

Težke odločitve pri zdravljenju bolnikov z vensko trombembolijo in rakom

Ana Kovač, Monika Štal, Gregor Tratar, Alenka Mavri

Izveček

Venska trombembolija (VTE) je pogost zaplet pri bolnikih z rakom. Zdravljenje VTE pri teh bolnikih predstavlja velik izziv, saj je pri bolnikih z rakom dodatno povečano tako tveganje za tromboembolične zaplete kot tudi tveganje za krvavitve. Predstavili bomo nekaj kliničnih situacij, s katerimi se v klinični praksi pogosto srečamo in predstavljajo dileme pri antikoagulacijskem zdravljenju bolnikov z VTE ter rakom, in sicer ponovitve VTE kljub zdravljenju, pojav trombocitopenije, tumorje osrednjega živčevja, uporabo filtrov v spodnji votli veni, uporabo novih peroralnih antikoagulacijskih zdravil in pojav naključno odkrite VTE.

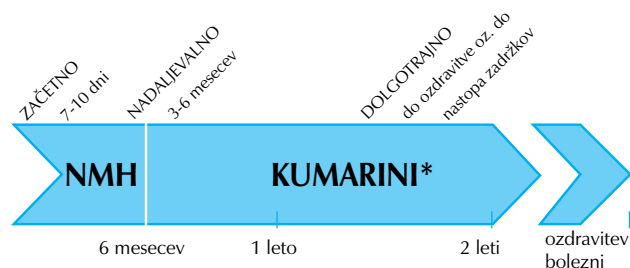
Uvod

Venska tromboza (VT) in pljučna embolija (PE), ki ju s skupnim imenom imenujemo venska trombembolija (VTE), sta pogost zaplet pri bolnikih z rakom. Povezava med rakom in VTE je znana že skoraj dve stoletji. Bolniki z rakom imajo 7-krat večje tveganje za nastanek VTE kot osebe brez raka (1). Do 15 % bolnikov z rakom utрпи VTE, letno najmanj 1 od 200 bolnikov z rakom, najpogosteje v prvih mesecih po odkritju raka in pri razširjeni rakavi bolezni (2). Poleg klasičnih dejavnikov tveganja za nastanek VTE, ki so: starost več kot 65 let, indeks telesne mase večji od 35 kg/m², kajenje, znana trombofilija, predhodna VTE, pozitivna družinska anamneza VTE, kronične in akutne bolezni, okužbe ter nepomičnost, pa bolnika z rakom dodatno izpostavijo tveganju za VTE še trombocitoza, levkocitoza, anemija in slaba psihofizična kondicija. Tveganje za nastanek VTE je odvisno tudi od vrste in razširjenosti raka ter načina zdravljenja (3). Bolniki z rakom predstavljajo kar 15 do 20 % vseh bolnikov z VTE (4). V primerjavi s tistimi, ki nimajo raka, so pri bolnikih z rakom VTE običajno obsežnejše, povečano je tveganje za sprejem v bolnišnico. Pri bolniku z rakom prisotnost VTE pomeni slabšo prognozo, pogostejše zaplete ob zdravljenju raka in slabšo kakovost življenja (5). VTE je drugi najpogostejši vzrok za umrljivost pri bolnikih z rakom, takoj za napredovanjem osnovne bolezni (6).

Prognoza bolnikov z rakom in VTE je bistveno slabša kot prognoza bolnikov z VTE brez raka. Po podatkih iz registra RIETE je bila 3-mesečna umrljivost bolnikov z VTE 4-odstotna, medtem ko je bila umrljivost pri bolnikih z rakom in VTE kar 26-odstotna. Približno 1 % bolnikov z VTE in kar 3 % bolnikov z rakom ter VTE je v prvih treh mesecih umrlo zaradi PE (4).

