

UNIVERZITA KARLOVA
Lékařská fakulta v Hradci Králové

Užití metody TIPS u pacientů s trombózou vena portae

Pavla Čabelková

Autoreferát disertační práce
Doktorský studijní program: Radiologie

Hradec Králové

2020

Disertační práce byla vypracována v rámci *prezenčního* studia doktorského studijního programu Radiologie na Radiologické klinice Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařské fakulty v Hradci Králové.

Autor: MUDr. Pavla Čabelková
Radiologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové
a Lékařská fakulta v Hradci Králové

Školitel: prof. MUDr. Antonín Krajina, CSc.
Radiologická klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové
a Lékařská fakulta v Hradci Králové

Školitel konzultant: MUDr. Ondřej Renc, Ph.D
Radiologická klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové
a Lékařská fakulta v Hradci Králové

Oponenti: prof. MUDr. Petr Urbánek, CSc.
Interní klinika 1. Lékařské fakulty a ÚVN v Praze

Doc. MUDr. Kamil Zeleňák, PhD., FCIRSE
Radiologická klinika JLF UK a Univerzitní nemocnice Martin

Obhajoba se bude konat před Komisí pro obhajoby OR Radiologie dne 15. 12. 2020
ve Fakultní nemocnici Hradec Králové, Radiologická klinika od 10 hod.

S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy, Šimkova 870, 500 03 Hradec Králové (tel. 495 816 134).

MUDr. Pavel Ryška, Ph.D.

Předseda komise pro obhajoby disertačních prací v doktorském studijním programu Radiologie

Obsah

Souhrn:	4
Summary:	6
1. Úvod do problematiky.....	8
1.1 Transjugulární intrahepatální portosystémová spojka.....	8
1.1.1 Historie a princip metody TIPS.....	8
1.1.2 Portální hypertenze.....	8
1.1.3 Indikace k provedení TIPS:.....	10
1.1.4 Příprava nemocného před TIPS:.....	11
1.1.5 Technika provedení TIPS:.....	11
1.1.6 Komplikace výkonu:	11
1.1.7 Sledování funkce TIPS:.....	12
1.2 Trombóza portálního řečiště:.....	12
1.2.1 Trombóza portálního řečiště:	12
1.2.2 Diagnostika trombózy portálního řečiště:	13
1.2.3 Trombofilní stavy:.....	13
1.2.4 Trombóza VP při jaterní cirhóze:.....	13
1.2.5 Možnosti léčby trombózy VP:.....	14
2 Cíle disertační práce:	14
3 Soubor pacientů, metodika a statistické zpracování dat:.....	15
3.1 Charakteristika souboru pacientů:	15
3.2 Technika provedení TIPS:.....	16
4 Výsledky.....	17
4.1 Skupina A:	17
4.2 Skupina B:	18
4.3 Porovnání výsledů skupiny A a B:	19
5 Diskuse:.....	20
6 Závěr:	23
7 Publikační činnost:	30
7.1 Původní vědecké práce v impaktovaném časopise:.....	30
7.2 Ostatní práce v impaktovaném časopise:.....	30
7.3 Původní vědecké práce v recenzovaném neimpaktovaném časopise:.....	30
7.4 Ostatní práce v recenzovaném neimpaktovaném časopise:.....	30
7.5 Odborné přednášky, plakátová sdělení na odborných setkáních:.....	31
7.5.1 Odborné přednášky:	31
7.5.2 Postery:.....	31

Souhrn:

Cíl: Cílem provedené studie bylo zhodnotit a porovnat výsledky léčby pacientů s akutní trombózou portální žíly ve skupině s jaterní cirhózou a ve skupině bez cirhózy, kterým byl zaveden TIPS. Studie byla provedena retrospektivním i prospektivním sběrem dat.

Metodika: Ze souboru pacientů, kterým byl vytvořen TIPS od roku 2000 do roku 2019, byli vybráni pacienti s akutní trombózou portálního řečiště. Byli vyřazeni pacienti s kavernomem porty a pacienti s tumorózní trombózou. Pacienti s akutní trombózou vena portae byli rozděleni do dvou skupin, na skupinu s jaterní cirhózou a bez cirhózy. V celém souboru byl sledován rozsah trombózy. Dále u podskupiny pacientů, kterým byla provedena rekanalizace vena portae pomocí trombolýzy, byl sledován počet a závažnost hemoragických komplikací. Dále jsme hodnotili primární průchodnost a primární asistovanou průchodnost TIPS. Hodnotili jsme smrtnost za 30 dní a 1 rok v souborech s JC a bez cirhózy a dlouhodobé přežívání pacientů celkově i v obou skupinách. U všech pacientů byl TIPS proveden stejnou technikou přístupu do portálního řečiště. Pro vytvoření zkratu byl použit stent nebo stentgraft.

Výsledky: Celkově bylo v souboru s akutní trombózou VP a zavedeným TIPS zařazeno 74 pacientů. Ve skupině A bylo 60 pacientů s JC a převažovali zde muži nad ženami. Parciální trombóza kmene vena portae typu 1. byla přítomna u 64 % pacientů. Trombóza typu 3 byla přítomná u 28 % pacientů. Indikací k vytvoření TIPS byly v této skupině komplikace portální hypertenze (v 60 % varikózní krvácení a ve 35 % refrakterní ascites). V této skupině byl trombus ve 32 % překryt stentem a ve 38 % došlo k rekanalizaci VP po terapii nízkomolekulárním heparinem (LMWH). Jednomu pacientovi ve skupině s JC byla VP rekanalizovaná pomocí TL. Skupina B obsahovala 14 pacientů bez cirhózy, kteří měli trombózu VP na podkladě prokoagulačních onemocnění při trombóze jaterních žil a VP (22 %) a polycythaemia vera (22 %). Převažovaly zde průměrně ženy a průměrný věk pacientů byl nižší oproti skupině A. V této skupině měli pacienti v 86 % kompletní trombózu typu 3. U deseti pacientů bylo k obnovení toku ve vena portae nutné provedení lokální TL spolu s mechanickou trombektomií. V této skupině byl vyšší výskyt hemoragických komplikací oproti skupině bez trombolýzy. Hemoragické komplikace byly léčeny konzervativně nebo endovaskulárně. Pacienti ve skupině s TL a bez TL měli srovnatelnou 30denní smrtnost.

Závěr: V našem souboru byli pacienti s trombózou portálního systému bez současně přítomné JC častěji ženy. Průměrný věk byl nižší oproti skupině s JC a častěji se v souboru

vyskytovala rozsáhlá trombóza VP, která se projevila bolestí břicha. U těchto nemocných byla významně úspěšnější rekanalizace VP pomocí lokální TL. Oproti tomu mezi pacienty s trombózou VP s JC převažovali muži. Průměrný věk pacientů byl ve srovnání se skupinou pacientů bez JC vyšší a převažovali pacienti, kteří měli nástěnný trombus ve VP. Indikací k TIPS bylo v této skupině krvácení do GIT a k rozpuštění trombu došlo po zavedení TIPS.

Klíčová slova: transjugulární intrahepatální portosystémový zkrat, portální hypertenze, trombóza vena portae, trombolýza

Summary:

Aim: Purpose of this study was to evaluate and to compare the treatment of patients with acute portal vein thrombosis (PVT) in a group with liver cirrhosis and in group without cirrhosis. Patients were treated with TIPS. The data in this study were collected retrospectively and prospectively.

Methods: Patients with PVT were selected from the group of patients treated with TIPS procedure between years 2000 and 2019. Patients with chronic PVT and portal cavernoma and patients with tumorous thrombosis were excluded. Patients with acute PVT were divided into two groups – group with liver cirrhosis (LC) and group without cirrhosis. We evaluated size and localization of thrombus. In a group of patients who underwent thrombolysis (TL) for the portal vein (PV) recanalisation we evaluated amount and severity of hemorrhagic complications. We also evaluated primary patency, primary assisted patency and secondary patency of shunt. Thirty-day and 1-year mortality was observed in the group with the LC and without LC and survival was assessed in the whole group and separately in both subgroups. We used the same technique to gain access to PV in all patients. Shunt in the liver parenchyma was created using bare metal stent or stentgraft.

Results: The whole group with acute PVT treated with TIPS consisted of 74 patients. In the group A were 60 patients and in this group was more men. In this group 64 % of patients had partial thrombosis of the PV trunk (type 1.) and 28 % of patients had type 3 thrombosis of the PV. The indications for TIPS were complications of PH (variceal bleeding in 60% and refractory ascites or fluidothorax in 35%). Thrombus was in 32% covered with the stent and in 38% dissolved after treatment with low molecular weight heparin (LMWH). Recanalisation of PV was done in 1 patient by TL in the group with LC. In the group B was 14 patients without LC. They suffered from procoagulation disease such as hepatic veins thrombosis associated with PVT (22 %) and polycythaemia vera (22%). In this group were more women and the mean age in this group was lower than in the group with LC. These patients had complete thrombosis type 3 in 86%. In 10 patients from the whole group we had to use the local TL with mechanical thrombectomy to restore the flow in the PV. In this group we observed higher hemorrhagic complication rate comparing to group without TL. All these complications were treated conservatively or endovascularly. Patients in the group with TL had similar rate of 30-day mortality.

