

Trombofilní stavy: význam pro prevenci a léčbu žilního tromboembolizmu

H. Poul, P. Kessler

Oddělení hematologie a transfuziologie nemocnice Pelhřimov, přednosta prim. MUDr. Petr Kessler

Souhrn: Trombofilní stavy jsou vrozené nebo získané poruchy hemostázy, patofyziologicky a statisticky asociované se zvýšeným rizikem trombózy. Jejich nejvýznamnější klinickou manifestací je žilní tromboembolizmus. U více než 50 % osob s neprovokovanou trombózou nacházíme některou ze známých trombofilií. Osoby s vrozenými trombofiliemi mají proti osobám bez trombofilie především zvýšené riziko prvního tromboembolického příhody, zatímco vliv geneticky podmíněných trombofilních stavů na rekurenci není tak zřejmý. U pacientů s idiopatickou trombózou je riziko recidivy 7–10 % za rok i při absenci známých trombofilií. Riziko rekurentní příhody je ovlivněno řadou dalších faktorů (přetrvávající nebo nezjištěný vyvolávající faktor, proximální trombóza a plicní embolie, neúplná rekanalizace trombotizované cévy, přítomnost některých trombofilií, vysoká hladina D-dimerů po vysazení antikoagulační léčby). Jejich identifikace a následná monitorace má rozhodující význam pro optimální volbu léčby a délku jejího podávání v sekundární prevenci žilního tromboembolizmu. V primární prevenci žilní trombózy je důležitá znalost obecných provokujících faktorů a konkrétních rizik daného pacienta, což znamená i včasné vyšetření trombofilních stavů u pacientů, kteří z jejich identifikace mají prospěch, pokud mají aspoň středně vysokou pravděpodobnost záchytu. Paušální dlouhodobá profylaxe u dosud asymptomatických nosičů vrozených trombofilií není indikována vzhledem k možným komplikacím antikoagulační léčby. Ženy s trombofilními poruchami mají zvýšené riziko tromboembolické příhody při užívání hormonální antikoncepce, během gravidity a je u nich vyšší výskyt komplikací těhotenství souvisejících s poruchami průtoku krve v placentárním řečišti.

Klíčová slova: trombofilie – žilní tromboembolizmus – profylaxe trombózy – rekurence trombózy – gravidita

Thrombophilic states: their relevance in prevention and treatment of venous thromboembolism

Summary: Thrombophilic states are congenital or acquired haemostasis disorders with pathophysiological and statistical association to increased risk of thrombosis. Venous thromboembolism is their most important clinical manifestation. More than 50 % of patients with unprovoked thrombosis have one of the known thrombophilias. Patients with congenital thrombophilias have, in comparison to those without thrombophilia, increased risk of the first thromboembolic event, while the impact of genetically defined thrombophilic states on recurrence is less evident. The risk of recurrence in patients with idiopathic thrombosis is 7–10 % per year even in the absence of a known thrombophilia. The risk of recurrent event is affected by a range of other factors (persisting or undiagnosed precipitating factor, proximal thrombosis and pulmonary embolism, incomplete recanalization, vessel thrombosis, presence of some thrombophilias, high D-dimer levels after anticoagulant therapy discontinuation). Identification and subsequent monitoring of these factors is crucial for optimal selection of the treatment to be used as a secondary prevention of venous thromboembolism and its duration. Primary prevention of venous thromboembolism requires good knowledge of general precipitating factors as well as the specific risks in each patient and thus also means an early investigation of thrombophilic states in patients who will benefit from their identification and in whom there is at least medium probability of their identification. Universal long-term prevention in so far asymptomatic carriers of congenital thrombophilias is not indicated considering the potential complications of anticoagulant treatment. Women with thrombophilic disorders have an increased risk of thromboembolic event if using hormonal contraception and during pregnancy. They also have an increased risk of pregnancy complications related to placental circulation blood flow disorders.

Key words: thrombophilia – venous thromboembolism – thrombosis prophylaxis – recurrent thrombosis – gravidity

Trombofilie – definice, rozdělení a prevalence

Žilním tromboembolizmem (tromboembolickou nemocí) rozumíme hlubokou žilní trombózu, plicní embolii nebo jejich kombinaci. K trombóze dochází při nerovnováze mezi prokoagulačními, antikoagulačními a fibrinolytickými procesy. Individuální riziko tromboembolické nemoci (TEN) je výsledkem interakcí vrozených a zís-

kaných, trvalých či dočasných tromboenních faktorů [1].

Za trombofilní stav – trombofilii – považujeme zvýšenou náchylnost ke vzniku trombózy. Může být vrozená, získaná či kombinované etiologie. O trombofilním pacientovi hovoříme při trombotických příhodách v žilním řečišti do 45 let věku, při rekurentním žilním tromboembolizmu, při žilním tromboembolizmu a současně pozitivní rodinné

anamnéze, při trombóze v atypické lokalizaci a u žen rovněž při opakovaných časných spontánních potratech, pozdní ztrátě plodu či porodu mrtvého plodu. Některou z dosud známých trombofilií prokazujeme u 40–60 % pacientů s neprovokovanou TEN [2].

K dosud známým klinicky významným vrozeným trombofiliím patří:

1. rezistence k aktivovanému proteinu C (APC rezistence), způsobená mutací

Tab. 1. Prevalence některých trombofilií v kavkazské populaci a u pacientů s TEN.

Trombofilie	Prevalence v kavkazské populaci	Prevalence u pacientů s TEN
zvýšená hladina f. VIII	11 %	25 %
mutace f. V Leiden	4,8 %	20 %
hyperhomocysteinemie	4,8 %	10 %
mutace protrombinu 20210A	2,7 %	7,1 %
deficit proteinu S	0,7 %	2,3 %
deficit proteinu C	0,3 %	3,7 %
deficit antitrombinu	0,2 %	3,0 %

- f. V, především mutací G1691A – f. V Leiden (FVL), dále f. V Cambridge atd.
- mutace protrombinu G20210A (PGM)
 - deficit antikoagulačních faktorů: proteinu C, proteinu S, antitrombinu
 - dysfibrinogenemie
 - homozygotní homocystinurie
 - sticky platelet syndrom
 - raritní: deficit trombomodulinu, TFPI, plasminogenu

Mezi významné získané trombofilní stavy patří: antifosfolipidový syndrom, myeloproliferativní onemocnění a ostatní trombocytemie, stav po prodělané trombóze, malignita, srdeční nedostatečnost NYHA III a IV, závažné respirační onemocnění, autoimunitní choroby, gravidita a šestinedělí, léčba estrogeny, gestageny a antiestrogeny, paroxysmální noční hemoglobinurie, APC rezistence nezpůsobená mutací f. V, nefrotický syndrom, chronické střevní záněty, obezita, kouření, varixy

DK, paréza končetin. Riziko trombózy se významně zvyšuje s věkem.

Za významné trombofilie smíšené etiologie považujeme:

- zvýšenou hladinu faktoru VIII, podmíněnou jednak geneticky (např. asociovanou s krevní skupinou jinou než 0), jednak reaktivním zvýšením (protein akutní fáze)
- hyperhomocysteinemii, jež může být spolupodmíněna mutací MTHFR C677T či A1298C, dalšími mutacemi a nedostatkem vitaminů B₆, B₁₂ či kyseliny listové
- zvýšenou hladinu fibrinogenu
- zvýšenou hladinu f. IX

Prevalence nejvýznamnějších geneticky podmíněných trombofilních poruch (FVL a PGM) se výrazně liší u jednotlivých etnik. Vzácně se vyskytují u Afričanů a Asiatů, frekventovanější jsou u kavkazské populace s maximem výskytu mutace FVL ve Skandinávii. Prevalenci některých trombofilií v kavkazské populaci a u pacientů s TEN shrnuje tab. 1 [3–11].

