



Република Србија
МИНИСТАРСТВО ЗДРАВЉА

Национални водич
добре клиничке праксе

ТРОМБОПРОФИЛАКСА И ЛЕЧЕЊЕ ВЕНСКОГ ТРОМБОЕМБОЛИЗМА КОД ПАЦИЈЕНАТА СА МАЛИГНИТЕТОМ

Београд, 2025



Академија медицинских наука
Српског лекарског друштва

НАЦИОНАЛНИ ВОДИЧ ДОБРЕ КЛИНИЧКЕ ПРАКСЕ

**ТРОМБОПРОФИЛАКСА И ЛЕЧЕЊЕ
ВЕНСКОГ ТРОМБОЕМБОЛИЗМА КОД
ПАЦИЈЕНАТА СА МАЛИГНИТЕТОМ**

Београд, 2025.

НАЦИОНАЛНИ ВОДИЧ ДОБРЕ КЛИНИЧКЕ ПРАКСЕ

„Тромбопрофилактика и лечење венског тромбоемболизма код пацијената са малигнитетом”

Министарство здравља Републике Србије
Академија медицинских наука Српског лекарског друштва
Републичка стручна комисија за хематологију

Издавач:

Министарство здравља Републике Србије, Београд

Уредник:

Проф. др Дарко Антић
Председник Радне групе за израду водича „Тромбопрофилактика и лечење венског тромбоемболизма код пацијената са малигнитетом”

Лектор:

Урош Васиљевић

Дизајн и припрема за штампу:

Агенција Формат ДОО

Штампа:

Агенција Формат ДОО, Београд

Тираж: 100

ISBN-978-86-82424-13-0

CIP - Каталогизација у публикацији Народна библиотека
Србије, Београд

616-006-06(083.1)
616.14-005.6-084(083.1)

ТРОМБОПРОФИЛАКСА и лечење венског
тромбоемболизма код пацијената са малигнитетом :
национални водич добре клиничке праксе / [уредник Дарко
Антић]. - Београд : Министарство здравља Републике
Србије, 2025 (Београд : Агенција Формат). - 70 стр. : граф.
прикази, табеле ; 30 cm
Тираж 100. - Стр. 3: Предговор / Љубица Ђукановић. -
Библиографија: стр. 58-70.

ISBN 978-86-82424-13-0

а) Малигни тумори -- Лечење -- Компликације б) Вене --
Тромбоза -- Спречавање

COBISS.SR-ID 171528457

ПРЕДГОВОР

Национални водичи добре клиничке праксе Министарства здравља Републике Србије су препоруке засноване на доказима које треба да помогну лекарима и осталим здравственим радницима, али и корисницима здравствених услуга, у доношењу најбољих могућих одлука од значаја за очување здравља и дијагностиковање и лечење болести.

Препоруке за клиничку праксу нису новина: оне постоје још од времена Хипократа, који је око 400. године п. н. е. написао Хипократов корпус, први водич у коме су наведене препоруке засноване на тадашњим сазнањима из медицине. Све до 1990. године водичи су се углавном заснивали на традицији или ставовима ауторитета. Те године је *Institute of Medicine (US)* образовао *Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines* који је припремио *Clinical Practice Guidelines – Directions for a New Program*. У том водичу су први пут дефинисане смернице за израду водича који треба да се заснивају на принципима медицине засноване на доказима. То подразумева систематски преглед литературе који омогућава да се пронађу докази из студија које су утврдиле поузданост неке дијагностичке методе, односно корисност или штетност неке терапије. Од тада је објављен велики број водича које су припремила удружења лекара и тела која су оснивале владе.

Министарство здравља Републике Србије започело је израду националних водича 2001. године, а до 2013. објавило је преко 50 водича добре клиничке праксе, од којих су неки били иновирани и по два пута. Са циљем да се континуирано израђују нови и ажурирају постојећи водичи, Министарство здравља је крајем 2019. године поверило Академији медицинских наука Српског лекарског друштва (СЛД) да у сарадњи са републичким стручним комисијама организује и руководи израдом водича. Приступајући овом задатку, Академија медицинских наука СЛД формирала је радну групу која је у сарадњи са Министарством здравља припремила осавремењену верзију Упутства за израду, развој и примену водича добре клиничке праксе. У њему су сажето приказана правила за израду водича и поступак за њихов развој и примену. Све кораке у изради водича прати председништво Академије медицинских наука СЛД и одговарајућа републичка стручна комисија. Упутство истиче одговорност радне групе за израду водича коју чине лекари различитих струка са искуством у области којој је водич намењен. Квалитет сваког водича гарантују чланови радне групе, али и сви они који нацрт водича оцењују: рецензенти, истакнути стручњаци из области за коју је водич написан, председништво Академије медицинских наука СЛД и чланови надлежне републичке стручне комисије. Сви они са много одговорности и пажње учествују у свим корацима током израде водича, свесни да ће се препоруке водича користити у пракси као препоруке струке, али и препоруке Министарства које националне водиче издаје.

Препоруке у водичима су засноване на доказима, а то значи на резултатима истраживања и рада великог броја лекара и тимова из целог света. Због тога се очекује да се лекари пажљиво упознају са њима и да настоје да их примењују у клиничкој пракси, поштујући специфичност сваког болесника. Са циљем да испита колико лекари користе водиче добре клиничке праксе и какво је њихово мишљење о значају водича, Академија медицинских наука СЛД спровела је анкету међу члановима СЛД. Анализа одговора је показала да 94% анкетираних лекара сматра да водичи омогућавају лекарима да донесу одговарајуће одлуке у превенцији, дијагностиковању и лечењу болести. Такође, 91% анкетираних лекара користи различите водиче у пракси, а од њих 75% користи националне водиче, било само националне (31%) или како националне тако и интернационалне (44%). Са друге стране, 21% анкетираних лекара није користило ниједан водич током претходне године, а више од половине њих сматра да је обавештавање о новим водичима недовољно. Резултати анкете обавезују на континуирану израду националних водича и на њихово редовно представљање кроз различите програме континуиране едукације. Све ће то допринети да се лекари упознају и примењују препоруке националних водича и да приступ заштити здравља и лечењу болести буде уједначен и усаглашен са најсавременијим ставовима медицине који се поштују у целом свету.

Проф. др Љубица Ђукановић
Комисија за водиче
Академије медицинских наука СЛД

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

Проф. 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
Универзитетски клинички центар Србије, Клиника за хематологију

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

РЕЦЕНЗЕНТИ

Проф. др Стеван Поповић, интерниста, хематолог
Академија медицинских наука Српског лекарског друштва
Универзитет у Новом Саду, Медицински факултет

Проф. др Нада Сувајцић Вуковић, интерниста, хематолог
Универзитетски клинички центар Србије, Клиника за хематологију
Универзитет у Београду, Медицински факултет

Проф. др Марко Драгаш, васкуларни хирург
Универзитетски клинички центар Србије, Клиника за васкуларну и ендоваскуларну хирургију
Универзитет у Београду, Медицински факултет

НИВОИ ДОКАЗА И КЛАСЕ ПРЕПОРУКА

Табела 1. Класе 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 IIa	Највећи број доказа говори у прилог користи/ефикасности.
Класа IIб	Мали број документованих доказа говори у прилог користи/ефикасности.
Класа III	Постоје докази или општа сагласност да одређена процедура или терапија није корисна/ефикасна, а у неким случајевима може бити и штетна.
√	Препорука заснована на клиничком искуству групе која је сачинила водич (може да се препоручи).

Табела 2: Нивои доказа

Ниво доказа А	Докази из метаанализа, мултицентричних контролираних студија или рандомизованих клиничких студија са ниским лажно позитивним и ниским лажно негативним 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

Уводна реч	9
Збирни преглед препорука	13
1. Увод	19
1.1. Патогенеза.....	19
1.2. Епидемиологија венског тромбоемболизма	21
1.3. Утицај на морбидитет и морталитет	22
2. Превенција венског тромбоемболизма	22
2.1. Фактори ризика и процена ризика за развој венског тромбоемболизма код пацијената са малигнитетом (скорови за процену ризика)	22
2.2. Фактори ризика за крварење код пацијената са малигнитетом	27
2.3. Амбулантни пацијенти са малигнитетом.....	27
2.4. Пацијенти са малигнитетом хоспитализовани због акутне болести/стања.....	29
2.5. Превенција код хируршких пацијената са малигнитетом.....	29
2.6. Превенција тромбозе повезане са венским катетером	32
3. Дијагностика венског тромбоемболизма	33
3.1. Основи дијагностике венског тромбоемболизма код пацијената са малигнитетом ...	33
3.2. Дијагноза инциденталних венских тромбоемболизама	34
3.3. Дијагноза рекурентних венских тромбоемболизама	35
4. Лечење венског тромбоемболизма код пацијената са малигнитетом	36
4.1. Терапијски приступ.....	36
4.2. Иницијална фаза лечења (акутна и рана фаза).....	38
4.3. Екстендирана терапија (након шест месеци)	41
4.4. Терапија рекурентног ВТЕ код пацијента на антикоагулантној терапији	42
4.5. Терапија тромбозе повезане са венским катетером	44
5. Превенција и лечење венског тромбоемболизма у посебним популацијама	45
5.1. Поремећај функције бубрега.....	45
5.2. Гојазност	45
5.3. Коронарна болест код пацијената са индикацијом за продужену оралну антикоагулатну терапију.....	45
5.4. Тромбоцитопенија.....	46
5.5. Трудноћа.....	48
5.6. Тумори мозга	49
6. Интеракције међу лековима	51
6.1. Варфарин	52
6.2. Директни орални антикоагуланси	54
6.3. Фармакодинамске интеракције	56
7. Референце	58

УВОДНА РЕЧ

Пацијенти са малигнитетима изложени су повећаном ризику од развоја венског тромбоемболизма који чини други узрок смртности у тој групи оболелих. С обзиром на ову чињеницу, национални водич добре клиничке праксе „Тромбопрофилактика и лечење венског тромбоемболизма код пацијената са малигнитетом” је од кључног значаја за свакодневну клиничку праксу. Овај водич намењен је лекарима који се баве дијагностиком и лечењем малигних болести и тромбоза на свим нивоима здравствене заштите, али може бити од користи и самим пацијентима.

Мултидисциплинарна радна група која је учествовала у изради водича систематски је приказала информације о епидемиологији, патогенези, превенцији, дијагностици и терапији тромбоемболизма код пацијената са малигнитетом. Посебна пажња посвећена је терапијском приступу код пацијената са специфичним здравственим стањима као што су поремећаји бубрежне функције, коронарна болест, тромбоцитопенија, тумори мозга, трудноћа и гојазност. Ови аспекти значајно доприносе практичној применљивости водича.

Последње поглавље бави се интеракцијама међу лековима, које су од посебног значаја у овој популацији и често утичу на избор терапијског приступа.

Препоруке у водичу су јасне, концизне и прилагођене потребама читалаца, што их чини лако примењивим у свакодневној пракси. Надамо се да ће оне постати саставни део клиничког рада, доприносећи уједначеној и ефикасној превенцији, правовременој дијагностици и успешном лечењу венског тромбоемболизма код пацијената са малигнитетом. Верујемо да ће њихово спровођење не само смањити морбидитет и морталитет онколошких пацијената, већ и умањити оптерећење здравственог система.

Доц. др Данијела Лековић
Председница Републичке стручне комисије за хематологију
Министарства здравља Републике Србије

СПИСАК СКРАЋЕНИЦА	
АИМ	акутни инфаркт миокарда
АКС	акутни коронарни синдром
АТ	антитромбин
АФ	атријална фибрилација
ВКА	витамин К антагонисти
ВТЕ	венски тромбоемболизам
ГИ	гастроинтестинално
ДАТ	двојна антитромботска терапија
ДОАК	директни орални антикоагуланси
ИПП	инхибитори протонске пумпе
ИПК	интермитентна пнеуматска компресија
КВ	кардиоваскуларно
КЧ	компресивне чарапе
ММ	мултипли мијелом
НПВ	негативна предиктивна вредност
НСАИЛ	нестероидни антиинфламаторни лекови
ОАКТ	орална антикоагулантна терапија
ПЕ	плућна емболија
ППВ	позитивна предиктивна вредност
РКС	рандомизована контролисана студија
ССРИ	селективни инхибитори серотонинског преузимања
ТАТ	тројна антитромботска терапија
ТПЦ	тромбоза повезана са централним венским катетером
ТФ	ткивни фактор
ХИТ	хепарином индукована тромбоцитопенија
ЦВК	централни венски катетер
aPTT	<i>Activated Partial Thromboplastin Time</i> , активирано парцијално тромбопластинско време
BMI	<i>Body Mass Index</i> , индекс телесне масе
CAT	<i>Cancer Associated Thrombosis</i> , тромбоза удружена са тумором
CDS	<i>Color Doppler Scan</i> , колор-дулекс ултрасонографија
CI	<i>Confidence Interval</i> , интервал поверења
CrCl	<i>Creatinin Clearance</i> , клиренс креатинина
СТ	<i>Computed Tomography</i> , компјутеризована томографија
СТРА	<i>Computed Tomography Pulmonary Angiography</i> , ангиографија плућне артерије применом компјутеризоване томографије
CYP	цитохром П450 ензими

