



Má význam stanovení trombofilie u akutní plicní embolie ? Ano

Jan Kvasnička

Trombotické centrum a 1.interní klinika VFN a 1. LF UK Praha



Osnova přednášky

- 1. Trombofilie a ŽTE.
- 2. Co nám k tomu říkají Doporučení ECS z r.2019.
- 3. Co nám k tomu v r.2022 říká stanovisko pracovních skupin ESC.
- 4. Antifosfolipidový sy a akutní plicní embolie.
- 5. Komentář k VTE-Predict risk score.
- 6. Spolupráce s Trombotickými centry při detekci pacientů s vysokým rizikem rekurence TEN.
- 7. Závěr

DEFINICE TROMBOFILIE

- **trombofilie**

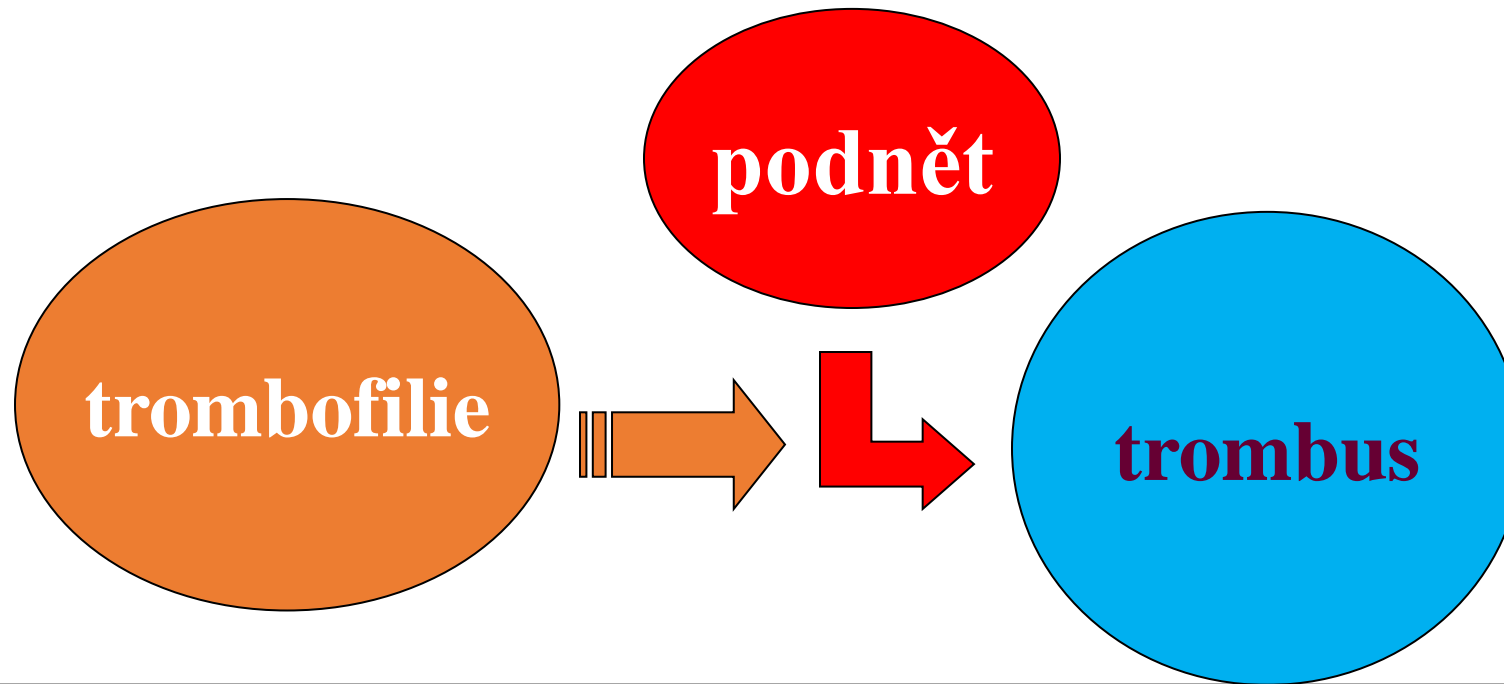
(synonymum hyperkoagulační stav)

znamená zvýšenou dispozici k tvorbě trombů v cévním systému, která předchází vlastnímu procesu trombogeneze

a) dědičné

b) získané

trombogeneze



ŽTE je multifaktoriální onemocnění, jehož riziko se zvyšuje přítomností různých faktorů:

Např. riziko ŽT je při heterozyg. FVL zvýšeno 3x, ale při kombinaci FVL a OC je již zvýšeno 30x.

