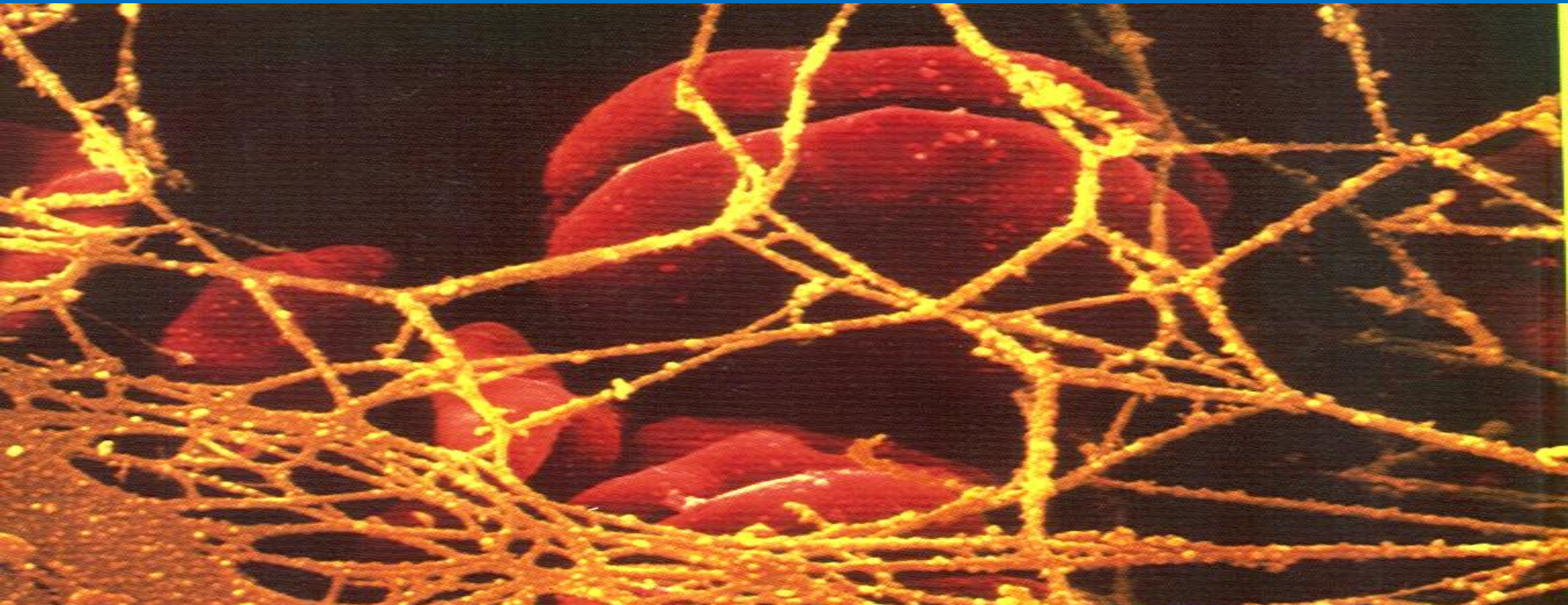


Trombofilie a tromboembolismus

Jan Kvasnička, Trombotické centrum VFN, Praha

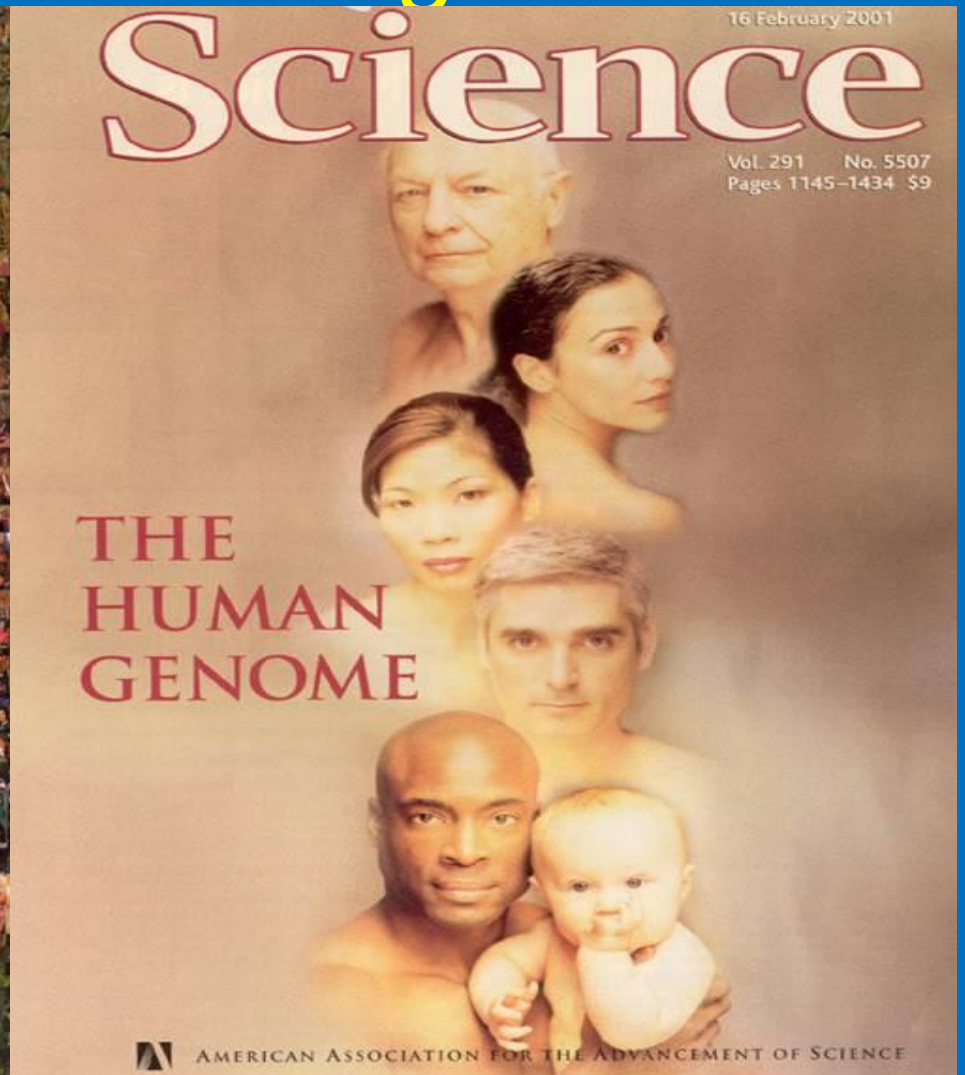


Úvod

- Očekává se, že po objevu lidského genomu dojde v dalším desetiletí k zásadní změně i v stávajícím přístupu k onemocněním oběhové soustavy -
- v medicinské praxi převládne strategie t.zv. **individualizované prevence**, vycházející z reálné možnosti snižovat u každého jednotlivce vliv zevních rizik na vznik a rozvoj kardiovaskulárních chorob podle jeho geneticky podmíněné dispozice

Collins FS: Shattuck lecture. NEJM,341,1999: 27- 8

V únoru 2001 byla publikována
plná analýza lidského genomu



Sekvenace celého genomu za 600 USD – čínská nabídka 2018



BGI offers multiple DNA sequencing platforms that incorporate the company's DNBseq DNA Nanoball technology. In this photo, a BGISEQ-500 instrument is shown at the BGI laboratory in Shenzhen, China.

DNBseq Data is available through BGI's Genomic Services, for the most complete range of NGS workflows, including:

True PCR-Free human WGS for just \$600

Low-Pass WGS at prices to rival genotyping arrays

To learn how DNBseq data can benefit your research, visit www.bgi.com, write to us via info@bgi-international.com, or contact your local BGI representative.

BGI Americas

Cambridge, MA, USA
Tel: +1 617 500 2741

BGI Europe

Copenhagen, Denmark
Tel: +45 7026 0806

BGI Asia-Pacific

Hong Kong
Tel: +852 36103510

- V tomto směru je ale již perspektivní zejména **individuální prevence tromboembolické nemoci**
- Jaký je současný stav ?

TEN – Epidemiologie a Etiologie

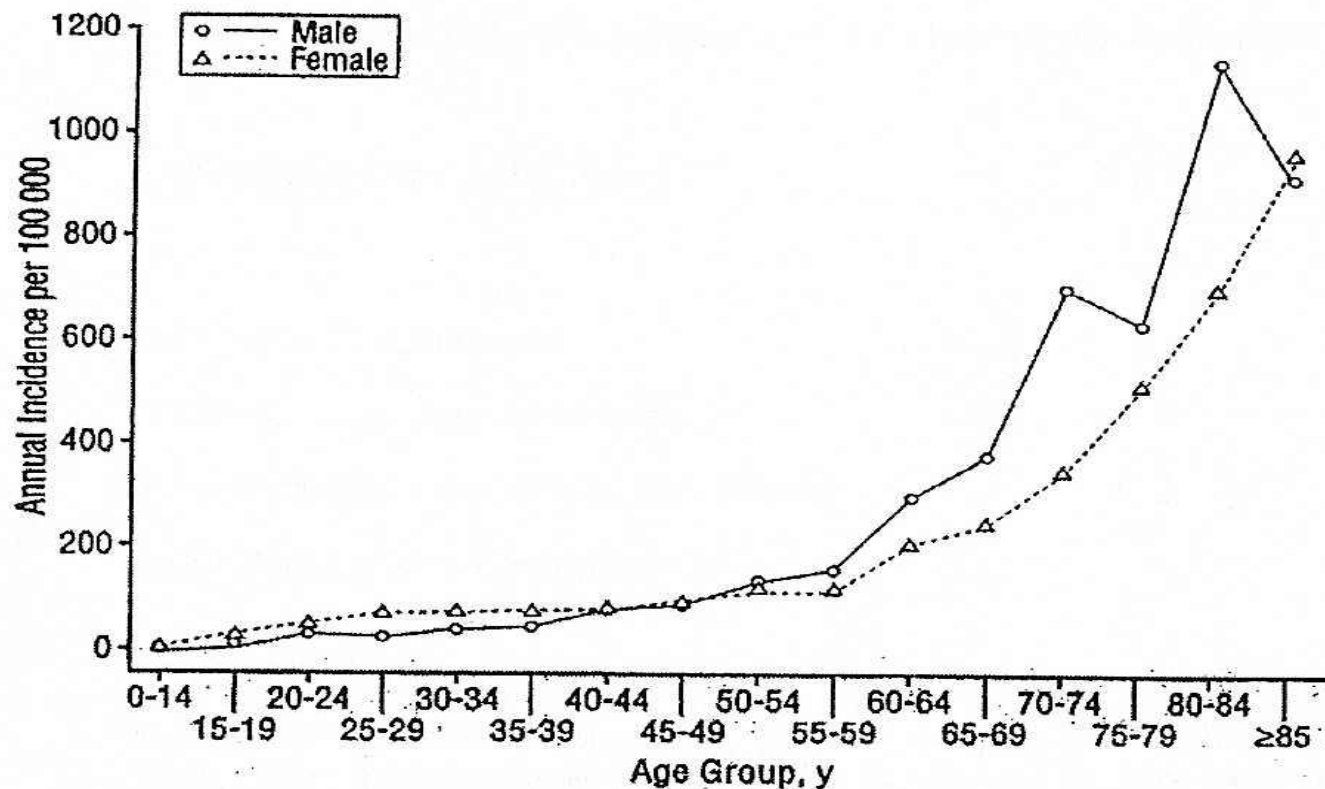
- Incidence nových případů žilního tromboembolismu (TEN) je asi 1-2 /1000 obyvatel za 1 rok,
- u starších osob (≥ 70 let) již 2-7/ 1000 obyvatel za 1 rok.

