

Združenje za žilne bolezni



PREDLOG PRIPOROČIL ZA OBRAVNAVO BOLNIKOV Z VENSKO TROMBEMBOLIJO

Otočec, 10. in 11. april 2026

Uredniki: Marko Miklič, Gregor Tratar, Vinko Boc, Jernej Grmek, Anja Boc

Lektoriranje: Anja Boc

Oblikovanje: Milan Števanec

Založilo: Združenje za žilne bolezni, Slovensko zdravniško društvo, Ljubljana, 2026

<https://www.zzb.si>

Elektronska knjiga, PDF

CIP

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani

[COBISS.SI-ID 274162947](#)

ISBN 978-961-7092-94-3 (PDF)

PREDLOG PRIPOROČIL ZA OBRAVNAVO BOLNIKOV Z VENSKO TROMBEMBOLIJO

Marko Miklič¹, Gregor Tratar¹, Barbara Eržen¹, Katarina Remec¹, Ivana Krajnc¹, Andreja Rehberger Likozar¹, Martina Žitko¹, Matija Kozak¹, Alenka Mavri¹, Nina Vene Klun¹, Jernej Grmek¹, Anja Boc², Mirjam Gubenšek¹, Nina Ostaševski Fernandez¹, Pavel Kavčič³, Miša Fister⁴, Danijela Oikonomidis⁵, Sabina Jakše Hren⁶, Maša Jelinčič Ruš⁷, Maja Pušnik Vrčkovnik⁸, Andreja Cokan Vujkovic⁹, Urška Bencak Ferko¹⁰, Urška Bačovnik Janša¹¹, Maja Ivartnik Merkač¹²

¹Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, UKC Ljubljana

²Inštitut za anatomijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

³Klinični inštitut za radiologijo, UKC Ljubljana

⁴Klinični oddelek za intenzivno interno medicino, Interna klinika, UKC Ljubljana

⁵Klinični oddelek za kardiologijo in angiologijo, Klinika za interno medicino, UKC Maribor

⁶Oddelek za kardiologijo, SB Novo mesto

⁷Internistična služba, SB dr. Franca Derganca Nova Gorica

⁸Oddelek za interno medicino, SB Slovenj Gradec

⁹ZD Ravne na Koroškem

¹⁰Interni oddelek, SB Murska Sobota

¹¹Oddelek za angiologijo, endokrinologijo in revmatologijo, SB Celje

¹²Oddelek za interno medicino, SB Izola

Ta dokument je pripravila Delovna skupina za trombembolijo pri Združenju za žilne bolezni Slovenskega zdravniškega društva in predstavlja predlog Priporočil za obravnavo bolnikov z vensko trombembolijo (v nadaljevanju: priporočila). Namenjen je strokovni razpravi, uskladitvi stališč ter dopolnitvi vsebine pred dokončnim oblikovanjem, potrditvijo in objavo priporočil. Namen priporočil je poenotiti diagnostične in terapevtske postopke ter spremljanje bolnikov z vensko trombembolijo na vseh ravneh zdravstvene dejavnosti v Sloveniji.

Predlog priporočil sistematično obravnava globoko vensko trombozo spodnjega in zgornjega uda ter pljučno embolijo in vključuje tudi površno vensko trombozo. Predlog priporočil zaradi redke pojavnosti ter specifičnega diagnostičnega in terapevtskega pristopa ne obravnava globoke venske tromboze na neobičajnih mestih, kot sta tromboza možganskih venskih sinusov ali splahnjena venska tromboza.

Predlog priporočil temelji na aktualnih mednarodnih smernicah in razpoložljivih znanstvenih dokazih ter je prilagojen organizacijskim in strokovnim značilnostim slovenskega zdravstvenega sistema.

VSEBINA

I. VENSKA TROMBEMBOLIJA	I
I.1. OPREDELITEV BOLEZNI	I
I.2. EPIDEMIOLOGIJA VTE IN BREME BOLEZNI	I
I.3. PATOFIZIOLOGIJA IN DEJAVNIKI TVEGANJA ZA VTE	I
I.4. DIAGNOSTIČNI POSTOPKI PRI POTRJEVANJU VTE	2
I.4.1. Diagnostični postopek pri sumu na GVT spodnjega uda	2
I.4.1.1 Klinična slika	2
I.4.1.2 D-dimer	2
I.4.1.3 Ultrazvok	3
I.4.1.4 Druge slikovne preiskave	4
I.4.1.5 Diagnostični postopki pri sumu na ponovno GVT spodnjega uda	4
I.4.2. Diagnostični postopek pri sumu na GVT zgornjega uda	5
I.4.2.1 Klinična slika	5
I.4.2.2 D-dimer	5
I.4.2.3 Ultrazvok	6
I.4.2.4 Druge slikovne preiskave	6
I.4.3. Diagnostični postopki pri sumu na PE	6
I.4.3.1 Klinična slika	6
I.4.3.2 D-dimer	7
I.4.3.3 Slikovna diagnostika	7
I.4.3.4 Dodatne diagnostične metode	8
I.4.3.5 Kategorizacija bolnikov s PE	9
I.5. ODKRIVANJE PRIKRITEGA RAKA PRI BOLNIKIH Z VTE	11
I.6. ZDRAVLJENJE VTE	12
I.6.1. Odločitev o hospitalizaciji	12
I.6.2. Antikoagulacijsko zdravljenje	12
I.6.2.1 Nizkomolekularni heparini	13
I.6.2.2 Nefrakcionirani heparin	13
I.6.2.3 Neposredni oralni antikoagulant	13
I.6.2.4 Zaviralci vitamina K	13
I.6.2.5 Obdobja AK zdravljenja	13
I.6.2.6 Ponovitev VTE ob AK zdravljenju	15
I.6.2.7 Zdravljenje VTE pri bolnikih s trombocitopenijo, povzročeno s heparinom	15
I.6.3. Sistemsko trombolitično zdravljenje VTE	15
I.6.4. Invazivno zdravljenje VTE	17
I.6.4.1 Invazivno zdravljenje GVT	17
I.6.4.2 Invazivno zdravljenje PE	17
I.6.4.3 Vstavek filtra v spodnjo veno kavo	18
I.6.5. Kompresijsko zdravljenje pri GVT spodnjega uda	19
I.6.5.1 Preprečevanje potrombotičnega sindroma	19
I.6.5.2 Trajanje uporabe elastičnih kompresijskih nogavic	19
I.7. SPREMLJANJE BOLNIKOV Z VTE	19
I.8. VENSKA TROMBEMBOLIJA OB RAKU	20
I.8.1. Uvod	20
I.8.2. Zdravljenje	20

1.8.2.1	Začetno zdravljenje.....	20
1.8.2.2	Nadaljevalno zdravljenje (prvih 6 mesecev od diagnoze VTE)	21
1.8.2.3	Podaljšano zdravljenje.....	21
1.8.3.	VTE ob raku, povezana z venskimi katetri	21
1.9.	VTE PRI NOSEČNICAH.....	22
1.9.1.	Epidemiologija in patofiziologija.....	22
1.9.2.	Diagnostični postopki.....	22
1.9.3.	Zdravljenje	24
1.9.4.	Spremljanje nosečnic z VTE.....	24
2.	POVRHNJA VENSKA TROMBOZA.....	25
2.1.	OPREDELITEV	25
2.2.	EPIDEMIOLOGIJA IN DEJAVNIKI TVEGANJA	25
2.3.	DIAGNOSTIČNI POSTOPKI	25
2.3.1.	Klinična slika.....	25
2.3.2.	Diagnostične preiskave.....	25
2.4.	ZDRAVLJENJE.....	25
2.4.1.	Zdravljenje bolnikov s PVT spodnjega uda	25
2.4.2.	Zdravljenje bolnikov s PVT zgornjega uda	26
2.5.	SPREMLJANJE BOLNIKOV S PVT	27
	LITERATURA.....	28

I. VENSKA TROMBEMBOLIJA

I.1. Opredelitev bolezni

Z izrazom venska trombembolija (VTE) označujemo globoko vensko trombozo (GVT) in pljučno embolijo (PE). VTE je v razvitem svetu tretji najpogostejši vzrok srčno-žilne smrti in najpogostejši razlog smrti hospitaliziranih bolnikov, ki ga lahko preprečimo (1). Zgodnje odkrivanje bolezni z uporabo diagnostičnih algoritmov, boljše dostopnost natančnih diagnostičnih slikovnih metod, novi načini farmakološkega in invazivnega ter podpornega zdravljenja so zmanjšali zgodnjo umrljivost, dolgotrajno antikoagulacijsko (AK) zdravljenje pa je izboljšalo dolgoročni potek bolezni z zmanjšanjem ponovitev VTE.

I.2. Epidemiologija VTE in breme bolezni

Letna pojavnost VTE je približno 1-2 primera na 1000 odraslih oseb; pogosteje nastopi GVT kot PE (2, 3).

S staranjem splošne populacije v razvitih državah in zaradi naraščajoče pogostosti rakavih bolezni, debelosti in drugih kroničnih vnetnih bolezni se v zadnjih letih povečuje tudi pojavnost VTE, hkrati pa ob boljši in zgodnejši diagnostiki ter naprednejšem zdravljenju umrljivost bolnikov z VTE upada (4).

GVT najpogosteje prizadene globoke vene spodnjega uda (5), pogosteje nastane na levem spodnjem udu (6). Glede na mesto strdka in klinični pomen delimo GVT spodnjega uda na proksimalno (tromboza poplitealne, femoralne ali bolj proksimalnih ven) in distalno ali golensko (tromboza golenskih ven). V 50-80 % primerov gre za proksimalno GVT, izolirana golenska GVT je redkejša (5). V zgodnjem obdobju sta glavna zapleta GVT spodnjega uda rast tromba in nastanek PE, v poznem obdobju pa razvoj potrombotičnega sindroma (PTS), ki prizadene 20-50 % bolnikov (7). Tveganje za ponovitev bolezni je veliko; v 10 letih po zaključenem AK zdravljenju prve nesprožene VTE utрпи recidiv več kot 30 % bolnikov (8).

GVT zgornjega uda predstavlja le 4-10 % vseh primerov GVT. Glede na mesto strdka jo razdelimo na proksimalno (tromboza subklavijske ali aksilarne vene) in distalno (tromboza brahialnih, radialnih, ularnih ali interoskalnih ven). Najpogosteje sta prizadeti subklavijska in aksilarna vena. Pridružena je lahko tudi tromboza povrhnjih ven (9). PTS in PE sta pri GVT zgornjega uda redkejša kot pri GVT spodnjega uda (10).

Pojavnost PE se v zadnjih letih povečuje, zgodnja umrljivost bolnikov s PE pa se zmanjšuje. Kljub temu enoletna umrljivost bolnikov s PE ostaja visoka, približno 15 %, predvsem zaradi sočasne maligne bolezni. Po preboleli PE skoraj polovica bolnikov občuti vztrajno dispnejo ali

manjšo telesno zmogljivost. Gre za kompleksno stanje, ki pomembno okrne kvaliteto življenja in pri katerem je pogosta tudi depresivna motnja vedenja. S skupnim izrazom to stanje poimenujemo sindrom po preboleli PE (11). Le majhen delež (približno 0,5-4 %) teh bolnikov ima kronično trombembolično pljučno hipertenzijo, medtem ko ocena pojavnosti kronične trombembolične pljučne bolezni močno variira (0,1-11 %) (12, 13). Slednja je opredeljena kot obstoj trombotičnega materiala v pljučnih arterijah, ki ga potrdimo s slikovnimi preiskavami po vsaj 3 mesecih ustreznega AK zdravljenja, ob odsotnosti pljučne hipertenzije v mirovanju.

I.3. Patofiziologija in dejavniki tveganja za VTE

Nastanek GVT si razlagamo z dejavniki tveganja, ki jih lahko združimo v Virchowovo triado, to je kombinacija staze krvi, okvare endotelija ter hiperkoagulabilnosti krvi.

Strdki v venah nastanejo najpogosteje ob zaklopkah ven spodnjih udov, kjer lahko staza krvi in lokalna hipoksemija povzročita vnetje venske stene, kar pripelje do aktivacije in okvare endotelijskih celic in aktivacije trombocitov in levkocitov. Posledično pride do tvorbe tkivnega faktorja, ki sproži koagulacijsko kaskado in vodi v nastanek ter propagacijo krvnega strdka. Dodatne kronične vnetne bolezni, trombofilija in malignomi lahko povečujejo nagnjenost k nastanku strdkov in hkrati zavirajo naravno fibrinolizo (14). Strdki, ki nastanejo v globokih venah, se nato lahko razširijo proksimalno ali embolizirajo v pljučne arterije.

Akutna PE vpliva na delovanje krvnega obtoka in izmenjavo plinov. Poveča se lahko upor v pljučnem žilju, kar vpliva na delovanje srca. Spremembe, ki sledijo, so v veliki meri odvisne od predhodnega kliničnega stanja bolnika, nevrohumoralnih učinkov (sproščanje serotonin, trombina in histamina) in obsežnosti zapor pljučnih arterij. Refleksna bronhokonstrikcija prav tako poveča upor v dihalnih poteh in v pljučnem žilju. Zmanjša se popustljivost pljuč. Posledična obremenjenost desnega ventrikla lahko povzroči najprej njegovo dilatacijo, ki ji lahko sledijo moteno delovanje, ishemija miokarda in odpoved črpalne funkcije (15). Zaradi soodvisnosti prekatov je posledično slabša tudi polnitev levega prekata, ki se izrazi s padcem sistemskega krvnega tlaka in razvojem šoka (16).

Dejavniki tveganja za nastanek VTE so številni in so pri PE in GVT podobni. Glede na trajanje jih delimo na prehodne in stalno prisotne, glede na stopnjo povezanosti z nastankom prve VTE pa na velike in majhne (17). Njihova natančna opredelitev je pomembna za načrtovanje zdravljenja in oceno tveganja za ponovitev VTE (16) (Tabela 1).

Medtem ko lahko GVT spodnjega uda in PE povežemo z jasnimi dejavniki tveganja le v slabi polovici primerov (18), je GVT zgornjega uda sprožena v več kot 80 % (10, 19).

Tabela 1. Dejavniki tveganja za nastanek venske tromboembolije (VTE) in tveganje za ponovitev bolezni v prvem letu po zaključku antikoagulacijskega zdravljenja.

Dejavnik tveganja za nastanek VTE	Tveganje ponovitve
Prehoden, velik (npr. velike operacije, predvsem ortopedske, nevrokirurške in operacije v trebuhu in medenici ter politravma)	majhno (1 %)
Prehoden, majhen (npr. poškodbe, mavčna imobilizacija, akutna internistična obolenja, nosečnost in porod, uporaba hormonske kontracepcije in nadomestnega hormonskega zdravljenja v menopavzi, nepomičnost, dolgi letalski poleti (> 8 ur))	zmerno (4-6 %)
Stalno prisoten, velik (npr. aktivni rak, antifosfolipidni sindrom)	veliko (15 %)
Stalno prisoten, majhen (npr. kronična vnetna črevesna bolezen, nefrotski sindrom, mieloproliferativne bolezni, debelost, nekatere vrste trombofilije, paraliza spodnjih udov, družinska obremenjenost z VTE)	zmerno (11 %)
Ni prisoten	zmerno (8-10 %)

1.4. Diagnostični postopki pri potrjevanju VTE

1.4.1. Diagnostični postopek pri sumu na GVT spodnjega uda

1.4.1.1 Klinična slika

Klinična slika GVT je odvisna od obsega in lokacije tromba. Temeljni znaki GVT so enostranska, nenadno nastala oteklina uda, ki je toplejši na otip, koža je lahko pordela ali lividna. Izstopajo lahko povrhnje vene na prizadetem ud, preko katerih se vzpostavi venska drenaža. V redkih primerih je oteklina ob GVT tako obsežna, da ogrozi arterijsko prekrvitev uda, kar imenujemo flegmazija. Bolniki običajno v prizadetem ud navaajo topo ali krčevito bolečino, ki se okrepi s hojo (14).

Občutljivost in specifičnost kliničnih simptomov in znakov

GVT sta majhni, zato za oceno klinične verjetnosti uporabljamo validirane klinične točkovnike. Priporočamo dvostopenjski Wellsov točkovnik za oceno klinične verjetnosti za GVT (Tabela 2) (20).

1.4.1.2 D-dimer

D-dimer je razpadni produkt zamreženega fibrina, ki nastaja s fibrinolizo. Pri bolnikih do 50. leta starosti je mejna vrednost D-dimera 500 µg/L, pri starejših bolnikih pa mejno vrednost izračunamo po enačbi: starost × 10 µg/L (21, 22). Ker so vrednosti D-dimera zvišane pri številnih stanjih (po operacijah, opeklinah in poškodbah, pri okužbah, vnetjih, krvavitvah, raku, v nosečnosti itd.), je uporaben le zaradi svoje negativne napovedne vrednosti, ki pa je odvisna od klinične verjetnosti za GVT. Pri bolnikih z majhno klinično verjetnostjo za GVT je negativna napovedna vrednost D-dimera okoli 99-% (23).

Tabela 2. Dvostopenjski Wellsov točkovnik za oceno klinične verjetnosti za globoko vensko trombozo (GVT) spodnjega uda. Prirejeno po (20).

Klinični podatki	Točke
Rak (aktivno ali paliativno zdravljen v zadnjih 6 mesecih)	1
Paraliza, pareza ali mavčna imobilizacija spodnjega uda	1
Ležanje več kot 3 dni ali večji kirurški poseg v zadnjih 4 tednih	1
Občutljivost v poteku globoke vene	1
Oteklina celotnega spodnjega uda	1
Oteklina goleni (več kot 3 cm večji obseg, izmerjen 10 cm pod tibialno grčavino)	1
Vtisljivi edem	1
Povrhnje nevarikozne kolateralne vene	1
Predhodna dokumentirana GVT	1
Druga diagnoza vsaj tako verjetna kot GVT	-2
Ocena verjetnosti GVT	Seštevek
Majhna	0-1
Velika	≥ 2

1.4.1.3 Ultrazvok

Kompresijski UZ ven predstavlja temeljno slikovno diagnostiko GVT. Najzanesljivejše diagnostično merilo za potrditev tromboze je nepopolna stisljivost vene v prečnem preseku ob pritisku sonde. Pomožna merila so še odsotnost doplerskega signala, zmanjšana respiratorna odzivnost in zmanjšana odzivnost signala ob distalni kompresiji meč (5). Ker se GVT v 5-10 % primerov pojavlja obojestransko, je smiselni UZ pregled obeh spodnjih udov.

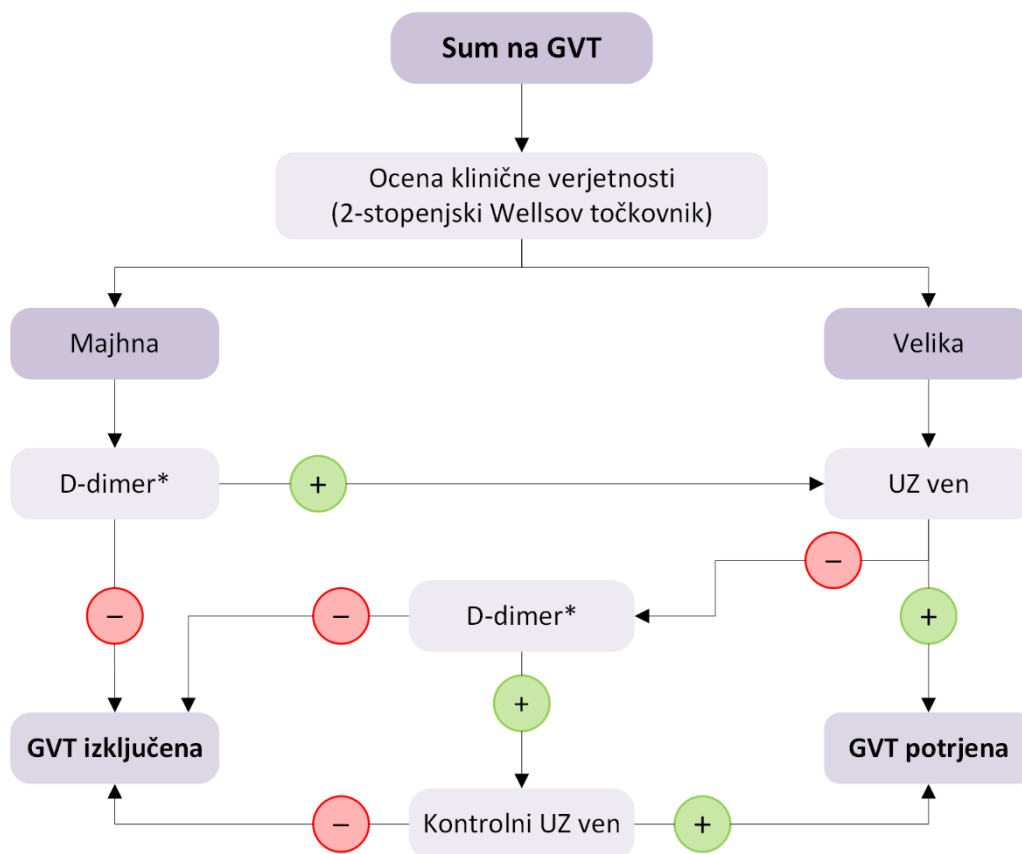
UZ opravimo pri vseh bolnikih z veliko klinično verjetnostjo za GVT ter pri bolnikih z majhno klinično verjetnostjo in zvišanim D-dimerom. Pri večini bolnikov zadošča pregled proksimalnih ven – skupne femoralne in femoralne vene ter poplitealne vene do trifurkacije (17). Občutljivost in specifičnost takšnega UZ pregleda ven sta namreč veliki, in sicer 90- % oz. 98,5-% (24). Pri bolnikih z veliko klinično verjetnostjo in negativnim UZ proksimalnih ven je treba UZ pregled ponoviti po 5-7 dneh (ali prej ob simptomatskem poslabšanju), v vmesnem času pa bolnik ne sme prejemati AK zdravljenja (25).

