



National Comprehensive
Cancer Network®

NCCN肿瘤学临床实践指南（NCCN指南®）

癌症相关的静脉血栓栓塞症

2019年第1版—2019年2月28日

Continue

[NCCN.org](https://www.nccn.org)



[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 \(HIT-1\)](#)

[内脏静脉血栓形成 \(SPVT-1\)](#)

[癌症患者的VTE危险因素 \(VTE-A\)](#)

[预防性或治疗性抗凝治疗的禁忌证和
物理预防的禁忌症 \(VTE-B\)](#)

[化疗诱导的血小板减少症患者VTE抗凝管理 \(VTE-C\)](#)

[住院/门诊患者的预防性抗凝治疗 \(VTE-D\)](#)

[静脉血栓栓塞症的治疗性抗凝 \(VTE-E\)](#)

[抗凝逆转 \(VTE-F\)](#)

[决定不予治疗考虑的因素 \(VTE-G\)](#)

[治疗性抗凝失败 \(VTE-H\)](#)

[溶栓剂 \(VTE-I\)](#)

[溶栓治疗的适应症和禁忌症 \(VTE-J\)](#)

[围手术期抗凝的管理以及抗血栓形成治疗 \(PMA-1\)](#)

[出血风险评估表 \(PMA-A\)](#)

[动脉与静脉血栓的血栓栓塞风险评估表 \(PMA-B\)](#)

[围手术期抗凝管理指南 \(PMA-C\)](#)

[讨论](#)

临床试验： NCCN认为，任何癌症患者的最佳管理都在临床试验中。特别鼓励参与临床试验。在NCCN会员机构在线查找临床试验，请单击此处：nccn.org/clinical_trials/clinicians.aspx。

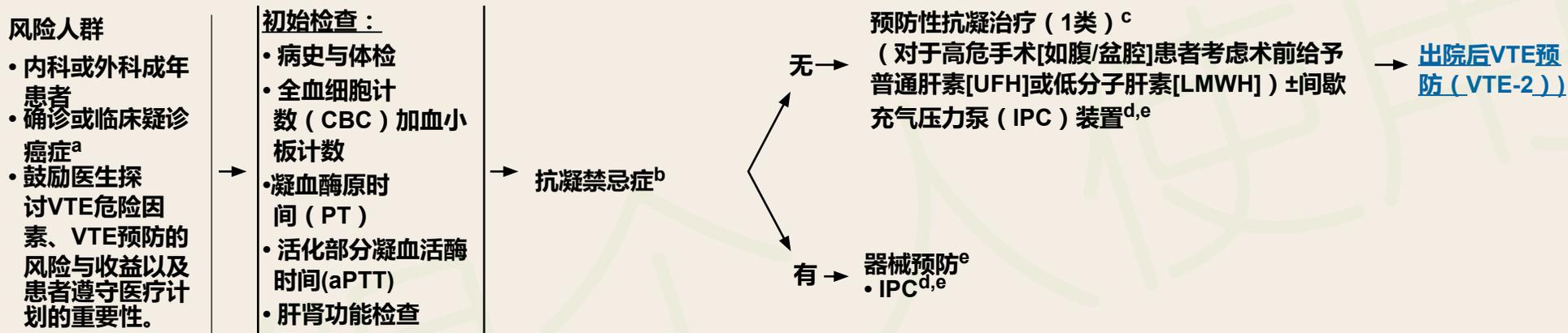
NCCN证据和共识类别： 所有建议除非另有说明，否则为2A类。参见参见NCCN证据和共识类别。

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。任何试图应用或参考NCCN指南的临床医生均应在具体的临床情况下进行独立的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明确的书面许可不得以任何形式转载。©2019.

住院患者的静脉血栓栓塞症预防

检查

初始预防



^a 参见癌症患者的VTE危险因素 (VTE-A)。

^b 参见预防性或治疗性抗凝治疗的禁忌症 (VTE-B)。参见化疗诱导的血小板减少症患者VTE抗凝治疗的管理 (VTE-C)。

^c 探讨VTE预防以及药物和物理预防VTE的风险/收益。推荐采用系统的方法对患者进行风险评估。强烈鼓励协会机构实施最佳实践方案来监控医生和患者对VTE预防的依从性。参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, IPC显著降低深静脉血栓形成 (DVT) 并且皮肤并发症较低。(Dennis M, 等。间歇充气压力泵降低卒中患者深静脉血栓形成风险的有效性 (CLOTS 3): 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有效性 (CLOTS 试验1): 一项多中心、随机对照试验。Lancet 2009; 373:1958-1965。)

^e 大多数数据来自手术或中风患者; 这是对内科人群的推断。参见物理预防的禁忌症 (VTE-B)。

注意: 除非另有说明, 否则所有推荐均是2A类。
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。

在出院后以及有风险的不卧床肿瘤患者VTE的预防^a

风险人群

- 内科或外科成年患者
- 确诊为癌症
- 患者在住院期间接受了VTE预防
- 计划出院的癌症住院患者
- 有风险的门诊患者
- 鼓励医生探讨VTE危险因素、VTE预防的风险与收益以及患者遵守医疗计划的重要性。

外科肿瘤患者

对于高危腹或盆腔癌症手术患者，推荐在术后4周内进行院外初级VTE预防^f
[参见住院/门诊患者预防性抗凝治疗 \(VTE-D\)](#)

内科肿瘤患者

接受沙利度胺、来那度胺或泊马度胺的多发性骨髓瘤患者：

- 高危：推荐用抗凝剂进行VTE预防^g
- 低危：推荐阿司匹林^g

其他门诊条件的患者

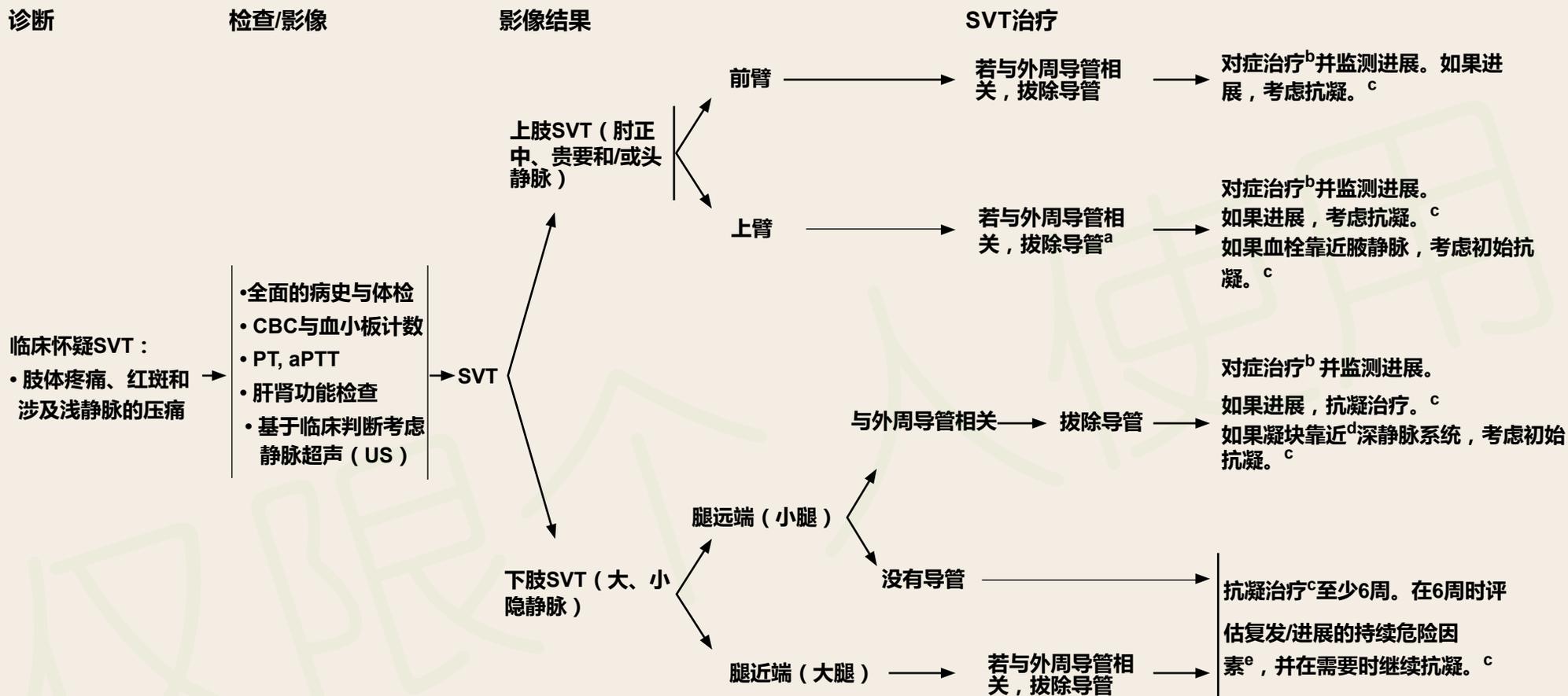
- 不推荐在临床试验情况外进行常规VTE预防

^a [参见有肿瘤负荷的癌症患者VTE的危险因素 \(VTE-A\)](#)

^f 高危腹/盆腔癌症手术患者包括接受手术的胃肠恶性肿瘤患者、既往有VTE史、麻醉时间超过两小时、卧床休息≥4天、晚期疾病以及年龄大于60岁的患者。

^g 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≥480mg）或多柔比星或多药化疗或有≥2个特定的或骨髓瘤危险因素的骨髓瘤患者（[见癌症患者VTE危险因素\[VTE-A2/3\]](#)），推荐的预防措施是LMWH（依诺肝素40mg或其等效剂量，皮下注射，q24h）或华法林（调整至国际标准化比值[INR]2-3）。对于有≤1个特定的或骨髓瘤危险因素的low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VTE预防。

注意：除非另有说明，否则所有推荐均是2A类。
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。



a 对于与PICC导管相关的SVT患者，可能不必去除导管，特别是如果患者接受抗凝治疗和/或症状缓解。

b 对症治疗包括热敷、非甾体抗炎药（NSAIDs）和抬高（肢体）。

c SVT的抗凝治疗应使用治疗量。参见[静脉血栓栓塞症的治疗性抗凝（VTE-E）](#)。

d “靠近”定义为大约3cm内。

e 对于有血栓复发/进展危险因素的患者，推荐使用更长时间的抗凝治疗。血栓复发/进展的危险因素包括：血栓相关症状，特别是如果治疗后不能缓解；存在多个血栓和/或与导管无关的血栓；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；和正在接受积极的癌症治疗，特别是如果治疗与VTE风险增加有关。

注意：除非另有说明，否则所有推荐均是2A类。
 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。

诊断 检查/影像 影像结果 其他影像学 DVT的治疗

临床怀疑DVT：
• 单侧肢体肿胀
• 四肢迟钝
• 四肢疼痛
• 不明原因的顽固性小腿痉挛
• 面部、颈部或锁骨上间隙肿胀
• 导管失去功能（如果当前有导管，参见导管相关的DVT[DVT-3]）

- 全面的病史与体检
- CBC与血小板计数
- PT, aPTT
- 肝肾功能检查
- 静脉US^a

DVT阳性

[见治疗 \(DVT-2\)](#)

阴性或不确定

临床仍怀疑DVT

是

否

静脉显像：
• 复查静脉超声
• 强化CT扫描
• 强化磁共振静脉血管成像（MRV）

DVT阳性

阴性

- 再确认
- 评估其他原因

偶发的DVT

- 如果尚未进行：
- 全面的病史与体检
 - CBC与血小板计数
 - PT, aPTT
 - 肝肾功能检查
 - 静脉超声^b

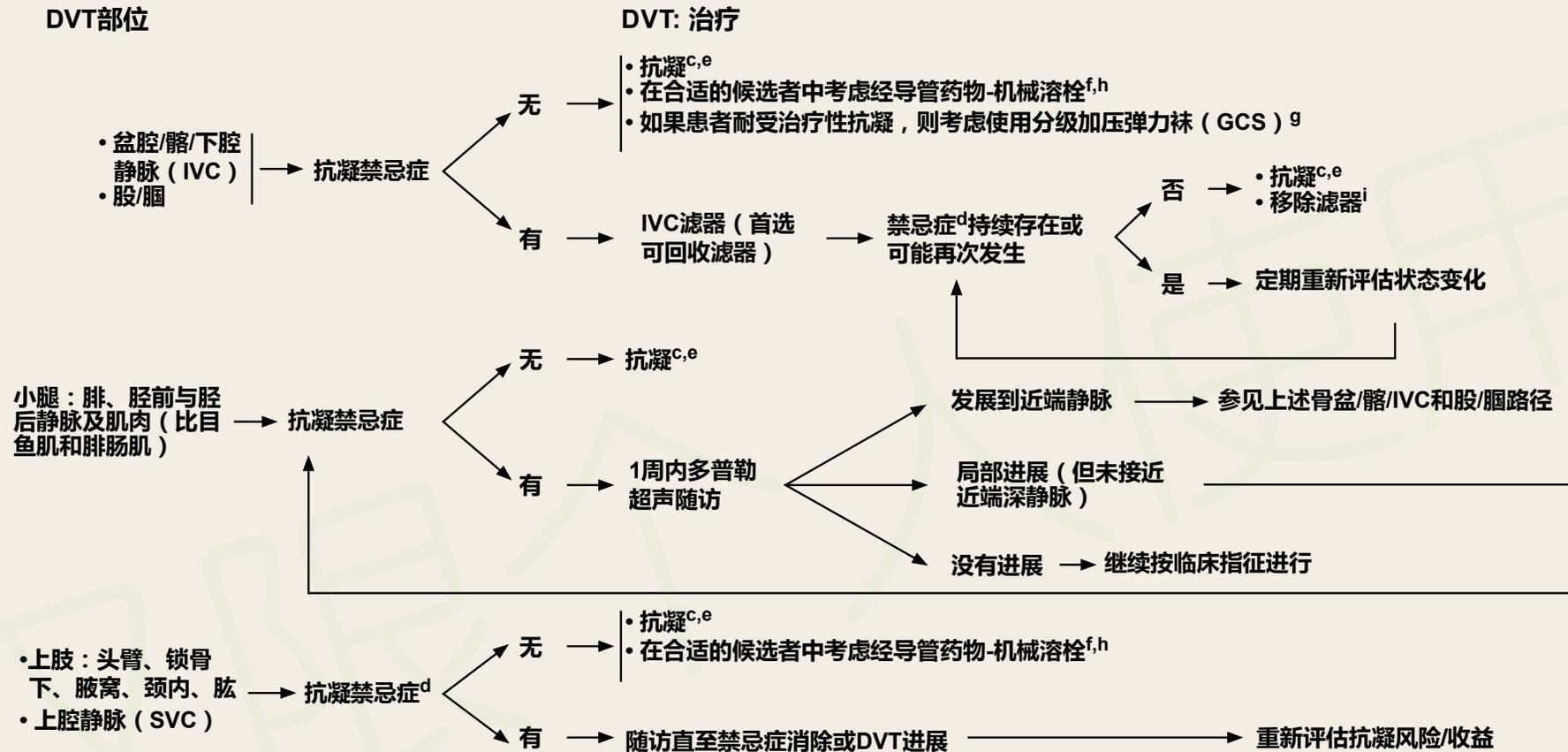
[见治疗 \(DVT-2\)](#)

a 在高度怀疑DVT且没有禁忌症的情况下，考虑在等待影像结果的同时开始早期抗凝治疗。

b 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。

注意：除非另有说明，否则所有推荐均是2A类。

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。



^c 参见静脉血栓栓塞症的治疗性抗凝 (VTE-E)。

^d 参见预防性或治疗性抗凝治疗的禁忌症 (VTE-B)。
参见化疗诱导的血小板减少症患者VTE抗凝治疗的管理 (VTE-C)。

^e 如果在实施推荐的抗凝治疗时VTE扩展或出现新的VTE, 参见治疗性抗凝失败 (VTE-H)。

^f 治疗方案的选择应基于学会机构的专业知识/偏好并与结合介入放射学或血管外科同事的意见。见溶栓剂 (VTE-I)。合适的候选者可能包括: 对抗凝治疗无效的患者, 有截肢风险的患者, 以及严重难治性近端血栓形成患者。候选者必须具有低出血风险。

^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, 等。加压长筒袜预防血栓后综合征: 一项随机安慰剂对照试验。Lancet 2014; 383:880-888)。

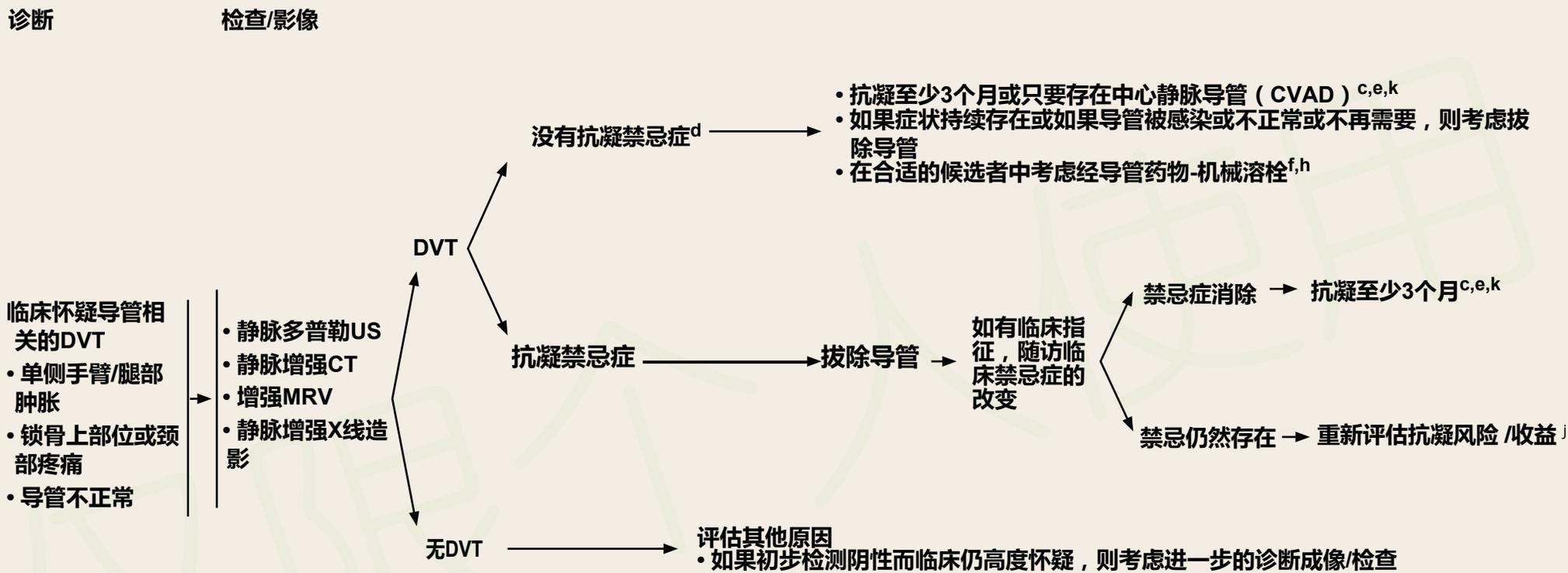
^h 参见溶栓禁忌症 (VTE-J)。

ⁱ 如果耐受抗凝, 推荐移除IVC滤器。

^j 见决定不治疗需要考虑的因素 (VTE-G)。

注意: 除非另有说明, 否则所有推荐均是2A类。
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。

导管相关的DVT：诊断与治疗



^c 参见静脉血栓栓塞症的治疗性抗凝 (VTE-E)。

^d 参见预防性或治疗性抗凝治疗的禁忌症 (VTE-B)。参见化疗诱导的血小板减少症患者VTE抗凝治疗的管理 (VTE-C)。

^e 如果在实施推荐的抗凝治疗时VTE扩展或出现新的VTE，参见治疗性抗凝失败 (VTE-H)。

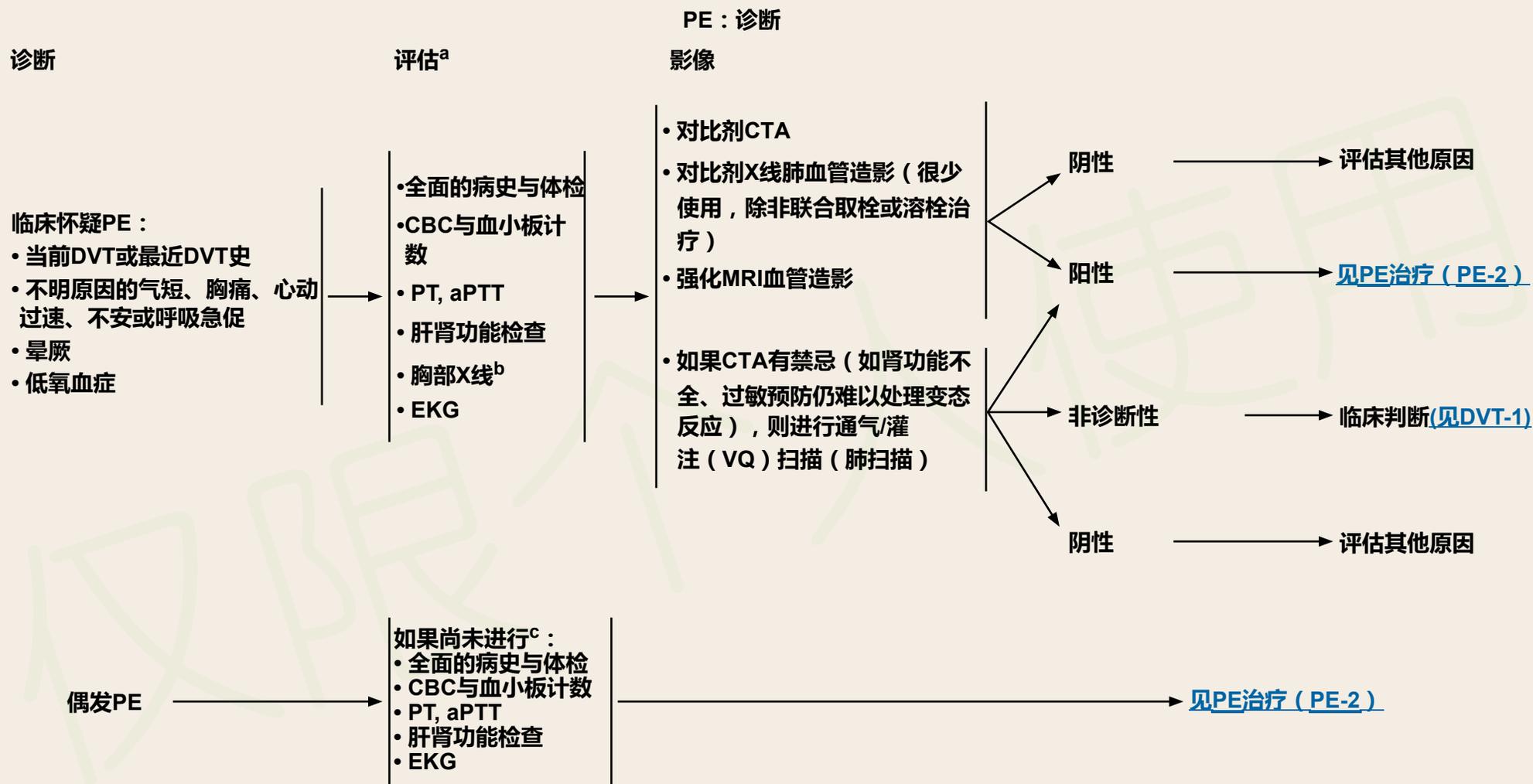
^f 治疗方案的选择应基于学会机构的专业知识/偏好并与结合介入放射学或血管外科同事的意见。(见溶栓剂[VTE-I])。合适的候选者可能包括：对抗凝治疗无效的患者，有截肢风险的患者，以及严重难治性近端血栓形成患者。候选者必须具有低出血风险。

^h 参见溶栓禁忌症 (VTE-J)。

^j 见决定不治疗需要考虑的因素 (VTE-G)。

^k 如果导管是必需的、还有用且无感染，即使是有症状的DVT患者，也首选不拔除导管的初始抗凝治疗方案。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、症状持续存在或血栓未解决的患者中，考虑更长时间的抗凝治疗。如果经抗凝和/或拔除导管后凝块或症状消失，则考虑持续时间较短的抗凝治疗。

注意：除非另有说明，否则所有推荐均是2A类。
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。

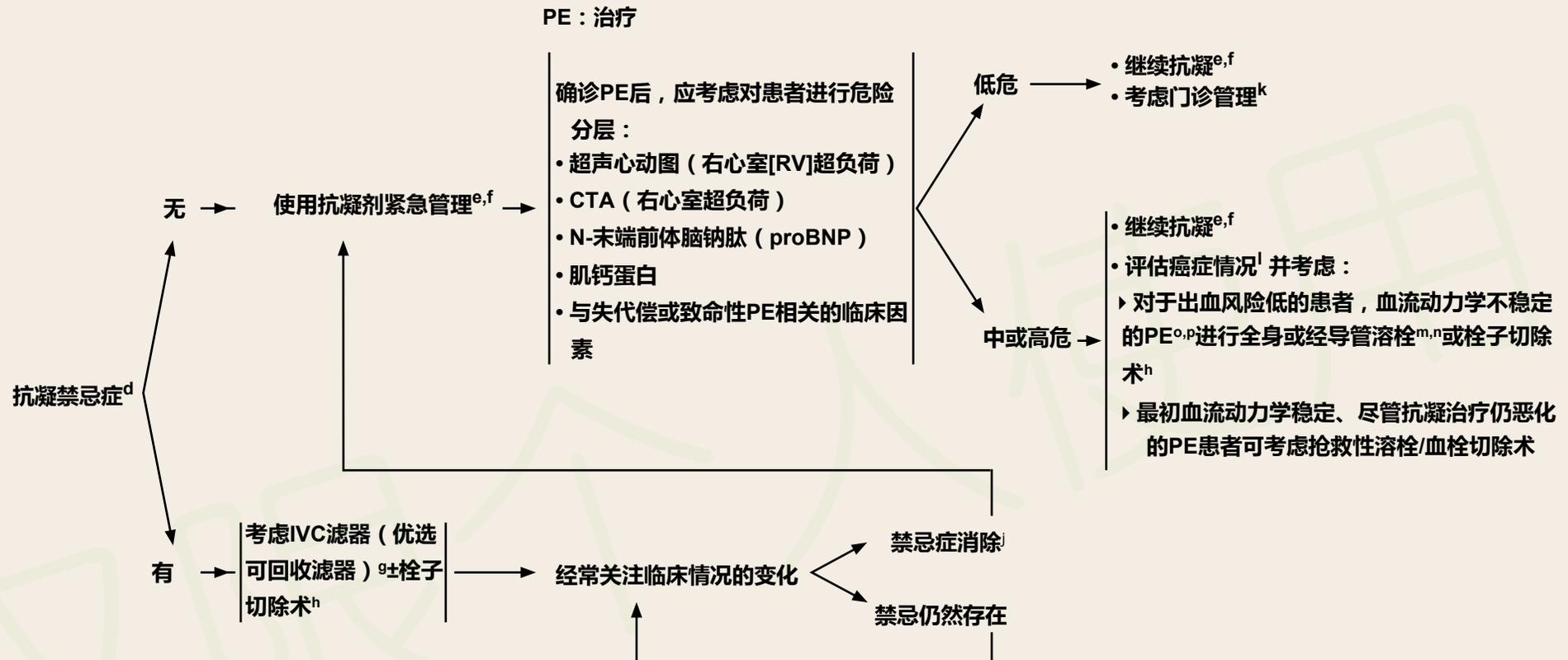


a D-二聚体对癌症患者的效用有限。

b 在高度怀疑PE且没有禁忌症的情况下，考虑在等待影像结果的同时开始早期抗凝。

c 在偶发PE患者中不常规要求复查影像和诊断性检查。考虑对这些患者提供门诊管理。

注意：除非另有说明，否则所有推荐均是2A类。
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。



^d 参见预防性或治疗性抗凝治疗的禁忌症 (VTE-B)。参见化疗诱导的血小板减少症患者VTE抗凝治疗的管理 (VTE-C)。

^e 参见静脉血栓栓塞症的治疗性抗凝 (VTE-E)。

^f 如果在实施推荐的抗凝治疗时VTE扩展或出现新的VTE, 参见治疗性抗凝失败 (VTE-H)。

^g 在存在近端下肢或骨盆DVT的情况下考虑IVC滤器 (优选可回收滤器)。

^h 对于大面积PE考虑栓子切除术 (2B类)。

ⁱ 推荐根据各种临床参数, 临床判断评估PE患者的风险。失代偿或致命性PE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。

