

Trombofilní stavy významné v patogenezi žilní tromboembolické nemoci

Doporučení pro klinickou praxi



**Sekce pro trombózu a hemostázu České hematologické společnosti
České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně**

H.Poul

Oddělení hematologie a transfuziologie Nemocnice Pelhřimov

vydáno 16:03:2006 u příležitosti konání XII. Pařížkových dní

dostupné na www.thrombosis.cz a www.pr-lab.cz
k dispozici také jako přehledná příručka vydaná s podporou firmy Sanofi-Aventis

Trombofilní stavy významné v patogenezi žilní tromboembolické nemoci

H.Poul

Oddělení hematologie a transfuziologie Nemocnice Pelhřimov

Souhrn

Trombofilní stavy jsou vrozené nebo získané poruchy hemostázy, patofyziologicky a statisticky asociované se zvýšeným rizikem trombózy. Jejich nejvýznamnější klinickou manifestací je žilní tromboembolismus. U více než 50% osob s neprovokovanou trombózou nacházíme některou ze známých trombofilii. Osoby s vrozenými trombofilii mají proti osobám bez trombofilie především zvýšené riziko první tromboembolické 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 trombofilii. Riziko rekurentní příhody je ovlivněno řadou dalších faktorů (přetrvávající nebo nezjištěný vyvolávající faktor, proximální trombóza a plicní embolie, neúplná rekanalizace trombotizované cévy, přítomnost některých trombofilii, 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 tromboembolismu. 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 zachytu. Paušální dlouhodobá profylaxe u dosud asymptomatických nosičů vrozených trombofilii 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.

Trombofilie – definice, rozdělení a prevalence

Žilním tromboembolismem je rozuměna hluboká žilní trombóza či plicní embolie. Vznik tromboembolické nemoci (TEN) je vždy multifaktoriálním procesem, s podílem dočasných, získaných či prostředím podmíněných rizik a vrozených determinant. Riziko recidivy TEN po ukončení antikoagulační léčby je minimální u pacienta se známým dočasným vnějším vyvolávajícím momentem příhody, oproti 30% riziku rekurence u pacientů s neprovokovanou TEN po ukončení antikoagulace. K tromboembolické příhodě dochází při nerovnováze mezi prokoagulačními, protikoagulačními a fibrinolytickými procesy v organismu. Za trombofilní stav považujeme zvýšenou tendenci ke vzniku trombóz a jejich recidivám, může být vrozené, získané

či kombinované etiologie. O trombofilním pacientovi hovoříme při rekurentních či život ohrožujících trombotických příhodách v žilním řečišti do 45 let věku, při pozitivní rodinné anamnéze, vzniku trombózy v netypické lokalizaci a u žen rovněž při opakovaných potratech či porodech mrtvých plodů. Některé z dosud známých trombofilních rizik prokazujeme u 60% pacientů s neprovokovanou TEN.

Dosud známé klinicky významné vrozené trombofilie v pořadí dle klinické významnosti:

1. APC (aktivovaný protein C) rezistence způsobená mutací faktoru V, jejíž příčinou je
2. v naprosté většině mutace faktoru V Leiden (FVL), dále faktoru V Cambridge atd.
3. mutace protrombinu 20210A (PGM)
4. deficit antikoagulačních faktorů: deficit proteinu C, proteinu S, antitrombinu
5. dysfibrinogenémie
6. homozygotní homocystinurie
7. sticky platelet syndrom
8. raritní: deficit faktoru XII, trombomodulinu, TFPI, plazminogenu

Mezi celou řadu dosud známých klinicky významných získaných trombofilních stavů řadíme: antifosfolipidový syndrom, myeloproliferativní onemocnění a trombocytémii, stav po prodělané trombóze, malignitu, srdeční nedostatečnost NYHA III a IV, závažné respirační onemocnění, autoimunitní choroby, graviditu a šestinedělí, léčbu estrogény, paroxysmální noční hemoglobinurii, rezistenci k aktivovanému proteinu C nezpůsobenou mutací faktoru V, nefrotický syndrom, věk >60 let, chronické střevní záněty, obezitu, kouření, varixy DK, parézu končetin.

Za nejvýznamnější trombofilie smíšené etiologie považujeme:

1. zvýšenou hladinu faktoru VIII, podmíněnou familiárně, asociovanou s krevní skupinou jinou než 0 či jako protein akutní fáze
2. hyperhomocysteinémii, jež může být podmíněna mutací MTHFR C677T či A1298C, nedostatkem vitamínu B6, B12 či kyseliny listové
3. zvýšenou hladinu fibrinogenu
4. zvýšenou hladinu faktoru IX

Prevalence nejvýznamnějších trombofilních poruch jako jsou mutace faktoru V Leiden a protrombinu G20210A se výrazně liší u jednotlivých etnik. Vzácně se vyskytují u Afričanů a Asiatů, frekventnější jsou u kavkazské populace. Výskyt některých trombofilii v kavkazské populaci a u pacientů s TEN shrnuje tabulka č.1[1-8].

Tabulka č. 1.

Trombofilie	Prevalence v kavkazské populaci	Prevalence u pacientů s TEN
Zvýšená hladina faktoru VIII	11 %	25 %
Mutace faktoru V Leiden	4.8 %	18.8 %
Dysfibrinogenémie	8 %	15 %
Hyperhomocysteinémie	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 %

Trombofilie – relativní riziko první a rekurentní ataky žilního tromboembolismu

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 např. u faktoru VIII či antifosfolipidových protilátek je závislé na hladině či titru trombofilního faktoru. Rovněž pacienti s kombinovanou trombofilii mají vyšší relativní riziko první ataky žilního tromboembolismu. 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 : 1000 ročně a roste s přibývajícím věkem [9]. Relativní riziko první tromboembolické příhody u pacientů s některými vrozenými trombofilními stavy shrnuje tabulka č.2 [4,10-13]. Relativní riziko první žilní trombózy u některých dalších trombofilii je uvedeno v tabulce č. 3 [14-19].

Tabulka č. 2.