Conclusion: Patients with portal vein thrombosis without liver cirrhosis in our group were more frequently women. Mean age in this group was lower than in the group with LC. Patients in this group had large PV thrombosis presenting with abdominal pain as a main symptom. In these patients using local thrombolysis for recanalisation of PV was more successful. On contrary the patients with PVT and liver cirrhosis were more frequently men. Mean age in the group was higher than in the group without LC. Patients had thrombus localised on the wall of PV trunk (type 1). Indication for TIPS was gastrointestinal bleeding and the thrombus was dissolved after TIPS procedure.

Key words: transjugular intrahepatic portosystemic shunt, portal hypertension, portal vein thrombosis, thrombolysis

1. Úvod do problematiky

1.1 Transjugulární intrahepatální portosystémová spojka

1.1.1 Historie a princip metody TIPS

Transjugulární intrahepatální portosystémová spojka (TIPS) je endovaskulárně vytvořený zkrat mezi portální žilou a jaterní žilou. Cílem tohoto zákroku je dekomprese portálního řečiště při portální hypertenzi. TIPS je miniinvazivní perkutánní metoda, která slouží k léčbě komplikací portální hypertenze, mezi které patří nejčastěji refrakterní ascites či fluidothorax, krvácení z jícnových varixů, dále také Buddův-Chiariho syndrom a trombóza portálního řečiště.

Myšlenka na vytvoření zkratu mezi portálním a systémovým řečištěm vznikla při provádění transjugulární cholangiografie v experimentu na zvířatech, kdy byla portální žíla často necíleně napunktována. Použití TIPS jako metody redukce portální hypertenze bylo navrženo a experimentálně ověřeno Josefem Röschem na konci 60. let 20. století v Praze. Další rozvoj experimentálního výzkumu použití TIPS pokračoval v USA ve spolupráci s W. Hanafem, R. Rossem a H. Snowem (1, 2). V prvních studiích spojka časně trombozovala a zanikla. Provedení prvního TIPS pacientovi s portální hypertenzí (PH), který krvácel z gastroezofageálních varixů proběhlo v roce 1982 (3). Zákrok provedl Ronald F. Colapinto a jeho tým, který poprvé k dilataci zkratu použil balónkový katétr. Zavedení balonexpandibilního stentu poprvé na zvířecím modelu provedl v 80. letech Julio C. Palmaz (4). V klinické praxi byl tento postup využit v roce 1988 (M. Rössle) a v roce 1989 (G. M. Richter), kdy byly vytvořeny první dlouhodobě fungující endovaskulární portosystémové spojky vytvořené pomocí zavedení balonexpandibilního stentu. Klinický úspěch prvního provedení TIPS vyvolal zvýšený zájem mezi gastroenterology a intervenčními radiology. Od této doby proběhl výrazný technický vývoj používaného instrumentária s cílem zlepšení dlouhodobé průchodnosti zkratu a zmírnění komplikací TIPS v podobě jaterní encefalopatie. V České republice byl poprvé proveden TIPS v září roku 1992 v Hradci Králové (A. Krajina, P. Hůlek).

1.1.2 Portální hypertenze

Portální hypertenze je syndrom, který vzniká při zvýšení tlaku v portálním řečišti. U zdravého pacienta je portální systém nízkoodporový a reaguje na změny průtoku krve bez výrazného zvýšení tlaku ve VP. Za patologických situací dochází ke zvýšení tlaku v portálním řečišti a

rozvoji portální hypertenze (PH). PH vzniká na podkladě zvýšení odporu mezi VP a pravou síní a zvyšuje se portosystémový gradient (PSG) (5). Za normálních okolností je PSG do 5 mmHg. Klinicky závažný je vzestup nad hranici 10–12 mmHg. Při tomto gradientu vzrůstá riziko variceálního krvácení. Následkem vzrůstajícího tlaku v portálním řečišti je rozvoj portosystémových kolaterál, které snižují tlak v portálním řečišti, avšak vedou k redukcí průtoku krve jaterním parenchymem. Hodnocení gastroezofageálních varixů se provádí gastrokopicky a pomáhá hodnotit závažnost portální hypertenze a riziko krvácení z gastroezofageálních varixů. Dalším důsledkem portální hypertenze je vznik ascitu a fludiothoraxu. Ascites vzniká nahromadění tekutiny v dutině břišní při poruše rovnováhy sekrece a resorpce peritoneální tekutiny. Ascites bývá nejčastější komplikací jaterní cirhózy. Při PH dochází k venostáze ve splachnické cirkulaci, která přispívá k riziku infekce ascitické tekutiny a ke vzniku spontánní bakteriální peritonitidy (SBP). V případě, že ascites nereaguje na medikamentózní terapii nebo dochází k jeho opakovanému vzniku, je označován jako refrakterní či intraktabilní.

Portální hypertenze se dělí podle lokalizace postižení na prehepatální, hepatální a posthepatální. Mezi prehepatální příčiny portální hypertenze patří portální trombóza. Trombóza VP se dělí na akutní a chronickou. Dále lze trombózu VP dělit dle rozsahu, a to na intrahepatální a extrahepatální, která se označuje jako EHPVO (extrahepatic portal vein obstruction) a týká se postižení extrahepatální části portálního řečiště s výjimkou izolované trombózy lienální žíly. Při trombóze lienální žíly vzniká kompartmentová PH (tzv. levostranná PH). Toto postižení může vzniknout při akutní pankreatitidě nebo prorůstáním tumoru pankreatu. Prehepatální forma portální hypertenze je dominantní u dětí, kdy portální trombóza vzniká často po katetrizaci umbilikální žíly.

Nejčastější hepatální příčinou vzniku PH je postižení jaterního parenchymu při cirhóze. Etiologie jaterní cirhózy bývá postinfekční, při postižení virem hepatitidy B nebo C, nebo nejčastěji při abúzu alkoholu. Dále dochází k cirhotické přestavbě jaterního parenchymu při poruchách metabolismu, například hemochromatóze, Wilsonově chorobě nebo hemosideróze (7).

Posthepatální příčinou PH je porucha odtoku krve z jater která bývá způsobena obstrukcí jaterních žil nebo DDŽ nebo venookluzivní chorobou, která postihuje jaterní žíly na úrovni mikrocirkulace. Obstrukce jaterních žil bývá častěji způsobena jejich trombózou. Soubor onemocnění sdružující postižení žilní drenáže jater se nazývá Buddův-Chiariho syndrom.

Pro stanovení pokročilosti jaterního onemocnění se používají dva klasifikační systémy. Ke stanovení prognózy přežívání pacientů s jaterním postižením se nejčastěji používá Childova-Pughova klasifikace, nebo také Childovo-Turcottovo-Pughovo skóre. K přesnějšímu hodnocení prognózy přežívání pacientů s chronickým postižením jater se dále používá MELD skóre (model of end-stage liver disease).

1.1.3 Indikace k provedení TIPS:

Indikace k provedení TIPS lze rozdělit na akutní a plánované. Vždy by měl být pacient indikován k výkonu na základě rozhodnutí multidisciplinárního týmu, který by se měl skládat z gastroenterologa či hepatologa a intervenčního radiologa. Z akutních indikací je nejčastější akutní krvácení do zažívacího traktu, které je nejčastěji způsobeno krvácením z jícnových či žaludečních varixů. Indikace k provedení akutní TIPS vzniká, pokud dvakrát selže endoskopická terapie krvácení. Výkon při krvácení bývá kombinován s embolizací větví, které zásobují varixy nejčastěji v oblasti gatroezofageálního přechodu. Jako akutní TIPS se považuje provedení zákroku do 72 hodin a je preferováno vytvoření zkratu pomocí PTFE (polytraetrafluorethylenem) potaženého stentgraftu (9).

Další častou indikací k provedení TIPS je ascites. Tato indikace se řadí do kategorie elektivních výkonů. U pacientů s ascitem většinou postačí provedení dekomprese portálního řečiště a dojde ke vstřebání tekutiny. Většinou není nutné provádět embolizaci jícnových varixů během výkonu.

Vzácněji je provedení TIPS indikováno při akutní nebo subakutní trombóze jaterních žil. U těchto pacientů kromě dekomprese portálního systému a resorpce ascitu vede k vylepšení perfúze jaterního parenchymu. Další relativně vzácnou indikací je trombóza portálního řečiště, kdy se TIPS využívá jako přístupová cesta pro rekanalizaci VP.

Absolutní kontraindikací k provedení TIPS je plicní hypertenze (nad 45 mm Hg), významná trikuspidální regurgitace, městnavé srdeční selhání, selhání jater, septický šok a polycystóza jater. Další absolutní kontraindikací TIPS je neprokázaná portální hypertenze. Mezi relativní kontraindikace patří špatně kontrolovatelná jaterní encefalopatie, hepatocelulární karcinom (HCC) či jiné tumorózní postižení jater, zejména lokalizované centrálně. Další relativní kontraindikací je dilatace žlučových cest, kdy je potřeba zajistit jejich drenáž před výkonem (10, 11).

