

Indikace k vyšetření rizikových faktorů žilní trombózy

M. Matýšková, M. Šlechtová, J. Zavřelová, M. Penka

Oddělení klinické hematologie FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

Souhrn: Patogeneze trombózy zahrnuje mnoho vrozených a získaných faktorů, které se navzájem ovlivňují. V současnosti jsme schopni detekovat řadu faktorů, které zvyšují riziko trombózy. Jejich vyšetřování by mělo být cílené pouze na případy, kdy znalost defektu může ovlivnit postup léčby či profylaxi u daného jedince. Plošné vyšetřování a vyšetřování faktorů, u kterých není jednoznačně prokázána závislost na klinice, není doporučováno.

Klíčová slova: trombofilie – žilní trombóza – laboratorní vyšetření

Indication for examination of risk factors for venous thrombosis

Summary: Pathogenesis of thrombosis includes many interacting factors, both inherited and environmental. We are able to detect a lot of thrombotic risk factors. Surveying these should be indicated only in cases where knowledge of the defect can influence patient's treatment. Wide range screening of defects in which there is no definite proven relation to clinical picture is not recommended.

Key words: thrombophilia – venous thrombosis – laboratory examination

Úvod

Tromboembolická nemoc (TEN) je hlavní příčinou mortality a morbidit v širší populaci. Výskyt žilních trombóz (VT) je udáván 1–3 na 1 000 obyvatel za rok a je úzce závislý na věku a s věkem souvisejících faktorech (v mládí těhotenství, HAK, později malignity, imobilizace a další) [1,2]. VT je třetí nejčastější kardiovaskulární chorobou po infarktu myokardu a mozkové příhodě.

Trombofilie je vrozený nebo získaný defekt hemostázy, který je s největší pravděpodobností příčinou zvýšeného sklonu k trombóze [3,4]. Tato široce používaná definice má však svá úskalí. Je řada osob, které mají tzv. „trombofilní defekt“, ale nikdy trombózu neměli. A naopak, jsou rodiny s těžkými trombotickými projevy, u kterých dosud žádný defekt nebyl nalezen. V posledních letech se podařilo zjistit definovatelnou etiologii u více než 75 % jedinců s především VT hlubokých žil (DVT), z toho asi u 30–50 % byl nalezen vrozený defekt v systému hemostázy. Většina vrozených defektů je autozomálně dominantně dědičná.

Někdy je trombofilie vymezována nálezem vrozeného rizikového stavu

a jinak se mluví o hyperkoagulačním stavu. Naopak někdy je za hyperkoagulační stav označován laboratorní nález defektu a o trombofilii se mluví, pokud dojde ke klinické manifestaci TEN. Zdá se, že je vhodnější používat klinickou definici trombofilie (tab. 1), která nám současně i indikuje osoby, které jsou vhodné k vyšetření trombofilních defektů.

Rizikové faktory

Trombóza je vždy komplexní multifaktoriální geneze, nikdy není vyvolána pouze jedním faktorem, tj. ani vrozeným defektem. Trombóza jako symptom je závažnou komplikací mnoha vrozených a získaných stavů. Ukázalo se, že je řada faktorů, které se u jedinců s trombózou vyskytují častěji, a můžeme je nazývat rizikové. Stále platí Virchowova hypotéza vyslovená před více než 150 lety: příčinou trombózy mohou být změny cévní stěny, krevního toku a chemických látek v krvi přítomných. Dosud veškeré odchylky či stavy, které mohou k trombóze vést, můžeme zařadit do těchto tří kategorií. Rizikové faktory trombózy většinou dělíme na obecné (běžné), klinické (spíše lze mluvit o chorobných stavech, při kterých

se trombózy častěji vyskytují (tab. 2), vrozené či získané poruchy plazmatických proteinů [5].

Mezi „obecné“ rizikové faktory trombózy bývá řazen věk nad 45 let (v rozmezí 40–50 let), obezita, operace, úraz, imobilizace, cestování, těhotenství, šestinedělí, hormonální kontracepce i substituce [6]. Každý tento faktor zvyšuje riziko o 4–18 % [7].

Je známo, že jedinci s krevní skupinou A, B či AB (ne 0) mají 2krát vyšší riziko DVT oproti osobám s krevní skupinou 0. Tento vliv je pozorován i u arteriálních trombóz. Tento fenomén popsali poprvé Jick et al v roce 1969 [8], když si všimli, že ve skupině jedinců s trombózou je krevní skupina 0 za-

Tab. 1. Klinická definice trombofilie.

