

Žilní trombóza splanchnického povodí: etiologie, léčba a výsledky – retrospektivní analýza

Splanchnic vein thrombosis: aetiology, therapy, and results – a retrospective analysis

Kriegler T.^{1,2}, Dulíček P.³, Dušek T.^{2,4}

¹Chirurgické oddělení, Chrudimská nemocnice, Nemocnice Pardubického kraje

²Katedra vojenské chirurgie, Vojenská lékařská fakulta Hradec Králové, Univerzita obrany v Brně

³IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

⁴Chirurgická klinika LF UK a FN Hradec Králové

SOUHRN: Trombóza ve splanchnické oblasti patří mezi trombózy v tzv. neobvyklé lokalizaci. Řadí se do ní trombóza portální žily, lienální žily a mezenterické žily a dále i Budd-Chiariho syndrom. Příčiny jsou většinou multifaktoriální – jak lokální, tak celkové, nicméně ne vždy se podaří příčinu identifikovat. Tyto trombózy se vyskytují také po břišních operacích. Diagnostická ani terapeutická péče nejsou jednotné, a to i díky relativně vzácné incidenci a chybění cílených doporučení. V práci je retrospektivně analyzován soubor 40 nemocných (15 mužů, 25 žen, medián věku 38 let) se zaměřením na etiologii, léčbu a další sledování nemocných ze dvou krajů naší republiky. Etiologie trombózy byla identifikována u 23 nemocných s převahou nálezu JAK2 V617F mutace. U všech nemocných byla trombóza diagnostikována buď ultrazvukem, nebo angio-CT vyšetřením. Antikoagulační terapie nízkomolekulárním heparinem (LMWH) byla léčbou volby s převodem na warfarin či přímá perorální antikoagulancia (DOAC). Prognóza nemocných závisí na rozsahu a lokalizaci trombózy, její příčině a včasném zahájení léčby.

KLÍČOVÁ SLOVA: splanchnická venózní trombóza – etiologie – antikoagulační terapie – protrombofilní stav

SUMMARY: Splanchnic vein thrombosis is a thrombosis at a so-called unusual site. It includes portal vein thrombosis, mesenteric vein thrombosis, thrombosis of the splenic vein and Budd-Chiari syndrome. Aetiology of thrombosis is usually multifactorial; causes can be systemic or local. However, aetiology sometimes remains unclear. Thrombosis may also occur following abdominal surgery. The management of these patients is not unified, because of the low incidence and absence of specific guidelines. We retrospectively analysed a cohort of 40 patients from two regions of our republic (15 males, 25 females, mean age 38 years) focusing on aetiology, therapy and further management. Aetiology was identified in 21 patients with a predominance of JAK2 V617F mutation. In all cases, thrombosis was objectively detected by Doppler ultrasound or angio-CT. Anticoagulation therapy with low molecular weight heparin (LMWH) was the treatment of choice in all cases, switching to warfarin or direct oral anticoagulants (DOAC). The prognosis of splanchnic vein thrombosis depends on the severity and localisation, aetiology and timely treatment.

KEY WORDS: splanchnic vein thrombosis – aetiology – anticoagulation therapy – prothrombotic state

ÚVOD

Splanchnická žilní trombóza (SVT) postihuje žilní cirkulaci v jakékoli části portálního systému [1]. Jsou sem řazeny trombózy portální žily (PVT), lienální žily (LVT), mezenterické žily (MVT) a obstrukce jaterních žil, tedy Budd-Chiariho syndrom (BCS). Patří mezi trombózy v tzv. neobvyklé lokalizaci, které spolu s trombózou

mozkových splavů tvoří asi 4–5 % trombóz. Incidence se udává asi 25× nižší, než tvoří hluboká žilní trombóza dolních končetin (DVT) a plicní embolie (PE) [2]. Údaje se však liší dle typu zdroje, zvolených diagnostických metod, a hlavně také zahrnutím incidentálních trombóz [3]. V rozsáhlé švédské studii [4] se incidence splanchnických trombóz udává

3,7 případů/100 000 osob/rok a to právě díky započítání incidentálních trombóz u jaterních círhóz. Tím se vysvětluje zvyšující se incidence během posledních 20 let. Nejčastější SVT je PVT, naopak nejméně frekventní je BCS s udávanou incidencí okolo 1–2 případů/milion obyvatel/rok [5,6]. Pro správnou léčbu a dobrou prognózu nemocného je zcela

Tab. 1. RF pro splanchnickou trombózu.

