

Univerzita Karlova v Praze
1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



Vliv trombofilních mutací a získaných rizikových
trombofilních faktorů na výskyt pooperační
tromboembolické nemoci

MUDr. Ulrych Jan

Praha 2016

Doktorské studijní programy v biomedicině

Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky

Obor: Experimentální chirurgie

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Živný Jaroslav, DrSc.

Školící pracoviště: I. chirurgická klinika 1. LF UK a VFN Praha

Školitel: prof. MUDr. Kvasnička Jan, DrSc.

Konzultant (byl-li): doc. MUDr. Krechler Tomáš, PhD.

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

Obsah

Abstrakt	2
Abstract	3
1. Úvod	4
2. Hypotézy a cíle práce	5
3. Materiál a metodika	6
4. Výsledky	9
5. Diskuse	13
6. Závěr	16
7. Použitá literatura	18
8. Seznam publikací	20

Abstrakt

Autor ve své disertační práci v úvodu předkládá aktuální pohled na problematiku pooperační tromboembolické nemoci (TEN) a její rizikové faktory, na možnosti profylaxe žilního tromboembolismu a na recentní obecně akceptovaná doporučení, jak předcházet této závažné komplikaci.

V praktické části autor hodnotí riziko TEN dle RAM (risk assessment model), provádí vyšetření trombofilních mutací a monitoruje laboratorní biomarkery trombogeneze v průběhu 28 dní po operaci u elektivně operovaných chirurgických pacientů. Výskyt žilního tromboembolismu je sledován po dobu 12 měsíců po operaci. Vyhodnocení je provedeno zvlášť pro pacienty operované pro benigní onemocnění (břišní kýla a cholecystolithiasa) a pro pacienty operované pro maligní onemocnění (kolorektální karcinom a karcinom pankreatu).

Cílem této práce je zhodnocení výskytu nejčastějších trombofilních mutací (faktor V Leiden a mutace protrombinu G20210A) a jejich vlivu na výskyt pooperační TEN u chirurgických pacientů a validace modifikovaného skórovacího systému RAM vypracovaného Českou společností pro trombózu a hemostázu JEP.

Klíčová slova: vrozené trombofilní stavy, faktor V Leiden, mutace protrombinu G20210A, operace, tromboembolická nemoc.

Abstract

In Introduction, the author of this dissertation deals with postoperative venous thromboembolism (VTE), hereditary and acquired risk factors, prophylaxis regimens and recent recommendation of VTE prevention in surgery.

In Practical part of this work the author assesses the risk of VTE in surgical patients according to risk assessment model. Genetic testing is carried out in all patients to determine the incidence of hereditary thrombophilia and coagulation markers are measured in 28-days postoperative period. Prevalence of VTE in 1-year postoperative period is observed. The results are analysed in group of patients with benign disease (hernia and gallstone disease) and group of patients with malignancy (colorectal cancer and pancreatic cancer) separately.

The objective of this work is to determine the incidence of the most frequent thrombophilic mutations (factor V Leiden mutation and prothrombin G20210A mutation) and assess the impact of hereditary thrombophilia on incidence of postoperative venous thromboembolism in general surgery. Validation of venous thrombosis risk assessment model recommended by Czech Society for Thrombosis and Hemostasis is further objective.

Key words: hereditary thrombophilia, factor V Leiden, prothrombin G20210A mutation, surgery, venous thromboembolism.

1. Úvod

Pooperační tromboembolická nemoc (TEN) je stále aktuální a významnou problematikou na většině chirurgických pracovišť. Před zavedením účinné pooperační profylaxe žilního tromboembolismu byl průměrný výskyt hluboké žilní trombózy (HŽT) na chirurgických pracovištích 15 – 30 %, přičemž výskyt fatální plicní embolie se pohyboval mezi 0,1 – 0,8 % (Mismetti P. et al., 2001, Mukherjee D. et al., 2008). Důsledné dodržování profylaktických opatření vede k redukci rizika pooperační TEN o více než 60 %. Zavedením různých profylaktických režimů a opatření můžeme snížit výskyt pooperační HŽT na 3 – 14 % v závislosti na typu a způsobu profylaxe (Geerts W.H. et al., 2001). Indikace a způsob profylaxe TEN jsou určovány na základě zhodnocení rizika žilního tromboembolismu u konkrétního pacienta. Vyhodnocení rizika TEN a stratifikace pacientů do jednotlivých rizikových skupin závisí na přítomnosti tzv. rizikových faktorů. Rizikové faktory žilního tromboembolismu obecně rozdělujeme na vrozené a získané. Zatímco získané trombofilní stavy lze často určit pouze z anamnézy a klinického vyšetření, identifikace vrozených trombofilních stavů vyžaduje genetické vyšetření. Hereditární rizikové faktory zahrnují genetické mutace a genové polymorfismy postihující koagulační faktory a jejich inhibitory. K vyhodnocení rizika TEN se dnes nejčastěji používají skórovací systémy označované jako RAM (risk assessment model). Příkladem takového validovaného skórovacího systému je Capriniho RAM, který je součástí 9. vydání ACCP doporučení prevence TEN u chirurgických pacientů (Gould M.K. et al., 2012). Po vyhodnocení příslušného rizika TEN u pacienta je doporučena konkrétní forma profylaxe žilního tromboembolismu. Dodržení těchto profylaktických doporučení vede k signifikantnímu snížení výskytu TEN na 0,1 – 6,5 % u pacientů na všeobecné chirurgii (Bahl V. et al., 2009). Přestože v průměru 44 – 80 % chirurgických pacientů splňuje kritéria středního a vysokého rizika žilního tromboembolismu, pouze kolem 64 % rizikových pacientů opravdu dostane profylaxi TEN (Cohen A.T. et al., 2008).