DAPT	<i>Dual Antiplatelet Therapy</i> , двојна антиагрегациона терапија
DDI	<i>Drug-Drug Interaction</i> , интеракција између лекова
DVT	<i>Deep Vein Thrombosis</i> , тромбоза дубоких вена
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Scale</i> , Скала перформанс статуса Источне кооперативне онколошке групе
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IMiD	<i>Immunomodulatory drugs</i> , имуномодулаторни лекови
INR	<i>International Normalized Ratio</i> , међународни нормализовани рацио
IL	<i>Interleukin</i> , интерлеукин
IU	<i>International Unit</i> , међународна јединица
KRS	<i>Khorana Risk Score</i> , скор ризика Корана
LMWH	<i>Low Molecular Weight Heparin</i> , нискомолекулски хепарин
NET	<i>Neutrophil extracellular traps</i> , ванћелијске неутрофилне мреже
PAI-1	<i>Plasminogen activator inhibitor 1</i> , инхибитор активатора плазминогена 1
PCI	<i>Percutaneous Coronary Intervention</i> , перкутана коронарна интервенција
RAM	<i>Risk Assessment Model</i> , модел процене ризика
RR	<i>Relative Risk</i> , релативни ризик
SAPT	<i>Single Antiplatelet Therapy</i> , један антиагрегациони лек
SmPC	<i>Summary of Product Characteristics</i> , сажетак карактеристика лека
TDM	<i>Therapeutic Drug Monitoring</i> , терапијско праћење концентрација лека
TNF-α	<i>Tumor necrosis factor-α</i> , фактор некрозе тумора алфа
UFH	<i>Unfractionated Heparin</i> , нефракционисани хепарин
Xa	активирани фактор десет

ЗБИРНИ ПРЕГЛЕД ПРЕПОРУКА

Превенција венског тромбоемболизма (ВТЕ)	Класа	Ниво
Амбулантни пацијенти са малигнитетом		
Материјали за едукацију пацијената о <i>CAT</i> , 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 <i>CAT</i> и пружити прилику за разговор о ризику од развоја ове компликације.	IIa	Ц
Процена ризика од ВТЕ треба да се заснива на валидираним <i>RAM</i> као што су <i>KRS</i> , скор <i>COMPASS-CAT</i> или номограм скор <i>Vienna-CATS</i> .	IIb	Ц
Процењени шестомесечни ризик од ВТЕ >8%-10% се предлаже као праг за дискусију о примарној тромбопрофилактици. Овај ризик се опсервира код пацијената са $KRS \geq 2$ и може се индивидуално израчунати помоћу номограма скор <i>Vienna-CATS</i> и скор <i>COMPASS-CAT</i> .	IIb	Б
За амбулантне пацијенте са тумором панкреаса на системској антинеопластичној терапији прве линије, <i>LMWH</i> у вишој дози (150 IU/kg далтепарина или 1 mg/kg еноксапарина) може се размотрити током највише три месеца.	IIb	Б
Код амбулантних пацијената са малигнитетом који отпочињу антинеопластично системско лечење и који имају висок ризик од тромбозе, апиксабан, ривароксабан или <i>LMWH</i> се могу размотрити за примарну тромбопрофилактику у трајању од највише шест месеци.	IIa	А
Када постоји забринутост за безбедност примене ДОАК ^{a,b} и када се сматра да пацијент има клинички значајан ризик од ВТЕ, може да се примени <i>LMWH</i> у конвенционалном дозирању примарне тромбопрофилактике.	IIb	Б
Пацијенти са малигнитетом хоспитализовани због акутне болести/стања		
Код хоспитализованих непокретних пацијената са малигнитетом са акутном болешћу/стањем, препоручује се профилакса <i>LMWH</i> или <i>UFH</i> .	IIa	А
Фондапаринукс се може користити као алтернатива <i>LMWH</i> и <i>UFH</i> .	IIa	Б
Превенција код хируршких пацијената са малигнитетом		
Изузев у случају да је контраиндикована примена фармаколошке тромбопрофилактике због високог ризика од крварења, препоручује се фармаколошка профилакса ВТЕ применом <i>LMWH</i> (пожељно) или <i>UFH</i> код пацијената који су подвргнути великој операцији тумора.	I	А

Фондапаринукс се може користити као алтернатива <i>LMWH</i> и <i>UFH</i> .	IIb	B
Механичке методе тромбопрофилактике као што су ИПК или КЧ предлажу се као алтернативе када је фармаколошка профилакса ВТЕ контраиндикована (нпр. у присуству активног крварења).	IIa	B
Механичке методе тромбопрофилактике се могу користити у комбинацији са фармаколошким тромбопрофилактиком ВТЕ код пацијената са изузетно високим ризиком од ВТЕ.	IIb	B
У зависности од типа и дозе хепарина, код хируршких пацијената са карциномом препоручује се отпочињање фармаколошке тромбопрофилактике са <i>LMWH</i> или <i>UFH</i> 2-12 сати пре операције.	IIa	B
У случају да је одобрено неколико различитих профилактичких доза за дати <i>LMWH</i> , препоручује се највећа профилактичка доза <i>LMWH</i> једном дневно или 5000 IU <i>UFH</i> три пута на дан.	I	B
Пацијенти који су подвргнути великој операцији тумора треба да примају фармаколошку тромбопрофилактику најмање десет дана након операције.	I	A
Код пацијената са малигнитетом који су подвргнути отвореној операцији абдомена или пелвиса или лапароскопској операцији колоректалног карцинома и немају висок ризик од крварења, препоручује се продужена постоперативна тромбопрофилактика ВТЕ током четири недеље применом <i>LMWH</i> .	I	A
Превенција тромбозе повезане са венским катетером		
Рутинска фармаколошка тромбопрофилактика ТПЦ се не препоручује.	IIa	B
Код пацијената код којих постоји потреба за ЦВК, предлажемо употребу имплантираних портова уместо периферно пласираних ЦВК у случајевима у којима је то изводљиво и погодно.	✓	C
Дијагностика ВТЕ код пацијената са малигнитетом		
Основи дијагностике ВТЕ		
Дијагноза <i>DVT</i> поставља се применом <i>CDS</i> , а дијагноза ПЕ применом <i>СТРА</i> , без претходног одређивања Д-димера и скорова за процену клиничке вероватноће.	I	A
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 <i>CDS</i> доњих екстремитета.	IIa	B

Код пацијената са инциденталном илеофеморалном тромбозом на <i>СТ</i> карлице саветује се потврда дијагнозе прегледом <i>CDS</i> .	IIb	Ц
Дијагноза рекурентних ВТЕ		
Код пацијената са малигнитетом са сумњом на рекурентну <i>DVT</i> саветује се поређење налаза са налазом иницијалне тромбозе у циљу постављања или искључивања дијагнозе рекурентне <i>DVT</i> уз поштовање критеријума <i>CDS</i> за рекурентну <i>DVT</i> који се односе на општу популацију.	IIb	Ц
Код пацијената са малигнитетом са сумњом на рекурентну ПЕ саветује се поређење са претходном дијагностиком у циљу дефинитивне потврде или искључивања рекурентне ПЕ.	IIb	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 <i>LMWH</i> или ДОАК (апиксабан и ривароксабан) уколико не постоје ограничења за њихову примену.	I	A
Током акутне фазе лечења ВТЕ препоручена је примена <i>LMWH</i> у односу на <i>UFH</i> . Једино се код пацијената са <i>CrCl</i> <30 mL/min препоручује <i>UFH</i> .	I	A
Током акутне фазе лечења ВТЕ препоручена је примена <i>LMWH</i> у односу на фондапаринукс.	I	A
Током акутне фазе лечења ВТЕ препоручена је примена фондапаринукса у односу на хепаринске деривате (<i>LMWH</i> и <i>UFH</i>) код пацијената са потврђеном ХИТ.	I	Ц
Рана фаза лечења ВТЕ (3-6 месеци)		
Током ране фазе лечења ВТЕ препоручена је примена ДОАК ^{a,б} (апиксабан, ривароксабан, едоксабан).	I	A
Током ране фазе лечења ВТЕ препоручена је примена <i>LMWH</i> уколико није могуће применити ДОАК.	I	A
Током ране фазе лечења ВТЕ препоручена је примена ВКА уколико <i>LMWH</i> или ДОАК није могуће применити из одређених разлога.	I	B
Инцидентални ВТЕ		
Код пацијената са инциденталном ПЕ или <i>DVT</i> препоручује се лечење као и код пацијената са симптоматским ВТЕ. У случају тромбозе спланхничног система потребна је процена од случаја до случаја.	IIa	Ц

Екстендирана терапија ВТЕ (након шест месеци)		
Код пацијената са активном малигном болешћу* предлага се екстендирана примена антикоагулантне терапије, и то ДОАК или <i>LMWH</i> .	IIa	B
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 <i>LMWH</i> или ДОАК потребно је размотрити превођење на супратерапијске дозе <i>LMWH</i> (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 <i>LMWH</i> .	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.	IIb	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.	IIb	Ц
Вађење (одстрањивање) ЦВК се саветује у случају инфекције ако постоји екстензија тромбозе или катетер није потребан.	IIb	Ц
За лечење симптоматске тромбозе ЦВК код пацијената са малигнитетом саветује се антикоагулантни третман током минимално три месеца.	IIa	B
За лечење симптоматске тромбозе ЦВК код пацијената са малигнитетом, препоручује се <i>LMWH</i> . Ипак, у одсуству директне компарације између антикоагуланаса, ВКА или ДОАК се могу размотрити као алтернативне опције.	IIb	Ц
Код пацијената са малигнитетом и тромбозом ЦВК који су завршили 3 месеца антикоагулантне терапије, али је ЦВК и даље присутан, саветује се продужена антикоагулација докле год је катетер присутан а ризик за развој крварења мали.	IIb	Ц
Превенција и лечење венског тромбоемболизма у посебним популацијама		
Код пацијената са <i>CAT</i> и умереним оштећењем бубрежне функције (<i>CrCl</i> 30-60 mL/min) саветује се примена <i>LMWH</i> или ДОАК.	✓	Ц

Код пацијената са <i>CAT</i> и тешким оштећењем бубрежне функције ($CrCl < 30 \text{ mL/min}$) размотрити примену <i>UFH</i> уз могућност превођења на ВКА или примену <i>LMWH</i> са дозом прилагођеном нивоу активности анти- <i>Xa</i> за лечење <i>CAT</i> .	√	Ц
Код пацијената са екстремном телесном масом ($> 120 \text{ kg}$ или $BMI > 40 \text{ kg/m}^2$) саветује се израчунавање дозе <i>LMWH</i> на основу стварне телесне масе, без ограничења максималне дозе. ДОАК треба опрезно користити код пацијената телесне масе $> 120 \text{ kg}$.	Пб	Ц
Код пацијената са перзистентном тешком тромбоцитопенијом ($< 50 \times 10^9/L$) и акутним ВТЕ који имају висок ризик од прогресије тромбозе, пуне терапијске дозе антикоагулантне терапије могу се размотрити у комбинацији са трансфузијама тромбоцита, са циљем да број тромбоцита буде $> 40\text{--}50 \times 10^9/L$.	√	Ц
Код пацијената са перзистентном тешком тромбоцитопенијом ($< 50 \times 10^9/L$) и акутним ВТЕ који имају низак ризик од прогресије тромбозе може се размотрити средња до профилактичка доза <i>LMWH</i> уз привремену обуставу њене примене ако је број тромбоцита $< 25 \times 10^9/L$.	√	Ц
Код свих пацијената са тромбоцитима $> 50 \times 10^9/L$ могућа је примена ниских доза Аспирин као <i>SAPT</i> .	Па	Б
Уколико је број тромбоцита $25\text{--}50 \times 10^9/L$, примена <i>SAPT</i> ниским дозама Аспирин је могућа уз опрез уколико постоји висок ризик од КВ догађаја.	Пб	Ц
У случају тромбоцитопеније $< 25 \times 10^9/L$, примена <i>SAPT</i> се не препоручује.	√	Ц
Код тромбоцита $> 75 \times 10^9/L$, препоручена је примена <i>DAPT</i> са клопидогрелом током 21 дана након исхемијског догађаја, након чега се наставља <i>SAPT</i> Аспирином у дози од 75 mg .	√	Ц
Уколико су тромбоцити $50\text{--}75 \times 10^9/L$, препоручена је примена <i>DAPT</i> са клопидогрелом током 21 дана након исхемијског догађаја, након чега се наставља <i>SAPT</i> Аспирином у дози од 75 mg , али под условом да не постоје додатни ризици од крварења.	√	Ц
Код тромбоцитопеније $25\text{--}50 \times 10^9/L$ препоручена је само <i>SAPT</i> Аспирином, док се ни ово не предлаже ако су тромбоцити $< 25 \times 10^9/L$.	√	Ц
Код пацијената са тромбоцитима $< 100 \times 10^9/L$ не предлаже се примена снажних $P2Y_{12}$ инхибитора (прасугрел и тикагрелор), осим у случају броја тромбоцита $75\text{--}100 \times 10^9/L$ и високог тромбозног, а ниског ризика од крварења.	Пб	Ц
У свим осталим ситуацијама, код пацијената са тромбоцитопенијом код којих се примењује <i>DAPT</i> саветована је примена клопидогрела.	Пб	Ц

<i>DAPT</i> је могуће применити када су тромбоцити $>50 \times 10^9/L$, с тим што је дужину <i>DAPT</i> могуће смањити на шест месеци уколико је пласиран стент са ослобађањем лека. За ову препоруку је неопходна сагласност кардиолога.	√	Ц
Код тромбоцита $25-50 \times 10^9/L$ предлаже се обустава <i>DAPT</i> и примена <i>SAPT</i> Аспирином, осим уколико не постоји веома висок ризик за развој исхемије.	Пб	Ц
Код тромбоцитопеније $<25 \times 10^9/L$ предлаже се обустава и <i>SAPT</i> , осим код пацијената са веома високим КВ ризиком, код којих је могуће размотрити увођење <i>SAPT</i> Аспирином већ при тромбоцитима $>10 \times 10^9/L$.	Пб	Ц
У случају да су тромбоцити $50-100 \times 10^9/L$, препоручена је примена <i>SAPT</i> (клопидогрел) са ДОАК (пре него ВКА) код пацијената са било којом индикацијом за ОАКТ (ВТЕ, АФ) и то након једног месеца од АКС и једне недеље након коронарне реваскуларизације због хроничног коронарног синдрома. Уколико пацијент има индикацију за ОАКТ, а прошло је више од годину дана од <i>PCI</i> или аорто-коронарног бајпаса или пацијент има коронарну болест која не захтева <i>PCI</i> , не саветује се примена <i>SAPT</i> већ само наставак ОАКТ.	√	Ц
У случају тромбоцитопеније $25-50 \times 10^9/L$, примена комбиноване ОАКТ и <i>SAPT</i> се не препоручује већ се предлажу само ниске дозе Аспирин.	√	Ц
Код пацијената са тромбоцитима $<25 \times 10^9/L$ предлаже се обустава и Аспирин. Изузетак су они пацијенти код којих постоји висок КВ ризик, код којих је могуће применити Аспирин ако су тромбоцити $>10 \times 10^9/L$.	√	Ц
С обзиром на познату контраиндикацију ВКА и ДОАК током трудноће, код трудница са малигнитетом предлаже се употреба <i>LMWH</i> за лечење дијагностикованог ВТЕ, као и за опцију фармаколошке тромбопрофилактике.	√	Ц
За лечење дијагностикованог ВТЕ код пацијената са тумором мозга могу се користити <i>LMWH</i> или ДОАК.	Пб	Ц

^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 антифосфолипидним синдромом, као и код трудница и дојиља примена ДОАК је контраиндикована.