Trombofilie	Relativní riziko
Deficience antitrombinu	8-10
Deficience antitrombinu I. Typ	25-50
Deficience proteinu C	7-10
Deficience proteinu S	8-10
Heterozygotní faktor V Leiden	3-7
Homozygotní faktor V Leiden	80
Heterozygotní protrombin 20210A	3

Tabulka č. 3.

Trombofilie	Relativní riziko
Zvýšená aktivita faktoru VIII	2-11
Zvýšená aktivita faktoru IX	2-3
Zvýšená hladina faktoru XI	2
Hyperhomocysteinémie	2.5 - 4
Antifosfolipidové protilátky celkem	1.6
Antifosfolipidové protilátky – vysoký titr	3.2
Lupus antikoagulans	11

Ačkoliv je poměrně dobře dokumentováno relativní riziko jednotlivých trombofilii pro vznik první ataky žilního tromboembolismu, daleko méně je zmapován vliv jednotlivých trombofilních stavů na rekurenci TEN po ukončení antikoagulační léčby. Je to podmíněno heterogenitou populací zahrnutých do dosavadních studií zabývajících se rekurencí trombózy po první dokumentované atace, takže je velice obtížné vzájemné srovnání relativního rizika rekurence mezi

jednotlivými trombofilii. Nejvalidnější dosud publikovaná data vycházejí z italské prospektivní studie zahrnující 599 pacientů [21] a britské prospektivní studie s 570 sledovanými pacienty [20]. Italská studie prokázala RR rekurence TEN 1.78 u pacientů s některou z dosud známých trombofilii [21]. Cambridžská studie sledovala pacienty 2 roky po ukončení antikoagulační léčby po první dokumentované epizodě žilního tromboembolismu. Dokumentovala RR rekurence TEN u pacientů se sníženou hladinou antitrombinu, proteinu C a proteinu S. Hodnoty relativního rizika byly pro jednotlivé defekty 2.59, 1.84 a 1.00 [20]. Několik prospektivních studií se zabývalo sledováním nosičů mutace faktoru V Leiden v období 1-6 let po první proběhlé trombotické epizodě a prokázalo mírné zvýšení rizika rekurence TEN u heterozygotů s kalkulovaným RR 1.4 [22-25].

Obdobné relativní riziko bylo zjištěno čtyřmi studiemi pro heterozygotní nosiče mutace protrombinu G20210A [20,22,26-28].

Pacienti s hyperhomocysteinémií mají RR rekurence TEN 2-3 [29,30]. Nejvyšší RR rekurence žilního tromboembolismu mají homozygotní nosiči mutací faktoru V Leiden či protrombinu G20210A, pacienti se zvýšenou hladinou faktoru VIII [15,31,32], kde se RR v jednotlivých studiích pohybuje mezi 6 až 11, a pacienti s přítomností antifosfolipidových protilátek či lupus antikoagulans, kde RR rekurence činí 2-9 [33-35].

Relativní riziko rekurence žilního tromboembolismu po první dokumentované atace u jednotlivých trombofilii shrnuje tabulka č. 4 [15,20-35].

Tabulka č. 4.

Trombofilie	Relativní riziko rekurence TEN
Deficience antitrombinu, proteinu C, proteinu S	2.5
Heterozygotní mutace faktoru V Leiden	1.4
Heterozygotní mutace protrombinu G20210A	1.4
Zvýšená aktivita faktoru VIII	6 - 11
Hyperhomocysteinémie	2.6 - 3.1
Antifosfolipidový syndrom	2 - 9

Provokující faktory žilní tromboembolické nemoci

Žilní tromboembolická nemoc je vždy důsledkem koincidence více faktorů s různým trombofilním potenciálem. Kromě výše uvedených vrozených či smíšených trombofilii je dnes známa celá řada provokujících faktorů žilního tromboembolismu.

Podle jejich trombofilního 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 a onkologická chirurgie, patří sem i abdominální chirurgie s výjimkou miniinvasivních technik [36,37].
2. Úrazy - zvláště polytraumata, poranění dolních končetin a pánve, spinální léze [36,37].
3. Imobilizace + další faktory jako jsou paréza končetin, trauma, sepse, malignita, srdeční či respirační nedostatečnost, anamnéza TEN, střevní zánětlivé onemocnění [38-40].
4. Některé chemoterapeutické režimy, převážně obsahující vysokodávkované kortikoidy (VAD, VID), u některých nádorů (u myelomu) [39,41-43].

K ostatním provokujícím faktorům patří: sádrová fixace dolních končetin, imobilizace nad 72 hodin, dlouhý let - long distance travel, dlouhodobě zavedený centrální žilní katétr, gravidita a šestinedělí, hormonální antikoncepce, estrogenní substituce, terapie antiestrogeny, terapie kortikoidy.

Rizikové faktory rekurence žilního tromboembolismu

Pro klinickou praxi a rozhodování o délce profylaktické léčby u pacientů po prodělané trombóze má rozhodující význam znalost rizika rekurence tromboembolické příhody. Tímto směrem jsou také orientovány mnohé současné studie. Riziko rekurence u známých trombofilii je uvedeno výše. U 40% pacientů s první atakou žilní trombózy se však nedaří prokázat některou z dosud známých vyvolávajících příčin.

Idiopatická trombotická příhoda je rizikovým faktorem rekurence tromboembolismu [44-46] a má 3x větší pravděpodobnost recidivy než trombóza provokovaná operačním zákrokem [47]. Zvýšené riziko rekurence je přítomno rovněž u pacientů s přetrvávajícím vyvolávajícím faktorem, jakým je např. malignita, systémové onemocnění, pokračující hormonální terapie či mechanická překážka, a u pacientů s proximální lokalizací trombózy a současnou embolizací do plicnice [46,48-52].

Zvýšené riziko rekurentní trombózy nacházíme u pacientů s velice suspektním hyperkoagulačním stavem. Do této skupiny patří pacienti s opakovanou příhodou, pacienti s UZ verifikovaným reziduální trombem v žilním řečišti a nemocní se zvýšenou hladinou D dimerů po ukončení antikoagulační léčby.