Temeljno zdravljenje VTE je antikoagulacijsko (AK) zdravljenje. Z AK-zdravljenjem preprečujemo nadaljnjo rast krvnega strdka, nastanek PE, ponovitve VTE in kronične zaplete. Zdravljenje VTE je pri bolnikih z rakom drugačno kot pri ostalih bolnikih, saj za nadaljevalno zdravljenje (prvih šest mesecev po VTE) namesto peroralnih AK-zdravil uporabljamo nizekomolekularne heparine (NMH). NMH odmerjamo glede

na telesno težo bolnika v obliki podkožnih injekcij enkrat ali dvakrat na dan, pri odmerjanju upoštevamo ledvično funkcijo. Prvi mesec zdravimo s 100-odstotnim terapevtskim odmerkom, 2.–6. mesec pa s 75-odstotnim terapevtskim odmerkom NMH. Po šestih mesecih praviloma uvedemo kumarine in prekinemo zdravljenje z NMH. Le izjemoma podaljšamo zdravljenje s subterapevtskimi odmerki NMH, upoštevaje razširjenost in aktivnost rakave bolezni ter nadaljevanje zdravljenja s kemoterapijo (7–10). Dolgotrajno zdravljenje vodimo do ozdravitve raka oziroma do nastopa zadržkov za AK-zdravljenje (slika 1) (7).



Slika 1. Antikoagulacijsko zdravljenje pri bolnikih z vensko trombembolijo in rakom (NMH – nizekomolekularni heparin) * izjemoma NMH

Zapleti med AK-zdravljenjem so pri bolnikih z rakom pogostejši kot pri ostalih bolnikih. Bolniki z rakom so bolj ogroženi zaradi krvavitve, do katerih pride kar pri 6 do 10% bolnikov z napredovalim rakom (5, 11). Vrsta in razširjenost raka, patološko tumorsko žilje, specifično onkološko zdravljenje, trombocitopenija in jetrna okvara so najpomembnejši dejavniki, ki vplivajo na pojavnost krvavitve pri bolnikih z rakom. Uporaba AK-zdravljenja pri takšnih bolnikih nevarnost krvavitve še dodatno poveča. Ogroženost za pomembno krvavitve je v prvem letu AK-zdravljenja 3-krat večja pri bolnikih z rakom in VTE kot pri bolnikih z VTE brez raka (5, 11). Poleg krvavitve pa so pogostejše tudi ponovitve VTE kljub AK-zdravljenju. Zdravljenje VT pri onkoloških bolnikih je še posebej zapleteno ob pojavu trombocitopenije ali ob navzočnosti metastaz v osrednjem živčevju in jetrih, ki nam lahko onemogočajo AK-zdravljenje.

V prispevku bomo predstavili nekaj zapletenih kliničnih situacij in dilem, s katerimi se srečujemo pri vodenju AK-zdravljenja pri bolnikih z rakom ter VTE.

Ponovitve VTE

Kljub ustreznemu AK-zdravljenju so ponovitve VTE pri bolnikih z rakom pogoste. V prvih šestih mesecih se ob zdravljenju z NMH VTE ponovi pri 6 do 9 % bolnikov, ob zdravljenju s kumarini pa pri 10 do 17 % bolnikov (12, 13). Raziskav, ki

bi preučevale AK-zdravljenje ob ponovitvah VTE pri bolnikih z rakom, je malo, zato so priporočila zasnovana na mnenju strokovnjakov.

Ko bolniki z rakom utrpijo ponovitev VTE med zdravljenjem z NMH, odmerek NMH povečamo. Če bolnik prejema 75 % terapevtskega odmerka, tega povečamo na polni terapevtski odmerek. Če prejema polni terapevtski odmerek, dozo povečamo za 25 %. Retrospektivna raziskava je namreč pokazala, da je dvig terapevtskega odmerka NMH za 25 % pri ponovitvah VTE pri bolnikih z rakom varen in učinkovit (14). Določanje vrednosti antiXa ob ponovitvi VTE med zdravljenjem z NMH ni potrebno, saj raziskave niso pokazale dobre korelacije med vrednostjo antiXa in izidom zdravljenja (15). Določanje antiXa priporočajo le, če ni izboljšanja kliničnega stanja po povečanju odmerka NMH. Priporočene vrednosti antiXa pri ponovitvah VTE so v zgornjem terapevtskem območju: pri odmerjanju enkrat dnevno, 1,6–2,0 U/ml, pri odmerjanju dvakrat dnevno pa 0,8–1,0 U/ml.