Rosendaal F. Venous thrombosis: a multicausal disease. Lancet 199; 353: 1167-1173.

Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management. J Thromb Thrombolysis. 2006 Feb;21(1):23-9.

Testy na trombofilii

- KO + diff
- Koagulace: AT, PC, PS, APTT s,
D-dimer
- Antifosfolipidový sy: protilátky proti kardiolipinům (IgG, IgM), protilátky proti beta2-glykoproteinu (IgG a IgM) a lupus antikoagulans (LA)
- Genetické: FVL a mutace FII 20210G >A
(další 3 SNP FXI, FGG a ABO (non 0)
hrazené VZP z indikace Trombotických center: VFN Praha, FN Plzeň, Hradec Králové, Brno Bohunice, Ostrava, Olomouc a ÚHKKT).

2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC)

Stavros V Konstantinides, Guy Meyer, Cecilia Becattini et al. *European Heart Journal*, ehz405, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>, Published: 31 August 2019

Rokyta R, Hutyra M, Jansa P. Doporučené postupy Evropské kardiologické společnosti (ESC) pro diagnostiku a léčbu akutní plicní embolie, verze 2019.

Stručný přehled vypracovaný Českou kardiologickou společností.

Cor Vasa 2020;62:154–182

- Trombofilie může být detekována až u 30 % pacientů s TEN.
Screening dědičné trombofilie by však měl být prováděn pouze v případě, že se očekává, že výsledky vyšetření změní:
- péči o pacienta z hlediska typu, dávkování nebo **trvání antikoagulační léčby,**
- nebo poradenství ohledně perorální antikoncepce nebo profylaktických opatření během těhotenství u ženských příbuzných prvního stupně.

- 1. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC)

Rokyta R, Hutyra M, Jansa P. Doporučené postupy Evropské kardiologické společnosti (ESC) pro diagnostiku a léčbu akutní plicní embolie, verze 2019. Stručný přehled vypracovaný Českou kardiologickou společností. *Cor Vasa* 2020;62:154–182

Tabulka 11 – Kategorizace rizikových faktorů žilního tromboembolismu na základě rizika následné rekurence		
Odhadované riziko následné rekurence ^a	Kategorie rizikového faktoru první PE ^b	Příklady ^b
Nízké (< 3 % za rok)	Velký přechodný nebo reverzibilní faktor spojený s > 10násobným zvýšením rizika pro první příhodu VTE (ve srovnání s pacienty bez rizikového faktoru)	<ul style="list-style-type: none"> Operace s délkou celkové anestezie > 30 min Hospitalizace s upoutáním na lůžko v nemocnici v délce ≥ 3 dny pro akutní onemocnění nebo akutní exacerbaci chronického onemocnění Trauma se zlomeninami
Střední (3–8 % za rok)	Přechodný nebo reverzibilní faktor spojený s ≤ 10násobným zvýšením rizika pro první příhodu VTE	<ul style="list-style-type: none"> Malý chirurgický výkon s celkovou anestezí < 30 min Hospitalizace pro akutní onemocnění v délce < 3 dny Podání estrogenů v léčbě/jako antikoncepce Těhotenství nebo šestinedělí Upoutání na lůžko mimo nemocnici v délce ≥ 3 dny pro akutní onemocnění Poranění dolní končetiny bez zlomeniny s imobilizací ≥ 3 dny Dlouhý let
	Nemaligní perzistující rizikový faktor	<ul style="list-style-type: none"> Nespecifický střevní zánět Aktivní autoimunitní onemocnění
	Neidentifikovatelný rizikový faktor	
Vysoké (> 8 % za rok)		<ul style="list-style-type: none"> Aktivní nádor Jedna nebo více příhod VTE bez přítomnosti velkého přechodného nebo reverzibilního faktoru Antifosfolipidový syndrom

PE – plicní embolie; VTE – žilní tromboembolismus.

