

**NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)**

# 癌症相关 静脉血栓栓塞症

Version 1.2017 — June 23, 2017

**NCCN.org**

**Continue**



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

# NCCN Guidelines Version 1.2017 Panel Members

## 癌症相关静脉血栓栓塞症

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

**Michael B. Streiff, MD/Chair ‡**  
The Sidney Kimmel Comprehensive  
Cancer Center at Johns Hopkins

**Bjorn Holmstrom, MD †/Vice-Chair**  
Moffitt Cancer Center

**Aneel Ashrani, MD ‡**  
Mayo Clinic Cancer Center

**Paula L. Bockenstedt, MD ‡**  
University of Michigan  
Comprehensive Cancer Center

**Carolyn Chesney, MD ‡**  
St. Jude Children's Research Hospital/  
The University of Tennessee Health  
Science Center

**John Fanikos, RPH, MBA Σ**  
Dana-Farber/Brigham and Women's  
Cancer Center

**Randolph B. Fenninger, JD ¥**  
National Blood Clot Alliance

**Annemarie E. Fogerty, MD ‡ †**  
Massachusetts General Hospital  
Cancer Center

**Shuwei Gao, MD †**  
The University of Texas  
MD Anderson Cancer Center

**Samuel Z. Goldhaber, MD λ**  
Dana-Farber/Brigham and Women's  
Cancer Center

**NCCN**  
**Anita Engh, PhD**  
**Karin G. Hoffmann, RN, CCM**

[NCCN Guidelines Panel Disclosures](#)

**Krishna Gundabolu, MD ‡**  
Fred & Pamela Buffett Cancer Center

**Paul Hendrie, MD, PhD ‡**  
Fred Hutchinson Cancer Research Center/  
Seattle Cancer Care Alliance

**Alfred Lee, MD, PhD ‡**  
Yale Cancer Center/Smilow Cancer Hospital

**Jason T. Lee, MD ¶ λ**  
Stanford Cancer Institute

**Janelle Mann, MD Σ**  
Siteman Cancer Center at Barnes-Jewish Hospital  
and Washington University School of Medicine

**Brandon McMahon, MD ‡**  
University of Colorado Cancer Center

**Michael M. Millenson, MD ‡ † †**  
Fox Chase Cancer Center

**Lalitha Nayak, MD, DO, PhD, RN ‡**  
Case Comprehensive Cancer Center/  
University Hospitals Seidman Cancer Center and  
Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute

**Thomas L. Ortel, MD, PhD ‡**  
Duke Cancer Institute

**Sadat Ozair, MD ‡**  
Roswell Park Cancer Institute

**Rita Paschal, MD ‡**  
University of Alabama at Birmingham  
Comprehensive Cancer Center

**Sanford Shattil, MD ‡**  
UC San Diego Moores Cancer Center

**Tanya Siddiqi, MD ‡**  
City of Hope Comprehensive Cancer Center

**Kristi J. Smock, MD ‡ ≠**  
Huntsman Cancer Institute  
at the University of Utah

**Gerald Soff, MD ‡**  
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

**Tzu-Fei Wang, MD ‡**  
The Ohio State University Comprehensive  
Cancer Center - James Cancer Hospital  
and Solove Research Institute

**Eliot Williams, MD ‡**  
University of Wisconsin  
Carbone Cancer Center

**Anaadriana Zakarija, MD ‡**  
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer  
Center of Northwestern University

φ Anesthesiology  
¶ Surgery/Surgical oncology  
‡ Hematology/Hematology oncology  
Σ Pharmacology/Pharmacy  
† Medical oncology  
λ Cardiology  
† Internal medicine  
# Nursing  
¥ Patient advocacy  
≠ Pathology  
\* Discussion section writing member

**Continue**

NCCN癌症相关的静脉血栓栓塞症专家组成员

指南更新汇总

住院患者静脉血栓栓塞预防 (VTE-1)

急性浅静脉血栓形成 (SVT-1)

急性深静脉血栓形成 (DVT-1)

急性肺栓塞 (PE-1)

肝素诱导的血小板减少症 (HIT-1)

内脏静脉血栓 (SPVT-1)

癌症患者VTE危险因素 (VTE-A)

预防性或治疗性抗凝治疗的禁忌证以及物理预防的禁忌证 (VTE-B)

化疗引起的血小板减少症患者VTE抗凝治疗管理 (VTE-C)

住院/门诊患者的预防性抗凝治疗 (VTE-D)

静脉血栓栓塞的抗凝治疗 (VTE-E)

抗凝逆转 (VTE-F)

决定不治疗需要考虑的因素 (VTE-G)

治疗性抗凝失败 (VTE-H)

血栓溶解剂 (VTE-I)

溶栓治疗的适应症和禁忌证 (VTE-J)

围手术期抗凝的管理以及抗血栓形成的治疗 (PMA-1)

出血风险评估表 (PMA-A)

动脉与静脉血栓的栓塞风险评估 (PMA-B)

围手术期抗凝管理指南 (PMA-C)

**临床试验:** NCCN认为任何癌症患者的最佳治疗是在一项临床试验中。特别鼓励参与临床试验。

在线寻找NCCN成员机构的临床试验, 点击此处:

[nccn.org/clinical\\_trials/physician.html](http://nccn.org/clinical_trials/physician.html).

**NCCN证据与共识等级:** 所有的推荐均是2A类除非另作说明。

见NCCN证据与共识等级。

NCCN指南®是证据的一个说明以及专家们对目前公认治疗方法的观点共识。任何临床医生试图应用或参考NCCN指南应该在具体的临床情况下独立进行医学判断来确定患者的护理或治疗。国立综合癌症网络® (NCCN®) 对任何有关其内容、使用或应用不作任何告知或担保并且对以任何方式的应用或使用不承担任何责任。NCCN指南版权属于国立肿瘤综合网络®。版权所有。NCCN指南及图解未经NCCN书面同意不得以任何形式转载。©2017。

2017第1版的NCCN癌症相关静脉血栓栓塞症指南自2016第1版的更新包括：

## 概要

- 关于影像学，整个指南增加了病变部位解剖学和对对比剂的使用。

## 静脉血栓栓塞

### VTE-1

#### ●初始预防

- ▶删除了“分级加压弹力袜”±作为初级预防一个选择。
- ▶脚注“b”修订为：“见预防性或治疗性抗凝治疗禁忌症（VTE-B）。见化疗引起的血小板减少症患者VTE抗凝治疗管理（VTE-C）”±（同样适用于DVT-2、DVT-3、PE-2和SPVT-2）
- ▶脚注“d”修订为：“间歇充气压力泵装置是首选的优于分级加压弹力袜。患者应该恰当衡量长筒袜并监测不良反应包括皮肤溃疡，特别是有外周神经病的丧失活动能力的患者。见物理预防的禁忌症（VTE-B）。（CLOTS协作试验。柳叶刀2009。一项多中心随机对照试验。Lancet 2013;382:516-524，以及大腿长度的分级加压弹力袜对降低卒中后深静脉血栓风险的效果（CLOTS试验1）：一项多中心随机对照试验。柳叶刀2009. 373: 1958-1965.）”

### SVT-1

- 广泛修订了“急性浅静脉血栓形成（SVT）”。

## 急性深静脉血栓形成（DVT）

### DVT-1

#### ●诊断

- ▶路径陈述修订为：“±偶发的出乎意料的深静脉血栓形成”（同样适用于PE-1）
- 检查/影像学
  - ▶从静脉超声中删除了对于“偶发的DVT”检查（脚注路径），脚注“a”：（脚注路径），脚注“a”从静脉超声中删除：“在高度怀疑深静脉血栓且没有禁忌症的病例中，等待影像结果的同时考虑启动早期抗凝，”用新的脚注“b”代替：“如果最初的影像学结果不确定，则考虑静脉超声以确定诊断。”

#### ●其他影像学

- ▶删除了静脉影像学下的一个项目：“静脉造影”

### DVT-2

- 广泛修订了“急性深静脉血栓形成（DVT）”。

### DVT-3

#### ●检查/影像学

- ▶第1项修订为：“静脉双功超声”
- ▶第2项修订为：“静脉增强CT/MRI”
- ▶第3项增加了：“磁共振静脉增强成像（MRV）”
- ▶第4项修订为：“X线静脉增强造影”

#### ●治疗

- ▶脚注“1”修订为：“对于初始治疗、即使是有症状的深静脉血栓（DVT）患者，倘若导管是必需的、还有用且无感染，不除去导管抗凝是首选方案。关于恰当的抗凝持续时间的临床证据非常少。推荐的抗凝持续时间取决于患者对抗凝剂的耐受性、抗凝效果和导管情况。在血流不畅、症状持续或血栓未解决的患者中，考虑更长时间的抗凝治疗。如果抗凝和/或拔除导管凝块或症状消失，则考虑持续时间较短的抗凝治疗。”

## 急性肺栓塞（PE）

### PE-1

#### ●诊断

- ▶临床怀疑肺栓塞（PE）下的第4项修订为：“O<sub>2</sub>饱和度降低低氧血症”

#### ●影像学

- ▶第3项增加了：“磁共振对比剂血管造影”
- ▶第4项修订为：“通气/灌注（VQ）扫描（肺扫描）如果CT血管造影（CTA）禁忌（如果患者有如肾功能不全、或对比剂过敏预防难以处理过敏）”

### PE-2

- 广泛修订了“急性肺栓塞（PE）”。

2017第1版的NCCN癌症相关静脉血栓栓塞症指南自2016第1版的更新包括：  
[肝素诱导的血小板减少症\(HIT\)](#)

### HIT-1

#### ● 肝素诱导的血小板减少症的诊断与治疗

▶脚注“b”修订为：“该4T评分尚未在癌症患者中验证，因此其实用性可能较差，特别是对于正在接受化疗、具有血小板减少其他可能因素的患者。”

#### ▶ 低（4T评分<4）路径

◇脚注“c”修订为：“低”验前概率评分结合抗体检测阴性在排除肝素诱导的血小板减少症的诊断方面是有用的；测试阳性增加了对HIT的怀疑。4T评分<4的患者不太可能是HIT，因此在这些患者中常规HIT抗体检测可能是不明智的不推荐。在4T评分1-3的非癌症患者中，HIT风险很小但并不是没有，不过这未在癌症患者中验证。根据临床判断，在选择性患者中可能有正当理由HIT抗体检测并启动直接凝血酶抑制剂（DTI）或磺达肝素代替普通肝素/低分子肝素（UFH/LMWH）。”

◇第1项修订为：“~~权衡肝素与肠内直接凝血酶抑制剂（DTI）或磺达肝素以及考虑继续肝素继续普通肝素/低分子肝素（UFH/LMWH）的风险/收益~~”

◇第4项增加了：“在选择性患者中考虑HIT抗体检测”

●删除了脚注：“支持使用磺达肝素的数据是有限的：不过，在有经验的临床医生中，它通常用于低危患者的门诊管理。”

### HIT-2

#### ● HIT抗体阴性（ELISA）路径

▶HIT结果，第1个路径修订为：“HTI抗体SRA阴性”

▶HIT结果，第2个路径修订为：“HTI抗体SRA阳性”

▶第2项修订为：“如果临床怀疑/验前概率高或较初始HIT抗体检测升高，考虑重做HIT抗体检测（ELISA）”

▶脚注“d”增加了：“需要注意的是，4T评分尚未在癌症患者中验证。”

#### ● HIT抗体阳性（ELISA）路径

▶底部路径修订为：“在ELISA HIT抗体检测低度阳性以及验前概率评分中/高的情况下，考虑血清素释放试验（SRA）”

▶脚注“f”增加了：“ELISA HIT抗体检测的截断值可能根据使用的具体方法而异。”

### HIT-B 1 of 2

#### ● 直接凝血酶抑制剂（首选）：

▶阿加曲班，第1项修订为：“阿加曲班（肝功能正常者半衰期45分钟；aPTT比值1.5–3×初始基线值不超过100秒）”

▶比伐卢定，第2项修订为：“比伐卢定（肾功能正常者半衰期25分钟；aPTT比值1.5–2.5×初始基线值）”

▶脚注“3”修订为：“处方信息：阿加曲班注射液，只能用于静脉输液。2016；Lewis BE, 等。阿加曲班抗凝治疗肝素诱导的血小板减少症患者。Arch Intern Med 2003;163:1849–1856.”

▶脚注“5”增加了：“Joseph L, 等。比伐卢定用于确诊或疑似肝素诱导的血小板减少症患者的治疗。J Thromb Haemost 2014; 12: 19044-1053.”

### 内脏静脉血栓(SPVT)

#### SPVT-2

●修订了：“考虑经导管溶栓药物-机械血栓切除术”贯穿整页。

●脚注“c”关于抗凝禁忌症修订为：“见预防性或治疗性抗凝治疗禁忌症(VTE-B)。见化疗引起的血小板减少症患者VTE抗凝治疗管理（VTE-C）。”

●考虑经导管药物-机械血栓切除术

▶脚注“f”修订为：“决定实施溶栓应该基于当地的可获得性/专业知识、血栓的位置以及出血风险。方案的选择应该根据学会的专业知识/偏好和介入放射学或血管外科同事一起制定。（见血栓溶解剂[VTE-I]）”

▶脚注“g”增加了：“见溶栓禁忌症(VTE-J)。”

2017第1版的NCCN癌症相关静脉血栓栓塞症指南自2016第1版的更新包括：

### 癌症患者静脉血栓栓塞危险因素

#### VTE-A 1 of 3

- 高危门诊化疗患者，具有下列危险因素；第2项修订为：“化疗前血小板计数~~>300,000~~ 350,000/微升”
- 脚注“2”增加了：“激素避孕药后与VTE风险增加有关：单纯孕酮注射剂和复方激素避孕药（含雌激素+孕激素）口服、透皮贴剂或阴道环。单纯孕酮避孕药口服或通过植入或宫内避孕器（IUDs）未明确证明增加普通人群VTE的风险，但可能会导致具有多重危险因素患者的VTE风险。（Tepper NK, 等。非口服联合激素避孕药与血栓栓塞：一项系统回顾。Contraception 2016; 94: 678-700)”

#### VTE-A 3 of 3

- 有症状的VTE风险；低、中、高危类别率修订为：“~~0.8–3%~~ 0.3–1.5%, ~~1.8–8.4%~~ 1.8–4.8%, ~~7.1–41%~~ 6.7–12.9%”
- 删除了脚注“1”的参考文献：“Tafur AJ, Kalsi H, Wysokinski WE, 等。癌症活跃与静脉血栓栓塞部位的相关性：一项以人群为基础的研究。Mayo Clin Proc 2011; 86: 25-30.”
- 脚注“2”修订为：“~~Kearney JC, Rossi S, Glinert K, Henry DH. 在门诊化疗的癌症患者中静脉血栓栓塞(VTE)与生存：VTE预测模型的一项回顾性图表评估。Blood 2009; 114: 摘要2503; Price LH, Nguyen MB, Pieozzi VJ, Kozarek RA. 胰腺癌门静脉血栓形成：自然发展过程、危险因素以及对病人管理的意义。2010-ASCO胃肠道癌症研讨会：摘要143; 和Ay C, Dunkler D, Marosi C, 等。癌症患者静脉血栓栓塞的预测。Blood 2010; 116: 5377–5382. Khorana AA, 等。癌症与凝血。《美国血液学杂志》2012; 87 Supp 1: S82–87. ”~~

#### VTE-B

- 预防性或治疗性抗凝治疗禁忌症
  - ▶“绝对”下的第1项修订为：“最近中枢神经系统(CNS)出血、~~颅内或脊髓病变~~ 高危出血出血性CNS转移”
  - ▶“相对”下的第9项增加了：“CNS转移”
  - ▶“相对”下的第10项增加了：“长期抗血小板治疗”
  - ▶脚注“1”增加了：一般来说，脑转移是抗凝治疗的一个相对禁忌症，除了由于转移部位、肿瘤类型或存在其他合并症的患者中，更需要谨慎。
  - ▶脚注“2”增加了：“见化疗引起的血小板减少症患者VTE抗凝治疗管理(VTE-C)”
  - ▶脚注“6”增加了：“对于长期抗血小板治疗的患者需要重新评估抗血小板治疗，如果有可能，中止/降低抗血小板治疗的剂量。”

#### VTE-B continued

- ▶脚注“7”修订为：“使用分级加压弹力袜（GCS），皮肤溃疡与伤口更不确定的常见。”

#### VTE-C

- “化疗引起的血小板减少症患者VTE抗凝治疗管理”页是新的。静脉血栓栓塞症的治疗性抗凝

#### VTE-E 1 of 3

- 急性期管理：在诊断时或在诊断性评价期间
  - ▶第5项修订为：“~~没有推荐直接口服抗凝剂(DOACs) (阿哌沙班、达比加群、依度沙班和利伐沙班需要更多的临床经验与研究以提供有关风险/收益和指导其在癌症患者中使用的安全性和有效性的资料)。对于拒绝或有令人信服的理由不使用低分子肝素的~~患者，以下直接口服抗凝剂(DOACs)是VTE急性期管理可接受的选择：阿哌沙班和利伐沙班。抗凝的选择需要考虑结合具体情况。”
  - ▶脚注“1”修订为：“药物选择根据：肾衰竭(Ccr<30ml/min)、住院/门诊患者、FDA批准、费用、易于管理、监测以及抗凝逆转的能力。（见VTE-E, 3/3禁忌症与警告）。”
  - ▶脚注“3”修订为：“在启动肝素抗凝剂后：血红蛋白、红细胞压积和血小板计数最初14天至少每2-3天1次，此后每两周一次或根据临床需要。（也适于VTE-E, 2/3）
  - ▶脚注“6”增加了：“因为注射的痛苦、不方便且价格昂贵，患者可能拒绝或不适于低分子肝素注射。”（VTE-E, 2/3同样）
  - ▶删除了脚注：“肾功能异常患者应慎用低分子量肝素。在严重肾功能异常(肌酐清除率<30mL/min)患者中应考虑调整剂量。按照包装说明书关于肾功能异常和体重的给药剂量。对于严重肾功能异常患者推荐低分子肝素抗-Xa监测(峰值与谷值)，尽管支持抗-Xa水平临床意义的可用资料有限。低分子量肝素的禁忌症与警告目前列于VTE-E, 3/3”（以及VTE-E, 2/3）
  - ▶删除了脚注：“肌酐清除率<30mL/min的患者禁用磺达肝素。中度肾功能不全(肌酐清除率30–50mL/min)、体重<50kg或年龄>75岁的患者应慎用。”磺达肝素的禁忌症与警告目前列于VTE-E, 3/3。

2017第1版的NCCN癌症相关静脉血栓栓塞症指南自2016第1版的更新包括：

### **VTE-E 2 of 3**

#### ●慢性期管理

- ▶第3项修订为：“~~没有推荐直接口服抗凝剂(阿哌沙班、达比加群、依度沙班和利伐沙班需要更多的临床经验与研究以提供有关风险/收益并指导其在癌症患者中使用的安全性和有效性的资料)~~。对于拒绝或有令人信服的理由不使用低分子肝素的患者，以下直接口服抗凝剂(DOACs)是VTE慢性期管理可接受的二线药物选择：阿哌沙班、达比加群、依度沙班以及利伐沙班。抗凝的选择需要考虑结合具体情况。”
- ▶脚注“6”增加了：“因为注射的痛苦、不方便且价格昂贵，患者可能拒绝或不适于低分子肝素注射。这些因素可能造成长期低分子肝素治疗依从性差。”
- ▶脚注“7”增加了：“不像华法林，当过渡到阿哌沙班、达比加群、依度沙班或利伐沙班时，不推荐同时给予肠道外抗凝。见药物间转换协议的处方信息。”

### **VTE-E 3 of 3**

- “抗凝剂选择：禁忌症与警告”页对于静脉血栓栓塞的抗凝治疗指南是新的。

如果发生致命性出血或紧急手术抗凝逆转

### **VTE-F 1 of 9**

- 作为重复的替代其贯穿整个表格，增加了第2项：“所有抗凝逆转方案都有血栓栓塞的危险。”

### **VTE-F 2 of 9**

- 用华法林抗凝逆转，INR 4.5-10，无出血
  - ▶第3项是新的：“寻找急性肝功能不全/损伤的证据。”
- 用华法林抗凝逆转，INR >10，无出血
  - ▶第2项修订为：“在高危出血的患者中，考虑口服小剂量维生素K1(植物甲萘醌)1-2.5mg缓慢地，不能快于1mg/min(如果INR仍然升高可在24h内重复给药)”
  - ▶第4项是新的：“寻找急性肝功能不全/损伤的证据。”

### **VTE-F 3 of 9**

- 用华法林逆转抗凝，24小时内紧急手术处理
  - ▶第2项修订为：“维生素K 1-2.5mg 缓慢静脉注射(1小时以上) (不快于1mg/min)”

### **VTE-F 5 of 9**

#### ●比伐卢定的抗凝逆转

- ▶第2项子项修订为：“动物模型和体外实验表明，活化的凝血酶原复合浓缩物aPCCs(抗凝血复合物抑制剂、蒸气加热(50-100u/kg/min IV 2u/kg/min)或rhFVIIa(90μg/kg IV 2-5min以上)可能是有效的
- ▶第3项子项修订为：“在动物和体外模型中，去氨加压素(DDAVP)0.3μg/kg减少出血，如果使用，需要管理15-30分钟以上”

### **VTE-F 6 of 9**

#### ●达比加群的抗凝逆转

- ▶将说明从一个子项下“对于缓慢或不完全清除的特殊情况...-”移至主项：“如果服药在2小时内口服活性炭：成人最初标准剂量50-100g然后每1、2或4小时给药1次折合12.5g/h”

### **VTE-G**

- 删除了页面：“有理由考虑放置滤器的临床情况。”

### **VTE-H**

- 本页关于治疗性抗凝失败已分为2页并广泛修订。

### **VTE-I**

#### ●溶栓药物

- ▶删除了使用药物替奈普酶DVT溶栓项：“替奈普酶0.25-0.5mg/h IV”
- ▶肺栓塞下的第3子项增加了：“替奈普酶0.25-0.5mg/h IV (2B类)”
- ▶脚注“2”：增加了：“推荐术后X线造影以确认导管溶栓的效果。”
- ▶脚注“3”增加了：“阿替普酶50mg或许适用于近期手术(1个月内)或出血高危、年龄>75岁的老年患者。”

**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.**

**Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.**

2017第1版的NCCN癌症相关静脉血栓栓塞症指南自2016第1版的更新包括：

### PMA-1

在抗凝时需要手术的癌症患者

- 出血风险评估较低路径修订为：“低、中、高、或非常高、高和低危”
- 脚注“b”增加了：“见表1：出血风险评估（PMA-A）。”（同样适用于PMA-2）
- 脚注“c”增加了：“见表3：围手术期抗凝管理指南（PMA-C）。”（同样适用于PMA-2）
- 脚注“d”增加了：“见表2：动脉与静脉血栓栓塞的血栓栓塞风险评估（PMA-B）。”（同样适用于PMA-2）

### PMA-2

- 对于“高”危围手术期血栓栓塞，叙述修订为：“停止抗凝并积极考虑搭桥治疗。”

### PMA-A 1 of 2 Bleeding Risk Assessment Table

出血风险评估表

●手术或操作类型

▶出血风险类型非常高

- ◇第2项，“前列腺切除术或膀胱癌”替换为：“泌尿外科手术。”
- ◇第4项，“冠状动脉搭桥术”和“心脏瓣膜置换术”替换为：“心脏外科手术。”
- ◇删除了“出血风险类型中等”。

▶出血风险类型低

- ◇第7项增加了：“胃肠内镜活检”
- ◇去除了1项：“多个拔牙或牙龈手术”
- ◇“重大腹腔内手术”和“重大胸腔内手术”从“中等”移至“高”出血风险等级。

▶出血风险类型非常低

- ◇去除了1项：“较小的牙科手术（单个拔牙或根管治疗）”

●删除了“抗凝推荐”列。

●删除了脚注：“只应当在完成了出血与血栓栓塞风险的仔细评估以后才能重新启动治疗剂量。重要的是在重新启动抗凝时要与手术小组一起做出决定。”

出血风险评估表

●估计各种牙科手术的出血风险

- ▶低和中危出血增加了一个说明：“按照极低危手术规程推荐见（PMA-C）”
- ▶高危出血增加了一个说明：“按照低危手术规程推荐见（PMA-C）”

### PMA-B动脉与静脉血栓栓塞风险评估

●“抗凝或抗血小板治疗指征”表格名称更改为：“评估围手术期血栓栓塞风险”并对此页进行了广泛的修订。

### PMA-C 围手术期抗凝管理指南

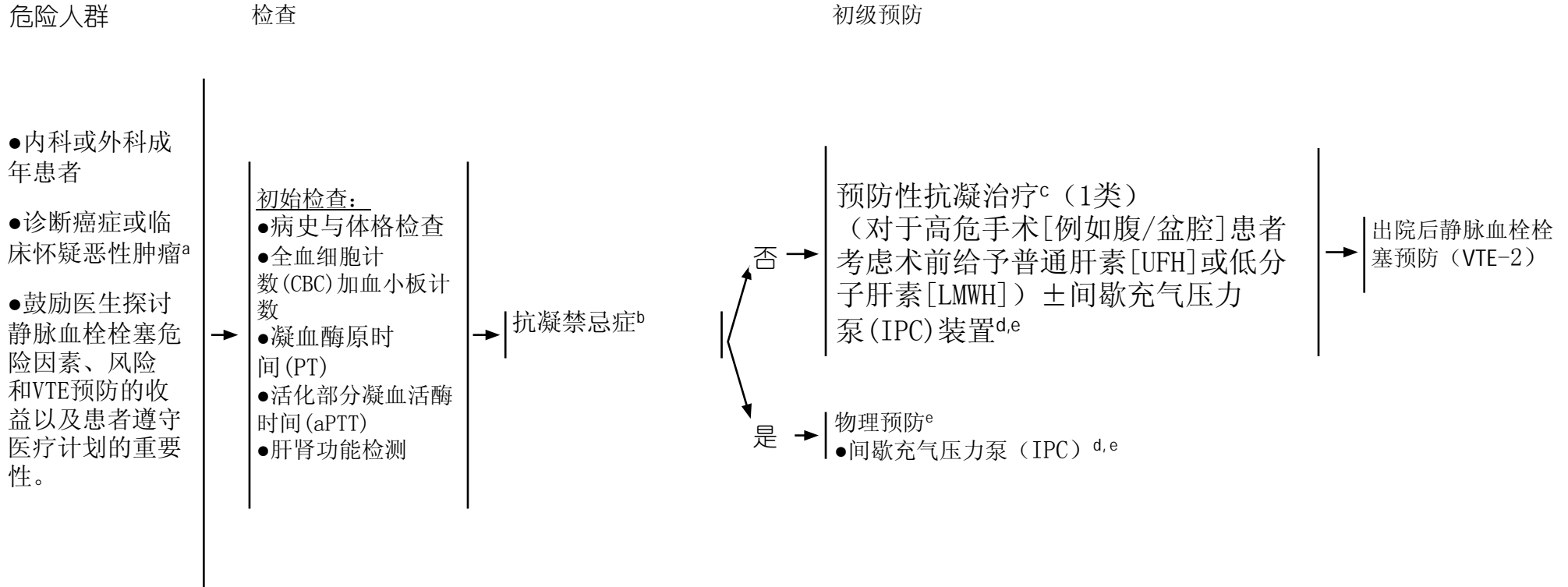
●这部分的围手术期抗凝管理进行了修订和广泛的重排。

**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.**

**Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.**



## 住院患者的静脉血栓栓塞预防



a 见癌症患者静脉血栓栓塞危险因素

b 见预防性或治疗性抗凝治疗禁忌症(VTE-B)。

见化疗引起的血小板减少症患者VTE抗凝管理(VTE-C)。

c 探讨VTE预防以及药物和机械预防VTE的风险/效益。推荐的一个系统评估患者风险的方法。学会强烈鼓励实施最佳实践方案来监控医生和病人对VTE预防的依从性。

d 见住院/门诊患者预防性抗凝治疗(VTE-D)

d 与分级加压弹力袜(GCS)不同, 间歇充气压力泵(IPC)显著降低了DVT并且与皮肤并发症较低有关。(Dennis M, et al. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2013;382:516-524; and Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. Lancet 2009;373:1958-1965.)

e 大部分数据来自外科患者; 这是外推至内科人群。

见物理预防的禁忌症(VTE-B)。

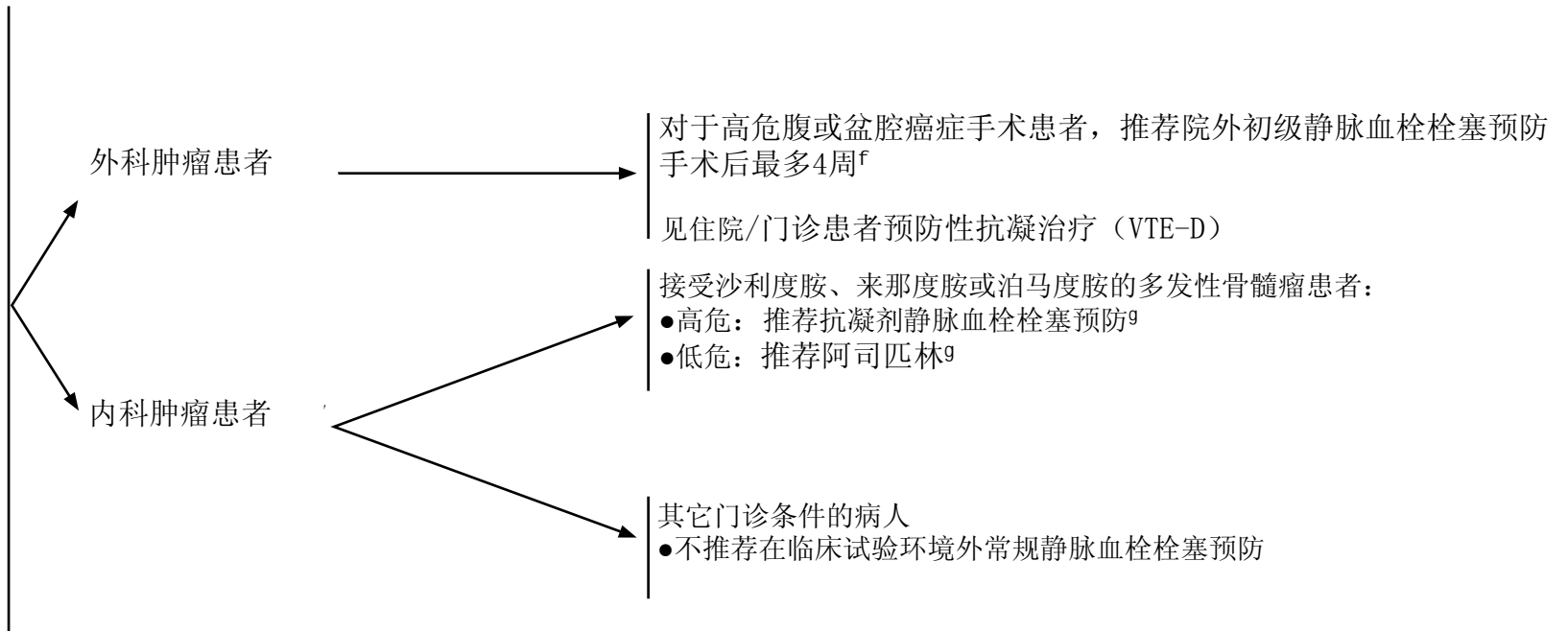
**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.**

**Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.**

出院后及有风险的不卧床肿瘤患者静脉血栓栓塞预防<sup>a</sup>

## 危险人群

- 内科或外科成年患者
- 诊断癌症
- 患者在住院期间曾接受静脉血栓栓塞预防
- 计划出院的住院癌症病人
- 有风险的门诊患者
- 鼓励医生探讨静脉血栓栓塞危险因素、风险和VTE预防的收益以及患者遵守医疗计划的重要性。



<sup>a</sup> 见在有癌症的癌症患者中VTE危险因素（VTE-A）

<sup>f</sup> 高危腹/盆腔癌症手术患者包括接受手术的胃肠道恶性肿瘤患者、既往有静脉血栓栓塞史、麻醉时间大于两小时、卧床休息>4天、晚期疾病以及年龄大于60岁的患者。

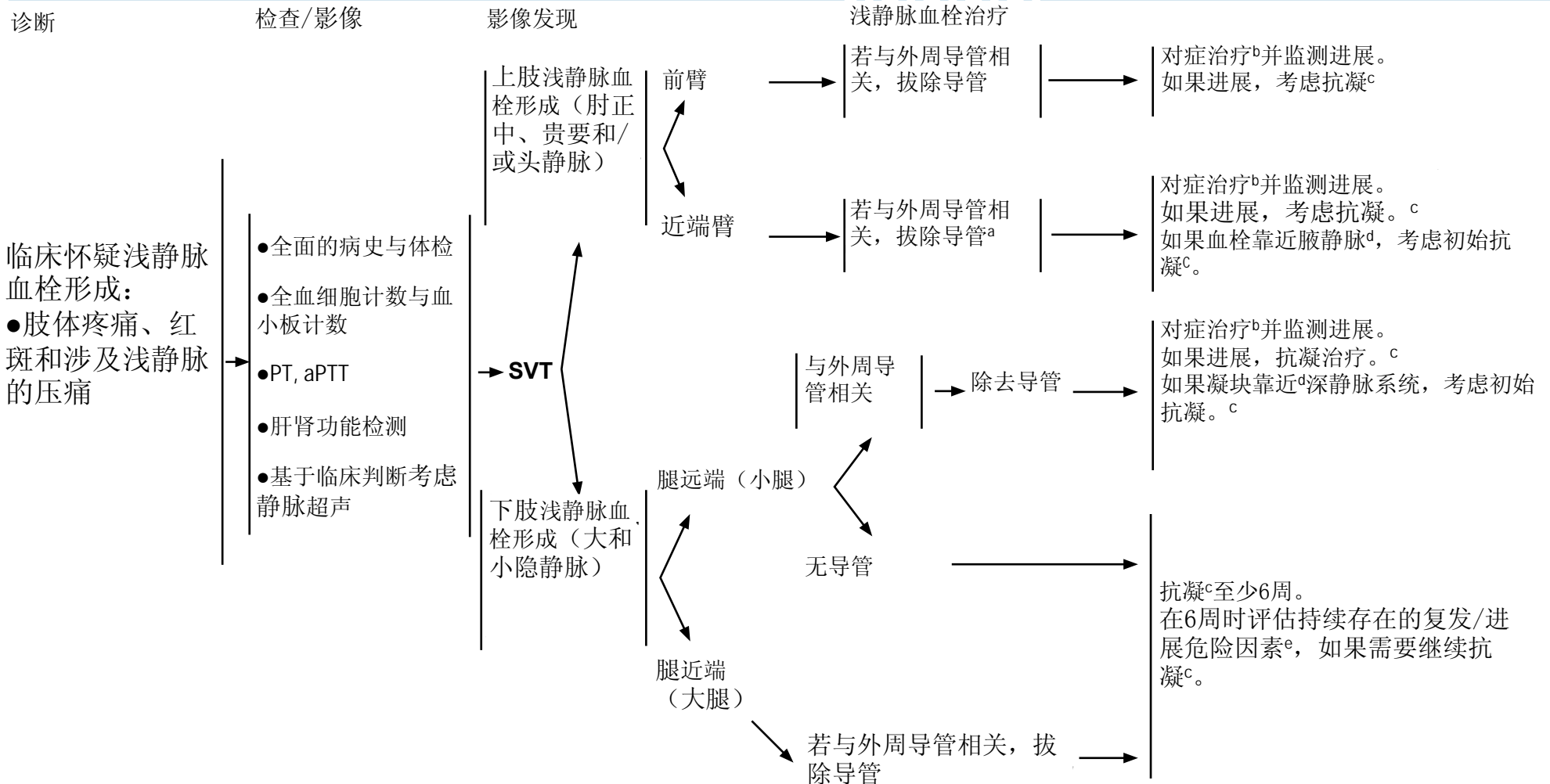
<sup>g</sup> 正在接受沙利度胺/来那度胺/泊马度胺的多发性骨髓瘤患者：联合大剂量地塞米松（每月≥480毫克）或多柔比星或多药化疗或对于具有两个或更多独特的或骨髓瘤危险因素

（见癌症患者静脉血栓栓塞危险因素[VTE-A2/3]）

的骨髓瘤患者，推荐的预防是低分子肝素（依诺肝素40毫克皮下注射每24小时1次或其等效的）或华法林（校正至INR 2-3）。对于有一个或很少的独特或骨髓瘤危险因素的低危骨髓瘤患者，可以使用阿司匹林81-325mg/d。阿司匹林不应用于非骨髓瘤患者的静脉血栓栓塞预防。

**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.**

**Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.**



a对于与PICC导管相关的浅静脉血栓形成（SVT）患者，可能不必去除导管，特别是如果患者用抗凝治疗和/或症状缓解。

b对症治疗包括热敷、抗炎药物和抬高（肢体）。

c SVT抗凝应使用治疗量。

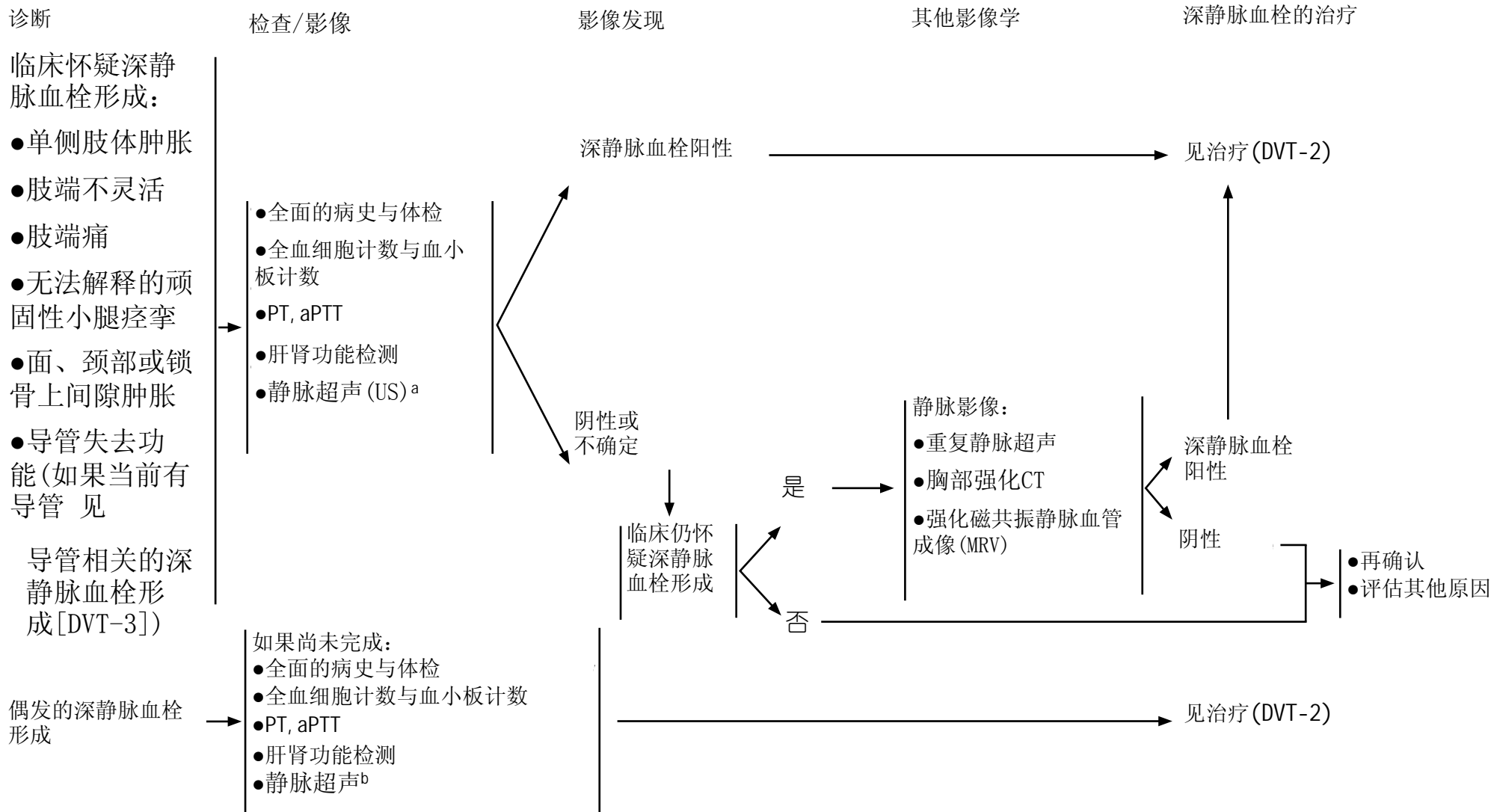
d “靠近”定义为大约3cm内。

e对于具有血栓复发/进展危险因素的患者，推荐更长的抗凝持续时间。血栓复发/进展的危险因素包括：血栓相关的症状，特别是如果治疗后不能解决；存在多发血栓和/或血栓与导管无关；单发或多发血栓进展或在初始治疗（抗凝、拔除导管）期间未解决；癌症晚期；和正在接受癌症积极治疗，特别是如果治疗与VTE风险增加有关。

见静脉血栓栓塞的抗凝治疗（VTE-E）。

**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.**

**Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.**



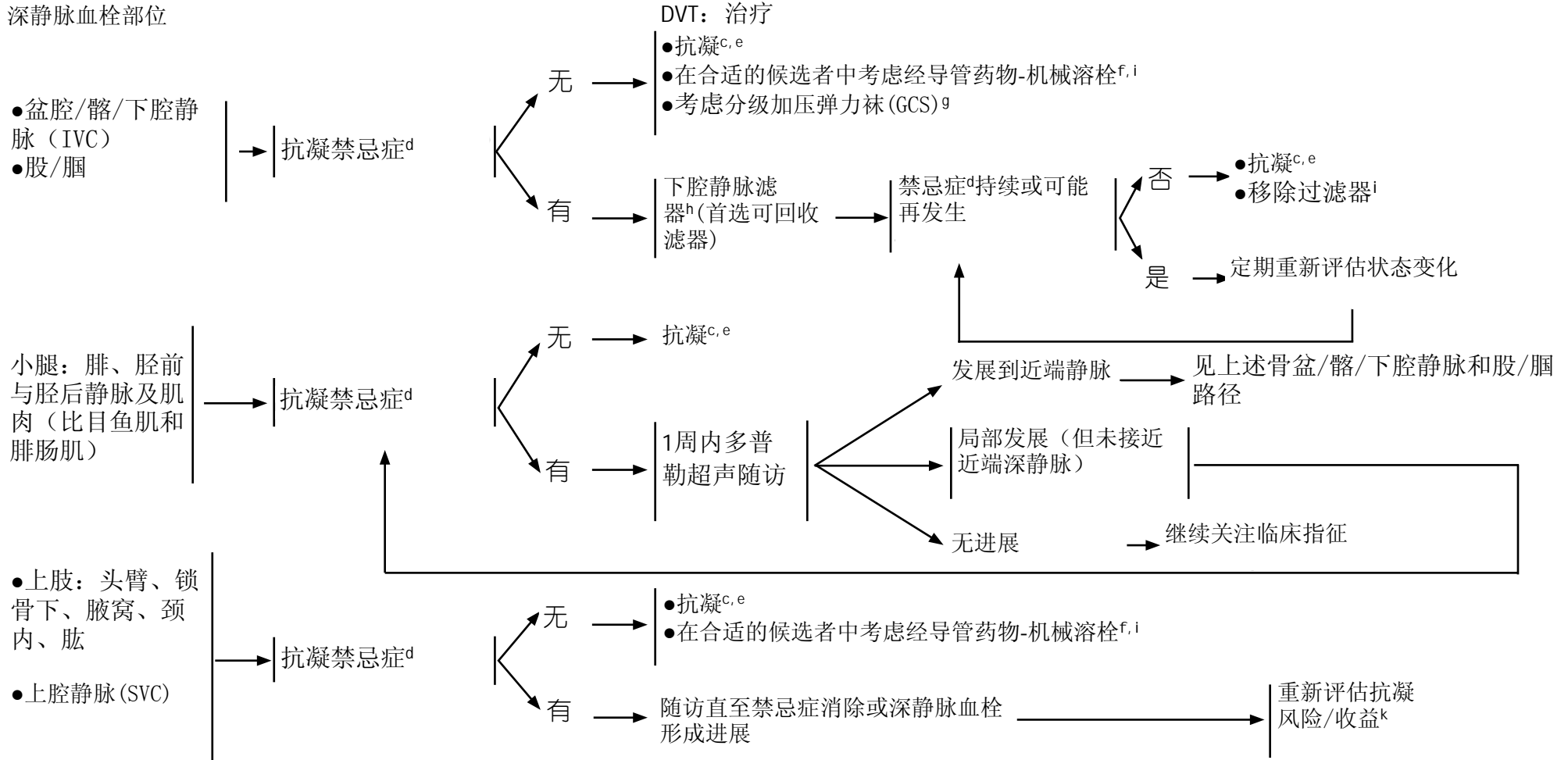
<sup>a</sup>在高度怀疑深静脉血栓且没有禁忌症的病例中，等待影像结果的同时考虑启动早期抗凝。

<sup>b</sup>如果最初的影像学结果不确定，则考虑静脉超声以确定诊断。

**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.**

**Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.**

### 深静脉血栓部位



c 见静脉血栓栓塞的抗凝治疗 (VTE-E)。

d 见预防性或治疗性抗凝治疗禁忌症 (VTE-B)。见化疗引起的血小板减少症患者VTE抗凝治疗管理 (VTE-C)。

e 如果在实施推荐的抗凝治疗的同时静脉血栓栓塞扩展或出现新的静脉血栓栓塞，见治疗性抗凝失败 (VTE-H)。

f 方案的选择应该根据学会的专业知识/偏好和介入放射学或血管外科同事一起制定。

(见血栓溶解剂 [VTE-I])。

g 在一项双盲随机试验中，分级加压弹力袜 (GCS) 并未降低血栓后综合征 (PTS) 的发生率。(Kahn SR, et al. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2014;383:880-888).