Trombofilie – relativní riziko první a rekurentní ataky žilního tromboembolizmu

Stanovení rizika první ataky TEN a její rekurence u jednotlivých trombofilních stavů má zásadní význam pro naše rozhodování o screeningu trombofilií, o tromboprophylaxi v rizikových situacích a o optimální délce antikoagulační léčby po proběhlé trombotické události.

Relativní riziko (RR) první epizody TEN se pohybuje v rozmezí 2–11 u jednotlivých trombofilních stavů, je vyšší u homozygotních nosičů mutací oproti heterozygotům a u spojitých proměnných, např. u faktoru VIII či antifosfolipidových protilátek, je závislé na hladině či titru trombofilního faktoru. Pacienti s kombinovanou trombofilií mají vyšší relativní riziko první ataky TEN než pacienti s jednou trombofilií. Výpočet relativního rizika vychází z rodinných a populačních case-control studií. Relativní riziko je vztaženo k základnímu riziku první ataky TEN v populaci, které je u západní populace 2–3 : 1 000 ročně a roste s přibývajícím věkem [12]. Nejvyšší RR první ataky TEN mají pacienti s deficitem antitrombinu I. typu, pravděpodobnost výskytu je u nich 6–7krát vyšší oproti nosičům heterozygotní mutace FVL. Relativní riziko první tromboembolické příhody u pacientů s některými vrozenými trombofilními stavy shrnuje tab. 2 [7,13–16]. Relativní riziko první žilní trombózy u některých dalších trombofilií je uvedeno v tab. 3 [17–23].

Tab. 2. Relativní riziko první tromboembolické příhody u pacientů s některými vrozenými trombofilními stavy.

Trombofilie	Relativní riziko
deficience antitrombinu	8–10
deficience antitrombinu I. typ	25–50
deficience proteinu C	7–10
deficience proteinu S	8–10
heterozygotní f. V Leiden	3–7
homozygotní f. V Leiden	80
heterozygotní protrombin 20210A	3

Tab. 3. Relativní riziko první žilní trombózy u některých dalších trombofilií.

Trombofilie	Relativní riziko
zvýšená aktivita f. VIII	2–11
zvýšená aktivita f. IX	2–3
zvýšená hladina f. XI	2
hyperhomocysteinemie	2,5–4
antifosfolipidové protilátky celkem	1,6
antifosfolipidové protilátky – vysoký titr	3,2
lupus antikoagulans	11
malignita	6,7

Riziko recidivy TEN po ukončení antikoagulační léčby není zanedbatelné a pohybuje se kolem 10% v 1. roce po ukončení terapie, přičemž 2/3 případů recidiv proběhnou v prvních 2 letech po vysazení léčby [24]. Riziko je minimální u pacienta se známým dočasným, tč. již nepřítomným vnějším vyvolávajícím momentem příhody, oproti 30% riziku rekurence v následujících 5 letech u pacientů s neprovokovanou TEN po ukončení antikoagulace. Mezi rizikové faktory rekurence patří mužské pohlaví, aktivní nádorové onemocnění, stav po transplantaci ledviny, manifestace TEN jako proximální flebotrombózy či plicní embolie, rekurentní žilní trombóza, arteriální hypertenze, homozygotní mutace faktoru V Leiden (FVL), deficit antitrombinu, deficit proteinu C, deficit proteinu S, zvýšená hladina f. VIII a současný výskyt 2 a více trombofilních faktorů. Oproti tomu věk, distální flebotrombóza, obezita, diabetes, hypercholesterolemie, kouření, pozitivní rodinná anamnéza TEN ani přítomnost trombofilie s výjimkou výše uvedených trombofilii nezvyšují riziko rekurence TEN [24–28].

Při hledání dat o relativním riziku rekurence TEN po ukončení antikoagulační léčby u jednotlivých trombofilii narazíme na řadu vzájemně nepřilíš korelujících dat, což je podmíněno heterogenitou populací zahrnutých do studií. V roce 2007 byla publikována italská prospektivní studie zahrnující 1 626 pacientů po 1. atace neprovokované hluboké žilní trombózy či plicní embolie s maximální dobou sledování 10 let od události. Medián sledování pacientů byl 50 měsíců a rekurentní tromboembolická událost se vyskytla u 22,9% pacientů. Kumulativní incidence rekurentní TEN v prvním roce činila 11% a RR rekurentní TEN bylo 2,3. Studie potvrdila, že potenciujícími rizikovými faktory rekurence TEN po první neprovokované atace jsou přítomnost trombofilie, klinická manifestace primární flebotrombózy, kratší doba antikoagulační terapie a vyšší věk [29]. Validní data

Tab. 4. Relativní riziko rekurence žilního tromboembolizmu po první dokumentované atace u jednotlivých trombofilii.

Rizikový faktor	Relativní riziko rekurence TEN
deficience antitrombinu, proteinu C, proteinu S	2,5
heterozygotní mutace f. V Leiden	1,4
heterozygotní mutace protrombinu G20210A	1,2
zvýšená aktivita f. VIII	2,76–11
hyperhomocysteinemie	2,6–3,1
antifosfolipidový syndrom	2–9
idiopatická TEN	2,4
perzistující zvýšená hladina D-dimerů	2,3
antikoagulační léčba kratší než 6 měsíců	1,39
reziduální trombóza	2,9

vycházející z italské prospektivní studie zahrnující 599 pacientů [30] a britské prospektivní studie s 570 sledovanými pacienty prokázala RR rekurence TEN 1,78 u pacientů s některou z dosud známých trombofilii [31] a RR rekurence TEN u pacientů se sníženou hladinou antitrombinu, proteinu C a proteinu S 2,59, 1,84 a 1,00 [30]. Několik prospektivních studií se zabývalo sledováním nosičů mutace f. V Leiden v období 1–6 let po 1. proběhlé trombotické epizodě a prokázalo mírné zvýšení rizika rekurence TEN u heterozygotů s kalkulovaným RR 1,4 [32–35]. Srbská retrospektivní studie stanovila RR rekurence u heterozygotů FVL na 1,67 [36]. V italské metaanalýze prospektivních studií celkem zahrnujících přes 3 000 pacientů bylo RR rekurence po 1. prodělané atace TEN u nosičů heterozygotní mutace FVL 1,39 a pro nosiče heterozygotní mutace protrombinu G20210A 1,20 [37], obdobné relativní riziko pro heterozygotní nosiče mutace PGM bylo zjištěno dalšími 4 studiemi [30,32,38–40].

Pacienti s hyperhomocysteinemií mají RR rekurence TEN 2–3 [41,42]. Nejvyšší RR rekurence žilního tromboembolizmu mají homozygotní nosiči mutací f. V Leiden či protrombinu G20210A a pacienti se zvýšenou hladinou faktoru VIII [18,43,44], kde se RR v jednotlivých studiích pohybuje mezi 6 a 11. V rakouské prospektivní studii z roku 2008 činila u pacientů se zvýšenou hladinou faktoru VIII rekurence

TEN v prvních 2 letech po ukončení AK terapie 30% a ve starší rakouské studii zahrnující 360 pacientů činilo RR rekurence TEN 6,7 u pacientů s hladinou faktoru VIII nad 90. percentilem [43,45]. Výrazně zvýšené riziko recidivy žilního tromboembolizmu je prokázáno i u pacientů s přítomností antifosfolipidových protilátek či lupus antikoagulans, kde RR rekurence činí 2–9 [46–48].