2. Hypotézy a cíle práce

Cíle práce

1/ Zmapovat výskyt dvou nejčastějších trombofilních mutací (FVL a protrombin G20210A) v souboru chirurgických pacientů a posoudit jejich význam pro riziko pooperační TEN.

2/ Validovat modifikovaný skórovací systém RAM-ČSTH určený ke zhodnocení pooperačního rizika TEN u chirurgických pacientů, který byl vypracovaný Českou společností pro trombózu a hemostázu JEP.

Hypotézy

1/ Klinicky manifestní pooperační tromboembolická nemoc je častější v souboru pacientů s trombofilními mutacemi než v souboru pacientů bez trombofilních mutací.

2/ Sledované dědičné trombofilní stavy se podílejí na zvýšené reaktivní pooperační trombofilii a jsou asociovány s vyššími hodnotami laboratorních biomarkerů trombogeneze.

3/ Hodnocení výše rizika pooperační TEN na základě předoperačně vyplněného dotazníku RAM-ČSTH je plně dostačující pro stratifikaci pacientů před chirurgickým výkonem.

4/ Všichni pacienti s maligním onemocněním budou splňovat podle RAM kritéria zařazení mezi pacienty s vysokým rizikem pooperační TEN.

5/ Pacienti s vyšším rizikem TEN dle RAM budou mít vyšší hodnoty laboratorních biomarkerů trombogeneze.

3. Materiál a metodika

K ověření stanovených hypotéz jsem zvolil soubor pacientů indikovaných k elektivní operaci pro běžná benigní onemocnění (cholecystolithiasa a břišní kýla) a pro maligní onemocnění dutiny břišní (kolorektální karcinom a karcinom pankreatu).

U každého pacienta bylo stanoveno riziko TEN na základě vyplnění dotazníku RAM vytvořeného Českou společností pro trombózu a hemostázu JEP (RAM-ČSTH) určeného k vyhodnocení rizika žilního tromboembolismu u chirurgických pacientů (Obr. 1). Na základě výše rizika TEN byla zvolena i konkrétní forma profylaxe žilní trombózy – viz. doporučení ČSTH (Obr. 2). U pacientů s cholecystolithiasou a břišní kýlou byla farmakologická profylaxe podávána pouze po dobu hospitalizace, u pacientů s maligním onemocněním byla délka farmakologické profylaxe prodloužena na 28 dní.

V období 12 měsíců po operaci byl sledován výskyt symptomatické TEN. K vyhodnocení klinické suspekce na HŽT byl použit Wellsův skorovací systém. Při dosažení skóre > 2 bylo k vyloučení HŽT indikováno UZ vyš. žil dolních končetin a při suspekci na plicní embolii CT angiografie plicních žil.

U všech pacientů bylo před operací provedeno genetické vyšetření na průkaz dvou nejčastějších hereditárních trombofilních stavů – faktoru V Leiden a mutace protrombinu G20210A.

Sledování laboratorních markerů trombogeneze probíhalo ve dvou schématech.

- Benigní onemocnění: vyš. č.1 – před operací; vyš. č.2 – 7.-10. pooperační den; vyš. č.3 – 28.-30. pooperační den
- Maligní onemocnění: vyš. č.1 – před operací; vyš. č.2 – 1-3 hod. po operaci; vyš. č.3 – 1. pooperační den; vyš. č.4 – 4.-5. pooperační den; vyš. č.5 – 7.-10. pooperační den; vyš. č.6 – 28.-30. pooperační den

Monitorované markery trombogeneze – INR, APTT, TT, Fbg, D-dimer, AT III, PC, PS, trombocyty.

Obr. 1 – Dotazník RAM-ČSTH

VYHODNOCENÍ RIZIKOVÝCH FAKTORŮ HLUBOKÉ ŽILNÍ TROMBÓZY (HŽT) U CHIRURGICKÝCH PACIENTŮ

VPYLŇTE NÍŽE UVEDENÉ INFORMACE. JE NUTNÉ VYPĚLNIT DO 24 HODIN PO PŘIJETÍ.

Křestní jméno pacienta: Příjmení pacienta:

Identifikační číslo pacienta (nepovinné pole – vyplňte dle standardu nemocnice):

Věk: Pohlaví: Muž Žena

Diagnóza:

PROSÍME, VYZNAČTE VŠECHNY PŘÍSLUŠNÉ RIZIKOVÉ FAKTORY HŽT (každý rizikový faktor má hodnotu 1 bodu, není-li uvedeno jinak)

Rizikové faktory spojené s pacientem

Onemocnění	Body
Anamnéza žilní trombózy	3
Potvrzená trombofilie – např. FV Leiden a jiné	3
Věk nad 70 let	3
Věk 61 až 70 let	2
Věk 40 až 60 let	1
Rodinná anamnéza trombózy	1
Anamnéza předchozí rozsáhlé operace	1
Předchozí nebo současná imobilizace (>72 hodin)	1
Cestování letadlem nebo pozem. dopravou v omezeném prostoru (>5 dní během jednoho týdne před přijetím)	1
Anamnéza zlomeniny páneve nebo dlouhé kosti	1
Zhoubný nádor	1
Těhotenství nebo šestinedělí (<1 měsíc)	1
Těžká infekce/seps	1
Nehybnost pro míšní poranění	1
Obezita (>20 % ideální tělesné hmotnosti)	1
Zánětlivé onemocnění střev	1
Otoky dolních končetin a stáza	1
Infarkt myokardu / chronické srdeční selhání	1
Těžká chronická obstrukční plicní nemoc	1
lktus/kóma	1
Varikózní žíly dolních končetin, bérčové vředy	1
Hormonální léčba, estrogeny, vnitřní kontracepce Název léku, dávkování:	1

