

Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei

**Trombózis rizikó felmérése és tromboembóliás
szövődmények megelőzése radikális
prosztataeltávolítás kapcsán**

Dr. Benyó Mátyás

Témavezető: Dr. Flaskó Tibor



DEBRECENI EGYETEM
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2013

TROMBÓZIS RIZIKÓ FELMÉRÉSE ÉS TROMBOEMBÓLIÁS SZÖVŐDMÉNYEK
MEGELŐZÉSE RADIKÁLIS PROSZTATAELTÁVOLÍTÁS KAPCSÁN

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Benyó Mátyás

Készült a Debreceni Egyetem Klinikai Orvostudományok Doktori Iskolája
(Klinikai Vizsgálatok Doktori Programja) keretében

Témavezető: Dr. Flaskó Tibor

A doktori szigorlati bizottság:

elnök:	Prof. Dr. Berta András, az MTA doktora
tagok:	Prof. Dr. Kappelmayer János, az MTA doktora Dr. Holman Endre, PhD

A doktori szigorlat időpontja: 2013. december 17. 11:00

A doktori szigorlat helyszíne: DE OEC Szemklinika

Az értekezés bírálói:

Prof. Dr. Boda Zoltán, az MTA doktora
Dr. Tóth György, PhD

A bírálóbizottság:

elnök:	Prof. Dr. Berta András, az MTA doktora
tagok:	Prof. Dr. Kappelmayer János, az MTA doktora Dr. Holman Endre, PhD Prof. Dr. Boda Zoltán, az MTA doktora Dr. Tóth György, PhD

Az értekezés védésének időpontja: 2013. december 17. 13:00

Az értekezés védésének helyszíne: DE OEC Belgyógyászati Intézet „A”
épület, tanterem

1. Bevezetés

A hemosztázisrendszer, melyben véralvadási és antikoaguláns mechanizmusok vesznek részt, biztosítja az erekben a véráramlást és védi a szervezetet az elvérzéstől. Ezen folyamatok közötti egyensúly felbomlása vérzékenységet vagy tromboembóliás betegséget okoz, melynek hátterében betegségek vagy orvosi beavatkozások is állhatnak. Minél súlyosabb egy kórkép vagy egy műtét, annál jobban befolyásolja a hemosztázisrendszert.

A prosztatata rosszindulatú daganatának sebészi kezelése kapcsán a műtét mellett az életkor, valamint a malignitás növeli a prokoaguláns aktivitást kitéve a betegeket a tromboembóliás szövődmények emelkedett rizikójának.

Ma már megfelelő módszerek állnak rendelkezésre a trombotikus komplikációk megelőzésére, azonban sok urológiai beavatkozás kapcsán még ismeretlen az egyes profilaxis típusok hatékonysága, továbbá az urológusok körében sem kap kellő hangsúlyt ezen módszerek ismeretének jelentősége.

Jelen disszertáció áttekinti a tromboembóliás komplikációk klinikai jelentőségét, az urológiai műtétek – különösen a radikális prosztatataeltávolítás – kapcsán fellépő emelkedett trombózis rizikót, továbbá a trombotikus szövődmények megelőzési lehetőségeit. Laboratóriumi módszerekkel

számszerűsíti a radikális prosztatektómia kapcsán fellépő hiperkoagulabilitást
Elemzi a magyarországi urológiai osztályok trombózis profilaxis gyakorlatát.

2. Irodalmi áttekintés

2.1. A vénás tromboembóliás szövődmények jelentősége és kockázati becslése

A hospitalizált betegeknél kialakuló vénás tromboembóliás (VTE) szövődmények magyarországi előfordulása az ismert incidencia alapján elérheti akár a 130 esetet is 100000 lakosra számítva. A RISTOS tanulmányban ismertetett adatok szerint a rosszindulatú daganat miatt végzett műtét utáni halálesetek több, mint 40 %-a tromboembóliás szövődmény miatt következett be. A különböző profilaktikus módszerek alkalmazása mellett a radikális prosztatektómia kapcsán fellépő trombotikus események előfordulási gyakorisága 0,8-6,2%.

Az egyes műtéti beavatkozások VTE kockázatát a beteg kora, a műtét időtartama, a feltárás nagysága, az anesztézia módja határozza meg. A rizikót az adott betegre jellemző tényezők (testalkat, társbetegségek) növelhetik.

Alacsony kockázatú eseteknek a kisebb műtéti eljárások, a 40 év alatti életkor, illetve a további hajlamosító tényezők hiánya felel meg. Mérsékelt rizikóval rendelkeznek azok a betegek, akik kisebb műtéten estek át és

további hajlamosító tényezővel is rendelkeznek, vagy 40-60 év közöttiek egyéb rizikófaktor nélkül. Nagy kockázatnak a 60 év feletti, vagy a 40-60 év közötti életkor számít, utóbbi valamely egyéb tényezővel kiegészülve. A legnagyobb rizikót az jelenti, ha a páciensnél több kockázati faktor együttesen fordul elő: 40 éves kor felett plusz malignitás, hiperkoagulabilis állapot, kórelőzményben VTE, csípő-, térd protézis, politrauma vagy gerincvelő sérülés.

3.2. Trombózis megelőzési módszerek

A tromboembóliás szövődmények kivédésére számos – a perioperatív időszakban is alkalmazható – módszer áll rendelkezésre. Gyógyszeres profilaxis közül a legfontosabb az alacsony molekulásúlyú heparin és a frakcionálatlan heparin, amelyek a véralvadási rendszer II-es és X-es faktorainak gátlása révén akadályozzák meg a tromboembóliás szövődmények kialakulását.