Pri UZ celotnega spodnjega uda je občutljivost UZ preiskave še večja, okoli 94-%, specifičnost pa primerljiva (97-%), vendar pa je pregled tehnično zahtevnejši in lahko pripelje do uporabe AK zdravljenja tudi pri bolnikih,

ki ga ne potrebujejo (23). Od golenskih ven pregledamo samo posteriorni tibialni veni in fibularni veni. Anterior-nih tibialnih ven in mišičnih ven ne pregledujemo zaradi majhnega tveganja za trombembolične zaplete (26). Če potrdimo GVT, ki je omejena na golenske vene, uvedemo AK zdravljenje le pri bolnikih z naslednjimi dejavniki tveganja za napredovanje golenske GVT: tromboza daljša od 5 cm, premer prizadete vene večji od 7 mm ali več prizadetih golenskih ven, tromboza v bližini proksimalnih ven, prisotnost aktivnega raka, hospitaliziran bolnik ali bolnik, ki je v preteklosti že utrpel VTE (17). Pri bolnikih brez dejavnikov tveganja za napredovanje golenske GVT AK zdravljenja ne uvedemo, temveč opravimo kontrolni UZ proksimalnih ven po 5-7 dneh (ali prej ob simptomatskem poslabšanju). Če v tem času golenska GVT ne napreduje v proksimalne vene, obravnavo zaključimo (17).

Pri sumu na izolirano prizadetost ilialnih ven je UZ preiskava manj zanesljiva. Posredno nanjo kaže odsotnost respiratorne odzivnosti doplerskega signala v skupni femoralni veni. V izbranih situacijah opravimo še dodatne slikovne preiskave (27).

Diagnostični algoritem pri sumu na GVT spodnjega uda prikazuje Slika 1.



Slika 1: Diagnostični algoritem pri sumu na globoko vensko trombozo (GVT) spodnjega uda. UZ – ultrazvočni pregled.
*Pri starejših od 50 let uporabimo prilagojeno mejno vrednost D-dimera (starost x 10 µg/l).

1.4.1.4 Druge slikovne preiskave

Za računalniško tomografsko venografijo (CTV) se odločamo zlasti, kadar sumimo na izolirano trombozo iliačnih ven ali spodnje vene kave, ki jih z UZ ne moremo dobro pregledati (23). Prednost CTV je hkraten prikaz drugih patologij v trebušni in medenični votlini (npr. tumorji, kompresija vene). CTV je slikovna metoda izbire pri načrtovanju invazivnega zdravljenja GVT. Slabosti CTV so izpostavljenost sevanju, uporaba jodnega kontrastnega sredstva in večji stroški (23).

Za magnetnoresonančno venografijo (MRV) se odločamo izjemoma, predvsem v primeru suma na recidiv GVT, ko z UZ ne moremo razlikovati med akutno trombozo in kroničnimi potrombotičnimi spremembami (23).

Klasična kontrastna venografija (flebografija) se v sodobni diagnostiki praktično ne uporablja več (23).

1.4.1.5 Diagnostični postopki pri sumu na ponovno GVT spodnjega uda

Temeljna preiskava ob sumu na ponovno GVT je kompresijski UZ ven. Pri bolnikih, ki ne prejemajo AK

zdravljenja, lahko kot začetni test uporabimo tudi D-dimer.

Če UZ pokaže nov nestisljiv venski segment, recidiv GVT potrdimo.

Pri potrjevanju ponovne GVT v predhodno prizadetem venskem segmentu UZ izvid primerjamo s predhodnim UZ izvidom, narejenim ob zaključku zdravljenja prve GVT. Ponovno GVT potrdimo, če je nestisljivi premer za najmanj 4 mm večji kot na predhodnem UZ izvidu. Če je začetni UZ proksimalnih ven negativen (porast nestisljivega premera za manj kot 2 mm), opravimo kontrolni UZ čez približno teden dni (7 ± 1 dan). Če UZ izvidni diagnostičen (npr. porast nestisljivega premera za vsaj 2 mm, a manj kot 4 mm), opravimo nadrejeno slikovno diagnostiko (CTV ali MRV) (28).

Če z UZ pregledom odkrijemo nestisljiv venski segment, vendar nimamo predhodnega UZ izvida za primerjavo, priporočamo pri bolnikih, ki ne prejemajo AK zdravljenja, določitev D-dimera. Če je ta negativen, diagnostiko zaključimo. Če je D-dimer pozitiven, pa je potrebna nadrejena slikovna diagnostika (28).

Tabela priporočil I. Priporočila za diagnostični postopek pri sumu na globoko vensko trombozo (GVT) spodnjega uda.

Pri bolnikih s sumom na GVT najprej ocenimo klinično verjetnost za GVT s pomočjo dvostopenjskega Wellsovega točkovnika.	I A
Pri bolnikih z majhno klinično verjetnostjo za GVT določimo D-dimer. Negativen izvid izključi GVT brez potrebe po slikovni diagnostiki.	I A
Pri bolnikih nad 50 let s sumom na GVT upoštevamo mejno vrednost D-dimera, izračunano glede na starost bolnika.	I B
Kompresijski UZ ven opravimo pri vseh bolnikih z veliko klinično verjetnostjo za GVT ter pri bolnikih z majhno klinično verjetnostjo za GVT in zvišanim D-dimerom.	I A
Priporočamo omejitve UZ preiskave na proksimalne vene, brez rutinskega pregleda golenskih ven.	Ila C
Pri bolnikih z majhno klinično verjetnostjo za GVT in negativnim UZ proksimalnih ven je GVT izključena.	I A
Pri bolnikih z veliko klinično verjetnostjo za GVT in negativnim UZ proksimalnih ven priporočamo kontrolni UZ proksimalnih ven po 5-7 dneh.	I B
Pri bolnikih s sumom na proksimalno GVT in nepovednim UZ izvidom ali neizvedljivim UZ priporočamo razmislek o CTV ali MRV.	Ila C
Pri bolnikih s sumom na ponovno GVT priporočamo začetno diagnostiko z UZ proksimalnih ven ali z določitvijo D-dimera.	I B
Ponovno GVT istega segmenta potrdimo, če je nestisljivi premer za ≥ 4 mm večji kot na predhodnem UZ pregledu, narejenem ob zaključku zdravljenja predhodne GVT.	Ila B
Pri bolnikih s sumom na ponovno GVT istega segmenta z nepovednim* UZ izvidom priporočamo CTV ali MRV.	I B
Pri bolnikih s sumom na ponovno GVT istega segmenta z nepovednim* UZ izvidom pride v poštev kontrolni UZ ven čez 7 ± 1 dan.	Ila B

UZ – ultrazvočna preiskava, CTV – računalniška tomografska venografija, MRV – magnetnoresonančna venografija. *porast nestisljivega premera za ≥ 2 mm in < 4 mm.

I.4.2. Diagnostični postopek pri sumu na GVT zgornjega uda

I.4.2.1 Klinična slika

Najpogostejši klinični simptomi in znaki GVT zgornjega uda so razširjene podkožne vene (Urschelov znak), otekline, sprememba barve kože in bolečina, ki se lahko poslabša z aktivnostjo. Možni so tudi občutek napetosti, teže in nelagodja ter šibkost in parestezije v prizadetem delu zgornjega uda, rami, vratu ali pazduhi. V primeru napredovanja tromboze lahko pride do sindroma zgornje vene kave ali PE (9, 29, 30). Pomemben odstotek bolnikov z GVT subklavijske vene, sproženo z vstavljenim venskim katetrom, je brez simptomov (31).

Za oceno klinične verjetnosti uporabljamo dvostopenjski Constansov točkovnik, ki je edini posebej razvit za bolnike z GVT zgornjega uda (Tabela 3) (23, 32). Natančnost točkovnika je nižja v populacijah z velikim tveganjem za GVT, zlasti pri bolnikih z aktivnim rakom, vstavljenim centralnim venskim katetrom, hospitaliziranih bolnikih in starejših, zato ga ni mogoče uporabljati kot samostojno diagnostično orodje za potrditev ali izključitev bolezni (9).

I.4.2.2 D-dimer

D-dimer ima pri GVT zgornjega uda visoko občutljivost,

vendar nizko in variabilno specifičnost, zlasti pri bolnikih z rakom, centralnim venskim katetrom, hospitaliziranih bolnikih in starejših od 75 let (9, 23, 30, 33).

Integracija D-dimera in dvostopenjskega Constansovega točkovnika lahko opredeli podskupino bolnikov z nizkim tveganjem za GVT zgornjega uda (33). Ker pa algoritem doslej ni bil zunanje validiran, je njegova uporaba za zdaj omejena in je pri večini bolnikov potrebna nadaljnja slikovna diagnostika.

Tabela 3. Constansov točkovnik za oceno klinične verjetnosti za globoko vensko trombozo (GVT) zgornjega uda. Prirejeno po (32).

Klinični podatki	Točke
Tujek v veni (kateter ali elektroda)	I
Enostranska oteklina zgornjega uda	I
Lokalizirana občutljivost zgornjega uda	I
Verjetna druga diagnoza	-I
Ocena verjetnosti GVT	Seštevek
Majhna	0-1
Velika	≥ 2

1.4.2.3 Ultrazvok

UZ ven celotnega zgornjega uda je preiskava izbora pri bolnikih s sumom na GVT in ima visoko občutljivost (87 %) ter specifičnost (85 %) (17, 34). Pomembna omejitev UZ je slaba preglednost in stisljivost subklavijske vene. V primeru negativnega UZ izvida je treba ob močnem kliničnem sumu na GVT preiskavo ponoviti po 5-7 dneh. Takšen pristop omogoča varno izključitev GVT zgornjega uda, saj je stopnja lažno negativnih izvidov ob ponovljenem UZ nizka (0,3-%) (34).

1.4.2.4 Druge slikovne preiskave

Če kljub negativnemu ali nejasnemu izvidu ponovljene UZ preiskave ostaja močan klinični sum na GVT zgornjega uda, se pri izbranih bolnikih odločimo za dodatno slikovno diagnostiko s CTV ali MRV (17, 23), ki omogočata tudi odkritje morebitne utesnitve torakalnega izhoda (35, 36). CTV uporabimo tudi za oceno lokalne invazije malignih tumorjev in načrtovanje kirurškega zdravljenja sindroma torakalnega izhoda (10).

Tabela priporočil 2. Priporočila za diagnostični postopek pri sumu na globoko vensko trombozo (GVT) zgornjega uda.

Pri bolnikih z velikim tveganjem za GVT* odsvetujemo uporabo Constansovega točkovnika in D-dimera za izključitev GVT.	III B
Ob sumu na GVT zgornjih udov je slikovna metoda izbora UZ. Ob negativnem ali nejasnem UZ izvidu in močnem sumu na GVT pregled z UZ po 5-7 dneh ponovimo.	I B
V primeru močnega kliničnega suma na GVT zgornjega uda in negativnega ali nejasnega izvida ponovljene UZ preiskave razmislimo o uporabi CTV ali MRV.	Ila B

UZ – ultrazvočna preiskava, CTV – računalniška tomografska venografija, MRV – magnetnoresonančna venografija. *Bolniki z rakom, vstavljenim centralnim venskim katetrom, hospitalizirani bolniki in starejši od 75 let.

1.4.3. Diagnostični postopki pri sumu na PE

1.4.3.1 Klinična slika

Klinična slika PE je zelo raznolika. Bolniki so lahko popolnoma asimptomatski, lahko imajo nespecifične simptome, lahko so hemodinamsko in respiratorno močno prizadeti in v obstruktivnem šoku, utrpijo lahko tudi nenadno srčno smrt. Najpogostejše bolniki navajajo dispnejo (50 % bolnikov) in bolečino v prsnem košu (30-40 % bolnikov), ki je običajno plevritična in je lahko znak pljučnega infarkta (37, 38). Značilna kombinacija dispneje, prsne bolečine in hemoptize je redko prisotna. PE lahko privede do sinkope, ki je pogostejša pri hemodinamsko nestabilnih bolnikih in pri bolnikih z znaki obremenitve desnega prekata. Dodatno lahko v kliničnem statusu pri

teh bolnikih ugotovimo razširjene vratne vene, poudarjen drugi srčni ton, tahikardijo in hipotenzijo, medtem ko sta tahipneja ob sicer normalnem avskultatornem izvidu pljuč in s pulznim oksimetrom ugotovljena hipoksemija predvsem znak motnje izmenjave plinov zaradi ventilacijsko-perfuzijskega neskladja. Pri obravnavi bolnika s sumom na PE moramo biti pozorni tudi na morebitno sočasno prisotnost simptomov in znakov GVT (16).

Zaradi nespecifične klinične slike potrdimo PE le pri 5 % bolnikov s kliničnim sumom nanjo (39). Klinično diagnostično natančnost izboljša uporaba točkovnikov, med katerimi priporočamo Wellsov točkovnik za oceno klinične verjetnosti za PE (Tabeli 4 in 5) ali Revidirani ženevski točkovnik (16).

Tabela 4. Wellsov točkovnik za oceno klinične verjetnosti za pljučno embolijo (PE). Prirejeno po (16).

Klinični podatki	Točke
Klinični znaki in simptomi GVT (bolečina in oteklina enega spodnjega uda)	3
Alternativna diagnoza je manj verjetna kot PE	3
Srčna frekvenca > 100/min	1,5
Imobilizacija > 3 dni ali operacija v zadnjih 4 tednih	1,5
Predhodna PE ali GVT	1,5
Hemoptiza	1
Rak (aktivno ali paliativno zdravljen v zadnjih 6 mesecih)	1
Ocena verjetnosti PE	Seštevek
Majhna	0-4
Velika	> 4

GVT – globoka venska tromboza.

Tabela 5. Revidirani ženevski točkovnik za oceno klinične verjetnosti za pljučno embolijo (PE). Prirejeno po (16).

Klinični podatki	Točke	
	O originalna verzija	Poenostavljena verzija
Predhodna PE/GVT	3	1
Srčna frekvenca 75-94/min	3	1
Srčna frekvenca ≥ 95 /min	5	2
Operacija ali zlom v zadnjem mesecu	2	1
Hemoptiza	2	1
Aktivni rak	2	1
Enostranska bolečina v nogi	3	1
Palpatorna bolečnost globokih ven in enostranska otekline	4	1
Starost > 65 let	1	1
Ocena verjetnosti PE	Seštevek	
Majhna	0-5	0-2
Velika	≥ 6	≥ 3

GVT – globoka venska tromboza.

V zadnjem času za izključitev PE pogosto omenjajo točkovnik PERC, s katerim naj bi se pri bolnikih s klinično majhno verjetnostjo za PE lahko izognili določitvi D-dimera in ki kot napovedni dejavnik PE upošteva karkoli od naštetega: starost 50 let ali več, srčno frekvenco 100/minuto ali več, parcialni tlak kisika v krvi pod 95 %, enostransko otekline spodnjega uda, hemoptizo, operacijo ali poškodbo v zadnjih 4 tednih, predhodno VTE in sočasno terapijo z estrogeni (40). Točkovnik pri številnih skupinah bolnikov ni bil ustrezno validiran in lahko v urgentnih centrih, ki pogosto obravnavajo bolnike s PE, vodi v večje število spregledanih PE, zato ga ne priporočamo.

1.4.3.2 D-dimer

Pri majhni klinični verjetnosti za PE je naslednja stopnja diagnostike določitev D-dimera. Upoštevamo enake mejne vrednosti kot pri GVT (41, 42). Pri hemodinamsko stabilnih bolnikih z majhno klinično verjetnostjo za PE lahko prilagodimo mejno vrednost D-dimera tudi z uporabo kriterijev YEARS: ob odsotnosti znakov GVT in hemoptiz in če se PE ne zdi najbolj verjetna diagnoza, se mejna vrednost D-dimera poviša nad 1000 $\mu\text{g/l}$. Na ta način lahko pomembno zmanjšamo število napotitev na slikovno diagnostiko (41, 43-45).

1.4.3.3 Slikovna diagnostika

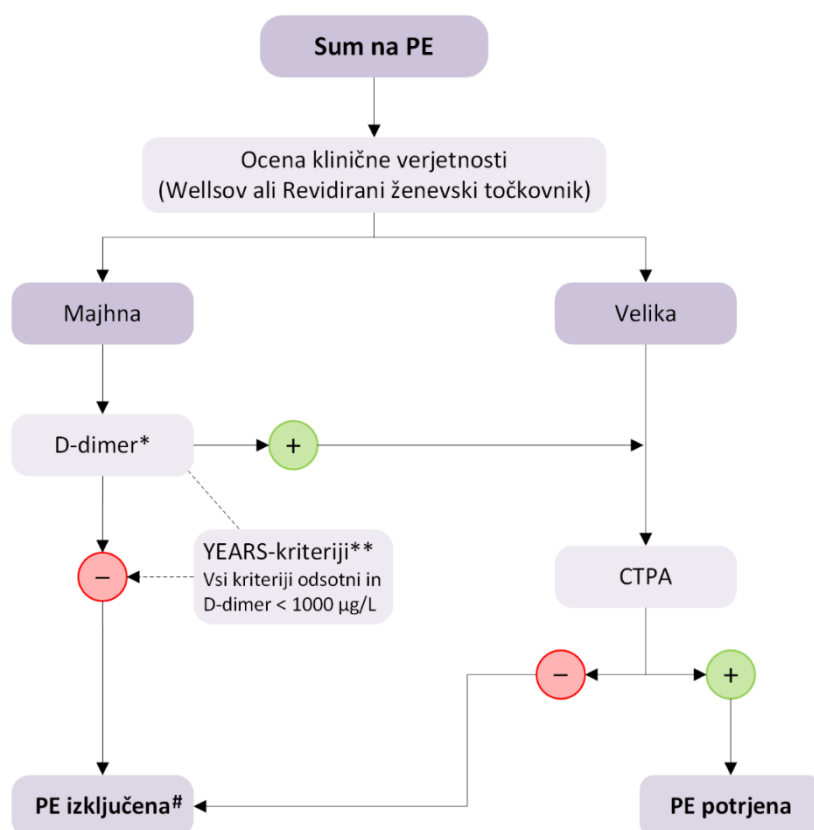
Slikovna diagnostična metoda izbora za ugotavljanje PE je računalniška tomografska pljučna angiografija (CTPA) (16, 46). Občutljivost CTPA za PE je 83-%, specifičnost pa 96-%, vendar pa je napovedna vrednost preiskave odvisna od klinične verjetnosti za PE. Pri bolnikih z majhno klinično verjetnostjo za PE je negativna napovedna vrednost preiskave 96-%, zato negativni izvid CTPA izključi PE. Pri bolnikih z veliko klinično verjetnostjo za PE pa je negativna

napovedna vrednost preiskave le 60-%, zato je pri njih potrebna dodatna klinična presoja, eventualno tudi dodatne preiskave (47).

Nedavno so bila izdana priporočila za izvedbo CTPA in standardizirano poročanje radiološkega izvida pri bolnikih s PE (48). V izvidu morajo biti navedeni lokacija embolusov (centralna, subsegmentna itd.), znaki obremenitve desnega prekata (razmerje premera desnega in levega prekata, deviacija medprekatnega pretina) ter napovedniki vztrajnih respiratornih simptomov, sindroma po preboleli PE ali kronične tromboembolične pljučne hipertenzije.

V poštev pride tudi ventilacijsko-perfuzijska (V/Q) scintigrafija pljuč. Ta bolnika izpostavi manjši dozi ionizirajočega sevanja in ne zahteva uporabe jodnega kontrastnega sredstva, vendar je njena glavna omejitev velik delež nediagnostičnih izvidov. Z razvojem novejših tehnologij, kot je SPECT-V/Q scintigrafija (ang. *Single-Photon Emission Computed Tomography V/Q scintigraphy*) se je natančnost preiskave povečala (49). Trenutni omejitvi SPECT-V/Q scintigrafije sta njena slaba dostopnost in majhno število izkušenih zdravnikov, ki znajo ustrezno interpretirati rezultat.

Pri hemodinamsko stabilnih bolnikih s sumom na PE pri diagnostiki sledimo algoritmu, predstavljenemu na Sliki 2. Pri hemodinamsko nestabilnih bolnikih, pri katerih slikovne diagnostike PE ni možno hitro izpeljati, lahko diagnozo izjemoma postavimo samo na podlagi kliničnega suma in s transtorakalno ehokardiografijo (TTE) potrjenih znakov za akutno tlačno obremenitev desnega ventrikla. To zadostuje za začetno nujno zdravljenje, po hemodinamski stabilizaciji bolnika pa je smiselno opraviti še CTPA. Sam TTE ni dovolj občutljiv in specifičen za dokončno potrditev PE (46, 50).



Slika 2. Diagnostični algoritem pri sumu na pljučno embolijo (PE) pri hemodinamsko stabilnem bolniku. CTPA – računalniška tomografska pljučna angiografija. *Pri starejših od 50 let uporabimo prilagojeno mejno vrednost D-dimera (starost × 10 µg/l). **Znaki globoke venske tromboze, hemoptize in/ali diagnoza, bolj verjetna od PE. #Pri veliki klinični verjetnosti za PE je kljub negativnemu izvidu CTPA pred dokončno izključitvijo PE potrebna dodatna klinična presoja.

Tabela priporočil 3. Priporočila za diagnostični postopek pri sumu na pljučno embolijo (PE).