Rizikové faktory spojené s operačním nebo jiným výkonem v nemocnici

Výkon a datum:

Operace	Body
Laparoskopická operace s kapnoportoneem (obrácená Trendelenburgova poloha)*	1
Operace plánovaná na více než 2 hodiny*	1
Probíhající velká operace (příšni nebo trvající více než 45 minut)*	1
Pánevní operace nebo totální endoprotéza velkého kloubu	1
Urgentní operace bez možnosti dalšího vyšetřování	1
Polytrauma	1
Operace závažného žilního poranění	1
Krevní transfuze	1
Centrální žilní přístup	1
Nitrožilní infuze krystaloidů (více než 5 litrů za 24 hod.)	1

*Vyberte pouze jeden z výše uvedených faktorů.

SOUČET BODŮ:

Statistické zhodnocení

Pro zhodnocení normality byl použit Kolmogorův-Smirnovův test a Shapirův - Wilkův test. Většina sledovaných parametrů měla nenormální rozdělení. Pro hodnocení prevalence kategorických proměnných (např. FVL, F II, TEN) jsem použil chí-kvadrát test. K porovnání klinických a laboratorních dat mezi skupinami pacientů s rozdílnou diagnózou byl použit t-test pro nezávislé skupiny respektive Mann-Whitneyho test, jako neparametrickou variantu. Změny klinických a laboratorních parametrů byly testovány párovým t-testem, případně pomocí Wilcoxonova neparametrického testu. K hodnocení korelace mezi klinickými a laboratorními parametry jsem použil Spearmanův korelační koeficient. Za statisticky významné byly považovány hodnoty $p < 0,05$.

Obr. 2 – Doporučení profylaktického režimu na základě vyhodnocení rizika TEN zpracované Českou společností pro trombózu a hemostázu.

VYHODNOCENÍ RIZIKA HŽT A NÁVRH PROFYLAXE HŽT U CHIRURGICKÝCH PACIENTŮ

Celkový počet bodů rizika	Incidence HŽT	Velikost rizika HŽT	Režim profylaxe
0-1	<10 %	Nízké riziko	Bez farmakologické profylaxe, pouze časná a účinná mobilizace, individuálně kompresivní punčochy
2	10-40 %	Střední riziko	LMWH s. c. v doporučené dávce nebo fondaparinux 2,5 mg s. c. 1x denně nebo 2x 5000 j UFH s. c.
	10-40 %	Střední riziko a vysoké riziko krvácení	Kompresivní punčochy či IPC
3 a více	40-80 %	Vysoké riziko	LMWH v doporučené dávce nebo fondaparinux 2,5 mg 1x denně s. c. nebo 3x 5000 j UFH s. c. denně spolu s IPC nebo kompresivními punčochami
	40-80 %	Vysoké riziko a vysoké riziko krvácení	Individuální přístup + kompresivní punčochy či IPC

LMWH = nízkomolekulární heparin; UFH = nefrakcionovaný heparin; IPC = intermitentní pneumatická komprese. Pozn.: Po plánovaných ortopedických operacích s totální náhradou kyčelního nebo kolenního kloubu je možné použít ještě dabigatran etexilát, rivaroxaban nebo warfarin. Zdravotní pojišťovny hrají ambulantní profylaxi (enoxaparinem, dalteparinem, nadroparinem a bemiparinem), v prevenci žilního tromboembolismu v perioperačním období v délce 10 dní, po vysoce rizikových operacích (totální náhrada kyčelního kloubu, endoprotéza kolenního kloubu, stav po operaci zlomeniny horního konce stehenní kosti, rozsáhlé operace pro zhoubný nádor) se doba profylaxe LMWH prodlužuje na 28 dní.

4. Výsledky

K finálnímu zhodnocení bylo zařazeno 126 pacientů s kýlou, 90 pacientů s cholecystolithiasou, 205 pacientů s kolorektálním karcinomem a 84 pacientů s karcinomem pankreatu. Pro účely další analýzy klinických a laboratorních markerů jsem pacienty s kýlou a cholecystolithiasou sloučil do společného souboru pacientů s benigním onemocněním, zatímco pacienti s kolorektálním karcinomem a karcinomem pankreatu byli hodnoceni zvlášť.

Zhodnocení rizika TEN

Při hodnocení rizika TEN dle RAM-ČSTH v souboru nemocných s benigním onemocněním splňovalo 40 pacientů (18,5 %) kriteria nízkého rizika, 58 pacientů (26,9 %) kriteria středního rizika a 118 pacientů (54,6 %) kriteria vysokého rizika žilní trombózy. Všichni pacienti s kolorektálním karcinomem (205) i s karcinomem pankreatu (84) získali ≥ 3 body a byli zařazeni do skupiny s vysokým rizikem. Průměrné hodnoty skóre rizika TEN v závislosti na základní diagnóze zobrazuje Tab. 1. Riziko TEN stanovené podle testovaného RAM-ČSTH signifikantně korelovalo s výší rizika dle validovaného Caprinioho RAM. (Tab. 2)

Tab. 1 - Průměrné hodnoty skóre rizika TEN.