Relativní riziko rekurence žilního tromboembolizmu po první dokumentované atace u jednotlivých trombofilii shrnuje tab. 4 [18,29–50].

Provokující faktory žilní tromboembolické nemoci

Žilní tromboembolická nemoc je vždy důsledkem multifaktoriálního působení. Kromě výše uvedených vrozených či smíšených trombofilii je známa celá řada provokujících faktorů žilního tromboembolizmu. Podle jejich trombogenního potenciálu je dělíme na silné provokující faktory, které vzhledem k vysokému riziku TEN vyžadují paušální farmakologickou profylaxi trombózy, a ostatní provokující faktory, jež představují střední riziko trombózy a u kterých je druh profylaxe nutno zvažovat individuálně dle přítomnosti dalších rizikových faktorů trombózy.

Mezi silné provokující faktory řadíme:

1. Operace – zejména velké kostní operace, onkologická a hrudní chirurgie, chirurgické výkony spojené s léč-

bou obezity, patří sem i abdominální chirurgie s výjimkou miniinvasivních technik [51–53].

2. Úrazy – zvláště polytraumata, poranění dolních končetin a pánve, míšní poranění [38,52].
3. Imobilizace ve spojení s dalšími faktory, jako jsou paréza končetin, trauma, sepse, malignita, srdeční či respirační nedostatečnost, anamnéza TEN, střevní zánětlivé onemocnění [53–56].
4. Některé chemoterapeutické režimy, převážně obsahující kombinaci vysokodávkovaných kortikoidů, antracyklinů, thalidomidu nebo lenalidomidu u některých nádorů (zejména u mnohočetného myelomu) [55,57–59].

K ostatním provokujícím faktorům patří: sádrová fixace dolních končetin, imobilizace nad 72 hod, dlouhý let – long distance travel, dlouhodobě zavedený centrální žilní katétr, gravidita a šestinedělí, hormonální antikoncepce, estrogenní substituce, terapie antiestrogeny, terapie kortikoidy, celková anestezie, žilní městky dolních končetin, obezita, infekce [53].

Rizikové faktory rekurence žilního tromboembolizmu

Při rozhodování o délce profylaktické léčby u pacientů po prodělané trombóze má rozhodující význam znalost rizika rekurence tromboembolické příhody, neboť ani rizika spojená s antikoagulační léčbou nejsou zanedbatelná a závažné krvácení přímo související s antikoagulační léčbou se vyskytuje, v závislosti na komorbiditách, asi u 2 % nemocných ročně, ale byly dokumentovány i kohorty s až více než 10% rizikem ročního krvácení, což je obdobná incidence, jakou má recidiva TEN po první atace neprovokované TEN [49]. Ze známých trombofilí mají prokazatelně zvýšené riziko rekurence pacienti s deficitem antitrombinu, proteinů C a S, nosiči homozygotní mutace faktoru V Leiden, nosiči dvojitého heterozygotizmu, nemocní s an-

tifosfolipidovým syndromem, přetrvávající zvýšenou hladinou faktoru VIII a po paraneoplastické TEN [60]. Rizika rekurence TEN u známých trombofilí jsou uvedena výše. U 40 % pacientů s první atakou žilní trombózy se však nedaří prokázat žádnou z dosud známých vyvolávajících příčin.

Sama idiopatická trombotická příhoda je rizikovým faktorem rekurence tromboembolizmu [61–63] a má 3krát větší pravděpodobnost recidivy než trombóza provokovaná operačním zákrokem [64]. Zvýšené riziko rekurence je přítomno rovněž u pacientů s přetrvávajícím vyvolávajícím faktorem, např. systémovým onemocněním, pokračující hormonální terapií či mechanickou překážkou, a u pacientů s proximální lokalizací trombózy a současnou embolizací do plicnice [63, 64–68].

Výše uvedené stavy můžeme zařadit mezi primární rizikové faktory rekurence žilního tromboembolizmu, které jsou nám zpravidla známy již na počátku léčby pacienta. Tzv. druhotné rizikové faktory recidivy TEN detekujeme v době úvahy o ukončení antikoagulační léčby nebo až po vysazení antikoagulancia. Řadíme k nim UZ verifikovaný reziduální trombus v žilním řečišti a zvýšenou hladinu D-dimerů po ukončení antikoagulační léčby [69].

V prospektivní studii bylo prokázáno, že u 60 % pacientů se symptomatickou hlubokou žilní trombózou (HŽT) dochází po 1 roce k normalizaci ultrazvukového nálezu [70,71]. Riziko rekurence u pacientů, u nichž není zprůchodněna postižená vena do 6 měsíců od příhody, je 5krát vyšší než u pacientů s normalizací průtoku [60,68]. Jiná studie prokázala normalizaci nálezu na žilním řečišti po 3 letech od ataky u 78,3 % pacientů, bez signifikantního rozdílu mezi pacienty s trombofilí a pacienty bez známého trombofilního stavu. Nebyl rovněž prokázán rozdíl mezi pacienty s idiopatickou a provokovanou trombózou. Relativní riziko rekurence HŽT u pacientů s reziduální trombózou bylo 2,9 a 1/3 rekurentních příhod proběhla na kontrala-

terální končetině či jako embolizace do plicnice. Toto pozorování je v souladu s hypotézou, že reziduální trombus je odrazem přítomnosti hyperkoagulačního stavu, který se vedle mechanické obstrukce významně podílí na riziku rekurence.

Prospektivní studie na kohortě 599 pacientů prokázala u 37 % z nich elevaci D-dimerů 1 měsíc po ukončení antikoagulační léčby. Kumulativní riziko rekurence trombózy v prvních 2 letech po ukončení antikoagulační léčby bylo u pacientů po idiopatické tromboembolické příhodě s elevací D-dimerů 18 %, zatímco u těch, kteří měli normální hladinu D-dimerů, pouze 7 % [31]. Obdobné výsledky přinesla i rakouská studie, jež navíc prokázala přímou úměru mezi rizikem rekurence trombózy a zvýšením hladiny D-dimerů v séru [72]. Italská prospektivní studie z roku 2008 s 366 účastníky po idiopatické proximální flebotrombóze potvrdila zvýšenou hladinu D-dimerů jako rizikový faktor rekurence TEN v prvních 30 dnech po ukončení antikoagulační léčby [50]. Metaanalýza publikovaná v roce 2008 stanovila riziko rekurence tromboembolické nemoci u pacientů po první neprovokované flebotrombóze po minimálně 3 měsících antikoagulační léčby s normální hladinou D-dimerů na 3,5 % ročně, zatímco nemocní se zvýšenou hladinou D-dimerů mají riziko rekurence 8,9 % za rok [73]. Prokazatelně nižší je rovněž riziko rekurence TEN po ukončení antikoagulační léčby u pacientů se známou trombofilí, mají-li měsíc po vysazení antikoagulancií normální hladinu D-dimerů [24]. V současnosti se náš zájem zaměřuje na zhodnocení významu protrahované antikoagulační léčby pro pacienty se zvýšenou hladinou D-dimerů. U pacientů s idiopatickou trombózou se zvýšenou hladinou D-dimerů po ukončení antikoagulační léčby vede obnovení léčby warfarinem k významnému snížení složeného ukazatele (rekurence trombózy + velké krvácení) z 15 % na 2,9 % [74].