- trombóza v mladším věku
 - žilní před 40.–45. rokem věku
 - včetně novorozence
 - arteriální před 35. rokem věku
- trombózy arteriální i žilní
- opakované trombózy
- atypická lokalizace
- pozitivní rodinná anamnéza
- opakované ztráty plodu
 - komplikace těhotenství

Tab. 2. Klinické stavy častěji doprovázené trombózou.

- autoimunitní choroby – SLE, ulcerózní kolitida, Behcetova choroba
- endokrinní choroby – Cushingův syndrom, diabetes mellitus
- hematologické stavy – především myeloproliferativní syndrom, paroxysmální noční hemoglobinurie, trombotická trombocytopenická purpura
- abnormality koagulace a fibrinolýzy při DIC, nefrotickém syndromu, malignitách, při otravách, těžkých infekcích, sepsi
- abnormality cévní stěny a reologie – ateroskleróza, městnavá srdeční slabost, srdeční choroba, nebakteriální trombotická endokarditida, hypertenze, hyperviskozita (hypergamaglobulinemie, paraproteinemie, hyperleukocytární leukemie, sickle cell), hyperlipidemie
- neurologické choroby – především doprovázené poruchami hybnosti
- léčebné intervence – estrogeny, heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT), warfarin (warfarinem indukovaná nekróza), L-asparagináza, infuze aktivovaných faktorů, peritoneovenózní shunt, některé umělé povrchy
- jatrní postižení

Tab. 3. Výskyt rizikových faktorů trombózy.

Rizikový faktor	% v populaci	% u osob s TEN	Riziko DVT
AT	0,02–0,05	1–2	10–50krát
PC	0,2–0,4	3	8–10krát
PS	0,03–0,13	1–2	5krát
FVL heterozygot	3–15	20–40	5–10krát
PT G20210A heterozygot	2,6	6,8	2,8krát
FVIII > 150%	11	25–35	dle hladiny
hyperhomocysteinemie	5	10–20	2krát

stoupena méně, než je v dané populaci. Toto pozorování bylo opakovaně potvrzeno [9–11].

V současnosti je uznáváno vedle velmi vzácné dysfibrinogenemie 5 genetických rizikových faktorů pro VT (mluvíme o vrozené trombofilii) – defekt antitrombinu, proteinu C či S (PC, PS), mutace F V Leiden (FVL) a PT G20210A (tab. 3). Přestože asociace těchto defektů s VT je jasně prokázána, setkáváme se u jednotlivých defektů s velkou heterogenitou projevů [12]. Toto i nadále vyvolává otázku, zda jsou tyto defekty příčinou, následkem, či koincidencí VT. Mezi rizikové faktory smíšené (tj. kombinace vrozené dispozice a získaných faktorů) jsou řazeny zvýšené hladiny koagulačních faktorů, především FVIII [13], fibrinogenu a hyperhomocysteinemie [14]. Ze získaných rizikových faktorů je nejčastější přítomnost antifosfolipidových protilátek, které však pro svou obsáhlost nejsou předmětem tohoto sdělení.

V evropské populaci je nejčastějším trombofilním defektem Leidenská mutace F V (FVL), v naší zdravé populaci je prevalence asi 7% [15,16]. Tzv. rezistence na aktivovaný protein C (APCR) byla popsána skupinou prof. Dahlbäck v roce 1993 [17] a prakticky vzápětí byla identifikovaná příčina většiny APCR (asi 90%) – mutace faktoru V nazvaná F V Leiden [18].

Klinicky se defekt projevuje většinou distální žilní trombózou (hlavně hlubokou, ale je popsána i povrchová). Riziko trombózy je zvýšené u heterozygotní formy 5–10krát, u homozygotů 50–100krát. Současně je však nižší riziko embolie plicní. Průměrný věk první manifestace je u heterozygotů 44 let, homozygotů potom 31 let [19–22]. V našem souboru nositelů FVL v homozygotní formě máme klinická data od 109 žen (83,21% ze 131). Dle retrospektivní analýzy anamnézy se trombóza vyskytla u 76 žen (69,72% z této podskupiny). Průměrný věk první trom-

bózy byl 34,26 let (ve skupině mužů 42,60 let), ale rozsah věku byl od 9 do 82 let [23].

V graviditě a šestinedělí riziko TEN významně stoupá [24–26]. U nositelek tohoto polymorfismu je popsáno i zvýšené riziko potratů v II. trimestru gravidity [27] a patologií v graviditě. Naopak se zdá, že v I. trimestru je tento polymorfismus výhodou [28,29].

Stran zvýšeného rizika recidivy trombózy u heterozygotních jedinců se stále vedou debaty: některé práce vyšší riziko nepotvrzují [30], jiné zvýšené riziko nalézají [31], ale nepovažují je za důvod delšího podávání antikoagulační léčby [32]. Podobně jsou nejednoznačné údaje i u PT G20210A [31–33].