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

1. УВОД

1.1. Патогенеза

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

Етиопатогенеза ВТЕ код пацијената са малигнитетом је мултифакторијална. 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, бубрежну 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 цисплатина у лечењу разних типова тумора повезана је са повећаном инциденцијом тромбоемболијских компликација (4). Поред цисплатина, са повећаним ризиком од појаве ВТЕ повезани су и други цитотоксични лекови (као што су талидомид и леналидомид). Поред цитотоксичних лекова, хормонска терапија (примера ради, тамоксифеном), циљана терапија попут бевацизумаба и инхибитора контролних тачака (*checkpoint inhibitors*), такође су повезани са повишеним ризиком од појаве ових компликација (4). Ризик може да повећа и примена рекомбинантног хуманог еритропоетина у терапији анемије, компонента 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 механизма који се међусобно преклапају и обухватају активацију коагулационе каскаде, дисрегулацију фибринолитичког система, хроничну инфламацију и појачану продукцију цитокина од стране туморских ћелија (1,4). Ткивни фактор (ТФ) има важну улогу у настанку хиперкоагулабилности код пацијената са малигнитетом (10). ТФ 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 Xa). У комбинацији са активираним фактором V (фактор Va) у присуству јона калцијума и фосфолипида који су пореклом из тромбоцита, фактор Xa доводи до активације протромбина (фактор II) у тромбин (фактор IIa). 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 угушак - тромб. Показано је да туморске ћелије континуирано продукују ТФ што може довести до континуиране активације коагулације, стварања тромбина и фибрина и настанка крвног угушка. 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 угушака. 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 и урокиназе. Плазмин поседује велики афинитет за фибрин и нагомилава се у крвном угрушку. Његовим 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 (*plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1*). *PAI-1* је серинска протеаза која инхибише ткивни активатор плазминогена, чиме се стимулише стварање фибрина и 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 A2 и 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 код пацијената са малигном болешћу. Стимулација неутрофила помоћу интерлеукина (*interleukin, IL*) – 8, IL-1 β , IL-17 и активираних ендотелних ћелија доводи до стварања ванћелијских неутрофилних мрежа (*neutrophil 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 (*tumor necrosis factor- α , TNF- α*), IL-1 β , IL-6 и IL-17 (1).

Поред наведених промена у коагулабилности крви, у малигној болести заступљене су и остале компоненте Вирховљеве тријаде. Оштећење ендотела крвних судова применом антинеопластичне терапије или 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 значајни патогенетски механизми настанка крвних угрушака.

Потпуно разумевање механизма 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 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 маркер су активности фибринолитичког система. У 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 базисне на флуоропиримидинима, платинским дериватима, иринотекану или таксанским дериватима код пацијената са узнапредовалим карциномом панкреаса или желуца независан фактор ризика за настанак тромбоемболијских 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-Паладових телашаца у ендотелним ћелијама. Током активације тромбоцита долази до повишене експресије П-селектина на мембрани тромбоцита, чиме се стимулишу 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 пореклом из моноцита активирају коагулациону каскаду путем ТФ, док микропартикуле пореклом из тромбоцита стимулишу синтезу тромбина путем фосфатидилсерина, независно од ТФ. И туморске ћелије могу да отпуштају прокоагулантне ТФ микропартикуле, 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, инвазије и метастазирања. На основу резултата клиничких испитивања, подопланин је предложен као потенцијални предиктивни биомаркер за настанак ВТЕ код пацијената оболелих од малигнух болести (22,23).

1.2. Епидемиологија венског тромбоемболизма

Ризик од развоја ВТЕ је око девет пута виши код пацијената са малигним болестима у односу на општу популацију, и то 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 шест 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 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 периперативном и постоперативном току у односу на хируршки лечене пацијенте који немају дијагнозу малигне болести (1,2).

1.3. Утицај на морбидитет и морталитет

Тромбоемболијске компликације 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 већи ризик од појаве поновних тромбоза.

Преживљавање је снижено код пацијената са малигним болестима и ВТЕ у односу на 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 (*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).

2. ПРЕВЕНЦИЈА ВЕНСКОГ ТРОМБОЕМБОЛИЗМА

2.1. Фактори ризика и процена ризика за развој венског тромбоемболизма 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; и 4. хематолошки малигнитет који није у комплетној ремисији (29). Материјали за едукацију пацијената о тромбози повезаној са тумором (*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 (прилагођено и модификовано према Falanga *et al.* (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 - Хемиотерапија и хормонска терапија - Анти-ангиогена терапија - Стимулишући агенси еритропоезе - Централни венски катетери - Трансфузије крви

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

Корана скор ризика (*Khorana Risk Score, KRS*) (Табела 2) је први *RAM* за предикцију *CAT* код амбулантних пацијената који започињу примену хемиотерапије у амбулантним условима, а који је валидиран у већем броју кохорти (32). Недавна метаанализа 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, *KRS* је једини скор који је коришћен у две проспективне рандомизоване клиничке студије (1,34,35). У обе студије, вредношћу $KRS \geq 2$ идентификован је шестомесечни ризик од ВТЕ од око 9%-10%.

Табела 2. Скор ризика Корана (*KRS*) (прилагођено према Khorana *et al.* (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
Прехемиотерапијски број леукоцита >11 x 10 ⁹ /L		1
Прехемиотерапијски број тромбоцита $\geq 350 \times 10^9/L$		1
$BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$		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%

Недавно развијени и екстерно валидирани *RAM* су номограм скор *Vienna-CATS* (36) и скор *COMPASS-CAT* (37). Номограм скор *Vienna-CATS* омогућава процену ризика засновану на номограму (који је доступан као онлајн калкулатор ризика) уз коришћење само две варијабле, и то типа тумора и вредности Д-димера (континуирана варијабла). Овај скор је показао сензитивност од 19,1% и специфичност од 98,2%, позитивну предиктивну вредност (ППВ) од 42,9% и негативну предиктивну вредност (НПВ) од 94,4%. Валидиран је у студији *AVERT* (34) и показао је боље предиктивне перформансе у поређењу са *KRS* (38). Скор *COMPASS-CAT* (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 од 13% и НПВ од 98% (39). Оба ова скорa нуде могућност понављања процене ризика током лечења пацијента (1).

Табела 3. Скор *COMPASS-CAT* (прилагођено према Gerotziafas *et al.* (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 антрациклинама	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 $\geq 350 \times 10^9/L$	2
Укупни скор	
0-6 – низак/средњи ризик	
≥ 7 – висок ризик	

Поред *RAM* 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 *RAM* новије генерације који су специфични за један или више типова малигнитета (скор *COMPASS-CAT* је један од њих) (31). На пољу лимфома истакао се скор *ThroLy* (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. Скор *ThroLy* (прилагођено према Antic *et al.* (40))

Фактори ризика	Број бодова
Претходни ВТЕ/АИМ/мождани удар	2
Смањена покретљивост (<i>ECOG</i> 2-4)	1
Гојазност (<i>BMI</i> $>30 \text{ kg/m}^2$)	2
Екстранодална локализација	1
Захваћеност медијастинума	2
Неутрофили $<1 \times 10^9/L$	1
Хемоглобин $<100 \text{ g/L}$	1
Укупни скор	
0-1 – низак ризик	
2-3 – средњи ризик	
>3 – висок ризик	

Пацијенти са мултиплим мијеломом (ММ) имају повећан ризик од развоја *CAT*: ~9% пацијената ће развити симптоматски ВТЕ током трајања болести (42). Ризик за развој ВТЕ код ових пацијената зависи од већег броја различитих фактора, и то карактеристика основне болести, врсте антимијеломске терапије, фактора ризика порекла болесника, потенцијалних других фактора (присуство ЦВК, хоспитализација и слично) (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 (*Immunomodulatory drugs, IMiD*) 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 скара, *IMPEDE VTE* (49) и *SAVED* (50) (Табела 6). Оба скара се још увек не користе потпуно стандардно у пракси, а потребна је и њихова независна валидација (1).

Табела 5. Алгоритам стратификације ризика од ВТЕ који су усвојили *IMWG*, *NCCN* и *EMN* и избор тромбопрофилактике код пацијената са ММ (прилагођено према Fotiou *et al.* (51) и Falanga *et al.* (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
<i>BMI</i> >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	<i>IMiD</i> у комбинацији са ниском дозом дексаметазона (<480 mg/месечно) (1 бод) <i>IMiD</i> и висока доза дексаметазона (>480 mg/месечно) или доксорубицин или хемиотерапија са више агенса (2 бода) - Само <i>IMiD</i> (1 бод) - Употреба еритропоетина (1 бод)
Укупан број бодова	Стратификација ризика	Препоручена тромбопрофилактика
0	Низак ризик	Без тромбопрофилактике
1	Средњи ризик	Аспирин 100 mg
>1	Висок ризик	<i>LMWH</i> у профилактичкој дози или терапијска доза варфарина

Табела 6. Скорови *IMPEDE VTE* и *SAVED* (прилагођено према Sanfilippo *et al.* (49) односно Li *et al.* (50))

Предиктор	Скор <i>IMPEDE VTE</i>	Предиктор	Скор <i>SAVED</i> ^a
Имуномодулаторни лек	4	Хирургија (унутар последњих 90 дана)	2
$BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$	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 ($>160 \text{ mg}$)	2
Дексаметазон, ниске дозе	2		
Етничка припадност/раса = азијски/пацифички острвљани	-3		
Историја ВТЕ пре ММ	5		
ЦВК	2		
Постојећа тромбопрофилактика: терапијски <i>LMWH</i> или варфарин	-4		
Постојећа тромбопрофилактика: профилактички <i>LMWH</i> 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		

^a Само за пацијенте који примају имуномодулаторне лекове.

Код хируршких пацијената са малигнитетом процена фактора ризика порекла пацијента представља сложен задатак. Скор *Caprini* (52) се најчешће користи за процену периоперативног ризика од развоја ВТЕ (53,54), а показао се поузданим и код хируршких пацијената са малигнитетом (55,56). Упитнику за одређивање овог скорa се може приступити на адреси <https://capriniriskscore.org/assessment/>.

2.2. 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 хемиотерапијом 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 креће се 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 тромбоцитопенију, године старости, оштећење бубрега или јетре, метастатску болест, низак индекс телесне масе и лечење инхибиторима Брутон киназе, цетуксимабом или бевацизумабом (57,64–66). Антиагрегациона терапија, и то посебно двојна антиагрегациона терапија (*Dual Antiplatelet Therapy, DAPT*), 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 оне без малигнитета (57,67). Испитивана је примена већег броја *RAM* за процену ризика од крварења код пацијената са малигнитетом на антикоагулантној терапији. Међутим, у овом тренутку нема препорука за коришћење одређеног *RAM* 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).

2.3. 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 шест месеци од дијагнозе или након прогресије/релапса болести) и примене системске антинеопластичне терапије (30). Стога примарна тромбопрофилактика није оправдана код свих ових пацијената. Идентификација пацијената са високим ризиком од развоја *CAT* (ВТЕ) од круцијалног је значаја (1). Пошто тромбогени потенцијал зависи од типа малигнитета или присуства одређених онкогених цитогенетских аберација, аутори подржавају развој нових и коришћење до сада развијених *RAM* специфичних за одређени малигнитет или групу малигнитета како би се даље побољшала стратификација ризика од развоја *CAT* (ВТЕ) (1).

Недавне метаанализе индивидуалних података пацијената показале су да профилактичке дозе хепарина, у поређењу са изостанком овог лека, смањују симптоматски ВТЕ за ~40% без повећања ризика од крварења (72) односно уз повећање ризика од крварења (73). Метаанализа 14 рандомизованих контролираних студија (8278 пацијената), у којој је парентерална тромбопрофилактика поређена са плацебом или стандардним приступом код амбулантних пацијената са тумором који примају хемиотерапију, није показала разлику у морталитету током једногодишњег праћења (*relative risk* (RR) 0,99, 95% *confidence interval* (CI) 0,93–1,06)]. Примена нискомолекуларног хепарина (*Low Molecular Weight Heparin, LMWH*) смањила је ризик од симптоматске *DVT* 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), али уз значајно повећање ризика од мањег крварења (RR 1,34, 95% CI 1,19–1,59) (72).

У двама студијама са карциномом панкреаса у којима су коришћене веће дозе *LMWH* (150 IU/kg далтепарина или 1 mg/kg еноксапарина) током три месеца код пацијената који примају системску антинеопластичну терапију показано је смањење релативног ризика било којег ВТЕ за 85% односно 65% (1,74).

У студијама *AVERT* и *CASSINI* рандомизовано је 574 пацијената односно 841 пацијент, са средње-високим ризиком од ВТЕ (процењени шестомесечни ризик од тромбозе је био 9,6% користећи $KRS \geq 2$) на плацебо или инхибитор фактора Ха током шест 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 $< 50 \times 10^9/L$) или бубрежном инсуфицијенцијом (клиренс креатинина ($CrCl$) $< 30 \text{ mL/min}$) (1). Још три метаанализе дошле су до сличних закључака као студије *AVERT* и *CASSINI* (3,73,75,76).