Mechanikus profilaxis közül a legköltséghatékonyabb a korai mobilizálás (többségében az első posztoperatív napon). Az intermittáló pneumatikus kompresszió (IPC) vagy más nevén pneumatikus nyomáscsizma (pneumatic compression boots – PCB) során olyan pneumatikus eszközt alkalmaznak, amely a végtagok köré helyezett, felfújható és leereszthető tömlőkbe juttat

levegőt, és így intermittáló nyomást biztosít. Ezen kívül mechanikus profilaxis során használt módszerek még a kompressziós harisnya (graduated compression stockings – GCS) és a rugalmas pólya (fásli).

3.3. A koagulopátiák meghatározására alkalmazott vizsgálati módszerek jellemzése

A humorális alvadási rendszer szűrésére alvadásiidő-vizsgálatok végezhetők. A protrombin idő (PI) a véralvadás extrinsic útját modellelzi. Az aktivált parciális tromboplastin idő (APTI) a véralvadás intrinsic útjának működésére utal. A trombinidő (TI) a konvencionális heparin, DIC kimutatására alkalmas. A fibrinogén meghatározás a fibrinogén hiányának vagy hibájának kimutatására szolgál. A D-dimer meghatározásának lényege, hogy a kovalensen keresztkötött fibrin lebontási folyamatáról ad tájékoztatást. A vizsgálatnak elsősorban a konzumpciós koagulopátiák és a tromboembóliák diagnosztikájában van szerepe.

Míg a hagyományos alvadási tesztek (PI, APTI) esetén a teljes trombin mennyiségének 5%-a elég ahhoz, hogy megalvadjon a plazma, addig a trombin generációs módszer (thrombin generation assay – TGA) előnye, hogy ezt a folyamatot a teljes lezajlásig követi. Így a trombin generációs teszt a legújabb vizsgálatok alapján eredményesebben becsüli meg a trombózis rizikót megfelelő mintakezelés és laboratóriumi módszerek alkalmazásával.

A legújabb kutatások szerint az eddig ismert metódusokkal szemben a trombin generációs módszerrel pontosabban mérhető fel az egyéni trombózis hajlam és az antikoaguláns terápia hatékonysága.

3.6. A prosztata malignus daganatának klinikai jelentősége

A prosztatakarcinóma napjaink férfiakat leginkább érintő egészségügyi problémája. A betegség megelőzve a tüdő és vastagbél neoplazmáit a leggyakoribb férfi rosszindulatú daganat Európában és Magyarországon is, incidenciája 100.000 főre nézve 513, a halálozásban pedig a harmadik helyen áll. Korai felismerés esetén 5 éves túlélése meghaladja a 90 %-ot. A hatékony szűrőmódszerek alapján a lokalizált prosztatakarcinómában szenvedő betegek fellelhetőek, és a diagnózis felállításával a megfelelő kezelés időben megkezdhető. Napjainkban a radikális prosztataeltávolítás nyújtja lokalizált prosztatakarcinóma esetén a legjobb életkilátást a konzervatív terápiás módszerekkel szemben. A sebészi technika fejlesztésével a szövődmények aránya is jelentősen csökkent, és az onkológiai hatékonyság is nagymértékben javult.

3.7. Célkitűzések

A jelen vizsgálatok célja volt az I. fázis során

- (1) Az irodalomban a klinikai vizsgálatok során megismert radikális prosztataeltávolítás kapcsán fellépő fokozott trombózis rizikó laboratóriumi módszerekkel történő alátámasztása.
- (2) A trombin generációs módszer standard laboratóriumi tesztekkel történő összehasonlítása. A II. fázisban célokként szerepeltek:
- (3) A magyar urológiai osztályokon végzett radikális prosztataműtétek és más urológiai beavatkozások kapcsán alkalmazott trombózis megelőzési módszerek típusának és időtartamának felmérése.
- (4) A trombocita-aggregációt gátló és antikoaguláns gyógyszerek perioperatív módosításának feltérképezése.
- (5) A radikális prosztatektómia kapcsán jelentkező vénás tromboembóliás szövődmények arányának felmérése.

4. Betegek és módszerek

4.1. Az I. fázis beteganyagának, beválogatási kritériumainak ismertetése

24 szövettanilag bizonyítottan prosztatarákos beteg került beválogatásra (átlag életkor 61 év, tartomány: 50-70 év) és utánkövetésre laparoszkópos radikális prosztatektómia után. A vizsgálatból kizáró ok volt bármilyen antikoaguláns gyógyszer szedése vagy véralvadást befolyásoló kórkép jelenléte, illetve a műtétet megelőzően alkalmazott prosztatarákot célzó aktív kezelés. Kontroll csoportba a fenti kritériumokkal 20, életkorban illesztett (átlagos 60 év, megoszlás 42-76 év) prosztata adenokarcinómától mentes férfi került beválasztásra az Urológiai Klinika ambulanciáján megjelenő betegek közül. A prosztatarák a mért PSA értékek ($<1,5$ ng/ml) és negatív rektális prosztatatapintási lelet alapján került kizárásra. Írásos beleegyező nyilatkozat került rögzítésre minden beteg és kontroll személy esetén. A helyi etikai bizottság (Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága) jóváhagyta a vizsgálati protokollt.

4.2. Az. I. fázis rövid protokollja, vizsgálómódszerei, technikai háttere

A páciensek LMWH profilaxisban részesültek (40 mg vagy 4000 NE anti-Xa/nap) a preoperatív estétől kezdve a posztoperatív 4. hétig a laparoszkópos eljárásra vonatkozó irányelvek szerint. A betegeket a beavatkozás utáni első napon mobilizáltuk.

A vérvétel a könyökvénából történt az arra alkalmas Vacutainer csövekbe egy nappal a műtétet megelőzően, valamint 1 órával, 6 nappal, 1 illetve 10 hónappal a radikális prosztatektómiát követően. Az LMWH beadása után legalább 12 órával később történtek a mintavételek, hogy heparin mentes plazmát nyerjünk a betegektől.