Skórovací model	Benigní onemocnění	Kolorektální karcinom	Karcinom pankreatu	p hodnota
	průměr (SD)	průměr (SD)	průměr (SD)	
RAM-ČSTH	2,82 (1,58)	6,53 (1,49)	5,93 (1,39)	
Caprinioho RAM	4,56 (2,00)	10,19 (1,73)	9,33 (1,75)	p < 0,05

Poznámky: p – signifikance pro rozdíl mezi průměry všech tří skupin; SD – směrodatná odchylka.

Tab. 2 - Korelace RAM-ČSTH a Caprinioho RAM.

	Benigní onemocnění	Kolorektální karcinom	Karcinom pankreatu	
	Caprinioho RAM			
ČSTH- RAM	0,878 < 0,001	0,847 < 0,001	0,837 < 0,001	r_s p

Poznámky: p – signifikance korelace; r_s – Spearmanův korelační koeficient.

Výskyt hereditárních trombofilií (FVL a protrombin G20210A)

U pacientů s benigním onemocněním byly současně diagnostikovány obě trombofilní mutace u jednoho pacienta (v tab. označeno jako +1).

Tab. 3 – Výskyt FVL a protrombinu G20210.

	Benigní onemocnění	Kolorektální karcinom	Karcinom pankreatu
Celkem	18 (8,3 %)	20 (9,8 %)	6 (7,2 %)
FVL	11+1 (5,3 %)	17 (8,3 %)	5 (6,0 %)
Protrombin	6+1 (3,0 %)	3 (1,5 %)	1 (1,2 %)

Poznámka: FVL – faktor V Leiden.

Výskyt TEN

U pacientů s benigním onemocněním se HŽT vyskytla pouze u jednoho pacienta. Tento pacient byl nositelem obou hereditárních mutací. Výskyt TEN byl u pacientů s karcinomem pankreatu pravděpodobně podhodnocen vzhledem k vysoké úmrtnosti v sledovaném období (v průběhu 12 měsíců zemřelo 47,6 % pacientů s karcinomem pankreatu). Rozdílné prevalence TEN u pacientů s kolorektálním karcinomem v jednotlivých obdobích sledování a vypočtené míry rizika (OR) shrnuje Tab. 5.

Tab. 4 – Prevalence TEN za sledované období.

	Benigní onemocnění	Kolorektální karcinom	Karcinom pankreatu
TEN	1 (0,5 %)	16 (7,8 %)	5 (6,0 %)
• PE	0	7 (3,4 %)	1 (1,2 %)
• HŽT	1 (0,5 %)	9 (4,4 %)	4 (4,8 %)

Prevalence TEN u pacientů s kolorektálním karcinomem a prokázanou trombofilní mutací byla 15,0 % (3/20), zatímco u pacientů bez prokázané hereditární trombofilie pouze 7,0 % (13/185). Tento rozdíl však nebyl statisticky signifikantní ($p = 0,194$). Vliv hereditárních trombofilií na výskyt žilního tromboembolismu u pacientů s kolorektálním karcinomem byl vyhodnocen v podobě tzv. kumulativní prevalence TEN (a jejich základních forem – HŽT a PE) v období aktivní farmakologické profylaxe a v období bez farmakologické profylaxe. (Tab.6)

Tab. 5 – Výskyt TEN u pacientů s kolorektálním karcinomem v jednotlivých obdobích.

	Pooperační období			OR		
	1. období 0-28.den	2. období 2.-6. měsíc	3. období 7.-12. měsíc	Období 1 vs 2	Období 2 vs 3	Období 1 vs 3
TEN	1.50%	5.40%	1.00%	3.82*	0.17*	0.66
HŽT	0%	3.90%	0.50%	-#	0.12*	-#
PE	1.50%	1.50%	0.50%	1.00	0.33	0.33

Poznámky: OR – odds ratio; * - statisticky signifikantní $p < 0.05$; # – nelze statisticky zhodnotit.

Tab. 6 – Kumulativní prevalence TEN u pacientů s/bez hereditární trombofilie v profylaktickém období a v období bez profylaxe.

	Pacienti s kolorektálním karcinomem		
	Hereditární trombofilie +	Hereditární trombofilie -	p -hodnota*
Profylaktické období (0-28. den)			
TEN	0 (0.0 %)	3 (1.6 %)	0.734
HŽT	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	-#
PE	0 (0.0 %)	3 (1.6 %)	0.734
Post-profylaktické období (2.-12. měsíc)			
TEN	3 (7.5 %)	10 (2.7 %)	0.124
HŽT	3 (7.5 %)	6 (1.6 %)	0.048
PE	0 (0.0 %)	4 (1.1 %)	0.662

Poznámky: * - p-hodnota chi-square testu; # – nelze statisticky zhodnotit.

Korelace RAM-ČSTH a laboratorních markerů trombogeneze

U pacientů s benigním onemocněním byla prokázána pozitivní korelace mezi RAM a TT, Fbg, D-dimer a negativní korelace mezi RAM a AT III.

Tab. 7 – Korelace RAM a laboratorních markerů trombogeneze u pacientů s benigním onemocněním.

		Fbg ¹	Fbg ²	Fbg ³	D dimer ¹	D dimer ²	D dimer ³
RAM	r _s	,272	,263	,326	,220	,231	,355
	p	<0,001	<0,001	<0,001	0,001	0,001	<0,001
		TT ¹	TT ²	TT ³	AT III ¹	AT III ²	AT III ³
RAM	r _s	,203	,258	,201	-,168	-,242	-,184
	p	0,003	<0,001	0,005	0,014	0,001	0,010

U pacientů s kolorektálním karcinomem nebyla verifikována systematická korelace RAM s žádným z laboratorních markerů trombogeneze.