1.1.4 Příprava nemocného před TIPS:

Před výkonem by mělo být provedeno základní laboratorní vyšetření k posouzení koagulopatie, funkce ledvin a k odhalení systémové infekce (10, 11). Před indikací pacienta k provedení TIPS je provedeno zhodnocení stupně jaterního postižení pomocí Childova – Pughova skóre, MELD skóre a je zhodnocen stupeň jaterní encefalopatie. Před výkonem je s výhodou provedení CT s podáním kontrastní látky ke zhodnocení anatomických poměrů před TIPS. Pokud má pacient tenzní ascites je před výkonem vhodné provedení velkoobjemové punkce s odsátím většího množství ascitu

1.1.5 Technika provedení TIPS:

Pro přístup do žilního řečiště se u tohoto výkonu nejčastěji používá pravostranná vnitřní jugulární žíla (VJI). Poté zavedeme 10 F sheath a zahnutou cévku (nejčastěji Rösch coeliac RC - 1) a hydrofilní vodič, kterým se snažíme nasondovat nejčastěji pravou jaterní žílu. Dále provádíme portografii s použitím CO₂ provádíme katétrem zaklíněným v jaterní žíle. (12). Další možností navigace punkce je použití transabdominálního ultrazvukového zobrazení. K přístupu do VP používáme set pro transjugulární přístup TIPS - 100 (Cook Medical Incorporated, Bloomington, Indiana, USA). Po dosažení větve VP sondujeme vodičem portální žílu. Pokud pacient krvácel nebo pokud kolaterály snižují průtok ve zkratu je indikován jejich uzávěr (14). Pro vytvoření zkratu používáme buď stent nebo stentgraft pokrytý PTFE. Nově lze použít stentgraft s možností kontrolovatelné dilatace, který má nominální průměr 8 mm a jeho šíři v rozmezí 9 mm a 10 mm je možné upravit balonkovou dilatací

1.1.6 Komplikace výkonu:

Při vpichu jugulární žíly může dojít k iatrogennímu pneumotoraxu nebo krvácení. Při katetrizaci DDŽ může dojít k rozvoji arytmie při manipulaci vodičem a katétrem v pravé síni. Při transhepatální punkci může dojít k vzniku portobilární píštěle a následně trombóza zkratu. Pokud při punkci perforujeme jaterní pouzdro embolizujeme punkční kanál želatinovou pěnou nebo tkáňovým lepidlem. Pokud punktuje VP příliš mediálně může dojít k laceraci VP, kterou můžeme řešit překrytí stentgraftem (17).

1.1.7 Sledování funkce TIPS:

Po zavedení TIPS provádíme ultrasonografické kontroly průchodnosti za 24 hodin po zavedení a následně v intervalu 1, 3 a 6 měsíců po zavedení. Pokud byl zavedený stentgraft je výhodnější provádět ultrazvukovou kontrolu za 3 až 7 dní po zavedení z důvodu lepších sonografických podmínek pro vyšetření zkratu (18). Následně se při dobré funkci provádí kontroly za 6 měsíců (12, 18, 19). Pro správnou funkci zkratu svědčí hepatopetální tok, pokud dojde k otočení směru toku ve VP značí to nefunkčnost zkrat. Pokud v TIPS vzroste rychlost toku nad 250 cm/s nebo klesne pod 50 cm/s, vznikla významná stenóza zkratu. Pokud nelze toky detekovat, došlo k uzávěru TIPS. Dále hodnotíme portální index, který získáme součtem šíře VP, VMS a VL. Dále sledujeme přítomnost ascitu nebo fluidothoraxu. Pokud na základě sledování vznikne podezření na dysfunkci TIPS, je indikována angiografie a revize.

1.2 Trombóza portálního řečiště:

1.2.1 Trombóza portálního řečiště:

Trombóza portálního řečiště je prehepatální příčinou vzniku portální hypertenze. Je definována jako uzávěr nebo zúžení lumen VP trombem. Podle rozsahu zúžení lumen dělíme trombózu na parciální a kompletní. K posouzení rozsahu trombózy používáme Sarinovu klasifikaci (20). Typ 1 označuje umístění trombu v kmeni VP. Typ 2 znamená umístění trombu v intrahepatálním úseku větví VP. Typ 3 označuje rozsáhlou trombózu VP, která zasahuje do intrahepatálních větví i do VMS a VL. Nejčastější predisponující faktor vzniku trombózy je jaterní cirhóza. Vyšší výskyt trombózy je u pacientů s dekompenzovanou cirhózou a u pacientů před transplantací jater (22). U pacientů s akutní trombózou VP můžeme najít lokální příčinu trombózy ve 30 % a systémovou příčinu v 70 % (23-29). Všechny tyto faktory pro vznik trombózy VP jsou popsány Virchowovou trias: hyperkoagulační stav, stagnace toku krve a poranění endotelu. Prevalence výskytu trombózy VP, která není asociovaná s cirhózou a maligním onemocněním je 0,3 % (31-33).

Trombózu VP dělíme nejčastěji podle doby vzniku na akutní a chronickou. V literatuře je akutní trombóza VP definována jako symptomatika trombózy vzniklá do 60 dnů od diagnózy (34). Pokud symptomy trvají déle než 60 dnů nebo dojde k formaci portálního kavernomu, je trombóza označena jako chronická (35). Dále lze trombózu VP dělit dle rozsahu zúžení lumen cévy na parciální a kompletní.

1.2.2 Diagnostika trombózy portálního řečiště:

Diagnostika trombózy VP je obtížná pro heterogenitu klinických příznaků. Akutní trombóza může být klinicky bez příznaků a je diagnostikována náhodně při zobrazovacích vyšetřeních. Nejčastější příznak trombózy VP je bolest břicha. Pokud je postižena VMS mohou se objevit křeče v břiše, bolesti břicha a průjmy, někdy i s příměsí krve. U těchto pacientů hrozí ischémie a nekróza střevních kliček. Pacienti s podezřením na akutní trombózu VP jsou indikováni k ultrasonografickému vyšetření s použitím dopplerovského mapování toku (36). Ultrazvukové vyšetření není dostatečně spolehlivé při posuzování rozsahu trombózy a postižení střeva ischemií (37, 38). Výťažnost vyšetření je také závislá na zkušenosti lékaře, který ultrazvukové vyšetření provádí (39). Pokud je podezření na trombózu VP z UZ vyšetření je indikováno CT vyšetření k zobrazení rozsahu postižení (40-42).

Chronická trombóza VP bývá většinou bez klinických příznaků a je diagnostikována náhodně při zobrazovacích vyšetřeních břicha. Při chronické trombóze vzniká portální kavernom (36). Ve většině případů bývá přítomnost kavernomu VP spojena se splenomegálií a to ve 25 - 100 % (44-46).

1.2.3 Trombofilní stavy:

Trombofilní stav je definován jako stav, kdy je rovnováha hemostatických mechanismů vychýlena a jedinci mají sklon k trombembolismu. Skupinu trombofilních stavů dělíme na vrozené, které jsou geneticky podmíněné a získané. Mezi získané faktory patří Leidenská mutace, při které dochází ke vniku rezistence faktoru V na aktivovaný protein C, který je potřebný k jeho degradaci. Mezi další vrozené trombofilní stavy patří deficit proteinu C a S a deficit antitrombinu. Pokud je u pacienta diagnostikována trombóza portálního řečiště je nejprve vyloučena přítomnost jaterní cirhózy, nádorového onemocnění nebo zánětlivého onemocnění břišní dutiny, které jsou nejčastější příčinou vzniku trombu ve VP. Dle publikace konsenzu Baveno VI je doporučena spolupráce s hematologi při vyšetřování protrombotických stavů (9).

1.2.4 Trombóza VP při jaterní cirhóze:

Trombóza portálního řečiště asociovaná s cirhózou se vyskytuje v populaci častěji než trombóza VP bez přítomnosti cirhózy a maligního onemocnění. Průměrná prevalence trombózy VP při cirhóze se udává v rozsahu 1- 26 % (53). Výskyt trombózy VP je asociován

se stupněm jaterního postižení. Rizikovým faktorem pro vznik trombu ve VP je pokles toku ve kmeni porty pod 15 cm/s (57). Další predisponující faktor pro vytvoření trombu je poranění endotelu. K tomu dochází při zánětlivých onemocněních, jako je například spontánní bakteriální peritonitida. Častým příznakem u pacientů s portální hypertenzí bývá rozvoj krvácení z jícnových nebo žaludečních varixů nebo z portální gastropatie

1.2.5 Možnosti léčby trombózy VP:

Postupy pro léčbu trombózy VP se liší podle toho, zda se jedná o akutní nebo chronickou trombózu. U pacientů s akutní trombózou je primárně doporučováno časné zahájení antikoagulační terapie. Studie uvádí, že u 44 % pacientů došlo ke kompletní rekanalizaci a u 56 % k částečné rekanalizaci VP (56). Doporučená doba podávání antikoagulační léčby je 3 - 6 měsíců, pokud nejsou přítomny rizikové faktory pro vznik trombózy. Pokud rizikové faktory přetrvávají je indikována dlouhodobá antikoagulační terapie (9, 56). Antokoagulační léčba je prováděna warfarinem (56). Novým trendem v dlouhodobé antikoagulační léčbě jsou přímá orální antikoagulantia (DOACs) (58, 59). Antikoagulační terapie u pacientů k transplantaci jater snižuje potransplantační morbiditu a mortalitu. V literatuře jsou dostupné pouze studie s malým počtem pacientů, kteří byli léčeni katetrizačně s provedním trombolýzy či mechanické fragmentace trombu. Oproti medikamentózní terapii byla intervenční terapie úspěšnější (33).