TEN je 3. nejvíce se vyskytující smrtelné onemocnění kardiovaskulárního systému, které je však preventabilní!

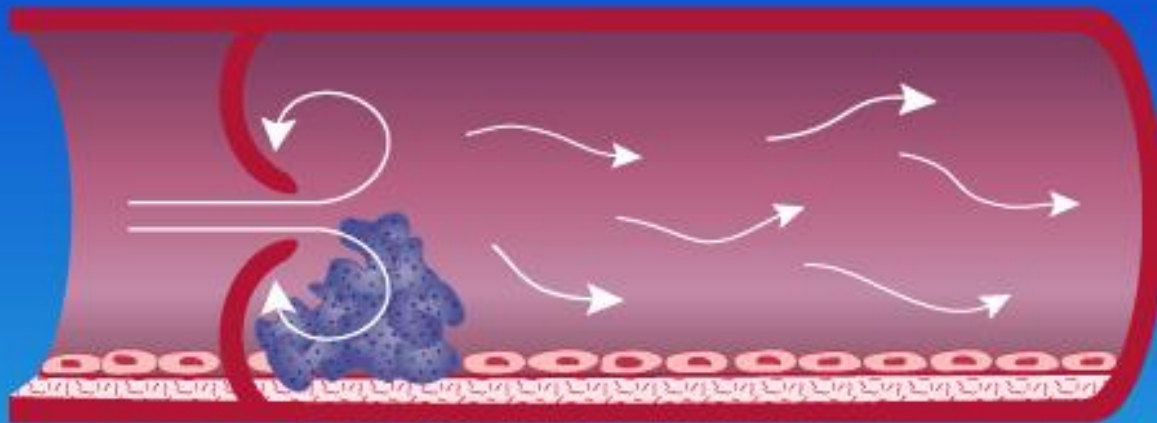
Hereditární složka hraje roli v etiopatogenezi TEN asi v 50 - 70% případů.

ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day

Roční výskyt žilního tromboembolismu u obyvatel Olmsted County, Minnesota, 1966-90, dle věku a pohlaví

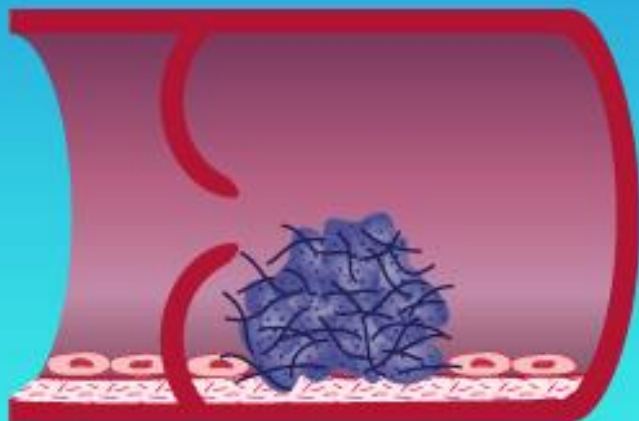


Žilní trombóza: tvorba koagula za žilní chlopní při stáze krve

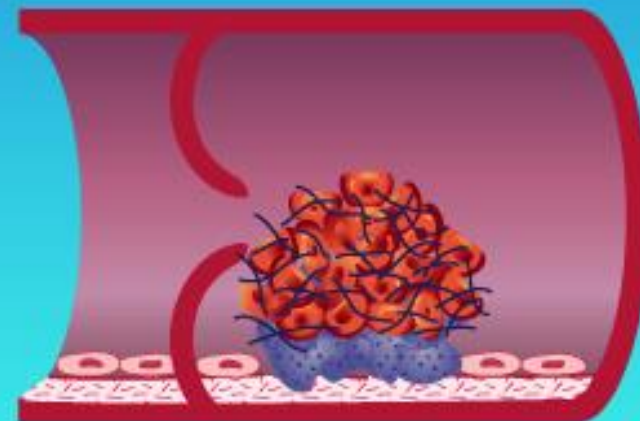


1. Pomalé proudění krve a stáza v žilních chlopních podporuje koagulaci

2. Fibrinová vlákna stabilizují krevní sraženinu

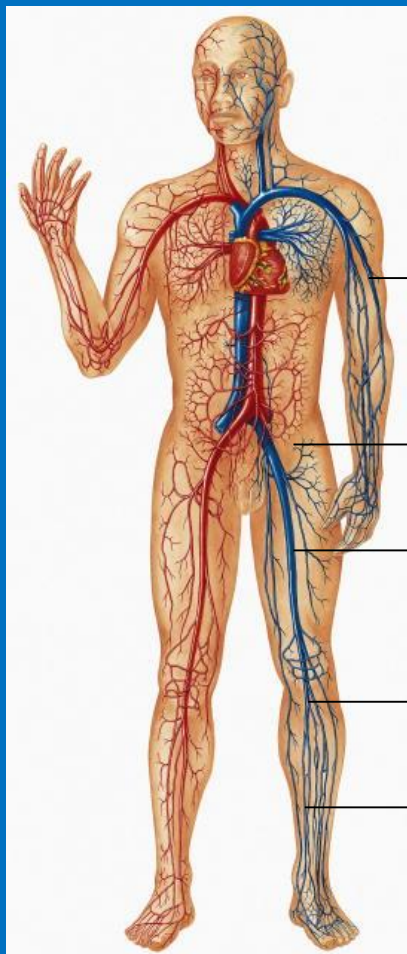


3. Růst trombu



Kde se ŽT vyskytuje nejčastěji ?

nálezy v souboru 6288 nemocných TC VFN Praha



Horní končetina - 7%

Ileofemorální - 13%

Femoropopliteální - 22%

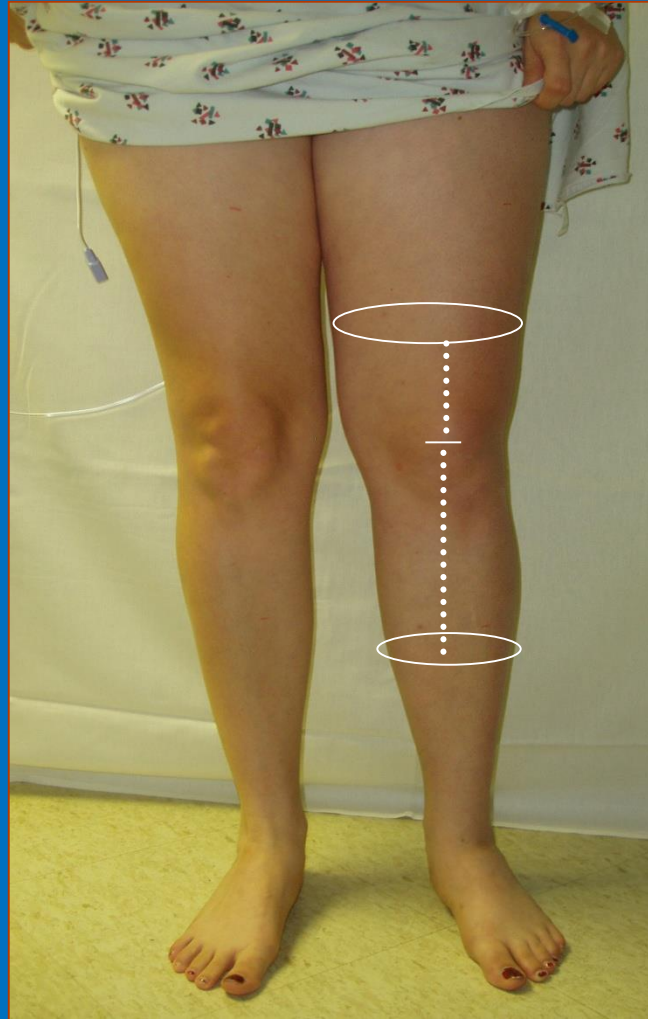
Popliteální - 11%

Bércová - 42%

Jiné - 5%

- **Jaké jsou možnosti diagnostiky žilního tromboembolismu?**

Stačí jednoduché vyšetření - změření obvodu DK nám již poskytne základní údaj pro podezření na ŽT.