Трајање фармаколошке тромбопрофилактике код амбулантних пацијената са малигнитетом не може се чврсто и поуздано одредити. Прва три 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 тромбопрофилактике од шест месеци, а две студије са индикацијом дукталног аденокарцинома панкреаса (74) дизајниране су са максимално три месеца примене виших доза *LMWH*. Међутим, ови пацијенти су такође имали $KRS \geq 2$ и врло често прогресивну болест, па је стога пролонгирање примене тромбопрофилактике са ДОАК до шест месеци засновано на доказима. За тромбопрофилактику дужу од шест месеци треба размотрити индивидуални приступ (1).

Приликом доношења одлука о тромбопрофилактици, 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 <i>CAT</i> , 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 <i>CAT</i> и пружити прилику за разговор о ризику од развоја ове компликације.	IIa	Ц
Процена ризика од ВТЕ треба да се заснива на валидираним <i>RAM</i> као што су <i>KRS</i> , скор <i>COMPASS-CAT</i> или номограм скор <i>Vienna-CATS</i> .	IIb	Ц
Процењени шестомесечни ризик од ВТЕ $> 8\%$ - 10% се предлаже као праг за дискусију о примарној тромбопрофилактици. Овај ризик се опсервира код пацијената са $KRS \geq 2$ и може се индивидуално израчунати помоћу номограм скор <i>Vienna-CATS</i> и скор <i>COMPASS-CAT</i> .	IIb	Б

За амбулантне пацијенте са тумором панкреаса на системској антинеопластичној терапији прве линије, <i>LMWH</i> у вишој дози (150 IU/kg далтепарина или 1 mg/kg еноксапарина) може се размотрити током највише три месеца.	IIb	B
Код амбулантних пацијената са малигнитетом који отпочињу антинеопластично системско лечење и који имају висок ризик од тромбозе, апиксабан, ривароксабан или <i>LMWH</i> се могу размотрити за примарну тромбопрофилактику у трајању од највише шест 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 <i>LMWH</i> у конвенционалном дозирању примарне тромбопрофилактике.	IIb	B

2.4. Пацијенти са малигнитетом хоспитализовани због акутне болести/стања

LMWH представљају први избор за тромбопрофилактику ВТЕ код пацијената са малигнитетом који су хоспитализовани због акутне болести/стања. Препорука фармаколошке тромбопрофилактике за превенцију ВТЕ код пацијената са малигнитетом заснована је на резултатима великих клиничких испитивања хоспитализованих пацијената због акутне болести/стања (77). Ове студије сугеришу примену тромбопрофилактике код пацијената са малигнитетом хоспитализованих због акутне болести/стања, иако често: (а) пацијенти нису стратификовани и изабрани на одговарајући начин (78), (б) одлука о тромбопрофилактици је заснована на *RAM* који имају лимитиране перформансе код пацијената са малигнитетом (нпр. скор *Padua* или скор *IMPROVE*) (79) (*KRS*, 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 тромбопрофилактику током четири недеље након отпуштања, тренутно се не препоручује јер је корист од смањења ризика од ВТЕ у поређењу са стандардном профилаксом хепарином компромитована 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 <i>LMWH</i> или нефракционисаним хепарином (<i>UFH</i>).	IIa	A
Фондапаринукс се може користити као алтернатива <i>LMWH</i> и <i>UFH</i> .	IIa	B

2.5. 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 хирушког захвата, укључујући операцију самог тумора. Потребно је узети у обзир следеће факторе (1):

- факторе ризика порекла пацијента (користећи *RAM*, нпр. скор *Caprini* (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 тромбопрофилактику (нпр. активно крварење, акутни хепатитис или стечена хемофилна стања, неконтролисана хипертензија, акутни мождани удар, број тромбоцита $<25 \times 10^9/L$, лумбална пункција или спинална/епидурална анестезија у наредних 12 сати или у претходна четири сата, већ постојећа примена антикоагулантне терапије због друге индикације).

Метаанализе и систематски прегледи указују на то да је примена фармаколошке тромбопрофилактике парентералним антикоагулансима код пацијената са малигнитетом који су подвргнути хирушкој интервенцији повезана са смањењем учесталости постоперативног ВТЕ (83,85).

Фармаколошка тромбопрофилактика

Фармаколошка тромбопрофилактика применом *LMWH* или *UFH* 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, пошто укупни однос ризика и користи фармаколошке тромбопрофилактике може бити мање јасан код пацијената са малигнитетом у односу на хируршке пацијенте без малигнитета (1). Недавни систематски преглед и метаанализа рандомизованих контролисаних студија (РКС) посебно спроведених код хируршких пацијената са малигнитетом закључили су да примена *LMWH*, у поређењу са одсуством фармаколошке или механичке тромбопрофилактике, резултира нижом стопом *DVT* (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 *LMWH*. Две метаанализе нису показале разлику између *LMWH* и *UFH* у погледу морталитета, ПЕ и мањег крварења, али је опсервирана нижа инциденција хематома ране код тромбопрофилактике са *LMWH* (RR 0,70, 95% CI 0,54-0,92) (85,86). Такође, битно је истаћи да *LMWH* имају мањи ризик од развоја хепарином индуковане тромбоцитопеније (ХИТ) (3,87), а и погоднији распоред примене, што их све заједно чини привлачнијим модалитетом фармаколошке тромбопрофилактике. Постоје врло ограничени подаци за ефикасност фондапаринукса за профилаксу ВТЕ код пацијената са малигнитетом који су подвргнути операцији. У метаанализи три РКС фондапаринукса у односу на *LMWH* за периоперативну тромбопрофилактику 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 тромбопрофилактика

Механичке методе тромбопрофилактике, као што су интермитентна пнеуматска компресија (ИПК) 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 тромбопрофилактике се не препоручује због изостанка доказа, осим ако постоје контраиндикације за примену фармаколошке тромбопрофилактике (1,3). Мале РКС код хируршких пацијената са малигнитетом су показале супериорност *LMWH* 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 ИПК и фармаколошке тромбопрофилактике, у поређењу са само фармаколошком тромбопрофилактиком, смањује инциденцију ПЕ [*odds ratio* (OR) 0,39, 95% CI 0,23-0,64] и *DVT* (OR 0,42, 95% CI 0,18-1,03), без повећања инциденције великог крварења (OR 1,21, 95%

CI 0,35-4,18) (90). У метаанализи хируршких пацијената са гинеколошким малигнитетом који су подвргнути великој абдоминалној хируршкој операцији, комбинација ИПК са *LMWH* 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 тромбoproфилаксе значајно варира у клиничкој пракси. У метаанализи 39 студија фармаколошке тромбoproфилаксе код пацијената са малигнитетом утврђено је да је 14 њих известило о догађајима *DVT* и навело време прве дозе фармаколошке тромбoproфилаксе (преоперативно у односу на постоперативно). Преоперативна примена прве дозе значајно је смањила стопу *DVT* (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 тромбoproфилаксе (92,93). *LMWH* има дужи полуживот (4-6 сати) у поређењу са *UFH* (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 *LMWH*, посебно када се користи највећа одобрена профилактичка доза. Неки *LMWH* могу бити лиценцирани/регистровани само за постоперативни почетак профилаксе ВТЕ (1).

Када су различите дозе за профилаксу ВТЕ одобрене за дати *LMWH*, 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 тромбoproфилакса већом дозом далтепарина (5000 IU дневно) у поређењу са групом пацијената са нижом дозом далтепарина (2500 IU дневно), показало је смањење стопе *DVT* 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 тромбoproфилаксе треба да буде најмање десет 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 метаанализа је показало да продужена тромбoproфилакса са *LMWH* након велике абдоминалне или пелвичне операције тумора смањује ризик од ВТЕ у поређењу са конвенционалном дужином тромбoproфилаксе од две недеље или мање, без повећаног ризика од хеморагијских компликација (86,99). Овај позитиван ефекат екстендиране тромбoproфилаксе није опсервиран 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 четири недеље смањила је ризик од ВТЕ у поређењу са профилаксом током једне недеље, са сличном учесталошћу хеморагијских компликација (1,100).

Препорука	Класа	Ниво
Изузев у случају да је контраиндикована примена фармаколошке тромбoproфилаксе због високог ризика од крварења, препоручује се фармаколошка профилакса ВТЕ применом <i>LMWH</i> (пожељно) или <i>UFH</i> код пацијената који су подвргнути великој операцији тумора.	I	A
Фондапаринукс се може користити као алтернатива <i>LMWH</i> и <i>UFH</i> .	IIb	B

Механичке методе тромбопрофилактике као што су ИПК или КЧ предлажу се као алтернативе када је фармаколошка профилактика ВТЕ контраиндикована (нпр. у присуству активног крварења).	IIa	B
Механичке методе тромбопрофилактике се могу користити у комбинацији са фармаколошком тромбопрофилактиком ВТЕ код пацијената са изузетно високим ризиком од ВТЕ.	IIb	B
У зависности од типа и дозе хепарина, код хируршких пацијената са карциномом препоручује се отпочињање фармаколошке тромбопрофилактике са <i>LMWH</i> или <i>UFH</i> 2-12 сати пре операције.	IIa	B
У случају да је одобрено неколико различитих профилактичких доза за дати <i>LMWH</i> , препоручује се највећа профилактичка доза <i>LMWH</i> једном дневно или 5000 IU <i>UFH</i> три пута на дан.	I	B
Пацијенти који су подвргнути великој операцији тумора треба да примају фармаколошку тромбопрофилактику најмање десет 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 тромбопрофилактика ВТЕ током четири недеље применом <i>LMWH</i> .	I	A

2.6. Превенција тромбозе повезане са венским катетером

ЦВК је катетер чији се врх налази у прокисмалној трећини горње шупље вене, доњој шупљој вени или десној преткомори (101). ЦВК се могу поделити на: (а) периферно инсертоване, који се пласирају у базиличну, цефаличну или брахијалну вену и имају очекивано време трајања од неколико недеља до неколико месеци; (б) централно инсертоване, 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 трајањем од неколико месеци до неколико година; и (3) имплантиране портове, који могу бити имплантирани у југуларну вену или вену субклавију, са очекиваним трајањем од неколико месеци до неколико 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, а симптоматска је у око 5% случајева (1,102,103). Већина тромбоза повезаних са централним венским катетером (ТПЦ) је асимптоматска (102) и неретко остаје препозната и недијагностикована. У недавном систематском прегледу и метаанализи 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 тромбопрофилактика ТПЦ

Кокрејнов преглед и метаанализа пацијента са малигнитетом и ЦВК (106) показали су да примена *LMWH* смањује учесталост симптоматске ТПЦ у поређењу са одсуством *LMWH* 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 са стањем без профилактике, *LMWH* може смањити учесталост ТПЦ без повећања ризика од крварења, док антагонисти ви-

тамина К (ВКА) могу смањити ризик од ТПЦ али уз потенцијално повећан ризик од крварења. Ипак, апсолутни ефекат је слаб (*LMWH*: 38 мање догађаја на 1000, ВКА: 31 мање догађаја на 1000). Нема смањења mortalитета због примене антикоагуланаса, а и оптерећење свакодневним убризгавањем *LMWH* или уноса ВКА је значајно. Закључак аутора је да код пацијената са малигнитетом и са ЦВК треба пажљиво размотрити користи и ризике примене фармаколошке тромбопрофилактике (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 једној РКС (399 пацијената), периферно пласирани ЦВК били су 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 тромбопрофилактика ТПЦ се не препоручује.	IIa	B
Код пацијената код којих постоји потреба за ЦВК, предлагемо употребу имплантираних портова уместо периферно пласираних ЦВК у случајевима у којима је то изводљиво и погодно.	√	C

3. ДИЈАГНОСТИКА ВЕНСКОГ ТРОМБОЕМБОЛИЗМА

3.1. 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 *DVT* доњих екстремитета;
- Б. диспнеја, бол у грудима, кашаљ, тахикардија, цијаноза, вртоглавица, несвестица и презнојавање код ПЕ.