Pri hemodinamsko stabilnih bolnikih s sumom na PE najprej ocenimo klinično verjetnost PE z uporabo Wellsovega točkovnika ali revidiranega Ženevskega točkovnika.	I A
Pri bolnikih z majhno klinično verjetnostjo za PE negativen D-dimer zadostuje za izključitev PE brez dodatne slikovne diagnostike.	I A
Pri bolnikih > 50 let s sumom na PE upoštevamo starosti prilagojeno mejno vrednost D-dimera.	Ila A
Pri bolnikih z veliko klinično verjetnostjo za PE odsvetujemo uporabo kriterijev PERC in kriterijev YEARS za izključitev PE.	III C
Pri bolnikih z majhno klinično verjetnostjo za PE in negativnim izvidom CTPA je diagnoza PE ovržena in dodatne preiskave niso potrebne.	I A
Pri bolnikih z veliko klinično verjetnostjo za PE in izvidom CTPA, ki pokaže zaporo segmentnih ali večjih pljučnih arterij, je diagnoza PE potrjena.	I A
Pri bolnikih z veliko klinično verjetnostjo za PE in scintigrafskimi znaki, značilnimi za PE, je diagnoza PE potrjena.	I A
Pri bolnikih z majhno klinično verjetnostjo za PE in normalnim izvidom V/Q scintigrafije pljuč je diagnoza PE ovržena in dodatne preiskave niso potrebne.	I A
Pri diagnostiki PE ima CTPA prednost pred V/Q scintigrafijo pljuč.	I A
V slikovni diagnostiki PE lahko namesto CTPA izberemo tudi SPECT-V/Q scintigrafijo.	Ila B

CTPA – računalniška tomografska pljučna angiografija, V/Q scintigrafija – ventilacijsko-perfuzijska scintigrafija.

1.4.3.4 Dodatne diagnostične metode

Dodatne diagnostične metode služijo predvsem za oceno prizadetosti in ogroženosti bolnika.

Elektrokardiogram (EKG) je lahko pri PE normalen, lahko pa prikaže sinusno tahikardijo, atrijsko fibrilacijo, desno srčno os, delni ali kompletni desnokračni blok, negativni

val T v odvodih VI-V4 in III, specifičen, a redko prisoten vzorec SI Q3T3 ter nespecifične spremembe veznice ST (51).

S TTE iščemo znake tlačne obremenitve desnega prekata, ki so posredni znak PE in jih najdemo pri več kot 25 % bolnikov: povečan desni prekat s slabšo krčljivostjo proste stene in ohranjeno krčljivostjo apikalnega dela (McConnellov znak), bočenje medprekatnega pretina v levi prekat med diastolo ali v obeh fazah srčnega cikla, prosti akrvni strdki v srčnih votlinah, zvišana hitrost doplerskega signala trikuspidalne regurgitacije ali druge posredne znake za pljučno hipertenzijo ter okrnjeno funkcijo desnega prekata (16).

Ker je večina primerov PE posledica embolizacije tromba iz globokih ven spodnjega uda, je smiselni UZ pregled globokih ven spodnjih udov. Pri 44-71 % bolnikov s potrjeno akutno PE lahko z UZ preiskavo potrdimo sočasno GVT. Ti bolniki imajo večje tveganje za smrt (52).

V plinski analizi arterijske krvi je pogosto prisotna hipoksemija, vendar normalne vrednosti parcialnega tlaka kisika ne izključijo PE (53). Zaradi tahipneje sta možni tudi hipokapnija in respiratorna alkalozia.

Povišano raven troponina in NT-proBNP najdemo v serumu 30-60 % bolnikov s PE in je posledica obreme-

nitve desnega prekata. Povezana je s slabšo prognozo bolnikov (54). Čeprav kazalnika nista specifična za PE, lahko skupaj s klinično oceno in slikovnimi preiskavami izboljšata napoved tveganja za zgodnjo smrt (55).

Povišana raven serumskega laktata, ki je kazalnik anaerobne presnove, pri bolnikih s PE kaže na razvoj šoka in veliko tveganje za smrt (56, 57).

1.4.3.5 Kategorizacija bolnikov s PE

Po postavitvi diagnoze bolnike s PE kategoriziramo glede na tveganje za zgodnjo smrt. Pri tem upoštevamo prognostične kazalnike iz klinične slike, slikovnih in laboratorijskih preiskav ter iz celovite ocene hemodinamskega stanja bolnika. Uporabimo lahko validirane točkovnike za oceno tveganja, kot sta PESI (ang. *Pulmonary Embolism Severity Index*) in Poenostavljeni PESI (ang. *simplified PESI*, sPESI) (Tabela 6). Kategorizacija omogoča izbiro optimalnega načina zdravljenja bolnika.

Evropske smernice za PE iz leta 2019 (16) priporočajo kategorizacijo bolnikov glede na tveganje za zgodnjo smrt v tri osnovne skupine: bolniki z majhnim, zmernim ali velikim tveganjem. Bolnike z zmernim tveganjem lahko še dodatno razvrstimo v podskupini, na bolnike z zmerno velikim in bolnike z zmerno majhnim tveganjem

Tabela 6. Točkovnika PESI in Poenostavljeni PESI (sPESI). Prirejeno po (16).

Kazalniki	PESI	sPESI
starost	starost v letih	1 točka za starost > 80 let
moški spol	+ 10 točk	/
rak	+ 30 točk	1 točka
kronično srčno popuščanje	+ 10 točk	/
srčni utrip ≥ 110 /minuto	+ 20 točk	1 točka
sistolični krvni tlak < 100 mmHg	+ 30 točk	1 točka
frekvenca dihanja > 30/min	+ 20 točk	/
telesna temperatura < 36°C	+ 20 točk	/
spremenjen mentalni status	+ 60 točk	/
SpO ₂ < 90 %	+ 20 točk	1 točka
Kategorizacija glede na oceno 30-dnevnega tveganja za smrt		
	razred I: ≤ 65 točk zelo majhno tveganje (0-1,6 %) razred II: 66-85 točk majhno tveganje (1,7-3,5 %)	0 točk: majhno tveganje (1 %)
	razred III: 86-105 točk zmerno tveganje (3,2-7,1 %) razred IV: 106-125 točk veliko tveganje (4-11,4 %) razred V: > 125 točk zelo veliko tveganje (10-24,5 %)	≥ 1 točka: veliko tveganje (10,9 %)

SpO₂ – saturacija krvi s kisikom, izmerjena s pulznim oksimetrom.

(Tabela 7). Razdelitev upošteva hemodinamsko oceno bolnika, točkovnik PESI ali sPESI ter znake obremenitve desnega prekata na TTE ali CTPA in laboratorijske kazalnike okvare miokarda (16).

Glede na zelo širok razpon simptomatike PE in vpliv dodatnih hemodinamskih kazalnikov na prognozo bolnikov s PE se je v zadnjih letih izkazalo, da je smiselno bolnike s PE dodatno kategorizirati glede na oceno hemodinamskega statusa in tveganja za kardiocirkulatorno odpoved (46, 58). Slednje je najkoristnejše pri bolnikih s PE z znaki obremenitve desnega prekata (skupina bolnikov s PE z zmernim tveganjem), kjer je potek bolezni lahko zelo raznolik. Bolnike z dokazano PE kategoriziramo v pet skupin, od A do E (Tabela 8).

Kategoriji A in B predstavljata majhno tveganje za zgodnjo smrt (približno 1 %). Vanju sodi 40-60 % vseh bolnikov s PE (59). Pogosto gre za asimptomatsko PE, odkrito naključno s slikovnimi preiskavami, narejenimi zaradi drugih indikacij. Sem štejemo tudi izolirane subsegmentne PE, ki jih radiologi opišejo v izvidu CT prsnega koša, vendar je slednjo diagnozo nato smiselno reevaluirati upoštevaje klinično verjetnost za PE. Dodatna ocena obremenitve desnega prekata s TTE in laboratorijskimi kazalniki ni potrebna, če je opravljena, pa morajo biti vsi kazalniki neugodne prognoze odsotni. Razdelitev bolnikov z majhnim tveganjem na 2 skupini, A in B, je namenjena usmerjanju odločitve o morebitni hospitalizaciji bolnika.

Kategoriji C in D predstavljata zmerno tveganje za zgodnjo smrt (5-10 %). Vanju sodi približno 40 % vseh bolnikov s PE (16). To so hemodinamsko stabilni bolniki, ki imajo v točkovniku PESI ali sPESI klinične kazalnike

neugodne prognoze (46). Pri bolnikih v kategoriji C ocenimo prisotnost znakov obremenitve desnega prekata s slikovnimi preiskavami (TTE in CTPA) in laboratorijskimi kazalniki (troponin, NT-proBNP, laktat). V primeru pozitivnega izvida je smiselno intenzivnejši hemodinamski nadzor bolnika v prvih 48 urah in multidisciplinarna odločitev glede morebitne reperfuzije pljučnih arterij v primeru poslabšanja kliničnega stanja bolnika. Pri bolnikih v kategoriji D je že prisoten začetni, normotenzivni šok, ki ga zaznamuje izolirana hipoperfuzija ob ohranjenem sistemskem krvnem tlaku (60). Kaže se lahko z znižanim srčnim indeksom, tahikardijo, oligourijo in zvišanim serumskim laktatom. Za lažjo identifikacijo bolnikov z normotenzivnim šokom si lahko pomagamo z validiranimi točkovniki, kot sta npr. točkovnik CPES (ang. *Composite Pulmonary Embolism Shock score*), ki poleg že naštetih kazalnikov obremenitve desnega prekata upošteva tudi sočasno prisotnost proksimalne GVT in centralno lokacijo PE (sedlasti embolus v centralnih pljučnih arterijah) (57, 61), in šokovni indeks (količnik med srčno frekvenco in sistoličnim krvnim tlakom) nad 0,9, ki je povezan s slabšo prognozo bolnikov (62).

Kategorija E predstavlja veliko tveganje za zgodnjo smrt (15-65 %) (58, 59). Vanjo sodi približno 5 % vseh bolnikov s PE (63). Gre za hemodinamsko nestabilne bolnike z obstruktivnim šokom, ki se kaže s hladno in vlažno kožo, oligurijo, motnjo zavesti in povišanim serumskim laktatom ali z vztrajno hipotenzijo, ki traja več kot 15 minut in ni povzročena s hipovolemijo, aritmijo ali sepsom. V to kategorijo sodijo tudi bolniki s srčnim zastojem zaradi PE (16, 46).

Tabela 7. Kategorizacija bolnikov s pljučno embolijo glede na tveganje za zgodnjo smrt (30-dnevno umrljivost). Prirejeno po (16).

Tveganje za zgodnjo smrt		Kazalniki tveganja			
		Hemodinamska nestabilnost	PESI III-V ali sPESI ≥ I	Disfunkcija desnega prekata na TTE ali CTPA	Zvišana raven serumskega troponina
veliko		+	(+)	+	(+)
zmerno	Zmerno veliko	-	+	+	+
	Zmerno majhno	-	+	0-I od kriterijev	
majhno		-	-	-	-

TTE – transtorakalna ehokardiografija, CTPA – računalniška tomografska pljučna angiografija.

Tabela 8. Kategorizacija bolnikov z dokazano pljučno embolijo (PE) glede na simptomatiko in oceno tveganja za zgodnjo smrt. Prirejeno po (46).

Kategorija	Opis
A	Naključno odkrita asimptomatska PE z majhnim tveganjem*
B	Simptomatska PE z majhnim tveganjem*
C	Simptomatska PE z zmernim ali velikim tveganjem*
D	Začetna kardiopulmonalna odpoved (normotenzivni šok)
E	Kardiopulmonalna odpoved (obstruktivni šok in srčni zastoj)

*Ocenjeno s točkovnikom PESI ali sPESI.

Pri hemodinamski oceni bolnikov s PE je potrebno upoštevati tudi sočasni vpliv hipoksemije in posledično tahipnejo, ki pomeni povečano dihalno delo.

S slikovnimi preiskavami lahko tudi pri hemodinamsko stabilnih bolnikih s PE odkrijemo strdek v desnih srčnih votlinah. Slednji predstavlja veliko tveganje za embolizacijo v pljučne arterije in posledično akutno poslabšanje hemodinamskega stanja, zato bolnika prekategorizira v višjo kategorijo tveganja za zgodnjo smrt in zahteva čimprejšnjo odstranitev. Hkrati lahko ocenimo povprečni arterijski tlak in identificiramo bolnike z vrednostmi pod 80 mmHg, ki imajo večje tveganje za kardiocirkulatorno odpoved (64).

Ker je hemodinamska rezerva pri bolnikih zelo različna in ker gre pri PE za dinamično stanje, je smiselno sprotno preverjanje kliničnega stanja bolnika in pogosta reevalvacija. Za dinamično oceno kliničnega stanja bolnikov s PE lahko uporabimo točkovnika NEWS ali NEWS2 (ang. *National Early Warning Score*) (65, 66), ki upoštevata frekvenco dihanja, nasičenost krvi s kisikom in potrebo po dodatku kisika, telesno temperaturo, sistolični krvni tlak, srčno frekvenco in kvalitativno oceno stopnje zavesti. Višji seštevek točk (NEWS ≥ 7 ali NEWS2 ≥ 9) je povezan z večjim tveganjem za kardiocirkulatorno odpoved.

1.5. Odkrivanje prikritega raka pri bolnikih z VTE

VTE je lahko prvi klinični znak prikritega raka. Tveganje za nastanek raka v prvem letu po VTE znaša do 4 %; v naslednjih letih se manjša, vendar ostaja povečano še 20 let (67).

Kljub številnim raziskavam nimamo dokazov, da strategija razširjenega presejanja, ki vključuje določanje tumorskih markerjev in napredne slikovne preiskave, izboljšajo preživetje bolnikov z nesproženo VTE (68-71).

Pri bolnikih z nesproženo VTE priporočamo usmerjeno anamnezo, natančen klinični pregled, določitev hemograma, serumskega kalcija in proteinograma ter rentgensko slikanje prsnega koša. Pri moških po 40. letu določimo PSA. Preverimo, ali so se bolniki udeleževali vseh predvidenih nacionalnih presejalnih programov (SVIT za odkrivanje raka debelega črevesa pri osebah v starosti 50-74 let, DORA za odkrivanje raka dojke pri ženskah v starosti 50-69 let in ZORA za odkrivanje raka materničnega vratu pri ženskah v starosti 20-64 let). Če v presejalnih programih niso sodelovali, jih usmerimo na ustrezne preiskave. Diagnostiko pa seveda razširimo, če glede na izvide osnovnega presejanja posumimo na raka.

Tabela priporočil 4. Priporočila za kategorizacijo bolnikov s pljučno embolijo glede na ogroženost za zgodnjo smrt.

Priporočamo začetno kategorizacijo bolnikov s PE glede na tveganje za kardiocirkulatorno odpoved in zgodnjo smrt.	IIa B
Pri kategorizaciji hemodinamsko stabilnih bolnikov uporabimo točkovnika PESI ali sPESI za identifikacijo bolnikov z majhnim tveganjem, ki ne potrebujejo nujno TTE in določitve kazalnikov obremenitve miokarda.	I B
Pri hemodinamsko stabilnih bolnikih z zmernim ali velikim tveganjem pri kategorizaciji upoštevamo znake prizadetosti desnega prekata na TTE ter serumske vrednosti troponina in NT-proBNP.	I B
Pri hemodinamsko stabilnih bolnikih z zmernim ali velikim tveganjem pri kategorizaciji upoštevamo serumske vrednosti laktata za izključitev normotenzivnega šoka.	I B
Pri hemodinamsko stabilnih hospitaliziranih bolnikih sproti ocenjujemo vitalne znake za zgodnjo prepoznavo kliničnega poslabšanja stanja.	IIb B

TTE – transtorakalna ehokardiografija.

Tabela priporočil 5. Priporočila za odkrivanje prikritega raka pri bolnikih z vensko trombembolijo (VTE).

Bolnikom z nesproženo VTE priporočamo omejeno, spolno specifično presejanje namesto rutinskega razširjenega presejanja na prisotnost prikritega raka.	I A
---	------------

I.6. ZDRAVLJENJE VTE

I.6.1. Odločitev o hospitalizaciji

Večino bolnikov z GVT in bolnikov s PE in majhnim tveganjem za zgodnjo smrt (kategoriji A in B) lahko varno zdravimo ambulantno. Za prepoznavo bolnikov s PE, ki so primerni za ambulantno zdravljenje, si lahko pomagamo z vprašalnikom Hestia (Tabela 9). Selekcija bolnikov s pomočjo tega vprašalnika se je izkazala enako varna kot izbira bolnikov na podlagi točkovnika PESI, pri čemer je dodana vrednost vprašalnika Hestia upoštevanje socialnih zadržkov za ambulantno zdravljenje (Tabela 9) (72).

Bolnike s PE in zmernim ali velikim tveganjem za zgodnjo smrt (kategorije C, D in E) je smiselno hospitalizirati, saj sta zgodnja prepoznavna in zdravljenje zapletov ključna za ugoden klinični izid. Podporno zdravljenje bolnikov s PE vključuje korekcijo hipoksemije z dodatkom kisika v vdihanem zraku. V primeru potrebe po intubaciji in umetni ventilaciji se izogibamo visokim vrednostim pozitivnega tlaka na koncu izdiha in anestetikom, ki lahko poslabšajo stanje krvnega obtoka (16, 46). Hemodinamska stabilizacija bolnika temelji na podpori odpovedujočega desnega prekata in vzdrževanju zadostne prekrvitve organov. Ob sumu na slabo polnitev desnega prekata je treba zagotoviti zadostno hidracijo bolnika, vendar se ob

tem hkrati izogibamo preobremenitvi s tekočino. V primeru potrebe po vazopresorni podpori je zdravilo izbora noradrenalin, ki poviša upor sistemske arterijske cirkulacije in s tem izboljša koronarno perfuzijo, o tem pa ne poviša upora pljučnega žilja. Ob vztrajno nizkem minutnem volumnu srca lahko krčljivost srca povečamo z dobutaminom. Uporaba specifičnih inhalacijskih vazodilatatorjev je omejena na bolnike s PE z velikim tveganjem, ki so zdravljeni v enotah intenzivne terapije. Premestitev bolnikov v centre z več izkušnjami je smiselna le, če je predvideno dodatno invazivno zdravljenje in je bolnik dovolj stabilen za transport med bolnišnicama (46).

I.6.2. Antikoagulacijsko zdravljenje

AK zdravljenje je temeljno zdravljenje bolnikov z VTE. Uvedemo ga takoj po postavitvi diagnoze. AK zdravljenje uvedemo tudi pri bolnikih z veliko klinično verjetnostjo za VTE, pri katerih dokončna potrditev diagnoze ni takoj mogoča, in nato diagnostiko opravimo v najkrajšem možnem času, praviloma v 24 urah (73).

Za AK zdravljenje bolnikov z VTE lahko uporabljamo več AK zdravil, ki jih razdelimo na parenteralna in peroralna. Parenteralna zdravila so nizkomolekularni heparini (NMH) in nefrakcionirani heparin, peroralna zdravila pa neposredni oralni antikoagulant (NOAK) in zaviralci vitamina K.

Tabela 9. Vprašalnik Hestia z izključitvenimi kriteriji za ambulantno zdravljenje bolnikov s pljučno embolijo (PE). Prirejeno po (72).

Kriterij / vprašanje
Je bolnik hemodinamsko nestabilen?
Je potrebna tromboliza ali embolektomija?
Ali bolnik aktivno krvavi oz. ima veliko tveganje za krvavitev?
Ali bolnik potrebuje več kot 24-urni dodatek kisika za vzdrževanje saturacije krvi > 90 %?
Je PE nastopila kljub antikoagulacijskemu zdravljenju?
Ima bolnik močne bolečine in potrebuje intravensko analgezijo za več kot 24 ur?
Ima bolnik medicinske ali socialne razloge za hospitalizacijo za > 24 ur (okužba, rak, brez podpore v domačem okolju)?
Ima bolnik ledvično okvaro z očistkom kreatinina < 30ml/min?
Ima bolnik hudo jetrno okvaro?
Je bolnica noseča?
Ima bolnik dokumentirano anamnezo s heparinom povzročene trombocitopenije?

Tabela priporočil 6. Priporočila za odločanje o hospitalizaciji bolnikov z globoko vensko trombozo (GVT) in/ali pljučno embolijo (PE).

Bolnike z GVT in bolnike s PE in majhnim tveganjem za zgodnjo smrt (kategoriji A in B) lahko zdravimo ambulantno, če za to ni zadržkov.	I A
Pri hemodinamsko nestabilnih bolnikih s PE (kategoriji D in E) priporočamo uporabo vazopresorjev in/ali inotropov za izboljšanje minutnega volumna srca in perfuzije organov.	I C
Hemodinamsko nestabilnih bolnikov s PE (kategorija E) ne premeščamo med bolnišnicami, dokler ni njihovo stanje stabilizirano.	III C

1.6.2.1 Nizkomolekularni heparini

NMH najpogosteje uporabljamo za začetno AK zdravljenje zaradi njihove učinkovitosti, varnosti in preprostega odmerjanja (74). Odmerjamo jih glede na telesno težo praviloma enkrat, lahko tudi dvakrat dnevno. Odmerjanje posameznih NMH je prikazano v Tabeli 10. Odmerke je potrebno ustrezno prilagoditi pri bolnikih z oslabljenim ledvičnim delovanjem (75).

Rutinski laboratorijski nadzor učinka NMH ni potreben, izjemoma se zanj odločimo pri bolnikih z oslabljenim ledvičnim delovanjem, bolnikih z zapleti zdravljenja in nosečnicah. Učinek NMH nadziramo z meritvijo anti-Xa, z uporabo umeritvene krivulje za NMH. Kadar NMH odmerjamo na 12 ur, anti-Xa določimo 3-4 ure po zadnjem odmerku NMH; pričakovane vrednosti so 0,6-1,0 IE/mL. Kadar NMH odmerjamo na 24 ur, anti-Xa določimo 4-6 ur po zadnjem odmerku NMH, pričakovane vrednosti pa so 1,0-2,0 IE/mL (76).