Přetravající získaný RF	Přechodný získaný RF	Vrozený RF
jaterní cirhóza	nitrobřišní chirurgie	F V Leiden
nádor	nitrobřišní infekce	F II20210A
MPO-JAK2 V617F mutace	COC	deficit proteinu C
nespecifický střevní zánět	gravidita a šestinedělí	deficit proteinu S
autoimunitní onemocnění		deficit antitrombinu
APS		kombinované deficity
PNH		

APS – antifosfolipidový syndrom; COC – kombinovaná orální kontracepce; JAK2 – Janus-2 kináza MPO – myeloproliferativní onemocnění; PNH – paroxysmální noční hemoglobinurie; RF – rizikové faktory

Tab. 2. Zastoupení jednotlivých rizikových faktorů.

Vrozené příčiny	%	Získané příčiny	%
deficit antitrombinu	2–5	nádor	6–7
deficit proteinu C	2–9	cirhóza	8–14
deficit proteinu S	3–7	infekce v břišní oblasti	7
F V Leiden	4–26	jaterní absces	2
mutace F II20210A	3–8	nespecifické břišní záněty	3–8
		MPO	23–49

MPO – myeloproliferativní onemocnění

Tab. 3. Charakteristika souboru.

SVT	Celkově	Muži	Ženy
počet pacientů	40	15	25
medián věku	38 (18–65)	41 (19–52)	36 (18–65)

SVT – splanchnická venózní trombóza

nezbytná identifikace etiologie trombózy. Důležité je, jestli se jedná o provokovanou nebo idiopatickou trombózu s přítomností některého z níže uvedených rizikových faktorů (RF). V případě RF dále záleží i na tom, jestli je trvalý či přechodný. To má vliv na typ léčby, v případě antikoagulační terapie i na její délku [7]. Příčiny lze také dělit jak na lokální, tak celkové. Mezi lokální příčiny patří zejména nádorová onemocnění gastrointestinálního traktu (GIT), jaterní cirhóza, operace, trauma. Mezi celkové příčiny pak paroxysmální noční hemo-

globinurie (PNH), myeloproliferativní onemocnění (MPO), vrozené trombofilní stavby, u žen gravidita či užívání kombinované orální kontracepce (COC). Frekvence detekované příčiny velmi záleží na výběru studované populace. U 1/3 případů je identifikován více než jeden rizikový faktor. Klinická manifestace je variabilní, symptomy se často překrývají a nejsou specifické. Nejčastěji se vyskytuje bolest břicha, a to asi u poloviny pacientů, dále pak krvácení z gastrointestinálního traktu (GIT) či ascites [8,9]. Mezi další nespecifické příznaky patří nauzea,

zvracení, nechutenství, průjem, zácpa či zvýšená teplota. Příznaky také závisí na lokalizaci trombózy. Akutní MVT je spojena s projevy náhlé cévní příhody břišní. U jedné třetiny nemocných dochází k infarzaci střeva. Závěrem úvodní části shrnujeme rizikové faktory SVT a jejich zastoupení (tab. 1, 2).

CÍL PRÁCE

Vyšetření příčin SVT a další léčba nemocných není v České republice jednotná. Zejména stran rozsahu vyšetření k objasnění etiologie trombózy panují velké rozdíly, stejně tak i v otázce léčby. Už vůbec není jednotná strategie délky antikoagulační terapie a ani neexistují stejné přístupy v používání DOAC. To je dánou hlavně faktem, že nemocní jsou léčeni na různých odděleních (chirurgie, interna, hematologie, aj.) a že v českém písemnictví [10] není zaznamenáno mnoho doporučení. Z tohoto důvodu jsme se rozhodli retrospektivně zanalyzovat etiologii a léčbu u 40 klinicky symptomatičkých nemocných s objektivně prokázanou SVT ze dvou krajů České republiky s vizí porovnání úrovně péče se současnými doporučeními ve světě.