Výskyt TEN a prediktivní význam D-dimeru

U pacientů s kolorektálním karcinomem jsem porovnal prevalenci TEN mezi skupinou pacientů s nízkými hodnotami D-dimeru (< 380 µg/l) a vysokými hodnotami D-dimeru (>380 µg/l) po ukončení farmakologické profylaxe.

Tab. 8 - Výskyt TEN u pacientů s kolorektálním karcinomem v závislosti na hodnotách D-dimerů po ukončení farmakologické profylaxe TEN.

Marker	Počet pacientů	Výskyt TEN	Prevalence TEN	p - hodnota
D-dimer ⁶ < 380 µg/l	110	2	1,8 %	< 0,001
D-dimer ⁶ >380 µg/l	51	8	15,7 %	

5. Diskuze

Hereditární rizikové faktory zahrnují trombofilní mutace, které způsobují hyperkoagulační stav. Jednotlivé trombofilní mutace jsou asociovány s různou výší rizika TEN, přičemž u konkrétní trombofilní mutace je riziko žilní trombózy ještě modifikováno genotypem. Mezi nejčastější vrozené trombofilní stavy patří mutace faktoru V Leiden (FVL) a mutace protrombinu G20210A. Prevalence rizikových alel těchto dvou trombofilních mutací je v české populaci 5,8 – 9,9 % a řádově převyšuje výskyt ostatních vrozených trombofilních stavů (Kvasnička T. et al., 2014). Riziko žilního tromboembolismu je u nositelů heterozygotní varianty předchozích mutací zvýšeno 3-7x, při současném výskytu obou mutací 20x a při homozygotní variantě VFL dokonce 80x.

V souboru pacientů s benigní diagnózou byl výskyt hereditárních trombofilií 8,3 % a prevalence TEN 0,5 % (1 pacient se symptomatickou HŽT). Jednalo se o pacienta se současnou mutací obou genů (FVL a protrombin G20210A) a tedy opravdu vysokým rizikem TEN. Při takto nízké prevalenci žilní trombózy nelze provést statistické zhodnocení vlivu trombofilních mutací na výskyt TEN v našem souboru pacientů s benigní diagnózou. Z takto nízké prevalence TEN však lze usuzovat na efektivitu profylaktického režimu a to u pacientů s/bez trombofilní mutace. Toto tvrzení podporuje i komparace laboratorních markerů trombogeneze pacientů s verifikovanou trombofilní mutací a pacientů bez hereditární trombofilie, která neprokázala statisticky významný rozdíl v žádném ze sledovaných markerů. Tincani (2005) sledoval ve své observační studii výskyt klinicky manifestní žilní trombózy u pacientů po laparoskopické operaci pro benigní onemocnění a neprokázal statisticky významný rozdíl v prevalenci symptomatické HŽT mezi skupinou pacientů s krátkým režimem profylaxe (3-4 dny během hospitalizace) a pacienty s dlouhým profylaktickým režimem (během hospitalizace + 7 dní po dimisi). V kontextu s nízkou prevalencí HŽT v našem souboru pacientů s benigní diagnózou lze podpořit doporučení tzv. krátkého režimu profylaxe TEN (pouze v průběhu hospitalizace) u pacientů po operaci pro cholecystolithiasu a břišní kýlu a to

bez ohledu na přítomnost dvou nejčastějších trombofilních mutací. Předoperační screening hereditární trombofilie se u těchto pacientů nezdá být opodstatněný.

Vliv hereditární trombofilie na výskyt TEN u pacientů s karcinomem pankreatu jsem se rozhodl nehodnotit pro vysokou úmrtnost v průběhu 12 měsíců dispenzarizace a tím i pravděpodobnému podhodnocení výskytu žilního tromboembolismu u těchto pacientů. Většina zemřelých pacientů s karcinomem pankreatu nebyla pitvána a tím nebyla verifikována příčina smrti, natož výskyt TEN.

Kumulativní (1-roční) prevalence TEN u pacientů s kolorektálním karcinomem byla v našem souboru 7,8 %. Riziko žilního tromboembolismu po operaci pro kolorektální karcinom je nejvyšší v prvních 180 dnech a postupně klesá v následujícím období 2 let (Alcalay A., et al., 2006). Přetrvávající zvýšené riziko TEN dokumentuje i relativně vysoká četnost žilních trombóz u pacientů po operaci pro kolorektální karcinom v období po ukončené hospitalizaci (Nelson D.W. et al., 2015, Alsubaie H. et al. 2015). Zavedení tzv. prodloužené (28 denní) farmakologické profylaxe žilního tromboembolismu vede ke snížení výskytu pooperační TEN. V našem souboru byl výskyt TEN v prvním období (0.-28.den) 1,5 %, zatímco v druhém období (2.-6.měsíc) 5,4 %. Tento rozdíl v prevalenci TEN v jednotlivých obdobích byl statisticky významný a míra relativního rizika výskytu TEN po ukončení farmakologické profylaxe byla OR = 3.82 (95%CI OR = 1.05-13.89). V druhém období došlo zásadnímu zvýšení zejména výskytu HŽT. Tento výsledek je v souladu s názorem, že farmakologická profylaxe LMWH je obecně účinnější ve snížení rizika HŽT než v redukci výskytu PE (Rasmussen M.S. et al., 2006).