Bolnikom, ki utrpijo ponovno VTE med zdravljenjem s kumarini, te zamenjamo z NMH. Raziskave so pokazale, da je zamenjava kumarinov s terapevtskim odmerkom NMH v primeru ponovnih VTE pri bolnikih z rakom učinkovita in varna (14, 16). Ko se kljub ponovitvi VTE odločimo za nadaljevanje zdravljenja s kumarini, bolnik sočasno s kumarini prejema NMH 5 do 7 dni. Varnost in učinkovitost zdravljenja s kumarini s ciljnim območjem INR 2,5 do 3,5 ob ponovitvi VTE pri bolnikih z rakom ni bila dovolj preučena in zato tega ukrepa ne priporočamo (17).

Trombocitopenija

Trombocitopenija ob raku je pogosta (18). Če se pojavi, je treba opredeliti njen vzrok (imunski trombocitopenija, posledica kemoterapije ali drugo) in oceniti, ali je prehodne narave oziroma ali je mogoče pričakovati izboljšanje. Pri bolnikih s trombocitopenijo je povečano tveganje za spontane krvavitve, ki je pri številu trombocitov nad $50 \times 10^9/L$ manjše, pri številu trombocitov pod $20 \times 10^9/L$ pa nevarnost spontanosti in življenjsko ogrožajočih krvavitev pomembno naraste (9, 10). Uvedba AK zdravljenja pri bolniku s trombocitopenijo tveganje za krvavitve še poveča.

Enotnih priporočil, ki bi bila podprta z dokazi, za AK-zdravljenje ob trombocitopeniji nimamo, saj so tovrstni bolniki izključeni iz velikih randomiziranih raziskav. Odločitev o uvedbi AK zdravljenja pri bolnikih z VTE in trombocitopenijo je zato individualna, odvisna od tveganja za krvavitve (števila trombocitov ter navzočnosti drugih dejavnikov tveganja za krvavitve, kot sta starost in ledvično popuščanje) in tveganja za ponovitev VTE.

Tveganje za ponovno VTE je odvisno od časa, ki je preteklo od nastanka VTE, in je najvišje v prvem mesecu po nastanku VTE ter se nato zmanjšuje (9, 10). Bolnike v akutnem obdobju VTE, ki imajo število trombocitov nad $50 \times 10^9/L$, zdravimo s terapevtskimi odmerki NMH v deljenih odmerkih ali z nefrakcioniranim heparinom. Pri številu trombocitov pod $50 \times 10^9/L$ se lahko odločimo za transfuzijo trombocitov, dokler ne dosežemo števila trombocitov nad $50 \times 10^9/L$, in nato bolnika zdravimo s terapevtskimi odmerki heparina. Pri zadržku za transfuzijo trombocitov bolniku vstavimo odstranljiv filter v spodnjo votlo veno. Filter odstranimo takoj, ko lahko varno uvedemo AK-zdravljenje.

V subakutnem ali kroničnem obdobju je tveganje za ponovitev VTE manjše, zato se odločimo za zdravljenje z nižjimi odmerki NMH. Bolnikom z vrednostmi trombocitov med 50

in $100 \times 10^9/L$ predpišemo polovični terapevtski odmerek NMH/24 ur. Bolnikom z vrednostmi trombocitov med 20 in $50 \times 10^9/L$ predpišemo preventivne odmerke NMH (19, 20). Pri odločitvi upoštevamo vrsto raka, obseg VTE in druge dejavnike tveganja za krvavitve (19, 21). V primeru števila trombocitov pod $20 \times 10^9/L$ v subakutnem in kroničnem obdobju VTE AK-zdravljenje ukinemo (22, 23).

