés kezdeti szakában hatékonyabb, és adagolása kényelmesebb, mint az UFH-é.

A K-vitamin-antagonisták alkalmazását nehezíti a diéta változása, a kemoterápiás ciklusok, a thrombocytaszám ingadozása következtében folytonosan változó hatékonyság.

Az LMWH mind a kezdeti, mind a hosszú távú thrombosiskezelés elsőként választandó eszköze [73]. Az LMWH-k közül jelenleg csak a dalteparin hivatalos alkalmazási leiratában szerepel a hosszú távú alkalmazás, de a klinikai gyakorlatban a többi LMWH-t is használják ilyen indikációval. A rendelkezésre álló vizsgálati eredmények szerint az egyes LMWH-k között nincs érdemi különbség.

Az újabb alvadásgátlókkal (dabigatran, rivaroxaban) kapcsolatban kevés adat áll rendelkezésre tumoros betegeken mutatott hatékonysággal és biztonságossággal kapcsolatban.

Posztoperatív thrombosis esetén legalább hat hónapig kell alkalmazni, és ezt ki kell egészíteni a daganatos betegség aktivitásának vizsgálatával.

IVC-filter alkalmazása a gyógyszeres kezelés elégtelensége vagy kontraindikációja esetén javasolt.

## Ismétlődő thrombosis kezelése

Tumoros betegeken a thrombosis ismétlődésének a kockázata a kezelés ellenére is igen nagy: 9% az LMWH-val és 20% a warfarinnal kezelt betegek esetében. A thrombosis ismételt kialakulása gyakoribb fiatal betegek, metasztázisok jelenléte esetén, illetve, ha a thrombosis a diagnózis felállításához képest három hónapon belül alakul ki [72].

Ha warfarinterápia mellett alakul ki ismételt thrombosis, LMWH-ra kell váltani. A warfarin dózisának emelése nem javasolt egyrészt a vérzéses szövődmények veszélye miatt, másrészt nem is csökkenti a thrombosis ismételt bekövetkeztének valószínűségét. Bár kontrollált, randomizált vizsgálat nem támasztja alá, egyre több klinikai adat javasolja LMWH alkalmazását rekurráló thrombosis esetén. LMWH mellett kialakuló thrombosis esetén a dózis 20–25%-kal történő emelése hatékony lehet a következő thrombosis megelőzésében [72].

## Veseelégtelen betegek thromboprofilaxisa

Ezzel a problémával viszonylag gyakran kerülünk szembe, mivel a tumoros betegek egyharmadának kóros a veseműködése.

LMWH-t óvatosan kell alkalmazni kóros veseműködésű betegnél, mivel a csökkent elimináció következtében a gyógyszer akkumulálódhat, ami fokozott vérzésveszélyt eredményez. Nem mindegyik LMWH esetén kell az elimináció csökkenésére számítani: míg az enoxaparin és a nadroparin esetében csökkent az elimináció, a tinzaparinra ez nem érvényes. GFR <30 ml/perc

esetén az enoxaparin dózis csökkentése szükséges az anti-Xa monitorozása mellett, a tinzaparin és a dalteparin profilaktikus dózisban biztonságosan alkalmazható súlyos veseelégtelenség esetén is [74]. Fondaparinux súlyos veseelégtelenség esetén ellenjavallt, és csak nagy óvatosság mellett alkalmazható enyhe veseműködési zavar esetén is.

## A thromboembolia megelőzésének és kezelésének új farmakológiai lehetőségei

A bemiparin és a semuloparin szubkután adagolandó anti-Xa- és anti-IIa-aktivitással rendelkező LMWH. A rivaroxaban és az apixaban direkt FXa-inhibitor, míg a dabigatran az FIIa direkt gátlója. Az utóbbiak szájon keresztül is hatékonyan alkalmazható gyógyszerek. Jelenleg folynak azok az összehasonlító vizsgálatok, amelyek az új szerek hatékonyságát és biztonságosságát hivatottak megállapítani daganatos betegek thrombosis-megelőzésével és -kezelésével kapcsolatban.

