НАЦИОНАЛНИ ВОДИЧ ДОБРЕ КЛИНИЧКЕ ПРАКСЕ

ТРОМБОПРОФИЛАКСА И ЛЕЧЕЊЕ ВЕНСКЕ ТРОМБОЕМБОЛИЈЕ КОД ПАЦИЈЕНАТА СА МАЛИГНИТЕТОМ

**Београд, 2025.**

**РАДНА ГРУПА ЗА ИЗРАДУ ВОДИЧА**

**Председник**

Проф. др Дарко Антић, интерниста, хематолог

Универзитетски клинички центар Србије, Клиника за хематологију

Универзитет у Београду, Медицински факултет

**Секретар**

Доц. др Мирјана Митровић, интерниста, хематолог

Универзитетски клинички центар Србије, Клиника за хематологију

Универзитет у Београду, Медицински факултет

**Чланови**

Проф. др Иво Елезовић, интерниста, хематолог

Редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду у пензији

Проф. др Татјана Пекмезовић, епидемиолог

Универзитет у Београду, Медицински факултет

Проф. др Горана Митић, интерниста

Клинички центар Војводине, Центар за лабораторијску медицину

Универзитет у Новом Саду, Медицински факултет

Проф. др Марија Здравковић, интерниста, кардиолог

Клиничко болнички центар ,,Бежанијска коса”

Универзитет у Београду, Медицински факултет

Проф. др Татјана Потпара, интерниста, кардиолог

Универзитетски клинички центар Србије, Клиника за кардиологију

Универзитет у Београду, Медицински факултет

Доц. др Игор Кончар, васкуларни хирург

Универзитетски клинички центар Србије, Клиника за васкуларну и ендоваскуларну хирургију

Универзитет у Београду, Медицински факултет

Научни саветник др Снежана Бошњак, клинички фармаколог

Институт за онкологију и радиологију Србије

Клин. асистент др Јелена Димитријевић, медикални онколог

Институт за онкологију и радиологију Србије

Проф. др Гордана Драговић Лукић, клинички фармаколог

Универзитет у Београду, Медицински факултет

Прим. др Бранка Лазић, специјалиста опште медицине

Дом здравља „Стари Град“, Београд

**Сарадници**

Dr sc. med. Владимир Оташевић, интерниста

Парексел Интернешнал, Дурам, Северна Каролина, Сједињене Америчке Државе

Др Никица Сабљић, интерниста

Универзитетски клинички центар Србије, Клиника за хематологију

Др Никола Пантић, лекар на специјализацији из интерне медицине

Универзитетски клинички центар Србије, Клиника за хематологију

**НИВОИ ДОКАЗА И КЛАСЕ ПРЕПОРУКА**

**Табела 1. Класа препорука**

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| **Класа I** | Постоје докази и/или општа сагласност да је одређена процедура или терапија делотворна или корисна. |
| **Класа II** | Постоје противречни докази и/или различити ставови око користи/ефикасности одређене процедуре или методе лечења. |
| **Класа IIа** | Највећи број доказа говори у прилог користи/ефикасности. |
| **Класа IIб** | Мали број документованих доказа у корист/ефикасност те процедуре. |
| **Класа III** | Постоје докази или општа сагласност да одређена процедура или терапија није корисна/ефикасна, и у неким случајевима може бити штетна. |
| **√** | Препорука заснована на клиничком искуству групе која је сачинила водич (може да се препоручи). |

**Табела 2: Ниво доказа**

|  |  |
| --- | --- |
| **Ниво доказа A** | Докази из мета-анализа, мултицентричних контролисаних студија или рандомизованих клиничких студија са ниским лажнопозитивним и ниским лажнонегативним грешкама (висока поузданост). |
| **Ниво доказа Б** | Докази из најмање једне добро дизајниране експерименталне студије или рандомизоване студије ниске поузданости или великих нерандомизованих студија. |
| **Ниво доказа Ц** | Консензус експерата и/или мале студије, проспективне студије, ретроспективне студије, регистри. |

**Садржај**

1. **Уводна реч**
2. **Збирни преглед препорука**
3. **Увод**

3.1. Патогенеза

3.2. Епидемиологија венског тромбоемболизма

3.3. Утицај на морбидитет и морталитет

1. **Превенција венског тромбоемболизма**

4.1. Фактори ризика и процена ризика за развој венског тромбоемболизма код пацијената са малигнитетом (скорови за процену ризика)

4.2 Фактори ризика за крварење код пацијената са малигнитетом

4.3. Амбулантни пацијенти са малигнитетом

4.4. Пацијенти са малигнитетом хоспитализовани због акутне болести/стања

4.5. Превенција код хируршких пацијената са малигнитетом

4.6. Превенција тромбозе повезане са венским катетером

1. **Дијагностика венског тромбоемболизма код пацијената са малигнитетом**

5.1. Основи дијагностике венског тромбоемболизма

5.2. Дијагноза инциденталних венских тромбоемболизама

5.3. Дијагноза рекурентних венских тромбоемболизама

1. **Лечење венског тромбоемболизма код пацијената са малигнитетом**

6.1. Терапијске опције

6.2. Иницијална фаза лечења

6.3. Екстендирана терапија

6.4. Терапија рекурентног ВТЕ код пацијента на антикоагулантној терапији

6.5. Терапија тромбозе повезане са венским катетером

1. **Превенција и лечење венског тромбоемболизма у посебним популацијама**

7.1. Поремећај функције бубрега

7.2. Гојазност

7.3. Коронарна болест срца код пацијената са индикацијом за продужену оралну антикоагулатну терапију

7.4. Тромбоцитопенија

7.5. Трудноћа

7.6. Тумори мозга

1. **Интеракције међу лековима**

8.1. Варфарин

8.2. Директни орални антикоагуланси

8.3. Фармакодинамске интеракције

1. **Референце**
2. **Уводна реч**
3. **Збирни преглед препорука**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Превенција венског тромбоемболизма (ВТЕ)** | **Класа** | **Ниво** |
| **Амбулантни пацијенти са малигнитетом** | | |
| Материјали за едукацију пацијената о *CAT*, укључујући факторе ризика, знакове и симптоме, као и информације о позитивним факторима стила живота, требало би да буду једна компонента пакета информација који се пружа свим амбулантним пацијентима са малигнитетом који су планирани за системску антинеопластичну терапију. | **I** | **Ц** |
| Пацијентима са малигнитетом треба понудити процену ризика од *CAT* и дати прилику за разговор о ризику од развоја ове компликације. | **IIa** | **Ц** |
| Процена ризика од ВТЕ треба да се заснива на валидираним РАМ као што је КРС, *COMPASS-CAT* скор или *Vienna-CATS* номограм скор. | **IIб** | **Ц** |
| Процењени шестомесечни ризик од ВТЕ >8%-10% се предлаже као праг за дискусију о примарној тромбопрофилакси. Овај ризик се опсервира код пацијената са КРС ≥2 и може се индивидуално израчунати помоћу *Vienna-CATS* номограм скора и *COMPASS-CAT* скора. | **IIб** | **Б** |
| За амбулантне пацијенте са тумором панкреаса на системској антинеопластичној терапији прве линије, ЛМВХ у вишој дози (150 IU/kg далтепарина или 1 mg/kg еноксапарина) може се размотрити током максимално 3 месеца. | **IIб** | **Б** |
| Код амбулантних пацијената са малигнитетом који отпочињу антинеопластично системско лечење и који имају висок ризик од тромбозе, апиксабан, ривароксабан или ЛМВХ се могу размотрити за примарну тромбопрофилаксу у трајању од највише 6 месеци. | **IIa** | **A** |
| Када постоји забринутост за безбедност примене ДОАКа,б и када се сматра да пацијент има клинички значајан ризик од ВТЕ, може да се примени ЛМВХ у конвенционалном дозирању примарне тромбопрофилаксе. | **IIб** | **Б** |
| **Пацијенти са малигнитетом хоспитализовани због акутне болести/стања** | | |
| Код хоспитализованих непокретних пацијената са малигнитетом са акутном болешћу/стањем, препоручује се профилакса ЛМВХ или УФХ. | **IIa** | **A** |
| Фондапаринукс се може користити као алтернатива ЛМВХ и УФХ. | **IIa** | **Б** |
| **Превенција код хируршких пацијената са малигнитетом** | | |
| Изузев у случају да је контраиндикована примена фармаколошке тромбопрофилаксе због високог ризика од крварења, препоручује се фармаколошка профилакса ВТЕ применом ЛМВХ (пожељно) или УФХ код пацијената који су подвргнути великој операцији тумора. | **I** | **А** |
| Фондапаринукс се може користити као алтернатива ЛМВХ и УФХ. | **IIб** | **Б** |
| Механичке методе тромбопрофилаксе као што су ИПК или КЧ се предлажу као алтернатива када је фармаколошка профилакса ВТЕ контраиндикована (нпр. у присуству активног крварења). | **IIa** | **Б** |
| Механичке методе тромбопрофилаксе се могу користити у комбинацији са фармаколошком тромбопрофилаксом ВТЕ код пацијената са изузетно високим ризиком од ВТЕ. | **IIб** | **Б** |
| У зависности од типа и дозе хепарина, код хируршких пацијената са карциномом препоручује се отпочињање фармаколошке тромбопрофилаксе са ЛМВХ или УФХ 2-12 сати пре операције. | **IIa** | **Б** |
| У случају да је одобрено неколико различитих профилактичких доза за дати ЛМВХ, препоручује се највећа профилактичка доза ЛМВХ једном дневно или 5000 IU УФХ три пута на дан. | **I** | **Б** |
| Пацијенти који су подвргнути великој операцији тумора треба да примају фармаколошку тромбопрофилаксу најмање 10 дана након операције. | **I** | **А** |
| Код пацијената са малигнитетом који су подвргнути отвореној операцији абдомена или пелвиса или лапароскопској операцији колоректалног карцинома, и који немају висок ризик од крварења, препоручује се продужена постоперативна тромбопрофилакса ВТЕ током 4 недеље применом ЛМВХ. | **I** | **А** |
| **Превенција тромбозе повезане са венским катетером** | | |
| Рутинска фармаколошка тромбопрофилакса ТПЦ се не препоручује. | **IIa** | **Б** |
| Код пацијената код којих постоји потреба за ЦВК, предлажемо употребу имплантираних портова уместо периферно пласираних ЦВК, у случајевима када је то изводљиво и погодно. | **√** | **Ц** |
| **Дијагностика ВТЕ код пацијената са малигнитетом** | | |
| **Основи дијагностике ВТЕ** | | |
| Дијагноза ДВТ поставља се применом ЦДС, а дијагноза ПЕ применом ЦТПА, без претходног одређивања Д-димера и скорова за процену клиничке вероватноће. | **I** | **А** |
| **Дијагноза инциденталних ВТЕ** | | |
| Код пацијената са инциденталном ПЕ главне, лобарне, сегментне или више супсегментних грана плућне артерије, не саветују се допунска испитивања, док се код пацијената са изолованом ПЕ супсегментне гране плућне артерије саветује ревизија снимка од стране искусног радиолога и/или ЦДС доњих екстремитет. | **IIa** | **Б** |
| Код пацијената са инциденталном илеофеморалном тромбозом на ЦТ карлице саветује се потврда дијагнозе ЦДС прегледом. | **IIб** | **Ц** |
| **Дијагноза рекурентних ВТЕ** | | |
| Код пацијената са малигнитетом са сумњом на рекурентну ДВТ саветује се поређење налаза са налазом иницијалне тромбозе у циљу постављања или искључивања дијагнозе рекурентне ДВТ уз поштовање ЦДС критеријума за рекурентну ДВТ који се односе на општу популацију. | **IIб** | **Ц** |
| Код пацијената са малигнитетом са сумњом на рекурентну ПЕ саветује се поређење са претходном дијагностиком у циљу дефинитивне потврде или искључивања рекурентне ПЕ. | **IIб** | **Ц** |
| **Лечење ВТЕ код пацијената са малигнитетом** | | |
| **Акутна фаза лечења (5-10 дана)** | | |
| Код пацијената са малигнитетом и потврђеним ВТЕ, током акутне фазе лечења препоручена је примена ЛМВХ или ДОАКа,б (апиксабан и ривароксабан). | **I** | **А** |
| Током акутне фазе лечења ВТЕ, препоручена је примена ЛМВХ у односу на УФХ. Једино код пацијената са CrCl <30 mL/min препоручује се УФХ. | **I** | **А** |
| Током акутне фазе лечења ВТЕ, препоручена је примена ЛМВХ у односу на фондапаринукс. | **I** | **А** |
| Током акутне фазе лечења ВТЕ, препоручена је примена фондапаринукса у односу на хепаринске деривате (ЛМВХ и УФХ) код пацијената сa потврђеном ХИТ. | **I** | **Ц** |
| **Рана фаза лечења ВТЕ (3-6 месеци)** | | |
| Током ране фазе лечења ВТЕ, препоручена је примена ДОАКа,б (апиксабан, ривароксабан, едоксабан). | **I** | **А** |
| Током ране фазе лечења ВТЕ, препоручена је примена ЛМВХ уколико није могуће применити ДОАК. | **I** | **А** |
| Током ране фазе лечења ВТЕ, препоручује се примена ВКА уколико ЛМВХ или ДАОК није могуће применити из одређених разлога. | **I** | **Б** |
| **Инцидентална ВТЕ** | | |
| Код пацијената са инциденталном ПЕ или ДВТ, препоручује се лечење као и код пацијената са симптоматском ВТЕ. У случају тромбозе спланхничног система, потребна је процена од случаја до случаја. | **IIa** | **Ц** |
| **Екстендирана терапија ВТЕ (након 6 месеци)** | | |
| Код пацијената са активном малигном болешћу\* предлаже се екстендирана примена антикоагулантне терапије и то ДОАК или ЛМВХ. | **IIa** | **Б** |
| **Терапија рекурентног ВТЕ код пацијената на антикоагулантној терапији** | | |
| Код свих пацијената са рекурентним ВТЕ, потребно је проверити комплијантност и адекватност дозирања већ примењене антикоагулантне терапије. | **√** | **Ц** |
| Код пацијената са рекурентним ВТЕ који су већ на терапијским дозама ЛМВХ или ДОАК, потребно је размотрити превођење на супратерапијске дозе ЛМВХ (веће за 20-25%). | **IIa** | **Ц** |
| Код пацијената са рекурентним ВТЕ који су већ на терапији са ВКА, потребно је размотрити превођење на терапијске дозе ЛМВХ. | **IIa** | **Ц** |
| Код пацијената са рекурентним ВТЕ који су већ на терапијским дозама антикоагулантне терапије, могуће је размотрити пласирање филтера доње шупље вене, али тек након процене користи и штете од случаја до случаја. | **IIб** | **Ц** |
| **Терапија тромбозе повезане са венским катетером** | | |
| Код пацијената са малигнитетом и тромбозом ЦВК који добијају антикоагулантну терапију, саветује се задржавање катетера у односу на вађење катетера. | **IIб** | **Ц** |
| Вађење (одстрањивање) ЦВК се саветује у случају инфекције, ако постоји екстензија тромбозе или катетер није потребан. | **IIб** | **Ц** |
| За лечење симптоматске тромбозе ЦВК код пацијената са малигнитетом, саветује се антикоагулантни третман током минимално 3 месеца. | **IIa** | **Б** |
| За лечење симптоматске тромбозе ЦВК код пацијената са малигнитетом, препоручује се ЛМВХ. Ипак у одсуству директне компарације између антикоагуланаса, ВКА или ДОАК се могу размотрити као алтернативне опције. | **IIб** | **Ц** |
| Код пацијената са малигнитетом и тромбозом ЦВК који су комплетирали 3 месеца антикоагулантне терапије, али је ЦВК и даље присутан, саветује се продужена антикоагулација док год је катетер присутан, а ризик за развој крварења мали. | **IIб** | **Ц** |
| **Превенција и лечење венског тромбоемболизма у посебним популацијама** | | |
| Код пацијената са *САТ* и умереним оштећењем бубрежне функције (CrCl 30-60 mL/min) саветује се примена ЛМВХ или ДОАК. | **√** | **Ц** |
| Код пацијената са *САТ* и тешким оштећењем бубрежне функције (CrCl <30 mL/min) размотрити примену УФХ уз могућност превођења на ВКА, или примену ЛМВХ са дозом прилагођеном нивоу активности анти-Ха за лечење *CAT*. | **√** | **Ц** |
| Код пацијената са екстремном телесном масом (>120 kg или БМИ >40 kg/m2) саветује се да се доза ЛМВХ израчунава на основу стварне телесне масе особе, без ограничења у максималној дози. ДОАК треба опрезно користити код пацијената телесне масе >120 kg. | **IIб** | **Ц** |
| Код пацијената са перзистентном тешком тромбоцитопенијом (<50 х 109/L) и акутном ВТЕ, који имају висок ризик од прогресије тромбозе, пуне терапијске дозе антикоагулантне терапије се могу размотрити у комбинацији са трансфузијама тромбоцита, са циљем да број тромбоцита буде >40-50 х 109/L. | **√** | **Ц** |
| Код пацијената са перзистентном тешком тромбоцитопенијом (<50 х 109/L) и акутном ВТЕ, који имају низак ризик од прогресије тромбозе, може се размотрити средња до профилактичка доза ЛМВХ уз привремену обуставу примене исте ако је број тромбоцита <25 х 109/L. | **√** | **Ц** |
| Код свих пацијената са тромбоцитима >50 х 109/L могућа је примена ниских доза Аспирина као САПТ. | **IIa** | **Б** |
| Уколико је број тромбоцита 25-50 х 109/L, примена САПТ ниским дозама Аспирина је могућа уз опрез, уколико постоји висок ризик од КВ догађаја. | **IIб** | **Ц** |
| У случају тромбоцитопеније < 25 х 109/L, примена САПТ се не препоручује. | **√** | **Ц** |
| Код тромбоцита >75 х 109/L, препоручена је примена ДАПТ са клопидогрелом током 21 дана након исхемијског догађаја, након чега се наставља САПТ Аспирином у дози од 75 mg. | **√** | **Ц** |
| Уколико су тромбоцити 50-75 х 109/L, препоручена је примена ДАПТ са клопидогрелом током 21 дана након исхемијског догађаја, након чега се наставља САПТ Аспирином у дози од 75 mg, али под условом да не постоје додатни ризици од крварења. | **√** | **Ц** |
| Код тромбоцитопеније 25-50 х 109/L, препоручена је само САПТ Аспирином, док се ни ово не предлаже ако су тромбоцити <25 х 109/L. | **√** | **Ц** |
| Код пацијената са тромбоцитима <100 х 109/L, не предлаже се примена снажних *P2Y12* инхибитора (прасугрел и тикагрелор), осим у случају броја тромбоцита 75-100 х 109/L, високог тромбозног, а ниског ризика од крварења. | **IIб** | **Ц** |
| У свим осталим ситуацијама код пацијената са тромбоцитопенијом код којих се примењује ДАПТ, саветована је примена клопидогрела. | **IIб** | **Ц** |
| ДАПТ је могуће применити када су тромбоцити >50 х 109/L, с тим што је дужину ДАПТ могуће смањити на 6 месеци уколико је пласиран стент са ослобађањем лека. За ову препоруку је неопходна сагласност кардиолога. | **√** | **Ц** |
| Код тромбоцита 25-50 х 109/L, предлаже се обустава ДАПТ и примена САПТ Аспирином, осим уколико не постоји веома висок ризик за развој исхемије. | **IIб** | **Ц** |
| Код тромбоцитопеније <25 х 109/L, предлаже се обустава и САПТ, осим код пацијената са веома високим КВ ризиком код којих је могуће размотрити увођење САПТ Аспирином већ при тромбоцитима >10 х 109/L. | **IIб** | **Ц** |
| У случају да су тромбоцити 50-100 х 109/L, препоручена је примена САПТ (клопидогрел) са ДОАК (пре него ВКА) код пацијената са било којом индикацијом за ОАКТ (ВТЕ, АФ) и то након 1 месеца од АКС и 1 недељу након коронарне реваскуларизације због хроничног коронарног синдрома. Уколико пацијент има индикацију за ОАКТ, а прошло је више од годину дана од ПКИ или аорто-коронарног *by-pass*-а или пацијент има коронарну болест која не захтева ПКИ, не саветује се примена САПТ, већ само наставак ОАКТ. | **√** | **Ц** |
| У случају тромбоцитопеније 25-50 х 109/L, примена комбиноване ОАКТ и САПТ се не препоручује већ се предлажу само ниске дозе Аспирина. | **√** | **Ц** |
| Код пацијената са тромбоцитима <25 х 109/L, предлаже се обустава и Аспирина. Изузетак су они пацијенти код којих постоји висок КВ ризик, те је могуће применити Аспирин ако су тромбоцити >10 х 109/L | **√** | **Ц** |
| С обзиром на познату контраиндикацију за примену ВКА и ДОАК током трудноће, код трудница са малигнитетом предлажемо употребу ЛМВХ за лечење дијагностикованог ВТЕ, као и за опцију фармаколошке тромбопрофилаксе. | **√** | **Ц** |
| За лечење дијагностикованог ВТЕ код пацијената са тумором мозга могу се користити ЛМВХ или ДОАК. | **IIб** | **Ц** |

**Скраћенице:** АКС, акутни коронарни синдром; АФ, атријална фибрилација;ВКА, антагонисти витамина К; ВТЕ, венски тромбоемболизам; ДВТ, тромбоза дубоких вена (енг. *Deep Vein Thrombosis*); ГИ, гастроинтестинално; ДАПТ, двојна антиагрегациона терапија (енг. *Dual Аntiplatelet Therapy);* ДОАК, директни орални антикоагуланси; ИПК, интермитентна пнеуматска компресија; КВ, кардиоваскуларно; КРС, Корана скор ризика; КЧ, компресивне чарапе; ЛМВХ, нискомолекулски хепарин (енг. *Low Molecular Weight Heparin*); ОАКТ, орална антикоагулантна терапија; ПЕ, плућна емболија; ПКИ, перкутана коронарна интервенција; РАМ, модел процене ризика (енг. *Risk Assessment Model*); *С*АПТ, један антиагрегациони лек (енг. *Single Аntiplatelet Therapy);* TПЦ, тромбоза повезана са централним венским катетером; УФХ, нефракционисани хепарин(енг. *Unfractionated Heparin*); ХИТ, хепарином индукована тромбоцитопенија; *CAT*, тромбоза удружена са тумором; ЦВК, централни венски катетер; ЦДС, колор-дуплекс ултрасонографија (енг. *Color Doppler Scan*); ЦТ, компјутеризована томографија (енг. *Computed Tomography)*; ЦТПА, ангиографија плућне артерије применом компјутеризоване томографије (енг. *Computed Tomography Pulmonary Angiography*); IU, *International Units;* CrCl, *Creatinin Clearens.*

аРазмотрити код пацијената са високим ризиком од гастроинтестиналног крварења, оних на конкомитантној терапији снажним индукторима ензима цитохром П450 или П-гликопротеина.

бКод пацијената са трипл-позитивним антифосфолипдним синдромом, као и код трудница и дојиља примена ДОАК је контраиндикована*.*

\*Активна малигна болест подразумева: а) малигнитет чија је дијагноза постављена унутар последњих 6 месеци; б) рекурентни, регионално узнапредовали или метастатски малигнитет; в) малигнитет чије лечење је започето унутар последњих 6 месеци; г) хематолошки малигнитет који није у комплетној ремисији.

**3. Увод**

3.1. Патогенеза

Пацијенти са малигним болестима имају повишен ризик од развоја тромбоемболијских компликација, како венских тако и артеријских. Венски тромбоемболизам (ВТЕ) је најчешћа тромбогена компликација код пацијената са малигним болестима и други је, према учесталости, узрок смртности код ових пацијената (1–3). Венски тромбоемолизам код пацијената са малигнитетом најчешће се односи на тромбозу дубоких вена (енг. *Deep vein thrombosis,* ДВТ) горњих и доњих екстремитета и плућну емболију (ПЕ) (4).

Етиопатогенеза ВТЕ код пацијената са малигнитетом је мултифакторијaлна. Поједини фактори ризика за настанак ВТЕ јасно су дефинисани и односе се на: (а) факторе који потичу од саме малигне болести; (б) факторе порекла антинеопластичне терапије; (в) факторе зависне од пацијента (1–4). Фактори који се односе на малигну болест подразумевају тип тумора и стадијум болести. Највећи ризик за појаву ВТЕ повезан је са карциномом панкреаса, мозга, желуца, плућа и јајника, а вероватноћа појаве ВТЕ се додатно повећава уколико је болест у метастатској фази (5,6). Фактори који се односе на пацијента подразумевају старије животно доба, етничку припадност (нижа инциденција код припадника азијских и латиноамеричких популација у односу на особе беле и црне боје коже), анамнезу постојања ВТЕ у породици, коморбидитете (акутне инфекције, бубрежна слабост, гојазност, итд.) и продужену имобилност (7,8). Урођене и стечене тромбофилије, додатно, повећавају ризик за појаву ВТЕ код пацијената са малигнитетом. Примена антинеопластичне терапије представља, значајан ризик за појаву ВТЕ (9). Примена цисплатине која се примењује у лечењу разних типова тумора повезана је са повећаном инциденцијом тромбоемболијских компликација (4). Поред цисплатине и други цитотоксични лекови (нпр. талидомид, леналидомид), повезани су са повећаним ризиком од појаве ВТЕ. Поред цитотоксичних лекова, хормонска терапија (нпр. тамоксифен), циљана терапија попут бевацизумаба и инхиботора контролних тачака (енг. *checkpoint inhibitor*s), такође су повезани са повишеним ризиком од појаве ових компликација (4). Ризик може да повећа и примена рекомбинантног хуманог еритропоетина у терапији анемије, компонената крви и присуство централних венских катетера (ЦВК) (1–4). Такође, показано је да су поједини генски полиморфизми у генима одговорним за синтезу регулаторних протеина коагулационе каскаде, повезани са повећаним ризиком од настанка тромбоемболијских компликација код пацијената са малигним болестима (1).