Trombofilie a těhotenství

Ženy mohou být vystaveny několika specifickým situacím se zvýšeným rizikem výskytu žilního tromboembolizmu. Mezi ně patří užívání hormonální antikoncepce, substituční terapie estrogeny, léčba antiestrogeny, těhotenství a šestinedělí. V těhotenství se trombotická příhoda může manifestovat nejen v žilním řečišti, ale často některou z následujících komplikací: samovolný potrat, porod mrtvého plodu, retardace intrauterinního růstu plodu, abrupce placenty a pre eklampsie. Během gravidity nacházíme pravidelně laboratorní známky hyperkoagulačního stavu [77–80] a jsou splněny všechny 3 podmínky Virchowovy trias – hormonálně podmíněné snížení žilního tonu a tlak zvětšené dělohy na pánevní žíly vede ke stáze, endoteliální dysfunkce v pánevním řečišti ze žilní hypertenze a hyperkoagulační stav navozený vzestupem hladiny několika prokoagulačních faktorů, snížením hladiny proteinu S, získanou rezistencí k aktivovanému proteinu C a poruchou fibrinolýzy. Zvýšená frekvence komplikací těhotenství u pacientek s antifosfolipidovým syndromem je známa více než 25 let. V roce 1993 byla prokázána rovněž u pacientek s hyperhomocysteinemií a od roku 1996 jsou opakovaně publikovány studie mapující výskyt výše uvedených komplikací gravidity u nosiček trombofilii [75–77,81].

Žilní tromboembolická příhoda postihuje 1 z 1 000 těhotných a plicní embolie je nejčastější příčinou úmrtí v těhotenství [83,84]. Riziko TEN je v graviditě vyšší 6–10krát a v průběhu šestinedělí až 60krát vyšší než u stejně starých netěhotných žen [85–87], přičemž pravděpodobnost výskytu TEN v graviditě stoupá u homozygotních nosiček mutace FVL 52krát a 31krát u nosiček homozygotní mutace PGM oproti zdravým kontrolám [87]. Italská studie zahrnující 119 žen po 1. epizodě žilního tromboembolizmu v těhotenství a 232 zdravých kontrol po minimálně jednom těhotenství stanovila RR TEN u heterozygotních nosiček FVL na 10,6, u heterozygotních nosiček PGM činilo RR 2,9 a pacientky

s deficitem antitrombinu, proteinu C či proteinu S měly společně RR 13,1 výskytu TEN v těhotenství [88]. Riziko výskytu trombózy je nejvyšší ve 3. trimestru těhotenství [87], ačkoliv dle dat ze španělského registru RIETE proběhne 40% atak TEN v 1. trimestru gravidity, a autoři analýzy proto apelují na nutnost profylaxe v indikovaných případech od počátku těhotenství [89]. Samostatným rizikovým faktorem pro vznik tromboembolické příhody během těhotenství je idiopatická trombóza v anamnéze nemocné, oproti nízkému riziku po provokované HŽT [90,92]. Pacientky nepostižené žádnou ze známých trombofilii s anamnézou neprovokované trombózy měly v kontrolované studii riziko výskytu tromboembolických komplikací v těhotenství 7,7%, zatímco trombofilní pacientky měly riziko 13% a kombinace proběhlé idiopatické TEN a přítomnosti trombofilie zvýšila riziko tromboembolických komplikací v těhotenství na 20% [91].

Skupinu gravidních vyžadujících zvláštní zřetel tvoří pacientky s přítomností antifosfolipidových protilátek. U této skupiny pacientek je velký rozptyl dat z jednotlivých studií podmíněný heterogenitou a nedostatečnou velikostí souborů. V jedné kontrolované studii byly nalezeny antifosfolipidové protilátky u 27% pacientek s tromboembolickou příhodou v graviditě oproti pouhým 3% v kontrolní skupině těhotných [99]. Přesný statistický význam hyperhomocysteinemie u TEN v graviditě nebyl zatím vyhodnocen. Hyperhomocysteinemie je však spolu se sníženou hladinou kyseliny listové v séru prokazatelně nezávislým rizikovým faktorem pro opakované předčasné ztráty plodu [100]. Toto riziko je ovlivnitelné podáváním kyseliny listové. Z těchto skutečností vychází doporučení suplementace folátem již prekoncepčně a v průběhu celé gravidity u pacientek s hyperhomocysteinemií. Toto doporučení platí i pro homozygotní nosičky mutace MTHFR C667T.

Ačkoliv trombofilie zvyšují relativní riziko trombózy v těhotenství, v do-

sud proběhlých prospektivních i několika retrospektivních studiích bylo prokázáno relativně nízké absolutní riziko u dosud asymptomatických pacientek s jednou trombofilii bez dalších rizikových faktorů [82,92,93,100]. Bylo však prokázáno výrazně zvýšené absolutní riziko u gravidních homozygotek a smíšených heterozygotek známých trombofilních stavů [92,94]. Při deficitu antitrombinu je absolutní riziko úměrné snížení hladiny [83,93]. Dalšími rizikovými faktory trombotických komplikací v těhotenství a šestinedělí jsou obezita, imobilizace, pokročilý věk matky, vícečetné těhotenství a císařský řez.

V současnosti máme k dispozici výsledky několika kontrolovaných studií, které prokazují pozitivní vliv terapie nízkomolekulárním heparinem (LMWH) na výsledek těhotenství u pacientek po jednom či opakovaných spontánních potratech [78]. Dle získaných dat lze kombinací nízké dávky aspirinu s heparinem dosáhnout nejlepších výsledků v prevenci předčasných ztrát plodu u trombofilních pacientek [101]. Je rovněž prokázána bezpečnost podávání LMWH gravidním pacientkám s idiopatickou TEN či symptomatickou trombofilii, se současným snížením incidence TEN [102].

Prevalenci jednotlivých trombofilii u pacientek s žilním tromboembolizmem v těhotenství, relativní riziko trombotických komplikací v těhotenství u trombofilních pacientek vztaženo k riziku netěhotných žen bez trombofilie a pravděpodobnost s těhotenstvím spojené TEN na 1 000 gravidit u jednotlivých trombofilii shrnuje tab. 5 [83,85,88,92–98].

Shrnutí – indikace vyšetření trombofilii, význam primární prevence žilního tromboembolizmu, význam sekundární prevence a doba jejího trvání, význam trombofilii v profylaxi komplikací v graviditě

Naše současné znalosti o výskytu, rekurenci a následcích žilního tromboembolizmu před lékaře staví několik otázek, které spolu vzájemně souvisejí

Tab. 5. Prevalence jednotlivých trombofilií u pacientek s žilním tromboembolizmem v těhotenství, relativní riziko trombotických komplikací v těhotenství u trombofilních pacientek vztaženo k riziku netěhotných žen bez trombofilie a pravděpodobnost s těhotenstvím spojené TEN na 1 000 gravidit u jednotlivých trombofilií.