h 只有对于罕见的有持久性抗凝禁忌症的患者才考虑永久性滤器。

i 见溶栓禁忌症 (VTE-J)。

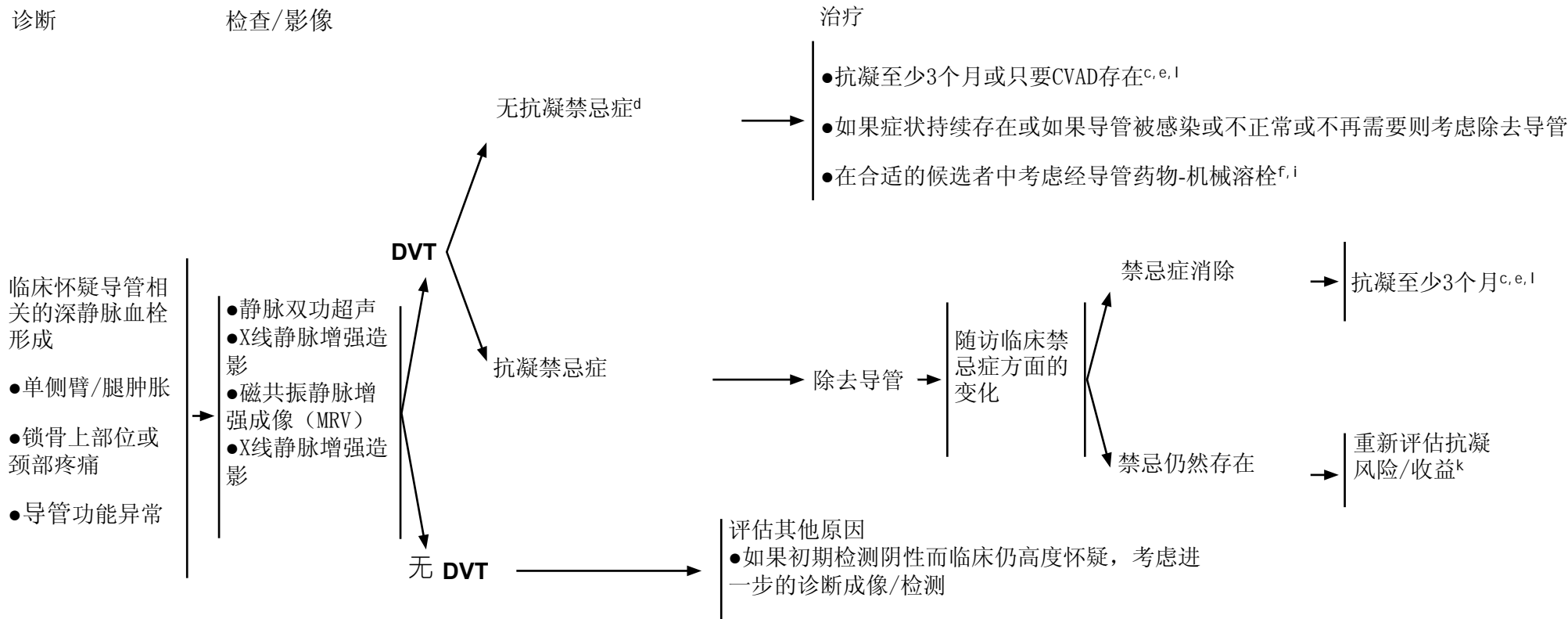
j 如果容许抗凝，建议移除下腔静脉滤器。

k 见决定不治疗需要考虑的因素 (VTE-G)。

**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.**

**Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.**

### 导管相关的深静脉血栓形成：诊断与治疗



c 见静脉血栓栓塞的抗凝治疗 (VTE-E)。

d 见预防性或治疗性抗凝治疗禁忌症 (VTE-B)。

见化疗引起的血小板减少症患者VTE抗凝治疗管理 (VTE-C)。

e 见治疗性抗凝失败 (VTE-H),如果在实施推荐的抗凝治疗的同时静脉血栓栓塞扩展或出现新的静脉血栓栓塞。

f 方案的选择应该根据学会的专业知识/偏好和介入放射学或血管外科同事一起制定。

(见血栓溶解剂[VTE-I])。

i 见溶栓禁忌症 (VTE-J)。

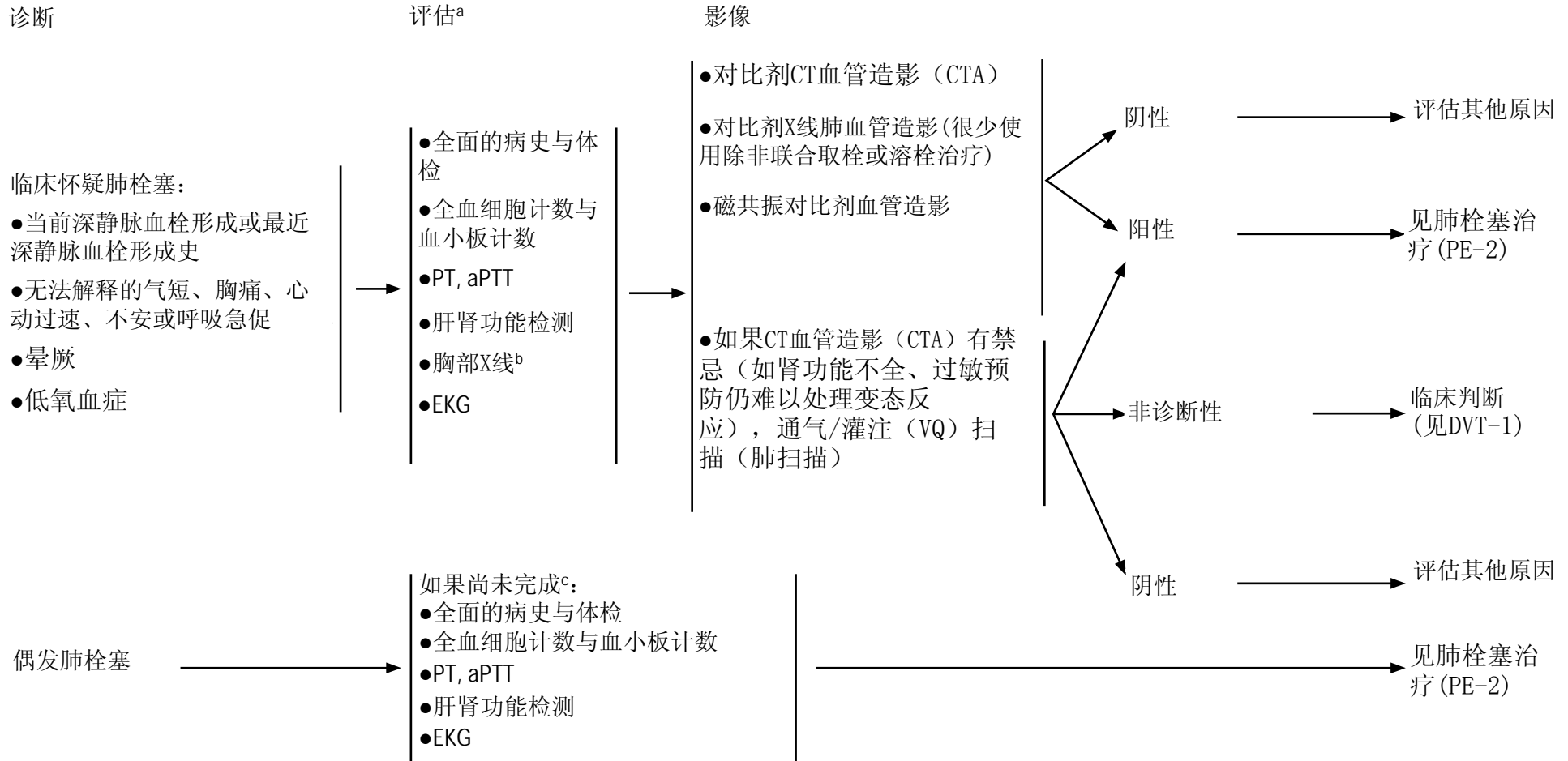
k 见决定不治疗需要考虑的因素 (VTE-G)。

l 对于初始治疗、即使是有症状的深静脉血栓 (DVT) 患者，倘若导管是必需的、还有用且无感染，不除去导管抗凝是首选方案。关于恰当的抗凝持续时间的临床证据非常少。推荐的抗凝持续时间取决于患者对抗凝剂的耐受性、抗凝效果和导管情况。在血流不畅、症状持续或血栓未解决的患者中，考虑更长时间的抗凝治疗。如果抗凝和/或拔除导管凝块或症状消失，则考虑持续时间较短的抗凝治疗。

**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.**

**Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.**

### 肺栓塞(PE)：诊断

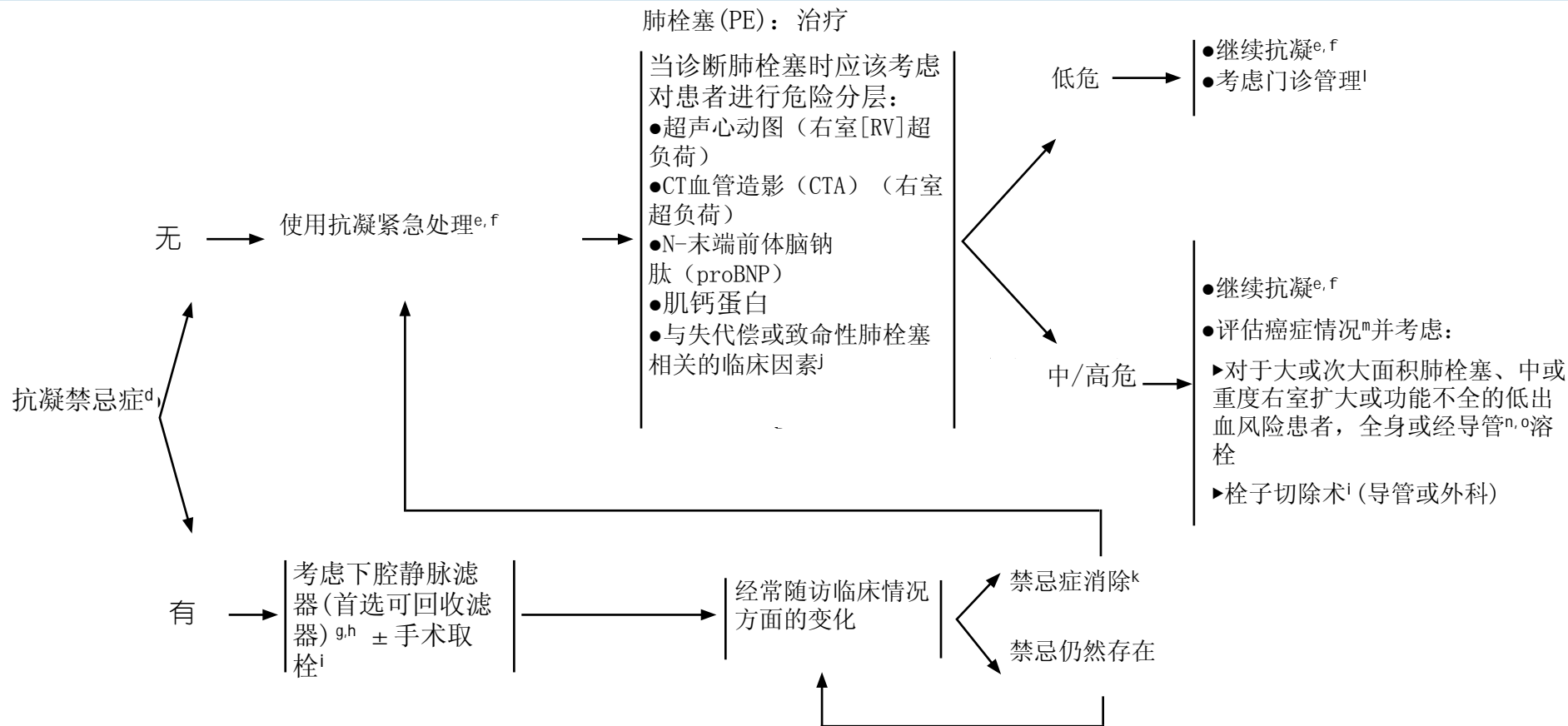


<sup>a</sup>在癌症患者中D-二聚体效用有限。

<sup>b</sup>在高度怀疑肺栓塞且没有禁忌症的病例中，等待影像结果的同时考虑启动早期抗凝。

<sup>c</sup>在偶发PE患者中不常规要求重复影像和诊断性检查。对于这些患者考虑门诊管理。

**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.**  
**Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.**



d 见预防性或治疗性抗凝治疗禁忌症 (VTE-B)。

见化疗引起的血小板减少症患者VTE抗凝治疗管理 (VTE-C)。

e 见静脉血栓栓塞的抗凝治疗 (VTE-E)。

f 见治疗性抗凝失败 (VTE-H)。

如果在实施推荐的抗凝治疗的同时静脉血栓栓塞扩展或出现新的静脉血栓栓塞。

g 还不清楚在没有下肢、下腔静脉或盆腔深静脉血栓的情况下放置下腔静脉滤器是否是有益的。

h 只有对于罕见的有持久性抗凝禁忌症的患者才考虑永久性滤器。

i 对于大面积肺栓塞考虑栓子切除治疗 (2B类)。

j 推荐根据各种临床参数，临床判断评估肺栓塞患者的风险。失代偿或致命性肺栓塞的症状包括：低氧血症、低血压、呼吸困难、心动过速和呼吸急促。

k 如果容许抗凝治疗，推荐移除下腔静脉滤器。

l 通过综合性风险评估（临床、实验室、影像学）认定的低危患者可考虑门诊管理。

m 见决定不治疗需要考虑的因素 (VTE-G)。

n 见血栓溶解剂 (VTE-I)。

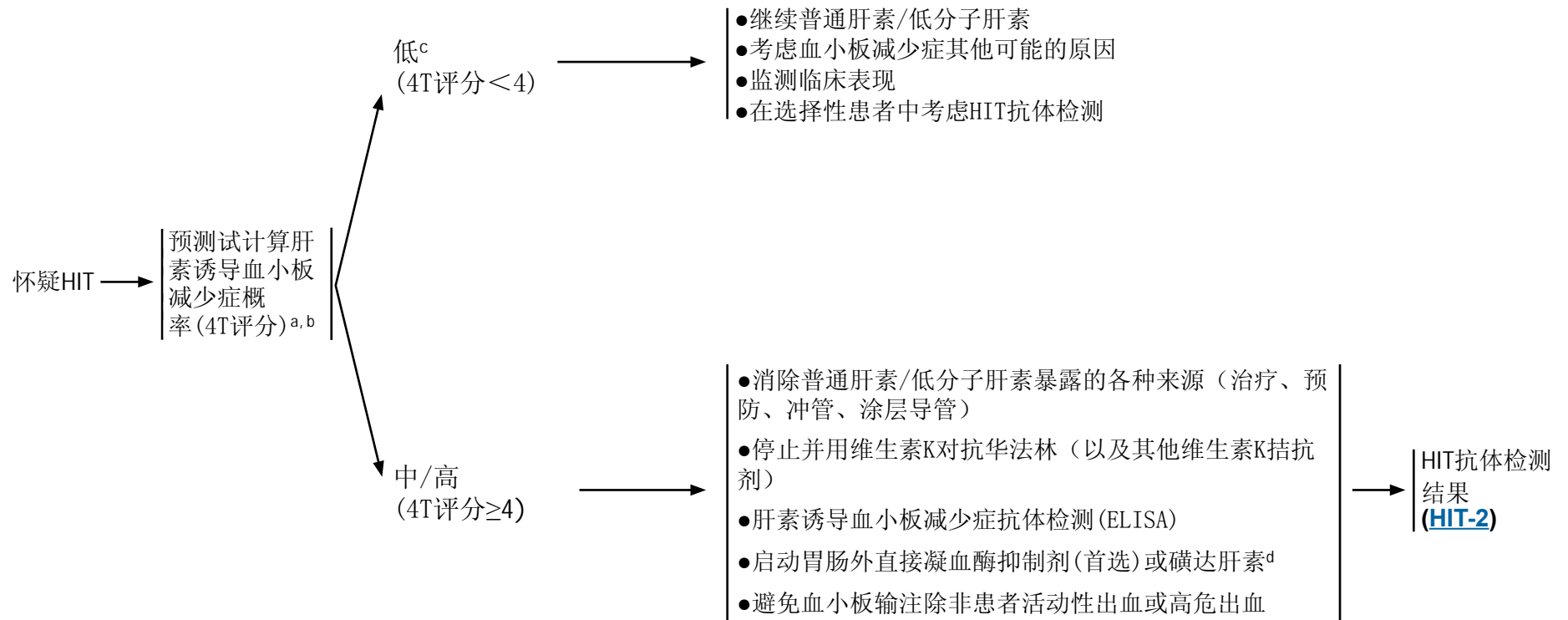
o 见溶栓禁忌症 (VTE-J)。

**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.**

**Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.**



## 肝素诱导的血小板减少症的诊断与治疗



a 见HIT验前概率评分评估(HIT-A)。

b 该4T评分尚未在癌症患者中验证，因此其实用性可能较差，特别是对于正在接受化疗、具有血小板减少其他可能因素的患者。

c “低”验前概率评分结合抗体检测阴性在排除肝素诱导的血小板减少症的诊断方面是有用的；测试阳性增加了对HIT的怀疑。在4T评分1 - 3的非癌症患者中，HIT风险很小但并不是没有，不过这未在癌症患者中验证。根据临床判断，在选择性患者中可能有正当理由HIT抗体检测并启动直接凝血酶抑制剂（DTI）或磺达肝素代替普通肝素/低分子肝素（UFH/LMWH）。

d 见肝素诱导的血小板减少症的治疗选择（HIT-B）。

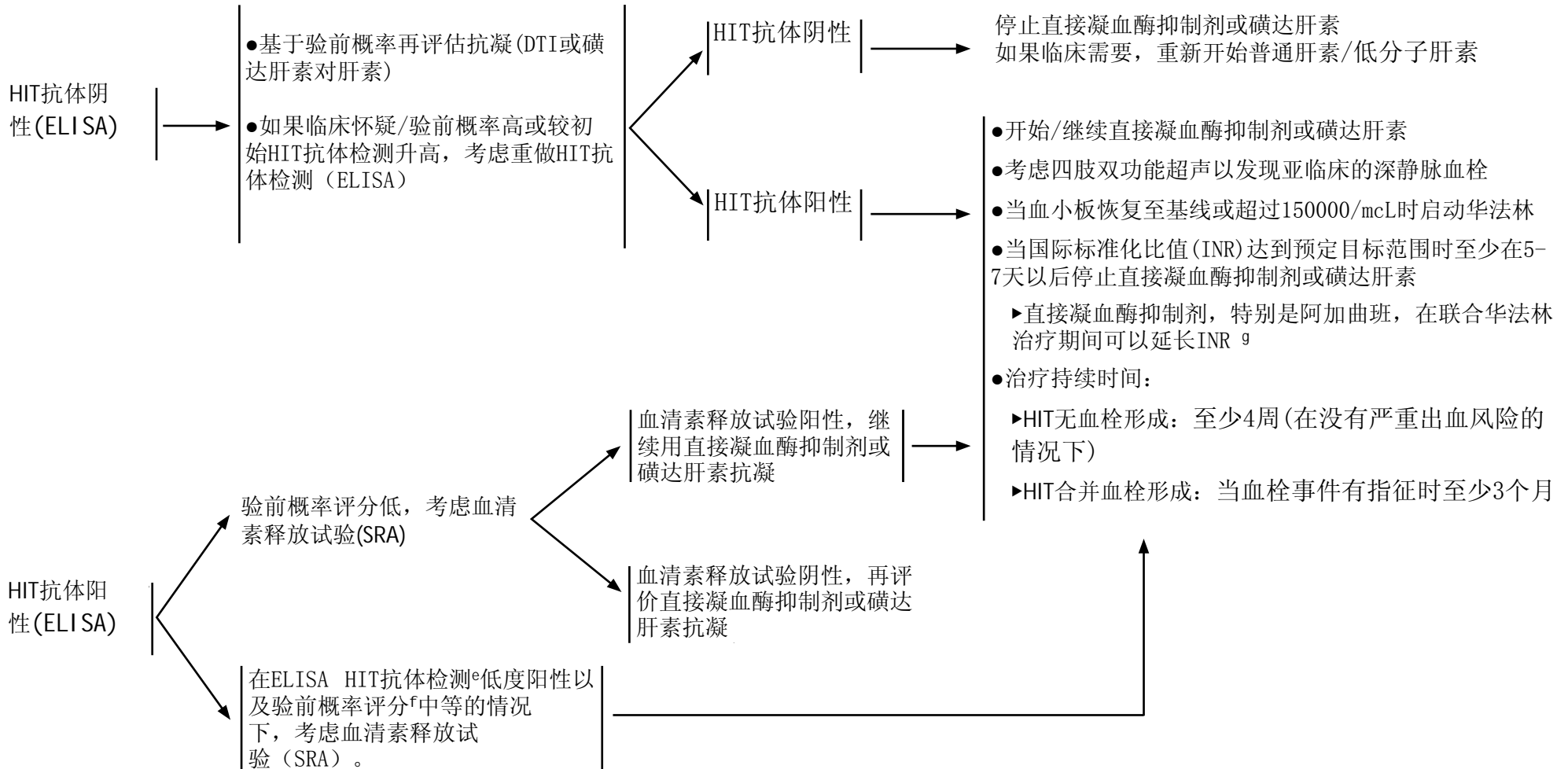
**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.**

**Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.**



HIT抗体检测结果 (ELISA)

肝素诱导的血小板减少症的诊断与治疗



<sup>e</sup>需要注意的是, 4T评分尚未在癌症患者中验证。

<sup>f</sup>ELISA HIT抗体检测的截断值可能根据使用的具体方法而异。

<sup>g</sup>见HIT治疗方案; 华法林章节 (HIT 2/2)。

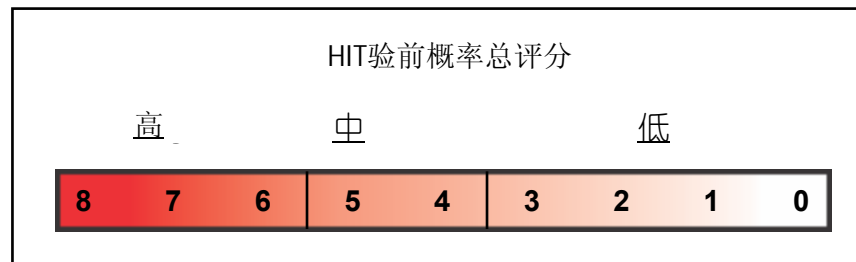
**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.**  
**Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.**

HIT验前概率评分评估<sup>1</sup>

基于“4T”评分怀疑HIT

HIT验前概率评分标准

	Score	2	1	0
<b>Thrombocytopenia</b> 血小板减少症	<input type="checkbox"/>	最低点20000-100000/ mcL或血小板下降>50%	最低点10000-19000/ mcL或血小板下降30%-50%	最低点<10000/mcL或 血小板下降<30%
<b>Timing of onset platelet fall (days of heparin therapy)</b> 血小板开始下降时间 (肝素治疗的天数)	<input type="checkbox"/>	第5 - 10天或≤最近一次 肝素的第1天 <sup>2</sup>	>10天或时间不清楚 (但符合HIT)	≤第1天 (最近未用肝素)
<b>Thrombosis or other sequelae</b> 血栓形成或其他后遗症	<input type="checkbox"/>	已确诊血栓形成、皮 肤坏死或急性全身反 应(ASR) <sup>3</sup>	进行性、复发性或不活动 的血栓; 红斑皮损	无
<b>Other cause of platelet fall</b> 血小板下降的其他原因	<input type="checkbox"/>	不明显	可能	确定
总验前概率评分	<input type="checkbox"/>	定期再评价, 因为新的信息可以改变验前概率 (如血培养阳性)		



<sup>1</sup>经Warkentin TEW、Aird C和Rand JH允许修改。血小板-内皮细胞的相互作用：脓毒症、HIT和抗磷脂综合征。Hematology, 2003;497-519.

<sup>2</sup>最近肝素暴露是指在过去30天(2点)或过去30-100天(1点)。

<sup>3</sup>肝素静脉快速注射后急性全身反应(ASR)。

**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.**

**Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.**

## 肝素诱导HIT的治疗方案<sup>1</sup>

### 直接凝血酶抑制剂(首选)<sup>2</sup>

- 阿加曲班(肝功能正常者半衰期45分钟; aPTT 1.5 - 3×初始基线值不超过100秒)<sup>3</sup>
  - ▶肝功能正常, 非ICU患者: 2 μg/kg/min根据aPTT比调整(首次复查在4小时内)
  - ▶肝功能异常(总胆红素1.8-3.6mg/dL; 天冬氨酸转氨酶/丙氨酸转氨酶[AST/ALT]150-600IU/L)或ICU、心脏或多器官衰竭患者: 0.25-0.5 μg/kg/min; 0.5 μg/kg/min
  - ▶肝功能严重异常(总胆红素>3.6mg/dl或AST/ALT>600IU/L): 用比伐卢定或磺达肝素
- 比伐卢定(肾功能正常者半衰期25分钟; aPTT 1.5 - 2.5×初始基线值)<sup>4,5</sup>
  - ▶对于肝肾功能异常患者郑重考虑
  - ▶剂量:
    - ◇估算的肌酐清除率( $C_{Cr}$ ) >60ml/分钟: 0.15mg/kg/h--调整以适应aPTT(首次检查2小时)
    - ◇估算的 $C_{Cr}$  45 - 60ml/分钟: 0.1mg/kg/h
    - ◇估算的 $C_{Cr}$  31 - 44ml/分钟: 0.075mg/kg/h
    - ◇估算的 $C_{Cr}$  <30ml/min(无肾替代疗法): 0.05mg/kg/h
    - ◇肾替代疗法或合并肝/肾衰竭: 对于单独的肾衰竭考虑阿加曲班或应用0.03mg/kg/h

[Continued](#)

1NCCN指南小组鼓励开发用于肝素诱导的血小板减少症治疗的流程或先后组合包括直接凝血酶抑制剂给药剂量、肾或肝功能异常情况下的调整、护理指导以及监测参数。

2对于有血栓的急性肝素诱导的血小板减少症患者的即时治疗直接凝血酶抑制剂是首选的优于磺达肝素。

3处方信息: 阿加曲班注射液, 只能用于静脉输液。2016; Lewis BE, 等。阿加曲班抗凝治疗肝素诱导的血小板减少症患者。Arch Intern Med 2003;163:1849-1856。

4比伐卢定已出现过过敏反应。

5Joseph L等。比伐卢定用于确诊或疑似肝素诱导的血小板减少症患者的治疗。J Thromb Haemost 2014;12:19044-1053。

**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.**

**Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.**



## HIT治疗方案

### 间接Xa因子抑制剂<sup>6</sup>(2B类)

- 磺达肝素(肾功能正常者半衰期17-21小时)
  - ▶ 对于 $C_{cr}$  30 - 50ml/min (清除率降低40%)的患者: 考虑使用一种直接凝血酶抑制剂<sup>7</sup>
  - ▶ 对于 $C_{cr}$ <30mL/min的患者: 避免
  - ▶ 剂量
    - ◇ 体重<50kg: 5mg皮下注射[SC]每天1次
    - ◇ 体重50-100kg: 7.5mg皮下注射每天1次
    - ◇ 体重>100kg: 10mg皮下注射每天1次

### 华法林

- 一旦血小板 $\geq$ 150000/mcL或恢复至基线开始
- 初始剂量5mg(对于下列患者考虑较低的剂量: 年龄>75岁、CYP2C9抑制剂、经口摄取不良、肝脏疾病)
- 直接凝血酶抑制剂/磺达肝素-华法林应该至少叠加5天: 继续华法林直至INR $\geq$ ?达24小时
- 在联合华法林治疗期间,阿加曲班可以明显升高INR;因此,在停止阿加曲班前应该达到更高的目标INR(大约4.0)。在联合治疗期间比伐卢定轻微延长国际标准化比值。
- 在已经停止直接凝血酶抑制剂以后应该在2-6小时内重复INR和aPTT以确保直接凝血酶抑制剂不再起作用时INR仍然是治疗性的。
- 可供选择的办法, X因子活性显色, 不受直接凝血酶抑制剂的影响, 在联合治疗期间可用于华法林监测。
- 至少治疗4周(无血栓形成)或至少3个月由血栓事件决定。

### 血小板输注

- 避免除非有活动性出血或需要侵袭性操作并且血小板计数<50000/mcL。

6作为一个二线药物使用。磺达肝素很少与肝素诱导的血小板减少症有关。

7处方信息: 磺达肝素钠, 溶液用于皮下注射。2009.

**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.**

**Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.**

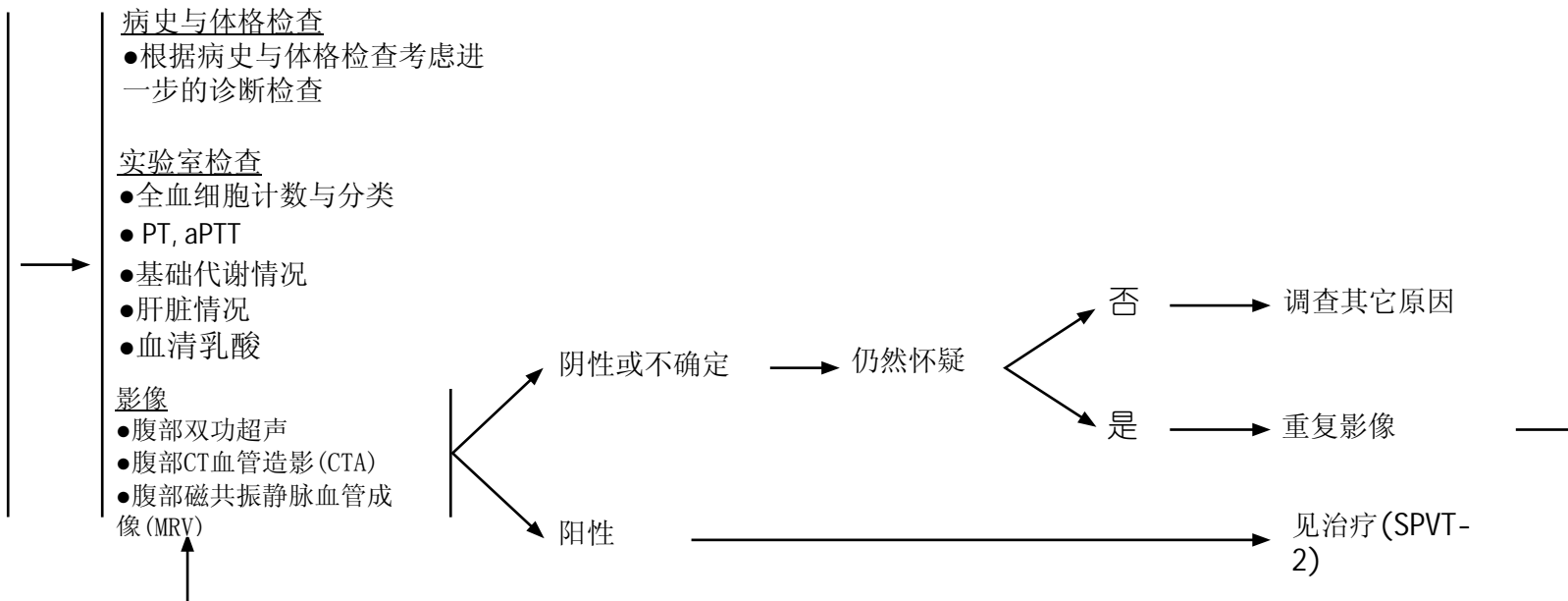


内脏静脉血栓形成 (SPVT)：诊断

临床怀疑SPVT<sup>a</sup>

诊断评估

- 腹部或中腹部绞痛
- 腹胀
- 反跳痛
- 肌卫
- 发热
- 厌食
- 恶心、呕吐
- 腹泻
- 胃肠道出血
- 肝肿大
- 腹水
- 下肢水肿
- 偶发SPVT<sup>b</sup>

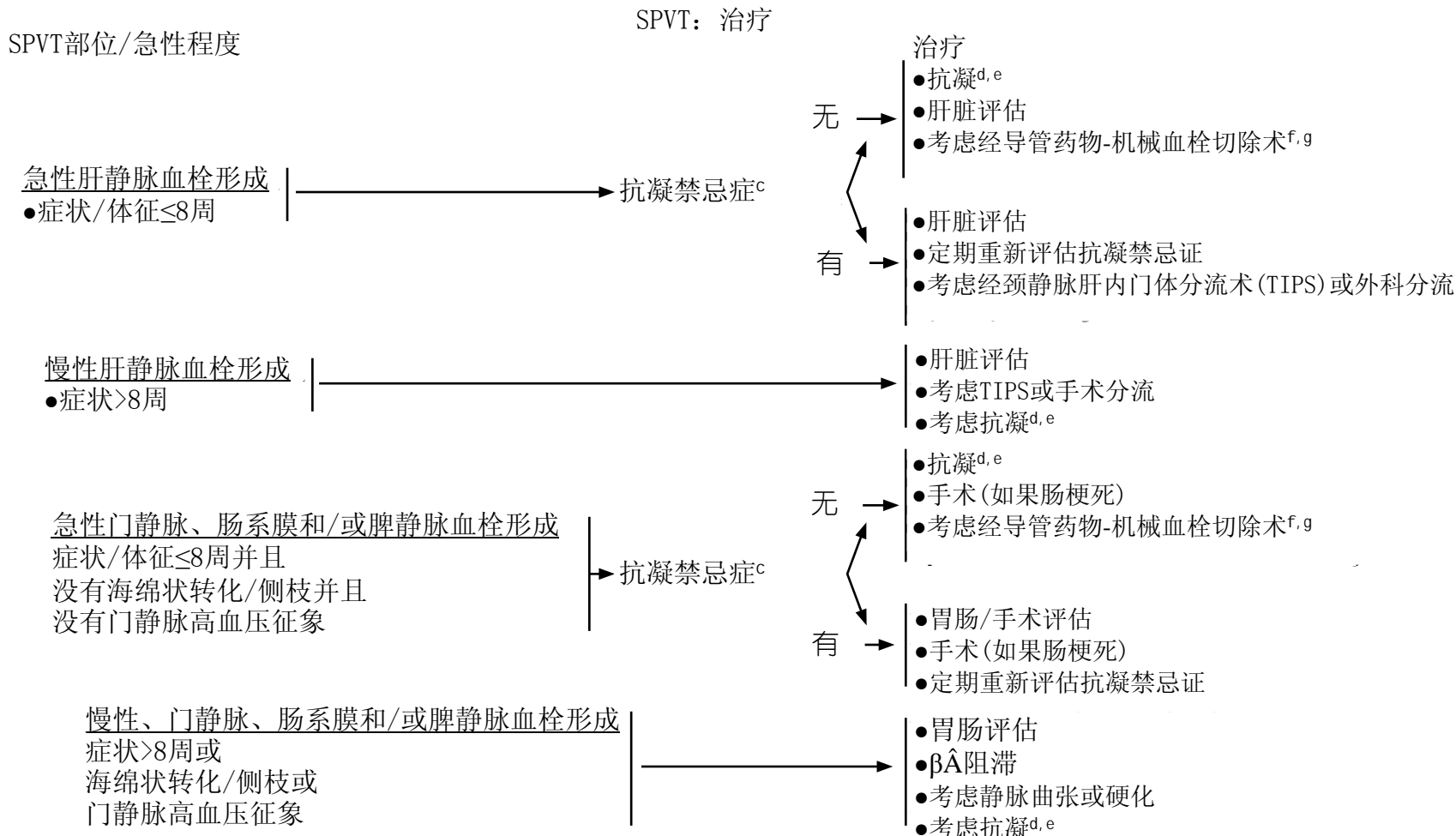


**a**与癌症人群内脏静脉血栓形成有关的危险因素：

- 最近腹部手术(例如脾切除术)
- 腹部肿块
- 胰腺炎
- 肝硬化
- 易栓症
- 外源性雌激素
- 阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)
- 骨髓增殖性肿瘤与JAK2 V617F突变(最常见)或CALR突变(罕见)相关

**b**对于偶发的内脏静脉血栓形成，单独权衡抗凝治疗的风险与收益。

**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.**  
**Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.**



c 见预防性或治疗性抗凝治疗禁忌症 (VTE-B)。

见化疗引起的血小板减少症患者VTE抗凝治疗管理 (VTE-C)。

d 权衡抗凝的风险/收益，尤其是对于慢性血栓形成。对于触发事件(例如术后)以及不确定是否癌症活跃、持久的易栓状态或无缘无故的血栓事件，抗凝应至少持续6个月。

e 见静脉血栓栓塞的抗凝治疗 (VTE-E)。

f 决定实施溶栓应该基于当地的可用性/专业知识、血栓的位置以及出血风险。方案的选择应该根据学会的专业知识/偏好联合介入放射学或血管外科同事一起制定。

g 见溶栓禁忌症 (VTE-J)。

(见血栓溶解剂 [VTE-I])。

**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.**

**Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.**



### 癌症患者静脉血栓栓塞危险因素

#### 一般患者的危险因素

- 癌症活跃
- 癌症晚期
- 更高危的肿瘤类型：
  - ▶ 脑
  - ▶ 胰腺
  - ▶ 胃
  - ▶ 膀胱
  - ▶ 妇科
  - ▶ 肺
  - ▶ 淋巴瘤
  - ▶ 骨髓增生性肿瘤
  - ▶ 肾脏
  - ▶ 转移性癌症
- 局部大块淋巴结病变伴血管外压
- 家族性和/或获得性高凝状态(包括妊娠)
- 并存内科疾病感染、肾病、肺病、充血性心力衰竭、动脉血栓栓塞
- 一般情况差
- 老年

#### 高危门诊化疗患者，具有下列危险因素<sup>1</sup>

与VTE发病率高有关的活跃癌症：胃、胰腺、肺、淋巴瘤、妇科、膀胱和睾丸

- 化疗前血小板计数>350000/mcL
- 化疗前白细胞(WBC)>11000/mcL
- 血红蛋白<10g/dL
- 使用促红细胞生成素
- 体重指数(BMI) ≥ 35kg/m<sup>2</sup>
- 既往VTE

#### 治疗相关的危险因素

- 大手术
- 中心静脉导管/IV导管
- 化疗如：
  - ▶ 沙利度胺/来那度胺/泊马度胺+大剂量地塞米松
- 外源性激素治疗如：
  - ▶ 激素替代治疗(HRT)
  - ▶ 避孕药<sup>2</sup>
  - ▶ 他莫昔芬/雷洛昔芬
  - ▶ 己烯雌酚

#### 可缓和的危险因素

- 吸烟、烟草
- 肥胖
- 活动水平/运动

<sup>1</sup>需要追加前瞻性随机化资料以评价在具有合适风险-受益比的门诊癌症患者群中常规静脉血栓栓塞预防的收益与安全性。列出的危险因素局限于接受化疗的门诊实体瘤或淋巴瘤患者最近的前瞻性、观察性研究中收入的癌症人群(Khorana AA, 等。一个化疗相关血栓形成预测模型的开发与验证。Blood 2008;111(10):4902-4907;和Mandalà M, 等。在接受辅助化疗的癌症患者中产生静脉血栓栓塞的获得性与遗传性危险因素：一项前瞻性试验。Ann Oncol 2010;21:871-876.)

<sup>2</sup>下列激素避孕药与VTE风险增加有关：单纯孕酮注射剂和复方激素避孕药(含雌激素+孕激素)口服、透皮贴剂或阴道环。单纯孕酮避孕药口服或通过植入或宫内避孕器(IUDs)未明确证明增加普通人群VTE的风险，但可能会导致具有多重危险因素患者的VTE风险。(Tepper NK, 等。非口服联合激素避孕药与血栓栓塞：一项系统回顾。Contraception 2016;94:678-700)。

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

[Continued](#)



癌症患者静脉血栓栓塞危险因素  
接受沙利度胺、来那度胺或泊马度胺治疗的多发性骨髓瘤患者  
静脉血栓栓塞处理的危险性评估模型<sup>1</sup>

危险因素	推荐措施
个人危险因素 <ul style="list-style-type: none"> <li>●肥胖 (BMI <math>\geq 30\text{kg}/\text{m}^2</math>)</li> <li>●既往VTE</li> <li>●中心静脉导管或起搏器</li> <li>●有关疾病：               <ul style="list-style-type: none"> <li>▶心脏病</li> <li>▶慢性肾病</li> <li>▶糖尿病</li> <li>▶急性感染</li> <li>▶制动</li> </ul> </li> <li>●手术：               <ul style="list-style-type: none"> <li>▶普外科</li> <li>▶任何感觉缺失</li> <li>▶创伤</li> </ul> </li> <li>●应用促红细胞生成素</li> <li>●凝血障碍</li> </ul>	无危险因素或只有一个人/骨髓瘤危险因素： <ul style="list-style-type: none"> <li>●阿司匹林81-325mg qd</li> </ul> $\geq 2$ 个人/骨髓瘤危险因素： <ul style="list-style-type: none"> <li>●低分子量肝素(等于依诺肝素40mg qd)； 或</li> <li>●全量华法林(目标INR2-3)</li> </ul>
骨髓瘤相关的危险因素 <ul style="list-style-type: none"> <li>●骨髓瘤本身</li> <li>●高黏血症</li> </ul>	
骨髓瘤治疗 <ul style="list-style-type: none"> <li>●IMiD<sup>2</sup>联合：               <ul style="list-style-type: none"> <li>▶高剂量地塞米松(每月<math>\geq 480\text{mg}</math>)</li> <li>▶阿霉素</li> <li>▶多药化疗</li> </ul> </li> </ul>	如左侧栏所述治疗： <ul style="list-style-type: none"> <li>●低分子量肝素(等于依诺肝素40mg qd)； 或</li> <li>●全量华法林(目标INR2-3)</li> </ul>

1经自然出版集团允许改编。Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopolous MA, 等。骨髓瘤患者沙利度胺与来那度胺相关的血栓形成的预防。Leukemia 2008;22:414-423。版权所有2008。

<http://www.nature.com/leu/journal/v22/n2/full/2405062a.html>

2免疫调节剂(IMiDs)，包括沙利度胺、来那度胺和泊马度胺。

**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.**

**Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.**

[Continued](#)

门诊癌症患者VTE危险因素Khorana预测模型用于化疗相关的静脉血栓栓塞<sup>1</sup>

<u>患者特征</u>	<u>风险评分</u>
●原发癌部位	
▶很高危（胃、胰腺）	<b>2</b>
▶高危(肺、淋巴瘤、妇科、膀胱、睾丸)	<b>1</b>
●化疗前血小板计数 $\geq 350 \times 10^9/L$	<b>1</b>
●血红蛋白水平 $< 10g/dL$ 或使用红细胞生长因子	<b>1</b>
●化疗前白细胞计数 $> 11 \times 10^9/L$	<b>1</b>
●BMI $\geq 35kg/m^2$	<b>1</b>
<u>总分</u>	<u>风险等级</u>
<b>0</b>	低
<b>1, 2</b>	中
<b><math>\geq 3</math></b>	高
	<u>有症状的VTE风险<sup>2</sup></u>
	<b>0.3–1.5%</b>
	<b>1.8–4.8%</b>
	<b>6.7–12.9%</b>

<sup>1</sup>Reproduced and adapted with permission from Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood 2008;111:4902-4907.

<sup>2</sup>Khorana AA, et al. Cancer and Coagulation. Am J Hematol 2012;87 Supp 1:S82-87.

**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.**

**Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.**

## 预防性或治疗性抗凝治疗禁忌症

### 绝对

- 最近中枢神经系统（CNS）出血、出血性CNS转移<sup>1</sup>
- 活动性出血(较多)：24小时内输血超过2u

### 相对

- 慢性、临床显著可测量的出血>48小时
- 血小板减少(血小板<50000/mcL)<sup>2</sup>
- 严重的小血小板功能障碍(尿毒症、药物、造血异常)
- 最近高危出血大手术
- 潜在的出血性凝血障碍
- 跌倒高危(头部外伤)
- 椎管内麻醉/腰椎穿刺<sup>3,4</sup>
- 脊柱介入与疼痛处置<sup>5</sup>
- CNS转移<sup>1</sup>
- 长期抗血小板治疗<sup>6</sup>

## 物理预防的禁忌症

### 绝对

- 急性DVT
- 严重的动脉功能不全(仅适合分级加压弹力袜)

### 相对

- 大血肿
- 皮肤溃疡或伤口<sup>7</sup>
- 血小板减少症(血小板<20000/mcL)或出血点
- 轻度动脉功能不全(仅适合分级加压弹力袜)
- 周围神经病变(仅适合分级加压弹力袜)

1一般来说，脑转移是抗凝治疗的一个相对禁忌症，除了由于转移部位、肿瘤类型或存在其他合并症的患者中，更需要谨慎。

2见化疗引起的血小板减少症患者VTE抗凝治疗管理（VTE-C）。

3参考学会具体的麻醉实践指南，如果可得到。预防剂量的普通肝素bid(5000u q12h)和低分子肝素qd(例如依诺肝素40mg qd)可以与硬膜外麻醉联合使用。预防剂量的低分子肝素bid(例如依诺肝素30mg q12h)、预防剂量的磺达肝素(2.5mg qd)以及治疗剂量的抗凝联合硬膜外麻醉应用应该格外谨慎。预防剂量的普通肝素每日3次联合硬膜外麻醉的安全性尚未确定。(Horlocker TT等。正在接受抗凝或溶栓治疗患者的局部麻醉：美国局部麻醉与疼痛医学协会循证指南[第三版]。Reg Anesth Pain Med 2010; 35: 64-101.)

4低分子肝素的时间安排：对于低分子肝素，在给予比如用于预防深静脉血栓的预防剂量以后硬膜外导管的放置或移除应该推迟至少12个小时。对于正在接受治疗剂量的低分子肝素患者推迟更长时间(24小时)是合适的。术后给予低分子肝素通常应该在导管移除4小时后。(FDA药品安全通讯。更新的推荐降低低分子量肝素患者脊柱出血与瘫痪的风险。November 6, 2013: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM373735.pdf>.) 在所有患者中，收益-危险评定应考虑在操作与患者危险因素背景下血栓形成风险与出血风险两个方面。

5Narouze S等。抗血小板和抗凝血药物患者的脊柱介入与疼痛处置：指南来自美国区域麻醉与疼痛医学协会、欧洲区域麻醉与疼痛治疗协会、美国疼痛医学学院、国际神经调节协会、北美神经调节协会以及世界疼痛研究所。Reg Anesth Pain Med 2015;40:182-212。

6对于长期抗血小板治疗的患者需要重新评估抗血小板治疗，如果有可能，中止/降低抗血小板治疗的剂量。

7使用分级加压弹力袜者皮肤溃疡和伤口更常见。

**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.**

**Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.**

## 化疗引起的血小板减少症患者VTE抗凝治疗管理

## 背景:

- 癌症患者常出现血小板减少。血小板减少症增加VTE治疗性抗凝的出血风险。
- 癌症患者的治疗性抗凝：
  - ▶ 在血小板计数 $<50000/\text{mcL}$ 的患者中，超过75%的患者血小板减少是化疗所致。
  - ▶ 确认的HIT估计占不到血小板减少事件的1%。

## 血小板减少症情况下依诺肝素的剂量调整

血小板计数	剂量调整	依诺肝素的建议剂量	可供选择的每日一次给药方案
<b><math>&gt;50,000/\text{mcL}</math></b>	全量依诺肝素	1mg/kg, bid	1.5mg/kg qd
<b>25,000–50,000/mcL</b>	半量依诺肝素	0.5mg/kg, bid	—
<b><math>&lt;25,000/\text{mcL}</math></b>	暂时维持依诺肝素		

- 对于VTE高危复发以及预期持续很久的血小板减少症的患者，维持血小板计数 $>25000/\text{mcL}$ 对允许继续依诺肝素可能是合理的。
- 这些指南仅在依诺肝素中获得验证。

References: Mantha S, et al. Enoxaparin dose reduction for thrombocytopenia in patients with cancer: a quality assessment study. J Thromb Thrombolysis 2017;43:514-18.

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

住院/门诊患者预防性抗凝治疗<sup>1, 2, 3</sup>

药物	标准剂量	肥胖症剂量 (BMI ≥ 40kg/m <sup>2</sup> ) <sup>4</sup>
<b>LMWH<sup>5</sup></b>		
●达肝素	5000u SC qd (对于住院患者为1类)	考虑7500u SC qd (数据有限)
●依诺肝素	40mg SC qd (对于住院患者为1类)	考虑40mg SC q12h
磺达肝素 <sup>6</sup>	2.5mg SC qd (对于住院患者为1类)	考虑5mg SC qd (数据有限)
普通肝素(UFH)	5000u SC q8-12h (对于住院患者为1类)	考虑7500u SC q8h
阿司匹林	81-325mg qd (仅用于低危多发性骨髓瘤门诊患者) <sup>7</sup>	
华法林	调整至INR2-3 <sup>8</sup>	

HIT的诊断与治疗见(HIT-1)

1药物选择根据: 肾衰竭( $C_{cr} < 30\text{ml/min}$ )、FDA批准、费用、易于管理、监测以及抗凝逆转的能力。

2 关于给药计划遵循学会的标准操作规程(SOPs)。如果没有标准操作规程则使用美国胸内科医师学会(ACCP)的推荐。(Kahn SR, 等。非手术患者静脉血栓栓塞的预防: 抗栓治疗和血栓形成预防, 第9版: 美国胸内科医师协会循证临床指南。Chest 2012;141:e195S-226S; 和Garcia DA, 等。肠道外抗凝剂: 抗栓治疗和血栓形成预防, 第9版: 美国胸内科医师协会循证临床指南。Chest 2012;141:e24S-43S [www.chestjournal.org]).

3在启动肝素后: 血红蛋白、红细胞压积和血小板计数每2-3天1次至少至第14天, 此后每两周一次或根据临床需要。

4考虑到肾功能不全对依诺肝素廓清率的影响, 因此对于有严重肾损害( $C_{cr} < 30\text{mL/min}$ )的肥胖患者推荐磺达肝素、普通肝素或达肝素。

5低分子量肝素应慎用于肾功能异常患者。可能需要剂量调整和抗-Xa监测。按照包装说明书关于肾功能异常的给药剂量。

6肌酐清除率 $< 30\text{mL/min}$ 的患者禁用磺达肝素。中度肾功能不全(肌酐清除率30-50mL/min)、体重 $< 50\text{kg}$ 或年龄 $> 75$ 岁的患者慎用。

7只用于具有一个或更少的个人或骨髓瘤危险因素较低风险的门诊骨髓瘤患者

([See VTE Risk Factors in Cancer Patients \[VTE-A\]](#)).