У основи настанка венског и артеријског тромбоемболизма је неколико механизама који се међусобно преклапају и обухватају активацију коагулационе каскаде, дисрегулацију фибринолитичког система, хроничну инфламацију и појачану продукцију цитокина од стране туморских ћелијa (1,4). Ткивни фактор (ТФ) има важну улогу у настанку хиперкоагулабилности код пацијената са малигнитетом (10). Ткивни фактор је прокоагулантни протеин присутан у субендотелијалном ткиву крвних судова и леукоцита помоћу кога се покреће пут коагулационе каскаде завистан од ТФ (претходно назван спољашњи пут коагулације). Везивање фактора VII за ТФ доводи до стварања протеолитичког комплекса којим се активира фактор X (фактор Xа). Фактор Xа у комбинацији са активираним фактором V (фактор Vа) у присуству јона калцијума и фосфолипида који су пореклом из тромбоцита, доводи до активације протромбина (фактор II) у тромбин (фактор IIа). Тромбин доводи до цепања фибриногена у фибринске мономере који се међусобно повезују и граде фибринску мрежу у коју се хватају крвне ћелије. На тај начин формира се крвни угрушак - тромб. Показано је да туморске ћелије континуирано продукују ТФ што може довести до континуиране активације коагулације, стварања тромбина и фибрина и настанка крвног угрушка. Испитивања су показала повишене вредности ТФ у серуму код пацијената са карциномом панкреаса, желуца и мозга (11).

Функција фибринолитичког система је измењена код пацијената са малигном болешћу (11). У нормалним условима, паралелно са процесима коагулације долази до активације фибринолитичког система, помоћу кога се спречава прекомерна активација коагулационе каскаде и неконтролисано стварање крвних угрушака. Фибринолитички систем се састоји од различитих ензима који се, такође, активирају каскадном реакцијом. Најбитнији корак је активација плазминогена у плазмин. Активација плазминогена остварује се помоћу ткивног активатора плазминогена (енг. *Tissue plasminogen activator, tPA*) и урокиназе. Плазмин поседује велики афинитет за фибрин и нагомилава се у крвном угрушку. Везивањем за тромбин, долази до активације плазмина који повратно доводи до разлагања тромбина чиме се прекида коагулациона каскада. Слободни плазмин се у крви брзо инактивише услед дејства ензима алфа 2 антиплазмина и алфа 2 макроглобулина. Функција ткивног активатора плазминогена контролисана је од стране инхибитора активатора плазминогена 1 (енг. *Plasminogen activator inhibitor 1*, PAI-1). *PAI-1* је серинска протеаза која инхибише ткивни активатор плазминогена чиме се стимулише стварање фибрина, фибринске мреже и настанак крвног угрушка. Показано је да се код појединих типова малигних тумора, попут карцинома мозга, плућа и панкреаса, могу наћи повишене вредности *PAI-1* у серуму (1,12).

Малигне ћелије имају и способност продукције појединих фактора помоћу којих долази до појачане активације тромбоцита (нпр. аденозин-дифосфат, тромбоксан А2, CD40 лиганд) (1,11). Поред активације тромбоцита, малигне ћелије могу да активирају и ендотелне ћелије, чиме се подстиче могућност настанка тромбозе. Такође, сматра се да неутрофили имају значајну улогу у патогенези тромбоемболизма у пацијената са малигном болешћу. Стимулација неутрофила помоћу интерлеукина (енг. *interleukin*, IL) – 8, IL-1β, IL-17 и активираних ендотелних ћелија доводи до стварања ванћелијских неутрофилних мрежа (енг. *neutrophile extracellular traps*, NET) које имају прокоагулантни и протромбогени ефекат (13).

Продукција проинфламаторних цитокина од стране малигних ћелија доводи до оштећења ендотела крвних судова, стимулише агрегацију тромбоцита и настанак крвног угрушка. Посебан значај имају фактор некрозе тумора алфа (енг. *tumor necrosis factor – α*, TNF-α), IL-1β, IL-6 и IL-17 (1).

Поред наведених промена у коагулабилности крви, у малигној болести су заступљене и остале компоненте Вирховљеве тријаде. Оштећење ендотела крвних судова применом антинеопластичне терапије, инфилтрацијом крвног суда (од стране тумора) или успорење протока крви кроз крвни суд као последица компресије крвног суда тумором, лимфедемом или услед имобилности, такође су значајан патогенетски механизам настанка крвних угрушака.

Потпуно разумевање механизама настанка ВТЕ компликација у малигним болестима је од изузетног значаја, јер може, између осталог, да доведе до дефинисања предиктивних биомаркера за идентификацију пацијената који имају повишен ризик од настанка ових компликација и за идентификацију пацијената који би били кандидати за примену антикоагулантне терапије у оквиру примарне или секундарне превенције.

У литератури се спомиње неколико потенцијалних предиктивних биомаркера за појаву тромбоемболијских компликација који представљају факторе од значаја у патогенези ових компликација код пацијената са малигном болешћу. Вредности Д-димера представљају маркер активности фибринолитичког система. У оквиру неколико клиничких испитивања разматран је значај вредности Д-димера као предиктивног биомаркера за настанак ВТЕ код пацијената оболелих од малигних болести (14–16). Показано је да су вредности Д-димера пред отпочињање палијативне хемиотерапије базиране на флуоропиримидинима, платинским дериватима, иринотекану или таксанским дериватима код пацијената са узнапредовалим карциномом панкреаса или желуца, независан фактор ризика за настанак тромбоембилијских компликација. Са друге стране, вредности Д-димера су корелирале и са стадијумом болести и прогнозом болести како у тренутку постављања дијагнозе малигне болести, тако и током лечења применом антинеопластичне терапије (17). Солубилни П-селектин је новији потенцијални предиктивни биомаркер за настанак тромбоемболијских компликација код пацијената оболелих од малигних болести (18). Солубилна форма П-селектина води порекло из гранула тромбоцита и Вајбел-Паладoвих телашаца у ендотелним ћелијама. Током активације тромбоцита долази до повишене експресије П-селектина на мембрани тромбоцита чиме се стимулише коагулациона каскада, активација тромбина и настанак фибрина. У једној клиничкој студији показано је да су повишене вредности солубилног П-селектина у плазми независан предиктор ризика за развој ВТЕ код пацијената са малигним болестима (19). У овој студији показано је да су пацијенти са повишеним вредностима солубилног П-селектина (већим од 75. перцентила) имали око 2,6 пута већи ризик од развоја венских тромбоемболијских компликација него пацијенти са нижим вредностима. Аутори су, такође, пријавили да су у групи пацијената који су развили ВТЕ, поред повишених вредности солубилног П-селектина, у плазми, регистроване и повишене вредности Д-димера, фактора VIII и протромбинског фрагмента F1+2 (19).

Микропартикуле (екстрацелуларне везикуле, микровезикуле), такође, имају прокоагулантну активност (20). Микропартикуле порекла моноцита активирају коагулациону каскаду путем ТФ, док микропартикуле порекла тромбоцита стимулишу синтезу тромбина путем фосфатидилсерина, независно од ТФ. И туморске ћелије могу да отпуштају прокоагулантне ТФ микрошартикуле што може покретати коагулациону каскаду (21). Иако је улога повишених вредности микропартикула у патогенези тромбоемболијских компликација у малигној болести потврђена, због недостатка стандардизације у одређивању критичних вредности микропартикула у серуму, оне се у овом тренутку не могу узети као потенцијални предиктивни биомаркер за настанак тромбоемболијских компликација.

Код пацијената са високоградусним глиомима код којих је дошло до развоја ВТЕ, показана је корелација између вредности солубилног рецептора Ц типа налик лектину 2 и повишене експресије подопланина (22). Везивањем подопланина за овај рецептор, стимулише се активација тромбоцита и покреће се коагулациона каскада. Подопланин је повишено експримиран код пацијената са туморима мозга (22). Подопланин је трансмембрански гликопротеински рецептор присутан на малигним ћелијама, фибробластима и макрофазима укљученим у процес карциногенезе. Подопланин је укључен у процесе контроле миграције туморских ћелија, процесе инвазије и метастазирања. На основу резултата клиничких испитивања, подопланин је предложен као потенцијални предиктивни биомаркер за настанак ВТЕ ход пацијената оболелих од малигних болести (22,23).

3.2. Епидемиологија венског тромбоемболизма

Ризик од развоја ВТЕ је око 9 пута виши код пацијената са малигним болестима у односу на општу популацију, у свим узрасним групама (1,2,4). Сматра се да ће око 20% пацијената током малигне болести развити ВТЕ, уз повећање инциденције са прогресијом болести у метастатску фазу. Метастатска болест је повезана са 1,9 пута вишим ризиком од развоја ВТЕ у разним типовима тумора. Кумулативна инциденција тромбоемболизма у пацијената са малигним болестима се повећава и кроз временску трајекторију са вредностима од 1,0% 1997. године до 3,4% 2017. године, што се објашњава продуженим преживљавањем пацијената са малигним болестима и применом софистициранијих метода за постављање дијагнозе ВТЕ (24).

Ризик зависи и од типа тумора. Пацијенти са карциномом панкреаса, желуца, плућа и мозга су у посебно високом ризику у односу на пацијенте са другим типовима тумора. Код пацијената са карциномом панкреаса и туморима мозга, инциденција ВТЕ је 59/1000 пацијената-година, односно 49/1000 пацијената-година, док је код карцинома дојке и простате она нижа и износи 10/1000 пацијената-година (25). Примена антинеопластичне терапије додатно повећава ризик од настанка ВТЕ, по неким подацима чак и до 23 пута у односу на општу популацију. Показано је да је инциденција тромбоемболијских компликација највећа у првих 6 месеци од постављања дијагнозе малигне болести и износи око 5/100 пацијената-година, а затим опада на 1,4/100 пацијената-година 6-12 месеци, односно, на 0,6/100 пацијената-година 12-24 месеца након постављања дијагнозе (26). Постоји неколико објашњења за овај феномен. У тренутку постављања дијагнозе малигне болести и отпочињања лечења, ризик додатно повећава примена антинеопластичне терапије. Одређени проценат пацијената ће одговорити на примењено антинеопластично лечење и ући ће у ремисију болести, што умањује утицај болести на ризик од појаве тромбоемболијских компликација. Код одређене пропорције пацијената доћи ће до смртног исхода, што ће онемогућити потенцијално испољавање тромбоемболијских компликација.

Пацијенти са малигним болестима који се подвргавају хируршком лечењу имају значајно виши ризик од развоја ВТЕ у периоперативном и постоперативном току, у односу на хируршки лечене пацијенте који немају дијагнозу малигне болести (1,2).

3.3. Утицај на морбидитет и морталитет

Тромбоемболијске компликације (ПЕ) су други, по учесталости, узрок смрти код пацијената са малигним болестима (1–3). Морталитет је два до три пута виши код пацијената са ВТЕ. Пацијенти са ВТЕ имају већи ризик од крварења током примене антикоагулантне терапије и имају већи ризик од појаве поновних тромбоза.

Преживљавање је снижено код пацијената са малигним болестима и ВТЕ у односу на оне пацијенте код којих не дође до развоја ових компликација (1–4). У великој Данској популационој студији, показано је да је једногодишње преживљавање у групи пацијената са малигним болестима и са доказаним ВТЕ било 12% према 36%, колико је забележено у контролној групи (27). Још једна опсервациона студија је показала значајан пораст морталитета (енг. *hazard ratio,* HR 1,6-4,2; p<0,01) код пацијената са различитим типовима тумора и тромбоемболијским компликацијама, након корекције која се односила на узраст, пол, стадијум малигне болести и коморбидитете (28).

4. **Превенција венског тромбоемболизма**

4.1. Фактори ризика и процена ризика за развој венске тромбоемболије код пацијената са малигнитетом (скорови за процену ризика)

Ризик за развој ВТЕ повишен је код пацијената са активним тумором. Малигнитет се сматра активним уколико има једну или више од следећих карактеристика: 1. малигнитет који је дијагностикован у претходних шест месеци, 2. рекурентни, регионално узнапредовали или метастатски тумор, 3. тумор за који је лечење примењено унутар претходних шест месеци, 4. хематолошки малигнитет који није у комплетној ремисији (29). Материјали за едукацију пацијената о тромбози повезаној са тумором (енг. *Cancer Associated Thrombosis*, *CAT*), укључујући факторе ризика, знакове и симптоме и информације о позитивним факторима стила живота, требало би да буду једна компонента комплета информација који се пружа свим амбулантним пацијентима са малигнитетом код којих се планира примена системске антинеопластичне терапије. Вишеструки клинички фактори ризика односно фактори ризика порекла пацијента или фактори ризика који су специфични за тумор, заједно са активацијом коагулације, значајно доприносе повећању ризика од тромбозе код пацијената са тумором (табела 1) (30).

Табела 1 – Фактори ризика за развој тромбозе код пацијената са тумором (адаптирано и модификовано према *Falanga* и сар. (30))

|  |  |
| --- | --- |
| Фактори ризика порекла пацијента | Фактори ризика порекла тумора |
| * Узраст * Раса: већи ризик код латиноамеричких популација, нижи код азијских * Хоспитализација * Дужа непокретност * ВТЕ у личној анамнези * Коморбидитети (нпр. акутна инфекција, срчане или плућне болести) | * Локализација тумора (мозак, панкреас, бубрег, желудац, плућа, бешика, гинеколошки, хематолошки малигнитети) * Стадијум тумора * Хируршко лечење * Хемотерапија и хормонска терапија * Анти-ангиогена терапија * Стимулишући агенси еритропоезе * Централни венски катетери * Трансфузије крви |

Легенда: ВТЕ – венски тромбоемболизам

Модели процене ризика (*Risk Assessment Model* - РАМ) који укључују клиничке предикторе, са или без биомаркера, развијени су у циљу унапређења доношења одлука о примени тромбопрофилаксе током лечења системском антитуморском терапијом (1,31).

Koрана скор ризика (КРС) (табела 2) је први РАМ за предикцију *CAT* код амбулантних пацијената који започињу примену хемотерапије у амбулантним условима, а који је валидиран у већем броју кохорти (32). Недавна мета-анализа појединачних података из седам рандомизованих студија указала је на одређена ограничења. Показано је да је способност дискриминације ризика била неадекватна за различите типове тумора (33). Ипак, КРС је једини скор који је коришћен у две проспективне рандомизоване клиничке студије (1,34,35). У обе студије, КРС ≥2 идентификовао је шестомесечни ризик од ВТЕ од око 9%-10%.

Табела 2 – Корана скор ризика (КРС) (адаптирано према *Khorana* и сар. (32))

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Варијабла** | | **Број** **бодова** |
| Тумори врло високог ризика (желудац, панкреас) | | 2 |
| Тумори високог ризика (плућа, лимфом, гинеколошки, мокраћна бешика, тестис) | | 1 |
| Хемоглобин <100 g/L или употреба фактора раста црвене лозе | | 1 |
| Прехемотерапијски број леукоцита >11 х 109/L | | 1 |
| Прехемотерапијски број тромбоцита ≥350 х 109/L | | 1 |
| БМИ ≥35 kg/m2 | | 1 |
| **Укупан скор** | **Категорија ризика** | **2,5 месечни ризик од симптоматског ВТЕ** |
| 0 | Низак | 0,3-0,8% |
| 1-2 | Средњи | 1,8-2% |
| ≥3 | Висок | 6,7-7,1% |

Легенда: БМИ – индекс телесне масе

Недавно развијени и екстерно валидирани РАМ су *Vienna-CATS* номограм скор (36) и *COMPASS-CAT* скор (37). *Vienna-CATS* номограм скор пружа процену ризика засновану на номограму (доступан као онлајн калкулатор ризика), користећи само две варијабле, тип тумора и Д-димер (континуирана варијабла). Овај скор је показао сензитивност од 19,1% и специфичност од 98,2%, позитивну предиктивну вредност (ППВ) 42,9% и негативну предиктивну вредност (НПВ) 94,4%. Валидиран је у *AVERT* студији (34) и показао боље предиктивне перформансе у поређењу са КРС (38). *COMPASS-CAT* скор (табела 3) је фокусиран на пацијенте са тумором дојке, плућа, дебелог црева или јајника, и комбинује факторе ризика тумора са факторима ризика порекла пацијента. Екстерно је валидиран и показао је сензитивност од 88%, односно специфичност од 52% у деривационој кохорти, уз ППВ 13% и НПВ 98% (39). Оба ова скора нуде могућност понављања процене ризика током лечења пацијента (1).

Табела 3 - *COMPASS-CAT* скор (адаптирано према *Gerotziafas* и сар. (37))

|  |  |
| --- | --- |
| **Предиктори ВТЕ** | **Број бодова** |
| **Фактори ризика који потичу од тумора** | |
| Антихормонска терапија за жене са карциномом дојке позитивним на хормонске рецепторе или на терапији антрациклинима | 6 |
| Време од дијагнозе тумора ≤6 месеци | 4 |
| Централни венски катетер | 3 |
| Узнапредовали стадијум тумора | 2 |
| **Предиспонирајући фактори ризика** | |
| Кардиоваскуларни фактори ризика (састоје се од најмање два од   следећих предиктора: лична историја болести периферних артерија,   исхемијски мождани удар, коронарна болест, хипертензија, хиперлипидемија, дијабетес, гојазност) | 5 |
| Недавна хоспитализација због акутне болести | 5 |
| Лична историја ВТЕ | 1 |
| **Биомаркери** | |
| Број тромбоцита ≥350 х 109/L | 2 |
| **Укупан скор** | |
| 0-6 – низак/средњи ризик | |
| ≥7 – висок ризик | |

Легенда: ВТЕ – венски тромбоемболизам

Поред РАМ који су дизајнирани за процену ризика од развоја ВТЕ код већег броја различитих малигнитета, с обзиром на значајан развој овог поља и чињенице да се количина података и доказа континуирано повећава, развијени су РАМ новије генерације који су специфични за један или више типова малигнитета (*COMPASS-CAT* скор је један од њих) (31). На пољу лимфома истакао се *ThroLy* скор (40) (табела 4). У валидационој кохорти, модел је показао сензитивност од 64,7%, специфичност од 90,2%, ППВ 28,9% и НПВ 97,6%. Скор је, такође, екстерно валидиран (41).

Табела 4 - *ThroLy* скор (адаптирано према Антић и сар. (40))

|  |  |
| --- | --- |
| **Фактори ризика** | **Број бодова** |
| Претходни ВТЕ/АМИ/мождани удар | 2 |
| Смањена покретљивост (*ECOG* 2-4) | 1 |
| Гојазност (БМИ >30 kg/m2) | 2 |
| Екстранодална локализација | 1 |
| Захваћеност медијастинума | 2 |
| Неутрофили <1 х 109/L | 1 |
| Хемоглобин <100 g/L | 1 |
| **Укупан скор** | |
| 0-1 – низак ризик | |
| 2-3 – средњи ризик | |
| >3 – висок ризик | |

Легенда: ВТЕ – венски тромбоемболизам, АМИ – акутни инфаркт миокарда, *ECOG* - Источна кооперативна онколошка група перформанс статус, БМИ – индекс телесне масе

Пацијенти са мултиплим мијеломом (ММ) имају повећан ризик од развоја *CAT* односно ~9% пацијената ће развити симптоматски ВТЕ током трајања болести (42). Ризик за развој ВТЕ код ових пацијената зависи од већег броја различитих фактора: карактеристика основне болести, врсте анти-мијеломске терапије, фактора ризика порекла болесника, потенцијалних других фактора (присуство ЦВК, хоспитализација…) (1,43–46). Интернационална мијеломска радна група (*International Myeloma Working Group - IMWG*), Национална свеобухватна мрежа за рак (*National Comprehensive Cancer Network - NCCN*) и Европска мрежа за мијелом (*European Myeloma Network - EMN*) усвојиле су поједностављени алгоритам (који је у пракси од 2014. године; табела 5), заснован на концепту да је лечење имуномодулаторним лековима (ИМиД) главна детерминанта ризика од ВТЕ код пацијената са ММ. Ипак, овај алгоритам се заснива на емпиријском бодовању ризика од ВТЕ и његова прецизност је ограничена (1,47,48). Однедавно су у употреби и два новија скора, *IMPEDE VTE (49)* и *SAVED (50)* (табела 6). Оба скора се још увек не користе потпуно стандардно у пракси, а такође је потребна и независна валидација истих (1).

Табела 5 – *IMWG*, *NCCN* и *EMN* алгоритам стратификације ризика од ВТЕ и избор тромбопрофилаксе код пацијената са ММ (адаптирано према *Fotiou* и сар. (51) и *Falanga* и сар. (1))

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Фактори ризика који потичу од пацијента**  (по 1 бод за сваку варијаблу) | **Фактори ризика зависни од основне болести**  (по 1 бод за сваку варијаблу) | **Фактори ризика у вези са лечењем** |
| * БМИ >30 kg/m2 * >75 година старости * Лична или породична историја ВТЕ * ЦВК * Акутна инфекција или хоспитализација * Поремећаји коагулације крви или тромбофилија * Непокретност са перформанс статусом >1 * Коморбидитети (јетра, бубрег, хронична опструктивна болест плућа, дијабетес мелитус, хронична инфламаторна болест црева) * Раса (бела раса је фактор ризика) | * Дијагноза ММ * Доказ хипервискозности | * ИМиД у комбинацији са ниском дозом дексаметазона (<480 mg/месечно) (1 бод) * ИМиД и висока доза дексаметазона (>480 mg/месечно) или доксорубицин или хемотерапија са више агенаса (2 бода) * Само ИМиД (1 бод) * Употреба еритропоетина (1 бод) |
| **Укупан број бодова** | **Стратификација ризика** | **Препоручена тромбопрофилакса** |
| 0 | Низак ризик | Без тромбопрофилаксе |
| 1 | Средњи ризик | Аспирин 100 mg |
| >1 | Висок ризик | ЛМВХ у профилактичкој дози или терапијска доза варфарина |

Легенда: ВТЕ – венски тромбоемболизам, БМИ – индекс телесне масе, ЦВК – централни венски катетер, ММ – мултипли мијелом, ИМиД – имуномодулаторни лекови, ЛМВХ – нискомолекуларни хепарин

Табела 6 – *IMPEDE VTE* и *SAVED* скорови (адаптирано према *Sanfilippo* и сар. (49)односно *Li* и сар. (50))

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Предиктор | *IMPEDE VTE* скор | Предиктор | *SAVED* скора |
| Имуномодулаторни лек | 4 | Хирургија (унутар последњих 90 дана) | 2 |
| БМИ ≥25 kg/m2 | 1 | Азијска раса | -3 |
| Прелом карлице, кука или бутне кости | 4 | Историја ВТЕ | 3 |
| Агенси за стимулацију еритропоезе | 1 | ≥80 година старости | 1 |
| Доксорубицин | 3 | Дексаметазон, стандардна доза  (120-160 mg) | 1 |
| Дексаметазон, високе дозе | 4 | Дексаметазон, висока доза  (>160 mg) | 2 |
| Дексаметазон, ниске дозе | 2 |  |  |
| Етничка припадност/раса = азијски/пацифички острвљани | -3 |  |  |
| Историја ВТЕ пре ММ | 5 |  |  |
| ЦВК | 2 |  |  |
| Постојећа тромбопрофилакса: терапијски ЛМВХ или варфарин | -4 |  |  |
| Постојећа тромбопрофилакса: профилактички ЛМВХ или аспирин | -3 |  |  |
| Стратификоване групе ризика засноване на систему бодовања | | | |
| Низак ризик | ≤3 | Низак ризик | ≤1 |
| Средњи ризик | 4-7 | Висок ризик | ≥2 |
| Висок ризик | ≥8 |  |  |

Легенда: БМИ – индекс телесне масе, ВТЕ – венски тромбоемболизам, ММ – мултипли мијелом, ЦВК – централни венски катетер, ЛМВХ – нискомолекуларни хепарин (енг. *Low Molecular Weight Heparin*),

а Само за пацијенте на који примају имуномодулаторне лекове (ИМиД).

Код хируршких пацијената са малигнитетом, комплексан задатак представља процена фактора ризика порекла пацијента. *Caprini* скор (52) се најчешће користи за процену периоперативног ризика од развоја ВТЕ (53,54), а такође се показао поузданим и код хируршких пацијената са малигнитетом (55,56). Скору се може приступити онлајн преко линка ([Assessment - Caprini Rsk Score - Venous Resource Center](https://capriniriskscore.org/assessment/); линк: <https://capriniriskscore.org/assessment/>).

4.2. Фактори ризика за крварење код пацијената са малигнитетом

Ризик од крварења представља динамичан патофизиолошки процес, са већим бројем фактора који потенцијално утичу на индивидуални ризик у току болести код пацијената са малигнитетом. Крварења су чешћа код пацијената са малигнитетом него код пацијената без малигнитета, што може бити директно повезано са самим тумором, или индиректно повезано са слабљењем мукозних баријера изазвано хемотерапијом или радиотерапијом (57). Пацијенти са малигнитетом који примају антикоагулантну терапију због ВТЕ имају већи ризик од крварења од неонколошких пацијената са ВТЕ (58). Учесталост великог крварења код пацијената са малигнитетом и ВТЕ на антикоагулантној терапији се креће од 6,5% до 18% (59–62). У недавно објављеном истраживању (63), показано је да су пацијенти са малигнитетом у повећаном ризику од клинички релевантног крварења, независно од примене антикоагуланаса. Исто истраживање је такође потврдило да је појава клинички значајног крварења повезана са повећаном смртношћу од свих узрока.

Гастроинтестинални малигнитети су традиционално повезани са значајним ризиком од крварења у поређењу са другим солидним туморима (57,64). Фактори ризика за крварење код пацијената са малигнитетом се делимично преклапају са онима код пацијената без малигнитета и укључују следеће: тромбоцитопенија, године старости, оштећење бубрега или јетре, метастатска болест, низак индекс телесне масе, лечење инхибиторима Брутон киназе, цетуксимабом или бевацизумабом (57,64–66). Антиагрегациона терапија, а посебно двојна антиагрегациона терапија (ДАПТ), повећава ризик од крварења код пацијената са малигнитетом. Након акутног коронарног синдрома и/или перкутане коронарне интервенције, ризик од крварења је приближно 1,6 пута већи код пацијената са малигнитетом у односу на пацијенте без малигнитета (57,67). Испитивана је примена већег броја РАМ за процену ризика од крварења код пацијената са малигнитетом на антикоагулантној терапији. Међутим, у овом тренутку нема препорука за коришћење одређеног РАМ за процену ризика од крварења у овој специфичној групи пацијената, што због неадекватних и/или неконзистентних предиктивних перформанси (68–70), што због методолошких лимитација у иницијалној процени предиктивних карактеристика односно изостанка екстерне валидације (63,70,71).