FVL je „balanční“ polymorfismus s výhodami pro heterozygoty s touto mutací, jako např. prokazatelně signifikantně nižší krevní ztráty po porodu [34], snižuje riziko intrakraniálního krvácení. Předpokládá se, že mutace se objevila před 21 000–34 000 lety, a současný výskyt odpovídá geografické distribuci [35] podobně jako polymorfismus PT G20210A [36].

Protrombin G20210A je druhým nejčastějším defektem [37], riziko trombózy se zvyšuje u heterozygotů asi 3krát (3–11krát). Klinicky se opět projevuje hlavně VT, zvyšuje i riziko PE a komplikací v graviditě [25]. Není rizikovým faktorem u mužů pro infarkt myokardu ani mozkovou příhodu [26,38–40].

Prevalence vrozeného defektu antitrombinu v populaci je udávána mezi 0,05 a 0,2 na 1 000 obyvatel, pacienti jsou většinou heterozygoti s aktivitou AT 40–50%. Defekt antitrombinu byl popsán jako první trombofilní defekt v roce 1965 Egebergem [41]. V bývalém Československu popsal první rodinu s defektem antitrombinu doc. Hule v roce 1977 [42].

Klinická manifestace defektu antitrombinu závisí na typu defektu [43]. Nejtěžší postižení bývá u typu I, což je klasický deficit (snížení aktivity i antigenu). Riziko trombózy je nižší u typu II, u kterého jsou přítomny variantní formy AT. Tento funkční defekt posti-

huje buď reakční místo, místo vazby heparinu (pouze u tohoto defektu je popsán výskyt homozygotů), nebo jde o pleiotropní defekt. Porucha je primárně sdružená s žilními trombózami, zvyšuje i riziko PE. Jsou známy i trombózy v atypických oblastech. První manifestace se objevují okolo puberty, u žen často v těhotenství a šestinedělí. Asi u 67 % postižených se defekt klinicky projeví mezi 10 a 35 lety věku. Vzhledem ke konzumaci AT při trombotických příhodách je nutné stanovení zopakovat mimo akutní stav [39,43–46].

Nedostatek proteinu C nebo S zvyšuje riziko trombózy asi 3–10krát. Klinicky se může projevit již v dětství, setkáváme se s žilními trombózami hlavně dolních končetin, ale mohou se objevit i trombózy v netypických místech (horní končetiny), včetně žil povrchových, ojediněle jsou popsány i tepenné trombózy. I riziko trombózy u proteinu S závisí na typu defektu a opět není rizikový faktor pro arteriální trombózy. U homozygotních jedinců se v raném dětství může manifestovat jako „purpura fulminans“, která končí často smrtelně. Za příčinu se považují mikrotrombózy kapilár, které poškodí cévní stěnu s následným prokrvácením. U dospělých se mohou objevit kožní nekrózy po kumarinech. I zde je za příčinu považován pokles PC, který má kratší poločas než většina ostatních faktorů na K vitamínu závislých. Opět v důsledku poklesu PC se tvoří mikrotrombózy cév kůže s následnou nekrózou v těchto místech.

Prevalence mutace PC v populaci je udávána 2/1 000 obyvatel, prevalence defektu PS 0,3–1,3/1 000 obyvatel [47–49].

Zvýšené riziko trombózy představuje i zvýšená hladina koagulačních faktorů VIII, IX, X, XI. F VIII zvyšuje i riziko recidivy TEN po první trombotické příhodě. F IX nad 129 % zvyšuje 2–3krát riziko trombózy, riziko je větší u žen než u mužů [13,50–52]. Byl popsán i rodinný výskyt kombinace zvýšené hladiny FVIII, IX a XI u 6 rodin s významným

zvýšením rizika trombózy [53]. Klinický dopad snížení F XII zůstává stále předmětem diskuze (první pacient, u kterého byl homozygotní defekt F XII popsán, zemřel na plicní embolii).

Za nejzávažnější rizikové faktory trombózy jsou považovány defekty v homozygotní formě (např. FVL), dále potom kombinace defektů [54]. Ale např. i u závažné kombinace, jako je nedostatek antitrombinu a FVL, závisí riziko trombózy na typu defektu a projevy jsou v rodinách různé [55]. Podobně přítomnost vrozené či smíšené trombofilie a získaného faktoru může riziko trombózy neúměrně navýšit. Jedná se např. o těhotné ženy (včetně šestinedělí) či užívání hormonální léčby [56–59].

