

Interdisciplinární doporučení pro testování trombofilie

Společné stanovisko

České společnosti pro trombózu a hemostázu ČLS JEP

České angiologické společnosti ČLS JEP

České hematologické společnosti ČSL JEP

České internistické společnosti ČLS JEP

Autorský kolektiv

E. Drbohlavová (1 A), J. Gumulec (2 A), A. Buliková (3 A), P. Dulíček (4 A), J. Hirmerová (5 A,B), R. Malý (6 A,B), E. Zápotocká (7 A), J. Blatný (8 A), J. Václavík (9 C), P. Kessler (10 D)

1. Oddělení klinické hematologie Krajské nemocnice Liberec a.s.
2. Klinika hematoonkologie Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařské fakulty Ostravské univerzity
3. Oddělení klinické hematologie Fakultní nemocnice Brno a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně
4. IV. interní hematologická klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové
5. II. interní klinika Fakultní nemocnice Plzeň a Lékařské fakulty Univerzity Karlovy Plzeň
6. I. interní kardiologická klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové
7. Klinika dětské hematologie a onkologie 2. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol
8. Oddělení dětské hematologie a biochemie FN Brno
9. Interní a kardiologická klinika Fakultní nemocnice Ostrava
10. Oddělení hematologie a transfuziologie Nemocnice Pelhřimov

- A. Česká společnost pro trombózu a hemostázu ČLS JEP
- B. Česká angiologická společnost ČLS JEP
- C. Česká internistická společnost ČLS JEP
- D. Česká hematologická společnost ČLS JEP

Úvod

Vrozené a získané trombofilie jsou rizikovým faktorem především žilní tromboembolické nemoci a některé z nich zvyšují riziko trombotického postižení v tepenné části řečiště nebo v mikrocirkulaci. V posledních třech dekadách významně narostl objem i kvalita zkušeností s interpretací výsledků, hodnocením významu jednotlivých trombofilii a s péčí o různé skupiny pacientů nebo asymptomatických nosičů významných trombofilii. V těchto souvislostech vznikl tento přehledný dokument, jehož cílem je standardizace péče s respektem k pravidlům medicíny založené na důkazech. Detailní informace lze dohledat v uvedených publikacích.¹⁻¹²

Klinicky významné trombofilie

- Vrozené – FV Leiden a FII protrombin, deficit proteinu C, proteinu S nebo antitrombinu
- Získané – APS (LA, aCL a antiB2-GPI protilátky)
 - Vysoce rizikové trombofilie: FV Leiden homozygot, FII protrombin homozygot, kombinovaný heterozygot FV Leiden a heterozygot FII protrombin, deficit proteinu C, proteinu S nebo antitrombinu, APS
 - Nízce rizikové trombofilie: FV Leiden heterozygot, FII protrombin heterozygot
- Vyšetření indikovaná ve specifických situacích, např. na základě doporučení hematologa
 - Průkaz PNH klonu, mutace JAK2 V617F a JAK2 v exonu 12

Faktory, které nejsou klinicky významně asociovány s VTE^{2, 10, 12}

Interdisciplinární expertní tým nedoporučuje pro posuzování rizika trombózy vyšetřovat polymorfismy a varianty genů bez vztahu k VTE (např. MTHFRs 677C→T, 1298A→C) nebo faktory bez jednoznačného průkazu asociace s VTE (např. aktivita FIX, FX, FXI, PAI-1, polymorfismus promotoru 4G/5G PAI-1, SERPINE1 varianty, mutace haplotypu M2 v genu ANXA5, SPS apod.).

Poznámka: Rovněž aktivitu FVIII se nedoporučuje rutinně vyšetřovat, přestože vysoká aktivita FVIII je spojena s rizikem VTE i její recidivy. Aktivita však výrazně kolísá v čase a je ovlivněna různou měrou vrozenými i získanými faktory a jejich interakcí. Navíc nejsou důkazy podpořená doporučení ohledně primární či sekundární trombotické profylaxe u jedinců s vysokou aktivitou FVIII. V úvahu přichází opakované stanovení FVIII a interpretace výsledku v klinickém kontextu.