^j 如果容许抗凝治疗, 推荐移除IVC滤器。

^k 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。

^l 见决定不治疗需要考虑的因素 (VTE-G)。

^m 见溶栓剂 (VTE-I)。

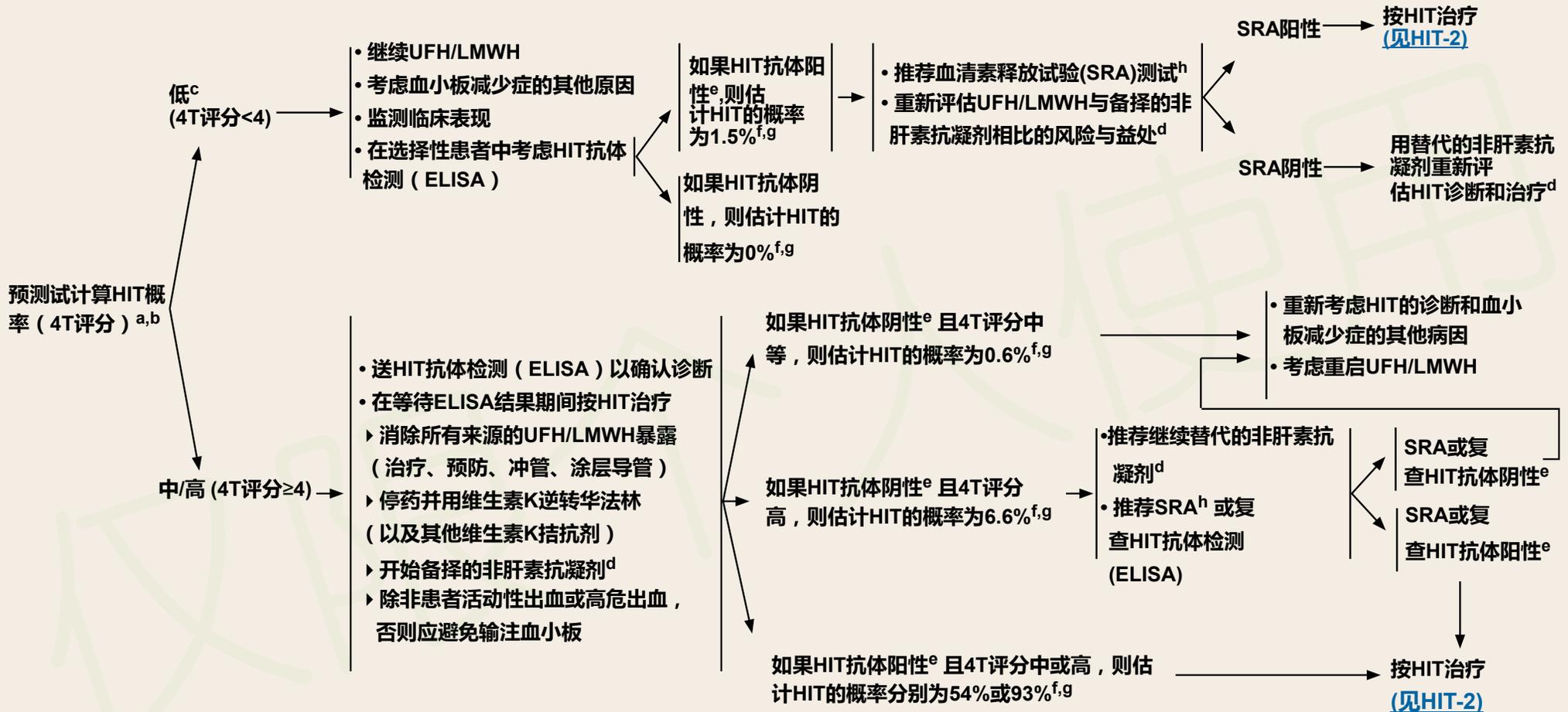
ⁿ 参见溶栓禁忌症 (VTE-J)。

^o 在随机对照试验中, 全身或经导管溶栓/血栓切除术对血流动力学稳定或次大面积PE患者的有益风险与获益情况无关。

^p 持续性低血压的急性PE (收缩压<90mmHg至少15分钟或需要正性肌力支持, 不是由于PE以外的原因, 如心律失常、血容量不足、败血症或左心室[LV]功能障碍)、脉搏消失、或持续性严重心动过缓 (心率<40bpm伴有休克体征或症状)。参见<http://emcrit.org/emcrit/aha-pulmonary-embolism-guidelines-2011/>。

注意: 除非另有说明, 否则所有推荐均是2A类。
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。

疑似HIT的处理与管理



^a 参见HIT预测概率评分评估 (HIT-A)。

^b 4T评分尚未在癌症患者中得到验证, 因此其实用性可能较低, 特别是在接受化疗、具有血小板减少症其他因素的患者中。

^c 预测概率评分“低”结合抗体检测阴性在排除HIT诊断方面是有用的; 检测阳性增加了对HIT的怀疑。在4T评分为1-3的非癌症患者中, HIT风险很小但并不是没有, 不过这尚未在癌症患者中得到验证。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UFH/LMWH。

^d 参见疑似或确认的HIT的初始治疗 (HIT-2)。

^e ELISA HIT抗体检测的截断值可能根据使用的具体方法而异。

^f Cuker A. 我的患者有HIT吗? 应该有一个相应的app。Blood 2016;127 (5) 522-524。

^g Nagler M, 等。免疫测定对肝素诱导的血小板减少症的诊断价值: 系统综述和meta分析。Blood 2016;127 (5) :546-557。

^h 在确定是否送检SRA时考虑机构具体的ELISA OD值阈值。

注意: 除非另有说明, 否则所有推荐均是2A类。
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。

HIT的治疗

疑似或确诊HIT患者的初步治疗

• 开始/继续替代的非肝素抗凝剂

- ▶ 没有比较不同非肝素抗凝剂的随机对照试验数据，来告诉我们治疗HIT（有或没有血栓形成）的抗凝剂选择。因此，静脉注射直接凝血酶抑制剂（DTI）对于疑似HIT住院患者（即等待检测结果的患者）的初始治疗或确诊HIT是首选，因为这些患者中有许多患有严重疾病，并且对磺达肝素或直接口服抗凝剂（DOAC）有禁忌症。ⁱ
- ▶ DOAC或磺达肝素被认为是临床稳定、没有血流动力学不稳定的肺栓塞或威胁肢体的血栓形成或计划的侵袭性操作、没有如VTE-E 4/5^j所列使用这些药物的禁忌症患者初始治疗的合理选择。
- ▶ 有关药物选择和剂量的更多信息，请参阅 [HIT的治疗选择（HIT-B）](#)。

确诊HIT患者的其他推荐

- 考虑四肢多普勒超声来识别无症状DVT
- 对于在HIT初始治疗中稳定并且没有计划手术的患者，考虑过渡到口服药：
 - ▶ 华法林
 - ▶ DOAC：用于肾功能和肝功能良好且无其他禁忌症的患者（列于VTE-E 4/5）。
 - ▶ 有关药物选择和管理的更多信息，请参阅 [HIT的治疗选择（HIT-B）](#)。
- 治疗持续时间：
 - ▶ 无血栓形成的HIT：至少4周（在没有严重出血风险的情况下）
 - ▶ 合并血栓形成的HIT：如表明有血栓事件，至少3个月

ⁱ 关于支持癌症患者HIT管理治疗方案的数据质量，专家组成员的意见各不相同。

^j 在为HIT管理列出的DOAC选择中，支持利伐沙班的数据最多，但没有证据表明其他DOAC选择的效果不同。由于缺乏数据，推荐在使用DOAC管理癌症患者的HIT时要谨慎。

注意：除非另有说明，否则所有推荐均是2A类。
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。

HIT预测概率评分评估¹

基于“4T”评分怀疑HIT	HIT预测概率评分标准			
	Score	2	1	0
T hrombocytopenia 血小板减少症	<input type="checkbox"/>	最低点20,000-100,000/mcL 或血小板下降>50%	最低点10,000-19,000/mcL 或血小板下降30%-50%	最低点<10,000/mcL 或血小板下降<30%
T iming of onset platelet fall (days of heparin therapy) 血小板开始下降的时间 (肝素治疗的天数)	<input type="checkbox"/>	第5-10天 或最近使用肝素≤1天 ²	>10天 或时间不清楚 (但符合HIT)	≤1天 (最近未用肝素)
T hrombosis or other sequelae 血栓形成或其他后遗症	<input type="checkbox"/>	经证实的血栓形成、皮肤坏死或ASR ³	进行性、复发性或无症状的血栓形成；红斑皮损	无
O ther cause of platelet fall 血小板下降的其他原因	<input type="checkbox"/>	不明显	可能	确定
Total Pre-test Probability Score 总预测概率评分	<input type="checkbox"/>	定期再评估，因为新信息可以改变预测概率（如血培养阳性）		

总预测概率评分							
高		中		低			
8	7	6	5	4	3	2	1 0

1 经Warkentin TEW、Aird C和Rand JH许可修改。血小板-内皮细胞的相互作用：脓毒症、HIT和抗磷脂综合征。Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2003; 497-519。

2 “最近”肝素暴露是指在过去30天（2分）或过去30-100天（1分）内暴露。

3 肝素推注后急性全身反应（ASR）。

注意：除非另有说明，否则所有推荐均是2A类。
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。

HIT的治疗选择⁴

直接凝血酶抑制剂

- 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)⁵
 - ▶ 肝功能正常, 非ICU患者: 2μg/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: 0.5μg/kg/min
 - ▶ 严重肝功能不全 (总胆红素>3.6mg/dl或AST/ALT>600IU/L): 使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)^{6,7}
 - ▶ 对肝和肾功能均不全的患者强烈考虑
 - ▶ 剂量:
 - ◇ 估算的肌酐清除率 (CrCl) > 60mL/min: 0.15mg/kg/h--调整以适应aPTT (首次检查2小时)
 - ◇ 估算的CrCl 45–60mL/min: 0.1mg/kg/h
 - ◇ 估算的CrCl 31–44mL/min: 0.075mg/kg/h
 - ◇ 估算的CrCl<30mL/min (无肾脏替代疗法): 0.05 mg/kg/h
 - ◇ 肾脏替代治疗或合并肝/肾衰竭: 对于单独的肾衰竭考虑阿加曲班或使用0.03mg/kg/h

直接口服抗凝剂 (DOAC)

- 选择: 阿哌沙班、达比加群 (2B类)、依度沙班 (2B类)、利伐沙班
- 很少用于HIT的初始治疗; 对于在HIT (DTI或磺达肝素) 初始治疗中稳定、没有计划的手术且没有禁忌症 (在VTE-E 4/5中列出) 的患者, 可能是合理的选择。支持在HIT患者中使用DOAC的数据有限。
- 对于从DTI过渡到DOAC的患者: 如果DTI处于治疗范围内, 停止DTI并同时给予第一剂DOAC
- 对于从磺达肝素过渡到DOAC的患者: 在磺达肝素的下一个预定给药时间给予第一剂DOAC而不是磺达肝素

血小板输注

- 除非有活动性出血或需要侵袭性操作且血小板计数<50,000/mcL, 否则应避免。

华法林

- 一旦血小板≥150,000/mcL或恢复至基线就开始
- 初始剂量5mg (对于下列患者考虑较低剂量: 年龄>75岁、CYP2C9抑制剂、经口摄入不良、肝脏疾病)
- 重叠至少5-7天后, 当国际标准化比值 (INR) 达到预定目标范围 (≥2) 时, 停用DTI或磺达肝素
- 在华法林联合治疗期间, DTI, 尤其是阿加曲班, 可以显著增加INR; 因此, 在停止DTI治疗之前, 应达到更高的目标INR (约4.0)。在比伐卢定联合治疗期间略微延长INR。
- 在INR停止后2-6小时内应复查INR和aPTT, 以确保DTI不再起作用时INR仍然是治疗性的。
- 或者, 在联合治疗期间可使用不受DTI影响的X因子活性显色监测华法林。

间接Xa因子抑制剂⁸

- 磺达肝素 (肾功能正常者半衰期17-21小时)
 - ▶ 对于CrCl 30–50mL/min (清除率降低40%) 的患者: 考虑使用DTI⁹
 - ▶ 对于CrCl<30mL/min的患者: 避免
 - ▶ 给药剂量
 - ◇ 体重<50kg: 5mg皮下注射[SC] qd
 - ◇ 体重50-100kg: 7.5mg SC qd
 - ◇ 体重>100kg: 10mg SC qd

4 NCCN指南专家组鼓励开发制定HIT治疗协议或先后组合, 包括DTI剂量、肾或肝功能障碍的调整、护理指导和监测参数。

5 处方信息: 阿加曲班注射液, 仅用于静脉输液。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。

6 比伐卢定发生过过敏反应。

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

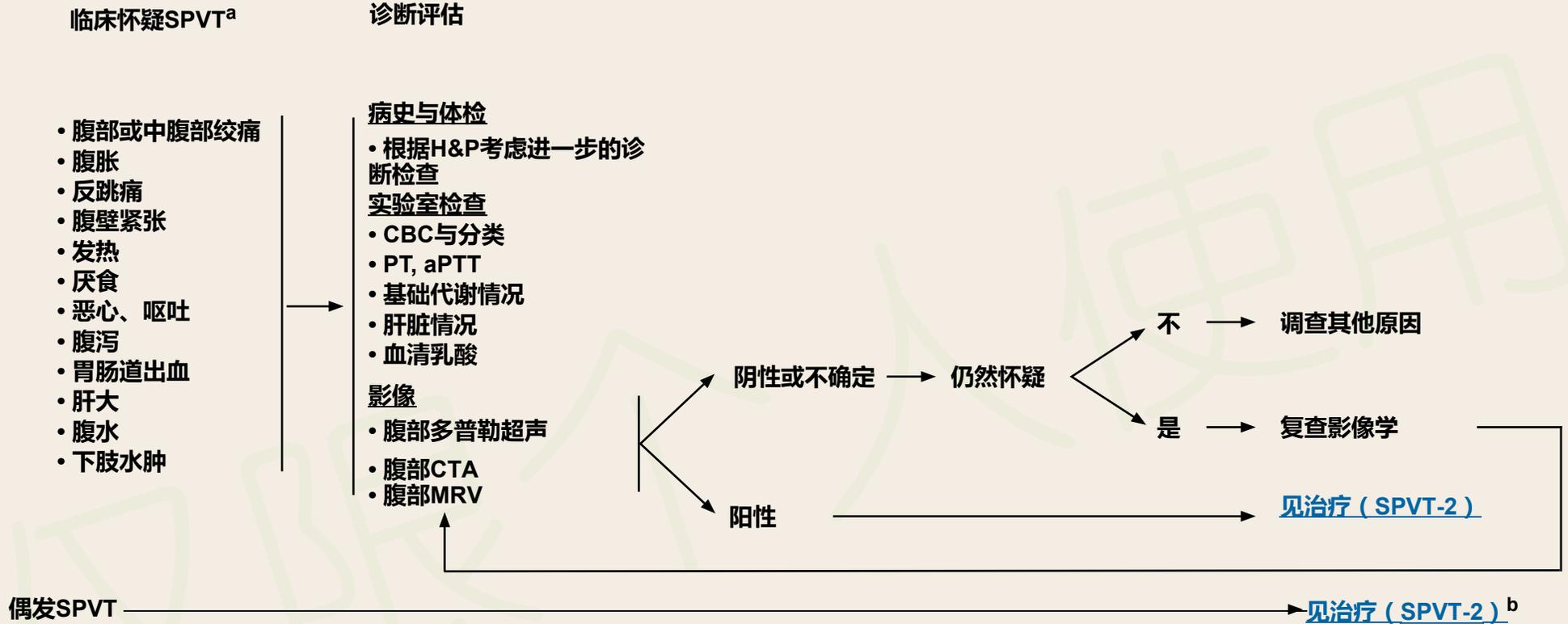
8 作为二线药物使用。磺达肝素很少与HIT相关。

9 处方信息: 磺达肝素钠, 皮下注射液。2009。

注意: 除非另有说明, 否则所有推荐均是2A类。

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。

SPVT: 诊断

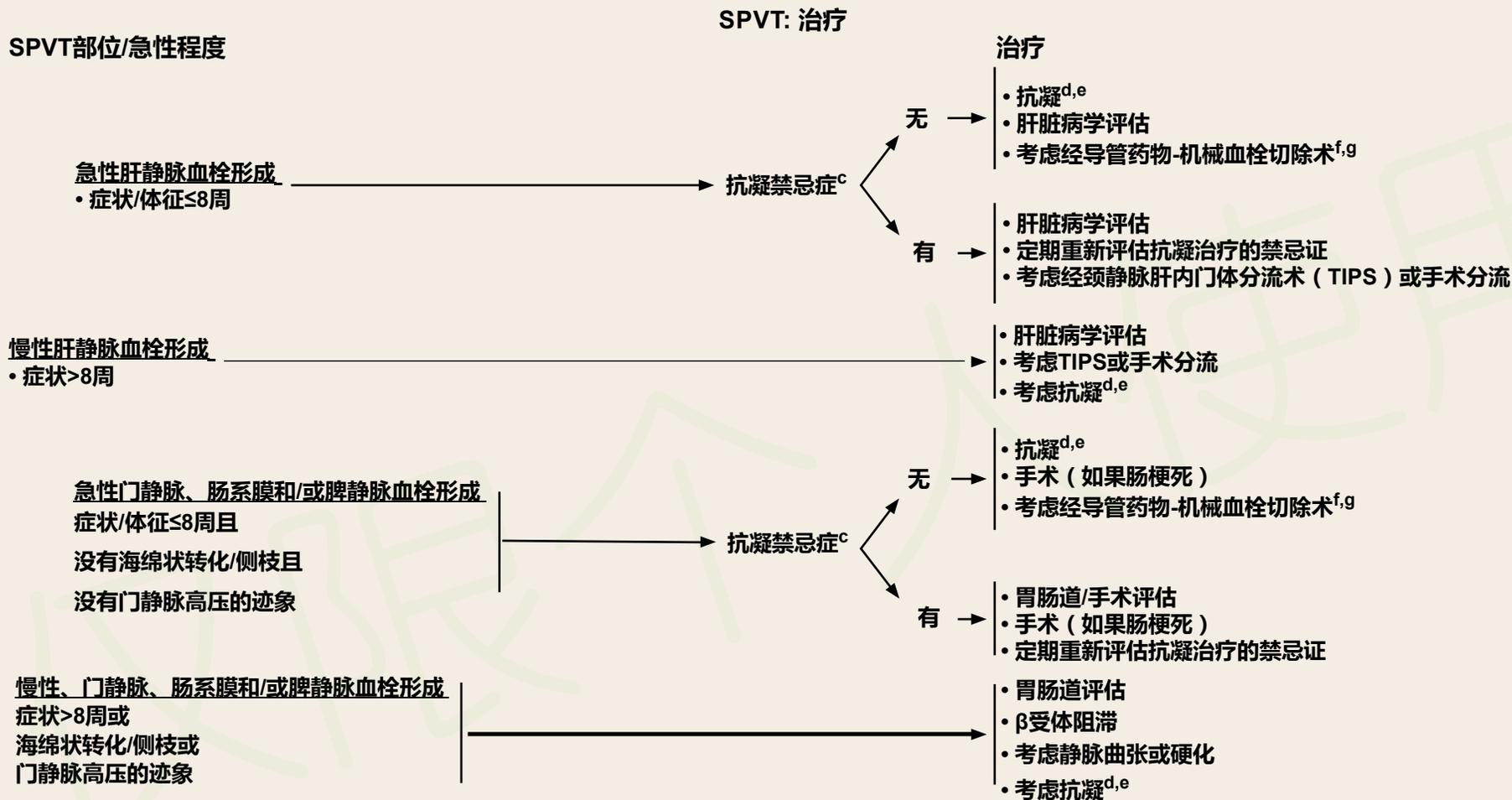


^a 与癌症人群SPVT相关的危险因素:

- 近期腹部手术 (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)
- 与JAK2 V617F突变 (最常见) 或CALR突变 (罕见) 相关的骨髓增生性肿瘤

^b 对于偶发的SPVT, 个体化权衡抗凝治疗的风险与收益。

注意: 除非另有说明, 否则所有推荐均是2A类。
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。



^c 参见预防性或治疗性抗凝治疗的禁忌症 (VTE-B) 。参见化疗诱导的血小板减少症患者VTE抗凝治疗的管理 (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 (如术后) 抗凝应至少持续6个月，如果是癌症活跃、顽固性易栓状态或无缘无故的血栓事件，则无限期抗凝。

^e 参见静脉血栓栓塞症的治疗性抗凝 (VTE-E) 。

^f 实施溶栓的决定应基于当地的可用性/专业知识、血栓的位置以及出血风险。治疗方案的选择应基于机构的专业知识/偏好并与结合介入放射学或血管外科同事的意见。(见溶栓剂[VTE-II])。

^g 参见溶栓禁忌症 (VTE-J) 。

注意：除非另有说明，否则所有推荐均是2A类。
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。

癌症患者VTE危险因素

一般患者的危险因素

- 癌症活跃
- 癌症晚期
- 较高风险的肿瘤类型：
 - ▶ 脑
 - ▶ 胰腺
 - ▶ 胃
 - ▶ 膀胱
 - ▶ 妇科
 - ▶ 肺
 - ▶ 淋巴瘤
 - ▶ 骨髓增生性肿瘤 (MPN)
 - ▶ 肾
 - ▶ 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)
- 内科合并症感染、肾病、肺病、充血性心力衰竭 (CHF)、动脉血栓栓塞
- 一般情况差
- 老年

高危门诊化疗患者，基于下列危险因素¹

- 与VTE高发相关的活动性癌症：胃、胰腺、肺、淋巴瘤、妇科、膀胱和睾丸
- 化疗前血小板计数 $>350,000/\text{mcL}$
- 化疗前白细胞 (WBC) $>11,000/\text{mcL}$
- 血红蛋白 $<10\text{g/dL}$
- 使用促红细胞生成素
- 体重指数 (BMI) $\geq 35\text{kg}/\text{m}^2$
- 既往VTE

治疗相关的危险因素

- 大手术
- 中心静脉导管/静脉导管
- 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²
 - ▶ 他莫昔芬/雷洛昔芬
 - ▶ 己烯雌酚

可修正的危险因素

- 吸烟、烟草
- 肥胖
- 活动水平/训练

1.需要额外的前瞻性随机数据来评估具有较好风险-受益比的门诊癌症患者人群常规VTE预防的收益与安全性。列出的危险因素仅限于接受化疗的实体瘤或淋巴瘤门诊患者的最近几项前瞻性、观察性研究中的癌症人群[Khorana AA, 等。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MandalàM, 等。接受辅助化疗的癌症患者发生静脉血栓栓塞症的遗传性与获得性危险因素：一项前瞻性试验。Ann Oncol 2010; 21:871-876。]

2.下列激素避孕药与VTE风险增加有关：单纯孕酮注射剂和口服复方激素避孕药 (含雌激素+孕激素)、透皮贴或阴道环。口服或植入或IUD的单纯孕酮避孕药尚未明确显示增加一般人群中VTE风险，但可能会导致有多重危险因素患者的VTE风险。(Tepper NK, 等。非口服复方激素避孕药与血栓栓塞：系统回顾。Contraception 2016; 94:678-700)。

注意：除非另有说明，否则所有推荐均是2A类。
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。

癌症患者VTE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
静脉血栓栓塞症预防的风险评估模型³

危险因素	推荐措施
个人危险因素 <ul style="list-style-type: none"> • 肥胖 (BMI≥30kg/ m²) • 既往VTE • CVAD或起搏器 • 相关疾病 : <ul style="list-style-type: none"> ▶ 心脏病 ▶ 慢性肾病 ▶ 糖尿病 ▶ 急性感染 ▶ 制动 • 手术 : <ul style="list-style-type: none"> ▶ 普外科 ▶ 任何麻醉 ▶ 外伤 • 应用促红细胞生成素 • 凝血障碍 	无危险因素或只有一个人/骨髓瘤危险因素 : <ul style="list-style-type: none"> • 阿司匹林81-325mg qd ≥2个人/骨髓瘤危险因素 : <ul style="list-style-type: none"> • LMWH (等效于依诺肝素40mg qd) 或 • 全量华法林 (目标INR2-3)
骨髓瘤相关的危险因素 <ul style="list-style-type: none"> • 骨髓瘤诊断本身 • 高黏血症 	
骨髓瘤治疗 <ul style="list-style-type: none"> • IMiD⁴ 联合 : <ul style="list-style-type: none"> ▶ 大剂量地塞米松 (每月≥480mg) ▶ 阿霉素 ▶ 多药化疗 	如左侧栏所述的治疗 : <ul style="list-style-type: none"> • LMWH (相当于依诺肝素40mg qd) ; 或 • 全量华法林 (目标INR2-3)

³ 经Nature Publishing Group许可改编。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>

⁴ 免疫调节药物 (IMiD), 包括沙利度胺、来那度胺和泊马度胺。

注意: 除非另有说明, 否则所有推荐均是2A类。
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。

门诊癌症患者VTE危险因素

化疗相关的VTE Khorana预测模型⁵

患者特征

- 原发癌部位
 - ▶ 很高危 (胃、胰腺)
 - ▶ 高危 (肺、淋巴瘤、妇科、膀胱、睾丸)
- 化疗前血小板计数 $\geq 350 \times 10^9/L$
- 血红蛋白水平 $< 10g/dL$ 或使用红细胞生长因子
- 化疗前白细胞计数 $> 11 \times 10^9/L$
- BMI $\geq 35kg/m^2$

风险评分

2
1
1
1
1
1

总分

0
1, 2
 ≥ 3

风险等级

低
中
高

症状性VTE风险⁶

0.3–1.5%
1.8–4.8%
6.7–12.9%

5. 经Khorana AA、Kuderer NM、Culakova E等准许转载、改编。化疗相关血栓形成预测模型的开发与验证。Blood 2008; 111:4902-4907。

6. Khorana AA, 等。癌症与凝血。《美国血液学杂志》2012; 87 Supp 1:S82-87。

注意：除非另有说明，否则所有推荐均是2A类。
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。

预防性或治疗性抗凝治疗的禁忌证**• 绝对**

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

• 相对

- ▶ 慢性、临床显著的可测量出血>48小时
- ▶ 血小板减少症 (血小板<50,000/mcL)²
- ▶ 严重的血小板功能障碍 (尿毒症、药物、造血发育不良)
- ▶ 近期出血高危的大手术
- ▶ 潜在的出血性凝血障碍
- ▶ 跌倒高危 (头部外伤)
- ▶ 硬膜外麻醉/腰椎穿刺^{3,4}
- ▶ 脊柱介入和疼痛处置⁵
- ▶ CNS转移¹
- ▶ 长期抗血小板治疗⁶

¹ 一般来说, 脑转移是抗凝治疗的相对禁忌症, 由于转移部位、肿瘤类型或存在其他合并症的情况下, 需要更加谨慎。

² [参见化疗诱导的血小板减少症患者VTE抗凝治疗的管理 \(VTE-C\)。](#)

³ 如有可能, 请参阅学会机构具体的麻醉实践指南。预防量的UFH bid (5000u q12h) 和LMWH qd (如依诺肝素40mg qd) 可以与硬膜外麻醉一起使用。预防量的LMWH bid (如依诺肝素30mg q12h)、预防量的磺达肝素 (2.5mg qd) 以及治疗量的抗凝治疗应格外谨慎使用硬膜外麻醉。每日3次预防量的UFH联合硬膜外麻醉的安全性尚未确定。(Horlocker TT等。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。)

物理预防的禁忌症**• 绝对**

- ▶ 急性DVT
- ▶ 严重的动脉功能不全 (仅适用于GCS)

• 相对

- ▶ 大血肿
- ▶ 皮肤溃疡或伤口⁷
- ▶ 血小板减少症 (血小板<20,000/mcL) 或瘀斑
- ▶ 轻度动脉功能不全 (仅适用于GCS)
- ▶ 周围神经病变 (仅适用于GCS)

⁴ LMWH的时机: 对于LMWH, 在给予预防量 (如用于预防DVT) 后, 应将硬膜外导管的放置或移除推迟至少12个小时。对于接受治疗量的LMWH患者需推迟更长时间 (24小时)。术后给予LMWH通常应在导管拔除后4小时。(FDA药品安全通讯。更新后的推荐降低使用低分子量肝素患者脊柱出血与瘫痪风险。2013年11月6日: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM373735.pdf>.) 在所有情况下, 获益-风险评估应考虑两个方面: 血栓形成的风险和手术情况下的出血风险以及患者的危险因素。

⁵ Narouze S等。抗血小板和抗凝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, 并尽可能停止/减少抗血小板治疗的剂量。

⁷ 使用GCS时皮肤溃疡和伤口更常见。

注意: 除非另有说明, 否则所有推荐均是2A类。
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。

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症。血小板减少症增加VTE治疗性抗凝中的出血风险。
- 癌症患者的治疗性抗凝：
 - ▶ 在血小板计数<50,000/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
>50,000/mcL	全量依诺肝素	1mg/kg bid	1.5mg/kg qd
25,000–50,000/mcL	半量依诺肝素	0.5mg/kg bid	——
<25,000/mcL	暂停依诺肝素		

- 对于复发性VTE高危和预期持续很久的血小板减少症患者，输注血小板以维持血小板计数>25,000/mcL以允许继续使用依诺肝素可能是合适的。
- 这些指南基于有限的的数据。

参考文献：Mantha S等。依诺肝素减量治疗癌症患者的血小板减少症：质量评估研究。《血栓与溶栓杂志》2017；43:514-18。

注意：除非另有说明，否则所有推荐均是2A类。
 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。

住院/门诊患者预防性抗凝治疗^{1,2,3}

药物	标准剂量	肥胖症剂量(BMI ≥40 kg/m ²) ⁸
LMWH ⁴		
• 达肝素	5,000u 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 ⁵	2.5mg SC qd (对于住院患者为1类)	考虑5mg SC qd (数据有限)
UFH	5,000u 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) ⁶	
华法林	调整至INR 2-3 ⁷	

HIT的诊断与治疗见 (HIT-1)

1. 药物选择基于：肾衰竭 (CrCl<30ml/min)、FDA批准、费用、易于管理、监测以及抗凝逆转的能力。
2. 遵循学会的标准操作规程 (SOPs) 的剂量时间表。如果没有SOPs则使用美国胸科医师学会 (ACCP) 的推荐。(Kahn SR, 等。非手术患者VTE的预防：抗栓治疗和预防血栓形成, 第9版：美国胸科医师协会循证临床实践指南。Chest 2012; 141:e195S-226S; 和Garcia DA, 等。肠道外抗凝剂：抗栓治疗和预防血栓形成, 第9版：美国胸科医师协会循证临床实践指南。Chest 2012;141:e24S-43S [journal.chestnet.org]).
3. 肝素开始后：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. 肾功能异常患者应慎用LMWH。可能需要剂量调整和抗-Xa监测。按照包装说明书对肾功能异常者给药。