V posledních letech se významně zvyšuje počet prací, které popisují nálezy zejména vrozených faktorů, které by mohly být zařazeny mezi rizikové – polymorfizmy F XIII, polymorfizmy destičkových glykoproteinů, fibrinogenu, mutace heparin kofaktor II, trombo-modulinu, TFPI a řada dalších. Velká část z nich je i běžně dostupná k vyšetření. Mezi jednoznačně prokázané rizikové faktory však zatím zařazeny nejsou. Otázkou tak zůstává, zda má význam je vyšetřovat, a pokud ano, tak které a za jakých situací.

Indikace vyšetření trombofilie

Problematické vyšetřování vrozených trombofilních dispozic je v literatuře věnována řada publikací, část z nich se přiklání k indikaci vyšetření, pokud jsou splněna klinická kritéria, zčásti je vyšetření velmi zpochybňováno [60–64].

Kdy je vyšetření vrozené trombofilie indikované? Kdo a kdy by měl být vyšetřován? Co vyšetřením nemocný získá? Bude lepší prevence v zátěžových situacích? Bude déle podávána odpovídající antikoagulační léčba? Pomůže nám vyšetření v případě zvažování indikace hormonální antikoncepce či substituce? Při zvažování těchto otázek je vždy nejdůležitější a na prvním místě řádně odebraná rodinná i osobní anamnéza! Pokud bychom se měli řídit

pouze nalezeným laboratorním defektem, můžeme přehlédnout těch 50 % nemocných, u kterých se dosud žádný defekt neprokázal.

Ovlivní detekce léčebný postup?

Detekce defektu v žádném případě neovlivní postup při léčbě akutní VTE příhody [65,66]. Rezistence na heparin u defektů AT je vzácná a můžeme se s ní setkat i u získaných defektů. Pokud řádně překrýváme heparinem zahájení warfarinizace, můžeme se vyhnout i kumariny indukované nekróze.

Má přítomnost defektu význam pro určení délky (event. síly) trvání antikoagulace? Ani zde se přístup u nositelů běžných rizikových faktorů nebude lišit od ostatních. Délka se vždy bude řídit tíží příhody, tj. klinickým nálezem, souběžnými chorobami či přidatnými rizikovými faktory (budeme jinak postupovat při trombóze po operaci a jinak u tzv. „idiopatické“).

V poslední době se v odborném tisku také opakovaně probírá délka antikoagulační léčby. Většinou se poukazuje na zvyšující se riziko krvácivých komplikací u osob dlouhodobě antikoagulovaných, které významně převažuje nad rizikem recidivy trombózy [66]. Trvání léčby vždy primárně závisí na riziku recidivy. Delší profylaxe se doporučuje pouze, pokud první příhoda byla život ohrožující, idiopatická nebo je přítomen vysoce rizikový vrozený defekt (včetně kombinací). Opět je ale nutné mít na paměti, že to, že nebyl nalezen defekt, neznamená, že daná osoba nemá zvýšené riziko recidivy TEN. Riziko recidivy trombózy je vyšší u osob s laboratorní trombofilii v případě vysazení warfarinizace po 3 měsících. V případě vysazení po jednom roce nehraje vrozená trombofilie žádnou roli v případě recidivy [67]. Při zvažování délky léčby musíme vždy zohlednit klinický stav (souběžné choroby) včetně cévního vyšetření, komplikace léčby, anamnézu, rizikovost situace, za které TE vznikla (idiopatická?!), aktuální laboratorní výsledky (stanovení D-dimerů, ProC® Global a další)

[66,68,69], nalezené vrozené rizikové faktory a v neposlední řadě spolupráci nemocného. Po jedné trombotické příhodě, byť u nemocného s nalezeným vrozeným rizikovým faktorem, většinou není indikována doživotní antikoagulační léčba. A už vůbec není důvod pro nasazení antikoagulační léčby u bezpříznakových osob, když je diagnostikován vrozený rizikový faktor [70]. Sám vrozený defekt nezvyšuje riziko recidivy trombózy při řádně vedené warfarinizaci [71].

Může nález trombofilního faktoru ovlivnit tromboprofylaxe v zátěžové situaci?

Ano, v tomto případě může nositel defektu z vyšetření jednoznačně profitovat, pokud bude mladší 40–45 let. Víme ale, že obecné rizikové faktory mají při stratifikaci rizika minimálně stejnou váhu jako vrozené. Vždy musíme zhodnotit rizikové situace (operace, úrazy, imobilizace, těhotenství, dlouhé lety nad 8 hod). Profylaxe se vždy na prvním místě řídí anamnézou a stavem, pro který je indikována. Stanovení defektů může ovlivnit tromboprofylaxi pouze asi do 40 let, potom se profylaxe již běžně podává. Toto ale neplatí pro zdravé děti. Prospektivní studie 143 dětí (věk 1–14 let) z trombofilních rodin, z nichž 81 (56,6%) bylo nositeli defektu, ukázala, že přestože se vyskytlo celkem 31 rizikových situací (20 ve druhé skupině), nebyla pozorována žádná trombóza v období sledovaných let (průměr 5, rozmezí 1–8), tj. 395, resp. 296 sledovaných let. Screening trombofilie není u zdravých jedinců do 15 let zdůvodnitelný [72], je ale vhodný v rizikových situacích [73].