8对于接受血栓形成高的抗血管生成治疗的选择性高危骨髓瘤门诊患者(即正在接受沙利度胺/来那度胺/泊马度胺联合大剂量地塞米松[每月 $\geq 480\text{mg}$ ]或阿霉素或多药化疗的多骨髓瘤患者)或具有 $\geq 2$ 个个人或骨髓瘤危险因素的骨髓瘤患者, 华法林(INR 2-3)或LMWH(如依诺肝素40mg SC q24h)是预防选择。

([See VTE Risk Factors in Cancer Patients \[VTE-A\]](#)).

**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.**

**Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.**

**THERAPEUTIC ANTICOAGULATION FOR VENOUS THROMBOEMBOLISM<sup>1,2,3</sup>****静脉血栓栓塞症的治疗性抗凝<sup>1,2,3</sup>****紧急处理:** 在诊断时或在诊断性评价期间:

- LMWH (首选)
  - ▶ 达肝素 (200u/kg SC qd)<sup>4</sup>
  - ▶ 依诺肝素 (1mg/kg SC q12h)
- 磺达肝素 (5mg [ $<50\text{kg}$ ]; 7.5mg [50–100kg]; 10mg [ $>100\text{kg}$ ] SC qd)
- 普通肝素静脉注射 (80u/kg 负荷量, 然后 18u/kg/h, 目标 aPTT 2–2.5 × 对照或根据院方的标准操作规程 [SOPs])
- 普通肝素 SC 333u/kg 负荷量, 然后 250u/kg q12h<sup>5</sup>
- 对于拒绝或有令人信服的理由不使用低分子肝素的患者, 以下直接口服抗凝剂 (DOACs) 是 VTE 急性期管理可接受的选择: 阿哌沙班和利伐沙班。抗凝的选择需要考虑结合具体情况。<sup>1</sup>

关于 HIT 的诊断与治疗, 见 (HIT-1)

关于禁忌症与警告, 见 (VTE-E, 3/3)

关于抗凝逆转, 见 (VTE-E)

1 药物选择根据: 肾衰竭 (Ccr  $<30\text{ml}/\text{min}$ )、住院/门诊患者、FDA 批准、费用、易于管理、监测以及抗凝逆转的能力。

(见 VTE-E, 3/3 禁忌症与警告)。

2 关于给药计划遵循学会的标准操作规程 (SOPs)。如果没有标准操作规程则使用美国胸内科医师学会 (ACCP) 的推荐。Garcia DA, 等。肠道外抗凝剂: 抗栓治疗和血栓形成预防, 第 9 版: 美国胸内科医师协会循证临床指南。Chest 2012;141:e24S–43S。

3 在启动抗凝剂后: 血红蛋白、红细胞压积和血小板计数最初 14 天至少每 2–

3 天 1 次, 此后每两周一次或根据临床需要。

4 用于长期治疗, 在达肝素 150u/kg/d 以后 30 天。尽管每一个低分子肝素药物已经在癌症患者随机对照试验中进行了研究, 但是在这些人群中达肝素的疗效有最高质量的证据支持并且是唯一经食品药品监督管理局批准用于该指征的低分子肝素。(Lee AYY 等。低分子肝素对比香豆素用于癌症患者复发性静脉血栓栓塞的预防。New Eng J Med 2003;349:146–153)。

5 Kearon C 等。固定剂量对比体重调整的普通肝素和低分子肝素用于急性静脉血栓栓塞的治疗。JAMA 2006;296:935–942。

6 因为注射的痛苦、不方便且价格昂贵, 患者可能拒绝或不适于低分子肝素注射。

**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.**

**Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.**

**Continued****VTE-E  
1 OF 3**

静脉血栓栓塞症的治疗性抗凝<sup>1, 2, 3</sup>慢性处理：<sup>1</sup>

- 在近端深静脉血栓形成或肺栓塞患者以及晚期或转移性癌症患者复发性静脉血栓栓塞的预防中最初6个月首选LMWH(1类)单药治疗不加华法林。
- 华法林(最初2.5-5mg qd, 随后的剂量根据INR值; 目标INR2-3)
  - ▶如果选择华法林长期抗凝, 开始华法林的同时联合胃肠外药物用于急性治疗并维持两种治疗至少5天直至INR $\geq$ 2达24小时。
  - ▶在转换至华法林单药治疗期间, 应至少每2周测定1次INR。一旦患者转化至单独华法林, 最初应至少每周测定一次INR。一旦患者华法林的剂量稳定在INR2-3, INR检测可逐渐减少至每月至少一次。
- 对于拒绝或有令人信服的理由不使用低分子肝素的患者, 以下直接口服抗凝剂(DOACs)是VTE慢性期管理可接受的二线药物选择: 阿哌沙班、达比加群、依度沙班以及利伐沙班。7抗凝的选择需要考虑结合具体情况。<sup>1</sup>

指南推荐的抗凝持续时间:

- 最短时间3个月
- 对于非导管相关的深静脉血栓或肺栓塞当恶性肿瘤治疗有效或者如果仍然有复发的危险因素时建议无限期抗凝。
- 对于导管相关的血栓形成, 抗凝与导管存在时间相同。推荐的总治疗持续时间是至少3个月。
- 医生应该继续与患者一起讨论抗凝的风险/收益以确定恰当的治疗持续时间。

(见决定不治疗需要考虑的因素[VTE-G])

关于HIT的诊断与治疗, 见(HIT-1)  
关于禁忌症与警告, 见(VTE-E, 3/3)。  
关于抗凝逆转, 见(VTE-E)

1药物选择根据: 肾衰竭(Ccr<30ml/min)、住院/门诊患者、FDA批准、费用、易于管理、监测以及抗凝逆转的能力。

(见VTE-E, 3/3禁忌症与警告)。

2关于给药计划遵循学会的标准操作规程(SOPs)。如果没有标准操作规程则使用美国胸内科医师学会(ACCP)的推荐。Garcia DA, Chest 2012; 141: e24S-43S.

3在启动抗凝剂后: 血红蛋白、红细胞压积和血小板计数最初14天至少每2-3天1次, 此后每两周一次或根据临床需要。

6因为注射的痛苦、不方便且价格昂贵, 患者可能拒绝或不适于低分子肝素注射。这些因素可能造成长期低分子肝素治疗依从性差。

7不像华法林, 当过渡到阿哌沙班、达比加群、依度沙班或利伐沙班时, 不推荐同时给予肠道外抗凝。见药物间转换协议的处方信息。

**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.**

**Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.**

**Continued**

**VTE-E  
2 OF 3**

## 抗凝方案：禁忌症与警告

药物	禁忌症与警告
LMWH	<ul style="list-style-type: none"> <li>●肾功能异常患者慎用。对于严重肾功能障碍的患者（CrCl &lt;30 mL/min），考虑剂量调整或替代疗法。</li> <li>●按照包装说明书关于肾功能异常和体重给药。</li> <li>●对于严重肾功能异常患者推荐低分子肝素抗-XⅡa监测（峰值与谷值），尽管支持抗-XⅡa水平临床意义的可用资料有限。</li> <li>●绝对禁忌证：最近/急性HIT</li> <li>●相对禁忌症：HIT既往史</li> </ul>
磺达肝素	<ul style="list-style-type: none"> <li>●CrCl &lt;30 ml/min的患者禁用</li> <li>●中度肾功能不全（CrCl 30 - 50 mL/min）、体重&lt;50kg或年龄&gt;75岁的患者慎用。</li> </ul>
UFH	<ul style="list-style-type: none"> <li>●绝对禁忌证：最近/急性HIT</li> <li>●相对禁忌症：HIT既往史</li> </ul>
华法林	<p><u>相对禁忌症：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●同期使用CYP2C9、1A2或3A4抑制剂和诱导剂</li> </ul>
阿哌沙班、 达比加群、 依度沙班 和利伐沙班	<p><u>禁忌症：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●严重肾功能不全： <ul style="list-style-type: none"> <li>▶阿哌沙班：CrCl &lt;25 mL/min</li> <li>▶达比加群、依度沙班和利伐沙班：CrCl &lt;30 mL/min</li> </ul> </li> <li>●活动/临床值得注意的肝脏疾病： <ul style="list-style-type: none"> <li>▶阿哌沙班或依度沙班：ALT/AST &gt;2 x ULN；总胆红素&gt; 1.5× 罿LN</li> <li>▶达比加群或利伐沙班：ALT/AST &gt;3x ULN</li> </ul> </li> <li>●CYP3A4和P-糖蛋白（P-gp）强双重诱导/抑制剂：见利伐沙班<sup>1</sup>和阿哌沙班<sup>2</sup>的处方信息</li> <li>●P-gp诱导/抑制剂：见达比加群<sup>3</sup>和依度沙班<sup>4</sup>的处方信息</li> </ul> <p><u>相对禁忌症：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●直接口服抗凝剂（DOACs）与泌尿和肠道出血有关，因此应避免用于泌尿或胃肠道病变的患者。</li> <li>●避免用于肾或肝功能受损的患者。</li> <li>●考虑药物之间的相互作用。</li> </ul>

1. Prescribing Information: XARELTO (rivaroxaban) tablets. 2017.
2. Prescribing Information: ELIQUIS (apixaban) tablets, for oral use. 2016.
3. Prescribing Information: PRADAXA® (dabigatran etexilate mesylate) capsules for oral use. 2015.
4. Prescribing Information: Savaysa (edoxaban) tablets, for oral use. 2016.

**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.**

**Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.**





## 如果发生致命性出血或紧急手术抗凝逆转

- 如果出血或需要紧急/突发的侵袭性操作，抗凝剂作用必须被及时逆转。
- 所有抗凝逆转方案都有血栓栓塞的危险。
- 本表中推荐的所有逆转抗凝剂保持库存是医生义不容辞的。这包括：鱼精蛋白；口服的维生素K（植物甲萘醌）和静脉注射液；新鲜冰冻血浆（FFP）；4因子凝血酶原复合浓缩物(4因子PCC)3因子凝血酶原复合浓缩物；rhFVIIa活化的凝血酶原复合浓缩物(aPCC)（蒸汽加热的抗凝血剂复合物抑制剂）去氨加压素(DDAVP)；伊达珠单抗（达比加群酯的特异性逆转剂）；以及口服的活性炭。
- 不同抗凝剂的逆转指南见下表：

抗凝剂	抗凝逆转	预防/需要考虑的其他事项
普通肝素(UFH) (半衰期1小时)	<ul style="list-style-type: none"> <li>●鱼精蛋白1mg/普通肝素100u(考虑普通肝素大约1小时的半衰期)缓慢静脉滴注(不能快于每分钟5mg)</li> <li>●严格遵循aPTT</li> <li>●最大剂量：50mg(例如一出血患者在快速注射5000u后立即给予鱼精蛋白50mg。患者在1250u/hr时出血则给予鱼精蛋白24mg以逆转上次输注4小时剩余的普通肝素)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●如果给药太快鱼精蛋白可产生过敏反应。</li> <li>●对鱼过敏者、既往暴露于鱼精蛋白(例如中性鱼精蛋白胰岛素)或切除输精管的或不育的男性风险增加。</li> <li>●鱼精蛋白过量(鱼精蛋白：肝素&gt;1.3：?mg/U)与血小板功能障碍和凝血酶活性降低、导致出血有关。</li> </ul>
低分子肝素(LMWH) (半衰期3-7小时)	<ul style="list-style-type: none"> <li>●在给药的8小时内鱼精蛋白1mg/mg依诺肝素或1mg/达肝素100u</li> <li>●如果既往给药&gt;8小时鱼精蛋白0.5mg/mg依诺肝素或0.5mg/达肝素100u</li> <li>●如果自给药超过12小时，当决定是否需鱼精蛋白时考虑临床情况(例如低分子肝素剂量、肾功能、出血严重程度)</li> <li>●给予鱼精蛋白缓慢静脉滴注(不能快于5mg/分钟)</li> <li>●最大剂量：50mg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●鱼精蛋白逆转低分子量肝素抗Xa活性的剂量不定(依诺肝素54%、达肝素74%)</li> </ul>

**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.**

**Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.**

[Continued](#)

VTE-F  
1 OF 9

抗凝逆转：超过治疗性INR的处理

<u>抗凝剂</u>	<u>抗凝逆转</u>	<u>预防/其他注意事项</u>
<p><u>华法林</u></p> <p>(有效半衰期20-60小时)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● INR 4.5-10, 无出血</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 停止服用华法林</li> <li>● 寻找药物或膳食的相互影响并且如有可能消除影响</li> <li>● 寻找急性肝功能不全/损伤的证据</li> <li>● 密切复查INR<sup>1</sup> (住院患者至少每天1次, 门诊患者每1-2天1次)</li> <li>● 当INR接近治疗范围时 (INR &lt; 4) 如果病因不存在或不能消除, 降低剂量重启华法林 (减量10%-20%)</li> <li>● 在4-7天内复查INR</li> <li>● 以每周1次INR为基础调整华法林剂量直至稳定</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● INR &gt; 10, 无出血</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 停止服用华法林</li> <li>● 在极高出血的患者中, 考虑口服小剂量维生素K1 (植物甲萘醌) 1-2.5mg (如果INR仍然升高可在24h内重复给药)</li> <li>● 寻找药物或膳食的相互影响并且如有可能消除影响</li> <li>● 寻找急性肝功能不全/损伤的证据</li> <li>● 密切复查INR<sup>1</sup> (住院患者至少每天1次, 门诊患者每1-2天1次)</li> <li>● 当INR接近治疗范围时 (INR &lt; 4) 如果病因不存在或不能消除, 降低剂量重启华法林 (至少减量20%)</li> <li>● 在4-7天内复查INR</li> <li>● 以每周1次INR为基础调整华法林剂量直至稳定</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 与口服相比维生素K<sub>1</sub>皮下注射给药由于吸收不稳定而延迟起效应该避免</li> <li>● 可以应用维生素K<sub>1</sub>静脉注射给药因为比片剂吸收更迅速</li> </ul>

<sup>1</sup>更改华法林剂量至少用5-7天才能充分显现在INR。

**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.**

**Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.**

[Continued](#)

VTE-F  
2 OF 9



如果发生致命性出血或紧急手术抗凝逆转

抗凝剂	抗凝逆转	预防/需要考虑的其他事项
<p>华法林(续) (有效半衰期20-60小时)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●紧急手术的处理(在24-48小时内)</li> </ul>	<p><u>在24小时内:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●停用华法林</li> <li>●维生素K 1-2.5mg 缓慢静脉注射(不快于1mg/min)</li> <li>●术前复查INR以确定是否需要追加新鲜冰冻血浆(FFP)</li> </ul> <p><u>在48小时内:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●停用华法林</li> <li>●口服维生素K 2.5mg</li> <li>●在24小时和48小时时复查INR以评价是否需要追加维生素K或新鲜冰冻血浆</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●病原体传播的感染(所有血浆源性药物;与有机溶剂/去污剂处理的产品[3-或4-因子凝血酶原复合浓缩物、活化的凝血酶原复合浓缩物]相比新鲜冰冻血浆具有更大风险)</li> <li>●免疫反应,包括变应性/过敏性同种异体免疫(维生素K<sub>1</sub>以及所有的血浆源性药物;与有机溶剂/去污剂处理的产品[3-或4-因子凝血酶原复合浓缩物、活化的凝血酶原复合浓缩物]相比新鲜冰冻血浆具有更大风险)</li> <li>●血管内容量过多(新鲜冰冻血浆)</li> <li>●与输注有关的急性肺损伤(新鲜冰冻血浆)</li> <li>●肺水肿(新鲜冰冻血浆)</li> <li>●由于血型不合导致的凝集反应/溶血(新鲜冰冻血浆)</li> <li>●输血相关的移植物抗宿主病(如果新鲜冰冻血浆未受辐照)</li> <li>●发热性非溶血性输血反应(新鲜冰冻血浆)</li> </ul>

**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.**  
**Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.**

[Continued](#)

如果发生致命性出血或紧急手术抗凝逆转

抗凝剂	抗凝逆转	预防/需要考虑的其他事项
<p>华法林(续) (有效半衰期20-60小时)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>致命性出血</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>停用华法林</li> <li>给予维生素K<sub>1</sub>(植物甲萘醌)10mg缓慢静脉注射(不能快于1mg/min)</li> <li>给予4因子凝血酶原复合浓缩物(4因子PCC)               <ul style="list-style-type: none"> <li>▶4因子PCC剂量(根据每公斤实际体重因子IXù的单位)                   <ul style="list-style-type: none"> <li>◇ INR2 - &lt;4: 25u/kg(最多2500u)</li> <li>◇ INR4 - 6: 35u/kg(最多3500u)</li> <li>◇ INR&gt;6: 50u/kg(最多5000u)</li> </ul> </li> <li>▶如果无法获得4-因子凝血酶原复合浓缩物或患者对肝素过敏和/或最近12个月有肝素诱导的血小板减少症病史:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>◇ INR&lt;4: 3-因子凝血酶原复合浓缩物25u/kg+新鲜冰冻血浆2-3u</li> <li>◇ INR&gt;4: 3-因子凝血酶原复合浓缩物25u/kg+新鲜冰冻血浆2-3u</li> </ul> </li> <li>▶新鲜冰冻血浆15mL/kg(如果不可得到凝血酶原复合浓缩物时考虑)</li> <li>▶rhFVIIa25 μ g/kg(如果无法获得凝血酶原复合浓缩物或出血对凝血酶原复合浓缩物无反应时考虑)。</li> </ul> </li> <li>密切监测INR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>给予维生素K<sub>1</sub>(植物甲萘醌)缓慢静脉注射(&lt;1mg/min)。植物甲萘醌停止或减缓活动性出血可能需要3小时或更长时间。维生素K1快速静脉注射给药与更高风险的过敏反应有关(在3000次给药中~1次风险)。</li> <li>密切监测生命体征</li> <li>4-因子凝血酶原复合浓缩物静脉推注以不超过5ml/min的速度给予</li> <li>3-因子凝血酶原复合浓缩物静脉推注以不超过10ml/min的速度给予</li> <li>rhFVIIa静脉推注给药应在2-5分钟以上</li> <li>对于有肝素诱导的血小板减少症病史的患者使用不含肝素的3-因子凝血酶原复合浓缩物(因子IX复合物)</li> </ul>

2处方信息: IX因子复合物抑制蛋白。2014。

**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.**

**Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.**

[Continued](#)

VTE-F  
4 OF 9

## 如果发生致命性出血或紧急手术抗凝逆转

抗凝剂	抗凝逆转	预防/需要考虑的其他事项
<p><u>直接凝血酶抑制剂<sup>3</sup></u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●比伐卢定 (肾功能正常者半衰期25分钟)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●停药。</li> <li>●现无特异解毒药，但是认为以下有有益效果： <ul style="list-style-type: none"> <li>▶血液滤过和血液透析可有效清除比伐卢定</li> <li>▶动物模型和体外实验表明，活化的凝血酶原复合浓缩物aPCCs (50 - 100u/kg/min IV 2u/kg/min) 或rhFVIIa (90 μg/kg IV 2 - 5min以上) 可能有效</li> <li>▶在动物和体外模型中，去氨加压素 (DDAVP) 0.3 μg/kg减少出血，如果使用，给药需超过15 - 30分钟</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●支持完全逆转比伐卢定策略的现有资料有限</li> <li>●DDAVP重复给药(给药3或4次以上)与快速耐受和低钠血症有关</li> </ul>

<sup>3</sup>所有这些推荐的逆转策略的临床疗效可用信息有限。对于致命性出血，NCCN指南小组目前支持rhFVIIa作为一线药物使用。血液滤过或血液透析可以加速比伐卢定的清除。

**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.**

**Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.**

[Continued](#)

VTE-F  
5 OF 9

## 如果发生致命性出血或紧急手术抗凝逆转

抗凝剂	抗凝逆转	预防/需要考虑的其他事项
<p><b>直接凝血酶抑制剂<sup>4</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●阿加曲班 (肝功能正常者半衰期45分钟)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●停药。</li> <li>●现无特异解毒药，但是认为以下有有益效果： <ul style="list-style-type: none"> <li>▶动物模型和病例报告提示未活化与活化的凝血酶原复合浓缩物(aPCC, 50-100u/kg IV)可能有效</li> <li>▶离体研究提示rhFVIIa (90 μg/kg IV)也可能有效</li> <li>▶在动物和离体模型中去氨加压素(DDAVP) (0.3 μg/kg)可减少出血</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●支持完全逆转阿加曲班策略的现有资料有限</li> <li>●DDAVP重复给药(&gt;3或4次)与快速耐受和低钠血症有关</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>●达比加群 (半衰期14-17小时)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●停药。</li> <li>●给予伊达珠单抗5g IV</li> <li>●如果服药在2小时内口服活性炭：成人最初标准剂量50-100g然后每1、2或4小时给药1次折合12.5g/h</li> <li>●对于具有清除缓慢或不完全（如肾功能异常或衰竭）的特殊情况，考虑加伊达珠单抗： <ul style="list-style-type: none"> <li>▶血液透析</li> <li>▶炭滤器血液透析</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●支持完全逆转达比加群策略的现有资料有限</li> <li>●在肾功能衰竭/重度肾功能不全患者中，除伊达珠单抗外，透析可能有所帮助</li> </ul>

4所有这些推荐的逆转策略的临床疗效可用信息有限。对于致命性出血，NCCN指南小组目前支持活化的凝血酶原复合浓缩物或rhFVIIa作为一线药物使用。

**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.**

**Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.**

[Continued](#)

VTE-F  
6 OF 9

## 如果发生致命性出血或紧急手术抗凝逆转

抗凝剂	抗凝逆转	预防/需要考虑的其他事项
<u>Xa因子抑制剂</u> ●磺达肝素 (半衰期17-21小时)	停药。无特异解毒药；但是，有限的资料提示rhFVIIa (90 μg/kg IV) 可能有益。	RhFVIIa与血栓栓塞事件相关
<u>直接Xa因子抑制剂</u> ●利伐沙班 (半衰期9 - 12小时；老年人更长)	停药。无特异解毒药。 认为以下有有益效果： ●如果给药在摄入的2小时内考虑口服活性炭并在6小时内重复：成人最初标准剂量50-100g然后每1、2或4小时给药1次折合12.5g/h ●基于体外和动物模型可能有益 ●给药： ▶活化的凝血酶原复合浓缩物（蒸汽加热的抗凝血复合物抑制剂）25 - 50u/kg IV或 ▶4-因子凝血酶原复合浓缩物25-50u/kg (根据实际体重的IX/kg) 或 ▶rhFVIIa20-120 μg/kg IV ▶如果无法获得4-因子凝血酶原复合浓缩物或患者对肝素过敏和/或最近12个月当时用药后有肝素诱导的血小板减少症病史 ◇3-因子凝血酶原复合浓缩物50u/kg (根据实际体重IX/kg)。	
●阿哌沙班 (半衰期12小时)	停药。无特异解毒药。 认为以下有有益效果： ●如果给药在阿哌沙班给药的2小时内考虑口服活性炭并在6小时内重复：成人最初标准剂量50-100g然后每1、2或4小时给药1次折合12.5g/h ●基于体外和动物模型可能有益 ●给药： ▶活化的凝血酶原复合浓缩物25 - 50u/kg IV或 ▶4-因子凝血酶原复合浓缩物25-50u/kg (根据实际体重IX/kg) 或 ▶rhFVIIa20-120 μg/kg IV ▶如果无法获得4-因子凝血酶原复合浓缩物或患者对肝素过敏和/或最近12个月当时用药后有肝素诱导的血小板减少症病史 ◇3-因子凝血酶原复合浓缩物50u/kg (根据实际体重IX/kg)。	

**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.****Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.**[Continued](#)VTE-F  
7 OF 9

如果发生致命性出血或紧急手术抗凝逆转

抗凝剂	抗凝逆转	预防/需要考虑的其他事项
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 依度沙班 (半衰期10 - 14小时)</li> </ul>	<p>停药。无特异解毒药。</p> <p>认为以下有有益效果：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 如果给药在依度沙班给药的2小时内考虑口服活性炭并在6小时内重复：成人最初标准剂量50-100g然后每1、2或4小时给药1次折合12.5g/h</li> <li>● 基于体外和动物模型可能有益</li> <li>● 给药： <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 活化的凝血酶原复合浓缩物25 - 50u/kg IV或</li> <li>▶ 4-因子凝血酶原复合浓缩物25-50u/kg (根据实际体重的 IX/kg) 或</li> <li>▶ rhFVIIa20-120 μg/kg IV</li> <li>▶ 如果无法获得4-因子凝血酶原复合浓缩物或患者对肝素过敏和/或最近12个月当时用药后有肝素诱导的血小板减少症病史： <ul style="list-style-type: none"> <li>◇ 3-因子凝血酶原复合浓缩物50u/kg (根据实际体重 IX/kg)。</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	

**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.**

**Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.**

[Continued](#)

VTE-F  
8 OF 9





## 如果发生致命性出血或紧急手术抗凝逆转

### The preceding tables are comprised of data from the following references:

- Bhagirath VC, O'Malley L, Crowther MA. Management of bleeding complications in the anticoagulated patient. *Semin Hematol* 2011;48:285-294.
- Bucklin MH, Acquisto NM, Nelson C. The effects of recombinant activated factor VII dose on the incidence of thromboembolic events in patients with coagulopathic bleeding. *Thromb Res* 2014;133:768-771.
- Burbury KL, Milner A, Snooks B, et al. Short-term warfarin reversal for elective surgery--using low-dose intravenous vitamin K: safe, reliable and convenient. *Br J Haematol* 2011;154:626-634.
- Crowther MA and Warkentin TE. Bleeding risk and management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents. *Blood* 2008;111:4871-4879.
- Elmer J, Wittels KA. Emergency reversal of pentasaccharide anticoagulants: a systematic review of the literature. *Transfus Med* 2012;22:108-115.
- Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e24S-43S.
- Goldstein JN, Refaai MA, Milling TJ, Jr., et al. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2015;385:2077-2087.
- Ghanny S, Warkentin TE, Crowther MA. Reversing anticoagulant therapy. *Curr Drug Discovery Technologies* 2012;9:143-149.
- Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. American College of Chest Physicians. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e152S-84S.
- Holland L, Warkentin TE et al. Suboptimal effect of a three-factor prothrombin complex concentrate (Profilnine-SD) in correcting supratherapeutic international normalized ratio due to warfarin overdose. *Transfusion* 2009;49:1171-1177.
- Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA, et al. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *Am J Hematol* 2012;87 Suppl 1:S141-145.
- Koster A, Buz S, Krabatsch T, et al. Effect of modified ultrafiltration on bivalirudin elimination and postoperative blood loss after on-pump coronary artery bypass grafting: assessment of different filtration strategies. *J Card Surg.* 2008;23:655-658.
- Lubetsky A, Yonath H, Olchovsky D, et al. Comparison of oral vs intravenous phytonadione (vitamin K1) in patients with excessive anticoagulation: a prospective randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2003;163:2469-2473.
- Marlu R, Enkelejda H, Paris A, et al. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban. A randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 2012;108:217-224.
- Nutescu EA, Dager WE, Kalus JS, et al. Management of bleeding and reversal strategies for oral anticoagulants: Clinical practice considerations. *Am J Health-Syst Pharm* 2013;70:1914-1929.
- Pernod G, Albaladejo P, Godier A, et al. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: proposals of the working group on perioperative haemostasis (GIHP) - March 2013. *Arch Cardiovasc Dis* 2013;106:382-393.
- Sarode R, Milling TJ, Jr., Refaai MA, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation* 2013;128:1234-1243.
- Schulman S and Bjsterveld NR. Anticoagulants and their reversal. *Transfus Med Rev* 2007;21:37-48.
- Tanaka KA, Mazzeffi M, Durila M. Role of prothrombin complex concentrate in perioperative coagulation therapy. *J Intensive Care* 2014;2:60.
- Zatta A, McQuilten Z, Kandane-Rathnayake R, et al. The Australian and New Zealand Haemostasis Registry: ten years of data on off-licence use of recombinant activated factor VII. *Blood Transfus* 2015;13:86-99.

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

### 决定不治疗考虑的因素

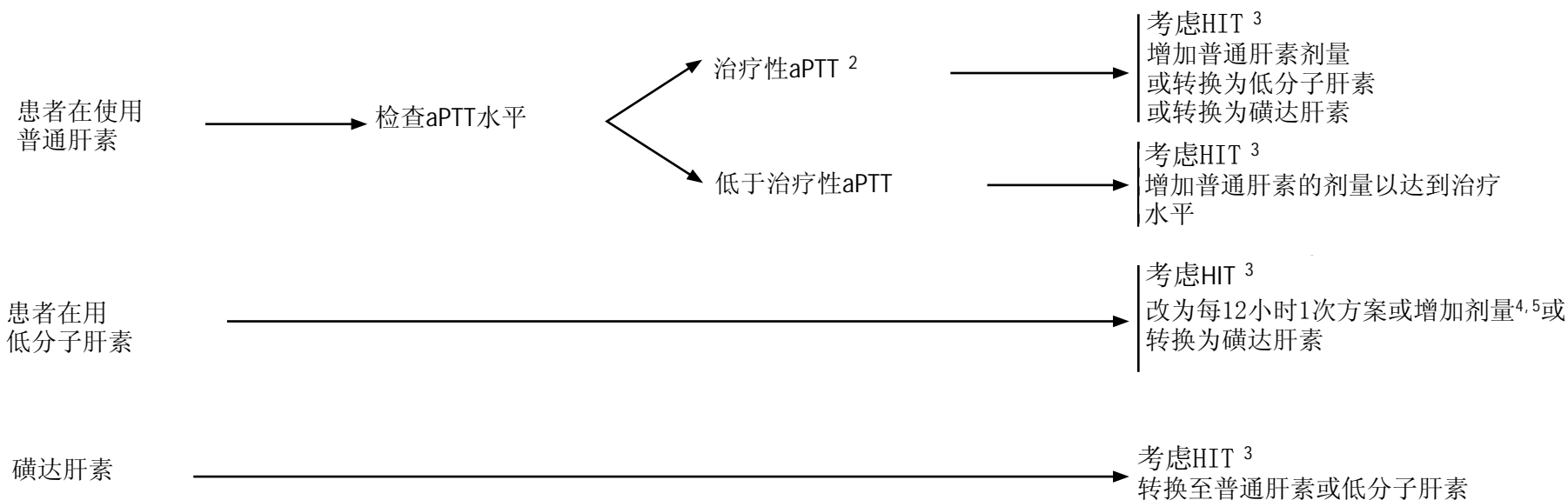
- 患者拒绝
- 无治疗优势
  - ▶ 生存有限
  - ▶ 高危
  - ▶ 没有计划进行肿瘤干预
- 无症状缓解 (例如呼吸困难减轻、下肢肿胀消除)
- 抗凝治疗过于麻烦
  - ▶ 注射的痛苦
  - ▶ 频繁的静脉切开监测

**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.**

**Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.**



### 治疗性抗凝失败<sup>1</sup>



1抗凝失败定义为尽管推荐的抗凝治疗在治疗水平时，深静脉血栓范围扩大或出现新的深静脉血栓或肺栓塞。

见静脉血栓栓塞的抗凝治疗（VTE-E）。

2治疗性活化部分凝血活酶时间范围根据医院标准操作规程范围或如果无法获得当地的范围则根据2.0-2.5×对照。

3评估HIT (HIT-1)。如果临床高度怀疑HIT，见 (HIT-1)。

4在消瘦、肥胖、肾损害或担心依从性的患者中可考虑抗-Xa水平检测。对于每天两次或每天一次给药方案在其给药后4小时峰值时均应检测抗-Xa水平。参考范围没有被临床验证并且可以随设备不同而不同。

5尽管资料有限，但是通常按25%增加剂量。

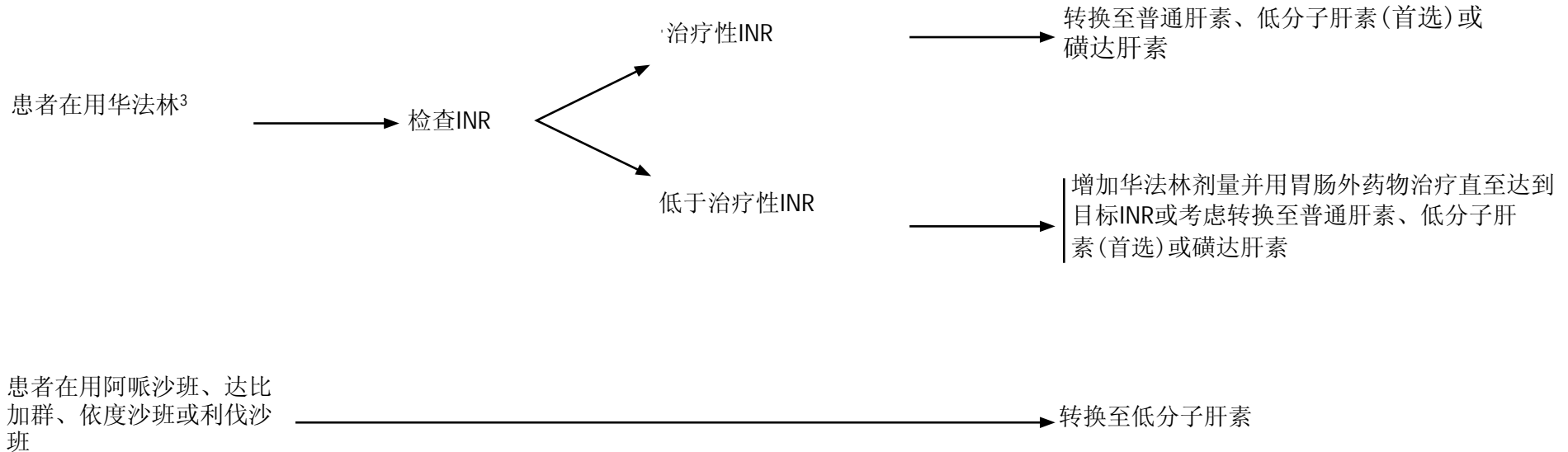
**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.**

**Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.**

**Continued**

**VTE-H  
(1 OF 2)**

### 治疗性抗凝失败<sup>1</sup>



<sup>1</sup>抗凝失败定义为尽管推荐的抗凝治疗在治疗水平，但是深静脉血栓范围扩大或出现新的深静脉血栓或肺栓塞。见静脉血栓栓塞的抗凝治疗（VTE-E）。

<sup>3</sup>评估HIT ([HIT-1](#))。

如果临床高度怀疑HIT，见 ([HIT-1](#))。

**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.**

**Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.**

### 血栓溶解剂

- 深静脉血栓形成：<sup>1,2</sup>
  - ▶阿替普酶(tPA)0.5-1.0mg/h IV
  - ▶瑞替普酶0.25-0.75u/h IV
- 肺栓塞：
  - ▶阿替普酶(tPA)100mg静脉注射2小时以上<sup>3</sup>
  - ▶超声辅助经导管溶栓<sup>2,4</sup>
  - ▶替奈普酶0.25-0.5mg IV (2B类)

1深静脉血栓一般通过导管实施溶栓治疗联合机械血栓摘除术。

2推荐术后X线造影以确认导管溶栓的效果。

3阿替普酶50mg或许适用于近期手术（1个月内）或出血高危、年龄>75岁的老年患者。

4超声辅助经导管溶栓是一侧或两侧肺主动脉或肺叶动脉阻塞≥50%的肺栓塞患者的治疗选择以及根据右心压力(平均肺动脉压≥25mmHg)或超声心动图评价右心功能障碍的证据。专家组推荐阿替普酶以1mg/h的速度输注导管给药(对于双侧肺栓塞2mg/h)总剂量24mg。阿替普酶方案用一个导管输入24小时而用两个导管是12小时。

**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.**

**Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.**

### 溶栓禁忌症<sup>1, 2</sup>

#### 绝对

- 出血性卒中或不明原因卒中病史
- 颅内肿瘤
- 在既往3个月内缺血性卒中
- 在既往3周内严重外伤、手术或颅脑损伤病史
- 血小板计数低于100000/mm<sup>3</sup>
- 活动性出血
- 出血素质

#### 相对

- 年龄大于75岁
- 妊娠或分娩后第一周
- 穿刺部位不可压缩
- 创伤性复苏
- 难治性高血压(收缩压>180mmHg; 舒张压>100mmHg)
- 晚期肝病
- 感染性心内膜炎
- 最近胃肠道出血(最近3个月)
- 预期寿命≤1年

### 溶栓适应症

- 威胁肢体/危及生命的急性近端DVT
- 有症状的血栓形成
- 巨大/致命性PE
- 高危缺血的肠SPVT

1经Kearon C、Akl E、Comerota AJ等准许转载、改编。静脉血栓栓塞性疾病的抗血栓治疗：血栓形成的抗栓治疗预防，第9版：美国胸内科医师协会循证临床指南。Chest 2012;141(2)(Supple):e419S-e494S。

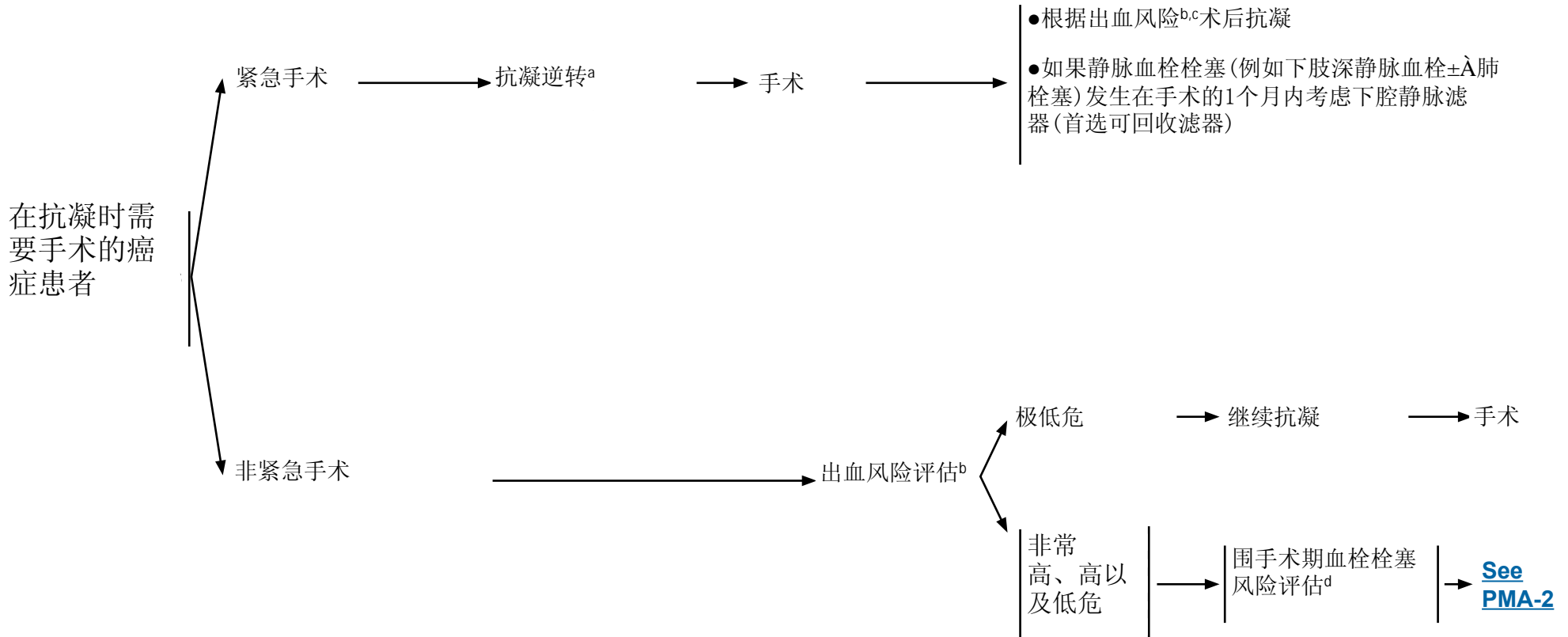
2评估溶栓的风险与收益应该根据临床医师对患者的担心具体问题具体分析。

**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.**

**Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.**



风险人群



<sup>a</sup>See [Reversal of Anticoagulation in the Event Of Life-Threatening Bleeding or Emergent Surgery \(VTE-F\)](#).

<sup>b</sup>See [Table 1: Bleeding Risk Assessment \(PMA-A\)](#).

<sup>c</sup>See [Table 3: Perioperative Anticoagulation Management Guideline \(PMA-C\)](#).

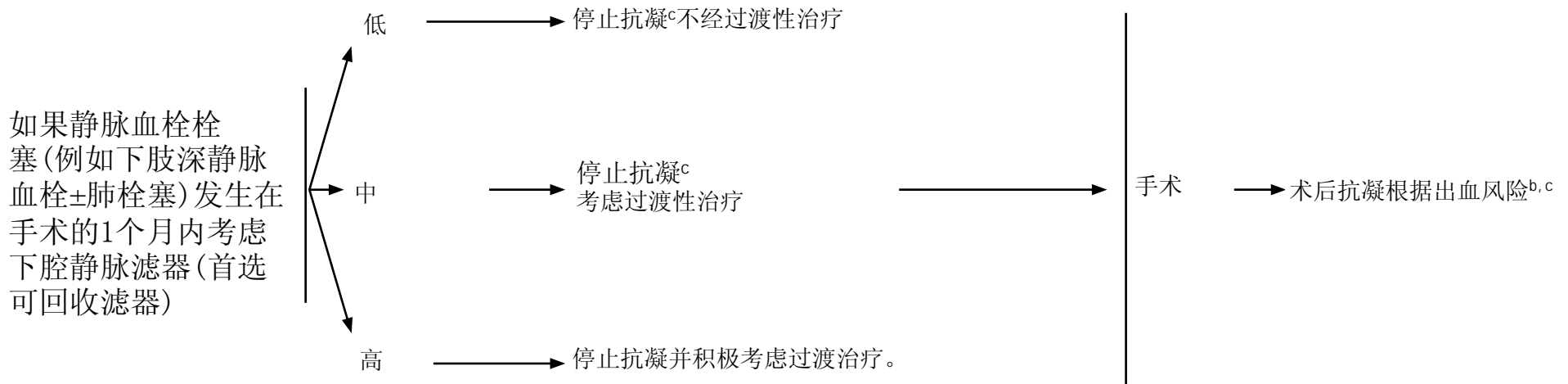
<sup>d</sup>See [Table 2: Thromboembolic Risk Assessment for Arterial and Venous Thromboembolism \(PMA-B\)](#).

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



## 围手术期血栓栓塞风险评估<sup>d</sup>



<sup>b</sup>See Table 1: Bleeding Risk Assessment (PMA-A).

<sup>c</sup>See Table 3: Perioperative Anticoagulation Management Guideline (PMA-C).

<sup>d</sup>See Table 2: Thromboembolic Risk Assessment for Arterial and Venous Thromboembolism (PMA-B).

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



表1：出血风险评估  
不同手术方式出血风险的评估

出血风险等级	手术或操作类型
非常高	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 神经外科操作 (颅内或脊髓)</li> <li>● 泌尿手术</li> <li>● 心脏手术</li> </ul>
高	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 放置起搏器或埋藏式自动心脏复律除颤器 (AICD)</li> <li>● 较大的癌症手术</li> <li>● 较大的血管手术 (腹主动脉瘤 [AAA] 修补、外周动脉旁路)</li> <li>● 整形手术</li> <li>● 肾或肝脏活检</li> <li>● 肠息肉切除术 (如果是结肠镜检查的一部分)</li> <li>● 较大的矫形手术</li> <li>● 头颈手术</li> <li>● 较大的腹腔内手术</li> <li>● 较大的胸部内手术</li> </ul>
低	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 腹腔镜胆囊切除术或疝修复</li> <li>● 冠状动脉造影</li> <li>● 关节镜检查</li> <li>● 活检 (前列腺、膀胱、甲状腺、淋巴结)</li> <li>● 支气管镜检查±活检</li> <li>● 移除中心静脉导管</li> <li>● 胃肠内镜活检</li> </ul>
非常低	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 微小的皮肤措施 (基底细胞癌与鳞癌、光化性角化病以及恶性或癌前色素痣的切除术)</li> <li>● 白内障摘除术</li> <li>● 电惊厥疗法 (ECT)</li> <li>● 关节镜检查</li> <li>● 关节或软组织注射</li> <li>● 无活检的胃肠道内镜</li> </ul>

**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.****Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.****Continued****PMA-A  
1 OF 2**

表1续：出血风险评估  
估计各种牙科手术的出血风险<sup>1</sup>

估计出血风险	低危出血	中危出血	高危出血
措施	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 龈上洁治术（标准清洗）</li> <li>● 单纯的修复</li> <li>● 局麻剂注射</li> <li>● 按照极低危手术规程推荐</li> </ul> <p><a href="#">See (PMA-C)</a></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 龈下刮治术</li> <li>● 修复与龈下准备</li> <li>● 标准的根管治疗</li> <li>● 单纯拔牙</li> <li>● 局部注射局麻剂</li> <li>● 按照极低危手术规程推荐</li> </ul> <p><a href="#">See (PMA-C)</a></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 大型手术</li> <li>● 根尖切除术(根部摘除)</li> <li>● 牙槽手术(骨清除)</li> <li>● 多个牙拔除</li> <li>● 按照低危手术规程推荐</li> </ul> <p><a href="#">See (PMA-C)</a></p>
建议	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 不要中断华法林治疗</li> <li>● 用局部措施控制出血<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 没有必要中断华法林治疗</li> <li>● 用局部措施预防或控制出血<sup>2</sup></li> <li>● 当抗凝没有中断时和牙科医生商量确定预防出血使用的局部设施</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 可能需要降低INR或回到正常止血</li> <li>● 用局部手段预防或控制出血<sup>2</sup></li> </ul>

<sup>1</sup>©2017 University of Washington. Reproduced and used with permission from Suggestions for anticoagulation management before and after dental procedures. Available at: <http://depts.washington.edu/anticoag/home/content/suggestions-anticoagulation-management-and-after-dental-procedures>. Accessed June 23, 2017.  
<sup>2</sup>For local measures to prevent or control bleeding, including the use of a hemostatic agent such as aminocaproic acid 5% mouth rinse, see <http://depts.washington.edu/anticoag/home/content/local-methods-prevent-or-control-bleeding>. Always discuss anticoagulation plan with the dentist/oral surgeon well in advance of the procedure.

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

表2：动脉与静脉血栓栓塞风险评估<sup>1</sup>

评估围手术期血栓栓塞风险			
血栓栓塞事件风险等级	事件发生率 <sup>2</sup>	患者心房动脉血栓危险因素 房颤或机械瓣膜 <sup>3</sup>	静脉血栓形成危险因素 <sup>4</sup>
高危	每年>10%	<ul style="list-style-type: none"> <li>●二尖瓣人工瓣膜</li> <li>●球形（爱德华兹）或倾斜盘式（比约-谢利氏）主动脉瓣</li> <li>●在6个月内卒中或短暂性脑缺血发作</li> <li>●CHADS<sub>2</sub>评分5-6</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●在3个月内深静脉血栓或肺栓塞</li> <li>●在亚治疗性抗凝期间VTE复发史</li> </ul>
中危	每年5%-10%	<ul style="list-style-type: none"> <li>●双叶主动脉瓣修复术加：               <ul style="list-style-type: none"> <li>◇心房纤颤</li> <li>◇既往中风史</li> <li>◇既往TIA史</li> <li>◇高血压</li> <li>◇糖尿病</li> <li>◇充血性心力衰竭（CHF）</li> <li>◇年龄≥75岁</li> <li>◇CHADS<sub>2</sub>评分3-4</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●在3-12个月内深静脉血栓或肺栓塞</li> <li>●复发性深静脉血栓或肺栓塞</li> <li>●在6个月内癌症活跃或癌症治疗</li> </ul>
低危	每年<5%	<ul style="list-style-type: none"> <li>●双叶主动脉且没有其他的卒中危险因素</li> <li>●CHADS<sub>2</sub>评分0-2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●既往单次静脉血栓栓塞事件&gt;12个月且没有其他的危险因素</li> </ul>

<sup>1</sup>Modified with permission from Douketis JD, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141:e326S-350S.

<sup>2</sup>Event rates may be higher in cancer patients.

<sup>3</sup>The CHADS<sub>2</sub> scoring system was developed in atrial fibrillation patients without cancer. It may not be valid in cancer patients. Patients with atrial fibrillation may have additional risk factors for arterial thrombosis, including stroke or transient ischemic attack within 3 months and rheumatic heart valve disease. The impact of these risk factors on the overall TE risk category should be assessed on a case-by-case basis in cancer patients.