Obecně proč a kdy vyšetřovat ^{2, 10}

- Pokud výsledek ovlivní strategii antitrombotické léčby (omezená či dlouhodobá antikoagulace, výběr antikoagulantia) nebo profylaxi v rizikových situacích včetně gravidity.
- Netestovat v akutní fázi VTE (riziko zkreslení výsledků) – výjimkou je stanovení antitrombinu při podezření na rezistenci na heparin, antifosfolipidových protilátek při podezření na katastrofický antifosfolipidový syndrom, proteinu C a S u novorozenců a dětí s *purpura fulminans* apod.
- Indikovat vyšetření TF by měl lékař se zkušeností s péčí o pacienty s trombózou nebo jinou významnou manifestací trombofilie
- **Poznámka:** v prvních týdnech až 3 měsících po trombóze, při léčbě warfarinem, při užívání DOACs, při užívání HAK či v graviditě – je typické zkreslení výsledků proteinu C a S a LA. Genetické testy nejsou ovlivněny. Ideální čas na provedení koagulačních testů je 3 měsíce po prodělané VTE, resp. s odstupem po ukončení antikoagulační léčby. Pokud je nutné testovat během antikoagulační léčby, je nezbytné uvést na žádance k vyšetření, kterým antitrombotikem je pacient léčen. U krevních vzorků pacientů léčených DOACs může laboratorní pracovník použít tzv. DOACs stop tablet.

Kdy testujeme hereditární trombofilie ^{1, 2, 9, 10}

- OA neprovokované VTE vzniklé do 50 let, pokud výsledek ovlivní délku antikoagulační terapie
- OA VTE provokované transientním nechirurgickým nebo slabým vyvolávacím momentem (např. trombóza po imobilizaci nebo drobném poranění, přechodné nemoci/infekci, upoutání na lůžko po dobu nejméně 3 dnů apod.) – výsledek může např. pomoci v rozhodnutí o délce sekundární profylaxe
- OA VTE provokované graviditou, v šestinedělí, při užívání COC nebo HRT – výsledek upřesní rozhodnutí o délce sekundární profylaxe a další strategie péče (následná gravidita apod.)
- OA trombózy mozkových splavů či splachnických žil – pokud zvažujeme vysazení antikoagulace a pro upřesnění strategie péče (např. průkaz PNH klonu nebo stanovení mutace JAK2 V617F)
- U asymptomatických osob do 50 let, u jejichž příbuzných I.linie je prokázána vysoce riziková trombofilie, vyšetříme jen v rodině prokázanou mutaci (profylaxe v rizikových situacích, zajištění v graviditě...)
- U žen před nasazením COC, HRT, plánujících graviditu/gravidních s pozitivní RA VTE a při známé přítomnosti vysoce rizikové trombofilie u příbuzných I.linie
- OA rekurentní VTE bez ohledu na přítomnost RF
- U pacientů s warfarinem indukovanou kožní nekrózou

Kdy rutinně netestujeme hereditární trombofilie ^{1, 2, 6, 9, 10}

- Asymptomatické osoby k predikci rizika trombózy
- Pacienty s potřebou nepřetržité antikoagulační léčby
- Pacienty s OA blíže neurčeným typem trombózy (není určeno zda provokovaná či neprovokovaná)
- Pacienty s OA arteriální trombózy včetně iCMP s průkazem PFO, okluze retinálních cév apod.
- Ženy s OA časných ztrát plodu, preeklampsie, HELLP syndromu apod.

- Asymptomatické ženy s negativní RA nosičství vysoce rizikové trombofilie před plánovanou asistovanou reprodukcí
- Asymptomatické ženy s negativní RA nosičství vysoce rizikové trombofilie před nasazením COC
- Vzdálené příbuzné pacientů s OA VTE
- Pacienty s OA pooperační VTE
- Pacienty po první trombóze asociované s CVK

Vyšetření JAK 2, PNH ^{2, 4, 9, 10}

- Vždy zvažujeme u pacientů s OA trombózy mozkových splavů a splachnických žil (nemá-li pacient jaterní cirhózu nebo aktivní nádorové onemocnění...), dále u pacientů s arteriální trombózou včetně iCMP vzniklé do 50 let bez rizikových kardiovaskulárních faktorů a/nebo s abnormalitami v krevním obraze.