V prospektivní studii bylo prokázáno, že u 60% pacientů se symptomatickou hlubokou žilní trombózou (HŽT) dochází po 1 roce k normalizaci ultrazvukového nálezu [53,54]. Riziko rekurence u pacientů, u nichž není zprůchodněna postižená vena do 6 měsíců od příhody je 5x vyšší než u pacientů s normalizací průtoku [53]. Jiná studie prokázala normalizaci nálezu na žilním řečišti po 3 letech od ataky u 78.3% pacientů, bez signifikantního rozdílu mezi pacienty s trombofilii 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 třetina rekurentních příhod proběhla na kontralaterální končetině či jako embolizace do plicnice. To potvrzuje velice pravděpodobnou přítomnost hyperkoagulačního stavu a pouze omezený vliv mechanické obstrukce na vývoj nové trombózy.

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 dvou 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% [21]. Obdobné výsledky přinesla i rakouská studie, jež navíc prokázala přímou úměru mezi rizikem rekurence trombózy a zvýšením hladiny D dimerů v séru [55]. V současnosti probíhající studie se zaměřují na zhodnocení významu protražované antikoagulační léčby pro pacienty se zvýšenou hladinou D dimerů.

Trombofilie a těhotenství

Ženy jsou vystaveny několika specifickým situacím se zvýšeným rizikem výskytu žilního tromboembolismu. Mezi ně patří užívání hormonální antikoncepce, substituční terapie estrogenu, léčba antiestrogeny, těhotenství a šestinedělí. Těhotenství má zvláštní klinický význam, neboť trombotická příhoda se manifestuje nejen klasickým způsobem, ale často komplikacemi těhotenství, mezi něž patří samovolný potrat, porod mrtvého plodu, retardace intrauterinního růstu, předčasná abrupce placenty a preeklampsie. Zvýšená frekvence komplikací těhotenství u pacientek s antifosfolipidovým syndromem je známa více než 20 let. V roce 1993 byla prokázána rovněž u pacientek s hyperhomocysteinémií a od roku 1996 jsou opakovaně publikovány studie mapující výskyt výše uvedených komplikací gravidity u nosiček trombofilii [56,57]. Omezený počet studií a nejednotnost ve stratifikaci pacientek nedovolují zatím přesnější zhodnocení rizika komplikací těhotenství u jednotlivých trombofilních stavů. Nicméně jsou k dispozici výsledky jedné velké a několika menších kontrolovaných studií, které prokazují pozitivní vliv terapie nízkomolekulárním heparinem (LMWH) na výsledek těhotenství u pacientek po jednom či opakovaných spontánních potratech [58].

Během těhotenství jsou laboratorní známky hyperkoagulačního stavu [59-62] a jsou splněny všechny tři podmínky Virchowovy trias - hormonálně podmíněné snížení žilního tonu a tlak zvětšené dělohy na pánevní žíly vede ke stáze, endoteliální dysfunkce v pánevním řečišti z žilní hypertenze a hyperkoagulační stav navozený vzestupem hladiny několika prokoagulačních faktorů, změnou hladiny proteinu S, získanou rezistencí k aktivovanému proteinu C a poruchou fibrinolýzy.

Žilní tromboembolická příhoda postihuje 1 z 1000 těhotných a plicní embolie je nejčastější příčinou úmrtí v těhotenství [63,64]. Riziko TEN je u gravidních 6 až 10 krát vyšší než u stejně starých netěhotných žen [65,66]. Výskyt trombózy je rovnoměrný ve všech trimestrech. Vyšší je v poporodním období. Rizikovými faktory pro vznik tromboembolické příhody během těhotenství jsou trombóza v anamnéze (vysoce rizikovaně HŽT), trombofilie, obezita, imobilizace, pokročilý věk matky, vícečetné těhotenství, císařský řez. Poslední studie prokázala nejvyšší riziko žilního tromboembolismu v těhotenství u pacientek s idiopatickou

trombózou v anamnéze a známou trombofilií, zde byl výskyt rekurence TEN 20%. Pacientky se známým trombofilním stavem měly riziko výskytu trombózy 13% a u pacientek s anamnézou neprovokované trombózy bez známé trombofilie se rekurence vyskytla ve 7.7% [67]. Nebylo prokázáno zvýšené riziko rekurence u pacientek s provokovanou TEN v anamnéze po pomnutí vyvolávající příčiny [67]. Prevalenci jednotlivých

trombofilií u pacientek s žilním tromboembolismem 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 1000 gravidit u jednotlivých trombofilií shrnuje tabulka č. 5 [63,66,68-75].

Tabulka č.5.

Trombofilie	Prevalence u těhotných s TEN	OR TEN v těhotenství	Pravděpodobnost TEN na 1000 gravidit
Mutace faktoru V Leiden heterozygotní	20-46	5-16	2-3
Mutace faktoru V Leiden homozygotní	2-4	20-40	40
Mutace protrombinu G20210A	6-26	3-15	3-5
Dvojitě heterozygotní pro 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 faktoru VIII	18	4-5	2-3

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

Skupinu gravidních vyžadujících zvláštního zřetele tvoří pacientky s přítomností antifosfolipidových protilátek. Rovněž u této skupiny pacientek je poměrně velký rozptyl dat z jednotlivých studií podmíněný malou velikostí souborů, nicméně v kontrolované studii byly nalezeny antifosfolipidové protilátky u 27% pacientek s graviditou podmíněnou tromboembolickou příhodou, zatímco v kontrolní skupině těhotných bez TEN byl výskyt protilátek pouze 3% [76]. Mezi nezávislé rizikové faktory trombózy v těhotenství patří rovněž hyperhomocysteinémie, její přesný statistický význam u TEN nebyl zatím vyhodnocen. Spolu se sníženou hladinou kyseliny listové v séru je však nezávislým rizikovým faktorem pro opakované předčasné ztráty plodu [77]. Toto riziko je ovlivnitelné podáváním kyseliny listové. Z těchto skutečností vychází doporučení pro homozygotní nosičky mutace MTHFR C667T, kde je doporučena suplementace folátem již prekoncepčně a v průběhu celé gravidity.