<sup>4</sup>Patients with prior TE may have additional VTE risk factors associated with thrombophilia, including: deficiencies in Protein C, Protein S, or antithrombin; gene mutations in factor V Leiden or prothrombin; or antiphospholipid syndrome. The impact of these risk factors on the overall TE risk category should be assessed on a case-by-case basis.

**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.**

**Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.**



### PMA-C: 围手术期抗凝管理指南

- 这些指南是用来补充但不应取代临床判断。关注每位患者特殊的临床情况是最佳的管理指南。总的来说，我们宁愿推迟再启动不可逆性抗凝剂如阿哌沙班、依度沙班、磺达肝素和利伐沙班直到在已确定对更多类型的可逆性抗凝耐药以后为止。
- 已发表的支持这些推荐的临床数据有限，尤其是对于癌症活跃的患者。
- 术后抗凝是可选择的医疗干预。
- 当设计围手术期衔接方案时，提供负责任的专家团队对于患者和治疗小组（即，外科医生和麻醉师）沟通计划并确保所有当事人都同意这个计划是必不可少的。

- 关于阿哌沙班、达比加群、依度沙班、磺达肝素和利伐沙班的推荐。

[See \(PMA-C, 3 of 8\).](#)

### 围手术期情况下华法林的管理

- 极低危出血，任何血栓栓塞事件风险类别：华法林治疗贯穿住院和/或操作全程：
  - ▶ 根据目标INR调整剂量
- 对于所有其他出血风险类别，使用术前和术后流程。

[See \(PMA-C, 2 of 8\)](#)

**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.**

**Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.**

PMA-C续：围手术期抗凝管理指南

围手术期情况下华法林的管理

术前方案

1.术前停用华法林，停药时间见表：

出血风险等级		
低	高	非常高
5 d	5-7 d	7 d

2.在停用华法林的第2天开始过渡治疗，每个过渡给药选择见表：

血栓栓塞事件风险	低	没有过渡治疗；如果在侵袭性操作前第1-2天INR>1.5，给予维生素K 1-2.5mg口服
	中	考虑过渡治疗：低分子肝素预防性或治疗性给予(对于瓣膜与心房纤颤首选治疗性)
	高	治疗量低分子肝素或调整后的治疗性普通肝素IV

3.术前停止低分子肝素/普通肝素过渡治疗，停药时间见表：

过渡治疗药物	清除半衰期	剂量	出血风险等级	
			低	高或非常高
达肝素	3-5 h	预防性	12 h	24 h
		治疗性 <sup>1</sup>	24 h	48 h
依诺肝素	7 h	预防性	12 h	24 h
		治疗性 <sup>2</sup>	24 h	48 h
UFH	~1 h	调整的治疗性静脉注射	6 h	

1如果使用每日一次的治疗量依诺肝素（1.5 mg/kg），最后1次的剂量应为1mg/kg。

2如果使用每日一次的治疗量达肝素，最后1次的剂量应为每日总剂量的一半。

术后方案

1.考虑预防剂量的普通肝素/低分子肝素，开始时间（距手术的时间）如表所示：

出血风险等级	
低	高或非常高
12-24 h	24 h

2.如果预防剂量的普通肝素/低分子肝素可耐受，可逐步增加至治疗剂量，开始时间（距手术的时间）不早于表中所示：

		出血风险		
		低	高	非常高
血栓栓塞事件风险	低	N/A（不推荐逐渐加量）		
	中或高	24-48 h	48-72 h	72 h

3.一旦恢复正常饮食，重新开始维持量的华法林，但开始时间（距手术的时间）不早于表中所示：

出血风险等级		
低	高	非常高
24-48 h	48-72 h	72 h

**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.**

**Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.**

**Continued**  
**PMA-C**  
**2 OF 8**



## PMA-C续：围手术期抗凝管理指南

### 围手术期阿哌沙班、达比加群、依度沙班、磺达肝素或利伐沙班的管理

- 极低危出血，任何血栓栓塞事件风险类别：自住院和/或手术始终继续阿哌沙班、达比加群、依度沙班或利伐沙班治疗。
- 对于所有其他出血风险类别，使用下面的术前和术后方案：

#### 消除半衰期和估算的残余药物浓度

半衰期数	剂量百分比 <sup>1</sup>
<b>1</b>	<b>50%</b>
<b>2</b>	<b>25%</b>
<b>3</b>	<b>12.5%</b>
<b>4</b>	<b>6.25%</b>
<b>5</b>	<b>3.125%</b>
<b>6</b>	<b>1.6%</b>
<b>7</b>	<b>0.8%</b>

<sup>1</sup>最高血药浓度的1%

- 对于每个术前方案，术前停止抗凝，停止时间基于该药终末清除半衰期的时间数，半衰期数如下表所示：

出血风险	低			高或非常高		
血栓栓塞事件风险	低	中	高	低	中	高
半衰期数	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>6</b>

- 每个药物的半衰期取决于患者特征，每个药物如表所示。

关于推荐阿哌沙班 [see \(PMA-C, 4 of 8\)](#)，达比加群 [see \(PMA-C, 5 of 8\)](#)，依度沙班 [see \(PMA-C, 6 of 8\)](#)，磺达肝素 [see \(PMA-C, 7 of 8\)](#)，以及利伐沙班 [see \(PMA-C, 8 of 8\)](#)。

**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.**

**Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.**



## PMA-C续：围手术期抗凝管理指南

### 围手术期情况下阿哌沙班的管理

#### 术前方案

1.在术前停止阿哌沙班，停药时间按照下表：

患者特征	终末清除半衰期	出血低危手术前停止阿哌沙班	出血高/非常高危手术前停止阿哌沙班
男性年龄18 - 45岁	<b>10–15 h</b>	<b>40–60 h (1.7–2.5 d)</b>	<b>60–90 h (2.5–3.8 d)</b>
女性或老年男性（年龄>65岁）	<b>14–16 h</b>	<b>56–64 h (2.3–2.7 d)</b>	<b>84–96 h (3.5–4 d)</b>
中/重度肾损害患者，CrCl 15 - 50 mL/min	<b>17–18 h</b>	<b>68–72 h (2.8–3 d)</b>	<b>102–108 h (4.25–4.5 d)</b>

#### 2.术前低分子肝素/普通肝素过渡治疗

- 大多数不需要低分子肝素/普通肝素过渡治疗，除了那些有高危因素的患者。
- 如果使用过渡抗凝治疗，重要的是应考虑在肾功能受损的患者中低分子肝素的清除问题。

#### 术后方案

	出血风险	低	高或非常高
1.考虑启动普通肝素/低分子肝素预防给药在：		<b>12–24 h</b>	<b>24 h</b>
2.如果耐受预防剂量，可以重新启动治疗性低分子肝素/普通肝素 <sup>1</sup> 不早于：		<b>48 h</b>	<b>72 h</b>
3.重启阿哌沙班不早于：		<b>72 h</b>	<b>7 d</b>

1在出血风险高或非常高的患者中，当过渡到治疗性抗凝时，医生可考虑初始使用治疗性普通肝素或低分子肝素，是因为其半衰期短并且在开始阿哌沙班治疗前有解药可用。

**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.**

**Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.**



PMA-C续：围手术期抗凝管理指南

围手术期情况下达比加群的管理术前方案

1.在术前停止达比加群，停药时间按照下表：

患者特征	终末清除半衰期	出血低危手术前 停止达比加群	出血高/非常高危手术前 停止达比加群
肝肾功能正常	<b>12–17 h</b>	<b>48–68 h (2–2.8 d)</b>	<b>72–102 h (3–4.3 d)</b>
肾功能不全患者，CrCl:			
<b>50–80 mL/min</b>	<b>14–19 h</b>	<b>56–76 h (2.3–3.2 d)</b>	<b>84–114 h (3.5–4.8 d)</b>
<b>30–50 mL/min</b>	<b>17–22 h</b>	<b>68–88 h (2.8–3.7 d)</b>	<b>102–132 h (4.3–5.5 d)</b>
<b>15–30 mL/min</b>	<b>26–31 h</b>	<b>104–124 h (4.3–5.2 d)</b>	<b>156–186 h (6.5–7.8 d)</b>

2.术前低分子肝素/普通肝素过渡治疗

- 大多数不需要低分子肝素/普通肝素过渡治疗，除了那些有高危因素的患者。
- 如果使用过渡抗凝治疗，重要的是应考虑在肾功能受损的患者中低分子肝素的清除问题。

术后方案

	出血风险	低	高或非常高
1.考虑启动普通肝素/低分子肝素预防给药在:		<b>12–24 h</b>	<b>24 h</b>
2.如果耐受预防剂量，可以重新启动达比加群 <sup>1</sup> 不早于:		<b>48 h</b>	<b>72 h</b>

1在出血风险高或非常高的患者中，当过渡到治疗性抗凝时，医生可考虑初始使用治疗性普通肝素或低分子肝素，因为在开始达比加群治疗前其半衰期短。

**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.****Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.**



PMA-C续：围手术期抗凝管理指南

[围手术期情况下依度沙班的管理](#)[术前方案](#)

1.在术前停止依度沙班，停药时间按照下表：

患者特征	终末清除半衰期	出血低危手术前 停止依度沙班	出血高/非常高危手术前 停止依度沙班
所有患者 <sup>1</sup>	<b>10–14 h</b>	<b>40–56 h (1.7–2.3 d)</b>	<b>60–84 h (2.5–3.5 d)</b>

1对于那些女性、老年人（年龄&gt;65岁）或有肾功能不全的患者，没有充分的半衰期数据可用。

2.术前低分子肝素/普通肝素过渡治疗

- 大多数不需要低分子肝素/普通肝素过渡治疗，除了那些有高危因素的患者。
- 如果使用过渡抗凝治疗，重要的是应考虑在肾功能受损的患者中低分子肝素的清除问题。

[术后方案](#)

	出血风险	低	高或非常高
1.考虑启动普通肝素/低分子肝素预防给药在：		<b>12–24 h</b>	<b>24 h</b>
2.如果耐受预防剂量，可以重新启动治疗性低分子肝素/普通肝素 <sup>2</sup> 不早于：		<b>48 h</b>	<b>72 h</b>
3.重启依度沙班不早于：		<b>72 h</b>	<b>7 d</b>

2在出血风险高或非常高的患者中，当过渡到治疗性抗凝时，医生可考虑初始使用治疗性普通肝素或低分子肝素，因为在开始依度沙班治疗前其半衰期短。

**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.****Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.**

## PMA-C续：围手术期抗凝管理指南

围手术期情况下磺达肝素的管理术前方案

1.在术前停磺达肝素，停药时间按照下表：

患者特征	终末清除半衰期	出血低危手术前 停止磺达肝素	出血高/非常高危手术前 停止磺达肝素
所有患者 <sup>1</sup>	<b>17–21 h</b>	<b>68–84 h (2.8–3.5 d)</b>	<b>102–126 h (4.3–5.3 d)</b>

1对于老年人（年龄≥60岁），半衰期可能在范围终点高位（即21小时）。

已证明肾功能也增加半衰期。

## 2.术前低分子肝素/普通肝素过渡治疗

- 大多数不需要低分子肝素/普通肝素过渡治疗，除了那些有高危因素的患者。
- 如果使用过渡抗凝治疗，重要的是应考虑在肾功能受损的患者中低分子肝素的清除问题。

术后方案

	出血风险	低	高或非常高
1.考虑启动普通肝素/低分子肝素预防给药在：		<b>12–24 h</b>	<b>24 h</b>
2.如果耐受预防剂量，可以重新启动治疗性低分子肝素/普通肝素 <sup>2</sup> 不早于：		<b>48 h</b>	<b>72 h</b>
3.重启阿哌沙班不早于：		<b>72 h</b>	<b>7 d</b>

2在出血风险高或非常高的患者中，当过渡到治疗性抗凝时，医生可考虑初始使用治疗性普通肝素或低分子肝素，因为在开始磺达肝素治疗前其半衰期短。

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

## PMA-C续：围手术期抗凝管理指南

## 围手术期情况下利伐沙班的管理

## 术前方案

1.在术前停止利伐沙班，停药时间按照下表：

患者特征	终末清除半衰期	出血低危手术前停止利伐沙班	出血高/非常高危术前停止利伐沙班
肝肾功能正常：			
●男性、非老年（年龄<60岁）	<b>5–9 h</b>	<b>20–36 h (0.8–1.5 d)</b>	<b>30–54 h (1.5–2.3 d)</b>
●女性（任何年龄≥18岁）或老年男性（年龄60–76岁）	<b>11–13 h</b>	<b>44–52 h (1.8–2.2 d)</b>	<b>66–78 h (2.8–3.3 d)</b>
轻/中/重度肾损害（CrCl <80 mL/min）或轻中度肝损害（Child Pugh A/B）：			
●男性、非老年（年龄<60岁）	<b>7–11 h</b>	<b>28–44 h (1.2–1.8 d)</b>	<b>42–66 h (1.8–2.8 d)</b>
●女性（任何年龄≥18岁）或老年男性（年龄60–76岁）	<b>13–15 h</b>	<b>52–60 h (2.2–2.5 d)</b>	<b>78–90 h (3.3–3.8 d)</b>

## 2.术前低分子肝素/普通肝素过渡治疗

- 大多数不需要低分子肝素/普通肝素过渡治疗，除了那些有高危因素的患者。
- 如果使用过渡抗凝治疗，重要的是应考虑在肾功能受损的患者中低分子肝素的清除问题。

## 术后方案

	出血风险	低	高或非常高
1.考虑启动普通肝素/低分子肝素预防给药在：		<b>12–24 h</b>	<b>24 h</b>
2.如果耐受预防剂量，可以重新启动治疗性低分子肝素/普通肝素 <sup>1</sup> 不早于：		<b>48 h</b>	<b>72 h</b>
3.重启利伐沙班不早于：		<b>72 h</b>	<b>7 d</b>

1在出血风险高或非常高的患者中，当过渡到治疗性抗凝时，医生可考虑初始使用治疗性普通肝素或低分子肝素，因为在开始利伐沙班治疗前其半衰期短。

**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.**

**Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.**



## 讨论

此讨论更新到与最新的工作步骤相一致。最后更新2014年10月17日

### NCCN证据与共识等级

- 1类：基于高级别证据，NCCN共识一致认为干预是合理的。
- 2A类：基于较低级别证据，NCCN共识一致认为干预是合理的。
- 2B类：基于较低级别证据，NCCN共识认为干预是合理的。
- 3类：基于任何级别的证据，较多NCCN成员同意干预是合理的。
- 所有的推荐均是2A级除非另作说明。

### 内容列表

概述.....	<b>MS-2</b>
癌症患者静脉血栓栓塞风险评估.....	<b>MS-3</b>
患者相关因素.....	MS-3
肿瘤相关因素.....	MS-4
治疗相关因素.....	MS-4
癌症患者静脉血栓栓塞的诊断与评估.....	<b>MS-6</b>
深静脉血栓的诊断与评估.....	MS-6
浅静脉血栓形成(SVT)的诊断与评估.....	MS-7
内脏静脉血栓(SPVT)的诊断与评估.....	MS-8
肺栓塞的诊断与评估.....	MS-10
癌症患者抗凝：禁忌证与风险.....	<b>MS-12</b>
抗凝禁忌症.....	MS-12
抗凝治疗风险.....	MS-13

癌症患者静脉血栓栓塞性疾病的预防或治疗方法.....	<b>MS-13</b>
抗凝剂.....	MS-14
阿司匹林.....	MS-17
机械装置.....	MS-18
VTE预防.....	<b>MS-19</b>
预防性抗凝治疗.....	MS-19
物理预防.....	MS-23
静脉血栓栓塞治疗.....	<b>MS-24</b>
即刻静脉血栓栓塞治疗.....	MS-26
慢性静脉血栓栓塞治疗.....	MS-26
导管相关的深静脉血栓形成的治疗.....	MS-28
浅静脉血栓的治疗.....	MS-29
内脏静脉血栓形成的治疗.....	MS-30
肺栓塞的治疗.....	MS-32
静脉血栓栓塞的治疗：疗效评估.....	<b>MS-34</b>
普通肝素.....	MS-34
低分子量肝素和磺达肝素.....	MS-34
直接凝血酶抑制剂.....	MS-35
华法林.....	MS-36
静脉血栓栓塞预防与治疗的争论.....	<b>MS-36</b>
抗凝活性的逆转.....	MS-36
抗凝失败的治疗.....	MS-38
围手术期抗凝的管理与抗血栓形成治疗.....	MS-39
肝素诱导的血小板减少症的诊断和治疗.....	<b>MS-40</b>
抗凝剂治疗肝素诱导血小板减少症.....	MS-42
拒绝抗凝治疗：决定不治疗需要考虑的因素.....	<b>MS-44</b>
总结.....	<b>MS-44</b>
静脉血栓栓塞管理的患者资源.....	<b>MS-45</b>
参考资料.....	<b>MS-46</b>

## 概述

在癌症患者中静脉血栓栓塞 (VTE) 是一种常见且致命性状况。<sup>1,2</sup> 来自住院的中性粒细胞减少症成年癌症患者 (n=66, 106) 的一项回顾性研究结果显示大约这些患者中3%–12%，取决于恶性肿瘤的类型，在其首次住院期间出现静脉血栓栓塞。<sup>1</sup> 在最近一项健康索赔数据库正在接受化疗的实体瘤患者的研究中在不卧床的情况下 (n=17, 284)，在从化疗开始的12个月期间12.6%的患者发生静脉血栓栓塞。<sup>3</sup> 发生率范围从8%至19%依赖于肿瘤类型。在年龄与性别匹配的无癌对照组当中静脉血栓栓塞发生率是1.4%。<sup>3</sup> NCCN肿瘤临床实践指南 (NCCN指南®) 关于静脉血栓栓塞特别提出在诊断癌症或临床怀疑癌症的成年患者中防治静脉血栓栓塞的策略。这些指南的特点在于根据出血风险的认知 (即，抗凝禁忌证) 和患者的恶性肿瘤情况反复评估实现药理抗凝措施的治疗优势。

在NCCN关于静脉血栓栓塞指南中，我们明确静脉血栓栓塞广泛至包括深静脉血栓形成 (DVT)、肺栓塞 (PE)、浅静脉血栓形成 (SVT) 和其它区域血管 (例如门静脉、肠系膜静脉、下腔静脉 [IVC] 和上腔静脉 [SVC]、骨盆) 的血栓形成。DVT的治疗分类包括上肢和SVC；下肢包括下腔静脉、骨盆、髂、股和腘静脉；下肢远端 (如小腿)；内脏血管；以及导管相关性DVT。

Armand Trousseau 1865年首次报道并被最近的研究结果证实静脉血栓栓塞与潜在恶性肿瘤相关。<sup>4,5</sup> 恶性肿瘤静脉血栓栓塞的病因学病理生理解释包括已知的高凝状态 (例如前促凝物质象癌细胞表达的组织因子)、血管壁损伤和直接压迫引起的瘀血。<sup>6-8</sup> 其他危险因素的存在如获得性或先天性易栓症 (例如抗磷脂综合征、莱登 Vō 因子)、长期制动、手术方式以及化疗方案进一步增加癌症相关的静脉血栓栓塞发生率。<sup>7,9</sup>

已报道发生静脉血栓栓塞的肿瘤患者死亡的可能性增加2–6倍。<sup>10-14</sup> 例如，发现有肺栓塞的妇科癌症患者与相似的无肺栓塞患者相比在2年时死亡风险增加6倍。<sup>13</sup> 此外，已报道在接受手术的肿瘤患者当中静脉血栓栓塞是随访30日时最常见的死因。<sup>15</sup>

根据静脉血栓栓塞预防的实际调查结果进一步强调急需发展特别聚焦于癌症患者静脉血栓栓塞的临床实践指南。肿瘤与血栓形成基础研究 (FRONTLINE) 调查指出只有50%的外科肿瘤学家与5%的内科肿瘤学家在其肿瘤患者中常规应用静脉血栓栓塞预防。<sup>16</sup> 在住院的内科疾病患者改善与支持多国登记中也证明相似的结果，其中只有45%的肿瘤患者接受了任意一种形式的静脉血栓栓塞预防。<sup>17,18</sup> 当时并列的特别关注这些结果的一项最新尸检报告综述显示大约80%的致命肺栓塞病例发生在非手术的患者中。<sup>19</sup>

## 癌症患者静脉血栓栓塞风险评估

发生静脉血栓栓塞的许多危险因素对于癌症患者是常见的。<sup>20,21</sup> 癌症患者中VTE的危险因素一般可分成3类内源性和外源性患者相关因素、肿瘤相关因素以及治疗相关因素。静脉血栓栓塞危险因素在个别癌症患者中很可能表现为所有3个危险因素类别，并且不能根据从其他危险因素中分离出来的单一危险因素评估确认。

### 患者相关因素

许多肿瘤患者普遍年龄更大，证明在一些临床环境下与静脉血栓栓塞风险增加有关。<sup>1,15,22,23</sup> 另外，肥胖症已确定为一个静脉血栓栓塞危险因素。<sup>22,24-26</sup> 还有数据证明在正在接受化疗的患者中化疗前血小板增多<sup>26-28</sup>、白细胞增多<sup>26</sup>以及血红蛋白水平 $<10\text{g/dL}$ <sup>26,27</sup>预报静脉血栓栓塞，但是贫血与静脉血栓栓塞的相关性由于红细胞生成刺激剂(ESAs)的应用变得复杂。静脉血栓栓塞获得性危险因素包括静脉血栓栓塞病史和某些高凝状态，比如妊娠。大量研究已确定既往静脉血栓栓塞病史为随后产生静脉血栓栓塞的一个独立的危险因素。<sup>15,25,28-31</sup> 此外，复发性VTE在癌症患者中更常见；例如，报道对于接受抗凝剂治疗有和没有恶性肿瘤患者复发性静脉血栓栓塞12个月的累计发生率分别是20.7%和6.8%。<sup>32</sup> 尽管在一项最新的前瞻性观察研究中发现正在接受辅助化疗的乳腺或结肠癌患者中莱登V因子和凝血酶原突变分别为3.7%和2.6%，但是这些遗传性危险因素与肿瘤患者静脉血栓栓塞风险增加无关。<sup>28</sup>

许多其它患者相关的静脉血栓栓塞危险因素，尽管不是肿瘤患者专有，却是司空见惯。这些危险因素包括住院、并存其它内科疾病比如感染、一般情况差以及长期制动。<sup>4</sup> 来自美国疾病控制和预防中心(CDC)最近的报告<sup>23</sup>，发现静脉血栓栓塞事件在住院患者当中发生率高。在住院的成人当中，据报道每年静脉血栓栓塞患者超过547000(年率每10万住院人次239)，在这些患者中每年死亡超过28700。<sup>23</sup> 在住院患者中静脉血栓栓塞风险随着年龄增加而增加。该报告证实住院是静脉血栓栓塞一个重要的危险因素，并强调在此情形下需要更加意识到静脉血栓栓塞风险和预防措施的合理实施。此外已确定感染为一个重要的静脉血栓栓塞危险因素，包括在癌症患者中。<sup>33,34</sup> 一项最近发表的针对特殊( $\geq 51$ 岁)住院患者静脉血栓栓塞病例的交叉研究(在16781名参加健康与退休研究者当中 $n=399$ )报道感染、应用促红素、输血、重大手术、骨折、不活动以及化疗是静脉血栓栓塞需要住院的重要危险因素。<sup>33</sup> 在本研究的癌症患者亚组中，静脉血栓栓塞住院的主要预报因子是感染、输血和植入中心静脉导管。<sup>33</sup> 最近一项以人群为基础的病例对照研究中在医院确诊的静脉血栓栓塞患者中( $n=15009$ )，估算的静脉血栓栓塞发病率与那些没有传染性事件者相比在感染后最初3个月内患者中增加3倍(校正其它静脉血栓栓塞危险因素后发生率比值=3.3)。<sup>34</sup>

## 肿瘤相关因素

一些静脉血栓栓塞危险因素是肿瘤患者独有的，包括存在恶性肿瘤、化疗和由于癌症局部巨大淋巴结转移所致的血管外压。来自2项以人群为基础的病例对照研究结果显示存在恶性肿瘤增加静脉血栓栓塞风险4倍和7倍。<sup>35,36</sup> 在癌症患者中静脉血栓栓塞风险增加已同样被其它研究的结果所证实。<sup>29,37</sup> 此外，研究者报道在该人群中观察到恶性肿瘤大约是20%静脉血栓栓塞病例的原因<sup>4</sup>，而且新近诊断的恶性肿瘤和出现晚期恶性肿瘤以及远处转移同样增加静脉血栓栓塞风险。<sup>2,25,35,38,39</sup> 例如，Blom等<sup>35</sup>报道在实体肿瘤患者中有远处转移与没有远处转移的患者相比静脉血栓栓塞风险校正后的优势比为19.8。另外，已证明肿瘤组织学影响患者静脉血栓栓塞风险。若干研究已经评估了不同类型恶性肿瘤与发生静脉血栓栓塞风险之间的相关性。<sup>1-3,10,35,37,40 1-3,10,37,38,40</sup> 例如，大量研究证明胰腺癌以及脑瘤<sup>1,2,35,41-43</sup>与高危静脉血栓栓塞有关。似乎腺癌比鳞癌有更高风险。<sup>37</sup> 尽管在研究设计方面有差异造成难以比较某种特定类型恶性肿瘤的静脉血栓栓塞率，其它类型的恶性肿瘤包括胃、肾、子宫、肺、卵巢、膀胱以及睾丸癌与静脉血栓栓塞风险增加有关。<sup>1,3,22,35,44</sup> 另外，已观察到在某些恶性血液病如淋巴瘤、急性白血病和多发性骨髓瘤中静脉血栓栓塞风险增加。<sup>1,45,46</sup> 高度恶性淋巴瘤和急性早幼粒细胞白血病患者似乎比其它类型的淋巴瘤或白血病患者风险更高。<sup>45</sup> 在一项高分级非霍奇金淋巴瘤患者的研究中，证明疾病相关静脉压迫是该人群中最常见的静脉血栓栓塞原因。<sup>47</sup>

骨髓瘤患者中几个与静脉血栓栓塞风险增加相关的因素包括多发性骨髓瘤诊断本身、高黏血症和用沙利度胺或来那度胺为基础的联合方案治疗(联合高剂量地塞米松、阿霉素或多药化疗)。<sup>46</sup> 已获批准进一步证实这些危险因素对骨髓瘤患者静脉血栓栓塞率的影响。相反，在一些研究中乳腺癌静脉血栓栓塞风险相对较低。<sup>1,11,48</sup> 虽然如此，由于乳腺癌的患病率比较高，在乳腺癌患者中发生静脉血栓栓塞不罕见。<sup>42</sup> 此外，与局限期疾病患者相比当患者出现乳腺癌转移时静脉血栓栓塞风险增加6倍。<sup>11</sup>

## 治疗相关因素

治疗相关危险因素包括手术、存在一种中心静脉通路装置(CVAD，即导管)和使用化疗及其他全身性治疗。例如，Heit等<sup>36</sup>报道，与最近未曾接受手术的非机构内患者相比，在住院的患者或限于疗养院有和没有最近手术的患者中发生静脉血栓栓塞的风险几乎分别增加22倍和8倍。

许多专门用于治疗恶性肿瘤的药物与发生静脉血栓栓塞风险增加有关。这里未提供这些药物的详细列表；相反，NCCN指南描述一些3类代表性抗肿瘤药物(细胞毒药物化疗方案、雌激素化合物激素疗法和抗血管生成剂)与静脉血栓栓塞风险增加相关性的证据。

若干研究已证明在癌症患者中细胞毒药物化疗与发生静脉血栓栓塞的相关性。<sup>26, 27, 49</sup> 例如，在一项以人群为基础的病例对照研究中，与无恶性肿瘤的患者相比，当肿瘤患者接受化疗时与肿瘤患者不接受化疗时发生可确定的静脉血栓栓塞的比数比分别是6.5和4.1。<sup>36</sup> 在另一项回顾性调查中，在接受化疗的结直肠癌患者中静脉血栓栓塞年发病率是15%。Khorana等<sup>9</sup>已公布了一个危险性评估模型用于评估正在接受化疗的不卧床的肿瘤患者中的静脉血栓栓塞风险。<sup>26</sup> 该危险性评估模型最近已被Ay和同事证实并推广<sup>50</sup>，他们发现D二聚体和P选择蛋白为不卧床肿瘤患者静脉血栓栓塞另外能鉴别的危险因素。然而，这些实验室检查在癌症患者中不是常规测定，因此一旦在今后的研究中验证后就应将其包含在常规血栓形成危险性评估中。Khorana等<sup>26</sup>发现的危险因素，建立了危险性评估模型的基础，为正在接受化疗的不卧床的肿瘤患者中开展前瞻性、验证性随机临床试验评估针对静脉血栓栓塞风险预防的风险与收益做好了准备。

静脉血栓栓塞风险增加被证明与应用外源性激素化合物有关，如选择性雌激素受体调节剂(例如他莫昔芬、雷洛昔芬)用于防治某些雌激素受体阳性的癌症。<sup>51-55</sup> 应用激素化合物，如激素替代治疗<sup>56, 57</sup>或口服避孕药<sup>58-61</sup>，也与发生静脉血栓栓塞风险增加有关。最新的病例对照研究和荟萃分析提示对于复方口服避孕药，在不同的配方之间静脉血栓栓塞风险可能不同，取决于使用的黄体酮类型。<sup>60, 62, 63</sup> 据报道己烯雌酚磷酸酯联合阿霉素用于治疗激素抵抗的前列腺癌时与仅应用阿霉素相比增加静脉血栓栓塞风险。<sup>64</sup> 已有证据支持具有抗血管生成功能的免疫调节剂(例如沙利度胺联合阿霉素和/或地塞米松；来那度胺联合地塞米松)用于治疗多发性骨髓瘤时与静脉血栓栓塞发生率增加相关(见不卧床门诊肿瘤患者预防性治疗指南部分)。<sup>46, 65-70</sup> 其它用于癌症支持治疗的药物，如促红细胞生成素，也与静脉血栓栓塞的发生有关。<sup>3, 27, 44, 71</sup> 癌症治疗的同期使用促红细胞生成素与静脉血栓栓塞的发生相关，如来那度胺，可能进一步增加静脉血栓栓塞风险。<sup>68</sup>

大量的研究结果已确定中心静脉导管的存在为发生上肢深静脉血栓形成(UEDVT)的一个危险因素<sup>36, 72-74</sup>，尽管有关导管相关深静脉血栓形成的发生率存在差异。<sup>74, 75</sup> 导管/装置放置与深静脉血栓的发生之间的相关性可能是在插入中心静脉导管以后静脉淤滞和血管损伤<sup>74, 76, 77</sup>或由于导管放置感染的结果。<sup>77, 78</sup> 导管相关深静脉血栓形成的发生率报道的差异可能的原因也许包括最近在导管材料与设计方面的改善与在一些研究中应用的诊断策略各种各样(即，临床识别有症状的事件，而放射学检查确定有症状与无症状的事件)。<sup>74, 75</sup>



## 癌症患者静脉血栓栓塞的诊断与评估

临床预测模型，如Wells标准联合D-二聚体检测，在静脉血栓栓塞的诊断方面具有确诊作用与传统的放射影像策略有相似的效果。但是，在这些研究中肿瘤患者包括未成年受试者。<sup>79,80</sup> 因此不清楚在癌症患者中此策略是否是安全或有效的。尽管一项使用Wells标准与D-二聚体检测诊断静脉血栓栓塞的研究指出在有和没有恶性肿瘤的患者中此策略的性能是类似的，在随访期间具有有症状的静脉血栓栓塞的肿瘤患者数量（其中静脉血栓栓塞已经通过检测被排除）高4倍（2%对0.5%）。另外，与非癌症患者相比D-二聚体分析假阳性的数量在癌症患者中高3倍<sup>81</sup>，而且一项放射学检测已经排除可疑深静脉血栓患者的大型前瞻性研究结果显示在大多数癌症患者中存在D-二聚体水平高。<sup>82</sup> 不推荐D-二聚体检测用于癌症患者静脉血栓栓塞的诊断，并且在这些策略加入到癌症患者静脉血栓栓塞的诊断性评价之前，有理由进一步研究/证实D-二聚体检测与临床预测模型。

除了下面描述的影像外，所有怀疑VTE的患者诊断评估应包括以下部分：全面的病史与体检；全血细胞计数（CBC）与血小板计数和分类；凝血酶原时间（PT）；活化部分凝血活酶时间（aPTT）；以及全面的代谢组合包括肝、肾功能检查（见DVT/SVT：诊断与PE：指南的诊断部分）。在高度怀疑深静脉血栓或肺栓塞并且没有任何已知的抗凝禁忌症的患者中，在等待影像检查结果的时候应该考虑开始抗凝。

## 深静脉血栓的诊断与评估

不是所有的急性深静脉血栓病例都存在典型的临床症状。这些症状可能包括疼痛、单侧四肢远端至静脉血栓形成部位水肿与沉重感或面、颈部或锁骨上间隙水肿或无法解释的顽固性痉挛。在前瞻性、多中心MASTER注册的静脉血栓栓塞患者中，最常见的深静脉血栓主诉是四肢水肿、疼痛以及红斑分别占深静脉血栓患者的80%、75%和26%。<sup>83</sup> 在恶性肿瘤成人患者中深静脉血栓的诊断应当由对临床出现任何一种明显的可能提示急性深静脉血栓的症状/体征临床怀疑程度增加来决定。如上所述，在高度怀疑深静脉血栓并且没有抗凝禁忌症的患者中，在等待影像检查结果的时候应该考虑早期启动抗凝。

对于深静脉血栓的初次诊断推荐双功静脉超声检查作为首选静脉显像方法。双功超声检查提供静脉压缩率分析和静脉血流多普勒成像<sup>84</sup>，尽管静脉压缩率的评估被认为是更确切的。<sup>73,85</sup> 超声检查的其它优势包括有症状的股静脉与腘静脉DVT诊断准确性；方法的无创性；不需要静脉注射对比剂；能够在床边实施；以及费用较低。<sup>84,86</sup> 已报道间隔1周进行2次常规超声检查可排除进行性下肢DVT<sup>85</sup>，尽管这些类型的研究不是在癌症患者中完成的。超声检查的缺点包括更中心部位的静脉成像困难，如大骨盆与髂静脉、锁骨下静脉近端、上下腔静脉；<sup>87,88</sup> 下肢远端DVT以及无症状DVT诊断敏感性较低；<sup>89</sup> 绷带、固定物或疼痛限制；以及结果更依赖操作人员。<sup>90</sup>

在超声结果阴性或不确定的病例中接着再做静脉显像而临床仍高度怀疑深静脉血栓的病例，推荐其它的显像方式(按优先顺序排列)：1)对比剂增强CT，即间接CT静脉造影，据报道在股-腘的深静脉血栓的诊断方面与超声检查一样准确并且提供大骨盆与髂静脉、下腔静脉、锁骨下静脉及上腔静脉的精确影像。<sup>86,91</sup> 但是，该方法需要较高的对比剂浓度；2)MRI提供骨盆与髂静脉及腔静脉敏感且特异的评估不需要肾毒性造影剂。<sup>86,92,93</sup> 此方法的缺点包括费用更高、显像时间更长和在某些实际情况下可利用性受限；<sup>92</sup> 以及3)标准的侵袭性静脉造影，曾经认为是DVT诊断的金标准，已基本被侵袭性更少的方法代替。<sup>92</sup>

几乎没有已经完成的上肢深静脉血栓形成研究。虽然上肢深静脉血栓形成常与中心静脉导管<sup>72,73,76,94</sup>的存在相关以及与装置失效<sup>75</sup>有关，但是导管内既没有血块在导管周围也没有单纯的纤维蛋白鞘表现为深静脉血栓。已报道超声检查准确检出上肢末梢深静脉包括肱、锁骨下和腋静脉远端的深静脉血栓。<sup>73</sup> 但是在—项研究中，只有50%的单纯上肢血流异常与深静脉血栓的存在有关。<sup>95</sup> 在单独上肢血流异常的病例中CT静脉造影可能提供更准确的评估。<sup>95</sup> 对于诊断位于锁骨下静脉近端、头臂静脉或上腔静脉的UEDVT可能需要CT静脉造影或MR血管造影。<sup>76,77</sup> 用于检测上肢深静脉血栓形成的侵袭性静脉造影应该经过四肢的外周血管实施，即使由于水肿静脉通道可能有限。

专家组推荐确诊为腓和UEDVT有抗凝治疗禁忌症的患者在初次诊断后应重新评估凝块发展情况(例如对于腓深静脉血栓患者在1周时)同样，导管相关的深静脉血栓形成和中心/近端深静脉血栓患者应该根据临床需要接受影像随访。抗凝治疗禁忌症的再评价应该有影像评估。

确诊深静脉血栓的患者在抗凝剂治疗期间以及在抗凝剂治疗后应进行临床监测抗凝治疗的效果。正在接受抗凝治疗和成功治疗后深静脉血栓复发的患者中随访检查和影像学评估使医师能够发现凝块发展情况并确定静脉系统的慢性损伤。这些检查应根据症状实施。

### 浅静脉血栓形成(SVT)的诊断与评估

浅静脉血栓不同于深静脉血栓，通常不具有与深静脉血栓相同的发病率与死亡率。<sup>96,97</sup> 虽然如此，浅静脉血栓与深静脉血栓可同时发生，并且每个易感患者对另一状态也易感。<sup>97</sup> 关于癌症患者浅静脉血栓发生率几乎没有可用资料；估计大部分下肢浅静脉血栓发生于大隐静脉。<sup>96,97</sup> 尽管临床上浅静脉血栓后遗症通常不如深静脉血栓严重，但重要的是注意到隐静脉广泛的SVT可在钩区发展累及深静脉系。这种凝块可能突然脱落引起肺栓塞。因此，如果存在深静脉近端受累的可能性应该通过静脉超声进行评估浅静脉血栓的部位与范围。<sup>97</sup>

浅静脉血栓的诊断获得主要根据临床症状(触痛、红斑和/或与浅静脉有关的硬化条索)并且超声未发现深静脉血栓。症状进展应有影像随访。浅静脉血栓比深静脉血栓更可能有症状,尤其是发生在下肢。外周导管相关的浅静脉血栓,曾被认为是输注性血栓性静脉炎,常沿液体行进影响的静脉有一个明显触痛性条索。<sup>97</sup> 浅静脉血栓的治疗原则中一个关键决策点是非导管相关的浅静脉血栓部位的确定。

## 特鲁索综合征

在有恶性肿瘤的情况下游走性血栓性静脉炎的出现应该增加临床怀疑出现一种较罕见情况称作特鲁索综合征。特鲁索综合征的临床特征可包括华法林抵抗、血小板减少症、慢性弥散性血管内凝血、非细菌性血栓性(疣状)心内膜炎和动脉栓子。<sup>98,99</sup> 特鲁索综合征血栓的有效治疗需要使用普通或低分子量肝素(LMWH)或磺达肝素。

## 内脏静脉血栓(SPVT)的诊断与评估

内脏静脉血栓形成指的是在内脏血管包括肝脏(布加综合征的特征)、门静脉、肠系膜和脾静脉部分的内脏血管内发生的一个较罕见的静脉血栓栓塞类型。<sup>100,101</sup> 血栓事件可能发生在多部位(大约38%–50%的SPVT病例)或孤立发生在内脏血管部分,在后者中孤立的门静脉血栓形成(大约34%–40%的SPVT病例)最常见。<sup>101,102</sup> 根据静脉受累部分评估内脏静脉血栓形成患者相对预后的资料有限。在一项内脏静脉血栓形成患者(n=832)的大型单中心回顾性研究中,与单个/孤立部位血栓患者相比,多部位血栓患者10年生存率显著降低(68%对48%; $P<0.001$ );全组10年生存率是60%。<sup>101</sup> 此外,报道的10年生存率在孤立肝静脉血栓形成患者当中最高(82%),而孤立门静脉血栓形成者生存率最低(63%)(与孤立SPVT亚组比较, $P=0.045$ ,卡普兰-迈耶交叉生存分析)。研究人员把门静脉血栓形成患者较低的生存率归因于在本组中存在相对高的恶性肿瘤发生率;在此回顾性研究中,单变量和多变量分析均显示,存在恶性肿瘤与SPVT患者生存期缩短显著相关。<sup>101</sup> 在一项肝外门静脉血栓形成患者(n=172)独立的回顾性研究中,多因素分析显示,并存肠系膜静脉血栓诊断显著预示生存期缩短;恶性肿瘤的存在也是一个有意义的独立的死亡预示因子。<sup>103</sup> 若干小型回顾性研究同样报道肠系膜静脉血栓患者结局不良,30日死亡率20%。<sup>104,105</sup> 肠系膜静脉血栓形成可以导致肠梗死,这往往是致命性的。<sup>104,105</sup> 在一项研究中,确诊为肠系膜静脉血栓的患者45%出现肠梗死,其中19%是致命的。<sup>102</sup>

已经确定发生内脏静脉血栓形成的各种危险因素，包括遗传性易栓状态(即，抗凝血酶缺乏、蛋白质C缺乏、蛋白质S缺乏、莱登V因子突变、凝血酶原G20210A突变)以及获得性危险因素如恶性肿瘤、骨髓增生性疾患(例如真性红细胞增多症、原发性血小板增多症)、JAK2V617F突变±明显的骨髓增生性疾患、阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)、腹部手术(例如脾切除术)、胰腺炎和肝硬化。<sup>102, 103, 106-108</sup> 另外，使用外源性雌激素如口服避孕药或激素替代治疗，也与内脏静脉血栓形成有关。<sup>103, 106, 108</sup> 内脏静脉血栓形成患者可能有多重危险因素，遗传性和/或获得性。恶性肿瘤存在本身，尤其是腹部恶性肿瘤，两者都是常见的内脏静脉血栓形成危险因素并且是内脏静脉血栓形成癌症患者常见的死亡原因。<sup>101, 103, 108</sup> 一些回顾性研究已报道在内脏静脉血栓形成患者中恶性肿瘤是一个有意义的独立的死亡预示因子。<sup>101, 103-105</sup> 此外，在癌症患者当中，出现内脏静脉血栓形成与生存期缩短相关。已报道大约20%-30%的肝细胞肝癌患者在诊断时有门静脉血栓形成。<sup>109-111</sup> 在对德国一家咨询中心治疗的肝细胞肝癌患者(n=389)的一项回顾性研究中，中位生存期与没有门静脉血栓形成患者(16个月)相比门静脉血栓形成患者显著缩短(6个月)；多因素分析显示，在这些人群中出现门静脉血栓是一个有意义的5年生存率独立预测因子。<sup>110</sup> 另一项回顾性研究表明在肝细胞肝癌患者(n=194)中内脏静脉血栓形成与不良预后有关，同样显示门静脉血栓形成患者中位生存期显著降低(2.3个月对无门静脉血栓形成患者17.6个月；P = 0.004)。<sup>109</sup> 在最近一项对30个接受姑息治疗的初治肝细胞癌患者随机对照试验的荟萃分析中，存在门静脉血栓形成被确定为生存期缩短的独立的预测因子之一。<sup>112</sup>

急性内脏静脉血栓形成的临床表现一般包括腹痛、腹水、肝大、恶心、呕吐、厌食和腹泻。<sup>108, 113-118</sup> 内脏静脉血栓形成也可能是一个偶然发现。在肠系膜静脉急性血栓形成患者当中，在诊断时30%-45%有肠梗死。<sup>102, 104</sup> 与肠系膜静脉血栓有关的腹痛描述为腹部正中绞痛。<sup>108</sup> 发热、腹壁紧张和反跳痛也可能存在，可能指示发展为肠梗死。<sup>108</sup> 慢性内脏静脉血栓形成由于侧支静脉的形成经常可以无症状<sup>108, 113, 115, 119</sup>，虽然已报道有腹痛、恶心、呕吐、厌食、下肢水肿和脾大慢性表现。<sup>115, 118</sup> 体重减轻、腹胀和餐后腹痛也可能与慢性肠系膜静脉血栓有关。<sup>119</sup> 出现脾大和/或食管静脉曲张是一种与慢性内脏静脉血栓形成有关的门脉高压征，且由于静脉曲张可能并发出血。<sup>114, 115, 119</sup>

诊断评估包括影像与实验室检查。确诊根据腹部无创性影像学双功超声检查、CT血管造影(CTA)和/或MR静脉造影(MRV)显示内脏静脉中没有血流或存在血栓。急性内脏静脉血栓形成相关表现是症状或体征持续≤8周、没有门脉海绵状(血管)瘤(海绵状转化说明门静脉周围侧枝网)并且没有门静脉高血征象。<sup>116</sup> 影像存在门脉海绵状(血管)瘤是慢性血栓的表现。<sup>114, 116, 120</sup> 对于可疑内脏静脉血栓形成累及肝和/或门静脉病例, 初始的影像选择考虑双功超声检查。<sup>106, 113, 114, 120</sup> CTA或MRV可能有助于评估血管结构、静脉开放、腹水的存在、肠及其他邻近器官的潜在损害以及发现并发症如肠缺血。<sup>106, 119, 120</sup> 对于内脏静脉血栓累及肠系膜静脉的病例, 双功超声检查经常可能受到上面覆盖的肠道气体限制; 对于怀疑肠系膜静脉血栓形成者, CT血管造影(CTA)是首选的诊断方法。<sup>106, 108, 119</sup> 一旦确诊内脏静脉血栓形成, 可考虑评估患者易栓症或PNH或JAK2基因突变检测。阵发性睡眠性血红蛋白尿症是一种罕见的导致慢性溶血的获得性造血功能障碍, 并且有高度静脉血栓特别是内脏血管血栓形成倾向。<sup>121, 122</sup> 阵发性睡眠性血红蛋白尿症是内脏静脉血栓形成一个重要的获得性危险因素;<sup>106, 108</sup> 在最近一项来自布加综合征患者一项研究的事后分析中, 与基线时无阵发性睡眠性血红蛋白尿症的患者相比, 有潜在阵发性睡眠性血红蛋白尿症的患者更常出现其他部位的内脏静脉血栓形成(即, 门脉、肠系膜或脾静脉血栓)(10%对47%;  $P = 0.002$ )。<sup>123</sup> 真性红细胞增多症、原发性血小板增多症以及原发性骨髓纤维化患者检出JAK2V617F突变比例高, 且目前是这些骨髓增生性疾患诊断与预后评估的一部分。<sup>124-127</sup> 存在骨髓增生性疾患或有JAK2V617F突变±骨髓增生性疾患, 是最常见的内脏静脉血栓形成获得性危险因素。<sup>106</sup> 在没有明显的骨髓增生性疾患的情况下, 大约20%-40%的内脏静脉血栓形成患者检出JAK2V617F。<sup>106, 128-130</sup> 在无JAK2V617F患者中JAK2外显子12突变也可能与内脏静脉血栓形成有关。<sup>131</sup>

## 肺栓塞的诊断与评估

在成人恶性肿瘤患者中肺栓塞的诊断应该包括临床上出现可能提示急性肺栓塞的任何一种明显的症状或体征临床怀疑程度增加。典型的临床症状和/或体征包括无法解释的呼吸短促、胸痛—特别是胸膜炎性胸痛—心动过速、忧虑、呼吸急促、晕厥和缺氧, 不是所有的急性肺栓塞病例都存在。肺栓塞的临床表现可从血液动力学稳定到心源性休克各异。<sup>132</sup> 在前瞻性、多中心MASTER注册研究中, 肺栓塞最常见的主诉是呼吸困难、疼痛和呼吸急促, 分别出现于85%、40%和29%的肺栓塞患者。<sup>83</sup> 高达50%-70%有症状的肺栓塞患者中发现深静脉血栓的放射影像学证据, 反之亦然。<sup>83, 133, 134</sup> 放射影像偶然发现的无症状肺栓塞患者应该与有症状的肺栓塞患者同样处理, 在进一步评价时与疾病活跃患者具有一样多的微妙的临床症状。<sup>135</sup> 他们应接受其他评估肺栓塞的检查; 但是, 对于这些患者不常规要求重复影像学检查。如上所述, 在临床高度怀疑肺栓塞并且没有抗凝禁忌症的患者中, 在等待影像检查结果的时候应该考虑早期启动抗凝。

在一例可疑肺栓塞的患者中胸片或心电图(EKG)对于诊断肺栓塞两个都不是敏感或足够特异的。但是, 胸片有助于诊断并存疾病和临床表现相似的情况以及在判读肺扫描通气灌注(VQ)方面是有用的。<sup>136</sup> EKG提供有关存在心脏病和肺栓塞相关变化的信息。此外, 右心室(RV)劳损的心电图图像特征与肺栓塞有关<sup>137</sup>, 并且在巨大肺栓塞的病例中胸导联T波反转可能是明显的。<sup>138</sup>