Cíle naší práce jsou následující:

1. zhodnocení klinických potíží, které přivedly nemocného k lékaři;
2. doba od 1. příznaků do objektivně prokázané trombózy;
3. metody průkazu SVT, lokalizace trombózy;
4. místo terapie SVT;
- 5 způsob terapie;
6. určení etiologie trombózy;
7. místo dalšího sledování nemocného;
8. zhodnocení typu antikoagulační terapie, její délky, termínu kontrolního zobrazovacího vyšetření.

METODA

K tomuto účelu byly retrospektivně zhodnoceny údaje o 40 nemocných z nemocnic Pardubického kraje a Královéhradeckého kraje (zejména z FN v Hradci Králové) v období posledních 15 let (2007–2022). Charakteristika souboru je shrnuta dále (tab. 3). V naší práci byli vy-

hledávání nemocní ze všech potenciálních oborů, kde se mohli vyskytnout.

Všichni pacienti byli vyšetřeni na:

- přítomnost vrozeného či získaného trombofilního stavu (antitrombin, protein C, protein S, mutace F V Leiden, mutace F II20210A, APS, PNH a MPO);
- maligní onemocnění, která byla vyloučena zejména zobrazovacími vyšetřeními; u některých byly vyšetřeny i nádorové markery.

Jako výchozí byla použita data uvedená v nemocničních informačních systémech a databázi centra pro trombózu a hemostázu při IV. Interní klinice FN v Hradci Králové.

VÝSLEDKY

V retrospektivní analýze bylo dospěno k následujícím závěrům.

Klinické potíže, které přivedly pacienta k lékaři

Všichni pacienti byli symptomatičtí s variabilními nespecifickými potížemi. Všichni měli různě intenzivní bolest břicha, objektivizováno pomocí Vizuální analogové škály (VAS). V případě 10 pacientů s MVT a 4 pacientů s BCS byly bolesti velmi silné. Kromě bolesti břicha jsme nalezli: subfebrilie u 10 pacientů, nauzeu udávalo 8 pacientů, zvracení 3 pacienti a u 2 pacientů s BCS došlo ke krvácení z GIT. Všichni pacienti s BCS měli triádu příznaků: bolest břicha, ascites a hepatomegalie.

Klinické potíže shrnuje (tab. 4).

Doba od 1. příznaku do objektivně prokázané trombózy

U 10 pacientů, kteří přišli s intenzivní bolestí břicha, byla diagnóza jednoznačně stanovena ihned po příjezdu do nemocnice pomocí abdominální sonografie či angioCT.

Metody průkazu SVT, lokalizace trombózy

Ultrazvukové (UZ) vyšetření břicha bylo 1. vyšetřením u 30 pacientů, u 10 pacientů bylo provedeno přímo angioCT.

U 20 nemocných z 30 s UZ vyšetřením bylo pak provedeno i angioCT.

Ze 40 nemocných mělo 30 PVT (u 7 i s MVT), 5 nemocných mělo izolovanou trombózu horní mezenterické žíly, 4 nemocní BCS, 1 pak LVT.

Místo terapie SVT

30 pacientů bylo primárně přijato na interní oddělení (z toho 2 na hematologickou kliniku), 10 nemocných na oddělení chirurgických oborů.

Způsob terapie

Antikoagulační terapie byla léčbou volby u 37 nemocných, u 4 nemocných s BCS byl také zaveden TIPS (transjugulární intrahepatální portosystémový shunt). Tři nemocní s MVT a infarzaci střeva byli léčeni chirurgicky.

Etiologie trombózy

Výsledky etiologie SVT shrnuje (tab. 5). V tabulce je vidět, že převládá nález JAK2 V617F mutace. Ve všech případech SVT se jednalo o první příznak MPO. Pět žen v době vzniku SVT užívalo také COC. Z těchto pěti žen byla u dvou prokázána mutace F V Leiden, u jedné deficit antitrombinu, u další pak MPO typu esenciální trombocytémie. V případě pooperární trombózy se jednalo o nemocné, kteří byli primárně operováni pro polypy (pravostranná hemikolektomie) a pro bolesti břicha byli třetí a čtvrtý den reoperováni (prokázaná MVT).