2 Cíle disertační práce:

Práce se zabývá trombózou VP u skupiny pacientů, kteří byli léčeni pomocí TIPS. Vzhledem k rozdílnosti skupiny pacientů s trombózou VP, bylo přistoupeno k rozdělení na skupinu s trombózou VP při cirhóze a bez cirhózy. Provedení výkonu je náročnější u pacientů bez cirhózy z důvodu rozsahu trombózy VP, která komplikuje punkci tím, že nelze ověřit správnost punkce pomocí okamžité aspirace krve. Pacienti s trombózou VP mívají také prokoagulační onemocnění a jsou ohroženi časným uzávěrem spojky.

Cílem disertační práce bylo:

- ověřit dlouhodobou průchodnost TIPS u pacientů s akutní trombózou vena portae ve skupině s jaterní cirhózou a ve skupině s trombózou VP bez cirhózy
- zhodnotit přežívání pacientů v obou skupinách po provedení TIPS
- porovnat výsledky léčby pacientů, u kterých byl TIPS kombinován s trombolýzou se skupinou pacientů s TIPS bez trombolýzy
- zhodnotit výskyt a závažnost krvácivých komplikací při TIPS s provedením trombolýzy

3 Soubor pacientů, metodika a statistické zpracování dat:

3.1 Charakteristika souboru pacientů:

Ve Fakultní nemocnici Hradec Králové bylo od roku 2000 do roku 2019 proveden TIPS celkem u 832 pacientů. Z tohoto souboru byli do studie vybíráni pacienti, kteří měli trombózu VP. Celkový počet pacientů s trombózou VP, u kterých byl zaveden TIPS, činil 92. Vyřazeno bylo 6 pacientů s TIPS a tumorózní trombózou při HCC nebo cholangiogenním karcinomu a 12 s kavernózní přestavbou při chronické trombóze VP. Celkem byl zpracován soubor 74 nemocných s akutní trombózou VP. Vzhledem k rozdílné etiologii trombózy v celém souboru a v literatuře popisovanému rozdílnému přístupu při léčbě pacientů s trombózou VP při jaterní cirhóze a bez cirhózy byl soubor pacientů rozdělen do dvou skupin. Skupina A zahrnovala 60 pacientů s akutní trombózou VP při jaterní cirhóze (JC). Ve skupině B bylo 14 pacientů s akutní trombózou VP bez přítomné cirhózy. Dále byla definována skupina 758 pacientů, kterým byl ve stejném časovém rozmezí vytvořen TIPS, avšak neměli trombózu VP. S tímto souborem byl porovnán počet komplikací ve skupině A při provedení TIPS k ověření rozdílu obtížnosti zákroku u pacientů bez trombózy VP a s trombózou VP. Do našeho souboru nebyli zahrnuti pacienti, kteří měli trombózu VP byli úspěšně léčeni pouze antikoagulační terapií.

U všech pacientů bylo provedeno kontrastní CT vyšetření břicha k určení přesného rozsahu trombózy portálního řečiště a anatomických poměrů před provedením TIPS. Dále byla posuzována přítomnost ascitu, byl hodnocen stav kliček tenkého střeva, zejména při nálezu trombózy zasahující do horní mezenterické žíly (VMS), se kterou je ischemie kliček nejčastěji spojena. Na CT vyšetření byla odhalena případná obliterace větví VP prorůstajícím tumorem. Klasifikaci rozsahu trombózy VP jsme prováděli na základě Sarinovy klasifikace (4). Typ 1

popisuje uložení trombu v oblasti kmene VP. Typ 2a/2b označuje lokalizaci trombu ve větvích VP intrahepatálně. Typ 3 zahrnuje pacienty s trombózou zasahující do vena mesenterica superior (VMS) či vena lienalis (VL), kmene a intrahepatálních větví VP. Dále byla vyšetřována přítomnost JC a její etiologie. Stupeň JC byl klasifikován pomocí Childova-Pughova skóre a MELD skóre. Skupina pacientů s trombózou VP bez zjištěné JC či tumoru byla dovyšetřena na přítomnost trombofilních onemocnění.

3.2 Technika provedení TIPS:

Technika provedení TIPS byla u všech pacientů stejná, rozdíl byl pouze v zavedeném typu stentu či stentgraftu. Přístupem nejčastěji z pravé jugulární žíly byla provedena transhepatální punkce z pravé jaterní žíly na pravou větev portální žíly. U části pacientů, kteří neměli intrahepatální trombózu VP, byla pro navigaci punkce provedena CO₂ portografie zaklíněným katétre v jaterní žíle. U pacientů, kteří měli trombózu intrahepatálních větví VP, byla provedena punkce naslepo pod skiaskopickou kontrolou. Při výkonu byl použit Rösch-Uchida transjugular liver access set (Cook medical, Bloomington, USA). Ověření polohy katétru v portálním systému bylo provedeno aspirací krve a vstříkem kontrastní látky. U pacientů s intrahepatální trombózou větví VP bylo známkou správnosti punkce stagnace vstříknuté kontrastní látky v trombu. Po nasondování pravé větve porty hydrofilním vodičem (Terumo, Tokyo, Japonsko) byl dilatován kanál v jaterním parenchymu balónky o průměru 6 - 8 mm (Admiral Extreme, Medtronic, USA). Poté byla po vodiči Back-Up Meier (Boston Scientific, USA) provedena implantace stentu (Wallstent, Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts, USA) nebo stentgraftu (Viatorr, W. L. Gore & Associates, Newark, Delaware, USA) a byl vytvořen portosystémový zkrat. U části pacientů s částečnou obstrukcí kmene VP trombem byla provedena fragmentace trombu pigtailem nebo byl trombus překryt nepokrytým stentem. U části pacientů, kde trombus nepůsobil významnou obstrukci kmene, bylo dosaženo kompletní rekanalizace VP podáváním LMWH po výkonu. U skupiny s kompletní trombózou VP a extrahepatálních větví byla provedena mechanická trombektomie pomocí PTA a aspirace. U části pacientů bylo použito zařízení na mechanickou fragmentaci trombu (Arrow Trerotola PTD, Arrow, Morrisville, USA). U části pacientů, u kterých nedošlo po mechanické trombektomii VP k dostatečné rekanalizaci, nebo u kterých progredoval rozsah trombózy, bylo přistoupeno k provedení trombolýzy portálního řečiště. V těchto případech byla přes ponechaný katétr ve VP prováděna aplikace rt-PA (rekombinantní

tkáňový aktivátor plasminogenu) v dávce 1 mg/hod (Actilyse, Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Německo). Průměrná doba TL byla 48 hodin.

V souboru byl sledován počet vpichů do jaterního parenchymu nutný k vytvoření TIPS, který určoval náročnost provedení zákroku. Zaznamenávali jsme počet a typ komplikací vzniklých při výkonu. Mezi sledované komplikace TIPS ve všech skupinách patřila punkce žlučových cest, punkce jaterní tepny, porušení jaterního pouzdra a lacerace VP. U pacientů, kteří podstoupili rekanalizaci portálního řečiště pomocí TL, byl hodnocen počet a závažnost hemoragických komplikací. Průchodnost TIPS po výkonu byla v celém souboru sledována ultrasonograficky. Kontrola průchodnosti byla prováděna při propuštění a poté v pravidelných intervalech za 6 měsíců nebo při projevech dekompenzace PH. Po provedení TIPS byla hodnocena primární průchodnost zkratu (doba do 1. revize nebo úmrtí pacienta), primární asistovaná průchodnost (doba od vytvoření spojky do uzávěru TIPS nebo úmrtí, bez ohledu na počet provedených reintervencí k vylepšení toku v TIPS). Údaje průchodnosti byly zobrazeny pomocí Kaplan-Meierovy křivky pro skupinu A a B. V každém souboru byla vyhodnocena smrtnost za 30 dní a 1 rok. Dále bylo pomocí Kaplan-Meierovy křivky znázorněno přežívání pacientů s trombózou VP s a bez cirhózy. Pomocí log-rank testu bylo porovnáno přežívání pacientů s JC dle Childova-Pughova skóre. Počet komplikací při zavedení TIPS ve skupině s trombózou VP a bez trombózy byl vyhodnocen pomocí chí-kvadrant testu a ve skupině s JC a bez ní byl vyhodnocen pomocí Fisherova testu. Zvolená hladina významnosti byla $\alpha = 0,05$.