Az alábbi paraméterek meghatározása történt: protrombin idő, aktivált parciális tromboplasztin idő, trombin idő, fibrinogén, D-dimer, antitrombin III, X-es véralvadási faktor, hematológiai paraméterek, prosztata specifikus antigén, továbbá trombin generáció Technotrombin TGA kit segítségével.

A statisztikai analízis során csoportosítottuk a betegeket a tumor stádium (pT2, n=19; pT3, n=5), a nyirokcsomó eltávolítás (n=12), a narkózis idő (≥ 230 perc, n=12; < 230 perc, n=12) és a testtömeg index (body mass index – BMI, < 25 , n=8; ≥ 25 , n=16) alapján. A preoperatív adatokat a kontroll csoport adataival hasonlítottuk össze, illetve a posztoperatív vérvizsgálatok eredményei a preoperatív eredményekkel kerültek összevetésre. A statisztikai

elemzés a Windows GraphPad prism 5.0 verziójával készült (GraphPad Software, San Diego CA, www.graphpad.com). A p értéket 0,05 alatt értékeltük szignifikánsnak.

4.3. A II. fázis protokolljának ismertetése

Minden urológiai sebészeti tevékenységgel rendelkező urológiai osztály (n=37) egy általunk összeállított kérdőívet kapott az intézetvezetőknek címzett felkérő kísérőlevéllel. Retrospektív módon 2009-re vonatkoztatva felmértük az évente elvégzett radikális prosztataeltávolítások számát, a behatolás típusát (laparoszkópos, retropubikus, perineális). Kérdéseink kitértek a műtéttípus kapcsán műtét- és ápolástechnikai szempontokra. Elemeztük továbbá az évente elvégzett urológiai beavatkozások számát: transzuretrális műtétek, kismencedei (anti-inkontinens és kismencedei helyreállító) operációk, urológiai laparoszkópia, nyílt beavatkozások. A trombózis megelőzési módszerek vonatkozásában minden műtéttípusnál rákérdeztük a gyógyszeres profilaxis esetén dózis meghatározás módjára, kockázati besorolásra, illetve hogy urológus vagy altatóorvos által történik-e. Részletesen elemeztük az LMWH, UFH, kompressziós harisnya, illetve fásli, korai mobilizálás és PCB alkalmazását és elérhetőségét. Vizsgáltuk a különböző, korábban alkalmazott trombózis profilaxis módszerek

(ciklooxigenáz-gátlók, tienopiridin származékok) és terápia (kumarin származékok) módosítását. Elemeztük a radikális prosztataeltávolítások után bekövetkezett tromboembóliás szövődmények és a bekövetkezett halálesetek számát.

A kérdőívek feldolgozása a későbbiekben anonim módon történt számítógépes adatbázisból Microsoft Office Excel program segítségével.

Vizsgálatunkat az Egészségügyi Minisztérium Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága (ETT TUKEB) jóváhagyta, ügyiratszám: 24098-0/2010-1018EKU, valamint a Magyar Urológus Társaság támogatta.

5. Eredmények

5.1. Az I. fázis eredményei

5.1.1. Onkológiai és életminőséget befolyásoló eredmények

Preoperatív PSA értékek (átlag 8 ng/ml) és a prosztatabiopsziás minták szövettana alapján a radikális prosztataműtétek kapcsán 12 esetben kellett regionális nyirokcsomó eltávolítást végezni. Az átlagos altatási idő 233 perc volt (140- 335 perc). Az átlagos vérveszteség 314 ml (50-700 ml) volt, ami

korrelált a vörösvértestek (VVT) számának és hemoglobin mennyiségének változásával. Súlyos intra- és posztoperatív szövődmény nem fordult elő.

A szövettani vizsgálatok minden esetben prosztatata adenokarcinómát mutattak ki pT2a és pT3b stádiumok között (Gleason-score 5-9) egy esetben nyirokcsomó áttéttel. A műtét után a PSA értéke a kimutatási határ alá csökkent. Két beteg kapott salvage sugár- és 6 hónapig hormonterápiát a 6. posztoperatív héttől kezdve. Relapszust a sebészeti beavatkozást követő 10 hónapban nem tapasztaltunk. A vizsgált populáció 83 %-a (20/24) volt kontinens és a betegek 42 %-nak (10/24) volt erekcioja 10 hónappal a műtét után, gyógyszerrel vagy a nélkül. A megfigyelési időintervallumon belül klinikailag megjelenő trombotikus szövődmény nem fordult elő.

5.1.2. Laboratóriumi paraméterek változásai

A fehérvérsejtek (FVS) száma a posztoperatív periódus első órájában növekedett, de később ez az érték normalizálódott. A trombocitaszám (THR) a műtétet követő 6. napon volt a legmagasabb és ezt követően visszacsökkent. A PI, a TI és az APTI minimális eltérést mutattak. A fibrinogén (Fng) szint a műtét után először lecsökkent, később megduplázódott, majd majdnem a preoperatív értékre csökkent vissza az első hónapban. A D-dimer szint magasabb lett az első posztoperatív órában,

tovább emelkedett az első 6 napban, majd a következő időszakban normalizálódott.

A TGA által mért trombinképződésnél emelkedett volt a csúcs trombin koncentráció, a görbe alatti terület (area under the curve-AUC), a lag fázis, a csúcs idő és a sebességi index (V-index). Ezen értékeket összehasonlítva a kontroll csoport eredményeivel a maximális trombin szint és az AUC magasabb volt a páciensek műtét előtti mintáiban, míg a trombin képződés többi értéke változatlan maradt. A csúcs trombin szint később tovább emelkedett a korai posztoperatív időszakban, a 6. napra elérte a legmagasabb értéket, ahogyan az AUC is, aztán az első hónap végére normalizálódott. Szignifikáns különbségek a lag fázisban, mint a csúcs idő és a sebességi index, a műtét utáni periódus első órás mintáiban voltak.