^a Pokud je antikoagulace ukončena po třech měsících.

^b Kategorizace rizikových faktorů první tromboembolické příhody je v souladu s kategorizací navrženou Mezinárodní společností pro trombózu a hemostázu. Tato doporučení se vyhýbají termínům „provokovaná“, „neprovokovaná“ nebo „idiopatická“ příhoda žilního tromboembolismu.

-Kromě příkladů uvedených v tabulce **je nutno trvalou antikoagulační léčbu zvážit** i u pacientů s první epizodou PE v nepřítomnosti hlavního reverzibilního rizikového faktoru, kteří mají některou z forem **dědičné trombofilie**, obzvláště **deficit antitrombinu, proteinu C nebo S, homozygotní formu mutace faktoru V Leiden nebo homozygotní formu mutace v genu pro protrombin (G20210A).....**

Rokyta R, Hutyra M, Jansa P. Doporučené postupy Evropské kardiologické společnosti (ESC) pro diagnostiku a léčbu akutní plicní embolie, verze 2019. Stručný přehled vypracovaný Českou kardiologickou společností. Cor Vasa 2020;62:154–182

-**Vyšetřování trombofilních stavů** (včetně antifosfolipinových protilátek a lupus antikoagulans) může být zvaženo u mladších pacientů s TEN (například < 50 let) bez zjištěného rizikového faktoru, a to zejména v případě pozitivní rodinné anamnézy
TEN.....

2019 ESC Guidelines.

Doporučení pro režim a trvání antikoagulace po plicní embolii u **pacientů bez karcinomu**

Doporučení

U všech pacientů s PE se doporučuje antikoagulace po dobu ≥ 3 měsíců

Třída

Úroveň

I

A

Pacienti, u kterých se doporučuje ukončení antikoagulace po 3 měsících :

U pacientů s první PE / VTE vyvolané silným, ale přechodným / reverzibilním rizikovým faktorem se doporučuje po 3 měsících ukončit terapeutickou perorální antikoagulaci.

I

B

Pacienti, u kterých se doporučuje prodloužení antikoagulace po 3 měsících :

1. Perorální antikoagulační léčba **na neohraničenou dobu se doporučuje u pacientů s**

recidivující VTE (tj. s alespoň jednou předchozí epizodou PE nebo DVT), která

nesouvisí s přechodným nebo reverzibilním rizikovým faktorem.

I

B

2. U pacientů s **antifosfolipidovým syndromem** se perorální

antikoagulační léčba s **VKA doporučuje na neohraničenou dobu.**

I

B

2019 ESC Guidelines.

Doporučení pro režim a trvání antikoagulace po plicní embolii u pacientů bez karcinomu