4.3. Амбулантни пацијенти са малигнитетом

Код амбулантних пацијената са активним малигнитетом, ризик од развоја ВТЕ је варијабилан и зависи од индивидуалних фактора (претходна тромбоза у личној анамнези, непокретност, кардиоваскуларни фактори ризика), типа и стадијума тумора, временског периода од дијагнозе тумора (унутар 6 месеци од дијагнозе или након прогресије/релапса болести), и примене системске антинеопластичне терапије (30). Стога примарна тромбопрофилакса није оправдана код свих ових пацијената. Идентификација пацијената са високим ризиком од развоја *CAT* (ВТЕ) је од круцијалног значаја (1). С обзиром да тромбогени потенцијал варира у зависности од типа малигнитета или присуства одређених онкогених цитогенетских аберација, аутори подржавају развој нових и коришћење до сада развијених РАМ специфичних за одређени малигнитет или групу малигнитета, како би се даље побољшала стратификација ризика од развоја *CAT* (ВТЕ) (1).

Недавна мета-анализа и мета-анализа индивидуалних података пацијената, показала је да профилактичке дозе хепарина, у поређењу са непримењивањем истих, смањују симптоматски ВТЕ за ~40% без повећања ризика од крварења (72) односно уз повећање ризика од крварења (73). Мета-анализа 14 рандомизованих контролисаних студија (8278 пацијената), упоређујући парентералну тромбопрофилаксу са плацебом или стандардним приступом код амбулантних пацијената са тумором који примају хемотерапију, није показала разлику у морталитету током једногодишњег праћења [*relative risk* (RR) 0,99, 95% *confidence interval* (CI) 0,93–1,06)]. Примена нискомолекуларног хепарина (енг. *Low Molecular Weight Heparin,* ЛМВХ) је смањила ризик од симптоматске ДВТ и ПЕ (RR 0,58, 95% CI 0,47–0,71), без повећања ризика од великог крварења (RR 1,27, 95% CI 0,92–1,74), уз значајно повећање ризика од мањег крварења (RR 1,34, 95% CI 1,19–1,59) (72).

У двема студијама са карциномом панкреаса које су користиле веће дозе ЛМВХ (150 IU/kg далтепарина или 1 mg/kg еноксапарина) током 3 месеца код пацијената који примају системску антинеопластичну терапију, показале су смањење релативног ризика било којег ВТЕ за 85% односно 65% (1,74).

У студијама *AVERT* и *CASSINI* рандомизовано је 574 односно 841 пацијент, са средње-високим ризиком од ВТЕ (процењени шестомесечни ризик од тромбозе је био 9,6% користећи КРС ≥2), на плацебо или инхибитор фактора Ха током 6 месеци (34,35). У студији *AVERT*, примена апиксабана (2,5 mg два пута дневно) била је повезана са нижом стопом ВТЕ (4,2% наспрам 10,2%; HR 0,41, 95% CI 0,26-0,65, број потребан за лечење=17) и већом стопом великог крварења (3,5% наспрам 1,8%; HR 2,00, 95% CI 1,01-3,95; број потребан за штету=59). У студији *CASSINI*, применом ривароксабана (10 mg дневно) није постигнуто значајно смањење ризика од ВТЕ у односу на плацебо (6,0% наспрам 8,8%; HR 0,66, 95% CI 0,4-1,09) са стопом великог крварења од 2% наспрам 1% (HR 1,96, 95% CI 0,59-6,49) (35). Обе студије нису укључивале пацијенте са тешком тромбоцитопенијом (број тромбоцита <50 х 109/L) или бубрежном инсуфицијенцијом [клиренс креатинина (CrCl) <30 mL/min] (1). Још три мета-анализе дошле су до сличних закључака као *AVERT* и *CASSINI* студије (3,73,75,76).

Трајање фармаколошке тромбопрофилаксе код амбулантних пацијената са малигнитетом не може се чврсто и поуздано одредити. Прва 3 месеца од постављања дијагнозе и почетка лечења тумора обухватају конвенционални период високог ризика током којег се јавља >50% епизода ВТЕ, а све постојеће студије су обухватале овај период (1). Две студије са директним оралним антикоагулансима (ДОАК) (34,35) имале су унапред одређен период примене тромбопрофилаксе од 6 месеци, а две студије са индикацијом дукталног аденокарцинома панкреаса (74) дизајниране су са максимално 3 месеца примене виших доза ЛМВХ. Међутим, ови пацијенти су такође имали КРС ≥2 и врло често прогресивну болест, стога, пролонгирање примене тромбопрофилаксе са ДОАК до 6 месеци је засновано на доказима. За тромбопрофилаксу дужу од 6 месеци треба размотрити индивидуални приступ (1).

Приликом доношења одлука о тромбопрофилакси, потребно је узети у обзир корист оралне примене терапије, функцију бубрега и јетре, интеракције лекова и ризик од крварења, и посебан опрез код пацијената са гастроинтестиналним малигнитетима, посебно ако је примарна лезија луминална и није ресекована (1).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Препорука** | **Класа** | **Ниво** |
| Материјали за едукацију пацијената о *CAT*, укључујући факторе ризика, знакове и симптоме, као и информације о позитивним факторима стила живота, требало би да буду једна компонента пакета информација који се пружа свим амбулантним пацијентима са малигнитетом који су планирани за системску антинеопластичну терапију. | **I** | **Ц** |
| Пацијентима са малигнитетом треба понудити процену ризика од *CAT* и дати прилику за разговор о ризику од развоја ове компликације. | **IIa** | **Ц** |
| Процена ризика од ВТЕ треба да се заснива на валидираним РАМ као што је КРС, *COMPASS-CAT* скор или *Vienna-CATS* номограм скор. | **IIб** | **Ц** |
| Процењени шестомесечни ризик од ВТЕ >8%-10% се предлаже као праг за дискусију о примарној тромбопрофилакси. Овај ризик се опсервира код пацијената са КРС ≥2 и може се индивидуално израчунати помоћу *Vienna-CATS* номограм скора и *COMPASS-CAT* скора. | **IIб** | **Б** |
| За амбулантне пацијенте са тумором панкреаса на системској антинеопластичној терапији прве линије, ЛМВХ у вишој дози (150 IU/kg далтепарина или 1 mg/kg еноксапарина) може се размотрити током максимално 3 месеца. | **IIб** | **Б** |
| Код амбулантних пацијената са малигнитетом који отпочињу антинеопластично системско лечење и који имају висок ризик од тромбозе, апиксабан, ривароксабан или ЛМВХ се могу размотрити за примарну тромбопрофилаксу у трајању од највише 6 месеци. | **IIa** | **A** |
| Када постоји забринутост за безбедност примене ДОАК и када се сматра да пацијент има клинички значајан ризик од ВТЕ, може да се примени ЛМВХ у конвенционалном дозирању примарне тромбопрофилаксе. | **IIб** | **Б** |

4.4. Пацијенти са малигнитетом хоспитализовани због акутне болести/стања

ЛМВХ представљају први избор за тромбопрофилаксу ВТЕ код пацијената са малигнитетом који су хоспитализовани због акутне болести/стања. Препорука фармаколошке тромбопрофилаксе за превенцију ВТЕ код пацијената са малигнитетом заснована је на резултатима великих клиничких испитивања хоспитализованих пацијената због акутне болести/стања (77). Студије сугеришу примену тромбопрофилаксе код пацијената са малигнитетом хоспитализованих због акутне болести/стања, иако често: (а) пацијенти нису стратификовани и изабрани на одговарајући начин (78), (б) одлука о тромбопрофилакси је заснована на РАМ који имају лимитиране перформансе код пацијената са малигнитетом (нпр. *Padua* скор или *IMPROVE* скор) (79) (КРС, према једној ретроспективној студији (80) може имати одређену предиктивну вредност и код хоспитализованих пацијената са малигнитетом), и (в) није од користи неким подгрупама пацијената са малигнитетом (1,81).

Употреба ДОАК у овој ситуацији, укључујући продужену тромбопрофилаксу током 4 недеље након отпуштања, тренутно се не препоручује јер је бенефит смањења ризика од ВТЕ у поређењу са стандардном профилаксом хепарином компромитован повећаним ризиком од великог крварења (82).

У циљу добијања чвршћих доказа потребне су наменске и адекватно дизајниране студије за дефинисање оптималне фармаколошке профилаксе код пацијената са малигнитетом који су хоспитализовани због акутне болести/стања (1).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Препорука** | **Класа** | **Ниво** |
| Код хоспитализованих непокретних пацијената са малигнитетом са акутном болешћу/стањем, препоручује се профилакса ЛМВХ или нефракционисаним хепарином (УФХ). | **IIa** | **A** |
| Фондапаринукс се може користити као алтернатива ЛМВХ и УФХ. | **IIa** | **Б** |

4.5. Превенција код хируршких пацијената са малигнитетом

Постоји повећан ризик од развоја ВТЕ код пацијената са малигнитетом који су подвргнути хируршким процедурама у поређењу са пацијентима без малигнитета (83,84). Процену ризика од тромбозе и крварења треба извршити пре било ког хируршког захвата, укључујући операцију самог тумора. Потребно је узети у обзир следеће факторе (1):

* Факторе ризика порекла пацијента (користећи РАМ, нпр. *Caprini* скор (52))
* Врсту интервенције (мања операција, тј. отворена или лапароскопска хирургија у трајању од <45 минута; или велика операција, тј. отворена или лапароскопска хирургија у трајању од >45 минута)
* Контраиндикације за фармаколошку тромбопрофилаксу (нпр. активно крварење, акутни хепатитис или стечена хемофилна стања, неконтролисана хипертензија, акутни мождани удар, број тромбоцита <25 х 109/L, лумбална пункција или спинална/епидурална анестезија у наредних 12 сати или у претходна 4 сата, већ постојећа примена антикоагулантне терапије због друге индикације).

Мета-анализе и систематски прегледи указују да је примена фармаколошке тромбопрофилаксе парентералним антикоагулансима код пацијената са малигнитетом који су подвргнути хируршкој интервенцији повезана са смањењем учесталости постоперативног ВТЕ (83,85).

*Фармаколошка тромбопрофилакса*

Фармаколошка тромбопрофилакса применом ЛМВХ или УФХ је стандард неге код хируршких пацијената са високим ризиком од ВТЕ и ниским ризиком од крварења. Присуство малигнитета је повезано са повећаним ризиком од тромбоемболијских и хеморагијских компликација. Стога је потребан посебан опрез код пацијената који су подвргнути великој операцији тумора, с обзиром да укупни однос ризика и користи фармаколошке тромбопрофилаксе може бити мање јасан код пацијената са малигнитетом у односу на хируршке пацијенте без малигнитета (1). Недавни систематски преглед и мета-анализа рандомизованих контролисаних студија (РКС) посебно спроведених код хируршких пацијената са малигнитетом закључили су да примена ЛМВХ, у поређењу са непримењивањем фармаколошке или механичке тромбопрофилаксе, резултира нижом стопом ДВТ (RR 0,20, 95% CI 0,07-0,61) и ПЕ (RR 0,13, 95% CI 0,01-2,25), али потенцијално повећава ризик од великог крварења (RR 2,47, 95% CI 0,08-74,18) (1,86). Нема података који говоре у прилог супериорности било ког ЛМВХ у односу на други. Две мета-анализе нису показале разлику између ЛМВХ и УФХ у погледу морталитета, ПЕ и мањег крварења, али је опсервирана нижа инциденција хематома ране код тромбопрофилаксе са ЛМВХ (RR 0,70, 95% CI 0,54-0,92) (85,86). Такође, битно је истаћи да ЛМВХ имају мањи ризик од развоја хепарином индуковане тромбоцитопеније (ХИТ) (3,87), а и погоднији распоред примене, што их све заједно чини привлачнијим модалитетом фармаколошке тромбопрофилаксе. Постоје врло лимитирани подаци за ефикасност фондапаринукса за профилаксу ВТЕ код пацијената са малигнитетом који су подвргнути операцији. У мета-анализи три РКС фондапаринукса у односу на ЛМВХ за периоперативну тромбопрофилаксу, није пронађена статистички значајна разлика, али је снага доказа била ниска (85). За сада нема података о ефикасности и безбедности ДОАК код хируршких пацијената са малигнитетом (1,2).

*Механичка тромбопрофилакса*

Механичке методе тромбопрофилаксе као што су интермитентна пнеуматска компресија (ИПK) или компресивне чарапе (КЧ) могу представљати привлачну опцију за профилаксу ВТЕ због минималног ризика од крварења. Међутим, код пацијената са малигнитетом који се подвргавају хируршким захватима, употреба само механичке тромбопрофилаксе се не препоручује због изостанка доказа, осим ако постоје контраиндикације за примену фармаколошке тромбопрофилаксе (1,3). Мале РКС код хируршких пацијената са малигнитетом су показали супериорност ЛМВХ над ИПК у смањењу учесталости развоја ВТЕ (88,89). Код стационарних пацијената са високим ризиком од развоја ВТЕ (нпр. након операције, трауме или пријема у јединицу интензивне неге), комбиновање ИПK и фармаколошке тромбопрофилаксе, у поређењу са само фармаколошком тромбопрофилаксом, смањује инциденцију ПЕ [*odds ratio* (OR) 0,39, 95% CI 0,23-0,64)] и ДВТ (OR 0,42, 95% CI 0,18-1,03), без повећања инциденције великог крварења (ОR 1,21, 95% CI 0,35-4,18) (90). У мета-анализи хируршких пацијената са гинеколошким малигнитетом који су подвргнути великој абдоминопелвичној хируршкој операцији, комбинација ИПК са ЛМВХ се показала као најбоља превенција ВТЕ (3,91). Комбинована профилакса се, међутим, ретко користи у свакодневној клиничкој пракси код онколошких пацијената (1).

*Време примене и дозирање*

Тренутак отпочињања примене тромбопрофилаксе значајно варира у клиничкој пракси. У мета-анализи 39 студија фармаколошке тромбопрофилаксе код пацијената са малигнитетом, 14 је известило о догађајима ДВТ и специфицирало време прве дозе фармаколошке тромбопрофилаксе (преоперативно у односу на постоперативно). Преоперативна примена прве дозе значајно је смањила стопу ДВТ (RR 0,38, 95% CI 0,15-0,97), док постоперативна примена прве дозе није имала значајан ефекат (86). Две студије су показале сличан ризик од крварења између преоперативног и постоперативног почетка примене фармаколошке тромбопрофилаксе (92,93). ЛМВХ има дужи полуживот (4-6 сати) у поређењу са УФХ (1-2 сата). Да би се избегло крварење, интервал између преоперативне супкутане инјекције и хируршке процедуре би генерално требало да буде дужи код пацијената који примају ЛМВХ, посебно када се користи највећа одобрена профилактичка доза. Неки ЛМВХ могу бити лиценцирани/регистровани само за постоперативни почетак профилаксе ВТЕ (1).

Када су различите дозе за профилаксу ВТЕ одобрене за дати ЛМВХ, препоручује се највећа доза за превенцију ВТЕ код пацијената са малигнитетом који су подвргнути великој операцији. Проспективно, рандомизовано, двоструко слепо, мултицентрично истраживање код пацијената који су подвргнути операцији, у групи пацијената са малигнитетом код које је примењена тромбопрофилакса већом дозом далтепарина (5000 IU дневно) у поређењу са групом пацијената са нижом дозом далтепарина (2500 IU дневно), показало је смањење стопе ДВТ са 14,9 % на 8,5% (p<0,001), без значајног повећања хеморагијских компликација (1,94). Неопходна су додатна истраживања и студије ради постизања већег броја и квалитета доказа.

*Дужина примене*

Трајање постоперативне тромбопрофилаксе треба да буде најмање 10 дана (95,96). Међутим, наводи се да је просечно време од велике операције до појаве ВТЕ 17 дана, а код више од једне трећине пацијената ВТЕ се јавља касније од 21. дана након операције или отпуста из болнице (1,97,98). Неколико мета-анализа су показале да продужена тромбопрофилакса са ЛМВХ након велике абдоминалне или пелвичне операције тумора смањује ризик од ВТЕ у поређењу са конвенционалном дужином тромбопрофилаксе од 2 недеље или мање, без повећаног ризика од хеморагијских компликација (86,99). Овај позитиван ефекат екстендиране тромбопрофилаксе није опсервирани само код пацијената подвргнутих отвореној хирургији, већ и код пацијената подвргнутих лапароскопској хирургији. Код пацијената који су подвргнути лапароскопској операцији колоректалног карцинома, продужена фармаколошка профилакса током 4 недеље смањила је ризик од ВТЕ у поређењу са профилаксом током 1 недеље, са сличном учесталошћу хеморагијских компликација (1,100).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Препорука** | **Класа** | **Ниво** |
| Изузев у случају да је контраиндикована примена фармаколошке тромбопрофилаксе због високог ризика од крварења, препоручује се фармаколошка профилакса ВТЕ применом ЛМВХ (пожељно) или УФХ код пацијената који су подвргнути великој операцији тумора. | **I** | **A** |
| Фондапаринукс се може користити као алтернатива ЛМВХ и УФХ. | **IIб** | **Б** |
| Механичке методе тромбопрофилаксе као што су ИПК или КЧ се предлажу као алтернатива када је фармаколошка профилакса ВТЕ контраиндикована (нпр. у присуству активног крварења). | **IIa** | **Б** |
| Механичке методе тромбопрофилаксе се могу користити у комбинацији са фармаколошком тромбопрофилаксом ВТЕ код пацијената са изузетно високим ризиком од ВТЕ. | **IIб** | **Б** |
| У зависности од типа и дозе хепарина, код хируршких пацијената са карциномом препоручује се отпочињање фармаколошке тромбопрофилаксе са ЛМВХ или УФХ 2-12 сати пре операције. | **IIa** | **Б** |
| У случају да је одобрено неколико различитих профилактичких доза за дати ЛМВХ, препоручује се највећа профилактичка доза ЛМВХ једном дневно или 5000 IU УФХ три пута на дан. | **I** | **Б** |
| Пацијенти који су подвргнути великој операцији тумора треба да примају фармаколошку тромбопрофилаксу најмање 10 дана након операције. | **I** | **A** |
| Код пацијената са малигнитетом који су подвргнути отвореној операцији абдомена или пелвиса или лапароскопској операцији колоректалног карцинома, и који немају висок ризик од крварења, препоручује се продужена постоперативна тромбопрофилакса ВТЕ током 4 недеље применом ЛМВХ. | **I** | **A** |

4.6. Превенција тромбозе повезане са венским катетером

ЦВК представља катетер чији се врх налази у прокисмалној трећини горње шупље вене, доњој шупљој вени или десној преткомори (101). ЦВК се могу поделити на: (а) периферо инсертоване (ПИК), који се пласирају у базиличну, цефаличну или брахијалну вену и имају очекивано време трајања од неколико недеља до неколико месеци; (б) централно инсертоване ЦВК (ЦИК) који могу бити: (1) нетунелски, пласирани у југуларну, аксиларну, феморалну вену или вену субклавију, а очекиваног су трајања од неколико дана до неколико недеља; (2) тунелски катетери (Хикман, Бровиак, Гросхонг) пласирани у југуларну вену или вену субклавију, са очекиваним трајењем од неколико месеци до година; (3) имплантирани порт, може бити имплантиран у југуларну вену или вену субклавију, са очекиваним трајењем од неколико месеци до година (101). Употреба ЦВК код пацијената са онколошким обољењима је у сталном порасту са сврхом примене антинеопластичне и супортивне терапије (1).

Тромбоза је честа компликација, која се дијагностикује код приближно 14 до 18% болесника са присутним ЦВК, док је симптоматска у око 5% случајева (1,102,103). Већина тромбоза повезаних са централним венским катетером (ТПЦ) је асимптоматска (102) и неретко остаје непрепозната и недијагностикована. У недавном систематском прегледу и мета-анализи која је обухватила 80 студија (39148 пацијената са малигнитетом са ЦВК), имплантабилни портови су имали нижи ризик од тромбозе у поређењу са екстерним ЦВК (OR 0,20, 95% CI 0,09-0,43) (1,104,105).

*Фармаколошка тромбопрофилакса ТПЦ*

Кокрејнов преглед и мета-анализа пацијента са малигнитетом и ЦВК (106) показали су да примена ЛМВХ смањује учесталост симптоматске ТПЦ у поређењу са неприменом ЛМВХ током тромесечног праћења (RR 0,43, 95% CI 0,22-0,31), иако је јачина доказа била умерена због озбиљног ризика од пристрасности. Овај преглед је закључио да, у поређењу без профилаксе, ЛМВХ може смањити учесталост ТПЦ без повећања ризика од крварења, док антагонисти витамина К (ВКА) могу смањити ризик од ТПЦ, али уз потенцијално повећан ризик од крварења. Ипак, апсолутни ефекат је слаб (ЛМВХ: 38 мање догађаја на 1000, ВКА: 31 мање догађаја на 1000). Нема смањења морталитета због примене антикоагуланаса, а и оптерећење свакодневним убризгавањем ЛМВХ или уноса ВКА је значајно. Закључак аутора је да код пацијената са малигнитетом и са ЦВК, треба пажљиво размотрити бенефите и ризике примене фармаколошке тромбопрофилаксе (1,106). У пилот РКС од 105 пацијената са тумором и са ЦВК који су примали ривароксабан 10 mg дневно, или без интервенције, ВТЕ је дијагностикован код 5,8% пацијената у групи пацијената са ривароксабаном и 9,4% пацијената у контролној групи (HR 0,58, 95% CI 0,14–2,5) (3,107). У једноj РКС (399 пацијената), периферно пласирани ЦВК су били повезани са већим ризиком од ВТЕ и нежељених догађаја од имплантираних портних катетера (HR 10,2, 95% CI 2,3–44,6, p=0,002) (3,108).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Препорука** | **Класа** | **Ниво** |
| Рутинска фармаколошка тромбопрофилакса ТПЦ се не препоручује. | **IIa** | **Б** |
| Код пацијената код којих постоји потреба за ЦВК, предлажемо употребу имплантираних портова уместо периферно пласираних ЦВК, у случајевима када је то изводљиво и погодно. | **√** | **Ц** |

**5. Дијагностика венског тромбоемболизма**

5.1. Основи дијагностике венског тромбоемболизма код пацијената са малигнитетом

У раду са пацијентима са малигнитетом лекари и други здравствени радници треба стално да имају на уму и ВТЕ. Неки од клиничких симптома и знакова који треба да побуде сумњу да се ради о ВТЕ су:

А. црвенило, отицање, напетост екстремитета и појава површинских колатералних вена код ДВТ доњих екстремитета;

Б. диспнеја, бол у грудима, кашаљ, тахикардија, цијаноза, вртоглавица, несвестица и презнојавање код ПЕ.