5. CrCl<30mL/min的患者禁用磺达肝素。中度肾功能不全 (CrCl 30-50 mL/min)、体重<50kg或年龄>75岁的患者慎用。
6. 仅适用于具有一个或较少的个体或骨髓瘤危险因素的较低危多发性骨髓瘤门诊患者(见癌症患者VTE危险因素[VTE-A])。
7. 对于接受血栓形成发生率高的抗血管生成治疗的选择性高危骨髓瘤门诊患者(即接受沙利度胺/来那度胺/泊马度胺联合大剂量地塞米松[每月≥480mg]或阿霉素或多药化疗的多骨髓瘤患者)或具有≥2个人或骨髓瘤危险因素的骨髓瘤患者，预防方案是华法林 (INR 2-3) 或LMWH (如依诺肝素40mg SC q24h)。(参见癌症患者VTE危险因素[VTE-A])。
8. 考虑到肾功能不全对依诺肝素和磺达肝素清除的影响，因此有严重肾损害 (CrCl<30mL/min) 的肥胖患者推荐使用UFH或达肝素。

注意：除非另有说明，否则所有推荐均是2A类。
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。

静脉血栓栓塞症的治疗性抗凝

- 推荐用于管理癌症患者VTE的抗凝方案包括仅涉及一种药物的方案（单药治疗）和使用多种药物的方案（联合治疗：[VTE-E 2/5](#) 和 [VTE-E 3/5](#)）。本节列出了推荐的治疗方案，包括给药剂量和持续时间，以及禁忌症与警告列表，以帮助指导治疗选择。¹
- 方案选择基于：[肾衰竭（CrCl<30ml/min）、住院/门诊患者、FDA批准、费用、易于管理、监测、出血风险评估以及抗凝逆转的能力。（参见VTE-E 4/5的禁忌症与警告）。](#)
- 基线实验室检测：CBC、肝肾功组套、aPTT和PT/INR。
- 遵循学会的标准操作规程（SOPs）的剂量时间表。如果没有SOPs则使用美国胸科医师学会（ACCP）的推荐。²
- 开始抗凝治疗后：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。

单药方案

药物	给药细节 ^a
LMWH	
• 达肝素（1类）	200u/kg SC qd×30天，然后150u/kg qd×2-6个月 ^{b,3,4}
• 依诺肝素	1mg/kg SC q12h ^{c,5-8}
利伐沙班	15mg po bid×21天，然后20 mg qd ⁹⁻¹²
磺达肝素	5mg[<50kg]；7.5mg[50-100kg]；10mg[>100kg] SC qd ^{13,14}
普通肝素（UFH）（2B类）	
• UFH IV然后SC	IV 80u/kg负荷量，然后18u/kg/h，目标aPTT为2-2.5×对照或根据医院的SOP，然后250u/kg SC q12h ¹⁵
• UFH SC	SC 333u/kg负荷量，然后250u/kg SC q12h ^{15,16}
对于拒绝或有令人信服的理由不使用LMWH的患者， ^d 以下DOAC可能是VTE管理可接受的替代方案：	
• 阿哌沙班	10mg po bid×7天，然后5mg bid ^{17,18}

^a 有关推荐的持续时间，请参阅 [VTE-E 3/5指南推荐的抗凝持续时间](#)。

^b 尽管每个LMWH药物都在癌症患者随机对照试验中进行了研究，但达肝素在这一人群中的疗效得到了最高质量证据的支持，并且是FDA唯一批准用于该适应症的LMWH。^{3,19}

^c 依诺肝素1mg/kg SC q12h长期管理的给药方式尚未在癌症患者中进行试验。

^d 因为注射的痛苦、不方便且价格昂贵，患者可能拒绝或不适合LMWH注射。这些因素可能造成长期LMWH治疗的依从性差。

注意：除非另有说明，否则所有推荐均是2A类。
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。

静脉血栓栓塞症的治疗性抗凝

联合依度沙班

药物	给药细节	
	胃肠外给药5~10天 ^e	依度沙班给药剂量
LMWH+依度沙班 (1类)	LMWH给药方案： • 达肝素200u/kg SC qd ¹⁹ • 依诺肝素1mg/kg SC q12h ⁵	在完成至少5天的肠外抗凝剂后，转换为依度沙班60mg qd（或在Cockcroft-Gault方程估算的CrCl 30-50mL/min或体重<60kg或同期使用强效P-糖蛋白抑制剂或诱导剂的患者中使用30mg），持续至少6个月 ^{a,23,24}
UFH + 依度沙班	UFH给药方案： • UFH IV 80u/kg负荷量，然后18u/kg/h，目标aPTT为2-2.5×对照或根据院方的SOP ¹⁵ • UFH SC 333u/kg负荷量，然后250u/kg q12h ¹⁵	

联合华法林

药物	给药细节	
	胃肠外给药5~10天	华法林给药至少6个月
LMWH+华法林方案：	LMWH给药方案：	• 华法林（2.5-5mg qd调整至目标INR 2-3） ²⁰⁻²² ▶ 如果选择华法林进行长期抗凝，则与用于急性治疗的胃肠外药物同时开始使用华法林，并维持两种治疗至少5天，直至INR≥2达24小时。 ▶ 在向华法林单药治疗过渡期间，INR应至少每周测定两次。一旦患者单独服用华法林，最初应至少每周测定一次INR。一旦患者服用华法林的剂量稳定在INR 2-3，INR检测可逐渐减少至至少每月一次。
• 达肝素+华法林	• 达肝素200u/kg SC qd ¹⁹	
• 依诺肝素+华法林	• 依诺肝素1mg/kg SC q12h ⁵	
磺达肝素+华法林	磺达肝素剂量：5mg[<50kg]；7.5mg[50-100kg]；10mg[>100kg] SC qd ^{13, 14}	
UFH+华法林方案：	UFH给药方案：	
• UFH IV+华法林	• UFH IV 80u/kg负荷量，然后18u/kg/h，目标aPTT为2-2.5×对照或根据院方的SOP ¹⁵	
• UFH SC+华法林	• UFH SC 333u/kg负荷量，然后250u/kg q12h ¹⁵	

^a 有关推荐的持续时间，请参阅 [VTE-E 3/5指南推荐的抗凝持续时间。](#)

^e 与华法林不同，当过渡到依度沙班时，不推荐同时给予肠道外抗凝。请参阅药物间转换协议的处方信息。

注意：除非另有说明，否则所有推荐均是2A类。
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。

静脉血栓栓塞症的治疗性抗凝

联合达比加群

对于拒绝或有令人信服的理由不长期使用LMWH的患者，下列联合方案是可接受的替代方案：

药物	给药细节	
	胃肠外给药 ^{5~10天} ^e	达比加群给药剂量
LMWH+ 达比加群	LMWH给药方案： • 达肝素200u/kg SC qd ¹⁹ • 依诺肝素1mg/kg SC q12h ⁵	完成至少5天的肠外抗凝剂后，转换为达比加群150mg po bid（仅适用于CrCl>30 mL/min的患者），持续至少6个月 ^{a,e,25,26}
UFH+ 达比加群	UFH给药方案： • UFH IV 80u/kg负荷量，然后18u/kg/h，目标aPTT为2-2.5×对照或根据院方的SOP ¹⁵ • UFH SC 333u/kg负荷量，然后250u/kg q12h ¹⁵	

指南推荐的抗凝持续时间：

- 最短时间为3个月
- 对于非导管相关的DVT或PE，推荐在癌症活跃期、治疗期间或如果持续存在复发的危险因素时进行无限期抗凝治疗。
- 对于导管相关的血栓形成，只要导管存在就可以抗凝。推荐的总治疗持续时间至少为3个月。
- 医生应该继续与患者一起讨论抗凝治疗的风险/收益，以确定恰当的治疗持续时间。

[（参见决定不治疗需要考虑的因素\[VTE-G\]）](#)

^a 有关推荐的持续时间，请参阅 [指南推荐的抗凝持续时间](#) (本页)。

^d 因为注射的痛苦、不方便且价格昂贵，患者可能拒绝或不适合LMWH注射。这些因素可能造成长期LMWH治疗的依从性差。

^e 与华法林不同，在过渡到达比加群时，不推荐同时给予肠道外抗凝。请参阅药物间转换协议的处方信息。

注意：除非另有说明，否则所有推荐均是2A类。
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。

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"> • 肾功能异常患者慎用。对于严重肾功能障碍的患者 (CrCl <30 mL/min)，考虑剂量调整或替代疗法。 • 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，推荐进行LMWH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。 • 绝对禁忌症：近期/急性HIT • 相对禁忌症：HIT既往史
磺达肝素	<ul style="list-style-type: none"> • CrCl <30 ml/min的患者禁用 • 中度肾功能不全 (CrCl 30–50 mL/min)、体重 < 50kg或年龄>75岁的患者慎用
UFH	<ul style="list-style-type: none"> • 绝对禁忌症：近期/急性HIT • 相对禁忌症：HIT既往史
华法林	<p>相对禁忌症：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 同期使用CYP2C9、1A2或3A4抑制剂和诱导剂
阿哌沙班, 达比加群, 依度沙班, 以及 利伐沙班	<p>禁忌症：</p> <ul style="list-style-type: none"> • IV/V期慢性肾病： <ul style="list-style-type: none"> ▶ 阿哌沙班^f: CrCl <25 mL/min ▶ 达比加群、依度沙班和利伐沙班：CrCl <30 mL/min • 活跃/临床值得注意的肝脏疾病： <ul style="list-style-type: none"> ▶ 阿哌沙班或依度沙班：ALT/AST>2xULN；总胆红素>1.5xULN ▶ 达比加群或利伐沙班：ALT/AST>3xULN • CYP3A4和P-糖蛋白 (P-gp) 强双重诱导/抑制剂：参见利伐沙班⁹和阿哌沙班¹⁷的处方信息 • P-gp诱导剂/抑制剂：参见达比加群²⁵和依度沙班²³的处方信息 <p>相对禁忌症，慎用：</p> <ul style="list-style-type: none"> • DOAC与胃肠道和可能的泌尿生殖道出血风险增加相关，因此，在泌尿生殖系统或胃肠道病变、病理学异常或使用仪器的患者中应谨慎使用。 • 肾或肝功能受损的患者慎用。 • 对于接受肾或肝毒性化疗的患者，考虑通过实验室检查更密切地监测患者。 • 考虑药物之间的相互作用。

^f尽管在FDA批准的阿哌沙班标签中没有将IV期慢性肾病列为禁忌症，但NCCN专家组认为，没有足够的证据支持这些患者安全的阿哌沙班给药，特别是血液透析患者。

注意：除非另有说明，否则所有推荐均是2A类。
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。

THERAPEUTIC ANTICOAGULATION FOR VENOUS THROMBOEMBOLISM
REFERENCES

- ¹Hakoum M, Kahale L, Tsolakian I, et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;1:CD006649.
- ²Garcia D, Baglin T, Weitz J, Samama M. 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.
- ³Lee A, Levine M, Baker R, 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.
- ⁴Francis C, Kessler C, Goldhaber S, et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN Study. *J Thromb Haemost* 2015;13:1028-1035.
- ⁵Prescribing information: Enoxaparin sodium injection for subcutaneous and intravenous use; 2013. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/020164s102lbl.pdf.
- ⁶Meyer 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.
- ⁷Deitcher S, Kessler C, 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.
- ⁸Merli G, Spiro TE, Olsson C, 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.
- ⁹Prescribing information: Rivaroxaban tablets, for oral use; 2017. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/202439s021lbl.pdf.
- ¹⁰Prins M, Lensing A, Brighton T, et al. Oral rivaroxaban versus enoxaparin with vitamin K antagonist for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in patients with cancer (EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE): a pooled subgroup analysis of two randomised controlled trials. *Lancet Haematol* 2014;1:e37-46.
- ¹¹Mantha S, Laube E, Miao Y, et al. Safe and effective use of rivaroxaban for treatment of cancer-associated venous thromboembolic disease: a prospective cohort study. *J Thromb Thrombolysis* 2017;43:166-171.
- ¹²Young A, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: Results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018;36:2017-2023.
- ¹³Prescribing information: Fondaparinux sodium solution for subcutaneous injection; 2017. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021345s035lbl.pdf.
- ¹⁴van Doormaal F, Raskob G, Davidson B, et al. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: subgroup analysis of the Matisse clinical trials. *Thromb Haemost* 2009;101:762-769.
- ¹⁵Prescribing information: Heparin sodium injection for intravenous or subcutaneous use; 2016. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/017029s140lbl.pdf.
- ¹⁶Kearon C, Ginsberg J, Julian J, 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.
- ¹⁷Prescribing Information: Apixaban tablets, for oral use; 2018. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/202155s018lbl.pdf.
- ¹⁸Agnelli G, Buller H, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: results from the AMPLIFY trial. *J Thromb Haemost* 2015;13:2187-2191.
- ¹⁹Prescribing information: Dalteparin sodium injection, for subcutaneous use; 2017. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/020287s069lbl.pdf.
- ²⁰Palareti 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.
- ²¹Hutten B, Prins M, 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.
- ²²Prandoni P, Lensing A, 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.
- ²³Prescribing Information: Edoxaban tablets, for oral use; 2017. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/206316s012lbl.pdf.
- ²⁴Raskob GE, Es Nv, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378:615-624.
- ²⁵Prescribing Information: Dabigatran etexilate mesylate capsules, for oral use; 2017. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/022512s028lbl.pdf.
- ²⁶Schulman S, Goldhaber S, Kearon C, et al. Treatment with dabigatran or warfarin in patients with venous thromboembolism and cancer. *Thromb Haemost* 2015;114:150-157.

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.

发生致命性出血或急诊手术的抗凝逆转

- 如果出血或需要紧急/突发的侵袭性操作，必须立即逆转抗凝作用。
- 所有抗凝逆转方案都与血栓栓塞的风险相关。
- 医务工作者有责任为这些表中包含的所有抗凝剂保留推荐的逆转剂库存：

- ▶ 3-因子凝血酶原复合浓缩物 (3-因子PCC)
- ▶ 4-因子凝血酶原复合浓缩物 (4-因子PCC)
- ▶ 去氨加压素 (DDAVP)
- ▶ 新鲜冰冻血浆 (FFP)
- ▶ 伊达珠单抗

- ▶ 口服活性炭
- ▶ 鱼精蛋白
- ▶ rhFVIIa激活的凝血酶原复合浓缩物 (aPCC)
(蒸汽加热的抗凝剂复合物抑制剂)
- ▶ 维生素K1口服 (植物甲萘醌) 和IV溶液

- 不同抗凝剂的逆转指南见下表：

肝素	抗凝逆转	注意事项/其他需要考虑的事项
<ul style="list-style-type: none"> • UFH (半衰期1小时) 	<ul style="list-style-type: none"> • 鱼精蛋白1mg/UFH 100u (考虑到UFH大约1小时的半衰期) 通过缓慢静脉输注 (不超过5mg/分钟) • 密切监测aPTT • 最大剂量：50mg 实例： <ul style="list-style-type: none"> ▶ 在静脉注射5000u后患者立即出血，给予鱼精蛋白50mg ▶ 在1250u/hr时患者出血则给予24mg鱼精蛋白以逆转输注 最后4小时剩余的UFH 	<ul style="list-style-type: none"> • 如果给药太快，鱼精蛋白可引起过敏反应。 • 对鱼过敏者、既往接触鱼精蛋白 (如NPH胰岛素) 或输精管结扎或不育男性的患者风险增加。 • 鱼精蛋白过量 (鱼精蛋白：肝素>1.3 : 1mg/U) 与血小板功能障碍和凝血酶活性降低有关，可导致出血。 • 鱼精蛋白逆转LMWH抗Xa活性的剂量不定 (依诺肝素54%、达肝素74%)。
<ul style="list-style-type: none"> • LMWH (半衰期5-7小时) 	<ul style="list-style-type: none"> • 在给药的8小时内，鱼精蛋白1mg/依诺肝素1mg或鱼精蛋白1mg/达肝素100u • 如果给药已超过8小时，鱼精蛋白0.5mg/依诺肝素1mg或鱼精蛋白0.5mg/达肝素100u • 如果给药已超过12小时，在决定是否需要鱼精蛋白时考虑临床情况 (例如LMWH剂量、肾功能、出血严重程度) • 缓慢静脉输注给予鱼精蛋白 (不能快于5mg/min) • 最大剂量：50mg 	

注意：除非另有说明，否则所有推荐均是2A类。
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。

抗凝逆转：超过治疗性INR的管理

华法林（有效半衰期20-60小时）	抗凝逆转	注意事项/其他需要考虑的事项
<ul style="list-style-type: none"> • INR 4.5–10, 无出血 	<ul style="list-style-type: none"> • 暂停给予华法林。 • 寻找药物或膳食的相互作用并尽可能消除影响。 • 寻找急性肝功能不全/损伤的证据。 • 密切关注INR¹（住院患者至少每天1次，门诊患者每1-2天1次）。 • 当INR接近治疗范围（INR < 4）时，如果病因不存在或不能消除，则降低剂量（减量10%-20%）重启华法林。 • 在4-7天内复查INR。 • 根据每周1次的INR调整华法林剂量直至稳定。 	<ul style="list-style-type: none"> • N/A
<ul style="list-style-type: none"> • INR >10, 无出血 	<ul style="list-style-type: none"> • 暂停给予华法林。 • 在高危出血的患者中，考虑小剂量口服维生素K1 1-2.5mg（如果INR仍然升高，可在24h内重复给药） • 寻找药物或膳食的相互作用并尽可能消除影响。 • 寻找急性肝功能不全/损伤的证据。 • 密切关注INR¹（住院患者至少每天1次，门诊患者每1-2天1次）。 • 当INR接近治疗范围（INR < 4）时，如果病因不存在或不能消除，则以降低的剂量（至少减量20%）重启华法林。 • 在4-7天内复查INR。 • 根据每周1次的INR调整华法林剂量直至稳定。 	<ul style="list-style-type: none"> • 避免维生素K₁。 • 与口服给药相比，SC给药由于吸收不稳定而起效延迟。 • 维生素K₁ IV给药比片剂吸收更迅速，可以应用。

¹ 华法林剂量变化的影响至少需要5-7天才能在INR中得到充分体现。

注意：除非另有说明，否则所有推荐均是2A类。
 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。

发生致命性出血或急诊手术的抗凝逆转

华法林 (有效半衰期20-60小时)	抗凝逆转	注意事项/其他需要考虑的事项
• 紧急手术 (24-48小时内) 的管理	<p>在24小时内:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 暂停给予华法林 • 维生素K₁ 1-2.5mg 缓慢IV (不快地于1mg/min) • 术前复查INR以确定是否需要补充FFP <p>在48小时内:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 暂停给予华法林 • 口服维生素K₁ 2.5mg • 在24和48小时复查INR以评估对补充维生素K₁或FFP的需要 	<ul style="list-style-type: none"> • 病原体传播的感染 (所有血浆源性药物; 与溶剂/去污剂处理的产品[3-或4-因子PCC、aPCC]相比, FFP的风险更高) • 免疫反应, 包括变应性/过敏性同种异体免疫 (维生素K₁以及所有的血浆源性药物; 与溶剂/去污剂处理的产品[3-或4-因子PCC、aPCC]相比, FFP的风险更高) • 血管内容量过多 (FFP) • 输注相关的急性肺损伤 (FFP) • 肺水肿 (FFP) • 由于血型不合导致的凝集反应/溶血 (FFP) • 输血相关的移植物抗宿主病 (如果FFP未辐照) • 发热性非溶血性输血反应 (FFP)
• 致命性出血	<ul style="list-style-type: none"> • 暂停给予华法林 • 维生素K₁ 10mg 缓慢IV (不快地于1mg/min) • 4-因子PCC的管理 <ul style="list-style-type: none"> ▶ 4-因子PCC给药剂量 (根据每千克实际体重的IX因子单位) <ul style="list-style-type: none"> ◇ INR 2-<4: 25u/kg (最多2,500u) ◇ INR 4-6: 35u/kg (最多3,500u) ◇ INR >6: 50u/kg (最多5,000u) ▶ 如果无法获得4-因子PCC或患者对肝素过敏和/或在过去12个月有HIT病史: <ul style="list-style-type: none"> ◇ INR <4: 3-因子PCC 25u/kg+FFP 2-3u ◇ INR >4: 3-因子PCC 50u/kg+FFP 2-3u ▶ FFP 15mL/kg (如果无法获得PCC时考虑) ▶ rhFVIIa 25µg/kg (如果无法获得PCC或出血对PCC无反应时考虑) • 密切监测INR 	<ul style="list-style-type: none"> • 植物甲萘醌可能需要3小时或更长时间才能停止或减缓活动性出血。维生素K₁快速IV给药与过敏反应风险更高有关 (3000次给药约有1次风险)。 • 密切监测生命体征。 • 以不超过5mL/min的速度IV推注4-因子PCC。在给药后30天内, 4-因子PCC与7.8%的患者中的血栓栓塞有关。 • 以不超过10mL/min的速度IV推注3-因子PCC。 • 在给药后30天内, FFP与6.4%的血栓栓塞相关。 • rhFVIIa IV推注给药应超过2-5min。 • rhFVIIa与血栓栓塞事件相关。 • 对于有HIT病史的患者, 使用不含肝素的3-因子PCC (因子IX复合物)。

² 处方信息: IX因子复合物抑制蛋白。2014

注意: 除非另有说明, 否则所有推荐均是2A类。
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。

References

发生致命性出血或急诊手术的抗凝逆转

直接凝血酶抑制剂 (DTI)	抗凝逆转	注意事项/其他需要考虑的事项
<p>• 比伐卢定³ (肾功能正常者半衰期为25min)</p>	<p>• 停药。</p> <p>• 无特异解毒剂，但是认为以下几点有益：</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ 血液滤过和血液透析可有效去除比伐卢定。 ▶ 动物模型和体外实验表明，aPCC (50–100u/kg以2u/kg/min IV) 或rhFVIIa (90µg/kg IV 2–5min以上) 可能有效。 ▶ 在动物和体外模型中，DDAVP 0.3µg/kg减少出血，如果使用，给药需超过15–30分钟。 	<p>• 支持所有逆转策略的数据有限。</p> <p>• 重复给予DDAVP (超过3或4次) 与快速耐受和低钠血症相关。</p>
<p>• 阿加曲班⁴ (肝功能正常者半衰期为45min)</p>	<p>• 停药。</p> <p>• 无特异解毒剂，但是认为以下几点有益：</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ 动物模型和病例报告表明，PCC与aPCC (50-100u/kg IV) 可能有效。 ▶ 离体研究提示rhFVIIa (90µg/kg IV) 也可能有效。 ▶ 在动物和离体模型中DDAVP (0.3µg/kg) 减少出血。 ▶ 用aPTT监测逆转。 	

³ 所有这些推荐的逆转策略的临床疗效的信息有限。对于致命性出血，NCCN指南专家组目前倾向于将rhFVIIa作为一线药物使用。血液滤过或血液透析可加速比伐卢定的清除。

⁴ 所有这些推荐的逆转策略的临床疗效的信息有限。对于致命性出血，NCCN指南专家组目前倾向于将aPCC或rhFVIIa作为一线药物使用。

注意：除非另有说明，否则所有推荐均是2A类。
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。

发生致命性出血或急诊手术的抗凝逆转

直接凝血酶抑制剂 (DTI)	抗凝逆转	注意事项/其他需要考虑的事项
<ul style="list-style-type: none"> 达比加群⁴ (半衰期14-17小时) 	<ul style="list-style-type: none"> 停药。 给予伊达珠单抗5g IV。 如果服药在2小时内口服活性炭 <ul style="list-style-type: none"> 成人初始标准剂量50-100g, 然后每1、2或4小时给药1次, 相当于12.5g/h 对于清除缓慢或不完全(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"> 血液透析 用活性炭滤器进行血液透析 用aPTT或稀释的TT或Hemoclot凝血酶抑制剂试验监测逆转, 以确保完全逆转。 	<ul style="list-style-type: none"> 支持所有逆转策略的数据有限。 在肾功能衰竭/重度肾功能不全患者中, 除了伊达珠单抗以外, 透析可能有所帮助。 伊达珠单抗在30天内与4.8%的患者血栓栓塞有关。

Xa因子抑制剂	抗凝逆转	注意事项/其他需要考虑的事项
<ul style="list-style-type: none"> 磺达肝素 (半衰期17-21小时) 	<ul style="list-style-type: none"> 停药。无特异解毒药; 但是, 有限的证据表明rhFVIIa (90µg/kg IV) 可能有益。 	<ul style="list-style-type: none"> rhFVIIa与血栓栓塞事件相关。

⁴ 所有这些推荐的逆转策略的临床疗效的信息有限。对于致命性出血, NCCN指南专家组目前倾向于将aPCC或rhFVIIa作为一线药物使用。

注意: 除非另有说明, 否则所有推荐均是2A类。
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。

发生致命性出血或急诊手术的抗凝逆转

直接Xa因子抑制剂	抗凝逆转	注意事项/其他需要考虑的事项
<ul style="list-style-type: none"> • 利伐沙班 (半衰期9–12小时; 老年人在较高水平) 或 • 阿哌沙班 (半衰期12小时) 	<p>停药。</p> <p>认为以下措施有益：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <ul style="list-style-type: none"> ▶ 成人初始标准剂量50-100g，然后每1、2或4小时给药1次，相当于12.5g/h • 用药： <ul style="list-style-type: none"> ▶ Andexanet alfa (凝血因子Xa抑制剂的解毒剂，考虑用于颅内出血的患者) ▶ 替代选择可能包括： <ul style="list-style-type: none"> ◇ aPCC 25–50 u/kg IV ◇ 4-因子凝血酶原复合浓缩物25-50u/kg (根据每公斤实际体重的IX因子单位) ◇ rhFVIIa 20–120 mcg/kg IV ◇ 如果无法获得4-因子PCC或患者对肝素过敏和/或在过去12个月内有HIT病史，则给予3-因子PCC 50u/kg (基于每千克实际体重的IX因子单位) 	<ul style="list-style-type: none"> • 参见andexanet alfa给药剂量和给药表 VTE-F 9/9 • 在给药后30天内，Andexanet alfa与10%的患者的血栓栓塞有关 • rhFVIIa与血栓栓塞事件相关 • 当用于逆转直接因子Xa抑制剂时，aPCC和4因子PCC与血栓栓塞有关

注意：除非另有说明，否则所有推荐均是2A类。
 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。

发生致命性出血或急诊手术的抗凝逆转

直接Xa因子抑制剂	抗凝逆转	注意事项/其他需要考虑的事项
<ul style="list-style-type: none"> 依度沙班 (半衰期10-14小时) 	<p>停药。无特异解毒药。</p> <p>认为以下措施有益：</p> <ul style="list-style-type: none"> 如果在给予依度沙班的2小时内，考虑口服活性炭并在6小时内重复：成人初始标准剂量50-100g，然后每1、2或4小时给药1次，相当于12.5g/h 基于体外和动物模型可能有益。 用药： <ul style="list-style-type: none"> ▶ aPCC 25-50u/kg IV或 ▶ 4-因子PCC 25-50u/kg (基于IX因子每千克实际体重的单位) 或 ▶ rhFVIIa 20-120µg/kg IV ▶ 如果无法获得4-因子PCC或患者对肝素过敏和/或在过去12个月内有HIT病史，则给予3-因子PCC 50u/kg (基于每千克实际体重的IX因子单位) 	<ul style="list-style-type: none"> rhFVIIa与血栓栓塞事件相关 当用于逆转直接因子Xa抑制剂时，aPCC和4因子PCC与血栓栓塞有关

注意：除非另有说明，否则所有推荐均是2A类。
 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。

ANDEXANET ALFA给药和管理

表1：Andexanet Alfa给药策略[§]

药物治疗	剂量	基于最后给药时间的给药策略	
		既往最后给药<8小时或不详	既往最后给药≥8小时
利伐沙班	<10 mg	低剂量	低剂量
	>10 mg或不详	大剂量	低剂量
阿哌沙班	<5 mg	低剂量	低剂量
	>5 mg或不详	大剂量	低剂量

表2：Andexanet Alfa低剂量和高剂量策略与管理指导[§]

剂量*	初始IV推注（以30mg/min的速度给药）	IV输注 [¥]
低剂量	400 mg	500mg给药125分钟以上（4mg/min）
大剂量	800 mg	1,000mg给药125分钟以上（8mg/min）

[§]处方信息：凝血因子Xa（重组），灭活的zhzo（Andexxa），用于静脉注射的冻干粉末；2018。

可在下面获得：<https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM606687.pdf>

*如上所述，所有患者均应接受初始静脉推注，然后立即进行静脉输注。尚未评估在此时间范围内重复给药或延长输注的安全性和有效性。

¥注意，上面的IV输注给药推荐与包装说明书处方信息不同，以便将剂量舍入到最接近的可用小瓶尺寸。

注意：除非另有说明，否则所有推荐均是2A类。
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。

References

REVERSAL OF ANTICOAGULATION IN THE EVENT OF LIFE-THREATENING BLEEDING OR EMERGENT SURGERY
REFERENCES

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.
- Connolly SJ, Crowther MA, Eikelboom JW, et al. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2019. [Epub ahead of print].
- 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.
- Pollack CV Jr., Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal - full cohort analysis. *N Engl J Med* 2017;377:431-441.
- 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 Bjisterveld 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.