Vyšetření antifosfolipidových protilátek ^{2, 4, 9, 10}

- Vždy u pacientů s OA neprovokované/idiopatické VTE nebo VTE s provokujícím minimálním RF nebo VTE v neobvyklé lokalizaci nebo arteriální trombózy (vzniklé do 50 let a při absenci klasických kardiovaskulárních RF) a/nebo u žen s OA komplikací v graviditě.
- U pacientů s trombotickou příhodou a se spontánně prodlouženým APTT a/nebo s trombocytopenií, s rychle progredujícím (multi)orgánovým selháním k vyloučení CAPS.
- U pacientů s prokázaným revmatickým či jiným autoimunitním onemocněním.
- Není indikováno vyšetření rodiny, jde o získané onemocnění

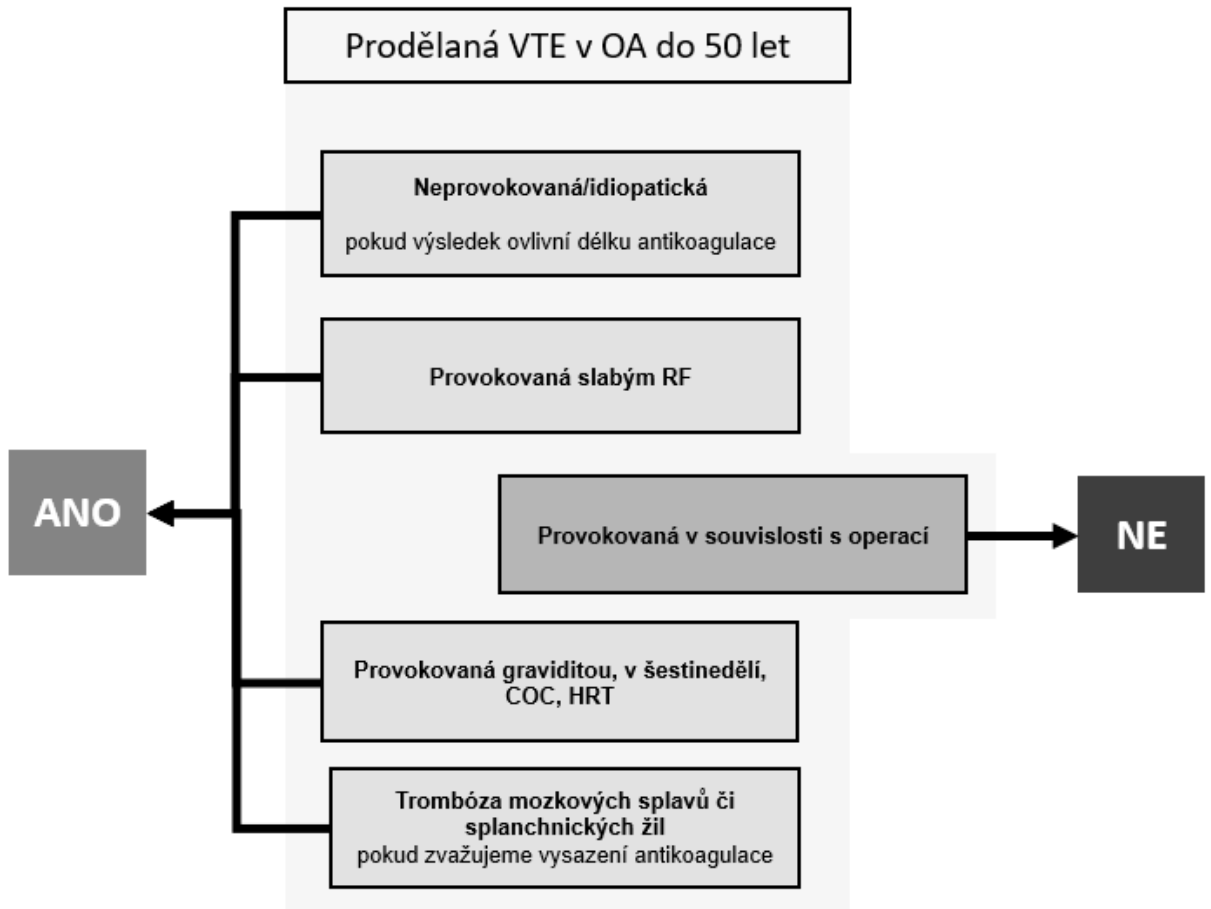
Specifické mezioborové situace ^{2, 4, 9, 10}

