

Odporúčanie Slovenskej spoločnosti hemostázy a trombózy (SSHT) SLS na indikácie testovania trombofilie

MUDr. Pavol Hollý, PhD., doc. MUDr. Mária Hulíková, PhD., MUDr. Petr Ornst, MUDr. Lenka Lisá, PhD., MUDr. Ivana Plameňová, PhD., MBA, MUDr. Juraj Chudej, PhD., MBA, MUDr. Miroslava Dobrotová, PhD., prof. MUDr. Viera Štvrtinová, PhD., FESVM, doc. MUDr. Dušan Mištuna, PhD., MUDr. Blanka Kalnášová, prof. MUDr. Beata Drobná-Sániová, PhD. a prof. MUDr. Ján Staško, PhD.

Trombofilia predstavuje súhrnné označenie pre vrodené a získané poruchy hemostázy, ktoré spôsobujú zvýšené riziko tromboembolizmu a (pri niektorých poruchách) aj riziko gestačných komplikácií. Ide o relatívne častý nález, postihujúci až do 10% populácie. Trombofilia však neznamená, že jej nositeľ naisto prekoná tromboembolickú príhodu; vyjadruje len zvýšené riziko jej výskytu, pričom jednotlivé poruchy majú riziko rozdielne. Z hľadiska rizika vzniku a rekurencie tromboembolizmu a pre potreby tohto odporúčania je možné vyčleniť:

- poruchy **s nízkym rizikom** (všeobecne akceptované: heterozygotné formy mutácie FV Leiden a mutácie protrombínu 20210A, rezistencia na aktivovaný proteín C z iných príčin ako FV Leiden, zvýšená aktivita FVIII (> 200 IU/ml), homozygotná forma 4G/5G polymorfizmu génu pre inhibítor aktivátora plazminogénu 1PAI-1);
- poruchy **s vysokým rizikom** (všeobecne akceptované: homozygotné formy mutácie FV Leiden a mutácie protrombínu, resp. zložení heterozygoti pre tieto poruchy, deficity prirodzených inhibítorov hemostázy (antitrombín, proteín S, proteín C), antifosfolipidový syndróm - APS, kombinovaná trombofilia, myeloproliferatívne neoplázie - MPN).
- Syndróm lepiivých doštičiek (sticky platelet syndrome - SPS) , t.j. vrodená hyperagregabilita trombocytov - potreba dôkazov z veľkých klinických štúdií

Skríning trombofilie sa má vykonávať v situáciách, kedy jeho výsledky ovplyvnia liečbu a manažment testovaného. Ide o tieto klinické situácie:

- rozhodovanie o podávaní antitrombotickej prevencie u rizikových pacientov;
- rozhodovanie o pokračovaní alebo ukončení antitrombotickej liečby a sekundárnej prevencie u rizikových pacientov;
- rozhodovanie o podávaní rizikovej liečby (orálne kontraceptíva, hormonálna substitučná liečba, cytostatiká) u rizikových pacientov.

Všeobecným pravidlom je, že skríning trombofilie s výnimkou genetických testov sa má vykonávať **> 3 mesiace po zistení tromboembolickej príhody** a jej akútnom preliečení pri časovo dostatočnom prerušení interferujúcich liekov (prestavenie z perorálnych

antikoagulancií na LMWH niekoľko dní vopred, vynechanie LMWH 24 hodín pred odberom vzoriek). Testovanie sa taktiež neodporúča v gravidite vzhľadom ku sekundárnym komplexným zmenám hemostázy.

Odporúčanie sa zameriava na **identifikovanie skupín pacientov**, u ktorých znalosť protrombotických porúch bude mať vplyv na ďalší terapeutický postup, resp. s významnou pravdepodobnosťou zabráni závažným zdravotným komplikáciám. Má všeobecný charakter a nie je jeho zámerom pokryť klinickú prax v celej jej problematike a jedinečnosti prípadov. Pri rozhodovaní je nutné prihliadať na individuálne charakteristiky pacientov.