Ačkoliv trombofilie zvyšují relativní riziko trombózy v těhotenství, není dosud objasněno absolutní riziko TEN u dosud asymptomatických těhotných nosiček trombofilií. Dosud proběhlé prospektivní i několik retrospektivních studií prokázalo relativně nízké absolutní riziko u dosud asymptomatických pacientek s jednou trombofilií bez dalších rizikových faktorů [63,69,70,78]. Bylo rovněž prokázáno výrazné zvýšené absolutní riziko u gravidních homozygotek a smíšených heterozygotek známých trombofilních stavů [66,70]. Při deficitu antitrombinu je absolutní riziko úměrné snížení hladiny [63,69].

Shrnutí – indikace vyšetření trombofilií, význam primární prevence žilního tromboembolismu, význam sekundární prevence a význam trombofilií v profylaxi komplikací v graviditě.

Úroveň současných znalostí o výskytu, rekurenci a následcích žilního tromboembolismu staví před lékaře několik otázek, jejichž zodpovězení má 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?

Před vyšetřením je nutno zvážit pravděpodobnost záchytu a praktický význam pro vyšetřovanou osobu. K tomu účelu bylo vytvořeno skórovací schéma a vyšetření považujeme za indikované pokud pacient dosáhne alespoň třech bodů (pravděpodobnost záchytu: vysoká 2 body, střední 1 bod, malá 0 bodů, praktický dopad: významný pro vyšetřovanou osobu 2 body, významný pro dosud nevyšetřené přímého příbuzného 1 bod, malý 0 bodů). Vysokou pravděpodobnost zachycení trombofilie mají pacienti s idiopatickou tromboembolickou příhodou před 45. rokem života, pacienti s opakovanou trombotickou atakou, s trombózou v atypické lokalizaci, s tepennou trombózou před 35 rokem života, s TEN a pozitivní rodinnou anamnézou, pacienti s přímými příbuznými se známou trombofilií, ženy s opakovanými 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 eventuelní přítomnost ovlivní způsob či délku trombotické profylaxe 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 eventuelními riziky léčby. Riziko závažných krvácivých komplikací při léčbě kumariny dosahuje 2% ročně, což je jedním z důvodů, proč u dosud asymptomatických nosičů trombofilií není indikována dlouhodobá antikoagulační léčba.

Cílem primární prevence je snížení rizika provokované trombózy. Farmakologická trombotická profylaxe je indikována u všech pacientů se silnými provokujícími faktory žilního tromboembolismu. Těmi jsou:

1. Operace 2. Úrazy 3. Imobilizace + další faktory 4. Některé chemoterapeutické režimy u některých nádorů .

U ostatních provokujících faktorů, mezi které patří: sádrová fixace dolních končetin, imobilizace nad 72 hodin, 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 eventuální přítomnosti trombofilie, u konkrétního pacienta a následná volba nejvhodnějších profylaktických opatření. Riziko první ataky TEN u jednotlivých trombofilii bylo shrnuto v tabulkách 2 a 3.

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

Sekundární prevencí rekurentní trombotické příhody může být buď protražovaná léčba kumarinovými preparáty či její ukončení a následná důsledná tromboprofylaxe v rizikových situacích. O významu správné sekundární prevence a délky jejího trvání svědčí data o rekurenci u idiopatické žilní trombózy, která dosahuje 30-42% v následujících 8 letech. Při prodloužení antikoagulační léčby nad standardních 6-12 měsíců bylo dosaženo úbytku recidiv o 12% [79,80]. Správné rozhodnutí u konkrétního pacienta musí vycházet ze zvážení rizika rekurence – přítomnost či nepřítomnost trombofilie (riziko rekurence TEN u trombofilii tabulka č. 4) nebo jiných rizikových faktorů recidivy trombózy (viz. Rizikové faktory rekurence žilního tromboembolismu), a rizika krvácivých komplikací, které je podmíněno stabilitou INR během dosavadní léčby, compliancí pacienta a možnými lokálními příčinami krvácení.

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

1. Přetrvávající příčina TEN (malignita, mechanická překážka, systémové onemocnění, druh léčby atd.)
2. Neúplná rekanalizace cévního řečiště
3. Deficit antitrombinu
4. Antifosfolipidový syndrom
5. Idiopatická trombóza
 - + proximální HŽT či embolizace do plicnice
 - + trombofilie
 - + recidivující příhoda
 - + zvýšení D dimerů při snižování dávky kumarinů

Otázka čtvrtá: Jaký je význam trombofilii u profylaxe komplikací v graviditě ?

Studie provedené v posledních letech, které prokázaly, že pouze 20% žen s trombofilii a anamnézou předčasné ztráty plodu je schopno fyziologicky dokončit těhotenství bez farmakologické intervence, spolu s důkazy o zvýšeném riziku výskytu TEN v těhotenství u pacientek se známou trombofilii či anamnézou idiopatické DVT a údaje 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 hodin, menší aplikovaný objem účinné látky, nižší riziko heparinem indukované trombocytopenie), vedly k formulaci doporučení týkajících se indikace vyšetření trombofilii a volby optimálního profylaktického režimu pro konkrétní riziko.

Vyšetření trombofilii a antifosfolipidových protilátek je indikováno u všech pacientek po opakovaných časných potratech, po ztrátě plodu v 2. trimestru, po těžké či opakované preeklampsii a po porodu mrtvého plodu. Není doporučen rutinní screening mutací faktoru V Leiden a protrombinu G20210A u těhotných.