$L > P$ o 4 cm

$L > P$ o 3 cm

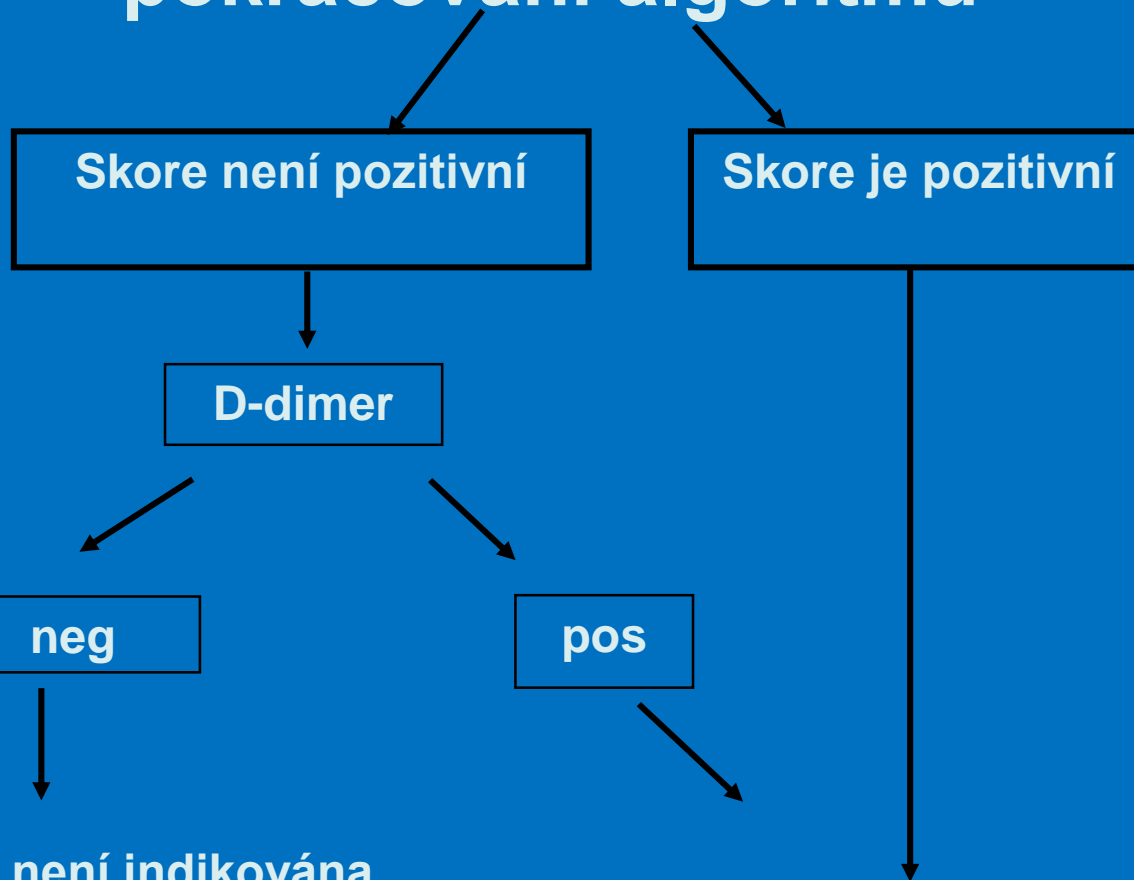
Skórovací test - dg. pravděpodobnosti žilní trombózy (1. část vyšetřovacího algoritmu)

Klinické znaky (kriteria dle Wellse):

- | | |
|---|----|
| • Aktivní nádorové onemocnění | 1 |
| • perorální kontracepce, těhotenství, HRT | 1 |
| • Paralýza nebo sádrová imobilizace | 1 |
| • Nehybnost na lůžku ≥ 3 dny, či operace během posledních 3 měsíců | 1 |
| • Otok celé nohy | 1 |
| • Otok lýtka > 3 cm | 1 |
| • Tlakové otisky v oteklé noze | 1 |
| • Kolaterály povrchových žil bez varixů | 1 |
| • Lokalizovaná bolest v průběhu žil | 1 |
| • ŽT v anamnéze | 1 |
| • Jiná diagnóza než ŽT je více pravděpodobná | -2 |

- skóre < 2 : ŽT je nepravděpodobná
- skóre ≥ 2 : ŽT je možná

Klinická diagnostika žilní trombózy- pokračování algoritmu



Antikoagulace není indikována
možno opakovat po 14 dnech

Odeslat nemocného k
specialistovi –LMWH s.c.
zobrazovací metody ŽT,
UZ

ŽTE / D-Dimer

- Při ŽT nebo PE je vysoce zvýšena koncentrace štěpných produktů fibrinu D-dimeru v krvi.
- **Negativní test pomáhá vyloučit dg. ŽTE**
- V laboratoři kvant. ELISA testy (95% citlivost)
- **V ambulanci POC testy:**
latex - aglutinační
nebo SimpliRED
s asi 86 % citlivostí



Lambert-Wellsova kritéria pro predikci plicní embolie, modifikace Widimský J. (2008)

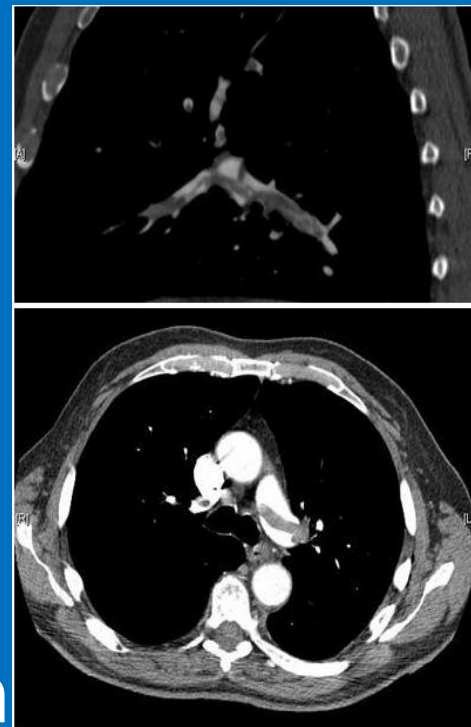
- **Příznaky a body:**
- Klinické příznaky hluboké žilní trombózy: 3 body
- Ostatní dg. jsou méně pravděpodobné než plicní embolie: 3 body
- Tepová frekvence $> 100/\text{min}$: 1.5 bodu
- Imobilizace nebo chirurgický výkon během minulých 4 týdnů: 1.5 bodu
- Předchozí hluboká žilní trombóza či plicní embolie: 1.5 bodu
- Hemoptýza: 1 bod
- Zhoubný nádor: 1 bod

- **Pravděpodobnost plicní embolie- odhad dle skóre**
 - > 6 bodů vysoká pravděpodobnost
 - 2 až 6 bodů středně vysoká pravděpodobnost
 - < 2 body nízká pravděpodobnost

Potvrzení diagnózy PE

Zobrazovací metody :

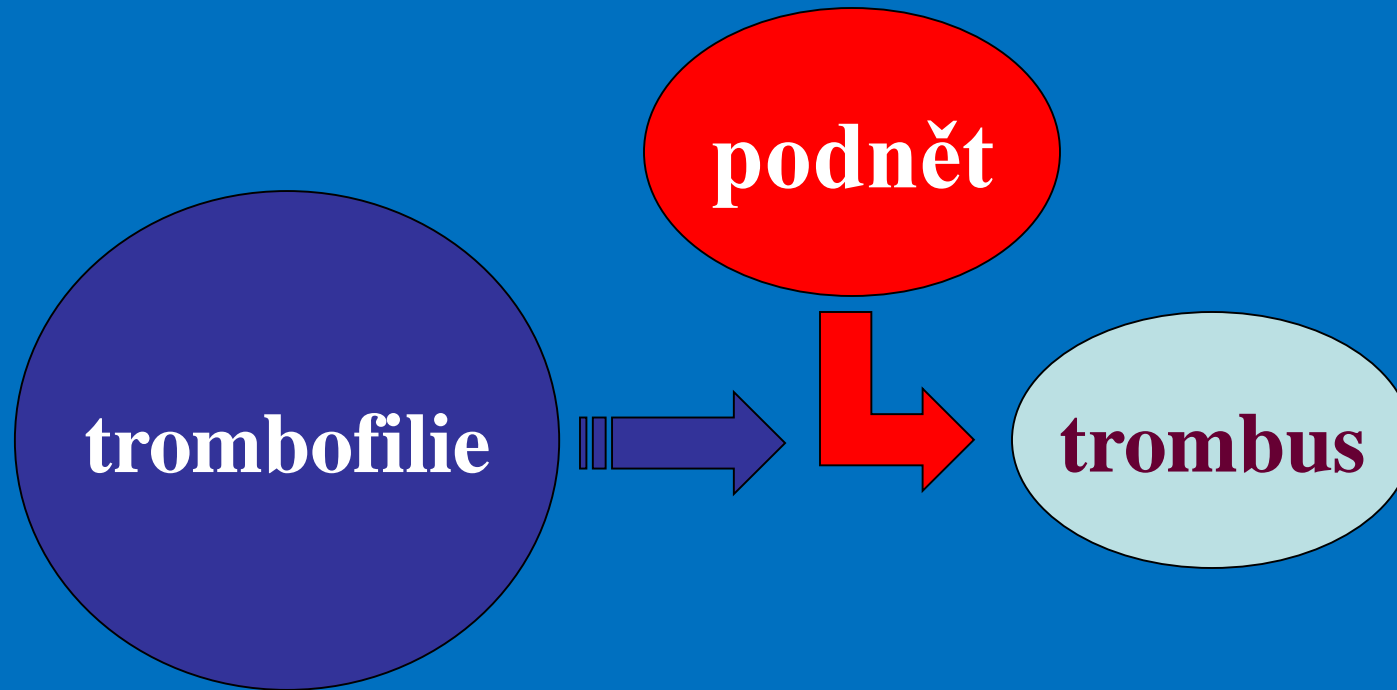
- **CT plicní angiogram**
- Ventilační/perfúzní plicní scan
- Potvrzení žilní trombózy v DK - UZ