Kdo by měl být vyšetřován?

V podstatě je možné říct, že vyšetření je indikováno, pokud jsou přítomny alespoň 2 znaky definující klinickou trombofilii (tab. 1). Vyšetření je vhodné u osoby do asi 45 let (většinou udávané rozmezí 40–50), hlavně pokud se jedná o tzv. idiopatickou trombózu nebo o recidivující stavy. Podobně u jedinců jak

s arteriální, tak venózní trombózou bez známé jiné choroby v anamnéze, nebo u ženy s trombózou či opakovanými potraty, zejména pokud budou mít i pozitivní rodinnou anamnézu [74]. Studie prokázaly, že není např. ekonomické vyšetřování F V Leiden u všech žen před nasazením hormonální antikoncepce či v graviditě [75,76]. Vždy je nutné mít na paměti, že sama hormonální antikoncepce je nejčastější rizikový faktor VTE u žen ve fertilním věku [77], podobně jako významně stoupá riziko trombózy v těhotenství a hlavně šestinedělí [78]. Vyšetření je však zdůvodnitelné v případech pozitivní rodinné či osobní anamnézy [79].

Není na místě vyšetřovat bezpříznakové členy rodin především vyššího věku. Pokud už vyšetřovat, tak např. u mladších rodinných příslušníků by vyšetření mělo být vždy cílené a ne celé spektrum trombofilních faktorů, zejména u bezpříznakových jedinců.

Je nutné si také ujasnit, zda vyšetřujeme rodinu, kde jsme našli vysoké rizikové faktory (např. FVL v homozygotní formě, defekt antitrombinu I. typu nebo kombinace vrozených faktorů) nebo rodinu s nálezem lehkého rizikového faktoru, jako je např. heterozygotní forma Leidenské mutace F V nebo variantní protrombin G20210A, kde je riziko tak malé, že vyšetření příbuzných neodůvodní [38]. Už sama pozitivní rodinná anamnéza by měla kliniky varovat a těmto osobám by měla být věnována v případě nutnosti tromboprofylaxe vyšší pozornost [60].

Jako zbytečné se ukazuje vyšetření vrozených rizikových faktorů u trombóz, které vznikly při nádorovém onemocnění, autoimunitních onemocněních apod. nebo ve vysokém věku.

Co vyšetřovat?

Při zvažování indikace vyšetření bychom také měli, dle typu trombózy, rozlišovat, které faktory vyšetřit. Tj. např. nedělat celé spektrum rizikových faktorů pro žilní trombózy u jedinců po infarktu myokardu. Studie publikovaná

v roce 2003, která testovala 9 protrombotických polymorfizmů u 1 210 osob po prvním MI ve věku < 45 let, nenašla asociaci s žádným testovaným faktorem. Jednalo se o polymorfismus G-455A β -fibrinogenu, FV Leiden, PT20210A, faktor VII G10976A, faktor XIII G185T, PAI 4G/5G, glykoproteid GP Ia C807T a GP IIIa C1565T, MTHFR C677T [80].

Práce z poslední doby ukazují na vhodnost identifikace mutace JAK2 (Janus kinase 2) V617F v případech výskytu trombóz v oblasti splachnicku či mozkových. Tato mutace se vyskytuje u chronické myeloproliferativní nemoci a může na ni upozornit i v časném stadiu [81,82].

V neposlední řadě si musíme být vědomi limitací vyšetření a znát řádnou interpretaci výsledků [6]. S výjimkou molekulárně biologických vyšetření jsou testy ovlivněny akutním stavem (např. pokles antitrombinu, zvýšení F VIII, zkrácení PCG), warfarinizací (K-dependentní faktory), těhotenstvím (významný pokles proteinu S).

Závěr

Patogeneze trombózy zahrnuje řadu vrozených a získaných faktorů. Incidence trombózy i u nositelů známých vrozených defektů je velmi variabilní a řada z nich nikdy trombózu neměla a mít nebude. Jiní naopak mají těžké trombotické příhody již v mladém věku. Potvrzuje to multifaktoriální patogenezi trombózy a vzájemného ovlivňování řady získaných a vrozených faktorů (interakce genové, geny a prostředí, ovlivnění věkem). Vyšetření vrozených či smíšených rizikových faktorů by mělo být prováděno pouze u mladších jedinců, kteří splňují minimálně dvě kritéria klinické trombofilie. Neměli bychom zapomínat, že už sama anamnéza trombotických příhod je varováním a indikací k důslednější prevenci v zátěžových situacích i tehdy, kdy o žádném vrozeném defektu nevíme [60]. V případě vyšetření musíme mít zcela jasno v tom, jak případná přítomnost trombofilních defektů ovlivní

léčbu či profylaxi u nositelů [83]. Neměli bychom provádět vyšetření pro vyšetření, kdy závěrem je pouze sdělení, že polymorfismus/mutace je či není přítomen/na, a v podstatě není jasné, proč vyšetření bylo děláno.