U všech žen se zvýšeným rizikem žilního tromboembolismu (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 proběhla TEN v souvislosti se zvýšenou hladinou estrogenů (hormonální antikoncepce, těhotenství) měla by být profylaxe zahájena již před porodem a pokud je přítomen další rizikový faktor, jako například obezita, mělo by být zváženo dřívější zahájení a pozdější ukončení antikoagulační léčby.
- b) s prokázanou trombofilii či s pozitivní rodinnou anamnézou je indikováno podávání LMWH v profylaktické nebo intermediární dávce po celou dobu těhotenství s antikoagulační léčbou kumariny či pokračováním LMWH v šestinedělí.
- c) s prokázanou „silnou“ trombofilii (homozygotní nosičky FVL či PGM, smíšené heterozygotní trombofilie, deficit antitrombinu) je indikováno podávání LMWH v 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 je indikováno podávání LMWH v profylaktické 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 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 tromboembolismu nutné časnější zahájení profylaxe a pozdější ukončení.

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

1. minimálně 2 spontánní aborty v prvním trimestru gravidity
2. nejméně 1 ztráta plodu ve druhém či třetím trimestru gravidity
3. intrauterinní retardace plodu

4. preeklampsie

5. abrupce placenty,

je indikováno podávání LMWH v profylaktické dávce a malá dávka aspirinu po celou dobu těhotenství a antikoagulační léčba v šestinedělí (pokračování LMWH či kumariny) [81,82].

MUDr. Hynek Poul
Oddělení hematologie a transfuziologie
Nemocnice Pelhřimov
Slovanského Bratrství 710
393 38 Pelhřimov
hpoul@tiscali.cz

Trombofilní stavy významné v patogenezi žilní tromboembolické nemoci: souhrn

H.Poul

Oddělení hematologie a transfuziologie Nemocnice Pelhřimov

Trombofilní stavy jsou vrozené nebo získané poruchy hemostázy, patofyziologicky a statisticky asociované se zvýšeným rizikem trombózy

Významné vrozené trombofilie

1. mutace faktoru V Leiden (FVL), event faktoru V Cambridge
2. mutace protrombinu 20210A (PGM)
3. deficit antikoagulačních faktorů (proteinů C, S, AT)
4. dysfibrinogenémie
5. homozygotní homocystinurie
6. sticky platelet syndrome

Nejvýznamnější trombofilie smíšené etiologie

1. zvýšená hladina faktoru VIII (familiární, asociovaná s krevní skupinou jinou než 0, protein akutní fáze)
2. hyperhomocysteinémie (mutace MTHFR C677T, A1298C, deficit vitamínu B6, B12, kyseliny listové)
3. zvýšená hladina fibrinogenu
4. zvýšená hladina faktoru IX

Získané trombofilní stavy

- antifosfolipidový syndrom
- myeloproliferativní onemocnění a trombocytémie
- stav po prodělané trombóze
- malignita
- srdeční nedostatečnost NYHA III a IV
- závažné respirační onemocnění
- autoimunitní choroby
- gravidita a šestinedělí
- léčba estrogeny
- paroxysmální noční hemoglobinurie
- získaná rezistence k aktivovanému proteinu C nezpůsobená mutací faktoru V
- nefrotický syndrom
- věk nad 60 let
- chronické střevní záněty
- obezita
- kouření
- varixy dolních končetin
- paréza končetin

Prevalence trombofilii

Trombofilie	Prevalence v kavkazské populaci	Pacienti s TEN
Zvýšená hladina faktoru VIII	11%	25%
Mutace faktoru V Leiden	4.8%	18.8%
Dysfibrinogenémie	8%	15%
Hyperhomocysteinémie	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%

Relativní riziko první epizody TEN

Trombofilie - vrozené	RR 1. ataky TEN
Deficit antitrombinu	8-10
Deficit antitrombinu I. typ	25-50
Deficit proteinu C	7-10
Deficit proteinu S	8-10
Heterozygotní faktor V Leiden	3-7
Homozygotní faktor V Leiden	80
Heterozygotní protrombin 20210A	3
Trombofilie – získané či smíšené	RR 1. ataky TEN
Zvýšená aktivita faktor VIII	2-11
Zvýšená aktivita faktor IX	2-3
Zvýšená hladina faktor XI	2
Hyperhomocysteinémie	2.5-4
Antifosfolipidové protilátky celkem	1.6
Antifosfolipidové protilátky – vysoký titr	3.2
Lupus antikoagulans	11

Relativní riziko rekurence TEN

Trombofilie	Relativní riziko rekurence TEN
Deficit AT, proteinu C, proteinu S	2.5
Heterozygotní faktor V Leiden	1.4
Heterozygotní prothrombin G20210A	1.4
Zvýšená aktivita faktor VIII	6 – 11
Hyperhomocysteinémie	2.6 – 3.1
Antifosfolipidový syndrom	2 – 9

Provokující faktory žilního tromboembolismu

Silné provokující faktory

1. operace – zejména velké kostní operace a onkologická chirurgie
2. úrazy – zvláště polytraumata, poranění dolních končetin a pánve, spinální léze
3. imobilizace delší než 3 dny + další faktory
→ paréza končetin, trauma, sepse, malignita, srdeční či respirační nedostatečnost, anamnéza TEN, střevní zánětlivé onemocnění
4. chemoterapeutické režimy, obsahující vysokodávkované kortikoidy (*VAD, VID*) u některých nádorů (*mnohočetný myelom*)

Ostatní provokující faktory

- sádrová fixace dolních končetin
- imobilizace nad 3 dny
- dlouhý let nad 6 hodin
- dlouhodobě zavedený centrální žilní katétr
- gravidita a šestinedělí
- hormonální antikoncepce
- estrogenní substitute
- terapie antiestrogeny
- terapie kortikoidy...