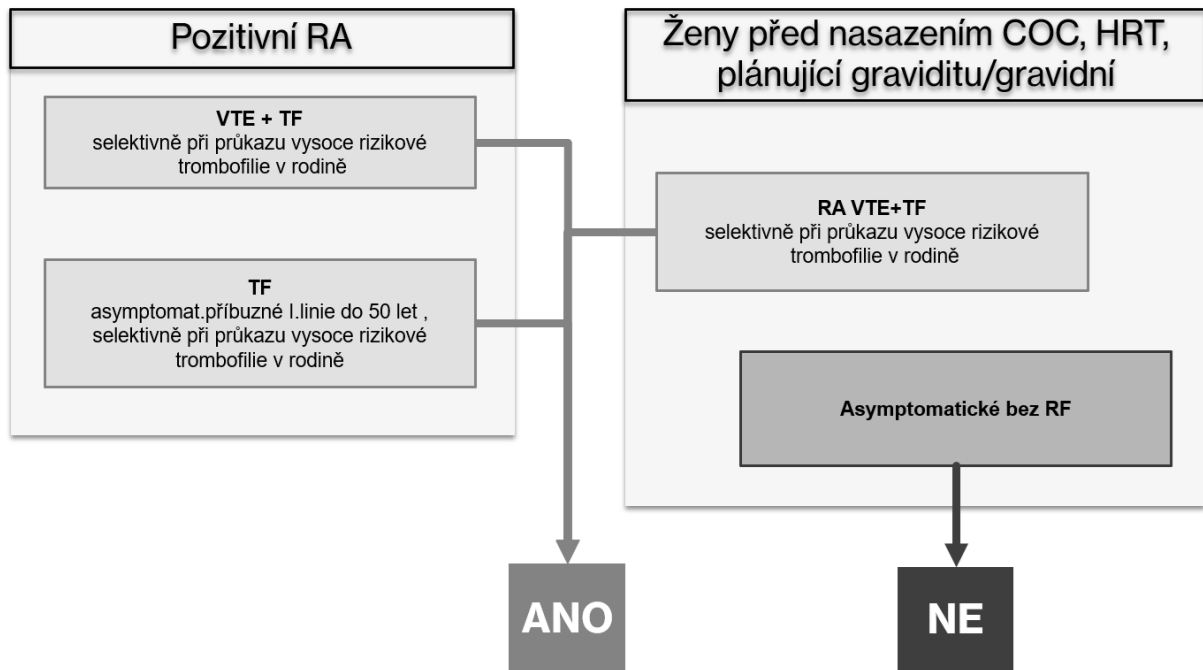
- U pacientů s OA iCMP vzniklé do 50 let bez rizikových kardiovaskulárních faktorů doporučujeme vyšetření testů na APS, homocystein, fibrinogen a při podezřelých změnách v krevním obraze je na zvážení vyšetření JAK 2 a PNH klonu.
- U ambulantních pacientů s malignitou na léčbě v nízkém či středním riziku VTE a s pozitivní RA VTE je doporučováno vyšetření vrozených trombofilii
- Vyšetření vrozených a získaných trombofilii zvážit také u pacientů s recidivující trombózou na nevarikózních povrchových žilách, není-li jasná souvislost s malignitou
- U pacientů se současným výskytem arteriálních a žilních trombóz doporučujeme vyšetřit antifosfolipidové protilátky, fibrinogen, zvážit vyšetření JAK 2 a PNH (při podezřelých změnách krevního obrazu), FV Leiden a FII protrombin, protein C, protein S a antitrombin