Tumorji osrednjega živčevja

Incidenca VTE pri tumorjih osrednjega živčevja se giblje med 7,5 in 25 %. Dejavniki tveganja za nastanek VTE pri teh tumorjih so glioblastom, kemoterapija, višja starost, nevrorurški posegi in druge pridružene bolezni. Bolniki so poleg tega pogosto tudi slabo pokretni ali vezani na posteljo (24). Antikoagulacijsko zdravljenje bolnikov s tumorji osrednjega živčevja je zahtevno zaradi visokega tveganja za tromboembolične zaplete ob sočasni nevarnosti za usodno znotrajmožgansko krvavitev.

Primarni tumorji osrednjega živčevja, kot so gliomi in nekateri zasevki v osrednje živčevje, so zelo prekrvljeni in pogosto zakrvavijo že brez AK-zdravljenja (25). Pomembne znotrajlobanjske krvavitve se pojavijo pri 20 do 50 % bolnikov z zasevki v možganih že brez AK-zdravljenja (26). Spontane krvavitve so pogostejše pri zasevkih malignega melanoma, karcinoma ščitnice ali hipernefroma kot pri zasevkih pljučnega raka ali raka dojke (27). Rezultati raziskav kažejo, da AK-zdravljenje ne poveča pomembno pojavnosti znotrajlobanjskih krvavitev bolnikov s tumorji osrednjega živčevja (26, 28). Pri 293 onkoloških bolnikih z zasevki v osrednje živčevje, od katerih je bilo 189 bolnikov zdravljenih s terapevtskim odmerkom enoksaparina, so ugotovili, da pri skupini z enoksaparinom po enem letu ni bilo večjih pojavnosti vseh oblik znotrajlobanjskih krvavitev v primerjavi s kontrolno skupino. Preživetje je bilo podobno med obema skupinama (8,4 oz. 9,3 meseca) (26). Podobno so v drugi raziskavi ugotovili, da po nevrorurških posegih zaradi gliomov ob skrbnem spremljanju pri nobenem od bolnikov, ki so prejeli AK-zdravljenje zaradi VTE, ni prišlo do znotrajlobanjske krvavitve (29).

Na osnovi teh rezultatov smernice priporočajo AK-zdravljenje bolnikov s tumorji osrednjega živčevja in VTE, ob skrbnem spremljanju bolnikov ter zavedanju za pogoste krvavitve (9, 10). Pri bolnikih, pri katerih presodimo, da je tveganje za krvavitve ob AK-zdravljenju preveliko, se v akutnem obdobju VTE odločimo za vstavev filtra v spodnjo votlo veno (24). Odločitev o vstavitvi filtra v spodnjo votlo veno vedno skrbno pretehtamo, saj je ta pogosto povezana z zapleti. Levin s sodelavci so ugotovili, da je imelo kar 62 % bolnikov z možganskimi tumorji, ki so jim vstavili filter v spodnjo votlo veno, enega ali več zapletov zaradi vstavitve filtra – 12 % jih je imelo PE, 57 % jih je imelo trombozo filtra, ponovno trombozo v spodnjih okončinah ali potrombotični sindrom, kar je močno zmanjšalo kakovost življenja. Pri tem je 31 % bolnikov hkrati prejelo tudi AK-zdravljenje in nobeden od teh bolnikov ni imel hemoragičnih zapletov (30). Poleg tega, da je vstavev filtra povezana s pogostimi zapleti, pa vstavev filtra tudi ne izboljša preživetja bolnikov s tumorji osrednjega živčevja (31).

Filtri v spodnji votli veni

V primeru absolutnih zadržkov za AK-zdravljenje v akutnem obdobju VTE (aktivna krvavitve, velika nevarnost krvavitve, nujen invazivni poseg) se lahko odločimo za vstavev odstranljivega filtra v spodnjo votlo veno (32).

Tabela 1: Povzetek priporočil za zdravljenje VTE v povezavi z rakom. VTE - venski tromboembolizmi, NMH - nizkomolekularni heparini, AKZ - antikoagulacijsko zdravljenje.