Tabela 10. Odmerjanje nizkomolekularnih heparinov.

	Odmerek
Dalteparin	100 E/kg TT/12 ur sc ali 200 E/kg TT/24 ur sc
Enoksaparin	1 mg/kg TT/12 ur sc ali 1,5 mg/kg TT/24 ur sc
Nadroparin	0,1 ml/10 kg TT/12 ur ali oblika FORTE 0,1 ml/10 kg TT/24 ur sc

TT – telesna teža, sc – subkutano.

1.6.2.2 Nefrakcionirani heparini

Za začetno zdravljenje z nefrakcioniranim heparinom v intravenski infuziji se odločimo le izjemoma: v primeru povečanega tveganja za krvavitve, če je v bližnji prihodnosti predviden nujen invazivni poseg in v primeru akutne ali kronične ledvične okvare 4. ali 5. stopnje. Zdravljenje začnemo z intravenskim bolusom heparina v odmerku 80 E/kg TT, sočasno uvedemo trajno intravensko infuzijo v odmerku 18 E/kg TT/uro. Učinek spremljamo z merjenjem aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (aPTČ). Ta mora biti podaljšan do meja, ki ustrezajo zaviranju aktiviranega faktorja X (anti-Xa) 0,3-0,7 IE/mL. Ker so vrednosti odvisne od uporabljenih reagentov in metode, terapevtske vrednosti aPTČ določi vsak laboratorij sam. Meritev aPTČ moramo opraviti 6 ur po začetku zdravljenja in nato 6 ur po vsaki prilagoditvi

odmerka. Če sta vsaj dve zaporedni meritvi aPTČ v terapevtskem območju, pa zadošča kontrola aPTČ na 24 ur (76).

1.6.2.3 Neposredni oralni antikoagulant

Med NOAK za zdravljenje bolnikov z VTE uporabljamo zaviralce aktiviranega faktorja X apiksaban, edoksaban in rivaroksaban ter zaviralec trombina dabigatran. V velikih randomiziranih raziskavah so se ta zdravila izkazala za enako učinkovita in enako varna ali varnejša kot zaviralci vitamina K (77), zato jih uporabimo pri vseh bolnikih, ki za NOAK nimajo zadržkov. Zadržek za zdravljenje z NOAK predstavljajo nosečnost, dojenje, VTE v sklopu antifosfolipidnega sindroma ter napredovala ledvična bolezen z očistkom kreatinina pod 30 ml/min, jetrna okvara stopnje B ali C po lestvici Child-Pugh in sočasno zdravljenje z zdravili, ki imajo pomembno interakcijo z NOAK (močni zaviralci ali spodbujevalci glikoproteina P ali CYP 450). Do zdravljenja z NOAK smo zadržani tudi pri bolnikih s telesno težo nad 120 kg ali pod 50 kg (17, 78). Raziskave so pokazale, da je v prvih 3 mesecih zdravljenja VTE tveganje za krvavitev manjše ob zdravljenju z apiksabanom kot z rivaroksabanom (79).

1.6.2.4 Zaviralci vitamina K

Pri bolnikih, ki imajo zadržke za zdravljenje z NOAK, od peroralnih zdravil izberemo zaviralce vitamina K, med katerimi najpogosteje uporabljamo varfarin, redkeje pa acenokumarol. Bolnikom z VTE moramo zaviralce vitamina K uvesti ob sočasnem parenteralnem AK zdravljenju, z uvedbo pa lahko začnemo že prvi dan zdravljenja. Začetni odmerek varfarina je običajno 6 mg, nato pa odmerke prilagajamo glede na protrombinski čas venske krvi ali trombotest kapilarne krvi, ki ju izrazimo z mednarodnim umerjenim razmerjem (ang. *International Normalized Ratio*, INR). Terapevtsko območje INR je 2,0-3,0. Bolniki morajo sočasno s kumarini prejemati parenteralne antikoagulate vsaj 5 dni, slednje lahko ukinemo, ko je INR vsaj dva dni zapored v terapevtskem območju. Zaviralci vitamina K so zaradi teratogenega učinka kontraindicirani v nosečnosti (80).

1.6.2.5 Obdobja AK zdravljenja

AK zdravljenje razdelimo na začetno, nadaljevalno in dolgotrajno obdobje.

Začetno zdravljenje traja nekaj dni do tri tedne in v tem obdobju lahko uporabimo heparine, apiksaban ali rivaroksaban (Tabela 11).

Nadaljevalno zdravljenje traja 3-6 mesecev, v tem obdobju uporabljamo praviloma le peroralna AK zdravila. Pri bolnikih s prehodnim dejavnikom tveganja zdravljenje po 3-6 mesecih zaključimo (8, 16, 23, 81).

Bolnike s stalno prisotnim velikim dejavnikom tveganja zdravimo dolgotrajno oz. do ozdravitve, če gre za bolnika z rakom. Zdravljenje lahko podaljšamo tudi pri bolnikih s stalno prisotnim majhnim dejavnikom tveganja in tistih, ki za nastanek VTE niso imeli jasnih dejavnikov tveganja. Pri večini bolnikov v tem obdobju uporabimo preprečevalne odmerke apiksabana (2,5 mg/12 ur) ali rivaroksabana (10 mg/24 ur), za katere je več nedavnih metaanaliz potrdilo enako učinkovitost, a pomembno manjše tveganje za krvavitve kot pri polnih odmerkih (82-84). V primerjavi s placebom pa so preprečevalni odmerki bolj

učinkoviti, vendar povezani z večjim tveganjem za krvavitve (81).

Odločitev o trajanju zdravljenja in odmerku AK zdravila je vselej individualna. Vsako leto zdravljenja jo moramo ponovno ovrednotiti in zdravljenje nadaljevati le, če tveganje za krvavitev ne presega tveganja za ponovno VTE.

Bolnike z antifosfolipidnim sindromom zdravimo dolgotrajno. Pri bolnikih, ki imajo profil antifosfolipidnih protiteles z velikim tveganjem (lupusni antikoagulant v kombinaciji z antikardiolipinskimi protitelesi in/ali protitelesi proti β_2 -glikoproteinu I) vedno uporabimo zaviralce vitamina K. Pri tistih, ki imajo profil antifosfolipidnih protiteles z majhnim tveganjem, pa lahko posežemo tudi po NOAK (85).

Tabela 11. Odmerjanje peroralnih antikoagulacijskih zdravil pri bolnikih z vensko tromboembolijo.

	Začetno zdravljenje	Nadaljevalno zdravljenje	Dolgotrajno zdravljenje
rivaroksaban	15 mg /12 ur 21 dni	20 mg /24 ur	10 mg /24 ur
apiksaban	10 mg /12 ur 7 dni	5 mg /12 ur	2,5 mg /12 ur
edoksaban	NMH vsaj 5 dni	60 mg /24 ur 30 mg /24 ur • CrCl < 50 ml/min • TT ≤ 60 kg • inhibitorji P-gp	nespremenjeno
dabigatran	NMH vsaj 5 dni	150 mg /12 ur	nespremenjeno
varfarin	NMH vsaj 5 dni	INR 2-3	nespremenjeno

CrCl – očistek kreatinina; NMH – nizkomolekularni heparini; P-gp – glikoprotein P.

Tabela priporočil 7. Priporočila za antikoagulacijsko (AK) zdravljenje bolnikov z vensko tromboembolijo (VTE).

Za začetno AK zdravljenje bolnikov z VTE lahko izberemo apiksaban, rivaroksaban, NMH ali nefrakcionirani heparin.	I A
Za nadaljevalno AK zdravljenje bolnikov z VTE izberemo apiksaban, dabigatran, edoksaban, ali rivaroksaban.	I A
Če ima bolnik zadržke za prejemanje NOAK, za nadaljevalno zdravljenje izberemo zaviralce vitamina K.	Ila B
Pri bolnikih z VTE ob velikem prehodnem sprožilnem dejavniku AK zdravljenje zaključimo po 3-6 mesecih.	I B
Pri bolnikih z VTE ob majhnem prehodnem sprožilnem dejavniku AK zdravljenje zaključimo po 3-6 mesecih.	Ila C
Pri bolnikih z VTE brez jasnega sprožilnega dejavnika priporočamo dolgotrajno AK zdravljenje.	Ila A
Pri bolnikih z VTE s trajno prisotnim sprožilnim dejavnikom priporočamo dolgotrajno AK zdravljenje.	Ila C
Pri bolnikih z VTE brez jasnega sprožilnega dejavnika in bolnikih z VTE s stalno prisotnim majhnim sprožilnim dejavnikom za dolgotrajno zdravljenje priporočamo preprečevalni odmerek NOAK: apiksaban 2,5 mg/12 ur ali rivaroksaban 10 mg/24 ur.	I A
Pri bolnikih z majhnim tveganjem za krvavitev in velikim tveganjem za življenje ogrožajočo ponovitev VTE lahko v dolgotrajnem zdravljenju uporabimo polne odmerke NOAK.	Ila C
Pri bolnikih z VTE brez jasnega sprožilnega dejavnika in bolnikih s trajno prisotnim dejavnikom tveganja, ki imajo kontraindikacije za NOAK, za dolgotrajno zdravljenje priporočamo zaviralec vitamina K s ciljnimi INR 2-3.	I B

NOAK – neposredni oralni antikoagulant.

1.6.2.6 Ponovitev VTE ob AK zdravljenju

Ponovitev VTE ob AK zdravljenju je treba objektivno potrditi.

Ob ponovitvi VTE na AK zdravljenju je treba spremeniti režim zdravljenja. Če bolnik prejema peroralna AK zdravila, uvedemo zdravljenje s terapevtskimi odmerki NMH. Če bolnik prejema NOAK, je smiselno določiti koncentracijo NOAK ob dogodku in preveriti adherenco. Če bolnik prejema terapevtske odmerke NMH, odmerke NMH povečamo za 20-25 % (26). Če bolnik prejema 75-% odmerke NMH, povečamo odmerke na polnega. Kadar ob tem ukrepanju ne pride do kliničnega izboljšanja, z merjenjem anti-Xa preverimo terapevtski učinek NMH.

Opravimo tudi preiskave za opredelitev vzroka za ponovitev bolezni. Najpogostejša razloga sta rak in antifosfolipidni sindrom (86). Po zaključenih preiskavah se glede na klinične podatke odločimo o najprimernejšem nadaljevalnem AK zdravljenju.

1.6.2.7 Zdravljenje VTE pri bolnikih s trombocitopenijo, povzročeno s heparinom

Pri bolnikih z VTE, ki imajo trombocitopenijo, povzročeno s heparinom (ang. *Heparin Induced Thrombocytopenia*, HIT) ali anamnezo HIT v preteklosti, moramo uporabiti neheparinska AK zdravila. Praviloma uporabimo parenteralna zdravila: podkožne injekcije fondaparina enkrat dnevno v odmerkih 5 mg pri bolnikih s težo pod 50 kg, 7,5 mg ob teži 50-99 kg in 10 mg ob teži 100 kg ali več ali pa argatroban v trajni infuziji ob rednih kontrolah aPTČ. Zdravljenje z zaviralci vitamina K uvedemo po normalizaciji števila trombocitov. Vse več je tudi po-

datkov, da lahko stabilne bolnike že v akutni fazi HIT zdravimo z NOAK (87, 88).

1.6.3. Sistemsko trombolitično zdravljenje VTE

Sistemsko trombolitično zdravljenje je terapija izbora pri bolnikih s PE z velikim tveganjem (kategorija E), saj se zdi povečano (9 %) tveganje za veliko krvavitev po aplikaciji sistemske trombolize sprejemljivo, ker je sicer umrljivost teh bolnikov v primeru nezdravljene PE še višja (89).

Pri bolnikih s PE z zmernim tveganjem (kategoriji C in D) pa je sistemsko trombolitično zdravljenje priporočeno šele v primeru poslabšanja hemodinamskega stanja in ob majhnem tveganju za krvavitev, ker raziskave niso dokazale jasne koristi sistemske trombolize v primerjavi s samo AK zdravljenjem. Trombolitično zdravljenje je sicer zmanjšalo tveganje za zgodnjo smrt ali za poslabšanje hemodinamskega stanja bolnika zaradi PE, vendar na račun 2-3-krat večjega tveganja za smrtno in znotrajlobanjske krvavitve. Subanaliza ene izmed največjih raziskav je pri tej skupini bolnikov pokazala, da je korist sistemske trombolize največja pri bolnikih s sistoličnim krvnim tlakom pod 110 mmHg, frekvenco dihanja nad 20 na minuto in pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem, medtem ko je bilo tveganje za krvavitev večje predvsem pri starejših od 75 let, ženskah in bolnikih s periferno arterijsko boleznijo (PAB) ali predhodnim možgansko-žilnim dogodkom (90).

Poglavitni zadržek za trombolitično zdravljenje pri hemodinamsko stabilnih bolnikih je povečano tveganje za krvavitve, vključno z znotrajlobanjsko in smrtno krvavitvijo. Kontraindikacije za sistemsko intravensko trombolitično zdravljenje so navedene v Tabeli 12 (16).

Tabela priporočil 8. Priporočili za prilagoditev antikoagulacijskega (AK) zdravljenja pri bolnikih s ponovno vensko trombembolijo (VTE) ob antikoagulacijskem (AK) zdravljenju.

Bolnikom s ponovno VTE ob zdravljenju s peroralnimi AK zdravili svetujemo prehodno zdravljenje s terapevtskimi odmerki NMH.	Ila C
Bolnikom s ponovno VTE ob zdravljenju z NMH priporočamo povečanje odmerka NMH za 20-25 %.	Ila C

NMH – nizkomolekularni heparin.

Tabela priporočil 9. Priporočila za antikoagulacijsko (AK) zdravljenje bolnikov z vensko trombembolijo (VTE) in s heparinom povzročeno trombocitopenijo (HIT).

Za začetno zdravljenje VTE ob HIT priporočamo parenteralna neheparinska AK zdravila.	I C
Pri stabilnih bolnikih s HIT svetujemo razmislek o zdravljenju z NOAK.	Ilb C

AK – antikoagulacijski, NOAK – neposredni oralni antikoagulant.

Tabela 12. Kontraindikacije za sistemsko intravensko trombolitično zdravljenje, prirejeno po Evropskih smernicah za obravnavo bolnikov s pljučno embolijo. Prirejeno po (16).

Absolutne kontraindikacije
anamneza predhodne intracerebralne krvavitve
ishemična možganska kap v zadnjih 3 mesecih
tumor centralnega živčnega sistema
huda poškodba, operacija ali poškodba glave v zadnjih 3 tednih
nagnjenost h krvavitvam
aktivna krvavitev
Relativne kontraindikacije
ishemična možganska kap ali tranzitorna ishemična ataka v zadnjih 6 mesecih
predhodno jemanje peroralnih antikoagulacijskih zdravil
nosečnost ali prvi teden po porodu
nestisljiva mesta žilnih punkcij
travmatsko oživljanje
uporaba izventelesne membranske oksigenacije
napredovala jetna okvara
infekcijski endokarditis
aktivna peptična razjeda prebavil
rezistentna arterijska hipertenzija (sistolični tlak > 180 mmHg)

Pri bolnikih s PE z velikim tveganjem smernice priporočajo aplikacijo polnega odmerka trombolitičnega zdravila. Pri nas uporabljamo alteplazo v odmerku 100 mg v dveh urah. Pri bolnikih s PE z zmernim tveganjem pa se v izogib velikim krvavitvam lahko odločimo za znižan oz. polovični odmerek alteplaze (50 mg) (16, 46). Slednji se je v manjših kliničnih raziskavah izkazal kot bolj učinkovit in enako varen kot samo AK zdravljenje z NMH, podatki iz klinične prakse pa so potrdili večjo varnost znižanega odmerka v primerjavi s polnim odmerkom alteplaze (91, 92). Sistemsko trombolitično zdravljenje je najbolj učinkovito v prvih 48 urah, smiselno pa je še do 14 dni od nastopa simptomov PE. S časom se namreč strdki v

pljučnih arterijah organizirajo in postanejo odporni za trombolizo. To je lahko tudi razlog za nepopolno učinkovitost trombolitičnega zdravljenja, saj so venski strdki, ki embolizirajo v pljuča, že vsaj deloma kronične narave.

Sistemsko trombolitično zdravljenje pri bolnikih z GVT je v primerjavi s samo AK zdravljenjem povezano z močno (3-4-krat) povečanim tveganjem za krvavitev, ob tem pa je učinkovitost sistemske trombolize skromna. S prihodom manj invazivnih katetrskih metod se sistemska tromboliza za zdravljenje GVT danes uporablja zelo redko, le pri bolnikih z obsežno GVT s klinično sliko flegmazije, pri kateri je ud ogrožen (93).

Tabela priporočil 10. Priporočila za sistemsko trombolitično zdravljenje bolnikov s pljučno embolijo (PE) oz. globoko vensko trombozo (GVT).

Pri bolnikih s PE z velikim tveganjem za zgodnjo smrt (kategorija E) in sprejemljivim tveganjem za krvavitev priporočamo uporabo sistemske intravenske trombolize.	I B
Pri bolnikih s PE z zmernim tveganjem za zgodnjo smrt (kategoriji C in D) pride intravensko trombolitično zdravljenje v poštev, če se klinično stanje v prvih 24 urah ob polnem AK zdravljenju poslabša in če ni kontraindikacij za takšno zdravljenje.	IIa C
Če se pri bolnikih s PE z zmernim tveganjem za zgodnjo smrt (kategoriji C in D) odločimo za sistemsko trombolitično zdravljenje, pride v poštev uporaba znižanega odmerka trombolitika.	IIb C
Pri hemodinamsko stabilnih bolnikih s PE (kategoriji A in B) uporabo sistemske intravenske trombolize odsvetujemo.	III B
Pri bolnikih z GVT, ki nimajo vitalno ogroženega uda, uporabo sistemske intravenske trombolize odsvetujemo.	III B

1.6.4. Invazivno zdravljenje VTE

Danes so za odstranjevanje tromembolusov na voljo tudi različne invazivne znotrajžilne intervencijske metode, ki pa zahtevajo specifično strokovno znanje ter specializirane katetre oz. naprave. Pri akutni GVT je zgodnje odstranjevanje tromba namenjeno predvsem zmanjšanju bolečine in otekline ter preprečevanju PTS. Pri PE pa je zgodnje odstranjevanje embolusov namenjeno predvsem hitremu kratkoročnemu znižanju tlaka v pljučni arteriji in s tem razbremenitvi desnega prekata.

Intervencijsko zdravljenje ni primerno za vse bolnike z akutno VTE. Za ustrezno izbiro bolnikov, odločanje v periintervencijskem obdobju ter vzpostavitev strukturiranih kliničnih poti mora biti odgovoren multidisciplinarni tim, ki vključuje strokovnjake za žilne bolezni (94).

1.6.4.1 Invazivno zdravljenje GVT

Invazivno zdravljenje GVT je namenjeno hitri odstranitvi tromba in s tem ponovni vzpostavitvi venskega odtoka iz prizadetega uda. S tem se zniža venski tlak, zmanjša venska distenzija ter hitreje umiri lokalno vnetje. Glavni kratkoročni cilj je tako hitra ublažitev simptomov, kot sta bolečina in otekanje uda, dolgoročni cilj pa je preprečevanje PTS.

Invazivne metode zdravljenja so indicirane predvsem pri mlajših bolnikih z iliofemoralno GVT s hudimi simptomi, ker je iliofemoralna GVT povezana z večjim tveganjem za neugoden potek kot distalne GVT (95). Randomizirane kontrolirane raziskave, ki so primerjale invazivno zdravljenje GVT s samo AK zdravljenjem ter metaanalize teh raziskav so namreč pokazale, da lahko z invazivnim zdravljenjem pri bolnikih z akutno proksimalno GVT zmanjšamo tveganje za razvoj zmrnih do hudih oblik PTS (96). Odstranitev tromba je smiselna v prvih dveh tednih od začetka simptomov (94).

Za invazivno zdravljenje GVT sta na voljo lokalna katetrsko tromboliza in katetrsko mehanska trombektomija. Raziskave in podatki iz registrov nakazujejo prednost katetrsko mehanske trombektomije v primerjavi z lokalno katetrsko trombolizo (97). Ob invazivnem zdravljenju se priporoča sočasna uporaba intravaskularnega ultrazvoka (IVUS) za oceno preostalega tromba in morebitnih mehanskih ovir v venskem sistemu (98) in uporaba namenskih venskih žilnih opornic, če je njihova vstavev indicirana (99).

Pri invazivnem zdravljenju GVT je nujno neprekinjeno polno AK zdravljenje. Rutinska uporaba antiagregacijskih zdravil po vstavitvi venskih žilnih opornic pri akutni GVT ni podprta z dokazi (100). Tudi pri bolnikih z vstavljenjo vensko žilno opornico zaradi kronične obstrukcije ilialne vene korist antiagregacijske terapije ni bila dokazana (101).

1.6.4.2 Invazivno zdravljenje PE

Namen invazivnega zdravljenja PE je hitro izboljšanje hemodinamike z odstranitvijo, raztopitvijo ali fragmen-

tacijo strdkov v pljučnih arterijah. S tem se hitro zniža tlak v pljučnem krvnem obtoku, razbremeni desni prekat, popravi minutni volumen srca in izboljša izmenjava plinov.