Међутим, ни један од ових знакова и симптома није специфичан за ВТЕ. За постављање дијагнозе неопходно је спровођење визуализационих метода (1). Развијени су дијагностички алгоритми за општу популацију који подразумевају употребу скорова за процену клиничке вероватноће постојања ВТЕ (нпр. Велс критеријуми) и Д-димера. На овај начин се искључује дијагноза ВТЕ (1. дијагноза ВТЕ није вероватна на основу скора; 2. Д-димер негативан) без спровођења радиолошке дијагностике, док се пацијенти са високом вероватноћом ВТЕ одмах подвргавају радиолошкој дијагностици, без чекања вредности Д-димера (109–111). Међутим, код пацијената са малигном болешћу овај приступ се није показао као поуздан. Спроведена је мета-анализа на основу података из 13 студија (10002 пацијента) које су користиле Велс критеријуме за процену клиничке вероватноће и Д-димер. Циљ ове мета-анализе био је да процени овај приступ искључивања ВТЕ у одређеним субпопулацијама пацијената, укључујући и пацијенте са малигнитетом. Резултати су показали да пацијенти са ниском вероватноћом постојања ВТЕ израчунатом на основу Велс критеријума и негативним Д-димером имају вероватноћу ВТЕ већу од 2%, што се сматра неприхватљиво високим (112). Са друге стране, Д-димер је повишен код пацијената са малигнитетом, чак и у одсуству тромбозе (113). Имајући у виду наведено, код постојања клиничке сумње на ВТЕ код пацијената са малигнитетом потребно их је директно упутити на колор-дуплекс ултрасонографију (енг. *Color Doppler Scan*, ЦДС) уколико се ради о сумњи на ДВТ доњих екстремитета, односно на ангиографију плућне артерије применом спиралне компјутеризоване томографије (енг. *Computed Tomography Pulmonary Angiography*, ЦТПА) уколико се сумња на ПЕ (1). Применом ЦДС утврђује се присуство и хроницитет ДВТ на неинвазиван начин (114,115). Сензитивност и специфичност методе је преко 95%. Пацијенти код којих постоји висока сумња на ВТЕ, а иницијална процена ЦДС је негативна, могу поновити ЦДС за недељу дана јер до 2% пацијената има позитиван налаз на поновљеном тесту (116). Употреба ЦДС је лимитирана код пацијената са рекурентним тромбозама (видети у даљем тексту), тромбозама код пацијената са малигнитетом у карлици или раменом појасу (утицај на проток крви у венама), као и код интраторакалних и интраабдоминалних вена (114,116). Неке од ових лимитација се могу превазићи венографијом применом компјутеризоване томографије (енг. *Computed Tomography*, ЦТ) или магнетне резонанце (МР) које су методе избора за интраабдоминалне, интраторакалне и тромбозе централних венских синуса. Контрастна венографија се сматра златним стандардом за дијагнозу ВТЕ, али се због инвазивне природе, не препоручује у иницијалној дијагностици. Саветује се у ситуацијама када су неинвазивни тестови неконклузивни или код постојања високе сумње на тромбозу, а неинвазивни тестови су негативни. Ова метода је у великом проценту замењена ЦТ и МР венографијом (111,117). За дијагностику ПЕ, метода првог избора је ЦТПА. Употребом савремених метода и апарата, сензитивност ЦТПА у детекцији ПЕ иде и до 100%. За детекцију ПЕ може се користити вентилационо-перфузиона сцинтиграфија плућа која се пре свега користи у дијагностици хроничне ПЕ са плућном хипертензијом или код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом или алергијом на јодно-контрастно средство (114).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Препорука** | **Класа** | **Ниво** |
| Дијагноза ДВТ поставља се применом ЦДС, а дијагноза ПЕ применом ЦТПА, без претходног одређивања Д-димера и скорова за процену клиничке вероватноће | **I** | **А** |

5.2. Дијагноза инциденталних венских тромбоемболизама

Код пацијената са малигнитетом дијагностикују се и инцидентални ВТЕ. Дефинишу се као ВТЕ који је откривен дијагностичким методама (најчешће ЦТ са применом контраста) које су индиковане због других индикација (најчешће одређивање стадијума тумора или ефекта терапије), без постојање клиничке сумње на тромбозни догађај (118). Оне чине око половину случајева ВТЕ код пацијената са малигнитетима. На овај начин детектују се ДВТ екстремитета, ПЕ и спланхничне венске тромбозе (119). ЦТ дијагностика са контрастом (која није урађена по протоколу за ПЕ) има велику сензитивност за детекцију проксималних ПЕ (до нивоа сегментних грана). Ипак, у детекцији ПЕ супсегментних грана стопа лажно позитивних резултата применом ове методе може бити висока (120,121). Понављање ЦТ дијагностике по протоколу за ПЕ често није оправдано због реекспозиције зрачењу и контрастном средству, као и додатних трошкова. У неким ситуацијама број лажно позитивних резултата се може смањити ревизијом од стране искусног радиолога (122). Такође, саветује се ЦДС доњих екстремитета у циљу детекције инциденталних тромбоза, који би индиректно потврдили постојање ПЕ (118). Још једна ситуација где се саветује потврдна ЦДС је код детекције инциденталних илеофеморалних ДВТ након ЦТ карлице. Наиме, дефект у пуњењу контрастним средством може настати и као артефакт због ниских протока у пелвичној регији (118).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Препорука** | **Класа** | **Ниво** |
| Код пацијената са инциденталном ПЕ главне, лобарне, сегментне или више супсегментних грана плућне артерије, не саветују се допунска испитивања, док се код пацијената са изолованом ПЕ супсегментне гране плућне артерије саветује ревизија снимка од стране искусног радиолога и/или ЦДС доњих екстремитет. | **IIа** | **Б** |
| Код пацијената са инциденталном илеофеморалном тромбозом на ЦТ карлице саветује се потврда дијагнозе ЦДС прегледом. | **IIб** | **Ц** |

5.3. Дијагноза рекурентних венских тромбоемболизама

Уколико дође до нове појаве симптома и знакова који указују на ВТЕ код пацијената са малигнитетом, чак иако се примењује адекватна доза антикоагуланаса, требало би упутити пацијента на даљу дијагностику (123). Примена скорова за процену клиничке вероватноће и у овом случају није поуздана из више разлога. С једне стране, пацијент има активни малигнитет и претходну тромбозу што су често компоненте скорова, а са друге стране код пацијената на антикоагулантној терапији нормална вредност Д-димера може бити недовољно поуздана за искључивање тромбозе (109,110,123). Такође, појава нових симптома некада може бити објашњена малигном болешћу, па симптоме треба тумачити пажљиво у циљу избегавања непотребних понављања дијагностичких процедура (123). Рекурентна ДВТ се дефинише као тромб на месту хроничне посттромботичне лезије или као нови тромб у нормалном венском сегменту код пацијента који је имао претходну тромбозу (123,124). С обзиром да нема података о критеријумима за дијагнозу рекурентних ДВТ применом ЦДС код канцерских пацијената, саветује се примена истих критеријума за рекурентну ДВТ као и у општој популацији (нови некомпресибилни венски сегмент или пораст од >4mm у дијаметру под компресијом заједничке феморалне или поплитеалне вене) (124–127). Уколико су резултати ЦДС неконклузивни (нпр. пораст дијаметра вене при компресији од 2 до 4mm) поновити преглед за 5-7 дана, а уколико су и даље неконклузивни, могућа је ЦТ венографија или инвазивна контрастна венографија (124,125). ЦТПА је метода избора за постављање дијагнозе рекурентне ПЕ. Предност ЦТПА у односу на вентилационо-перуфзиону сцинтиграфију је већа доступност, али и могућност постављање дијагнозе других стања која могу да доведу до нове симптоматологије (плеурални и перикардни изливи, пнеумонија, прогресија малигнитета…). Вентилационо-перфузиона сцинтиграфија је метода избора код пацијената са алергијом на јодно-контрастно средством или код бубрежне инсуфицијенције (124,125). За постављање дијагнозе рекурентне ПЕ саветује се поређење са претходним снимцима како би се показало присуство нових дефеката. Ово правило се саветује за сваку радиолошку методу (ЦТПА, вентилационо-перфузиону сцинтиграфију, контрастну венографију) (127,128). Уколико су резултати испитивања у правцу рекурентне ПЕ неконклузивни, од помоћи у постављању дијагнозе може бити појава нових или рекурентних проксималних тромбоза доњих екстремитета (и у овом случају се саветује поређење са претходним испитивањима) (124).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Препорука** | **Класа** | **Ниво** |
| Код пацијената са малигнитетом са сумњом на рекурентну ДВТ, саветује се поређење налаза са налазом иницијалне тромбозе у циљу постављања или искључивања дијагнозе рекурентне ДВТ уз поштовање ЦДС критеријума за рекурентну ДВТ који се односе на општу популацију. | **IIб** | **Ц** |
| Код пацијената са малигнитетом са сумњом на рекурентну ПЕ саветује се поређење са претходном дијагностиком у циљу дефинитивне потврде или искључивања рекурентне ПЕ. | **IIб** | **Ц** |

**6. Лечење венског тромбоемболизма код пацијената са малигнитетом**

6.1. Терапијски приступ

У циљу лечења и профилаксе тромбоза могућа је примена више медикамената (хепарина, ВКА, ДОАК), али и немедикаментозних процедура (компресивне чарапе, венске пумпе, интермитентна пнеуматска компресија). У табелама 7 и 8 су приказани начини апликoвања/дозирања за наведене опције.

**Табела 7:** Модалитети тромбопрофилаксе(101)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Oпција | Хоспитализовани  пацијенти | Хируршки пацијенти | Амбулантни пацијенти |
| Хепарин | | | |
| Нефракционирани хепарин | 5000 IU сваких 8 сати | 5000 IU два до четири сата пре операције и потом сваких 8 сати | - |
| Бемипарин | 3500 анти-Xa IU једном дневно | 3500 анти-Xa IU почевши од два сата пре операције или 6 сати после операције, а потом једном дневно | 3500 анти-Xa IU једном дневно |
| Далтепарин | 5000 анти-Xa IU једном дневно | 5000 анти-Xa IU почевши од 12 сати пре операције, а потом једном дневно | 5000 анти-Xa IU једном дневно |
| Еноксапарин | 4000 анти-Xa IU једном дневно | 5000 анти-Xa IU почевши од 12 сати пре операције, а потом једном дневно | 5000 анти-Xa IU једном дневно |
| Надропарин | 3800 анти-Xa IU једном дневно (ако је пацијент >70 kg: 5700 анти-Xa IU једном дневно) | 2850 анти-Xa IU почевши од два до четири сати пре операције, а потом једном дневно | 3800 анти-Xa IU једном дневно, (ако је пацијент >70 kg: 5700 анти-Xa IU једном дневно |
| Тинзапарин | 4500 анти-Xa IU једном дневно | 4500 анти-Xa IU, почевши од 12 сати после операције | 4500 анти-Xa IU једном дневно |
| Селективни парентерални индиректни инхибитори фактора Xa | | | |
| Фондапаринукс | 2,5 mg једном дневно | 2,5 mg једном дневно почевши 6 до 8 сати постоперативно | Нема студија |
| Директни орални антикоагуланси (ДОАК) | | | |
| Апиксабан | Не препоручује се | Не препоручује се | 2,5 mg орално два пута на дан |
| Ривароксабан | Не препоручује се | Не препоручује се | 10 mg орално једном дневно |
| Механичка профилакса | | | |
| Интермитентна пнеуматска компресија | Ако је фармаколошка тромбопрофилакса контраиндикована | Ако је фармаколошка тромбопрофилакса контраиндикована | Не препоручује се |
| Венска пумпа за стопала | Ако је фармаколошка тромбопрофилакса контраиндикована | Ако је фармаколошка тромбопрофилакса контраиндикована | Не препоручује се |
| Компресивне чарапе | Ако је фармаколошка тромбопрофилакса контраиндикована | Ако је фармаколошка тромбопрофилакса контраиндикована | Не препоручује се |

IU - *International Units*, Xa – активирани фактор десет.

**Табела 8:** Модалитети лечења *САТ (101)*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Лек | Иницијално лечење потврђене *САТ* | Рана (3 до 6 месеци) и екстендирана (после 6 месеци) фаза лечења |
| Хепарин | | |
| Нефракционирани  хепарин | 80 IU/kg и.в. болус, потом 18 IU/kg и.в. болус уз прилагођавање дозе на основу аПТТ | - |
| Бемипарин | 115 анти-Xa IU/kg једном дневно | 115 анти-Xa IU/kg једном дневно |
| Далтепарин | 100 анти-Xa IU/kg сваких 12 сати или 200 анти-Xa IU/kg једном дневно до 30. дана | 150 анти-Xa IU/kg једном дневно после 30. дана |
| Еноксапарин | 100 анти-Xa IU/kg сваких 12 сати или 150 анти-Xa IU/kg једном дневно | 100 анти-Xa IU/kg сваких 12 сати или 150 анти-Xa IU/kg једном дневно |
| Надропарин | 86 анти-Xa IU/kg сваких 12 сати или 171 анти-Xa IU/kg једном дневно | 86 анти-Xa IU/kg сваких 12 сати или 171 анти-Xa IU/kg једном дневно |
| Тинзапарин | 175 анти-Xa IU/kg једном дневно | 175 анти-Xa IU/kg једном дневно |
| Директини орални антикоагуланси (ДОАК) | | |
| Апиксабан | 10 mg сваких 12 сати, током 7 дана | 5 mg сваких 12 сати |
| Ривароксабан | 15 mg сваких 12 сати, током 21 дана | 20 mg једном дневно |
| Едоксабан | - | 60 mg једном дневно  30 mg једном дневно, ако:  - CrCl <50 mL/min  - TM <60 kg  - пацијент добија П-гликопротеин инхибиторе |
| Витамин К антагонисти | | |
| Аценокумарол | - | Прилагодити дозу тако да је ИНР између 2 и 3. |
| Фенопрокумарол | - | Прилагодити дозу тако да је ИНР између 2 и 3. |
| Варфарин | - | Прилагодити дозу тако да је ИНР између 2 и 3 |

IU - *International Units*, аПТТ- активирано парцијално тромбопластинско време, ИНР - енг. *International Normalized Ratio*, Xa – активирани фактор десет

6.2. Иницијална фаза лечења (акутна и рана фаза)

Лечење ВТЕ код пацијената са малигнитетом, може да се подели у две фазе: (1) акутна фаза у трајању од 5-10 дана; (2) рана фаза у трајању од 3-6 месеци.

*Акутна фаза (5-10 дана)*

Акутна фаза подразумева примену антикоагулантне терапије унутар првих 5-10 дана од постављања дијагнозе ВТЕ. Најчешће примењивани агенси јесу они намењени за парентералну примену и то ЛМВХ и УФХ, фондапаринукс, али и ДОАК (ривароксабан и апиксабан). Мета-анализа студија које су испитивале ефикасност ЛМВХ у односу на УФХ код пацијената са малигнитетима, показала је да би тромесечни морталитет као и ризик од рекурентног ВТЕ могао бити мањи код пацијената лечених са ЛМВХ (129). Индиректни подаци добијени из студија спроведених на пацијентима са или без малигнитета, као и онима подвргнутих хируршким интервенцијама, нису показали значајну разлику у ризику од великих крварења између ЛМВХ и УФХ (RR, 0,63; 95% CI, 0,37-1,05), док је ризик за развој ХИТ већи код пацијената лечених УФХ (130,131). Ипак, код пацијената са тешким оштећењем бубрежне функције (CrCl <30 mL/min), преферира се примена УФХ у односу на ЛМВХ и фондапаринукс (129). Када је о фондапаринуксу реч, није показано да побољшава преживљавање или смањује ризик од рекурентних ВТЕ у односу на хепаринске деривате, док је ризик од великог крварења исти (132). Ипак, код пацијената са потврђеном ХИТ, препоручује се примена фондапаринукса у односу на ЛМВХ и УФХ (133).

Примена ДОАК (и то ривароксабана и апиксабана) у акутној фази лечења *CAT* подржана је подацима из три рандомизоване контролисане студије (*SELECT-D, ADAM VTE, CARAVAGGIO*). Подаци из наведених студија су показали да апиксабан и ривароксабан нису инфериорнији у односу на ЛМВХ када је рекурентност ВТЕ у питању, док је ризик од великог крварења био подједнак у свим групама пацијената (134–136). Опрез је неопходан када је примена ДОАК у питању код пацијената са луминалним гастроинтестиналним (ГИ) туморима и оних који су на терапији снажним индукторима ензима цитоохрома П450 (CYP3A4) и П-гликопротеина због повећаног ризика од крварења (134,135).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Препорука** | **Класа** | **Ниво** |
| Код пацијената са малигнитетом и потврђеним ВТЕ, током акутне фазе лечења препоручена је примена ЛМВХ или ДОАК (апиксабан и ривароксабан) уколико не постоје ограничења за њихову примену. | **I** | **A** |
| Током акутне фазе лечења ВТЕ, препоручена је примена ЛМВХ у односу на УФХ. Једино код пацијената са CrCl <30 mL/min препоручује се УФХ. | **I** | **A** |
| Током акутне фазе лечења ВТЕ, препоручена је примена ЛМВХ у односу на фондапаринукс. | **I** | **A** |
| Током акутне фазе лечења ВТЕ, препоручена је примена фондапаринукса у односу на хепаринске деривате (ЛМВХ и УФХ) код пацијената сa потврђеном ХИТ. | **I** | **Ц** |

*Рана фаза (3-6 месеци)*

Рана фаза подразумева примену антикоагулантне терапије током 3 до 6 месеци од постављања дијагнозе ВТЕ код пацијента са малигнитетом. Ефикасност ривароксабана у односу на далтепарин испитивана је у оквиру две рандомизоване контролисане студије (*SELECT-D* и *CASTA DIVA*). Унутар *SELECT-D* студије, праћена је шестомесечна стопа рекурентних ВТЕ и великог крварења између две гране. Показано је да је стопа рекурентног ВТЕ била нешто нижа у грани леченој ривароксабаном (4% наспрам 11%), али је и учесталост великог крварења такође била већа код пацијената на терапији ривароксабаном у односу на далтепарин (13% наспрам 4%). Учесталост великог крварења била је посебно изражена код пацијената са карциномима езофагуса и гастро-езофагеалног споја (36% наспрам 11%) (134). До сличних закључака дошло се и на основу *CASTA DIVA* студије, где је показано да је са ривараоксабаном тромесечна учесталост рекурентног ВТЕ нешто нижа (6,4% наспрам 10,1%) у поређењу са далтепарином, без значајно већег ризика од великог крварења (137). Ипак, у наведеној студији, сама величина узорка (158 пацијената), представља важан ограничавајући фактор за доношење јасног закључка да ривароксабан није инфериорнији у односу на ЛМВХ у лечењу *CAT*.

Ефикасност и безбедност апиксабана у односу на ЛМВХ испитивани су такође у оквиру рандомизованих контролисаних студија (*ADAM VTE* и *CARAVAGGIO*). Унутар *ADAM VTE* студије, примена апиксабана била је удружена са статистички значајно мањом инциденцијом рекурентних ВТЕ (0,7% наспрам 6,3%, p=0,0281), уз сличну учесталост великих крварења као и у грани леченој далтепарином (6,2% наспрам 4,2%) (135). У оквиру студије, испитиван је и ефекат терапијских модалитета на квалитет живота. Показано је да квалитет живота био значајно бољи код пацијената лечених апиксабаном у поређењу са далтепарином (p<0,002), као и да је већи број пацијената у грани са далтепарином одустајао од терапије (22 наспрам 6; p=0,0012) (135). У оквиру *CARAVAGGIO* студије, учесталост рекурентног ВТЕ је била мања у грани леченој апиксабаном (5,6% наспрам 7,9%), уз сличан ризик од великог крварења између две гране (9% наспрам 6%) (136). Ниједна од две горе наведене студије није показала већу учесталост ГИ крварења у гранама са апиксабаном (135,136).

Трећи ДОАК чија је ефикасност и безбедност испитивана током ране фазе лечења *CAT* јесте едоксабан. Рандомизована контролисана студија *Hokusai VTE* показала је да едоксабан није био инфериорнији у односу на далтепарина. Учесталост рекурентног ВТЕ била је нешто мања у грани леченој едоксабаном (7,9% наспрам 11,3%), али је зато у истој грани потврђена и нешто већа учесталост и великог (6,9% наспрам 4%) и клинички значајног крварења које не испуњава критеријуме за велико крварење (14,6% наспрам 11,1%). Посебно је повећана учесталост крварења уочена код пацијената са ГИ туморима (65).

На основу горе наведених студија, чини се да су ДОАК врло прихватљива алтернатива током ране фазе лечења *CAT* у односу на ЛМВХ. Ипак, треба узети у обзир и све ограничавајуће факторе. Пре свега, студије су показале да ипак постоји значајан ризик од великог крварења, нарочито из ГИ система уколико се примењују ДОАК, те би код пацијената са високим ризиком од ГИ крварења или постојања улкусне болести ЛМВХ ипак могао да буде разумнија опција. Даље, ЛМВХ може да буде опција првог избора и код пацијената са хепатичном инсуфицијенцијом, тромбоцитопенијом тешког степена, трипл-позитивним антифосфолипидним синдромом, али и код оних са мучнинама и повраћањем. Такође, избор би био ЛМВХ и у условима трудноће или дојења, с обзиром да ДОАК нису испитивани у овој популацији пацијенткиња. Додатан опрез када су ДОАК у питању је потребан и у случају конкомитантне терапије, посебно уколико се ради о снажним индукторима цитохрома П450 или П-гликопротеина, што није случај са ЛМВХ који готово да нема интеракције (138,139). До сада, не постоје студије које су директно поредиле ефикасност једног ДОАК са другим у контексту лечења *CAT*. Са друге стране, не треба заборавити и сам начин примене ЛМВХ у виду дневних супкутаних инјекција што може значајно да ремети квалитет живота пацијента, као и да смањи комплијансу.

Рандомизоване студије које су поредиле ефикасност и безбедност ЛМВХ у односу на ВКА дале су варијабилне резултате. Једна од првих студија (*CLOT*) спроведена на 672 пацијента са малигнитетом, показала је да је учесталост рекурентног ВТЕ након 6 месеци значајно мања у грани леченој ЛМВХ у поређењу са ВКА (8% наспрам 15,7%, p=0,002), без значајне разлике у учесталости великог крварења (140). До сличних резултата који говоре у прилог бољој ефикасности ЛМВХ уз идентичан ризик од крварења дошли су и аутори још две контролисане рандомизоване студије (141,142). За разлику од наведених студија које су показале супериорност ЛМВХ у односу на ВКА, три рандомизоване контролисане студије (*CANTHANOX, ONCENOX* и *CATCH*) су показале исту ефикасност ове две групе лекова уз сличан ризик од великог крварења (143–145). Ипак, подаци из *CATCH* студије указали су да је значајно редукован ризик од клинички релевантног крварења које не испуњава критеријуме за велико крварење у грани леченој са ЛМВХ у односу на ВКА (10,9% наспрам 15,3%, p=0,004) (145). Ниједна студија није потврдила разлике у морталитету између две групе пацијената (140–145). На основу података из горе наведених 6 рандомизованих студија, чини се да је ЛМВХ исто или више ефикасан од ВКА у погледу рекурентних ВТЕ, без већег ризика од крварења. Поред наведеног, свакако постоје и додатни фактори који не иду у корист ВКА, као што су време потребно за постизање антикоагулантног ефекта (обавезно преклапање), потреба за честим контролама ИНР-а (енг. *International Normalized Ratio*) и кориговањем дозе лека, интеракције са храном, алкохолом и другим лековима, као и ризик од ГИ крварења. Са друге стране, за разлику од ЛМВХ, ВКА је могуће применити и код пацијената са CrCl <30 mL/min.

Ефикасност и безбедност ДОАК у односу на ВКА у раној фази лечења потврђене *CAT*, испитивана је унутар пост-хок анализа три рандомизоване контролисане студије (*EINSTEIN-DVT/PE, AMPLIFY, Hokusai-VTE*) (146–148). Када су у питању апиксабан и ривароксабан, студије су показале да наведени лекови нису инфериорни у погледу рекурентног тромбоемболизма у односу на стандардну терапију са ВКА. Такође, у две студије које су анализирале безбедност ова два ДОАК, апиксабан се показао безбеднији у погледу учесталости великог и клинички значајног крварења у односу на ВКА, али у групи пацијената са активном малигном болешћу (146,147). Додатно, показано је да је морталитет мањи код пацијената са активном малигном болешћу који су лечени апиксабаном (147). Са друге стране, у оквиру *Hokusai-VTE* студије, која је поредила едоксабан са варфарином, постојала је значајна разлика у учесталости рекурентног ВТЕ у корист едоксабана (4% наспрам 7%, p=0,0007). Иако није потврђена значајна разлика у учесталости великог крварења између две студијске гране, аутори су ипак забележили већу учесталост клинички значајног крварења које није испуњавало критеријуме за велику хеморагију у грани леченој варфарином (12% наспрам 19%, p=0,017) (148). На основу наведених података, произилази закључак да је учесталост рекурентног ВТЕ, стопа морталитета, као и ризик од великог и клинички значајног крварења ипак мања уколико се примени ДОАК. Не треба занемарити и бољи фармакокинетички профил ДОАК у односу на ВКА – мање интеракција са лековима и храном, постизање терапијског ефекта брзо без потребе за преклапањем, одсуство потребе за контролама ИНР-а. Ипак, важна предност ВКА јесте брз, једноставан и јефтин антидот, што није случај са лековима из групе ДОАК.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Препорука** | **Класа** | **Ниво** |
| Током ране фазе лечења ВТЕ, препоручена је примена ДОАК (апиксабан, ривароксабан, едоксабан)а,б. | **I** | **А** |
| Током ране фазе лечења ВТЕ, препоручена је примена ЛМВХ уколико није могуће применити ДОАК. | **I** | **А** |
| Током ране фазе лечења ВТЕ, препоручује се примена ВКА уколико ЛМВХ или ДАОК није могуће применити из одређених разлога. | **I** | **Б** |

*Инцидентална ВТЕ*

Дијагноза ВТЕ неретко буде узгредан налаз у оквиру рутинског имиџинга код пацијената са малигнитетима. Показано је да се инцидентална ПЕ јавља у 1-15% случајева, ДВТ 1-7%, а тромбоза спланхничних вена од 2% па чак до 20% (119). Новија мета-анализа показала је да је ризик од шестомесечног рекурентног ВТЕ значајно мањи код пацијената са инциденталном ВТЕ у односу на пацијенте са симптоматском ВТЕ *(*RR 0,62, 95% CI 0,44–0,87), као и да пацијенти са инциденталном ВТЕ имају, нумерички гледано, већи ризик од великог крварења (149). Ипак, проспективна, опсервациона студија спроведена на 695 пацијената са дијагнозом инциденталне ПЕ, од којих је 98% било лечено антикоагулантном терапијом (најчешће ЛМВХ 89%, ДОАК 5%, ВКА 2%, фондапаринукс 2%), показала је да је стопа рекурентних ВТЕ након 12 месеци била готово идентичан између пацијената са субсегментном ПЕ и оних са проксималном ПЕ (6,4% наспрам 6%) (150). Како за ову популацију пацијената нема рандомизованих контролисаних студија, на основу наведених резултата се ипак препоручује лечење инциденталне ПЕ, ДВТ док је код тромбозе спланхничних вена потребан приступ од случаја до случаја.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Препорука** | **Класа** | **Ниво** |
| Код пацијената са инциденталном ПЕ или ДВТ, препоручује се лечење као и код пацијената са симптоматском ВТЕ. У случају тромбозе спланхничног система, потребна је процена од случаја до случаја. | **IIа** | **Ц** |

6.3. Екстендирана терапија (након 6 месеци)

Бенефит наставка антикоагулантне терапије и након 6 месеци од потврђеног ВТЕ код пацијента са малигнитетом није у потпуности јасан и потребна је процена од случаја до случаја. Екстендирана антикоагулација у циљу секундарне профилаксе и након 6 месеци највероватније је потребна код пацијената са активним малигнитетом, али и код оних код којих ризик од рекурентне тромбозе превазилази потенцијални ризик од крварења.

Скорији систематски преглед којим је обухваћено 11 студија са укупно 3019 пацијената, анализирао је потенцијални значај екстендиране антикоагулације (од 6 до 12 месеци) код пацијената са тромбозом удруженом са малигнитетом. Инциденција великог крварења је варирала од 1,7% до 4,8%, као и инциденција других клинички значајних крварења (2% до 4,8%). Инциденција рекурентног ВТЕ између 6. и 12. месеца варирала је од 1,1% до 12% између студија (151). Важно је напоменути да је највећу инциденцију рекурентног ВТЕ од 12% имала једна проспективна студија, док су остале (рандомизоване контролисане) имале значајно мању учесталост. Један од разлога за наведено може да лежи и у чињеници да је наведена проспективна студија укључила већи број пацијената са узнапредовалом малигном болешћу у стадијуму IV, као и оних пацијената са типом тумора за које је познато да имају већи тромбогени потенцијал (152).

Додатни фактори, као што су различити критеријуми за селекцију пацијената, могли су да доведу до оваквих разлика у бројкама. У оквиру *SELECT-D* студије, након иницијалних 6 месеци терапије потврђеног ВТЕ, пацијенти су даље стратификовани у односу на то да ли имају резидуалну тромбозу на ултрасонографском прегледу. Они пацијенти који су имали резидуалну тромбозу, даље су били рандомизовани у грану која је примала екстендирану тромбопрофилаксу са ривароксабаном или плацебо. Потврђено је да је кумулативна стопа рекурентне ВТЕ у овој популацији пацијената била 4% у грани на ривароксабану и 14% у грани на плацебу (134). Ови подаци истичу значај екстендиране тромбопрофилаксе у групи високо ризичних пацијената. Управо у циљу бољег дефинисања високо ризичног пацијената за развој рекурентног ВТЕ, спроведена је и једна мултицентрична проспективна студија чији су резултати указали да је повишена вредност високо сензитивног Ц-реактивног протеина (ЦРП) и Д-димера 3 недеље након завршеног лечења ВТЕ била предиктивни за рекурентни ВТЕ (153).