Rizikové faktory rekurence TEN

Idiopatická trombotická příhoda – 3x větší pravděpodobnost recidivy

Přetrvávající vyvolávající faktor např. malignita, systémové onemocnění, pokračující hormonální terapie či mechanická překážka

Rizikové faktory rekurence po idiopatické příhodě

1. proximální lokalizace trombózy a/nebo PE
2. inkompletní rekanalizace postižené cévy
3. opakovaná příhoda
4. zvýšené D-dimery po vysazení antikoagulační léčby
5. trombofilie se zvýšeným rizikem rekurence (viz výše)

Trombofilie a těhotenství

Trombofilie	Prevalence u těhotných s TEN	RR TEN v těhotenství	TEN/1000 gravidit
FVL heterozygotní	20-46	5-16	2-3
FVL homozygotní	2-4	20-40	40
protrombin G20210A	6-26	3-15	3-5
Heterozygot FVL +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
Zvýšení faktoru VIII	18	4-5	2-3

Manifestace trombofilie v těhotenství

- tromboembolická nemoc
- komplikace těhotenství
→ samovolný potrat
→ porod mrtvého plodu
→ retardace intrauterinního růstu
→ předčasná abrupce placenty
→ preeklampsie

Incidence TEN 1:1000 těhotných, PE je nejčastější příčinou úmrtí v těhotenství, výskyt trombózy je rovnoměrný ve všech trimestrech

U koho je indikováno vyšetření trombofilii ?

- vyšetření je indikované pokud pacient dosáhne součtu alespoň 3 bodů v níže uvedeném skórovacím schématu

Pravděpodobnost záchytu	velká	střední	malá
Klinický význam	pro vyšetřovanou osobu	pro nevyšetřené přímé příbuzné	malý
Počet bodů	2	1	0

Vysoká pravděpodobnost záchytu

- idiopatická TEN před 45. rokem života
- opakovaná trombotická ataka
- trombóza v atypické lokalizaci
- tepenná trombóza před 35 rokem života
- TEN + pozitivní RA
- známá trombofilie u přímých příbuzných
- ženy s opakovanými komplikacemi těhotenství

Sřediní pravděpodobnost záchytu

- TEN nesplňující kritéria vysoké pravděpodobnosti
- přímí příbuzní osob s prodělanou trombózou
- přímí příbuzní osob s vysokou pravděpodobností trombofilie

Ze znalosti trombofilního stavu profitují

- osoby, u nichž jeho přítomnost ovlivní způsob či délku tromboprofylaxe
- ženy užívající či zvažující užívání hormonální antikoncepci
- substituční terapii estrogény
- gravidní či plánující těhotenství

Primární prevence TEN

Cíl: snížení rizika provokované trombózy

Indikace farmakologické tromboprofylaxe

- přítomnost silných provokujících faktorů TEN
- u ostatních provokujících faktorů je nutné individuální posouzení
- u dosud asymptomatických nosičů trombofilii není indikována dlouhodobá antikoagulační léčba

Optimální způsob a délka trvání sekundární prevence TEN

Možnosti sekundární prevence

- protrahovaná léčba kumarinovým preparáty
- důsledná tromboprotekce v rizikových situacích po ukončení léčby kumariny

Správné rozhodnutí: zvážit riziko rekurence vs riziko krvácivých komplikací antikoagulační léčby

Indikace protrahované antikoagulační léčby

1. přetrvávající příčina TEN
2. neúplná rekanalizace cévního řečiště
3. deficit antitrombinu
4. antifosfolipidový syndrom
5. idiopatická trombóza +
 - a. proximální trombóza a/nebo plicní embolie
 - b. trombofilie
 - c. recidivující příhoda
 - d. zvýšená hladina D-dimerů při snižování dávky kumarinů

Profylaxe TEN v těhotenství a šestinedělí

Rizikový faktor	Těhotenství	Šestinedělí
Anamnéza provokované TEN		
a) bez trombofilie	intenzivní sledování ¹⁾	kumariny 4-6 týdnů či LMWH min. 10 dnů ¹⁾
b) + trombofilie, pozitivní RA	LMWH v profylaktické či intermediární dávce po celou dobu	kumariny či LMWH celé šestinedělí
c) + silná trombofilie ²⁾	LMWH v intermediární dávce po celou dobu	kumariny či LMWH celé šestinedělí
Anamnéza 1 idiopatické TEN bez dlouhodobé antikoagulační terapie	LMWH v profylaktické dávce po celou dobu	kumariny či LMWH celé šestinedělí
Opakované TEN či dlouhodobá antikoagulační terapie	LMWH v plné dávce po celou dobu	opětovné převedení na AK terapii
Anamnéza TEN + antifosfolipidový syndrom	LMWH plná dávka + malá dávka ASA po celou dobu	opětovné převedení na AK terapii
Asymptomatické + antifosfolipidové protilátky pozitivní ³⁾	a) intenzivní sledování	profylaktická dávka LMWH
	b) malá dávka ASA	malá dávka ASA
	c) profylaktická dávka LMWH	profylaktická dávka LMWH
Asymptomatické + silná trombofilie	LMWH v profylaktické dávce po celou dobu	kumariny či LMWH celé šestinedělí ⁴⁾
Asymptomatické + ostatní trombofilie	intenzivní sledování	kumariny 4-6 týdnů či LMWH min. 10 dnů
Trombofilie + anamnéza komplikace v těhotenství	LMWH profylaktická dávka + malá dávka ASA po celou dobu	kumariny či LMWH celé šestinedělí

Legenda:

- ¹⁾ pokud TEN souvisela se zvýšenou hladinou estrogenů (hormonální antikoncepce, těhotenství) zahájit profylaxi již před porodem a při přítomnosti dalšího rizika zvážit pozdější ukončení antikoagulační léčby
- ²⁾ homozygot FVL či PGM, smíšené heterozygotní trombofilie, deficit AT
- ³⁾ možno se individuálně rozhodnout pro některý s následujících postupů
- ⁴⁾ při deficitu antitrombinu zvážit jeho substituci během porodu

Význam trombofilii v graviditě

- vyšetření trombofilii a antifosfolipidových protilátek **vždy** po opakovaných časných potratech, po ztrátě plodu ve druhém trimestru, po těžké či opakované preeklampsii a po porodu mrtvého plodu
- **není doporučen** rutinní screening mutací faktoru V Leiden a protrombinu G20210A u těhotných
- **všechny ženy se zvýšeným rizikem TEN** (trombofilie, jiný rizikový faktor TEN) **nošení kompresivních punčoch** během těhotenství a šestinedělí