Bolnike s PE, pri katerih se odločamo za morebitno invazivno zdravljenje, moramo obravnavati v okviru multidisciplinarne skupine specialistov PERT (ang. *Pulmonary Embolism Response Team*), najboljše v centrih z ustreznimi izkušnjami na področju naprednega zdravljenja VTE. V PERT morajo biti vključeni tudi strokovnjaki za žilne bolezni, da se optimizirajo odločitve o načinu zdravljenja ter periintervencijsko vodenje in nadaljnje spremljanje bolnikov po PE (94). Uvedba PERT je povezana z bolj standardizirano obravnavo, večjo uporabo naprednih terapevtskih metod, kot sta zunajtelesna membranska oksigenacija (ECMO) in katetrsko zdravljenje, ter skrajšanjem bivanja v enoti intenzivne terapije in nižjo umrljivostjo (102, 103).

Invazivno katetrsko zdravljenje lahko koristi bolnikom s PE z zmernim ali velikim tveganjem (kategorije C, D in E) (104, 105). Zgodnja intervencija (v prvih 24 urah) je povezana s pomembnim zmanjšanjem tveganja za hemodinamsko dekompenzacijo bolnika ter s krajšim trajanjem zdravljenja v enoti intenzivne terapije in krajšo skupno hospitalizacijo (106, 107). Tveganje za krvavitev je pri invazivnem katetrskem zdravljenju manjše kot pri sistemski intravenski trombolizi (94, 108). Pojavnost krvavitve je nizka zlasti pri mehanskih posegih brez uporabe trombolitikov (109–111). Mehanska trombektomija v primerjavi s katetrsko usmerjeno trombolizo redkeje zahteva več kot 24-urno bivanje v enoti intenzivne terapije ali uporabo t.i. reševalne terapije zaradi poslabšanja stanja. Razlik v umrljivosti in pojavnosti intrakranialne krvavitve ali drugih velikih krvavitve med metodama niso ugotovili (112, 113).

Periproceduralno vzdržujemo AK zdravljenje s terapevtskimi odmerki heparina, bodisi z nefrakcioniranim heparinom bodisi z NMH. Ker ima NMH v primerjavi s standardnim heparinom predvidljivo farmakokinetiko, stabilen učinek ter manjše tveganje za ponovno VTE in nastanek HIT, je ustrezna izbira pri hemodinamsko stabilnih bolnikih (46, 114).

V primerih PE s cirkulatorno odpovedjo z refraktarnim šokom ali s srčnim zastojem lahko z uporabo zunajtelesnega krvnega obtoka pridobimo čas za zdravljenje PE (115). Čeprav ni podatkov iz velikih randomiziranih raziskav, obstoječi podatki nakazujejo možno korist mehanske podpore obtoku pri zdravljenju bolnikov s PE z velikim tveganjem (46).

Pri izbranih bolnikih pride v poštev tudi odprta kirurška embolektomija, npr. pri strdku, ujetem v odprtem ovalnem oknu. Bolnišnična umrljivost po odprtem kirurškem posegu je višja kot pri znotrajžilnem invazivnem zdravljenju, zato se odločitev za kirurško embolektomijo pri posameznem bolniku vedno sprejme na podlagi strokovnega konsenza PERT (116).

1.6.4.3 Vstavev filtra v spodnjo veno kavo

Filter v spodnji veni kavi mehansko prestreza emboluse iz ven spodnjih udov in preprečuje njihovo migracijo v pljučne arterije. Filter vstavimo bolnikom z akutno proksimalno GVT ali PE (v prvih 4 tednih od diagnoze), kadar je AK zdravljenje absolutno kontraindicirano (46), in bolnikom, ki utrpijo ponovno VTE kljub prejemanju AK zdravljenja (16, 117). Vstavev filtra kot dodaten ukrep ob AK zdravljenju ne izboljša preživetja bolnikov z VTE, lahko pa poveča tveganje za GVT ter povzroči trajne

posledice, kot so brazgotinjenje ali zapora spodnje vene kave (118, 119).

Eden glavnih zapletov je tromboza filtra. Tveganje za zaplete se povečuje s časom, zato je treba AK zdravljenje uvesti takoj, ko kontraindikacije izzvenijo, začasni (odstranljivi) filter pa čim prej odstraniti (119).

Pri bolnikih s PE v kategorijah D in E, ki so kandidati za invazivno zdravljenje ali sistemsko intravensko trombolizo in prejemajo polno AK zdravljenje, uporaba filtra ni indicirana (120).

Tabela priporočil 11. Priporočila za invazivno zdravljenje globoke venske tromboze (GVT).

Pri mlajših bolnikih z iliofemoralno GVT in hudimi simptomi razmislimo o invazivnem zdravljenju GVT.	Ila A
Pri izbiri metode invazivnega zdravljenja GVT ima mehanska kateterska trombektomija prednost pred lokalno katetrsko trombolizo.	Ila B
Med invazivnim zdravljenjem GVT priporočamo uporabo znotrajžilnega ultrazvoka za oceno preostalega tromba in morebitnih drugih mehanskih ovir v venskem sistemu.	Ila B
Če je med invazivnim zdravljenjem akutne GVT potrebna vstavev žilne opornice, priporočamo uporabo namenske venske žilne opornice.	IC
Med invazivnim zdravljenjem GVT priporočamo neprekinjeno AK zdravljenje brez prilagajanja odmerka AK zdravila.	IB

Tabela priporočil 12. Priporočila za invazivno zdravljenje pljučne embolije (PE).

Odločitev glede invazivnega zdravljenja bolnikov s PE s konsenzom sprejme multidisciplinarna skupina specialistov (PERT).	IC
Invazivno zdravljenje PE naj se izvaja v centrih z ustreznimi izkušnjami na področju naprednega zdravljenja VTE.	IC
Invazivno zdravljenje PE je indicirano pri bolnikih z velikim tveganjem (kategorija E) in kontraindikacijo za sistemsko trombolitično zdravljenje.	IC
Invazivno zdravljenje PE pride v poštev pri bolnikih z velikim tveganjem (kategorija E), pri katerih sistemsko trombolitično zdravljenje ni bilo uspešno.	IC
Invazivno zdravljenje PE pride v poštev pri bolnikih z velikim tveganjem (kategorija E) namesto sistemskega trombolitičnega zdravljenja.	Ila B
Invazivno zdravljenje PE pride v poštev pri bolnikih z zmernim tveganjem (kategoriji C in D), če se njihovo klinično stanje v prvih 24 urah ob polnem AK zdravljenju ne izboljša.	Ila B
Korist dodatnega invazivnega zdravljenja pri hemodinamsko stabilnih bolnikih z zmernim tveganjem (kategorija C) zaenkrat ni jasna.	Ila B
Pri hemodinamsko stabilnih bolnikih s PE z zmernim tveganjem (kategoriji C in D), ki so kandidati za invazivno zdravljenje, uporabimo za periproceduralno AK zdravljenje NMH.	Ila C
Pri bolnikih s PE z zmernim ali velikim tveganjem (kategorije C-E) in sočasnimi strdkom v srcu priporočamo invazivno zdravljenje poleg AK zdravljenja.	Ila C
Pri hemodinamsko nestabilnih bolnikih s PE (kategorija E) v refraktarnem šoku lahko uporabimo izventesno membransko oksigenacijo za stabilizacijo hemodinamskega stanja bolnika in izboljšanje oksigenacije.	Ila B
Pri bolnikih s PE z majhnim tveganjem (kategoriji A in B) invazivne metode zdravljenja PE odsvetujemo.	III C

VTE – venska trombembolija, AK – antikoagulacijski, NMH – nizkomolekularni heparin.

Tabela priporočil 13. Priporočila za uporabo filtra v spodnji veni kavi.

Vstavev odstranljivega filtra je indicirana pri bolnikih z akutno proksimalno GVT, pri katerih je polno AK zdravljenje kontraindicirano.	I B
Vstavev odstranljivega filtra pride v poštev pri bolnikih z akutno PE brez sočasne GVT, pri katerih je polno AK zdravljenje kontraindicirano.	IIb C
Vstavev odstranljivega filtra pride v poštev pri bolnikih, ki utrpijo ponovno VTE kljub prejetemu polnemu AK zdravljenju.	IIb C
Odstranitev filtra je smiselna takoj, ko je tveganje za ponovno VTE dovolj majhno ali ko bolnik lahko prejema AK zdravljenje.	I C
Vstavev filtra je kontraindicirana pri bolnikih, ki lahko prejemajo polno AK zdravljenje.	III B

I.6.5. Kompresijsko zdravljenje pri GVT spodnjega uda

Pri bolnikih s proksimalno GVT spodnjega uda uporabljamo kompresijsko zdravljenje z elastičnim povojem ali elastičnimi kompresijskimi nogavicami za preprečevanje otekanja in lajšanje bolečine. Preoblikovanje venske stene, poškodba zaklopk in obstrukcija pretoka povzročijo vensko hipertenzijo, ki vodi do povečanega hidrostatskega tlaka v mikrocirkulaciji in otekanja ter posledične okvare mikrocirkulacije (121). Kompresijsko zdravljenje pripomore k lažšanju simptomov in k povečanju venskega pretoka. (122).

Glede na tlak elastičnih kompresijskih nogavic v mirovanju v predelu gležnja ločimo tri kompresijske razrede oz. stopnje: (a) razred I, blaga kompresija (tlak pod 20 mmHg.), (b) razred II, srednja kompresija (tlak 20-30 mmHg) in (c) razred III, močna kompresija (tlak nad 30 mmHg) (123). V vsakdanji praksi najpogosteje predpišemo kompresijo razreda II (124).

Uporaba elastičnih kompresijskih nogavic nima dokazanega vpliva na napredovanje GVT, tveganje za PE in umrljivost (8) in tudi ne na tveganje za ponovitev GVT (125).

Kompresijskega zdravljenja ne smemo uporabljati, kadar ima bolnik hudo PAB, pomembno periferno nevropatijo, hude otekline, alergijo na material, poškodbe kože ali hujše deformirane ude, in ga ne priporočamo, kadar ne ustreza konstituciji bolnika (123).

Pri GVT zgornjega uda kompresijskega zdravljenja ne uporabljamo, saj je samopovijanje z elastičnimi povoji težko izvedljivo. Elastične kompresijske rokavice bi lahko priporočili v primeru vztrajanja oteklina in ne kot začetno kompresijsko zdravljenje, ko je oteklina roke največja.

I.6.5.1 Preprečevanje potrombotičnega sindroma

PTS je najpogostejši pozni zaplet GVT. Tipični simptomi in znaki PTS so kronična bolečina in otekanje ter spremembe kože na prizadetem ud. V hujših primerih se lahko razvijejo venske razjede.

PTS se pojavi pri 30-50 % bolnikov po proksimalni GVT spodnjega uda (95, 126, 127), huda stopnja prizadene 5-10 % bolnikov (127, 128). Za oceno stopnje PTS najpogosteje uporabljamo točkovnik po Villalti (129).

Čeprav doslej največja raziskava rutinske uporabe elastičnih kompresijskih nogavic ni dokazala zmanjšanja pojavnosti PTS po prvi proksimalni GVT in tudi ne zmanjšanja tveganja za hud PTS (130), najnovejše metaanalize kažejo močan trend v prid njihovi uporabi (122, 131, 132). Bolniki s proksimalno GVT in bolniki z rezidualno vensko obstrukcijo in/ali refluksom poplitealne zaklopke (133) imajo veliko tveganje za PTS. Pravilna uporaba elastičnih kompresijskih nogavic lahko zmanjša tveganje za nastanek PTS in njegovo resnost (134).

Elastične kompresijske nogavice do kolena so enako učinkovite pri preprečevanju PTS kot nogavice do dimelj, hkrati pa so povezane z boljšo adherenco pri zdravljenju. (135).

I.6.5.2 Trajanje uporabe elastičnih kompresijskih nogavic

O trajanju kompresijskega zdravljenja se odločimo individualno, glede na bolnikove težave, običajno ob kontrolnem ultrazvoku, ki ga opravimo 6-12 mesecev po preboleli GVT. Bolnikom, ki po 6-mesečni uporabi elastičnih kompresijskih nogavic po točkovniku po Villalti zberejo manj kot 4 točke, lahko kompresijsko zdravljenje varno ukinemo (136).

I.7. SPREMLJANJE BOLNIKOV Z VTE

S spremljanjem bolnikov po utrpeli VTE v prvih mesecih beležimo morebitne zaplete AK zdravljenja in se nato tudi na podlagi slednjega odločamo glede trajanja zdravljenja. Bolnike običajno pregledamo po 1, 3 in 6 mesecih zdravljenja v specialističnih AK ambulantah na sekundarni ravni zdravstvenega varstva, zatem pa v primeru podaljšane AK zdravljenja enkrat letno v AK ambulantah na primarni ravni (137).

Ob pregledih aktivno vprašamo za simptome morebitne prikritne maligne bolezni in iščemo znake, ki kazali nanjo.

Pri bolnikih z GVT ocenjujemo znake morebitnega PTS, ki lahko kažejo na rezidualno obstrukcijo venskega odtoka. Podaljševanje AK zdravljenja na podlagi prisotnosti rezidualne tromboze na kontrolnem UZ pregledu ven se ni izkazalo za smiselno, prav tako ni smiselna kontrola D-dimera po zaključenem AK zdravljenju (121, 125).

Namen spremljanja bolnikov po preboleli PE je najti

vztrajno simptomatske bolnike po vsaj 3 mesecih AK zdravljenja in z objektivnimi preiskavami opredeliti vzrok simptomov ter ugotoviti, ali gre za kronično tromboembolično pljučno bolezen (138). Algoritem spremljanja in diagnostičnih preiskav pri bolnikih po preboleli PE je predstavljen na Sliki 3. Nadzorovana telesna vadba in kardiopulmonalna rehabilitacija lahko izboljšata kvaliteto življenja in telesno zmogljivost bolnikov s sindromom po preboleli PE (139).

Ugotavljanje trombofilije pri vseh bolnikih po preboleli VTE ni smiselno, saj je napovedna vrednost testov za ponovitev VTE majhna in večinoma ne vpliva na trajanje AK zdravljenja. Kljub temu pa so pri ženskah v rodnem obdobju po preboleli nesproženi VTE smiselni določitev antifosfolipidnih protiteles, antitrombina, proteinov C in S ter genetske preiskave za ugotavljanje faktorja V Leiden in protrombina G20210A. Rezultati preiskav lahko namreč vplivajo na vodenje teh bolnic v nosečnosti in v poporodnem obdobju.

Pri mlajših od 50 let z nesproženo VTE določimo antifosfolipidna protitelesa, v primeru suma na pridobljeno trombofilijo v sklopu nekaterih hematoloških bolezni pa opravimo še dodatne usmerjene preiskave (genetska analiza za ugotavljanje mutacije gena JAK2 V617F in preiskave za ugotavljanje prisotnosti klonalnih paroksizmalne nočne hemoglobinurije (140).

1.8. Venska tromboembolija ob raku

1.8.1. Uvod

Z rakom povezana VTE predstavlja 30 % vseh VTE. Pri bolnikih z rakom je VTE drugi najpogostejši vzrok smrti.

Rak poveča tveganje za nastanek VTE za 5-krat glede na splošno populacijo. Tveganje je največje ob diagnozi, med hospitalizacijo in kemoterapevtskim zdravljenjem ter ob razvoju metastatske oblike bolezni v terminalni fazi. Bolniki z rakom imajo poleg povečanega tveganja za VTE tudi povečano tveganje za krvavitve ob AK zdravljenju (141).

Prevalenca z rakom povezane VTE se povečuje zaradi vpliva več dejavnikov – vse daljšega preživetja bolnikov z rakom, naključno odkritih VTE ob slikovnih preiskavah za spremljanje raka, pogostejše uporabe centralnih venskih katetrov ter vpliva sistemske terapije (142).

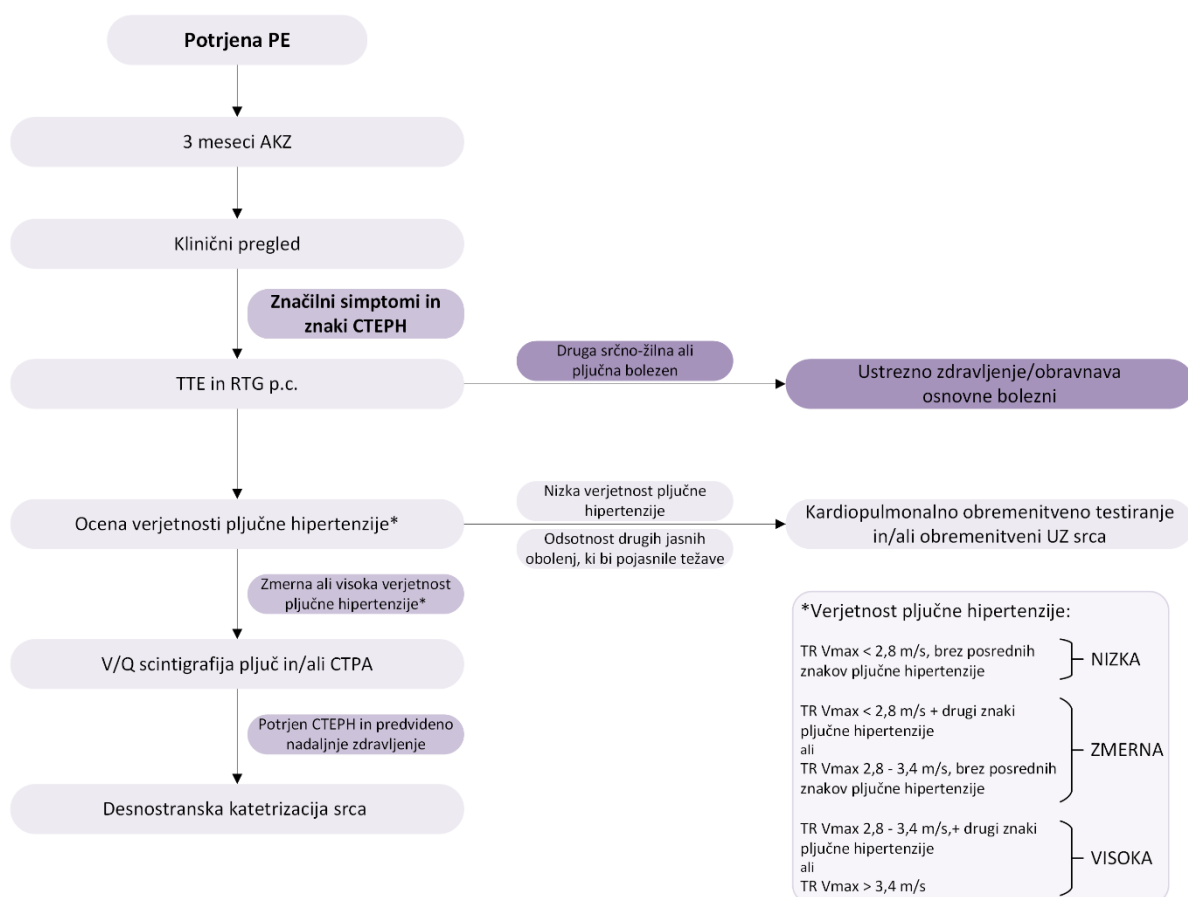
1.8.2. Zdravljenje

1.8.2.1 Začetno zdravljenje

Za začetno zdravljenje VTE ob raku lahko uporabljamo NMH, apiksaban, rivaroksaban, nefrakcionirani heparin ter fondaparin. Pri bolnikih brez napredovale ledvične okvare ima NMH prednost pred nefrakcioniranim heparinom. NOAK uporabljamo pri bolnikih brez povečanega tveganja za krvavitve iz gastrointestinalnega in genitourinarnega trakta ter brez sočasnih zdravil s pomembnimi interakcijami z NOAK.

Tabela priporočil 14. Priporočila za kompresijsko zdravljenje pri globoki venski trombozi (GVT) spodnjega uda.

Pri bolnikih s simptomatsko akutno proksimalno GVT spodnjega uda svetujemo na prizadetem udu uporabo kompresije razreda II.	I A
Ne glede na višino GVT priporočamo uporabo kompresije do višine kolena.	I B
Uporaba kompresije do dimelj je smiselna le v akutnem obdobju, pri zelo izraženi oteklini stegna.	I C
Povijanje prizadetega uda z dolgoelastičnim povojem je pri zmanjšanju otekline in/ali bolečine pri akutni GVT enako učinkovito kot uporaba elastičnih kompresijskih nogavic.	I C
Uporabo elastičnih kompresijskih nogavic odsvetujemo pri bolnikih s hudo PAB, pomembno periferno nevropatijo, hudimi oteklina, alergijo na material, poškodbami kože, huje deformiranim udom ali če povzroča nelagodje in ne ustreza konstituciji bolnika.	III B
O trajanju kompresijskega zdravljenja se odločimo individualno glede na bolnikove težave in glede na točkovnik po Villati ob kontrolnem pregledu 3-6 mesecev po potrditvi GVT.	IIa B
Pri bolnikih z akutno GVT svetujemo uporabo kompresije, dokler opažajo bolečino in/ali otekanje uda.	I C
Pri bolnikih z rezidualno vensko obstrukcijo in/ali dolgotrajnimi bolečinami v nogah svetujemo podaljšano uporabo elastičnih kompresijskih nogavic.	IIa B
Pri bolnikih brez kliničnih simptomov, pri katerih so se globoke vene rekanalizirale, svetujemo prekinitev uporabe elastičnih kompresijskih nogavic.	IIb B



Slika 3. Algoritem odkrivanja kronične tromboembolične pljučne hipertenzije (CTEPH) pri bolnikih po preboleli pljučni emboliji (PE). AKZ – antikoagulacijsko zdravljenje, TTE – transtorakalni ehokardiogram, RTG p.c. – rentgenogram prsnega koša, CTPA – računalniška tomografska pljučna angiografija, V/Q scintigrafija – ventilacijsko-perfuzijska scintigrafija pljuč, TR Vmax – maksimalna hitrost doplerskega signala trikuspidalne regurgitacije na TTE.