Prevalence rizikových alel sledovaných trombofilních mutací byla v souboru pacientů s kolorektálním karcinomem 9,8 %. Výskyt TEN byl sice ve skupině pacientů s hereditární trombofilii mírně vyšší než u pacientů bez trombofilní mutace, ale bez statistické signifikance. Detailní zhodnocení kumulativní prevalence žilního tromboembolismu v období profylaxe a v období bez profylaxe ukázalo zvýšený výskyt HŽT u pacientů s hereditární trombofilii v tzv. post-profylaktickém období (1,6 % a 7,5 %; $p = 0,048$). Rozdíl v prevalenci HŽT mezi pacienty s trombofilní mutací

a pacienti bez hereditární trombofilie je třeba interpretovat zdrženlivě vzhledem k velikosti souboru a hraniční statistické signifikanci, přesto se lze domnívat, že vrozené trombofilní mutace mohou významně přispívat ke zvýšenému riziku TEN po ukončení farmakologické profylaxe.

U všech pacientů bylo zhodnoceno riziko TEN dle testovaného RAM-ČSTH a dle již validovaného Caprinioho RAM. K ověření rozdílnosti rizika žilního tromboembolismu pacientů s benigním onemocněním a pacientů s maligním onemocněním jsem použil již validovaný Caprinioho RAM. Caprinioho RAM byl validován na souboru více než 8 tisíc pacientů (Bahl V. et al., 2010). Statistická komparace potvrdila signifikantní rozdíl dosaženého skóre rizika TEN v porovnávaných souborech pacientů (Tab. 1). Taktéž při použití RAM-ČSTH jsem prokázal rozdílné hodnoty skóre rizika TEN pro pacienty s benigním onemocněním, pacienty s kolorektálním karcinomem a pacienty s karcinomem pankreatu (Tab. 1). Všichni pacienti s maligním onemocněním splňovali kritéria RAM pro zařazení do skupiny s vysokým rizikem TEN podle obou skórovacích systémů (Caprinioho RAM ≥ 5 bod; RAM-ČSTH ≥ 3 body). Stratifikace rizika TEN dle RAM-ČSTH a z toho vyplývající doporučení způsobu profylaxe žilní trombózy vypracované Českou společností pro trombózu a hemostázu se ukázala jako efektivní.

U pacientů s benigním onemocněním byla prokázána pozitivní korelace mezi RAM skóre a předoperačními i pooperačními hodnotami D-dimeru, TT, Fbg, a negativní korelace mezi RAM skóre a předoperačními i pooperačními hodnotami AT III. Tyto korelace podporují tvrzení o schopnosti účinně předoperačně stanovit riziko TEN u pacientů před nekomplikovanou operací na základě vyhodnocení RAM. U pacientů s kolorektálním karcinomem jsem neprokázal systematickou korelaci RAM s žádným ze sledovaných laboratorních markerů trombogeneze. Výše rizika TEN a tím i hodnoty biomarkerů trombogeneze s po operaci u těchto pacientů dynamicky mění v závislosti na pooperačním průběhu. Předoperačně stanovené riziko TEN dle RAM pak logicky nemusí korelovat s laboratorními markery trombogeneze při komplikovaném pooperačním průběhu. Jako perspektivní se jeví spíše využití laboratorních markerů trombogeneze v predikci vysokého rizika TEN v pooperačním období

(Stender M.T. et al., 2009, Thaler J. et al., 2012). Při vyhodnocení prediktivního významu D-dimeru měli pacienti s vyššími hodnotami D-dimeru po ukončení farmakologické profylaxe TEN statisticky významně vyšší výskyt žilního tromboembolismu v následujícím post-profylaktickém období (2.- 6. měsíc po operaci) při srovnání s pacienty s nízkými hodnotami D-dimeru (15,7 % a 1,8 %; $p < 0,001$) (Tab. 8).

6. Závěr

Závěr k hypotéze č. 1

Při souhrnném zhodnocení prevalence TEN u pacientů po operaci pro kolorektální karcinom jsem ve skupině pacientů s verifikovanou hereditární trombofilií neprokázal vyšší výskyt TEN v průběhu 12 měsíčního sledování. Detailní analýza prevalence HŽT a PE však odhalila vyšší výskyt HŽT u pacientů s trombofilní mutací v období po ukončení farmakologické profylaxe.

Závěr k hypotéze č. 2

U pacientů s benigním onemocněním i u pacientů s kolorektálním karcinomem jsem neprokázal statisticky signifikantní rozdíl ve výši sledovaných laboratorních markerů trombogeneze při srovnání pacientů s prokázanou hereditární trombofilií a pacientů bez vrozené trombofilní mutace.

Závěr k hypotéze č. 3

Na základě zhodnocení předoperačního rizika TEN dle RAM-ČSTH jsem provedl stratifikaci pacientů s benigní i maligní diagnózou. Průměrné hodnoty RAM skóre se lišily mezi pacienty s benigní a maligní diagnózou. Hodnocení i průměrné skóre dle RAM-ČSTH korelovalo s hodnocením a průměrným skóre dle Caprinioho RAM.

Závěr k hypotéze č. 4

Všichni pacienti s kolorektálním karcinomem i všichni pacienti s karcinomem pankreatu splnili kritéria vysokého rizika TEN podle RAM-ČSTH i podle Capriniho RAM.

Závěr k hypotéze č. 5

Korelaci mezi RAM skóre a konkrétními laboratorními biomarkery trombogeneze byla jednoznačně prokázána u pacientů s benigním onemocněním. U pacientů s maligním onemocněním žádný ze sledovaných laboratorních markerů trombogeneze systematicky nekoreloval v pooperačním období s předoperačně predikovaným rizikem TEN dle RAM. Aktuální výše rizika TEN (a tím i laboratorních markerů trombogeneze) je u těchto pacientů v pooperačním období modifikována komplikovaným průběhem a nelze ji vždy predikovat. Ve smyslu predikce TEN se jeví jako perspektivní spíše vyšetření laboratorních markerů trombogeneze, což dokumentují i předchozí výsledky.