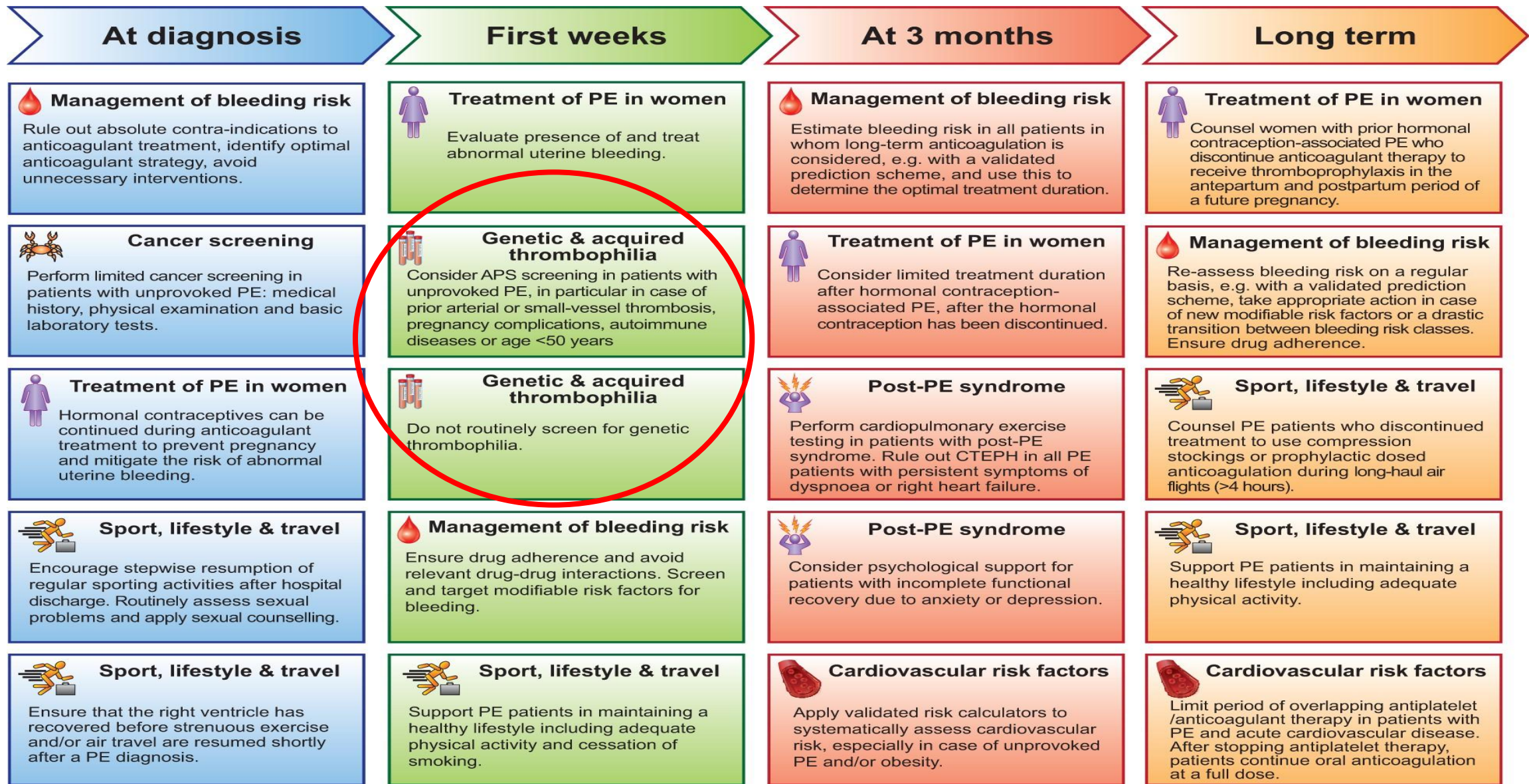
Pacienti, u kterých by mělo být **zváženo prodloužení antikoagulace po 3 měsících:**

1. U pacientů s **první epizodou PE a nezjistitelným rizikovým faktorem** by mělo být zváženo prodloužené perorální antikoagulace na neohraničenou dobu **Ila A**
2. U pacientů s **první epizodou PE spojenou s přetrvávajícím rizikovým faktorem** jiným než syndrom antifosfolipidových protilátek by mělo být zváženo prodloužení perorální antikoagulace na neohraničenou dobu. **Ila C**
3. U pacientů s první epizodou PE by měla být zvážena prodloužená perorální antikoagulace na neohraničenou dobu pokud by u nich byl shledán **slabý přechodný nebo reverzibilní rizikový faktor TEN**. **Ila C**

- **Optimal follow-up after acute pulmonary embolism:** a position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function, in collaboration with the European Society of Cardiology Working Group on Atherosclerosis and Vascular Biology, endorsed by the European Respiratory Society.

Frederikus A. Klok, et al. *European Heart Journal*, Volume 43, Issue 3, 14 January **2022**, 183–189,

- <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab816>



Eur Heart J, Volume 43, Issue 3, 14 January 2022, Pages 183–189,
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab816>

Skríning dědičné trombofilie dle „stanoviska“:

.....Zejména u mladších pacientů bez identifikovatelných silných rizikových faktorů pro recidivu VTE a bez silné rodinné anamnézy VTE, u nichž lékař a pacient **zvažují ukončení antikoagulační léčby**. Zde může absence dědičné trombofilie podpořit rozhodnutí.