V každém případě je nezbytné poskytnout pacientům řádnou informaci o typu defektu, o rizicích, o možné prevenci/profylaxi. I u bezpříznakových „pacientů“ (jedná se o zdravé jedince) bychom si vždy měli najít čas a nálezy řádně vysvětlit a informovat je o daném defektu, neměli bychom je bezpředmětně vystrašit.

Literatura

- Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 692–699.
- Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999; 82: 610–619.
- Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA et al. Inherited thrombophilia: Part 1. *Thromb Haemost* 1996; 76: 651–662.
- Walker ID, Greaves M, Preston FE, on behalf of the Haemostasis and Thrombosis Task Force British Committee for Standards in Hematology. Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2001; 114: 512–528.
- Rosendaal FR. Venous thrombosis: the role of genes, environment, and behavior. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005; 47: 1–12.
- Dulíček P. Trombofilní stavy. *Vnitř Lék* 2005; 51: 819–824.
- Greaves M, Baglin T. Laboratory testing for heritable thrombophilia: impact on clinical management of thrombotic disease annotation. *Br J Haematol* 2000; 109: 699–703.
- Jick H, Slone D, Westerholm B et al. Venous thromboembolic disease and ABO blood type. A cooperative study. *Lancet* 1969; 1: 539–542.
- Wautrecht JC, Galle C, Motte S et al. The role of ABO Blood groups in the incidence of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1998; 79: 688–689.
- González Ordóñez AJ, Medina Rodríguez JM, Martín L et al. The O blood group protects against venous thromboembolism in individuals with the factor V Leiden but not the prothrombin (factor II G20210A) mutation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999; 10: 303–307.
- Matýšková M, Zavřelová J, Pejchalová A et al. Krevní skupiny AB0/H a faktor V Leiden. *Čas lék čes* 2002; 141: 146–151.
- 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.
- 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.
- Verstraete M. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for arterial and venous thrombosis. *Hämostaseol* 1998; 18: S14–S18.
- Vorlová Z, Hrachovinová I, Matýšková M. APC-Resistance in Patients with a Thromboembolism. In: Hermann FH (ed). *Molekulargenetik hereditärer Hämostasedefekte. Greifswalder Hämostaseologie-Tagung*. Pabst Science Publishers 1996: 113–116.
- Matýšková M, Paseka J, Vorlová Z et al. Prevalence of factor V Leiden mutation in healthy women. In: Scharrer I, Schramm W (eds). *29. Hämostaseologie – Symposium Hamburg 1998*. Berlin Heidelberg: Springer 1999: 309–311.
- Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: Prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 1004–1008.
- 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.
- Bounameaux H. Factor V Leiden paradox: risk of deep-vein thrombosis but not of pulmonary embolism. *Lancet* 2000; 356: 182–183.
- Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP et al. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 1995; 85: 1504–1508.
- Matýšková M, Vorlová Z, Hrachovinová I et al. Klinické nálezy u jedinců s Leidskou mutací faktoru V. *Vnitř Lék* 1997; 43: 298–301.
- Dulíček P, Malý J, Safárová M. Risk of thrombosis in patients homozygous and heterozygous for factor V Leiden in the East Bohemian region. *Clin Appl Thromb Hemost* 2000; 6: 87–89.
- Matýšková M, Šlechtová M, Čech Z et al. Factor V Leiden homozygosity in women. *Thromb Res* 2009; 123 (Suppl 2): S155. Abstract P54.
- 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.
- Dulíček P, Malý J, Kalousek I et al. Výskyt venózního tromboembolizmu u žen s Leidskou mutací v souvislosti s graviditou a šestinedělím. *Čes Gynkol* 2005; 70: 133–138.
- 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.
- Kist WJ, Janssen NG, Kalk JJ et al. Thrombophilias and adverse pregnancy outcome – A confound problem! *Thromb Haemost* 2008; 99: 77–85.
- van Dunné FM, Doggen CJ, Heemskerk M. Factor V Leiden mutation in relation to fecundity and miscarriage in women with venous thrombosis. *Hum Reprod* 2005; 20: 802–806.
- Simur A, Özdemir S, Acar H et al. Repeated in vitro fertilization failure and its relation with thrombophilia. *Gynecol Obstet Invest* 2009; 67: 109–112.
- 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.
- 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; 47: 1107–1114.
- Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ et al. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review. *Arch Intern Med* 2006; 166: 729–736.
- De Stefano 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.
- Lindqvist PG, Svensson PJ, Dahlbäck B et al. Factor V Q506 mutation (activated protein C resistance) associated with reduced intrapartum blood loss—a possible evolutionary selection mechanism. *Thromb Haemost* 1998; 79: 69–73.
- Zivelin A, Griffin JH, Xu X et al. A single genetic origin for a common caucasian risk factor for venous thrombosis. *Blood* 1997; 89: 397–402.
- Zivelin A, Rosenberg N, Faier S et al. A single genetic origin for the common prothrombotic G20210A polymorphism in the prothrombin gene. *Blood* 1998; 92: 1119–1124.
- Hrachovinová I, Vorlová Z, Matýšková M et al. Thrombotic risk of the prothrom-