Trombofilie	Prevalence u těhotných s TEN	OR TEN v těhotenství	Pravděpodobnost TEN/1 000 gravidit
mutace f. V Leiden heterozygotní	20–46	5–16	2–3
mutace f. V Leiden homozygotní	2–4	20–40	40
mutace protrombinu G20210A heterozygotní	6–26	3–15	3–5
dvojitá heterozygotní mutace FVL a PGM	7–9	9–107	10–50
deficit antitrombinu	1–19	7–64	4–333
deficit proteinu C	2–14	4–7	1–9
deficit proteinu S	1–12	2–3	1–3
zvýšená hladina f. VIII	18	4–5	2–3

Velké rozpětí u některých hodnot je podmíněno relativně malými soubory u některých trombofilií a různě nastavenými kritérii pro deficit.

a na něž často neexistuje jednoznačná odpověď. Jejich zodpovězení má ale zásadní význam pro indikaci optimálního vyšetřovacího postupu u konkrétního pacienta a volbu optimální terapie s přiměřenou délkou trvání.

Otázka první: U koho je indikováno vyšetření trombofilií?

Poslední roky jsou ve znamení nákladově efektivních studií hodnotících význam screeningu trombofilií. Výsledky všech se staví proti plošnému vyšetřování trombofilií [90]. Selektivní screening je indikován u pacientů s pozitivní osobní či rodinnou anamnézou TEN, ačkoliv toto vyšetření ve většině případů nemá u pacientů s akutní trombotickou příhodou vliv na délku antikoagulační léčby [103]. Jedinými, kdo jasně profitují z tohoto screeningu, jsou pacienti s antifosfolipidovými protilátkami, kteří mají prokazatelný benefit z protrahované antikoagulační léčby [103]. Další skupinou profitující z detekce event. trombofilního stavu jsou ženy s opakovanými komplikacemi těhotenství a ženy ve fertilním věku z trombofilních rodin před plánovaným těhotenstvím či hormonální terapií [90,104]. U žen po opakovaných časných spontánních potratech či nejasné pozdní ztrátě plodu je vždy nutné vyšetření antifosfolipidových protilátek [53].

Starší skórovací schéma sloužící k zhodnocení přínosnosti vyšetření trombofilií u konkrétního pacienta dobře ko-

reduje se závěry výše uvedených studií. Vyšetření považujeme za indikované, pokud pacient dosáhne alespoň 3 bodů (pravděpodobnost záchytu: vysoká 2 body, střední 1 bod, malá 0 bodů, praktický dopad: významný pro vyšetřovanou osobu 2 body, významný pro dosud nevyšetřovanou přímou příbuznou 1 bod, malý 0 bodů). Vysokou pravděpodobnost zachycení trombofilie mají pacienti s idiopatickou tromboembolickou příhodou před 45. rokem života, pacienti s opakovanou trombózou, s trombózou v atypické lokalizaci, s tepennou trombózou před 35. rokem života, s TEN a pozitivní rodinnou anamnézou, přímí příbuzní osob se známou trombofilií, ženy s výše uvedenými komplikacemi těhotenství. Střední pravděpodobnost záchytu nacházíme u pacientů s prodělanou TEN nesplňujících kritéria vysoké pravděpodobnosti, u přímých příbuzných osob s prodělanou trombózou a přímých příbuzných ostatních osob s vysokou pravděpodobností trombofilie.

Ze znalosti trombofilního stavu profitují pacienti, u nichž jeho event. přítomnost ovlivní způsob či délku tromboprofylaxe a ženy užívající či zvažující užívání hormonální antikoncepce, substituční terapii estrogenu a gravidní či plánující těhotenství.

Otázka druhá: U koho je indikována primární prevence TEN?

Hlavní zásadou, která musí být u profylaxe vždy splněna, je převažující benefit

pro pacienta nad event. riziky léčby. Riziko závažných krvácivých komplikací při léčbě kumariny dosahuje 2–10 % ročně, což je jedním z důvodů, proč u dosud asymptomatických nosičů trombofilií není indikována dlouhodobá antikoagulační léčba. Oproti tomu plicní embolie je nejčastější neočekávanou příčinou úmrtí u hospitalizovaných pacientů, z nichž má většina aspoň jeden rizikový faktor TEN a u celých 40 % hospitalizovaných jsou přítomny 3 a více rizikových faktorů TEN.

Cílem primární prevence je snížení rizika provokované trombózy. Farmakologická tromboprofylaxe, za niž považujeme podání nízkomolekulárního či nefrakcionovaného heparinu, event. pentasacharidu, nikoliv kyselinu acetylsalicylovou, je indikována u všech pacientů se silnými provokujícími faktory žilního tromboembolizmu. Těmi jsou:

1. operace splňující dle charakteru výkonu či vlastností pacienta parametry středního a vysokého rizika
2. úrazy – polytrauma, poranění pánve a míchy u všech pacientů, další jako např. poranění dolních končetin s fixací stratifikované dle charakteristik pacienta
3. imobilizace + další faktory (neoplazma, kriticky nemocný, srdeční či respirační nedostatečnost, anamnéza TEN, paréza končetin, infekce, žilní městky, obezita atd.)
4. některé chemoterapeutické režimy u některých nádorů

U ostatních provokujících faktorů, mezi které patří: sádrová fixace dolních končetin, imobilizace nad 72 hod, dlouhý let – long distance travel, dlouhodobě zavedený centrální žilní katétr, gravidita a šestinedělí, hormonální antikoncepce, estrogenní substituce, terapie antiestrogeny či terapie kortikoidy, je vždy nutné individuální posouzení a vyhodnocení všech rizik, zejména event. přítomnosti trombofilie, u konkrétního pacienta a následná volba nejvhodnějších profylaktických opatření. Riziko první ataky TEN u jednotlivých trombofilií bylo shrnuto v tab. 2 a 3.

Otázka třetí: Jaký je optimální způsob a délka trvání sekundární prevence TEN?

Pacienti po proběhlé tromboembolické nemoci jsou vystaveni značnému riziku recidivy nejen, pokud nemají zavedenou antikoagulační léčbu, ale i pokud není antikoagulační léčba dostatečně účinná. Sekundární prevencí rekurentní trombotické příhody rozumíme léčbu kumarinovými preparáty či nízkomolekulárním heparinem s následnou důslednou tromboprotezí v rizikových situacích po ukončení léčby. Cílem správně vedené terapie je předejít recidivě tromboembolické události a zabránit rozvoji posttrombotického syndromu. Při rozhodování o délce trvání antikoagulační léčby je nutné věnovat pozornost nejen přínosu v prevenci TEN, ale i riziku významného krvácení spojeného s antikoagulační léčbou u konkrétního pacienta (stabilita léčby, věk pacienta, přidružená onemocnění, alkoholismus atd.) s tím, že benefit by vždy měl převýšit případná rizika [49].

Při určování délky trvání sekundární prevence tromboembolizmu hraje nejdůležitější roli fakt přítomnosti přechodného nebo přetrvávajícího vyvolávajícího faktoru, neboť riziko rekurence TEN u provokované trombózy se známým, již nepřítomným vyvolávajícím faktorem je minimální. Tento fakt dle klinických dat je mnohem významnější

než event. přítomnost či nepřítomnost laboratorně diagnostikované trombofilie. Rovněž první epizoda distální idiopatické flebotrombózy představuje podstatně menší riziko rekurence oproti rekurentní atace či proximální lokalizaci flebotrombózy [28]. Ačkoliv je zřejmé, že prodloužení antikoagulační léčby nad 6 měsíců u pacientů s idiopatickou trombózou signifikantně snižuje riziko rekurence TEN, rozhodnutí o jejím protrahování podávání je nutné činit vždy individuálně s přihlédnutím k riziku krvácivých komplikací. Jasný benefit z dlouhodobé antikoagulační léčby mají pacienti s neoplazmatem, antifosfolipidovým syndromem a těžkými symptomatickými deficity proteinů C, S nebo antitrombinu, stejně tak pacienti se zvýšenou hladinou D-dimerů po ukončení léčby [28,29,74,100,105].