Међутим, ниједан 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. критеријуми Велс) и Д-димера. На овај начин се искључује дијагноза ВТЕ (1. дијагноза ВТЕ није вероватна на основу скорa; 2. Д-димер је 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. Сprovedена је метаанализа на основу података из 13 студија (10002 пацијента) које су користиле критеријуме Велс за процену клиничке вероватноће и Д-димер. Циљ ове метаанализе био је процена овог приступа искључивања ВТЕ у одређеним субпопулацијама пацијената, укључујући и пацијенте са малигнитетом. Резултати су показали да пацијенти са ниском вероватноћом постојања ВТЕ израчунатом на основу критеријума Велс 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-дулекс ултрасонографију (*Color Dop-*

pler Scan, CDS) уколико се ради о сумњи на *DVT* доњих екстремитета, односно на ангиографију плућне артерије применом спиралне компјутеризоване томографије (*Computed Tomography Pulmonary Angiography*, *CTPA*) уколико се сумња на ПЕ (1). Применом *CDS* утврђују се присуство и хроничитет *DVT* на неинвазиван начин (114,115). Сензитивност и специфичност методе је преко 95%. Пацијенти код којих постоји висока сумња на ВТЕ, а иницијална процена *CDS* је негативна, могу поновити *CDS* за недељу дана јер до 2% пацијената има позитиван налаз на поновљеном тесту (116). Употреба *CDS* 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). Нека од ових ограничења се могу превазићи венографијом уз примену компјутеризоване томографије (*Computed Tomography*, *CT*) 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 своје инвазивне природе не препоручује у иницијалној дијагностици. Она се саветује 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 *CT* и МР венографијом (111,117). За дијагностику ПЕ метода првог избора је *CTPA*. Употребом савремених метода и апарата, сензитивност *CTPA* 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 <i>DVT</i> поставља се применом <i>CDS</i> , а дијагноза ПЕ применом <i>CTPA</i> , без претходног одређивања Д-димера и скорова за процену клиничке вероватноће	I	A

3.2. Дијагноза инциденталних венских тромбоемболизама

Код пацијената са малигнитетом дијагностикују се и инцидентални ВТЕ, који се дефинишу као ВТЕ откривени дијагностичким методама (најчешће *CT* са применом контраста) индикованим због других индикација (најчешће одређивање стадијума тумора или ефекта терапије), без постојања клиничке сумње на тромбозни догађај (118). Инцидентални ВТЕ чине око половину случајева ВТЕ код пацијената са малигнитетима. На овај начин детектују се *DVT* екстремитета, ПЕ и спланхничне венске тромбозе (119). *CT* 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 *CT* дијагностике по протоколу за ПЕ често није оправдано због поновног излагања 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 *CDS* доњих екстремитета у циљу детекције инциденталних тромбоза, чиме би се индиректно потврдило постојање ПЕ (118). Још једна ситуација где се саветује потврдна *CDS* је код детекције инциденталних илеофеморалних *DVT* након *CT* 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 <i>CDS</i> доњих екстремитета.	IIa	B
Код пацијената са инциденталном илеофеморалном тромбозом на <i>CT</i> карлице саветује се потврда дијагнозе прегледом <i>CDS</i> .	IIb	C

3.3. 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 *DVT* 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 *DVT* применом *CDS* код канцерских пацијената, саветује се примена истих критеријума за рекурентну *DVT* 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 *CDS* неконклузивни (нпр. пораст дијаметра вене при компресији од 2 до 4mm) поновити преглед за 5-7 дана, а уколико су налази и даље неконклузивни, могућа је *CT* венографија или инвазивна контрастна венографија (124,125). *CTPA* је метода избора за постављање дијагнозе рекурентне ПЕ. Предности *CTPA* у односу на вентилационо-перуфзиону сцинтиграфију су њена већа доступност, али и могућност постављање дијагнозе других стања која могу да доведу до нове симптоматологије (плеурални и перикардни излив, пнеумонија, прогресија малигнитета...). Вентилационо-перфузиона сцинтиграфија је метода избора код пацијената са алергијом на јодно-контрастно средство 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 (*CTPA*, 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 (а и у овом случају се саветује поређење са претходним испитивањима) (124).

Препорука	Класа	Ниво
Код пацијената са малигнитетом са сумњом на рекурентну <i>DVT</i> , саветује се поређење налаза са налазом иницијалне тромбозе у циљу постављања или искључивања дијагнозе рекурентне <i>DVT</i> уз поштовање критеријума <i>CDS</i> за рекурентну <i>DVT</i> који се односе на општу популацију.	IIb	C

Код пацијената са малигнитетом са сумњом на рекурентну ПЕ саветује се поређење са претходном дијагностиком у циљу дефинитивне потврде или искључивања рекурентне ПЕ.

ПБ

Ц

4. ЛЕЧЕЊЕ ВЕНСКОГ ТРОМБОЕМБОЛИЗМА КОД ПАЦИЈЕНАТА СА МАЛИГНИТЕТОМ

4.1. 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 приказани су начини апликовања/дозирања за наведене опције.

Табела 7. Модалитети тромбопрофилактике (101)

Опција	Хоспитализовани пацијенти	Хируршки пацијенти	Амбулантни пацијенти
Хепарин			
Нефракционисани хепарин	5000 IU сваких осам сати	5000 IU два до четири сата пре операције и потом сваких осам сати	-
Бемипарин	3500 анти-Ха IU једном дневно	3500 анти-Ха IU почевши од два сата пре операције или шест сати после операције, а потом једном дневно	3500 анти-Ха IU једном дневно
Далтепарин	5000 анти-Ха IU једном дневно	5000 анти-Ха IU почевши од 12 сати пре операције, а потом једном дневно	5000 анти-Ха IU једном дневно
Еноксапарин	4000 анти-Ха IU једном дневно	5000 анти-Ха IU почевши од 12 сати пре операције, а потом једном дневно	5000 анти-Ха IU једном дневно
Надропарин	3800 анти-Ха IU једном дневно (ако је пацијент >70 kg: 5700 анти-Ха IU једном дневно)	2850 анти-Ха IU почевши од два до четири сата пре операције, а потом једном дневно	3800 анти-Ха IU једном дневно, (ако је пацијент >70 kg: 5700 анти-Ха IU једном дневно)
Тинзапарин	4500 анти-Ха IU једном дневно	4500 анти-Ха IU, почевши од 12 сати после операције	4500 анти-Ха IU једном дневно

Селективни парентерални индиректни инхибитори фактора Ха			
Фондапаринукс	2,5 mg једном дневно	2,5 mg једном дневно почевши шест до осам 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

Табела 8. Модалитети лечења CAT (101)

Лек	Иницијално лечење потврђене CAT	Рана (три до шест месеци) и екстендирана (после шест месеци) фаза лечења
Хепарин		
Нефракционисани хепарин	80 IU/kg и.в. болус, потом 18 IU/kg и.в. болус уз прилагођавање дозе на основу <i>aPTT</i>	-
Бемипарин	115 анти-Ха IU/kg једном дневно	115 анти-Ха IU/kg једном дневно
Далтепарин	100 анти-Ха IU/kg сваких 12 сати или 200 анти-Ха IU/kg једном дневно до 30. дана	150 анти-Ха IU/kg једном дневно после 30. дана
Еноксапарин	100 анти-Ха IU/kg сваких 12 сати или 150 анти-Ха IU/kg једном дневно	100 анти-Ха IU/kg сваких 12 сати или 150 анти-Ха IU/kg једном дневно
Надропарин	86 анти-Ха IU/kg сваких 12 сати или 171 анти-Ха IU/kg једном дневно	86 анти-Ха IU/kg сваких 12 сати или 171 анти-Ха IU/kg једном дневно
Тинзапарин	175 анти-Ха IU/kg једном дневно	175 анти-Ха IU/kg једном дневно
Директни орални антикоагуланси (ДОАК)		
Апиксабан	10 mg сваких 12 сати током седам дана	5 mg сваких 12 сати

Ривароксабан	15 mg сваких 12 сати током 21 дан	20 mg једном дневно
Едоксабан	-	60 mg једном дневно 30 mg једном дневно, ако: - $CrCl < 50$ mL/min - ТМ <60 kg - пацијент добија П-гликопротеин инхибиторе
Витамин К антагонисти		
Аценокумарол	-	Прилагодити дозу тако да је вредност INR између 2 и 3
Фенопрокумарол	-	Прилагодити дозу тако да је вредност INR између 2 и 3
Варфарин	-	Прилагодити дозу тако да је вредност INR између 2 и 3

4.2. Иницијална фаза лечења (акутна и рана фаза)

Лечење ВТЕ код пацијената са малигнитетом може да се подели на 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 *LMWH* и *UFH*, фондапаринукс, али и ДОАК (ривароксабан и апиксабан). Метаанализа студија у којима је испитивана ефикасност *LMWH* у односу на *UFH* код пацијената са малигнитетима показала је да би тромесечни морталитет као и ризик од рекурентног ВТЕ могао бити мањи код пацијената лечених са *LMWH* (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 *LMWH* и *UFH* (RR, 0,63; 95% CI, 0,37-1,05), док је ризик за развој ХИТ већи код пацијената лечених *UFH* (130,131). Ипак, код пацијената са тешким оштећењем бубрежне функције ($CrCl < 30$ mL/min), преферира се примена *UFH* у односу на *LMWH* и фондапаринукс (129). Није показано да фондапаринукс 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 *LMWH* и *UFH* (133).

Примена ДОАК (и то ривароксабана и апиксабана) у акутној фази лечења *CAT* подржана је подацима из три РКС (*SELECT-D*, *ADAM VTE* и *CARAVAGGIO*). Подаци из наведених студија су показали да апиксабан и ривароксабан нису мање делотворни у односу на *LMWH* 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 цитохрома 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 <i>LMWH</i> или ДОАК (апиксабан и ривароксабан) уколико не постоје ограничења за њихову примену.	I	A
Током акутне фазе лечења ВТЕ препоручена је примена <i>LMWH</i> у односу на <i>UFH</i> . Једино се код пацијената са <i>CrCl</i> <30 mL/min препоручује <i>UFH</i> .	I	A
Током акутне фазе лечења ВТЕ препоручена је примена <i>LMWH</i> у односу на фондапаринукс.	I	A
Током акутне фазе лечења ВТЕ препоручена је примена фондапаринукса у односу на хепаринске деривате (<i>LMWH</i> и <i>UFH</i>) код пацијената са потврђеном ХИТ.	I	Ц

Рана фаза (3-6 месеци)

Рана фаза подразумева примену антикоагулантне терапије током три до шест месеци од постављања дијагнозе ВТЕ код пацијента са малигнитетом. Ефикасност ривароксабана у односу на далтепарин испитивана је у оквиру две РКС (*SELECT-D* и *CASTA DIVA*). У оквиру студије *SELECT-D* 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 гастроезофагеалног споја (36% наспрам 11%) (134). До сличних закључака дошло се и на основу студије *CASTA DIVA*, где је показано да је тромесечна учесталост рекурентног ВТЕ нешто нижа са ривароксабаном (6,4% наспрам 10,1%) у поређењу са далтепарином, без значајно већег ризика од великог крварења (137). Ипак, сама величина узорка (158 пацијената) у наведеној студији значајно умањује могућност доношења јасног закључка да ривароксабан није инфериорнији у односу на *LMWH* у лечењу *CAT*.

Ефикасност и безбедност апиксабана у односу на *LMWH* испитивани су и у оквиру РКС (*ADAM VTE* и *CARAVAGGIO*). У студији *ADAM VTE* 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 ове 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 студији *CARAVAGGIO* 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 далтепарин. 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 у односу на *LMWH* током ране фазе лечења *CAT*. Ипак, треба узети у обзир и све ограничавајуће факторе. Пре свега, студије су показале да ипак постоји значајан ризик од великог крварења уколико се примењују ДОАК, нарочито из ГИ система, те би код пацијената са високим ризиком од ГИ крварења или постојања улкусне болести *LMWH* ипак могао да буде разумнија опција. Даље, *LMWH* 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 *LMWH* 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 *LMWH* који готово да нема интеракције (138,139). До сада, не постоје студије у којима је у контексту лечења *CAT* директно поређена ефикасност једног ДОАК са другим. Са друге стране, не треба заборавити и сам начин примене *LMWH* 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 *LMWH* у односу на ВКА дале су различите резултате. Једна од првих студија (*CLOT*), спроведена на 672 пацијента са малигнитетом, показала је да је учесталост рекурентног ВТЕ након шест месеци значајно мања у грани леченој *LMWH* 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 *LMWH* 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 *LMWH* у односу на ВКА, три РКС (*CANTHANOX*, *ONCENOX* и *CATCH*) показале су исту ефикасност ове две групе лекова уз сличан ризик од великог крварења (143–145). Ипак, подаци из студије *CATCH* указали су да је у грани леченој са *LMWH* у односу на ВКА значајно смањен ризик од клинички релевантног крварења које не испуњава критеријуме за велико крварење (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 шест рандомизованих студија, чини се да је *LMWH* 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 *INR*-а (*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 *LMWH*, 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 РКС (*EINSTEIN-DVT/PE*, *AMPLIFY*, *Hokusai-VTE*) (146–148). Када су у питању аликсабан 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, аликсабан се показао безбеднијим 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 аликсабаном (147). Са друге стране, у оквиру студије *Hokusai-VTE*, која је поредила едоксабан са варфарином, постојала је значајна разлика у учесталости рекурентног ВТЕ у корист едоксана (4% наспрам 7%, $p=0,0007$). Иако није потврђена битна 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). Из наведених података произилази закључак да су учесталост рекурентног ВТЕ, стопа морталитета, као и ризик од великог и клинички значајног крварења ипак мање 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 *INR*-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	A
Током ране фазе лечења ВТЕ, препоручена је примена <i>LMWH</i> уколико није могуће применити ДОАК.	I	A
Током ране фазе лечења ВТЕ препоручена је примена ВКА уколико <i>LMWH</i> или ДОАК није могуће применити из одређених разлога.	I	B

Инцидентални ВТЕ

Дијагноза ВТЕ неретко буде узгредан налаз у оквиру рутинског имицинга код пацијената са малигнитетима. Показано је да се инцидентална ПЕ јавља у 1-15% случајева, *DVT* 1-7%, а тромбоза спланхничних вена од 2% па чак до 20% (119). Новија метаанализа показала је да је ризик од шестомесечног рекурентног ВТЕ значајно мањи код пацијената са инциденталним ВТЕ у односу на пацијенте са симптоматским ВТЕ (RR 0,62, 95% CI 0,44–0,87), као и да пацијенти са инциденталним 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 *LMWH* 89%, ДОАК 5%, ВКА 2%, фондапаринукс 2%), показала је да је стопа рекурентних ВТЕ након 12 месеци била готово идентична између пацијената са субсегментном ПЕ и оних са проксималном ПЕ (6,4% наспрам 6%) (150). Како за ову популацију пацијената нема РКС, на основу наведених резултата ипак се препоручује лечење инциденталне ПЕ, *DVT* док је код тромбозе спланхничних вена потребан приступ од случаја до случаја.