7 členů panelu by použilo výsledky genetického testování trombofilie k podpoře klinických rozhodnutí u mladých pacientů (např. ve věku <50 let) s nevyprovokovanou PE, ***pokud by validované modely hodnocení rizik naznačovaly nízké riziko recidivy***. Podle jejich názoru může přítomnost dědičné trombofilie za těchto okolností podpořit rozhodnutí ve prospěch časově neomezené antikoagulace.

Dalších 9 členů panelu považovalo dostupné důkazy za nedostatečné pro podporu této praxe.....

Antifosfolipidový sy (APS) – „stanovisko“

- **Prevalence potvrzeného APS může u pacientů s první neprovokovanou ŽTE dosahovat až 9 %.**
- screening APS **navrhujeme** omezit na pacienty s **nevyprovokovanou PE** v případě předchozích epizod arteriální trombózy nebo trombózy malých cév, či trombóz na neobvyklých místech, u autoimunitních onemocnění u osob mladšího věku (< 50 let), těhotenských komplikací (opakované potraty, preeklampsie/eklampsie), nebo při prodloužení APTT před léčbou. Testování se ale **nedoporučuje** během prvních 4-6 týdnů pro možné interference s antikoagulancii, které mohou vést k falešně pozitivním, nebo negativním výsledkům.
-DOAC se u pacientů s akutní PE a APS **nedoporučují**, zejména v přítomnosti dvojité nebo trojitě pozitivního APS. S pacienty s potvrzeným APS, kteří již užívají DOAC **se doporučuje** projednat přechod na **VKA**. Ten může být prospěšný i do 2 let od diagnózy ŽTE.

Antifosfolipidový sy – laboratorní kritéria dle ISTH.

1. **Lupus antikoagulans (LA)** přítomný v plazmě, při dvou nebo více vyšetřeních s odstupem nejméně 12 týdnů, zjištěný podle pokynů ISTH.
2. **Antikardiolipinové (aCL)** protilátky izotypu IgG a/nebo IgM v séru nebo plazmě, přítomné ve vysokém titru (>99. percentilu norm. kontrol), při dvou nebo více vyšetřeních s odstupem nejméně 12 týdnů, měřeno standardizovanou metodou.
3. Protilátky **anti-beta 2 glykoproteinu**-izotypu IgG a/nebo IgM v séru nebo plazmě (v titru >99. percentilu norm. kontrol), přítomné při dvou nebo více vyšetřeních s odstupem nejméně 12 týdnů, měřeno standardizovanou metodou.

https://www.isth.org/page/Published_Guidance

K odhadu účinku prodloužené antikoagulační léčby lze nyní použít skóre rizika **rekurence ŽTE a klinicky relevantního krvácení VTE-PREDICT**.

Výše obou rizik jsou zde vypočítány podle 1 až 5 letého sledování pacientů s přihlédnutím k použitým antitrombotikům: LMWH, warfarinu, DOAC v plné a redukované dávce a k protidestičkové léčbě a NSAID.

K výpočtu byly použity výsledky od 15 141 pacientů léčených pro ŽTE a externě validovány v souboru 59 257 jiných pacientů, v obou studiích se jednalo o prodlouženou antikoagulaci > 3 měsíce.

de Winter MA et al. and VTE-PREDICT study group. Recurrent venous thromboembolism and bleeding with extended anticoagulation: the VTE-PREDICT risk score. Eur Heart J. 2023 Apr 7;44(14):1231-1244.