Literatura

1. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, et al.: Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001;119,132S-175S
2. Schindler OS, Dalziel R.: Post-thrombotic syndrome after total hip or knee arthroplasty: incidence in patients with asymptomatic deep venous thrombosis. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2005 Aug;13(2):113-9.
3. Abelseth, G, Buckley, RE, Pineo, GE, et al.: Incidence of deep-vein thrombosis in patients with fractures of the lower extremity distal to the hip. *J Orthop Trauma* 1996;10,230-235
4. Lassen, MR, Borris, LC, Nakov, RL: Use of the low-molecular-weight heparin reviparin to prevent deep-vein thrombosis after leg injury requiring immobilization. *N Engl J Med* 2002;347,726-730
5. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al.: Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004 Sep;126(3 Suppl):338S-400S.
6. Jaureguito, JW, Greenwald, AE, Wilcox, JF, et al.: The incidence of deep venous thrombosis after arthroscopic knee surgery. *Am J Sports Med* 1999;27,707-710
7. Demers, C, Marcoux, S, Ginsberg, JS, et al.: Incidence of venographically proved deep vein thrombosis after knee arthroscopy. *Arch Intern Med* 1998;158,47-50
8. Delis, KT, Hunt, N, Strachan, RK, et al.: Incidence, natural history and risk factors of deep vein thrombosis in elective knee arthroscopy. *Thromb Haemost* 2001;86,817-821
9. Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial. *Lancet* 2000;355,1295-1302
10. Collins, R, Scrimgeour, A, Yusuf, S, et al.: Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin: overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med* 1988;318,1162-1173.
11. Planes, A, Vochelle, N, Mazas, F, et al.: Prevention of postoperative venous thrombosis: a randomized trial comparing unfractionated heparin with low molecular weight heparin in patients undergoing total hip replacement. *Thromb Haemost* 1988;60,407-410
12. Freedman, KB, Brookenthal, KR, Fitzgerald, RH, et al.: A meta-analysis of thromboembolic prophylaxis following elective total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2000;82,929-938
13. Kakkar, VV, Howes, J, Sharma, V, et al.: A comparative, double-blind, randomised trial of a new second generation LMWH (bemiparin) and UFH in the prevention of post-operative venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2000;83,523-529
14. Eriksson, BI, Ekman, S, Lindbratt, S, et al.: Prevention of thromboembolism with use of recombinant hirudin: results of a double-blind, multicenter trial comparing the efficacy of desirudin (Revasc) with that of unfractionated heparin in patients having a total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am* 1997;79,326-33
15. Amstutz, HC, Friscia, DA, Dorey, F, et al.: Warfarin prophylaxis to prevent mortality from pulmonary embolism after total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am* 1989;71,321-326
16. Lieberman, JR, Wollaeger, J, Dorey, F, et al. The efficacy of prophylaxis with low-dose warfarin for prevention of pulmonary embolism following total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1997;79,319-325
17. Paiement, GD, Wessinger, SJ, Hughes, R, et al.: Routine use of adjusted low-dose warfarin to prevent venous thromboembolism after total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am* 1993;75,893-898
18. Colwell, CW, Spiro, TE, Trowbridge, AA, et al.: Use of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, and unfractionated heparin for the prevention of deep venous thrombosis after elective hip replacement: a clinical trial comparing efficacy and safety. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76,3-14
19. Koch, A, Ziegler, S, Breitschwerdt, H, et al.: Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis: meta-analysis based on original patient data. *Thromb Res* 2001;102,295-309
20. Schiff RL, Kahn SR, Shrier I, et al.: Identifying orthopedic patients at high risk for venous thromboembolism despite thromboprophylaxis.
21. RD Heparin Arthroplasty Group: RD heparin compared with warfarin for prevention of venous thromboembolic disease following total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76,1174-1185
22. Hull, R, Raskob, GE, Pineo, G, et al. : A comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with warfarin sodium for prophylaxis against deep-vein thrombosis after hip or knee implantation. *N Engl J Med* 1993;329,1370-1376
23. Francis, CW, Pellegrini, VD, Totterman, S, et al.: Prevention of deep-vein thrombosis after total hip arthroplasty: comparison of warfarin and dalteparin. *J Bone Joint Surg Am* 1997;79,1365-1372
24. Lassen, MR, Bauer, KA, Eriksson, BI, et al.: Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison. *Lancet* 2002;359,1715-1720
25. Turpie, AGG, Bauer, KA, Eriksson, BI, et al.: Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002;359,1721-1726
26. Eriksson, BI, Wille-Jorgensen, P, Kalebo, P, et al.: A comparison of recombinant hirudin with a low-molecular-weight heparin to prevent thromboembolic complications after total hip replacement. *N Engl J Med* 1997;337,1329-1335
27. Eriksson, BI, Agnelli, G, Cohen, AT, et al.: The direct thrombin inhibitor melagatran followed by oral ximelagatran compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip or total knee replacement: the EXPRESS Study. *J Thromb Haemost* 2003;1,2490-2496
28. Eriksson, BI, Agnelli, G, Cohen, AT, et al.: Direct thrombin inhibitor melagatran followed by oral ximelagatran in comparison with enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip or total knee replacement: the METHRO III study. *Thromb Haemost* 2003;89,288-296
29. Colwell, CW, Berkowitz, SD, Davidson, BL, et al.: Comparison of ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor, with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism following total hip replacement: a randomized, double-blind study. *J Thromb Haemost* 2003;2003,2119-2130
30. Agnelli G, Haas SK, Krueger KA, et al.: A Phase II Study of the Safety and Efficacy of a Novel Oral fXa Inhibitor (LY517717) for the Prevention of Venous Thromboembolism Following TKR or THR. *ASH 2005, Atlanta, Abstract 278*
31. White, RH, Romano, PS, Zhou, H, et al.: Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty. *Arch Intern Med* 1998;158,1525-1531
32. Eriksson, BI, Lassen, MR, PENTasaccharide in Hip-FRActure Surgery Plus (PENTHIFRA Plus) Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with fondaparinux after hip fracture surgery: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2003;163,1337-1342
33. Dahl, OE, Andreassen, G, Aspelin, T, et al.: Prolonged thromboprophylaxis following hip replacement surgery: results of a double-blind, prospective, randomised, placebo-controlled study with dalteparin (Fragmin). *Thromb Haemost* 1997;77,26-31
34. Planes, A, Vochelle, N, Darmon, JY, et al.: Risk of deep-venous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: double-blind randomised comparison of enoxaparin versus placebo. *Lancet* 1996;348,224-228