1.8.2.2 Nadaljevalno zdravljenje (prvih 6 mesecev od diagnoze VTE)

Več randomiziranih prospektivnih raziskav je v zadnjih letih preučevalo učinkovitost in varnost NOAK v primerjavi z NMH pri zdravljenju VTE ob raku. Meta-analiza rezultatov teh študij je pokazala, da uporaba NOAK pomembno zmanjša tveganje za ponovitev VTE v primerjavi z NMH, brez povečanega tveganja za velike krvavitve, vendar z večjim tveganjem za klinično pomembne majhne krvavitve (143). NOAK so tako ustrezna alternativa zdravljenju z NMH v obdobju nadaljevalnega zdravljenja VTE ob raku. Posebna previdnost pri njihovi uporabi je zaradi povečanega tveganja za krvavitve potrebna pri gastrointestinalnih rakih, zlasti tistih v zgornjih prebavilih; pri teh bolnikih raje posežemo po NMH. Upoštevati moramo tudi morebitne motnje gastrointestinalne absorpcije peroralnih zdravil (slabost in bruhanje ob sistemski terapiji raka, resekcija dela prebavil, avto-imunski kolitis ob imunoterapiji itd.) (144-146).

1.8.2.3 Podaljšano zdravljenje

Po 6 mesecih zdravljenja VTE ob raku opravimo individualno oceno koristi in tveganj nadaljevanja oz. opustitve AK zdravljenja. Za podaljšanje AK zdravljenja se vsekakor odločimo v primeru aktivnega raka (diagnoza raka znotraj 6 mesecev, zdravljenje raka znotraj 6 mesecev, lokalno napre-

dovala ali metastatska bolezen). Oceno koristi in tveganj nadaljevanja AK zdravljenja pri posameznem bolniku obdobjno ponavljamo.

V podaljšanem zdravljenju VTE ob raku uporabljamo NOAK, NMH ali zaviralce vitamina K (144-147). Randomizirana dvojno slepa multicentrična raziskava o učinkovitosti in varnosti apiksabana je dokazala, da so znižani odmerki apiksabana (2,5 mg 2-krat dnevno) v sekundarni preventivi VTE pri bolnikih z rakom v primerjavi s polnimi odmerki (5 mg 2-krat dnevno) neinferorni pri preprečevanju ponovitve VTE, obenem pa povzročajo manj klinično pomembnih krvavitev (148).

1.8.3. VTE ob raku, povezana z venskimi katetri

Večina tromboz, povezanih z venskimi katetri, je asimptomatskih. Vsadne znotrajžilne naprave (ang. *Vascular Access Port*, VAP) prinašajo nižje tveganje za razvoj s katetri povezane VTE kot periferno vstavljeni centralni venski katetri.

Obstajajo le pičli dokazi glede zdravljenja VTE ob raku, povezane z venskimi katetri. AK zdravljenje je priporočljivo za vsaj 3 mesece. Predlagano je zdravljenje z NMH; NOAK ali zaviralci vitamina K lahko predstavljajo alternativo. Ob diagnozi venskih katetrov ni potrebno

odstranjevali, razen če so okuženi, nedelujoči, če niso več potrebni ali če pride do progressa tromboze kljub terapiji. Če venski kateter po prvih 3 mesecih AK zdravljenja še ni odstranjen, AK zdravljenje ustrezno podaljšamo do odstranitve katetra (141, 144).

1.9. VTE pri nosečnicah

1.9.1. Epidemiologija in patofiziologija

Nosečnost poveča tveganje za VTE za 4-5-krat, poporodno obdobje pa celo do 60-krat (149). PE je v državah z visokim dohodkom eden vodilnih vzrokov smrti, povezanih z nosečnostjo. Pojavi se pri 1,2/1000 porodov (150).

V nedavno objavljeni raziskavi je bila pojavnost VTE v nosečnosti ocenjena na 1,3 na 1000 oseb-let, v poporodnem obdobju pa na 4,9 na 1000 oseb-let. Med poporodnimi VTE je bilo 40 % izoliranih PE, 12 % PE s pridruženim GVT, 12 % izoliranih GVT in 36,0 % VTE na neobičajnih mestih. 32 % VTE se je pojavilo v prvih 7 dneh po porodu, 60 % med 8. in 42. dnevom ter 8 % med 43. in 90. dnevom po porodu (151).

Povečano tveganje za VTE med nosečnostjo in v poporodnem obdobju odraža fiziološke prilagoditve materine hemostaze. Nosečnost povzroči hiperkoagulabilno stanje, za katerega so značilne postopne spremembe v koagulaciji in fibrinolizi, namenjene zmanjšanju krvavitve ob porodu (152). Tveganje za VTE med nosečnostjo se z vsakim trimesečjem postopno povečuje: približno 20 % z nosečnostjo povezanih VTE se pojavi v prvem trimesečju, 30 % v drugem in skoraj 50 % v tretjem trimesečju. Dodatni dejavniki tveganja za nastop VTE v nosečnosti so starost nad 35 let, indeks telesne mase nad 30 kg/m², večrodnost, pridružene bolezni, preeklampsija ter nepokretnost (149).

1.9.2. Diagnostični postopki

Klasični klinični točkovniki za oceno klinične verjetnosti za GVT pri nosečnicah niso zanesljivi. Pomagamo si lahko s kriteriji LEfT (ang. *L-left leg symptoms, E-edema, Ft-first trimester*), ki pa jih ne moremo uporabiti kot samostojno orodje za izključitev GVT, saj ne gre za prospektivno validirano metodo.

Sum na GVT lahko ovzremo ali potrdimo s kompresijskim UZ pregledom ven, vendar pa lahko spregledamo izolirano trombozo iliakalnih ven. Zato mora preiskava vključevati tudi prikaz iliakalnih ven ali oceno posrednih znakov iliakalne GVT, kot je monofazni pretok v skupni femoralni veni. V primeru nejasnega izvida se UZ preiskava ponovi čez 7 dni ali pa naredi MRV, ki ima visoko občutljivost (92-%) in specifičnost (99-%) (153, 154).

Tudi diagnostika PE je pri nosečnicah lahko zelo zahtevna, saj se znaki in simptomi PE pogosto prekrivajo s fiziološkimi spremembami v nosečnosti. Za oceno verjetnosti za PE sta uporabna nosečnosti prilagojeni Ženevski točkovnik (155) in nosečnosti prilagojeni algoritem YEARS (156), prikazana v Tabeli 13 in na Sliki 4. Uporaba nosečnosti prilagojenega algoritma YEARS omogoča varno izključitev PE brez potrebe po dodatni izpostavitvi ionizirajočemu sevanju. V primeru UZ potrjene GVT ni potrebna dodatna slikovna diagnostika za izključitev PE, kar velja tudi pri uporabi Ženevskega točkovnika.

Upoštevati je treba, da se D-dimer med nosečnostjo postopno zvišuje ter pri zdravih nosečnicah pogosto presega standardno mejno vrednost. Kljub temu D-dimer ohranja klinično vrednost kot izključitveno orodje pri sumu na VTE v nosečnosti, če njegovo interpretacijo prilagodimo gestacijski starosti.

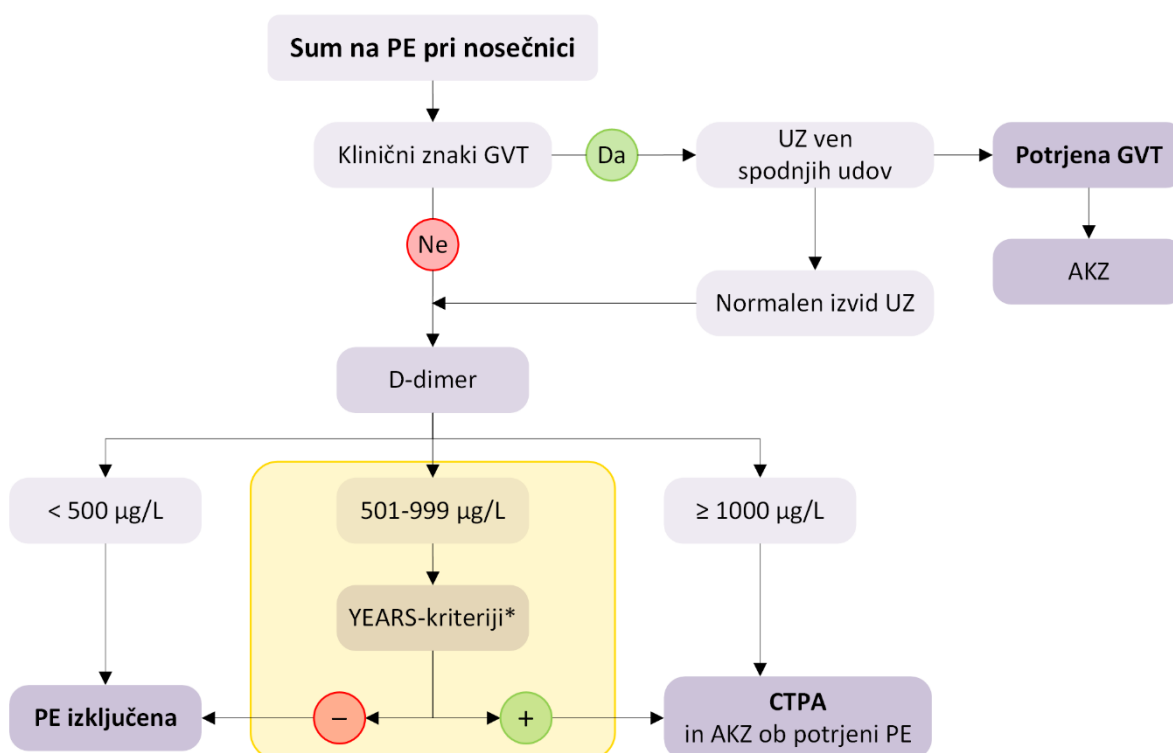
Tabela priporočil 15. Priporočila za zdravljenje venske tromboembolije (VTE), povezane z rakom.

Za začetno zdravljenje VTE ob raku priporočamo NMH.	I A
Za začetno zdravljenje VTE ob raku lahko pri bolnikih brez povečanega tveganja za gastrointestinalne in genitourinarne krvavitve uporabimo apiksaban ali rivaroksaban.	I A
Za nadaljevalno zdravljenje VTE ob raku pri bolnikih z oGF ≥ 30 ml/min/1,72m ² priporočamo apiksaban, edoksaban, rivaroksaban ali NMH. Trajanje nadaljevalnega zdravljenja je vsaj 6 mesecev. Posebna previdnost je potrebna pri uporabi NOAK pri gastrointestinalnih in genitourinarnih rakih. Upoštevati moramo interakcije med NOAK in ostalimi bolnikovimi zdravili ter morebitne motnje gastrointestinalne absorpcije zdravil.	I A
Pri bolnikih z VTE ob aktivnem raku (diagnoza raka znotraj 6 mesecev, zdravljenje raka znotraj 6 mesecev, lokalno napredovala ali metastatska bolezen) AK zdravljenje po prvih 6 mesecih podaljšamo z namenom sekundarne preventivne VTE. Ocenimo koristi in tveganja nadaljevanja AK zdravljenja pri posameznem bolniku obdobjno ponavljamo.	Ila A
V sekundarni preventivi VTE ob raku po zaključku 6-mesečnega nadaljevalnega zdravljenja lahko uporabimo znižane odmerke apiksabana (2x2,5 mg dnevno).	Ila B
Pri bolnikih z VTE ob raku, povezano z venskimi katetri, priporočamo vsaj 3-mesečno AK zdravljenje. Zdravljenje podaljšamo, če kateter ni odstranjen.	I C

NMH – nizkomolekularni heparin, oGF – ocenjena glomerulna filtracija, NOAK – neposredni oralni antikoagulant, AK – antikoagulacijski.

Tabela 13. Nosečnosti prilagojeni ženevski točkovnik za oceno verjetnosti pljučne embolije (PE). Prirejeno po (155).

Klinični podatki	Točke
Starost ≥ 40 let	1
Operacija v splošni anesteziji ali zlom noge v zadnjem mesecu	2
Predhodna VTE	3
Enostranska bolečina v spodnjem ud	3
Hemoptiza	2
Občutljivost uda in enostranska oteklina	4
Srčna frekvenca > 110 utripov/min	5
Ocena verjetnosti (prevalenca PE)	
Majhna	0-1
Zmerna	2-6
Velika	≥ 7



Slika 4. Diagnostični algoritem pri sumu na pljučno embolijo (PE) pri nosečnicah. GVT – globoka venska tromboza, UZ – ultrazvok, CTPA – računalniška tomografska pljučna angiografija, AKZ – antikoagulacijsko zdravljenje. *Znaki globoke venske tromboze, hemoptize in/ali diagnoza, bolj verjetna od PE. Prirejeno po (156).

CTPA in V/Q scintigrafija imata primerljiv varnostni in diagnostični profil. Sevalna obremenitev ploda je pri obeh preiskavah nizka: povprečni odmerek znaša 0,01-0,66 mGy pri CTPA in 0,1-0,8 mGy pri protokolih SPECT-V/Q scintigrafije. Pri obeh metodah, predvsem pa pri CTPA, je nekoliko večje obsevanje dojke. Dojke so tudi sicer v nosečnosti bolj radiosenzitivne kot drugi deli telesa in kot pri nenosečih ženskah, kar je posledica povečane celične proliferacije, hormonskih sprememb ter povečanega pretoka krvi. Uporaba jodiranih kontrastnih sredstev ob

CTPA ni povezana s povečanim tveganjem za neželene neonatalne izide. Obe slikovni metodi tako veljata za varni v nosečnosti (157).

UZ pljuč je neinvazivna, široko dostopna in stroškovno učinkovita metoda, ki jo je mogoče hitro izvesti. Negativen izvid UZ ne izključuje PE, pozitiven izvid UZ pa je ob zmernem ali močnem kliničnem sumu lahko pomembna diagnostična podpora. UZ pljuč je lahko alternativna metoda, kadar je CTPA kontraindiciran, nedostopen ali ga bolnica odkloni. Večorganska UZ

preiskava, ki zajame srce, pljuča in vene spodnjih udov, še izboljša natančnost ocene klinične verjetnosti pri nosečnicah s sumom na PE ter dosega približno 90-% občutljivost in 86,2-% specifičnost (153).

1.9.3. Zdravljenje

Temeljno zdravljenje VTE je tudi v nosečnosti AK zdravljenje, ki se prične že ob postavljenem sumu na VTE. Pri hemodinamsko nestabilnih nosečnicah s PE je treba dodatno razmisliti o hemodinamski podpori in čimprejšnji reperfuziji pljučnih arterij, vključno s sistemsko intravensko trombolizo ali invazivnimi intervencijskimi metodami.

NMH in nefrakcionirani heparin sta varna v nosečnosti in med dojenjem, saj ne prehajata skozi placento. NMH je za hemodinamsko stabilne nosečnice z VTE terapija prvega izbora. Pri nosečnicah z normalnim delovanjem ledvic rutinsko spremljanje ravni anti-Xa med zdravljenjem z NMH ni priporočeno (154), smiselno pa je pri nosečnicah z okvarjenim delovanjem ledvic, izrazito nizko ali visoko telesno maso (< 50 kg ali > 90 kg) ter pri ponavljajoči se VTE kljub ustrezni antikoagulaciji (158).

Zdravljenje z NMH, ki ga zadnji mesec nosečnosti praviloma odmerjamo na 12 ur, je treba prekiniti 24 ur pred nevroakcijskimi posegi (npr. uvedbo epiduralne analgezije) ali pred načrtovanim porodom. AK zdravljenje običajno ponovno uvedemo 12 ur po vaginalnem. Uporaba NOAK je v nosečnosti in med dojenjem kontraindicirana, saj prehajajo skozi placento in v materino mleko, lahko vplivajo na koagulacijski sistem ploda oz. dojenčka ter imajo potencialno teratogene učinke (159).

Varfarin se lahko uporablja med dojenjem, v nosečnosti pa je zaradi teratogenosti kontraindiciran.

Sistemska intravenska tromboliza je priporočena le pri hemodinamsko nestabilnih bolnicah s PE z velikim tveganjem. Tromboliza je učinkovita in povezana s

približno 92-% preživetjem matere. Kljub temu pa so možni resni zapleti, kot sta srčni zastoj in velika krvavitev (v 28,4 %). Smrtnost ploda lahko doseže do 20 %.

Katetrsko usmerjena terapija PE je namenjena bolnicam z velikim tveganjem, pri katerih sta tromboliza ali ustrezno odmerjeno AK zdravljenje neučinkovita ali kontraindicirana. Ker primanjkuje randomiziranih raziskav, ki bi neposredno primerjale katetrsko pristope s sistemsko trombolizo, je treba odločitev o invazivni metodi zdravljenja sprejeti individualno ter poseg izvesti v izkušenih centrih. Pri nosečnicah s PE z velikim tveganjem prideta v poštev tudi kirurška embolektomija in/ali venoarterijska zunajtelesna membranska oksigenacija. Podatkov o varnosti filtrov v spodnji veni kavi je malo, zabeleženi so pogosti zapleti, zato se za vstavev filtra odločimo le izjemoma, pri nosečnicah z akutno VTE in absolutno kontraindikacijo za AK zdravljenje (160). Tudi invazivnega zdravljenja iliofemoralne GVT pri nosečnicah načeloma ne izvajamo (154).

Zaradi kompleksnosti diagnostike in zdravljenja priporočamo multidisciplinarni pristop v sklopu PERT, ki vključuje tudi ginekologe-porodničarje.

1.9.4. Spremljanje nosečnic z VTE

V sklopu spremljanja nosečnic z VTE je treba narediti načrt zdravljenja med porodom, izbrati optimalno AK zdravljenje po porodu upošteva bolničine želje glede dojenja in tveganje za krvavitev, spodbujati adherenco pri jemanju zdravil in redno telesno aktivnost ter izključiti v morebitno kronično tromboembolično pljučno bolezen pri bolnicah z vztrajnimi dispnoičnimi težavami ali znaki desnostranskega srčnega popuščanja. Zdravljenje VTE ob nosečnosti naj traja še vsaj 6 tednov po porodu in skupno najmanj 3 mesece (158).

Tabela priporočil 16. Priporočila za zdravljenje nosečnic z vensko tromboembolijo (VTE).

Pri nosečnicah s sumom na VTE je treba čimprej opraviti diagnostiko z validiranimi metodami.	I B
Pri nosečnicah z močnim sumom na VTE priporočamo terapevtske odmerke NMH, dokler VTE ni dokončno izključena.	IIa C
Pri nosečnicah z VTE za začetno in nadaljevalno zdravljenje priporočamo NMH.	I B
Pri nosečnicah s PE z velikim tveganjem (kategorija E) razmislimo o uporabi invazivnih katetrskih metod zdravljenja ali sistemske intravenske trombolize.	IIa C
Pri nosečnicah s PE z velikim tveganjem (kategorija E) je lahko kirurška embolektomija alternativa invazivnim katetrskim metodam zdravljenja ali sistemski intravenski trombolizi.	IIb C

2. POVRHNJA VENSKA TROMBOZA

2.1. Opredelitev

O povrhnji venski trombozi (PVT) govorimo, kadar se v povrhnji veni razvije strdek, ki ga praviloma spremlja lokalno vnetje venske stene in okolnih tkiv; to povzroča bolečino, oteklino in pordelost vzdolž tipljive prizadete vene. PVT je lahko posledica venske staze v varicah nog ali poškodbe žilne stene. Najpogostejše nastopi spontano in prizadene povrhnje vene spodnjega uda, zlasti veliko safensko veno (v 60-80 %), redkeje pa malo safensko veno. PVT na zgornjem udu najpogostejše nastane po vstavitvi periferne venskega kanala (t. i. katetrski PVT). PVT, ki nastane v normalni veni, je lahko posledica malignoma, trombofilije ali Buergerjeve bolezni.

2.2. Epidemiologija in dejavniki tveganja

V splošni populaciji je prevalenca PVT ocenjena na 3-11 %, pojavnost je višja pri ženskah. Ob postavitvi diagnoze PVT je sočasna GVT prisotna približno pri 18 % bolnikov, PE pa pri približno 7 % (23).

PVT je večinoma povezana z varikozno spremenjenimi venami (v 80-90 %); v takih primerih širše iskanje drugih sprožilnih dejavnikov praviloma ni potrebno. Kadar se PVT pojavi v veni, ki ni varikozno spremenjena, in brez jasnega prehodnega sprožilnega dejavnika (npr. poškodba, operacija, venski kateter itd.), pa je smiselno ciljno iskanje drugih sprožilnih dejavnikov, zlasti prikritega raka.

2.3. Diagnostični postopki

2.3.1. Klinična slika

Bolniki pogosto poročajo o boleči vrvičasti zatrdlini pod kožo, ki se razvije v nekaj urah do nekaj dneh. Pri jemanju anamneze je treba vedno vprašati po dejavnikih, ki povečujejo tveganje za trombozo: varikozne vene, nedavni periferni venski kanali, nosečnost ali poporodno obdobje, hormonska kontracepcija, hormonska terapija, daljša imobilizacija, poškodba ali operacija v zadnjih 3 mesecih, akutna bolezen, nedavna hospitalizacija, predhodne trom-

boze, debelost, malignom, znana trombofilija in kronične bolezni.

Klinična slika PVT vključuje lokalne znake: predel vzdolž prizadete povrhnje vene je pordel, topel in boleč; ob palpaciji tipamo trdo, vrvičasto zatrdlino, ki ustreza trombozirani veni. Znaki so praviloma omejeni na potek prizadete vene. Pri sočasni GVT se lahko pojavi obsežnejša oteklina in bolečina celotnega uda.