Místo dalšího sledování nemocného

U všech 40 nemocných bylo doporučeno sledování ve specializované poradně, u 7 pacientů v chirurgické, jinak ve spádové hematologické poradně.

Zhodnocení typu antikoagulační terapie, její délky, termín kontrolního zobrazovacího vyšetření

Z dostupných údajů vyplývá, že všichni nemocní měli nejméně jednorocní antikoagulační terapii, ve 33 případech (82,5 %) warfarinem, v 5 případech (12,5 %) nízkomolekulárním heparinem (LMWH) v různém dávkování. Dva nemocní jsou na DOAC terapii (apixaban).

DISKUZE

Celková analýza je ovlivněna retrospektivním hodnocením v 15letém inter-

Tab. 4. Klinické potíže.

bolest břicha (velmi intenzivní)	40 (10)
subfebrilie	10
nauzea	8
zvracení	3
krvácení z GIT	2
triáda: bolest břicha, ascites a hepatomegalie	4 (BCS)

BCS – Budd-Chiariho syndrom; GIT – gastrointestinální trakt

Tab. 5. Etiologie SVT.

	Celkově	Muži	Ženy
počet SVT	40	15	25
medián věku	38 (18–65)	41 (19–52)	36 (18–65)
F V Leiden	3	1	2
mutace F II20210A	2	1	1
deficit proteinu C	2	1	1
APS	1	0	1
JAK2 V617F mutace	12	5	7
operace	3	2	1

APS – antifosfolipidový syndrom; JAK2 – Janus-2 kináza; SVT – splanchnická venózní trombóza

valu, kdy během tohoto období došlo k rutinnímu zavedení některých metod (vyšetření JAK2 V617F mutace) a také k dostupnosti nových antikoagulantů. Nicméně porovnání se současnými doporučeními jsou zajímavá z pohledu dalšího sjednocování péče o tyto nemocné v naší republice. Co se týče jednotlivých cílů, tak v souladu s jinými sděleními bolest břicha vždy byla příčinou návštěvy lékaře. Na SVT je ale nutné myslit i po břišních operacích a bolest *apriori* nezpřipisovat bolesti po operaci. Čas do stanovení diagnózy a začátku terapie je velmi dobrý, stejně tak možnost rychlého transportu do centra v případě nutnosti zavedení TIPS. To je dánou dobrou a rychlou dostupností zobrazovacích vyšetření a nevelkými vzdálenostmi v naší republice. Toto je velmi důležité, protože snahou je rekanalizace cévy a využití se komplikacím trombózy, jako jsou portální hypertenze a ischémie střeva [11]. Proto by antikoagulační terapie u akutní SVT měla být zahájena co nejdříve, pokud nejsou jasné kontraindikace [12–14]. Zahájení i během prvních 2 týdnů od diagnózy je spojeno s lepší rekanalizací než při pozdějším zahájení [15–17]. Hodnocení etiologie SVT je ovlivněno výběrem populace. Jiné výsledky budou z čistě hematologických databází, jiné z chirurgických oborů či při hodnocení PVT u nemocných s jaterní cirhózou, zvláště při započtení incidentálních trombóz. Také věk nemocných má vliv na průkaz etiologie trombózy. Etiologie trombózy byla v našem souboru objasněna u 23 nemocných (57,5 %), což koreluje s výsledky dalších studií [7,14]. Převládá průkaz získaného trombofilního stavu (JAK2 V617F mutace, APS), a to u 13 případů; u 7 vrozený trombofilní stav. U tří byla příčinou operace. Touto problematikou se zabývala práce kanadských autorů, kteří z analýzy 48 prací (z 5 549 abstraktů) došli k incidenci SVT 2,68 %. Mezi nejriskovější operace patří splenektomie s devaskularizací, hepatektomie u nemocných s cirhózou a pan-kreatektomie s žilní resekcí [18]. Všichni nemocní měli antikoagulační terapii nej-