DEFINICE TROMBOFILIE

- **trombofilie**
(synonymum hyperkoagulační stav)
znamená zvýšenou dispozici k
tvorbě trombů v cévním systému ,
která předchází vlastnímu procesu
trombogeneze

trombogeneze



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

Např. riziko ŽT je při FVL je asi 2 – 3x vyšší než bez této mutace, při kombinaci FVL a traumatu 8x vyšší a při kombinaci s OC již 30 x vyšší.

představy o trombogenezi na základě genetických vlivů a jejich ovlivnění



Kombinovaný defekt - interakce

Užívání OC

FV-Leiden
PT20210A

Obezita

Užívání OC

Získaný
faktor

Gen

Získaný
faktor 1

Získaný
faktor 2

Fenotyp

Fenotyp

Trombóza

Trombóza

Protitrombogenní - protektivní mutace:

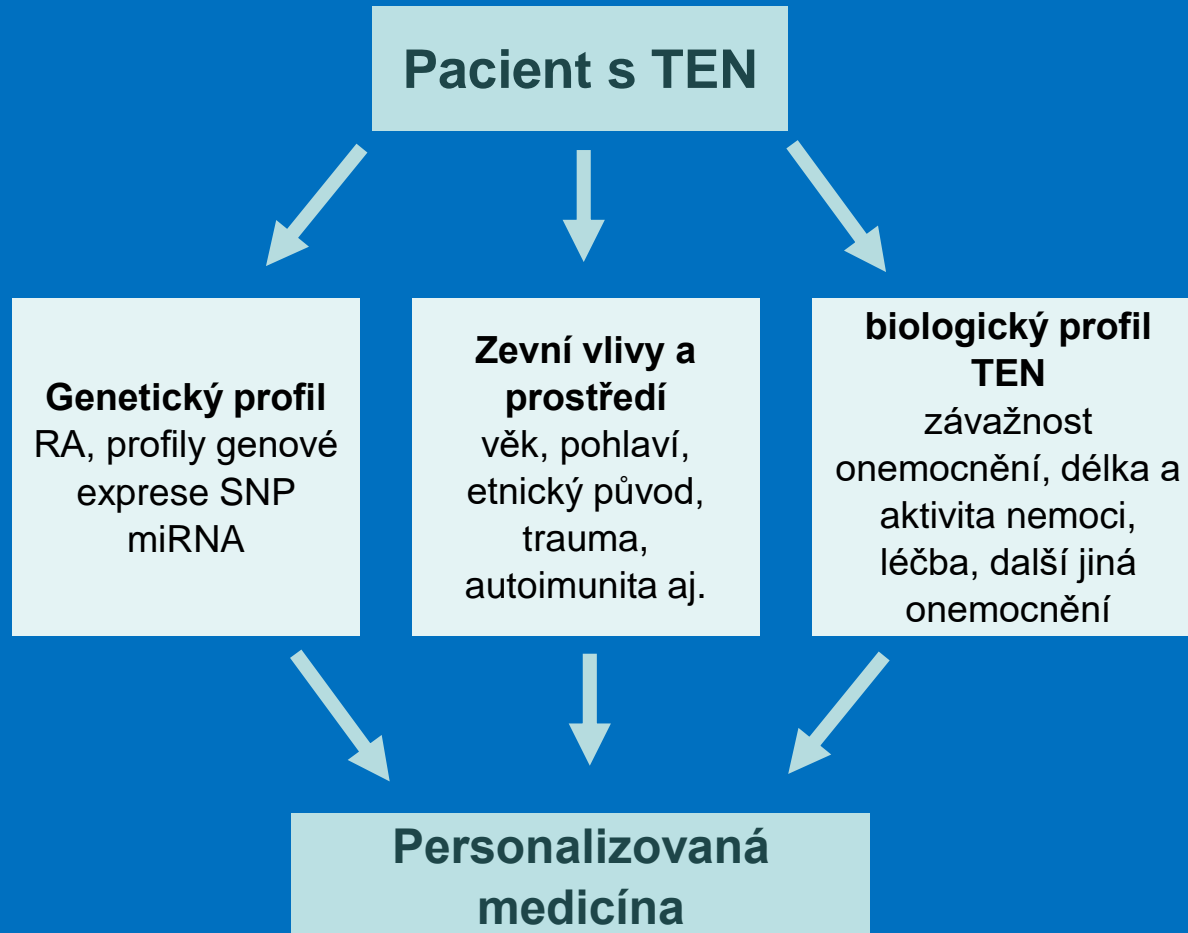
- **Mutace genu inhibitoru tkáňového faktoru**

TFPI (-33 T → C)

- homozygoti CC mají zvýšenou hladinu celkového TFPI (cca 80 -100 ng/ml),
- homozygoti TT méně (cca 65-72 ng/ml)
- frekvence mutace v populaci :
CC asi 10,2% , CT asi 43,3%, TT asi 46,5%

(studie Pathros, Tromb.Haemost.,2002,s.195)

Přístup lékaře: TEN je multifaktoriální, chronické onemocnění



A) dědičné příčiny žilní trombofilie :

- 1) zvýšení hladiny koagulačních faktorů
- 2) dysfunkce přirozených inhibitorů
koagulace
- 3) selhání fibrinolýzy
- 4) metabolické poruchy- Lp(a), MTHFR
- 5) jiné

Dědičné trombofilie

**Zvýšení hladiny
koagulačních faktorů**

mutace protrombinu 20210 G-A

- porucha kontroly translace mRNA na produkovaný protein =
= **hladina FII > 130%**
- výskyt 1-2% v populaci, u ŽT 6%
- riziko vzniku ŽT se zvyšuje 2-3x

Dědičné trombofilie

**dysfunkce přirozených
inhibitorů koagulace**

deficit antitrombinu

- riziko ŽT zvyšuje 10x
- výskyt v populaci 0,02 % , u ŽT v 1%,
- snížení v graviditě, OC, HRT(estrogeny), při dysfunkci jater, nefrotickém sy, sepsi, (trombofilie pod 50% AT , u těhotných a při sepsi pod 80% AT).
- zjištěno 92 různých mutací .

deficit proteinu C

- je již známo 160 mutací genu PC,
- při deficitu PC je riziko ŽT 10 x vyšší,
- v populaci se vyskytuje v 0,2–0,4 % osob, je zjistitelný u 3 % nemocných se ŽT
- pozor při léčbě warfarinem (PC je závislý na vitamínu K)- kumarinová nekróza

deficit proteinu S

- deficit PS je nalézán asi u 1–5 % ŽT,
- zvyšuje 5-10x riziko ŽT.
- volný PS se snižuje při zánětu (vázána na C4BP), po estrogenech (gravidita, OC)
- je závislý na vitamínu K ,
- má vyšší afinitu k C4BP.

rezistence na aktivovaný protein C

je způsobena mutací genu pro F V :

-a) bodovou **mutací FV Leiden** se záměnou argininu v pozici 506 za glutamin (**F V R506Q**)

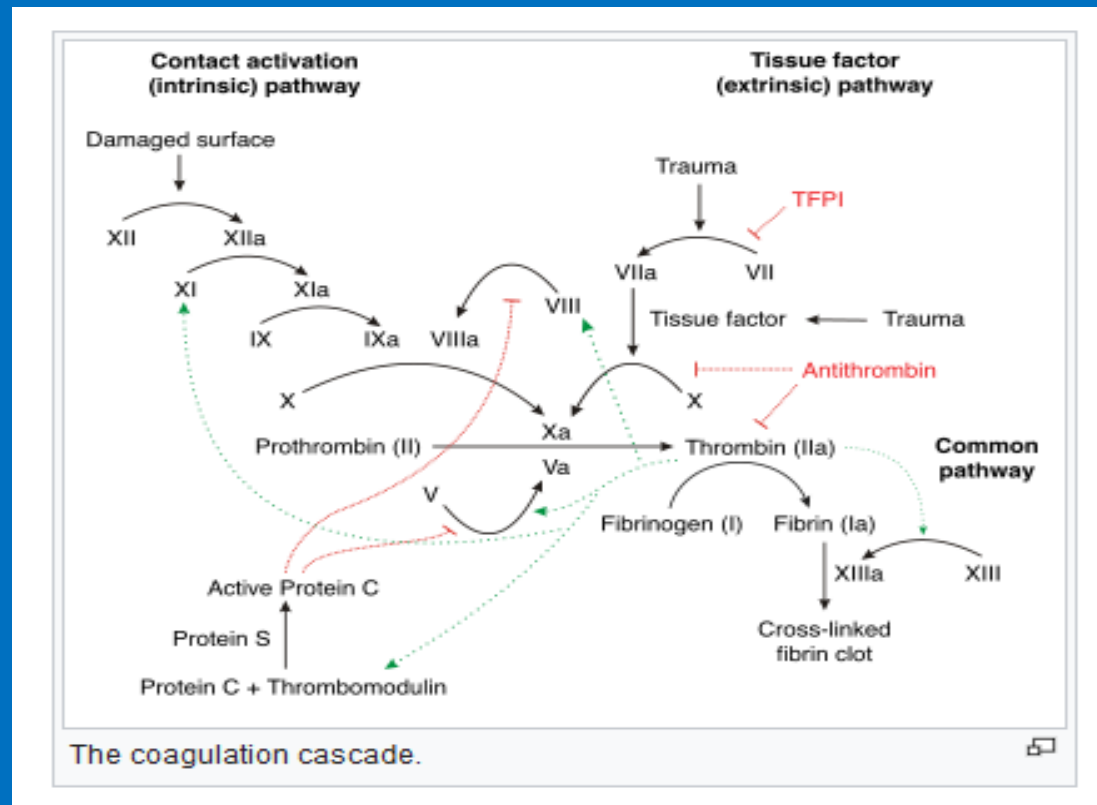
výskyt heterozygotů v populaci 8,7%,

homozygot 1:5000,

výskyt u osob s ŽT 20-40%,

riziko vzniku ŽT zvyšuje 2-3x,(homozyg.80x)

Hemokoagulace a zásah přirozených inhibitorů



Prof. Rogier M. Bertina (1994 FVL)
Hemostasis and Thrombosis Research
Center, **Leiden** University



Faktor V Leiden (1691G>A) a Faktor II (20210G>A)

- výskyt v české populaci (Kvasnička T et al. Physiol Res. 2014;63:245).