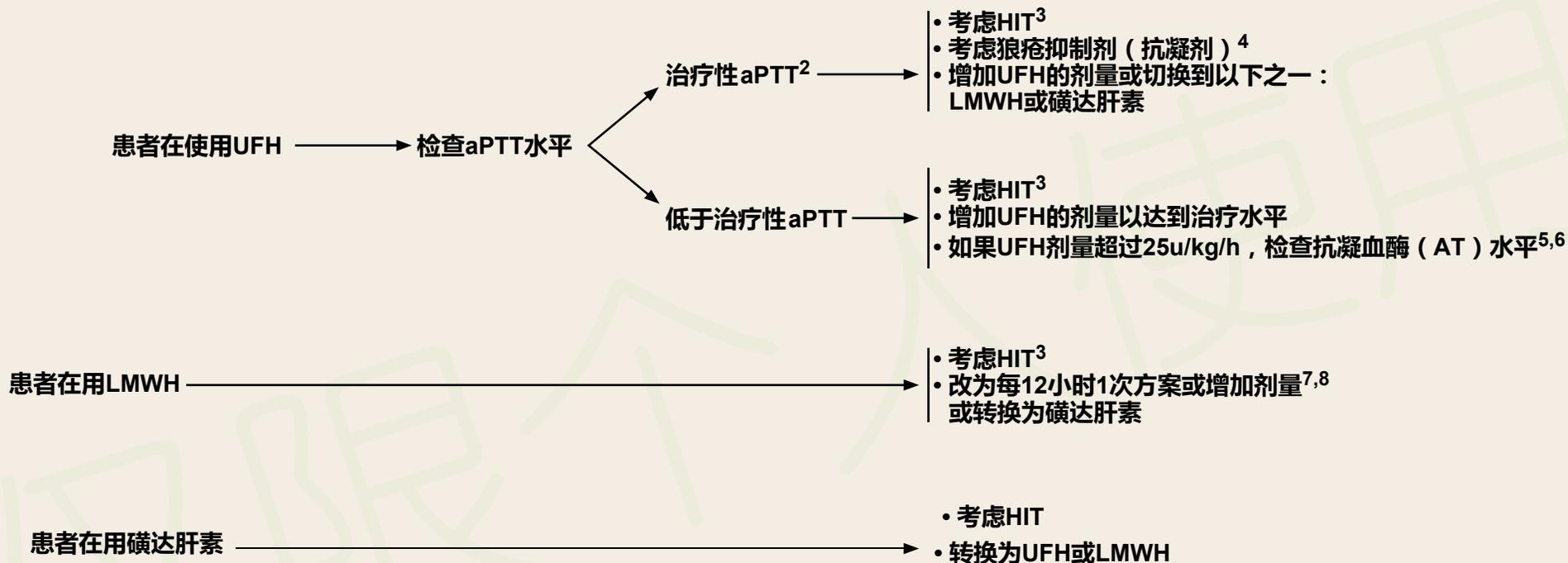
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

决定不治疗考虑的因素

- 患者拒绝
- 无治疗优势
 - ▶ 生存期有限
 - ▶ 高危
 - ▶ 没有进行肿瘤干预的计划
- 没有姑息性获益（例如缓解呼吸困难、阻止下肢肿胀）
- 抗凝治疗的负担过重
 - ▶ 注射的痛苦
 - ▶ 通过静脉切开进行频繁监测

注意：除非另有说明，否则所有推荐均是2A类。
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。

治疗性抗凝失败¹



1 抗凝治疗失败定义为尽管在推荐的抗凝治疗水平，DVT范围扩大或出现新的DVT或PE。

[参见静脉血栓栓塞症的治疗性抗凝\(VTE-E\)。](#)

2 治疗性aPTT范围是基于医院的SOP范围，或如果无法获得当地的范围，则根据2.0-2.5x对照。

3 HIT的评估(HIT-1)。如果临床高度怀疑HIT，见(HIT-1)。

4 狼疮抑制剂可延长aPTT，产生治疗性aPTT假象。检查UFH（抗-Xa）水平和狼疮抑制剂检测来进行调查。如果有狼疮抑制剂，使用UFH（抗-Xa）水平来监测UFH。

5 当在未达治疗性aPTT的情况下UFH剂量超过25u/kg/h时，可怀疑肝素抵抗。

6 如果AT水平<50%，考虑追加AT与备择的抗凝剂（如DTI、DOAC）；如果AT水平>50%，考虑备择的抗凝剂（即LMWH、磺达肝素、DOAC）。

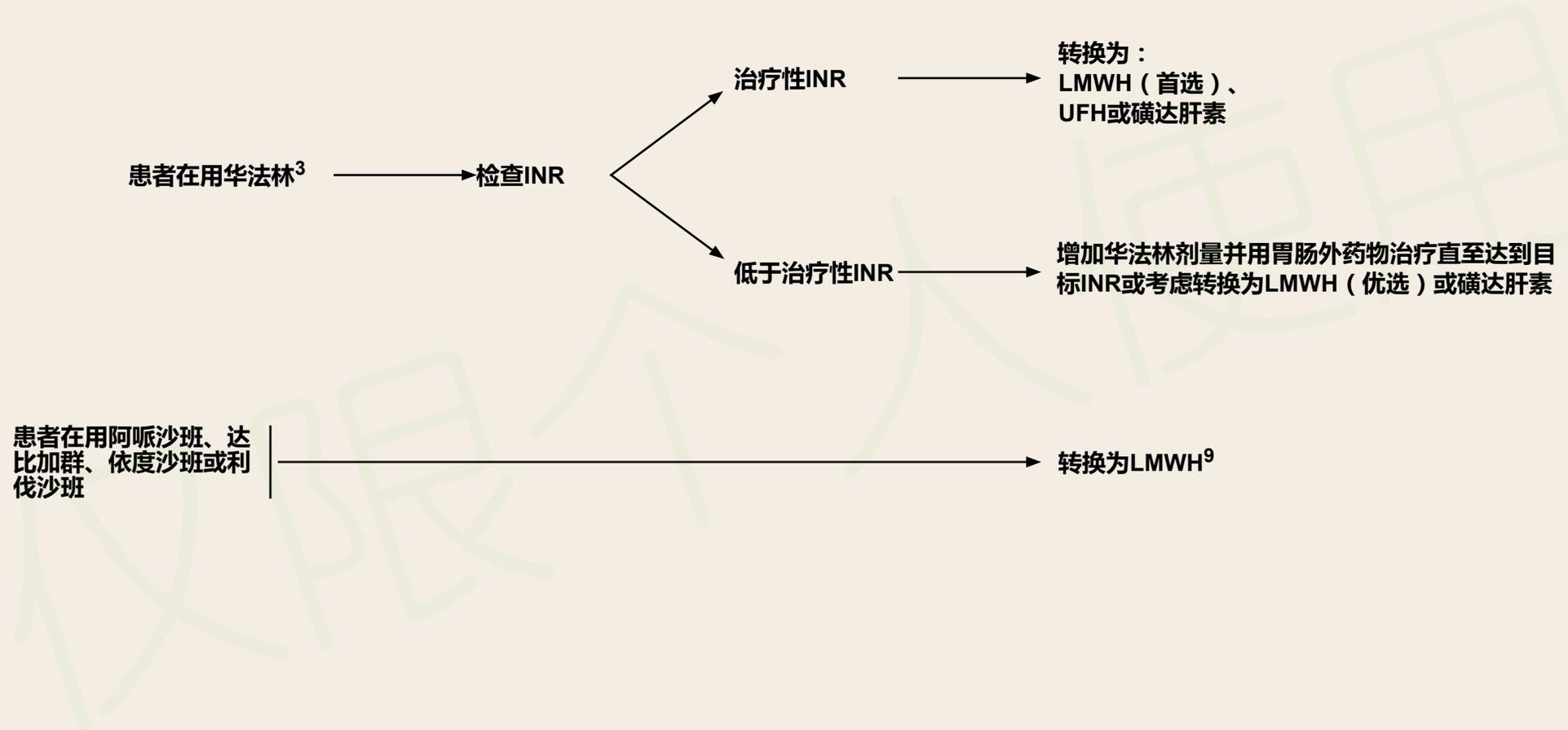
7 对于消瘦、肥胖、肾损害或担心依从性的患者，可考虑LMWH（抗-Xa）水平检测。对于每天两次和每天一次给药方案，应在给药后的4小时达到峰值时检测LMWH（抗-Xa）水平。参考范围未经临床验证，可能因设备而异。

8 尽管数据有限，但是通常按25%增加剂量。

注意：除非另有说明，否则所有推荐均是2A类。

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。

治疗性抗凝失败¹



¹ 抗凝治疗失败定义为尽管在推荐的抗凝治疗水平，DVT范围扩大或出现新的DVT或PE。

参见静脉血栓栓塞症的治疗性抗凝 (VTE-E)。

³ HIT评估(HIT-1). 如果临床高度怀疑HIT, 见(HIT-1).

⁹ 如果认为DOAC失败是由于药物依从性差, 华法林是一个二线选择, 因为它的实验室药物监测更方便。

注意: 除非另有说明, 否则所有推荐均是2A类。
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。

溶栓剂

- 深静脉血栓形成：^{1,2}
 - ▶ 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 IV 2小时以上³
 - ▶ 超声辅助经导管溶栓^{2,4}
 - ▶ 替奈普酶0.25-0.5mg IV (2B类)

1 DVT的溶栓治疗通常通过导管技术联合机械血栓摘除术。

2 推荐使用术后X射线静脉造影来确认导管引导溶栓的结果。

3 阿替普酶50mg可能适用于年龄>75岁、近期手术（1个月内）或出血风险高的患者。

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血栓负荷≥50%的PE患者的治疗选择，以及基于右心压力（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的速度经导管给药（双侧PE为2mg/h），总剂量为24mg。阿替普酶方案用一根导管灌注是24小时，用两根导管是12小时。

注意：除非另有说明，否则所有推荐均是2A类。

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。

溶栓禁忌证^{1,2}**• 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
- ▶ 活动性出血
- ▶ 出血素质

• 相对

- ▶ 年龄大于75岁
- ▶ 妊娠或产后第一周
- ▶ 刺穿部位不可压缩
- ▶ 创伤性复苏
- ▶ 血小板计数 < 100,000/mm³
- ▶ 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
- ▶ 近期胃肠道出血（最近3个月）
- ▶ 预期寿命≤1年

溶栓适应症

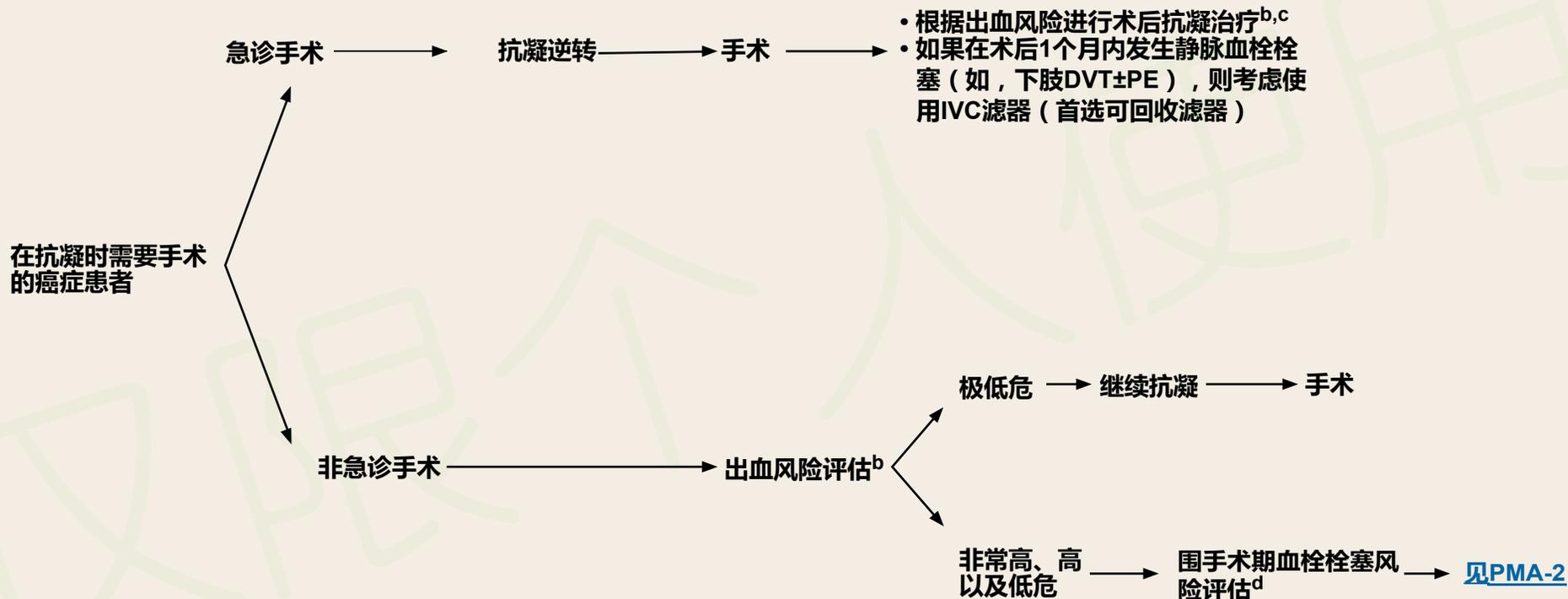
- 威胁肢体/危及生命的急性近端DVT
- 有症状的髂股血栓形成
- 巨大/致命性PE
- 缺血高危的肠SPVT

1 经Kearon C、Akl E、Comerota AJ等准许转载、改编。VTE疾病的抗血栓治疗：抗血栓治疗预防血栓形成，第9版：美国胸科医师协会循证临床实践指南。Chest 2012； 141（2）（Supple）：e419S-e494S。

2 溶栓的风险与收益应由临床医生根据患者的具体情况进行评估。

注意：除非另有说明，否则所有推荐均是2A类。
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。

风险人群



a 见致命性出血或急诊手术的抗凝逆转（VTE-F）。

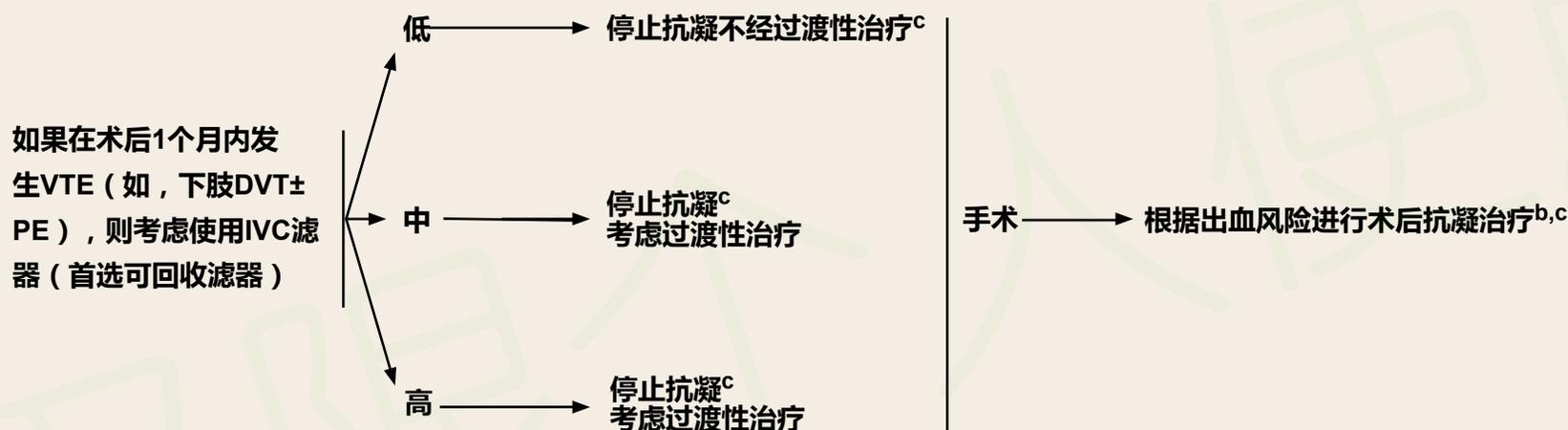
b 见表1：出血风险评估（PMA-A）。

c 见表3：围手术期抗凝管理指南（PMA-C）。

d 见表2：动脉与静脉血栓栓塞的血栓栓塞风险评估（PMA-B）。

注意：除非另有说明，否则所有推荐均是2A类。
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。

围手术期血栓栓塞风险评估^d



^b 见表1: 出血风险评估 (PMA-A)。

^c 见表3: 围手术期抗凝管理指南 (PMA-C)。

^d 见表2: 动脉与静脉血栓栓塞的血栓栓塞风险评估 (PMA-B)。

注意：除非另有说明，否则所有推荐均是2A类。
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。

表1：出血风险评估

各种手术方式出血风险的评估

出血风险分类	手术或操作类型
非常高	<ul style="list-style-type: none"> • 神经外科操作（颅内或脊髓） • 泌尿外科手术 • 心脏外科手术
高	<ul style="list-style-type: none"> • 放置起搏器或埋藏式自动心脏复律除颤器（AICD） • 较大的癌症手术 • 较大的血管外科手术（腹主动脉瘤[AAA]修补、外周动脉搭桥术） • 整形外科 • 肾或肝活检 • 肠息肉切除术（如果是结肠镜检查的一部分） • 较大的矫形外科 • 头颈外科 • 较大的腹腔内手术 • 较大的胸腔内手术
低	<ul style="list-style-type: none"> • 腹腔镜胆囊切除术或疝修补术 • 冠状动脉造影 • 关节镜检查 • 活检（前列腺、膀胱、甲状腺、淋巴结） • 支气管镜检查±活检 • 移除中心静脉导管 • 胃肠内镜检查与活检
非常低	<ul style="list-style-type: none"> • 较小的皮肤科手术 （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） • 白内障摘除术 • 电惊厥疗法（ECT） • 关节穿刺术 • 关节或软组织注射 • 无活检的胃肠道内镜检查

注意：除非另有说明，否则所有推荐均是2A类。
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。

表1 (续) : 出血风险评估

估计各种牙科手术的出血风险¹

估计出血风险	低出血风险	中度出血风险	高出血风险
措施	<ul style="list-style-type: none"> • 龈上洁治术 (标准清洗) • 简单修复 • 局部麻醉注射 • 遵循极低危手术规程的推荐 见 (PMA-C) 	<ul style="list-style-type: none"> • 龈下刮治术 • 修复与龈下准备 • 标准的根管治疗 • 单纯取出 • 局部注射局麻剂 • 遵循极低危手术规程的推荐 见 (PMA-C) 	<ul style="list-style-type: none"> • 大型手术 • 根尖切除术 (根部摘除) • 牙槽手术 (去骨) • 多个牙拔出 • 遵循低危手术规程的推荐 见 (PMA-C)
建议	<ul style="list-style-type: none"> • 不要中断华法林治疗 • 用局部措施控制出血² 	<ul style="list-style-type: none"> • 不必中断华法林治疗 • 用局部措施预防或控制出血² • 当抗凝不中断时, 咨询牙医以确定预防出血使用的局部设施 	<ul style="list-style-type: none"> • 可能需要降低INR或恢复正常止血 • 用局部手段预防或控制出血²

¹ ©2017 华盛顿大学。牙科手术前后抗凝管理建议经准许转载和使用。

可在下面获得: <http://depts.washington.edu/anticoag/home/content/suggestions-anticoagulation-management-and-after-dental-procedures>. 2017年6月23日通过。

² 预防或控制出血的局部措施, 包括使用止血剂如5%氨基己酸漱口液,

见 <http://depts.washington.edu/anticoag/home/content/local-methods-prevent-or-control-bleeding>. 在操作开始前一定要与牙科/口腔外科医生充分探讨抗凝计划。

注意: 除非另有说明, 否则所有推荐均是2A类。

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。

表2：动脉与静脉血栓栓塞风险评估¹

评估围手术期血栓栓塞风险			
TE风险等级	事件发生率 ²	房颤 ³ 或人工心脏瓣膜患者动脉血栓形成的危险因素	静脉血栓形成的危险因素 ⁴
高危	每年>10%	<ul style="list-style-type: none"> • 二尖瓣置换 • 球形（斯塔尔-爱德华兹氏）或倾斜式瓣膜（比约-谢利氏）主动脉瓣置换 • 在6个月内卒中或TIA • CHADS₂评分5-6 	<ul style="list-style-type: none"> • 在3个月内DVT或PE • 在亚治疗性抗凝期间VTE复发史
中危	每年5%-10%	<ul style="list-style-type: none"> • 双叶主动脉瓣置换加： <ul style="list-style-type: none"> ▶ 心房纤颤 ▶ 既往卒中史 ▶ 既往TIA ▶ 高血压 ▶ 糖尿病 ▶ 充血性心力衰竭（CHF） ▶ 年龄≥75岁 ▶ CHADS₂评分3-4 	<ul style="list-style-type: none"> • 在3-12个月内DVT或PE • 复发性DVT或PE • 在6个月内癌症活跃或癌症治疗
低危	每年 < 5%	<ul style="list-style-type: none"> • Bilealet人工主动脉瓣且没有其他的卒中危险因素 • CHADS₂评分0-2 	<ul style="list-style-type: none"> • 单次VTE事件>12个月之前，并没有其他危险因素

1 经Doukist JD等许可修改。抗栓治疗的围手术期管理：抗栓治疗和预防血栓形成，第9版：美国胸科医师协会循证临床实践指南。Chest 2012；141:e326S-350S。

2 癌症患者中事件发生率可能更高。

3 CHADS₂评分系统是在没有癌症的房颤患者中开发的。它可能不适用于癌症患者。房颤患者可能有动脉血栓形成的其他危险因素，包括3个月内中风或短暂性脑缺血发作和风湿性心脏瓣膜病。这些危险因素对整体TE风险等级的影响应根据癌症患者的具体情况进行评估。

4 既往有TE的患者可能具有与血栓形成倾向相关的其他VTE危险因素，包括：蛋白C、蛋白S或抗凝血酶缺陷；V因子Leiden或凝血酶原中的基因突变；或抗磷脂综合征。这些危险因素对整体TE风险等级的影响应根据具体情况进行评估。

注意：除非另有说明，否则所有推荐均是2A类。
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。

围手术期抗凝管理指南

- 这些指南旨在补充而不应取代临床判断。仔细关注每位患者的个体临床情况是管理的最佳指南。一般而言，我们倾向于推迟重启不可逆抗凝剂，如阿哌沙班、依度沙班、磺达肝素和利伐沙班，直到确定耐受更多的可逆性抗凝治疗。
- 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。
- 医疗干预可能会改变术后抗凝剂的选择。
- 在设计围手术期衔接计划时，负责的专家团队必须将计划传达给患者和治疗小组（即外科医生和麻醉师），并确保所有各方在继续治疗之前同意该计划。
- 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，[见 \(PMA-C, 3 of 8\)](#)。

围手术期情况下华法林的管理

- 极低出血风险，任何TE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。[见 \(PMA-C, 2 of 8\)](#)

注意：除非另有说明，否则所有推荐均是2A类。
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。

围手术期抗凝管理指南

围手术期情况下华法林的管理

术前流程

1. 术前停用华法林，停药时间见表：

出血风险分类		
低	高	非常高
5 d	5-7 d	7 d

2. 按照表中所示的“过渡”给药方案，在停用华法林的第二天开始“过渡”治疗：

TE 风险	低	没有必要过渡治疗；如果在侵袭性操作前第1-2天INR>1.5， 则口服维生素K 1-2.5mg
	中	考虑过渡治疗：LMWH预防或治疗量 (瓣膜与心房纤颤首选治疗量)
	高	治疗量LMWH或调整后的治疗性UFH IV

3. 术前停止LMWH/UFH过渡治疗，停药时间见表：

过渡治疗药物	清除半衰期	剂量	出血风险分类	
			低	高或非常高
达肝素	5 h	预防量	12 h	24 h
		治疗量 ¹	24 h	48 h
依诺肝素	7 h	预防量	12 h	24 h
		治疗量 ²	24 h	48 h
UFH	~1 h	调整的治疗性IV	6 h	

1 如果使用每日一次的治疗量依诺肝素 (1.5mg/kg)，最后一剂应为1mg/kg。

2 如果使用每日一次的治疗量达肝素，最后一剂应为每日总剂量的一半。

注意：除非另有说明，否则所有推荐均是2A类。
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。

术后流程

1. 考虑开始预防剂量的UFH/LMWH，开始时间（从手术时间开始）如表所示：

出血风险分类	
低	高或非常高
12-24 h	24 h

2. 如果预防剂量可耐受，可以在表中所示的最早开始时间（从手术时间开始）之后将UFH/LMWH逐步增加至治疗剂量：

TE 风险		出血风险		
		低	高	非常高
		低	N/A (不推荐剂量递增)	
中或高	24-48 h	48-72 h	72 h	

3. 恢复正常饮食后，重新开始维持剂量的华法林，但不早于表中所示的最早开始时间（从手术时间开始）：

出血风险分类		
低	高	非常高
24-48 h	48-72 h	72 h

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

- 极低出血风险，任何TE风险类别：自住院和/或手术始终继续给予阿哌沙班、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流程：

消除半衰期和估算的残余药物浓度

半衰期数	百分比剂量 ¹
1	50%
2	25%
3	12.5%
4	6.25%
5	3.125%
6	1.6%
7	0.8%

¹血清最大药物浓度百分比

- 对于下面的每个术前方案，术前停止抗凝剂，停药时间基于该药的终末清除半衰期乘以下表中显示的半衰期数：

出血风险	低			高或非常高		
	低	中	高	低	中	高
TE风险						
半衰期数	4	4	4	6	6	6

- 每个药物的半衰期取决于患者的特征，每个药物如表所示。

关于推荐阿哌沙班见 (PMA-C, 4/8), 达比加群 见 (PMA-C, 5/8), 依度沙班 见 (PMA-C, 6/8), 磺达肝素 见(PMA-C, 7/8), 和利伐沙班 见 (PMA-C, 8/8).