In vitro és sejtkultúrát felhasználó kísérletekben a direkt trombingátló dabigatranról kimutatták, hogy az emlődaganat invazivitását csökkenti. További vizsgálatok szükségesek ahhoz, hogy thrombosisgátló hatásán túlmenően, esetleg a tumornövekedés befolyásolására is felhasználható-e [75].

## Alvadásgátló kezelés hatása a túlélésre

Tizenegy randomizált, kontrollált vizsgálat adatai alapján a thrombosis elszennedő, daganatos betegek egyéves túlélési eredményei jobbak, ha alvadásgátló kezelésben részesülnek. Legnagyobb mértékben az LMWH javítja a túlélést. A túlélési eredmények függenek a daganat típusától és a stádiumtól. Mindazonáltal, a vizsgálatokban különféle LMWH-t, különböző dózist, adagolási sémát alkalmaztak, többféle daganattípusban szenvedő betegek adatait vonták össze, az eredmények értékelése között találunk ellentétes előjelű következtetéseket. A fondaparinuxról, UFH-ról és K-vitamin-antagonistákról nem sikerült kimutatni túlélést javító hatást [76].

Járó betegeken alkalmazott profilaktikus LMWH-kezelés nem eredményezett a túlélésben jelentős változást. Thrombosis nélkül, tumoros betegen alkalmazott alvadásgátló kezelésnek a túlélésre gyakorolt hatása tekintetében az eredmények még inkább ellentmondóak, így ma ilyen indikációval profilaktikus LMWH alkalmazása csak vizsgálat keretében javasolt [77].

## Az alvadásgátlók tumorelles hatásai

A heparin (elsősorban az LMWH) túlélésre gyakorolt kedvező hatása nem csupán az alvadásgátló hatással van összefüggésben. In vitro és állatkísérletes modellek bizonyítják, hogy a tumorsejtek proliferációját, a metasztázisképződést és az angiogenezist is képesek gátolni



[78]. Egy kísérletes melanomamodellen az LMWH tinzaparin, dalteparin, nadroparin és enoxaparin a tüdő- és májmetasztázisok kialakulását hatékonyan gátolták, míg a fondaparinux nem fejtett ki ilyen hatást [79].

A sejtproliferációt több támadásponton keresztül befolyásolja: a protoonkogénekre, a proteinkináz C-rendszerre, a mitogén aktiválta proteinkináz-foszforilációra egyaránt hatással van. A heparin az endothelsejtekből történő TFPI (szöveti faktor jelátviteli út gátló) felszabadulását eredményezi, amely a szöveti faktor hatását megakadályozva a tumornövekedés gátlását okozza.

A heparin és az LMWH alvadásgátló és angiogenezisgátló hatása nem áll közvetlen összefüggésben egymással. Az egyes hatások a molekula különböző frakciójához kapcsolódnak. A TFPI-felszabadulást indukáló aktivitás például a molekula nagyságától és a szulfatált-ság mértékétől függ [80]. A tinzaparin a metasztázis-képződés folyamatában igen fontos szerepet játszó szelektinek hatásának gátlásában tűnik jóval hatékonyabbnak, mint a többi LMWH.

Az LMWH-k tumorelles hatásának bizonyítása céljából prospektív klinikai vizsgálatokra van szükség. Több vizsgálat tűzte ki célul, hogy az LMWH túlélésre gyakorolt hatását igazolja. Ilyen például a TILT vizsgálat, amely teljes sebészi eltávolítást követően vizsgálta nem kissejtes tüdőrákban szenvedő betegeken a tinzaparin hatását [81].

## Következtetések

A rosszindulatú daganatok jelentős mértékben növelik a thromboemboliás események előfordulását. A VTE a daganatos betegek esetében is igen fontos morbiditási és mortalitási tényező. Azoknak a betegeknél, akiknél vénás thromboembolia alakul ki, a várható élettartama lényegesen rövidebb. Nagyon fontos tehát, hogy ismerjük azokat a tényezőket, amelyek a VTE kockázatát ezen betegcsoporton belül leginkább fokozzák. A tumor típusát, az alkalmazott kezelési módot, a tumorelles szer fajtáját figyelembe véve, az előírásoknak megfelelően kell thromboprolifaxist alkalmazni. A korrekt thrombosismegelőző kezelés segít bennünket a minél sikeresebb gyógyításban.