Препорука	Класа	Ниво
Код пацијената са инциденталном ПЕ или <i>DVT</i> , препоручује се лечење као и код пацијената са симптоматским ВТЕ. У случају тромбозе спланхничног система потребна је процена од случаја до случаја.	IIa	C

4.3. Екстендирана терапија (након шест месеци)

Корист од наставка антикоагулантне терапије и након шест месеци од потврђеног ВТЕ код пацијента са малигнитетом није у потпуности јасна и потребна је процена од случаја до случаја. Екстендирана антикоагулација у циљу секундарне профилаксе и након шест 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 шест до 12 месеци) код пацијената са тромбозом удруженом са малигнитетом. Инциденција великог крварења је варијала 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 кретала се од 1,1% до 12% између студија (151). Важно је напоменути да је највећу инциденцију рекурентног ВТЕ од 12% забележила једна проспективна студија, док су остале (рандомизоване контролисане) имале значајно мању учесталост. Један од разлога за то 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 студије *SELECT-D*, након иницијалних шест месеци терапије потврђеног ВТЕ пацијенти су даље стратификовани у односу на то да ли су на ултрасонографском прегледу имали резидуалну тромбозу. Пацијенти који су имали резидуалну тромбозу даље су били рандомизовани у грану која је примала екстендирану тромбопрофилактику са ривароксабаном или плацебо. Потврђено је да је кумулативна стопа рекурентног ВТЕ у овој популацији пацијената била 4% у грани на ривароксабану и 14% у грани на плацебу (134). Ови подаци истичу значај екстендиране тромбопрофилактике 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 су повишене вредности високо сензитивног Ц-реактивног протеина (ЦРП) и Д-димера 3 недеље након завршеног лечења ВТЕ биле предиктивне за рекурентни ВТЕ (153).

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

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

Препорука	Класа	Ниво
Код пацијената са активном малигном болешћу* предлага се екстендирана примена антикоагулантне терапије, и то ДОАК или <i>LMWH</i> .	Па	Б

4.4. Терапија рекурентног ВТЕ код пацијента на антикоагулантној терапији

Учесталост рекурентног ВТЕ код пацијената са малигнитетима креће се од 4% до чак 17% (65,134–137). Идентификован је већи број фактора ризика удружених са рекурентним ВТЕ: (а) фактори специфични за тумор (тип тумора, стадијум, удаљене метастазе); (б) карактеристике индексног ВТЕ догађаја (ПЕ, *DVT*, симптоматски ВТЕ) и резидуална венска тромбоза; (в) карактеристике пацијента (пол, узраст, перформанс статус); и (г) биомаркери (високо сензитивни ЦРП, Д-димер) (155). Осим наведеног, чести разлози рекурентности јесу и мањак комплијансе са антикоагулантном терапијом и неадекватно дозирање. Стога, уколико је пацијент на *LMWH*, могуће је проверити ниво антитромбина (АТ) односно анти-Ха те на тај начин искључити евентуални урођени или стечени недостатак АТ односно адекватно дозирати терапију према вредности анти-Ха. Такође, уколико је пацијент због претходног ВТЕ на терапији ВКА, потребно је чешће одређивати *INR* и одржавати га у жељеном терапијском опсегу 2-3, те избећи потенцијалну субдозураност. Посебан опрез је потребан код конкомитантне примене ВКА са другим лековима, о чему ће посебно бити 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 скор Отава, али се он чак и након модификација није 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. го-

дине 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 суптерапијским дозама *LMWH*, док је 33% било на терапији ВКА. Рекурентни ВТЕ је лечен подизањем дозе *LMWH* за 20-25% код пацијената који су већ били на терапијским дозама *LMWH*, односно ординирањем терапијских доза *LMWH* код пацијената на суптерапијским дозама *LMWH* или ВКА. Овом студијом забележено је укупно 8,6% (6/70) случајева секундарног рекурентног ВТЕ, од тога половина код пацијената лечених супратерапијским дозама *LMWH*. Крварење је забележено у 4,3% случајева и сви су били унутар терапијских доза *LMWH* (158). Друга ретроспективна кохортна студија обухватила је 55 пацијената са рекурентним ВТЕ. Укупно 89% пацијената је у тренутку постављања дијагнозе рекурентног ВТЕ већ било на терапији *LMWH*, а 11% на терапији ВКА. Као и у претходној студији, и овде су пацијенти лечени применом супратерапијских доза *LMWH* повећаних за 20-25% уколико су већ били на терапијским дозама *LMWH* (18 пацијената), односно применом терапијских доза *LMWH* уколико су били на суптерапијским 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 се на основу података обе студије може закључити да би повећање дозе *LMWH* 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 узорцима. 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 удружено 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 користи 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 <i>LMWH</i> или ДОАК потребно је размотрити превођење на супратерапијске дозе <i>LMWH</i> (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 <i>LMWH</i> .	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.	IIb	Ц

4.5. 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 обе ове терапије. 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 *DVT* или вађење катетера услед нефункционисања или екстензије тромба (164). Студија која је обухватала 83 пацијента са тромбозом периферно пласираних катетера, од којих су 62 лечена само одстрањивањем 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 су једна ретроспективна и две проспективне студије пратиле ефикасност ривароксана у лечењу тромбоза ЦВК. Све три студије су обухватиле мали број болесника и класификоване су као непоуздане (1).

Трајање 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 три до шест 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 тромбопрофилактика (1).

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

5. ПРЕВЕНЦИЈА И ЛЕЧЕЊЕ ВЕНСКОГ ТРОМБОЕМБОЛИЗМА У ПОСЕБНИМ ПОПУЛАЦИЈАМА

5.1. 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 цисплатина, што може да резултира повећаним ризиком од рекурентног 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 *LMWH* 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 *UFH* уз могућност превођења на ВКА; или 2) примена *LMWH* 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).

5.2. 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 *LMWH* израчунава на основу стварне телесне масе особе без ограничења максималне дозе. Иако анализе подгрупа нису показале значајно смањење ефикасности и безбедности ДОАК код гојазних пацијената, ДОАК треба опрезно користити код пацијената телесне масе >120 kg (1,173,174).

5.3. Коронарна болест код пацијената са индикацијом за продужену оралну антикоагулантну терапију

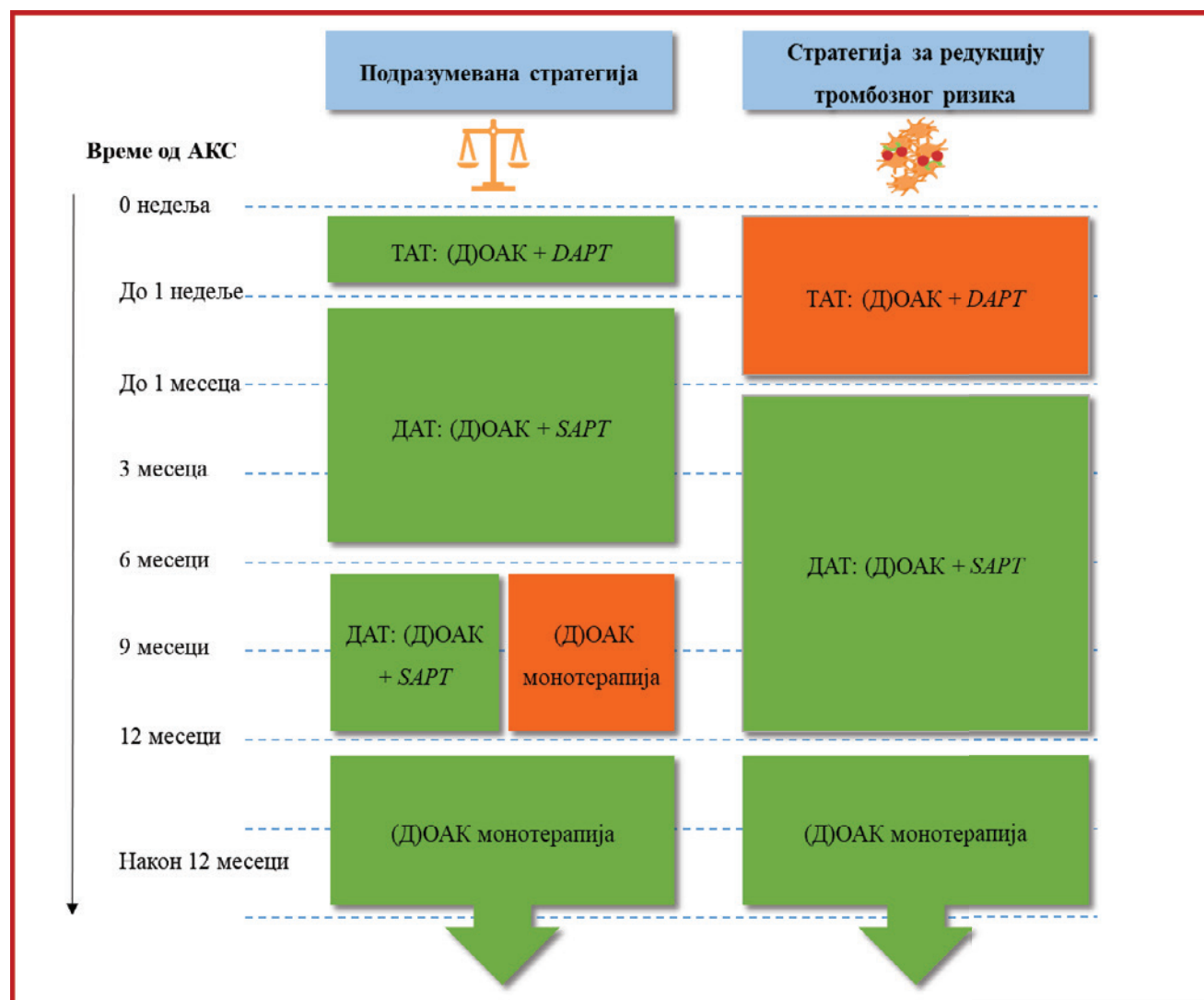
Пацијенти са малигнитетима често имају потребу за конкомитантном применом антикоагулантне терапије (тромбопрофилактика, терапија ВТЕ, атријална фибрилација итд) и антиагрегационе терапије (акутни коронарни синдром (АКС), пласирање стента итд). Највећи број података о могућности примене конкомитантне антиагрегационе и антикоагулантне терапије добијен 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 АКС у поређењу са хроничним коронарним синдромима), комплексности лезија на коронарним артеријама (исхемијски ризик је већи када постоје вишесудовна коронарна болест, нестабилни плакови, вишеструки или дугачки плакови и слично), начина лечења (стентирање више коронарних 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 слично), као и коморбидитета (дијабетес мелитус, периферна артеријска болест, коронарна болест код млађих од 45 година и слично) (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 + $P2Y_{12}$ инхибитор) може се додатно скратити на три месеца уколико је повећан хеморагијски, али не и исхемијски ризик (181).



Слика 1. Комбинована антикоагулантна и антиагрегациона терапија код пацијената са АКС (180).

* ДОАК преференцијално код свих пацијената погодних за ДОАК

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

5.4. Тромбоцитопенија

Код пацијената са перзистентном тешком тромбоцитопенијом ($<50 \times 10^9/L$), у односу на ризик од екстензије тромбозе или рекурентне тромбозе, предложене су две стратегије лечења (182). Код пацијената са акутним ВТЕ који имају висок ризик од прогресије тромбозе (нпр. првих 30 дана од тромбоемболијског догађаја, сегментне или проксималне ПЕ, проксималне DVT 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 $>40-50 \times 10^9/L$. Ако се сматра да је ризик од прогресије тромбозе низак (нпр. >30 дана од тромбоемболијског догађаја, дистална DVT, изолована субсегментна ПЕ), може се размотрити средња до профилактичка доза LMWH уз привремену обуставу њене примене ако је број тромбоцита $<25 \times 10^9/L$. Код пацијената са бројем тромбоцита $>50 \times 10^9/L$ треба размотрити пуне терапијске дозе антикоагулантне терапије. У студијама AVERT (34) и CASSINI (35) пацијентима са бројем тромбоцита ≥ 50

$\times 10^9/L$ била је дозвољена примена тромбoproфилаксе, односно ти пацијенти су били укључени у ове две поменуте клиничке студије (3). Недостају подаци о употреби ДОАК за лечење САТ 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 (*Single Antiplatelet Therapy, SAPT*) или двојне антиагрегационе терапије (*Dual Antiplatelet Therapy, DAPT*). Примена ниских доза Аспирина, иреверзибилног инхибитора тромбосана А2, референтна је терапија у секундарној превенцији рекурентних великих кардиоваскуларних (КВ) догађаја или КВ смрти код пацијената са претходним акутним инфарктом миокарда (АИМ), реваскуларизацијом, шлогом, транзијентним 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 $>50 \times 10^9/L$ могућа је примена ниских доза Аспирина као *SAPT* (183,184). Уколико је број тромбоцита $25-50 \times 10^9/L$, примена *SAPT* ниским дозама Аспирина је могућа уз опрез уколико постоји висок ризик од КВ догађаја, док се примена *SAPT* не препоручује у случају тромбоцитопеније $<25 \times 10^9/L$ (183,185).