注意：除非另有说明，否则所有推荐均是2A类。
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。

围手术期抗凝管理指南

围手术期情况下阿哌沙班的管理

术前流程

1. 根据表中的停止时间，在术前停止阿哌沙班：

患者特征	终末清除半衰期	在低出血风险手术前停止阿哌沙班	在高/极高出血风险手术前停止阿哌沙班
男性年龄18–45岁	10–15 h	40–60 h (1.7–2.5 d)	60–90 h (2.5–3.8 d)
女性或老年男性（年龄>65岁）	14–16 h	56–64 h (2.3–2.7 d)	84–96 h (3.5–4 d)
中/重度肾损害患者CrCl 15–50mL/min	17–18 h	68–72 h (2.8–3 d)	102–108 h (4.25–4.5 d)

2. 术前LMWH/UFH过渡治疗

- 大多数不需要LMWH/UFH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，重要的是考虑肾功能受损患者LMWH的清除率。

术后流程

	出血风险	
	低	高或非常高
1. 考虑开始UFH/LMWH预防给药：	12–24 h	24 h
2. 如果耐受预防剂量，在不早于下列时间时重启治疗性LMWH/UFH：	48 h	72 h
3. 重启阿哌沙班不早于：	72 h	7 d

³ 在高或极高出血风险的患者中，当过渡到治疗性抗凝时，医生可能需要考虑最初使用治疗性UFH或LMWH，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。

注意：除非另有说明，否则所有推荐均是2A类。
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。

围手术期抗凝管理指南

围手术期情况下**达比加群**的管理

术前流程

1.根据表中的停止时间，在术前停止达比加群：

患者特征	终末清除半衰期	在低出血风险手术前 停止达比加群	在高/极高出血风险手术前停止 达比加群
肝肾功能正常	12–17 h	48–68 h (2–2.8 d)	72–102 h (3–4.3 d)
肾功能不全患者，CrCl：			
50–80 mL/min	14–19 h	56–76 h (2.3–3.2 d)	84–114 h (3.5–4.8 d)
30–50 mL/min	17–22 h	68–88 h (2.8–3.7 d)	102–132 h (4.3–5.5 d)
15–30 mL/min	26–31 h	104–124 h (4.3–5.2 d)	156–186 h (6.5–7.8 d)

2.术前LMWH/UFH过渡治疗

- 大多数不需要LMWH/UFH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，重要的是考虑肾功能受损患者LMWH的清除率。

术后流程

	出血风险	
	低	高或非常高
1.考虑开始UFH/LMWH预防给药：	12–24 h	24 h
2.如果耐受预防剂量，可以在不早于下列时间时重启达比加群： ⁴	48 h	72 h

⁴ 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。

注意：除非另有说明，否则所有推荐均是2A类。
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。

围手术期抗凝管理指南

围手术期情况下依度沙班的管理

术前流程

1. 根据表中的停止时间，在术前停止使用依度沙班：

患者特征	终末清除半衰期	在低出血风险手术前停止依度沙班	在高/极高出血风险手术前停止依度沙班
所有患者 ⁵	10–14 h	40–56 h (1.7–2.3 d)	60–84 h (2.5–3.5 d)

- 大多数不需要LMWH/UFH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，重要的是考虑肾功能受损患者LMWH的清除率。

	出血风险	
	低	高或非常高
1. 考虑开始UFH/LMWH预防给药：	12–24 h	24 h
2. 如果耐受预防剂量，可以在不早于下列时间时重启治疗性LMWH/UFH： ⁶	48 h	72 h
3. 重启依度沙班不早于：	72 h	7 d

5 对于女性、老年人（年龄>65岁）或肾功能不全患者，没有充分的半衰期数据可用。

6 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UFH或LMWH，因为在开始依度沙班治疗前其半衰期短。

注意：除非另有说明，否则所有推荐均是2A类。
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。

围手术期抗凝管理指南

围手术期情况下**磺达肝素**的管理

术前流程

1.根据表中的停药时间，在术前停用磺达肝素：

患者特征	终末清除半衰期	在低出血风险手术前 停止磺达肝素	在高/极高出血风险手术前 停止磺达肝素
所有患者 ⁷	17–21 h	68–84 h (2.8–3.5 d)	102–126 h (4.3–5.3 d)

2.术前LMWH/UFH过渡治疗

- 大多数不需要LMWH/UFH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，重要的是考虑肾功能受损患者LMWH的清除率。

术后流程

	出血风险	
	低	高或非常高
1.考虑开始UFH/LMWH预防给药：	12–24 h	24 h
2.如果耐受预防剂量，可以在不早于下列时间时重启治疗性LMWH/UFH： ⁸	48 h	72 h
3.重启阿哌沙班不早于：	72 h	7 d

⁷ 对于老年人（年龄≥60岁），半衰期可能在范围终点的高位（即21小时）。已证明肾功能异常也延长半衰期。

⁸ 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UFH或LMWH，因为在开始磺达肝素治疗前其半衰期短。

注意：除非另有说明，否则所有推荐均是2A类。
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。

围手术期抗凝管理指南

围手术期情况下利伐沙班的管理

术前流程

1. 根据表中的停药时间，在术前停用利伐沙班：

患者特征	终末清除半衰期	低出血风险手术前停止利伐沙班	在高/非常高出血风险手术前停止利伐沙班
肝肾功能正常： • 男性、非老年（年龄 < 60岁） • 女性（任何年龄 ≥ 18岁）或老年男性（年龄 60–76岁）	5–9 h 11–13 h	20–36 h (0.8–1.5 d) 44–52 h (1.8–2.2 d)	30–54 h (1.5–2.3 d) 66–78 h (2.8–3.3 d)
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） • 女性（任何年龄 ≥ 18岁）或老年男性（年龄 60–76岁）	7–11 h 13–15 h	28–44 h (1.2–1.8 d) 52–60 h (2.2–2.5 d)	42–66 h (1.8–2.8 d) 78–90 h (3.3–3.8 d)

2. 术前LMWH/UFH过渡治疗

- 大多数不需要LMWH/UFH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，重要的是考虑肾功能受损患者LMWH的清除率。

术后流程

	出血风险	
	低	高或非常高
1. 考虑开始UFH/LMWH预防给药：	12–24 h	24 h
2. 如果耐受预防剂量，可以在不早于下列时间时重启治疗性LMWH/UFH：	48 h	72 h
3. 重启利伐沙班不早于：	72 h	7 d

⁹ 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UFH或LMWH，因为在开始利伐沙班治疗前其半衰期短。

注意：除非另有说明，否则所有推荐均是2A类。
 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。

讨论

此讨论更新到与最新的工作步骤相对应。
最后更新于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。

除非另有说明, 否则所有推荐均是2A类。

目录

概述 MS-2

癌症患者VTE风险评估 MS-2

- 患者相关因素 MS-3
- 癌症相关因素 MS-4
- 治疗相关因素 MS-4

癌症患者VTE的诊断与评估 MS-5

- DVT的诊断与评估 MS-6
- 浅静脉血栓形成 (SVT) 的诊断与评估 MS-7
- 内脏静脉血栓形成 (SPVT) 的诊断与评估 MS-8
- PE的诊断与评估 MS-10

癌症患者的抗凝治疗：禁忌证与风险 MS-11

- 抗凝治疗的禁忌症 MS-11
- 与抗凝治疗相关的风险 MS-12

癌症患者VTE的预防或治疗方法 MS-13

- 抗凝剂 MS-13
- 阿司匹林 MS-17
- 机械装置 MS-17

VTE预防 MS-18

- 预防性抗凝治疗 MS-18
- 器械预防 MS-22

VTE治疗 MS-23

- 立即进行VTE治疗 MS-25
- 慢性VTE治疗 MS-25
- 导管相关DVT的治疗 MS-27
- SVT的治疗 MS-27
- SPVT的治疗 MS-28
- PE的治疗 MS-31

VTE治疗：疗效评估 MS-32

- 普通肝素 MS-32
- LMWHs和磺达肝素 MS-33
- 直接凝血酶抑制剂 MS-33
- 华法林 MS-34

VTE预防和治疗中的相关问题 MS-35

- 逆转抗凝活性 MS-35
- 抗凝治疗失败 MS-37
- 围手术期的抗凝管理与抗血栓治疗 MS-38

HIT的诊断和管理 MS-38

- 用于治疗HIT的抗凝剂 MS-40

不给抗凝治疗：决定不治疗需要考虑的因素 MS-42

总结 MS-42

概述

静脉血栓栓塞（VTE）是癌症患者常见且危及生命的一种情况。对中性粒细胞减少症的住院成人癌症患者（n=66,106）的一项回顾性研究结果显示，根据恶性肿瘤的类型，这些患者中约有3%至12%在首次住院期间出现VTE。在最近对在门诊环境中接受实体瘤化疗的患者的健康索赔数据库分析（n=17,284）中，在化疗开始的12个月期间，12.6%的患者发生VTE。

根据肿瘤类型，发生率范围为8%至19%。在年龄和性别匹配、没有癌症的对照组中，VTE发生率为1.4%。针对VTE的NCCN肿瘤临床实践指南（NCCN指南）专门概述了在诊断为癌症或临床怀疑癌症的成年患者中预防和治疗VTE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进行反复评估以实现药理抗凝措施的治疗优势。

在NCCN VTE指南中，我们将VTE广泛定义为包括深静脉血栓形成（DVT）、肺栓塞（PE）、浅静脉血栓形成（SVT）和其他区域血管（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的管理分为上肢和SVC；下肢包括IVC、骨盆、髌、股和腓静脉；下肢远端（如小腿）；内脏血管；和导管相关的DVT。

Armand Trousseau在1865年首次报道了VTE与潜在恶性肿瘤的关联，并得到了最近研究结果的支持。癌症患者VTE病因学的病理生理学解释包括已知的高凝状态（即促凝剂，如癌细胞表达的组织因子）、血管壁损伤和直接压迫引起的淤血。由于存在其他危险因素，如获得性或先天性易栓症（如磷脂综合征、凝血因子V Leiden基因突变）、长期制动、外科手术和化学治疗方案，进一步增加癌症相关VTE的发生率。

据报道，VTE的发生使癌症患者死亡的可能性增加2-6倍。例如，与没有PE的类似患者相比，发现有PE的妇科癌症患者在2年时死亡的风险增加6倍。此外，据报道，VTE是接受手术的癌症患者30天随访中最常见的死亡原因。

VTE预防的实践调查结果进一步强调了制定专门针对癌症患者VTE的临床实践指南的迫切需要。肿瘤与血栓形成的基础研究（FRONTLINE）调查指出，只有50%的外科肿瘤学家和5%的内科肿瘤学家在他们的癌症患者中常规使用VTE预防。在住院治疗患者的多国IMPROVE和ENDORSE登记处记录了类似的结果，其中只有45%的癌症患者接受了任意形式的VTE预防。当与最近的尸检报告并列显示大约80%的致命性PE病例发生在非手术患者时，这些结果特别令人担忧。

癌症患者VTE风险评估

VTE发生的许多危险因素对于癌症患者是常见的。癌症患者的VTE危险因素可分为3大类：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。个体癌症患者的VTE危险因素可能表现为所有3个危险因素类别，因此，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VTE风险。

患者相关因素

许多肿瘤患者普遍年龄更大，证明在某些临床环境与VTE风险增加有关。另外，已确定肥胖症为VTE的一个危险因素。还有证据表明化疗前血小板增多症、白细胞增多症和血红蛋白水平 $<10\text{g/dL}$ 可预测接受化疗患者的VTE，尽管贫血与VTE的关联可能因使用红细胞生成刺激剂（ESA）而变得复杂。获得性VTE的危险因素包括VTE病史和某些高凝状态，如妊娠。大量研究已确定既往VTE病史是随后发生VTE的一个独立危险因素。此外，发现复发性VTE在癌症患者中更为常见；例如，对于接受抗凝治疗的癌与非癌患者，12个月的复发性VTE累积发生率据报道分别为20.7%和6.8%。尽管最近一项前瞻性观察研究发现，接受辅助化疗的乳腺癌或结肠癌患者的凝血因子V Leiden基因突变和凝血酶原突变分别为3.7%和2.6%，但这些遗传性危险因素与癌症患者VTE风险增加无关。

许多其他与患者相关的VTE危险因素虽然不是癌症患者专有，但却是常见的。这些危险因素包括住院治疗、其他内科合并症如感染、一般情况差以及长期制动。在美国疾病控制和预防中心（CDC）的最新报告中，发现VTE事件在住院患者中发生率很高。在住院的成人中，每年有超过547,000例患者报告VTE（每10万人住院治疗的年率为239人），这些患者每年死亡人数超过28,700人。住院患者的VTE风险随年龄增长而增加。该报告证实住院治疗是VTE的一个重要危险因素，并强调需要提高VTE风险意识，并在此情况下合理实施预防措施。此外已确定感染为VTE的一个重要危险因素，包括在癌症患者中。一项最近发表的针对特殊（ ≥ 51 岁）住院患者VTE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ESA、输血、重大手术、骨折、不活动以及化疗是VTE需要住院的重要危险因素。在本研究的癌症患者亚组中，VTE住院治疗的主要预测因素是感染、输血和植入中心静脉导管。在最近一项针对医院确诊为VTE患者（ $n=15,009$ ）的基于人群的病例对照研究中，与那些VTE前一年内没有传染性事件者相比，感染后3个月内VTE的估计发病率增加了3倍（调整其他VTE危险因素后发病率比值=3.3）。

癌症相关因素

几种VTE危险因素是癌症患者独有的，包括恶性肿瘤、化疗和由于癌症局部巨大淋巴结转移引起的血管外压。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VTE风险4倍和7倍。2项基于人群的病例对照研究结果显示，癌症的存在使VTE的风险增加了4倍和7倍。其他研究的结果也支持癌症患者VTE风险的增加。此外，研究者报道，癌症是社区中大约20%的VTE病例的原因，新近诊断的癌症以及晚期恶性肿瘤和远处转移的发生也增加了VTE风险。例如，Blom等报道，与没有转移的患者相比，远处转移的实体瘤患者的VTE风险调整后的比值为19.8。此外，已证明肿瘤组织学可影响患者的VTE风险。一些研究评估了不同类型癌症与发生VTE风险之间的相关性。例如，在许多研究中，胰腺癌和脑肿瘤与VTE高危相关。腺癌似乎比鳞状细胞癌相关的风险更高。尽管研究设计的差异使得难以根据特定类型的恶性肿瘤比较VTE率，但与VTE风险增加相关的其他癌症包括胃癌、肾癌、子宫癌、肺癌、卵巢癌、膀胱癌和睾丸癌。此外，在某些血液系统恶性肿瘤中已观察到VTE风险增加，如淋巴瘤、急性白血病和多发性骨髓瘤。高级别淋巴瘤和急性早幼粒细胞白血病患者风险似乎高于其他类型的淋巴瘤或白血病患者。在对高级别非霍奇金淋巴瘤患者的一项研究中，疾病相关的静脉压迫被证明是该人群中VTE的最常见原因。

与骨髓瘤患者VTE风险增加相关的几个因素包括多发性骨髓瘤本身的诊断、高黏血症以及基于沙利度胺或来那度胺的联合治疗方案（联合大剂量地塞米松、多柔比星或多药化疗）的治疗。有必要进一步验证这些危险因素对骨髓瘤患者VTE发生率的影响。相反，在一些研究中，乳腺癌与相对较低的VTE风险相关。然而，由于乳腺癌的患病率相对较高，乳腺癌患者中VTE的发生并不少见。此外，当转移性乳腺癌患者与局部疾病患者进行比较时，VTE的风险增加了6倍。

治疗相关因素

与治疗相关的危险因素包括手术、存在中心静脉通路装置（CVAD，即导管）、以及给予化疗和其他全身治疗。例如，Heit等报道，与最近未接受过手术的非机构内患者相比，住院或有和没有近期手术限于疗养院患者发生VTE的风险分别增加近22倍和8倍。

癌症治疗中使用的许多特殊药物与发生VTE的风险增加有关。这里未提供这些药物的详细清单；相反，NCCN指南描述了3种代表性抗癌药（细胞毒化疗方案、雌激素化合物激素治疗和抗血管生成药物）与VTE风险增加相关性的一些证据。

一些研究表明细胞毒性化学疗法与癌症患者VTE的发生有关。例如，在一项基于人群的病例对照研究中，当接受化疗的癌症患者和未接受化疗的癌症患者分别与没有恶性肿瘤的患者进行比较时，发生确定性VTE的比值为6.5和4.1。在另一项回顾性研究中，接受化疗方案治疗的结直肠癌患者的VTE年发病率为15%。Khorana等人已发布了一个风险评估模型，以评估接受化疗的门诊癌症患者的VTE风险。Ay和同事最近对这种风险评估模型进行了验证和扩展，他们认为，D二聚体和P选择素可作为门诊癌症患者另外的识别VTE的危险因素。

然而，这些实验室检查并非在癌症患者中常规测定，因此将其纳入常规血栓风险评估应基于其在今后研究中的验证。Khorana等人确定的危险因素构成了风险评估模型的基础，为前瞻性、验证性随机临床试验奠定了基础，评估接受化疗的门诊癌症患者针对VTE风险预防的风险与收益。

增加的VTE风险证明与使用外源激素化合物有关，例如选择性雌激素受体调节剂（即他莫昔芬、雷洛昔芬）用于预防和治疗某些雌激素受体阳性癌症。应用激素化合物，如激素替代治疗或口服避孕药，也与发生VTE的风险增加有关。最近的病例对照研究和meta分析表明，对于复方口服避孕药，VTE风险可能因配方而异，具体取决于所用孕激素的类型。据报道，与单独使用多柔比星相比，与多柔比星联合用于治疗激素难治性前列腺癌的己烯雌酚磷酸酯增加了VTE风险。已有证据支持具有抗血管生成特性的免疫调节剂（如沙利度胺联合多柔比星和/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VTE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）。用于癌症支持治疗的其他药物，如ESA，也与VTE的发生有关。同时使用促红细胞生成素和与VTE发生相关的癌症治疗（如来那度胺）可进一步增加VTE风险。

大量的研究结果已经确定存在CVAD为发生上肢DVT（UEDVT）的一个危险因素，尽管关于导管相关DVT的发生率存在差异。导管/装置放置与DVT发生之间的相关性可能是插入CVAD后静脉淤滞和血管损伤或导管放置发生感染的结果。报告导管相关DVT发生率差异的可能原因或许包括最近导管材料和设计的改进以及一些研究中使用的诊断策略不同（即，临床识别有症状的事件，或放射学检查识别有症状和无症状的事件）。

癌症患者VTE的诊断与评估

临床预测模型，例如Wells标准结合D-二聚体检测，已证明可用于VTE的诊断，其结果与传统的放射成像策略相当。

但是，在这些研究中肿瘤患者只占受试者的少数。因此，尚不清楚这种策略在癌症患者中是否安全或有效。尽管一项采用Wells标准和D-二聚体检测在VTE诊断中的研究表明，该策略的表现在患有癌症和未患癌症的患者中具有可比性，但有症状VTE的癌症患者（通过检测排除了VTE）的数量随访期间增加了4倍（2%对0.5%）。此外，与非癌症患者相比，癌症患者D-二聚体检测假阳性的数量增加了3倍，并且对放射学检查中排除的疑似DVT患者的一项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。D-二聚体检测不推荐用于癌症患者的VTE诊断，在将这些策略纳入癌症患者的VTE诊断评估之前，有必要进一步研究/验证D-二聚体检测和临床预测模型。

除下述成像外，所有疑似VTE患者的初步诊断评估应包括以下内容：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（参见指南的DVT/SVT诊断及PE的诊断部分）。对于高度怀疑DVT或PE并且没有任何已知的抗凝禁忌症的患者，在等待影像检查结果时应考虑开始抗凝治疗。

DVT的诊断与评估

不是所有的急性DVT病例都存在典型的临床症状。这些症状可能包括静脉血栓形成部位远端肢体的疼痛、单侧水肿和沉重，或面部、颈部或锁骨上间隙水肿，或无法解释的持续性痉挛。在VTE患者的前瞻性、多中心MASTER登记中，DVT最常见的症状是四肢水肿、疼痛及红斑分别占DVT患者的80%、75%和26%。对于成年癌症患者，DVT的诊断应该通过增加临床怀疑程度、可能提示急性DVT的任何临床明显的症状/体征来决定。如前所述，对于高度怀疑DVT且无抗凝禁忌症的患者，在等待影像检查结果时应该考虑早期开始抗凝治疗。

推荐将多普勒静脉超声检查作为DVT初诊的首选静脉成像方法。多普勒超声检查提供静脉压缩性分析和静脉血流多普勒成像，尽管静脉压缩性评估被认为是更确切的。超声检查的其他优势包括诊断症状性股静脉与腓静脉DVT的准确性；无创方法；不需要静脉注射造影剂；能够在床边进行；并且花费较少。据报道，间隔1周获得的两次常规超声检查可排除进行性下肢DVT，尽管这些类型的研究尚未在癌症患者中进行。超声检查的缺点包括与更中心静脉成像相关的困难，如大的骨盆和髂静脉、近端锁骨下静脉、IVC和SVC；下肢远端DVT以及无症状DVT诊断敏感性较低；与绷带，固定物或疼痛相关的限制；以及结果更依赖操作人员。

如果超声结果阴性或不确定，接着再做静脉显像而临床仍临床高度怀疑DVT，则推荐其他的成像方式（按优先顺序列出）：1）对比剂增强CT，即间接CT静脉造影，据报道在股-腓的DVT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、IVC、锁骨下静脉及SVC的精确影像。但是，这种方法需要相对高浓度的造影剂；2）MRI提供对盆腔和髂静脉及腔静脉的敏感且特异性评估，无需肾毒性造影剂。这种方法的缺点包括花费较高、成像时间较长以及某些实际情况下的可用性有限；和3）曾被认为是DVT诊断金标准的标准侵袭性静脉造影术已在很大程度上被微创方法所取代。

很少有关于UEDVT的研究。尽管UEDVT经常与CVAD的存在相关并且与装置失效有关，但是导管内的凝块和导管周围单纯的纤维蛋白鞘都不能表示DVT。据报道，超声检查可准确检测外周UEDVT，包括肱静脉、远端锁骨下静脉和腋静脉的DVT。然而，在一项研究中，只有50%的单纯上肢血流异常与DVT的存在有关。在单独上肢血流异常的情况下，CT静脉造影可提供更准确的评估。对于诊断位于锁骨下静脉近端、头臂静脉或SVC的UEDVT可能需要CT静脉造影或MR血管造影。用于检测UEDVT的侵袭性静脉造影应通过四肢的外周血管进行，尽管静脉通路可能受到水肿的限制。

专家组推荐在初步诊断后，有抗凝治疗禁忌症的小腿和UEDVT患者应重新评估血栓发展情况（例如对于小腿DVT患者为1周）。同样，导管相关的DVT和中心/近端DVT患者应该根据临床需要进行影像随访。抗凝治疗禁忌症的再评估应该有影像评估。

已确诊DVT的患者，在抗凝治疗期间和之后，应临床监测抗凝治疗的有效性。随访检查和影像学评估使医生能够发现接受抗凝治疗和成功治疗后DVT复发患者的血栓进展情况，并确定静脉系统的慢性损伤。这些检查应该针对症状进行。

浅静脉血栓形成 (SVT) 的诊断与评估

SVT与DVT不同，并且通常不像DVT那样对发病率和死亡率有相同的影响。然而，SVT和DVT可以同时发生，并且每个都可使患者易出现另一种情况。关于癌症患者SVT发病率的数据很少；据估计，大多数下肢的SVT发生在大隐静脉。尽管SVT的临床后遗症通常不如DVT严重，但重要的是要注意隐静脉中广泛的SVT可在钩区发展累及深静脉系统。这种凝块可能突然脱落引起PE。因此，如果存在近端深静脉受累的可能性，应通过静脉超声评估SVT的位置和范围。

SVT的诊断主要基于临床症状（压痛、红斑和/或与浅静脉相关的硬化条带）并且超声未发现DVT。症状进展应有影像随访。SVT比DVT更容易出现症状，特别是如果发生在下肢。外周导管相关的SVT，有时称为输注性血栓性静脉炎，通常沿液体行进影响的静脉有明显的柔软条索。SVT治疗工作步骤的关键决策点是确定非导管相关SVT的部位。

特鲁索综合征

在存在癌症的情况下出现游走性血栓性静脉炎应该增加临床怀疑是否存在称为特鲁索综合征的较罕见病症。特鲁索综合征的临床特征包括华法林抵抗、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）心内膜炎和动脉栓塞。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。

内脏静脉血栓形成 (SPVT) 的诊断与评估

SPVT是指内脏脉管系统中相对罕见的一组VTE，包括肝脏（Budd-Chiari综合征的特征）、门静脉、肠系膜和脾静脉节段。血栓形成事件可能发生在多个段（大约38%-50%的SPVT病例）或内脏脉管系统内的孤立段，孤立的门静脉血栓形成（大约34%-40%的SPVT病例）是后者中最常见的。根据受影响的静脉段，可用于评估SPVT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%。此外，孤立性肝静脉血栓形成患者的10年生存率最高（82%），而孤立性门静脉血栓形成患者的生存率最低（63%）（与孤立SPVT亚组比较， $P=0.045$ ，Kaplan-Meier交叉生存分析）。研究者将门静脉血栓形成患者的生存率降低归因于该组中存在的相对较高的恶性肿瘤发生率；在这项回顾性研究中，单变量和多变量分析均显示，恶性肿瘤的存在与SPVT患者的生存率降低显著相关。在肝外门静脉血栓形成患者（n=172）的另一项独立回顾性研究中，多变量分析显示，同时诊断为肠系膜静脉血栓形成可显著预测生存率下降；癌症的存在也是一个有重要的独立的死亡预测因子。一些小型回顾性研究也报道了肠系膜静脉血栓形成患者的不良后果，30天死亡率为20%。肠系膜静脉中的血栓形成可以导致肠梗死，这往往是致命性的。在一项研究中，诊断为肠系膜静脉血栓的患者45%出现肠梗死，其中19%是致命的。

已经确定了发生SPVT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、V因子Leiden突变、凝血酶原G20210A突变）以及获得性危险因素如恶性肿瘤、骨髓增殖性疾病（如真性红细胞增多症、原发性血小板增多症）、JAK2V617F突变±明显的骨髓增殖性疾病、阵发性睡眠性血红蛋白尿（PNH）、腹部手术（如脾切除术）、胰腺炎和肝硬化。此外，使用外源性雌激素，如口服避孕药或激素替代疗法，也与SPVT有关。SPVT患者可能有多种危险因素，遗传性和/或获得性。癌症本身的存在，特别是腹部恶性肿瘤，是SPVT的常见危险因素，并且是SPVT癌症患者的常见死亡原因。一些回顾性研究报道，癌症是SPVT患者一个重要的独立的死亡预测因子。此外，在患有癌症的患者中，SPVT的存在与生存率降低有关。据报道，约20%至30%的肝细胞癌患者在诊断时存在门静脉血栓形成。在德国转诊中心治疗的肝细胞癌患者的一项回顾性研究中（n=389），门静脉血栓形成患者的中位生存期（6个月）显著低于无门静脉血栓形成患者（16个月）；多因素分析显示，门静脉血栓形成的存在是该群体中5年生存率的一个重要的独立预测因子。在另一项回顾性研究（n=194）中证实了SPVT与肝细胞癌患者的不良预后相关，也显示显著降低门静脉血栓形成患者的中位生存期（2.3个月对无门静脉血栓形成患者17.6个月； $P=0.004$ ）。

在最近对接受姑息治疗的初治肝细胞癌患者的30项随机对照试验的一项meta分析中，门静脉血栓形成的存在被确定为生存率降低的独立预测因子之一。

急性SPVT的临床表现通常包括腹痛、腹水、肝大、恶心、呕吐、厌食和腹泻。SPVT也可能是偶然发现。在肠系膜静脉急性血栓形成的患者中，30%至45%的患者在诊断时有肠梗死。与肠系膜静脉血栓形成相关的腹痛被描述为腹部正中绞痛。也可能存在发热、肌卫和反跳痛，这可能表示发展为肠梗死。慢性SPVT可能由于侧支静脉的形成而无症状，尽管报道有腹痛、恶心、呕吐、厌食、下肢水肿和脾大慢性表现。体重减轻、腹胀和餐后腹痛也可能与慢性肠系膜静脉血栓形成有关。脾肿大和/或食管静脉曲张的存在是与慢性SPVT相关的门静脉高压的标志，并且可能由于静脉曲张出血而引起并发症。

诊断评估包括影像与实验室检查。确诊根据腹部多普勒超声、CT血管造影（CTA）和/或MR静脉造影（MRV）无创性影像学检查，显示内脏静脉中没有血流或存在血栓。急性SPVT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。影像存在门脉海绵状（血管）瘤是慢性血栓形成的表现。对于可疑SPVT累及肝和/或门静脉病例，初始的影像选择考虑多普勒超声检查。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。对于SPVT累及肠系膜静脉的病例，多普勒超声检查的使用常常可能受到上面覆盖的肠道气体的限制；对于疑似肠系膜静脉血栓形成者，CTA是诊断成像的首选方法。一旦确诊SPVT，就考虑评估患者的易栓倾向或检测PNH或JAK2基因突变。PNH是一种罕见的获得性造血障碍，导致慢性溶血，并且与静脉血栓形成的高倾向性相关，特别是在内脏血管系统中。PNH是SPVT的一个重要获得性危险因素；在最近一项对Budd-Chiari综合征患者研究的事后分析（n=77）中，与无PNH的患者相比，基线时潜在PNH患者更常出现其他部位的SPVT（即门静脉、肠系膜静脉或脾静脉血栓形成）（47%对10%；P=0.002）。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，因此，目前是这些骨髓增生性疾病诊断与预后评估的一部分。骨髓增生性疾病或有JAK2V617F突变±骨髓增生性疾病的存在是SPVT最常见的获得性危险因素。在没有明显的骨髓增生性疾病的情况下，在大约20%至40%的SPVT患者中检测到JAK2V617F。在没有JAK2V617F的患者中，JAK2的外显子12的突变也可能与SPVT相关。

PE的诊断与评估

对于成年癌症患者的PE的诊断应该包括临床上出现任何一种可能提示急性PE的明显的症状或体征的怀疑程度增加。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。PE的临床表现可以从血流动力学稳定到心源性休克各异。在前瞻性、多中心MASTER注册研究中，PE最常见的主诉是呼吸困难、疼痛和呼吸急促，分别占PE患者的85%、40%和29%。

在有症状PE的患者中高达50%至70%发现DVT的放射影像学证据，反之亦然。放射影像偶然发现的无症状PE患者应该与有症状的PE患者同样处理，因为许多患者在进一步评估时会出现疾病活跃的微妙临床症状。应该给予额外的检查以评估PE；不过，对于这些患者不常规要求复查影像学。如前所述，对于临床上高度怀疑PE并且没有抗凝禁忌症的患者，在等待影像检查结果时应考虑早期启动抗凝治疗。

疑似PE患者的胸片或心电图（EKG）的敏感性或特异性对于诊断PE均不够。但是，胸片有助于诊断临床表现相似的并存疾病和病症，并且在判读通气-灌注（VQ）肺扫描方面是有用的。EKG提供有关现有心脏病和PE相关变化的信息。此外，右心室（RV）劳损的EKG图像特征与PE有关，在大面积PE的情况下，胸导联T波倒置可能是明显的。

NCCN专家组推荐CTA间接评估肺血管，作为大多数患者初步诊断PE的首选成像技术。该方法的优点包括纵隔和实质结构的准确成像；在肺血管的许多区域中准确显示栓子；能够与间接CT静脉造影同时进行，可以检出DVT（因为PE最常见的原因是下肢或骨盆DVT）；以及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。CTA的缺点包括相关的辐射暴露和需要静脉注射大量的对比剂，尤其是当CTA之后间接CT静脉造影时。

用于诊断PE的替代成像方式包括：1) VQ肺扫描；和2) 传统的肺血管造影。与CTA相比，VQ扫描胎儿辐射暴露更少，因此它对于妊娠和肾功能不全或对比剂过敏无法处理而不能静脉注射对比剂者是有用的。它也比传统的肺血管造影创伤小。VQ扫描结果正常基本上排除PE。在最近的一项非劣效性研究中，1417例根据Wells标准确定具有PE高危的患者随机接受CTA或VQ扫描。CTA发现的PE显著高于VQ扫描（19.2%对14.2%；95% CI，1.1%-8.9%）。老年患者比年轻患者更可能被诊断为中度可能VQ扫描结果。中度和低度可能VQ扫描结果都缺乏诊断效用，应该认为是不确定的。如有临床指征，应进行进一步的诊断检查。在临床怀疑PE的患者中，高度可能VQ扫描是诊断性的。传统的肺血管造影（直接肺血管造影），通常认为是PE诊断的金标准，由于其侵袭性，目前很少使用。极少数情况下，这种方法与导管引导的血栓切除术或溶栓治疗相结合。这些措施应安排在常规肺血管造影术之前进行或与之同时进行。

PE引起的死亡主要是由于RV心力衰竭和心源性休克。据报道，PE患者的3个月死亡率为15%，因此门诊管理应仅限于不良结局低危的患者。专家组推荐对PE患者进行风险分层。CTA或超声心动图可用于评估PE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。血清肌钙蛋白水平升高，由于心内膜心肌损害而释放，下肢多普勒成像中存在残余的DVT时同样升高，也与不良临床结局相关。最近的一项研究表明，在识别高危PE相关死亡的患者方面，结合至少2项上述检查（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DVT）的结果与使用单一检查相比，提高了特异性和阳性预测值。

临床风险评估工具—肺栓塞严重指数（PESI）—也被用于评估门诊管理的可行性以及初期随访与治疗的强度。PESI评分是经过验证的患者评估规则，包括年龄、性别、心或肺病史、癌症病史以及与PE相关的生理体征，可用于确定患者PE相关的不良预后风险。另一个分层工具，称为RIETE（静脉血栓栓塞患者的计算机登记）癌症评分，已开发用于识别PE死亡低危的个体并在癌症人群中得到验证。NCCN专家组推荐，在诊断时，所有合并PE的癌症患者都应考虑联合影像学方法（CTA或经胸超声心动图评估右心室增大或功能障碍）和血清肌钙蛋白测定进行危险分层。PESI或RIETE评分可作为辅助风险评估工具，但在癌症患者中进行验证研究之前，不应取代上述风险分层程序。