## Irodalom

- [1] Trousseau, A.: Plegmasia alba dolens. Lectures on clinical medicine, delivered at the Hotel-Dieu, Paris, 1865, 5, 281–332.
- [2] Varki, A.: Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood*, 2007, 110, 1723–1729.
- [3] Ness, I. A., Christiansen, S. C., Romundstad, P., et al.: Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J. Thromb. Haemost.*, 2007, 5, 692–699.
- [4] Conget, F., Otero, R., Jiménez, D., et al.: Short-term clinical outcome after acute symptomatic pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.*, 2008, 100, 937–942.
- [5] Hunt, B. J.: Awareness and politics of venous thromboembolism in the United Kingdom. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2008, 28, 398–399.
- [6] Mohr, D., Silverstein, M., Heit, J., et al.: The venous stasis syndrome after deep venous thrombosis or pulmonary embolism: a population-based study. *Mayo Clinic Proceedings*, 2000, 75, 1249–1256.
- [7] Rosovsky, R., Lee, A. Y.: Evidence-based mini-review: should all patients with idiopathic venous thromboembolic events be screened extensively for occult malignancy? *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, 2010, 2010, 150–152.
- [8] Blom, J. W., Doggen, C. J., Osanto, S., et al.: Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*, 2005, 293, 715–722.
- [9] Levitan, N., Dowlati, A., Remick, S. C., et al.: Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy vs those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)*, 1999, 78, 285–291.
- [10] Stein, P. D., Beemath, A., Meyers, F. A., et al.: Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am. J. Med.*, 2006, 119, 60–68.
- [11] Lee, A. Y., Levine, M. N.: Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation*, 2003, 107 (23 Suppl. 1), I17–I21.
- [12] Sørensen, H. T., Møllekjær, L., Olsen, J. H., et al.: Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.*, 2000, 343, 1846–1850.
- [13] Lyman, G. H.: Venous thromboembolism in the patient with cancer: focus on burden of disease and benefits of thromboprophylaxis. *Cancer*, 2011, 117, 1334–1349.
- [14] Agnelli, G., Bolis, G., Capussotti, L., et al.: A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann. Surg.*, 2006, 243, 89–95.
- [15] Noble, S., Pasi, J.: Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *Br. J. Cancer*, 2010, 102 (Suppl. 1), S2–S9.
- [16] Dipasco, P. J., Misra, S., Koniari, L. G., et al.: Thrombophilic state in cancer, Part I: Biology, incidence, and risk factors. *J. Surg. Oncol.*, 2011, 104, 316–322.
- [17] Hoffman, R., Haim, N., Brenner, B.: Cancer and thrombosis revisited. *Blood Rev.*, 2001, 15, 61–67.
- [18] Oleksowicz, L., Bhagwati, N., DeLeon-Fernandez, M.: Deficient activity of von Willebrand's factor-cleaving protease in patients with disseminated malignancies. *Cancer Res.*, 1999, 59, 2244–2250.
- [19] Boccaccio, C., Comoglio, P. M.: Genetic link between cancer and thrombosis. *J. Clin. Oncol.*, 2009, 27, 4827–4833.
- [20] Rodrigues, C. A., Ferrarotto, R., Kalil Filho, R., et al.: Venous thromboembolism and cancer: a systematic review. *J. Thromb. Thrombolysis*, 2010, 30, 67–78.
- [21] Franchini, M., Mannucci, P. M.: Thrombin and cancer: from molecular basis to therapeutic implications. *Semin. Thromb. Hemost.*, 2012, 38, 95–101.
- [22] Karimi, M., Coban, N.: Cancer-associated thrombosis. *Open Cardiovasc. Med. J.*, 2010, 4, 78–82.
- [23] Khorana, A. A., Francis, C. W., Culakova, E., et al.: Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer*, 2007, 110, 2339–2346.
- [24] Agnelli, G., Verso, M.: Management of venous thromboembolism in patients with cancer. *J. Thromb. Haemost.*, 2011, 9 (Suppl. 1), 316–324.
- [25] Ay, C., Pabinger, I.: Tests predictive of thrombosis in cancer. *Thromb. Res.*, 2010, 125 (Suppl. 2), S12–S15.
- [26] Khorana, A. A., Kuderer, N. M., Culakova, E., et al.: Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*, 2008, 111, 4902–4907.
- [27] Sud, R., Khorana, A. A.: Cancer-associated thrombosis: risk factors, candidate biomarkers and a risk model. *Thromb. Res.*, 2009, 123 (Suppl. 4), S18–S21.
- [28] McRae, S.: Pulmonary embolism. *Aust. Fam. Physician*, 2010, 39, 462–466.