Ponovitve VTE	
Ob zdravljenju z NMH	Zvečamo odmerke za 25%.
Ob zdravljenju s kumarini	Prevedba na NMH.
	V primeru nadaljnega zdravljenja s kumarini prvih pet dni zdravimo s terapevtskimi odmerki NMH.
Trombocitopenija	
<i>Akutno obdobje VTE</i>	
Trombociti med 50 in 100 x 10 ⁹ /L	Zdravimo z deljenimi odmerki NMH ali nefrakcioniranim heparinom.
Trombociti pod 50 x 10 ⁹ /L	Lahko se odločimo za transfuzijo trombocitov, dokler ne dosežemo števila trombocitov nad 50 x 10 ⁹ /L, in nato bolnika zdravimo s terapevtskimi odmerki heparina. Pri zadržku za transfuzijo trombocitov bolniku vstavimo odstranljiv filter v spodnjo votlo veno. Filter odstranimo takoj, ko lahko varno uvedemo AKZ.
<i>Neakutno obdobje VTE</i>	
Trombociti med 50 in 100 x 10 ⁹ /L	Zdravimo s polovico terapevtskega odmerka NMH/24 ur sc.
Trombociti med 20 in 50 x 10 ⁹ /L	Zdravimo s preventivnimi odmerki NMH.
Trombociti pod 20 x 10 ⁹ /L	Zdravljenje ukinemo.
VTE pri tumorjih osrednjega živčevja	
Ob skrbnem spremljanju zdravimo z NMH.	
V primeru absolutnih kontraindikacij za AKZ se lahko odločimo za odstranljivi filter v spodnjo votlo veno, ki ga odstranimo takoj, ko minejo kontraindikacije za zdravljenje.	
Naključno odkrita VTE	
Zdravimo enako kot simptomatsko VTE.	
Uporaba novih antikoagulacijskih zdravil	
Odsvetovana, ker doslej še niso dovolj preizkušena.	

Učinkovitost vstavitve filtra v spodnjo votlo veno pri bolnikih z VT so preverili z raziskavo PREPIC. Ugotovili so, da uporaba filtra zmanjša pojavnost PE, vendar poveča tveganje za ponovno VT in ne vpliva na preživetje bolnikov (33). V raziskavo PREPIC je bilo vključenih tudi 16 % bolnikov z rakom. Pri teh bolnikih so zaradi hiperkoagulabilnega stanja zapleti ob vstavitvi filtra še pogostejši kot pri bolnikih brez raka, predvsem so pogoste tromboze na filtru (34, 35). Preživetje bolnikov z rakom, ki zaradi napredovale bolezni in krvavitev potrebujejo vstavev filtra, je slabo in ga z vstavitvijo filtra ne izboljšamo (36–38). Tehnični zapleti so pri vstavitvi filtra v spodnjo votlo veno pri bolnikih z rakom redki, pogostejše pa je pri bolnikih z rakom v primerjavi z bolniki brez raka odstranitev filtra neuspešna (36, 39). Zato mora biti odločitev o vstavitvi filtra v spodnjo votlo veno pri bolnikih z VTE in rakom skrbno preiščena, filter pa je treba odstraniti takoj, ko minejo zadržki za AK-zdravljenje.

Nova peroralna antikoagulacijska zdravila

Za zdravljenje VTE so v zadnjih letih preizkušali tako neposredne zaviralce dejavnika II (dabigatran) kot neposredne zaviralce dejavnika Xa (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban). Omenjena zdravila so se v randomiziranih raziskavah izkazala za enako učinkovita in enako varna ali varnejša kot klasično zdravljenje s heparinom ter kumarini, in sicer tako pri bolni-

kih z VT kot s PE (40–43). V teh raziskavah so bolniki z rakom predstavljali le okrog 5 % vključenih bolnikov.