FVL (1691 G>A)	Počet 2637	%
HET		8,15 %
HOM		0,11 %
Neg (wild type)		91,73 %
F II (20210G >A)		%
HET		2,24 %
HOM		0,04 %
Neg (wild type)		97,72 %

Trombofilie

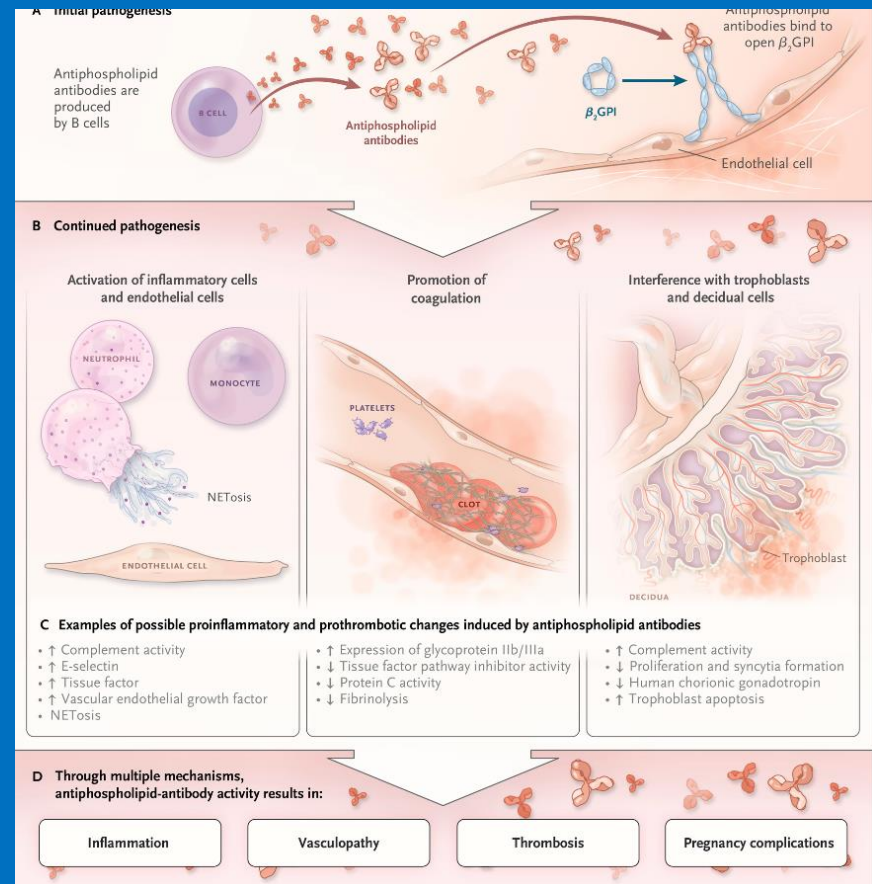
Získané , druhotné příčiny

B) získané příčiny žilní trombofilie

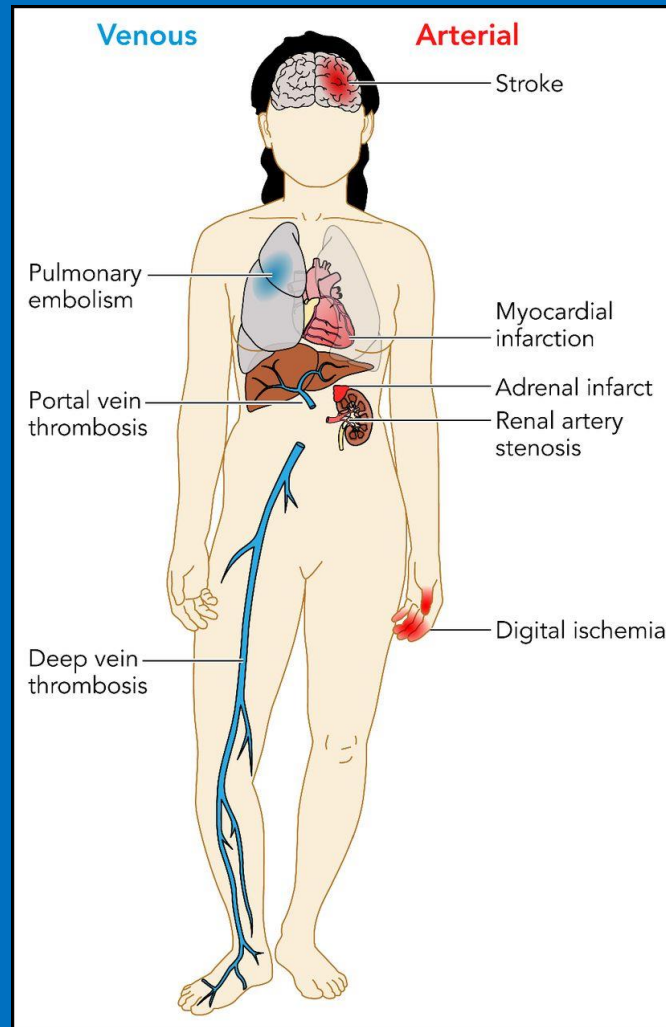
- obecná rizika - **vyšší věk** , obesita, nehybnost, komprese cév (let > 5000 km)
- **zánět** (infekce, sterilní trauma a nekróza)
- **antifosfolipidový sy** (SLE)
- jiné: **rakovina**, varixy, aneurysma, **exogenní estrogeny(OC, HRT)** , **patologické těhotenství** a j.

Antifosfolipidový sy – patogeneze a klinické projevy

- Diagnostika : v seru protilátky proti kardiolipinu IgG a IgM a anti β_2 glykoproteinu
- V plasmě – Lupus antikoagulans
- +prodloužení APTT
- Projevy – žilní a arteriální trombózy a spontánní aborty
- Th. Warfarin, LMWH + ASA



Patients with APS can experience a variety of thrombotic complications, both arterial and venous.



**Marissa Laureano, and Mark A. Crowther Blood
2018;132:1357-1358**

antifosfolipidový sy

- v těhotenství se AF sy většinou poprvé manifestuje (příčina potratu)
- AF sy vyšetřujeme u žen, které 3 x měly spontánní potrat, spolu s dalšími testy na trombofilii.
- Při pozitivním nálezu mají profylaxi s LMWH
- spolu s ASA 100 mg

U nádorových onemocnění je vysoká incidence TEN

- TEN představuje častou a závažnou komplikaci u pacientů s nádorovým onemocněním
 - Druhá nejčastější příčina jejich úmrtí (po metastatickém rozsevu)¹

Nádorová onemocnění

- TEN (HŽT, PE nebo trombóza CŽK) u 4 % až 20 % všech pacientů s nádor. onemocněním²
- Nález TEN při pitvě u 50 % všech pacientů s nádor. onemocněním³

TEN

- 20 % všech pacientů s TEN má aktivní nádor. onemocnění⁴
- U 4 % až 12 % pacientů s idiopatickou TEN je nádorové onemocnění základní diagnózou³

CRT, trombóza v souvislosti se zavedením katétru; HŽT, hluboká žilní trombóza; PE, plicní embolie; VTE, venózní tromboembolismus.

1. Khorana AA, et al. *J Thromb Haemost* 2007;5:632-4. 2. Farge D, et al. *Thromb Res* 2010;125(Suppl 2):S108-16.

3. Falanga A, Zacharski L. *Ann Oncol* 2005;16:696-701. 4. Monreal M, et al. *J Thromb Haemost* 2006;4:1950-6.

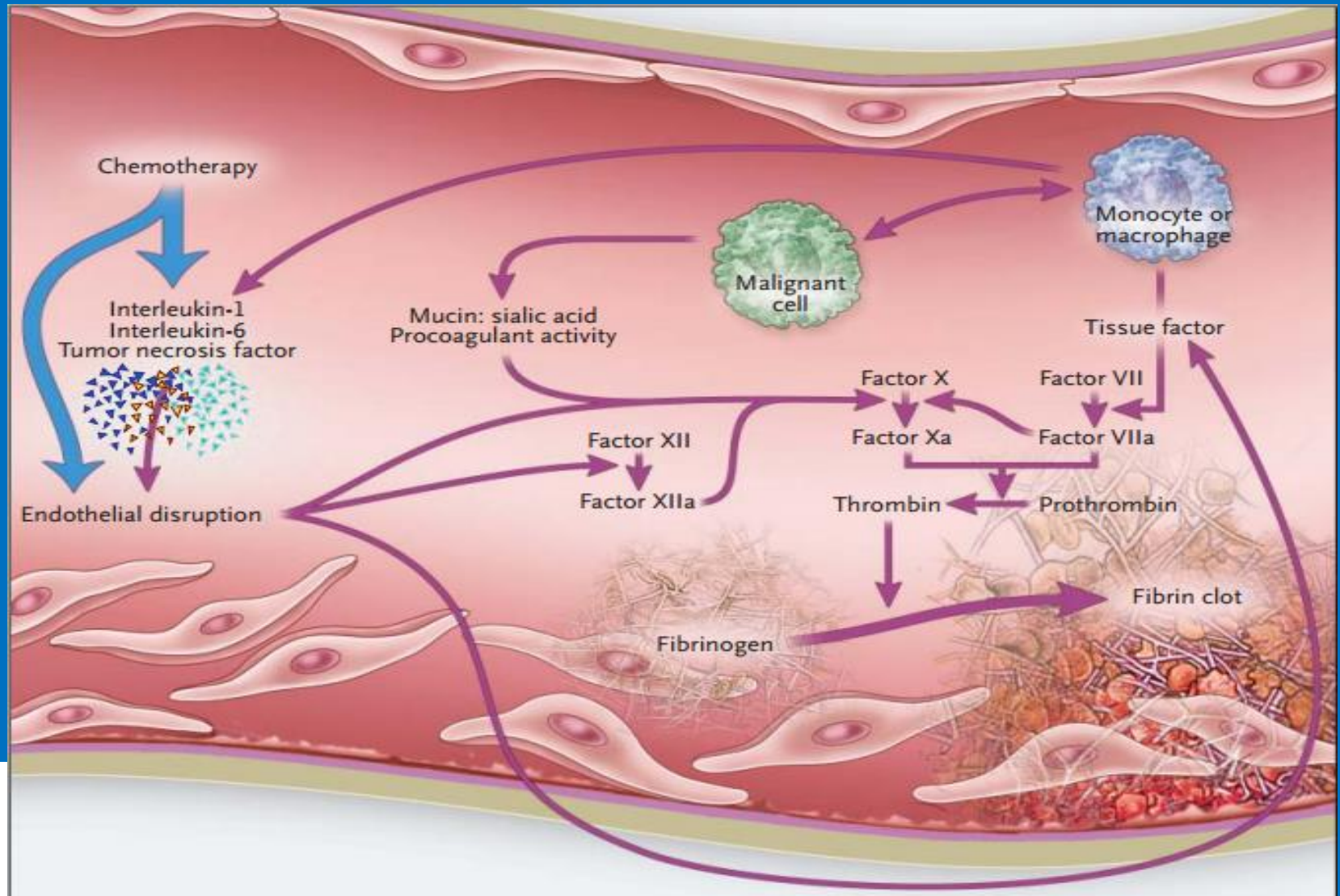
- Zvýšený výskyt tromboembolické nemoci u nemocných s karcinomem žaludku popsal v lékařském odborném písemnictví již v roce 1865 profesor Armand Trousseau.