DAPT у секундарној превенцији можданој удара (акутни мождани удар и ТИА) и код пацијената са АКС након имплантације стента

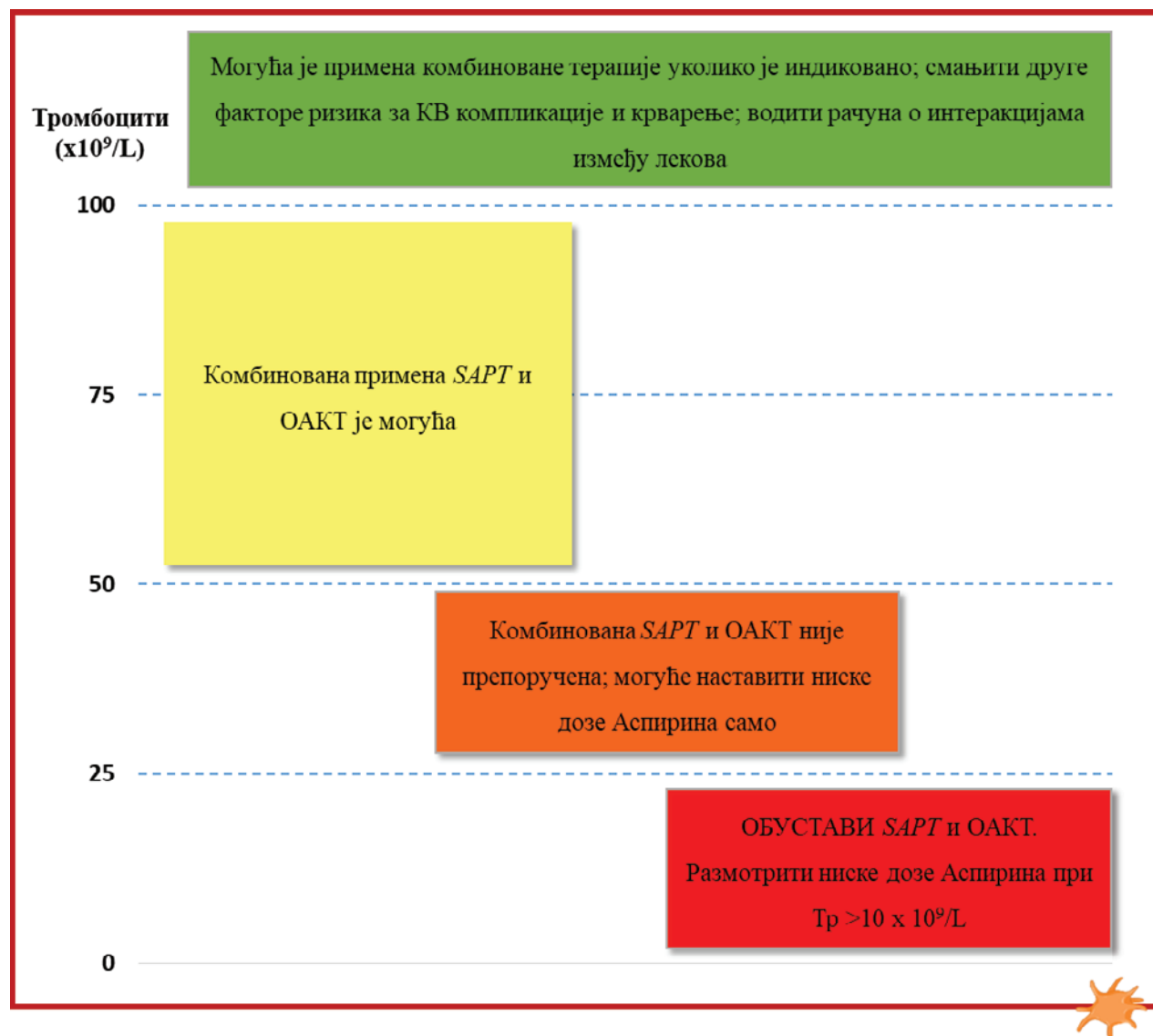
Неколико мултицентричних РКС које су обухватале пацијенте са акутним минор исхемијским ударом или високо ризичном ТИА показало је значајно смањење рекурентности уколико се примени *DAPT* са клопидогрелом или тикагрелором у поређењу са *SAPT* ниским дозама Аспирина (186–188). Код тромбоцита $>75 \times 10^9/L$ препоручена је примена *DAPT* са клопидогрелом током 21 дана након исхемијског догађаја, након чега се наставља *SAPT* Аспирином у дози од 75 mg (183). Иста препорука важи уколико су тромбоцити $50-75 \times 10^9/L$, али под условом да не постоје додатни ризици од крварења (183). Код тромбоцитопеније $25-50 \times 10^9/L$ препоручена је само *SAPT* Аспирином, док се ни то не предлаже ако су тромбоцити $<25 \times 10^9/L$ (183).

Како пацијенти са АКС и примарном перкутаном коронарном интервенцијом (*Percutaneous Coronary Intervention, PCI*) имају већи ризик од раних рекурентних исхемијских догађаја (нпр. тромбоза стента) у односу на хроничне коронарне синдроме, водичи препоручују примену *DAPT* током 12 месеци и то примену потентних $P2Y_{12}$ инхибитора (прасугрел и тикагрелор) (180). Ипак, код пацијената са малигнитетом тромбоцитопенија може бити ограничавајући фактор. Код пацијената са тромбоцитима $<100 \times 10^9/L$ не предлаже се примена снажних $P2Y_{12}$ инхибитора (прасугрел и тикагрелор), осим у случају броја тромбоцита $75-100 \times 10^9/L$ и високог тромбозног а ниског ризика од крварења (183). У свим осталим ситуацијама, код пацијената са тромбоцитопенијом код којих се примењује *DAPT* саветована је примена клопидогрела. *DAPT* је могуће применити када су тромбоцити $>50 \times 10^9/L$, с тим што је трајање *DAPT* могуће смањити на шест месеци уколико је пласиран стент са ослобађањем лека (183). Код тромбоцита $25-50 \times 10^9/L$ предлаже се обустава *DAPT* и примена *SAPT* Аспирином (183,184), док се код тромбоцитопеније $<25 \times 10^9/L$ предлаже обустава и *SAPT*. Изузетак јесу само пацијенти са веома високим КВ ризиком код којих је, уз велики ризик, могуће размотрити увођење *SAPT* Аспирином већ при тромбоцитима $>10 \times 10^9/L$ (183,184).

Комбинована примена антиагрегационе и антикоагулантне терапије

У случају тромбоцита $50-100 \times 10^9/L$, препоручена је примена *SAPT* (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 *PCI* или аорто-коронарног бајпаса или пацијент има коронарну болест која не захтева *PCI*, не саветује се примена *SAPT* већ само наставак ОАКТ (183). У случају

тромбоцитопеније $25\text{--}50 \times 10^9/\text{L}$, примена комбиноване ОАКТ и *SAPT* се не препоручује, већ се предлажу само ниске дозе Аспирина (183). Код пацијената са тромбоцитима $<25 \times 10^9/\text{L}$ предлаже се чак и обустава Аспирина. Изузетак су пацијенти код којих постоји висок КВ ризик, те је могуће применити Аспирин ако су тромбоцити $>10 \times 10^9/\text{L}$ (183). С обзиром да су пацијенти са тумором и тромбоцитопенијом који имају индикацију за ОАКТ и антиагрегациону терапију у значајном ризику од крварења, циљ је да се тај ризик умањи. То је могуће постићи скраћењем трајања конкомитантне терапије или применом ДАОК уместо ВКА или клопидогрела уместо снажних инхибитора $P2Y_{12}$ (189). Све наведене препоруке везане за тромбоцитопенију и антиагрегациону терапију потребно је 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).

5.5. Трудноћа

Малигнитет се дијагностикује у око 1 од 1000 трудноћа (190). И активни малигнитет и трудноћа представљају индивидуалне факторе ризика за развој ВТЕ. Недавно објављени систематски преглед и метаанализа (191) која је обухватила 5.928 гравидних пацијенткиња са активним малигнитетом дошли су до закључка да трудноћа са активним малигнитетом представља значајно већи ризик од ВТЕ у поређењу са ризиком од ВТЕ порекла трудноће. Имајући у виду овај податак,

тромбопрофилактика 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 предлагемо употребу *LMWH* за лечење дијагностикованог ВТЕ као и за опцију фармаколошке тромбопрофилактике (3).

5.6. Тумори мозга

Пацијенти са туморима мозга имају једну од највећих инциденција ВТЕ, која се углавном креће у распону од 15% до 20%, па чак и до 30% код пацијената са глиобластомом (6,192,193). Код ових пацијената ризик од ВТЕ додатно се повећава непокретношћу пацијента, неурохируршким процедурама и лечењем кортикостероида и хемиотерапијом (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, карциномом бубрежних ћелија и хориокарциномом) (168,193–195). Закључак недавне метаанализе је да терапијске дозе антикоагулантне терапије треба размотрити код пацијената са ВТЕ и туморима мозга како би се смањио ризик од рекурентног ВТЕ, а прелиминарни подаци сугеришу да су и *LMWH* и ДОАК валидне терапијске опције са сличним профилем сигурности (196,197) те да се за лечење дијагностикованог ВТЕ код пацијената са тумором мозга могу користити *LMWH* или ДОАК. Саветује се постоперативно отпочињање примене *LMWH* или *UFH* за превенцију ВТЕ код пацијената са тумором мозга који су подвргнути неурохирургији, док се примарна фармаколошка профилакса ВТЕ не препоручује се код медијално лечених пацијената са тумором мозга који нису подвргнути неурохируршкој операцији (3).

Препорука	Класа	Ниво
Код пацијената са <i>CAT</i> и умереним оштећењем бубрежне функције (<i>CrCl</i> 30-60 mL/min) саветује се примена <i>LMWH</i> или ДОАК.	√	Ц
Код пацијената са <i>CAT</i> и тешким оштећењем бубрежне функције (<i>CrCl</i> <30 mL/min) размотрити примену <i>UFH</i> уз могућност превођења на ВКА, или примену <i>LMWH</i> са дозом прилагођеном нивоу активности анти-Ха за лечење <i>CAT</i> .	√	Ц
Код пацијената са екстремном телесном масом (>120 kg или <i>BMI</i> >40 kg/m ²) саветује се израчунавање дозе <i>LMWH</i> на основу стварне телесне масе особе, без ограничења максималне дозе. ДОАК треба опрезно користити код пацијената телесне масе >120 kg.	IIb	Ц
Код пацијената са перзистентном тешком тромбоцитопенијом (<50 x 10 ⁹ /L) и акутним ВТЕ који имају висок ризик од прогресије тромбозе, пуне терапијске дозе антикоагулантне терапије могу се размотрити у комбинацији са трансфузијама тромбоцита, са циљем да број тромбоцита буде >40-50 x 10 ⁹ /L.	√	Ц
Код пацијената са перзистентном тешком тромбоцитопенијом (<50 x 10 ⁹ /L) и акутним ВТЕ, који имају низак ризик од прогресије тромбозе може се размотрити средња до профилактичка доза <i>LMWH</i> уз привремену обуставу њене примене ако је број тромбоцита <25 x 10 ⁹ /L.	√	Ц

Код свих пацијената са тромбоцитима $>50 \times 10^9/L$ могућа је примена ниских доза Аспирина као <i>SAPT</i> .	IIa	B
Уколико је број тромбоцита $25-50 \times 10^9/L$, примена <i>SAPT</i> ниским дозама Аспирина је могућа уз опрез уколико постоји висок ризик од КВ догађаја.	IIb	C
У случају тромбоцитопеније $< 25 \times 10^9/L$, примена <i>SAPT</i> се не препоручује.	√	C
Код тромбоцита $>75 \times 10^9/L$ препоручена је примена <i>DAPT</i> са клопидогрелом током 21 дана након исхемијског догађаја, након чега се наставља <i>SAPT</i> Аспирином у дози од 75 mg.	√	C
Уколико су тромбоцити $50-75 \times 10^9/L$, препоручена је примена <i>DAPT</i> са клопидогрелом током 21 дана након исхемијског догађаја, након чега се наставља <i>SAPT</i> Аспирином у дози од 75 mg, али под условом да не постоје додатни ризици од крварења.	√	C
Код тромбоцитопеније $25-50 \times 10^9/L$ препоручена је само <i>SAPT</i> Аспирином, док се ни ово не предлаже ако су тромбоцити $<25 \times 10^9/L$.	√	C
Код пацијената са тромбоцитима $<100 \times 10^9/L$, не предлаже се примена снажних P2Y ₁₂ инхибитора (прасугрел и тикагрелор), осим у случају броја тромбоцита $75-100 \times 10^9/L$ и високог тромбозног а ниског ризика од крварења.	IIb	C
У свим осталим ситуацијама, код пацијената са тромбоцитопенијом код којих се примењује <i>DAPT</i> саветована је примена клопидогрела.	IIb	C
<i>DAPT</i> је могуће применити када су тромбоцити $>50 \times 10^9/L$, с тим што је дужину <i>DAPT</i> могуће смањити на шест месеци уколико је пласиран стент са ослобађањем лека. За ову препоруку је неопходна сагласност кардиолога.	√	C
Код тромбоцита $25-50 \times 10^9/L$ предлаже се обустава <i>DAPT</i> и примена <i>SAPT</i> Аспирином, осим уколико не постоји веома висок ризик за развој исхемије.	IIb	C
Код тромбоцитопеније $<25 \times 10^9/L$ предлаже се обустава и <i>SAPT</i> , осим код пацијената са веома високим КВ ризиком, код којих је могуће размотрити увођење <i>SAPT</i> Аспирином већ при тромбоцитима $>10 \times 10^9/L$.	IIb	C
У случају да су тромбоцити $50-100 \times 10^9/L$, препоручена је примена <i>SAPT</i> (клопидогрел) са ДОАК (пре него ВКА) код пацијената са било којом индикацијом за ОАКТ (ВТЕ, АФ) и то након једног месеца од АКС и једне недеље након коронарне реваскуларизације због хроничног коронарног синдрома. Уколико пацијент има индикацију за ОАКТ, а прошло је више од годину дана од <i>PCI</i> или аорто-коронарног бајпаса или пацијент има коронарну болест која не захтева <i>PCI</i> , не саветује се примена <i>SAPT</i> већ само наставак ОАКТ.	√	C

У случају тромбоцитопеније $25-50 \times 10^9/L$, примена комбиноване ОАКТ и <i>SAPT</i> се не препоручује већ се предлажу само ниске дозе Аспирина.	✓	Ц
Код пацијената са тромбоцитима $<25 \times 10^9/L$ предлаже се обустава и Аспирина. Изузетак су они пацијенти код којих постоји висок КВ ризик, код којих је могуће применити Аспирин ако су тромбоцити $>10 \times 10^9/L$.	✓	Ц
С обзиром на познату контраиндикацију за примену ВКА и ДОАК током трудноће, код трудница са малигнитетом предлаже се употреба <i>LMWH</i> за лечење дијагностикованог ВТЕ, као и за опцију фармаколошке тромбопрофилактике.	✓	Ц
За лечење дијагностикованог ВТЕ код пацијената са тумором мозга могу се користити <i>LMWH</i> или ДОАК.	ПБ	Ц

6. ИНТЕРАКЦИЈЕ МЕЂУ ЛЕКОВИМА

LMWH је ефикаснији у спречавању рецидивантног ВТЕ код пацијената са малигнитетом у поређењу са лековима из групе ВКА. Зато су *LMWH* и ВКА и постали основна терапија *CAT*, све до употребе ДОАК (198,199). Међутим, интеракције између лекова (*Drug-Drug Interaction, DDI*) који се користе у тромбопрофилактичке сврхе и антинеопластичних лекова још један су од проблема и разлога за забринутост приликом употребе ВКА код пацијената са малигнитетом (199). Будући да варфарин остварује интеракције са многим лековима, важно је контролисати *DDI*. Варфарин има већи број *DDI* у односу на еноксапарин (23% наспрам 8,2%) и последица су метаболизма варфарина посредством већег броја цитохром П450 (CYP) ензима (првенствено 2C9), док метаболизам еноксапарина није повезан са системом ензима CYP (200,201). Такође, утицај исхране богате витамином К на коагулациони одговор код пацијената лечених ВКА и даље је 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 је неопходно проверити интеракције за сваки лек који није обухваћен овим текстом/табелом у сажетку карактеристика лека (*Summary of Product Characteristics, SmPC*) или на следећим интернет страницама:

<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	А	Ц	Х	Х	Д
Гефитиниб	А	Ц	А	А	А
Ензалутамид	А	Д	Д	Д	Ц
Иматиниб	А	Д	Ц	Ц	А
Кабозантиниб	А	Ц	Ц	А	А
Кризотиниб	А	Б	Ц	Ц	А

Лек	Еноксапарин	Варфарин	Апиксабан	Ривароксабан	Ендоксабан
Ленватиниб	А	Ц	А	А	А
Лорлатиниб	А	Ц	Ц	Ц	Д
Осимертиниб	А	А	Б	Б	Ц
Регорафениб	А	Ц	А	А	А
Рибоциклиб	А	А	Ц	Ц	А
Рукапариб	А	Ц	А	А	А
Сорафениб	А	Ц	А	А	А
Тамоксифен	А	Х	А	А	А

Легенда: А – нема познатих интеракција; Б – нема потребе за акцијом; Ц – пратити терапију; Д – размотрити модификацију терапије; Х – избегавати комбинацију.