Skríning trombofilie je odporúčaný:

- u pacientov s príhodou VTE (vznik < 45 rokov) provokovanou nechirurgickým prechodným rizikovým faktorom (imobilizácia na lôžku \geq 3 dni, poranenie dolných končatín so znížením mobility, hospitalizácia \geq 3 dni, riziková infekcia - napr. respiračné infekcie a sepsa) alebo chirurgickým výkonom s nízkym rizikom tromboembolizmu;
- u pacientov s neprovokovanou príhodou VTE (vznik < 45 rokov), ak znalosť trombofilie zmení stratégiu liečby (ukončenie antikoagulačnej liečby, zmena antikoagulancií). Individuálne ako doplnujúce vyšetrenie je v tejto situácii možné zvážiť testovanie na vrodenú hyperagregabilitu trombocytov (tzv. syndróm lepivých doštičiek, sticky platelet syndrome - SPS)*;
- u pacientov s atypickou lokalizáciou trombózy (cerebrálna venózna trombóza; trombóza v splachnickej oblasti; oklúzia retinálnej vény; trombóza žíl hornej končatiny a krku) nejasnej etiológie, ak znalosť trombofilie zmení stratégiu liečby (ukončenie antikoagulačnej liečby, zmena antikoagulancií). V tejto situácii je možné ako doplnujúce vyšetrenie individuálne zvážiť testovanie na SPS*;
- u pacientov s recidivujúcou VTE (1. príhoda VTE < 45 rokov), ak znalosť trombofilie zmení stratégiu liečby (ukončenie antikoagulačnej liečby, zmena antikoagulancií). V tejto situácii je možné ako doplnujúce vyšetrenie individuálne zvážiť testovanie na SPS*;
- vo vyššie uvedených situáciách (príhoda VTE, ktorá je provokovaná málo rizikovými faktormi / neprovokovaná / v atypickej lokalizácii / recidivujúca) sa má vždy zvážiť skríning na lupus antikoagulans (LA) a antifosfolipidové protilátky (APA), a to aj keď sa ďalší trombofilný skríning neindikoval, keďže prítomnosť LA a týchto protilátok ovplyvní liečbu a výber antitrombotík;
- u žien s príhodou VTE vzniknutou v gravidite, šestonedelí, počas užívania orálnych kontraceptív alebo substitučnej hormonálnej liečby;

- u pacientov s recidivujúcimi povrchovými flebitídami a tromboflebitídami (v nevarikóznom teréne ≥ 3 príhody a vo varikóznom teréne ≥ 5 príhod);
- u asymptomatických ľudí s pozitívnou rodinnou anamnézou na VTE a vrodenú trombofiliu s vysokým rizikom (vrátane žien pred zahájením hormonálnej antikoncepcie, hormonálnej substitučnej liečby alebo plánovaním gravidity), s dôrazom na vyšetrenie trombofilie zistenej u prvostupňových príbuzných;
- u asymptomatických ľudí s negatívnou rodinnou anamnézou na VTE a pozitívnou rodinnou anamnézou na vrodenú trombofiliu s vysokým rizikom (vrátane žien pred zahájením hormonálnej antikoncepcie, hormonálnej substitučnej liečby alebo plánovaním gravidity), s dôrazom na vyšetrenie trombofilie zistenej u prvostupňových príbuzných;
- u žien s recidivujúcimi gestačnými komplikáciami (≥ 3 habituálne aborty v I. trimestri, ≥ 2 habituálne aborty v II. trimestri, ≥ 1 pôrod mŕtveho plodu), s dôrazom na vyšetrenie APS. V tejto situácii je možné ako doplnujúce vyšetrenie individuálne zvážiť testovanie na SPS*;

Skríning trombofilie nie je odporúčaný:

- u pacientov s VTE, pokiaľ jedinou indikáciou na skríning je manažment antitrombotickej liečby, pričom výnimku po individuálnom zvážení predstavuje testovanie APS;
- u pacientov s paradoxnou embolizáciou do CNS pri *foramen ovale persistens*, pokiaľ nie je iný dôvod na skríning trombofilie;
- u pacientov s príhodou VTE provokovanou chirurgickým výkonom s vysokým rizikom tromboembolizmu;
- u asymptomatických ľudí s pozitívnou rodinnou anamnézou na VTE a vrodenú trombofiliu s nízkym rizikom (vrátane žien pred zahájením hormonálnej antikoncepcie, hormonálnej substitučnej liečby alebo plánovaním gravidity);
- u asymptomatických ľudí s negatívnou rodinnou anamnézou na VTE a pozitívnou rodinnou anamnézou na vrodenú trombofiliu s nízkym rizikom (vrátane žien pred zahájením hormonálnej antikoncepcie, hormonálnej substitučnej liečby alebo plánovaním gravidity);
- u asymptomatických žien s negatívnou rodinnou anamnézou na VTE a trombofiliu pred zahájením užívania orálnych kontraceptív alebo substitučnej hormonálnej liečby;
- u pacientov s indikáciou dlhodobej, resp. doživotnej antitrombotickej liečby, bez ohľadu na skutočnosť, či je indikácia daná komorbiditou alebo závažnosťou prekonanej tromboembolickej príhody; individuálne je možné zvážiť, vzhľadom na špecifický liečebný postup s preferenciou warfarínu a kombinovanej antitrombotickej liečby, obmedzené testovanie trombofilie zamerané na APS.

- u asymptomatických príbuzných pacientov s tromboembolickou príhodou nie je indikované vyšetrenie na APS, pokiaľ jediným dôvodom na jeho vyšetrenie je rodinná anamnéza.

Osobitné klinické situácie s individuálnym posúdením:

- u pacientov s artériovou trombózou nie je skrining trombofilie paušálne nutný, keďže vzťah vrodenej trombofilie k artériovým trombózam je podľa súčasných poznatkov sporný a jej prípadné zistenie obvykle nevedie k zmene liečebnej stratégie; výnimku predstavujú pacienti s artériovou trombózou so vznikom v mladom veku (< 45 rokov) a bez známk kardiovaskulárnych ochorení a ich rizikových faktorov, pričom dôležité je testovanie na APS. Individuálne ako doplňujúce vyšetrenie je v tejto situácii možné zvážiť testovanie na SPS*;
- u asymptomatických ľudí s pozitívnou rodinnou anamnézou na VTE a neznámou / nevyšetrovanou trombofiliou u príbuzných (vrátane žien pred zahájením hormonálnej antikoncepcie, hormonálnej substitučnej liečby alebo plánovaním gravidity) nie je skrining trombofilie paušálne nutný; je ale vhodné individuálne zváženie testovania pri podozrivých klinických charakteristikách tromboembolických príhod (výskyt u viacerých príbuzných, v mladom veku, atypickej lokalizácii, náhle / neobjasnené úmrtia). Aj v tejto situácii je možné ako doplňujúce vyšetrenie individuálne zvážiť testovanie na SPS*;
- u pacientov, vrátane tehotných žien, s prejavmi heparínovej rezistencie a/alebo pozitívnou rodinnou anamnézou na deficit antitrombínu sa má vyšetriť aktivita antitrombínu;
- novorodenci a deti s *purpurou fulminans* by sa mali urýchlene otestovať na deficit proteínu S a proteínu C;
- novorodenci a deti s viacerými neobjasnenými trombózami by sa mali urýchlene otestovať na vrodenu trombofiliu a APS;
- pacienti s klinickým nálezom podozrivým z katastrofického APS (súbežné viaceré trombotické príhody, nejasné a rýchlo sa rozvíjajúce multiorgánové zlyhávanie) by sa mali urýchlene otestovať na APS;
- u pacientov s venóznou trombózou v neobvyklej lokalizácii a podozrivými zmenami v krvnom obraze (kvantitatívne zmeny, resp. anémia so známkami hemolýzy) sa má vykonať testovanie na MPN, resp. paroxyzmálnu nočnú hemoglobinúriu - PNH;
- u pacientov s neprovokovanou venóznou trombózou v neobvyklej lokalizácii, konkrétne so splachnicou alebo cerebrálnou venóznou trombózou, a normálnym krvným obrazom sa má vykonať testovanie mutácie JAK2.