- [29] *Geerts, W. H., Bergqvist, D., Pineo, G. F., et al.*: Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-based Clinical Practice Guidelines (8th ed.). Chest, 2008, 133 (6 Suppl.), 381S–453S.
- [30] *Wells, P. S.*: Advances in the diagnosis of venous thromboembolism. J. Thromb. Thrombolysis, 2006, 21, 31–40.
- [31] *Streiff, M. B.*: The National Comprehensive Cancer Center Network (NCCN) guidelines on the management of venous thromboembolism in cancer patients. Thromb. Res., 2010, 125 (Suppl. 2), S128–S133.
- [32] *Carrier, M., Lee, A. Y., Bates, S. M., et al.*: Accuracy and usefulness of a clinical prediction rule and D-dimer testing in excluding deep vein thrombosis in cancer patients. Thromb. Res., 2008, 123, 177–183.
- [33] *Pikwer, A., Åkeson, J., Lindgren, S.*: Complications associated with peripheral or central routes for central venous cannulation. Anaesthesia, 2012, 67, 65–71.
- [34] *Anderson, F. A., Spencer, F. A.*: Risk factors for venous thromboembolism. Circulation, 2003, 107 (Suppl. 1), 9–16.
- [35] *Prandoni, P., Falanga, A., Piccioli, A.*: Cancer and venous thromboembolism. Lancet Oncol., 2005, 6, 401–410.
- [36] *Losonczy, H., Tar, A.*: Results of ENDORSE-2-HUNGARIA study. Repeated assessment of the prevalence of venous thromboembolism risk and prophylaxis in acute hospital care setting. [Az ENDORSE-2-HUNGARIA vizsgálat eredményei. Az akut kórházi betegek vénás thromboembolia kockázatának és profilaxisának ismételt hazai felmérése.] Orv. Hetil., 2010, 151, 843–852. [Hungarian]
- [37] *Bona, R. D.*: Thrombotic complications of central venous catheters in cancer patients. Semin. Thromb. Hemost., 1999, 25, 147–155.
- [38] *Walshe, L. J., Malak, S. F., Eagan, J., et al.*: Complication rates among cancer patients with peripherally inserted central catheters. J. Clin. Oncol., 2002, 20, 3276–3281.
- [39] *Couban, S., Goodyear, M., Burnell, M., et al.*: A randomized double-blind placebo-controlled study of low dose warfarin for the prevention of symptomatic central venous catheter-associated thrombosis in patients with cancer. Blood, 2002, 100, 703a.
- [40] *Blom, J. W., Vanderschoot, J. P., Oostindier, M. J., et al.*: Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. J. Thromb. Haemost., 2006, 4, 529–535.
- [41] *Haddad, T. C., Greeno, E. W.*: Chemotherapy-induced thrombosis. Thromb. Res., 2006, 118, 555–568.
- [42] *Lee, A., Levine, M.*: The thrombophilic state induced by therapeutic agents in the cancer patient. Semin. Thromb. Hemost., 1999, 25, 137–145.
- [43] *Numico, G., Garrone, O., Dongiovanni, V., et al.*: Prospective evaluation of major vascular events in patients with nonsmall cell lung carcinoma treated with cisplatin and gemcitabine. Cancer, 2005, 103, 994–999.
- [44] *Zamagni, E., Brioli, A. P., Zannetti, B., et al.*: Multiple myeloma, venous thromboembolism, and treatment-related risk of thrombosis. Semin. Thromb. Hemost., 2011, 37, 209–219.
- [45] *Nalluri, S. R., Chu, D., Keresztes, R., et al.*: Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. JAMA, 2008, 300, 2277–2285.
- [46] *Bennett, C. L., Silver, S. M., Djulbegovic, B., et al.*: Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. JAMA, 2008, 299, 914–924.
- [47] *Bergqvist, D.*: Risk of venous thromboembolism in patients undergoing cancer surgery and options for thromboprophylaxis. J. Surg. Oncol., 2007, 95, 167–174.
- [48] *Khorana, A. A., Francis, C. W., Culakova, E., et al.*: Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. J. Thromb. Haemost., 2007, 5, 632–634.