méně jeden rok. Délka antikoagulační terapie vychází z etiologie a tíže trombózy. Během posledních let se objevilo několik observačních studií hodnotících bezpečnost a účinnost antikoagulační terapie u SVT. Diskutovány jsou typ, dávka a zejména doba léčby. Je těžké v této situaci dát jednoduché a všeobecně platné doporučení, protože variabilita klinických projevů a také RF pro krvácení je velká. Nemocní jsou také léčeni odborníky různých lékařských oborů. Proto jsou i současná doporučení na různé úrovni evidence [12–14]. Je vždy nutno individuálně zhodnotit klinický stav nemocného, příčiny trombózy a RF pro krvácení. Proto je délka terapie variabilní, od jasně definované délky (3–6 měsíců) přes terapii dlouhodobou (více než rok) až po terapii celoživotní. Vzhledem k různé době SVT u našich nemocných lze spolehlivě hodnotit jeden rok od trombózy. Zde někteří nemocní užívali antikoagulační terapii déle, než jsou současná doporučení. V souhlasu s dostupnými doporučeními je lékem volby stálé LMWH s přechodem na warfarin s cílovou hodnotou INR 2–3 [19,20]. V poslední době přibývá důkazů o možnosti použití přímých perorálních antikoagulantů (DOAC) u SVT [21,22]. Zcela nejednotné je doporučení o době kontrolního zobrazovacího vyšetření. Zde jsou výsledky naprostě variabilní, od situace, kdy nález nebyl již kontrolován, až po opakovaná zobrazovací vyšetření, např. 3x v 1. roce po SVT.

ZÁVĚR

Vzhledem k faktu, že jsme se začali touto problematikou zabývat i prospektivně, domníváme se, že je důležité se vůbec seznámit se stavem u nás, byť z území 2 krajů. Spokojenost může být s rychlostí stanovení diagnózy a také spektrem vyšetření k objasnění etiologie. Horší už je to s dalším doporučením o antikoagulační terapii, zejména určením její délky a také načasováním kontrolního zobrazovacího vyšetření. Cílem dalšího našeho snažení bude společně s dalšími odbornostmi vypracovat do-

poručený postup ke standardizaci péče o tyto nemocné.