Када је у питању избор лека који би био погодан за екстендирану тромбопрофилаксу, *Hokusai VTE Cancer* студија поредила је ефикасност и безбедност едоксабана са ЛМВХ. Стопа рекурентних ВТЕ за период од 7. до 12. месеца биле су сличне између две студијске гране (0,7% са едоксабаном и 1,1% са ЛМВХ), уз сличну учесталост великих крварења (1,7% наспрам 1,1%) (154). Ипак, за што јаснију процену ефикасности и безбедности ДОАК за екстендирану тромбопрофилаксу, потребно је сачекати и резултате контролисаних студија које су у току (NCT03692065, NCT03080883).

На основу горе наведених података, екстендирана антикоагулација (>6 месеци) са ДОАК или ЛМВХ је предложена код пацијената са активном малигном болешћу.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Препорука** | **Класа** | **Ниво** |
| Код пацијената са активном малигном болешћу\* предлаже се екстендирана примена антикоагулантне терапије и то ДОАК или ЛМВХ. | **IIа** | **Б** |

6.4. Терапија рекурентног ВТЕ код пацијента на антикоагулантној терапији

Учесталост рекурентног ВТЕ код пацијената са малигнитетима варира од 4% до чак 17% (65,134–137). Идентификован је већи број фактора ризика удружених са рекурентним ВТЕ: (а) тумор специфични (тип тумора, стадијум, удаљене метастазе); (б) карактеристике индексног ВТЕ догађаја (ПЕ, ДВТ, симптоматски ВТЕ) и резидуална венска тромбоза; (в) карактеристике пацијента (пол, узраст, перформанс статус); (г) биомаркери (високо сензитивни ЦРП, Д-димер) (155). Осим наведеног, чест разлог рекурентности јесте и мањак комплијансе када је антикоагулантна терапија у питању или неадекватно дозирање. Стога, уколико је пацијент на ЛМВХ, могуће је проверити ниво антитромбина (АТ) односно анти-Ха, те на тај начин искључити евентуални урођени или стечени недостатак АТ, односно дозирати адекватно терапију према вредности анти-Ха. Такође, уколико је пацијент због претходног ВТЕ на терапији ВКА, потребно је чешће одређивати ИНР и одржавати га у жељеном терапијском опсегу 2-3, те избећи потенцијалну субдозираност. Посебан опрез је потребан код конкомитантне примене ВКА са другим лековима, о чему ће бити посебно речи у поглављу о интеракцијама.

Постојале су тежње и да се направи скор за процену ризика од рекурентности ВТЕ код пацијената са малигнитетом. Управо такав јесте Отава скор, али чак и након његових модификација, није се показао довољно ефикасним (156,157).

Две студије анализирале су лечење рекурентног ВТЕ током примене антикоагулантне терапије код пацијената са малигнитетом (158,159). Ретроспективном кохортном студијом из 2009. године обухваћено је 70 пацијената са рекурентним ВТЕ насталим током примене антикоагулантне терапије. У тренутку постављања дијагнозе рекурентног ВТЕ, 21% пацијената је већ било на терапијским, 46% на субтерапијским дозама ЛМВХ, док је 33% било на терапији ВКА. Рекурентни ВТЕ је лечен подизањем дозе ЛМВХ за 20-25% код оних пацијената који су већ били на терапијским дозама ЛМВХ, односно ординирањем терапијских доза ЛМВХ код пацијената на субтерапијским дозама ЛМВХ или ВКА. Унутар студије, забележено је укупно 8,6% (6/70) случајева секундарног рекурентног ВТЕ, од тога половина код пацијената лечених супратерапијским дозама ЛМВХ. Крварење је забележено у 4,3% случајева и сви су били унутар терапијских доза ЛМВХ (158). Друга ретроспективна кохортна студија обухватила је 55 пацијената са рекурентним ВТЕ. Укупно 89% пацијената било је већ на терапији ЛМВХ, а 11% на терапији ВКА у тренутку постављања дијагнозе рекурентног ВТЕ. Као и у претходној студији, и овде су пацијенти лечени применом супратерапијских доза ЛМВХ повећаних за 20-25% уколико су већ били на терапијским дозама ЛМВХ (18 пациената), односно применом терапијских доза ЛМВХ уколико су на субтерапијским дозама или на ВКА (37 пацијената). Забележено је 7,3% секундарних рекурентних ВТЕ уз 5,5% случајева крварења. Ниједан секундарни рекурентни ВТЕ није узроковао смртни исход (159). Иако на основу података обе студије може да се закључи да би повећање дозе ЛМВХ за 20-25% могло да смањи ризик од развоја даљих рекурентних ВТЕ догађаја уз разуман ризик од крварења, не треба заборавити да су у питању ретроспективне студије са малим величинама узорака. Додатан проблем представља и чињеница да нема студија које су анализирале значај других терапијских опција уколико се секундарни рекурентни ВТЕ деси код пацијената који су већ на терапији са ДОАК.

Поставља се и питање значаја филтера доње шупље вене код пацијената са рекурентним ВТЕ упркос адекватној антикоагулантној терапији. Докази који би поткрепили значај пласирања филтера су врло ограничени, посебно у популацији пацијената са малигнитетима. Подаци из епидемиолошке студије сугеришу да би пласирање филтера доње шупље вене могло да буде удружена са смањеним морталитетом код пацијената са рекурентним ВТЕ, уколико је индексна тромбоза била ПЕ. Ипак, унутар наведене судије, само 40% пацијената је било са малигнитетима (160). Не треба заборавити ни компликације приликом постављања филтера, као ни повећан ризик од рекурентног ВТЕ када се антикоагулантна терапија обустави (161,162). Имајући у виду све наведено, одлуку о пласирању филтера доње шупље вене требало би донети на основу процене бенефита и штете од наведене процедуре од појединачног случаја до случаја.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Препорука** | **Класа** | **Ниво** |
| Код свих пацијената са рекурентним ВТЕ, потребно је проверити комплијантност и адекватност дозирања већ примењене антикоагулантне терапије. | √ | **Ц** |
| Код пацијената са рекурентним ВТЕ који су већ на терапијским дозама ЛМВХ или ДОАК, потребно је размотрити превођење на супратерапијске дозе ЛМВХ (веће за 20-25%). | **IIа** | **Ц** |
| Код пацијената са рекурентним ВТЕ који су већ на терапији са ВКА, потребно је размотрити превођење на терапијске дозе ЛМВХ. | **IIа** | **Ц** |
| Код пацијената са рекурентним ВТЕ који су већ на терапијским дозама антикоагулантне терапије, могуће је размотрити пласирање филтера доње шупље вене, али тек након процене користи и штете од случаја до случаја. | **IIб** | **Ц** |

6.5. Терапија тромбозе повезане са венским катетером

*Антикоагулантна терапија и/или вађење ЦВК*

Ретроспективна студија у коју је укључено 112 пацијената са малигнитетом и тромбозом ЦВК, рандомизовала је пацијенте у групе са различитим интервенцијама које су подразумевале антикоагулацију, вађење ЦВК или комбинацију оба. Ниједан пацијент није развио ПЕ или компромитовање циркулације екстремитета (163). У студији која је примењивала тромесечну антокоагулацију код 74 пацијента са тумором и тромбозом ЦВК, нису пријављене рекурентне ДВТ или вађење катетера услед нефункционисања или екстензије тромба (164). Студија која је укључила 83 пацијента са тромбозом периферно пласираних катетера, од којих су 62 лечена само одстрањењем катетера, а код преосталих је катетер одстрањен уз примену антикоагулације у терапијској дози, није пријављена ниједна прогресија тромба у групи са антикоагулацијом у поређењу са 6,4% пацијената код којих је катетер само извађен. Ипак учесталост значајних крварења је била знатно већа у грани леченој антикоагулантном терапијом (28,5% наспрам 4,8%) (165).

До сада је једна ретроспективна и две проспективне студије пратила ефикасност ривароксабана у лечењу тромбоза ЦВК. Све три студије су укључиле мали број болесника и класификоване су као непоуздане (1).

*Трајење антикоагулантне терапије*

Систематски преглед који је укључио 23 студије (нису биле РКС) испитивао је ефикасност и безбедност различитог трајања антикоагулантне терапије у лечењу тромбоза ЦВК. Дужина лечења у већини студија износила је од 3 до 6 месеци. Студије су биле хетерогеног дизајна, популација и дефиниције исхода, те није било могуће направити снажну препоруку о оптималној дужини лечења (166,167).

Стога се у препорукама за лечење ове групе пацијената често екстраполирају подаци студија са лечењем пацијената са провоцираним тромбоза дубоких вена доњих екстремитета (1). У складу са тим, ако је ЦВК присутан и после три месеца од почетка лечења тромбозе, наведена ситуација одговара перзистентном фактору ризика и може се размотрити продужена тромбопрофилакса (1).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Препорука** | **Класа** | **Ниво** |
| Код пацијената са малигнитетом и тромбозом ЦВК који добијају антикоагулантну терапију, саветује се задржавање катетера у односу на вађење катетера. | **IIб** | **Ц** |
| Вађење (одстрањивање) ЦВК се саветује у случају инфекције, ако постоји екстензија тромбозе или катетер није потребан. | **IIб** | **Ц** |
| За лечење симптоматске тромбозе ЦВК код пацијената са малигнитетом, саветује се антикоагулантни третман током минимално 3 месеца. | **IIа** | **Б** |
| За лечење симптоматске тромбозе ЦВК код пацијената са малигнитетом, препоручује се ЛМВХ. Ипак у одсуству директне компарације између антикоагуланаса, ВКА или ДОАК се могу размотрити као алтернативне опције. | **IIб** | **Ц** |
| Код пацијената са малигнитетом и тромбозом ЦВК који су комплетирали 3 месеца антикоагулантне терапије, али је ЦВК и даље присутан, саветује се продужена антикоагулација док год је катетер присутан, а ризик за развој крварења мали. | **IIб** | **Ц** |

**7. Превенција и лечење венског тромбоемболизма у посебним популацијама**

7.1. Поремећај функције бубрега

Процењује се да преко половине пацијената са малигнитетом има и оштећење бубрега, а до једне петине има CrCl нижи од 60 mL/min (168–171). Функција бубрега такође може да се погорша под утицајем одређених антинеопластичних лекова, попут цисплатине, што може да резултира повећаним ризиком од рекурентне ВТЕ, као и значајног крварења услед биоакумулације антикоагуланаса (168,171,172). *Post hoc* анализе и анализе подгрупа сугеришу да су код пацијената са *CAT* и умереним оштећењем бубрежне функције (CrCl 30-60 mL/min) ефикасност и безбедност ЛМВХ и ДОАК генерално у складу са онима код пацијената са *CAT* без оштећења бубрега (1). Пацијенти са *CAT* и тешким оштећењем бубрежне функције (CrCl <30 mL/min) нису били укључени у кључне клиничке студије лечења *CAT*. Код ових пацијената могу се размотрити две опције: 1) примена УФХ уз могућност превођења на ВКА, или 2) примена ЛМВХ са дозом прилагођеном нивоу активности анти-Ха за лечење *CAT*. Недостају подаци о дозирању и безбедности примене ДОАК код пацијената са *CAT* и тешким оштећењем бубрега (1–3).

7.2. Гојазност

На основу ограничених података из опсервационих и ретроспективних студија, предлаже се да се код пацијената са екстремном телесном тежином (>120 kg или индексом телесне масе >40 kg/m2) доза ЛМВХ израчунава на основу стварне телесне масе особе без ограничења у максималној дози. Иако анализе подгрупа нису показале значајно смањење ефикасности и безбедности ДОАK код гојазних пацијената, ДОАК треба опрезно користити код пацијената телесне масе >120 kg (1,173,174).

7.3. Коронарна болест срца код пацијената са индикацијом за продужену оралну антикоагулатну терапију

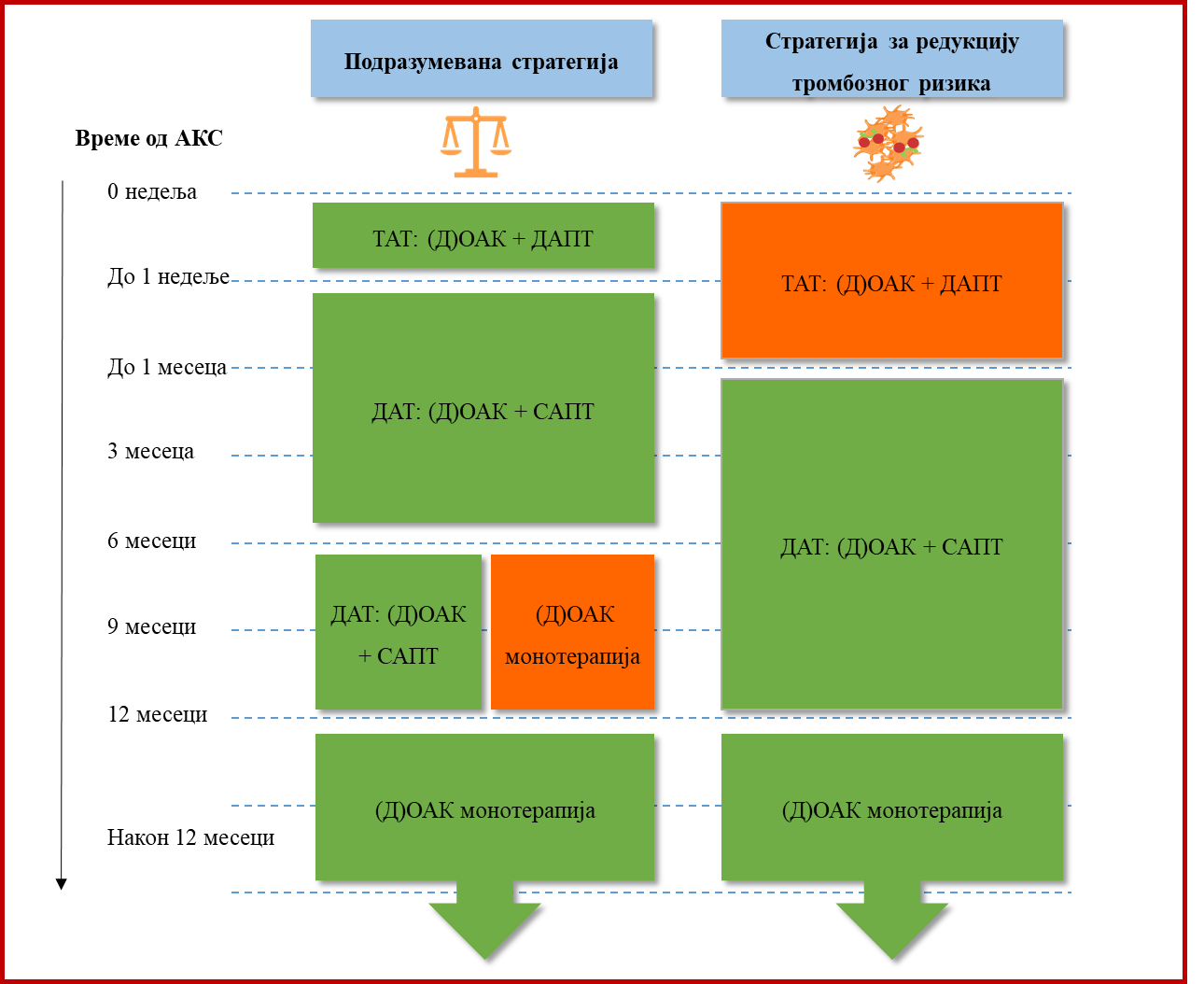
Пацијенти са малигнитетима често имају потребу за конкомитантном применом антикоагулантне терапије (тромбопрофилакса, терапија ВТЕ, атријална фибрилација, итд.) и антиагрегационе терапија (акутни коронарни синдром [АКС], пласирање стента, итд.). Највећи број података о могућности примене конкомитантне антиагрегационе и антикоагулантне терапије добијена је на основу РКС које су се бавиле атријалном фибрилацијом (АФ) и коронарном болешћу (175–179).

Код пацијената са вештачким механичким срчаним залисцима, као и код већине пацијената са АФ или ПЕ, индикована је дуготрајна орална антикоагулантна терапија (ОАКТ). Уколико постоји и придружена болест коронарних артерија, потребна је комбинована антитромботска терапија антиагрегационим лековима (аспирин, *P2Y12* инхибитори) и оралним антикоагулантним лековима. Ова терапија је повезана са значајно повећаним ризиком од хеморагијских компликација и код пацијената без малигнитета. Хеморагијски ризик се може смањити модификацијом комбиноване терапије, уз обавезно разматрање индивидуалног исхемијског ризика (180).

Укратко, исхемијски ризик зависи од клиничке презентације пацијента (већи је код AKС у поређењу са хроничним коронарним синдромима), комплексности лезија на коронарним артеријама (исхемијски ризик је већи када постоји вишесудовна коронарна болест, нестабилни плакови, вишеструки или дугачки плакови и сл.), начина лечења (стентирање више корнарних артерија, комплексна реваскуларизација [стентирање главног стабла, бифуркационе лезије или хроничне тоталне оклузије, раније тромбозе стента]) и процедуралних чинилаца (експанзија стента, резидуална дисекција, дужина стента и сл.), као и коморбидета (дијабетес мелитус, периферна артеријска болест, коронарна болест код млађих од 45 година и сл.) (180).

Основни принципи комбиноване антитромботске терапије код пацијената са АКС и индикацијом за ОАКТ приказани су на слици 1.

Код пацијената са хроничним коронарним синдромима, период двојне антитромботске терапије (ДАТ: орални антикоагуланс + *P2Y12* инхибитор) може се додатно скратити на 3 месеца уколико је повећан хеморагијски, али не и исхемијски ризик (181).



**Слика 1.** Комбинована антикоагулантна и антиагрегациона терапија код пацијената са АКС (180). АКС, акутни коронарни синдром; ДАПТ, двојна антиагрегациона терапија (енг. *Dual Аntiplatelet Therapy*); ДАТ, двојна антитромботска терапија; ДОАК, директни орални антикоагуланти; ОАК, орални антикоагуланси; САПТ, један антиагрегациони лек (енг. *Single Аntiplatelet Therapy*); ТАТ, тројна антитромботска терапија.

\*ДОАК преференцијално код свих пацијената погодних за ДОАК

†Клопидогрел преференцијално у односу на прасугрел и тикагрелор, посебно код ТАТ

7.4. Тромбоцитопенија

Код пацијената са перзистентном тешком тромбоцитопенијом (<50 х 109/L), у односу на ризик од екстензије тромбозе или рекурентне тромбозе, предложене су две стратегије лечења (182). Код пацијената са акутном ВТЕ који имају висок ризик од прогресије тромбозе (нпр. првих 30 дана од тромбоемболијског догађаја, сегментне или проксималне ПЕ, проксималне ДВТ или рекурентна тромбоза у личној анамнези), пуне терапијске дозе антикоагулантне терапије се могу размотрити у комбинацији са трансфузијама тромбоцита, са циљем да број тромбоцита буде >40-50 х 109/L. Ако се сматра да је ризик од прогресије тромбозе низак (нпр. >30 дана од тромбоемболијског догађаја, дистална ДВТ, изолована субсегментна ПЕ), може се размотрити средња до профилактичка доза ЛМВХ уз привремену обуставу примене исте ако је број тромбоцита <25 х 109/L. Код пацијената са бројем тромбоцита >50 х 109/L, треба размотрити пуне терапијске дозе антикоагулантне терапије. У студијама *AVERT (34)* и *CASSINI* (35) пацијентима са бројем тромбоцита ≥50 х 109/L била је дозвољена примена тромбопрофилаксе, односно ови пацијенти су били укључени у ове две поменуте клиничке студије (3). Недостају подаци о употреби ДОАК за лечење *CAT* код пацијената са тешком тромбоцитопенијом (1).

Поред наведеног, пацијенти са туморима и тромбоцитопенијом, често су кандидати за примену антиагрегационе терапије у циљу примарне или секундарне превенције, односно кандидати за примену једног антиагрегационог лека (енг. *Single Аntiplatelet Therapy*, САПТ) или двојне антиагрегационе терапије (енг. *Dual Аntiplatelet Therapy,* ДАПТ). Примена ниских доза Аспирина, иреверзибилног инхибитора тромбоксана А2, представља референтну терапију у секундарној превенцији рекурентних великих кардиоваскуларних (КВ) догађаја или КВ смрти код пацијената са претходним акутним инфарктом миокарда (АИМ), реваскуларизацијом, шлогом, транзиентним исхемијским атаком (ТИА) или системском периферном артеријском болешћу (183). Примена Аспирина у секундарној превенцији, у групи пацијената са високим ризиком од КВ догађаја, значајно смањује ризик од АИМ, шлога и васкуларног догађаја за 1,5%/години, уз ипак благо повећање ризика од нефаталног крварења (0,19%/години) (183) Стога, код свих пацијената са тромбоцитима >50 х 109/L могућа је примена ниских доза Аспирина као САПТ (183,184) Уколико је број тромбоцита 25-50 х 109/L, примена САПТ ниским дозама Аспирина је могућа уз опрез, уколико постоји висок ризик од КВ догађаја, док у случају тромбоцитопеније < 25 х 109/L, примена САПТ се не препоручује (183,185).

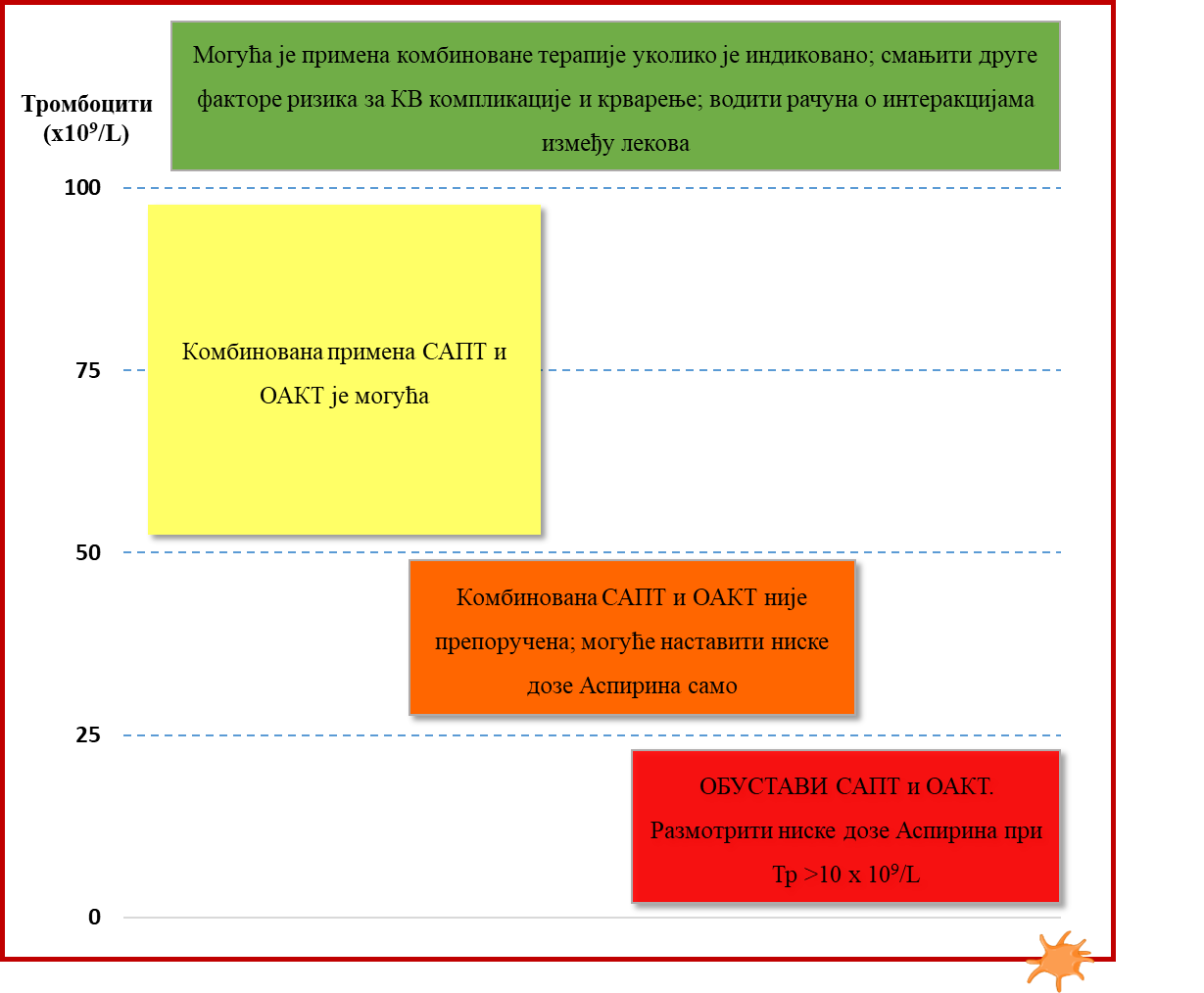
*ДАПТ у секундарној превенцији можданог удара (акутни мождани удар и ТИА) и код пацијената са АКС након имплантације стента*

Неколико мултицентричних РКС које су укључиле пацијенте са акутним минор исхемијским ударом или високо ризичном ТИА, показале су значајно смањење рекурентности уколико се примени ДАПТ са клопидогрелом или тикагрелоpом у поређењу са САПТ ниским дозама Аспирина (186–188). Код тромбоцита >75 х 109/L, препоручена је примена ДАПТ са клопидогрелом током 21 дана након исхемијског догађаја, након чега се наставља САПТ Аспирином у дози од 75 mg (183). Уколико су тромбоцити 50-75 х 109/L, важи иста препорука, али под условом да не постоје додатни ризици од крварења (183). Код тромбоцитопеније 25-50 х 109/L, препоручена је само САПТ Аспирином, док се ни ово не предлаже ако су тромбоцити <25 х 109/L (183)

Како пацијенти са АКС и примарном перкутаном коронарном интервенцијом (ПКИ) имају већи ризик од раних рекурентних исхемијских догађаја (нпр. тромбоза стента) у односу на хроничне коронарне синдроме, водичи препоручују примену ДАПТ током 12 месеци и то примену потентних *P2Y12* инхибитора (прасугрел и тикагрелор) (180). Ипак, код пацијената са малигнитетом, ограничавајући фактор може да представља тромбоцитопенија. Код пацијената са тромбоцитима <100 х 109/L, не предлаже се примена снажних *P2Y12* инхибитора (прасугрел и тикагрелор), осим у случају броја тромбоцита 75-100 х 109/L, високог тромбозног, а ниског ризика од крварења (183) У свим осталим ситуацијама код пацијената са тромбоцитопенијом код којих се примењује ДАПТ, саветована је примена клопидогрела. ДАПТ је могуће применити када су тромбоцити >50 х 109/L, с тим што је дужину ДАПТ могуће смањити на 6 месеци уколико је пласиран стент са ослобађањем лека (183) Код тромбоцита 25-50 х 109/L, предлаже се обустава ДАПТ и примена САПТ Аспирином (183,184), док се код тромбоцитопеније <25 х 109/L, предлаже обустава и САПТ. Изузетак јесу само пацијенти са веома високим КВ ризиком код којих је, уз велики ризик, могуће размотрити увођење САПТ Аспирином већ при тромбоцитима >10 х 109/L (183,184).