A TGA paraméterek egyike sem mutatott összefüggést a fibrinogén szint változásaival, kivéve az AUC a 6. napon ($p = 0.0038$, Pearson féle korrekció). Nem találtunk korrelációt a hagyományos alvadási idő és a trombin képződés paraméterei között, leszámítva a PI-nél és a TI-nél. Utóbbiaknál a 6. napon szignifikáns összefüggést lehetett megfigyelni a lag fázissal.

A csökkent antitrombin szint növelheti a trombin képződésének mértékét, ezért AT szint meghatározást is végeztünk. Összehasonlítva a kiindulási értékeket, az AT csökkenést mutatott az első posztoperatív órában, de ez nem volt szignifikáns.

5.1.3. A betegek csoportosítása

Jelentősen sem a tumor stádium (pT), sem a további nyirokcsomó eltávolítás nem függött össze a TGA eredményekkel. A hosszabb narkózis megnövelte a csúcs trombin szintet a műtét utáni első mintákban ($p= 0.024$, páratlan t-próba, Welch féle korrekcióval). A kiindulási csúcs trombin koncentráció pedig ugyanolyan mértékű volt a normál és az emelkedett testtömeg indexszel ($BMI >25$) rendelkező betegekben, de a posztoperatív időszak 6. napján szignifikáns különbséget lehetett megfigyelni ($p= 0.011$, Mann Whitney test).

5.2. A II. fázis eredményei

A válaszadási arány két alkalommal történő megkeresésre 59%-os volt (22 urológiai osztály). A Magyarországon található négy egyetem közül mindegyik Urológiai Klinika kitöltötte a kérdőívet.

5.2.1. Radikális prosztataeltávolítás

5.2.1.1. Műtétek száma, behatolási mód

A 22 válaszadó intézmény közül 8 helyen nem végeznek radikális prosztataműtetet, így az eredmények elemzésének ebben a vonatkozásban ezek az osztályok kizárásra kerültek. Az elemzett malignus ok miatt végzett prosztataeltávolítások száma 506 volt, melyek közül 41,9% (n=212) laparoszkópos, 0,8% (n=4) perineális, 57,3% (n=290) retropubikus behatolásból történt. Nagyszámú ilyen típusú beavatkozást (radikális prosztatektómia >50/év) öt osztályon végeznek, ezek a vizsgált esetek 62,0%-át tették ki (n=314). A beavatkozások több mint 70%-át egy urológus végzi az egyes intézményekben. Az átlagos posztoperatív tartózkodási idő 10 nap volt (8-16 nap).

5.2.1.2. Kockázati besorolás és trombózis megelőzési módszer

LMWH-t minden intézményben alkalmaztak rutinszerűen, de a gyógyszer indításának, leállításának időzítése meglehetősen nagy szórást mutatott. Csak a betegek 80%-a állt a műtét előtti naptól a posztoperatív 30. napig LMWH védelem alatt. Frakcionálatlan heparin profilaxisban nem részesültek betegek. Kompressziós harisnya 37%-ban került alkalmazásra. Frakcionálatlan

heparint és pneumatikus nyomáscsizmát sehol nem alkalmaztak, bár utóbbi eszköz a 18 intézmény közül 29%-ban (n=4) elérhető. A korai mobilizáláson kívül egyedül hemodilúciós megelőzési módszerről számolt be egy kisebb esetszámú osztály.

Az intézmények 93%-ban és a betegek 91%-nál dózis meghatározás történik, de kockázati besorolást csak 11 intézménynél végeznek. A magas esetszámú centrumokban ezt altatóorvos, a többi osztályon urológus végzi.

5.2.1.3. Antikoaguláns kezelés perioperatív módosítása radikális prosztataeltávolítás kapcsán

A ciklooxygenáz gátló gyógyszereket a betegek 97%-nál (n=487) leállították és 58%-ban (n=287) helyettesítették LMWH-nal a műtétek kapcsán. Tienopiridinek vonatkozásában 82%-ban (n=416) történt váltás LMWH-ra, kumarin származékok esetén 100%-ban. A gyógyszerek leállításában viszont rendkívül nagy változatosság volt megfigyelhető a mindennapi gyakorlatban a preoperatív 10. és 1. nap között úgy, mint újraindítás esetén a posztoperatív 1. és 30. nap távlatában.

5.2.1.4. Tromboembóliás szövődmények

A kérdőíveken megadott adatok alapján az esetek 1,4%-ban (7 páciens) következett be trombotikus szövődmény a műtétet követő 4 héten belül (4 mélyvénás trombózis, 3 tüdőembólia). Két esemény a posztoperatív 4. héten történt, a többit műtét után 2 héten belül észlelték. Két szövődmény nagy esetszámú centrumban következett be. Hat páciens még LMWH védelemben részesült az esemény bekövetkeztekor. Fáslit 5 betegnél helyeztek fel a korai posztoperatív időszakban, ugyanennyi betegnél dózis meghatározás és kockázati besorolás is történt. Egy haláleset történt trombotikus szövődmény következtében (0,2% a teljes vizsgálati esetszámra vonatkoztatva) egy alacsony esetszámú központban (alkalmazott profilaxis 3 hét LMWH, műtét után pár napig fásli).