VTE_PREDICT risk score

Table S2. Outcome definitions of the original cohorts and trials

	Definition of recurrent VTE	Definition of bleeding
Bleeding Risk Study ^[27]	None	Major bleeding, CRNMB (ISTH definitions) ^[38,39]
Hokusai-VTE ^[4]	Recurrent symptomatic, adjudicated DVT or PE, including death in which PE could not be ruled out as potential cause	Major bleeding, CRNMB (ISTH definitions) ^[38,39]
RE-MEDY ^[18]	Recurrent symptomatic, objectively diagnosed VTE or death associated with VTE	Major bleeding (ISTH definition) ^[38] , clinically relevant, non-major bleeding (several criteria mentioned in original paper, or if judged clinically relevant by the investigator)
RE-SONATE ^[28]	Recurrent symptomatic, objectively diagnosed VTE or death associated with VTE (including unexplained death)	Major bleeding (ISTH definition) ^[38] , (several criteria mentioned in original paper, or if judged clinically relevant by the investigator)
PREFER in VTE ^[29]	Distal or proximal DVT, PE or both	Major bleeding, CRNMB and nuisance bleeding (ISTH definitions) ^[38,39]
Danish VTE Cohort ^[30-33]	Inpatient primary or secondary diagnosis of DVT or PE ≥ 3 months after index date with CT-scan or ultrasound during the <u>admission</u> and start of anticoagulation within 30 days after the event. Data obtained from the prescription registry; mortality data from the Civil Registration System	In or outpatient, primary or secondary diagnosis of bleeding recorded in the Danish National Patient Registry
EINSTEIN-CHOICE ^[34]	Recurrent symptomatic DVT or PE, including unexplained death	Major bleeding, CRNMB (ISTH definitions) ^[38,39] and non-major bleeding that led to study interruption of >14 days
GARFIELD-VTE ^[35]	Recurrent symptomatic, objectively diagnosed DVT or PE	Major bleeding (ISTH definition) ^[38] and non-major bleeding defined as any overt bleeding not meeting the criteria for major bleeding
MEGA study ^[36]	Recurrent VTE in a different vein or different part of the body than the first event, or registered cause of death from PE or DVT at least six months after the first event	Bleeding requiring hospital admission
Tromso study ^[37]	Any recurrent DVT or PE	Major bleeding (ISTH definition) ^[38]

VTE-PREDICT risk score

<https://vtepredict.com>

- Pohlaví : M/Ž
- Věk (roky)
- Současná antikoagulační terapie > 3 měs
- Protidestičková léčba
- NSAID
- Plicní embolie
- Spojená s estrogeny
- Spojená s operací, traumatem či imobilizací
- OA žilního tromboembolizmu
- OA nádorového onemocnění
- OA krvácení
- OA iktu
- BMI –výpočet
- Systol. krevní tlak mm Hg
- Hemoglobin mmol/l

The screenshot shows the 'Personal Risk Profile' form on the VTE-Predict website. The form is set against a teal background and includes the following fields and options:

- Gender:** Radio buttons for 'Male' and 'Female'.
- Age:** A range selector set to '18 - 100' years.
- Currently using anticoagulation >3 months:** A toggle switch that is turned on.
- Platelet aggregation inhibitor:** A toggle switch that is turned off.
- NSAIDs:** A toggle switch that is turned on.
- Pulmonary embolism:** A toggle switch that is turned off.
- Associated with estrogen therapy:** A toggle switch that is turned off.
- Associated with surgery, trauma or immobilization:** A toggle switch that is turned off.
- History of venous thromboembolism:** A toggle switch that is turned off.
- History of cancer:** A toggle switch that is turned off.
- History of bleeding:** A toggle switch that is turned on.
- History of stroke:** A toggle switch that is turned off.
- BMI:** A text input field with a 'Calculate BMI' button next to it.
- BMI Range:** A range selector set to '18 - 50' kg/m².
- Systolic blood pressure:** A range selector set to '90 - 210' mmHg.
- Hemoglobin:** A range selector set to '3.1 - 12.41' mmol/L.
- Calculate:** A large button at the bottom of the form.

At the top of the page, there is a navigation menu with 'VTE-Predict', 'CALCULATORS', 'MANUAL', 'ABOUT', and 'CONTACT'. A disclaimer at the top reads: 'Please note that this calculator version website is not yet MDR-approved, thus not intended for medical use.' Language options 'NL' and 'EN' are in the top right corner.

Další pokrok při rozhodování o riziku rekurence ŽTE přineslo vyšetření nových rizikových polymorfismů známých nyní z GWAS studií:

- FVL, mFII, **FXI, ABO, FG**

**Z: Po skončení antikoagulační léčby dochází do 6 let při nálezů
5 rizikových alel k rekurenci ŽTE u 20,3% pacientů, při nálezu 1
rizikové alely u 9,4% pacientů.**

van Hylckama Vlieg A, Flinterman LE, Bare LA, Cannegieter SC, Reitsma PH, Arellano AR, Tong CH, Devlin JJ, Rosendaal FR.