- **Cancer-related coagulopathy
(Trousseau's syndrome)**



- Trousseau A: Phlegmasia alba dolens. Clinique Medicale de l'Hotel-Dieu de Paris, London. New Sydenham Society 3:94, 1865 2.

Mechanismy vzniku trombózy v přítomnosti nádorového onemocnění



Prediktivní model rizika pro vznik VTE u mobilních onkologických pacientů léčených ambulantně chemoterapií dle Khorany

Charakteristiky pacienta	Skóre rizika
Lokalizace nádoru	
Velmi vysoké riziko (žaludek, slinivka)	2
Vysoké riziko (plíce, lymfom, ovaria, močový měchýř, varlata, mozek)	1
Počet krevních destiček před chemoterapií $\geq 350 \times 10^9/l$	1
Hladina hemoglobinu $< 100 \text{ g/l}$ nebo užívání ESA	1
Počet leukocytů před chemoterapií $> 11 \times 10^9/l$	1
BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1

Poznámka: nízké riziko (skóre 0), střední riziko (skóre 1-2) a vysoké riziko (skóre 3)

Souhrnné skóre ≥ 3 označuje vysoké riziko (7% riziko vzniku VTE) u pacientů s nádorovým onemocněním

Doporučení ACCP 2012 vycházejí z faktu, že **těhotenství zvyšuje riziko TEN**, zejména :

- u žen, které do těhotenství užívaly antikoagulační léčbu a pak ji vysadily a
- u žen s deficitem AT III, AF sy nebo opakovanou ŽT je doporučena profylaxe hepariny během celé gravidity,
- za rizikové se považuje šestinedělí, kdy se doporučuje antikoagulační léčba ve všech případech zjištěné dědičné trombofilie ,
- Při nálezu asymptomatické dědičné trombofilie - F V Leiden, nebo mutace F II je doporučena jen dispenzarizace během gravidity. Chest, 2012, Suppl.

orální kontraceptiva a riziko trombofilie:

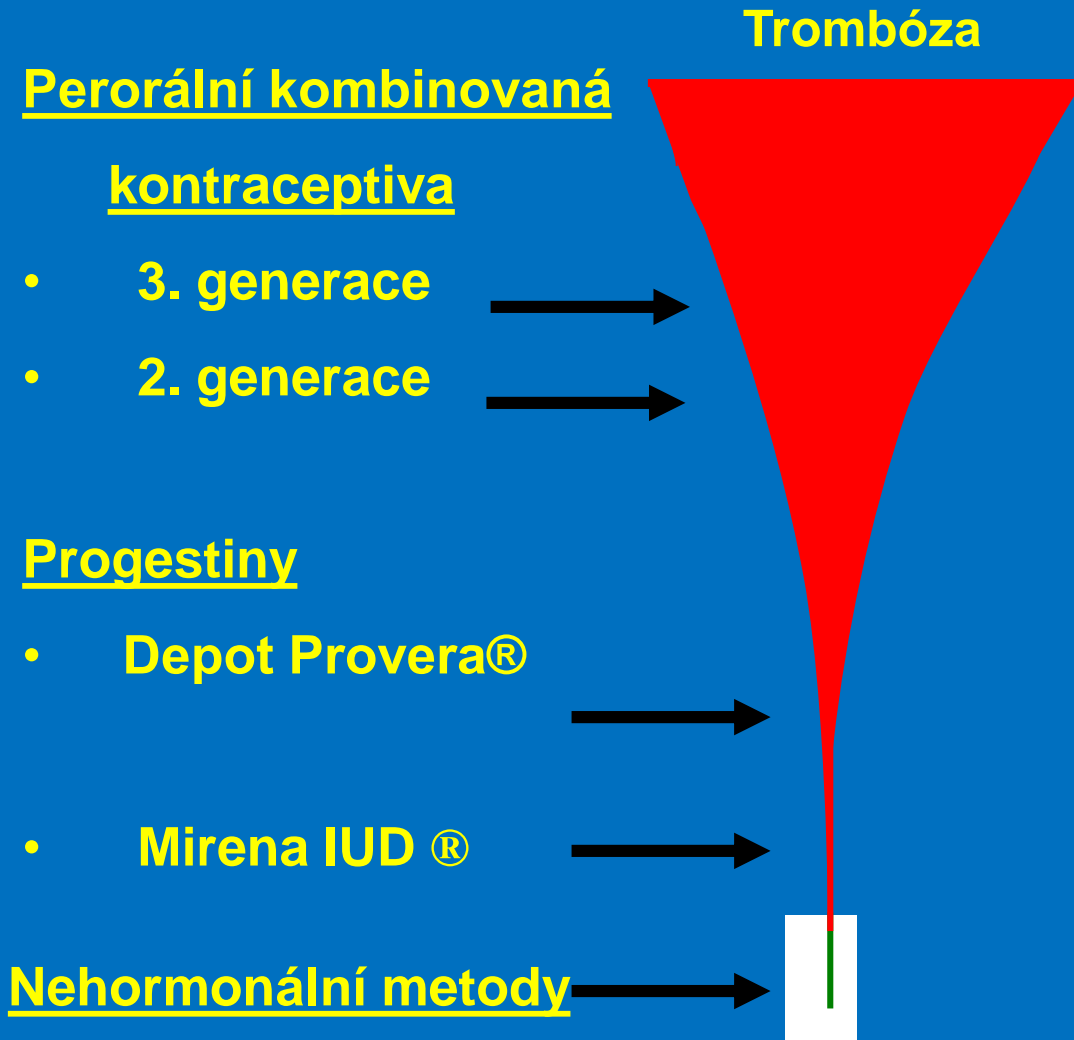
a) ve věku 16-24 let rel.riziko ŽT při O.C. 1.0-2.6,

b) **OC v kombinaci s mutací FV Leiden
však relativní riziko ŽT zvyšují 30x,**

c) progestiny 3.generace (desogestrel, gestogen, norgestimat) zvyšují riziko ŽT proti progestinům 2.generace 2x

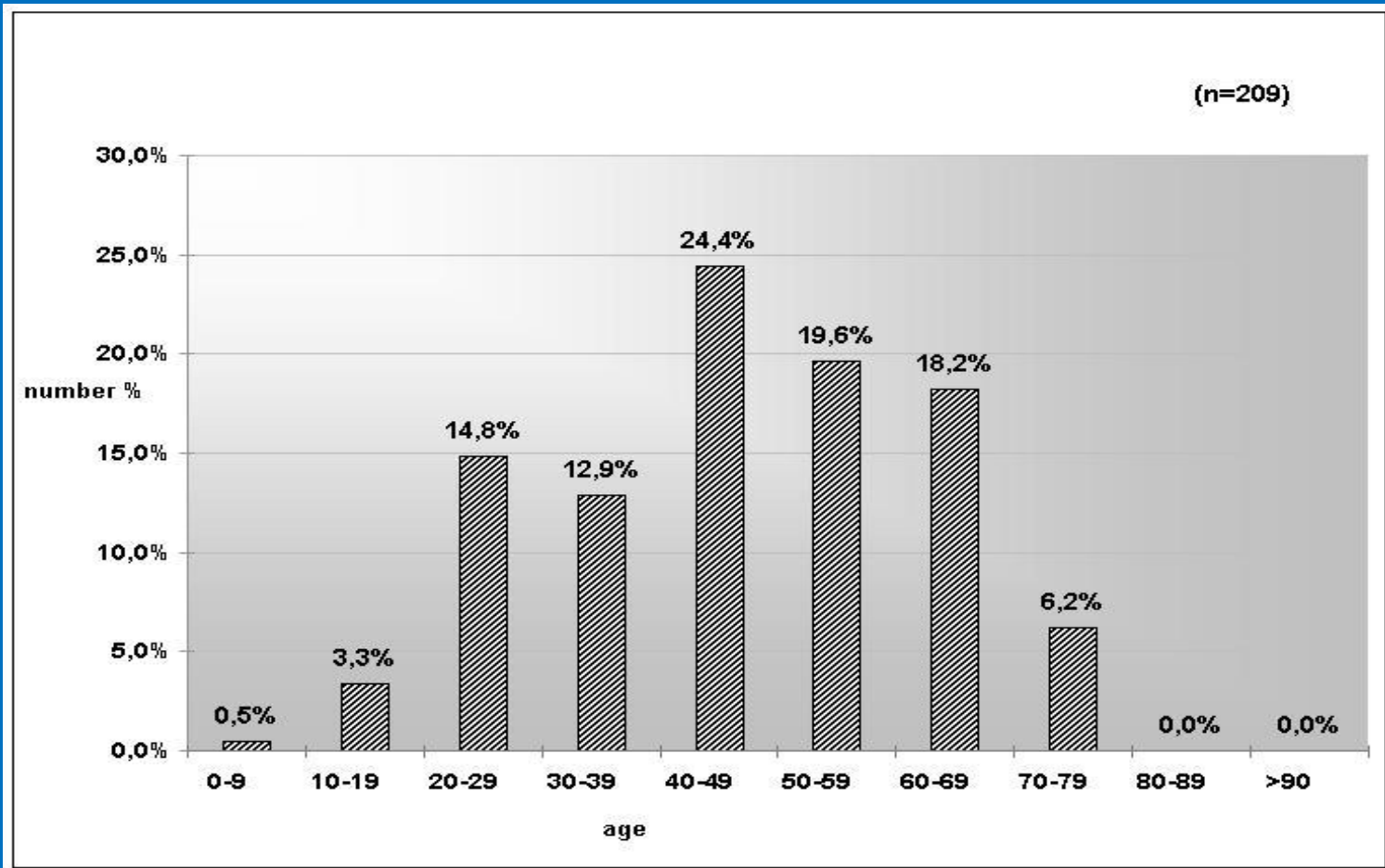
(Helmerhost F.M. et al., Thromb.Haemost.78,1997:327)