癌症患者的抗凝治疗：禁忌证与风险 抗凝治疗的禁忌症

抗凝的禁忌症可以是相对的或绝对的、暂时的或永久的。在评估个体患者抗凝治疗的风险和益处时，必须考虑抗凝禁忌症的程度及其持续时间（参见指南的预防性或治疗性抗凝治疗的禁忌症部分）。抗凝治疗的绝对禁忌症包括近期中枢神经系统出血、存在高危出血的颅内或脊髓病变，以及24小时内需要输血 $>2u$ 的严重活动性出血。必须逐一考虑抗凝的风险与收益，相对禁忌症包括：1）慢性、临床显著的出血（ >48 小时）；2）最近的大手术与高危出血有关；3）跌倒和/或头部外伤高危；4）血小板减少症（血小板 $<50,000/mcL$ ）；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；和7）硬膜外麻醉或腰椎穿刺术。在硬膜外麻醉情况下，当使用LMWH时需要考虑时机。在给予预防剂量的抗凝剂后，应将硬膜外导管的放置或移除延迟至少12小时。对于接受治疗量LMWH的患者，考虑延迟长达24小时是合适的。LMWH的术后给药通常应在导管拔除4小时后给予。对于任何认为出血风险增加的癌症患者，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或脊髓病变相关的出血病史的患者，发生抗凝血相关出血的风险增加。所有3种LMWH和磺达肝素的包装说明书的方框警告详细说明，当这些抗凝剂用于接受硬膜外麻醉或脊髓麻醉或腰椎穿刺的患者时，会增加导致长期瘫痪的脊髓或硬膜外血肿的风险。

对于接受脊髓麻醉或腰椎穿刺的患者，也应极其谨慎地使用普通肝素（UFH）。

在准备抗凝治疗之前，还应考虑其他因素，如患者摔倒的风险。

对于用狼疮抑制剂或狼疮抗凝剂的患者，例如那些被诊断为抗磷脂综合征的患者，aPTT延长不认为是抗凝治疗的禁忌症。抗磷脂抗体通过干扰患者血浆标本中凝血因子与aPTT检测试剂中的磷脂的相互作用延长aPTT。抗磷脂抗体与动静脉血栓栓塞风险以及不良妊娠结局增加有关。任何经历过血栓形成事件并符合抗磷脂综合征诊断标准的患者都应考虑进行无限期抗凝治疗。

与抗凝治疗相关的风险

由于这些患者具有较高的复发性VTE和出血风险，因此在癌症患者中抗凝剂的使用变得错综复杂。在一项针对VTE抗凝治疗患者的前瞻性随访研究中，有和无癌症的患者12个月严重出血的累计发生率分别为12.4%和4.9%（风险比，2.2；95%CI，1.2-4.1）。在这项研究中，所有严重出血病例中有1/3发生在肝素化的最初5-10天，并且出血的风险随着癌症的范围而增加。与没有癌症的患者不同，无论国际标准化比值（INR）水平如何，癌症患者在维生素K拮抗剂治疗期间一直存在出血风险增加。这些研究表明，抗凝强度以外的因素，如血小板减少症和肿瘤侵犯器官或血管，也是导致癌症患者出血增加的原因。随后对LMWH和维生素K拮抗剂用于癌症患者VTE长期治疗的一系列随机对照研究表明，LMWH的出血事件发生率相似，包括大出血；然而，在一项研究中，接受维生素K拮抗剂的患者中有8%报告了3个月治疗期间的致命性出血，而接受LMWH的患者没有一例。与长期使用抗凝剂相关的其他风险包括接受肝素治疗的患者的骨质疏松症和肝素诱导的血小板减少症（HIT），以及接受口服抗凝剂的患者药物和食物相互作用。例如，对于接受口服抗凝剂或依诺肝素治疗3-24个月长期抗凝治疗的患者，1年随访时骨密度降低1.8%和3.1%，而在随访2年时分别是2.6%和4.8%。

华法林的治疗窗很窄，且已知其活性受其他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，可增强华法林的作用，而其他抗生素如利福平和双氯西林可拮抗华法林的作用。此外，已知某些化疗药物，如氟嘧啶类（5-氟尿嘧啶和卡培他滨）可增加接受华法林抗凝治疗患者的INR，并且还报道了华法林与某些选择性雌激素受体调节剂（他莫昔芬和雷洛昔芬）之间的药物相互作用。膳食摄入的维生素K和某些膳食添加剂也会影响华法林的作用。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。

癌症患者VTE的预防或治疗方法

关于使用抗凝剂治疗VTE唯一的安慰剂对照随机临床试验于1960年进行。该研究的结果显示，肝素序贯华法林治疗可显著降低有症状的急性PE患者的VTE复发率和相关死亡率。虽然大多数随后的临床试验评估使用抗凝治疗防治VTE尚未进行安慰剂对照，但证据强烈支持这种治疗的有效性。后面将描述癌症患者抗凝治疗的安全性和有效性的临床证据。NCCN的指导方针是所有住院的成年癌症患者在无禁忌症的情况下均接受抗凝治疗（1类）。

抗凝剂

根据指南推荐列出并描述用于预防和/或治疗VTE的抗凝剂（参见住院/门诊患者VTE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]治疗方案的指南部分）。美国食品和药物管理局（FDA）的适应症和NCCN推荐使用这些疗法的每一种都列在NCCN药物和生物制品纲要（NCCN纲要）中，用于静脉血栓栓塞性疾病（最新版本的NCCN纲要，请访问www.nccn.org）。专家组推荐，药物选择应基于诸如存在肾功能不全、FDA批准、费用、易于给药、治疗监测的需求和易于逆转等指标。本指南中包含的推荐给药时间表是根据NCCN VTE指南专家组的共识确定的，例外情况下遵循制造商的推荐。为避免潜在的冲突，使用者还可以查阅专业学会的标准操作规程（SOP）文件中列出的给药时间表。美国胸科医师学会（ACCP）的推荐为抗凝剂给药时间表提供了另一个合法来源。

低分子肝素

LMWH，如达肝素和依诺肝素，是有吸引力的VTE治疗和预防药物，因为其便于门诊治疗并且在大多数患者中不需要治疗监测。另一种LMWH，亭扎肝素，在美国已停产。尽管两种LMWH通常认为在治疗上等效并且通常可互换使用，但很少有临床研究检验这些药物的临床效果是否具有可比性。此外，这些药物在药理学上存在平均分子量、半衰期、抑制凝血酶与Xa因子的能力方面不同。依诺肝素被FDA批准用于VTE的预防和立即治疗，而达肝素被批准用于VTE和癌症患者症状性VTE的长期治疗。

NCCN推荐的VTE立即治疗中达肝素的给药方案是基于临床研究结果和专家共识（参见静脉血栓栓塞治疗性抗凝治疗的指南部分）。使用LMWH的延长或长期抗凝治疗可能需要在初始阶段后减量。例如，在CLOT研究中，达肝素的剂量从每天200u/kg降至1个月后每天150u/kg。此外，欧洲肿瘤内科学会（ESMO）对癌症患者VTE管理的临床推荐规定，使用75%-80%的LMWH初始剂量进行长期抗凝治疗。关于LMWH在特殊人群中的安全性和有效性的证据有限，例如肾功能不全患者、体重指数（BMI）超过30kg/m²的患者、体重低于50kg的患者、年龄≥70岁的老年患者以及和癌症患者。在3种LMWH中，严重肾功能不全患者（肌酐清除率[Ccr]<30mL/min）的特定剂量推荐仅适用于依诺肝素。对于Ccr < 30mL/min的患者，制造商推荐每天皮下注射30mg依诺肝素用于VTE预防，每24小时皮下注射1mg/kg用于VTE的治疗。这些推荐得到一项meta分析结果的支持，显示与无严重肾功能不全的患者相比，严重肾功能不全患者使用标准的、未经调整的治疗量依诺肝素，出血风险增加2至3倍。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）的患者中分别降低了31%和44%，这使得作者建议对于Ccr<50mL/min的患者减量。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。

关于肾功能不全患者中达肝素的安全性有一些可用资料。在一项用达肝素治疗的患者（n=22）的小型研究中，肾损害患者（平均Ccr26mL/min；范围16-38）和肾功能正常患者（Ccr>80mL/min）的平均抗Xa活性相似。最近一项达肝素预防性用于严重肾损害（Ccr<30mL/min）危重患者（n=138可评价）的研究中，在预防量达肝素（每天5000IU）中位给药7天以后未检测到生物累积，而治疗与过度抗凝无关；抗-Xa峰值在0.29和0.34 IU/mL之间。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0.5-1.5 IU/mL；建议在给药后4至6小时取标本检测抗-Xa水平，且仅在接受3-4剂达肝素的患者中进行。

专家组目前推荐在对严重肾功能不全的患者使用LMWH时要谨慎，并且在向这些患者施用依诺肝素时要遵循制造商的说明书。专家组还认识到目前的证据表明，当向Ccr<50mL/min的患者施用LMWH时，应谨慎。需要进一步的研究来确定LMWH在肾功能受损患者（包括癌症患者）中的安全性。关于肥胖患者抗凝剂治疗浓度的维持与监测同样存在担心。在一项研究中，对于BMI≥40kg/m²的患者，达肝素每天5000u不能降低症状性VTE和无症状DVT的发生率。应考虑使用UFH治疗住院的病态肥胖癌症患者。专家组建议每个机构均应准备一个针对肥胖患者的LMWH给药工作步骤。由于在体重不足50kg的患者中使用LMWH的可用数据有限，因此专家组还推荐在低体重和老年患者中使用这些药物时应慎重。对于HIT患者，LMWH是禁用的，并且仅在在有HIT病史的患者中应谨慎使用。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（参见VTE预防和治疗中讨论部分的相关问题）。后面的部分总结了LMWH在癌症患者中的安全性和有效性的临床证据（参见VTE预防和VTE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，FDA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DVT的预防以及联合华法林用于DVT或急性PE的治疗。磺达肝素在治疗VTE方面的优势包括特异性中和Xa因子、在大多数患者中不需要监测抗凝反应，以及与HIT相关的抗体无交叉反应。但是，在肾功能不全、肥胖或HIT的患者群中磺达肝素的使用尚未充分明确，尽管有一些证据支持其用于各种体重的老年患者进行VTE预防安全有效。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。磺达肝素制造商提供的处方信息规定，该药禁用于严重肾功能不全（ $Ccr < 30\text{mL/min}$ ）患者和接受矫形或腹部手术体重不足50kg患者的血栓预防。老年患者和中度肾功能不全者（ $Ccr < 50\text{mL/min}$ ）应慎用。NCCN专家组反对在严重肾功能不全的患者中使用磺达肝素，并劝告在所有体重不足50kg的患者、肾功能不全患者（ $Ccr 30\text{-}50\text{mL/min}$ ）和老年患者（ >75 岁）中使用磺达肝素时要谨慎。

利伐沙班是一种口服的直接Xa因子抑制剂，经FDA批准用于接受髌或膝关节置换术患者预防可导致肺PE的DVT；它还被批准用于治疗DVT和PE以及预防非瓣膜性房颤患者的中风险和全身性栓塞。该药主要通过肾脏排出（66%肾脏排泄），肝脏代谢清除的比例较低（CYP450 3A4依赖与非依赖机制）。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率高（92%-95%）。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规定，严重肾损害（ $Ccr < 30\text{mL/min}$ ）患者应避免使用该药，慎用于中度损伤（ $Ccr 30\text{-}50\text{ mL/min}$ ）患者。在随机临床试验中，与LMWH依诺肝素比较，利伐沙班用于住院的内科急症患者的血栓预防和预防经历初始VTE事件（有或没有DVT的PE）患者的复发性VTE长期抗凝治疗。虽然结果显示利伐沙班与依诺肝素相比并非劣效，但这些研究中入组的活动性癌症患者比例非常低（5%-6%）。在获得更多癌症患者中的数据之前，NCCN指南专家组目前不推荐该药用于癌症患者的预防性或治疗性抗凝治疗。

阿哌沙班是最近由FDA批准的另一种口服直接Xa因子抑制剂。目前被批准用于预防非瓣膜性房颤患者的血栓栓塞、预防髌和膝关节置换术后的VTE，以及VTE的治疗。阿哌沙班主要通过肝脏代谢（依赖CYP450 3A4）；肾脏清除大约占全部药物清除的27%。口服给药后的表观半衰期约为12小时。制造商提供的阿哌沙班处方信息规定，严重肝损害的患者应避免使用该药。最近的随机临床试验评估了阿哌沙班在住院的内科急症患者（与LMWH依诺肝素相比）中对血栓预防的潜在作用，以及用于完成VTE初始抗凝治疗的患者（与安慰剂相比）的长期抗凝治疗。阿哌沙班（2.5mg, bid, 30天）在预防急症患者VTE方面并不优于标准疗程的依诺肝素（40mg, qd, 6-14天），并且与大出血事件的风险增加相关。在一项涉及接受6至12个月抗凝用于慢性VTE患者管理的随机研究中，与安慰剂相比，阿哌沙班的延长治疗与复发性VTE的风险显著降低相关。然而，本研究仅纳入了一小部分活动性癌症患者（1.7%）（参见慢性VTE治疗的讨论部分）。与上述利伐沙班的情况一样，由于缺乏癌症患者中足够的临床数据，因此，NCCN专家组目前不推荐阿哌沙班用于血栓预防或VTE的治疗。

普通肝素

UFH用于VTE预防（低剂量肝素）一般皮下注射给药，而用于VTE的治疗一般静滴给药。低剂量UFH（5000u）每天给药3次（q8h）在预防普外科患者DVT方面比低剂量UFH每天给药两次更有效，因此是专家组推荐的癌症患者VTE预防方案。然而，在普通内科患者中进行的临床试验的一项meta分析中，观察到基于预防性UFH剂量（5000u每天2次对比每天3次）的VTE总体率没有差异，尽管当UFH每天给药3次时减少了在近端DVT和PE复合终点中观察到（ $P=0.05$ ），但大出血的风险显著增加（ $P<0.001$ ）。

UFH在VTE治疗中的初始剂量是基于体重的，推荐的方案为80u/kg推注，然后18u/kg/h输注。据报道，固定剂量、无监测的皮下UFH的安全性和有效性与急性VTE患者LMWH的治疗相当，但在该方案可以常规用于癌症患者之前需要进一步研究。接受静脉注射UFH的患者必须住院并监测抗凝疗效。专家组推荐UFH作为 $Ccr<30\text{mL}/\text{min}$ 患者的可选药物，因为肝脏是肝素生物转化的主要部位。一些例外情况包括严重肾功能异常但无静脉注射通道的患者以及尽管给予治疗剂量的UFH但仍有新诊断的VTE患者。UFH在HIT患者中是禁用的，并且只有在有HIT病史的患者中才应谨慎使用。在这种情况下，DTI或磺达肝素是更好的选择（参见VTE预防和治疗中的相关问题讨论部分）。

华法林

华法林是癌症患者VTE长期治疗的一个选择。如果将华法林用于长期治疗，应与UFH、LMWH或磺达肝素同时给药至少5天，直至达到 $INR \geq 2$ ，然后停用肠胃外抗凝剂。在治疗HIT患者时，在血小板计数恢复前不应开始华法林，并且开始后应与DTI或磺达肝素重叠至少5天，直至 $INR \geq 2$ （参见VTE预防和治疗相关问题讨论部分）。在向华法林单药治疗过渡期间， INR 应每周至少测量两次，然后在患者开始接受华法林单药治疗后至少每周检测一次。

华法林可以安全地给予肾功能不全患者，尽管肝功能不全患者对华法林的应答更为明显。

直接凝血酶抑制剂

DTI将在后面的章节中讨论（参见VTE治疗：HIT的诊治与疗效评估讨论部分）。

阿司匹林

仅在选择性的一组多发性骨髓瘤患者中进行VTE预防阿司匹林（81-325mg/d）才是一个选择，这些患者具有一个或多个个体或多个骨髓瘤特定危险因素。在其他情况下，阿司匹林不是有效的VTE预防药物。在女性健康研究中，对健康女性进行了为期10年的研究，这些女性随机接受阿司匹林（100mg）或安慰剂qod，两组之间的VTE发生率没有观察到显著差异。因此，阿司匹林对最初没有或几乎没有VTE危险因素的健康女性没有任何益处。最近一项双盲、随机、对照研究比较了阿司匹林（100 mg/d；n=205）与安慰剂（n=197）对首次不明原因VTE患者的疗效和安全性，在研究启动前，这些患者已经完成了6-12个月的口服抗凝治疗。研究治疗至少2年。在研究期间（中位数为24.6个月），接受阿司匹林和安慰剂的患者分别有14%和22%发生VTE复发；这转化为阿司匹林使VTE复发风险显著降低（每年6.6%对11.2%；风险比，0.58；95%CI，0.36–0.93）。研究组之间临床相关出血事件的发生率相似；每个研究组均有1例患者出现大出血。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）。尽管这些研究表明，在初始口服抗凝治疗后延长阿司匹林治疗有利于预防VTE复发，但这些数据无法推广到被排除参与研究的VTE癌症患者。

机械装置

间歇充气压力泵（IPC）装置

IPC装置的主要优点之一是没有相关的出血风险。然而，缺点包括可能妨碍行走以及在患者完全不卧床之前几乎需要一直保留设备。分级加压弹力袜（GCS）可以与IPC装置一起用作机械预防的方法。

腔静脉滤器

腔静脉滤器用于预防由于抗凝治疗绝对禁忌或抗凝并发症而无法抗凝的患者的PE预防。然而，放置IVC滤器并不能防止DVT，并且与复发性DVT的风险增加有关。一项随机对照试验评估了IVC滤器与抗凝治疗相比，单独使用抗凝治疗治疗急性VTE的疗效和安全性。但是，这项关键性试验没有研究在临床常见情况下、未同期使用抗凝患者中使用IVC滤器的功效。目前尚不清楚在没有髌-腿、下肢、IVC或骨盆DVT的情况下放置IVC滤器是否有益。

IVC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受限的。对702名放置IVC滤器患者进行的一项回顾性队列研究结果显示，仅有15.5%的患者接受了可回收滤器，并且只有70%的尝试成功。尽管平均随访时间只有有限的11.5个月，但在两种滤器类型之间未观察到PE预防或并发症发生率的显著差异。最近接受Bard G2或回收型滤器治疗的一系列病例注意到，在分别平均随访24和50个月后，高达25%的受试者滤器撑杆断裂。目前尚不清楚这种并发症的频率是装置特有的还是所有滤器的特征。在获得更多数据之前，这一经验强调仅将放置滤器效益大于风险的患者中的重要性，并尽可能挽救滤器。

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VTE的风险很高。专家组推荐对所有诊断为活动性癌症或临床怀疑患有癌症并且没有此类治疗禁忌症的住院患者进行预防性抗凝治疗（1类）。该推荐基于这样的假设：住院癌症患者的行走不足以降低VTE风险。应在整个住院期间进行抗凝治疗。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；和肝肾功能检查。

比较不同抗凝方案预防癌症患者VTE的研究尚未明确确定具有优异疗效的特定方案。在一项随机多中心临床试验中，对于接受围手术期依诺肝素（40mg）每日一次的癌症患者，与每日3次低剂量UFH相比，预防较大的择期腹部或盆腔手术后的VTE，VTE和出血率没有差异。此外，对普通外科患者随机临床研究的一项meta分析结果发现，LMWH在预防VTE方面与UFH一样安全有效。然而，一项非随机历史对照研究的结果比较了LMWH达肝素（5000u qd）与低剂量UFH（5000u tid）作为接受妇科癌症手术的高危女性进行VTE预防的有效性表明，达肝素给药方案在这些患者中可能不是最佳的。最近，一项meta分析比较了LMWH与UFH在癌症患者围手术期VTE预防的结果，结果显示死亡率、疑似DVT、PE或出血事件无差异。

关于与导管相关的VTE预防，随机对照研究尚未确定预防剂量的LMWH或低剂量华法林（1mg/d）的功效。最近的一项随机试验（n=944）显示，剂量调整的华法林INR 1.5至2.0在预防导管相关VTE方面明显比每日1mg的固定剂量华法林更有效，但代价是出血倾向更多。然而，单独比较1mg固定剂量的华法林以及INR 1.5-2调整剂量的华法林与安慰剂之间没有显示VTE统计学意义的显著降低。这些数据表明，治疗剂量或接近治疗剂量的抗凝剂可能是成功预防导管相关VTE所必需的。在获得其他数据之前，专家组不推荐对有CVAD的癌症患者进行VTE预防。

不卧床癌症患者门诊预防性治疗

已知某些癌症患者群体在出院后仍然存在VTE风险。在一项基于大量癌症患者（n=17,874）数据的回顾性观察研究中，在一个医疗保健索赔数据库中发现，在检索的12个月期间，近6%的患者发生了VTE（DVT或PE）。与住院患者相比，在门诊患者中诊断出的VTE事件比例显著更高（78%对22%；P<0.0001）。此外，在有VTE的门诊患者中，21%在VTE事件发生后30天内住院。这项观察性研究表明，在癌症门诊环境中VTE发生比例高，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。一些外科和肿瘤内科患者的VTE风险非常高，因此在门诊环境中应考虑进行VTE预防。接受腹部或盆腔手术的癌症患者应考虑进行门诊预防。识别VTE风险较高的外科肿瘤患者的特征包括既往VTE发作、麻醉时间超过2小时、晚期疾病、围手术期卧床休息≥4天以及年龄≥60岁。手术后4周的延长预防与接受较大腹部手术的患者静脉造影VTE降低50%以上相关。在癌症手术患者的@RISTOS观察性队列研究中，由于血栓栓塞术后并发症大大超过了导致死亡的出血性并发症，因此推荐对癌症手术患者进行长达4周的VTE预防，特别是接受腹部或骨盆手术的高危患者。

尽管在大多数不卧床的肿瘤内科患者群中缺乏一致的证据支持延长门诊预防，但推荐用于接受高度血栓形成治疗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，例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的VTE发生率增加相关，尽管所报道的VTE发生率在各研究中差异很大。似乎有许多因素导致与沙利度胺或其衍生物相关的血栓形成，当沙利度胺或来那度胺与每月480mg的大剂量地塞米松或多柔比星或多药化疗方案联合时，VTE率特别高。在一项回顾性病例对照研究中，沙利度胺或来那度胺联合地塞米松治疗新诊断的多发性骨髓瘤患者（n=411），接受大剂量地塞米松（每28天周期480mg）联合治疗的患者亚组的VTE发生率沙利度胺为19%、来那度胺为11%。没有提供关于使用常规血栓预防的数据。在一项开放标签、随机、非劣效性试验中比较来那度胺联合大剂量地塞米松（每28天周期480mg）与低剂量地塞米松（每28天周期160mg）治疗以前未治疗过多的患者骨髓瘤（n=445），接受大剂量地塞米松联合治疗的患者DVT发生率显著升高（26%对12%；P=0.0003）。在大约60%的患者入组后，将强制性血栓预防添加到研究方案中。沙利度胺和来那度胺的包装说明书包括关于与这些药物给药相关的VTE风险的“黑框”警告。

对于多发性骨髓瘤患者，专家组推荐基于国际骨髓瘤工作组发布的风险评估模型进行预防策略。在他们的出版物中，对于接受血栓形成高危的以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，推荐使用LMWH（例如依诺肝素40mg/d）或剂量调整的华法林（INR 2-3）的VTE预防（参见癌症患者VTE危险因素，VTE-A 2/3指南部分）。阿司匹林预防（81-325mg/d）是接受沙利度胺或来那度胺治疗、有一个或几个个体或多发性骨髓瘤特异性危险因素的多发性骨髓瘤患者的一种选择。

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LMWH（依诺肝素40mg/d）相比，在降低血栓栓塞事件方面同样有效。主要终点是综合评估，包括随机化后6个月内症状性DVT、PE、动脉血栓形成、急性心血管事件或突然出现原因不明的死亡。阿司匹林、华法林和LMWH组的复合终点发生率分别为6.4%、8.2%和5%。当比较阿司匹林与LMWH（绝对差异+1.3%；P=0.544）或比较华法林与LMWH（绝对差异+3.2%；P=0.183）时，复合终点的绝对风险没有统计学差异。虽然没有统计学意义，但与阿司匹林相比，LMWH与3级至4级血栓栓塞事件和大出血事件风险降低的趋势相关。然而，与华法林相比，LMWH与3级至4级血栓栓塞事件的风险显著降低相关（华法林与LMWH的绝对差异+5%；P=0.024）。此外，在接受硼替佐米、美法仑、泼尼松和沙利度胺联合治疗的65岁及以上患者亚组中，与华法林相比，LMWH显著降低了复合终点的风险（华法林与LMWH的绝对差异+11.3；P=0.006）。应该指出的是，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、开放标签、随机试验亚组研究的一部分，在接受来那度胺诱导（联合小剂量地塞米松）和巩固（联合美法仑和泼尼松）的多发性骨髓瘤患者（n=342）中，将阿司匹林（100mg/d）的血栓预防与LMWH（依诺肝素40mg/d）进行比较。主要终点是综合测量，包括随机化后的前6个月内症状性DVT或PE、动脉血栓形成、急性心血管事件或其他原因不明的猝死。复合终点的发生率无统计学差异，阿司匹林组为2.3%，LMWH组为1.2%。DVT的发生率分别为1.1%和1.2%，PE的发生率分别为1.7%和0%。两个治疗组中的患者均未发生动脉血栓形成，急性心血管事件或猝死。两个治疗组均未发生大出血事件；LMWH组报告1例患者（<1%）轻微出血（涉及GI）。与上述用含沙利度胺方案治疗的患者进行血栓预防的Ⅲ期研究一样，目前的研究仅包括VTE标危的患者，他们没有明确的抗血小板或抗凝治疗指征或禁忌症。尽管如此，LMWH似乎在预防该患者群中的PE方面更有效。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LMWH是优选的；对于没有或仅有1个VTE危险因素的患者，阿司匹林可能是另一种选择。此外，研究人员得出结论，在使用来那度胺的巩固或维持治疗期间，阿司匹林也可能是一种可行的血栓预防选择。

根据上述Ⅲ期随机试验公布的数据，NCCN专家组推荐接受沙利度胺或来那度胺（不包括高危联合）的多发性骨髓瘤患者使用预防性阿司匹林，这些患者没有其他VTE危险因素。

对于其他门诊癌症患者，NCCN专家组根据对VTE危险因素的评估，建议在VTE高危的个体中进行血栓预防选择的风险/收益对话（参见癌症患者VTE危险因素的指南部分，VTE-A）。一些接受化疗的癌症患者发生VTE的风险增加。已经开发出化疗相关VTE的预测模型，并在若干研究中独立验证。Khorana模型考虑以下参数来确定癌症患者的VTE总体风险：原发癌的部位（胃癌或胰腺癌“非常高危”；淋巴瘤、肺癌、妇科癌、膀胱癌或睾丸癌的“高危”）、化疗前血小板计数增加（ $\geq 350 \times 10^9/L$ ）、血红蛋白水平降低（ $< 10g/dL$ ）或使用ESAs、化疗前白细胞计数增加（ $> 11 \times 10^9/L$ ）和BMI高（ $\geq 35kg/m^2$ ）。使用为上述每个参数赋值风险得分的评分系统，0分（没有上述风险参数）的患者归为低危，总分1或2分的患者归为中危，总分 ≥ 3 认为是发生VTE高危（参见癌症患者VTE危险因素指南部分，VTE-A 3/3）。在Khorana等人的独创性研究中，推导队列中低、中、高危组症状性VTE的发生率分别为0.8%、1.8%和7.1%。在验证队列中，发生率分别为0.3%、2%和6.7%。随后的独立研究评估了Khorana评分系统在癌症患者中的效用。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%。在最近一项针对癌症患者的前瞻性研究中（ $n=819$ ），基于Khorana评分的症状性VTE发生率低危为3.8%、中危为9.6%、高危患者组为17.7%。

接受化疗的晚期癌症患者的随机、安慰剂对照、双盲试验（PROTECT试验）数据显示，与安慰剂组相比，接受预防性LMWH（即纳屈肝素）治疗的患者血栓栓塞事件（静脉和动脉复合终点）有统计学意义的显著下降。此外，在随机CONKO-004试验中，接受化疗的胰腺癌患者的症状性VTE发生率与不用LMWH相比，在依诺肝素血栓预防（ $1mg/kg qd \times 3$ 个月，然后 $40mg qd \times 3$ 个月）3周和12个月时显著降低。最近，在一项大型Ⅲ期、随机、安慰剂对照试验（SAVE-ONCO）接受化疗的晚期癌症患者（ $n=3212$ ）中，用试验性超LMWH semuloparin $20mg/d$ 进行血栓预防，并与安慰剂进行比较。该研究的主要疗效终点是复合终点，包括症状性DVT、非致死性或致命性PE以及与VTE相关的其他死亡。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，血栓预防与主要终点显著降低相关（1.2%对3.4%；风险比，0.36；95%CI，0.21-0.60； $P<0.001$ ）。对症状性DVT（0.7%对2.1%；风险比，0.32）和非致死性或致命性PE（0.6%对1.5%；风险比，0.41）均观察到血栓预防的益处。

使用semuloparin与安慰剂相比，临床相关出血（2.8%对2%）和大出血事件（1.2%对1.1%）没有差异。研究组间的生存结果没有显著差异，semuloparin和安慰剂组患者的死亡率分别为43%和44.5%。应该指出的是，semuloparin是一种研究药物，并且FDA尚未批准任何适应症。

VTE高危的癌症患者（基于Khorana风险评估得分 ≥ 3 ）可以考虑根据具体情况进行门诊VTE预防。对于这些患者，NCCN指南专家组推荐与患者/护理人员讨论在门诊环境中进行VTE预防的潜在风险与收益。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。