Pediatrická populace ^{2, 4}

- Novorozenci a malé děti s *purpura fulminans* by měly být testováni neodkladně na deficit PC a PS.
- Dále je vhodné vyšetřovat i zatím asymptomatické děti, kde u příbuzných 1. stupně byla diagnostikována vysoce riziková trombofilie. Věk vyšetření dítěte je individuální, podle hloubky deficitu a manifestace v rodině, rozhodně ale vždy prepubertálně. Je tedy nutné rodiče o této skutečnosti informovat cestou ambulantních hematologů pro dospělé, kteří se touto problematikou zabývají.
- Neexistují jasná doporučení stran testování trombofilie u dětí, nicméně i v pediatrické populaci je cílem testovat vrozenou trombofilii racionálně a ne rutinně. Detailní konsensus doporučení týkající se pediatrické populace v ČR bude publikován separátně Pracovní skupinou pro dětskou hematologii ČPS a ČHS.

Přílohy:





CMP - vzniklé do 50 let bez rizikových KV faktorů

Vyšetřit:

- APS
- homocystein
- FBG
- zvážit JAK2,PNH (při abnormálním KO)

Kdy vyloučit APS

- neprovokovaná/idiopatická VTE
- VTE s provokujícím minimálním RF
- VTE v neobvyklé lokalizaci
- arteriální trombóza
- komplikace v graviditě

Guidance Testing indication	BCSH 2010 [6] and 2012 [37, 40]	ASH 2013 [9] and 2021 [16]	NICE 2012 [7]	ISC 2013 [15]	ACF 2016 [11]	ESC 2019 [14]	ACOG 2018 [38]	Study criteria
Hereditary thrombophilia								
VTE in common locations	All patients with strong family history in first-degree relative for unprovoked and recurrent VTE	All patients with strong family history in first-degree relative VTE or VTE provoked by estrogen-based treatment	Patients with unprovoked VTE and positive family history for VTE in first-degree relative	Patients <60 y. with unprovoked or weakly provoked VTE (estrogen-based treatment), and recurrent VTE	All patients with unprovoked VTE, if a patient wants to stop anticoagulation treatment or has a high-bleeding risk	Patients <50 y. with unprovoked VTE, especially with a strong family history for VTE	All women with weakly or strongly provoked VTE, if estrogen-based treatment or pregnancy is planned	Patients <50 y. with unprovoked VTE or provoked with minor persistent risk factor (obesity, smoking) or co-morbidity (chronic inflammatory disease)
VTE in uncommon locations	No testing	-	-	All patients <50 y.	-	-	-	No testing
Unexplained arterial thromboembolism	-	Patients <50 y., especially with positive family history for thromboembolism in first-degree relative	-	-	-	-	-	Patients < 50 y. in presence of a cardiac septal defect
Pregnancy-related morbidity	-	-	-	-	-	-	No testing	No testing
Asymptomatic patients	-	-	No testing	Woman <50 y. with a family history for VTE in first-degree relative	Women <40 y. with a family history for VTE and thrombophilia in a first-degree relative	-	Women with a family history for high-risk inherited thrombophilia in a first-degree relative	Women <40 y. with a family history for VTE or hereditary thrombophilia in a first-degree relative
Antiphospholipid antibody syndrome								
VTE in common locations	All unprovoked VTE	-	All patients	-	-	-	-	All patients with unprovoked or minor risk factor provoked VTE
VTE in uncommon locations	All patients	-	-	-	-	-	-	All patients
Unexplained arterial thromboembolism	All patients <50 y.	-	-	-	-	-	-	All patients
Pregnancy-related morbidity	All patients	-	-	-	-	-	All patients	All patients
Asymptomatic patients	-	-	-	-	-	-	-	No testing