4 Výsledky

4.1 Skupina A:

V souboru A bylo zařazeno 60 pacientů a převažovali muži oproti ženám (77 % vs. 23 %). Průměrný věk ve skupině byl 58 let. Ve skupině bylo 64 % pacientů s trombózou kmene typu 1 a 28 % mělo trombózu typu 3 klasifikace dle Sarina. Z toho 4 pacienti měli kompletní uzávěr kmene VP trombem. Ostatní měli parciální trombózu kmene VP. Trombóza VP se projevovala nejčastěji symptomy dekompenzace portální hypertenze, které vznikly do 60 dnů od průkazu trombózy a byly považovány za akutní. Indikací k provedení TIPS bylo u 60 % pacientů krvácení z jícnových či žaludečních varixů. Ve 35 % případů byl TIPS indikován pro refrakterní ascites nebo fluidothorax. Bolest břicha jako symptom trombózy VP mělo 5 % pacientů. Pro vytvoření TIPS byl v 70 % použit stent, stentgraft byl použit u 30 % pacientů. Trombus ve kmene VP byl u 32 % pacientů překryt stentem. V 18 % případů byla provedena mechanická fragmentace trombu během výkonu. U jednoho pacienta byla provedena trombolýza VP. U 38 % pacientů došlo k rekanalizaci VP při aplikaci LMWH po výkonu bez

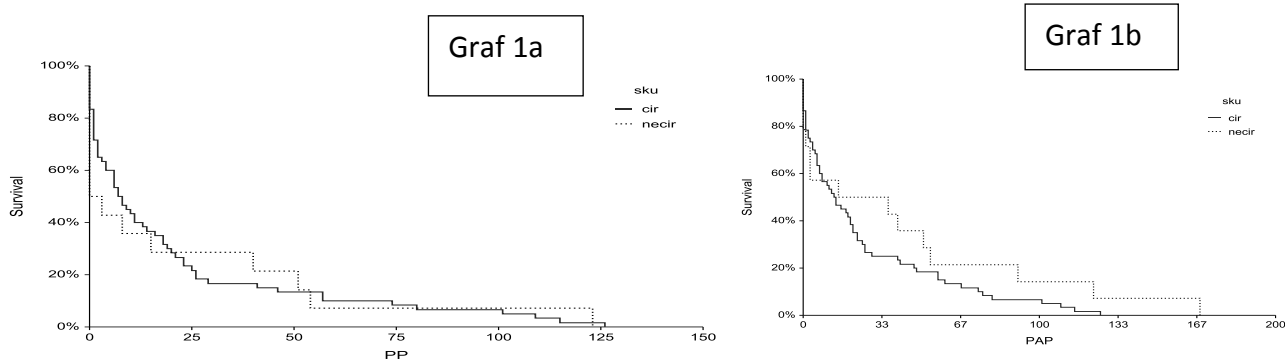
nutnosti mechanické fragmentace trombu. Pacientům byl LMWH podáván po dobu 1 týdne po výkonu nebo do rozpuštění trombu, které bylo sledováno pomocí ultrasonografie s dopplerovským mapováním (DUS). Primární průchodnost TIPS byla v 6 měsících 53,3 % a v 1 roce 23,3 % (graf 1a). Primární asistovaná průchodnost TIPS byla v 6 měsících 61,6 % a v 1 roce 23,3 % (graf 1b). Průměrná doba primární průchodnosti u skupiny pacientů se zavedeným stentem byla 15 měsíců. Ve skupině se zavedeným stentgraftem byla primární průchodnost v průměru 32 měsíců. Primární asistovaná průchodnost byla ve skupině se stentem 22 měsíců a ve skupině se stentgraftem 32 měsíců.

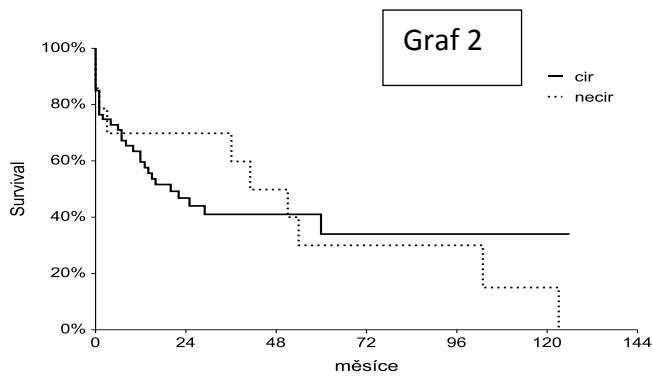
4.2 Skupina B:

Ve skupině B bylo 14 pacientů. Zastoupení žen a mužů bylo 64 % vs. 36 %. Průměrný věk pacientů v této skupině byl 43 let. V tomto souboru byl u 86 % pacientů přítomný 3. typ trombózy VP. Trombóza byla ve všech případech úplná. Rozsáhlá trombóza portálního řečiště byla podmíněna prokoagulačním onemocněním, které se u 22 % pacientů projevilo jako trombóza VP se současnou trombózou jaterních žil, u 22 % byla diagnostikována polycythaemia vera a u zbylých 56 % byly diagnostikovány jiné prokoagulační stavy. Akutní trombóza se u 72 % pacientů manifestovala bolestí břicha. K získání přístupu do VP bylo u 57 % pacientů provedeno více než 10 vpichů jaterního parenchymu. V této skupině také převažovalo použití stentů (79 %) oproti stentgraftům (21 %). Doba od diagnostiky trombózy VP a zahájení terapie LMWH do zavedení TIPS byla v průměru 7 dní. Po provedení TIPS byla u 65 % pacientů zahájena lokální katetrem řízená TL s cílem obnovení toku v portálním řečišti. Průměrná délka trvání TL byla 48 hodin. Minimální doba TL byla 24 hodin, maximální 192 hodin. Z celkového počtu 10 pacientů, u kterých byla provedena TL portálního systému, byla v 60 % případů zaznamenána hemoragická komplikace (tab. 4). Jedna pacientka měla zároveň více komplikací. Vyskytla se u ní portobiliární píštěl, intraparenchymový hematom jater a krvácení do dutiny břišní. Portobiliární píštěl byla řešena překrytím stentgraftem, krvácení bylo léčeno konzervativně přechodnou redukcí antikoagulační terapie, aniž by byla nutná chirurgická revize. Primární průchodnost byla v 6 měsících 64 % a v 1 roce 57 % (graf 1a). Primární asistovaná průchodnost byla stejná v 6 měsících 71 % i v 1 roce (graf 1b). Pacienti se zavedeným stentem měli primární průchodnost 20 měsíců, oproti tomu pacienti se stentgraftem 50 měsíců. Primární asistovaná průchodnost byla u skupiny se stentem 39 měsíců, u skupiny se stentgraftem zůstala stejná.

4.3 Porovnání výsledů skupiny A a B:

Při porovnání demografických dat skupiny A a B byl zjištěn statisticky významný rozdíl ve věku ($p=0,00003$) a v zastoupení pohlaví ($p=0,00774$). Průchodnost TIPS byla zaznamenána pomocí Kaplan-Meierovy křivky v grafu 1a, b. Výskyt komplikací při výkonu u pacientů skupiny A byl porovnán se skupinou pacientů se zavedeným TIPS, kteří neměli trombózu VP. Při porovnání komplikací nebyl nalezen statisticky významný rozdíl ($p=0,101$). U pacientů bez trombózy VP se komplikace výkonu vyskytla ve 26,3 %, ve skupině s trombózou (skupina A) to bylo ve 35,1 % případů. Nebyl nalezen ani statisticky významný rozdíl ve výskytu komplikací mezi skupinou A a B ($p=0,544$). Ve skupině A se komplikace výkonu vyskytla ve 33,3 %, u pacientů skupiny B ke komplikaci došlo ve 42,9 %. Smrtnost v souboru A byla za 30 dní 22 % a za 1 rok 35 %. V souboru B byla smrtnost 21 % v období 30 dnů a 1 roku. Přežívání celého souboru je znázorněno Kaplan-Meierovou křivkou (graf 2), kde 50 % pacientů přežívá 25 měsíců. Při porovnání přežívání skupiny A a B nebyl nalezen statisticky významný rozdíl. Ve skupině A přežívá 50 % pacientů 20 měsíců, ve skupině B přežilo 50% pacientů 41 měsíců (graf 2). Tedy pacienti bez JC přežívali déle.





Legenda ke grafům:

Graf 1a: Porovnání primární průchodnosti u pacientů skupiny A (skupina s jaterní cirhózou) a skupiny B (bez cirhózy).

Graf 1b: Porovnání primární asistované průchodnosti mezi skupinou A (s cirhózou) a B (bez cirhózy).

Graf 2: Hodnocení přežívání po TIPS ve skupině s cirhózou (A) a bez cirhózy (B).