35. Comp, PC, Spiro, TE, Friedman, RJ, et al.: Prolonged enoxaparin therapy to prevent venous thromboembolism after primary hip or knee replacement. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83,336-345
36. Prandoni, P, Bruchi, O, Sabbion, P, et al.: Prolonged thromboprophylaxis with oral anticoagulants after total hip arthroplasty: a prospective controlled randomized study. *Arch Intern Med* 2002;162,1966-1971
37. Westrich, GH, Sculco, TP.: Prophylaxis against deep venous thrombosis after total knee arthroplasty: pneumatic planter compression and aspirin compared with aspirin alone. *J Bone Joint Surg Am* 1996;78,826-834
38. Haas, SB, Insall, JN, Scuderi, GR, et al.: Pneumatic sequential-compression boots compared with aspirin prophylaxis of deep-vein thrombosis after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1990;72,27-31
39. Colwell, CW, Spiro, TE, Trowbridge, AA, et al.: Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep venous thrombosis after elective knee arthroplasty. *Clin Orthop* 1995;321,19-27
40. Kaempffe, FA, Lifeso, RM, Meinking, C: Intermittent pneumatic compression versus Coumadin: prevention of deep vein thrombosis in low-extremity total joint arthroplasty. *Clin Orthop* 1991;269,89-97
41. Lieberman, JR, Sung, R, Dorey, F, et al.: Low-dose warfarin prophylaxis to prevent symptomatic pulmonary embolism after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 1997;12,180-184
42. Robinson, KS, Anderson, DR, Gross, M, et al.: Ultrasonographic screening before hospital discharge for deep venous thrombosis after arthroplasty: the Post-Arthroplasty Screening Study; a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;127,439-445
43. Ginsberg JS, Turkstra F, Buller HR, et al.: Postthrombotic syndrome after hip or knee arthroplasty: a cross-sectional study. *Arch Intern Med*. 2000 Mar 13;160(5):669-72.
44. Leclerc, JR, Geerts, WH, Desjardins, L, et al.: Prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty: a randomized, double-blind trial comparing enoxaparin with warfarin. *Ann Intern Med* 1996;124,619-626
45. Fitzgerald, RH, Spiro, TE, Trowbridge, AA, et al.: Prevention of venous thromboembolic disease following primary total knee arthroplasty: a randomized, multicenter, open-label, parallel-group comparison of enoxaparin and warfarin. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83,900-906
46. Brookenthal, KR, Freedman, KB, Lotke, PA, et al.: A meta-analysis of thromboembolic prophylaxis in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2001;16,293-300
47. Bauer, KA, Eriksson, BI, Lassen, MR, et al.: Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med* 2001;345,1305-1310
48. Turpie, AGG, Bauer, KA, Eriksson, BI, et al.: Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch Intern Med* 2002;162,1833-1840
49. Francis, CW, Berkowitz, SD, Comp, PC, et al.: Comparison of ximelagatran with warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement. *N Engl J Med* 2003;349,1703-1712
50. Colwell CW Jr, Berkowitz SD, Lieberman JR, et al.: EXULT B Study Group. Oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2005 Oct;87(10):2169-77.
51. Heit, JA, Colwell, CW, Francis, CW, et al.: Comparison of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran with enoxaparin as prophylaxis against venous thromboembolism after total knee replacement: a phase 2 dose-finding study. *Arch Intern Med* 2001;161,2215-2221
52. Fisher, CG, Blachut, PA, Salvian, AJ, et al.: Effectiveness of leg compression devices for the prevention of thromboembolic disease in orthopaedic trauma patients: a prospective, randomized study of compression alone versus no prophylaxis. *J Orthop Trauma* 1995;9,1-7
53. Eriksson, BI, Bauer, KA, Lassen, MR, et al.: Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Engl J Med* 2001;345,1298-1304
54. Small NC.: Complications in arthroscopic surgery performed by experienced arthroscopists. *Arthroscopy*. 1988;4:215-221.
55. Schippinger G, Wirnsberger GH, Obernosterer A, et al.: Thromboembolic complications after arthroscopic knee surgery: incidence and risk factors in 101 patients. *Acta Orthop Scand*. 1998;69:144-146.
56. Wirth, T, Schneider, B, Misselwitz, F, et al.: Prevention of venous thromboembolism after knee arthroscopy with low-molecular weight heparin (reviparin): results of a randomized controlled trial. *Arthroscopy* 2001;17,393-399
57. Michot, M, Conen, D, Holtz, D, et al.: Prevention of deep-vein thrombosis in ambulatory arthroscopic knee surgery: a randomized trial of prophylaxis with low-molecular weight heparin. *Arthroscopy* 2002;18,257-263
58. Kujath, P, Spannagel, U, Habscheid, W: Incidence and prophylaxis of deep venous thrombosis in outpatients with injury of the lower limb. *Haemostasis* 1993;23(suppl),20-26
59. Kock, HJ, Schmit-Neuerburg, KP, Hanke, J, et al.: Thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin in outpatients with plaster-cast immobilisation of the leg. *Lancet* 1995;346,459-461
60. Jorgensen PS, Warming T, Hansen K, et al.: Low molecular weight heparin (Innohep) as thromboprophylaxis in outpatients with a plaster cast: a venographic controlled study. *Thromb Res*. 2002 Mar 15;105(6):477-80.
61. Bergqvist, D, Lowe, G: Venous thromboembolism in patients undergoing laparoscopic and arthroscopic surgery and in leg casts. *Arch Intern Med* 2002;162,2173-2176