Zkratky:

aCL – antikardiolipinové protilátky
 antiB2-GPI – anti-beta-2 glykoprotein I
 APS – antifosfolipidový syndrom
 AT – arteriální trombóza
 CAPS – katastrofický antifosfolipidový syndrom
 COC – kombinovaná orální antikoncepce
 CVK – centrální venózní katetr
 DOACs – direct oral anticoagulants
 FBG – fibrinogen
 HRT – hormonální substituční léčba
 iCMP – ischemická cévní mozková příhoda
 KO – krevní obraz
 LA – lupus antikoagulant
 OA – osobní anamnéza
 PC – protein C
 PNH – paroxysmální noční hemoglobinurie
 PS – protein S
 RA – rodinná anamnéza
 RF – rizikový faktor
 SPS – syndrom lepivých destiček
 TF – trombofilie
 VTE – venózní tromboembolismus

Literatura

1. Middeldorp S, Nieuwlaet R, Baumann Kreuziger L, Coppens M, Houghton D, James AH *et al.* American Society of Hematology 2023 guidelines for management of venous thromboembolism: thrombophilia testing. *Blood Adv* 2023; **7**(22): 7101-7138. doi: 10.1182/bloodadvances.2023010177
2. Arachchilage DJ, Mackillop L, Chandratheva A, Motawani J, MacCallum P, Laffan M. Guidelines for thrombophilia testing: A British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol* 2022. e-pub ahead of print 20220529; doi: 10.1111/bjh.18239
3. Parakh RS, Sabath DE. Venous Thromboembolism: Role of the Clinical Laboratory in Diagnosis and Management. *J Appl Lab Med* 2019; **3**(5): 870-882. e-pub ahead of print 20180728; doi: 10.1373/jalm.2017.025734
4. Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt BJ, Keeling D, Machin S *et al.* Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2010; **149**(2): 209-220. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.08022.x
5. Vrotniakaitė-Bajercienė K, Tritschler T, Jalowicz KA, Broughton H, Schmidli F, Schneider JS *et al.* Adherence to thrombophilia testing guidelines and its influence on anticoagulation therapy: A single-center cross-sectional study. *Thromb Res* 2023; **223**: 87-94. e-pub ahead of print 20221215; doi: 10.1016/j.thromres.2022.12.001
6. Quenby S, Booth K, Hiller L, Coomarasamy A, de Jong PG, Hamulyák EN *et al.* Heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia (ALIFE2): an international open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2023; **402**(10395): 54-61. e-pub ahead of print 20230601; doi: 10.1016/s0140-6736(23)00693-1
7. Schulman S, Konstantinides S, Hu Y, Tang LV. Venous Thromboembolic Diseases: Diagnosis, Management and Thrombophilia Testing: Observations on NICE Guideline [NG158]. *Thromb Haemost* 2020; **120**(8): 1143-1146. e-pub ahead of print 20200611; doi: 10.1055/s-0040-1712913
8. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. In: *Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing*. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Copyright © NICE 2023.: London, 2023.
9. Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. *N Engl J Med* 2017; **377**(23): 2298. doi: 10.1056/NEJMc1713797
10. Nicolaidis AN, Fareed J, Spyropoulos AC, Kakkar RHL, Antignani PL, Avgerinos E *et al.* Prevention and management of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol* 2024; **43**(1): 1-222. doi: 10.23736/s0392-9590.23.05177-5
11. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing GJ, Kyrle PA. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost* 2016; **14**(7): 1480-1483. e-pub ahead of print 20160607; doi: 10.1111/jth.13336
12. Lowe G, Wu O, van Hylckama Vlieg A, Folsom A, Rosendaal F, Woodward M. Plasma levels of coagulation factors VIII and IX and risk of venous thromboembolism: Systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2023 Sep;229:31-39. doi: 10.1016/j.thromres.2023.06.026. Epub 2023 Jun 28. PMID: 37390526; PMCID: PMC10881212