- bin gene G20210A mutation and clinical features of thrombophilia in 50 carriers of the mutation. *Thromb Haemost* 1999; Suppl. Abstracts XVII. Congress of the ISTH, Washington: 652, No 2060.
38. Coppens M, van de Poel MH, Bank I et al. A prospective cohort study on the absolute incidence of venous thromboembolism and arterial cardiovascular disease in asymptomatic carriers of the prothrombin 20210A mutation. *Blood* 2006; 108: 2604–2607.
39. Rossi E, Za T, Ciminello A et al. The risk of symptomatic pulmonary embolism due to proximal deep venous thrombosis differs in patients with different types of inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 2008; 99: 1030–1034.
40. Ridker PM, Hennekens CH, Miletich JP. G20210A mutation in prothrombin gene and risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in a large cohort of US men. *Circulation* 1999; 99: 999–1004.
41. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 1965; 13: 516–530.
42. Hule V. Vrozené rodinné snížení antitrombinu III. *Vnitř Lék* 1977; 23: 887–892.
43. Hrachovinová I, Habart D, Salaj P et al. Molekulární podstata vrozeného defektu antitrombinu u deseti českých rodin. *Čas Lék Čes* 2000; 139: 595–597.
44. van Boven HH, Lane DA. Antithrombin and its inherited deficiency state. *Semin Hematol* 1997; 34: 188–204.
45. van Boven HH, Vandenbroucke JP, Briët E et al. Gene-gene and gene-environmental interactions determine risk of thrombosis in families with inherited antithrombin deficiency. *Blood* 1999; 94: 2590–2594.
46. Rau JC, Beaulieu LM, Huntington JA et al. Serpins in thrombosis, hemostasis and fibrinolysis. *J Thromb Haemost* 2007; 5 (Suppl 1): 102–115.
47. Koster T, Rosendaal FR, Briët E et al. Protein C deficiency in a controlled series of unselected outpatients: an infrequent but clear risk factor for venous thrombosis (Leiden Thrombophilia Study). *Blood* 1995; 85: 2756–2761.
48. Dykes AC, Walker ID, McMahon AD et al. A study of Protein S antigen levels in 3788 healthy volunteers: influence of age, sex and hormone use, and estimate for prevalence of deficiency state. *Br J Haematol* 2001; 113: 636–641.
49. Brouwer JLP, Veeger NJGM, van der Schaaf W et al. Difference in absolute risk of venous and arterial thrombosis between familial protein S deficiency type I and type III. Results from a family cohort study to assess the clinical impact of a laboratory test-based classification. *Br J Haematol* 2005; 128: 703–710.
50. Meijers JCM, Tekelenburg W, Marquart JA et al. Factor XI levels: A new risk factor for thrombosis. *Thromb Haemost* 1999; Suppl. Abstracts XVII. Congress ISTH Washington, 496.
51. Cristina L, Benilde C, Michela C et al. High plasma levels of factor VIII and risk of recurrence of venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2004; 124: 504–510.
52. 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.
53. Lavigne G, Mercier E, Quéré I et al. Thrombophilic families with inheritably associated high levels of coagulation factors VIII, IX and XI. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 2134–2139.
54. Vossen CY, Conard J, Fontcuberta J et al. Familial thrombophilia and lifetime risk of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1526–1532.
55. Matýšková M, Šlechtová M, Zavřelová J et al. Combined FV Leiden and antithrombin deficiency in women. *Thrombosis Res* 2009; 123 (Suppl 2): S155. Abstract P55.
56. 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.
57. Martinelli I, De Stefano V, Taiolo E et al. Inherited thrombophilia and first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. *Thromb Haemost* 2002; 87: 791–795.
58. van Vlijmen EF, Brouwer JL, Veeger NJ et al. Oral contraceptives and the absolute risk of venous thromboembolism in women with single or multiple thrombophilic defects: results from a retrospective family cohort study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 282–289.
59. Dulíček P, Malý J, Pecka M et al. Venous thromboembolism in association with oral contraceptive use: high frequency of inherited thrombophilia and analysis of thrombotic events in 500 Czech women. *Thrombosis Res* 2009; 123 (Suppl 2): S135. Abstract O13.