5.2.2. Transzuretrális beavatkozások

Minden válaszadó intézményben végeznek transzuretrális urológiai beavatkozást 110 és 600 közötti esetszámban, az összes operációk száma

6166 volt. Két osztály nem jelezte az elvégzett műtétek számát. LMWH profilaxist az érintett kórházak 91%-ban (n=20) alkalmaznak. Dózis meghatározás ezek közül mindenhol történik, kockázati besorolás 85%-ban (n=17). Az LMWH dózisa 60%-ban (n=12) altatóorvos által, 25%-ban (n=5) urológus által, 15%-ban (n=3) közös munka alapján kerül meghatározásra. A műtét előtti napon az intézetek 80%-ban (n=16) megkezdik a gyógyszer alkalmazását, 20%-ban (n=4) a beavatkozás napján. Frakcionálatlan heparint és pneumatikus nyomáscsizmát sehol nem alkalmaznak. A kompressziós harisnya vagy fásli használatát az osztályok 68% (n=15) fontolta meg. Többségükben a műtét előtt helyezték fel a betegekre az eszközöket, és a posztoperatív első napokban viselték a betegek. Az intézmények 86%-ban (n=19) a beavatkozás utáni első napon mobilizálták a betegeket. A pácienseknél folyamatosan alkalmazott különböző gyógyszeres trombozis profilaxis módszerek (ciklooxygenáz-gátlók, tienopiridin származékok) és terápia (kumarin származékok) módosítása eltérő az osztályok gyakorlatában a kismencedei, és a nyílt műtétek kapcsán is. Az acetilsalicilsav alkalmazását a beavatkozások előtt az intézetek többsége 2-10 nappal állította le. A clopidogrel, ticlopidin gyógyszereket egy intézményben a transzuretrális beavatkozások kapcsán során is adagolják. A kumarin származékok módosítása egységesebb, átlagosan a preoperatív 5. naptól a posztoperatív 10. napig szüneteltetik.

5.2.3. Kismedencei (anti-inkontinens és kismedencei helyreállító) beavatkozások

A kérdőívekben megadott válaszok alapján az intézmények 91%-a (n=20) végez ilyen típusú beavatkozást 17 és 1010 közötti esetszámban, a kérdőíveket elemezve összesen 1761-t. Három osztály nem jelezte az elvégzett műtétek számát. LMWH profilaxist 100%-ban (n=20) alkalmaznak. A dózis meghatározás ezek közül 95%-ban (n=19) történik, kockázati besorolás 85%-ban (n=17). Az LMWH dózisa 50%-ban (n=10) altatóorvos által, 32%-ban (n=7) urológus által, 14%-ban (n=3) közös munka alapján kerül meghatározásra. Az LMWH alkalmazása a kismedencei beavatkozások esetén sem egységes az egyes intézményekben. A rugalmas pólya vagy fásli használatát az osztályok 70% (n=14) fontolta meg. Az intézmények 85%-ban (n=17) a beavatkozás utáni első két napon belül mobilizálták a betegeket.

5.2.4. Laparoszkópos beavatkozások

Az intézmények 64%-a (n=14) végez ilyen típusú beavatkozást 8 és 201 közötti esetszámban, a kérdőíveket elemezve összesen 820-t. Egy osztály nem jelezte az elvégzett műtétek számát. LMWH profilaxist 93%-ban (n=13)

alkalmaznak. A dózis meghatározás ezek közül 86%-ban (n=12) történik, kockázati besorolás 64%-ban (n=9). Az LMWH dózisa 61%-ban (n=8) altatóorvos által, 15%-ban (n=2) urológus által, 15%-ban (n=2) közös munka alapján kerül meghatározásra. Egy intézményben nem ismert a beállító személy. Az LMWH alkalmazása a laparoszkópos beavatkozások esetén sem egységes az egyes intézményekben. A rugalmas pólya vagy fásli használatát az osztályok 50% (n=7) fontolta meg. Az intézmények 86%-ban (n=12) a beavatkozás utáni első napon mobilizálták a betegeket.

5.2.5. Nyílt urológiai beavatkozások

Az intézmények 95%-a (n=21) végez ilyen típusú beavatkozást 10 és 1800 közötti esetszámban, a kérdőíveket elemezve összesen 7217-t. Két osztály nem jelezte az elvégzett műtétek számát. LMWH profilaxist 100%-ban (n=21) alkalmaznak. A dózis meghatározás ezek közül 95%-ban (n=20) történik, kockázati besorolás 76%-ban (n=16). Az LMWH dózisa 53%-ban (n=11) altatóorvos által, 33%-ban (n=7) urológus által, 14%-ban (n=3) közös munka alapján kerül meghatározásra. A rugalmas pólya vagy fásli használatát az osztályok 67% (n=14) fontolta meg. A felhelyezés és eltávolítás módja a transzuretrális műtétekéhez hasonló. Az intézmények 86%-ban (n=18) a beavatkozás utáni első két napon belül mobilizálták a betegeket.

6. Megbeszélés

A radikális prosztatektómia onkológiai szempontból hatékony, nagy esetszámú centrumban végezve biztonságos, és életminőség tekintetében elfogadható változásokat adó műtéttípus. Ezt az általunk vizsgált és utánkövetett 24 beteg klinikai adatai is igazolják.

A posztoperatív laborparaméterek változásai megfeleltek a beavatkozás jellegéből adódó előzetesen feltételezett eredményeknek. FVS-ek számában bekövetkezett emelkedés felvetheti a szöveti trauma által okozott akut immunológiai reakciót, mint a műtét kapcsán kialakuló korai kompenzációs folyamatot. A vérlemezkeszám és a hagyományos véralvadási tesztek változtak ugyan, de mindegyik a referencia-tartományon belül maradt.

Jelen vizsgálatban a trombin generációs teszt paraméterei szignifikáns változást mutattak a radikális prosztatektómiát követően. Összehasonlítva a vizsgált betegpopuláció és az egészséges kontrollcsoport értékeit, a kiindulási trombin képződés és az AUC magasabb volt a daganatos betegekben, melynek hátterében a tumorsejtek, a mikrorészecskék és a szöveti faktor jelenléte állhat. Utóbbi anyagok magasabb szintje emeli a prokoaguláns aktivitást, továbbá befolyásolja a trombinképződés mértékét jelző paramétereket. A TGA eredményekben jelentős eltérést lehetett kimutatni a kontroll csoport és a vizsgált populáció között a preoperatív értékekben az

emelkedett prokoaguláns aktivitás következtében (malignus betegség trombózis rizikót fokozó hatása), amely tovább fokozódott a sebészeti beavatkozásnak köszönhetően. A műtét hiperkoagulabilitást okozó hatása az első posztoperatív hónap végére mérséklődött. Ez megfelel a nemzetközi irodalomban ismertetett adatoknak, miszerint a fokozott trombózis rizikó a műtét után átlagosan 30 napig áll fenn. Vizsgálatunkban teljesen csak a 10 hónap végére tűntek el a különbségek a kontroll és a beteg csoport között.