器械预防

间歇充气压力泵（IPC）装置和GCS是机械预防选择，主要用于具有药物预防禁忌症的患者或与药物联合预防VTE风险极高的患者。机械预防不应用于急性DVT患者或严重心房功能不全患者（后者适于GCS）。此外，在存在下列情况时应该权衡考虑风险与收益：大血肿、血小板减少症（血小板计数 $<20,000/\text{mcL}$ ）、皮肤溃疡或伤口（可能更担心GCS）、轻度动脉功能不全（仅适于GCS）或周围神经病变（仅适用于GCS；见关于物理预防禁忌症指南部分，VTE-B）。无论何时采用机械预防措施，都应采取措施确保其正确使用和连续使用。

与在VTE预防中使用抗凝治疗相比，IPC设备的研究较少。大多数关于机械预防有效性的数据来自手术人群。例如，在一项比较妇科肿瘤手术患者的VTE发生率的研究中，每天3次接受低剂量肝素（从手术前一天开始，手术后持续7天或更长时间）或小腿IPC，这两种手段之间没有见到差异。对未接受抗凝治疗的机械预防的高危结直肠手术患者的一项回顾性评估表明，IPC装置可有效预防术后VTE。然而，一项回顾性研究结果显示，2年期间接受腹部手术治疗的839例妇科癌症患者接受充气加压和早期下床活动的VTE预防，发现癌症患者的PE发生率（4.1%）超过良性疾病患者的PE发病率（0.3%）的14倍。因此，IPC装置应仅用于对抗凝预防禁忌的患者进行VTE预防。

与未预防相比，已证明GCS可显著降低VTE，并在与其他预防性治疗联合使用时提供更好的保护。然而，这些研究中的许多都是在十多年前进行的，并且使用纤维蛋白原摄取扫描衡量主要结果——现在已经过时的诊断方法。另外，这些患者几乎没有被记录有恶性肿瘤。此外，对接受髋关节手术的患者进行的一项随机对照试验发现，GCS在接受磺达肝素 $2.5\text{mg qd}\times 5-9$ 天的患者中未提供显著的预防VTE额外保护，这表明GCS对于能够接受更强治疗的患者可能没有显著的临床益处。同样，CLOTS1试验的最新结果发现，卒中1周内的患者随机分配至常规治疗 \pm GCS，发现GCS并未降低这些患者的DVT发生率，而皮肤溃疡和坏死发生率增加4倍。然而，在CLOTS1试验中研究的患者组与这些指南中描述的患者群体相差很大。此外，在机构中长期延迟预防以及长期使用GCS（70%以上达30天）表明，在不同人群、不同条件下研究中GCS的安全性和有效性可能不同。因此，有必要进一步研究。

在获得数据之前，不应将GCS作为癌症患者VTE预防的唯一方法。此外，用GCS预防癌症患者VTE应仔细监测皮肤并发症。

VTE治疗

在诊断为VTE后，专家组推荐立即开始使用基于体重的静脉UFH、LMWH治疗，或者在某些情况下，在没有抗凝禁忌症的癌症患者中使用磺达肝素。治疗时间至少应为5至7天。

由于在有VTE的癌症患者中用LMWH长期治疗具有优越的结果，因此除非存在禁忌症，否则其在急性期治疗中的使用可能是优选的。如果将华法林用于长期治疗，应该有至少5天的短期过渡期，在此期间强烈的肠道外抗凝剂（UFH、LMWH或磺达肝素）与华法林重叠，直至INR ≥ 2 。患有DVT或PE的癌症患者应使用LMWH或华法林治疗至少3个月。LMWH作为不含华法林的单药治疗推荐用于近端DVT或PE长期治疗的前6个月，以及预防没有抗凝治疗禁忌症的晚期或转移性癌症患者的复发性VTE（1类）。但是，也应考虑患者偏好和费用等问题。对于有活动性癌症或持续危险因素的患者，应考虑无限期抗凝。由于持续时间超过6个月使用LMWH长期治疗VTE尚未在癌症患者的临床试验中评估，因此决定在此时间范围外继续LMWH或转而使用华法林治疗需要更长时间抗凝治疗的患者应基于临床判断。

对于具有抗凝绝对禁忌症的急性近端下肢DVT或PE患者，应强烈考虑置入IVC滤器。然而，在没有下肢、IVC或骨盆DVT的情况下放置IVC滤器的好处尚不清楚。对于抗凝无效的PE患者（2B类）、抗凝治疗依从性差的患者（2B类）、基线心或肺功能障碍严重到任何新的或复发性PE足以致命的患者（2B类）以及有多发性PE和慢性血栓栓塞性肺动脉高压的患者（2B类），也应考虑使用IVC滤器。

通常，在大多数临床情况下，优选可回收的IVC滤器；永久性滤器应仅在极少数情况下考虑，在这种情况下，患者具有持久的抗凝治疗禁忌症或妨碍使用抗凝剂的慢性合并症。当放置可回收滤器时，必须由医生密切关注患者，以便在不再需要放置之后及时移除该装置。

技术工艺的进步与可用溶栓剂数量的增加使DVT溶栓治疗的应用增加。抗凝治疗可防止血块扩大和复发，但不能主动溶解凝块。相反，溶栓剂促进血栓溶解，这可能有助于减少远期并发症如血栓后综合征（PTS）。PTS是DVT的慢性并发症，其在血栓形成事件后数月至数年显现。PTS是由慢性静脉高压引起的，其由于血管阻塞和静脉瓣膜功能障碍导致受影响肢体的静脉回流受损。理论上，溶栓剂可通过促进凝块快速溶解、减少静脉回流障碍和预防静脉瓣膜损伤来降低PTS的发生率。PTS的典型症状和体征包括腿部疼痛、沉重或肿胀。据报道，症状性DVT后5至8年内约有30%至50%的患者出现该综合征，并可能对患者的生活质量产生消极影响。严重类型的PTS可发生在高达10%的患者中，并且可能涉及皮肤和皮下组织改变，如皮肤溃疡、色素沉着过度、静脉曲张性湿疹和皮下萎缩。

已经用于DVT管理的溶栓剂包括尿激酶、链激酶以及最近静脉内给予的重组纤溶酶原激活剂阿替普酶、瑞替普酶和替奈普酶。过去，溶栓剂通过静脉导管全身给药，这可能降低治疗效果并增加出血并发症的可能性。尽管如此，与单独的抗凝治疗相比，溶栓治疗与凝块大部分或完全溶解率增加以及血栓后并发症的发生率降低相关。近年来，经导管将溶栓剂直接送到凝块实质内能够使溶栓剂局部靶向更准确并使用导管血栓摘除术装置来加速凝块清除。与常规抗凝治疗相比，导管溶栓（CDT）±机械血栓切除术具有显著更高的凝块完全溶解率。据报道，在DVT患者中使用尿激酶、阿替普酶、瑞替普酶和替奈普酶CDT有效溶解凝块，包括一项回顾性分析，其表明与尿激酶相比，纤溶酶原激活剂（阿替普酶和瑞替普酶）治疗费可能较低。

一项阿替普酶CDT加抗凝与单独抗凝治疗急性髂股DVT患者（n=103）的标签开放、随机对照试验初步结果显示加CDT者在6个月时髂股开放率更高（64%对36%）。这项研究更多患者（n=209）的长期随访证实，加入CDT后6个月时髂股开放率较高（66%对47%）。完成24个月的随访后，报告CDT组患者的PTS显著较少（41%对56%；P=0.047）。相比之下，在一项首次出现近端DVT患者的随机试验（SOX试验）中，与安慰剂相比，弹力袜不能预防PTS。因此，GCS不应用于预防PTS。

回顾性病例系列研究已证明癌症患者可受益于经导管药物-机械溶栓。2012年ACCP指南不推荐常规单独使用CDT而不是抗凝，但建议具有以下因素的患者最有可能从CDT中获益：髂股DVT；症状持续时间小于14天；功能状态良好；预期寿命至少1年；以及出血风险低。NCCN专家组认为，对于选择性巨大的症状性肢体DVT患者，可考虑CDT和血栓切除术作为治疗选择，特别是当常规抗凝治疗无效时。溶栓（局部或全身给药）的绝对禁忌症包括出血性卒中（或未知卒中）、颅内肿瘤、缺血性卒中（前3个月）、严重外伤史、前3周手术或颅脑损伤史、血小板计数低（ $<100 \times 10^9/L$ ）、活动性出血以及出血素质。溶栓的相对禁忌症包括年龄大于75岁、怀孕或产后第一周、穿刺部位不可压缩、创伤性复苏、难治性高血压、晚期肝病、感染性心内膜炎、最近3个月内胃肠道出血以及预期寿命 ≤ 1 年。应根据本地医生的专业知识和经验选择溶栓剂和血栓切除术装置。

更广泛地使用CDT需等待目前活跃的临床试验结果。

放射影像检查偶然发现的VTE患者的治疗应与症状性VTE患者相同。

立即进行VTE治疗

在最近的一项meta分析中，比较用抗凝剂（UFH、LMWH和磺达肝素）作为癌症患者VTE初始治疗的结果，LMWH与UFH相比，3个月随访时死亡率显著降低（相对风险，0.71；95%CI，0.52-0.98）。然而，LMWH和UFH之间的VTE复发没有显著差异。肝素和磺达肝素在死亡率、VTE复发或出血事件方面无显著的统计学差异。在没有使用禁忌症的情况下，LMWH是癌症患者急性VTE治疗的首选，因为不需要住院或监测，是长期治疗的首选方案。

慢性VTE治疗

一些研究比较了LMWH和口服华法林在癌症患者慢性VTE治疗中的疗效和安全性。在随机开放标签试验（CANTHANOX试验）中，评估比较了146例有VTE的癌症患者使用LMWH或UFH立即治疗后长期（3个月）依诺肝素（每24小时1.5mg/kg）与长期华法林（INR 2-3）。该研究的主要终点是综合结局事件，包括3个月内的大出血和复发性VTE。在接受长期依诺肝素和华法林治疗的患者中，分别有10.5%和21.1%的患者出现大出血或复发性VTE（ $P=0.09$ ）；致命性出血分别发生在0%和8%的患者中（ $P=0.03$ ）。在另一项研究中，活动性癌症和急性VTE患者随机分配接受6个月的依诺肝素（每24小时1.5mg/kg或1mg/kg）或立即依诺肝素治疗后接受华法林治疗6个月，未观察到出血或复发性VTE的显著差异（ONCENOX试验）。

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DVT、PE或两者均有之后立即达肝素（200u/kg/d×5-7天）然后长期（6个月）口服香豆素衍生物治疗与长期达肝素治疗（200u/kg/d×1个月然后150u/kg×2-6个月）的疗效和安全性。在6个月的研究期间，Kaplan-Meier估计显示，与口服抗凝剂相比，达肝素显著降低VTE复发风险（风险比，0.48； $P=0.002$ ）。本研究显示接受达肝素或口服抗凝剂的癌症患者在6个月时VTE复发的概率分别为9%和17%。两组出血率无显著差异。该研究的结果支持将LMWH用作诊断为急性VTE的转移性疾病患者的长期抗凝治疗。

CLOT研究的一些局限性包括缺乏膝以下或导管相关血栓形成的患者；研究持续时间只有6个月，只对复发性DVT的发生观察到显著的疗效差异（但PE没有，尽管该研究设计并非旨在评估VTE类型结局方面的差异）；并且不确定这些结果是否可类推到达肝素以外的LMWH。Cochrane对癌症患者VTE长期抗凝治疗综述了所有这些研究的结果，发现使用LMWH与口服维生素K拮抗剂相比，出血、血小板减少或生存结果无显著差异。然而，接受LMWH的患者的VTE发生率显著更低（风险比，0.47；95%CI，0.32-0.71）。

最近一项开放标签、随机、III期试验中，对急性PE伴或不伴DVT患者（n=4832）给予口服Xa因子抑制剂利伐沙班（前3周15mg bid，然后20mg qd）对比标准的LMWH和维生素K拮抗剂（依诺肝素1mg/kg bid至少5天和维生素k拮抗剂调整至INR 2.0-3.0）进行初始和长期治疗（3、6或12个月）。本研究为非劣效性试验设计。主要疗效终点是症状性复发性VTE，定义为包括致死性或非致死性PE或DVT的复合终点。主要安全性终点是临床相关的出血。根据复发性VTE的主要终点，发现利伐沙班不劣于标准治疗（2.1%对1.8%；风险比，1.12；95% CI，0.75-1.68）。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，利伐沙班与大出血发生率显著降低相关（1.1%对2.2%；风险比，0.49；95%CI，0.31-0.79；P=0.003）。这项随机研究表明，固定剂量利伐沙班初始和长期治疗PE并不逊于标准的抗凝治疗。应该指出的是，本研究中不到5%的研究患者有活动性癌症。

阿哌沙班是另一种口服Xa因子抑制剂，也已评估用于VTE患者的延长抗凝治疗。在最近一项针对VTE抗凝治疗6至12个月（n=2486）的患者进行的双盲、随机、III期试验中，比较了阿哌沙班（剂量为2.5mg或5mg bid）的延长治疗与安慰剂治疗12个月。主要结局指标是复合终点，包括症状性复发性VTE（致死性或非致死性PE或DVT）和任何原因导致的死亡。在12个月的治疗期间，主要终点发生在2.5 mg阿哌沙班组的3.8%患者和5mg阿哌沙班组的4.2%，而安慰剂组为11.6%（两者比较都是P<0.001）。与安慰剂相比（8.8%），阿哌沙班2.5mg（1.7%）或阿哌沙班5mg（1.7%）也显著降低症状性复发性VTE和VTE死亡率（两者比较都是P<0.001）。2.5mg阿哌沙班组的大出血率为0.2%，5mg阿哌沙班组为0.1%，安慰剂组为0.5%。该研究表明，阿哌沙班长期抗凝治疗可降低复发性VTE的风险，而不会增加大出血的风险。然而，应该注意的是，该研究中不到2%的患者有活动性癌症。因此，在未来的前瞻性试验中，仍需进一步研究阿哌沙班用于癌症患者VTE的紧急治疗和延长的长期治疗。

据报道，接受LMWH长期治疗的癌症患者亚组与其他VTE治疗或安慰剂相比生存率增加。例如，虽然在FAMOUS研究中没有VTE接受达肝素或安慰剂的晚期癌症患者组中没有生存差异，但是对于预后较好的患者（疾病更惰性并且随机化之后生存超过17个月）进行亚组分析的结果与接受安慰剂的患者相比，接受达肝素治疗的患者2年和3年生存率更高。CLOT研究患者的析因分析也表明，接受长期达肝素或口服香豆素衍生物治疗的转移性疾病患者组之间1年生存率无差异，而当与接受口服维生素k拮抗剂的没有转移性病灶的患者相比时，接受达肝素的相同亚群患者1年生存率较高。其他随机研究的结果也提供了接受LMWH的癌症患者的中位无进展生存期和/或总生存期改善的证据。另外，Cochrane的一项评估抗凝剂的抗肿瘤性能的综述发现，肝素似乎可以改善局限期癌症患者的生存，因此，有必要进一步研究以确定最有效的治疗方案和最敏感的癌症患者群。在将其用作抗肿瘤药推荐之前，需要对LMWH的假定的抗肿瘤作用进行额外的评估。

导管相关DVT的治疗

导管相关DVT最重要的指导性治疗是基于该装置对患者的继续治疗是否是必需的这一问题。对于导管相关的DVT，当不再需要该装置时，或当需要该装置但存在抗凝的禁忌症时，建议移除装置。如果计划移除装置，一些人推荐如果可行的话，短期抗凝5至7天，以减少装置移除时凝块栓塞的可能性。在移除之前，应根据装置相关血栓的大小和位置评估凝块栓塞的可能性和后果。当导管在原位时（在没有禁忌症的情况下）并且总的治疗持续时间至少为3个月，或者只要导管仍在原位，以较长者为准，推荐进行抗凝治疗。如果DVT症状持续存在或者导管被感染、功能异常或不再需要，考虑移除导管。对于导管相关的DVT且有抗凝治疗禁忌症的患者，应该根据临床指征随访这些禁忌症的变化；禁忌症不复存在后，推荐进行抗凝治疗。

尚无任何随机对照试验评估特定治疗策略对导管相关VTE结果的影响。一项针对444例CVAD癌症患者的前瞻性研究显示，有症状的导管相关血栓形成的发生率为4.3%。在导管相关性血栓形成的19例患者中，9例仅接受抗凝治疗，8例接受抗凝治疗并拔除导管，1例仅接受导管拔除，1例未接受任何治疗。没有具体说明抗凝治疗的持续时间，但对导管相关血栓形成诊断后24周时存活的15例患者的评估显示仅有两例患者存在残留症状。最近针对导管相关的症状性UEDVT的癌症患者进行的一项初步研究表明，使用达肝素和华法林（INR 2-3）进行抗凝治疗与复发性VTE和/或血栓形成/输注失败导致的导管移除无关；3例患者出现大出血（4%）。

SVT的治疗

对于具有非外周导管相关的紧靠着深静脉系的SVT患者静脉注射UFH或LMWH抗凝治疗至少6周是2B类推荐。如果SVT与股总静脉非常接近，请考虑治疗长达12周。由于游走性浅表性血栓性静脉炎是特鲁索综合征的特征性表现，因此对UFH或LMWH的无限期治疗对其治疗至关重要，需要提高对这种与癌症相关的高凝状态的认识。

对于外周导管相关的SVT，推荐拔除导管。应根据临床指征使用抗炎药物、热敷和抬高受累肢体。这些策略也推荐用于与外周导管无关的SVT的初始治疗。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。推荐仅将抗炎药用于某些类型的SVT的对症治疗，而不是用于DVT预防。只有为数有限的研究评估了SVT的临床意义，其与发展为VTE的相关性，以及抗凝剂对其病程的影响。在一项针对症状性SVT（至少5cm）的患者（n=844）的大型观察性研究中，66%有大隐静脉的SVT，并且这些患者中的20%，血栓与隐股连接处钩区的中间距离≤3cm。在这项研究中，25%的患者在纳入时有DVT或PE，而10%的患者在研究纳入时没有VTE（仅孤立的SVT）在3个月的随访中发生血栓栓塞并发症（如PE、DVT、SVT延伸），尽管在这些人中约90%使用抗凝治疗；这项研究可能的局限性是所有这些患者都在专科转诊机构进行评估。在连续收治的60例大隐静脉SVT患者的一项前瞻性评估中，6个月随访期间DVT和SVT事件的综合发生率在接受每日两次皮下注射大剂量肝素治疗（12500IU 1周，然后10000IU 4周）的患者中低于接受4周

低剂量（5000IU）肝素治疗的患者（3%对20%； $P=0.05$ ）。一项初步研究评估了每日一次给予LMWH、NSAID或安慰剂治疗SVT临床疗程8至12天的效果，结果显示，治疗组和安慰剂组之间在进展为DVT方面无显著差异。然而，与安慰剂相比，所有积极治疗均降低了合并DVT和SVT的发生率，尽管在积极治疗组之间未观察到显著差异。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及其同事将3002例下肢急性症状性浅表性血栓性静脉炎患者随机分为磺达肝素2.5mg（ $n=1502$ ）或安慰剂（ $n=1500$ ）治疗45天。与安慰剂相比，磺达肝素与主要结局显著降低（全因死亡、症状性VTE或表浅性血栓性静脉炎扩展累及钩区或SVT症状性复发）（0.9%对5.9%；相对风险[RRR]，85%；相对风险降低[RRR]，85%；95%CI，0.74-0.92； $P<0.0001$ ）。磺达肝素每日2.5mg显著降低DVT和/或PE的发生率（0.2%对1.3%；RRR，85%；95%CI，0.50-0.95； $P<0.001$ ）。大出血率相似（每组1例患者）。该试验证实了预防剂量磺达肝素治疗SVT的疗效。然而，重要的是要注意排除活动性癌症和在钩区3cm范围内的SVT患者。

SPVT的治疗

SPVT患者的管理包括使用抗凝治疗±侵袭性操作，如CDT、（TIPS）、手术分流或肠切除，以及其他内科管理，如使用 β -阻滞剂。管理取决于血栓的范围和位置、是否存在肠梗死的急性症状以及门静脉海绵状血管瘤或门静脉高压症的体征。在没有禁忌症的情况下，应开始用普通肝素或LMWH（首选）进行抗凝治疗，然后在有触发血栓形成事件的情况下，例如术后口服抗凝治疗至少6个月。一些研究报道了抗凝作为SPVT患者的初始和长期治疗的益处。在一项长期随访研究中，SPVT患者（ $n=95$ ；中位随访41个月）主要采用抗凝治疗（LMWH 200IU/kg/d×7-10天，然后口服抗凝治疗6个月），45%的急性SPVT患者（ $n=21$ ）用抗凝剂后完全再通。在本研究中，需要切除肠梗死或血栓再通不完全或遗传性血栓形成倾向的患者进行终身口服抗凝治疗。复发性VTE总体发生在18.5%的患者中，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%； $P<0.0001$ ）。此外，仅在未接受抗凝治疗的患者中观察到复发性VTE。15%的患者出现胃肠道（GI）出血，并且与既往没有出血的患者相比，食管静脉曲张出血患者的出血频率更高（57%对5%； $P<0.0001$ ）。接受口服抗凝治疗的患者均无出血事件。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（肝素初始治疗，然后口服抗凝6个月，目标INR 2-3，或对持久凝血异常或肠系膜静脉阻塞的患者长期抗凝治疗），

门静脉1年再通率为38%。肠系膜静脉和脾静脉的1年再通率分别为61%和54%。9%的患者出现胃肠道出血，没有一例是致命事件。抗凝治疗似乎可降低SPVT患者复发性血栓形成的风险，而不会增加严重出血的风险，包括患有潜在血栓形成状态的患者。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）。基于多变量分析，激素治疗是复发的唯一独立预测因子。接受抗凝治疗的患者与未接受抗凝治疗的患者相比，报告的大出血事件更为频繁（26%对19%；P<0.05）。此外，基于多变量分析，存在胃食管静脉曲张和抗凝治疗是出血事件的独立预测因子。在慢性SPVT中，门静脉高压的存在可能增加食管静脉曲张出血的风险，脾大可能导致血小板计数减少，这可能进一步增加抗凝治疗患者出血事件的风险。因此，在没有随机对照试验的情况下，长期或终身抗凝的问题在SPVT患者中仍存在争议。在权衡长期抗凝的风险与收益时，应考虑个体患者的SPVT危险因素。该小组目前推荐对活动性癌症、潜在血栓形成倾向和/或特发性血栓形成的患者进行终身抗凝治疗。

对于尽管抗凝治疗、临床上血栓仍恶化或进展的急性SPVT患者，可能需要使用CDT、TIPS或手术分流的更加侵袭性方法。涉及肠系膜静脉的急性血栓形成与高危肠梗死相关，其是致命性的且需要立即手术切除坏死的肠段。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。对于新近血栓的患者局部给药溶栓治疗可能是最合适的；但是，由于存在严重出血并发症的风险，应谨慎使用这种方法。给予溶栓治疗的决定应基于当地机构的可用性和专业知识、血栓的位置以及个体患者出血风险的评估。此外，治疗方案的选择应基于机构经验，并与介入放射学和血管外科专家一起做出决定。对于伴有抗凝禁忌症的急性肝静脉血栓形成患者或单纯进行内科管理失败的慢性肝静脉血栓形成患者，可考虑使用TIPS或手术分流术。TIPS是一种介入放射学手术，可在肝静脉和门静脉之间建立门腔分流，可能适用于IVC闭塞或门腔压力梯度<10mmHg的患者。TIPS也可能适用于经管进行内科管理和/或干预实现再通的难治性腹水和进行性肝功能障碍的患者。该手术比外科手术干预创伤小，并且已成功降低门脉高压、解决腹水并改善Budd-Chiari综合征患者的肝功能。尽管在随访期间分流功能障碍或狭窄是常见的，但TIPS具有良好的远期疗效，最近的研究中5年无移植存活率为74%至78%。对于没有IVC闭塞、门静脉压力梯度>10mmHg且肝功能尚可的患者，手术门体分流术可能是合适的。分流术与其他干预比较对远期疗效的影响不明；尽管如此，在成功进行手术门体静脉分流术的Budd-Chiari综合征患者的5年生存率在75%至87%之间，并且该措施可以改善Darwish Murad等人定义的具有中危预后因素患者的生存结局。值得注意的是，近年来外科分流似乎已经被TIPS取代。

有慢性门静脉或肠系膜静脉血栓形成的患者经常出现海绵样变性和/或门静脉高压症的迹象，后者可导致诸如静脉曲张出血的并发症。35%至50%的门静脉血栓形成患者可出现胃食管静脉曲张，并且仍然是SPVT患者大出血的重要独立危险因素。因此，有慢性门静脉或肠系膜血栓形成患者管理的重要目标是降低和预防出血事件的风险。已经评估了β受体阻滞剂和内镜治疗在出血事件高危患者静脉曲张出血的一级和二级预防中的应用。在几项前瞻性随机研究中，比较静脉曲张结扎与普萘洛尔用于胃食管静脉曲张的肝硬化患者静脉曲张高危出血的初级预防，这些治疗方法在预防静脉曲张出血方面同样有效（结扎患者发生率12%-25%，普萘洛尔患者24%-29%），总死亡率相似。在其中一项研究中，静脉曲张结扎治疗的患者（n=75）与接受普萘洛尔治疗的患者相比，食管静脉曲张破裂出血的发生率显著降低（5%对25%；P=0.027），但代价是贲门下静脉曲张出血发生率较高（8%对0%；P=0.027）。在另一项前瞻性随机试验中，比较了肝硬化患者（n=60）使用这些方法进行一级预防的有效性，据报道，结扎术在预防静脉曲张出血方面比普萘洛尔更有效（发生率为7%对30%；P=0.043）。

一项大型随机研究比较静脉曲张结扎±普萘洛尔一级预防高危静脉曲张患者（n=144）静脉曲张出血，结果显示，与单独结扎相比，联合模式并未显著降低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）。静脉曲张结扎和普萘洛尔的使用也在非复发性门静脉高压症患者的二级预防环境中进行了评估，这些患者有复发性静脉曲张出血的风险。在最近的一项研究中（n=101），发现为预防复发性出血而接受结扎与普萘洛尔的患者之间，复发性静脉曲张出血的发生率相似（24%对18%；P=0.625）。然而，最近一项随机研究的meta分析表明，静脉曲张结扎术或硬化疗法联合β-受体阻滞剂比单独内镜治疗更有效预防各种反复出血（OR，2.20；95%CI，1.69-2.85；P<0.0001）并降低总死亡率（OR，1.43；95%CI，1.03-1.98；P=0.03），提示联合方式可优选作为食管静脉曲张破裂出血的二级预防。专家组推荐在具有慢性门静脉或肠系膜血管血栓形成、胃食管静脉曲张伴有或不伴有门静脉高压征象表现的患者中使用β-阻滞剂。在既往静脉曲张出血的患者中，考虑静脉曲张结扎术或硬化疗法联合β-受体阻滞剂可能是合适的。

PE的治疗

一旦确诊为PE，专家组推荐对患者进行风险分层，以确定门诊管理的可行性以及初始随访和治疗的强度。对于所有没有这种治疗禁忌症的急性PE患者，推荐采用抗凝治疗。对于有抗凝禁忌症的患者，如果PE是由于下肢、盆腔或腹部DVT引起的，应该强烈考虑使用IVC滤器，并且应该密切关注患者的临床状态变化，是否允许进行抗凝治疗。

在有次大块PE和中或重度RV增大或功能障碍证据的患者中，需要考虑溶栓治疗。对于无抗凝禁忌症的患者，应在PE诊断时立即开始抗凝治疗；风险评估应与PE诊断同时进行，或者在获得相关数据后立即进行。在评估高危PE患者的癌症状态后，医生应在考虑患者疾病的严重程度及其出血风险后考虑使用溶栓治疗和/或肺栓子切除术。尽管IVC滤器通常仅用于具有抗凝禁忌症的患者，但IVC滤器偶尔会放置在心肺功能严重受损的患者身上。在任何一种情况下，具有宽回收窗口期的可回收滤器优于永久性滤器，以便在患者的心肺状态稳定后允许随后回收滤器。应密切关注患者，一旦治疗性抗凝后稳定，应回收其滤器。永久性滤器仅应考虑用于慢性合并症或永久性抗凝治疗禁忌症的罕见患者。

在随机安慰剂对照的MAPPET-3试验中，血流动力学稳定的次大面积急性PE和肺动脉高压或RV功能障碍证据患者，接受肝素联合阿替普酶溶栓或肝素加安慰剂，加入溶栓治疗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%； $P=0.006$ ）。这种差异是由于安慰剂组临床不稳定的发生率较高，因为治疗组之间的院内死亡率相似。该试验设计的临床终点和其他方面受到批评。最近发表的PEITHO研究发现了类似的结果。研究人员将1005例中危次大块PE的患者随机分入替奈普酶加肝素或安慰剂加肝素。替奈普酶组506例患者中有13例（2.6%）发生死亡或血流动力学失代偿，499例安慰剂组有28例（5.6%）（比值比为0.44；95%可信区间，0.23-0.87； $P=0.02$ ）。两组间死亡率无差异，替奈普酶6例（1.2%），安慰剂组9例（1.8%）（ $P=0.42$ ）。替奈普酶组32例（6.3%）发生颅内出血，安慰剂组6例（1.2%）（ $P<0.001$ ）。替奈普酶组12例患者（2.4%）发生中风（出血性10例），安慰剂组1例（0.2%）（ $P=0.003$ ）。这些数据表明替奈普酶可以降低中危PE患者血流动力学失代偿的发生率，但代价是颅内出血和卒中增加，而死亡率没有改善。在PEITHO研究中有73例患者（7.3%）有活动性癌症。