60. Green D. Genetic hypercoagulability: screening should be an informed choice. *Blood* 2001; 98: 20.
61. Mannucci PM. Genetic hypercoagulability: prevention suggests testing family members. *Blood* 2001; 98: 21–22.
62. Martinelli I. Pros and cons of thrombophilia testing: pros. *J Tromb Haemost* 2003; 1: 410–411.
63. Machin SJ. Pros and cons of thrombophilia testing: cons. *J Tromb Haemost* 2003; 3: 412–413.
64. Dalen JE. Should patients with venous thromboembolism be screened for thrombophilia? *Am J Med* 2008; 121: 458–463.
65. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA et al. Inherited thrombophilia: Part 2. *Thromb Haemost* 1996; 76: 824–834.
66. Hirsh J, Lee AY. How we diagnose and treat deep vein thrombosis. *Blood* 2002; 99: 3102–3110.
67. Taliani MR, Becattini C, Agnelli G et al. Duration of anticoagulant treatment and recurrence of venous thromboembolism in patients with and without thrombophilic abnormalities. *Thromb Haemost* 2009; 101: 596–598.
68. Grand'Maison A, Bates SM, Johnston M et al. “ProC Global”: A functional screening test that predicts recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2005; 93: 600–604.
69. Eichinger S, Hron G, Hirschl M et al. Prediction of recurrent venous thromboembolism by measuring ProC Global. *Thromb Haemost* 2007; 98: 1232–1236.
70. Sanson BJ, Simioni P, Tormene D et al. The incidence of venous thromboembolism in asymptomatic carriers of a deficiency of antithrombin, protein C, protein S: A prospective cohort study. *Blood* 1999; 94: 3702–3706.
71. Kearon C, Julian JA, Kovacs MJ et al. Influence of thrombophilia on risk of recurrent venous thromboembolism while on warfarin: results from a randomized trial. *Blood* 2008; 112: 4432–4436.
72. Tormene D, Simioni P, Prandoni P et al. The incidence of venous thromboembolism in thrombophilic children: a prospective cohort study. *Blood* 2002; 100: 2403–2405.
73. Young G, Albigetti M, Bonduel M et al. Impact of inherited thrombophilia on venous thromboembolism in children: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation* 2008; 118: 1373–1382.
74. De Stefano V, Rossi E, Paciaroni K et al. Screening for inherited thrombophilia: indications and therapeutic implications. *Haematologica* 2002; 87: 1095–1108.
75. Vandenbroucke JP, van der Meer FJ, Helmerhorst FM et al. Factor V Leiden: Should we screen oral contraceptive users and pregnant women? *BMJ* 1996; 313: 1127–1130.
76. Clark P, Twaddle S, Walker ID et al. Cost-effectiveness of screening for the factor V Leiden mutation in pregnant women. *Lancet* 2002; 359: 1919–1920.
77. Blanco-Molina Á, Trujillo-Santos J, Tizado R et al. Venous thromboembolism in women using hormonal contraceptives. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2009; 101: 478–482.
78. Procházka M, Krčová V, Prášilová J et al. Tromboembolická nemoc v těhotenství. *Gynekolog* 1999; 2: 79–81.

79. Wu O, Robertson L, Twaddle S et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: a meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Br J Haematol* 2005; 131: 80–90.

80. Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology Italian Study Group: No evidence of association between prothrombotic gene polymorphisms and the development of acute myocardial infarction at a young age. *Circulation* 2003; 107: 1117–1122.

81. De Stefano V, Fiorini A, Rossi E et al. Incidence of the JAK2 V617F mutation among patients with splanchnic or cerebral venous thrombosis and without overt chronic myeloproliferative disorders. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 708–714.

82. Tondeur S, Boutruche S, Biron-Andréani C et al. Prevalence of the JAK2 V617F mutation associated with splanchnic vein thrombosis. A 10-year retrospective study. *Thromb Haemost* 2009; 101: 787–789.

83. Bauer KA. The Thrombophilias: Well-Defined Risk Factors with Uncertain Therapeutic Implications. *Arch Intern Med* 2001; 135: 367–373.

MUDr. Miloslava Matýšková, CSc.
www.fnbrno.cz
e-mail: mmatys@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 16. 4. 2009

www.mhwa.cz