*Комбинована примена антиагрегационе и антикоагулантне терапије*

У случају тромбоцита 50-100 х 109/L, препоручена је примена САПТ (клопидогрел) са ДОАК (пре него ВКА) код пацијената са било којом индикацијом за ОАКТ (ВТЕ, АФ) и то након 1 месеца од АКС и 1 недељу након коронарне реваскуларизације због хроничног коронарног синдрома (180,183). Уколико при наведеној вредности тромбоцита пацијент има индикацију за ОАКТ, а прошло је више од годину дана од ПКИ или аорто-коронарног *by-pass*-а или пацијент има коронарну болест која не захтева ПКИ, не саветује се примена САПТ, већ само наставак ОАКТ (183). У случају тромбоцитопеније 25-50 х 109/L, примена комбиноване ОАКТ и САПТ се не препоручује, предлажу се само ниске дозе Аспирина (183) Код пацијената са тромбоцитима <25 х 109/L, чак се предлаже обустава и Аспирина. Изузетак су они пацијенти код којих постоји висок КВ ризик, те је могуће применити Аспирин ако су тромбоцити >10 х 109/L (183). С обзиром да су пацијенти са тумором и тромбоцитопенијом, а који имају индикацију за ОАКТ и антиагрегациону терапију у значајном ризику од крварења, циљ јесте да се тај ризик умањи. То је могуће постићи скраћењем трајања конкомитантне терапије, применом ДАОК уместо ВКА или клопидогрела уместо снажних инхибитора *P2Y12* (189). Све наведене препоруке везане за тромбоцитопенију и антиагрегациону терапију је потребно размотрити уз консултацију кардиолога односно неуролога, у зависности од индикације. Могућност примене антиагрегационе и антикоагулантне терапије у условима тромбоцитопеније, приказана је на слици 2.

**Слика 2.** Препоруке за примену антикоагулантне и антиагрегационе терапије у условима тромбоцитопеније (183). ОАКТ, орална антикоагулантна терапија; САПТ, један антиагрегациони лек (енг. *Single Аntiplatelet Therapy*).

7.5. Трудноћа

Малигнитет се дијагностикује у око 1 од 1000 трудноћа (190). И активни малигнитет и трудноћа представљају индивидуалне факторе ризика за развој ВТЕ. Недавно публикован систематски преглед и мета-анализа (191), која је обухватила 5928 гравидних пацијенткиња са активним малигнитетом, дошли су до закључка да трудноћа са активним малигнитетом даје значајно већи ризик од ВТЕ у поређењу са ризиком од ВТЕ порекла трудноће. Имајући у виду овај податак, тромбопрофилакса током трудноће и после порођаја могла би се размотрити код ове популације пацијената, али су подаци недовољни и оскудни да би се дале чврсте препоруке за појединачне типове малигнитета. С обзиром на познату контраиндикацију за примену ВКА и ДОАК током трудноће, код трудница са малигнитетом предлажемо употребу ЛМВХ за лечење дијагностикованог ВТЕ, као и за опцију фармаколошке тромбопрофилаксе (3).

7.6. Тумори мозга

Пацијенти са туморима мозга имају једну од највећих инциденција ВТЕ, која је углавном у распону од 15–20%, а чак до 30% код пацијената са глиобластомом (6,192,193). Код ових пацијената ризик од ВТЕ се додатно повећава непокретношћу пацијента, неурохируршким процедурама и лечењем кортикостероидима и хемотерапијом (193). С друге стране, спонтано интракранијално крварење је чест нежељени догађај код пацијената са туморима мозга са једногодишњом инциденцијом од приближно 20-25% и ризиком од чак 50% код пацијената са метастатским малигнитетима (меланомом, карциномом штитасте жлезде, карцином бубрежних ћелија и хориокарцином) (168,193–195). Закључак недавне мета-анализе је да терапијске дозе антикоагулантне терапије треба размотрити код пацијената са ВТЕ и туморима мозга како би се смањио ризик од рекурентне ВТЕ, а прелиминарни подаци сугеришу да су и ЛМВХ и ДОАК валидне терапијске опције, са сличним профилом сигурности (196,197), те се за лечење дијагностикованог ВТЕ код пацијената са тумором мозга могу се користити ЛМВХ или ДОАК. Саветује се постоперативно отпочињање примене ЛМВХ или УФХ за превенцију ВТЕ код пацијената са тумором мозга који су подвргнути неурохирургији, док се примарна фармаколошка профилакса ВТЕ не препоручује се код медикално лечених пацијената са тумором мозга који нису подвргнути неурохируршкој операцији (3).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Препорука** | **Класа** | **Ниво** |
| Код пацијената са *САТ* и умереним оштећењем бубрежне функције (CrCl 30-60 mL/min) саветује се примена ЛМВХ или ДОАК. | **√** | **Ц** |
| Код пацијената са *САТ* и тешким оштећењем бубрежне функције (CrCl <30 mL/min) размотрити примену УФХ уз могућност превођења на ВКА, или примену ЛМВХ са дозом прилагођеном нивоу активности анти-Ха за лечење *CAT*. | **√** | **Ц** |
| Код пацијената са екстремном телесном масом (>120 kg или БМИ >40 kg/m2) саветује се да се доза ЛМВХ израчунава на основу стварне телесне масе особе, без ограничења у максималној дози. ДОАК треба опрезно користити код пацијената телесне масе >120 kg. | **IIб** | **Ц** |
| Код пацијената са перзистентном тешком тромбоцитопенијом (<50 х 109/L) и акутном ВТЕ, који имају висок ризик од прогресије тромбозе, пуне терапијске дозе антикоагулантне терапије се могу размотрити у комбинацији са трансфузијама тромбоцита, са циљем да број тромбоцита буде >40-50 х 109/L. | **√** | **Ц** |
| Код пацијената са перзистентном тешком тромбоцитопенијом (<50 х 109/L) и акутном ВТЕ, који имају низак ризик од прогресије тромбозе, може се размотрити средња до профилактичка доза ЛМВХ уз привремену обуставу примене исте ако је број тромбоцита <25 х 109/L. | **√** | **Ц** |
| Код свих пацијената са тромбоцитима >50 х 109/L могућа је примена ниских доза Аспирина као САПТ. | **IIa** | **Б** |
| Уколико је број тромбоцита 25-50 х 109/L, примена САПТ ниским дозама Аспирина је могућа уз опрез, уколико постоји висок ризик од КВ догађаја. | **IIб** | **Ц** |
| У случају тромбоцитопеније < 25 х 109/L, примена САПТ се не препоручује. | **√** | **Ц** |
| Код тромбоцита >75 х 109/L, препоручена је примена ДАПТ са клопидогрелом током 21 дана након исхемијског догађаја, након чега се наставља САПТ Аспирином у дози од 75 mg. | **√** | **Ц** |
| Уколико су тромбоцити 50-75 х 109/L, препоручена је примена ДАПТ са клопидогрелом током 21 дана након исхемијског догађаја, након чега се наставља САПТ Аспирином у дози од 75 mg, али под условом да не постоје додатни ризици од крварења. | **√** | **Ц** |
| Код тромбоцитопеније 25-50 х 109/L, препоручена је само САПТ Аспирином, док се ни ово не предлаже ако су тромбоцити <25 х 109/L. | **√** | **Ц** |
| Код пацијената са тромбоцитима <100 х 109/L, не предлаже се примена снажних *P2Y12 -*инхибитора (прасугрел и тикагрелор), осим у случају броја тромбоцита 75-100 х 109/L, високог тромбозног, а ниског ризика од крварења. | **IIб** | **Ц** |
| У свим осталим ситуацијама код пацијената са тромбоцитопенијом код којих се примењује ДАПТ, саветована је примена клопидогрела. | **IIб** | **Ц** |
| ДАПТ је могуће применити када су тромбоцити >50 х 109/L, с тим што је дужину ДАПТ могуће смањити на 6 месеци уколико је пласиран стент са ослобађањем лека. За ову препоруку је неопходна сагласност кардиолога. | **√** | **Ц** |
| Код тромбоцита 25-50 х 109/L, предлаже се обустава ДАПТ и примена САПТ Аспирином, осим уколико не постоји веома висок ризик за развој исхемије. | **IIб** | **Ц** |
| Код тромбоцитопеније <25 х 109/L, предлаже се обустава и САПТ, осим код пацијената са веома високим КВ ризиком код којих је могуће размотрити увођење САПТ Аспирином већ при тромбоцитима >10 х 109/L. | **IIб** | **Ц** |
| У случају да су тромбоцити 50-100 х 109/L, препоручена је примена САПТ (клопидогрел) са ДОАК (пре него ВКА) код пацијената са било којом индикацијом за ОАКТ (ВТЕ, АФ) и то након 1 месеца од АКС и 1 недељу након коронарне реваскуларизације због хроничног коронарног синдрома. Уколико пацијент има индикацију за ОАКТ, а прошло је више од годину дана од ПКИ или аорто-коронарног *by-pass*-а или пацијент има коронарну болест која не захтева ПКИ, не саветује се примена САПТ, већ само наставак ОАКТ. | **√** | **Ц** |
| У случају тромбоцитопеније 25-50 х 109/L, примена комбиноване ОАКТ и САПТ се не препоручује већ се предлажу само ниске дозе Аспирина. | **√** | **Ц** |
| Код пацијената са тромбоцитима <25 х 109/L, предлаже се обустава и Аспирина. Изузетак су они пацијенти код којих постоји висок КВ ризик, те је могуће применити Аспирин ако су тромбоцити >10 х 109/L | **√** | **Ц** |
| С обзиром на познату контраиндикацију за примену ВКА и ДОАК током трудноће, код трудница са малигнитетом предлажемо употребу ЛМВХ за лечење дијагностикованог ВТЕ, као и за опцију фармаколошке тромбопрофилаксе. | **√** | **Ц** |
| За лечење дијагностикованог ВТЕ код пацијената са тумором мозга могу се користити ЛМВХ или ДОАК. | **IIб** | **Ц** |

**8.** **Интеракције међу лековима**

ЛМВХ је ефикаснији у спречавању рецидивантног ВТЕ код пацијената са малигнитетом у поређењу са лековима из групе ВКА. Зато су ЛМВХ и ВКА и постали основна терапија *CAT*, све до употребе ДОАК (198,199). Међутим, интеракције лекова (енг. *Drug Drug Interaction*, ДДИ) који се користе у тромбопрофилактичке сврхе и антинеопластичних лекова су још један од проблема и разлога за забринутост приликом употребе ВКА код пацијената са малигнитетом (199). Будући да варфарин интерагује са многим лековима, важно је контролисати ДДИ. Варфарин има већи број ДДИ у односу на еноксапарин (23% наспрам 8,2%) и последица су метаболизма варфарина посредством већег броја цитохром (*CYP*) ензима (првенствено *2C9*), док метаболизам еноксапарина није повезан са системом ензима *CYP (200,201)*. Такође, утицај одређеног типа исхране богате витамином К на коагулациони одговор код пацијената лечених ВКА је и даље контроверзан. У Табели 9 су наведене неке од најчешћих интеракција антикоагулантних и антинеопластичних лекова са највишим нивоом доказа. Неопходно је нагласити да наведена листа интеракција није коначна, те je неопходно проверити интеракције за сваки лек који није обухваћен овим текстом/табелом у сажетку карактеристика лека (енг. *Summary of product characteristics, SmPC*) или на вебсајтовима: *https://cancer-druginteractions.org/checker, https://www.ddimanagers.com/, https://go.drugbank.com/drug-interaction-checker, https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker, https://www.webmd.com/interaction-checker/default.htm.*

**Табела 9**. Интеракције лек-лек између антикоагуланаса и антинеопластичних лекова

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Лек** | **Еноксапарин** | **Варфарин** | **Апиксабан** | **Ривароксабан** | **Ендоксабан** |
| Апалутамид | **A** | **Ц** | **X** | **X** | **Д** |
| Гефитиниб | **A** | **Ц** | **A** | **A** | **A** |
| Ензалутамид | **A** | **Д** | **Д** | **Д** | **Ц** |
| Иматиниб | **A** | **Д** | **Ц** | **Ц** | **A** |
| Кабозантиниб | **A** | **Ц** | **Ц** | **A** | **A** |
| Кризотиниб | **A** | **Б** | **Ц** | **Ц** | **A** |
| Ленватиниб | **A** | **Ц** | **A** | **A** | **A** |
| Лорлатиниб | **A** | **Ц** | **Ц** | **Ц** | **Д** |
| Осимертиниб | **A** | **A** | **Б** | **Б** | **Ц** |
| Регорафениб | **A** | **Ц** | **A** | **A** | **A** |
| Рибоциклиб | **A** | **A** | **Ц** | **Ц** | **A** |
| Рукапариб | **A** | **Ц** | **A** | **A** | **A** |
| Сорафениб | **A** | **Ц** | **A** | **A** | **A** |
| Тамоксифен | **A** | **X** | **A** | **A** | **A** |

Напомена - ознаке у легенди се користе на следећи начин: А - нема познатих интеракција; Б - нема потребе за акцијом; Ц - пратити терапију; Д - размотрити модификацију терапије; X - избегавати комбинацију.

8.1. Варфарин

Варфарин има преко 200 идентификованих интеракција са другим лековима, неке са ограниченим бројем доказа, па лекар мора да препозна клинички релевантне интеракције и научи како да њима управља. Реакција пацијента на варфарин је високо индивидуална, па тако ни интеракције варфарина са другим лековима нису изузетак. Варфарин се искључиво метаболише у јетри, при чему се С-варфарин метаболише претежно путем цитохрома *CYP2C9*, а донекле и *CYP3А4*. Мање потентни, Р-варфарин, се метаболише путем *CYP1А2* и *CYP3А4*, са мањим делом и *CYP2C19*. Клинички најзначајније интеракције су са оним лековима који инхибирају, односно индукују, *CYP* ензиме који су укључени у метаболизам како С-варфарин, тако и Р-варфарин (201,202).

*Инхибитори*

Клинички значајне интеракције са инхибиторима *CYP450*, како по интензитету тако и по пратећим бројем/нивоом доказа су означени као "ФАБ-4": флуконазол (и остали орални -азоли), амиодарон, сулфаметоксазол-триметоприм и метронидазол. Флуконазол утиче на метаболизам С-варфарина инхибицијом *CYP2C9* и *CYP3А4*, као и на метаболизам Р-варфарина путем *CYP2C19*, што се манифестује повишеним ИНР-ом и резултира последичним крварењем (203). Ова инхибициона реакција је нешто мањег интензитета приликом примена вориконазола, вероватно због слабијег инхибиционог потенцијала на *CYP2C9*. Истовремена примена амиодарона са варфарином доводи до продуженог протромбинског времена, због инхибиције метаболизма и С-варфарина и Р-варфарина. У циљу смањења ризика за развој наведене интеракције препоручује се смањење дозе варфарина (203) Сулфаметоксазол је једна од компоненти лека сулфаметоксазол-триметоприм, такође позната по инхибицији метаболизма С-варфарина и избацивању варфарина са места везивања за протеине, чиме се повећава ИНР и ризик од крварења. Такође, метронидазол утиче на повећање вредности ИНР-а и појаву крварења због инхибиције метаболизма С-варфарина.

*Индуктори*

Лекови који индукују активност ензима *CYP2C9*, *CYP3А4* и, у мањој мери, *CYP1А2* заправо могу смањити ефикасност варфарина и изложити пацијенте ризику од тромбозе (201). Добро познати индуктори ензима, попут рифампицина и карбамазепина, могу изазвати значајно смањење ИНР-а и повећање потреба за дозом варфарина. За разлику од интеракција са инхибиторима, почетак и престанак интеракција са индукторима могу бити одложени због времена потребног јетри да синтетише додатну количину ензима, али такође зависе и од полуживота индукторског лека (203).

*Стратегија управљања интеракцијама са варфарином*

Предлози стратегије управљања интеракција са варфарином дате су у Табели 10. Разумевање времена почетка и престанка, као и обима клинички значајних интеракција кључно је за управљање интеракцијама варфарина са другим лековима. Истовремена примена варфарина-флуконазола и варфарина-амиодарона може захтевати смањење дозе варфарина од 20% до 50%, односно од 20% до 40% у случају ове друге комбинације. Обим обе наведене интеракције зависи од дозе: што је већа доза флуконазола или амиодарона, то је већи обим интеракције. Обим интеракције са сулфаметоксазол-триметопримом такође захтева смањење дозе варфарина за 25% до 40% (201,203). Као што је типично за интеракције инхибитора *CYP* типа, почетак може бити релативно брз, у року од 3 до 5 дана од истовремене примене оба лека. За дугоделујући амиодарон, почетак се може видети већ у првој недељи, посебно ако се користи почетна, ударна доза амиодарона. За антифунгалне азоле, сулфаметоксазол-триметоприм и метронидазол, праћење ИНР-а трећег, четвртог и петог дана терапије се препоручује. Наведени временски период је оквир за почетак видљивог пораста ИНР-а. Прилагођавањем дозе варфарина и праћење ИНР-а се такође препоручује током времена трајања интеракције два наведена лека (203). Прекид инхибиције ензима је сличан као и почетак, и пацијенти генерално могу наставити са претходно стабилном дозом варфарина након обуставе примене лека, инхибитора ензима. За амиодарон, препоручује се стратегија праћење ИНР-а недељу дана након почетка амиодарона, а затим једном недељно док ИНР вредности не буду стабилне. Интеракције са индукторима углавном захтева другачији приступ с обзиром на одложено време настанка и престанка интеракције (201) Интеракција са рифампицином се може манифестовати већ неколико дана након почетка терапије рифампицином, с обзиром на релативно кратко полувреме елиминације, а због величине/интензитета интеракције потребно је да прођу недеље пре стабилизације ИНР-а. Након престанка узимања римфапицина, треба очекивати значајно повишење ИНР-а. Управо зато је код неких пацијената потребно повећати дозе варфарина од преко 50% након почетка увођење рифампина. Такође, слично смањење дозе варфарина је потребно након престанка примене рифампицина. Није неуобичајено прописати дозу варфарина од 20 до 25 mg/дан када се прописује заједно са рифампицином. Приликом увођења рифампицина, добра стратегија управљања овом интеракцијом треба да укључити често праћење ИНР-а (2 пута недељно) уз повећања дозе варфарина. Сличну, односно обрнуту, стратегију треба применити при престанку примене рифампицина уз смањење дозе варфарина (203).

Један од потентних индуктора је карбамазепин. Он због свог дугог полувремена елиминације не изазива моменталну индукцију, већ се она развија током неколико недеља. Уз истовремену примену карбамазепина је потребно повећање дозе варфарина и до 49%. Управљање интеракцијом карбамазепин-варфарин подразумева праћење ИНР-а једном недељно, уз повећање дозе варфарина након почетка и смањењем након престанка описане интеракције. Због интеракције са индукторима се не препоручује емпиријско прилагођавање дозе варфарина како би се избегао ризик од супратерапеутског или суптерапеутског ИНР-а и потенцијално смањио број посета лекару због праћења ИНР-а. Треба знати да неће сви пацијенти униформно реаговати, а емпиријско прилагођавање дозе код пацијента који не реагује може резултирати нерегуларним вредностима ИНР-а. Адекватно време праћења ИНР-а и прилагођавање дозе варфарина требало би да буде темељ управљања интеракцијом варфарина с леком (203).

Требало би и друге факторе узети у обзир у управљању интеракција варфарина са антимикробним лековима. На пример, акутна инфекција сама по себи може повећати ИНР код пацијената на варфарину, независно од интерактивног потенцијала антимикробне терапије. То може бити резултат организма на акутну инфекцију или смањење уноса витамина К путем исхране због болести, малаксалости или промена у апетиту. На крају, за пацијенте са нестабилним ИНР-ом због честог увођења/обуставе интерактивног лека, алтернативна стратегија може бити тражење другог неинтерактивног лека за лечење пратећег коморбидитета. Клиничар би могао размотрити и превођенје са варфарина на ДОАК, у случају да интерактивни лек не интерагује и са ДОАК (201).

**Табела 10.** Предложене стратегије управљања фармакокинетичким интеракцијама лекова за варфарином: С-варфарин (*CYP2C9/CYP3А4*) и Р-варфарин (*CYP1А2/CYP3А4/CYP2CЦ19*) (201,203)

|  |  |
| --- | --- |
|  | Препорука |
| Индуктори | Пратити ИНР најмање сваких 5 дана од почетка примене индуктора, затим најмање 1-2 пута недељно |
| Размотрити повећање дозе варфарина (од 50-100%) док се не постигне жељени ИНР |
| Размотрити примену алтернативног лека који не ступа у интеракције |
| Пратити ИНР након престанка употребе индуктора још најмање сваких 5 дана, затим најмање 1-2 пута недељно |
| Смањити дозу, односно применити исту дозу варфарина која је била прописана пре употребе индуктора |
| Инхибитори | Пратити ИНР на 3-5 дана (након 1. недеље са амиодароном), затим прилагођавати дозу варфарина |
| Смањити дозу варфарина од 20-50% у односу на почетно примењену дозу |
| Размотрити друге факторе који могу независно довести до пораста ИНР-а (акутна инфекција, промене у исхрани) |
| Размотрити примену алтернативног лека који не ступа у интеракције |
| Након престанка употребе инхибитора, сачекати 3-5 дана (дуже за амиодарон) за враћање ИНР вредности у нормалан опсег |
| Повећати дозу, односно применити исту дозу варфарина која је била прописана пре употребе инхибитора |

8.2. Директни орални антикоагуланси

ДОАК су категоризовани у две главне групе: инхибитори фактора Xа (апиксабан, ривароксабан, едоксабан и бетриксабан) и директни инхибитори тромбина (дабигатран). ДОАК се примењују орално. Будући да се ДОАК елиминишу путем бубрега, важно је пратити бубрежну функцију и прилагодити дозу по потреби како би се спречиле компликације (204–206). *CYP3А4* метаболише ривароксабан и апиксабан; међутим, едоксабан показује минималну интеракцију, док дабигатран не показује интеракцију. Дејство свих ДОАК је погођено истовременом употребом лекова који делују на П‐гликопротеин (П-гп). Код пацијената који започињу терапију лековима из групе ДОАК, треба узети у обзир да ли пацијент користи јаке инхибиторе *CYP3А* или П‐гп. Иако су мање изражене код ВКА, ДОАК такође показују интеракције са лековима за лечење малигнитета. ДОАК имају различиту стопу ступања у интеракција са антинеопластичним агенсима (204–206). ДОАК имају нумерички већу, али не и статистички значајну стопу ступања у интеракције у поређењу са ЛМВХ. Тако, истовремена употреба ЛМВХ и тирозин киназних инхибитора (ТКИ) повећава ниво фактора Xа и повећава ризик од крварења. Показано је да и ТКИ повећавају ризик од крварења када се користе са свим антикоагулантним агенсима, а не само са ЛМВХ (207).

Учесталост крварења је већа код пацијената који су лечени Брутоновим ТКИ (10%), а потом следи *VEGF* ТКИ (7%) и *EGFR/ALK* инхибитори (2%). Брутонови ТКИ и *VEGF* ТКИ имају мало или нимало ефекта на *CYP*/П‐гп, тако да је ризик од крварења повезан са коадминистрацијом са поменутим лековима вероватно последица фармакодинамских интеракција (207) Ензалутамид и апалутамид су антиандрогени који се користе у лечењу карцинома простате истовремено индукују *CYP3А4*, *CYP2C19*, *CYP2C9* и П‐гп (208). Због ових фармаколошких својстава, ефикасност ДОАК може бити смањена, стога се не препоручује истовремена употреба ових хормонских агенаса са ДОАК. Исто тако, не препоручује се употреба ДОАК су јаки индуктори или инхибитори П-гп. Едоксабан може бити опција ако се ДОАК употребљава код пацијената оболелих од канцера, а који истовремено користе јаке индукторе или инхибиторе *CYP3А4*.

Сваки ДОАК је супстрат за П-гп, ефлуксни транспортер, који се између осталог налази у слузници црева и који значајно утиче на њихову фарамкокинетику, а последично и на њихову терапијску ефикасност. Имајући у виду наведено, сви лекови из ове групе могу да ступају у интеракције са лековима који индукују или инхибирају П-гп (209). Додатно, ривароксабан и апиксабан се метаболишу посредством *CYP* ензима у јетри (209). Утицај индуктора, односно инхибитора на *CYP* ензиме у јетри, такође утиче на фармакокинетику и терапијску ефикасност ДОАК. Оштећење функције бубрега такође утиче на елиминацију ових лекова, па је потребно познавати ефекте индуктора/инхибитора на апсорпцију, дистрибуцију и метаболичких промена изазваних интеракцијама лек-лек. У последње време се у упутству за лек све чешће могу срести информације које се односе на лекове који инхибирају П-гп и снажно инхибирају *CYP3А4* (200,204–206).

*Инхибитори*

Интеракције инхибитора П-гп и *CYP3А4* нису лаке за процену. У упутствима за употребу ривароксабана и апиксабана наводи се да су релевантни само лекови који инхибирају П-гп и снажно инхибирају *CYP3А4*. За дабигатран, едоксабан и бетриксабан, упутства за употребу лека су специфична за лек у погледу поступања са неким интеракцијама са инхибиторима П-гп. Поред наведеног, карактеристике самог пацијента (старија животна доб, ниска телесна маса, инсуфицијенција бубрега или јетре), такође доведе до пораста концентрације прописаног ДОАК, независно од интеракција са другим лековима, који у присуству интеракција са другим лековима могу имати адитивни карактер (200,204–206).