Závěrečný souhrn

Na získaném souboru pacientů se podařilo validovat skórovací systém RAM-ČSTH a ověřit tak jeho schopnost účinně identifikovat a stratifikovat riziko TEN u chirurgických pacientů. Prezentované výsledky naznačují, že průkaz vrozené trombofilní mutace umožňuje identifikovat pacienty s vysokým rizikem TEN a to konkrétně pacienty vysokým rizikem HŽT v období po ukončení farmakologické profylaxe. Jako potenciální laboratorní biomarker zvýšeného rizika TEN po ukončení farmakologické profylaxe byl vyhodnocen D-dimer, konkrétně jeho vyšetření po ukončení podávání profylaxe LMWH. Tyto závěry by bylo vhodné ještě validovat na větším souboru pacientů.

7. Použitá literatura

1. ALCALAY, Allison, et al. Venous thromboembolism in patients with colorectal cancer: incidence and effect on survival. *Journal of Clinical Oncology*. 2006, **24**(7), 1112-1118. ISSN 0732-183X.
2. ALSUBAIE, Hamad et al. Diagnosis of VTE postdischarge for major abdominal and pelvic oncologic surgery: implications for a change in practice. *Canadian Journal of Surgery*. 2015, **58**(5), 305-311. ISSN 0008-428X.
3. BAHL, Vinita, et al. A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method. *Annals of Surgery*. 2010, **251**(2), 344-350. ISSN 0003-4932.
4. COHEN, Alexander T, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet*. 2008, **371**(9610), 387-394. ISSN 0140-6736.
5. NELSON, Daniel W, Vlad V SIMIANU, Amir L BASTAWROUS, et al. Thromboembolic Complications and Prophylaxis Patterns in Colorectal Surgery. *JAMA Surgery* . 2015, **150**(8), 712-712. ISSN 2168-6254.
6. GEERTS, William H, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008, **133**(6), 381-453. ISSN 0012-3692.
7. GOULD, Michael K. et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practise Guidelines. *Chest*. 2012, **141**(2), 227S – 277S. ISSN 0012-3692.
8. KVASNIČKA, Tomáš et al. The frequencies of six important thrombophilic mutations in a population of the Czech Republic. *Physiological research*. 2014, **63**(2), 245-253. ISSN 1802-9973.

9. MISMETTI, Patrick, et al. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *British Journal of Surgery*. 2001, **88**, 913–930. ISSN 0007-1323.
10. MUKHERJEE, Debraj, et al. Postoperative venous thromboembolism rates vary significantly after different types of major abdominal operations. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2008, **12**(11), 2015-22. ISSN 1091-255X.
11. RASMUSSEN, Morten Schnack et al. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomized open-label study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006, **4**(11), 2384-2390. ISSN 1538-7933.
12. STENDER, Mogens T, et al. Preoperative Plasma D-Dimer Is a Predictor of Postoperative Deep Venous Thrombosis in Colorectal Cancer Patients: A Clinical, Prospective Cohort Study with One-Year Follow-Up. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2009, **52**(3), 446-451. ISSN 0012-3706.
13. THALER, Johannes et al. Microparticle-associated tissue factor activity, venous thromboembolism and mortality in pancreatic, gastric, colorectal and brain cancer patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012, **10**(7), 1363-1370. ISSN 1538-7933.
14. TINCANI, Enrico, et al. Video laparoscopic surgery: is out-of-hospital thromboprophylaxis necessary? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005, **3**(2), 216-220. ISSN 1538-7933.

8. Seznam publikací

Seznam publikací ve vztahu k disertační práci

a) publikace s IF

1. ULRYCH, Jan, Tomas KVASNICKA, Vladimir FRYBA, et al. 28 day post-operative persisted hypercoagulability after surgery for benign diseases: a prospective cohort study. *BMC Surgery*. 2016, **16**(-), 16. ISSN 1471-2482. **IF 1,397**

2. KVASNICKA, Tomáš, Jaroslava HÁJKOVÁ, Petra BOBČÍKOVÁ, et al. The frequencies of six important thrombophilic mutations in a population of the Czech Republic. *Physiological research*. 2014, **63**(2), 245-253. ISSN 1802-9973. **IF 1,487**

b) publikace bez IF

1. KVASNICKA, Tomáš, Jan ULRYCH, Jan KVASNICKA, Ivana MALÍKOVÁ a Petra BOBČÍKOVÁ. Aterotrombóza a žilní tromboembolismus, společné mechanismy. *Postgraduální medicína. Interna*. 2012, **14**(Příloha 4), 18-23. ISSN 1212-4184.