NCCN小组推荐CT血管造影，提供肺血管的间接评估，对于大多数初次诊断肺栓塞的患者作为首选的影像手段。这种方法的优点包括纵隔和薄壁组织结构精确成像；在肺血管的许多区域，栓子准确显像；能够与间接CT静脉造影同时进行，可以检出DVT<sup>86, 139</sup>（因为PE最常见的原因是下肢或骨盆DVT<sup>140</sup>）；并且能够发现右室扩大的迹象，可用于评估患者不良临床结局的风险。<sup>141</sup> CT血管造影的缺点包括相关的辐射暴露以及需要静脉注射大量的对比剂，尤其是当CT血管造影再加上间接CT静脉造影的时候。<sup>86</sup>

可供选择用于肺栓塞诊断的显像方式包括：1)肺通气灌注扫描；和2)传统的肺血管造影。通气灌注扫描比CT血管造影胎儿辐射暴露更少，因此被用于妊娠以及肾功能不全患者或无法医治的对比剂过敏静脉注射对比剂不可行者。其侵袭性也比传统的肺血管造影少。通气灌注扫描结果正常基本上排除肺栓塞。<sup>142</sup> 在最近一项非劣效性研究，1417例根据Wells标准确定具有高危肺栓塞的患者被随机分入接受CT血管造影或通气灌注扫描。CT血管造影比通气灌注扫描确定显著更多的肺栓塞(19.2%对14.2%；95% CI, 1.1% - 8.9%)。<sup>142</sup> 老年患者比年轻患者更可能被诊断为中等概率通气灌注扫描结果。<sup>143</sup> 中与低标度通气灌注扫描结果两者都缺乏诊断效用并且应该考虑是不确定的。如果临床需要应该进行进一步的诊断检查。在一例临床怀疑肺栓塞患者中，高标度通气灌注扫描是诊断性的。传统的肺血管造影(直接肺血管造影)，常常认为是肺栓塞诊断的金标准，由于其侵袭性现在很少使用。罕见该方法联合导管引导的血栓切除术或溶栓。这些措施应该在同时的传统肺血管造影之前安排并施行。

肺栓塞死亡主要是由于出现右心室心力衰竭和心源性休克。<sup>132</sup> 因为已报道的肺栓塞患者3个月死亡率是15%，门诊处理应局限于不良结局低危的个体。<sup>144</sup> 专家组推荐肺栓塞患者风险分层。<sup>145, 146</sup> CT血管造影或超声心动图可用于评估肺栓塞患者右心室增大/功能障碍，其与临床不良结局的风险增加相关。<sup>132, 141, 144, 147-150</sup> 血清肌钙蛋白水平升高是由于心内膜心肌损害释放造成的，在下肢二重成像存在残余的深静脉血栓时<sup>153</sup>，也与临床不良结局有关<sup>132, 147, 151, 152</sup>。最近一项研究显示在识别高危肺栓塞相关死亡的患者方面与仅仅使用单一检查相比，联合至少2项上述检测结果(即，血清肌钙蛋白测定、超声心动图检测右心室功能障碍，下肢超声检查用于检测深静脉血栓)提高了特异性和阳性预测值。<sup>145</sup>

一个临床风险评估工具-肺栓塞严重指数(PESI)-也已用来评估门诊患者的合理处理与初期随访与治疗的强度。PESI得分是一个证实了的患者评估规则包括年龄、性别、心或肺疾病病史、恶性肿瘤病史以及与肺栓塞相关的生理体征,可用于确定一例患者肺栓塞不良预后风险。<sup>154, 155</sup> 另一个分层工具,即RIETE(计算机登记的静脉血栓栓塞患者)癌症评分,已开发用于识别肺栓塞低危死亡个体并且已在恶性肿瘤人群中证实。<sup>156</sup> NCCN小组推荐刚一诊断时,所有合并肺栓塞的肿瘤患者就应考虑用联合影像手段(CT血管造影或经胸超声心动图以评价右心室增大或功能障碍)加血清肌钙蛋白测定进行危险分层。<sup>145, 146</sup> 肺栓塞严重指数或RIETE评分可算作为一种辅助风险评估工具,但是不应取代上述风险分层措施直到研究验证才能在癌症患者中实施。

## 癌症患者中抗凝: 禁忌证与风险

### 抗凝禁忌症

抗凝禁忌症可以是相对的或绝对的以及一过性的或永久性的。当评估具体患者抗凝的风险与收益时考虑抗凝禁忌症的程度及其持续时间是重要的(见指南的预防性或治疗性抗凝治疗禁忌症部分)。抗凝绝对禁忌症包括最近中枢神经系统出血、存在颅内或脊髓病变高危出血以及严重的活动性出血需要在24小时内输血>2单位。相对禁忌症,必须逐个考虑抗凝的风险与收益,包括: 1)慢性、临床显著的出血(长达>48小时); 2)最近有高危出血的重大手术; 3)高危跌倒和/或头部外伤; 4)血小板减少症(血小板<50000/mcL); 5)严重的血小板功能障碍(例如由于尿毒症、药物、造血发育异常); 6)潜在出血性凝血障碍; 以及7)硬膜外麻醉或腰椎穿刺术。在腰椎麻醉情况下,当使用低分子肝素时,时机值得关注。在给予预防剂量的抗凝以后硬膜外导管的放置或移除应该推迟至少12个小时。对于正在接受治疗量低分子肝素的患者延迟长达24小时认为是合适的。低分子肝素的后续给药通常应在导管移除以后4小时给予。对于任何考虑出血风险升高的癌症患者专家组推荐经常重新评估这些禁忌症和抗凝治疗的风险与收益。

最近有中枢神经系统出血病史或脊髓病变的患者抗凝剂相关的出血风险增加。所有3种低分子量肝素和磺达肝素的包装说明书的方框警告详细说明当这些抗凝剂给予正在接受硬膜外或脊髓麻醉或接受腰椎穿刺的患者时增加脊髓或硬膜外血肿风险导致的长期瘫痪。<sup>157-160</sup> 在接受脊髓麻醉或接受腰椎穿刺的患者中也应极度慎重使用普通肝素(UFH)。<sup>161</sup> 其它因素,如患者的跌倒风险,在准备抗凝治疗之前也应考虑。

在用狼疮抑制剂或狼疮抗凝物的患者如确诊为抗磷脂综合征者中活化部分凝血活酶时间延长不认为是一个抗凝治疗禁忌症。患者的血浆标本中的抗磷脂抗体通过与检验活化部分凝血活酶时间的磷脂试剂干扰凝血因子的作用延长活化部分凝血活酶时间。抗磷脂抗体与动静脉血栓栓塞风险增加和不良的妊娠结果有关。<sup>162-164</sup> 任何已经历过血栓事件并满足抗磷脂综合征诊断标准的患者应该考虑无限期抗凝治疗。<sup>163</sup>

## 抗凝治疗风险

在癌症患者中抗凝剂的使用由于这些患者复发性静脉血栓栓塞和出血风险都较高的事实而错综复杂。<sup>32, 165, 166</sup> 在一项静脉血栓栓塞正在接受抗凝治疗的患者前瞻性随访研究中，有和没有恶性肿瘤的患者中12个月严重出血的累计发生率分别是12.4%和4.9% (风险比, 2.2; 95% CI, 1.2-4.1)。<sup>32</sup> 在该研究中，在所有严重出血的病例当中1/3发生在最初肝素化的5-10天期间，并且恶性肿瘤区域出血风险增加。与无恶性肿瘤患者相反，肿瘤患者在维生素K拮抗剂治疗期间出血风险仍然升高与国际标准化比值(INR)水平无关。<sup>32, 165, 166</sup> 这些发现提示除了抗凝强度因素外，象血小板减少症和器官或脉管肿瘤侵犯，是癌症患者出血增加的原因。低分子量肝素和维生素k拮抗剂用于癌症患者静脉血栓栓塞性疾病的长期治疗的后续随机对照研究已经证明低分子量肝素具有相似的出血事件发生率，包括严重的出血；<sup>167-169</sup> 但是，在一项研究中，3个月治疗期间致命性出血发生率接受维生素k拮抗剂的患者为8%而接受低分子量肝素的患者则没有一例。<sup>169</sup> 其它与长期使用抗凝剂有关的风险包括对于接受肝素的患者是骨质疏松和肝素诱导血小板减少症(HIT)，而对于接受口服抗凝剂的患者是药物与食物的相互作用。例如，在接受一种口服抗凝剂或依诺肝素长期抗凝治疗3-24个月的患者中，骨密度降低在随访1年时分别是1.8%和3.1，而在随访2年时分别是2.6%和4.8%。<sup>170</sup>

华法林的治疗窗很窄，而且其活性正如我们所知受其它许多所给药物的影响。例如，许多抗生素和抗真菌治疗，包括复方新诺明、环丙沙星、甲硝唑和氟康唑，增强华法林的作用，而其它的抗生素如利福平和双氯西林拮抗华法林的作用。<sup>171, 172</sup> 此外，某些化疗药物，如氟嘧啶类(5-氟尿嘧啶和卡培他滨)，已知在接受华法林抗凝的患者中增加国际标准化比值<sup>173, 174</sup>，而且也已报道在华法林和某些选择性雌激素受体调节剂(他莫昔芬和雷洛昔芬)之间存在药物相互作用。<sup>175</sup> 膳食摄取的维生素k和某些膳食添加剂也可以影响华法林的作用。<sup>176, 177</sup> 最后，对乙酰氨基酚，存在于许多药物中，当使用的日剂量超过2g时可增强华法林的治疗效果。<sup>178</sup>

## 癌症患者静脉血栓栓塞性疾病的预防或治疗方法

使用抗凝剂治疗静脉血栓栓塞唯一的安慰剂对照、随机临床试验在1960年完成。<sup>179, 180</sup> 来自该研究的结果显示在有症状的急性肺栓塞患者中肝素序贯华法林治疗显著减少了静脉血栓栓塞复发和相关死亡。尽管大多数后续评估使用抗凝治疗防治静脉血栓栓塞的临床试验没有安慰剂对照，但是证据强烈支持这种治疗的有效性。<sup>181-183</sup> 随后描述在癌症患者中抗凝治疗的安全性和有效性临床证据。NCCN的指导方针是所有住院的成年癌症患者在没有禁忌症的情况下均接受抗凝治疗(1级)。



## 抗凝剂

列出用于静脉血栓栓塞性疾病的预防和/或治疗的抗凝药物与指南推荐说明(见住院/门诊患者静脉血栓栓塞预防性抗凝治疗、治疗性抗凝治疗以及肝素诱导血小板减少症[HIT]治疗方案指南部分)。美国食品和药物管理局(FDA)的适应症以及NCCN推荐使用的每种治疗均列于NCCN静脉血栓栓塞性疾病药物及生物制剂目录(NCCN目录®)(关于最新版NCCN目录,请访问www.nccn.org)。专家组推荐药物选择根据指标如肾功能不全的存在、FDA许可、费用、给药的方便性、治疗监测的要求以及易于解救。该指南收入的推荐给药计划是根据NCCN静脉血栓栓塞指南小组共识以及在某些例外情况下遵循制造商推荐确定的。为避免可能的冲突,使用者也可以参考专门学会的标准操作规程(SOP)文件中列出的给药计划。美国胸内科医师学会(ACCP)的推荐提供了另一个正规的抗凝剂给药计划渠道。<sup>181-183</sup>

## 低分子肝素

低分子量肝素,如达肝素以及依诺肝素,对于静脉血栓栓塞预防与治疗是诱人的药物,因为其便于门诊患者治疗并且在大多数患者中不需要治疗监测。另一个低分子肝素,亭扎肝素,在美国已经中止。尽管这两种低分子量肝素通常认为在治疗上等效并且常常互换使用,但是几乎没有临床研究检验这些药物的临床效果是否可比。此外,这些药物根据平均分子量、半衰期、抑制凝血酶与Xúα因子的能力的药理学不同。依诺肝素<sup>158</sup>经食品药品监督管理局批准用于静脉血栓栓塞性疾病的预防与立即治疗,而达肝素<sup>160</sup>被批准用于静脉血栓栓塞与癌症患者有症状静脉血栓栓塞的长期治疗。

NCCN推荐的达肝素用于静脉血栓栓塞即刻治疗给药方案是根据临床研究结果和小组共识(见静脉血栓栓塞治疗性抗凝治疗指南部分)。<sup>168,184-188</sup> 用低分子肝素延长或长期抗凝治疗在初始周期以后可能需要减量。例如,在CLOT研究中,达肝素给药剂量从每天200u/kg在1个月以后降低至每天150u/kg。<sup>168</sup> 另外,欧洲肿瘤内科学会(ESMO)推荐临床用于癌症患者静脉血栓栓塞的处理规定低分子肝素用于长期抗凝治疗使用初始剂量的75%-80%。<sup>189</sup> 有关特殊人群如肾功能不全、体重指数(BMI)超过30kg/m<sup>2</sup>、体重小于50kg、年龄≥70岁及癌症患者中低分子量肝素的安全性和有效性现在只有有限的证据。<sup>190-192</sup> 这3种低分子量肝素之中,对于严重肾功能不全(肌酐清除率[Ccr]<30mL/min)患者推荐特定给药只可用依诺肝素。<sup>158,193</sup> 对于Ccr<30mL/min的患者制造商推荐详细说明对于静脉血栓栓塞预防依诺肝素30mg IH qd,对于静脉血栓栓塞治疗1mg/kg/24h皮下注射。这些推荐被一项荟萃分析结果证实,当标准的、未调整的治疗量依诺肝素给予严重肾功能不全患者时,与无严重肾功能不全的患者相比,出血风险增加2-3倍。<sup>194</sup> 在另一项研究中,依诺肝素的肾清除率在中度(30-60mL/min)和严重肾损害(<30mL/min)的患者中分别降低31%和44%,因此作者们建议对于Ccr<50mL/min的患者减量。<sup>195</sup> 此外,一些证据支持在Ccr30-60mL/min的患者中依诺肝素的剂量下调。<sup>196</sup>

关于在肾功能不全患者中达肝素的安全性有一些可用资料。在一项接受达肝素治疗少量患者 (n=22) 的研究中, 肾损害 (平均Ccr26mL/min; 范围, 16–38) 患者与肾功能正常 (Ccr>80mL/min) 者之间平均抗Xa活性相似。<sup>197</sup> 在一项达肝素预防性用于严重肾损害 (Ccr<30mL/min) 危重病人 (n=138可评价) 的最新研究中, 在预防量达肝素 (5000IU每天1次) 中位给药7天以后没有检出生物积累, 并且治疗与过度抗凝无关; 抗-Xa峰值在0.29和0.34IU/mL之间。<sup>198</sup> 对于Ccr<30mL/min正在接受达肝素长期治疗急性静脉血栓栓塞的肿瘤患者, 制造商推荐监测抗-Xa水平峰值达到目标范围0.5–1.5IU/mL; 建议在给药4–6小时后取标本检测抗-Xa水平, 且仅在接受3–4剂达肝素的患者中进行。<sup>160</sup> 当低分子肝素给予严重肾功能不全患者时目前小组推荐慎重使用并且当对这些患者给予依诺肝素时遵循制造商详细说明。<sup>158</sup> 当对Ccr<50mL/min的患者给予低分子量肝素时小组同样认可的最新证据建议应该慎重使用。需要另外的研究以确定低分子肝素在肾功能损害的患者包括癌症患者中的安全性。关于肥胖患者中抗凝剂治疗浓度的维持与监测担心同样存在。在一项研究中, BMI≥40kg/m<sup>2</sup> 的患者达肝素每天5000单位不能降低有症状静脉血栓栓塞与无症状深静脉血栓的发生率。<sup>199</sup> 住院的病态性肥胖肿瘤患者应考虑给予普通肝素。小组建议每个机构均应为肥胖患者定制低分子肝素给药规则。因为低分子量肝素在体重不足50kg患者中使用的可用资料有限<sup>157, 158, 160</sup>, 小组还劝告当在低体重和老年患者中使用这些药物时应慎重。在肝素诱导血小板减少症患者中低分子量肝素是禁用的, 并且在具有肝素诱导血小板减少症病史的患者中应慎重使用。在这种情况下, 直接凝血酶抑制剂 (DTI) 或磺达肝素提供更安全的选择 (见静脉血栓栓塞预防与治疗中讨论部分相关争论)。后面的部分总结关于低分子量肝素在癌症患者中安全性和有效性的临床证据 (见静脉血栓栓塞预防和静脉血栓栓塞治疗讨论部分)。

## Xa因子抑制剂

磺达肝素是一种特异性Xa因子抑制剂经食品药品监督管理局批准用于接受髌部骨折手术、髌或膝关节置换术或腹部手术患者深静脉血栓的预防以及联合华法林用于深静脉血栓或急性肺栓塞的治疗。<sup>159</sup> 磺达肝素在治疗静脉血栓栓塞方面的优势包括特异性抑制Xa因子、在大多数患者中不需要监测抗凝反应以及与肝素诱导血小板减少症相关抗体无交叉反应。<sup>159, 200–202</sup> 但是, 在肾功能不全、肥胖或肝素诱导血小板减少症患者群中磺达肝素的使用尚未充分明确<sup>192, 202</sup>, 尽管有一些证据支持其用于各种体重老年患者的静脉血栓栓塞预防安全有效。<sup>203</sup> 磺达肝素的药理学特点包括肾清除和半衰期很长: 17–21小时。<sup>159</sup> 磺达肝素制造商提供的处方信息说明该药禁用于严重肾功能不全 (Ccr<30mL/min) 患者和接受矫形或腹部手术体重不足50kg患者的血栓预防。<sup>159</sup> 应慎用于老年患者<sup>203</sup>和中度肾功能不全 (Ccr<50mL/min) 者。<sup>159</sup> NCCN小组劝告反对在严重肾功能不全患者中使用磺达肝素并劝告在所有体重不足50kg、肾功能异常 (Ccr30–50mL/min) 以及老年 (>75岁) 患者中慎用磺达肝素。

利伐沙班是一种口服给药的针对Xa因子抑制剂经食品药品监督管理局批准用于接受髌或膝关节置换术患者预防可导致肺栓塞的深静脉血栓；它还被批准用于治疗深静脉血栓与肺栓塞以及预防非瓣膜病性房颤患者的卒中与全身性栓塞。<sup>204-206</sup> 该药物主要经肾脏消除(66%肾排泄)较少比例经肝脏代谢清除(CYP450 3A4依赖性与非依赖性机制)。利伐沙班被认为是一种低清除率药物，因为在血浆中蛋白结合高(92%–95%)。<sup>204</sup> 在年龄20–45岁健康个体中半衰期是5–9小时而在老年患者中延长至11–13小时。制造商提供的利伐沙班处方信息详细说明该药应该避免用于有严重肾损害的患者(Ccr < 30mL/min)并且应慎用于那些中度损害者(Ccr 30–50mL/min)。<sup>204</sup> 在随机临床试验中，已评估了利伐沙班与低分子肝素依诺肝素比较用于预防内科急症住院患者<sup>207</sup>的血栓以及用于经历过最初静脉血栓栓塞事件(肺栓塞±深静脉血栓)<sup>206</sup>患者复发性静脉血栓栓塞的预防性长期抗凝治疗。与依诺肝素相比，尽管利伐沙班显示非劣效性结果，但是在这些研究中入组的癌症活跃患者比例非常低(5%–6%)。在可获得更多癌症患者中的资料以前，NCCN指南小组目前不建议这些药物用于癌症患者预防性或治疗性抗凝。

阿哌沙班是另一个最近经食品药品监督管理局批准的口服给予的针对Xa因子抑制剂。其最近被批准用于非瓣膜病性房颤患者血栓栓塞的预防、髌和膝关节成形术后静脉血栓栓塞的预防以及静脉血栓栓塞的治疗。<sup>208-211</sup> 阿哌沙班主要经肝脏代谢(CYP450 3A4依赖性)；肾清除大约占全部药物清除的27%。该药口服后表观半衰期大约12小时。<sup>208</sup> 阿哌沙班制造商提供的处方信息详细说明该药应该避免用于严重肝损害的患者。最近的随机临床试验评估了阿哌沙班用于预防住院内科急症患者的血栓(与低分子肝素依诺肝素比较)<sup>212</sup>以及用于静脉血栓栓塞患者最初抗凝结束的长期抗凝治疗(与安慰剂相比)的潜在地位。<sup>213</sup> 在预防急症患者静脉血栓栓塞方面阿哌沙班(2.5mg bid 30天)不优于标准疗程的依诺肝素(40mg qd 6–14天)，并且与严重的出血事件风险增加有关。<sup>212</sup> 在包括接受6–12个月抗凝治疗的慢性静脉血栓栓塞患者的随机研究中，与安慰剂相比，阿哌沙班长期治疗与复发性静脉血栓栓塞风险显著降低有关。<sup>213</sup> 但是，只有一小部分癌症活跃(1.7%)的患者进入本研究(见慢性静脉血栓栓塞治疗讨论部分)。象上述使用利伐沙班的病例一样，由于缺乏足够的癌症患者中的临床资料，NCCN小组目前不推荐阿哌沙班用于血栓预防或用于静脉血栓栓塞的治疗。

## 普通肝素

普通肝素用于静脉血栓栓塞预防(低剂量肝素)一般皮下注射给药而用于静脉血栓栓塞的治疗一般静滴给药。<sup>214</sup> 低剂量普通肝素(5000单位)3次/日(q8h)给药在预防普外科患者<sup>215</sup>深静脉血栓方面比低剂量普通肝素每天给药两次更有效,因此是小组推荐的癌症患者静脉血栓栓塞预防方案。但是,一项在普通内科病人中实施的临床试验meta分析中基于普通肝素预防剂量给药(5000u bid对tid)静脉血栓栓塞的总体发生率没有观察到差异,尽管当普通肝素每天给药3次时在近端深静脉血栓与肺栓塞复合终点中观察到降低( $P=.05$ )然而严重出血风险显著更高( $P<0.001$ )。<sup>216,217</sup>

普通肝素在治疗静脉血栓栓塞方面的最初给药剂量是以体重为基础的,一种推荐方案是80u/kg快速注射继之以18u/kg/h输注。<sup>191</sup> 已报道固定剂量、无监控、皮下注射普通肝素在急性静脉血栓栓塞患者的治疗方面的安全性和有效性类似于低分子肝素<sup>218</sup>,但是在这个方案获批进一步研究之前可常规用于肿瘤患者。接受静脉注射普通肝素的患者必须住院并监测抗凝反应。专家组推荐普通肝素作为 $Ccr<30\text{mL}/\text{min}$ 患者可选的药物,因为肝脏是一个主要的肝素生物转化部位。<sup>161,200</sup> 一些例外情况包括严重肾功能异常患者但是没有静脉注射通道以及那些尽管治疗量的普通肝素仍新诊断的静脉血栓栓塞。在肝素诱导血小板减少症患者中普通肝素是禁用的,并且在具有肝素诱导血小板减少症病史的患者中应极慎重使用。在这种情况下,直接凝血酶抑制剂或磺达肝素是一种更好的选择(见静脉血栓栓塞预防与治疗中相关争论讨论部分)。

## 华法林

对于癌症患者静脉血栓栓的长期治疗华法林是一种选择。如果华法林将用于长期治疗,其应该与普通肝素、低分子肝素或磺达肝素同期给药至少5天,并且在停止该肠道外抗凝药物之前国际标准化比值应达到 $\geq 2$ 。当治疗肝素诱导血小板减少症患者时,华法林不应该启动直到血小板计数已经恢复为止然后应与一种直接凝血酶抑制剂或磺达肝素叠加至少5天并直到国际标准化比值 $\geq 2$ 为止(见静脉血栓栓塞预防与治疗相关争论点讨论部分)。在转换至华法林单药治疗过程中,应至少每2周测定1次INR然后一旦患者已开始接受华法林单药治疗至少每周1次。华法林可安全给予肾功能不全患者,但是肝功能不全患者对华法林的应答是加强的。<sup>219</sup>

## 直接凝血酶抑制剂

在随后的章节中讨论直接凝血酶抑制剂(见静脉血栓栓塞疗法:肝素诱导血小板减少症的诊治与疗效评估讨论部分)。

## 阿司匹林

只有在选定的有一个或少数个体或多发性骨髓瘤特定危险因素的多发性骨髓瘤患者中,静脉血栓栓塞预防阿司匹林(81-325mg/d)是一种选择。在其它情况下阿司匹林不是有效的静脉血栓栓塞预防药物。

在女性健康研究中，一项健康女性随机接受阿司匹林(100mg)或安慰剂qod的10年研究，两组间没有观察到静脉血栓栓塞发生率的显著差异。<sup>220</sup>因而，对于没有或有非常少的静脉血栓栓塞危险因素的最初健康的女性阿司匹林没有带来收益。最近一项双盲、随机、对照研究比较了阿司匹林(100mg/d; n=205)与安慰剂(n=197)治疗首次无缘无故的静脉血栓栓塞患者，在研究启动前患者口服抗凝治疗已经结束6–12个月。<sup>221,222</sup>研究性治疗至少给予2年。在研究期间(平均24.6个月)，VTE复发14%、接受阿司匹林和安慰剂的患者分别为22%；这转化为阿司匹林显著降低VTE复发风险(每年6.6%对11.2%；风险比，0.58；风险比，0.58；95% CI, 0.36 - 0.93)。<sup>222</sup>研究组之间相关的临床出血事件发生率相似；在每个研究组中均有1例患者出现严重的出血。在随机、安慰剂对照的ASPIRE研究中发现相似的结果即小剂量阿司匹林降低静脉血栓栓塞的发生率从6.5%每年至4.8%每年(阿司匹林HR, 0.74; 95% CI, 0.52–1.05; P=0.09)。尽管这些研究提示长期应用阿司匹林治疗在最初口服抗凝之后预防静脉血栓栓塞复发方面是有益的，但是这些数据不能外推到具有静脉血栓栓塞的肿瘤患者，因为他们被排除参加该研究。

## 机械装置

### 间歇充气压力泵(IPC)装置

IPC装置的主要优势之一是没有相关的出血风险。但是，缺点包括可能妨害走动并且需要保持该装置在适当位置差不多持续到患者完全不卧床为止。分级加压弹力袜(GCS)作为一个物理预防手段可联合使用IPC装置。

### 腔静脉滤器

腔静脉滤器适用于由于对治疗性抗凝绝对禁忌或抗凝并发症不能抗凝患者肺栓塞的预防。<sup>223–227</sup>但是，下腔静脉滤器的放置不能预防深静脉血栓并且复发性深静脉血栓风险增加。<sup>223,228,229</sup>一项随机对照试验评价了下腔静脉滤器联合抗凝比较单纯抗凝治疗在治疗急性静脉血栓栓塞中的疗效和安全性。但是，该关键性试验没有研究临床常见情况下、未同期使用抗凝患者中应用下腔静脉滤器的疗效。<sup>223,228</sup>还不清楚在没有髂-膈、下肢、下腔静脉或骨盆深静脉血栓的情况下放置下腔静脉滤器是否是有益的。

下腔静脉滤器可用可回收的(“不是必需的”)或永久性滤器；然而，可回收滤器的回收时限是有限的。<sup>230,231</sup>来自对702例放置下腔静脉滤器患者的一项回顾群组调查研究结果显示接受可回收滤器的患者只有15.5%试图取回过滤器，而且只有70%的尝试成功。<sup>232</sup>在两种过滤方式之间没有观察到肺栓塞预防或发病发生率方面的显著差异，虽然平均随访时间只有有限的11.5个月。最近一项对接受Bard G2或回收型过滤器的病例系列研究指出在分别平均随访24和50个月后高达25%的受者过滤器撑杆断裂。<sup>233</sup>仍不清楚是否该并发症的发生是装置特有的还是所有过滤器的一个特征。直到可获得更多的资料为止，该经验强调只有在收益超过风险的患者中放置过滤器的重要性，而且只要有可能挽救过滤器。

## VTE预防

### 预防性抗凝治疗

#### 住院患者预防性治疗

住院的癌症患者静脉血栓栓塞高危。<sup>1,234</sup>专家组推荐对于所有住院的诊断癌症活跃或临床怀疑恶性肿瘤且没有上述治疗禁忌症的患者进行预防性抗凝治疗(1级)。该推荐是基于一种假设即在住院的癌症患者中走动不足以降低静脉血栓栓塞风险。对于住院癌症病人的静脉血栓栓塞预防推荐的抗凝方案在住院/门诊患者预防性抗凝治疗指南部分中列出。低分子量肝素、磺达肝素以及皮下注射普通肝素(5000u3次/日)对于住院患者预防性治疗是1级选择。抗凝治疗应贯穿整个住院期间。住院的成年癌症患者在启动血栓预防之前应接受下列评估：全面的病史与体检；CBC与血小板计数和分类；PT；aPTT以及肝肾功检测。

比较不同抗凝方案预防癌症患者静脉血栓栓塞的研究尚未明确发现具有优越疗效的一个具体方案。在一项随机多中心临床试验中，对于较大的择期腹部或盆腔手术的肿瘤患者围手术期接受依诺肝素(40mg)每日1次对比低剂量普通肝素每天3次用于预防静脉血栓栓塞没有见到静脉血栓栓塞和出血率方面的差异。<sup>235</sup>此外，一项来自普外科患者随机临床研究的荟萃分析结果发现低分子量肝素在静脉血栓栓塞的预防方面与普通肝素一样安全有效。<sup>236</sup>但是，来自一项非随机历史对照研究比较低分子肝素达肝素(5000u qd)与低剂量普通肝素(5000u tid)作为接受手术的妇科恶性肿瘤女性高危静脉血栓栓塞预防的疗效结果表明在这些患者中达肝素给药方案可能不是最佳的。<sup>237</sup>最近，一项比较低分子肝素与普通肝素在癌症患者围手术期静脉血栓栓塞预防结果的荟萃分析显示在死亡率、可疑深静脉血栓、肺栓塞或出血事件方面没有差异。<sup>238</sup>

对于导管相关静脉血栓栓塞的预防，随机对照研究尚未证实预防剂量的低分子肝素或低剂量华法林(1mg/d)的疗效。<sup>239-241</sup>最近一项随机试验(n=944)显示，INR1.5-2.0剂量调整的华法林在预防导管相关静脉血栓栓塞方面比1mg qd固定剂量的华法林显著更有效，代价是更多的出血倾向。然而，一项独立的对照试验比较1mg固定剂量的华法林以及INR1.5-2调整剂量的华法林与安慰剂在静脉血栓栓塞方面没有显示统计学意义的显著降低。<sup>242</sup>这些数据提示治疗性或接近治疗量的抗凝将可能是成功预防导管相关静脉血栓栓塞所必需的。在有其他可用资料以前，小组不推荐对有中心静脉导管的肿瘤患者静脉血栓栓塞预防。

#### 不卧床门诊肿瘤患者预防性治疗

已知某些肿瘤患者群在出院后仍然有静脉血栓栓塞风险。在一项回顾性观察研究中，根据在卫生保健机构索赔数据库中确定的一大组肿瘤患者(n=17,874)数据，在检索的12个月期间差不多6%的患者发生静脉血栓栓塞(深静脉血栓或肺栓塞)。<sup>243</sup>与住院情况下相比在门诊条件下确诊的静脉血栓栓塞事件比例显著更高(78%对22%；P<0.0001)。此外，在门诊确诊的静脉血栓栓塞患者当中，21%在30天内因静脉血栓栓塞事件住院。<sup>243</sup>该观察研究提示在门诊的恶性肿瘤患者中出现静脉血栓栓塞的比例高，因此强调需要更好地识别可能受益于门诊血栓预防的患者。

在某些外科与内科肿瘤患者中静脉血栓栓塞风险非常高所以应该考虑在门诊条件下静脉血栓栓塞预防。准备接受腹部或盆腔手术的肿瘤患者应该考虑门诊预防。<sup>244</sup> 具有更高静脉血栓栓塞风险的肿瘤外科患者的识别特征包括既往静脉血栓栓塞事件、感觉缺失时间长于2小时、晚期疾病、围手术期卧床休息≥4天以及年龄≥60岁。<sup>15</sup>在接受较大腹部手术的患者中预防延长至术后4周以上与静脉造影静脉血栓栓塞降低>50%有关。<sup>245, 246</sup>在ARISTOS癌症手术患者的观察性队列研究中<sup>15</sup>因为术后血栓栓塞并发症作为死亡的一个原因显著超过出血并发症，因此对于癌症手术患者、尤其是接受腹部或盆腔手术的高危患者推荐静脉血栓栓塞预防延长至4周。

在大多数不卧床的肿瘤内科患者群中，尽管缺乏一致的证据支持门诊患者延长预防<sup>247</sup>，但是其被推荐用于接受高血栓形成方案的多发性骨髓瘤患者。具有抗血管生成特性的免疫调节剂，如沙利度胺或来那度胺，在没有预防的情况下，与多发性骨髓瘤患者静脉血栓栓塞发生率增加有关，尽管研究之间报道的静脉血栓栓塞发生率变化很大。<sup>46, 65, 66, 69, 247, 248</sup>似乎许多因素促进与沙利度胺或其衍生物相关的血栓<sup>248</sup>，而且当沙利度胺或来那度胺联合大剂量地塞米松480mg每月或阿霉素或多药化疗方案时静脉血栓栓塞率特别高。<sup>46, 65, 68-70</sup>在一项沙利度胺或来那度胺联合地塞米松治疗新近确诊的多发性骨髓瘤患者(n=411)的回顾性病例对照研究中，静脉血栓栓塞的发生率在接受大剂量地塞米松(480mg每28天周期)联合沙利度胺的患者亚组当中是19%，与来那度胺联合是11%。<sup>249</sup>没有提供有关常规应用血栓预防的数据。在一项标签开放、随机、非劣效性试验中比较来那度胺联合大剂量地塞米松(480mg每28天1周期)与联合低剂量地塞米松(160mg每28天1周期)治疗初治的多发性骨髓瘤患者(n=445)，在接受联合大剂量地塞米松的患者中深静脉血栓的发生率显著更高(26%对12%；P=0.0003)。<sup>250</sup>在大约注册60%的患者后研究设计强制加入血栓预防。沙利度胺和来那度胺说明书包括“黑框”警告这些药物与给药相关的VTE风险有关。<sup>251, 252</sup>

对于多发性骨髓瘤患者，根据国际骨髓瘤工作组公布的一种风险评估模型专家组推荐一种预防策略。<sup>46</sup>在其出版物中，对于正在接受具有高血栓形成风险的来那度胺或沙利度胺为基础的联合方案或具有两个或以上个体或疾病相关危险因素的多发性骨髓瘤患者推荐用低分子肝素(如依诺肝素40mg/d)或剂量调整的华法林(INR2-3)静脉血栓栓塞预防(见癌症患者静脉血栓栓塞危险因素，VTE-A 3的2指南部分)。对于接受沙利度胺或来那度胺、具有一个或少数个体或多发性骨髓瘤特定危险因素的多发性骨髓瘤患者阿司匹林预防(81-325mg/d)是一种选择。<sup>46</sup>

在最近一项Ⅲ期、标签开放、多中心、随机试验中初治的多发性骨髓瘤患者(n=667)接受含沙利度胺方案、阿司匹林(100mg/d)以及固定剂量的华法林(1.25mg/d; 剂量调整达到并维持INR<3)与低分子肝素(依诺肝素40mg/d)相比在降低血栓栓塞事件方面是同样有效的。<sup>253</sup>主要终点是综合估量自随机化起最初6个月期间包括有症状的深静脉血栓、肺栓塞、动脉血栓形成、急性心血管事件或其他方面不能解释的突然死亡。阿司匹林、华法林和低分子肝素组复合终点的发生率分别是6.4%、8.2%和5%。<sup>253</sup>阿司匹林与低分子肝素比较或华法林与低分子肝素比较复合终点绝对风险没有统计学差异,分别为绝对差别+1.3%; P=0.544和+3.2%; P=0.183。尽管没有显著的统计学意义,但是当与阿司匹林相比时低分子肝素与3-4度血栓栓塞事件和严重的出血事件风险降低趋势有关。然而,当与华法林相比时低分子肝素与3-4度血栓栓塞事件风险显著降低有关(华法林对低分子肝素绝对差别+5%; P=0.024)。此外,在患者年龄≥65岁接受硼替佐米、美法仑、泼尼松和沙利度胺联合治疗的亚组当中,与华法林相比低分子肝素显著降低了复合终点的风险(华法林对低分子肝素绝对差别+11.3; P=0.006)。<sup>253</sup>值得注意的是,这项研究是在血栓栓塞“标危”的骨髓瘤患者中进行的,没有抗凝或抗血小板治疗的临床指征。

作为一项Ⅲ期、标签开放、随机试验亚组研究的一部分,在接受含来那度胺诱导(联合低剂量地塞米松)和巩固(联合美法仑和泼尼松)的多发性骨髓瘤患者(n=342)中用阿司匹林(100mg/d)血栓预防可与低分子肝素(依诺肝素40mg/d)相匹敌。<sup>254</sup>主要终点是综合估量在随机化后最初6个月期间包括有症状的深静脉血栓、肺栓塞、动脉血栓形成、急性心血管事件或其他方面不能解释的猝死。复合终点的发生率没有统计学差异,阿司匹林组2.3%而低分子肝素组1.2%。深静脉血栓的发生率分别是1.1%和1.2%,而肺栓塞的发生率分别是1.7%和0%。在任一治疗组中均无患者出现动脉血栓形成、急性心血管事件或猝死。<sup>254</sup>在任一治疗组中均无严重的出血事件发生;在低分子肝素组中报道1例患者(<1%)较小的出血(涉及胃肠道)。如同前面提到的在接受含沙利度胺方案治疗的患者中血栓预防的Ⅲ期研究病例,当前的研究仅仅包括静脉血栓栓塞标危患者,他们没有明确的抗血小板或抗凝治疗适应症或禁忌症。<sup>254</sup>虽然如此,在预防此患者群肺栓塞方面低分子肝素似乎更有效。该试验的研究人员建议对于静脉血栓栓塞高危患者用含来那度胺方案诱导治疗期间的血栓预防低分子肝素是首选的;在没有或只有1个静脉血栓栓塞危险因素的患者中,阿司匹林可能是一个备选方案。另外,研究人员得出结论在用来那度胺巩固或维持治疗期间阿司匹林也可能是一个合理血栓预防选择。<sup>254</sup>

根据上述Ⅲ期随机试验已发表的数据,NCCN小组建议在接受沙利度胺或来那度胺(不包括高危联合)没有其他静脉血栓栓塞危险因素的多发性骨髓瘤患者中预防性给予阿司匹林。



至于其它不卧床的肿瘤患者，NCCN小组建议对个体血栓预防方案讨论风险/收益时根据静脉血栓栓塞危险因素评估考虑是否是静脉血栓栓塞高危(见癌症患者静脉血栓栓塞危险因素指南部分，VTE-A)。某些正在接受化疗的癌症患者产生静脉血栓栓塞的风险增加。已经开发出一个化疗相关静脉血栓栓塞的预测模型<sup>26</sup>并在若干研究中独立证实。Khorana模型考虑下列参数以确定癌症患者VTE的风险：原发癌部位（胃和胰腺癌“非常高危”；淋巴瘤、肺癌、妇科、膀胱或睾丸癌“高危”），化疗前血小板计数升高（ $\geq 350 \times 10^9/L$ ）、血红蛋白降低（ $< 10g/dL$ ）或使用ESAs、化疗前白细胞计数升高（ $> 11 \times 10^9/L$ ）以及体重指数高（ $\geq 35kg/m^2$ ）。<sup>26</sup>使用评分系统对上述每个参数赋值风险得分，0分(没有任何上述风险参数)分类为低危，总分1或2分类为中危，而总分 $\geq 3$ 认为是静脉血栓栓塞高危(见癌症患者静脉血栓栓塞危险因素指南部分，VTE-A3/3)。在Khorana等的独创性研究中，由此推导的低、中和高危组中有症状的静脉血栓栓塞发生率分别是0.8%、1.8%和7.1%。在验证组中，发生率分别是0.3%、2%和6.7%。<sup>26</sup>随后的独立研究评估了Khorana评分系统在癌症患者中的实用性。在实体瘤与恶性淋巴瘤患者中的回顾性研究报道有症状的静脉血栓栓塞发生率低危5%、中危16%和高危患者组27%–41%。<sup>255, 256</sup>在最近一项癌症患者(n=819)前瞻性研究中，根据Khorana评分有症状的静脉血栓栓塞发生率低危3.8%、中危9.6%而高危患者17.7%。<sup>50</sup>

来自一项接受化疗治疗的晚期癌症患者随机、安慰剂对照、双盲试验(PROTECHT试验)的数据显示与安慰剂组相比接受预防性低分子肝素(即，纳屈肝素)组血栓栓塞事件(静脉与动脉复合终点)降低有显著的统计学意义。<sup>257</sup>此外，在CONKO-004随机试验中，与非低分子肝素相比用依诺肝素(1mg/kg qd×3个月然后40mg qd×3个月)预防血栓显著降低正在接受化疗的胰腺癌患者在3个月和12个月时有症状的静脉血栓栓塞发生率。<sup>258</sup>最近，在一项接受化疗的晚期癌症患者(n=3212)大型III期、随机、安慰剂对照试验(SAVE-ONCO)中，试验用超低分子肝素semuloparin 20mg/d预防血栓与安慰剂相似。<sup>259</sup>本研究的主要疗效终点是一个复合终点包括有症状的深静脉血栓、致命或非致命性肺栓塞以及其它与静脉血栓栓塞相关的死亡。主要安全性终点是临床相关的出血事件。最常见的原发癌部位是肺(37%)和结直肠(29%)。与安慰剂相比血栓预防显著降低主要终点(1.2%对3.4%；风险比，0.36；95% CI, 0.21–0.60； $P < .001$ )。<sup>259</sup>对有症状的深静脉血栓(0.7%对2.1%；风险比，0.32)以及致命或非致命性肺栓塞(0.6%对1.5%；风险比，0.41)都观察到血栓预防收益。临床相关的出血(2.8%对2%)和严重的出血事件(1.2%对1.1%) semuloparin(超低分子量肝素)与安慰剂相比没有差异。研究组之间生存结果没有显著的差异，semuloparin(超低分子量肝素)和安慰剂组患者中发生死亡分别是43%和44.5%。<sup>259</sup> 应该注意semuloparin(超低分子量肝素)是一个试验用药并且尚未被FDA批准任何适应症。

静脉血栓栓塞高危(根据Khorana风险评估评分 $\geq 3$ <sup>26</sup>)的癌症患者可考虑在个体基础上门诊静脉血栓栓塞预防。对于这些患者, NCCN指南小组建议与患者/护理人员讨论有关在门诊条件下给予静脉血栓栓塞预防的潜在的风险与收益。然而, 在大部分接受化疗的门诊癌症患者中血栓预防是有争议的并且使用Khorana风险评估模型或Vienna风险评估模型广泛应用应该有待基于这些模型评估风险调整的血栓预防疗效随机对照试验的结果。<sup>260</sup>

## 物理预防

间歇充气压力泵(IPC)装置与分级加压弹力袜(GCS)是主要用于有药理学预防禁忌症患者或在很高危静脉血栓栓塞患者中与药理学药物同时使用的物理预防选择。物理预防不应用于具有急性深静脉血栓或严重的房性功能不全的患者(后者适于分级加压弹力袜)。另外, 在存在下列情况下应该权衡考虑风险与收益: 巨大血肿、血小板减少症(血小板计数 $< 20000/\text{mcL}$ )、皮肤溃疡或伤口(其可能更担心GCS)、轻度动脉功能不全(其只适于GCS)或外周神经病(其只适于GCS; 见关于物理预防禁忌症指南部分, VTE-B)。只要使用物理预防, 均应采取措施以确保其正确使用并持续应用。

在静脉血栓栓塞预防方面间歇充气压力泵装置研究不及抗凝治疗的使用充分。<sup>182</sup>物理预防疗效方面的数据大部分来自外科人群。例如, 在一项比较妇科肿瘤手术患者接受低剂量肝素每天3次(手术前一天开始并持续至术后7天或更长时间)或腓部间歇充气压力泵静脉血栓栓塞发生率的研究中, 在这两种手段之间没有见到差异。<sup>261</sup>一项高危结直肠手术患者接受物理预防没有抗凝治疗的回顾性评价显示间歇充气压力泵装置在预防术后静脉血栓栓塞方面是有效的。<sup>262</sup>然而, 来自一项839例妇科恶性肿瘤腹部手术并接受充气加压与早日下床活动预防静脉血栓栓塞的患者超过2年时间的回顾性研究结果发现在癌症患者中肺栓塞的发生率(4.1%)超过良性疾病患者肺栓塞发生率的14倍(0.3%)。<sup>244</sup>因此, 间歇充气压力泵装置应只仅用于有抗凝剂预防禁忌患者的静脉血栓栓塞预防。

已证明与非预防相比分级加压弹力袜显著降低静脉血栓栓塞而且当与其它预防疗法联合使用时提供十分显著的防护。<sup>263</sup>然而, 这些研究多数是十多年前进行的并且使用纤维蛋白原摄取扫描——一种目前过时的诊断方法衡量主要转归。另外, 这些患者几乎没有恶性肿瘤记录。

此外，在接受髌部手术患者中的一项随机对照试验发现在接受磺达肝素2.5mg qd×5-9天的患者中分级加压弹力袜在防止静脉血栓栓塞方面没有提供显著的额外帮助，提示在能够接受更强形式的静脉血栓栓塞预防的患者中分级加压弹力袜可能没有显著的临床获益。<sup>264</sup>同样，来自CLOTS1试验的最新结果，卒中1周内的患者随机分配至常规照顾±分级加压弹力袜，发现在这些患者中分级加压弹力袜没有降低深静脉血栓的发生率并且与皮肤溃疡和坏死发生率增加4倍有关。<sup>265</sup>然而，在CLOTS1试验中研究的患者群与这些指南中描述的患者群相当不一致。此外，在机构中长时间延迟预防以及长期使用分级加压弹力袜(超过70%达到30天)造成分级加压弹力袜的安全性和有效性在不同人群、各种情况下的研究中可能各异。因此，已经批准进一步研究。

在获得数据前，在癌症患者中分级加压弹力袜不应被依赖作为静脉血栓栓塞预防的唯一方法。此外，嘱咐癌症患者分级加压弹力袜用于静脉血栓栓塞预防应该仔细监视皮肤并发症。

## 静脉血栓栓塞治疗

刚一诊断静脉血栓栓塞时，专家组推荐根据体重立即开始静脉注射普通肝素、低分子肝素治疗，有时候，在癌症患者中无抗凝禁忌症可使用磺达肝素。治疗应该至少持续5-7天。因为在有静脉血栓栓塞的癌症患者中用低分子肝素长期治疗具有优越的结果，其用于急性期治疗可能更好除非存在禁忌症。假如将用华法林长期治疗，在厉害的肠道外抗凝(普通肝素、低分子肝素或磺达肝素)期间应该有与华法林叠加至少5天的短期过渡阶段直至达到国际标准化比值≥2。具有深静脉血栓或肺栓塞的肿瘤患者用低分子肝素或华法林治疗持续时间最短应该3个月。<sup>183, 266</sup>没有华法林的低分子肝素作为单一疗法推荐用于近端深静脉血栓或肺栓塞长期治疗的最初6个月以及用于没有抗凝禁忌症的晚期或转移性癌症患者复发性静脉血栓栓塞的预防(1级)。然而，也应考虑如病人偏好和费用争论点。在持续存在危险因素或癌症活跃的患者中应该考虑无限期抗凝。因为持续时间长于6个月长期使用低分子量肝素治疗静脉血栓栓塞性疾病尚未在癌症患者的临床试验中评估，因此，对于需要抗凝治疗持续更长时间的患者在这段时间外决定继续低分子肝素或转换至华法林治疗应该根据临床判断。

对于急性下肢近端深静脉血栓或肺栓塞具有抗凝绝对禁忌症的患者应该强烈考虑放置下腔静脉滤器。<sup>183, 266</sup>然而，在没有下肢、下腔静脉或骨盆深静脉血栓的情况下放置下腔静脉滤器的收益尚不清楚。在抗凝无效的肺栓塞患者(2B级)、不遵医嘱规范抗凝的患者(2B级)、基线心或肺功能障碍严重到任何新的或复发性肺栓塞足以致命者(2B级)以及那些具有多发肺栓塞证据和慢性血栓栓塞性肺动脉高压的患者(2B级)中也应考虑下腔静脉滤器。