A fibrinogént vizsgálva, a konvencionális alvadási idők és a TGA paraméterei közötti korrelációs analízisnek megfelelően úgy találtuk, hogy az emelkedett prokoaguláns aktivitás könnyebben kimutatható TGA használatával, mint a PI, APTI és TI értékekben történt változások megfigyelésével. Az emelkedett kiindulási D-dimer szintek hasonlóak voltak a már közölt eredményekhez. A fibrinogén szintek lassabb választ mutattak a szöveti traumára, mint a D-dimer vagy a csúcs trombin koncentráció. Bár a fibrinogén szintjének emelkedése utalhat a fokozott trombinképződésre, jelen vizsgálatban nem találtunk összefüggést a fibrinogén mennyisége és a csúcs trombin értékek között. Így feltételezéseink szerint ez a hatás a műtét kapcsán felboruló hemosztatikus egyensúly miatt kevésbé érvényesül a TGA paraméterekhez viszonyítva.

Az antitrombin (AT) szint 50%-os csökkenése a trombin képződést 104-ről 196%-ra emeli. Jelen kutatásban a mért AT-III szintek alapján a csökkenés

csak 10%-os volt, így a szignifikánsan emelkedett TGA paramétereink hátterében ez a módosító tényező nem igazolódott.

A tumor stádiuma vagy a következményes nyirokcsomó eltávolítás nem kapcsolódott szignifikánsan a TGA paraméterekhez. A hosszabb narkózis azonban korrelált az első posztoperatív mintákban megfigyelt csúcs trombin szintekkel. A kiindulási csúcs trombin szintek az emelkedett BMI-vel (BMI >25) rendelkező betegek plazmaiban, hasonló értékeket mutattak, mint a normál BMI-vel rendelkezők páciensekben, ugyanakkor szignifikáns különbség volt megfigyelhető a két csoportot tekintve a 6. posztoperatív napon.

A radikális prosztataeltávolítás kapcsán fellépő fokozott trombózis rizikó mellett a vizsgálat fontos célja volt, hogy megismerjük a magyar urológiai osztályokon a tromboembóliás szövődmények megelőzésére szolgáló gyakorlatot, továbbá összevessük azt a hatályos irányelvekkel.

A két alkalommal történő megkeresést követően az 59%-os válaszadási arány az (köztük a négy egyetemi klinika) megfelelően tükrözi a hazánkban alkalmazott általános gyakorlatot a trombózis profilaxis tekintetében az urológiai műtétek kapcsán.

A vizsgálat során feldozott radikális prosztataaműtétek száma és intézete szerinti eloszlása szintén jól reprezentálja a hazai viszonyokat. A nagy esetszámú centrumok a laparoszkópos műtétechnikát létesítik előnyben.

Mivel az osztályok 93%-ban a radikális prosztatektómiák több, mint 70%-t azonos operatőr végzi, egyértelmű következtetés vonható a műtétet végző urológusok kellő jártassága tekintetében – különösen a nagy esetszámú centrumok esetén. Ez kiemelten fontos, mivel az onkológiai és funkcionális hatékonyság tekintetében a legfontosabb prediktív faktor az operatőr jártassága az adott műtéttípus esetén.

A megfelelő trombózis megelőzési módszer kiválasztásának első lépése a kockázati besorolás. A magyar urológiai osztályok radikális prosztataektatómiák előtt 78%-ban, transzuretrális műtétek esetén 77%-ban, kismencedei műtétek esetén 85%-ban, laparosztopia kapcsán 64%-ban, nyílt beavatkozások előtt 76%-ban végzik el a kockázati meghatározást. Így átlagosan a betegek 25%-a nem a hatályos magyar irányelv szerint részesül profilaxisban.

Laparosztopos beavatkozásnál magas kockázatú betegcsoportban (ide tartozik a laparosztopos prosztatektómia is) szükséges a frakcionáltan heparin vagy LMWH alkalmazása, szükség esetén pneumatikus nyomáscsizmával történő kombinációban. Nagy kockázatú nyílt műtétek esetén gyógyszeres trombózis profilaxis indokolt a teljes fizikai aktivitás eléréséig, amit legalább négy hétig LMWH-nal, frakcionáltan heparinnal, mechanikus eszközökkel, esetleg a mechanikai és a gyógyszeres mód kombinálásával folytatni kell. Nagy vérzésveszély esetén, illetve vérző

betegben mechanikus megelőzési módszer alkalmazandó, amelyet a vérzésveszély megszűnte után antikoaguláns adásával kell folytatni vagy kombinálni. Radikális prosztatektómia esetén hazánkban a legáltalánosabban alkalmazott módszer a gyógyszeres profilaxis LMWH formájában, bár annak időzítése nem egységes. Kevésbé szerencsés, hogy az ismert egy hónapos posztoperatív rizikó ellenére a betegek 20%-nál a műtétet követő 2. héten megszüntették az LMWH adagolását. A pneumatikus nyomáscsizma használata egyáltalán nem jelent meg a magyarországi módszerekben, a fásli alkalmazása 57%-ban, a korai mobilizálás 86%-ban fordult elő.