Nedavno objavljena metaanaliza šestih randomiziranih raziskav (dve z dabigatranom, dve z rivaroksabanom in po ena z edoksabanom ter apiksabanom), ki so imele vključene bolnike z rakom (skupno 1.132 bolnikov), je pokazala, da je zdravljenje VTE z novimi AK-zdravili tudi pri bolnikih z rakom enako učinkovito in varno kot zdravljenje s klasičnim zdravljenjem z NMH ter kumarini. Do ponovitev VTE je prišlo pri 23 od 595 bolnikov z rakom, zdravljenih z novimi AK-zdravili (3,9 %) in pri 32 od 537 bolnikov z rakom, zdravljenih z NMH ter nato s kumarini (6,0 %) (OR, 0,63; 95 % CI, 0,37–1,10). Velike krvavitve so se zgodile pri 3,2 % oziroma 4,2 % (OR, 0,77; 95 % CI, 0,41–1,44) (44).

Raziskav, ki bi pri bolnikih z rakom in VTE ugotovljale varnost ter učinkovitost novih AK-zdravil v primerjavi z nadaljevalnim zdravljenjem z NMH, še nimamo.

Dodatno težavo pri učinkovitosti novih AK-zdravil bi lahko predstavljale tudi gastrointestinalne težave (slabost, bruhanje, diareja), ki so pogost spremljevalec zdravljenja rakavih bolnikov, saj se zaradi njih lahko spremeni absorpcija v gastrointestinalnem traktu ter s tem biorazpoložljivost AK-zdravila (45). Tudi interakcije novih AK-zdravil z nekaterimi onkološkimi zdravili, ki inducirajo (deksametazon, doksorubicin, vinblastin) ali zavirajo (tamoksifen, ciklosporin, drugi

zaviralci tirozinske kinaze) poti, ki so vpletene v metabolizem in privzem novih AK-zdravil, lahko vplivajo na pojavnost krvavitve ali tromboemboličnih zapletov (15).

Zaradi pomanjkljivih podatkov o varnosti in učinkovitosti zaenkrat bolnikov z rakom ter VTE ne zdravimo z novimi AK-zdravili.

Naključno odkrita venska tromboembolija

V postopku diagnostike pri bolnikih z rakom pogosto s slikovnimi preiskavami naključno ugotovimo VTE. V veliki retrospektivni kohortni analizi je bila prevalenca naključno odkritih VT v trebuhu 1,1 %, naključno odkritih VT v spodnjih okončinah in PE pa 1,3 % (46). Singh s sodelavci so pri bolnikih z rakom prebavil ugotovili 7,3 % naključno odkritih VT nog in VT v trebuhu ter 2,3 % naključno odkritih PE (47). Retrospektivna analiza je pokazala, da ni razlik v ponovitvah VTE, krvavitvah ali smrtnosti med naključno odkrito VTE in

simptomatsko VTE, prav tako so strdki v pljučnih arterijah pri naključno odkriti PE podobno porazdeljeni kot pri simptomatski PE (48). V eni od raziskav je bila smrtnost pri bolnikih z naključno odkrito VTE v primerjavi s tistimi brez VTE pomembno večja (49).

Zaradi tega smernice svetujejo, da bolnike z naključno ugotovljeno VTE zdravimo enako kot tiste s simptomatsko VTE.

Zaključek

Pri zdravljenju bolnikov z rakom in VTE se večkrat srečamo s težkimi izzivi. Za posameznega bolnika so potrebne povsem individualne odločitve o najprimernejšem načinu zdravljenja. Odločitev sprejmemo vedno po skrbni individualni presoji tveganja za krvavitve in tveganja za ponovitve VTE. Pri odločanju je potrebno tesno sodelovanje med onkologom in zdravnikom, ki vodi AK-zdravljenje.