2.3.2. Diagnostične preiskave

D-dimer pri PVT nima diagnostične vloge, saj je občutljivost preiskave le 48-73 % (161).

UZ preiskava je priporočena pri bolnikih z utemeljenim kliničnim sumom na PVT, ker samo klinični pregled pogosto podceni obseg PVT. Z UZ potrdimo diagnozo, določimo dolžino in anatomsko lego tromboze, izmerimo oddaljenost PVT od vtočišča prizadete vene v globoko veno ter izključimo morebitno sočasno GVT. Tveganje za napredovanje PVT v globoki venski sistem je večje, če tromb sega 3 cm ali manj od vtočišča v globoki sistem.

Z UZ pregledamo tako globoke kot povrhnje vene prizadetega spodnjega uda; kadar je le mogoče, svetujemo UZ ven obeh udov. V UZ izvidu je treba standardizirano navesti, katere vene so prizadete, dolžino tromboze (cm), razdaljo proksimalnega roba tromboze od vtočišča v globoko veno (cm), ehogenost tromba in morebitno prisotnost sočasne GVT.

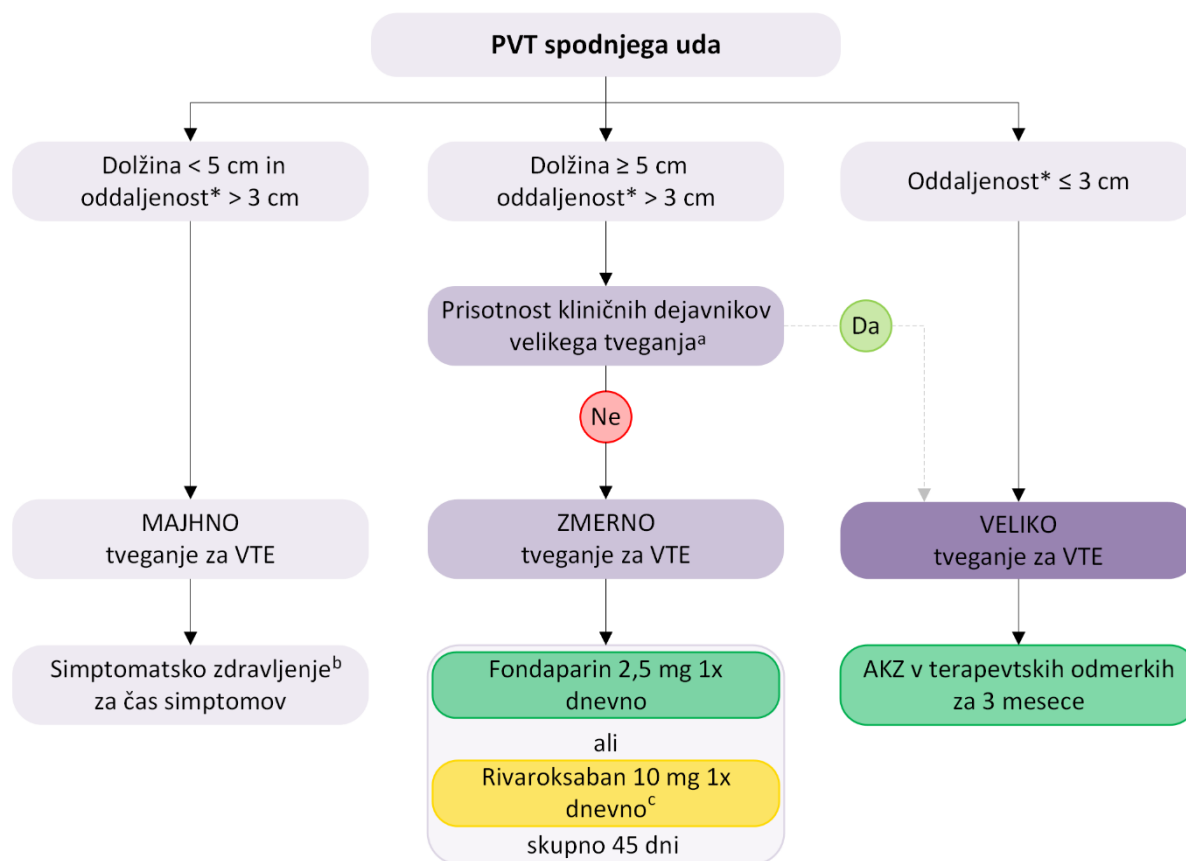
2.4. Zdravljenje

Če ob UZ pregledu odkrijemo GVT, bolnika vodimo in zdravimo po algoritmu za GVT, pri čemer prisotnost sočasne PVT ne spremeni načina zdravljenja.

2.4.1. Zdravljenje bolnikov s PVT spodnjega uda

AK zdravljenje pri izolirani PVT spodnjega uda je odvisno od prisotnosti anatomskega dejavnika (bližina stika z globokim venskim sistemom) in velikih kliničnih dejavnikov tveganja (aktivni rak, nesprožena PVT).

PVT zdravimo po algoritmu, prikazanem na Sliki 5 (23, 162).



Slika 5. Algoritem zdravljenja bolnikov s povrhnjo vensko trombozo (PVT). AKZ – antikoagulacijsko zdravljenje. *Oddaljenost strdka od vtočišča v globoko veno. ^aAktivni rak ali nesprožena PVT. ^bNesteroidni antirevmatik in/ali zunanja kompresija. ^cV Evropski uniji izven registrirane indikacije.

Tabela priporočil 17. Priporočila za zdravljenje bolnikov s povrhnjo vensko trombozo (PVT) spodnjega uda

Pri bolnikih s sumom na PVT je indiciran UZ povrhnjih in globokih ven spodnjega uda za natančno oceno obsega PVT in izključitev sočasne GVT.	I B
Bolnike s PVT < 3 cm od vtočišča v globoko veno zdravimo s terapevtskimi odmerki AK zdravil 3 mesece.	I C
Bolnike s PVT, ki imajo prisotne velike dejavnike tveganja, lahko zdravimo 3 mesece s terapevtskimi odmerki AK zdravil.	Ila C
Bolnike s PVT ≥ 3 cm od vtočišča v globoko veno in dolžine ≥ 5 cm zdravimo 45 dni s fondaparinom v odmerku 2,5 mg enkrat dnevno subkutano.	I B
Bolnike s PVT ≥ 3 cm od vtočišča v globoko veno in dolžine ≥ 5 cm lahko zdravimo 45 dni z rivaroksabanom v odmerku 10 mg enkrat dnevno, če za takšno zdravljenje ni zadržkov.	Ila B
Pri bolnikih s PVT ≥ 3 cm od vtočišča v globoko veno in dolžine < 5 cm brez dejavnikov velikega tveganja AK zdravljenje ni indicirano.	III C

UZ – ultrazvočna preiskava, GVT – globoka venska tromboza, AK – antikoagulacijski.

Ob UZ-potrjeni PVT moramo zdravljenje začeti čimprej. Ob uvedbi AK zdravljenja naredimo osnovne laboratorijske preiskave (hemogram, kreatinin) in preverimo morebitne zadržke za zdravljenje ter stanja, ki bi lahko zahtevala prilagoditev odmerka zdravila. Vsem bolnikom s PVT, ne glede na lokacijo, lahko za lajšanje simptomov predpišemo nesteroidni antirevmatik in/ali zunanjo kompresijo.

2.4.2. Zdravljenje bolnikov s PVT zgornjega uda

Bolnike s katetrsko PVT zgornjega uda, ki imajo tromb omejen na predel vstavljenega perifernega venskega kanala in oddaljen od stika z globokimi venami in ki so brez dodatnih dejavnikov tveganja, zdravimo simptomatsko in jim čimprej odstranimo venski kanal. UZ pregled opravimo po klinični presoji ob poslabšanju.

Pri PVT zgornjega uda, ki ni povezana z venskim katetrom, vedno opravimo UZ preiskavo za potrditev diagnoze, opredelitev obsega in lege ter za izključitev morebitne sočasne GVT.

PVT zgornjega uda, ki ni povezana z venskim katetrom, zdravimo enako kot PVT spodnjega uda na osnovi oddaljenosti od stika z globokim venskim sistemom in dolžine tromba ter glede na prisotnost velikih kliničnih dejavnikov tveganja za VTE.

2.5. Spremljanje bolnikov s PVT

Bolnike, pri katerih je indicirano terapevtsko AK zdravljenje, vodimo v specialistični ambulantni na sekundarni ravni zdravstvenega varstva oziroma v pristojni ambulantni za AK zdravljenje.

Bolnike, zdravljen s fondaparinom ali predlagano alternativo, vodi izbrani osebni zdravnik. Priporočena je kontrola kliničnega stanja in laboratorijskih izvidov (hemogram,

ledvična funkcija) po enem tednu. Če se stanje izboljšuje, zdravljenje nadaljujemo do skupno 45 dni; če ni izboljšanja ali simptomi napredujejo, bolnika napotimo na kontrolno UZ preiskavo.

Bolnike, pri katerih je indicirano zgolj simptomatsko zdravljenje, vodi izbrani osebni zdravnik. Priporočamo nesteroidni antirevmatik in kontrolo kliničnega stanja po enem tednu. Ob izboljšanju zdravljenje z nesteroidnim antirevmatikom nadaljujemo za čas trajanja simptomov; ob morebitnem poslabšanju bolnika napotimo na kontrolno UZ preiskavo.

Kontrolni UZ ven izvajamo ciljno: ob kliničnem poslabšanju ali sumu na progresijo tromba ter po umiritvi akutne faze, 3 mesece ali več po trombotičnem dogodku, za oceno refluksa in načrt intervencij na povrhnjih venah. Bolnike z varikozno spremenjenimi povrhnjimi venami, ki se odločijo za intervencijo, napotimo k ustreznemu specialistu za zdravljenje krčnih žil.

LITERATURA

- Day ISCFWT. Thrombosis: a major contributor to the global disease burden. *J Thromb Haemost* 2014;12: 1580–90.
- Lutsey PL, Zakai NA. Epidemiology and prevention of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol* 2023;20: 248–62.
- Wenger N, Sebastian T, Engelberger RP, Kucher N, Spirk D. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis: Similar but different. *Thromb Res* 2021;206:88–98.
- Brenner B, Tzoran I, Bikdeli B, Valle R, Poenou G, Tirado-Miranda R, et al. Venous Thromboembolism after Hospital Discharge: Temporal Trends in Baseline Characteristics, Prevention, Treatment, and 90-day Outcomes. *Semin Thromb Hemost* 2025;51:301–11.
- Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J* 2018;39:4208–18.
- Wolf S, Barco S, Di Nisio M, Mahan CE, Christodoulou KC, Ter Haar S, et al. Epidemiology of deep vein thrombosis. *Vasa* 2024;53:298–307.
- Kahn SR. The post-thrombotic syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016;2016:413–8.
- Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv* 2020;4:693–738.
- Kraaijpoel N, van Es N, Porreca E, Buller HR, Di Nisio M. The diagnostic management of upper extremity deep vein thrombosis: A review of the literature. *Thromb Res* 2017;156:54–9.
- Khan O, Marmaro A, Cohen DA. A review of upper extremity deep vein thrombosis. *Postgrad Med* 2021; 133:3–10.
- Klok FA, van der Hulle T, den Exter PL, Lankeit M, Huisman MV, Konstantinides S. The post-PE syndrome: a new concept for chronic complications of pulmonary embolism. *Blood Rev* 2014;28:221–6.
- Sista AK, Klok FA. Late outcomes of pulmonary embolism: The post-PE syndrome. *Thromb Res* 2018;164:157–62.
- Lashari BH, Dachert S, Rivera-Lebron BN, Hooks B, Rali P. Post-Pulmonary Embolism Syndrome: New Phenotypes Come into Focus. *J Clin Med* 2026;15.
- Stone J, Hangge P, Albadawi H, Wallace A, Shamoun F, Knuttien MG, et al. Deep vein thrombosis: pathogenesis, diagnosis, and medical management. *Cardiovasc Diagn Ther* 2017;7:S276–S84.
- Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Circulation* 2003;108:2726–9.
- Authors/Task Force M, Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J* 2019.
- Mazzolai L, Ageno W, Alatri A, Bauersachs R, Becattini C, Brodmann M, et al. Second consensus document on diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: updated document elaborated by the ESC Working Group on aorta and peripheral vascular diseases and the ESC Working Group on pulmonary circulation and right ventricular function. *European Journal of Preventive Cardiology* 2021;29:1248–63.
- Ageno W, Farjat A, Haas S, Weitz JI, Goldhaber SZ, Turpie AGG, et al. Provoked versus unprovoked venous thromboembolism: Findings from GARFIELD-VTE. *Res Pract Thromb Haemost* 2021;5:326–41.
- Cote LP, Greenberg S, Caprini JA, Tafur A, Choi C, Munoz FJ, et al. Comparisons Between Upper and Lower Extremity Deep Vein Thrombosis: A Review of the RIETE Registry. *Clin Appl Thromb Hemost* 2017;23: 748–54.
- Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, Lensing AW, Foster G, Kearon C, et al. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995;345:1326–30.
- Nybo M, Hvas AM. Age-adjusted D-dimer cut-off in the diagnostic strategy for deep vein thrombosis: a systematic review. *Scand J Clin Lab Invest* 2017;77:568–73.
- Le Gal G, Robert-Ebadi H, Thiruganasambandamoorthy V, Moustafa F, Penaloza A, Catella J, et al. Age-Adjusted D-Dimer Cutoff Levels to Rule Out Deep Vein Thrombosis. *Jama* 2026;335:416–24.
- Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, Bauersachs R, Bellmunt-Montoya S, Black SA, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2021;61:9–82.
- Bhatt M, Braun C, Patel P, Patel P, Begum H, Wiercioch W, et al. Diagnosis of deep vein thrombosis of the lower extremity: a systematic review and meta-analysis of test accuracy. *Blood Adv* 2020;4:1250–64.
- Cox C, Roberts LN. Basics of diagnosis and treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2025;23: 1185–202.
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149:315–52.
- Linnemann B, Beyer-Westendorf J, Espinola-Klein C, Muhlberg KS, Muller OJ, Klamroth R. Management of Deep Vein Thrombosis: An Update Based on the Revised AWMF S2k Guideline. *Hamostaseologie* 2024;44:97–110.

28. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schunemann HJ, American College of Chest Physicians Antithrombotic T, et al. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:7S–47S.
29. Tait C, Baglin T, Watson H, Laffan M, Makris M, Perry D, et al. Guidelines on the investigation and management of venous thrombosis at unusual sites. *Br J Haematol* 2012;159:28–38.
30. Bosch FTM, Nisio MD, Buller HR, van Es N. Diagnostic and Therapeutic Management of Upper Extremity Deep Vein Thrombosis. *J Clin Med* 2020;9.
31. Luciani A, Clement O, Halimi P, Goudot D, Portier F, Bassot V, et al. Catheter-related upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients: a prospective study based on Doppler US. *Radiology* 2001;220:655–60.
32. Constans J, Salmi LR, Sevestre-Pietri MA, Perusat S, Nguon M, Degeilh M, et al. A clinical prediction score for upper extremity deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 2008;99:202–7.
33. Kleinjan A, Di Nisio M, Beyer-Westendorf J, Camporese G, Cosmi B, Ghirarduzzi A, et al. Safety and feasibility of a diagnostic algorithm combining clinical probability, d-dimer testing, and ultrasonography for suspected upper extremity deep venous thrombosis: a prospective management study. *Ann Intern Med* 2014;160:451–7.
34. Patel P, Braun C, Patel P, Bhatt M, Begum H, Wiercioch W, et al. Diagnosis of deep vein thrombosis of the upper extremity: a systematic review and meta-analysis of test accuracy. *Blood Adv* 2020;4:2516–22.
35. Kroencke TJ, Taupitz M, Arnold R, Fritzsche L, Hamm B. Three-dimensional gadolinium-enhanced magnetic resonance venography in suspected thrombo-occlusive disease of the central chest veins. *Chest* 2001;120:1570–6.
36. Kim H, Chung JW, Park JH, Yin YH, Park SH, Yoon CJ, et al. Role of CT venography in the diagnosis and treatment of benign thoracic central venous obstruction. *Korean J Radiol* 2003;4:146–52.
37. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol* 2011;57:700–6.
38. Kaptein FHJ, Kroft LJM, Hammerschlag G, Ninaber MK, Bauer MP, Huisman MV, et al. Pulmonary infarction in acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2021;202:162–9.
39. Righini M, Robert-Ebadi H. Diagnosis of acute Pulmonary Embolism. *Hamostaseologie* 2018;38:11–21.
40. Tritschler T, Kraaijpoel N, Le Gal G, Wells PS. Venous Thromboembolism: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA* 2018;320:1583–94.
41. Freund Y, Chauvin A, Jimenez S, Philippon AL, Curac S, Femy F, et al. Effect of a Diagnostic Strategy Using an Elevated and Age-Adjusted D-Dimer Threshold on Thromboembolic Events in Emergency Department Patients With Suspected Pulmonary Embolism: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;326:2141–9.
42. Robert-Ebadi H, Robin P, Hugli O, Verschuren F, Trinh-Duc A, Roy PM, et al. Impact of the Age-Adjusted D-Dimer Cutoff to Exclude Pulmonary Embolism: A Multinational Prospective Real-Life Study (the RELAX-PE Study). *Circulation* 2021;143:1828–30.
43. van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, Beenen LFM, van Bommel T, van Es J, et al. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet* 2017;390:289–97.
44. Westafer LM, Long B, Gottlieb M. Managing Pulmonary Embolism. *Ann Emerg Med* 2023;82:394–402.
45. de Wit K, Al-Haimus F, Hu Y, Ikesaka R, Chan N, Ibrahim Q, et al. Comparison of YEARS and Adjust-Unlikely D-dimer Testing for Pulmonary Embolism in the Emergency Department. *Ann Emerg Med* 2023;81:558–65.
46. Writing Committee M, Creager MA, Barnes GD, Giri J, Mukherjee D, Jones WS, et al. 2026 AHA/ACC/ACCP/ACEP/CHEST/SCAI/SHM/SIR/SVM/SVN Guideline for the Evaluation and Management of Acute Pulmonary Embolism in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2026;153:e977–e1051.
47. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006;354:2317–27.
48. Klok FA, Barco S, Bertolotti L, Bhalla S, Dubois S, Le Gal G, et al. Optimal Approach to Performing and Reporting Computed Tomography Angiography for Suspected Acute Pulmonary Embolism: A Clinical Consensus Statement of the ESC Working Group on Pulmonary Circulation & Right Ventricular Function, the Fleischner Society, the Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC) and the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) of the ESC, Endorsed by European Respiratory Society (ERS), Asian Society of Thoracic Radiology (ASTR), European Society of Thoracic Imaging (ESTI), and Society of Thoracic Radiology (STR). *Radiology* 2025;315:e243833.
49. R LEP, Robin P, Righini M, G LEG, Salaun PY. Lung scintigraphy for the diagnosis of acute pulmonary embolism. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2026.
50. Fields JM, Davis J, Girson L, Au A, Potts J, Morgan CJ, et al. Transthoracic Echocardiography for Diagnosing Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30:714–23 e4.
51. Sullivan AE, Holder TA, Beckman JA, Green CL, Patel MR, Fortin TA, et al. Utility of electrocardiographic findings in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J Open* 2023;3:oead121.
52. Dubois-Silva A, Barbagelata-Lopez C, Pineiro-Parga P, Lopez-Jimenez L, Riera-Mestre A, Schellong S, et al. Deep vein thrombosis symptoms and 30-day mortality in acute pulmonary embolism. *Eur J Intern Med* 2023;108:43–51.
53. Maslac A, Juric Petricevic S, Vukovic M, Skopljanac I. Diagnostic Value of the Alveolar-Arterial Oxygen Gradient in Pulmonary Embolism: A Cross-Sectional Study. *Healthcare (Basel)* 2024;13.