Kontracepce a výše rizika ŽT



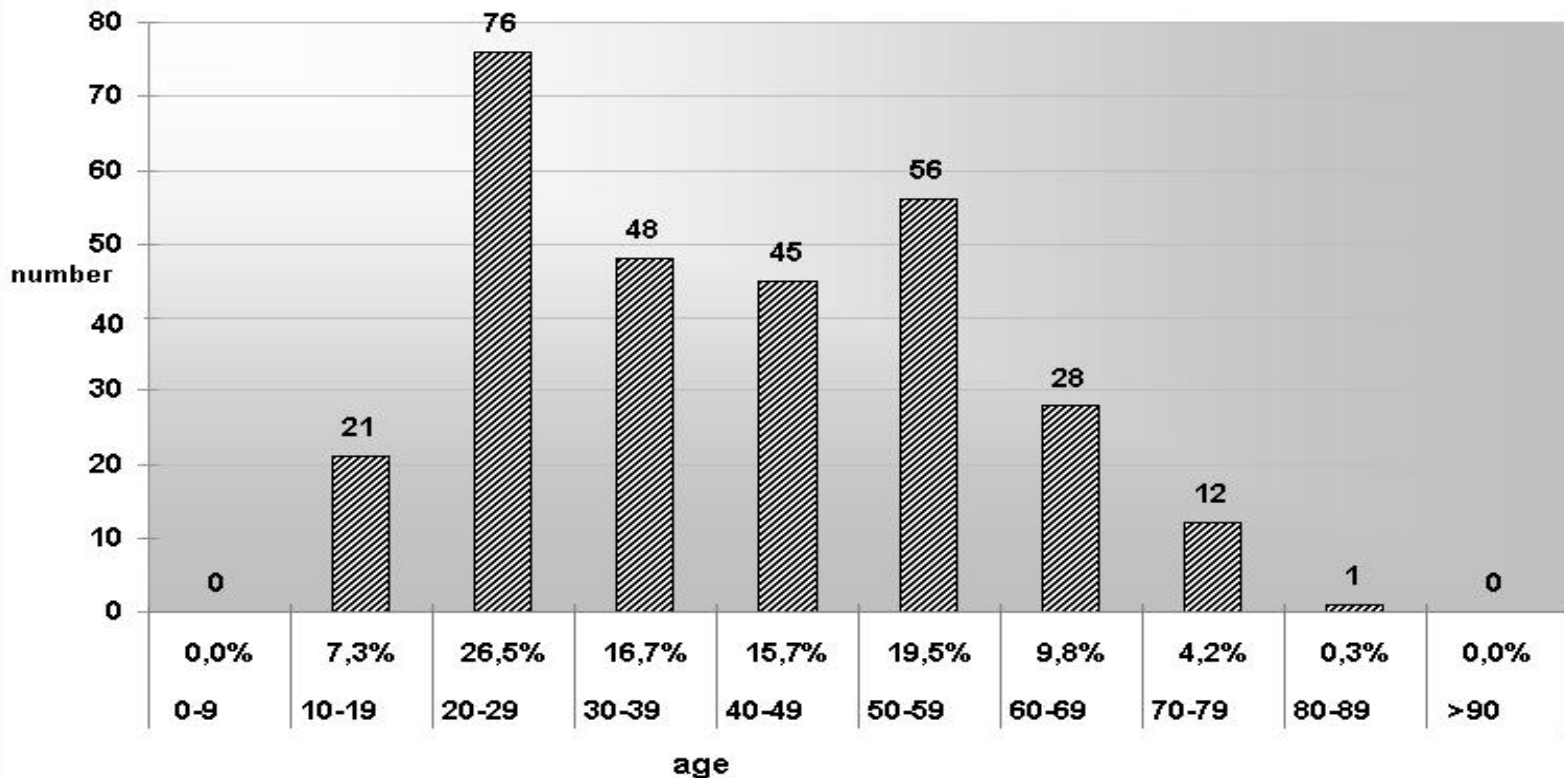
Detaily : www.fvleiden.org

Výskyt první ŽT u mužů s mutací faktor V Leiden



Výskyt první ŽT u žen s mutací faktor V Leiden

(n=287)



Konsensus ČSTH, ČAS,SLG,ČIS – doporučená genetická vyšetření u trombofilie (2010)

V praxi je z genetických testů zatím vhodné jen vyšetření FVL a FII 20210G >A.

Tato vyšetření mají být **indikována selektivně**:

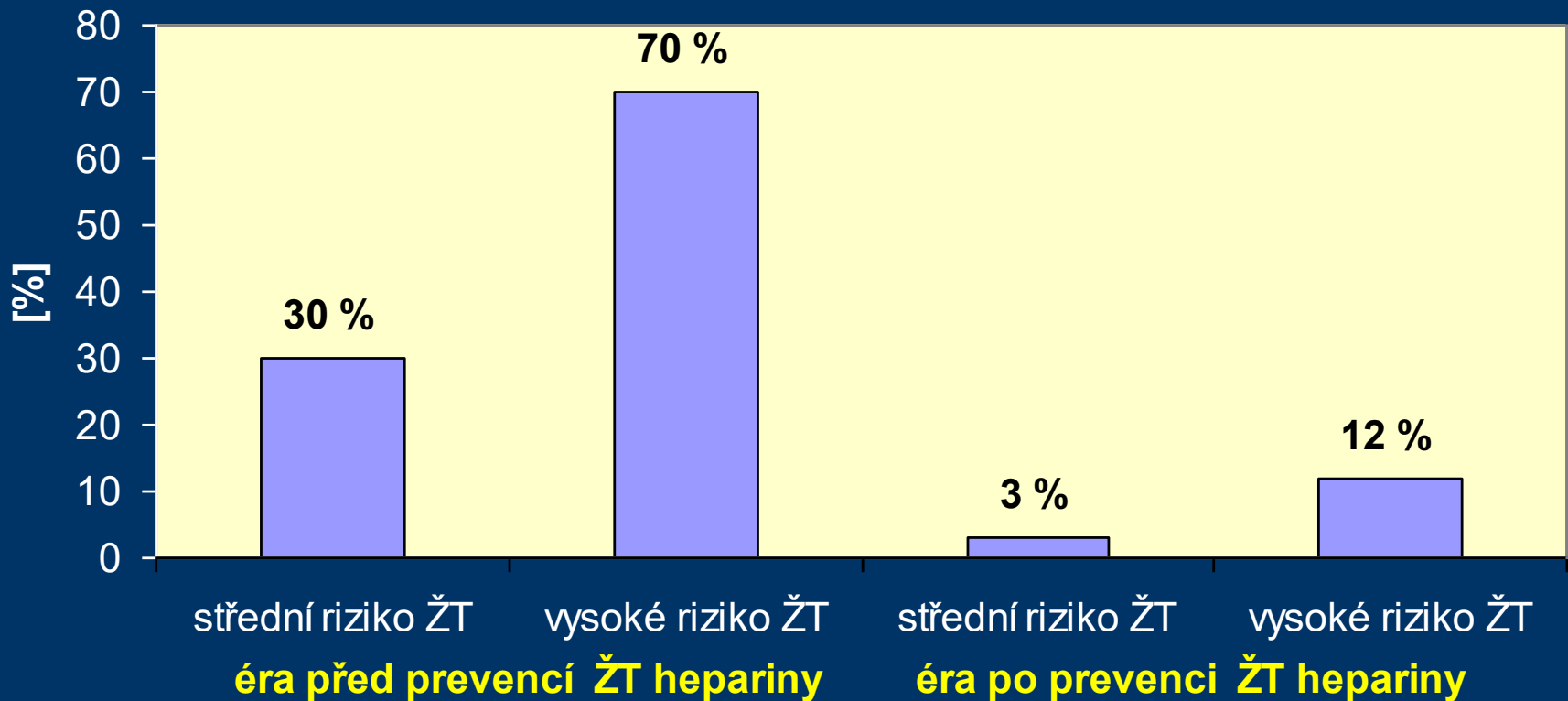
- **před zahájením OC** u žen s pozitivní OA, nebo RA TEN,
- u osob **po prodělané TEN**,
- **po opakovaných 3 potratech** v 1. trimestru gravidity, nebo u každé ztráty plodu po tomto období gravidity,
- **u těhotných žen s OA, nebo RA prodělané TEN**, nebo při těžkých formách preeklampsie, retardaci plodu a po abrupci placenty,
- z jiných indikací v TC.