*Индуктори*

Сви лекови из групе ДОАК подлежу интеракцијама са индукторима П-гп, док ривароксабан и апиксабан подлежу интеракцијама са индукторима *CYP3А4*, попут карбамазепина. Објављени случајеви интеракција имају за последицу суптерапеутске нивое дабигатрана, углавном без развоја тромбозе. Управо зато, упутство за употребу сваког ДОАK саветује избегавање њихове истовремене примене са индукторима П-гп и *CYP3А4* (200,204–206).

*Стратегија управљања интеракцијом са ДОАК*

У сваком случају, треба пажљиво проценити ризик од крварења услед интеракција међу лековима, али треба укључити и индивидуалне факторе ризика насупрот ризику од појаве тромбозе као резултата неприкладног смањења дозе ДОАК. Такође, мудро је избегавати емпиријско прилагођавање доза, због индивидуалне реакције организма на појаву интеракција, па треба размотрите следеће: (а) Да ли се може заменити интерактиван лек алтернативним који не ступа у интеракције; (б) Да ли је пацијент вољан и способан да пређе на варфарин; (в) Да ли је изводљиво раздвајање дабигатрана и лека са инхибиторним потенцијалом П-гп за 2 сата? Ово може бити стратегија заобиласка интеракције са П-гп. Наведена стратегија је заснована на претпоставци да је дабигатран етексилат про-лек дабигатрана, супстрат за П-гп, али не и сам дабигатран. Раздвајањем примене дабигатрана етексилата од примене инхибитора П-гп, омогућава се довољно време за апсорпцију дабигатрана етексилата, за разлику од повећаних нивоа апсорпције у присуству инхибитора П-гп. Ова стратегија није ефикасна за било који од других лекова из групе ДОАК, већ само за дабигатран (200,204–206).

Терапијско праћење концентрација лека (енг. *Therapeutic Drug Monitoring*, ТДМ) у крви у циљу процене интеракције лекова и потенцијалног прилагођавања дозе има неколико ограничења. Пре свега, ТДМ није широко доступан, и чак и ако јесте, не постоји довољно података када треба применити ТДМ, такође није дефинисано ни време када треба узети лабораторијски узорак, није утврђен ни терапијски опсег за све ДОАК, нити је терапијским протоколима прецизно дефинисано прилагођавање дозе. За интеракције ДОАК са индукторима, препоруке су генерално доследне у избегавању наведене комбинације због смањења концентрација ДОАК-а у плазми и последичног губитка њихове терапијске ефикасности (200,204–206).

8.3. Фармакодинамске интеракције

Упркос чињеници да су истраживања усмерена на фармакокинетичке интеракцјие, можда је још важније поменути фармакодинамске интеракције. Једна од најважнијих интервенција је спречавање „штете“ након интеракција антикоагулантних лекова са антиагрегационом терапијом. Показано је да комбинација варфарина и антиагрегационе терапије значајно повећава ризик за појаву крварења за 2-4 пута. Оно по чему се разликује интеракција варфарина са антиагрегационим лековима је то што ИНР често остаје непромењен у присуству антиагрегационе терапије, те стога ниједно прилагођавање дозе варфарина, као ни појачано лабораторијско праћење не може избећи наведену интеракцију. Употреба аспирина представља независан предиктор интракранијалног крварења код пацијената са атријалном фибрилацијом који користе варфарин или апиксабан, док смртност након интракранијалног крварења износи око 50%, без обзира на коришћени антикоагулантни лек (201)

Постоје одређене специфичне ситуације које оправдавају додавање антиагрегационе терапије оралној антикоагулантној терапији, као што је то случај у првој години након постављања коронарног стента код пацијента са другом индикацијом за антикоагулациону терапију и код пацијената са протезним срчаним залисцима. Међутим, редовна процена потребе за континуираном употребом и антиагрегационе и антикоагулантне терапије, као и процена других фактора ризика за развој крварења, као и обустава једне од наведених терапија, представља добар начин избегавања фармакодинамских интеракција (189,201).

Познато је да комбинација антикоагулантне терапије и нестероидних антиинфламаторних лекова (НСАИЛ) повећава ризик за крварење, посебно у горњим партијама ГИ тракта. Селективни инхибитори циклооксигеназе-2 у мањој мери узрокују крварења у поређењу са неселективним инхибиторима циклооксигеназе-1. Ипак, ризик од крварења је и даље повишен у односу на пацијенте који не користе НСАИЛ. Примена инхибитора протонске пуме (ИПП) може смањити ризик од ГИ крварења код пацијената који користе било који лек из групе НСАИЛ. Важна је и едукација пацијената, јер су многи НСАИЛ лекови доступни без рецепта, па њихова употреба може остати непријављена/непримећена (201).

Коначно, серотонинергични лекови, попут селективних инхибитора серотонинског преузимања (ССРИ), могу повећати ризик од крварења (посебно ГИ крварења и интракранијалног крварења) када се комбинују са оралним антикоагулансима (210). У одговору на васкуларну повреду, тромбоцити ослобађају серотонин, који стимулише агрегацију тромбоцита. Када лекови, попут ССРИ, изврше свој инхибицијски ефекат, тромбоцити ослобађају мање серотонина, потенцијално ометајући агрегацију тромбоцита и повећавајући ризик од крварења. Такође, треба размотрити додатне факторе ризика за појаву крварења код пацијената који користе оралне антикоагулансе и ССРИ.

Повећани ризик од ГИ крварења током примене дабигатрана и ривароксабана у поређењу са варфарином, као и процена примене антиагрегационе терапије, НСАИЛ лекова и ССРИ постаје све важније питање код пацијената који користе наведене лекове. Табела 11 садржи препоруке за управљање фармакодинамичким интеракцијама антикоагуланаса.

**Табела 11.** Препоруке за управљање фармакодинамским интеракцијама са антикоагулантним лековима

|  |
| --- |
| **Антиагрегациона терапија**  Примена комбиноване антикоагулантно-антиагрегационе терапије што је могуће краће; у случају да се наведена комбинација наставља, проценити оправданост примене како антикоагулантне, тако и антиагрегационе терапије. |
| **НСАИЛ**  Обавезно проценити и документовати употребу НСАИЛ, како оних који се прописују тако и оних који се набављају без рецепта; обавестити пацијенте о ризицима од крварења и уколико не постоји друга алтернатива, користити НСАИЛ у што краћем трајању. У случају дугорочне комбиноване примене антикоагулантних лекова и НСАЛ, размотрити употребу селективних инхибитора циклооксигеназе-2 или увођење гастропротективних лекова. |
| **ССРИ**  Величине ризика за појаву крварења остаје нејасна; проценити ризик и корист од коришћења антикоагулантних лекова и ССРИ, посебно када су присутни други фактори ризика за крварење (нпр. старија животна доб, оштећење бубрега, примена других лекова који ступају у интеракције, историја крварења, итд.). |

Управљање интеракцијама оралних антикоагуланаса је веома сложено. Захтева препознавање клинички значајних интеракција, познавање метаболичких путева и путева елиминације лекова који ступају у интеракције, као и разумевање механизама настанка интеракција, како би се обезбедила континуирана сигурност и безбедност примене лекова који ступају у интеракције. У постизању заједничког циља неопходан је мултидисциплинаран тим већег броја специјалиста, али и активно учешће самог пацијента.

Референце:

1. Falanga A, Ay C, Di Nisio M, Gerotziafas G, Jara-Palomares L, Langer F, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. Annals of Oncology. 2023 May;34(5):452–67.

2. Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. Blood Adv. 2021 Feb 23;5(4):927–74.

3. Farge D, Frere C, Connors JM, Khorana AA, Kakkar A, Ay C, et al. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. Lancet Oncol. 2022 Jul;23(7):e334–47.

4. Girardi L, Wang TF, Ageno W, Carrier M. Updates in the Incidence, Pathogenesis, and Management of Cancer and Venous Thromboembolism. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2023 Jun;43(6):824–31.

5. Khorana AA, Connolly GC. Assessing Risk of Venous Thromboembolism in the Patient With Cancer. Journal of Clinical Oncology. 2009 Oct 10;27(29):4839–47.

6. Ay C, Pabinger I, Cohen AT. Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanisms, and management. Thromb Haemost. 2017 Nov 16;117(02):219–30.

7. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Lyman GH. Risk factors for chemotherapy‐associated venous thromboembolism in a prospective observational study. Cancer. 2005 Dec 15;104(12):2822–9.

8. da Costa WL, Guffey D, Oluyomi A, Bandyo R, Rosales O, Wallace CD, et al. Patterns of venous thromboembolism risk, treatment, and outcomes among patients with cancer from uninsured and vulnerable populations. Am J Hematol. 2022 Aug 17;97(8):1044–54.

9. Pabinger I, Ay C, Dunkler D, Thaler J, Reitter E ‐M., Marosi C, et al. Factor V Leiden mutation increases the risk for venous thromboembolism in cancer patients – results from the Vienna Cancer And Thrombosis Study (CATS). Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2015 Jan;13(1):17–22.

10. Mukai M, Oka T. Mechanism and management of cancer-associated thrombosis. J Cardiol. 2018 Aug;72(2):89–93.

11. Kim AS, Khorana AA, McCrae KR. Mechanisms and biomarkers of cancer-associated thrombosis. Translational Research. 2020 Nov;225:33–53.

12. Hisada Y, Garratt KB, Maqsood A, Grover SP, Kawano T, Cooley BC, et al. Plasminogen activator inhibitor 1 and venous thrombosis in pancreatic cancer. Blood Adv. 2021 Jan 26;5(2):487–95.

13. Demers M, Krause DS, Schatzberg D, Martinod K, Voorhees JR, Fuchs TA, et al. Cancers predispose neutrophils to release extracellular DNA traps that contribute to cancer-associated thrombosis. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2012 Aug 7;109(32):13076–81.

14. Ay C, Vormittag R, Dunkler D, Simanek R, Chiriac AL, Drach J, et al. D-Dimer and Prothrombin Fragment 1 + 2 Predict Venous Thromboembolism in Patients With Cancer: Results From the Vienna Cancer and Thrombosis Study. Journal of Clinical Oncology. 2009 Sep 1;27(25):4124–9.

15. Sud R, Khorana AA. Cancer-associated thrombosis: risk factors, candidate biomarkers and a risk model. Thromb Res. 2009 Jan;123:S18–21.

16. Stender MT, Frøkjær JB, Larsen TB, Lundbye-Christensen S, Thorlacius-Ussing O. Preoperative Plasma D-Dimer Is a Predictor of Postoperative Deep Venous Thrombosis in Colorectal Cancer Patients. Dis Colon Rectum. 2009 Mar;52(3):446–51.

17. Reitter E ‐M., Kaider A, Ay C, Quehenberger P, Marosi C, Zielinski C, et al. Longitudinal analysis of hemostasis biomarkers in cancer patients during antitumor treatment. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2016 Feb;14(2):294–305.

18. Antonopoulos CN, Sfyroeras GS, Kakisis JD, Moulakakis KG, Liapis CD. The role of soluble P selectin in the diagnosis of venous thromboembolism. Thromb Res. 2014 Jan;133(1):17–24.

19. Ay C, Simanek R, Vormittag R, Dunkler D, Alguel G, Koder S, et al. High plasma levels of soluble P-selectin are predictive of venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). Blood. 2008 Oct 1;112(7):2703–8.

20. Langer F, Ruf W. Synergies of phosphatidylserine and protein disulfide isomerase in tissue factor activation. Thromb Haemost. 2014 Nov 29;111(04):590–7.

21. Han X, Guo B, Li Y, Zhu B. Tissue factor in tumor microenvironment: a systematic review. J Hematol Oncol. 2014 Dec 1;7(1):54.

22. Ando K, Natsumeda M, Kawamura M, Shirakawa K, Okada M, Tsukamoto Y, et al. Elevated ratio of C-type lectin-like receptor 2 level and platelet count (C2PAC) aids in the diagnosis of post-operative venous thromboembolism in IDH-wildtype gliomas. Thromb Res. 2023 Mar;223:36–43.

23. Noble S, Nelson A, Scott J, Berger A, Schmidt K, Swarnkar P, et al. Patient Experience of Living With Cancer‐Associated Thrombosis in Canada (PELICANADA). Res Pract Thromb Haemost. 2020 Jan;4(1):154–60.

24. Mulder FI, Horváth-Puhó E, van Es N, van Laarhoven HWM, Pedersen L, Moik F, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. Blood. 2021 Apr 8;137(14):1959–69.

25. Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS Med. 2012 Jul 31;9(7):e1001275.

26. Walker AJ, Card TR, West J, Crooks C, Grainge MJ. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer – A cohort study using linked United Kingdom databases. Eur J Cancer. 2013 Apr;49(6):1404–13.

27. Sørensen HT, Mellemkjær L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of Cancers Associated with Venous Thromboembolism. New England Journal of Medicine. 2000 Dec 21;343(25):1846–50.

28. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of Venous Thromboembolism and Its Effect on Survival Among Patients With Common Cancers. Arch Intern Med. 2006 Feb 27;166(4):458.

29. Khorana AA, Noble S, Lee AYY, Soff G, Meyer G, O’Connell C, et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer‐associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2018 Sep;16(9):1891–4.

30. Falanga A, Russo L, Milesi V, Vignoli A. Mechanisms and risk factors of thrombosis in cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 2017 Oct;118:79–83.

31. Gerotziafas GT, Mahé I, Lefkou E, AboElnazar E, Abdel-Razeq H, Taher A, et al. Overview of risk assessment models for venous thromboembolism in ambulatory patients with cancer. Thromb Res. 2020 Jul;191:S50–7.

32. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood. 2008 May 15;111(10):4902–7.

33. van Es N, Ventresca M, Di Nisio M, Zhou Q, Noble S, Crowther M, et al. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: An individual patient data meta‐analysis. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2020 Aug;18(8):1940–51.

34. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, Tagalakis V, Shivakumar S, Schattner A, et al. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. New England Journal of Medicine. 2019 Feb 21;380(8):711–9.

35. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Raj S, Riess H, Wun T, et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. New England Journal of Medicine. 2019 Feb 21;380(8):720–8.

36. Pabinger I, van Es N, Heinze G, Posch F, Riedl J, Reitter EM, et al. A clinical prediction model for cancer-associated venous thromboembolism: a development and validation study in two independent prospective cohorts. Lancet Haematol. 2018 Jul;5(7):e289–98.

37. Gerotziafas GT, Taher A, Abdel-Razeq H, AboElnazar E, Spyropoulos AC, El Shemmari S, et al. A Predictive Score for Thrombosis Associated with Breast, Colorectal, Lung, or Ovarian Cancer: The Prospective COMPASS–Cancer-Associated Thrombosis Study. Oncologist. 2017 Oct 1;22(10):1222–31.

38. Kumar V, Shaw JR, Key NS, Ilich A, Mallick R, Wells PS, et al. D-Dimer Enhances Risk-Targeted Thromboprophylaxis in Ambulatory Patients with Cancer. Oncologist. 2020 Dec 1;25(12):1075–83.

39. Spyropoulos AC, Eldredge JB, Anand LN, Zhang M, Qiu M, Nourabadi S, et al. External Validation of a Venous Thromboembolic Risk Score for Cancer Outpatients with Solid Tumors: The COMPASS-CAT Venous Thromboembolism Risk Assessment Model. Oncologist. 2020 Jul 1;25(7):e1083–90.

40. Antic D, Milic N, Nikolovski S, Todorovic M, Bila J, Djurdjevic P, et al. Development and validation of multivariable predictive model for thromboembolic events in lymphoma patients. Am J Hematol. 2016 Oct 22;91(10):1014–9.

41. Antic D, Milic N, Mihaljevic B, Cheson B, Narkhede M, Abdel-Razeq H, et al. External Validation and Revision of Thrombosis Lymphoma /Throly/ Score. Blood. 2018 Nov 29;132(Supplement 1):140–140.

42. Brown J, Adams V. Incidence and Risk Factors of Thromboembolism with Multiple Myeloma in the Presence of Death as a Competing Risk: An Empirical Comparison of Statistical Methodologies. Healthcare. 2016 Feb 26;4(1):16.

43. Palumbo A, Palladino C. Venous and arterial thrombotic risks with thalidomide: evidence and practical guidance. Ther Adv Drug Saf. 2012 Oct 27;3(5):255–66.

44. Fotiou D, Gavriatopoulou M, Ntanasis-Stathopoulos I, Migkou M, Dimopoulos MA, Terpos E. Updates on thrombotic events associated with multiple myeloma. Expert Rev Hematol. 2019 May 4;12(5):355–65.

45. Brown J, Adams V, Moga D. Impact of Time-Varying Treatment Exposures on the Risk of Venous Thromboembolism in Multiple Myeloma. Healthcare. 2016 Dec 20;4(4):93.

46. Huang H, Li H, Li D. Effect of serum monoclonal protein concentration on haemostasis in patients with multiple myeloma. Blood Coagulation & Fibrinolysis. 2015 Jul;26(5):555–9.

47. Bradbury CA, Craig Z, Cook G, Pawlyn C, Cairns DA, Hockaday A, et al. Thrombosis in patients with myeloma treated in the Myeloma IX and Myeloma XI phase 3 randomized controlled trials. Blood. 2020 Aug 27;136(9):1091–104.

48. Baker HA, Brown AR, Mahnken JD, Shireman TI, Webb CE, Lipe BC. Application of risk factors for venous thromboembolism in patients with multiple myeloma starting chemotherapy, a real‐world evaluation. Cancer Med. 2019 Jan 25;8(1):455–62.

49. Sanfilippo KM, Luo S, Wang T, Fiala M, Schoen M, Wildes TM, et al. Predicting venous thromboembolism in multiple myeloma: development and validation of the IMPEDE VTE score. Am J Hematol. 2019 Nov 19;94(11):1176–84.

50. Li A, Wu Q, Luo S, Warnick GS, Zakai NA, Libby EN, et al. Derivation and Validation of a Risk Assessment Model for Immunomodulatory Drug–Associated Thrombosis Among Patients With Multiple Myeloma. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2019 Jul;17(7):840–7.

51. Fotiou D, Gavriatopoulou M, Terpos E. Multiple Myeloma and Thrombosis: Prophylaxis and Risk Prediction Tools. Cancers (Basel). 2020 Jan 13;12(1):191.

52. Caprini JA. Thrombosis Risk Assessment as a Guide to Quality Patient Care. Disease-a-Month. 2005 Feb;51(2–3):70–8.

53. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JI, Heit JA, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. Chest. 2012 Feb;141(2):e227S-e277S.

54. Wilson S, Chen X, Cronin M, Dengler N, Enker P, Krauss ES, et al. Thrombosis prophylaxis in surgical patients using the Caprini Risk Score. Curr Probl Surg. 2022 Nov;59(11):101221.

55. Lu X, Zeng W, Zhu L, Liu L, Du F, Yang Q. Application of the Caprini risk assessment model for deep vein thrombosis among patients undergoing laparoscopic surgery for colorectal cancer. Medicine. 2021 Jan 29;100(4):e24479.

56. Sterbling HM, Rosen AK, Hachey KJ, Vellanki NS, Hewes PD, Rao SR, et al. Caprini Risk Model Decreases Venous Thromboembolism Rates in Thoracic Surgery Cancer Patients. Ann Thorac Surg. 2018 Mar;105(3):879–85.

57. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Eur Heart J. 2022 Nov 1;43(41):4229–361.

58. Yamashita Y, Morimoto T, Amano H, Takase T, Hiramori S, Kim K, et al. Anticoagulation Therapy for Venous Thromboembolism in the Real World　― From the COMMAND VTE Registry ―. Circulation Journal. 2018;82(5):1262–70.

59. Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002 Nov 15;100(10):3484–8.

60. Douketis JD, Crowther MA, Foster GA, Ginsberg JS. Does the location of thrombosis determine the risk of disease recurrence in patients with proximal deep vein thrombosis?∗∗Access the “Journal Club” discussion of this paper at http://www.elsevier.com/locate/ajmselect/. Am J Med. 2001 May;110(7):515–9.

61. Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, Kovacs MJ, Monreal M, Huisman MV, et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN Study. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2015 Jun;13(6):1028–35.

62. Hussaini P, Larsen TL, Ghanima W, Dahm AEA. Risk Factors for Bleeding in Cancer Patients Treated with Conventional Dose Followed by Low-Dose Apixaban for Venous Thromboembolism. Thromb Haemost. 2024 Apr 10;124(04):351–62.

63. Englisch C, Moik F, Steiner D, Starzer AM, Berghoff AS, Preusser M, et al. Bleeding events in patients with cancer: incidence, risk factors, and impact on prognosis in a prospective cohort study. Blood. 2024 Nov 28;144(22):2349–59.

64. Angelini DE, Radivoyevitch T, McCrae KR, Khorana AA. Bleeding incidence and risk factors among cancer patients treated with anticoagulation. Am J Hematol. 2019 Jul 16;94(7):780–5.

65. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. New England Journal of Medicine. 2018 Feb 15;378(7):615–24.

66. Menapace LA, McCrae KR, Khorana AA. Predictors of recurrent venous thromboembolism and bleeding on anticoagulation. Thromb Res. 2016 Apr;140:S93–8.

67. Ueki Y, Vögeli B, Karagiannis A, Zanchin T, Zanchin C, Rhyner D, et al. Ischemia and Bleeding in Cancer Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. JACC CardioOncol. 2019 Dec;1(2):145–55.

68. Poénou G, Tolédano E, Helfer H, Plaisance L, Happe F, Versini E, et al. Assessment of bleeding risk in cancer patients treated with anticoagulants for venous thromboembolic events. Front Cardiovasc Med. 2023 Aug 21;10.

69. Xi S, Liu C, Yu S, Qiu J, He S, Yi Z. Comparison of Performances among Four Bleeding-Prediction Scores in Elderly Cancer Patients with Venous Thromboembolism. Hamostaseologie. 2023 Aug 3;43(04):281–8.

70. de Winter MA, Dorresteijn JAN, Ageno W, Ay C, Beyer-Westendorf J, Coppens M, et al. Estimating Bleeding Risk in Patients with Cancer-Associated Thrombosis: Evaluation of Existing Risk Scores and Development of a New Risk Score. Thromb Haemost. 2022 May 20;122(05):818–29.

71. Cohen AT, Wallenhorst C, Choudhuri S, Nassar A, Pollock KG, Martinez C. A Novel Risk Prediction Score for Clinically Significant Bleeding in Patients Anticoagulated for Venous Thromboembolism with Active Cancer. Thromb Haemost. 2024 Apr 1;124(04):324–36.

72. Schünemann HJ, Ventresca M, Crowther M, Briel M, Zhou Q, Noble S, et al. Evaluating prophylactic heparin in ambulatory patients with solid tumours: a systematic review and individual participant data meta-analysis. Lancet Haematol. 2020 Oct;7(10):e746–55.

73. Rutjes AW, Porreca E, Candeloro M, Valeriani E, Di Nisio M. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020 Dec 18;2020(12).

74. Maraveyas A. Latest advances in preventing thromboembolic disease in the ambulatory oncology patient. Thromb Res. 2020 Jul;191:S91–8.

75. Barbarawi M, Zayed Y, Kheiri B, Gakhal I, Barbarawi O, Bala A, et al. The role of anticoagulation in venous thromboembolism primary prophylaxis in patients with malignancy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Thromb Res. 2019 Sep;181:36–45.

76. Xin Z, Liu F, Du Y, Mao F, Wang X, Xu P, et al. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients: a systematic review and network meta-analysis. Ann Palliat Med. 2020 Sep;9(5):2970–81.

77. Samama MM, Kleber FX. An update on prevention of venous thromboembolism in hospitalized acutely ill medical patients. Thromb J. 2006 Dec 3;4(1):8.

78. Zwicker JI, Rojan A, Campigotto F, Rehman N, Funches R, Connolly G, et al. Pattern of Frequent But Nontargeted Pharmacologic Thromboprophylaxis for Hospitalized Patients With Cancer at Academic Medical Centers: A Prospective, Cross-Sectional, Multicenter Study. Journal of Clinical Oncology. 2014 Jun 10;32(17):1792–6.

79. BARBAR S, NOVENTA F, ROSSETTO V, FERRARI A, BRANDOLIN B, PERLATI M, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2010 Nov;8(11):2450–7.

80. Patell R, Rybicki L, McCrae KR, Khorana AA. Predicting risk of venous thromboembolism in hospitalized cancer patients: Utility of a risk assessment tool. Am J Hematol. 2017 Jun 2;92(6):501–7.

81. Carrier M, Khorana AA, Moretto P, Le Gal G, Karp R, Zwicker JI. Lack of Evidence to Support Thromboprophylaxis in Hospitalized Medical Patients with Cancer. Am J Med. 2014 Jan;127(1):82-86.e1.

82. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, Haskell L, Hu D, Hull R, et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in Acutely Ill Medical Patients. New England Journal of Medicine. 2013 Feb 7;368(6):513–23.

83. Alikhan R, Gomez K, Maraveyas A, Noble S, Young A, Thomas M. Cancer‐associated venous thrombosis in adults (second edition): A British Society for Haematology Guideline. Br J Haematol. 2024 Jul 25;205(1):71–87.

84. Gallus AS. Prevention of post-operative deep leg vein thrombosis in patients with cancer. Thromb Haemost. 1997 Jul;78(1):126–32.

85. Matar CF, Kahale LA, Hakoum MB, Tsolakian IG, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Yosuico VE, et al. Anticoagulation for perioperative thromboprophylaxis in people with cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018 Jul 11;2019(2).

86. Guo Q, Huang B, Zhao J, Ma Y, Yuan D, Yang Y, et al. Perioperative Pharmacological Thromboprophylaxis in Patients With Cancer. Ann Surg. 2017 Jun;265(6):1087–93.

87. Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. Blood. 2005 Oct 15;106(8):2710–5.

88. Nagata C, Tanabe H, Takakura S, Narui C, Saito M, Yanaihara N, et al. Randomized controlled trial of enoxaparin versus intermittent pneumatic compression for venous thromboembolism prevention in Japanese surgical patients with gynecologic malignancy. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2015 Sep 26;41(9):1440–8.

89. Sakon M, Kobayashi T, Shimazui T. Efficacy and safety of enoxaparin in Japanese patients undergoing curative abdominal or pelvic cancer surgery: Results from a multicenter, randomized, open-label study. Thromb Res. 2010 Mar;125(3):e65–70.

90. Kakkos S, Kirkilesis G, Caprini JA, Geroulakos G, Nicolaides A, Stansby G, et al. Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2022 Jan 28;2022(1).