54. Bajaj A, Rathor P, Sehgal V, Kabak B, Shetty A, Al Masalmeh O, et al. Prognostic Value of Biomarkers in Acute Non-massive Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-analysis. *Lung* 2015;193:639–51.
55. Zhang RS, Yuriditsky E, Zhang P, Maqsood MH, Amoroso NE, Maldonado TS, et al. Composite Pulmonary Embolism Shock Score and Risk of Adverse Outcomes in Patients With Pulmonary Embolism. *Circ Cardiovasc Interv* 2024; 17:e014088.
56. Vanni S, Viviani G, Baioni M, Pepe G, Nazerian P, Socci F, et al. Prognostic value of plasma lactate levels among patients with acute pulmonary embolism: the thromboembolism lactate outcome study. *Ann Emerg Med* 2013; 61:330–8.
57. Bangalore S, Horowitz JM, Beam D, Jaber WA, Khandhar S, Toma C, et al. Prevalence and Predictors of Cardiogenic Shock in Intermediate-Risk Pulmonary Embolism: Insights From the FLASH Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2023;16:958–72.
58. Real C, Parraga R, Vazquez-Alvarez ME, Rosa-Linares C, Morillo R, Garcia-Marti G, et al. Validation of the RISA-PE Risk Classification in Medically Managed Patients with Acute Pulmonary Embolism: A Multicenter Study. *Arch Bronconeumol* 2025.
59. Jabri A, Maligireddy A, Nasser F, Kumar S, Naidu S, Kapur N, et al. Risk stratification using the SCAI SHOCK classification in patients with acute pulmonary embolism. *Cardiovasc Revasc Med* 2025.
60. Jentzer JC, Burstein B, Van Diepen S, Murphy J, Holmes DR, Jr., Bell MR, et al. Defining Shock and Preshock for Mortality Risk Stratification in Cardiac Intensive Care Unit Patients. *Circ Heart Fail* 2021;14:e007678.
61. Najarro M, Briceno W, Rodriguez C, Muriel A, Gonzalez S, Castillo A, et al. Shock score for prediction of clinical outcomes among stable patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Thromb Res* 2024;233:18–24.
62. Keller K, Coldewey M, Geyer M, Beule J, Balzer JO, Dippold W. Shock index for outcome and risk stratification in acute pulmonary embolism. *Artery Research* 2016;15:30–5.
63. Stein PD, Matta F, Hughes MJ. Hospitalizations for High-Risk Pulmonary Embolism. *Am J Med* 2021;134:621–5.
64. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014;370:1402–11.
65. Janata K, Lipa AJ, Merrelaar A, Merrelaar M, Azizi-Semrad U, Herkner H, et al. Enhancing Pulmonary Embolism Risk Stratification: The National Early Warning Score and its Integration into the European Society of Cardiology Classification. *Thromb Haemost* 2026;126: 192–201.
66. Bavalia R, Stals MAM, Mulder FI, Bistervels IM, Coppens M, Faber LM, et al. Use of the National Early Warning Score for predicting deterioration of patients with acute pulmonary embolism: a post-hoc analysis of the YEARS Study. *Emerg Med J* 2023;40:61–6.
67. Martiny SK, Lanting V, Farkas DK, van Es N, Sorensen HT. Venous thromboembolism and 20-year cancer risk: a Danish population-based cohort study. *Res Pract Thromb Haemost* 2026;10:103318.
68. Piccioli A, Lensing AW, Prins MH, Falanga A, Scannapieco GL, Ieran M, et al. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thrombo-embolism: a prospective randomized clinical trial. *J Thromb Haemost* 2004; 2:884–9.
69. Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, Tagalakis V, Zarychanski R, Solymoss S, et al. Screening for Occult Cancer in Unprovoked Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2015;373:697–704.
70. Robertson L, Broderick C, Yeoh SE, Stansby G. Effect of testing for cancer on cancer- or venous thromboembolism (VTE)-related mortality and morbidity in people with unprovoked VTE. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;10:CD010837.
71. Franco-Moreno A, Ruiz-Giardin JM, Martínez-Casa-Muñoz A, Ancos-Aracil CLD. Occult cancer screening in patients with venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *JCTR* 2025;11.
72. Roy PM, Penaloza A, Hugli O, Klok FA, Arnoux A, Elias A, et al. Triaging acute pulmonary embolism for home treatment by Hestia or simplified PESI criteria: the HOME-PE randomized trial. *Eur Heart J* 2021;42:3146–57.
73. McCormack T, Harrisingh MC, Horner D, Bewley S, Guideline C. Venous thromboembolism in adults: summary of updated NICE guidance on diagnosis, management, and thrombophilia testing. *BMJ* 2020;369: m1565.
74. Robertson L, Jones LE. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2:CD001100.
75. Tratar G, Mavri A, Gubenšek M, Krevel B, Ježovnik MK, Ostaševski N, et al. Antikoagulacijsko zdravljenje pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem. *Zdravn Vestn* 2008;77:299–305.
76. 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–e43S.
77. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Buller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood* 2014;124:1968–75.
78. Gigante B, Tamargo J, Agewall S, Atar D, Ten Berg J, Campo G, et al. Update on antithrombotic therapy and body mass: a clinical consensus statement of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2024;10:614–45.
79. Castellucci LA, Chen VM, Kovacs MJ, Lazo-Langner A, Greenstreet P, Kahn S, et al. Bleeding Risk with Apixaban vs. Rivaroxaban in Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2026;394:1051–60.

80. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141:e419S–e96S.
81. Stevens SM, Woller SC, Baumann Kreuziger L, Bounameaux H, Doerschug K, Geersing GJ, et al. Executive Summary: Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2021; 160:2247–59.
82. Ahmed M, Zulfiqar E, Ashraf H, Hashmi TM, Ahmed R, Rana JS, et al. Reduced-dose vs full-dose direct oral anticoagulants for extended treatment of venous thromboembolism: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* 2025;9.
83. Akhtar M, Nabi R, Saadia S, Ashraf DA, Hassan SM, Akhtar M, et al. Reduced-Dose Versus Full-Dose Direct Oral Anticoagulants in the Extended Treatment of Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Drugs Ther* 2025.
84. Crichi B, Delrue M, Frere C. Reduced-dose direct oral anticoagulants for the secondary prevention of venous thromboembolism: finding the sweet spot. *Res Pract Thromb Haemost* 2025;9:103170.
85. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis* 2019;78:1296–304.
86. Rashedi S, Leyva H, Siddiqui SA, Bukhari S, Pfeferman MB, Watson NW, et al. Antiphospholipid antibodies and cardiovascular thrombosis. *Nat Rev Cardiol* 2026.
87. Sadowski C, Reinert JP. The efficacy and safety of direct oral anticoagulants in the treatment of the acute phase of heparin-induced thrombocytopenia: A systematic review. *Am J Health Syst Pharm* 2024;81:e584–e93.
88. Steinmetz S, Shor A, Jakubovics M. Systematic Literature Review of DOACs as Treatment for Confirmed or Suspected Heparin-Induced Thrombocytopenia (HIT). *Ann Pharmacother* 2025;59:1015–30.
89. Valerio L, Klok FA, Barco S. Immediate and late impact of reperfusion therapies in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J Suppl* 2019;21:11–13.
90. Barco S, Vicaut E, Klok FA, Lankeit M, Meyer G, Konstantinides SV, et al. Improved identification of thrombolysis candidates amongst intermediate-risk pulmonary embolism patients: implications for future trials. *Eur Respir J* 2018;51.
91. Murguia AR, Mukherjee D, Ojha C, Rajachandran M, Siddiqui TS, Nickel NP. Reduced-Dose Thrombolysis in Acute Pulmonary Embolism A Systematic Review. *Angiology* 2024;75:208–18.
92. Melamed R, Tierney DM, Xia R, Brown CS, Mara KC, Lillyblad M, et al. Safety and Efficacy of Reduced-Dose Versus Full-Dose Alteplase for Acute Pulmonary Embolism: A Multicenter Observational Comparative Effectiveness Study. *Crit Care Med* 2024;52:729–42.
93. Vedantham S, Piazza G, Sista AK, Goldenberg NA. Guidance for the use of thrombolytic therapy for the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:68–80.
94. Schlager O, Campello E, Madaric J, Belch J, Mazzolai L, Brodmann M, et al. 2025 ESVM Guidelines on interventional treatment of venous thromboembolism. *Vasa* 2025;54: 365–81.
95. Kahn SR, Comerota AJ, Cushman M, Evans NS, Ginsberg JS, Goldenberg NA, et al. The postthrombotic syndrome: evidence-based prevention, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014;130:1636–61.
96. Abramowitz S, Shaikh A, Mojibian H, Mouawad NJ, Bunte MC, Skripochnik E, et al. Comparison of anticoagulation vs mechanical thrombectomy for the treatment of iliofemoral deep vein thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2024;101825.
97. Abramowitz S, Bunte MC, Maldonado TS, Skripochnik E, Gandhi S, Mouawad NJ, et al. Mechanical Thrombectomy vs. Pharmacomechanical Catheter Directed Thrombolysis for the Treatment of Iliofemoral Deep Vein Thrombosis: A Propensity Score Matched Exploratory Analysis of 12 Month Clinical Outcomes. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2024;67:644–52.
98. Secemsky EA, Mosarla RC, Rosenfield K, Kohi M, Lichtenberg M, Meissner M, et al. Appropriate Use of Intravascular Ultrasound During Arterial and Venous Lower Extremity Interventions. *JACC Cardiovasc Interv* 2022;15:1558–68.
99. Badesha AS, Black SA, Khan G, Harper AJ, Thulasidasan N, Doyle A, et al. A meta-analysis of the medium- to long-term outcomes in patients with chronic deep venous disease treated with dedicated venous stents. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2024;12:101722.
100. Milinis K, Thapar A, Shalhoub J, Davies AH. Antithrombotic Therapy Following Venous Stenting: International Delphi Consensus. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018;55:537–44.
101. Barco S, Jalaie H, Sebastian T, Wolf S, Fumagalli RM, Lichtenberg M, et al. Aspirin Plus Rivaroxaban Versus Rivaroxaban Alone for the Prevention of Venous Stent Thrombosis Among Patients With Post-Thrombotic Syndrome: The Multicenter, Multinational, Randomized, Open-Label ARIVA Trial. *Circulation* 2025;151:835–46.
102. Xenos ES, Davis GA, He Q, Green A, Smyth SS. The implementation of a pulmonary embolism response team in the management of intermediate- or high-risk pulmonary embolism. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2019;7: 493–500.
103. Chaudhury P, Gadre SK, Schneider E, Renapurkar RD, Gomes M, Haddadin I, et al. Impact of Multidisciplinary Pulmonary Embolism Response Team Availability on Management and Outcomes. *Am J Cardiol* 2019;124: 1465–9.
104. Leiva O, Alviar C, Khandhar S, Parikh SA, Toma C, Postelnicu R, et al. Catheter-based therapy for high-risk or intermediate-risk pulmonary embolism: death and re-hospitalization. *Eur Heart J* 2024;45:1988–98.

105. Zhang RS, Maqsood MH, Sharp ASP, Postelnicu R, Sethi SS, Greco A, et al. Efficacy and Safety of Anticoagulation, Catheter-Directed Thrombolysis, or Systemic Thrombolysis in Acute Pulmonary Embolism. *JACC Cardiovasc Interv* 2023;16:2644–51.
106. Zhang RS, Yuriditsky E, Zhang P, Taslakian B, Elbaum L, Greco AA, et al. Impact of Time to Catheter-Based Therapy on Outcomes in Acute Pulmonary Embolism. *Circ Cardiovasc Interv* 2025;18:e014499.
107. Leiva O, Rosovsky RP, Alviar C, Bangalore S. Early versus delayed catheter-based therapies in patients hospitalised with acute pulmonary embolism. *EuroIntervention* 2025; 21:e463–e70.
108. Silver MJ, Gibson CM, Giri J, Khandhar S, Jaber W, Toma C, et al. Outcomes in High-Risk Pulmonary Embolism Patients Undergoing FlowTriever Mechanical Thrombectomy or Other Contemporary Therapies: Results From the FLAME Study. *Circ Cardiovasc Interv* 2023; 16:e013406.
109. Sterling KM, Goldhaber SZ, Sharp ASP, Kucher N, Jones N, Maholic R, et al. Prospective Multicenter International Registry of Ultrasound-Facilitated Catheter-Directed Thrombolysis in Intermediate-High and High-Risk Pulmonary Embolism (KNOCOUT PE). *Circ Cardiovasc Interv* 2024;17:e013448.
110. Tapson VF, Sterling K, Jones N, Elder M, Tripathy U, Brower J, et al. A Randomized Trial of the Optimum Duration of Acoustic Pulse Thrombolysis Procedure in Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism: The OPTALYSE PE Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11: 1401–10.
111. Toma C, Jaber WA, Weinberg MD, Bunte MC, Khandhar S, Stegman B, et al. Acute outcomes for the full US cohort of the FLASH mechanical thrombectomy registry in pulmonary embolism. *EuroIntervention* 2023; 18:1201–12.
112. Jaber WA, Gonsalves CF, Stortecky S, Horr S, Pappas O, Gandhi RT, et al. Large-Bore Mechanical Thrombectomy Versus Catheter-Directed Thrombolysis in the Management of Intermediate-Risk Pulmonary Embolism: Primary Results of the PEERLESS Randomized Controlled Trial. *Circulation* 2025;151:260–73.
113. Pinsdorf D, Messiha D, Knuschke R, Petrikhovich O, Lortz J, Janosi RA, et al. Comparison of ultrasound-assisted thrombolysis and mechanical thrombectomy in intermediate-high-risk pulmonary embolism. *Vasa* 2025; 54:406–13.
114. Graif A, Kimbiris G, Grilli CJ, Agriantonis DJ, Putnam SG, Leung DA. Safety of Therapeutic Anticoagulation with Low-Molecular-Weight Heparin or Unfractionated Heparin Infusion during Catheter-Directed Thrombolysis for Acute Pulmonary Embolism. *J Vasc Interv Radiol* 2020;31:537–43.
115. Meneveau N, Guillon B, Planquette B, Piton G, Kimmoun A, Gaide-Chevronnay L, et al. Outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for the treatment of high-risk pulmonary embolism: a multicentre series of 52 cases. *Eur Heart J* 2018;39:4196–204.
116. Percy ED, Shah R, Hirji S, Tartarini RJ, Yazdchi F, Harloff M, et al. National Outcomes of Surgical Embolectomy for Acute Pulmonary Embolism. *Ann Thorac Surg* 2020;110: 441–7.
117. Mellado M, Pijoan JI, Jimenez D, Muriel A, Aujesky D, Bertolotti L, et al. Outcomes Associated With Inferior Vena Cava Filters Among Patients With Thromboembolic Recurrence During Anticoagulant Therapy. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:2440–8.
118. Bikdeli B, Chatterjee S, Desai NR, Kirtane AJ, Desai MM, Bracken MB, et al. Inferior Vena Cava Filters to Prevent Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1587–97.
119. Marron RM, Rali P, Hountras P, Bull TM. Inferior Vena Cava Filters: Past, Present, and Future. *Chest* 2020; 158:2579–89.
120. Kucher N, Goldhaber SZ. Risk stratification of acute pulmonary embolism. *Semin Thromb Hemost* 2006;32: 838–47.
121. Palareti G, Santagata D, De Ponti C, Ageno W, Prandoni P. Anticoagulation and compression therapy for proximal acute deep vein thrombosis. *Vasa* 2024;53:289–97.
122. Thieme D, Linnemann B, Muhlberg K, Noppeney T, Kreutz M, Thieme M. Compression Therapy in Acute Deep Venous Thrombosis of the Lower Limb and for the Prevention of Post-Thrombotic Syndrome—a Review Based on a Structured Literature Search. *Dtsch Arztebl Int* 2024;121:188–94.
123. Lim CS, Davies AH. Graduated compression stockings. *CMAJ* 2014;186:E391–8.
124. Galanaud JP, Genty-Vermorel C, Barrellier MT, Becker F, Jabbour V, Blaise S, et al. 25 mm Hg versus 35 mm Hg elastic compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome after deep vein thrombosis (CELEST): a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Haematol* 2022;9:e886–e96.
125. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, Bounameaux H, Doerschug K, Geersing GJ, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2021;160: e545–e608.
126. Roumen-Klappe EM, den Heijer M, Janssen MC, van der Vleuten C, Thien T, Wollersheim H. The post-thrombotic syndrome: incidence and prognostic value of non-invasive venous examinations in a six-year follow-up study. *Thromb Haemost* 2005;94:825–30.
127. Kahn SR, Kearon C, Julian JA, Mackinnon B, Kovacs MJ, Wells P, et al. Predictors of the post-thrombotic syndrome during long-term treatment of proximal deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2005;3:718–23.
128. Baldwin MJ, Moore HM, Rudarakanchana N, Gohel M, Davies AH. Post-thrombotic syndrome: a clinical review. *J Thromb Haemost* 2013;11:795–805.
129. Kahn SR. Measurement properties of the Villalta scale to define and classify the severity of the post-thrombotic syndrome. *J Thromb Haemost* 2009;7:884–8.
130. Kahn SR, Shapiro S, Wells PS, Rodger MA, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;383:880–8.
131. Mol GC, van de Ree MA, Klok FA, Tegelberg MJ, Sanders FB, Koppen S, et al. One versus two years of elastic compression stockings for prevention of post-thrombotic syndrome (OCTAVIA study): randomised controlled trial. *BMJ* 2016;353:i2691.

132. Subbiah R, Aggarwal V, Zhao H, Kolluri R, Chatterjee S, Bashir R. Effect of compression stockings on post thrombotic syndrome in patients with deep vein thrombosis: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Haematol* 2016;3:e293–300.
133. Dronkers CEA, Mol GC, Maraziti G, van de Ree MA, Huisman MV, Becattini C, et al. Predicting Post-Thrombotic Syndrome with Ultrasonographic Follow-Up after Deep Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost* 2018;118:1428–38.
134. Kahn SR. The post-thrombotic syndrome: progress and pitfalls. *Br J Haematol* 2006;134:357–65.
135. Prandoni P, Noventa F, Quintavalla R, Bova C, Cosmi B, Siragusa S, et al. Thigh-length versus below-knee compression elastic stockings for prevention of the postthrombotic syndrome in patients with proximal-venous thrombosis: a randomized trial. *Blood* 2012;119:1561–5.
136. Ten Cate-Hoek AJ, Amin EE, Bouman AC, Meijer K, Tick LW, Middeldorp S, et al. Individualised versus standard duration of elastic compression therapy for prevention of post-thrombotic syndrome (IDEAL DVT): a multicentre, randomised, single-blind, allocation-concealed, non-inferiority trial. *Lancet Haematol* 2018;5:e25–e33.
137. Klok FA, Ageno W, Ay C, Back M, Barco S, Bertolotti L, et al. Optimal follow-up after acute pulmonary embolism: a position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function, in collaboration with the European Society of Cardiology Working Group on Atherosclerosis and Vascular Biology, endorsed by the European Respiratory Society. *Eur Heart J* 2022;43:183–9.
138. Boon G, Bogaard HJ, Klok FA. Essential aspects of the follow-up after acute pulmonary embolism: An illustrated review. *Res Pract Thromb Haemost* 2020;4:958–68.
139. Porres-Aguilar M, Johns E, Piazza G, McBane R, Casanegra AI, Olson T, et al. Exercise for treatment and prevention of post-pulmonary embolism syndrome: A review. *Vasc Med* 2026;1358863X251413485.
140. Mavri A, ed. Antikoagulacijsko zdravljenje. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za antikoagulacijsko zdravljenje in preprečevanje tromboemboličnih bolezni pri Združenju za žilne bolezni; 2017.
141. Lyon AR, Lopez-Fernandez T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022;43:4229–361.
142. Mulder FI, Horvath-Puho E, van Es N, van Laarhoven HWM, Pedersen L, Moik F, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood* 2021;137:1959–69.
143. Frere C, Farge D, Schrag D, Prata PH, Connors JM. Direct oral anticoagulant versus low molecular weight heparin for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: 2022 updated systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Hematol Oncol* 2022;15:69.
144. Farge D, Frere C, Connors JM, Khorana AA, Kakkar A, Ay C, et al. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol* 2022;23:e334–e47.
145. Falanga A, Ay C, Di Nisio M, Gerotziakas G, Jara-Palomares L, Langer F, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline☆. *Annals of Oncology* 2023;34:452–67.
146. Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv* 2021;5:927–74.
147. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JL, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2023;41:3063–71.
148. Mahe I, Carrier M, Mayeur D, Chidiac J, Vicaut E, Falvo N, et al. Extended Reduced-Dose Apixaban for Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2025;392:1363–73.
149. Didembourg M, Morimont L, De Gottal E, Douxfils J. The maternal hemostatic shift: Understanding VTE risk in pregnancy and postpartum. *Thromb Res* 2026;257:109561.
150. Kourlaba G, Relakis J, Kontodimas S, Holm MV, Maniadas N. A systematic review and meta-analysis of the epidemiology and burden of venous thromboembolism among pregnant women. *Int J Gynaecol Obstet* 2016;132:4–10.
151. Laouenan E, Anouilh F, Courtois-Communi E, de Moreuil C, Robin S, Le Reun S, et al. Epidemiology of venous thromboembolism during pregnancy and postpartum: results from the French prospective multicenter HEMorrhage and venous ThromboEmbolism in Post-Partum study. *J Thromb Haemost* 2026.
152. Xu Y, Federspiel JJ. Pregnancy-associated venous thromboembolism: a window into future health. *J Thromb Haemost* 2025;23:817–9.
153. Allain Wouterlood M, Malhame I, Levesque K, Dayan N, Mahone M, Cote AM, et al. Pregnancy-associated pelvic vein thrombosis: Insights from a multicenter case series. *J Thromb Haemost* 2021;19:1926–31.
154. De Backer J, Haugaa KH, Hasselberg NE, de Hosson M, Brida M, Castelletti S, et al. 2025 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease and pregnancy. *Eur Heart J* 2025;46:4462–568.
155. Robert-Ebadi H, Elias A, Sanchez O, Le Moigne E, Schmidt J, Le Gall C, et al. Assessing the clinical probability of pulmonary embolism during pregnancy: The Pregnancy-Adapted Geneva (PAG) score. *J Thromb Haemost* 2021;19:3044–50.
156. van der Pol LM, Tromeur C, Bistervels IM, Ni Ainle F, van Bommel T, Bertolotti L, et al. Pregnancy-Adapted YEARS Algorithm for Diagnosis of Suspected Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2019;380:1139–49.

157. Sadigh G, Kelly AM, Cronin P. Challenges, controversies, and hot topics in pulmonary embolism imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196:497–515.
158. Kozak M, Cosmi B, Gerotziakas G, Marschang P, Stanek A. Venous thromboembolism in pregnancy: recent advances. *Pol Arch Intern Med* 2025;135.
159. Bates SM. Pulmonary Embolism in Pregnancy. *Semin Respir Crit Care Med* 2021;42:284–98.
160. Brunton JS, Brunton NE, Vlazny DT, Houghton DE, Wysokinski WE, McPhail IR, et al. Inferior Vena Cava Filter Placement in Pregnancy and the Postpartum Period: A Single-Center Experience. *Semin Thromb Hemost* 2026.
161. Piazza G, Krishnathasan D, Hamade N, Ujueta F, Scimeca G, Ortiz-Rios MD, et al. Superficial Vein Thrombosis: A Review. *JAMA* 2025;334:2020–30.
162. Nicolaides AN, Fareed J, Spyropoulos AC, Kakkar RHL, Antignani PL, Avgerinos E, et al. Prevention and management of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol* 2024;43:1–222.