一般而言，在多数临床情况中可回收下腔静脉滤器是首选的；永久性滤器只应当在患者具有持久的抗凝禁忌症或慢性并存疾病阻碍抗凝剂使用的罕见情况下考虑。当放置了可回收滤器时，至关重要的是由其医师密切随访患者以便该装置在不再需要放置后可及时移除。

技术工艺的进步与可用的血栓溶解剂数量的增加增进了深静脉血栓溶栓治疗的应用。抗凝防止凝块扩散和复发，但是不能有效溶解凝块。相反，血栓溶解剂促进血块溶解，可能有助于减少远期并发症如血栓后综合征(PTS)。血栓后综合征是深静脉血栓的一种慢性并发症在血栓事件以后几个月到几年显现。血栓后综合征是由于波及的肢体血管阻塞与静脉瓣功能障碍静脉回流损害导致的长期静脉高压引起的。血栓溶解剂理论上可通过促进凝块迅速溶解、降低静脉回流障碍以及预防静脉瓣损伤降低血栓后综合征的发生率。血栓后综合征典型的症状与体征包括腿痛、不灵活或腿部肿胀。<sup>267</sup>已报道大约30%–50%有症状的深静脉血栓的患者在5–8年内发生该综合征，并且可消极影响患者的生活质量。<sup>268, 269</sup>严重的血栓后综合征类型可发生在高达10%的患者，并且可包括皮肤与皮下组织改变，如皮肤溃疡、色素沉着过度、静脉曲张性湿疹以及皮下萎缩。<sup>267</sup>

已用于治疗深静脉血栓的溶栓剂包括尿激酶、链激酶以及最近静脉注射用药的重组纤溶酶原激活剂阿特普酶、瑞替普酶和替奈替普酶。在过去，血栓溶解剂经静脉导管全身性给药，其可能降低治疗效果并增加出血并发症的可能性。虽然如此，与单独抗凝相比，溶栓与凝块大部分或完全溶解率增加以及血栓后并发症较少有关。<sup>270–275</sup>近年来，经导管给予血栓溶解剂直接进入凝块实质内能够使血栓溶解剂靶向更准确并使用导管血栓摘除术装置以促进凝块清除。经导管溶栓(CDT)±机械血栓摘除术与比传统抗凝具有显著更高的凝块完全溶解率。<sup>276</sup>已报道在深静脉血栓患者中使用尿激酶、阿特普酶、瑞替普酶和替奈替普酶经导管溶栓有效溶解凝块<sup>277–279</sup>，一项回顾性分析提示与尿激酶相比纤溶酶原激活剂(阿特普酶和瑞替普酶)治疗费可能较低。<sup>278</sup>

一项经导管阿特普酶溶栓加抗凝与单独抗凝治疗急性髂股深静脉血栓患者(n=103)的标签开放、随机对照试验初步结果显示加经导管溶栓者在6个月时髂股开放率更高(64%对36%)。<sup>280</sup>该研究更多患者(n=209)的长期随访证实外加经导管溶栓在6个月时髂股开放率更高(66%对47%)。<sup>281</sup>在完成24个月的随访后，据报道经导管溶栓组的患者血栓后综合征显著较少(41%对56%；P=0.047)。相反，在一项首次出现近端深静脉血栓患者的随机试验(SOX试验)中与安慰剂相比弹力袜不能预防血栓后综合征。<sup>282</sup>因此，不应指定分级加压弹力袜用于预防血栓后综合征。回顾性病例系列研究已经证明癌症患者可受益于经导管药物-机械溶栓。<sup>283</sup> 2012美国胸内科医师学会指南不推荐在单独抗凝的基础上常规使用经导管溶栓，但是建议具有下列因素的患者最可能受益于经导管溶栓：髂股深静脉血栓；症状持续时间小于14天；功能状态良好；预期寿命至少1年；以及低危出血。<sup>183</sup>NCCN小组相信对于选择性的巨大有症状的四肢深静脉血栓患者可考虑经导管溶栓和血栓摘除术作为一个治疗选择，尤其是当其传统抗凝无应答时。<sup>266</sup>

溶栓绝对禁忌症(局部或全身性给药)包括出血性卒中史(或不明原因卒中)、颅内肿瘤、缺血性卒中(既往3个月内)、严重外伤史、在既往3周内手术或颅脑损伤、血小板计数低( $<100 \times 10^9/L$ )、活动性出血以及出血素质。溶栓相对禁忌症包括年龄大于75岁、妊娠或产后第一周、穿刺部位不可压缩、创伤性复苏术、顽固性高血压、晚期肝脏疾病、感染性心内膜炎、最近3个月内胃肠道出血以及预期寿命 $\leq 1$ 年。<sup>183</sup>血栓溶解剂和血栓摘除术装置的选择应该根据本地医生的专业技巧与经验。广泛应用经导管溶栓尚需等待目前有效的临床试验结果。

放射影像检查偶然发现的静脉血栓栓塞患者的治疗应该与有症状的静脉血栓栓塞患者相同。<sup>135, 284, 285</sup>

### 即刻静脉血栓栓塞治疗

在最近一项试验荟萃分析中比较用抗凝剂(普通肝素、低分子肝素和磺达肝素)作为静脉血栓栓塞癌症患者初始治疗的结果,与普通肝素相比低分子肝素明显降低随访3个月时的死亡率(相对风险, 0.71; 95%CI, 0.52-0.98)。<sup>286</sup>然而,在低分子肝素与普通肝素之间没有发现静脉血栓栓塞复发方面的显著差异。就死亡率、静脉血栓栓塞复发或出血事件发生率而言在肝素与磺达肝素之间没有发现显著的统计学差异。<sup>286</sup>在对其应用没有禁忌症的情况下,对于癌症患者静脉血栓栓塞的紧急处理低分子量肝素是首选的因为其不需要住院或监测并且是长期治疗的首选方案。

### 慢性静脉血栓栓塞治疗

若干比较低分子肝素与口服华法林用于癌症患者静脉血栓栓塞性疾病长期治疗的疗效和安全性研究已经实施。在一项随机、标签开放试验(CANTHANOX试验)中,评估了146例癌症静脉血栓栓塞患者在低分子肝素或普通肝素即时治疗后长期使用(3个月)依诺肝素(1.5mg/kg每24小时)对比长期使用华法林(INR2-3)。<sup>169</sup>本研究的主要终点是一个复合结果事件包括3个月内严重的出血与复发性静脉血栓栓塞。在长期接受依诺肝素和华法林组中,分别10.5%和21.1%的患者经历严重的出血或复发性静脉血栓栓塞( $P=0.09$ );致命性出血分别发生于0%和8%的患者( $P=0.03$ )。在另一项研究中,癌症活跃和急性静脉血栓栓塞的患者被随机分配至接受6个月的依诺肝素(1.5mg/kg或1mg/kg每24小时)或立即依诺肝素治疗继之以华法林治疗完成6个月的治疗,在出血或复发性静脉血栓栓塞方面没有观察到显著差异(ONCENOX试验)。<sup>287</sup>

CLOT试验比较了癌症患者(多数有转移性疾病)在诊断急性近端深静脉血栓、肺栓塞或两者均有后立即达肝素(200u/kg/d $\times 5-7$ 天)继之以长期(6个月)用一种口服的香豆素衍生物治疗对比长期达肝素治疗(200u/kg/d $\times 1$ 个月继之以150u/kg $\times 2-6$ 个月)的疗效和安全性。<sup>168</sup>卡普兰-迈耶估计显示与口服抗凝剂相比用达肝素显著降低6个月研究期间静脉血栓栓塞复发的风险(风险比, 0.48;  $P=0.002$ )。本研究显示在接受达肝素或口服抗凝剂的癌症患者中6个月时静脉血栓栓塞的复发概率分别是9%和17%。在出血率方面这两组没有见到显著差异。<sup>168</sup>该研究结果支持在确诊为急性静脉血栓栓塞的转移性疾病患者中使用低分子量肝素作为长期抗凝治疗。

CLOT研究的一些局限性包括无膝以下或导管相关的血栓形成患者；研究持续时间只有6个月，只对复发性深静脉血栓的发生观察到显著的疗效差异(而非肺栓塞，尽管本研究设计不是为了评价静脉血栓栓塞类型结局方面的差异)；并且不确定这些结果是否可类推到除达肝素以外的低分子量肝素。Cochrane综述所有这些研究抗凝用于癌症患者静脉血栓栓塞性疾病的长期治疗的合并结果，发现与口服的维生素k拮抗剂相比低分子肝素的使用在出血、血小板减少症或生存结果方面没有显著差异。<sup>288</sup>然而，接受低分子肝素的患者静脉血栓栓塞的发生率显著更低(风险比，0.47；95%CI，0.32-0.71)。

在最近一项急性肺栓塞±深静脉血栓患者(n=4832)的标签开放、随机、III期试验中，口服Xa因子抑制剂利伐沙班(最初3周15mg bid，然后20mg qd)用于初始与长期治疗(3、6或12个月)可与低分子肝素和维生素k拮抗剂标准治疗(依诺肝素1mg/kgbid至少5天和维生素k拮抗剂调整至INR 2.0-3.0)相媲美。<sup>206</sup>本研究设计为非劣效性试验。主要疗效终点是有症状的复发性静脉血栓栓塞，定义为包括致命或非致命性肺栓塞或深静脉血栓的复合终点。主要安全性终点是临床相关的出血。根据主要终点复发性静脉血栓栓塞，发现利伐沙班不次于标准治疗(2.1%对1.8%；风险比，1.12；95%CI，0.75-1.68)。<sup>206</sup>在利伐沙班与标准治疗之间临床相关的出血事件发生率没有显著差异(10.3%对11.4%；风险比，0.90；95%CI，0.76-1.07)。然而，利伐沙班与严重出血的发生率显著降低有关(1.1%对2.2%；风险比，0.49；95%CI，0.31-0.79；p=0.003)。<sup>206</sup>此随机化研究提示用固定剂量的利伐沙班初始与长期治疗肺栓塞不次于标准的抗凝治疗。应该注意在该研究中癌症活跃患者不到研究患者的5%。

阿哌沙班是另一个已经同样被评估用于静脉血栓栓塞患者长期抗凝治疗的口服Xa因子抑制剂。在最近一项双盲、随机、III期试验中，抗凝已经结束6-12个月的静脉血栓栓塞患者(n=2486)，阿哌沙班(剂量为2.5mg或5mg bid)长期治疗与安慰剂12个月类似。<sup>213</sup>主要结果估量是一个复合终点包括有症状的复发性静脉血栓栓塞(致命或非致命性肺栓塞或深静脉血栓)与任何原因的死亡。在12个月的治疗期间，2.5mg阿哌沙班组患者3.8%、5mg阿哌沙班组4.2%发生了主要终点而安慰剂组为11.6%(两者比较都是P<0.001)。有症状的复发性静脉血栓栓塞发生率以及因静脉血栓栓塞而死亡也显著降低，阿哌沙班2.5mg(1.7%)或阿哌沙班5mg(1.7%)而安慰剂(8.8%；两者比较都是P<0.001)。<sup>213</sup>严重的出血发生率2.5mg阿哌沙班组是0.2%、5mg阿哌沙班组是0.1%，而安慰剂组是0.5%。本研究显示阿哌沙班长期抗凝降低了复发性静脉血栓栓塞风险没有增加严重的出血风险。然而，应该注意，在本研究时癌症活跃的患者不到2%。<sup>213</sup>因此，阿哌沙班用于癌症患者静脉血栓栓塞的紧急治疗并延伸到长期治疗还有待于在将来的前瞻性试验中进一步研究。

已报道对于癌症患者亚组与其它静脉血栓栓塞疗法或安慰剂相比长期接受低分子肝素治疗提高了生存率。<sup>289, 290</sup>例如，在FAMOUS研究中，尽管在没有静脉血栓栓塞接受达肝素或安慰剂的晚期癌症患者组中没有见到生存差异，但是来自对预后更好的患者(疾病更惰性并且随机化之后生存超过17个月)的亚组分析结果提示，与接受安慰剂的患者相比，接受达肝素的患者2和3年生存率更高。<sup>200</sup>一项来自CLOT研究患者的析因分析也显示接受长期达肝素或口服香豆素衍生物的转移性疾病患者组间1年生存率没有见到差异，而当与接受一种口服的维生素k拮抗剂的没有转移性病灶的患者相比时，在接受达肝素的相同亚群患者亚组中1年生存率更高。<sup>290</sup>其它随机研究的结果同样提供了在接受低分子量肝素的癌症患者中中位无进展生存和/或总生存改善的证据。<sup>291, 292</sup>另外，Cochrane的一项评估抗凝剂的抗肿瘤性能的综述发现肝素似乎改善局限性癌症患者的生存，为确定最有效的方案和最可能应答的癌症患者群的进一步研究已获批准。<sup>293</sup>在推荐其用作抗肿瘤药之前需要完成低分子量肝素假定的抗瘤效应的其他评估。

## 导管相关的深静脉血栓形成的治疗

导管相关的深静脉血栓形成最重要的指导性治疗是基于是否该装置对患者的持续治疗是必需的这一问题。在导管相关的深静脉血栓形成的患者中当该装置不再需要时或当其是必需的但是存在抗凝禁忌症时建议取出装置。如果准备取出装置，一些人建议如果可行的话，短期抗凝5至7天，以减少取出装置导致凝块栓塞的可能性。在移除之前应该根据设备相关血栓的大小和位置评估凝块栓塞的可能性与后果。当导管在原位时建议抗凝治疗(在没有禁忌症的情况下)并且总的治疗持续时间至少3个月或只要导管仍在原位，无论多长时间。如果深静脉血栓症状持续存在或如果导管被感染、功能异常或不再需要考虑除去导管。具有导管相关的深静脉血栓形成并且具有抗凝治疗禁忌症的患者应该根据临床需要随访这些禁忌症的变化；在禁忌症不复存在后建议抗凝治疗。

没有已报道的随机对照试验评估特殊治疗策略对导管相关的静脉血栓栓塞结局的影响。一项444例有CVAD癌症患者的前瞻性研究显示有症状的导管相关的血栓形成发生率为4.3%。<sup>75</sup>具有导管相关的血栓形成的19例患者中，9例仅接受抗凝治疗，8例接受抗凝治疗并除去导管，1例患者仅除去导管，1例患者未接受任何治疗。没有详细说明抗凝治疗持续时间，但是在诊断导管相关的血栓形成后24周时生存的15例患者评估显示只有2例患者出现残留症状。最近一项具有导管相关的、有症状的上肢深静脉血栓形成癌症患者初步研究显示达肝素序贯华法林抗凝(INR2-3)与复发性静脉血栓栓塞事件和/或由于血栓/输注失败导管去除无关；3例患者出现严重的出血(4%)。<sup>294</sup>

## 浅静脉血栓的治疗

对于具有非外周导管相关的紧靠着深静脉系的浅静脉血栓患者静脉注射普通肝素或一种低分子肝素抗凝治疗至少6周是2b级推荐。如果浅静脉血栓紧靠着股总静脉考虑治疗达到12周。因为表浅性游走性血栓性静脉炎是特鲁索综合征一个特征性表现，提高该癌症相关的高凝状态的认识、对其用普通肝素或低分子肝素无限期治疗是必不可少的。

对于外周导管相关的浅静脉血栓建议除去导管。应根据临床需要应用抗炎药物、热敷和抬高受累的肢体。对于与外周导管无关的浅静脉血栓的初始治疗同样推荐这些策略。阿司匹林和非类固醇抗炎药(NSAIDs)应该避免用于血小板计数不到20000–50000/mcL或有严重血小板功能障碍的患者。抗炎药只被推荐用于某些类型的浅静脉血栓的对症治疗，不推荐用于深静脉血栓预防。只有为数有限的评估了浅静脉血栓的临床意义、其与发展至静脉血栓栓塞的关系以及抗凝药物对其病程的影响。<sup>295, 296</sup>在一项有症状的浅静脉血栓(至少5cm)患者(n=844)大型观察研究中，66%有大隐静脉浅静脉血栓，这些患者中的20%中位血栓与钩区间的间距是≤3cm。<sup>96</sup>在该研究中，包括25%的深静脉血栓或肺栓塞患者，而在研究时10%的患者没有静脉血栓栓塞(只单独有浅静脉血栓)他们在随访3个月时发生血栓栓塞并发症(例如肺栓塞、深静脉血栓、浅静脉血栓扩展)尽管在大约90%的个体中使用抗凝治疗；<sup>96</sup>本研究的局限性可能是所有这些患者均是以专家咨询的方式进行评价。在一项60例连续收治的大隐静脉血栓患者的前瞻性评估中，超过6个月的随访期间在接受大剂量肝素(12500IU 1周，然后10000 IU 4周)IH bid治疗的患者中合并深静脉血栓与浅静脉血栓事件的发生率低于接受4周低剂量(5000IU)肝素的患者(3%对20%；P=0.05)。<sup>297</sup>一项初步研究评估在浅静脉血栓临床病程的8至12天每天一次给予低分子肝素、NSAID或安慰剂的作用显示就发展至深静脉血栓而论在治疗组与安慰剂组之间没有显著差异。<sup>298</sup>然而，与安慰剂相比所有积极的治疗降低了合并深静脉血栓与浅静脉血栓的发生率，尽管在积极治疗组之间没有观察到显著差异。<sup>298</sup>该发现也许表明可能需要更长的治疗持续时间。

在一项安慰剂对照、随机、双盲研究(CALISTO)中，Decousus以及同事对3002例急性有症状的下肢表浅性血栓性静脉炎患者随机分组至磺达肝素2.5mg/d(n=1502)或安慰剂(n=1500)治疗45天。与安慰剂相比，磺达肝素可明显降低主要结局(全因死亡率、有症状的静脉血栓栓塞或表浅性血栓性静脉炎扩散至累及钩区或浅静脉血栓有症状的复发)(0.9%对5.9%；相对风险降低[RRR], 85%；95%CI, 0.74–0.92；P<0.0001)。<sup>299</sup>磺达肝素2.5mg/d显著降低了深静脉血栓和/或肺栓塞的发生率(0.2%对1.3%；RRR, 85%；95%CI, 0.50–0.95；P<0.001)。严重的出血发生率相似(每组1例患者)。该试验证实了预防剂量磺达肝素在浅静脉血栓治疗中的疗效。然而，重要的是注意排除癌症活跃以及在钩区3cm内浅静脉血栓的患者。<sup>299</sup>



## 内脏静脉血栓形成的治疗

内脏静脉血栓形成患者的治疗包括使用抗凝治疗±侵袭性操作，如经导管溶栓、(经颈静脉肝内门体分流术)、手术分流或肠切除以及其它内科治疗如应用β受体阻滞剂。处理取决于血栓的范围和部位、存在肠梗死的急性症状以及门脉海绵状(血管)瘤或门脉高压体征。在没有禁忌症的情况下，应该启动普通肝素或低分子肝素(首选)抗凝，然后口服抗凝，在引起血栓事件如术后状态的患者中至少6个月。<sup>106, 108, 114, 115</sup>在若干研究中已报道在内脏静脉血栓形成患者中抗凝作为最初与长期治疗获益。<sup>102, 117, 300, 301</sup>在一项长期随访研究中，内脏静脉血栓形成的患者(n=95；中位随访41个月)主要接受抗凝治疗(低分子肝素200IU/kg/d 7-10天然后口服抗凝6个月)，45%的急性内脏静脉血栓形成患者(n=21)用抗凝剂完全再通。<sup>102</sup>在该研究中肠梗死需要切除或血栓不完全再通或遗传性易栓症患者终身口服抗凝。复发性静脉血栓栓塞发生于全部患者的18.5%，并且在发病时并存骨髓增生性疾患的患者当中比那些没有上述异常者显著更常见(70%对13%；P<0.0001)。而且，复发性静脉血栓栓塞只在未接受抗凝的患者当中观察到。<sup>102</sup>胃肠道(GI)出血发生于15%的患者并且与那些既往没有出血者相比在发病时食管静脉曲张出血患者当中显著更常见(57%对5%；P<0.0001)。接受口服抗凝的患者当中没有一个有出血事件。<sup>102</sup>在最近一项前瞻性、多中心研究中急性门静脉血栓形成患者(n=95)接受抗凝治疗(初始肝素治疗然后口服抗凝6个月目标INR2-3或对持久异常高凝或肠系膜静脉阻塞的患者长期抗凝)，门静脉1年再通率是38%。<sup>117</sup>肠系膜静脉和脾静脉1年再通率分别是61%和54%。胃肠道出血发生于9%的患者，当中没有一个是致命性事件。<sup>117</sup>抗凝似乎降低内脏静脉血栓形成患者的复发性血栓形成风险没有增加严重出血风险<sup>102, 117, 300, 301</sup>，包括具有高凝状态基础的患者。<sup>300</sup>然而，最近在一个大规模内脏静脉血栓形成患者组(n=832)中的一项回顾性调查显示口服华法林抗凝未显著改善复发性静脉血栓栓塞发生率(10年无复发生存率是89%对未接受抗凝患者的77%；P=0.38)。<sup>101</sup>多因素分析显示，激素治疗是唯一独立的复发预测因子。与那些没有接受抗凝的患者相比接受抗凝的患者当中报道的严重出血事件更常见(26%对19%；P<0.05)。而且，多因素分析显示，存在胃食管静脉曲张和抗凝是独立的出血事件预测因子。<sup>101</sup>在慢性内脏静脉血栓形成方面，存在门脉高压可能增加食管静脉曲张出血的风险并且脾大可能导致血小板计数降低，在接受抗凝治疗的患者中其可进一步增加出血事件的风险。<sup>100</sup>因而，在缺乏随机对照试验的情况下，在内脏静脉血栓形成患者中长期或终身抗凝的论点仍然有点争议。一个具体患者的内脏静脉血栓形成危险因素应该注意权衡长期抗凝的风险与收益。在癌症活跃、有易栓症基础和/或特发性血栓的患者中目前小组推荐终身抗凝。

在尽管抗凝临床上血栓仍恶化或进展的急性内脏静脉血栓形成患者中，可能需要使用经导管溶栓、经颈静脉肝内门体分流术或手术分流更加侵袭性手段。<sup>106,108,115</sup>急性血栓形成累及肠系膜静脉与肠梗死高危相关，其是致命性的且需要立即手术切除坏死的肠段。<sup>102,104,108,114</sup>在小型回顾性研究中已报道经导管溶栓治疗急性内脏静脉血栓形成相当成功。<sup>302-305</sup>对于新近血栓的患者局部给药溶栓治疗可能是最合适的；<sup>115,304</sup>然而，由于严重的出血并发症风险该方法应该慎重使用。<sup>114,115,302,305</sup>决定给予溶栓治疗应该根据当地机构的可用性与专业技术、血栓部位以及特殊患者的出血风险评估。另外，方案的选择应该根据学会经验，和介入放射学及血管外科专家一起制定决策。对于具有抗凝禁忌症的急性肝静脉血栓形成患者或单纯内科治疗失败的慢性肝静脉血栓患者，可以考虑经颈静脉肝内门体分流术或手术旁路。经颈静脉肝内门体分流术是一种在肝脏与门静脉之间建立门腔静脉分流的介入性放射学操作，对于下腔静脉或门腔静脉阻塞压力梯度 $<10\text{mm Hg}$ 的患者可能是恰当的。<sup>115,306</sup>经颈静脉肝内门体分流术可能同样适用于尽管内科治疗和/或干预获得再通的难治性腹水和进行性肝功能异常患者。<sup>306,307</sup>该操作比外科手术侵袭性小，并且在布加综合征患者中降低门脉高压、解决腹水以及改善肝功能方面已获得成功。<sup>306-311</sup>尽管在随访期间分流功能障碍或狭窄常见，但是在最近的研究中经颈静脉肝内门体分流术具有充满希望的远期疗效5年无移植生存率74%至78%。<sup>306,311</sup>在没有下腔静脉阻塞、门腔静脉压力梯度 $>10\text{mm Hg}$ 的患者中手术门体静脉分流可能是恰当的，具有保护肝脏的作用。<sup>115,312</sup>分流术与其它干预比较对远期疗效的影响不明；<sup>313</sup>虽然如此，在成功进行手术门体静脉分流的布加综合征患者中5年生存率75%–87%<sup>314-316</sup>，并且在根据Darwish Murad等定义的预后因素中危患者中该措施可以改善生存结局。<sup>317</sup>值得注意的是，近年来手术分流似乎已经基本上被经颈静脉肝内门体分流术所代替。<sup>307</sup>

慢性门静脉或肠系膜静脉血栓患者常常表现为海绵状转化和/或门静脉高血征象，后者可导致诸如静脉曲张出血并发症。<sup>116</sup>发病时门静脉血栓形成患者中35%–50%可见胃食管静脉曲张<sup>101,114</sup>，而且在内脏静脉血栓形成患者中仍然是严重出血的一个显著的独立危险因素。<sup>101</sup>因此，在慢性门静脉或肠系膜血管血栓形成患者的治疗中一个重要的目标是降低并预防出血事件的风险。<sup>108,114</sup>在出血事件高危患者中已评估了应用β受体阻滞剂和内窥镜治疗用于初级和二级静脉曲张出血预防。在若干前瞻性随机研究中比较使用静脉曲张结扎对比普萘洛尔用于高危胃食管静脉曲张的肝硬变患者静脉曲张出血的初级预防，这些治疗方法在预防静脉曲张出血方面是同样有效的(结扎患者发生率12%–25%对普萘洛尔患者24%–29%)，总死亡率相似。<sup>318–320</sup>在其中的一项研究中，接受静脉曲张结扎治疗的患者(n=75)与接受普萘洛尔患者相比显著降低了食管静脉曲张出血的发生率(5%对25%; P=0.027)，但是贲门下静脉曲张出血发生率更高(8%对0%; P=0.027)。在另外一项前瞻性随机试验中在肝硬变患者(n=60)中比较使用这些方法初级预防的效果，据报道在预防静脉曲张出血方面结扎比普萘洛尔更有效(发生率7%对30%; P=0.043)。<sup>321</sup>一项大型随机研究比较静脉曲张结扎±普萘洛尔用于高危静脉曲张患者(n=144)静脉曲张出血的初级预防显示，与单独结扎相比，联合模式未显著降低20个月时的出血风险(精算概率，7%对11%; P=0.72)或死亡(精算概率，8%对15%; P=0.37)。<sup>322</sup>也在非硬化性门静脉高压患者中评估了使用静脉曲张结扎和普萘洛尔二级预防静脉曲张出血复发风险。在最近一项研究中(n=101)，发现在接受结扎与普萘洛尔对预防患者反复出血之间复发性静脉曲张出血的发生率是相似的(24%对18%; P=0.625)。<sup>323</sup>然而，最近一项随机研究荟萃分析显示静脉曲张结扎或硬化疗法联合β受体阻滞剂显著比单独内窥镜治疗在预防各种反复出血方面(OR, 2.20; 95%CI, 1.69–2.85; P<0.0001)以及降低总死亡率方面(OR, 1.43; 95% CI, 1.03–1.98; P=.03)更有效，提示作为食管静脉曲张出血二级预防措施联合模式可能是首选的。专家组推荐在具有慢性门静脉或肠系膜血管血栓形成有胃食管静脉曲张±门静脉高血征象表现的患者中启动β-阻滞剂。在既往有静脉曲张出血的患者中，可适当考虑静脉曲张结扎或硬化疗法联合β受体阻滞剂。

### 肺栓塞的治疗

一旦做出肺栓塞的诊断，专家组推荐对患者进行风险分层以确定门诊患者的合理处理以及初期随访与治疗的强度。<sup>145,146</sup>建议对于所有对上述治疗没有禁忌症的急性肺栓塞患者进行抗凝治疗。<sup>183</sup>在具有抗凝禁忌症的患者中，如果肺栓塞是由于下肢、骨盆或腹部的深静脉血栓所致，应该强烈考虑下腔静脉滤器并应该密切随访患者临床情况的变化是否允许开始抗凝。<sup>183,266</sup>

在具有次大块肺栓塞以及中或重度右心室增大或功能障碍证据的患者中，需要考虑溶栓治疗。<sup>132, 266, 325</sup> 在无抗凝禁忌症的患者中，在肺栓塞诊断时应该立即开始抗凝治疗；肺栓塞诊断的同时或一获得相应的资料就应该进行风险评估。在评估高危肺栓塞患者的癌症情况并权衡患者疾病的严重程度及其出血风险后，医生应考虑使用溶栓治疗和/或肺栓子切除术。尽管下腔静脉滤器通常是备用于具有抗凝禁忌症的患者，但是偶尔置入心肺情况严重损害的患者。在任何一个病例中，首选回收窗口期广的可回收滤器而非永久性滤器，一旦患者的心肺情况已经稳定以便允许随后回收滤器。应该密切随访患者并且一旦在治疗性抗凝之后稳定其滤过器应该取回。永久性滤器应该仅仅考虑用于罕见的具有慢性并存疾病或持久抗凝禁忌症的患者。

在随机安慰剂对照MAPPET-3试验中，次大面积急性肺栓塞和肺动脉高压或右心室功能障碍证据血流动力学稳定的患者接受肝素联合阿特普酶或肝素加安慰剂溶栓，血栓溶解增加显著降低住院死亡率和临床恶化需要治疗升级率(主要终点；11%对25%；P=0.006)。该差异是由于在安慰剂组临床不稳定的发生率更高，在治疗组之间住院死亡率是相似的。<sup>326</sup>该试验设计的临床终点与其它方面已遭批评。<sup>327, 328</sup>最近发表的PEITHO研究发现了相似的结果。研究人员随机分组1005例中危次大块肺栓塞患者到替奈普酶加肝素或安慰剂加肝素。死亡或血流动力学失代偿发生于替奈普酶组13/506患者(2.6%)而在安慰剂组中28/499(5.6%) (比数比, 0.44; 95%可信区间, 0.23-0.87; P=0.02)。在两组间死亡没有差异(替奈普酶6例(1.2%)安慰剂9例(1.8%) (P=0.42)。颅内出血发生于替奈普酶组32例(6.3%)安慰剂组6例(1.2%) (P<0.001)。卒中发生替奈普酶组12例(2.4%) (出血性10例)安慰剂组1例(0.2%) (P=0.003)。这些数据表明在中危肺栓塞患者中替奈普酶可降低血流动力学失代偿的发生率但代价是增加颅内出血与卒中并且死亡率没有改善。在PEITHO研究时73例患者(7.3%)癌症活跃。

在一项16个试验的meta分析中，2115例肺栓塞患者随机分至溶栓或抗凝治疗，使用溶栓治疗全因死亡率较低(OR, 0.53; 95%CI, 0.32-0.88)而严重出血风险较高(OR, 2.73; 95%CI, 1.91-3.91)。<sup>329</sup>该分析收入了8个涉及中危肺栓塞患者的试验(血流动力学稳定的右心室机能不良患者)。来自既往荟萃分析的结果报道与单独肝素相比溶栓治疗在复发性肺栓塞或死亡方面无显著受益，尤其是对于血流动力学稳定的肺栓塞患者。<sup>330-334</sup>评估急性肺栓塞患者使用肺栓子切除术的若干研究报告支持在血流动力学稳定或不稳定表现为右心室功能障碍的急性肺栓塞患者中使用该方法。<sup>335-337</sup>这些指南一个重要的考虑是这些研究当中没有一个评估使用溶栓或栓子切除术治疗急性肺栓塞患者专门针对癌症患者的治疗。然而，在最近一项回顾性连续的病例系列中在有或者没有癌症的患者中比较经皮经导管溶栓治疗上肢或下肢急性有症状的深静脉血栓的安全性，没有观察到出血风险方面的显著差异。<sup>283</sup>

ACCP劝告在大多数肺栓塞患者中反对使用溶栓治疗或肺栓子切除术。<sup>183</sup>在选择性病例中，诸如那些有低血压或血液动力学不稳定性并且无高危出血的肺栓塞者，推荐使用溶栓治疗。<sup>183, 266</sup>溶栓绝对禁忌症(局部或全身给予)包括出血性卒中史(或不明原因卒中)、颅内肿瘤或在既往3个月内缺血性卒中、严重外伤史、在既往3周内手术或颅脑损伤、血小板减少症(血小板计数 $<100 \times 10^9/L$ )、活动性出血和出血素质。溶栓相对禁忌症包括老年( $>75$ 年)、妊娠或产后第一周、刺穿部位不可压缩、创伤性复苏术、顽固性高血压、晚期肝脏疾病、感染性心内膜炎、最近3个月内胃肠道出血以及预期寿命 $\leq 1$ 年。<sup>183</sup>巨大肺栓塞有溶栓治疗禁忌症或在溶栓后仍然不稳定的患者可以考虑导管或栓子切除术。<sup>183, 266</sup>血栓溶解剂和血栓摘除术装置的选择应该根据本地医生的专业技巧与经验。

### 静脉血栓栓塞的治疗：疗效评估

细致监测某些抗凝剂的抗血栓形成作用在癌症患者中尤其重要。<sup>192</sup>NCCN指南中收入的有关静脉血栓栓塞抗凝应答监测的推荐可以用专门机构编写的标准方法代替。

### 普通肝素

肝素通过增强抗凝血酶活性间接影响凝血系统，从而促进凝血酶、Xa因子的抑制以及在较小程度上抑制其它一些凝血因子的活化。<sup>181, 338</sup>活化部分凝血活酶时间衡量内在与常见凝血通路的总体活性并且对凝血酶抑制剂特别敏感。<sup>191, 339</sup>因此，普通肝素是静脉血栓栓塞治疗期间最常见的活化部分凝血活酶时间调节剂并且取决于治疗性活化部分凝血活酶时间范围的建立。<sup>214, 340</sup>每个机构均应建立活化部分凝血活酶时间治疗范围，针对普通肝素水平0.3–0.7u/mL(使用呈色分析测定Xa因子抑制)或美国病理学家学会(CAP)和美国胸内科医师学会推荐的0.2–0.4u/mL(通过硫酸鱼精蛋白滴定测定)定期校准活化部分凝血活酶时间治疗范围。<sup>181, 340, 341</sup>每个机构的临床实验室均应按照学会的标准操作规程进行上述测试，并且活化部分凝血活酶时间治疗范围应该打印在化验报告上。倘若无法获得该信息，小组推荐固定aPTT治疗范围为该患者基线aPTT的2–2.5倍用于监测普通肝素剂量。在接受预防剂量皮下普通肝素的患者中一般不实施监测。<sup>338</sup>

### 低分子量肝素和磺达肝素

低分子量肝素通过增强抑制抗凝血酶抗Xa因子和较小程度上凝血酶的活性起作用。<sup>181</sup>磺达肝素是一种合成的Xa因子间接抑制剂同样通过增强抗凝血酶的活性起作用。<sup>159</sup>Xa因子抑制的测定，而非aPTT，是监测低分子量肝素或磺达肝素抗凝剂作用所必需的，因为凝血酶抑制分别与低分子量肝素或磺达肝素不充分或缺乏有关。<sup>159, 181</sup>

然而，关于Xa因子抑制对低分子肝素或磺达肝素治疗监测与调整可用的资料有限，且由于与低分子肝素或磺达肝素有关的剂量反应更多的可预测，因此接受这些药物的患者一般不实施监测。<sup>181,200</sup>正如以前讨论的一样，低分子肝素应慎用于肾功能异常患者；对于具体药物的处方应该根据肾功能异常情况以及体重给药。在严重肾功能异常(Ccr<30mL/min)患者中应考虑调整剂量。对于严重肾功能异常患者推荐低分子肝素抗-Xa监测(峰值与谷值)，尽管支持抗-Xa水平临床意义的可用资料有限。<sup>181,194,342</sup>一项接受低分子肝素(在大部分大型研究中为依诺肝素)治疗的患者研究的荟萃分析显示，与Ccr>30mL/min的患者相比，在严重肾功能异常(Ccr≤30mL/min)患者当中抗-Xa水平显著升高，并且后一亚组中严重出血风险增加。<sup>194</sup>当使用治疗量的依诺肝素时发现这些影响，但不是预防剂量。在低分子肝素治疗的患者中如果监测抗-Xa水平，建议使用发色底物法。<sup>342</sup>通常情况下，专家组推荐在肾功能不全及极端超重患者中限制低分子量肝素和磺达肝素的使用，而非密切监视。在某些情况下，如体重非常大(>150kg)的患者长期接受低分子肝素，测定Xa因子抑制的效用小组意见存在分歧。

### 直接凝血酶抑制剂

阿加曲班和比伐卢定是胃肠外直接凝血酶抑制剂不需要抗凝血酶的抗凝血活性。因此，这些药物的抗凝作用可以使用活化部分凝血活酶时间衡量，尽管结果可能受特殊的直接凝血酶抑制剂以及检验活化部分凝血活酶时间使用的试剂影响。<sup>338</sup>当使用阿加曲班与比伐卢定时推荐的目标aPTT比值范围分别是1.5-3倍对照与1.5-2.5倍对照(见肝素诱导血小板减少症[HIT]治疗方案指南部分)。因为阿加曲班在肝脏中代谢<sup>343</sup>，在肝功能损害的患者中必需显著减量；阿加曲班应该避免用于肝功能严重损害的患者。

第三个凝血酶抑制剂，地西卢定，目前在美国无法获得。

达比加群是一种直接凝血酶抑制剂适用于非瓣膜性房颤患者卒中与全身性栓塞的预防。<sup>344</sup>达比加群水平可以使用Hemoclot®凝血酶抑制试验(一种凝血酶稀释时间)或ecarin凝固时间法测定，但是监测通常不是指导治疗所必需的。APTT对达比加群相对不敏感(给药后峰值时大约延长两倍而谷值时延长1.5倍)并且aPTT对于达比加群可因所使用的试剂和血凝度计不同而不同。<sup>345</sup>然而，aPTT可用于大致了解目前是否给予达比加群。在健康受试者中达比加群的半衰期是12-17小时。<sup>344</sup>根据制造商，达比加群与P-糖蛋白(P-gp)诱导剂(例如利福平)同期使用降低对达比加群的暴露因此一般应该避免。P-gp抑制和肾功能损害是导致对达比加群暴露增加的主要独立因素。与只有任何一个单独因素相比在肾损害的患者中同期使用P-gp抑制剂预计增加达比加群的暴露。<sup>344</sup>对于Ccr>30mL/min的患者，制造商推荐的剂量是150mg po bid。<sup>344</sup>在轻或中度肾损害患者中建议无需调整达比加群的剂量。对于Ccr15-30mL/min的患者，推荐剂量是75mg po bid。<sup>344</sup>在服用达比加群的肾功能降低(Ccr<50mL/min)、体重较低(<60kg)患者中最近已经报导出血并发症，而老年(≥80岁)与出血并发症风险升高有关。<sup>346,347</sup>因为对于达比加群或许发生的出血没有解毒剂，其应该避免用于肾功能降低、体重较低以及老年患者。因为达比加群尚未在癌症患者中研究，NCCN小组目前不推荐其用于癌症患者治疗性或预防性抗凝或肝素诱导血小板减少症的治疗。

## 华法林

华法林抑制肝脏产生功能型维生素K依赖性抗凝因子如II、VII、IX和X因子以及内源性抗凝蛋白、蛋白质C与蛋白质S。<sup>219</sup>华法林需要的剂量千变万化并受很多因素影响，包括个体遗传因素(维生素K环氧化物还原酶与CYP2C9基因多态性)、维生素K摄取量、使用影响华法林与维生素K代谢的药物以及肝功能。因此，密切监测国际标准化比值(凝血酶原时间与正常标准的凝血酶原时间平均值之比用于凝血酶原时间试剂敏感的华法林引起的维生素K依赖性凝血因子降低)是确定个体患者华法林治疗量所必需的。<sup>338</sup>对于静脉血栓栓塞治疗专家组推荐目标国际标准化比值2-3，其与美国胸内科医师学会推荐的一致。<sup>183</sup>在从联合一种肠道外抗凝剂(普通肝素、低分子肝素或磺达肝素)同步治疗过渡至华法林单药治疗期间最初应该至少每周检查2次国际标准化比值。一旦国际标准化比值达到稳定，可逐渐减少监测频率以步进式从每周一次到每月一次。剂量改变、增加新的药物——特别是联合可能对华法林有影响的药物——或临床状况改变，应该及时更频繁监测。最近一项多中心随机临床试验显示计算机辅助的华法林剂量优于凭医生经验指导的剂量。<sup>348</sup>因此，在长期使用华法林治疗的患者中应该考虑使用计算机辅助的给药剂量。在HIT的管理中，当决定从一种DTI转换为华法林时，必须小心，因为所有的DTIs均不同程度延长INR(影响强度是：阿加曲班>比伐卢定>来匹卢定)<sup>181, 338, 349, 350</sup>；而在阿加曲班治疗的肝功能障碍的患者中这种影响的持续时间是广泛的<sup>343</sup>(见肝素诱导的血小板减少症[HIT]治疗方案指南部分)。

## 静脉血栓栓塞预防与治疗的争论

### 抗凝活性的逆转

硫酸鱼精蛋白可完全逆转普通肝素的抗凝作用，而硫酸鱼精蛋白部分逆转低分子量肝素的抗-Xa活性(依低分子肝素不同可达60%-75%)。<sup>157, 158, 160, 351</sup>该药必须慎重使用，因为其可引起严重的低血压或类过敏性反应，特别是输注速度快于每分钟5mg时。<sup>157, 158, 160, 161, 181, 351-353</sup>对鱼过敏者、既往曾暴露于鱼精蛋白(例如中性鱼精蛋白锌胰岛素)或切除输精管或不育的男性过敏反应风险增加<sup>181, 352</sup>(见抗凝逆转指南部分)。

当接受华法林治疗时国际标准化比值超过治疗性患者的处理是一个常见的临床难题。在许多病例中，在国际标准化比值升高没有出血的患者中华法林治疗的作用可通过停止或降低华法林剂量逆转，并且取决于国际标准化比值，对于被认为存在更高出血风险的患者增加小剂量口服维生素k1。<sup>219, 354-356</sup>应该注意，一项随机安慰剂对照试验口服维生素k1. 25mg用于无症状患者(国际标准化比值4.5-10)的国际标准化比值逆转，与安慰剂相比，在出血或血栓栓塞并发症方面没有显示任何降低。<sup>357</sup>值得注意的是，只有8%的参加者癌症活跃。因此，使用口服的维生素k应具体问题具体分析。与2012美国胸内科医师学会指南一致，NCCN小组建议对于用华法林时国际标准化比值>10并且没有出血证据的患者使用口服的维生素K(1-2.5mg)。<sup>356</sup>使用华法林、国际标准化比值范围达到10且没有出血证据的患者，应维持其华法林剂量，但是在这些病例中没有正当理由常规使用维生素K。<sup>356</sup>谨慎审查药物和/或膳食间可能的相互影响以便消除上述干扰作用或考虑将来的华法林剂量。在停止/降低华法林剂量以后当需要时给予维生素k1，应该密切监测INR——住院患者每天1次、门诊患者每1-2天1次。当国际标准化比值接近治疗水平(INR<4)时，如果病因不能确定或消除华法林可以减量重新开始。在4-7天以后应该再检查国际标准化比值，并且应该根据每周1次测定的INR调整华法林剂量直至获得稳定的治疗水平。

对于紧急或突发的手术措施需要快速逆转华法林的患者，维生素k1静脉注射给药可能是优先于口服的选择。在一项前瞻性随机研究中比较了在基线国际标准化比值6-10的患者给予华法林时(47个事件n=44)静脉注射(0.5mg)或口服(2.5mg)维生素K1的结果，与口服治疗相比，静脉注射治疗组中更大比例的患者迅速达到治疗性国际标准化比值(2-4)，在6h时(46%对0%)、在12h时(67%对35%)。<sup>358</sup>在最近一项前瞻性研究中评估了维生素K1在需要迅速逆转华法林的择期手术患者(n=178)，静脉注射维生素K1(3mg；在操作前12-18小时给予)，结果几乎所有的患者(94%)手术当天INR≤1.5。<sup>359</sup>因而，对于在手术的24小时内需要逆转华法林的患者，建议静脉注射维生素k1(1-2.5mg超过1小时)。在术前应该重复评估国际标准化比值以确定是否需要追加逆转剂如新鲜冰冻血浆(FFP)。对于在手术的48小时内需要逆转的患者，可给予维生素K1 2.5mg口服。对于这些病例，应该在术前24小时及术前即刻重复测定国际标准化比值以确定是否需要追加维生素K或新鲜冰冻血浆(见抗凝逆转指南部分)。

具有严重或致命性出血的患者需要静脉注射维生素K1 10mg以及4-因子凝血酶原复合物浓缩物(4-因子PCC)。<sup>354, 360</sup>必需密切监测INR。如果无法获得4-因子PCC或患者对肝素过敏或1年内经历肝素诱导血小板减少症，可以使用3-因子PCC。其它选择包括新鲜冰冻血浆和rhFVIIa。在这种紧急情况下仅给予静脉注射维生素K1是不够的因为其至少需要4-6小时才开始降低国际标准化比值。<sup>361</sup>因为华法林通过抑制功能性维生素K依赖性凝血因子(II、VII、IX和X因子)以及蛋白质S与蛋白质C的产生起作用，给予的4-因子凝血酶原复合浓缩物包含大量治疗性II、VII、IX和X因子可促进其抗凝作用的迅速逆转。<sup>360</sup>如果不能获得PCC，可只给予新鲜冰冻血浆代替PCC加FFP，但是该方法的缺点是与新鲜冰冻血浆的准备、递送及输注有关的时间延迟。<sup>351, 362</sup>RhVIIa也可用于代替新鲜冰冻血浆或凝血酶原复合浓缩物快速逆转华法林。<sup>354, 363, 364</sup>静脉注射维生素K1有少许过敏反应风险(3/10000)，尤其是当给药速度快于每分钟1mg时<sup>351, 365</sup>，而凝血酶原复合浓缩物和rhFVIIa与血栓栓塞事件低危有关。<sup>366, 367</sup>



目前没有特殊的药物逆转许多更新的抗凝剂。罕有指导处理接受这些药物治疗需要逆转抗凝患者的证据。虽然如此，静脉注射rhFVIIa，快速诱导凝血酶生成，已在实验室检查方面显示降低低分子量肝素、直接凝血酶抑制剂以及磺达肝素的抗凝作用。<sup>181, 351, 364, 368-373</sup>尽管来自自己发表研究的证据是有限的，但是来自体外模型与健康志愿者的现有数据支持使用rhFVIIa用于处理磺达肝素的严重出血事件。<sup>181, 368-370</sup>对于直接凝血酶抑制剂，活化的凝血酶原复合浓缩物(APCC)如FEIBA已评估了作为一个有潜力的方案通过改善止血能力用于反转直接凝血酶抑制剂的作用。<sup>374-376</sup>重要的是注意到rhFVIIa以及活化的凝血酶原复合浓缩物与血栓栓塞事件有关<sup>372, 377</sup>，因此当使用这些药物作为潜在的逆转药物时需要慎重。其他推荐的逆转DTIs策略包括给予新鲜冷冻血浆(FFP)或冷沉淀剂；使用醋酸去氨加压素(DDAVP)，刺激释放VIII因子和血管性假血友病因子；以及抗纤溶药物，阻断纤溶酶活性(即分解纤维蛋白凝块的酶)。<sup>351, 378-383</sup>重要的是记住醋酸去氨加压素仅对于3或4剂是有效的之后出现快速耐受(见抗凝逆转指南部分)。<sup>384, 385</sup>尽管罕见，醋酸去氨加压素也与低钠血症有关。<sup>384</sup>直接凝血酶抑制剂达比加群主要从尿液排出并且血浆蛋白结合低(大约35%与人血浆蛋白结合)。因此，经过2-3个小时大约60%的达比加群可被透析清除，尽管临床资料证实该方法是有限的。<sup>344, 345, 386, 387</sup>如同其它直接凝血酶抑制剂一样，活化的凝血酶原复合浓缩物和rhFVIIa已被建议作为逆转达比加群的药物。<sup>387, 388</sup>活性炭也可以考虑用于达比加群的逆转，尤其是在用药过量的几小时内。<sup>345, 389</sup>

如同上述更新型的抗凝药物一样，对于直接的Xa因子抑制剂利伐沙班和阿哌沙班目前没有特异性逆转药物。<sup>390</sup>处方信息指出活性炭可以考虑用于减少药物吸收。<sup>204, 208</sup>由于血浆蛋白结合高，认为这些药物不能被透析。来自体内模型和健康志愿者的有限资料提示凝血酶原复合浓缩物至少可部分逆转该抗凝作用。<sup>391, 392</sup>也可以考虑使用rhFVIIa，尽管在其获益方面目前的资料不清楚。<sup>388, 389, 393</sup>