U pacientů po HŽT se známou nyní již nepřítomnou vyvolávající příčinou a pacientů s první atakou idiopatické distální HŽT bez dalších rizikových faktorů je indikována antikoagulační léčba po dobu minimálně 3 měsíců [49].

U pacientů s první neprovokovanou proximální HŽT je indikována antikoagulační léčba minimálně po dobu 3 měsíců s prodloužením doby podávání aspoň na 6 měsíců u pacientů bez výrazného rizika krvácivých komplikací, pro většinu z nich je výhodná protrahovaná léčba – viz další text.

U pacientů s paraneoplastickou tromboembolickou chorobou je preferována léčba nízkomolekulárním heparinem v úvodních 3–6 měsících s následnou dlouhodobou antikoagulační léčbou kumariny či LMWH.

U pacientů s 2. neprovokovanou atakou tromboembolické nemoci je indikována dlouhodobá antikoagulační léčba.

K protrahované antikoagulační léčbě jsou dále indikováni pacienti splňující některé z následujících kritérií:

1. přetrvávající příčina TEN (mechanická překážka, systémové onemocnění, trombogenní terapie, např. Tamoxifenem atd.)

2. neúplná rekanalizace cévního řečiště
3. deficit antitrombinu, závažný deficit proteinu C či proteinu S, homozygotní mutace f. V Leiden
4. antifosfolipidový syndrom
5. idiopatická trombóza + proximální HŽT či embolizace do plicnice, event. + kombinovaná či homozygotní trombofilie, event. + zvýšená hladina D-dimerů při snižování dávky kumarinů

Sekundární prevence trombózy žil horních končetin se řídí obdobnými zásadami jako léčba HŽT na dolních končetinách. Pokud je u pacienta přítomen centrální žilní katétr, je funkční a potřebný pro další terapii, není nutná jeho bezprostřední extrakce.

Otázka čtvrtá: Jaký je význam trombofilií pro profylaxi komplikací v graviditě?

Trombofilie hrají v graviditě a šestinedělí specifickou roli nejen pro možnost manifestace tromboembolické nemoci či některé z komplikací těhotenství, ale i pro specifická rizika farmakoterapie v těhotenství [87]. Klinické studie, které prokázaly, že pouze 20 % žen s trombofilií a anamnézou předčasné ztráty plodu je schopno fyziologicky dokončit těhotenství bez farmakologické intervence, spolu s důkazy o bezpečnosti heparinu během gravidity a celé řadě výhod, jež přináší použití LMWH (menší riziko krvácivých komplikací při vyšším antitrombotickém efektu, delší biologický poločas s možností podávání jedenkrát za 24 hod, menší aplikovaný objem účinné látky, nižší riziko heparinem indukované trombocytopenie), vedly k formulaci doporučení týkajících se indikace vyšetření trombofilií a volby optimálního profylaktického režimu pro konkrétní riziko [78,102].

Vyšetření trombofilií a antifosfolipidových protilátek je indikováno u všech pacientek po opakovaných časných potratech, po ztrátě plodu v 2. nebo 3. trimestru, po těžké či opakované preeklampsii a po porodu mrtvého plodu. Není doporučen rutinní scree-

ning mutací f. V Leiden a protrombinu G20210A u těhotných.

U všech žen se zvýšeným rizikem žilního tromboembolizmu (trombofilie, jiný rizikový faktor TEN) je doporučeno nošení kompresivních punčoch během těhotenství a šestinedělí.

U žen po první epizodě provokované TEN:

- a) jež nebyla v souvislosti s podáváním estrogenů a bez trombofilie v průběhu těhotenství intenzivní sledování, po porodu antikoagulační terapie kumariny po dobu 4–6 týdnů či LMWH minimálně 10 dnů. Pokud proběhlá TEN souvisela se zvýšenou hladinou estrogenů (hormonální antikoncepce, těhotenství), měla by být podávána profylaktická dávka LMWH po celou dobu těhotenství a šestinedělí.
- b) s prokázanou trombofilii je indikováno podávání LMWH v profylaktické nebo intermediární dávce po celou dobu těhotenství s antikoagulační léčbou kumariny či pokračováním LMWH v šestinedělí, alternativou je intenzivní sledování v těhotenství s postpartální antikoagulační léčbou (tato možnost je vyhrazena pouze pro ženy bez jakéhokoliv dalšího trombofilního rizika).
- c) s prokázanou „silnou“ trombofilii (homozygotní nosičky FVL či PGM, smíšené heterozygotní trombofilie, deficit antitrombinu) je indikováno podávání LMWH v profylaktické či intermediární dávce po celou dobu těhotenství s antikoagulační léčbou kumariny či pokračováním LMWH v šestinedělí.

U žen s anamnézou jedné idiopatické tromboembolické příhody, které nejsou dlouhodobě léčené kumariny a nejsou nosičkami žádné ze známých trombofilii, je indikováno podávání LMWH v profylaktické či intermediární dávce po celou dobu těhotenství s antikoagulační léčbou kumariny či pokračováním LMWH v šestinedělí.

U žen s anamnézou opakovaných trombóz či léčených před graviditou

kumariny pro TEN je indikována plná dávka LMWH v průběhu těhotenství a následné opětovné převedení na léčbu kumariny po porodu.

U žen s antifosfolipidovým syndromem a anamnézou TEN či některé z výše uvedených komplikací těhotenství je indikováno podávání LMWH v plné dávce spolu s malou dávkou aspirinu po celou dobu těhotenství a následné opětovné převedení na léčbu kumariny po porodu. U asymptomatických pacientek s přítomností antifosfolipidových protilátek je možný některý z následujících postupů:

1. intenzivní sledování během těhotenství a podávání LMWH během porodu a šestinedělí
2. podávání malé dávky aspirinu
3. profylaktická dávka LMWH po celou dobu těhotenství a šestinedělí

U dosud asymptomatických nosiček:

- a) „silných trombofilii“ je indikována profylaktická dávka LMWH po celou dobu těhotenství a antikoagulační léčba v šestinedělí. Při deficitu antitrombinu je nutno zvážit jeho substituci během porodu.
- b) ostatních trombofilii je indikováno intenzivní sledování v průběhu těhotenství, profylaktická dávka LMWH během porodu a minimálně 10 dnů po porodu či 4–6 týdnů trvající léčba kumariny. Pokud jsou přítomna další rizika žilního tromboembolizmu, nutné časnější zahájení profylaxe a pozdější ukončení.

U pacientek s prokázanou trombofilii a anamnézou jedné z následujících událostí:

1. minimálně 2 spontánní aborty v prvním trimestru gravidity
2. nejméně 1 ztráta plodu ve 2. či 3. trimestru gravidity
3. intrauterinní retardace plodu
4. preeklampsie
5. abruptce placenty

je indikováno podávání LMWH v profylaktické dávce a malá dávka aspirinu po celou dobu těhotenství a antikoagu-

lační léčba během šestinedělí (pokračování LMWH či kumariny) [106,107].

Pacientky s anamnézou rekurentní preeklampsie bez trombofilie jsou indikovány k podávání malé dávky aspirinu během těhotenství. Léčba aspirinem by měla být ukončena v 35. týdnu gravidity.