5 Diskuse:

Pacienti s trombózou VP tvoří poměrně heterogenní skupinu. Trombóza VP může být spojena s JC, přítomností tumoru či prokoagulačního stavu (61, 62). Pacienti s JC a trombózou portálního řečiště tvoří největší část celku. U těchto pacientů vzniká trombus nejčastěji v kmeni VP při zpomalení či obrácení toku portálním řečištěm. Vznik trombózy je asociovaný s pokročilejším stupněm cirhózy (Child-Pugh skóre B a C). Pacienti se nejčastěji manifestují příznaky komplikací PH, tedy varikózním krvácením, méně často ascitem nebo fluidothoraxem. Dle doporučení Baveno VI je u všech pacientů s akutní trombózou VP indikována jako primární antikoagulační terapie (9). Antikoagulační terapie by měla být zahájena co nejdříve od diagnózy trombózy. Časně zahájení léčby zvyšuje šanci na kompletní rekanalizaci VP. Zahajuje se podáváním LMWH s následným převodem na tabletovou formu antikoagulačních léčiv. Nejčastěji je dlouhodobá antikoagulační léčba pomocí warfarinu. Recentní studie poukazují na bezpečnost použití přímých antikoagulačních léčiv (DOAC's), které nevyžadují monitoraci dávky jako při použití warfarinu. Doporučeno je podávání antikoagulační terapie alespoň po dobu šesti měsíců. Pokud přetrvává prokoagulační stav, který trombózu indukoval, je doporučena dlouhodobá antikoagulační terapie. Cílem léčby je zprůchodnění portálního řečiště v maximálním rozsahu, zejména pokud je v plánu transplantace jater (62). Antikoagulační terapie je doporučena i u pacientů s portálním

kavernomem při chronické trombóze VP. Při studiu pacientů s trombózou bylo na zhotovených kontrastních CT či ultrazvukovém vyšetření zjištěno, že kavernomatózní přestavba vzniká již několik dní po uzávěru kmene VP trombem (40, 62). Pacientům s kavernomem porty by mělo být provedeno endoskopické vyšetření k posouzení jícnových a žaludečních varixů a následně profylaxe varikózního krvácení ligací varixů nebo betablokátory. Poté může být zahájena antikoagulační léčba (20, 61). Při retrospektivním hodnocení skupiny nebylo prokázáno zvýšené riziko krvácivých komplikací. Riva a spol. ve své studii prokázal, že účinek LMWH a antagonistů vitamínu K na akutní trombózu portálního systému byl stejný (63).

U pacientů s cirhotickou trombózou portálního řečiště byl prokázán pozitivní vliv antikoagulační terapie na rekanalizaci. Pokud byl u těchto pacientů proveden TIPS, došlo ve sledované skupině ke spontánní rekanalizaci u 57 % pacientů a u 30 % došlo k redukcí trombu nejspíše v důsledku urychlení toku ve VP. V této studii nebyla provedena trombolytická ani antikoagulační léčba (64). Nebylo prokázáno zvýšení komplikací spojených s provedením TIPS u pacientů s parciální trombózou VP a JC. U pacientů s JC a trombózou VP většinou trombus nezasahuje do větví VP intrahepatálně a provedení TIPS je u těchto pacientů stejné jako u pacientů bez trombózy VP.

U pacientů s necirhotickou trombózou VP, která nereaguje na antikoagulační terapii a progreduje do větví mezenterické žíly nebo se horší klinický stav je možné provedení TIPS a lokální katétrem řízenou TL. V literatuře jsou dokumentovány malé soubory pacientů, kteří byli takto léčeni (33, 65). Po vytvoření portosystémové spojky je provedena mechanická či aspirační trombektomie v různé kombinaci dle lokálního nálezu. Při přetrvávající trombóze je přes zavedený katétr podáváno lokálně trombolitikum, nejčastěji rt-PA s cílem dosažení maximálního zprůchodnění. Při endovaskulární rekanalizaci je snaha zmenšit rozsah trombu a předejít progresi postižení střeva ischemií. TIPS s provedením TL má vyšší počet periprocedurálních komplikací oproti TIPS prováděnému u pacientů bez trombózy portálního řečiště a je spojená se zvýšeným rizikem krvácivých komplikací při použití TL (65, 66). Při provedení trombolýzy je však vyšší možnost rekanalizace VP oproti samostatné medikamentózní léčbě (33). V našem souboru však nebylo prokázáno zvýšení 30denní mortality v této skupině. Důležité je u těchto pacientů léčit podmiňující trombofilní stav k prevenci progresu trombózy (67).

V našem souboru jsme potvrdili rozdílnost skupiny pacientů s JC a trombózou porty a pacientů s necirhotickou trombózou. U pacientů v skupině A bylo dosaženo rekanalizace VP spontánně po vytvoření TIPS nebo při podávání LMWH po výkonu. U části pacientů, kde

trombus výrazně zužoval lumen kmene VP, byla provedena mechanická trombektomie či fragmentace trombu nebo byl trombus překryt stentem. Jeden pacient ve skupině A byl léčen pomocí TL z důvodu rozsáhlé trombózy VP. Oproti tomu u pacientů skupiny B byla pouze mechanická fragmentace trombu ve většině případů nedostatečná. V 64 % případů bylo nutné přistoupit k lokální TL portálního řečiště v kombinaci s dlouhodobou léčbou prokoagulačního stavu, který trombózu zapříčinil (61). Kombinace obou léčebných přístupů byla pro rekanalizaci portálního systému zásadní. Pacienti ve skupině B měli průměrně nižší věk, což může být na podkladě manifestace prokoagulačního stavu v mladším věku.

Při provedení TIPS v obou skupinách dominovalo použití stentů, v 70 % u skupiny s JC a v 79 % u skupiny bez JC. Tato praxe je v rozporu s nynějšími doporučeními, kde je preferováno použití dedikovaného stentgraftu z důvodu lepší dlouhodobé průchodnosti (9). Převaha použití stentů může být vysvětlena nutností umístění stentu do kmene VP, kde nelze stentgraft použít. U části pacientů byl TIPS použit jako přístupová cesta k rekanalizaci VP. U mladších pacientů bez komplikací PH nebylo nutné udržet dlouhodobou průchodnost zkratu s použitím stentgraftu po úspěšné rekanalizaci portálního systému. V převaze použití stentů hraje také roli využití stentu k překrytí trombu v kmene VP, kde je stentgraft používán málo. Při porovnání průchodnosti TIPS byla v obou skupinách pozorována delší primární i primární asistovaná průchodnost zavedených stentgraftů oproti stentům.

Při porovnání obou skupin jsme zaznamenali vyšší počet vpichů do jaterního parenchymu k vytvoření TIPS u skupiny B. Vyšší počet vpichů pro přístup do portálního řečiště poukazuje u této skupiny na vyšší obtížnost zákroku. U pacientů s rozsáhlou trombózou VP zasahující do intrahepatálních větví byla velmi obtížná punkce a sondování větve VP. Tito pacienti mají také vyšší výskyt krvácivých komplikací, které mohou být v souvislosti s obtížností zákroku a také s provedením lokální TL portálního řečiště. Při porovnání výskytu komplikací při TIPS mezi skupinami pacientů s JC, kteří neměli trombózu VP a pacienty ve skupině A nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl. Je tedy zřejmé, že pacienti s trombózou VP a JC mají obdobou obtížnost zákroku, jako pacienti s JC bez trombózy VP. Tento výsledek je nejspíše zapříčiněn vysokým podílem pacientů s parciální trombózou kmene VP, který ve výsledku výrazněji zákrok neovlivní. Při porovnání primární průchodnosti TIPS ve skupinách A a B byl zjištěn mírný rozdíl, který však nebyl statisticky významný ($p=0,79$). Pacienti bez JC měli lepší výsledky průchodnosti TIPS za 6 měsíců a výrazněji pak v období 1 roku. Obdobně vypadal i výsledek primární asistované průchodnosti. Tento rozdíl může být zapříčiněn současnou dlouhodobou antikoagulační léčbou při prokoagulačním stavu. U pacientů s TL portálního řečiště byl vyšší výskyt krvácivých komplikací, které však nebyly natolik závažné,

aby byla nutná chirurgická revize. Krvácení bylo zvládnuto buď konzervativně přerušáním TL a antikoagulační terapie po dobu nutnou ke zvládnutí krvácení nebo endovaskulárním přístupem. Nicméně 30denní smrtnost byla u obou souborů srovnatelná. Naopak u pacientů s JC byla smrtnost za 1 rok vyšší vzhledem k přetrvávajícímu jaternímu onemocnění, které mortalitu v čase zvyšuje.

6 Závěr:

Trombóza VP je častější u pacientů s cirhózou a manifestuje se příznaky dekompenzace portální hypertenze. Pacienti s JC a trombózou bývají častěji starší. Trombóza VP je v této skupině nejčastěji nástěnná a tím nekomplikuje průběh punkce VP při TIPS. U těchto pacientů nevzniká rozdíl v provedení TIPS oproti pacientům bez trombózy VP.

Oproti tomu pacienti s trombózou portálního systému bez současně přítomné JC jsou častěji mladšího věku a mají rozsáhlou trombózou VP, která se projevuje bolestí břicha. U těchto nemocných byla významně úspěšnější rekanalizace VP pomocí lokální TL.

- Trombóza portálního řečiště je rozsáhlejší ve skupině pacientů bez jaterní cirhózy
- Dlouhodobá průchodnost TIPS byla statisticky nevýznamně lepší u skupiny pacientů s trombózou VP bez cirhózy. Tento rozdíl může být zapříčiněn dlouhodobou antikoagulační léčbou.
- Přežívání po zavedení TIPS u pacientů ve skupině A (pacienti s trombózou VP a cirhózou) a B (pacienti s trombózou VP bez cirhózy) je obdobné ve 30 měsících. Přežívání v 1 roce je lehce horší u skupiny pacientů s cirhózou. Tento rozdíl je nejspíše způsobený progresí cirhózy a s tím spojených komplikací.
- Použití trombolýzy při rekanalizaci VP souviselo s vyšším výskytem krvácivých komplikací. Komplikace byly řešeny buď konzervativně nebo endovaskulárně.
- Doporučení pro praxi jsou shodná s doporučením Baveno VI:
- Při akutní trombóze VP je první volbou antikoagulační terapie.
- Při neúspěchu antikoagulační léčby nebo při progresi rozsahu trombózy s rizikem střevní ischemie je možné provedení TIPS a mechanické nebo medikamentózní trombolýzy s cílem maximálního rozsahu zprůchodnění VP.