在一项16个试验的meta分析中，2115例PE患者随机分至溶栓治疗或抗凝治疗，使用溶栓治疗与全因死亡率降低相关（OR，0.53；95%CI，0.32-0.88）而大出血风险较高（OR，2.73；95%CI，1.91-3.91）。该分析包括8项涉及中危PE患者（血流动力学稳定的右心室功能不全患者）的试验。先前meta分析的结果显示，在复发性PE或死亡方面，溶栓治疗与单独使用肝素相比没有显著获益，特别是对于血流动力学稳定的PE患者。一些评估急性PE患者使用肺栓子切除术的研究报告支持在血流动力学稳定或不稳定、表现为RV功能障碍的急性PE患者中使用该方法。这些指南的一个重要考虑因素是，这些研究中没有一项专门针对癌症患者评估溶栓治疗或外科栓子切除术治疗急性PE患者。然而，在最近的一项回顾性连续病例系列中，在有或者没有癌症的患者中比较经皮CDT治疗上肢或下肢急性症状性DVT的安全性，没有观察到出血风险方面的显著差异。

ACCP推荐大多数PE患者不要使用溶栓治疗或肺栓子切除术。推荐在选定的患者中使用溶栓治疗，例如有低血压或血流动力学不稳定并且没有高危出血的PE患者。溶栓（局部或全身给药）的绝对禁忌症包括3个月内出血性卒中（或卒中原因不明）、颅内肿瘤或缺血性卒中史，前3周内严重创伤史、手术或颅脑损伤史、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。溶栓的相对禁忌症包括老年（ >75 岁）、怀孕或产后第一周、穿刺部位不可压缩、创伤性复苏、难治性高血压、晚期肝病、感染性心内膜炎、最近3个月胃肠道出血以及预期寿命 ≤ 1 年。对于有溶栓治疗禁忌症的巨大PE患者或溶栓后仍然不稳定的患者，可考虑使用导管或手术取栓术。应根据本地医生的专业知识和经验选择溶栓剂和血栓切除术装置。

VTE治疗：疗效评估

细致监测某些抗凝剂的抗血栓作用对于癌症患者尤为重要。NCCN VTE指南中包含的关于监测抗凝应答的推荐可以用专门机构编写的标准程序代替。

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，并在较小程度上抑制其他一些凝血因子的活化。

aPTT衡量内在和常见凝血途径的总体活性，并且对凝血酶抑制剂特别敏感。因此，在用UFH治疗VTE期间最常监测aPTT并且取决于治疗性aPTT范围的建立。aPTT治疗范围应由各机构建立，针对UFH水平为0.3至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至0.4u/mL（通过硫酸鱼精蛋白滴定测定）定期校准aPTT治疗范围。此类检测应按照机构SOP在各机构的临床实验室进行，aPTT治疗范围应打印在化验报告上。如果无法获得该信息，专家组推荐为患者提供固定的aPTT治疗范围，即基线aPTT的2至2.5倍，以监测UFH给药。通常不在接受预防剂量的皮下UFH的患者中进行监测。

LMWHs和磺达肝素

LMWH通过增强抗凝血酶对Xa因子活性的抑制起作用，并且在较小程度上增强凝血酶的抑制活性。磺达肝素是一种合成的Xa因子间接抑制剂，其也是通过增强抗凝血酶活性起作用。测定Xa因子抑制而非aPTT，对于监测LMWH或磺达肝素的抗凝作用是必需的，因为与LMWH或磺达肝素相关的凝血酶抑制弱或缺乏。然而，关于使用Xa因子抑制来监测和调整LMWH或磺达肝素治疗，可用的资料有限，并且接受LMWH或磺达肝素的患者通常不进行的监测，因为与这些药物相关的剂量反应多可预测。如前所述，肾功能不全患者应谨慎使用LMWH；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。对于严重肾功能不全（ $Ccr < 30 \text{ mL/min}$ ）的患者，应考虑剂量调整。对于严重肾功能异常患者推荐LMWH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。LMWH治疗患者（大多数研究中使用依诺肝素）的一项meta分析显示，严重肾功能不全（ $Ccr \leq 30 \text{ mL/min}$ ）患者的抗Xa水平显著高于 $Ccr > 30 \text{ mL/min}$ 的患者，并且前一亚组的大出血风险增加。当使用治疗量的依诺肝素而非预防剂量时，发现了这些影响。在LMWH治疗的患者中如果监测抗-Xa水平，推荐使用发色底物法。一般而言，专家组推荐限制LMWH和磺达肝素在肾功能不全患者和极端体重患者中的使用，而不是密切监测。对于在某些情况下测量Xa因子抑制的效用专家组的意见存在分歧，如长时间接受LMWH的体重非常大（ $> 150 \text{ kg}$ ）的患者。

直接凝血酶抑制剂

阿加曲班和比伐卢定是肠外DTI，不需要抗凝血酶的抗凝活性。因此，可以使用aPTT衡量这些药物的抗凝作用，尽管结果可能受特定DTI和所用aPTT检测试剂的影响。当使用阿加曲班和比伐卢定时，推荐目标aPTT比值范围为对照的1.5至3倍和1.5至2.5倍（参见肝素诱导的血小板减少症[HIT]的治疗方案指南部分）。由于阿加曲班在肝脏中代谢，肝功能受损的患者需要大量减量；对于肝功能严重受损的患者，应避免使用阿加曲班。

第三个凝血酶抑制剂，地西卢定，目前在美国尚无法获得。

达比加群是一种DTI，用于预防非瓣膜性房颤患者的中风和全身性栓塞。达比加群水平可以使用Hemoclot凝血酶抑制试验（稀释凝血酶时间）或ecarin凝血时间来测量，但通常不需要监测来指导治疗。aPTT对达比加群相对不敏感（给药后峰值水平延长约2倍，谷浓度延长1.5倍），aPTT对达比加群的敏感性可根据所用试剂和凝血计而变化。然而，aPTT可用于大致了解目前是否给予了达比加群。达比加群在健康受试者中的半衰期为12至17小时。根据制造商，伴随使用达比加群与P-糖蛋白（P-gp）诱导剂（例如利福平）减少了对达比加群的暴露，因此通常应该避免。

P-gp抑制和肾功能受损是导致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，预期在肾损伤患者中同时使用P-gp抑制剂会使达比加群的暴露增加。对于Ccr>30mL/min的患者，制造商推荐的剂量是150mg po bid。对于轻或中度肾功能不全患者，推荐不要对达比加群进行剂量调整。对于Ccr15-30mL/min的患者，推荐剂量是75mg po bid。最近有关服用达比加群的患者出血并发症的报道指出，肾功能减退（Ccr<50mL/min）、体重较低（<60kg）和年龄较大（≥80岁）与出血并发症风险增加有关。因为对于达比加群可能发生的出血没有解毒剂，因此应避免用于肾功能降低、体重较低以及老年患者。由于达比加群未在癌症患者中进行过测试，因此NCCN专家组目前不推荐将其用于癌症患者的治疗性或预防性抗凝治疗或用于治疗HIT。

华法林

华法林通过肝脏抑制功能型维生素K依赖性抗凝血因子，如II、VII、IX和X因子以及内源性抗凝血蛋白、蛋白C和蛋白S。华法林的剂量要求变化很大，并受到许多因素的影响，包括个体遗传因素（维生素K环氧化物还原酶和CYP2C9基因多态性）、维生素K摄入量、使用影响华法林和维生素K代谢的药物以及肝功能。因此，需要密切监测INR（PT与平均正常标准PT之比用于PT试剂敏感的华法林引起的维生素K依赖性凝血因子降低），以确定个体患者的华法林治疗量。专家组推荐VTE治疗的目标INR为2至3，这与ACCP推荐一致。最初，在从联合肠道外抗凝剂（UFH、LMWH或磺达肝素）同步治疗到向华法林单药治疗的过渡阶段，应每周至少检查两次INR。一旦达到稳定的INR，可逐渐减少监测频率，从每周一次到每月一次。剂量变化、添加新的药物 - 特别是可能与华法林相互作用的药物 - 或临床状态的变化，均应及时更频繁监测。最近一项多中心随机临床试验证明，华法林的计算机辅助剂量优于经验丰富的医生指导的剂量。因此，在长期华法林治疗患者的管理中应考虑使用计算机辅助给药。在HIT管理中从DTI过渡到华法林时应该小心，因为所有的DTI都会在不同程度上延长INR（这种效应的强度是：阿加曲班>比伐卢定>来匹卢定）；在阿加曲班治疗的肝功能异常患者中，这种作用的持续时间延长（参见肝素诱导的血小板减少症[HIT]治疗方案指南部分）。

VTE预防和治疗中的相关问题

逆转抗凝活性

硫酸鱼精蛋白可完全逆转UFH的抗凝作用，而硫酸鱼精蛋白部分逆转LMWH的抗-Xa活性（高达60%-75%，取决于LMWH）。必须谨慎使用该药，因为它可能导致严重的低血压或过敏反应，特别是如果输注速度超过每分钟5mg时。对鱼过敏、之前接触鱼精蛋白（如，NPH胰岛素）或输精管结扎或不育男性的患者发生过敏反应的风险增加（参见抗凝逆转指南部分）。

用华法林治疗期间，INR超过治疗性患者的处理是常见的临床挑战。在许多情况下，对INR升高但没有出血的患者，华法林治疗的影响可通过扣留或减少华法林剂量来逆转，并且根据INR，可以为被认为有较高出血风险的患者添加小剂量的口服维生素K1。值得注意的是，一项口服维生素K 1.25mg与安慰剂逆转无症状患者INR的随机安慰剂对照试验（INR为4.5-10）未显示出出血或血栓栓塞并发症有任何减少。值得注意的是，只有8%的研究对象有活动性癌症。因此，应根据具体情况考虑口服维生素K的使用。与2012美国胸内科医师学会指南一致，NCCN专家组推荐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）。使用华法林、INR高达10且无出血证据的患者应维持华法林剂量，但在这些情况下没有正当理由常规使用维生素K。谨慎地审查药物和/或饮食潜在的相互作用，以便可以消除这种相互作用的影响或考虑将其用于未来的华法林给药。在扣留/减少华法林剂量并根据需要给予维生素K1后，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INR接近治疗水平（INR<4）时，如果无法确定或消除病因，可以减少剂量重新开始华法林。然后应在4至7天后重新检查INR，并应根据每周INR测量值调整华法林剂量，直至获得稳定的治疗水平。

对于紧急或急诊外科手术需要快速逆转华法林的患者，静脉注射维生素K1可能优于口服维生素K1。在一项前瞻性随机研究中，比较了对华法林基线INR值为6-10的患者（n=44，47个事件）IV（0.5mg）或口服（2.5mg）维生素K1的结果，与口服治疗相比，IV治疗组中更多的患者迅速达到治疗性INR（2-4），在6小时时（46%对0%），在12小时时（67%对35%）。最近一项前瞻性研究评估了维生素K1在需要快速华法林逆转进行择期手术的患者（n=178），IV维生素K1（3mg；术前12-18小时给药），结果几乎所有患者（94%）手术当天INR≤1.5。因此，对于需要在手术后24小时内逆转华法林的患者，推荐使用静脉注射维生素K1（1-2.5mg，1小时以上）。在手术前应重复进行INR评估，以确定是否需要补充逆转剂，如新鲜冰冻血浆（FFP）。对于需要在手术后48小时内逆转的患者，可给予维生素K1 2.5mg口服。对于这些病例，应在手术前24小时和手术前立即重复进行INR测量，以确定是否需要额外的维生素K或FFP（参见抗凝逆转指南部分）。

有严重或致命性出血的患者需要维生素K1 10mg IV和4-因子凝血酶原复合物浓缩物（4-因子PCC）。需要密切监控INR。如果无法获得4-因子PCC或患者对肝素过敏或在一年内有HIT，可以使用3-因子PCC。其他替代品包括FFP和rhFVIIa。在这种紧急情况下单独给予静脉注射维生素K1是不够的，因为它需要至少4-6小时才能开始降低INR。由于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S和蛋白C的产生起作用，因此给予含有治疗量的II、VII、IX和X因子的4-因子PCC可促进其抗凝作用的快速逆转。如果没有PCC，可以单独使用FFP代替PCC加FFP，但这种方法的缺点是FFP的制备、递送和输注相关的时间延迟。RhVIIa也可用于快速逆转华法林，代替FFP或PCC。与静脉注射维生素K1相关的过敏反应风险很小（3/10,000），特别是当施用速度超过每分钟1mg时，PCC和rhFVIIa与血栓栓塞事件的风险较低相关。

目前没有特殊的药物逆转许多新抗凝剂。没有证据可以指导管理用这些需要抗凝逆转药物治疗的患者。然而，已经显示，快速诱导凝血酶产生的IV rhFVIIa在实验室测试中降低了LMWH、DTI和磺达肝素的抗凝作用。虽然已发表研究的证据有限，但体外模型和健康志愿者的现有数据支持使用rhFVIIa治疗磺达肝素的严重出血事件。对于DTI，已经评估了诸如FEIBA的活化PCC（APCC）作为通过改善止血能力来逆转DTI作用的有潜力的方案。值得注意的是，rhFVIIa和APCC与血栓栓塞事件有关，因此在使用这些药物作为潜在的逆转剂时需要谨慎。其他提议的逆转DTI的策略包括给予FFP或冷沉淀物；使用醋酸去氨加压素（DDAVP），它可以刺激VIII因子和von Willebrand因子的释放；阻断纤溶酶活性的抗纤溶药物（即分解纤维蛋白凝块的酶）。重要的是要记住，DDAVP仅3-4次给药有效，然后发生快速耐受（参见抗凝逆转指南部分）。尽管罕见，但DDAVP也与低钠血症有关。DTI达比加群主要在尿液中排泄，并且血浆蛋白结合低（约35%与人血浆蛋白结合）。因此，尽管支持该方法的临床数据有限，但可以在2至3小时内通过透析来去除约60%的达比加群。与其他DTI一样，APCC和rhFVIIa已被建议作为达比加群的逆转剂。活性炭也可考虑用于逆转达比加群，特别是在过量服用几小时内。

与上述较新的抗凝血剂一样，目前对于直接的Xa因子抑制剂利伐沙班和阿哌沙班没有特定的逆转剂。处方信息表明可以考虑使用活性炭来减少药物吸收。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数据表明，PCC可以至少部分逆转抗凝作用。也可以考虑使用rhFVIIa，尽管目前的数据尚不清楚是否获益。

抗凝治疗失败

抗凝治疗失败定义为在实施推荐的抗凝治疗的同时，DVT或PE扩展或出现新的DVT或PE（参见治疗性抗凝失败指南部分）。尽管抗凝治疗失败的原因很多，但初步确定INR或aPTT是否在治疗范围内对于分别接受华法林或UFH的复发性VTE患者非常重要。当INR或aPTT未达治疗值时，一个显而易见的方案是将抗凝剂剂量增加到治疗水平。

对于尽管接受华法林、UFH、LMWH或磺达肝素的患者仍出现抗凝治疗失败，需要考虑是否是处方的抗凝剂剂量不足，其他需要考虑的因素包括患者坚持自我服用的药物，如口服维生素K拮抗剂，或皮下注射抗凝剂和接受LMWH的患者考虑给药频率。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VTE复发的风险增加。因此，每日两次给药方案是患者在接受每日一次LMWH治疗时表现出复发性VTE的选择。对于接受抗凝治疗表现出复发性VTE的患者，也可考虑增加剂量，通常不需要实验室监测抗凝效果（例如，LMWH和磺达肝素）。

在抗凝剂剂量不足不是VTE复发的直接原因的情况下，INR或aPTT值可能未达治疗值。例如，华法林抵抗（通常用于治疗VTE的华法林剂量无法达到治疗性INR）可能是由于与华法林的酶促代谢相关的遗传变异，或同时使用了与华法林相互作用的药物。接受华法林治疗并显示未达治疗性INR的患者的选择是改用静脉注射LMWH（优选）、静脉注射UFH或磺达肝素。一项研究的结果支持在华法林治疗的未达治疗性INR情况下改用LMWH，其报道在华法林治疗失败后接受LMWH治疗的患者VTE复发率低。同样，由于肝素治疗的药代动力学或生物物理/生理学限制，肝素抵抗（通常用于治疗VTE的肝素剂量无法达到治疗性aPTT）虽然罕见，但可能发生。

华法林或UFH的抗凝失败也可以在治疗性INR或aPTT值的情况下发生。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。识别并确定上述综合征的诊断检查（如果存在）对于这些患者的VTE管理是至关重要的。在由于先天性（例如，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）导致解剖压迫的患者中，缓解解剖学压迫对预防复发性血栓形成是必要的。在接受基于肝素治疗的癌症患者或最近接受这种治疗的患者中观察到复发性VTE时，临床上应高度怀疑HIT。接受UFH达到治疗性aPTT水平时VTE复发患者的选择包括改用静脉注射LMWH或磺达肝素或增加静脉注射UFH的剂量。同样，复发性VTE患者和当华法林治疗达到治疗性INR时可转换至静脉注射肝素（优选LMWH）或磺达肝素。在磺达肝素治疗无法预防VTE复发后，转为肝素治疗是一种选择，反之亦然。

对于PE患者或尽管使用UFH、LMWH或磺达肝素进行治疗性抗凝治疗而中心性DVT仍进展的患者，放置IVC滤器是一种选择，尽管由于这些凝血障碍的全身性质，应避免在HIT或迁移性血栓性静脉炎的情况下使用过滤器。

围手术期的抗凝管理与抗血栓治疗

由于其恶性肿瘤、癌症治疗和/或合并症，许多这些患者需要抗凝治疗，癌症患者手术相关出血的管理因此变得复杂。血栓形成风险和出血风险的平衡很重要。如果在计划手术后1个月内发生VTE，则应考虑使用IVC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（LMWH或UFH）10-20天。应用抗凝剂的癌症患者需要紧急手术时，应根据“致命性出血或紧急手术抗凝逆转指南”进行管理。如果不是急诊手术，则应在手术前进行出血风险评估。迄今为止，尚未就最佳术前筛查策略达成共识。然后应根据相同指南部分的表3评估所有其他患者的血栓栓塞风险。一般来说，这些患者在手术前应停止抗凝治疗。应对血栓形成高危的患者进行过渡抗凝治疗，对于血栓形成中危患者也应该考虑。表2详细列出了基于出血和血栓形成风险的手术前后抗凝治疗的专家组推荐。

HIT的诊断和管理

有关HIT的具体指南推荐可从ACCP获得。HIT是由对基于肝素的产品的相对常见的免疫反应引起的。在一项基于药学的监测研究中，接受肝素治疗的患者中有0.2%发生了HIT，尽管接触肝素超过4天的患者的HIT发生率为1.2%。在另一项研究中，2.7%接受UFH治疗的患者发生了HIT。当UFH（或更小长度的LMWH）与活化的血小板释放的血小板因子4（PF4）结合并形成免疫原性PF4-肝素复合物导致抗体的产生时，触发HIT。这些抗体增加血小板清除并激活血小板，导致促凝血微粒的释放和凝血酶的产生增加。最终结果是消耗性血小板减少症和极度的血栓前状态，在多达75%的患者中引发症状性血栓栓塞。

HIT的临床证据包括血小板减少症的发生、注射部位坏死病变的形成、动脉血栓栓塞并发症和/或VTE的发生。最典型的是，HIT在最初暴露于基于肝素的产品5至10天后发生。在速发型HIT中，既往100天内曾暴露于上述药物的患者中HIT可以在给予肝素后的1天内发生。迟发性HIT较不常见，可以在肝素治疗中断后数天或数周发生。

一些证据表明，癌症患者发生HIT和HIT相关VTE的风险增加，尽管尚未确定。HIT与LMWH和UFH的使用有关。在接受过基于肝素的治疗目前正在接受这种治疗的患者中观察到HIT发生率增加。一些研究的结果表明，LMWH和UFH的HIT发生率相似，而其他研究表明接受LMWH的患者的HIT发生率低于接受UFH者。有人提出抗凝剂剂量（预防剂量较低、治疗剂量较高）以及患者接受内科治疗（低风险）或手术治疗（高风险）等因素可能导致这些相互矛盾的结果，因为接受预防剂量LMWH抗凝的外科患者最初观察到HIT的发生率相对较低。

HIT的诊断基于临床和血清学证据。因此，诊断需要有两个方面：HIT的临床结果包括血栓形成和血小板减少症，其定义为血小板计数下降50%以上，以及抗PF4/肝素抗体。此外，由于大多数HIT抗体不激活血小板，因此检验结果阴性对于排除诊断比用于确定诊断的阳性检测结果更有用。正如Greinacher等人所述，“所有HIT均由血小板活化抗体引起，但并非所有PF4/肝素抗体都会引起HIT。”功能性血小板活化检测如5-羟色胺释放试验（SRA）的特异性高于抗原检测，如肝素-PF4 ELISA，其检测HIT抗体的存在，但不评估其激活血小板的能力。

HIT的诊断因医院肝素使用频率高而复杂化；HIT抗体的存在，它不会激活血小板；在获得血清学检测结果方面可能有延误；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。此外，DTI替代肝素与出血风险增加相关。因此，在患者接受HIT治疗之前临床高度怀疑至关重要。

4Ts评分是一个简单、经过验证的工具，旨在根据4个临床参数的特定特征评估HIT的概率：血小板减少症；血小板开始下降的时间；存在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）。根据它反映HIT诊断的可能性，将这4个参数中的每一个加权0到2的得分。总分可能为0到8。根据总分将患者的HIT风险分为3类：低危（0-3）、中危（4-5）或高危（6-8）。如上所述，对于HIT抗体检测，有证据表明该评估工具的阴性预测值远高于其阳性预测值；因此，该工具更有可能用于识别HIT低危患者。Cuker及其同事基于HIT诊断的广大专家意见开发了另一种验前概率模型，称为HIT专家概率评分（HEP评分）。在验证患者队列中，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HIT诊断概率比4T评分更令人满意。HIT验前概率模型均未在特定的肿瘤学人群中进行评估。

该专家组推荐在接受UFH或LMWH抗凝治疗的患者中，在基线时监测血小板，然后最初14天每2至3天监测1次，尔后每2周一次，或根据临床需要更频繁进行血小板监测。如果怀疑是HIT，应使用4Ts评分对患者进行评估。对分类为HIT低危患者的推荐包括：考虑血小板减少症的其他原因；权衡肝素持续治疗与DTI或磺达肝素治疗的风险/收益；考虑用肝素维持抗凝治疗；监测其临床状况；并根据临床判断，考虑通过ELISA对选定患者进行HIT抗体检测。根据4Ts评分分类为HIT中/高危的患者最初应该如同诊断HIT一样管理。

应要求用ELISA检测HIT抗体，但是推荐立即停止基于肝素的产品并使用替代抗凝剂（通常为DTI）。应停用华法林并用维生素K逆转。HIT患者血小板输注的安全性仍存在争议。对于血小板计数小于50,000/mcL的患者，在临床显著出血或在侵袭性操作之前可考虑血小板输注。否则不推荐预防性血小板输注，因为理论上存在触发进一步血栓形成的风险。

通过ELISA进行HIT抗体检测的结果可进一步指导管理。例如，对于HIT抗体检测结果阴性的患者选择包括根据4Ts评分重新评估抗凝治疗，并且如果HIT的验前概率是中-高危，则考虑复查HIT抗体检测。对于HIT抗体复查阴性的那些患者，可以排除HIT的诊断。初始检测时HIT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/高的患者应根据诊断为HIT患者的推荐进行管理，而在那些验前概率较低的患者中，应该考虑用SRA检测结果指导进一步管理。在确认的HIT病例中可以考虑四肢多普勒超声以识别亚临床DVT。

用于治疗HIT的抗凝剂

直接凝血酶抑制剂

可用于HIT管理的DTI包括阿加曲班和比伐卢定。两项前瞻性临床试验评估了阿加曲班在临床诊断为HIT、合并或未合并血栓形成患者中的活性。在初步试验中，与历史对照相比，阿加曲班显著降低了无血栓形成的HIT患者（n=160）死亡、截肢和新发血栓事件的复合终点（25.6%对38.8%；P=0.014）。

在有血栓的HIT患者（n=144）中，与对照组相比，阿加曲班的复合终点没有显著差异。同样，阿加曲班第二个试验的结果显示，与没有血栓形成的HIT患者（n=189）相比，阿加曲班复合终点的发生率显著低于历史对照组（28.0%对38.8%；P=0.04），但是在有血栓的HIT患者中（n=229）则未显著降低（41.5%对56.5%；P=0.07）。两项试验均证明，与对照组相比，阿加曲班显著降低HIT合并或未合并血栓两组患者血栓形成导致的死亡率以及新发血栓形成率（P<0.05）。

阿加曲班已获FDA批准用于HIT的即时治疗。阿加曲班主要通过肝脏代谢，并且在肝功能不全患者中已经观察到该药物的清除延长。用于治疗器官功能障碍和HIT的重症患者的许多抗凝剂的治疗量通常低于制造商推荐的并且需要频繁监测。制造商推荐的阿加曲班剂量可能过高，特别是对于重症患者的HIT治疗。以1 μ g/kg/min减量给药的阿加曲班可足以提供充分的抗凝。对于比伐卢定（另一种DTI），当超药品说明书使用治疗HIT以及合并肝和/或肾功能不全或危重患者的HIT时，也建议减量。虽然比伐卢定的一些药理学特征，包括HIT半衰期短和酶促代谢，在HIT的情况下是有利的，但是关于其在HIT中使用的数据有限。

达比加群是FDA批准的DTI，用于降低非瓣膜性房颤患者中风和全身性栓塞的风险。该药物未被批准用于治疗HIT，NCCN VTE指南专家组目前不推荐在癌症患者中使用达比加群。

专家组推荐将DTI作为立即管理HIT的首选治疗方法。没有已发表的比较不同DTI治疗HIT的头对头试验。在选择治疗时，应考虑临床医生对用于HIT立即治疗的药物的经验和方便程度。对于肝功能衰竭和严重肾功能不全的患者，应避免使用阿加曲班。

磺达肝素

在NCCN VTE指南中还包括超药品说明书使用磺达肝素代替胃肠外DTI治疗当前无血栓形成的HIT的选择。除了皮下给药之外，在这种情况下使用磺达肝素的优点还包括当与华法林同时给药时无INR延长。虽然磺达肝素的半衰期长，在需要抗凝逆转的情况下是个缺点，但潜在的益处可能包括高凝状态反弹风险降低。此外，与DTI不同，aPTT检测不用于监测磺达肝素的治疗应答，从而消除了当与DTI重叠时与华法林相关的aPTT延长问题。磺达肝素已用于少数HIT患者，通常似乎是安全的。关于磺达肝素的使用与HIT的发生之间存在关联的报道罕见，尽管在大多数情况下患者之前接触过UFH或LMWH。对于无磺达肝素禁忌症的HIT患者有人建议使用磺达肝素，但仅限于那些已经从最近无血栓事件的HIT发作中恢复、随时可出院但是还没有稳定的华法林治疗。磺达肝素作为2B类选择纳入指南中，用于HIT的即刻管理。

华法林

该专家组推荐不要在HIT验前概率4T评分中或高患者中使用华法林治疗。对于接受华法林治疗的患者，应停药并用维生素K逆转。在HIT患者中不应该启动华法林除非血小板计数恢复，因为有可能导致皮肤坏死和/或静脉坏疽，这可能是由于HIT深度激活凝血的情况下华法林诱导的蛋白C水平降低所致。

血小板恢复后（ $\geq 150,000/\text{mcL}$ 或血小板恢复到基线水平），华法林应与DTI或磺达肝素重叠至少5天；只有在INR达到预期目标范围（INR 2-3）24小时后才应停用DTI或磺达肝素。由于DTI和华法林均可降低凝血酶活性，因此同时给予DTI和华法林可对aPTT和INR的实验室检测产生综合影响。然而，与华法林单药治疗相比，同时治疗对维生素K依赖性X因子活性没有额外的影响。因此，在使用DTI的情况下，华法林的抗凝作用可能被低估。尤其是阿加曲班以及其他的DTI，在联合华法林治疗期间可延长INR。由于3种DTI之中阿加曲班对凝血酶的亲和力最低，因此需要更高摩尔浓度的阿加曲班来延长aPTT；因此，与其他DTI相比，阿加曲班的INR延长更为明显。因此，在停用阿加曲班之前，应实现更高的目标INR。一旦停止DTI，应该在2-6小时后复查INR和aPTT，以确定华法林单药治疗时INR是否是治疗性的。或者，显色因子X水平（不受DTI影响）可用于监测从与阿加曲班联合治疗转变期间的华法林活性。华法林治疗的持续时间取决于HIT是否伴有血栓形成。在HIT合并血栓形成的患者中，治疗的持续时间取决于血栓形成事件的性质（DVT为3个月，PE为6个月）。对于没有血栓形成的HIT患者，推荐至少进行1个月的华法林治疗。

不给抗凝治疗：决定不治疗需要考虑的因素

侵袭性或积极干预的可行性不是癌症患者中VTE预防和治疗的唯一考虑因素。还应考虑干预措施的风险和成功概率。实施抗凝治疗前需要考虑的因素包括患者拒绝；缺乏治疗优势；缺乏姑息获益；以及抗凝治疗是否会有过度的负担。同样，在决定不给或撤回VTE治疗时，仔细考虑这些问题也是非常重要的。

总结

认识到癌症患者VTE风险增加是预防这些患者VTE发生并及时识别VTE的第一步。NCCN指南专家组推荐对所有没有上述治疗禁忌症的住院癌症患者进行VTE血栓预防，该专家组还强调，对于癌症患者，应保持临床怀疑VTE的等级。出院后，推荐处于VTE高危背景下的癌症患者继续接受VTE预防，并根据临床情况确定抗凝时间。在评估患者的癌症状态并考虑治疗的风险与收益后，推荐仔细评估可疑VTE的癌症患者并及时对诊断为VTE的患者进行治疗和随访。