Literatura

- Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, et al. Malignancies, Prothrombotic Mutations, and the Risk of Venous Thrombosis. *JAMA* 2005; 293 (6): 715–22.
- Agnelli G, Verso M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2011; 9 Suppl 1: 316–24.
- Thodiyil PA, Kakkar AK. Variation in relative risk of venous thromboembolism in different cancers. *Thromb Haemost* 2002;87: 1076–77.
- Gussoni G, Frasson S, La Regina M, et al. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from RIETE registry. *Thromb Res* 2013; 131: 24–30.
- Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100 (10): 3484–8.
- Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost* 2007; 5 (3): 632–4.
- Vizintin Cuderman T, Štalc M. Venski tromboembolizmi. In: Mavri A, ed. Priročnik za uporabo novih peroralnih antikoagulacijskih zdravil v klinični praksi. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za antikoagulacijsko zdravljenje in preprečevanje tromboemboličnih bolezni pri Združenju za žilne bolezni; 2012. p. 48–62.
- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2 Suppl): e419S–94S.
- Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines Update. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2189–204.
- Mandala M, Falanga A, Roila F. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: EMSO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011; 22: vi85–92.
- Pereira J, Mancini J, Bruera E. The management of bleeding in patients with advanced cancer. In: Portenoy RK, Bruera E, eds. *Topics in Palliative Care, Volume 4*. New York: Oxford University Press, 2000: 163–83.
- Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006; 119: 1062–72.
- Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-Molecular-Weight Heparin versus Coumarin for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146–53.
- Carrier M, Le Gal G, Cho R, Tierney S, Rodger M, Lee AY. Dose escalation of low molecular weight heparin to manage recurrent venous thromboembolic events despite systemic anticoagulation in cancer patients. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 760–5.
- Lee AY. Thrombosis in cancer: an update on prevention, treatment, and survival benefits of anticoagulants. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010; 2010: 144–9.
- Luk C, Wells PS, Anderson D, Kovacs MJ. Extended outpatient therapy with low molecular weight heparin for the treatment of recurrent venous thromboembolism despite warfarin therapy. *Am J Med* 2001; 111: 270–3.
- Hutten BA, Prins MH, Gent M, Ginsberg JS, Buller HR. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3078–83.
- Gerber DE, Segal JB, Levy MY, Kane J, Jones RJ, Streiff MB. The incidence of and risk factors for venous thromboembolism (VTE) and bleeding among 1514 patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: implications for VTE prevention. *Blood* 2008; 112: 504–10.
- Monreal M, Zanchetti L, Jimenez JA, Roncales J, Vilaseca B. Fixed-dose lowmolecular-weight heparin for secondary prevention of venous thromboembolism in patients with disseminated cancer: a prospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1311–15.
- Romera-Villegas A, Cairois-Castellote MA, Vila-Coll R, Marti-Mestre X, Colome E, Iguaz I. Long-term use of different doses of low-molecular-weight heparin versus vitamin K antagonists in the treatment of venous thromboembolism. *Ann Vasc Surg* 2010; 24: 628–39.
- Herishanu Y, Misgav M, Kirgner I, Ben-Tal O, Eldor A, Naparstek E. Enoxaparin can be used safely in patients with severe thrombocytopenia due to intensive chemotherapy regimens. *Leuk Lymphoma* 2004; 45: 1407–11.