1. Rösch J., Frederick KS. TIPS - Principles and History. In: prof. Petr Hůlek MD, Ph.D., prof. Antonín Krajina MD, Ph.D., editors. Current practice of TIPS. Hradec Králové: Olga Štambergová; 2001. p. 11 - 5.
2. Rösch J, Hanafee W, Snow H, Barenfus M, Gray R. Transjugular intrahepatic portacaval shunt. An experimental work. *Am J Surg.* 1971;121(5):588-92.
3. Colapinto RF, Stronell RD, Birch SJ, Langer B, Blendis LM, Greig PD, et al. Creation of an intrahepatic portosystemic shunt with a Grüntzig balloon catheter. *Can Med Assoc J.* 1982;126(3):267-8.
4. Palmaz JC, Garcia F, Sibbitt RR, Tio FO, Kopp DT, Schwesinger W, et al. Expandable intrahepatic portacaval shunt stents in dogs with chronic portal hypertension. *AJR Am J Roentgenol.* 1986;147(6):1251-4.
5. Šafka V. Pathophysiology of portal hypertension. In: prof. Petr Hůlek MD, Ph.D. prof. Antonín Krajina, M.D., Ph.D., editor. Current practice of TIPS Hradec Králové: Olga Štambergová 2001. p. 24 - 40.
6. Hůlek P. Portal hypertension in clinical practice. In: prof. Petr Hůlek MD, Ph.D., prof. Antonín Krajina MD, Ph.D., editors. Current practice of TIPS. Hradec Králové: Olga Štambergová; 2001. p. 16 - 23.
7. Pinzani M, Rosselli M, Zuckermann M. Liver cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2011;25(2):281-90.
8. Hubmann R, Bodlaj G, Czompo M, Benkő L, Pichler P, Al-Kathib S, et al. The use of self-expanding metal stents to treat acute esophageal variceal bleeding. *Endoscopy.* 2006;38(9):896-901.
9. de Franchis R, Faculty BV. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol.* 2015;63(3):743-52.
10. Copelan A, Kapoor B, Sands M. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: indications, contraindications, and patient work-up. *Semin Intervent Radiol.* 2014;31(3):235-42.
11. Krajina A, Lojík M. TIPS - technique. In: prof. Petr Hůlek MD, Ph.D. prof. Antonín Krajina, M.D., Ph.D., editor. Current practice of TIPS Hradec Králové: Olga Štambergová; 2001. p. 56 - 119.
12. Krajina A, Hulek P, Fejfar T, Valek V. Quality improvement guidelines for Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS). *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2012;35(6):1295-300.

13. Veltri A, Corsico M, Marchisio F, Pedrazzini F, Spalluto F, Grosso M, et al. [Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). Role of ultrasonographic methods]. *Radiol Med*. 1994;88(6):827-33.
14. Durham JD, LaBerge JM, Altman S, Kam I, Everson GT, Gordon RL, et al. Portal vein thrombolysis and closure of competitive shunts following liver transplantation. *J Vasc Interv Radiol*. 1994;5(4):611-5; discussion 6-8.
15. Miraglia R, Maruzzelli L, Di Piazza A, Mamone G, Caruso S, Gentile G, et al. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Using the New Gore Viatorr Controlled Expansion Endoprosthesis: Prospective, Single-Center, Preliminary Experience. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2019;42(1):78-86.
16. Chandra V, Wajswol E, Shahid M, Kumar A, Contractor S. Direct Intrahepatic Portosystemic Shunt in Budd-Chiari Syndrome: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Radiol*. 2018;2018:9261268.
17. Brountzos EN, Alexopoulou E, Koskinas I, Thanos L, Papathanasiou MA, Kelekis DA. Intrahepatic portal vein bleeding during transjugular intrahepatic portosystemic shunt: treatment with stent-graft placement. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;174(1):132-4.
18. Žižka J, Eliáš P, Krajina A, Michl A, Lojík M, Ryška P, et al. Value of Doppler sonography in revealing transjugular intrahepatic portosystemic shunt malfunction: a 5-year experience in 216 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;175(1):141-8.
19. Carr CE, Tuite CM, Soulen MC, Shlansky-Goldberg RD, Clark TW, Mondschein JI, et al. Role of ultrasound surveillance of transjugular intrahepatic portosystemic shunts in the covered stent era. *J Vasc Interv Radiol*. 2006;17(8):1297-305.
20. Sarin SK, Philips CA, Kamath PS, Choudhury A, Maruyama H, Nery FG, et al. Toward a Comprehensive New Classification of Portal Vein Thrombosis in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2016;151(4):574-7.e3.
21. Čabelková P, Krajina A, Renc O, Chovanec V, Lojík M, Raupach J, et al. TIPS v terapii akutní trombózy portální žíly. *Česká radiologie*. 2020;2:85 - 92.
22. Fimognari FL, Violi F. Portal vein thrombosis in liver cirrhosis. *Intern Emerg Med*. 2008;3(3):213-8.
23. Primignani M, Martinelli I, Bucciarelli P, Battaglioli T, Reati R, Fabris F, et al. Risk factors for thrombophilia in extrahepatic portal vein obstruction. *Hepatology*. 2005;41(3):603-8.

24. Denninger MH, Chaït Y, Casadevall N, Hillaire S, Guillin MC, Bezeaud A, et al. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. *Hepatology*. 2000;31(3):587-91.
25. Janssen HL, Meinardi JR, Vleggaar FP, van Uum SH, Haagsma EB, van Der Meer FJ, et al. Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation, and deficiencies in coagulation inhibitors associated with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: results of a case-control study. *Blood*. 2000;96(7):2364-8.
26. Chamouard P, Pencreach E, Maloisel F, Grunebaum L, Ardizzone JF, Meyer A, et al. Frequent factor II G20210A mutation in idiopathic portal vein thrombosis. *Gastroenterology*. 1999;116(1):144-8.
27. Mahmoud AE, Elias E, Beauchamp N, Wilde JT. Prevalence of the factor V Leiden mutation in hepatic and portal vein thrombosis. *Gut*. 1997;40(6):798-800.
28. Bhattacharyya M, Makharia G, Kannan M, Ahmed RP, Gupta PK, Saxena R. Inherited prothrombotic defects in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a study from North India. *Am J Clin Pathol*. 2004;121(6):844-7.
29. Spaander VM, van Buuren HR, Janssen HL. Review article: The management of non-cirrhotic non-malignant portal vein thrombosis and concurrent portal hypertension in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26 Suppl 2:203-9.
30. Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, Margaglione M, Manguso F, Iannaccone L, et al. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol*. 2004;40(5):736-41.
31. Rajani R, Björnsson E, Bergquist A, Danielsson A, Gustavsson A, Grip O, et al. The epidemiology and clinical features of portal vein thrombosis: a multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(9):1154-62.
32. Ogren M, Bergqvist D, Björck M, Acosta S, Eriksson H, Sternby NH. Portal vein thrombosis: prevalence, patient characteristics and lifetime risk: a population study based on 23,796 consecutive autopsies. *World J Gastroenterol*. 2006;12(13):2115-9.
33. Rössle M, Bettinger D, Trebicka J, Klinger C, Praktiknjo M, Sturm L, et al. A prospective, multicentre study in acute non-cirrhotic, non-malignant portal vein thrombosis: comparison of medical and interventional treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(2):329-39.
34. Ponziani FR, Zocco MA, Campanale C, Rinninella E, Tortora A, Di Maurizio L, et al. Portal vein thrombosis: insight into physiopathology, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol*. 2010;16(2):143-55.