Prehľad odporúčaní pre indikácie na skríning trombofilie

<i>skupina pacientov</i>	<i>trombofilný skríning</i>	
	<i>áno</i>	<i>nie</i>
VTE provokovaný nechirurgickým prechodným rizikovým faktorom / chirurgickým výkonom s nízkym rizikom	X	
VTE provokovaný chirurgickým výkonom s vysokým rizikom		X
neprovokovaný VTE < 45 rokov	X (podmienečne; vždy APS)	
atypická lokalizácia VTE	X (podmienečne; vždy APS)	
recidivujúci VTE (1. príhoda < 45 rokov)	X (podmienečne; vždy APS)	
VTE v gravidite, šestonedelí, pri kontraceptívach / substitučnej hormonálnej liečbe	X	
recidivujúce povrchové flebitídy / tromboflebitídy v nevarikóznom teréne ≥ 3 príhody a vo varikóznom teréne ≥ 5 príhod	X	
VTE v posudzovaní antikoagulačnej liečby, bez inej indikácie na trombofilný skríning	individuálne APS	X (okrem APS)
dlhodobá / doživotná antitrombotická liečba	individuálne APS	X (okrem APS)
AT, < 45 rokov, bez kardiovaskulárneho ochorenia a rizikových faktorov	X (prednostne APS)	
asymptomatickí, pozitívna rodinná anamnéza na VTE + pozitívna rodinná anamnéza na vrozenú trombofiliu s vysokým rizikom	X (trombofília u príbuzných)	
asymptomatickí, pozitívna rodinná anamnéza na VTE + pozitívna rodinná anamnéza na vrozenú trombofiliu s nízkym rizikom		X

asymptomatickí, negatívna rodinná anamnéza na VTE + pozitívna rodinná anamnéza na vrodenú trombofiliu s vysokým rizikom	X (trombofília u príbuzných)	
asymptomatickí, negatívna rodinná anamnéza na VTE + pozitívna rodinná anamnéza na vrodenú trombofiliu s nízkym rizikom		X
asymptomatickí, pozitívna rodinná anamnéza na VTE + neznáma trombofília u príbuzných	individuálne (riziková klinika VTE)	
ženy s recidivujúcimi gestačnými komplikáciami (≥ 3 habituálne aborty v I. trimestri, ≥ 2 habituálne aborty v II. trimestri, ≥ 1 pôrod mŕtveho plodu)	X (prednostne APS)	
asymptomatické ženy, negatívna rodinná anamnéza na VTE a trombofiliu, pred hormonálnymi kontraceptívami / substitučnou liečbou		X
foramen ovale persistens (jediná indikácia, paradoxná embolizácia do CNS)		X
osobitné klinické situácie so selektívnym testovaním		
heparínová rezistencia / pozitívna rodinná anamnéza na deficit antitrombínu alebo heparínovú rezistenciu	Antitrombín	
purpura fulminans	proteín S, proteín C	
podozrenie na katastrofický APS (nejasné MODS, viaceré súbežné príhody VTE)	APS	
VTE v neobvyklej lokalizácii + zmeny v KO (kvantitatívne; hemolytická anémia)	skrining MPN / PNH	
VTE v neobvyklej lokalizácii + normálny KO	JAK2	

APS, antifosfolipidový syndróm; AT, artériová trombóza; KO, krvný obraz; MODS, multiorgánové zlyhávanie; MPN, myeloproliferatívne neoplázie; PNH, paroxyzmálna nočná hemoglobinúria; VTE, venózne tromboembolizmus

Použité skratky:

APA, antifosfolipidové protilátky

APS, antifosfolipidový syndróm

AT, artérová trombóza

CNS – centrálny nervový systém

FV – koagulačný faktor V

FVIII – koagulačný faktor VIII

JAK2 – Janusova kináza 2

KO, krvný obraz

LA, lupus antikoagulans

LMWH – heparíny s nízkou molekulovou hmotnosťou

MODS, multiorgánové zlyhávanie

MPN, myeloproliferatívne neoplázie

PAI-1, inhibítor aktivátora plazminogénu 1

PNH, paroxysmálna nočná hemoglobínúria

SPS, syndróm lepiivých doštičiek (sticky platelet syndrome) - * potreba dôkazov z veľkých klinických štúdií

VTE, venóznym tromboembolizmus

Literatúra:

- Arachchillage DJ, Mackillop L, Chandratheva A, Motawani J, MacCallum P, Laffan M. Thrombophilia testing: A British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol*. 2022 Aug;198(3):443-458. doi: 10.1111/bjh.18239.
- Cohn DM, Vansenne F, de Borgie CA, Middeldorp S. Thrombophilia testing for prevention of recurrent venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12(12):CD007069. doi: 10.1002/14651858.CD007069.pub3.
- Colucci G, Tsakiris DA. Thrombophilia screening revisited: an issue of personalized medicine. *J Thromb Thrombolysis*. 2020 May;49(4):618-629. doi: 10.1007/s11239-020-02090-y.
- Darlow J, Mould H. Thrombophilia testing in the era of direct oral anticoagulants. *Clin Med (Lond)*. 2021 Sep;21(5):e487-e491. doi: 10.7861/clinmed.2020-1008.
- Juneja M, Szer J. Commentary on the 2023 ASH guidelines for thrombophilia testing in venous thromboembolism. *Blood Adv*. 2023 Nov 14;7(21):6428-6429. doi: 10.1182/bloodadvances.2023011393.
- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, Crowther M, Kahn SR. 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 Feb;141(2 Suppl):e419S-e496S. doi: 10.1378/chest.11-2301. Erratum in: *Chest*. 2012 Dec;142(6):1698-1704.
- Khorana AA, DeSancho MT, Liebman H, Rosovsky R, Connors JM, Zwicker J. Prediction and Prevention of Cancer-Associated Thromboembolism. *Oncologist*. 2021 Jan;26(1):e2-e7. doi: 10.1002/onco.13569.
- Yagmur E, Bast E, Mühlfeld AS, Koch A, Weiskirchen R, Tacke F, Neulen J. High prevalence of sticky platelet syndrome in patients with infertility and pregnancy loss. *J Clin Med* 2019; 8 (9): 1328; doi:10.3390/jcm8091328.
- Kubisz P, Hollý P, Stasko J. Sticky platelet syndrome: 35 years of growing evidence. *Semin Thromb Hemost* 2019; 45: 61-68.
- Lyman GH, Carrier M, Ay C, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv*. 2021;5(4):927-974.
- Middeldorp S, Nieuwlaat R, Baumann Kreuziger L, Coppens M, Houghton D, James AH, Lang E, Moll S, Myers T, Bhatt M, Chai-Adisaksopha C, Colunga-Lozano LE, Karam SG,

Zhang Y, Wiercioch W, Schünemann HJ, Iorio A. American Society of Hematology 2023 guidelines for management of venous thromboembolism: thrombophilia testing. *Blood Adv.* 2023 Nov 28;7(22):7101-7138. doi: 10.1182/bloodadvances.2023010177.

- Stern RM, Al-Samkari H, Connors JM. Thrombophilia evaluation in pulmonary embolism. *Curr Opin Cardiol.* 2019 Nov;34(6):603-609. doi: 10.1097/HCO.0000000000000668.
- Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, Kasthuri R, Cushman M, Streiff M, Lim W, Douketis JD. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis.* 2016 Jan;41(1):154-64. doi: 10.1007/s11239-015-1316-1.
- Tran HA, Gibbs H, Merriman E, Curnow JL, Young L, Bennett A, Tan CW, Chunilal SD, Ward CM, Baker R, Nandurkar H. New guidelines from the Thrombosis and Haemostasis Society of Australia and New Zealand for the diagnosis and management of venous thromboembolism. *Med J Aust.* 2019 Mar;210(5):227-235. doi: 10.5694/mja2.50004. Epub 2019 Feb 10. Erratum in: *Med J Aust.* 2019 Jul;211(2):94. Erratum in: *Med J Aust.* 2020 Feb;212(3):108.
- Weimar C, Beyer-Westendorf J, Bohmann FO, Hahn G, Halimeh S, Holzhauer S, Kalka C, Knoflach M, Koennecke HC, Masuhr F, Mono ML, Nowak-Göttl U, Scherret E, Schlamann M, Linnemann B. New recommendations on cerebral venous and dural sinus thrombosis from the German consensus-based (S2k) guideline. *Neurol Res Pract.* 2024 Apr 19;6(1):23. doi: 10.1186/s42466-024-00320-9.