Vzhledem k vyššímu obratu LMWH během gravidity by jejich účinnost měla být monitorována prostřednictvím sledování aXa aktivity.

Literatura

1. Ageno W, Squizzato A, Garcia D et al. Epidemiology and risk factors of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32: 651–658.
2. Kearon C, Julian JA, Kovacs MJ et al. ELATE Investigators. Influence of thrombophilia on risk of recurrent venous thromboembolism while on warfarin: results from a randomized trial. *Blood* 2008; 112: 4432–4436.
3. Zöller B, García de Frutos P, Hillarp A et al. Thrombophilia as a multigenic disease. *Haematologica* 1999; 84: 59–70.
4. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369: 64–67.
5. den Heijer M, Koster T, Blom HJ et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 759–762.
6. Heijboer H, Brandjes DP, Büller HR et al. Deficiencies of coagulation-inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1990; 323: 1512–1516.
7. Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H et al. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet* 1993; 342: 1503–1506.
8. Miletich J, Sherman L, Broze G Jr. Absence of thrombosis in subjects with heterozygous protein C deficiency. *N Engl J Med* 1987; 317: 991–996.
9. Pabinger I, Brückner S, Kyrle PA et al. Hereditary deficiency of antithrombin III, protein C and protein S: prevalence in patients with a history of venous thrombosis and criteria for rational patient screening. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1992; 3: 547–553.
10. Tait RC, Walker ID, Perry DJ et al. Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *Br J Haematol* 1994; 87: 106–112.
11. Tait RC, Walker ID, Reitsma PH et al. Prevalence of protein C deficiency in the

healthy population. *Thromb Haemost* 1995; 73: 87–93.

12. Nordström M, Lindblad B, Bergqvist D et al. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992; 232: 155–160.

13. Martinelli I, Mannucci PM, De Stefano V et al. Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. *Blood* 1998; 92: 2353–2358.

14. Simioni P, Sanson BJ, Prandoni P et al. Incidence of venous thromboembolism in families with inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 1999; 81: 198–202.

15. Middeldorp S, Henkens CM, Koopman MM et al. The incidence of venous thromboembolism in family members of patients with factor V Leiden mutation and venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1998; 128: 15–20.

16. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH et al. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3698–3703.

17. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005; 293: 715–722.

18. Koster T, Blann AD, Briët E et al. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995; 345: 152–155.

19. Kraaijenhagen RA, in't Anker PS, Koopman MM et al. High plasma concentration of factor VIIIc is a major risk factor for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2000; 83: 5–9.

20. van Hylckama Vlieg A, van der Linden IK, Bertina RM et al. High levels of factor IX increase the risk of venous thrombosis. *Blood* 2000; 95: 3678–3682.

21. Meijers JCM. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *N Eng J Med* 2000; 342: 696–701.

22. den Heijer M, Rosendaal FR, Blom HJ et al. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 1998; 80: 874–877.

23. Wahl DG, Guillemin F, de Maistre E et al. Meta-analysis of the risk of venous thrombosis in individuals with antiphospholipid antibodies without underlying autoimmune disease or previous thrombosis. *Lupus* 1998; 7: 15–22.

24. Christiaens L. Idiopathic venous thromboembolic disease. Risk factors for recurrence in 2006. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2007; 100: 133–138.

25. Linnemann B, Zgouras D, Schindewolf M et al. Impact of sex and traditional car-

diovascular risk factors on the risk of recurrent venous thromboembolism: results from the German MAISTHRO Registry. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008; 19: 159–165.

26. Dalen JE. Should patients with venous thromboembolism be screened for thrombophilia? *Am J Med* 2008; 121: 458–463.

27. Stevenson MD, Rawdin A, Papaioannou D. Thrombophilia testing in people with venous thromboembolism: systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2009; 13: 1–91.

28. Sternitzky R, Hochauf S, Schellong SM. Secondary prophylaxis of venous thromboembolism. *Hamostaseologie* 2007; 27: 32–40.

29. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica* 2007; 92: 199–205.

30. Baglin T, Luddington R, Brown K et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003; 362: 523–526.

31. Palareti G, Legnani C, Cosmi B et al. Predictive value of D-dimer test for recurrent venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in subjects with a previous idiopathic event and in carriers of congenital thrombophilia. *Circulation* 2003; 108: 313–318.

32. Lindmarker P, Schulman S, Sten-Linder M et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in carriers and non-carriers of the G1691A allele in the coagulation factor V gene and the G20210A allele in the prothrombin gene. *DURAC Trial Study Group. Duration of Anticoagulation. Thromb Haemost* 1999; 81: 684–689.

33. Simioni P, Prandoni P, Lensing AW et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with an Arg506→Gln mutation in the gene for factor V (factor V Leiden). *N Eng J Med* 1997; 336: 399–403.

34. Ridker PM. Factor V Leiden and risks of recurrent idiopathic venous thromboembolism. *Circulation* 1995; 92: 2800–2802.

35. Eichinger S, Weltermann A, Mannhalter C et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in heterozygous carriers of factor V Leiden and a first spontaneous venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2357–2360.

36. Kovac M, Mikovic D, Antonijevic N et al. FV Leiden mutation and risk of recurrent venous thromboembolism in Serbian population. *J Thromb Thrombolysis* 2008; 25: 284–287.

37. Marchiori A, Mosena L, Prins MH et al. The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. A systematic review of prospective studies. *Haematologica* 2007; 92: 1107–1114.

38. Eichinger S, Minar E, Hirschl M et al. The risk of early recurrent venous thromboembolism after oral anticoagulant therapy in patients with the G20210A transition in the prothrombin gene. *Thromb Haemost* 1999; 81: 14–17.

39. DeStefano V, Martinelli I, Mannucci PM et al. The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of the G20210A prothrombin gene mutation. *Br J Haematol* 2001; 113: 630–635.

40. Miles JS, Miletich JP, Goldhaber SZ et al. G20210A mutation in the prothrombin gene and the risk of recurrent venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 215–218.

41. Eichinger S, Stümpflen A, Hirschl M et al. Hyperhomocysteinemia is a risk factor of recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1998; 80: 566–569.

42. den Heijer M, Blom HJ, Gerrits WB et al. Is hyperhomocysteinemia a risk factor for recurrent venous thrombosis? *Lancet* 1995; 345: 882–885.

43. Kyrle PA, Minar E, Hirschl M et al. High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Eng J Med* 2000; 343: 457–462.

44. Legnani C, Cini M, Cosmi B et al. Risk of deep vein thrombosis: interaction between oral contraceptives and high factor VIII levels. *Haematologica* 2004; 89: 1347–1351.

45. Eischer L, Gartner V, Schulman S et al. For the AUREC-FVIII investigators (as listed in acknowledgements). 6 versus 30 months anticoagulation for recurrent venous thrombosis in patients with high factor VIII. *Ann Hematol* 2008. [Epub ahead of print].

46. Prandoni P, Simioni P, Girolami A. Antiphospholipid antibodies, recurrent thromboembolism, and intensity of warfarin anticoagulation. *Thromb Haemost* 1996; 75: 859.

47. Rance A, Emmerich J, Fiessinger JN. Anticardiolipin antibodies and recurrent thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997; 77: 221–222.

48. Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. *Duration of Anticoagulation Study Group. Am J Med* 1998; 104: 332–338.