## 抗凝失败的治疗

抗凝失败定义为在实施推荐的抗凝治疗的同时深静脉血栓或肺栓塞扩展或出现新的深静脉血栓或肺栓塞(见治疗性抗凝失败指南部分)。<sup>394</sup>尽管抗凝治疗失败有很多可能的原因，但是对于正在分别接受华法林或普通肝素治疗的复发性静脉血栓栓塞患者最初确定INR或aPTT是否在治疗范围内是重要的。当INR或aPTT未达治疗值时，一个显而易见的方案是增加抗凝剂剂量到治疗水平。

但是对于正在接受华法林、普通肝素、低分子肝素或磺达肝素抗凝治疗失败的患者如果是处方的抗凝剂剂量不充分所致，其他需要考虑的因素包括患者坚持自我管理药物，如一种口服的维生素K拮抗剂，或皮下注射抗凝剂以及接受低分子肝素的患者考虑给药频率。<sup>394</sup>例如，一项研究报道在急性治疗背景下接受每天一次依诺肝素的癌症患者静脉血栓栓塞复发风险增加。<sup>395</sup>因此，对于接受每天一次低分子肝素治疗的复发性静脉血栓栓塞患者每天两次给药方案是一种选择。对于接受抗凝作用一般不需要实验室监测(如低分子肝素和磺达肝素)抗凝治疗的复发性静脉血栓栓塞患者也可以考虑增加剂量。<sup>396</sup>

在抗凝剂给药不足的情况下INR或aPTT可能未达治疗值不是复发性静脉血栓栓塞的直接原因。例如，华法林抵抗(华法林通常用于治疗静脉血栓栓塞的剂量不能达到治疗性国际标准化比值)可能是由于与华法林酶代谢有关的遗传变异或同期给予对华法林有影响的药物。<sup>397,398</sup>对于接受华法林治疗的患者以及未达治疗性国际标准化比值患者的一个方案是转换至静脉注射低分子肝素(首选)、静脉注射普通肝素或磺达肝素。一项研究结果支持在华法林治疗未达治疗性国际标准化比值的情况下转换至低分子肝素，其报道对于在华法林治疗失败后接受低分子肝素治疗的患者静脉血栓栓塞复发率低。<sup>399</sup>同样，肝素抵抗(通常用于治疗静脉血栓栓塞的肝素剂量不能达到治疗性活化部分凝血活酶时间)，虽然罕见，但可能是肝素治疗的药代动力学或生物物理学/生理学缺陷的结果。<sup>400</sup>

华法林或普通肝素的抗凝失败也可以发生在治疗性INR或aPTT值的情况下。原因包括肿瘤相关的高凝状态如特鲁索综合征、肝素诱导血小板减少症，癌症相关的解剖学原因如血管压迫以及获得性和/或家族性易栓症。<sup>394,400</sup>诊断检查以识别并确定上述综合症，在当前，在这些患者中亟需处理静脉血栓栓塞。<sup>394</sup>在由于先天性[如肠骨静脉压迫综合征(May-Thurner综合征)或髂静脉压迫综合征、胸廓出口综合征]或获得性原因(淋巴结或瘤体压迫血管)的患者中，解除解剖学压迫对预防复发性血栓形成是必不可少的。当正在接受以肝素为基础治疗或近期接受上述治疗的癌症患者中观察到复发性静脉血栓栓塞时临床应高度怀疑肝素诱导血小板减少症。对于尽管正在接受普通肝素达到治疗性活化部分凝血活酶时间水平的静脉血栓栓塞复发患者的选择包括转换至静脉注射低分子肝素或磺达肝素或增加静脉注射普通肝素的剂量。同样，复发性静脉血栓栓塞以及当华法林治疗达到治疗性国际标准化比值时的患者可转换至静脉注射肝素(首选低分子肝素)或磺达肝素。在磺达肝素预防静脉血栓栓塞复发失败后转换至以肝素为基础的治疗是一种选择反之亦然。

对于肺栓塞患者或尽管用普通肝素、低分子肝素或磺达肝素治疗性抗凝中心性深静脉血栓仍发展的患者放置下腔静脉滤器是一种治疗选择，虽然由于全身性凝血障碍滤过器应该避免用于肝素诱导血小板减少症或游走性血栓性静脉炎的情况下。<sup>98,99</sup>

## 围手术期抗凝的管理与抗血栓形成治疗

在癌症患者中手术相关的出血管理由于其恶性肿瘤、癌症治疗和/或并存疾病许多患者需要抗凝而错综复杂。平衡血栓形成与出血风险是重要的。如果静脉血栓栓塞发生在计划手术的1个月内应该考虑下腔静脉滤器。过渡抗凝治疗指的是在围手术期期间使用短效抗凝剂(低分子肝素或普通肝素)10-20天。<sup>401</sup>

应用抗凝剂的癌症患者需要紧急手术时应该按照致命性出血或紧急手术抗凝逆转指南部分处理。

如果手术操作不是紧急的，在操作之前应该进行出血风险评估。迄今为止，对最佳的术前筛选策略尚未获得共识。<sup>401</sup>手术操作类型出血风险评估指南列表于围手术期抗凝处理与抗血栓形成的治疗指南部分的表1。出血评估极低危的患者可继续抗凝并进行手术。然后所有其它的患者应该按照同一指南部分的表3评估血栓栓塞风险。通常情况下，对于这些患者手术之前应该停止抗凝治疗。对于高危血栓形成患者应该给予过渡抗凝治疗并且对于中危血栓形成患者也应该考虑。有关手术前后根据出血与血栓形成两者的风险小组推荐的抗凝详见表2。

### 肝素诱导的血小板减少症的诊断和治疗

有关肝素诱导的血小板减少症的专门指南推荐可以从美国胸内科医师学会获得。<sup>202, 402</sup>由对基于肝素的产品免疫学反应所引起的肝素诱导血小板减少症相对常见。在一项以药理学为基础的监测研究中，0.2%的接受肝素治疗的患者发生了肝素诱导血小板减少症，但是在持续暴露于肝素超过4天的患者中肝素诱导血小板减少症的发生率是1.2%。<sup>403</sup>在另一项研究中，接受普通肝素治疗的患者2.7%发生了肝素诱导血小板减少症。<sup>404</sup>当普通肝素(或更小长度的低分子肝素)与活化血小板释放的血小板因子4(PF4)结合并形成免疫原性血小板因子4-肝素复合物导致抗体的产生触发肝素诱导血小板减少症。这些抗体增加血小板清除并活化血小板，导致凝血原微粒的释放并增加凝血酶生成。<sup>202, 405</sup>最终结果是消耗性血小板减少症与极度的血栓前状态并在多达75%的患者中引起有症状的血栓栓塞。<sup>202, 405</sup>肝素诱导血小板减少症的临床证据包括出现血小板减少症、注射部位坏死病变、动脉血栓栓塞并发症和/或发生静脉血栓栓塞。<sup>406, 407</sup>最典型的是，在最初暴露于基于肝素的产品后5-10天发生肝素诱导血小板减少症。在速发型肝素诱导血小板减少症中，既往100天内曾暴露于上述药物的患者中肝素诱导血小板减少症可出现在给予肝素后的1天内。<sup>202</sup>迟发性肝素诱导血小板减少症较少见，可发生在肝素治疗已中止数天或数周以后。<sup>405</sup>

尽管尚未牢固确立，但是一些证据表明癌症患者发生肝素诱导血小板减少症和肝素诱导血小板减少症相关的静脉血栓栓塞风险增加<sup>408, 409</sup>。肝素诱导血小板减少症与使用低分子量肝素和普通肝素两者都相关。已观察到既往曾接受以肝素为基础的治疗目前正在接受上述治疗的患者中肝素诱导血小板减少症的发生率增加。<sup>410</sup>一些研究结果表明低分子肝素与普通肝素肝素诱导血小板减少症的发生率相仿<sup>410, 411</sup>，而其它研究提示相对于那些接受普通肝素者接受低分子肝素的患者中肝素诱导血小板减少症的发生率较低。<sup>404, 412-414</sup>提示若干因素如抗凝剂剂量(预防剂量较低、治疗剂量较高)以及该患者在内科治疗(风险较低)还是在外科治疗(风险较高)可能解释这些不一致的结果，因为最初观察到接受预防剂量低分子肝素抗凝的外科患者肝素诱导血小板减少症的发生率相对较低。<sup>415</sup>

肝素诱导血小板减少症的诊断是基于临床及血清学两方面的证据。<sup>202</sup>因此，肝素诱导血小板减少症的临床后遗症存在两个方面，包括血栓与血小板减少症，诊断需要明确血小板计数降低50%以上以及抗血小板因子4/肝素抗体。此外，因为大部分肝素诱导血小板减少症抗体不活化血小板，因此检验结果阴性对排除诊断比检验结果阳性对确定诊断更有用。如同Greinacher等所述，“所有的肝素诱导血小板减少症都是由血小板活化抗体所引起的，但并非所有的血小板因子4/肝素抗体都引起肝素诱导血小板减少症。”<sup>416</sup>血小板活化功能试验的特异性，如血清素释放试验(SRA)，优于抗原分析，如肝素-血小板因子4酶联免疫吸附测定，其检测肝素诱导血小板减少症抗体的存在，但不能评估其活化血小板的能力。<sup>202</sup>

HIT的诊断是复杂的，因为在医院中肝素的使用频率高；HIT抗体的出现，不激活血小板；可能延误在获得血清学试验结果方面；而在接受肝素类产品治疗的患者中血小板减少症的原因是复杂的。另外，直接凝血酶抑制剂代替肝素与增加出血风险有关。因此，至关重要是患者在治疗肝素诱导血小板减少症之前要存在临床高度怀疑。<sup>416</sup>

4Ts评分是一种简单、有效的评估HIT概率的工具，根据4个临床参数的特定特征：血小板减少症；血小板开始下降的时间；出现血栓或其他临床后遗症；和其他可能导致血小板减少症的证据（见HIT验前概率评分指南部分）。<sup>417-419</sup>这4个参数中的每一个按照其反映肝素诱导血小板减少症诊断的多少被赋予0-2分权重。总分可能是0-8。根据总分将患者分成3类：低危(0-3)、中危(4-5)或高危(6-8)肝素诱导血小板减少症。<sup>419</sup>对于肝素诱导血小板减少症抗体检测如上所述，证据提示该评估工具的阴性预测值明显高于其阳性预测值；因此，该工具在识别低危肝素诱导血小板减少症患者方面很可能有用。<sup>418, 420</sup>Cuker与同事<sup>421</sup>根据广大专家的肝素诱导血小板减少症诊断意见开发了一个备选验前概率模型即肝素诱导血小板减少症专家概率评分(HEP评分)。在一个验证患者组中，HEP评分显示观察者之间的可靠性和与实验室检测结果的相关性以及专家评估的肝素诱导血小板减少症诊断概率比4T评分更令人满意。<sup>421</sup>也没有在特定的肿瘤患者群中评价肝素诱导血小板减少症验前概率模型。

在接受普通肝素或低分子肝素抗凝治疗的患者中，专家组推荐基线时然后至少最初14天每2-3天尔后每2周1次或根据临床需要更频繁进行血小板监测。如果怀疑肝素诱导血小板减少症，应该使用4Ts评分对患者进行评估。分类为低危HIT患者的推荐包括以下内容：考虑血小板减少症其它可能的原因；权衡继续肝素与一种DTI或磺达肝素治疗的风险/收益；考虑保持肝素抗凝；监控其临床状况；在选择性患者中，基于临床判断，考虑采用ELISA检测肝素诱导血小板减少症抗体。根据4Ts评分分类为中/高危肝素诱导血小板减少症患者最初应该如同诊断肝素诱导血小板减少症一样处理。应该要求用ELISA检测肝素诱导血小板减少症抗体，但是建议立即停止基于肝素的产品并给予一个备选抗凝剂，通常推荐一种直接凝血酶抑制剂。应该停止华法林并用维生素K逆转。在肝素诱导血小板减少症患者中血小板输注的安全性仍然有争论。血小板输注可以考虑用于临床显著的出血或在侵袭性操作前血小板计数<50000/mcL的患者。否则由于理论上进一步触发血栓的风险不推荐预防性血小板输注。

ELISA检测肝素诱导血小板减少症抗体的结果可进一步指导治疗。例如，对于肝素诱导血小板减少症抗体检测结果阴性的患者选择包括根据4Ts评分再评价抗凝治疗，并且如果肝素诱导血小板减少症验前概率是中-高危考虑重复肝素诱导血小板减少症抗体检测。在那些肝素诱导血小板减少症抗体重复检测检测阴性的患者中可以排除肝素诱导血小板减少症诊断。在初期检测时肝素诱导血小板减少症抗体检测阳性的患者应该根据4Ts评分验前概率重新评估。4Ts评分中/高患者推荐应该按照诊断肝素诱导血小板减少症患者的处理，而在那些验前概率低者应该考虑用血清素释放试验检测结果指导进一步治疗。在确认的肝素诱导血小板减少症病例中可考虑四肢双功能超声以发现亚临床的深静脉血栓。

### 抗凝剂治疗肝素诱导血小板减少症

#### 直接凝血酶抑制剂

可用于处理肝素诱导血小板减少症的直接凝血酶抑制剂包括阿加曲班和比伐卢定。<sup>422</sup>两项前瞻性临床试验评估了阿加曲班在临床确诊的肝素诱导血小板减少症合并或未合并血栓患者中的活性。<sup>422, 423</sup>在初步试验中，在无血栓的肝素诱导血小板减少症患者(n=160)当中，与历史对照相比，阿加曲班显著降低了复合终点的死亡、截肢以及新的血栓事件的发生(38.8%对25.6%；P=0.014)。在有血栓的肝素诱导血小板减少症患者(n=144)当中阿加曲班与对照组相比记录的复合终点没有显著差异。<sup>422</sup>同样，来自第二个阿加曲班试验的结果显示，在无血栓的肝素诱导血小板减少症患者中(n=189)阿加曲班与历史对照相比显著降低了复合终点的发生率(28.0%对38.8%；P=0.04)，但是在有血栓的肝素诱导血小板减少症患者中(n=229)则未显著降低(41.5%对56.5%；P=0.07)。<sup>423</sup>在两个试验中都证明，与对照组相比，阿加曲班显著降低肝素诱导血小板减少症合并或未合并血栓两组患者中血栓导致的死亡发生率以及新的血栓发生率(P<0.05)。<sup>422, 423</sup>

阿加曲班被食品药品监督管理局批准用于肝素诱导血小板减少症的即时治疗。<sup>343</sup>阿加曲班主要经肝脏代谢，并且在肝功能不全患者中观察到该药物的清除延长。<sup>343</sup>用于脏器功能障碍的危重病人以及肝素诱导血小板减少症治疗的许多抗凝剂治疗性给药剂量常常低于制造商建议并且需要频繁监测。制造商推荐的阿加曲班剂量可能太高，尤其是用于治疗危重病人的肝素诱导血小板减少症。<sup>424-426</sup>阿加曲班1 μg/kg/min减量给药可能足以提供充分的抗凝。<sup>426</sup>对于比伐卢定、另一个直接凝血酶抑制剂，当超药品说明书使用治疗肝素诱导血小板减少症以及合并肝和/或肾功能不全或危重病人的肝素诱导血小板减少症时，同样建议减量。<sup>427, 350, 429, 430</sup>尽管比伐卢定的一些药理学特征，包括肝素诱导血小板减少症半衰期短和酶代谢，但是在肝素诱导血小板减少症的情况下是有利的，有关其用于肝素诱导血小板减少症的资料有限。<sup>350</sup>

达比加群是一个直接凝血酶抑制剂经食品药品监督管理局批准用于降低非瓣膜性房颤患者卒中和系统性栓塞风险。<sup>344</sup>该药物没有批准用于治疗肝素诱导血小板减少症，并且NCCN指南小组目前不推荐在癌症患者静脉血栓栓塞中使用达比加群。

对于肝素诱导血小板减少症的即刻治疗专家组推荐一种直接凝血酶抑制剂作为首选治疗。已发表的肝素诱导的血小板减少症治疗试验中没有头对头比较不同直接凝血酶抑制剂的试验。治疗选择时应该考虑到临床医师的经验以及肝素诱导血小板减少症即时治疗药物的方便程度。阿加曲班应该避免用于肝功能衰竭和严重肾功能不全患者。

## 磺达肝素

在NCCN静脉血栓栓塞指南中也收入在治疗当前无血栓的肝素诱导血小板减少症事件中磺达肝素超药品说明书使用方案作为胃肠外直接凝血酶抑制剂的一个备选方案。<sup>431</sup>在此情形下使用磺达肝素的优点除了皮下给予之外还包括当其与华法林同时使用时无INR延长。尽管在需要抗凝逆转的情况下磺达肝素半衰期长是一个缺点，但是潜在获益可能包括高凝状态反跳风险降低。<sup>432</sup>此外，与直接凝血酶抑制剂不同，磺达肝素的治疗应答监测通常不用活化部分凝血活酶时间试验，因此消除了与直接凝血酶抑制剂叠加时华法林相关活化部分凝血活酶时间延长的难题。磺达肝素已用于少量肝素诱导血小板减少症患者并且通常似乎是安全的。<sup>433-435</sup>罕有磺达肝素应用与肝素诱导血小板减少症发生之间相关性的报告，尽管在大多数病例中既往有普通肝素或低分子肝素暴露史。<sup>436-439</sup>对于肝素诱导血小板减少症并且无磺达肝素禁忌症患者建议应用磺达肝素，但只限于那些已经从最近的肝素诱导血小板减少症无血栓事件中恢复并且随时可出院但是在华法林治疗时仍不稳定者。<sup>202, 432</sup>对于肝素诱导血小板减少症的即刻治疗磺达肝素被归入该指南的一个2B级选择。

## 华法林

专家组反对在肝素诱导血小板减少症验前概率4T评分中或高患者中使用华法林治疗。对于正在接受华法林的患者，应该中止并使用维生素K逆转。<sup>202</sup>在肝素诱导血小板减少症患者中不应该启动华法林除非血小板计数恢复，因为有皮肤坏死和/或静脉性坏疽的可能性，其可能是在肝素诱导血小板减少症极度激活凝血的情况下华法林引起的蛋白C水平降低所致。<sup>202, 440</sup>在血小板恢复以后( $\geq 150000/\text{mcL}$ 或当血小板恢复至基线时)，华法林应该与一种直接凝血酶抑制剂或磺达肝素叠加至少5天；只有在INR已经达到预定目标范围(INR2-3)24小时以后才应该停止直接凝血酶抑制剂或磺达肝素。因为直接凝血酶抑制剂和华法林两者都降低凝血酶活性，同时给予直接凝血酶抑制剂和华法林会对活化部分凝血活酶时间和国际标准化比值两者的实验室测定产生联合效应。然而，与华法林单药治疗相比，同步治疗没有对维生素K依赖性X因子活性产生额外影响。因此，在有直接凝血酶抑制剂的情况下华法林的抗凝效果可能被低估。尤其是阿加曲班以及其它的直接凝血酶抑制剂，在联合华法林治疗期间可延长国际标准化比值。因为这3个直接凝血酶抑制剂中阿加曲班对凝血酶具有最低的亲和力，阿加曲班需要血浆更高摩尔浓度才能延长aPTT；因此，与其他的直接凝血酶抑制剂相比阿加曲班延长国际标准化比值更显著。<sup>349, 441</sup>因此在停止阿加曲班前应该达到更高的目标国际标准化比值。<sup>202, 343, 441</sup>一旦停止直接凝血酶抑制剂，应该在2-6小时后重新检测国际标准化比值和活化部分凝血活酶时间以确定华法林单药治疗时国际标准化比值是否是治疗性的。在从联合阿加曲班治疗转换的时候可选择X因子染色体水平(其不受直接凝血酶抑制剂的影响)监测华法林活性。<sup>442, 443</sup>华法林治疗的持续时间取决于是否肝素诱导血小板减少症伴有血栓。在肝素诱导血小板减少症合并血栓患者中，血栓事件特征决定治疗的持续时间(深静脉血栓3个月，肺栓塞6个月)。在肝素诱导血小板减少症无血栓患者中，建议华法林治疗至少1个月。<sup>405</sup>



## 拒绝抗凝治疗：决定不治疗需要考虑的因素

在癌症患者中侵袭性或积极干预的可行性不能仅仅考虑静脉血栓栓塞预防与治疗。<sup>444</sup>同时应该考虑干预的风险和成功概率。在抗凝治疗前考虑的因素包括病人拒绝；缺乏治疗优势；症状不能缓解；以及抗凝治疗是否与不合理的负担有关。同样，在决定不给或撤回静脉血栓栓塞治疗方面仔细考虑这些问题也是非常重要的。

## 总结

认识到在癌症患者中静脉血栓栓塞风险增加是在这些患者中预防静脉血栓栓塞发生并及时识别静脉血栓栓塞的第一步。NCCN指南小组建议对于所有住院的、对上述治疗没有禁忌症的癌症患者进行静脉血栓栓塞预防，并且小组还强调对于癌症患者应该保持提高临床怀疑静脉血栓栓塞的等级。在出院后，建议在静脉血栓栓塞背景下的癌症患者继续接受静脉血栓栓塞预防，抗凝持续时间根据临床情况确定。仔细评估可疑静脉血栓栓塞的癌症患者并建议对确诊为静脉血栓栓塞的患者在评估患者的恶性肿瘤情况以及考虑治疗的风险与收益后及时治疗与随访。



### 静脉血栓栓塞管理的患者资源

#### Websites:

- 国家血凝联盟 - [www.stoptheclot.org](http://www.stoptheclot.org)
- 凝血照护在线资源 - <http://www.clotcare.com/>
- 北美血栓论坛 - <http://natfonline.org/patients>
- 血凝连接 - <http://www.clotconnect.org/patients>
- 生活与血栓形成倾向 - <http://fvleiden.org/index.html>

#### 相关材料:

- Preventing deep vein thrombosis (American College of Obstetricians and Gynecologists) - 预防深静脉血栓 (美国妇产科医师学会)  
<http://www.acog.org/~media/For%20Patients/faq174.pdf?dmc=1&ts=20140618T1232288986>
- Deep vein thrombosis (American Academy of Family Physicians) - 深静脉血栓形成 (美国家庭医生学会)  
<http://familydoctor.org/familydoctor/en/diseases-conditions/deep-vein-thrombosis.html>
- Deep vein thrombosis (National Heart, Lung, and Blood Institute) - <http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/dvt/>  
深静脉血栓 (国家心肺血液研究所)
- Deep vein thrombosis (MedLinePlus) - <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/deepveinthrombosis.html>  
深静脉血栓形成 (国家医学图书馆)
- Deep vein thrombosis/pulmonary embolism (Centers for Disease Control and Prevention) - <http://www.cdc.gov/ncbddd/dvt/facts.html>  
深静脉血栓/肺栓塞 (疾病控制与预防中心)
- Your guide to preventing and treating blood clots (Agency for Healthcare Research and Quality) -  
<http://www.ahrq.gov/patients-consumers/prevention/disease/bloodclots.html> 你的预防和治疗血栓指南 (美国卫生保健质量和研究署)



### 参考文献

1. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;24:484-490. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16421425>.
2. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost* 2002;87:575-579. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12008937>.
3. Khorana AA, Dalal M, Lin J, Connolly GC. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer* 2013;119:648-655. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22893596>.
4. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002;162:1245-1248. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12038942>.
5. Monreal M, Fernandez-Llamazares J, Perandreu J, et al. Occult cancer in patients with venous thromboembolism: which patients, which cancers. *Thromb Haemost* 1997;78:1316-1318. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9408011>.
6. Bick RL. Cancer-associated thrombosis: focus on extended therapy with dalteparin. *J Support Oncol* 2006;4:115-120. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16553136>.
7. Lopez JA, Kearon C, Lee AY. Deep venous thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004:439-456. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15561697>.
8. Prandoni P, Piccioli A, Girolami A. Cancer and venous thromboembolism: an overview. *Haematologica* 1999;84:437-445. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10329923>.
9. Otten HM, Mathijssen J, ten Cate H, et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: an underestimated phenomenon. *Arch Intern Med* 2004;164:190-194. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14744843>.
10. Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006;166:458-464. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16505267>.
11. Chew HK, Wun T, Harvey DJ, et al. Incidence of venous thromboembolism and the impact on survival in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2007;25:70-76. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17194906>.
12. Kuderer NM, Francis CW, Culakova E, et al. Venous thromboembolism and all-cause mortality in cancer patients receiving chemotherapy (abstract). *J Clin Oncol* 2008;26(Supple 15):Abstract 9521. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15\\_suppl/9521](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/9521).
13. Martino MA, Williamson E, Siegfried S, et al. Diagnosing pulmonary embolism: experience with spiral CT pulmonary angiography in gynecologic oncology. *Gynecol Oncol* 2005;98:289-293. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15950268>.
14. Sorensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343:1846-1850. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11117976>.
15. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg* 2006;243:89-95. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16371741>.
16. Kakkar AK, Levine M, Pinedo HM, et al. Venous thrombosis in cancer patients: insights from the FRONTLINE survey. *Oncologist*

2003;8:381-388. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12897335>.

17. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008;371:387-394. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18242412>.

18. Tapson VF, Decousus H, Pini M, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: findings from the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism. *Chest* 2007;132:936-945. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17573514>.

19. Alikhan R, Peters F, Wilmott R, Cohen AT. Fatal pulmonary embolism in hospitalised patients: a necropsy review. *J Clin Pathol* 2004;57:1254-1257. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15563663>.

20. Cohen AT, Alikhan R, Arcelus JI, et al. Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. *Thromb Haemost* 2005;94:750-759. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16270626>.

21. Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:4839-4847. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19720906>.

22. Connolly GC, Khorana AA. Emerging risk stratification approaches to cancer-associated thrombosis: risk factors, biomarkers and a risk score. *Thromb Res* 2010;125 Suppl 2:1-7. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20433985>.

23. Venous thromboembolism in adult hospitalizations - United States, 2007-2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61:401-404. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22672974>.

24. Ageno W, Squizzato A, Garcia D, Imberti D. Epidemiology and risk factors of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 2006;32:651-658. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17024592>.

25. Hicks LK, Cheung MC, Ding K, et al. Venous thromboembolism and nonsmall cell lung cancer: a pooled analysis of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group trials. *Cancer* 2009;115:5516-5525. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19711465>.

26. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111:4902-4907. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18216292>.

27. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Lyman GH. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer* 2005;104:2822-2829. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16284987>.

28. Mandalà M, Barni S, Prins M, et al. Acquired and inherited risk factors for developing venous thromboembolism in cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a prospective trial. *Ann Oncol* 2010;21:871-876. Available at:

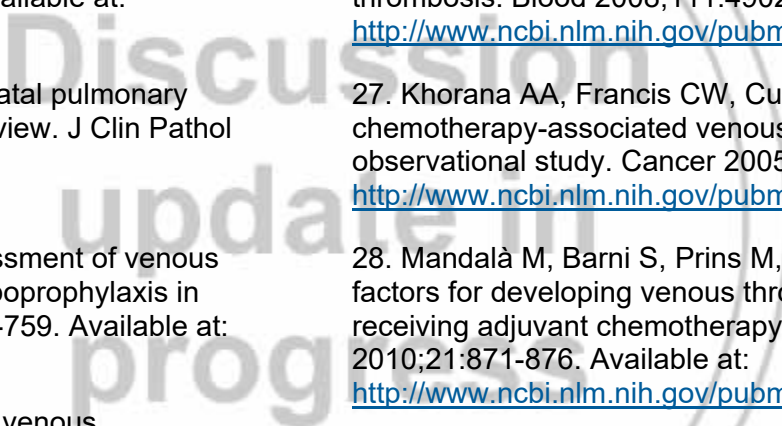
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19713246>.

29. Darze ES, Latado AL, Guimaraes AG, et al. Incidence and clinical predictors of pulmonary embolism in severe heart failure patients admitted to a coronary care unit. *Chest* 2005;128:2576-2580. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16236926>.

30. Kroger K, Weiland D, Ose C, et al. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients. *Ann Oncol* 2006;17:297-303. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16282243>.

31. Prandoni P, Lensing AWA, Prins MH, et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism.





# NCCN Guidelines Version 1.2017

## Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease

Ann Intern Med 2002;137:955-960. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12484710>.

32. Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood 2002;100:3484-3488. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393647>.

33. Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, et al. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. Circulation 2012;125:2092-2099. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22474264>.

34. Schmidt M, Horvath-Puho E, Thomsen RW, et al. Acute infections and venous thromboembolism. J Intern Med 2012;271:608-618. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22026462>.

35. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. JAMA 2005;293:715-722. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15701913>.

36. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. Arch Intern Med 2000;160:809-815. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737280>.

37. Ogren M, Bergqvist D, Wahlander K, et al. Trousseau's syndrome - what is the evidence? A population-based autopsy study. Thromb Haemost 2006;95:541-545. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16525584>.

38. Hall IE, Andersen MS, Krumholz HM, Gross CP. Predictors of venous thromboembolism in patients with advanced common solid cancers. J Cancer Epidemiol 2009;2009:182521-182521. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20445797>.

39. Sandhu R, Pan C-X, Wun T, et al. The incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with primary bladder cancer. Cancer 2010;116:2596-2603. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20336780>.

40. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. Medicine (Baltimore) 1999;78:285-291. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10499070>.

41. Gerber DE, Grossman SA, Streiff MB. Management of venous thromboembolism in patients with primary and metastatic brain tumors. J Clin Oncol 2006;24:1310-1318. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16525187>.

42. Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. Circulation 2003;107:117-21. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12814981>.

43. Marras LC, Geerts WH, Perry JR. The risk of venous thromboembolism is increased throughout the course of malignant glioma: an evidence-based review. Cancer 2000;89:640-646. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10931464>.

44. Connolly GC, Dalal M, Lin J, Khorana AA. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory patients with lung cancer. Lung Cancer 2012;78:253-258. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23026639>.

45. Falanga A, Marchetti M. Venous thromboembolism in the hematologic malignancies. J Clin Oncol 2009;27:4848-4857. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19752334>.

46. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. Leukemia 2008;22:414-423. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18094721>.

47. Ottinger H, Belka C, Kozole G, et al. Deep venous thrombosis and pulmonary artery embolism in high-grade non Hodgkin's lymphoma: incidence, causes and prognostic relevance. *Eur J Haematol* 1995;54:186-194. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7720839>.
48. Andtbacka RHI, Babiera G, Singletary SE, et al. Incidence and prevention of venous thromboembolism in patients undergoing breast cancer surgery and treated according to clinical pathways. *Ann Surg* 2006;243:96-9101. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16371742>.
49. Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thromb Res* 2006;118:555-568. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16388837>.
50. Ay C, Dunkler D, Marosi C, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* 2010;116:5377-5382. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20829374>.
51. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA* 1999;281:2189-2197. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10376571>.
52. Decensi A, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al. Effect of tamoxifen on venous thromboembolic events in a breast cancer prevention trial. *Circulation* 2005;111:650-656. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15699284>.
53. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1652-1662. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16288118>.
54. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1371-1388. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9747868>.
55. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: Preventing breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010;3:696-706. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20404000>.
56. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-1712. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15082697>.
57. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12117397>.
58. Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Tirado R, et al. Venous thromboembolism in women using hormonal contraceptives. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2009;101:478-482. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19277408>.
59. Gomes MPV, Deitcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy: a clinical review. *Arch Intern Med* 2004;164:1965-1976. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15477430>.
60. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011;343:d6423. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22027398>.

61. Manzoli L, De Vito C, Marzuillo C, et al. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2012;35:191-205. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22283630>.
62. Jick SS, Hernandez RK. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. *BMJ* 2011;342:d2151. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21511805>.
63. Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, Jick SS. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. *BMJ* 2011;342:d2139. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21511804>.
64. Leaf AN, Propert K, Corcoran C, et al. Phase III study of combined chemohormonal therapy in metastatic prostate cancer (ECOG 3882): an Eastern Cooperative Oncology Group study. *Med Oncol* 2003;20:137-146. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12835516>.
65. Bennett CL, Angelotta C, Yarnold PR, et al. Thalidomide- and lenalidomide-associated thromboembolism among patients with cancer. *JAMA* 2006;296:2558-2560. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17148721>.
66. El Accaoui RN, Shamseddeen WA, Taher AT. Thalidomide and thrombosis. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2007;97:1031-1036. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17549307>.
67. Hussein MA. Thromboembolism risk reduction in multiple myeloma patients treated with immunomodulatory drug combinations. *Thromb Haemost* 2006;95:924-930. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16732369>.
68. Knight R, DeLap RJ, Zeldis JB. Lenalidomide and venous thrombosis in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2006;354:2079-2080. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16687729>.
69. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007;357:2133-2142. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18032763>.
70. Zangari M, Siegel E, Barlogie B, et al. Thrombogenic activity of doxorubicin in myeloma patients receiving thalidomide: implications for therapy. *Blood* 2002;100:1168-1171. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12149193>.
71. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 2008;299:914-924. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18314434>.
72. Baarslag HJ, Koopman MMW, Hutten BA, et al. Long-term follow-up of patients with suspected deep vein thrombosis of the upper extremity: survival, risk factors and post-thrombotic syndrome. *Eur J Intern Med* 2004;15:503-507. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15668085>.
73. Prandoni P, Polistena P, Bernardi E, et al. Upper-extremity deep vein thrombosis. Risk factors, diagnosis, and complications. *Arch Intern Med* 1997;157:57-62. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8996041>.
74. Verso M, Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol* 2003;21:3665-3675. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14512399>.
75. Lee AYY, Levine MN, Butler G, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of catheter-related thrombosis in adult patients with cancer. *J*

Clin Oncol 2006;24:1404-1408. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16549834>.

76. Joffe HV, Goldhaber SZ. Upper-extremity deep vein thrombosis. Circulation 2002;106:1874-1880. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12356644>.

77. Linenberger ML. Catheter-related thrombosis: risks, diagnosis, and management. J Natl Compr Canc Netw 2006;4:889-901. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17020667>.

78. van Rooden CJ, Schippers EF, Barge RMY, et al. Infectious complications of central venous catheters increase the risk of catheter-related thrombosis in hematology patients: a prospective study. J Clin Oncol 2005;23:2655-2660. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15837979>.

79. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, et al. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. Ann Intern Med 2006;144:812-821. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16754923>.

80. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. N Engl J Med 2003;349:1227-1235. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14507948>.

81. Sohne M, Kruij MJHA, Nijkeuter M, et al. Accuracy of clinical decision rule, D-dimer and spiral computed tomography in patients with malignancy, previous venous thromboembolism, COPD or heart failure and in older patients with suspected pulmonary embolism. J Thromb Haemost 2006;4:1042-1046. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16689757>.

82. Knowlson L, Bacchu S, Paneesha S, et al. Elevated D-dimers are also a marker of underlying malignancy and increased mortality in the absence of venous thromboembolism. J Clin Pathol 2010;63:818-822. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20671046>.

83. Agnelli G, Verso M, Ageno W, et al. The MASTER registry on venous thromboembolism: description of the study cohort. Thromb Res 2008;121:605-610. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17692901>.

84. Zierler BK. Ultrasonography and diagnosis of venous thromboembolism. Circulation 2004;109:19-14. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15051663>.

85. Birdwell BG, Raskob GE, Whitsett TL, et al. The clinical validity of normal compression ultrasonography in outpatients suspected of having deep venous thrombosis. Ann Intern Med 1998;128:1-7. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9424975>.

86. Kanne JP, Lalani TA. Role of computed tomography and magnetic resonance imaging for deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Circulation 2004;109:15-21. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15051664>.

87. Lim K-E, Hsu W-C, Hsu Y-Y, et al. Deep venous thrombosis: comparison of indirect multidetector CT venography and sonography of lower extremities in 26 patients. Clin Imaging 2004;28:439-444. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15531146>.

88. Male C, Chait P, Ginsberg JS, et al. Comparison of venography and ultrasound for the diagnosis of asymptomatic deep vein thrombosis in the upper body in children: results of the PARKAA study. Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with ALL treated with Asparaginase. Thromb Haemost 2002;87:593-598. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12008940>.

89. Segal JB, Eng J, Jenckes MW, et al. Diagnosis and treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Evid Rep Technol Assess (Summ) 2003:1-6. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12674745>.

90. Gaitini D. Current approaches and controversial issues in the diagnosis of deep vein thrombosis via duplex Doppler ultrasound. J Clin

Ultrasound 2006;34:289-297. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16788961>.

91. Taffoni MJ, Ravenel JG, Ackerman SJ. Prospective comparison of indirect CT venography versus venous sonography in ICU patients. AJR Am J Roentgenol 2005;185:457-462. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16037520>.

92. Fraser DGW, Moody AR, Davidson IR, et al. Deep venous thrombosis: diagnosis by using venous enhanced subtracted peak arterial MR venography versus conventional venography. Radiology 2003;226:812-820. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12601180>.

93. Sampson FC, Goodacre SW, Thomas SM, van Beek EJ. The accuracy of MRI in diagnosis of suspected deep vein thrombosis: systematic review and meta-analysis. Eur Radiol 2007;17:175-181. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16628439>.

94. Joffe HV, Kucher N, Tapson VF, Goldhaber SZ. Upper-extremity deep vein thrombosis: a prospective registry of 592 patients. Circulation 2004;110:1605-1611. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15353493>.

95. Baarslag H-J, van Beek EJ, Koopman MMW, Reekers JA. Prospective study of color duplex ultrasonography compared with contrast venography in patients suspected of having deep venous thrombosis of the upper extremities. Ann Intern Med 2002;136:865-872. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12069560>.

96. Decousus H, Quere I, Presles E, et al. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study. Ann Intern Med 2010;152:218-224. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20157136>.

97. Lee JT, Kalani MA. Treating superficial venous thrombophlebitis. J Natl Compr Canc Netw 2008;6:760-765. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18926088>.

98. Sack GH, Levin J, Bell WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. Medicine (Baltimore) 1977;56:1-37. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/834136>.

99. Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. Blood 2007;110:1723-1729. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17496204>.

100. Martinelli I, Franchini M, Mannucci PM. How I treat rare venous thromboses. Blood 2008;112:4818-4823. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18805965>.

101. Thatipelli MR, McBane RD, Hodge DO, Wysokinski WE. Survival and recurrence in patients with splanchnic vein thromboses. Clin Gastroenterol Hepatol 2010;8:200-205. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19782767>.

102. Amitrano L, Guardascione MA, Scaglione M, et al. Prognostic factors in noncirrhotic patients with splanchnic vein thromboses. Am J Gastroenterol 2007;102:2464-2470. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17958760>.

103. Janssen HL, Wijnhoud A, Haagsma EB, et al. Extrahepatic portal vein thrombosis: aetiology and determinants of survival. Gut 2001;49:720-724. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11600478>.

104. Acosta S, Alhadad A, Svensson P, Ekberg O. Epidemiology, risk and prognostic factors in mesenteric venous thrombosis. Br J Surg 2008;95:1245-1251. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18720461>.

105. Hedayati N, Riha GM, Kougiyas P, et al. Prognostic factors and treatment outcome in mesenteric vein thrombosis. Vasc Endovascular Surg 2008;42:217-224. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18332399>.

106. De Stefano V, Martinelli I. Splanchnic vein thrombosis: clinical presentation, risk factors and treatment. *Intern Emerg Med* 2010;5:487-494. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20532730>.
107. Janssen HL, Meinardi JR, Vlegaar FP, et al. Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation, and deficiencies in coagulation inhibitors associated with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: results of a case-control study. *Blood* 2000;96:2364-2368. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11001884>.
108. Kumar S, Sarr MG, Kamath PS. Mesenteric venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;345:1683-1688. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11759648>.
109. Connolly GC, Chen R, Hyrien O, et al. Incidence, risk factors and consequences of portal vein and systemic thromboses in hepatocellular carcinoma. *Thromb Res* 2008;122:299-306. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18045666>.
110. Greten TF, Papendorf F, Bleck JS, et al. Survival rate in patients with hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of 389 patients. *Br J Cancer* 2005;92:1862-1868. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15870713>.
111. Rabe C, Pilz T, Klostermann C, et al. Clinical characteristics and outcome of a cohort of 101 patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2001;7:208-215. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11819762>.
112. Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, et al. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010;51:1274-1283. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20112254>.
113. Hoekstra J, Janssen HL. Vascular liver disorders (I): diagnosis, treatment and prognosis of Budd-Chiari syndrome. *Neth J Med* 2008;66:334-339. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18809980>.
114. Hoekstra J, Janssen HL. Vascular liver disorders (II): portal vein thrombosis. *Neth J Med* 2009;67:46-53. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19299846>.
115. Menon KV, Shah V, Kamath PS. The Budd-Chiari syndrome. *N Engl J Med* 2004;350:578-585. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14762185>.
116. Parikh S, Shah R, Kapoor P. Portal vein thrombosis. *Am J Med* 2010;123:111-119. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20103016>.
117. Plessier A, Darwish-Murad S, Hernandez-Guerra M, et al. Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: a prospective multicenter follow-up study. *Hepatology* 2010;51:210-218. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19821530>.
118. Sogaard KK, Astrup LB, Vilstrup H, Gronbaek H. Portal vein thrombosis; risk factors, clinical presentation and treatment. *BMC Gastroenterol* 2007;7:34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17697371>.
119. Bradbury MS, Kavanagh PV, Bechtold RE, et al. Mesenteric venous thrombosis: diagnosis and noninvasive imaging. *Radiographics* 2002;22:527-541. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12006685>.
120. Ponziani FR, Zocco MA, Campanale C, et al. Portal vein thrombosis: insight into physiopathology, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol* 2010;16:143-155. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20066733>.
121. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 1995;333:1253-1258. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7566002>.
122. Socie G, Mary JY, de Gramont A, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. *French*



Society of Haematology. Lancet 1996;348:573-577. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8774569>.

123. Hoekstra J, Leebeek FW, Plessier A, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Budd-Chiari syndrome: findings from a cohort study. J Hepatol 2009;51:696-706. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19664836>.

124. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. Lancet 2005;365:1054-1061. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15781101>.

125. James C, Ugo V, Le Couedic JP, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. Nature 2005;434:1144-1148. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15793561>.

126. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. N Engl J Med 2005;352:1779-1790. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15858187>.

127. Levine RL, Wadleigh M, Cools J, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. Cancer Cell 2005;7:387-397. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15837627>.

128. Colaizzo D, Amitrano L, Tiscia GL, et al. The JAK2 V617F mutation frequently occurs in patients with portal and mesenteric venous thrombosis. J Thromb Haemost 2007;5:55-61. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17059429>.

129. De Stefano V, Fiorini A, Rossi E, et al. Incidence of the JAK2 V617F mutation among patients with splanchnic or cerebral venous thrombosis and without overt chronic myeloproliferative disorders. J Thromb Haemost 2007;5:708-714. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17263783>.

130. Regina S, Herault O, D'Alteroche L, et al. JAK2 V617F is specifically associated with idiopathic splanchnic vein thrombosis. J Thromb Haemost 2007;5:859-861. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17403204>.

131. Colaizzo D, Amitrano L, Tiscia GL, et al. A new JAK2 gene mutation in patients with polycythemia vera and splanchnic vein thrombosis. Blood 2007;110:2768-2769. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17881638>.

132. Fanikos J, Goldhaber SZ. Risk factors for the assessment of patients with pulmonary embolism. J Natl Compr Canc Netw 2006;4:871-880. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17020665>.

133. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Ann Intern Med 1998;129:1044-1049. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9867760>.

134. Moser KM, Fedullo PF, LitleJohn JK, Crawford R. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. JAMA 1994;271:223-225. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8277550>.

135. O'Connell CL, Boswell WD, Duddalwar V, et al. Unsuspected pulmonary emboli in cancer patients: clinical correlates and relevance. J Clin Oncol 2006;24:4928-4932. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17050877>.

136. Worsley DF, Alavi A, Aronchick JM, et al. Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: observations from the PIOPED Study. Radiology 1993;189:133-136. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8372182>.

137. Costantini M, Bossone E, Renna R, et al. Electrocardiographic features in critical pulmonary embolism. Results from baseline and

continuous electrocardiographic monitoring. *Ital Heart J* 2004;5:214-216. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15119504>.

138. Ferrari E, Imbert A, Chevalier T, et al. The ECG in pulmonary embolism. Predictive value of negative T waves in precordial leads--80 case reports. *Chest* 1997;111:537-543. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9118684>.

139. Schoepf UJ, Costello P. CT angiography for diagnosis of pulmonary embolism: state of the art. *Radiology* 2004;230:329-337. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14752178>.

140. Czekajska-Chehab E, Drop A, Terlecka B, et al. Indirect CT venography of the abdominal cavity and lower limbs in patients with the suspicion of pulmonary embolism--indications, technique, diagnostic possibilities. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med* 2004;59:508-518. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16146139>.

141. Schoepf UJ, Kucher N, Kipfmüller F, et al. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: a predictor of early death in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004;110:3276-3280. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15533868>.

142. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:2743-2753. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18165667>.

143. Calvo-Romero JM, Lima-Rodriguez EM, Bureo-Dacal P, Perez-Miranda M. Predictors of an intermediate ventilation/perfusion lung scan in patients with suspected acute pulmonary embolism. *Eur J Emerg Med* 2005;12:129-131. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15891446>.

144. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism

Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386-1389. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10227218>.

145. Jimenez D, Aujesky D, Moores L, et al. Combinations of prognostic tools for identification of high-risk normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Thorax* 2011;66:75-81. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20978032>.

146. Jimenez D, Aujesky D, Yusen RD. Risk stratification of normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Br J Haematol* 2010;151:415-424. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20955409>.

147. Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;108:2191-2194. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14597581>.

148. Kucher N, Goldhaber SZ. Management of massive pulmonary embolism. *Circulation* 2005;112:e28-32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16009801>.

149. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wociał A, et al. Diagnostic value of transthoracic echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart* 2001;85:628-634. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11359740>.

150. Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, et al. Echocardiography Doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J* 1997;134:479-487. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9327706>.

151. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007;116:427-433. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17606843>.

152. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute

pulmonary embolism. Circulation 2002;106:1263-1268. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12208803>.

153. Jimenez D, Aujesky D, Diaz G, et al. Prognostic significance of deep vein thrombosis in patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. Am J Respir Crit Care Med 2010;181:983-991. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20110556>.

154. Aujesky D, Roy P-M, Le Manach CP, et al. Validation of a model to predict adverse outcomes in patients with pulmonary embolism. Eur Heart J 2006;27:476-481. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16207738>.

155. Donze J, Le Gal G, Fine MJ, et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. Thromb Haemost 2008;100:943-948. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18989542>.

156. den Exter PL, Gomez V, Jimenez D, et al. A clinical prognostic model for the identification of low-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism and active cancer. Chest 2013;143:138-145. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22814859>.

157. LEO Pharmaceutical Products. Prescribing information: Innohep (tinzaparin sodium injection) for subcutaneous (SC) use only. 2008. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2008/020484s011lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/020484s011lbl.pdf). Accessed September 16, 2014.

158. sanofi-aventis U.S. LLC. Prescribing information: Lovenox (enoxaparin sodium injection). 2009. Available at: <http://products.sanofi-aventis.us/lovenox/lovenox.html>. Accessed September 16, 2014.

159. GlaxoSmithKline. Prescribing information: ARIXTRA (fondaparinux sodium) Solution for subcutaneous injection. 2011. Available at: [http://us.gsk.com/products/assets/us\\_arixtra.pdf](http://us.gsk.com/products/assets/us_arixtra.pdf). Accessed September 16, 2014.

160. Eisai, Inc; Pfizer, Inc. Prescribing information: FRAGMIN (dalteparin sodium injection) for Subcutaneous Use Only. 2010. Available at:

[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/020287s050lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/020287s050lbl.pdf). Accessed September 16, 2014.

161. Hospira, Inc. Prescribing information: Heparin sodium injection, USP. 2008. Available at:

[http://www.hospira.com/products\\_and\\_services/drugs/HEPARIN\\_SODIUM\\_INJECTION](http://www.hospira.com/products_and_services/drugs/HEPARIN_SODIUM_INJECTION). Accessed September 16, 2014.

162. Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. Ann Rheum Dis 2009;68:1428-1432. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18801761>.

163. Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. JAMA 2006;295:1050-1057. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16507806>.

164. Lim W. Antiphospholipid antibody syndrome. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2009:233-239. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008203>.