Seznam publikací bez vztahu k disertační práci

a) publikace s IF

1. SARTELLI, Massimo, Fausto CATENA, Luca ANSALONI, et al. WSES Guidelines for the management of acute left sided colonic diverticulitis in the emergency setting. *World journal of emergency surgery WJES*. 2016, **11**(-), 37. ISSN 1749-7922. **IF 1,473**

2. SARTELLI, Massimo, Dieter G WEBER, Etienne RUPPÉ, et al. Antimicrobials: a global alliance for optimizing their rational use in intra-abdominal infections (AGORA). *World journal of emergency surgery WJES*. 2016, **11**(-), 33. ISSN 1749-7922. **IF 1,473**

3. ULRYCH, Jan, Vladimír FRYBA, Helena SKALOVA, Zdeněk KRŠKA, Tomas KRECHLER a David ZOGALA. Premalignant and malignant lesions of the heterotopic pancreas in the esophagus: a case report and review of the literature. *Journal of gastrointestinal and liver diseases JGLD*. 2015, **24**(2), 235-9. ISSN 1842-1121. **IF 2,202**
4. SARTELLI, Massimo, Frederick A MOORE, Luca ANSALONI, et al. A proposal for a CT driven classification of left colon acute diverticulitis. *World journal of emergency surgery WJES*. 2015, **10**(-), 3. ISSN 1749-7922. **IF 1,473**
5. SARTELLI, Massimo, Fikri M ABU-ZIDAN, Luca ANSALONI, et al. The role of the open abdomen procedure in managing severe abdominal sepsis: WSES position paper. *World journal of emergency surgery WJES*. 2015, **10**(-), 35. ISSN 1749-7922. **IF 1,473**
6. SARTELLI, Massimo, Fikri M ABU-ZIDAN, Fausto CATENA, et al. Global validation of the WSES Sepsis Severity Score for patients with complicated intra-abdominal infections: a prospective multicentre study (WISS Study). *World journal of emergency surgery WJES*. 2015, **10**(-), 61. ISSN 1749-7922. **IF 1,473**

b) seznam publikací bez IF

1. GÜRLICH, Robert, Václava ADÁMKOVÁ, Jan ULRYCH, Helena BRODSKÁ, Václav JANÍK, Jaroslav LINDNER a Eduard HAVEL. Infekce kůže a měkkých tkání. *Rozhledy v chirurgii*. 2016, **95**(4), 141-146. ISSN 0035-9351.
2. KRŠKA, Zdeněk, Jan ŠVÁB, David HOSKOVEC a Jan ULRYCH. Pancreatic cancer diagnostics and treatment - current state. *Prague medical report*. 2015, **116**(4), 253-267. ISSN 1214-6994.
3. FRÝBA, Vladimír, Jan ULRYCH, Zdeněk KRŠKA a Josef HOŘEJŠ. Možnosti paliativní chirurgické léčby pokročilého karcinomu pankreatu. *Klinická onkologie*. 2015, **28**(Supplementum 1), 102. ISSN 0862-495x.
4. GÜRLICH, Robert, Václava ADÁMKOVÁ, Jan ULRYCH, et al. Základní principy diagnostiky a léčby sekundární peritonitidy – doporučení odborníků s podporou SIS. *Rozhledy v chirurgii*. 2014, **93**(6), 334-352. ISSN 0035-9351.

5. KRECHLER, Tomáš, Jan ULRYCH, Miloš DVOŘÁK, David HOSKOVEC, Jaroslav MACÁŠEK, Tomislav ŠVESTKA a Josef HOŘEJŠ. Cystické nádory pankreatu – naše zkušenosti. *Vnitřní lékařství*. 2013, **59**(7), 572-577. ISSN 0042-773x.
6. VÁVROVÁ, Lucie, Jana KODYDKOVÁ, Jaroslav MACÁŠEK, Jan ULRYCH a Aleš ŽÁK. Oxidační stres v průběhu akutní pankreatitidy. *Klinická biochemie a metabolismus*. 2012, **20**(3), 188-193. ISSN 1210-7921.
7. ULRYCH, Jan a Zdeněk KRŠKA. Idiopatické střevní záněty – vývoj chirurgické léčby. *Rozhledy v chirurgii*. 2012, **91**(10), 539-544. ISSN 0035-9351.
8. KRŠKA, Zdeněk, Jan ŠVÁB a Jan ULRYCH. Vývoj operativy onemocnění jater a žlučových cest. *Rozhledy v chirurgii*. 2012, **91**(9), 464-468. ISSN 0035-9351.
9. ULRYCH, Jan. Posuny indikací k výkonům na slezině u maligních onemocnění. *Časopis lékařů českých*. 2012, **151**(4), 215-216. ISSN 0008-7335.
10. KRECHLER, Tomáš, Josef HOŘEJŠ, Jan ULRYCH, Miroslav ZEMAN, Jaroslav MACÁŠEK, Jaroslava DUŠKOVÁ a Aleš ŽÁK. Současný stav diagnostiky karcinomu pankreatu. *Časopis lékařů českých*. 2011, **150**(11), 587-593. ISSN 0008-7335.
11. KONÍŘOVÁ, Eva, Marek TRNĚNÝ, Jan ULRYCH, Petr CIESLAR a Josef KARBAN. Splenektomie v terapii ITP. *Transfuze a hematologie dnes*. 2010, **16**(Suppl. 2), 102. ISSN 1213-5763.
12. KRŠKA, Zdeněk, Jan ŠVÁB, Dušan SCHMIDT a Jan ULRYCH. Laparoskopická chirurgie ve vysokém věku. *Časopis lékařů českých*. 2008, **147**(9), 482-486. ISSN 0008-7335.
13. ŠVÁB, Jan, Jan ULRYCH, Zdeněk KRŠKA, Mojmir KASALICKÝ, Josef HOŘEJŠ, Jana ČERVENKOVÁ, Aleš ŽÁK a Eva KOTRLÍKOVÁ. Pankreatická nekróza - léčebné možnosti: rozbor sestav nemocných z 1. chirurgické kliniky a jednotky intenzivní péče 1. LF UK a VFN v Praze z let 2002 - 2006. *Bulletin HPB*. 2007, **15**(1), 24-29. ISSN 1210-6755.