35. Liu FY, Wang MQ, Fan QS, Duan F, Wang ZJ, Song P. Interventional treatment for symptomatic acute-subacute portal and superior mesenteric vein thrombosis. *World J Gastroenterol.* 2009;15(40):5028-34.
36. Hidajat N, Stobbe H, Griesshaber V, Felix R, Schroder RJ. Imaging and radiological interventions of portal vein thrombosis. *Acta Radiol.* 2005;46(4):336-43.
37. Bach AM, Hann LE, Brown KT, Getrajdman GI, Herman SK, Fong Y, et al. Portal vein evaluation with US: comparison to angiography combined with CT arterial portography. *Radiology.* 1996;201(1):149-54.
38. Tessler FN, Gehring BJ, Gomes AS, Perrella RR, Ragavendra N, Busuttill RW, et al. Diagnosis of portal vein thrombosis: value of color Doppler imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 1991;157(2):293-6.
39. Primignani M. Portal vein thrombosis, revisited. *Dig Liver Dis.* 2010;42(3):163-70.
40. DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G, Diseases AAftSL. Vascular disorders of the liver. *Hepatology.* 2009;49(5):1729-64.
41. Piscaglia F, Gianstefani A, Ravaioli M, Golfieri R, Cappelli A, Giampalma E, et al. Criteria for diagnosing benign portal vein thrombosis in the assessment of patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma for liver transplantation. *Liver Transpl.* 2010;16(5):658-67.
42. Tublin ME, Dodd GD, Baron RL. Benign and malignant portal vein thrombosis: differentiation by CT characteristics. *AJR Am J Roentgenol.* 1997;168(3):719-23.
43. De Gaetano AM, Lafortune M, Patriquin H, De Franco A, Aubin B, Paradis K. Cavernous transformation of the portal vein: patterns of intrahepatic and splanchnic collateral circulation detected with Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol.* 1995;165(5):1151-5.
44. Webb LJ, Sherlock S. The aetiology, presentation and natural history of extra-hepatic portal venous obstruction. *Q J Med.* 1979;48(192):627-39.
45. Handa P, Crowther M, Douketis JD. Portal vein thrombosis: a clinician-oriented and practical review. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014;20(5):498-506.
46. Cohen J, Edelman RR, Chopra S. Portal vein thrombosis: a review. *Am J Med.* 1992;92(2):173-82.
47. Condat B, Vilgrain V, Asselah T, O'Toole D, Rufat P, Zappa M, et al. Portal cavernoma-associated cholangiopathy: a clinical and MR cholangiography coupled with MR portography imaging study. *Hepatology.* 2003;37(6):1302-8.

48. Khuroo MS, Yattoo GN, Zargar SA, Javid G, Dar MY, Khan BA, et al. Biliary abnormalities associated with extrahepatic portal venous obstruction. *Hepatology*. 1993;17(5):807-13.
49. Chattopadhyay S, Nundy S. Portal biliopathy. *World J Gastroenterol*. 2012;18(43):6177-82.
50. Malkan GH, Bhatia SJ, Bashir K, Khemani R, Abraham P, Gandhi MS, et al. Cholangiopathy associated with portal hypertension: diagnostic evaluation and clinical implications. *Gastrointest Endosc*. 1999;49(3 Pt 1):344-8.
51. Dilawari JB, Chawla YK. Pseudosclerosing cholangitis in extrahepatic portal venous obstruction. *Gut*. 1992;33(2):272-6.
52. Webster GJ, Burroughs AK, Riordan SM. Review article: portal vein thrombosis -- new insights into aetiology and management. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(1):1-9.
53. Garcia-Pagan JC, Valla DC. Portal vein thrombosis: a predictable milestone in cirrhosis? *J Hepatol*. 2009;51(4):632-4.
54. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med*. 2011;365(2):147-56.
55. Chen H, Turon F, Hernández-Gea V, Fuster J, Garcia-Criado A, Barrufet M, et al. Nontumoral portal vein thrombosis in patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl*. 2016;22(3):352-65.
56. Loudin M, Ahn J. Portal Vein Thrombosis in Cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(7):579-85.
57. Zocco MA, Di Stasio E, De Cristofaro R, Novi M, Ainora ME, Ponziani F, et al. Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis: correlation with MELD scoring system and portal vein thrombosis development. *J Hepatol*. 2009;51(4):682-9.
58. De Gottardi A, Trebicka J, Klinger C, Plessier A, Seijo S, Terziroli B, et al. Antithrombotic treatment with direct-acting oral anticoagulants in patients with splanchnic vein thrombosis and cirrhosis. *Liver Int*. 2017;37(5):694-9.
59. Hanafy AS, Abd-Elsalam S, Dawoud MM. Randomized controlled trial of rivaroxaban versus warfarin in the management of acute non-neoplastic portal vein thrombosis. *Vascul Pharmacol*. 2019;113:86-91.
60. Klinger C, Riecken B, Schmidt A, De Gottardi A, Meier B, Bosch J, et al. Transjugular local thrombolysis with/without TIPS in patients with acute non-cirrhotic, non-malignant portal vein thrombosis. *Dig Liver Dis*. 2017;49(12):1345-52.

61. easloffice@easloffice.eu EAftSotLEa. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol.* 2016;64(1):179-202.
62. Valla DC, Condat B. Portal vein thrombosis in adults: pathophysiology, pathogenesis and management. *J Hepatol.* 2000;32(5):865-71.
63. Riva N, Ageno W. Timing of Anticoagulation for Portal Vein Thrombosis in Liver Cirrhosis: An Italian Internist's Perspective. *J Transl Int Med.* 2018;6(1):6-10.
64. Luca A, Miraglia R, Caruso S, Milazzo M, Sapere C, Maruzzelli L, et al. Short- and long-term effects of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt on portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Gut.* 2011;60(6):846-52.
65. Ferro C, Rossi UG, Bovio G, Dahamane M, Centanaro M. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt, mechanical aspiration thrombectomy, and direct thrombolysis in the treatment of acute portal and superior mesenteric vein thrombosis. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2007;30(5):1070-4.
66. Senzolo M, Tibbals J, Cholongitas E, Triantos CK, Burroughs AK, Patch D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis with and without cavernous transformation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(6):767-75.
67. Renc O, Krajina A, Hůlek P, Lojík M, et.al. Dlouhodobá průchodnost transjugulární intrahepatální portosystémové spojky (TIPS) u nemocných s trombózou jaterních žil. *Česká radiologie.* 2013;2:109 - 20.

7 Publikační činnost:

7.1 Původní vědecké práce v impaktovaném časopise:

Krajíčková D., Krajina A., Herzig R., Vítková E., Halúsková S., Vyšata O., Čabelková P., Vališ M., Safety and efficacy of mechanical thrombectomy with stent-retrievers in anticoagulated patients with anterior circulation stroke, *Clinical Radiology* 2019,74(2), 165.e11-165.e16

Krajickova D., Krajina A., Steiner I. et al, Fibrin Clot Architecture in Acute Ischemic Stroke Treated With Mechanical Thrombectomy With Stent-Retrievers - Cohort Study, *Circulation journal* 2018, 82(3): 866-873

Raupach J., Lojik M., Chovanec V. et al, Endovascular Management of Acute Embolic Occlusion of the Superior Mesenteric Artery: A 12-Year Single-Centre Experience, *Cardiovascular and interventional radiology* 2016, 39 (2): 195-203

7.2 Ostatní práce v impaktovaném časopise:

Raupach J., Vales J., Vojacek J. et al, Endovascular Treatment of Symptomatic Thoracic Aneurysm Due to Periaortic Lymphoma, *Vascular and endovascular surgery* 2018, 52(5): 367-370

7.3 Původní vědecké práce v recenzovaném neimpaktovaném časopise:

Čabelková P., Kováč J., Peregrin Jan H., Kindl L., Köcher M., Hustý J., Pavlík R., Krajina A., TIPS v České republice: současný stav, *Ces Radiol* 2018; 72(4): 254–257

Čabelková P., Krajina A., Renc O., Chovanec V., Lojik M., Raupach J., Fejfar T., Maňák J., Čermáková E., TIPS v terapii akutní trombózy portální žíly, *Ces Radiol* 2020;74(2): 85 -92

Lojik M., Raupach J., Chovanec V., Renc O., Čabelková P., Guňka I., Leško M., Krajina A., Embolizace lumbálních a dolních mezenterických tepen před endovaskulární léčbou aneurysma abdominální aorty: vede preventivní embolizace ke snížení výskytu kolaterálního endoleaku a radiační zátěže?, *Ces Radiol* 2017;71(2): 137 -145

7.4 Ostatní práce v recenzovaném neimpaktovaném časopise:

Vajda M., Hoffmann P., Jansová A., Hůlek M., Draganovičová J., Živný O., Čabelková P., Polyarteritis nodosa: kazuistika a přehled literatury, *Ces Radiol* 2020;74(1): 43 -46

Čabelková P., Krajina A., Chovanec V., Renc O., Hůlek P., Brůha R., Symptomatická stenóza jaterní žíly, *Ces Radiol* 2015; 69(2): 102–105

7.5 Odborné přednášky, plakátová sdělení na odborných setkáních:

7.5.1 Odborné přednášky:

Giant cavernous aneurasm – Case presentation, MENCC 2015

Symptomatic hepatic vein stenosis, XI. TIPS workshop 16. 2. 2015

TIPS with gastroesophageal varices embolisation- dislocation of the glue to portal vein, Peripheral embolisation course- Paris 27.-28.4.2015

CT – TIPS anatomical work up, XIIIth International Workshop on TIPS, Hradec Králové, 11. - 12. 4. 2017

Zajímavý dětský případ pro intervenčního radiologa, XXXIII. Východočeské radiologické symposium, 12.5.2017

Aortoiliac lesions: treatment, Current Options in the Lower Limb Revascularization: Workshop, 7-8.11.2017

Akutní PTAS - tandemové uzávěry, Čabelková P, Krajina A, Krajíčková D, Raupach J., Chovanec V., Renc O., Vítková E, V. workshop intervenčních neuroradiologů, 13. 12. 2018

7.5.2 Postery:

TIPS after liver transplantation in adults, ECR 2017,
P. Cabelkova, V. Chovanec, O. Renc, A. Krajina, Š. Šembera, M. Lojik, J. Raupach; Hradec Kralove, DOI: 10.1594/ecr2017/C-1950

Vedení workshopu:

Kanylace cévního systému pod UZ navigací