- [49] *Falanga, A., Marchetti, M.*: Venous thromboembolism in the hematologic malignancies. J. Clin. Oncol., 2009, 27, 4848–4857.
- [50] *Melillo, L., Grandone, E., Colaizzo, D., et al.*: Symptomatic venous thromboembolism and thrombophilic status in adult acute leukemia: A single center experience of 114 patients at diagnosis. Acta Haematol., 2007, 117, 215–220.
- [51] *Rickles, F. R., Falanga, A., Montesinos, P., et al.*: Bleeding and thrombosis in acute leukemia: What does the future of therapy look like? Thromb. Res., 2007, 120 (Suppl. 2), S99–S106.
- [52] *Wun, T., White, R. H.*: Venous thromboembolism in patients with acute leukemia, lymphoma, and multiple myeloma. Thromb. Res., 2010, 125 (Suppl. 2), S96–S102.
- [53] *Khorana, A. A., Francis, C. W., Culakova, E., et al.*: Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. Cancer, 2005, 104, 2822–2829.
- [54] *Eby, C.*: Pathogenesis and management of bleeding and thrombosis in plasma cell dyscrasias. Br. J. Haematol., 2009, 145, 151–163.
- [55] *Rajkumar, S. V., Blood, E., Vesole, D., et al.*: Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: A clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. J. Clin. Oncol., 2006, 24, 431–436.
- [56] *Palumbo, A., Bertola, A., Falco, P., et al.*: Efficacy of low-dose thalidomide and dexamethasone as first salvage regimen in multiple myeloma. Hematol. J., 2004, 5, 318–324.
- [57] *Falanga, A., Marchetti, M., Vignoli, A., et al.*: V617F JAK-2 mutation in patients with essential thrombocythemia: relation to platelet, granulocyte, and plasma hemostatic and inflammatory molecules. Exp. Hematol., 2007, 35, 702–711.
- [58] *Cortelazzo, S., Viero, P., Finazzi, G., et al.*: Incidence and risk factors for thrombotic complications in a historical cohort of 100 patients with essential thrombocythemia. J. Clin. Oncol., 1990, 8, 556–562.
- [59] *Vianello, F., Battisti, A., Cella, G., et al.*: Defining the thrombotic risk in patients with myeloproliferative neoplasms. Scientific World Journal, 2011, 11, 1131–1137.
- [60] *Gonsalves, A., Carrier, M., Wells, P. S., et al.*: Incidence of symptomatic venous thromboembolism following hematopoietic stem cell transplantation. J. Thromb. Haemost., 2008, 6, 1468–1473.
- [61] *Lyman, G. H., Khorana, A. A., Falanga, A., et al.*: American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. J. Clin. Oncol., 2007, 25, 5490–5505.
- [62] *Farge, D., Durant, C., Villiers, S., et al.*: Lessons from French National Guidelines on the treatment of venous thrombosis and central venous catheter thrombosis in cancer patients. Thromb. Res., 2010, 125 (Suppl. 2), S108–S116.
- [63] *Mandalà, M., Falanga, A., Roila, F. ESMO Guidelines Working Group*: Management of venous thromboembolism in cancer patients: ESMO clinical recommendations. Ann. Oncol., 2009, 20 (Suppl. 4), 182–184.
- [64] *Khorana, A. A., Streiff, M. B., Farge, D., et al.*: Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in cancer: a consensus statement of major guidelines panels and call to action. J. Clin. Oncol., 2009, 27, 4919–4926.
- [65] *Pfliegler, G.* (ed.): Risk assessment and treatment of thromboembolism. Professional guideline of the Ministry of Health. [A thromboemboliák kockázatának csökkentése és kezelése. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve.] Egészségügyi Minisztérium, Budapest, 2010, 80–88. [Hungarian]
- [66] *Khorana, A. A.*: Cancer and thrombosis: implications of published guidelines for clinical practice. Ann. Oncol., 2009, 20, 1619–1630.