49. Bounameaux H, Perrier A. Duration of anticoagulation therapy for venous thromboembolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008; 2008: 252–258.
50. Cosmi B, Legnani C, Cini M et al. D-dimer and factor VIII are independent risk factors for recurrence after anticoagulation withdrawal for a first idiopathic deep vein thrombosis. *Thromb Res* 2008; 122: 610–617.
51. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (Suppl 3): 338S–400S.
52. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost* 2003; 90: 446–455.
53. Bates SM, Greer IA, Pabinger I et al. American College of Chest Physicians. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133 (Suppl 6): 844S–886S.
54. Heit JA, Melton LJ 3rd, Lohse CM et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients vs community residents. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 1102–1110.
55. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1245–1248.
56. Alikhan R, Cohen AT, Combe S et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study. *Arch Intern Med* 2004; 164: 963–968.
57. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case control study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 809–815.
58. Heit JA, Petterson TM, Bailey KR et al. The influence of tumor site on venous thromboembolism risk among cancer patients: a population-based study (Abstract 2596). *Blood* 2004; 104: 711a.
59. Levitan N, Dowlati A, Remick SC. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 285–291.
60. Palareti G, Cosmi B. Predicting the risk of recurrence of venous thromboembolism. *Curr Opin Hematol* 2004; 11: 192–197.
61. Kearon C, Gent M, Hirsh J et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999; 340: 901–907.
62. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. *N Engl J Med* 2001; 345: 165–169.
63. Baglin T, Luddington R, Brown K et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003; 362: 523–526.
64. Hansson PO, Sörbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Intern Med* 2000; 160: 769–774.
65. Cushman M, Tsai AW, White RH et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 2004; 117: 19–25.
66. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 761–768.
67. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100: 3484–3488.
68. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 1–7.
69. Agnelli G, Becattini C. Treatment of DVT: how long is enough and how do you predict recurrence. *J Thromb Thrombolysis* 2008; 25: 37–44.
70. Piovella F, Crippa L, Barone M et al. Normalization rates of compression ultrasonography in patients with a first episode of deep vein thrombosis of the lower limbs: association with recurrence and new thrombosis. *Haematologica* 2002; 87: 515–522.
71. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2002; 137: 955–960.
72. Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C et al. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA* 2003; 290: 1071–1074.
73. Verhovsek M, Douketis JD, Yi Q et al. Systematic review: D-dimer to predict recurrent disease after stopping anticoagulant therapy for unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2008; 149: 481–490.
74. Palareti G, Cosmi B, Legnani C et al. PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 1780–1789.
75. Rey E, Kahn SR, David M et al. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 901–908.
76. Gris JC, Mercier E, Quéré I et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood* 2004; 103: 3695–3699.
77. Clark P, Brennand J, Conkie JA et al. Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1998; 79: 1166–1170.
78. Stirling Y, Woolf L, North WR et al. Haemostasis in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1984; 52: 176–182.
79. Bonnar J, McNicol GP, Douglas AS. Fibrinolytic enzyme system and pregnancy. *Br Med J* 1969; 3: 387–389.
80. Beller FK, Ebert C. The coagulation and fibrinolytic enzyme system in pregnancy and in the puerperium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1982; 13: 177–197.
81. McColl MD, Ramsay JE, Tait RC et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1183–1188.
82. Lindqvist P, Dahlbäck B, Maršál K. Thrombotic risk during pregnancy: a population study. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 595–599.
83. Eldor A. Thrombophilia, thrombosis and pregnancy. *Thromb Haemost* 2001; 86: 104–111.
84. Martinelli I, Legnani C, Bucciarelli P et al. Risk of pregnancy-related venous thrombosis in carriers of severe inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 2001; 86: 800–803.
85. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M et al. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. Recurrence of Clot in This Pregnancy Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1439–1444.
86. Bokarewa MI, Bremme K, Blombäck M. Arg506-Gln mutation in factor V and risk of thrombosis during pregnancy. *Br J Haematol* 1996; 92: 473–478.
87. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR et al. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 632–637.
88. Martinelli I, De Stefano V, Taioli E et al. Inherited thrombophilia and first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. *Thromb Haemost* 2002; 87: 791–795.

89. Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Criado J et al. RIETE Investigators. Venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2007; 97: 186–190.
90. Wu O, Robertson L, Twaddle S et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. *Health Technol Assess* 2006; 10: 1–110.
91. Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med* 2000; 342: 374–380.
92. Gerhardt A, Scharf RE, Zotz RB. Effect of hemostatic risk factors on the individual probability of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *Thromb Haemost* 2003; 90: 77–85.
93. Hallak M, Senderowicz J, Cassel A et al. Activated protein C resistance (factor V Leiden) associated with thrombosis in pregnancy. *Am J Obstet Gynec* 1997; 176: 889–893.
94. Hirsch DR, Mikkola KM, Marks PW et al. Pulmonary embolism and deep venous thrombosis during pregnancy or oral contraceptive use: prevalence of factor V Leiden. *Am Heart J* 1996; 131: 1145–1148.
95. Lensen RP, Bertina RM, de Ronde H et al. Venous thrombotic risk in family members of unselected individuals with factor V Leiden. *Thromb Haemost* 2000; 83: 817–821.
96. Meglic L, Stegnar M, Milanez T et al. Factor V Leiden, prothrombin 20210G-A, methylenetetrahydrofolate reductase 677C-T and plasminogen activator inhibitor 4G/5G polymorphism in women with pregnancy-related venous thromboembolism. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 111: 157–163.
97. Ogunyemi D, Cuellar F, Ku W et al. Association between inherited thrombophilias, antiphospholipid antibodies, and lipoprotein A levels and venous thromboembolism in pregnancy. *Am J Perinatol* 2003; 20: 17–24.
98. Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA et al. Hyperhomocysteinaemia and recurrent early pregnancy loss: a meta analysis. *Fertil Steril* 2000; 74: 1196–1199.
99. Lindqvist PG, Svensson PJ, Marsaál K et al. Activated protein C resistance (FV: Q506) and pregnancy. *Thromb Haemost* 1999; 81: 532–537.
100. Sarasin FP, Bounameaux H. Decision analysis model of prolonged oral anticoagulant treatment in factor V Leiden carriers with first episode of deep vein thrombosis. *BMJ* 1998; 316: 95–99.
101. Robertson L, Wu O, Langhorne P et al. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006; 132: 171–196.
102. Bauersachs RM, Dudenhausen J, Faridi A et al. ETHIG Investigators. Risk stratification and heparin prophylaxis to prevent venous thromboembolism in pregnant women. *Thromb Haemost* 2007; 98: 1237–1245.
103. Lindhoff-Last E, Luxembourg B. Evidence-based indications for thrombophilia screening. *Vasa* 2008; 37: 19–30.
104. Simioni P. Who should be tested for thrombophilia? *Curr Opin Hematol* 2006; 13: 337–343.
105. Marchetti M, Pistorio A, Barosi G. Extended anticoagulation for prevention of recurrent venous thromboembolism in carriers of factor V Leiden: cost-effectiveness analysis. *Thromb Haemost* 2000; 84: 752–757.
106. DiNisio M, Peters LW, Middeldorp S. Anticoagulants for the treatment of recurrent pregnancy loss in women without antiphospholipid syndrome. Protocol for a Cochrane Review. The Cochrane Library 2004.
107. Middeldorp S. Antithrombotic prophylaxis for women with thrombophilia and pregnancy complications – No. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 2073–2074.

MUDr. Hynek Poul
www.hospital-pe.cz
e-mail: hpoul@hospital-pe.cz

Doručeno do redakce: 30. 1. 2009