22. Drakos PE, Nagler A, Or R, Gillis S, Slavin S, Eldor A. Low molecular weight heparin for Hickman catheter-induced thrombosis in thrombocytopenic patients undergoing bone marrow transplantation. *Cancer* 1992; 70: 1895–8.
23. Or R, Nagler A, Shpilberg O, Elad S, Naparstek E, Kapelushnik J, Cass Y, Gillis S, Chetrit A, Slavin S, Eldor A. Low molecular weight heparin for the prevention of venoocclusive disease of the liver in bone marrow transplantation patients. *Transplantation* 1996; 61: 1067–71.
24. Semrad TJ, O'Donnell R, Wun T, et al. Epidemiology of venous thromboembolism in 9489 patients with malignant glioma. *J Neurosurg* 2007; 106: 601–8.
25. Ruff RL, Posner JB. The incidence and treatment of peripheral venous thrombosis in patients with glioma. *Ann Neurol* 1983; 13: 334–6.
26. Donato J, Campigotto F, Uhlmann EJ, Coletti E, Neuberg D, Weber GM, Zwicker JI. Intracranial hemorrhage in patients with brain metastases treated with therapeutic enoxaparin: a matched cohort study. *Blood* 2015; 126: 494–9.
27. Mandybur TI. Intracranial hemorrhage caused by metastatic tumors. *Neurology* 1977; 27: 650–5.
28. Alvarado G, Noor R, Bassett R, Papadopoulos NE, Kim KB, Hwu WJ, Bedikian A, Patel S, Hwu P, Davies MA. Risk of intracranial hemorrhage with anticoagulation therapy in melanoma patients with brain metastases. *Melanoma Res* 2012; 22: 310–5.
29. Choucair AK, Silver P, Levin VA. Risk of intracranial hemorrhage in glioma patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *J Neurosurg* 1987; 66: 357–8.
30. Levin JM, Schiff D, Loeffler JS, Fine HA, Black PM, Wen PY. Complications of therapy for venous thromboembolic disease in patients with brain tumors. *Neurology* 1993; 43: 1111–4.
31. Simanek R, Vormittag R, Hassler M, et al. Venous thromboembolism and survival in patients with high-grade glioma. *Neuro Oncol* 2007; 9: 89–95.
32. Kozak M, Štalc M, Ježovnik MK, Šabovič M, Mavri A, Žuran I et al. Predlog smernic za odkrivanje in zdravljenje venske tromboze. V: KOZAK, Matija (ur.) BLINC, Aleš (ur.). Uporabna angiologija, Otočec, 11. in 12. april 2014: predlog smernic za odkrivanje in zdravljenje bolnikov z žilnimi boleznimi. Ljubljana: Združenje za žilne bolezni, Slovensko zdravniško društvo, 2014: 87–109.
33. PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the prepic (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation* 2005; 112: 416–22.
34. Schwarz RE, Marrero AM, Conlon KC, Burt M. Inferior vena cava filters in cancer patients: indications and outcome. *J Clin Oncol* 1996; 14: 652–7.
35. Nazzal M, Chan E, Nazzal M, Abbas J, Erikson G, Sedique S, Gohara S. Complications related to inferior vena cava filters: a single-center experience. *Ann Vasc Surg* 2010; 24: 480–6.
36. Mikhail S1, Hannan L, Pishvaian MJ, Kessler C. Retrievable inferior vena cava filters in patients with cancer are safe but are they beneficial? *Med Oncol* 2015; 32: 1–8.
37. Barginear MF, Lesser M, Akerman ML, et al. Need for inferior vena cava filters in cancer patients: a surrogate marker for poor outcome. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009; 15: 263–9.
38. Wallace MJ, Jean JL, Gupta S, et al. Use of inferior vena caval filters and survival in patients with malignancy. *Cancer* 2004; 101: 1902–7.
39. Abtahian F, Hawkins BM, Ryan DP, Cefalo P, Nasser NJ, MacKay C, Jaff MR, Weinberg I. Inferior vena cava filter usage, complications, and retrieval rate in cancer patients. *Am J Med* 2014; 127: 1111–7.
40. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010; 363: 2499–510.
41. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 799–808.
42. Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 1406–15.
43. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014; 129: 764–72.
44. Vedovati MC, Germini F, Agnelli G, Becattini C. Chest. Direct oral anticoagulants in patients with VTE and cancer: a systematic review and meta-analysis. 2015; 147: 475–83.
45. Schulman S, Crowther MA. How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch. *Blood* 2012; 119: 3016–23.
46. Douma RA, Kok MC, Verberne LM, Kamphuisen PW, Buller HR. Incidental venous thromboembolism in cancer patients: prevalence and consequence. *Thromb Res* 2010; 125: e306–e309.
47. Singh R, Sousou T, Mohile S, Khorana AA. High rates of symptomatic and incidental thromboembolic events in gastrointestinal cancer patients. *J Thromb Haemost*. 2010; 8: 1879–1881.
48. den Exter PL, Hooijer J, Dekkers OM, Huisman MV. Risk of recurrent venous thromboembolism and mortality in patients with cancer incidentally diagnosed with pulmonary embolism: a comparison with symptomatic patients. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 2405–9.
49. O'Connell CL, Razavi PA, Liebman HA. Symptoms adversely impact survival among patients with cancer and unsuspected pulmonary embolism. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 4208–9.