- [67] *Khorana, A. A.*: Risk assessment and prophylaxis for VTE in cancer patients. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.*, 2011, 9, 789–797.
- [68] *Er, O., Zacharski, L.*: Management of cancer-associated venous thrombosis. *Vasc. Health Risk Manag.*, 2006, 2, 351–356.
- [69] *Huo, M. H., Muntz, J.*: Extended thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparins after hospital discharge in high-risk surgical and medical patients: a review. *Clin. Ther.*, 2009, 31, 1129–1141.
- [70] *Agnelli, G., Bergqvist, D., Cohen, A. T., et al.*: PEGASUS investigators: Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br. J. Surg.*, 2005, 92, 1212–1220.
- [71] *Debourdeau, P., Kassab Chahmi, D., Le Gal, G.*: 2008 SOR guidelines for the prevention and treatment of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer: report from the working group. *Ann. Oncol.*, 2009, 20, 1459–1471.
- [72] *Lee, A. Y.*: Thrombosis in cancer: an update on prevention, treatment, and survival benefits of anticoagulants. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, 2010, 2010, 144–149.
- [73] *Lee, A. Y., Levine, M. N., Baker, R. I., et al.*: Low molecular weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349, 146–153.
- [74] *Selby, R., Geerts, W.*: Prevention of venous thromboembolism: consensus, controversies, and challenges. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, 2009, 2009, 286–292.
- [75] *DeFeo, K., Hayes, C., Chernick, M., et al.*: Use of dabigatran etexilate to reduce breast cancer progression. *Cancer Biol. Ther.*, 2010, 10, 1001–1008.
- [76] *Kuderer, N. M., Khorana, A. A., Lyman, G. H., et al.*: A meta-analysis and systematic review of the efficacy and safety of anticoagulants as cancer treatment: impact on survival and bleeding complications. *Cancer*, 2007, 110, 1149–1161.
- [77] *Cunningham, M. S., Preston, R. J., O'Donnell, J. S.*: Does antithrombotic therapy improve survival in cancer patients? *Blood Rev.*, 2009, 23, 129–135.
- [78] *Mousa, S. A., Petersen, L. J.*: Anti-cancer properties of low-molecular-weight heparin: preclinical evidence. *Thromb. Haemost.*, 2009, 102, 258–267.
- [79] *Szende, B., Paku, S., Rácz, G., et al.*: Effect of fraxiparine and heparin on experimental tumor metastasis in mice. *Anticancer Res.*, 2005, 25, 2869–2872.
- [80] *Mousa, S. A.*: Are low molecular weight heparins the same? *Methods Mol. Med.*, 2004, 93, 49–59.
- [81] *Meyer, G., Besse, B., Friard, S., et al.*: Effect of tinzaparin on survival in non-small-cell lung cancer after surgery. TILT: tinzaparin in lung tumours. *Rev. Mal. Respir.*, 2011, 28, 654–659.

(Gadó Klára dr.,  
Budapest, Korányi S. u. 2/A, 1083  
e-mail: gadok@freemail.hu)

Észak-Németországban újonnan megnyíló rendelőnkbe németül jól beszélő

## házi orvos és kardiológus

kollégákat keresünk korrekt fizetési feltételekkel.  
A diploma honosításához minden segítséget megadunk.  
E-mail: edit.zaborszky@gmx.de