91. Insin P, Vitoopinyoparb K, Thadanipon K, Charakorn C, Attia J, McKay GJ, et al. Prevention of venous thromboembolism in gynecological cancer patients undergoing major abdominopelvic surgery: A systematic review and network meta-analysis. Gynecol Oncol. 2021 Apr;161(1):304–13.

92. Zaghiyan KN, Sax HC, Miraflor E, Cossman D, Wagner W, Mirocha J, et al. Timing of Chemical Thromboprophylaxis and Deep Vein Thrombosis in Major Colorectal Surgery. Ann Surg. 2016 Oct;264(4):632–9.

93. Selby L V., Sovel M, Sjoberg DD, McSweeney M, Douglas D, Jones DR, et al. Preoperative Chemoprophylaxis Is Safe in Major Oncology Operations and Effective at Preventing Venous Thromboembolism. J Am Coll Surg. 2016 Feb;222(2):129–37.

94. Bergqvist D, Burmark US, Flordal PA, Frisell J, Hallböökr T, Hedberg M, et al. Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 *versus* 5000 Xal units in 2070 patients. Journal of British Surgery. 1995 Apr 1;82(4):496–501.

95. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, et al. Duration of Prophylaxis against Venous Thromboembolism with Enoxaparin after Surgery for Cancer. New England Journal of Medicine. 2002 Mar 28;346(13):975–80.

96. RASMUSSEN MS, JORGENSEN LN, WILLE‐JØRGENSEN P, NIELSEN JD, HORN A, MOHN AC, et al. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomized open‐label study. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2006 Nov;4(11):2384–90.

97. Merkow RP, Bilimoria KY, McCarter MD, Cohen ME, Barnett CC, Raval M V., et al. Post-Discharge Venous Thromboembolism After Cancer Surgery. Ann Surg. 2011 Jul;254(1):131–7.

98. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, Scarpa RM, Tonelli F, Bonizzoni E, et al. A Clinical Outcome-Based Prospective Study on Venous Thromboembolism After Cancer Surgery. Ann Surg. 2006 Jan;243(1):89–95.

99. Carrier M, Altman AD, Blais N, Diamantouros A, McLeod D, Moodley U, et al. Extended thromboprophylaxis with low-molecular weight heparin (LMWH) following abdominopelvic cancer surgery. The American Journal of Surgery. 2019 Sep;218(3):537–50.

100. Vedovati MC, Becattini C, Rondelli F, Boncompagni M, Camporese G, Balzarotti R, et al. A Randomized Study on 1-Week Versus 4-Week Prophylaxis for Venous Thromboembolism After Laparoscopic Surgery for Colorectal Cancer. Ann Surg. 2014 Apr;259(4):665–9.

101. Citla Sridhar D, Abou-Ismail MY, Ahuja SP. Central venous catheter-related thrombosis in children and adults. Thromb Res. 2020 Mar;187:103–12.

102. Boddi M, Villa G, Chiostri M, De Antoniis F, De Fanti I, Spinelli A, et al. Incidence of ultrasound‐detected asymptomatic long‐term central vein catheter‐related thrombosis and fibrin sheath in cancer patients. Eur J Haematol. 2015 Nov 18;95(5):472–9.

103. Kamphuisen PW, Lee AYY. Catheter-related thrombosis: lifeline or a pain in the neck? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012;2012:638–44.

104. Jiang M, Li C, Pan C, Cui X, Dietrich CF. Risk of venous thromboembolism associated with totally implantable venous access ports in cancer patients: A systematic review and meta‐analysis. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2020 Sep;18(9):2253–73.

105. Moss JG, Wu O, Bodenham AR, Agarwal R, Menne TF, Jones BL, et al. Central venous access devices for the delivery of systemic anticancer therapy (CAVA): a randomised controlled trial. The Lancet. 2021 Jul;398(10298):403–15.

106. Kahale LA, Tsolakian IG, Hakoum MB, Matar CF, Barba M, Yosuico VE, et al. Anticoagulation for people with cancer and central venous catheters. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018 Jun 1;2019(2).

107. Ikesaka R, Siegal D, Mallick R, Wang T, Witham D, Webb C, et al. Thromboprophylaxis with rivaroxaban in patients with malignancy and central venous lines (TRIM‐Line): A two‐center open‐label pilot randomized controlled trial. Res Pract Thromb Haemost. 2021 May;5(4):e12517.

108. Taxbro K, Hammarskjöld F, Thelin B, Lewin F, Hagman H, Hanberger H, et al. Clinical impact of peripherally inserted central catheters vs implanted port catheters in patients with cancer: an open-label, randomised, two-centre trial. Br J Anaesth. 2019 Jun;122(6):734–41.

109. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, et al. Evaluation of D-Dimer in the Diagnosis of Suspected Deep-Vein Thrombosis. New England Journal of Medicine. 2003 Sep 25;349(13):1227–35.

110. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, et al. Excluding Pulmonary Embolism at the Bedside without Diagnostic Imaging: Management of Patients with Suspected Pulmonary Embolism Presenting to the Emergency Department by Using a Simple Clinical Model and <scp>d</scp> -dimer. Ann Intern Med. 2001 Jul 17;135(2):98.

111. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, Bauersachs R, Bellmunt-Montoya S, Black SA, et al. Editor’s Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2021 Jan;61(1):9–82.

112. Geersing GJ, Zuithoff NPA, Kearon C, Anderson DR, ten Cate-Hoek AJ, Elf JL, et al. Exclusion of deep vein thrombosis using the Wells rule in clinically important subgroups: individual patient data meta-analysis. BMJ. 2014 Mar 10;348(mar10 3):g1340–g1340.

113. Gotta J, Gruenewald LD, Eichler K, Martin SS, Mahmoudi S, Booz C, et al. Unveiling the diagnostic enigma of D‐dimer testing in cancer patients: Current evidence and areas of application. Eur J Clin Invest. 2023 Oct 6;53(10).

114. Chapuy CI, Connors JM. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Cancer-Associated Thrombosis. In: Abeloff’s Clinical Oncology. Elsevier; 2020. p. 523-543.e7.

115. De Maeseneer MG, Kakkos SK, Aherne T, Baekgaard N, Black S, Blomgren L, et al. Editor’s Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2022 Feb;63(2):184–267.

116. Kearon C. The Role of Venous Ultrasonography in the Diagnosis of Suspected Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. Ann Intern Med. 1998 Dec 15;129(12):1044.

117. Arnoldussen CWKP. Imaging of Deep Venous Pathology. Cardiovasc Intervent Radiol. 2024 Dec 1;47(12):1580–94.

118. Di Nisio M, Lee AYY, Carrier M, Liebman HA, Khorana AA. Diagnosis and treatment of incidental venous thromboembolism in cancer patients: guidance from the SSC of the ISTH. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2015 May;13(5):880–3.

119. Di Nisio M, Carrier M. Incidental venous thromboembolism: is anticoagulation indicated? Hematology. 2017 Dec 8;2017(1):121–7.

120. CARRIER M, RIGHINI M, WELLS PS, PERRIER A, ANDERSON DR, RODGER MA, et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta‐analysis of the management outcome studies. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2010 Aug;8(8):1716–22.

121. Browne AM, Cronin CG, English C, NiMhuircheartaigh J, Murphy JM, Bruzzi JF. Unsuspected Pulmonary Emboli in Oncology Patients Undergoing Routine Computed Tomography Imaging. Journal of Thoracic Oncology. 2010 Jun;5(6):798–803.

122. PENA E, KIMPTON M, DENNIE C, PETERSON R, LE GAL G, CARRIER M. Difference in interpretation of computed tomography pulmonary angiography diagnosis of subsegmental thrombosis in patients with suspected pulmonary embolism. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2012 Mar;10(3):496–8.

123. Bertoletti L, Girard P, Elias A, Espitia O, Schmidt J, Couturaud F, et al. Recurrent venous thromboembolism in anticoagulated cancer patients: Diagnosis and treatment. Arch Cardiovasc Dis. 2024 Jan;117(1):84–93.

124. Schellong SM. Diagnosis of recurrent deep vein thrombosis. Hamostaseologie. 2013 Dec 28;33(03):195–200.

125. Ageno W, Squizzato A, Wells PS, Büller HR, Johnson G. The diagnosis of symptomatic recurrent pulmonary embolism and deep vein thrombosis: guidance from the SSC of the ISTH. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2013 Aug;11(8):1597–602.

126. Prandoni P, Lensing AWA, Bernardi E, Villalta S, Bagatella P, Girolami A, et al. The diagnostic value of compression ultrasonography in patients with suspected recurrent deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 2002 Sep;88(3):402–6.

127. LE GAL G, KOVACS MJ, CARRIER M, DO K, KAHN SR, WELLS PS, et al. Validation of a diagnostic approach to exclude recurrent venous thromboembolism. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2009 May;7(5):752–9.

128. HAMADAH A, ALWASAIDI T, LE GAL G, CARRIER M, WELLS PS, SCARVELIS D, et al. Baseline imaging after therapy for unprovoked venous thromboembolism: a randomized controlled comparison of baseline imaging for diagnosis of suspected recurrence. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2011 Dec;9(12):2406–10.

129. Hakoum MB, Kahale LA, Tsolakian IG, Matar CF, Yosuico VE, Terrenato I, et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in people with cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018 Jan 24;2019(2).

130. Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, Holbrook AM, Cheah G. A Meta-analysis Comparing Low-Molecular-Weight Heparins With Unfractionated Heparin in the Treatment of Venous Thromboembolism. Arch Intern Med. 2000 Jan 24;160(2):181.

131. Junqueira DR, Zorzela LM, Perini E. Unfractionated heparin versus low molecular weight heparins for avoiding heparin-induced thrombocytopenia in postoperative patients. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017 Apr 21;2017(4).

132. van Doormaal FF, Raskob GE, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Lensing AWA, et al. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: subgroup analysis of the Matisse clinical trials. Thromb Haemost. 2009 Apr;101(4):762–9.

133. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Gruel Y, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. Blood Adv. 2018 Nov 27;2(22):3360–92.

134. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). Journal of Clinical Oncology. 2018 Jul 10;36(20):2017–23.

135. McBane RD, Wysokinski WE, Le‐Rademacher JG, Zemla T, Ashrani A, Tafur A, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy‐associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2020 Feb;18(2):411–21.

136. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman M V., Connors JM, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. New England Journal of Medicine. 2020 Apr 23;382(17):1599–607.

137. Planquette B, Bertoletti L, Charles-Nelson A, Laporte S, Grange C, Mahé I, et al. Rivaroxaban vs Dalteparin in Cancer-Associated Thromboembolism. Chest. 2022 Mar;161(3):781–90.

138. Khairani CD, Bejjani A, Assi A, Porio N, Talasaz AH, Piazza G, et al. Direct oral anticoagulants for treatment of venous thrombosis: illustrated review of appropriate use. Res Pract Thromb Haemost. 2024 May;8(4):102424.

139. Verso M, Munoz A, Bauersachs R, Huisman M V., Mandalà M, Vescovo G, et al. Effects of concomitant administration of anticancer agents and apixaban or dalteparin on recurrence and bleeding in patients with cancer-associated venous thromboembolism. Eur J Cancer. 2021 May;148:371–81.

140. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-Molecular-Weight Heparin versus a Coumarin for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. New England Journal of Medicine. 2003 Jul 10;349(2):146–53.

141. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R, et al. Long-term Low-Molecular-Weight Heparin versus Usual Care in Proximal-Vein Thrombosis Patients with Cancer. Am J Med. 2006 Dec;119(12):1062–72.

142. Romera A, Cairols MA, Vila-Coll R, Martí X, Colomé E, Bonell A, et al. A Randomised Open-Label Trial Comparing Long-term Sub-Cutaneous Low-Molecular-weight Heparin Compared with Oral-Anticoagulant Therapy in the Treatment of Deep Venous Thrombosis. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2009 Mar;37(3):349–56.

143. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, et al. Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin and Warfarin for the Secondary Prevention of Venous Thromboembolism in Patients With Cancer. Arch Intern Med. 2002 Aug 12;162(15):1729.

144. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J. Secondary Prevention of Venous Thromboembolic Events in Patients With Active Cancer: Enoxaparin Alone Versus Initial Enoxaparin Followed by Warfarin for a 180-Day Period. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2006 Oct 1;12(4):389–96.

145. Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, et al. Tinzaparin vs Warfarin for Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients With Active Cancer. JAMA. 2015 Aug 18;314(7):677.

146. Prins MH, Lensing AWA, Brighton TA, Lyons RM, Rehm J, Trajanovic M, et al. Oral rivaroxaban versus enoxaparin with vitamin K antagonist for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in patients with cancer (EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE): a pooled subgroup analysis of two randomised controlled trials. Lancet Haematol. 2014 Oct;1(1):e37–46.

147. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Gallus AS, Lee TC, Pak R, et al. Oral apixaban for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: results from the AMPLIFY trial. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2015 Dec;13(12):2187–91.

148. Raskob GE, van Es N, Segers A, Angchaisuksiri P, Oh D, Boda Z, et al. Edoxaban for venous thromboembolism in patients with cancer: results from a non-inferiority subgroup analysis of the Hokusai-VTE randomised, double-blind, double-dummy trial. Lancet Haematol. 2016 Aug;3(8):e379–87.

149. Caiano L, Carrier M, Marshall A, Young AM, Ageno W, Delluc A, et al. Outcomes among patients with cancer and incidental or symptomatic venous thromboembolism: A systematic review and meta‐analysis. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2021 Oct;19(10):2468–79.

150. Kraaijpoel N, Bleker SM, Meyer G, Mahé I, Muñoz A, Bertoletti L, et al. Treatment and Long-Term Clinical Outcomes of Incidental Pulmonary Embolism in Patients With Cancer: An International Prospective Cohort Study. Journal of Clinical Oncology. 2019 Jul 10;37(20):1713–20.

151. Moik F, Colling M, Mahé I, Jara‐Palomares L, Pabinger I, Ay C. Extended anticoagulation treatment for cancer‐associated thrombosis—Rates of recurrence and bleeding beyond 6 months: A systematic review. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2022 Mar;20(3):619–34.

152. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. Haematologica. 2007 Feb 1;92(2):199–205.

153. Klok FA, Versteeg HH, Verschoor AJ, Huisman M V. Comment on “D-dimer and high-sensitivity C-reactive protein levels to predict venous thromboembolism recurrence after discontinuation of anticoagulation for cancer-associated thrombosis.” Br J Cancer. 2019 Feb 19;120(4):472–472.

154. Di Nisio M, van Es N, Carrier M, Wang T, Garcia D, Segers A, et al. Extended treatment with edoxaban in cancer patients with venous thromboembolism: A post‐hoc analysis of the Hokusai‐VTE Cancer study. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2019 Nov;17(11):1866–74.

155. Englisch C, Moik F, Ay C. Risk assessment for recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. Thrombosis Update. 2021 Dec;5:100080.

156. Nishimoto Y, Yamashita Y, Morimoto T, Sato Y, Kimura T. Risk factors of recurrence in patients with cancer-associated venous thromboembolism. Eur J Intern Med. 2021 Sep;91:98–101.

157. Mulder FI, Kraaijpoel N, Di Nisio M, Meyer G, Mahé I, Muñoz A, et al. The Ottawa score performs poorly in cancer patients with incidental pulmonary embolism. Thromb Res. 2019 Sep;181:59–63.

158. 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. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2009 May;7(5):760–5.

159. Ihaddadene R, Le Gal G, Delluc A, Carrier M. Dose escalation of low molecular weight heparin in patients with recurrent cancer-associated thrombosis. Thromb Res. 2014 Jul;134(1):93–5.

160. Mellado M, Pijoan JI, Jiménez D, Muriel A, Aujesky D, Bertoletti L, et al. Outcomes Associated With Inferior Vena Cava Filters Among Patients With Thromboembolic Recurrence During Anticoagulant Therapy. JACC Cardiovasc Interv. 2016 Dec;9(23):2440–8.

161. Abtahian F, Hawkins BM, Ryan DP, Cefalo P, Nasser NJ, MacKay C, et al. Inferior Vena Cava Filter Usage, Complications, and Retrieval Rate in Cancer Patients. Am J Med. 2014 Nov;127(11):1111–7.

162. Lapébie FX, Bura-Rivière A, Espitia O, Bongard V, Ciammaichella MM, Martínez JG, et al. Predictors of recurrence of cancer-associated venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant therapy: a multicenter cohort study. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2023 Aug;21(8):2189–201.

163. Frank DA, Meuse J, Hirsch D, Ibrahim JG, van den Abbeele AD. The treatment and outcome of cancer patients with thromboses on central venous catheters. J Thromb Thrombolysis. 2000 Dec;10(3):271–5.

164. KOVACS MJ, KAHN SR, RODGER M, ANDERSON DR, ANDREOU R, MANGEL JE, et al. A pilot study of central venous catheter survival in cancer patients using low‐molecular‐weight heparin (dalteparin) and warfarin without catheter removal for the treatment of upper extremity deep vein thrombosis (The Catheter Study). Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2007 Aug;5(8):1650–3.

165. Shatzel JJ, Mart D, Bien JY, Maniar A, Olson S, Liem TK, et al. The efficacy and safety of a catheter removal only strategy for the treatment of PICC line thrombosis versus standard of care anticoagulation: a retrospective review. J Thromb Thrombolysis. 2019 May 23;47(4):585–9.

166. Baumann Kreuziger L, Onwuemene O, Kolesar E, Crowther M, Lim W. Systematic review of anticoagulant treatment of catheter-related thrombosis. Thromb Res. 2015 Dec;136(6):1103–9.

167. Baumann Kreuziger L, Jaffray J, Carrier M. Epidemiology, diagnosis, prevention and treatment of catheter-related thrombosis in children and adults. Thromb Res. 2017 Sep;157:64–71.

168. Becattini C, Di Nisio M, Franco L, Lee A, Agnelli G, Mandalà M. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients: The dark side of the moon. Cancer Treat Rev. 2021 May;96:102190.

169. Janus N, Launay-vacher V, Byloos E, Machiels JP, Duck L, Kerger J, et al. Cancer and renal insufficiency results of the BIRMA study. Br J Cancer. 2010 Dec 9;103(12):1815–21.

170. Launay‐Vacher V, Oudard S, Janus N, Gligorov J, Pourrat X, Rixe O, et al. Prevalence of Renal Insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management. Cancer. 2007 Sep 15;110(6):1376–84.

171. Bauersachs R, Lee A, Kamphuisen P, Meyer G, Janas M, Jarner M, et al. Renal Impairment, Recurrent Venous Thromboembolism and Bleeding in Cancer Patients with Acute Venous Thromboembolism—Analysis of the CATCH Study. Thromb Haemost. 2018 May 4;118(05):914–21.

172. Kooiman J, den Exter PL, Cannegieter SC, le Cessie S, del Toro J, Sahuquillo JC, et al. Impact of chronic kidney disease on the risk of clinical outcomes in patients with cancer‐associated venous thromboembolism during anticoagulant treatment. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2013 Nov;11(11):1968–76.

173. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. Journal of Clinical Oncology. 2020 Feb 10;38(5):496–520.

174. Martin KA, Beyer‐Westendorf J, Davidson BL, Huisman M V., Sandset PM, Moll S. Use of direct oral anticoagulants in patients with obesity for treatment and prevention of venous thromboembolism: Updated communication from the ISTH SSC Subcommittee on Control of Anticoagulation. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2021 Aug;19(8):1874–82.

175. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. The Lancet. 2013 Mar;381(9872):1107–15.

176. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. New England Journal of Medicine. 2017 Oct 19;377(16):1513–24.

177. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. New England Journal of Medicine. 2019 Apr 18;380(16):1509–24.

178. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, Tijssen J, Lewalter T, Gargiulo G, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. The Lancet. 2019 Oct;394(10206):1335–43.

179. Alexander JH, Wojdyla D, Vora AN, Thomas L, Granger CB, Goodman SG, et al. Risk/Benefit Tradeoff of Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Early and Late After an Acute Coronary Syndrome or Percutaneous Coronary Intervention. Circulation. 2020 May 19;141(20):1618–27.

180. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2024 Feb 9;13(1):55–161.

181. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2024 Sep 29;45(36):3415–537.

182. Leader A, ten Cate H, Spectre G, Beckers EAM, Falanga A. Antithrombotic medication in cancer-associated thrombocytopenia: Current evidence and knowledge gaps. Crit Rev Oncol Hematol. 2018 Dec;132:76–88.

183. Falanga A, Leader A, Ambaglio C, Bagoly Z, Castaman G, Elalamy I, et al. EHA Guidelines on Management of Antithrombotic Treatments in Thrombocytopenic Patients With Cancer. Hemasphere. 2022 Aug;6(8):e750.

184. Feher A, Kampaktsis PN, Parameswaran R, Stein EM, Steingart R, Gupta D. Aspirin Is Associated with Improved Survival in Severely Thrombocytopenic Cancer Patients with Acute Myocardial Infarction. Oncologist. 2017 Feb 1;22(2):213–21.

185. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021 Sep 7;42(34):3227–337.

186. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, et al. Clopidogrel with Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack. New England Journal of Medicine. 2013 Jul 4;369(1):11–9.

187. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, et al. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. New England Journal of Medicine. 2018 Jul 19;379(3):215–25.

188. Johnston SC, Amarenco P, Denison H, Evans SR, Himmelmann A, James S, et al. Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA. New England Journal of Medicine. 2020 Jul 16;383(3):207–17.

189. Barnes GD. Combining antiplatelet and anticoagulant therapy in cardiovascular disease. Hematology. 2020 Dec 4;2020(1):642–8.

190. Hepner A, Negrini D, Hase EA, Exman P, Testa L, Trinconi AF, et al. Cancer During Pregnancy: The Oncologist Overview. World J Oncol. 2019;10(1):28–34.

191. Folkins S, Miller A, Nash CM. Risk of venous thromboembolism in pregnant patients with active malignancy: A systematic review and meta‐analysis. Acta Obstet Gynecol Scand. 2024 Apr 15;103(4):645–52.

192. Yust-Katz S, Mandel JJ, Wu J, Yuan Y, Webre C, Pawar TA, et al. Venous thromboembolism (VTE) and glioblastoma. J Neurooncol. 2015 Aug 19;124(1):87–94.

193. Gerber DE, Grossman SA, Streiff MB. Management of Venous Thromboembolism in Patients With Primary and Metastatic Brain Tumors. Journal of Clinical Oncology. 2006 Mar 10;24(8):1310–8.

194. Donato J, Campigotto F, Uhlmann EJ, Coletti E, Neuberg D, Weber GM, et al. Intracranial hemorrhage in patients with brain metastases treated with therapeutic enoxaparin: a matched cohort study. Blood. 2015 Jul 23;126(4):494–9.

195. Norden AD, Bartolomeo J, Tanaka S, Drappatz J, Ciampa AS, Doherty LM, et al. Safety of concurrent bevacizumab therapy and anticoagulation in glioma patients. J Neurooncol. 2012 Jan 26;106(1):121–5.

196. Zwicker JI, Karp Leaf R, Carrier M. A meta‐analysis of intracranial hemorrhage in patients with brain tumors receiving therapeutic anticoagulation. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2016 Sep;14(9):1736–40.

197. Hamulyák EvaN, Yust-Katz S, Leader A. Management of anticoagulation in patients with brain metastasis. Hematology. 2024 Dec 6;2024(1):246–52.

198. Goldberg I, Spectre G, Raanani P, Cate H ten, Leader A. Clinical Challenges in Treating Cancer Associated Thrombosis: A Clinically Oriented Review. Acta Haematol. 2024 Dec 11;1–27.

199. Akbulut M, Urun Y. Onco-cardiology: Drug-drug interactions of antineoplastic and cardiovascular drugs. Crit Rev Oncol Hematol. 2020 Jan;145:102822.

200. Van Cutsem E, Mahé I, Felip E, Agnelli G, Awada A, Cohen A, et al. Treating cancer-associated venous thromboembolism: A practical approach. Eur J Cancer. 2024 Sep;209:114263.

201. Beavers CJ, Rodgers JE, Bagnola AJ, Beckie TM, Campia U, Di Palo KE, et al. Cardio-Oncology Drug Interactions: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2022 Apr 12;145(15).

202. Kaminsky LS, Zhang ZY. Human P450 metabolism of warfarin. Pharmacol Ther. 1997 Jan;73(1):67–74.

203. Bungard TJ, Yakiwchuk E, Foisy M, Brocklebank C. Drug Interactions Involving Warfarin: Practice Tool and Practical Management Tips. Canadian Pharmacists Journal / Revue des Pharmaciens du Canada. 2011 Jan 1;144(1):21-25.e9.

204. Sebuhyan M, Crichi B, Abdallah NA, Bonnet C, Deville L, Marjanovic Z, et al. Drug-drug interaction (DDI) with direct oral anticoagulant (DOAC) in patients with cancer. JMV-Journal de Médecine Vasculaire. 2020 Nov;45(6):6S31–8.

205. Ferri N, Colombo E, Tenconi M, Baldessin L, Corsini A. Drug-Drug Interactions of Direct Oral Anticoagulants (DOACs): From Pharmacological to Clinical Practice. Pharmaceutics. 2022 May 24;14(6):1120.

206. Hellfritzsch M, Henriksen JN, Holt MI, Grove EL. Drug–Drug Interactions in the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism with Direct Oral Anticoagulants. Semin Thromb Hemost. 2024 Apr 2;50(03):489–98.

207. Teo YL, Ho HK, Chan A. Metabolism‐related pharmacokinetic drug−drug interactions with tyrosine kinase inhibitors: current understanding, challenges and recommendations. Br J Clin Pharmacol. 2015 Feb 20;79(2):241–53.

208. Benoist GE, van Oort IM, Smeenk S, Javad A, Somford DM, Burger DM, et al. Drug–drug interaction potential in men treated with enzalutamide: Mind the gap. Br J Clin Pharmacol. 2018 Jan 18;84(1):122–9.

209. Yoshida K, Maeda K, Sugiyama Y. Hepatic and Intestinal Drug Transporters: Prediction of Pharmacokinetic Effects Caused by Drug-Drug Interactions and Genetic Polymorphisms. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2013 Jan 6;53(1):581–612.

210. Nochaiwong S, Ruengorn C, Awiphan R, Chai-Adisaksopha C, Tantraworasin A, Phosuya C, et al. Use of serotonin reuptake inhibitor antidepressants and the risk of bleeding complications in patients on anticoagulant or antiplatelet agents: a systematic review and meta-analysis. Ann Med. 2022 Dec 31;54(1):80–97.