Genetic variations associated with recurrent venous thrombosis. *Circ Cardiovasc Genet.* 2014 Dec;7(6):806-13.

Závěr:

- V oblasti optimální léčby se u pacientů po prodělané PE bude stále více uplatňovat **multidisciplinární přístup**, včetně dispenzarizování rizikových pacientů s opakovanou TEN v Trombotických centrech.
- Při volbě antikoagulancí, jejich dávek a délky léčby se má postupovat **individuálně**, po opakovaném vyhodnocení obou rizik, to je **trombogeneze nebo krvácení**.
- **Trombofilie, včetně genetická trombofilie** má být u nemocných vyšetřována **selektivně**, zejména v případě rozhodování o ukončení antikoagulační léčby.
- Vyšetření získané trombofilie – **antifosfolipidového syndromu** – je u nemocných s PE vhodné pro volbu délky antikoagulační léčby a k indikaci VKA.

Stanovení trombofilie u akutní plicní embolie tedy význam má !

Ale u koho, kdy a kde.

Popis případu pacientka L.M.

ileofemorální ŽT l. sin., vyvolané O.C., v 18 letech 12.12.2002 IKEM, R.A. 0, nasazen warfarin 3 mg, terapie 6 měs., TK 118/78, hmotnost 72 kg, 168 cm výška, BMI 25.51,

- Pro graviditu poslána 14.6.2004 do TC VFN k profylaxi s LMWH, zde zjištěna mutace **F V Leiden, heterozygotní** varianta. Po graviditě opět warfarin 2 roky do 1.8.2006, DUZ negativní, D-dimer negat., warfarin vysazen,

18.8.2010 2.grav., profylaxe x LMWH Clexane, porod NsP Hořovice, po porodu zde vysazen LMWH, 2.den po porodu 3/2011 **ŽT v.iliaca ext.,l.dx** a poté PTA pánevních žil., uzávěr trvá, May Turner sy, zaveden stent.

V TC VFN zjištěna zvýš. sensibilita na warafarin (homozygot VKORC1), léčena LMWH, warfarin, rivaroxaban 20 mg (1 rok), 100 mg ASA, warfarin, apixaban, rivaroxaban trvale.

další výskyt TEN: rekurence lýtkové ŽT l.dx (**24.11.2012**), ŽT vena fibul.l.dx. **9/2015**, plicní embolie **27.9.2017**, tromboflebitis lýtka l.dx. **30.9.2019**, přes apixaban 2x5 mg rekurence ŽT v. femoralis l.dx **8/2020**.

Popis případu - pacientka L.M.

Další genetické vyšetření VFN 21.9.2017:

FGG (rs 2066865) : homozygot T/T,

FXI (rs 2289252) : homozygot T/T.

ABO (rs 8176719) : homozygot G/G.

Spolu s mutací F V Leiden heterozygotní varianta

tedy **celkem 7 alel s rizikem rekurence ŽTE,**

Z: Předpověď kumulativní incidence rekurence ŽT na základě genetického vyšetření **5 SNP** by byla pro dobu 6 let **velmi vysoká: 29.5; 95% CI, 21.1–37.9.**

van Hylckama Vlieg A, Flinterman LE, Bare LA, Cannegieter SC, Reitsma PH, Arellano AR, Tong CH, Devlin JJ, Rosendaal FR. Genetic variations associated with recurrent venous thrombosis. *Circ Cardiovasc Genet.* 2014 Dec;7(6):806-13.

Pacientka L.M., 18 let, BMI 25,1, Hgb 120g/l, ŽT po O.C., systol TK 118 mmHg, výpočet s VTE-Predict po 1.příhodě ŽT:

- Bez terapie :
 - 1 rok riziko rekurence VTE 2,1%, krvácení 0,4%
 - 5 let riziko rekurence VTE 6,1%, krvácení 1,2%
- S warfarinem :
 - 1 rok riziko rekurence VTE 2,1%, redukce VTE 1,8%
riziko krvácení 0,4%, zvýšení s terapií 1,5%
 - 5 let riziko rekurence VTE 6,1%, redukce s terapií 5,2%
riziko krvácení 1,2%, zvýšení s terapií 1,8%