Transzuretrális beavatkozásoknál kis kockázatú betegeknél, ha egyéb kockázati tényező nincs, elegendő a minél korábbi mobilizálás. Nagy kockázatú betegcsoport esetében az IPC, posztoperatív UFH vagy LMWH alkalmazása ajánlott. A korai mobilizálás aránya hazánkban 86% az intézetek gyakorlatában. Az ok, hogy a fennmaradó osztályok miért nem alkalmazzák, nem ismert. A fásli alkalmazása a perioperatív időszakban igen szerencsés, mivel költséghatékony és non-invazív módon csökkenti a trombotikus szövődmények kialakulását. Az LMWH alkalmazása a magas kockázatú csoportban lehet indokolt hosszú távon. Ez a húgyhólyag tumor rezekciók esetén a malignitás miatt, a prosztataműtétek kapcsán a társbetegségek miatt válhat szükségessé.

Kismedencei operációk (anti-inkontinens és kismedencei helyreállító) esetén alacsony kockázatú betegnél mobilizálás, közepes kockázatnál IPC/UFH/LMWH, alkalmazása, magas kockázat esetén utóbbiak kombinációja szükséges. A betegek korai mobilizálása ennél a műtéttypusnál is fontos. Ezt az egyes intézmények az irányelvnek megfelelően szintén megfelelő módon nagy százalékban (85%) használják, melyet hatékonyan egészít ki a rugalmas pólya is (70%). Kismedencei operációk kapcsán a LMWH indítása már a közepes kockázatú csoportnál is indokoltá válik, ami magyarázatot ad a magasabb arányra a magyar gyakorlatban (100%).

Laparoszkópos műtétek esetén pneumatikus kompressziós csizmák felhelyezése javasolt a műtét idejére. A magas rizikójú és kiemelten magas rizikójú csoportokban (ide tartoznak például a radikális prosztatektómiára kerülő betegek) UFH vagy LMWH adása megfontolandó. Az irányelv kihangsúlyozza, hogy a laparoszkópos műtétek tekintetében a megfelelő vizsgálatok hiánya miatt egyértelmű ajánlás nem tehető. Az IPC bár a laparoszkópos beavatkozást végző intézményekben 29%-ban elérhető, alkalmazásra sehol nem kerül. Itt is fontos az egyszerűbb mechanikus profilaxis (mobilizálás: 85%, fásli: 50%), de önmagában kevés lehet. Az LMWH-t az osztályok 79%-a minden betegnél használja, de az ajánlás alapján ez az alacsony rizikójú csoportokban (laparoszkópos varicokele műtét) szükségtelen lehet.

Nyílt műtétek kapcsán az IPC és gyógyszeres profilaxis (UFH 3x/nap vagy LMWH 1x/nap) kombinációja javasolt. Nagy vérzésveszély esetén, illetve vérző betegben mechanikus profilaxis (IPC) alkalmazandó, amelyet a vérzésveszély megszűnte után antikoaguláns adásával kell folytatni vagy kombinálni. Mivel a trombotikus események magasabb kockázata a műtét utáni negyedik héten is részben még fennáll, ezért a megelőzési módszerek alkalmazása javasolt a posztoperatív első hónap alatt. Ez az intézmények 57%-nak esetén az LMWH tekintetében fenn is áll, ami nagyon fontos a helyes trombózis profilaxis érdekében. Mivel a nyílt műtétek igen nagy és színes műtéti csoportot takarnak, különösen fontos a kockázati besorolás ezen páciensek esetén.

Az eredményeket áttekintve szembetűnő az IPC alkalmazásának hiánya az intézetek gyakorlatában, még akkor is, ha az eszköz elérhető az intézményben. Az IPC egy szintén hatékony, non-invazív és összességében nem költséges megelőzési módszer, továbbá az irányelvek is bizonyos esetekben ezt ajánlják (például laparoszkópia esetén alacsony kockázatú betegeknél). Az egyik feltételezett ok az ismeretek hiánya lehet, mely tény miatt is indokolt, hogy a magyar urológiai irányelvek is ismertessék a trombózis megelőzési módszerek protokollját. Különösen fontos ez azért is, mert az osztályok 25-36%-ban (beavatkozás típusától függően) az urológus önállóan dönt a profilaxis típusáról.

Az intézetek többsége az antikoaguláns terápiát vagy tartós profilaxist megszüntette, egy részük LMWH-val helyettesítette az urológiai beavatkozások perioperatív időszakában. Ennek időzítése rendkívül változatos volt mind a leállítás, mind az újbóli adagolás tekintetében. Az alacsony dózisú acetilsalicilsav (100mg) cseréje, leállítása nem indokolt, amennyiben nincs jelentős vérzésveszély, mivel a vérzésemes szövődmények kialakulását nem növelik jelentős mértékben. A tienopiridinek és a kumarin származékok viszont súlyos vérzéshez vezethetnek műtét során, ezért legalább 8 nappal a beavatkozás előtt LMWH-ra történő cseréjük szükséges. Ezt támasztja alá egy nemrég publikált magyar vizsgálat is, ahol a tartós antikoaguláns kezelésben részesülők körében sokkal nagyobb arányban fordultak elő vérzésemes szövődmények. Így tehát az antikoaguláns kezelés urológiai beavatkozásokat érintő hatása miatt szükséges azok ismerete az urológus részéről is, mivel nincs minden intézményben lehetőség előzetes altatóorvosi konzultációra. Az egyes gyógyszerek felfüggesztése biztonságosan csak a nemzetközi ajánlások ismeretében történhet. Sajnos az ismeretek hiánya részben tükröződik a jelen vizsgálati eredményekben.