Literatura

1. Myers K, Hannah P. Anatomy of veins and lymphatics In: Myers K, Hannah P, editors. Manual of Venous and Lymphatic Diseases. London, UK: Taylor & Francis Ltd; 2018:13–38. doi: 10.2147/VHRM.S197732
2. Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. Circ Res. 2016;118(9):1340–1347. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306841.
3. Ageno W, Squizzato A, Togna A, et al. Incidental diagnosis of a deep vein thrombosis in consecutive patients undergoing a computed tomography scan of the abdomen: a retrospective cohort study. J Thromb Haemost. 2012;10(1):158–160. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04565.x.
4. Rajani R, Björnsson E, Bergquist A, et al. The epidemiology and clinical features of portal vein thrombosis: a multicentre study. Aliment Pharmacol Ther. 2010;32(9):1154–1162. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04454.x.
5. Li Y, De Stefano V, Li H, et al. Epidemiology of Budd-Chiari syndrome: a systematic review and meta-analysis. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2018. pii: S2210-7401(18)30230-4. doi: 10.1016/j.clinre.2018.10.014.
6. Ageno W, Dentali F, Pomero F, et al. Incidence rates and case fatality rates of portal vein thrombosis and Budd-Chiari syndrome. Thromb Haemost. 2017;117(4):794–800. doi: 10.1160/TH16-10-0781.
7. Ageno W, Dentali F, Squizzato A. How I treat splanchnic thrombosis. Blood. 2014;124(25): 3685–3691. doi: 10.1182/blood-2014-07-551515.
8. Thatipelli MR, McBane RD, Hodge DO, et al. Survival and recurrence in patients with splanchnic vein thromboses. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010;8(2):200–205. doi: 10.1016/j.cgh.2009.09.019.
9. Ageno W, Riva N, Schulman S, et al. Long-term clinical outcomes of splanchnic vein thrombosis: results of an international registry. JAMA Intern Med. 2015;175(9):1474–1480. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.3184.
10. Lajzová S, Kroupa R, Bulíková A, et al. Splanchnická žilní trombóza. Vnitř Lék. 2018;64(3): 272–279. doi: 10.36290/vnl.2018.038.
11. Condat B, Valla D. Nonmalignant portal vein thrombosis in adults. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2006;3(9):505–515. doi: 10.1038/ncpgasthep0577.
12. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: vascular diseases of the liver. J Hepatol. 2016;64(1): 179–202. doi: 10.1016/j.jhep.2015.07.040.
13. 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):743–752. doi: 10.1016/j.jhep.2015.05.022.
- 14.** Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e419S–e496S. doi: 10.1378/chest.11-2301.
- 15.** Turnes J, García-Pagán JC, González M, et al. Portal hypertension-related complications after acute portal vein thrombosis: impact of early anticoagulation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(12):1412–1417. doi: 10.1016/j.cgh.2008.07.031.
- 16.** Delgado MG, Seijo S, Yépes I, et al. Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(7):776–783. doi: 10.1016/j.cgh.2012.01.012.
- 17.** Joh JH, Kim DI. Mesenteric and portal vein thrombosis: treated with early initiation of anticoagulation. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005;29(2):204–208. doi: 10.1016/j.ejvs.2004.10.005.
- 18.** Zhang B, Kim M, Griffiths Ch, et al. Incidence of splanchnic vein thrombosis after abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Surg Res*. 2020;245:500–509. doi: 10.1016/j.jss.2019.07.086.
- 19.** Riva N, Ageno W, Poli D, et al. Safety of vitamin K antagonist treatment for splanchnic vein thrombosis: a multicenter cohort study. *J Thromb Haemost*. 2015;13(6):1019–1027. doi: 10.1111/jth.12930.
- 20.** Spaander MC, Hoekstra J, Hansen BE, et al. Anticoagulant therapy in patients with non-cirrhotic portal vein thrombosis: effect on new thrombotic events and gastrointestinal bleeding. *J Thromb Haemost*. 2013;11(3):452–459. doi: 10.1111/jth.12121.
- 21.** Mimier MK, Janczak DT, McBane RD, Houghton DE, Wysokinski WE. Thrombosis of atypical location: how to treat patients in the era of direct oral anticoagulants? *Pol Arch Intern Med*. 2018;128(10):604–608. doi: 10.20452/pamw.4333.
- 22.** De Gottardi A, Trebicka J, Klinger C, et al. Antithrombotic treatment with direct-acting oral anticoagulants in patients with splanchnic vein thrombosis and cirrhosis. *Liver Int*. 2017;37(5):694–699. doi: 10.1111/liv.13285.

PROHLÁŠENÍ O STŘETU ZÁJMU

V souvislosti s tímto článkem autoři neuvádějí žádný konflikt zájmů, práce nebyla publikována v jiném časopise. Autoři nejsou ve střetu zájmu s žádným výrobcem léků.

PODĚKOVÁNÍ

Poděkování patří spoluautorům tohoto sdělení, ale i dalším klinickým spolupracovníkům a všem kolegům z laboratorních a zobrazovacích provozů, bez kterých by tato práce nemohla vzniknout.

DEDIKACE

Specifický výzkum Katedry vojenské chirurgie, Vojenská lékařská fakulta Hradec Králové, Univerzita obrany v Brně, Česká republika

Doručeno do redakce dne: 26. 2. 2024.

Přijato po recenzi dne: 26. 3. 2024.

MUDr. Tomáš Kriegler

Chirurgické oddělení

Chrudimská nemocnice

Nemocnice Pardubického kraje

Jungmannova 1395/27

500 02 Hradec Králové

e-mail: tomas.kriegler@nempk.cz

PODÍL AUTORŮ NA PŘÍPRAVĚ RUKOPISU

TK – napsání rukopisu, zdroj dat, léčba nemocných
PD – léčba nemocných, zdroj dat, revize rukopisu
TD – léčba nemocných, revize rukopisu