165. Hutten BA, Prins MH, Gent M, et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. J Clin Oncol 2000;18:3078-3083. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10963635>.

166. Palareti G, Legnani C, Lee A, et al. A comparison of the safety and efficacy of oral anticoagulation for the treatment of venous thromboembolic disease in patients with or without malignancy. Thromb Haemost 2000;84:805-810. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11127860>.

167. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006;119:1062-1072. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17145251>.

168. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146-153. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12853587>.

169. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002;162:1729-1735. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12153376>.

170. Wawrzynska L, Tomkowski WZ, Przedlacki J, et al. Changes in bone density during long-term administration of low-molecular-weight heparins or acenocoumarol for secondary prophylaxis of venous thromboembolism. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003;33:64-67. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14624046>.

171. Aronson J. Serious drug interactions. *Practitioner* 1993;237:789-791. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7903448>.

172. Lacey CS. Interaction of dicloxacillin with warfarin. *Ann Pharmacother* 2004;38:898-898. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15054148>.

173. Saif MW. An adverse interaction between warfarin and fluoropyrimidines revisited. *Clin Colorectal Cancer* 2005;5:175-180. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16197620>.

174. Shah HR, Ledbetter L, Diasio R, Saif MW. A retrospective study of coagulation abnormalities in patients receiving concomitant capecitabine and warfarin. *Clin Colorectal Cancer* 2006;5:354-358. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16512995>.

175. Morello KC, Wurz GT, DeGregorio MW. Pharmacokinetics of selective estrogen receptor modulators. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:361-372. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12648026>.

176. Nutescu EA, Shapiro NL, Ibrahim S, West P. Warfarin and its interactions with foods, herbs and other dietary supplements. *Expert Opin Drug Saf* 2006;5:433-451. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16610971>.

177. Sconce E, Khan T, Mason J, et al. Patients with unstable control have a poorer dietary intake of vitamin K compared to patients with stable control of anticoagulation. *Thromb Haemost* 2005;93:872-875. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15886802>.

178. Wittkowsky AK, Boccuzzi SJ, Wogen J, et al. Frequency of concurrent use of warfarin with potentially interacting drugs. *Pharmacotherapy* 2004;24:1668-1674. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15585436>.

179. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet* 1960;1:1309-1312. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13797091>.

180. Hirsh J, Bates SM. Clinical trials that have influenced the treatment of venous thromboembolism: a historical perspective. *Ann Intern Med* 2001;134:409-417. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11242501>.

181. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e24S-43S. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22315264>.

182. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice

Guidelines. Chest 2012;141:e195S-226S. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22315261>.

183. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141:e419S-494S. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22315268>.

184. Cheer SM, Dunn CJ, Foster R. Tinzaparin sodium: a review of its pharmacology and clinical use in the prophylaxis and treatment of thromboembolic disease. Drugs 2004;64:1479-1502. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15212562>.

185. Neely JL, Carlson SS, Lenhart SE. Tinzaparin sodium: a low-molecular-weight heparin. Am J Health Syst Pharm 2002;59:1426-1436.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12166042>.

186. Nutescu EA, Shapiro NL, Feinstein H, Rivers CW. Tinzaparin: considerations for use in clinical practice. Ann Pharmacother 2003;37:1831-1840. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14632588>.

187. Planes A, Samama MM, Lensing AW, et al. Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement--comparison between two low-molecular heparins, tinzaparin and enoxaparin. Thromb Haemost 1999;81:22-25. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10348714>.

188. Wells PS, Anderson DR, Rodger MA, et al. A randomized trial comparing 2 low-molecular-weight heparins for the outpatient treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Arch Intern Med 2005;165:733-738. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15824291>.

189. Mandalà M, Falanga A, Roila F. Management of venous thromboembolism in cancer patients: ESMO clinical recommendations.

Ann Oncol 2008;19 Suppl 2:126-127. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18456750>.

190. Cook LM, Kahn SR, Goodwin J, Kovacs MJ. Frequency of renal impairment, advanced age, obesity and cancer in venous thromboembolism patients in clinical practice. J Thromb Haemost 2007;5:937-941. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17461927>.

191. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, et al. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133:141S-159S. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18574264>.

192. Michota F, Merli G. Anticoagulation in special patient populations: are special dosing considerations required? Cleve Clin J Med 2005;72 Suppl 1:S37-42. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15853178>.

193. Sanderink G-JCM, Guimart CG, Ozoux M-L, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prophylactic dose of enoxaparin once daily over 4 days in patients with renal impairment. Thromb Res 2002;105:225-231. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11927128>.

194. Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. Ann Intern Med 2006;144:673-684. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16670137>.

195. Hulot J-S, Montalescot G, Lechat P, et al. Dosing strategy in patients with renal failure receiving enoxaparin for the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. Clin Pharmacol Ther 2005;77:542-552. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15961985>.

196. Kruse MW, Lee JJ. Retrospective evaluation of a pharmacokinetic program for adjusting enoxaparin in renal impairment. Am Heart J

2004;148:582-589. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15459586>.

197. Shprecher AR, Cheng-Lai A, Madsen EM, et al. Peak antifactor xa activity produced by dalteparin treatment in patients with renal impairment compared with controls. *Pharmacotherapy* 2005;25:817-822. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15927900>.

198. Douketis J, Cook D, Meade M, et al. Prophylaxis against deep vein thrombosis in critically ill patients with severe renal insufficiency with the low-molecular-weight heparin dalteparin: an assessment of safety and pharmacodynamics: the DIRECT study. *Arch Intern Med*

2008;168:1805-1812. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18779469>.

199. Kucher N, Leizorovicz A, Vaitkus PT, et al. Efficacy and safety of fixed low-dose dalteparin in preventing venous thromboembolism among obese or elderly hospitalized patients: a subgroup analysis of the PREVENT trial. *Arch Intern Med* 2005;165:341-345. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15710801>.

200. Prandoni P. How I treat venous thromboembolism in patients with cancer. *Blood* 2005;106:4027-4033. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16076870>.

201. Savi P, Chong BH, Greinacher A, et al. Effect of fondaparinux on platelet activation in the presence of heparin-dependent antibodies: a blinded comparative multicenter study with unfractionated heparin. *Blood* 2005;105:139-144. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15388575>.

202. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:340S-380S. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18574270>.

203. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2006;332:325-329. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16439370>.

204. Janssen Pharmaceuticals, Inc. Prescribing Information: XARELTO (rivaroxaban) tablets. 2011. Available at:

[http://www.xareltohcp.com/sites/default/files/pdf/xarelto\\_0.pdf#zoom=100](http://www.xareltohcp.com/sites/default/files/pdf/xarelto_0.pdf#zoom=100). Accessed September 16, 2014.

205. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-2510. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21128814>.

206. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-1297. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22449293>.

207. Cohen AT, Spiro TE, Buller HR, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2013;368:513-523. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23388003>.

208. Bristol-Myers Squibb Company. Prescribing Information: ELIQUIS (apixaban) tablets for oral use. 2012. Available at:

[http://packageinserts.bms.com/pi/pi\\_eliquis.pdf](http://packageinserts.bms.com/pi/pi_eliquis.pdf). Accessed September 16, 2014.

209. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23808982>.

210. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med*



# NCCN Guidelines Version 1.2017

## Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease

2010;363:2487-2498. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21175312>.

211. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2010;375:807-815. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20206776>.

212. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med* 2011;365:2167-2177. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22077144>.

213. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:699-708. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23216615>.

214. Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V. Mechanism of action and pharmacology of unfractionated heparin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1094-1096. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11451734>.

215. Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. *Ann Surg* 1988;208:227-240. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2456748>.

216. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:453. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18574271>.

217. King CS, Holley AB, Jackson JL, et al. Twice vs three times daily heparin dosing for thromboembolism prophylaxis in the general medical population: A metaanalysis. *Chest* 2007;131:507-516. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296655>.

218. Kearon C, Ginsberg JS, Julian JA, et al. Comparison of fixed-dose weight-adjusted unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin for acute treatment of venous thromboembolism. *JAMA* 2006;296:935-942. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16926353>.

219. Bristol-Myers Squibb. Prescribing information: COUMADIN® TABLETS (Warfarin Sodium Tablets, USP); COUMADIN® FOR INJECTION (Warfarin Sodium for Injection, USP). 2010. Available at: [http://packageinserts.bms.com/pi/pi\\_coumadin.pdf](http://packageinserts.bms.com/pi/pi_coumadin.pdf). Accessed September 16, 2014.

220. Glynn RJ, Ridker PM, Goldhaber SZ, Buring JE. Effect of low-dose aspirin on the occurrence of venous thromboembolism: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;147:525-533. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17938390>.

221. Becattini C, Agnelli G, Poggio R, et al. Aspirin After Oral Anticoagulants for Prevention of Recurrence in Patients with Unprovoked Venous Thromboembolism. the Warfasa STUDY [abstract]. *Blood* 2011;118:Abstract 543. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;118/2/1/543>.

222. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;366:1959-1967. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22621626>.

223. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation* 2005;112:416-422. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16009794>.

224. Brender E. Use of emboli-blocking filters increases, but rigorous data are lacking. *JAMA* 2006;295:989-990. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16507791>.

225. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Twenty-one-year trends in the use of inferior vena cava filters. *Arch Intern Med* 2004;164:1541-1545. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15277286>.

226. Streiff MB. Vena caval filters: a comprehensive review. *Blood* 2000;95:3669-3677. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10845895>.

227. Streiff MB. Vena caval filters: a review for intensive care specialists. *J Intensive Care Med* 2003;18:59-79. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15189653>.

228. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:409-415. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9459643>.

229. Elting LS, Escalante CP, Cooksley C, et al. Outcomes and cost of deep venous thrombosis among patients with cancer. *Arch Intern Med* 2004;164:1653-1661. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15302635>.

230. Getzen TM, Rectenwald JE. Inferior vena cava filters in the cancer patient: current use and indications. *J Natl Compr Canc Netw* 2006;4:881-888. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17020666>.

231. Millward SF, Grassi CJ, Kinney TB, et al. Reporting standards for inferior vena caval filter placement and patient follow-up: supplement for temporary and retrievable/optional filters. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:441-443. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15802441>.

232. Kim HS, Young MJ, Narayan AK, et al. A comparison of clinical outcomes with retrievable and permanent inferior vena cava filters. *J*

*Vasc Interv Radiol* 2008;19:393-399. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18295699>.

233. Nicholson W, Nicholson WJ, Tolerico P, et al. Prevalence of fracture and fragment embolization of Bard retrievable vena cava filters and clinical implications including cardiac perforation and tamponade. *Arch Intern Med* 2010;170:1827-1831. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20696949>.

234. Francis CW. Prevention of venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:4874-4880. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19704060>.

235. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. ENOXACAN Study Group. *Br J Surg* 1997;84:1099-1103. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9278651>.

236. Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, et al. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg* 2001;88:913-930. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11442521>.

237. DeBernardo RL, Perkins RB, Littell RD, et al. Low-molecular-weight heparin (dalteparin) in women with gynecologic malignancy. *Obstet Gynecol* 2005;105:1006-1011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15863537>.

238. Akl EA, Terrenato I, Barba M, et al. Low-molecular-weight heparin vs unfractionated heparin for perioperative thromboprophylaxis in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2008;168:1261-1269. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18574082>.

239. Couban S, Goodyear M, Burnell M, et al. Randomized placebo-controlled study of low-dose warfarin for the prevention of central venous catheter-associated thrombosis in patients with cancer. *J Clin*



Oncol 2005;23:4063-4069. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15767639>.

240. Karthaus M, Kretschmar A, Kroning H, et al. Dalteparin for prevention of catheter-related complications in cancer patients with central venous catheters: final results of a double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Oncol* 2006;17:289-296. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16317012>.

241. Verso M, Agnelli G, Bertoglio S, et al. Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism associated with central vein catheter: a double-blind, placebo-controlled, randomized study in cancer patients. *J Clin Oncol* 2005;23:4057-4062. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15767643>.

242. Young AM, Billingham LJ, Begum G, et al. Warfarin thromboprophylaxis in cancer patients with central venous catheters (WARP): an open-label randomised trial. *Lancet* 2009;373:567-574. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19217991>.

243. Khorana AA, Dalal M, Tangirala K, Miao R. Higher Incidence of Venous Thromboembolism in the Outpatient Versus the Inpatient Setting Among U.S. Cancer Patients [abstract]. *Blood* 2011;118:Abstract 674. Available at:

<http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/118/21/674>.

244. Martino MA, Borges E, Williamson E, et al. Pulmonary embolism after major abdominal surgery in gynecologic oncology. *Obstet Gynecol* 2006;107:666-671. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16507939>.

245. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002;346:975-980. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11919306>.

246. Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P, et al. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic

complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomized open-label study. *J Thromb Haemost* 2006;4:2384-2390. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16881934>.

247. Rana P, Levine MN. Prevention of thrombosis in ambulatory patients with cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:4885-4888. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19752331>.

248. Zangari M, Fink LM, Elice F, et al. Thrombotic events in patients with cancer receiving antiangiogenesis agents. *J Clin Oncol* 2009;27:4865-4873. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19704059>.

249. Gay F, Hayman SR, Lacy MQ, et al. Lenalidomide plus dexamethasone versus thalidomide plus dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma: a comparative analysis of 411 patients. *Blood* 2010;115:1343-1350. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008302>.

250. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11:29-37. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19853510>.

251. Celgene Corporation. Prescribing information: REVLIMID (lenalidomide) capsules. 2010. Available at:

<http://www.revlimid.com/wp-content/uploads/2013/11/PI.pdf>. Accessed September 16, 2014.

252. Celgene Corporation. Prescribing information: THALOMID® (thalidomide) Capsules 50 mg, 100 mg, 150 mg & 200 mg. 2010. Available at:

[http://www.thalomid.com/pdf/Thalomid\\_PI.pdf](http://www.thalomid.com/pdf/Thalomid_PI.pdf). Accessed September 16, 2014.

253. Palumbo A, Cavo M, Brinthen S, et al. Aspirin, Warfarin, or Enoxaparin Thromboprophylaxis in Patients With Multiple Myeloma Treated With Thalidomide: A Phase III, Open-Label, Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21282540>.
254. Larocca A, Cavallo F, Brinthen S, et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood* 2012;119:933-939; quiz 1093. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21835953>.
255. Kearney JC, Rossi S, Glinert K, Henry DH. Venous Thromboembolism (VTE) and Survival in a Cancer Chemotherapy Outpatient Clinic: A Retrospective Chart Review Validation of a VTE Predictive Model [abstract]. *Blood* 2009;114:Abstract 2503. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;114/2/2503>.
256. Price LH, Nguyen MB, Picozzi VJ, Kozarek RA. Portal vein thrombosis in pancreatic cancer: Natural history, risk factors, and implications for patient management [abstract]. *Proceedings of the Gastrointestinal Cancers Symposium 2010*:Abstract 143. Available at: <https://meetinglibrary.asco.org/content/1359-72>.
257. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol* 2009;10:943-949. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19726226>.
258. Riess H, Pelzer U, Opitz B, et al. A prospective, randomized trial of simultaneous pancreatic cancer treatment with enoxaparin and chemotherapy: Final results of the CONKO-004 trial [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl 15):Abstract 4033. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15\\_suppl/4033](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/4033).
259. Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, et al. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med* 2012;366:601-609. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22335737>.
260. Cohen AT, Nandini B, Wills JO, Ota S. VTE prophylaxis for the medical patient: where do we stand? - a focus on cancer patients. *Thromb Res* 2010;125 Suppl 2:S21-29. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20434000>.
261. Clarke-Pearson DL, Synan IS, Dodge R, et al. A randomized trial of low-dose heparin and intermittent pneumatic calf compression for the prevention of deep venous thrombosis after gynecologic oncology surgery. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1146-1153. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8475960>.
262. Ramirez JI, Vassiliu P, Gonzalez-Ruiz C, et al. Sequential compression devices as prophylaxis for venous thromboembolism in high-risk colorectal surgery patients: reconsidering American Society of Colorectal Surgeons parameters. *Am Surg* 2003;69:941-945. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14627252>.
263. Amaragiri SV, Lees TA. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD001484. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10908501>.
264. Cohen AT, Skinner JA, Warwick D, Brenkel I. The use of graduated compression stockings in association with fondaparinux in surgery of the hip. A multicentre, multinational, randomised, open-label, parallel-group comparative study. *J Bone Joint Surg Br* 2007;89:887-892. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17673580>.
265. Dennis M, Sandercock PA, Reid J, et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1958-1965. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19477503>.

266. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, et al. Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21422387>.
267. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:122-30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12814982>.
268. Kahn SR, Hirsch A, Shrier I. Effect of postthrombotic syndrome on health-related quality of life after deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2002;162:1144-1148. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12020185>.
269. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996;125:1-7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8644983>.
270. Comerota AJ, Aldridge SC. Thrombolytic therapy for deep venous thrombosis: a clinical review. *Can J Surg* 1993;36:359-364. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8370018>.
271. Goldhaber SZ, Meyerovitz MF, Green D, et al. Randomized controlled trial of tissue plasminogen activator in proximal deep venous thrombosis. *Am J Med* 1990;88:235-240. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2106783>.
272. Schweizer J, Kirch W, Koch R, et al. Short- and long-term results after thrombolytic treatment of deep venous thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1336-1343. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11028492>.
273. Turpie AG, Levine MN, Hirsh J, et al. Tissue plasminogen activator (rt-PA) vs heparin in deep vein thrombosis. Results of a randomized trial. *Chest* 1990;97:172S-175S. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2108855>.
274. Verhaeghe R, Besse P, Bounameaux H, Marbet GA. Multicenter pilot study of the efficacy and safety of systemic rt-PA administration in the treatment of deep vein thrombosis of the lower extremities and/or pelvis. *Thromb Res* 1989;55:5-11. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2506661>.
275. Watson LI, Armon MP. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD002783. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15495034>.
276. Mewissen MW, Seabrook GR, Meissner MH, et al. Catheter-directed thrombolysis for lower extremity deep venous thrombosis: report of a national multicenter registry. *Radiology* 1999;211:39-49. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10189452>.
277. Castaneda F, Li R, Young K, et al. Catheter-directed thrombolysis in deep venous thrombosis with use of reteplase: immediate results and complications from a pilot study. *J Vasc Interv Radiol* 2002;13:577-580. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12050297>.
278. Grunwald MR, Hofmann LV. Comparison of urokinase, alteplase, and reteplase for catheter-directed thrombolysis of deep venous thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 2004;15:347-352. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15064337>.
279. Razavi MK, Wong H, Kee ST, et al. Initial clinical results of tenecteplase (TNK) in catheter-directed thrombolytic therapy. *J Endovasc Ther* 2002;9:593-598. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12431142>.
280. Enden T, Klow NE, Sandvik L, et al. Catheter-directed thrombolysis vs. anticoagulant therapy alone in deep vein thrombosis: results of an open randomized, controlled trial reporting on short-term patency. *J Thromb Haemost* 2009;7:1268-1275. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19422443>.
281. Enden T, Haig Y, Klow NE, et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for

acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:31-38. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22172244>.

282. Kahn SR, Shapiro S, Wells PS, et al. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;383:880-888. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24315521>.

283. Kim HS, Preece SR, Black JH, et al. Safety of catheter-directed thrombolysis for deep venous thrombosis in cancer patients. *J Vasc Surg* 2008;47:388-394. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18241762>.

284. Di Nisio M, Ferrante N, De Tursi M, et al. Incidental venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Thromb Haemost* 2010;104:1049-1054. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20806119>.

285. Khorana AA, Streiff MB, Farge D, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in cancer: a consensus statement of major guidelines panels and call to action. *J Clin Oncol* 2009;27:4919-4926. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19720907>.

286. Akl EA, Vasireddi SR, Gunukula S, et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2:CD006649. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21328285>.

287. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, et al. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006;12:389-396. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17000884>.

288. Akl EA, Barba M, Rohilla S, et al. Anticoagulation for the long term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer.

*Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD006650. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18425959>.

289. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, et al. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *J Clin Oncol* 2004;22:1944-1948. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15143088>.

290. Lee AYY, Rickles FR, Julian JA, et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol* 2005;23:2123-2129. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15699480>.

291. Altinbas M, Coskun HS, Er O, et al. A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low-molecular-weight heparin in small cell lung cancer. *J Thromb Haemost* 2004;2:1266-1271. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15304029>.

292. Klerk CP, Smorenburg SM, Otten HM, et al. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol* 2005;23:2130-2135. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15699479>.

293. Akl EA, van Doormaal FF, Barba M, et al. Parenteral anticoagulation may prolong the survival of patients with limited small cell lung cancer: a Cochrane systematic review. *J Exp Clin Cancer Res* 2008;27:4. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18577254>.

294. Kovacs MJ, Kahn SR, Rodger M, 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). *J Thromb Haemost* 2007;5:1650-1653. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17488349>.

295. Leon L, Giannoukas AD, Dodd D, et al. Clinical significance of superficial vein thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;29:10-17. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15570265>.
296. van Weert H, Dolan G, Wichers I, et al. Spontaneous superficial venous thrombophlebitis: does it increase risk for thromboembolism? A historic follow-up study in primary care. *J Fam Pract* 2006;55:52-57. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16388768>.
297. Marchiori A, Verlato F, Sabbion P, et al. High versus low doses of unfractionated heparin for the treatment of superficial thrombophlebitis of the leg. A prospective, controlled, randomized study. *Haematologica* 2002;87:523-527. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12010667>.
298. A pilot randomized double-blind comparison of a low-molecular-weight heparin, a nonsteroidal anti-inflammatory agent, and placebo in the treatment of superficial vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2003;163:1657-1663. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12885680>.
299. Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, et al. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. *N Engl J Med* 2010;363:1222-1232. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20860504>.
300. Condat B, Pessione F, Hillaire S, et al. Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterology* 2001;120:490-497. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11159889>.
301. Dentali F, Ageno W, Witt D, et al. Natural history of mesenteric venous thrombosis in patients treated with vitamin K antagonists: a multi-centre, retrospective cohort study. *Thromb Haemost* 2009;102:501-504. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19718470>.
302. Hollingshead M, Burke CT, Mauro MA, et al. Transcatheter thrombolytic therapy for acute mesenteric and portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:651-661. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15872320>.
303. Kim HS, Patra A, Khan J, et al. Transhepatic catheter-directed thrombectomy and thrombolysis of acute superior mesenteric venous thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:1685-1691. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16371536>.
304. Sharma S, Texeira A, Texeira P, et al. Pharmacological thrombolysis in Budd Chiari syndrome: a single centre experience and review of the literature. *J Hepatol* 2004;40:172-180. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14672630>.
305. Smalberg JH, Spaander MV, Jie KS, et al. Risks and benefits of transcatheter thrombolytic therapy in patients with splanchnic venous thrombosis. *Thromb Haemost* 2008;100:1084-1088. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19132234>.
306. Garcia-Pagan JC, Heydtmann M, Raffa S, et al. TIPS for Budd-Chiari syndrome: long-term results and prognostic factors in 124 patients. *Gastroenterology* 2008;135:808-815. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18621047>.
307. Darwish Murad S, Plessier A, Hernandez-Guerra M, et al. Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome. *Ann Intern Med* 2009;151:167-175. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19652186>.
308. Eapen CE, Velissaris D, Heydtmann M, et al. Favourable medium term outcome following hepatic vein recanalisation and/or transjugular intrahepatic portosystemic shunt for Budd Chiari syndrome. *Gut* 2006;55:878-884. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16174658>.
309. Mancuso A, Fung K, Mela M, et al. TIPS for acute and chronic Budd-Chiari syndrome: a single-centre experience. *J Hepatol*

2003;38:751-754. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12763367>.

310. Perello A, Garcia-Pagan JC, Gilabert R, et al. TIPS is a useful long-term derivative therapy for patients with Budd-Chiari syndrome uncontrolled by medical therapy. *Hepatology* 2002;35:132-139.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11786969>.

311. Rossle M, Olschewski M, Siegerstetter V, et al. The Budd-Chiari syndrome: outcome after treatment with the transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Surgery* 2004;135:394-403. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15041963>.

312. Hemming AW, Langer B, Greig P, et al. Treatment of Budd-Chiari syndrome with portosystemic shunt or liver transplantation. *Am J Surg* 1996;171:176-180; discussion 180-171. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8554136>.

313. Zeitoun G, Escolano S, Hadengue A, et al. Outcome of Budd-Chiari syndrome: a multivariate analysis of factors related to survival including surgical portosystemic shunting. *Hepatology* 1999;30:84-89.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10385643>.

314. Panis Y, Belghiti J, Valla D, et al. Portosystemic shunt in Budd-Chiari syndrome: long-term survival and factors affecting shunt patency in 25 patients in Western countries. *Surgery* 1994;115:276-281.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8128351>.

315. Pisani-Ceretti A, Intra M, Prestipino F, et al. Surgical and radiologic treatment of primary Budd-Chiari syndrome. *World J Surg* 1998;22:48-53; discussion 53-44. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9465761>.

316. Slakey DP, Klein AS, Venbrux AC, Cameron JL. Budd-Chiari syndrome: current management options. *Ann Surg* 2001;233:522-527.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11303134>.

317. Darwish Murad S, Valla DC, de Groen PC, et al. Determinants of survival and the effect of portosystemic shunting in patients with Budd-Chiari syndrome. *Hepatology* 2004;39:500-508. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14768004>.

318. Perez-Ayuso RM, Valderrama S, Espinoza M, et al. Endoscopic band ligation versus propranolol for the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients with high risk esophageal varices. *Ann Hepatol* 2010;9:15-22. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20308718>.

319. Lay CS, Tsai YT, Lee FY, et al. Endoscopic variceal ligation versus propranolol in prophylaxis of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:413-419. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16509867>.

320. Schepke M, Kleber G, Nurnberg D, et al. Ligation versus propranolol for the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 2004;40:65-72. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15239087>.

321. Psilopoulos D, Galanis P, Goulas S, et al. Endoscopic variceal ligation vs. propranolol for prevention of first variceal bleeding: a randomized controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:1111-1117. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16148558>.

322. Sarin SK, Wadhawan M, Agarwal SR, et al. Endoscopic variceal ligation plus propranolol versus endoscopic variceal ligation alone in primary prophylaxis of variceal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2005;100:797-804. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15784021>.

323. Sarin SK, Gupta N, Jha SK, et al. Equal efficacy of endoscopic variceal ligation and propranolol in preventing variceal bleeding in patients with noncirrhotic portal hypertension. *Gastroenterology* 2010;139:1238-1245. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20547163>.

324. Funakoshi N, Segalas-Largey F, Duny Y, et al. Benefit of combination beta-blocker and endoscopic treatment to prevent variceal rebleeding: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2010;16:5982-5992. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21157975>.
325. Goldhaber SZ. Thrombolytic therapy for patients with pulmonary embolism who are hemodynamically stable but have right ventricular dysfunction: pro. *Arch Intern Med* 2005;165:2197-2199; discussion 2204-2195. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16246980>.
326. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, et al. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002;347:1143-1150. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12374874>.
327. Ashton RW, Daniels CE, Ryu JH. Thrombolytic therapy in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003;348:357-359; author reply 357-359. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12540653>.
328. Thabut G, Logeart D. Thrombolysis for pulmonary embolism in patients with right ventricular dysfunction: con. *Arch Intern Med* 2005;165:2200-2203. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16246981>.
329. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *JAMA* 2014;311:2414-2421. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24938564>.
330. Dong BR, Hao Q, Yue J, et al. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD004437. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19588357>.
331. Tardy B, Venet C, Zeni F, et al. Short term effect of recombinant tissue plasminogen activator in patients with hemodynamically stable acute pulmonary embolism: results of a meta-analysis involving 464 patients. *Thromb Res* 2009;124:672-677. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19493561>.
332. Agnelli G, Becattini C, Kirschstein T. Thrombolysis vs heparin in the treatment of pulmonary embolism: a clinical outcome-based meta-analysis. *Arch Intern Med* 2002;162:2537-2541. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12456225>.
333. Thabut G, Thabut D, Myers RP, et al. Thrombolytic therapy of pulmonary embolism: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1660-1667. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12427420>.
334. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation* 2004;110:744-749. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15262836>.
335. Aklog L, Williams CS, Byrne JG, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolectomy: a contemporary approach. *Circulation* 2002;105:1416-1419. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11914247>.
336. Leacche M, Unic D, Goldhaber SZ, et al. Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:1018-1023. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15867775>.
337. Thistlethwaite PA, Kemp A, Du L, et al. Outcomes of pulmonary endarterectomy for treatment of extreme thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:307-313. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16434258>.
338. Bates SM, Weitz JI. Coagulation assays. *Circulation* 2005;112:53-60. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16043649>.
339. Bates SM, Weitz JI, Johnston M, et al. Use of a fixed activated partial thromboplastin time ratio to establish a therapeutic range for

unfractionated heparin. Arch Intern Med 2001;161:385-391. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11176764>.

340. Raschke R, Hirsh J, Guidry JR. Suboptimal monitoring and dosing of unfractionated heparin in comparative studies with low-molecular-weight heparin. Ann Intern Med 2003;138:720-723. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12729426>.

341. How to validate heparin sensitivity of the aPPT. College of American Pathologists, CAP Today; 2004. Available at: <http://www.cap.org>. Accessed February 11, 2011.

342. Nutescu EA, Spinler SA, Wittkowsky A, Dager WE. Low-molecular-weight heparins in renal impairment and obesity: available evidence and clinical practice recommendations across medical and surgical settings. Ann Pharmacother 2009;43:1064-1083. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19458109>.

343. GlaxoSmithKline. Prescribing Information: Argatroban injection. 2009. Available at: <http://www.gsksource.com/gskprm/htdocs/documents/ARGATROBAN.PDF>. Accessed September 16, 2014.

344. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Prescribing Information: PRADAXA® (dabigatran etexilate mesylate) capsules for oral use. 2012. Available at: <http://bidocs.boehringer-ingelheim.com/BIWebAccess/ViewServlet.ser?docBase=renetnt&folderPath=/Prescribing%20Information/Pis/Pradaxa/Pradaxa.pdf>. Accessed September 16, 2014.

345. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. Thromb Haemost 2010;103:1116-1127. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20352166>.

346. Institute for Safe Medication Practices. QuarterWatch Monitoring FDA MedWatch Reports: Signals for Dabigatran and Metoclopramide.

2012. Available at: <http://www.ismp.org/quarterwatch/pdfs/2011Q1.pdf>. Accessed September 16, 2014.

347. Harper P, Young L, Merriman E. Bleeding risk with dabigatran in the frail elderly. N Engl J Med 2012;366:864-866. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22375994>.

348. Poller L, Keown M, Ibrahim S, et al. An international multicenter randomized study of computer-assisted oral anticoagulant dosage vs. medical staff dosage. J Thromb Haemost 2008;6:935-943. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18489430>.

349. Gosselin RC, Dager WE, King JH, et al. Effect of direct thrombin inhibitors, bivalirudin, lepirudin, and argatroban, on prothrombin time and INR values. Am J Clin Pathol 2004;121:593-599. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15080313>.

350. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A. Bivalirudin. Thromb Haemost 2008;99:830-839. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18449412>.

351. Crowther MA, Warkentin TE. Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents. Blood 2008;111:4871-4879. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18309033>.

352. APP Pharmaceuticals, LLC. Prescribing information: Protamine sulfate injection, USP. 2008. Available at: [http://editor.fresenius-kabi.us/Pis/Protamine\\_Inj\\_45848E\\_Jan\\_08.pdf](http://editor.fresenius-kabi.us/Pis/Protamine_Inj_45848E_Jan_08.pdf). Accessed September 16, 2014.

353. Park KW. Protamine and protamine reactions. Int Anesthesiol Clin 2004;42:135-145. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15205644>.

354. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest



2008;133:160S-198S. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18574265>.

355. Makris M, van Veen JJ, Maclean R. Warfarin anticoagulation reversal: management of the asymptomatic and bleeding patient. *J Thromb Thrombolysis* 2010;29:171-181. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19882303>.

356. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e152S-184S. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22315259>.

357. Crowther MA, Ageno W, Garcia D, et al. Oral vitamin K versus placebo to correct excessive anticoagulation in patients receiving warfarin: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:293-300. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19258557>.

358. Lubetsky A, Yonath H, Olchovsky D, et al. Comparison of oral vs intravenous phytonadione (vitamin K1) in patients with excessive anticoagulation: a prospective randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2003;163:2469-2473. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14609783>.

359. Burbury KL, Milner A, Snooks B, et al. Short-term warfarin reversal for elective surgery--using low-dose intravenous vitamin K: safe, reliable and convenient\*. *Br J Haematol* 2011;154:626-634. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21751986>.

360. Sarode R, Milling TJ, Jr., Refaai MA, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation* 2013;128:1234-1243. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23935011>.

361. Warkentin TE, Crowther MA. Reversing anticoagulants both old and new. *Can J Anaesth* 2002;49:S11-25. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12557411>.

362. Vigue B. Bench-to-bedside review: Optimising emergency reversal of vitamin K antagonists in severe haemorrhage - from theory to practice. *Crit Care* 2009;13:209. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19486503>.

363. Ilyas C, Beyer GM, Dutton RP, et al. Recombinant factor VIIa for warfarin-associated intracranial bleeding. *J Clin Anesth* 2008;20:276-279. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18617125>.

364. Schulman S, Bijsterveld NR. Anticoagulants and their reversal. *Transfus Med Rev* 2007;21:37-48. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17174219>.

365. Riegert-Johnson DL, Volcheck GW. The incidence of anaphylaxis following intravenous phytonadione (vitamin K1): a 5-year retrospective review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:400-406. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12392385>.

366. Ehrlich HJ, Henzl MJ, Gomperts ED. Safety of factor VIII inhibitor bypass activity (FEIBA): 10-year compilation of thrombotic adverse events. *Haemophilia* 2002;8:83-90. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11952842>.

367. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2005;352:777-785. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15728810>.

368. Bijsterveld NR, Moons AH, Boekholdt SM, et al. Ability of recombinant factor VIIa to reverse the anticoagulant effect of the pentasaccharide fondaparinux in healthy volunteers. *Circulation* 2002;106:2550-2554. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12427650>.

369. Elmer J, Wittels KA. Emergency reversal of pentasaccharide anticoagulants: a systematic review of the literature. *Transfus Med* 2012;22:108-115. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22171588>.

370. Lisman T, Bijsterveld NR, Adelmeijer J, et al. Recombinant factor VIIa reverses the in vitro and ex vivo anticoagulant and profibrinolytic effects of fondaparinux. *J Thromb Haemost* 2003;1:2368-2373.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14629471>.

371. Levi M, Bijsterveld NR, Keller TT. Recombinant factor VIIa as an antidote for anticoagulant treatment. *Semin Hematol* 2004;41:65-69.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14872424>.

372. Vavra KA, Lutz MF, Smythe MA. Recombinant factor VIIa to manage major bleeding from newer parenteral anticoagulants. *Ann Pharmacother* 2010;44:718-726. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20233918>.

373. Young G, Yonekawa KE, Nakagawa PA, et al. Recombinant activated factor VII effectively reverses the anticoagulant effects of heparin, enoxaparin, fondaparinux, argatroban, and bivalirudin ex vivo as measured using thromboelastography. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007;18:547-553. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17762530>.

374. Diehl KH, Romisch J, Hein B, et al. Investigation of activated prothrombin complex concentrate as potential hirudin antidote in animal models. *Haemostasis* 1995;25:182-192. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7557657>.

375. Elg M, Carlsson S, Gustafsson D. Effect of activated prothrombin complex concentrate or recombinant factor VIIa on the bleeding time and thrombus formation during anticoagulation with a direct thrombin inhibitor. *Thromb Res* 2001;101:145-157. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11228338>.

376. Sorensen B, Ingerslev J. A direct thrombin inhibitor studied by dynamic whole blood clot formation. Haemostatic response to ex-vivo addition of recombinant factor VIIa or activated prothrombin complex concentrate. *Thromb Haemost* 2006;96:446-453. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17003921>.

377. Bhagirath VC, O'Malley L, Crowther MA. Management of bleeding complications in the anticoagulated patient. *Semin Hematol* 2011;48:285-294. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22000094>.

378. Benz K, Nauck MA, Bohler J, Fischer KG. Hemofiltration of recombinant hirudin by different hemodialyzer membranes: implications for clinical use. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:470-476. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17699453>.

379. Bove CM, Casey B, Marder VJ. DDAVP reduces bleeding during continued hirudin administration in the rabbit. *Thromb Haemost* 1996;75:471-475. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8701410>.

380. Frank RD, Farber H, Lanzmich R, et al. In vitro studies on hirudin elimination by haemofiltration: comparison of three high-flux membranes. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1957-1963. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12401853>.

381. Frank RD, Farber H, Stefanidis I, et al. Hirudin elimination by hemofiltration: a comparative in vitro study of different membranes. *Kidney Int Suppl* 1999:S41-45. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10560804>.

382. Koster A, Buz S, Krabatsch T, et al. Effect of modified ultrafiltration on bivalirudin elimination and postoperative blood loss after on-pump coronary artery bypass grafting: assessment of different filtration strategies. *J Card Surg* 2008;23:655-658. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18793221>.

383. Willey ML, de Denus S, Spinler SA. Removal of lepirudin, a recombinant hirudin, by hemodialysis, hemofiltration, or plasmapheresis. *Pharmacotherapy* 2002;22:492-499. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11939684>.
384. sanofi-aventis US, LLC. Prescribing Information: DDAVP injection (desmopressin acetate). 2007. Available at: [http://products.sanofi-aventis.us/DDAVP\\_IV/DDAVP\\_IV.pdf](http://products.sanofi-aventis.us/DDAVP_IV/DDAVP_IV.pdf). Accessed September 16, 2014.
385. Mannucci PM, Bettega D, Cattaneo M. Patterns of development of tachyphylaxis in patients with haemophilia and von Willebrand disease after repeated doses of desmopressin (DDAVP). *Br J Haematol* 1992;82:87-93. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1419807>.
386. Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:259-268. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20214409>.
387. Warkentin TE, Margetts P, Connolly SJ, et al. Recombinant factor VIIa (rFVIIa) and hemodialysis to manage massive dabigatran-associated postcardiac surgery bleeding. *Blood* 2012;119:2172-2174. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22383791>.
388. Marlu R, Hodaj E, Paris A, et al. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban. A randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 2012;108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22627883>.
389. Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA, et al. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *Am J Hematol* 2012;87 Suppl 1:S141-145. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22473649>.
390. Nutescu EA, Dager WE, Kalus JS, et al. Management of bleeding and reversal strategies for oral anticoagulants: clinical practice considerations. *Am J Health Syst Pharm* 2013;70:1914-1929. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24128967>.
391. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011;124:1573-1579. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21900088>.
392. Godier A, Miclot A, Le Bonniec B, et al. Evaluation of prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII to reverse rivaroxaban in a rabbit model. *Anesthesiology* 2012;116:94-102. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22042412>.
393. Ghanny S, Warkentin TE, Crowther MA. Reversing anticoagulant therapy. *Curr Drug Discov Technol* 2012;9:143-149. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22023256>.
394. Streiff MB. Long-term therapy of venous thromboembolism in cancer patients. *J Natl Compr Canc Netw* 2006;4:903-910. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17020668>.
395. Merli G, Spiro TE, Olsson CG, et al. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med* 2001;134:191-202. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11177331>.
396. Carrier M, Le Gal G, Cho R, et al. Dose escalation of low molecular weight heparin to manage recurrent venous thromboembolic events despite systemic anticoagulation in cancer patients. *J Thromb Haemost* 2009;7:760-765. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19245418>.
397. Schwarz UI, Ritchie MD, Bradford Y, et al. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med*

2008;358:999-991008. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18322281>.

398. Teefy AM, Martin JE, Kovacs MJ. Warfarin resistance due to sulfasalazine. *Ann Pharmacother* 2000;34:1265-1268. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11098339>.

399. Luk C, Wells PS, Anderson D, Kovacs MJ. Extended outpatient therapy with low molecular weight heparin for the treatment of recurrent venous thromboembolism despite warfarin therapy. *Am J Med* 2001;111:270-273. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11566456>.

400. Anderson JA, Saenko EL. Heparin resistance. *Br J Anaesth* 2002;88:467-469. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12066718>.

401. Valsami S, Asmis LM. A brief review of 50 years of perioperative thrombosis and hemostasis management. *Semin Hematol* 2013;50:79-87. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24216167>.

402. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e495S-530S. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22315270>.

403. Andreescu AC, Possidente C, Hsieh M, Cushman M. Evaluation of a pharmacy-based surveillance program for heparin-induced thrombocytopenia. *Pharmacotherapy* 2000;20:974-980. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10939559>.

404. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995;332:1330-1335. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7715641>.

405. Arepally GM, Ortel TL. Heparin-induced thrombocytopenia. *Annu Rev Med* 2010;61:77-90. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20059332>.

406. Greinacher A, Farnet B, Kroll H, et al. Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis. A retrospective analysis of 408 patients. *Thromb Haemost* 2005;94:132-135. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16113796>.

407. Warkentin TE, Roberts RS, Hirsh J, Kelton JG. Heparin-induced skin lesions and other unusual sequelae of the heparin-induced thrombocytopenia syndrome: a nested cohort study. *Chest* 2005;127:1857-1861. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15888871>.

408. Opatry L, Warner MN. Risk of thrombosis in patients with malignancy and heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2004;76:240-244. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15224359>.

409. Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer, thrombosis and heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Res* 2007;120 Suppl 2:137-140. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18023709>.

410. Prandoni P, Siragusa S, Girolami B, Fabris F. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Blood* 2005;106:3049-3054. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16030191>.

411. Morris TA, Castrejon S, Devendra G, Gamst AC. No difference in risk for thrombocytopenia during treatment of pulmonary embolism and deep venous thrombosis with either low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin: a metaanalysis. *Chest* 2007;132:1131-1139. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17646239>.

412. Levine RL, McCollum D, Hursting MJ. How frequently is venous thromboembolism in heparin-treated patients associated with heparin-

induced thrombocytopenia? Chest 2006;130:681-687. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16963663>.

413. Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. Blood 2005;106:2710-2715. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15985543>.

414. Pouplard C, May MA, Iochmann S, et al. Antibodies to platelet factor 4-heparin after cardiopulmonary bypass in patients anticoagulated with unfractionated heparin or a low-molecular-weight heparin: clinical implications for heparin-induced thrombocytopenia. Circulation 1999;99:2530-2536. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10330384>.

415. Greinacher A, Alban S, Omer-Adam MA, et al. Heparin-induced thrombocytopenia: a stoichiometry-based model to explain the differing immunogenicities of unfractionated heparin, low-molecular-weight heparin, and fondaparinux in different clinical settings. Thromb Res 2008;122:211-220. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18262226>.

416. Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia. J Thromb Haemost 2009;7 Suppl 1:9-12. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19630757>.

417. Crowther MA, Cook DJ, Albert M, et al. The 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia in medical-surgical intensive care unit patients. J Crit Care 2010;25:287-293. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20149589>.

418. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, et al. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. J Thromb Haemost 2006;4:759-765. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16634744>.

419. Warkentin TE, Aird WC, Rand JH. Platelet-endothelial interactions: sepsis, HIT, and antiphospholipid syndrome. Hematology Am Soc

Hematol Educ Program 2003:497-519. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14633796>.

420. Pouplard C, Gueret P, Fouassier M, et al. Prospective evaluation of the '4Ts' score and particle gel immunoassay specific to heparin/PF4 for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. J Thromb Haemost 2007;5:1373-1379. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17362241>.

421. Cuker A, Arepally G, Crowther MA, et al. The HIT Expert Probability (HEP) Score: a novel pre-test probability model for heparin-induced thrombocytopenia based on broad expert opinion. J Thromb Haemost 2010;8:2642-2650. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20854372>.

422. Lewis BE, Wallis DE, Berkowitz SD, et al. Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. Circulation 2001;103:1838-1843. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11294800>.

423. Lewis BE, Wallis DE, Leya F, et al. Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. Arch Intern Med 2003;163:1849-1856. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12912723>.

424. Begelman SM, Baghdasarian SB, Singh IM, et al. Argatroban anticoagulation in intensive care patients: effects of heart failure and multiple organ system failure. J Intensive Care Med 2008;23:313-320. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18701526>.

425. Kiser TH, Jung R, MacLaren R, Fish DN. Evaluation of diagnostic tests and argatroban or lepirudin therapy in patients with suspected heparin-induced thrombocytopenia. Pharmacotherapy 2005;25:1736-1745. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16305293>.

426. Reichert MG, MacGregor DA, Kincaid EH, Dolinski SY. Excessive argatroban anticoagulation for heparin-induced thrombocytopenia. Ann

Pharmacother 2003;37:652-654. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12708939>.

427. The Medicines Company. Prescribing information: ANGIOMAX® (bivalirudin) for injection, for intravenous use. 2010. Available at:  
[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/020873s023lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/020873s023lbl.pdf). Accessed September 16, 2014.

428. Francis JL, Drexler A, Gwyn G, Moroos R. Successful Use of Bivalirudin in the Treatment of Patients Suspected, or at Risk of, Heparin-Induced Thrombocytopenia [abstract]. Blood 2004;104:Abstract 4077. Available at:  
<http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;104/11/4077>.

429. Kiser TH, Fish DN. Evaluation of bivalirudin treatment for heparin-induced thrombocytopenia in critically ill patients with hepatic and/or renal dysfunction. Pharmacotherapy 2006;26:452-460. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16553502>.

430. Kiser TH, Burch JC, Klem PM, Hassell KL. Safety, efficacy, and dosing requirements of bivalirudin in patients with heparin-induced thrombocytopenia. Pharmacotherapy 2008;28:1115-1124. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18752382>.

431. Wester JPJ, Leyte A, Oudemans-van Straaten HM, et al. Low-dose fondaparinux in suspected heparin-induced thrombocytopenia in the critically ill. Neth J Med 2007;65:101-108. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17387236>.

432. Warkentin TE. Fondaparinux versus direct thrombin inhibitor therapy for the management of heparin-induced thrombocytopenia (HIT)--bridging the River Coumarin. Thromb Haemost 2008;99:2-3. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18217128>.

433. Blackmer AB, Oertel MD, Valgus JM. Fondaparinux and the management of heparin-induced thrombocytopenia: the journey

continues. Ann Pharmacother 2009;43:1636-1646. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19737996>.

434. Grouzi E, Kyriakou E, Panagou I, Spiliotopoulou I. Fondaparinux for the treatment of acute heparin-induced thrombocytopenia: a single-center experience. Clin Appl Thromb Hemost 2010;16:663-667. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19825921>.

435. Lobo B, Finch C, Howard A, Minhas S. Fondaparinux for the treatment of patients with acute heparin-induced thrombocytopenia. Thromb Haemost 2008;99:208-214. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18217156>.

436. Chong BH, Chong JJH. Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux. Clin Adv Hematol Oncol 2010;8:63-65. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20351686>.

437. Ratuapli SK, Bobba B, Zafar H. Heparin-induced thrombocytopenia in a patient treated with fondaparinux. Clin Adv Hematol Oncol 2010;8:61-65. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20351685>.

438. Rota E, Bazzan M, Fantino G. Fondaparinux-related thrombocytopenia in a previous low-molecular-weight heparin (LMWH)-induced heparin-induced thrombocytopenia (HIT). Thromb Haemost 2008;99:779-781. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18392338>.

439. Warkentin TE, Maurer BT, Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux. N Engl J Med 2007;356:2653-2655. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17582083>.

440. Srinivasan AF, Rice L, Bartholomew JR, et al. Warfarin-induced skin necrosis and venous limb gangrene in the setting of heparin-induced thrombocytopenia. Arch Intern Med 2004;164:66-70. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14718324>.

441. Warkentin TE, Greinacher A, Craven S, et al. Differences in the clinically effective molar concentrations of four direct thrombin inhibitors explain their variable prothrombin time prolongation. *Thromb Haemost* 2005;94:958-964. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16363236>.

442. Arpino PA, Demirjian Z, Van Cott EM. Use of the chromogenic factor X assay to predict the international normalized ratio in patients transitioning from argatroban to warfarin. *Pharmacotherapy* 2005;25:157-164. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15767231>.

443. Austin JH, Stearns CR, Winkler AM, Paciullo CA. Use of the chromogenic factor x assay in patients transitioning from argatroban to warfarin therapy. *Pharmacotherapy* 2012;32:493-501. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22511112>.

444. Noble S. Management of venous thromboembolism in the palliative care setting. *Int J Palliat Nurs* 2007;13:574-579. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18399382>.

Discussion  
update in  
progress