6.1. Új megállapítások

1. Laboratóriumi módszerekkel megerősítettük a prosztata malignus daganata kapcsán és a radikális prosztatektómia posztoperatív időszakában fellépő fokozott trombózis rizikót. Ez volt az első vizsgálat a nemzetközi irodalomban, mely a radikális prosztataeltávolítás következtében fellépő hiperkoagulabilitást a műtétet követően utánkövette.
2. Bizonyítást nyert, hogy a konvencionális hemosztázis paraméterek kevésbé szenzitíven reagálnak a fokozott koagulabilitásra mint a vizsgálat során alkalmazott trombin generációs módszer.
3. Először került felmérésre és összegzésre a magyar urológiai osztályokon alkalmazott trombózis profilaxis módszerek típusa, időtartama radikális prosztataeltávolítás, transzuretrális műtétek, kismencedei beavatkozások, urológiai laparoszkópia és nyílt műtétek kapcsán. Megállapítottuk, hogy az intézményekben dominál a gyógyszeres profilaxis alacsony molsúlyú heparin formájában, azonban az adagolás időtartama, dozírozása nem mindenhol felel meg az ajánlásoknak. A mechanikus módszerek közül a korai mobilizálás jellemző, valamint a rugalmas pólya alkalmazása. A

pneumatikus nyomáscsizmát sehol nem alkalmazzák, a legtöbb helyen nem elérhető.

4. A betegeknél korábban alkalmazott antikoaguláns gyógyszerek módosítása az urológiai beavatkozások kapcsán nagyon változó az egyes intézményekben.
5. A Magyarországon észlelt radikális prosztatektómiát követő tromboembóliás szövődmények aránya a nemzetközi irodalomban ismerteknek megfelelő.

6.2. Követeztetések

Az egyes urológiai beavatkozások, különösen a magas kockázatú radikális prosztataeltávolítás kapcsán elengedhetetlen az egyéni trombózis rizikó felmérése. Fokozott rizikó esetén egyénileg szükséges a profilaktikus módszerek beállítása. A posztoperatív kockázat követésére nem elég érzékenyek a standard hemosztázis vizsgálatok, veszélyeztetett betegek esetén specifikusabb tesztek alkalmazása mérlegelendő.

A jelenleg preferált gyógyszeres profilaxis nem nyújt kellő védelmet a tromboembóliás szövődményekkel szemben, a mechanikus megelőzési módszerek alkalmazási aránya drasztikusan emelendő.

A potenciálisan halálos szövődmények miatt az urológiai szakmai ajánlások részét kell, hogy képezze a különböző trombózis profilaxis módszerek és

azok hatékonyságának ismerete. A tartós trombocita-aggregációt gátló gyógyszerek növekvő alkalmazási aránya szükségessé teszi az ilyen típusú gyógyszerekkel kapcsolatos tájékoztatást is.

Megfontolandó tehát a fentiek az urológiai irányelvekbe és a szakképzésben történő integrációja a komplikációk megelőzése céljából.

Iktatószám: DEENKÉTK/322/2013.

Tételszám:

Tárgy: Ph.D. publikációs lista

Jelölt: Benyó Máttyás

Neptun kód: LMR1XN

Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Benyó, M.**, Hársfalvi, J., Pfliegler, G., Molnár, Z., Murányi, M., Józsa, T., Flaskó, T.: Present practice of thrombosis prophylaxis of radical prostatectomy in a European country - a Hungarian multicenter study.
Urol. Int. "accepted by publisher", 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000353918>
IF:1.065 (2012)
2. **Benyó M.**, Hársfalvi J., Pfliegler G., Kiss Z., Murányi M., Berczi C., Varga A., Flaskó T.: Trombózis profilaxis gyakorlat a magyar urológiai osztályokon.
Magyar Urol. "közlésre elfogadva", 2013.
3. **Benyó, M.**, Flaskó, T., Molnár, Z., Kerényi, A., Batta, Z., Józsa, T., Hársfalvi, J.: Follow-Up of Thrombin Generation after Prostate Cancer Surgery:Global Test for Increased Hypercoagulability.
PLoS One. 7 (12), e51299, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0051299>
IF:3.73

További Közlemények

4. **Benyó, M.**, Berczi, C., Józsa, T., Csanádi, G., Varga, A., Flaskó, T.: Fertility preservation in cases of laparoscopic treatment of seminal vesicle cysts.
Central Eu. J. Urol. 65 (3), 144-145, 2012.



5. Murányi, M., Salah, M.A., **Benyó, M.**, Flaskó, T.: Serious contracted bladder and vesicoureteral reflux after intravesical Mitomycin-C treatment.
IJCRI.
DOI: <http://dx.doi.org/10.5348/ijcri-2012-03-103-CR-8>
6. Murányi, M., Józsa, T., **Benyó, M.**, Salah, M., Flaskó, T.: Laparoscopic Removal of a Paracaval Air Gun Bullet in a Child.
Urol. Int. 89 (2), 246-248, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000337693>
IF: 1.065
7. Murányi, M., Salah, M.A., Tállai, B., **Benyó, M.**, Flaskó, T.: Very Late Relapse of Testicular Tumour in Combination with Renal Cancer and Their Retroperitoneoscopic Removal.
Case Reports in Medicine. 2011, Article ID 164070, 2011.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2011/164070>
8. Józsa, T., Telek, A., Kutasy, B., **Benyó, M.**, Csanádi, G., Kovács, I., Balla, G., Flaskó, T., Csernoch, L., Kiss, C.: Effect of hydrocele on appendix testis in children.
Asian J. Androl. 11 (6), 741-745, 2009.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/aja.2009.54>
IF: 1.688
9. Flaskó, T., Tóth, G., **Benyó, M.**, Farkas, A., Berczi, C.: A new technical approach for extraperitoneal laparoscopic bladder diverticulectomy.
J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A. 17 (5), 659-661, 2007.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1089/lap.2006.0235>
IF: 0.606

Összesített impakt faktor: 8.154

Összesített impakt faktor: (értekezés alapjául szolgáló közlemények esetén): 4.795

A DEENK Kenézy Élettudományi Könyvtár a Jelölt által a Publikációs Adatbázisba feltöltött adatok bibliográfiai és tudománymetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2013. 10. 09