6.1. Варфарин

Варфарин има преко 200 идентификованих интеракција са другим лековима, од којих за неке постоји ограничен број доказа, тако да лекар мора да препозна клинички релевантне интеракције и научи како да њима управља. Реакција пацијента на варфарин је крајње 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 CYP3A4. Мање потентни Р-варфарин се метаболише путем CYP1A2 и CYP3A4, а мањим делом и путем CYP2C19. Клинички најзначајније интеракције се остварују са лековима који инхибирају односно индукују ензиме CYP који су укључени у метаболизам како С-варфарина тако и Р-варфарина (201,202).

Инхибитори

Клинички значајне интеракције са инхибиторима CYP450, како по интензитету тако и по пратећим бројем/нивоом доказа, означене су као „ФАБ-4”: флуконазол (и остали орални азоли), амиодарон, сулфаметоксазол-триметоприм и метронидазол. Флуконазол утиче на метаболизам С-варфарина инхибицијом CYP2C9 и CYP3A4, као и на метаболизам Р-варфарина путем CYP2C19, што се манифестује повишеним *INR*-ом и резултира 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 како С-варфарина тако и Р-варфарина. У циљу смањења ризика за развој наведене интеракције препоручује се смањење дозе варфарина (203). Сулфаметоксазол је једна од компоненти лека сулфаметоксазол-триметоприма, такође позната по инхибицији метаболизма С-варфарина и избацивању варфарина са места везивања за протеине, чиме се повећава *INR* и ризик од крварења. Поред тога, метронидазол утиче на повећање вредности *INR*-а и појаву крварења због инхибиције метаболизма С-варфарина.

Индуктори

Лекови који индукују активност ензима CYP2C9, CYP3A4 и, у мањој мери, CYP1A2, заправо могу смањити ефикасност варфарина и изложити пацијенте ризику од тромбозе (201). Добро познати индуктори ензима, попут рифампицина и карбамазепина, могу изазвати значајно смањење *INR*-а и повећање потребе 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 и 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 три до пет 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, препоручује се праћење *INR*-а трећег, четвртог и петог дана терапије, а тај временски период је оквир за почетак видљивог пораста *INR*-а. Прилагођавање дозе варфарина и праћење *INR*-а такође се препоручују током времена трајања интеракције та два лека (203). Прекид инхибиције ензима је сличан као и почетак, и пацијенти генерално могу наставити са претходно стабилном дозом варфарина након обуставе примене инхибитора ензима. За амиодарон се препоручује стратегија праћење *INR*-а недељу дана након почетка амиодарона, а затим једном недељно док вредности *INR* не буду стабилне. Интеракције са индукторима углавном захтевају другачији приступ, с обзиром на одложено време настанка и престанка интеракције (201). Интеракција са рифампицином се може манифестовати већ неколико дана након почетка терапије тим леком с обзиром на његово релативно кратко полувреме елиминације, а због величине/интензитета интеракције потребно је да прође више недеља пре стабилизације *INR*-а. Након престанка узимања рифампицина треба очекивати значајно повишење *INR*-а. Управо зато је код неких пацијената потребно повећати дозе варфарина за преко 50% након почетка увођење рифампина. Такође, слично смањење дозе варфарина потребно је и након престанка примене рифампицина. Није неуобичајено прописати дозу варфарина од 20 до 25 mg/дан када се овај лек прописује заједно са рифампицином. Приликом увођења рифампицина, добра стратегија управљања овом интеракцијом треба да подразумева често праћење *INR*-а (два пута недељно) уз повећања дозе варфарина. Сличну, односно обрнуту, стратегију треба применити при престанку примене рифампицина уз смањење дозе варфарина (203).

Карбамазепин је један од потентних индуктора. Због свог дугог полувремена елиминације, он не изазива моменталну индукцију, већ се она развија током неколико недеља. Уз истовремену примену карбамазепина потребно је повећање дозе варфарина и за до 49%. Управљање интеракцијом карбамазепин-варфарин подразумева праћење *INR*-а једном недељно, уз повећање дозе варфарина након почетка и њеним 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 *INR*-а и потенцијално смањено број посета лекару због праћења *INR*-а. Треба знати да неће сви пацијенти реаговати на исти начин, а емпиријско прилагођавање дозе код пацијента који не реагује може за последицу имати нерегуларне вредности *INR*-а. Адекватно време праћења *INR*-а и прилагођавање дозе варфарина требало би да буду темељ управљања интеракцијом варфарина с леком (203).

Требало би и друге факторе узети у обзир при управљању интеракција варфарина са антимикробним лековима. На пример, акутна инфекција сама по себи може повећати *INR* код пацијената на варфарину, независно од интерактивног потенцијала антимикробне терапије. То може бити резултат реакције организма на акутну инфекцију или смањење уноса витамина К путем исхране због болести, малаксалости или промена у апетиту. На крају, за пацијенте са нестабилним *INR*-ом због честог увођења/обуставе интерактивног лека, алтернативна стратегија може бити тражење другог неинтерактивног лека за лечење пратећег коморбидитета. Клиничар би могао размотрити и превођење 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/CYP3A4) и Р-варфарин (CYP1A2/CYP3A4/CYP2C19) (201,203)

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

6.2. Директни орални антикоагуланси

ДОАК су категоризовани у две главне групе, и то инхибитори фактора Ха (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). CYP3A4 метаболише ривароксабан и апиксабан, међутим, едоксабан показује минималну интеракцију са овим ензимом, док дабигатран не показује никакву интеракцију. На дејство свих ДОАК утиче истовремена употреба лекова који делују на П-гликопротеин (П-гп). Код пацијената који започињу терапију лековима из групе ДОАК треба узети у обзир и то да ли пацијент користи јаке инхибиторе CYP3A или П-гп. ДОАК такође показују интеракције са лековима за лечење малигнитета, иако су оне мање изражене код ВКА. ДОАК имају различиту стопу ступања у интеракције са антинеопластичним агенсима (204–206). ДОАК имају нумерички већу али не и статистички значајну стопу ступања у интеракције у поређењу са *LMWH*. Тако, истовремена употреба *LMWH* и тирозин киназних инхибитора (ТКИ) повећава ниво фактора Ха и повећава ризик од крварења. Показано је да и ТКИ повећавају ризик од крварења када се користе са свим антикоагулантним агенсима, и то не само са *LMWH* (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 поменутих лековима вероватно последица фармакодинамских интеракција (207) Ензалутамид и апалутамид су антиандрогени који се користе у лечењу карцинома простате истовремено индучују CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9 и П-гп (208). Због ових фармаколошких својстава ефикасност

ДОАК може бити смањена, па се стога не препоручује истовремена употреба ових хормонских агенаса са ДОАК. Едоксабан може бити опција ако се ДОАК употребљавају код пацијената оболелих од канцера који истовремено користе јаке индукторе или инхибиторе СYP3A4.

Сваки ДОАК је супстрат за П-гп, ефлуксни транспортер, који се између осталог налази у слузници црева и који значајно утиче на фармакокинетику ових лекова, 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 аписабан се метаболишу посредством ензима СYP у јетри (209). Утицај индуктора односно инхибитора на ензиме СYP у јетри такође утиче на фармакокинетику и терапијску ефикасност ДОАК. Оштећење функције бубрега утиче и на елиминацију ових лекова, па је потребно познавати ефекте индуктора/инхибитора на апсорпцију, дистрибуцију и метаболичке промене изазване интеракцијама лек-лек. У последње време се у упутствима за лекове све чешће могу срести информације о лековима који инхибирају П-гп и снажно инхибирају СYP3A4 (200,204–206).

Инхибитори

Интеракције инхибитора П-гп и СYP3A4 нису лаке за процену. У упутствима за употребу ривароксабана и аписабана наводи се да су релевантни само лекови који инхибирају П-гп и снажно инхибирају СYP3A4. 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, и карактеристике пацијента (старија животна доб, ниска телесна маса, инсуфицијенција бубрега или јетре) доводе до пораста концентрације прописаног ДОАК независно од интеракција са другим лековима. У присуству интеракција са другим лековима ове карактеристике пацијената могу имати адитивни карактер (200,204–206).

Индуктори

Сви лекови из групе ДОАК подлежу интеракцијама са индукторима П-гп, док ривароксабан и аписабан подлежу интеракцијама са индукторима СYP3A4 попут карбамазепина. Објављени случајеви интеракција имају за последицу суптерапеутске нивое дабигатрана, углавном без развоја тромбозе. Управо зато упутство за употребу сваког ДОАК саветује избегавање његове истовремене примене са индукторима П-гп и СYP3A4 (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 интерактиван лек може заменити алтернативним леком који не ступа у интеракције; (б) да ли је пацијент вољан и способан да пређе на варфарин; и (в) да ли је изводљиво раздвајање дабигатрана и лека са инхибиторним потенцијалом П-гп за два сата. Ово може бити стратегија заобилазке интеракције са П-гп. Наведена стратегија је заснована на претпоставци да је дабигатран етексилат (пролек дабигатрана) супстрат за П-гп, иако сам дабигатран то није. Раздвајањем примене дабигатрана етексилата од примене инхибитора П-гп омогућава се довољно времена за апсорпцију дабигатрана етексилата, за разлику од његових повећаних нивоа апсорпције у присуству инхибитора П-гп. Ова стратегија није ефикасна за било који други лек из групе ДОАК осим дабигатрана (200,204–206).

Терапијско праћење концентрација лека (*Therapeutic Drug Monitoring, TDM*) у крви у циљу процене интеракције лекова и потенцијалног прилагођавања дозе има неколико ограничења. Пре свега, *TDM* није широко доступан, а чак и ако јесте не постоји довољно података о томе када треба применити *TDM*, није дефинисано време када треба узети лабораторијски узорак, није утврђен терапијски опсег за све ДОАК, нити је терапијским протоколима прецизно дефинисано прилагођавање дозе. За интеракције ДОАК са индукторима препоруке су генерално доследне: наведену

комбинацију треба избегавати због смањења концентрација ДОАК-а у плазми и последичног губитка њихове терапијске ефикасности (200,204–206).

6.3. Фармакодинамске интеракције

Упркос чињеници да су истраживања усмерена на фармакокинетичке интеракције, 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, и то за 2–4 пута. Оно по чему се разликује интеракција варфарина са антиагрегационим лековима је то што у присуству антиагрегационе терапије *INR* често остаје непромењен, те се та интеракција не може избећи никаквим прилагођавањем дозе варфарина, као ни појачаним лабораторијским праћењем. Употреба аспирина је 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 како антиагрегационе тако и антикоагулантне терапије, процена других фактора ризика за развој крварења, као и обустава једне од наведених терапија, представљају добар начин да се избегну фармакодинамске интеракције (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 узрокују крварења у мањој мери 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 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. Треба размотрити и 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 НСАИЛ, размотрити употребу селективних инхибитора циклооксигеназе-2 или увођење гастропротективних лекова.
ССРИ Величина 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 веома је сложено и захтева препознавање клинички значајних интеракција, познавање метаболичких путева и путева елиминације лекова који ступају у интеракције, као и разумевање механизма настанка интеракција, како би се обезбедила континуирана сигурност и безбедност примене лекова који ступају у интеракције. Да би се постигао заједнички циљ, неопходан је мултидисциплинаран тим већег броја специјалиста, али и активно учешће самог пацијента.

7. 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, Bandy 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, Mellekjær 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, Tagalakakis 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 JJ, 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. Sterbiling 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 JJ, 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 JJ. 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, Tsoiakian IG, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Yosuco 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, Hallböök 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-Ismael MY, Ahuja SP. Central venous catheter-related thrombosis in children and adults. *Thromb Res*. 2020 Mar;187:103–12.
102. Boddi M, Villa G, Chiostrì 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 <sc>d</sc>-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, NiMhuirheartaigh 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 Cardio-vasc 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, ALWASAIID 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, Yosunico 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, Verschuur 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 JJ, 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 JJ, 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. Hellfritsch 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.