V TC (ÚHKT) je ve zdůvodněných případech povoleno ještě vyšetření dalších polymorfismů

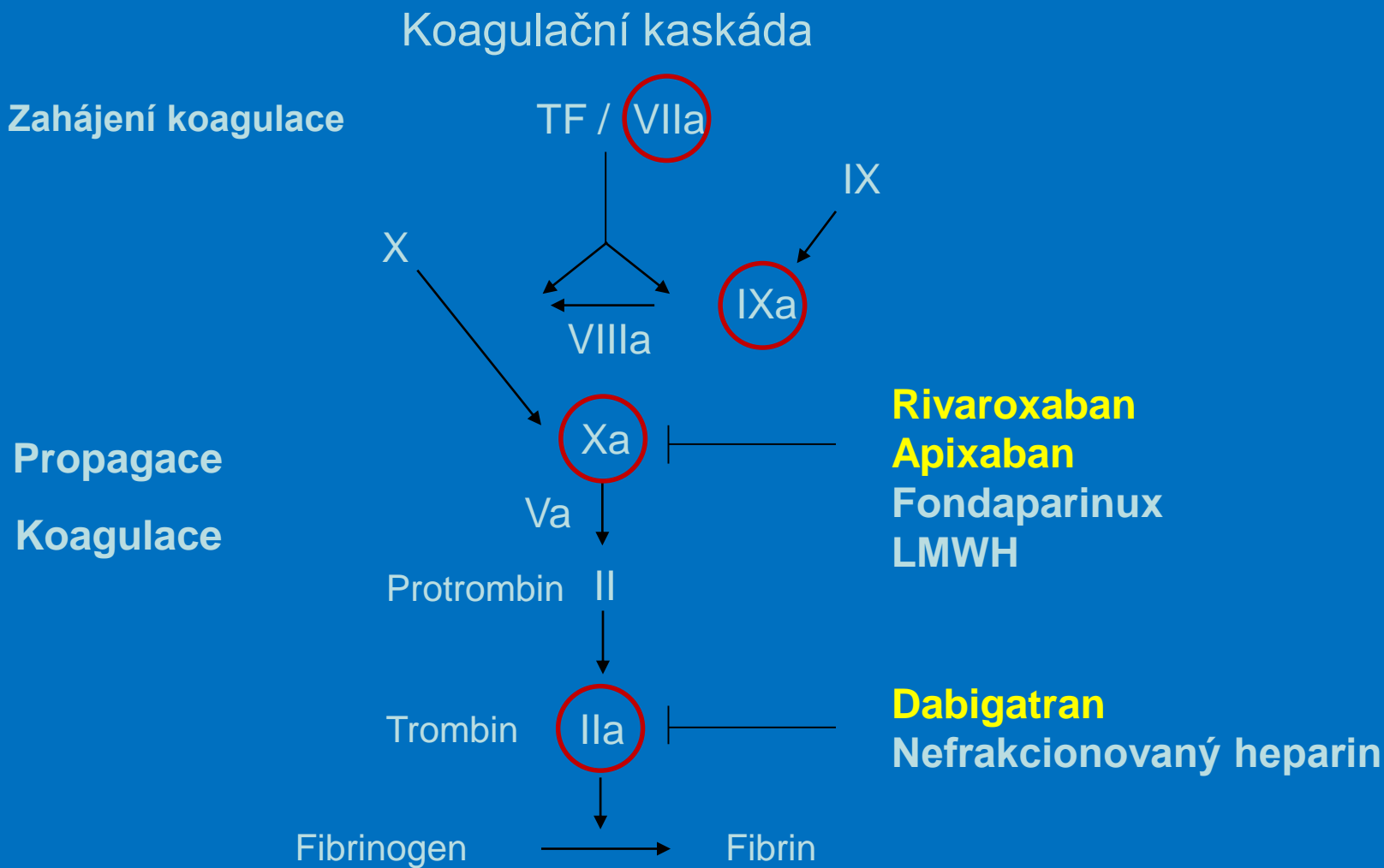
Testy na trombofilii

- KO + diff
- Koagulace : AT, PC, PS, APTT s, PT s, FVIII, Fbg, D-dimer
- Antifosfolipidový sy : ACLA , LA
- Genetické : FVL, mutace FII 20210G >A.
-

Úspěšná farmakologická prevence pooperačních ŽT – zahájená v 90.letech



Antikoagulancia, včetně NOAC a jejich zásah v koagulaci.



○ = inhibice warfarinem

Profylaxe a léčba ŽT s LMWH

- Profylaxe – dle výrobce
(clexane 40 mg /24 hod s.c.)
inhibice FXa 0,2 – 0,4 j/ml
- Terapie - clexane 1 mg /kg po 12 h s.c.
1,5 mg/ kg 24 h s.c.
inhibice F Xa 0,5 – 1,2 j/ml

Pozor ! Odběr za 3-4 hod po poslední s.c.
aplikaci

Riziko žilní trombózy - akutní interní onemocnění

≥ 3 body = zvážit indikaci
k profylaxi ŽT

•NYHA III- dušnost při malé
námaze NYHA IV- klidová dušnost

**Upraveno podle: 1. Geerts, ... the
Seventh ACCP Conference on
Antithrombotic and Thrombolytic
Therapy. Chest. 2004 Sep;126(3
Suppl):338S-400S.**

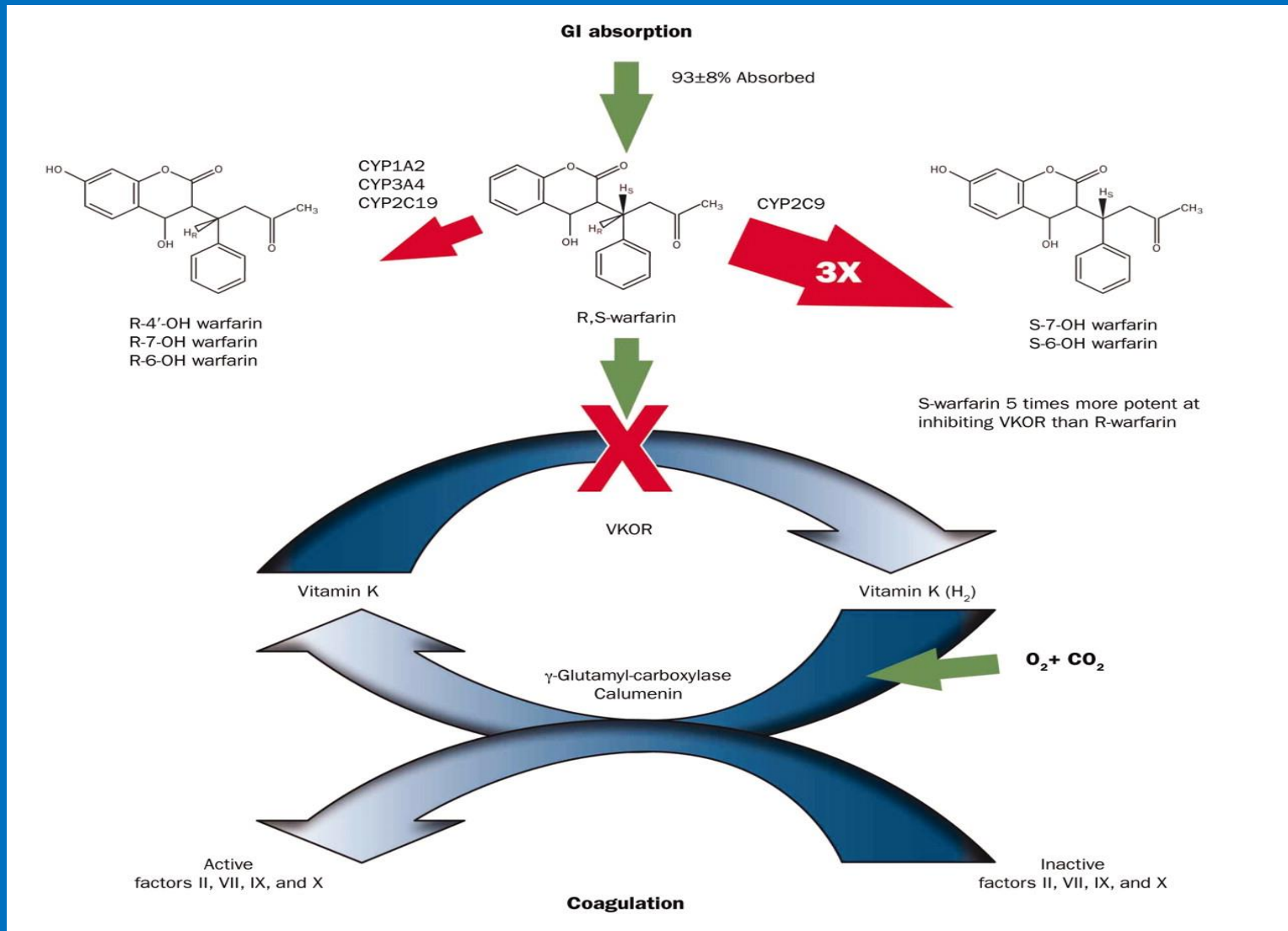
**2. Chopard, Identifying acutely ill
medical patients..., J Thromb
Haemost. 2006 Apr;4(4):915-6.**

onemocnění	body
srdeční selhání NYHA II-IV *	3
akutní respirační selhání (včetně pneumonie nebo dekompenzované exacerbace CHOPN)	3
ischemický iktus (< 1 měsíc)	2
infarkt myokardu (< 1 měsíc)	2
akutní infekční onemocnění (včetně sepse)	2
aktivní maligní onemocnění vyžadující léčbu (včetně centrálního žil. katétru)	2
nefrotický syndrom	2
prodělaná ŽT nebo PE v anamnése	2
známý hyperkoagulační stav (včetně dědičné trombofilie jako FVL, mutace FII a j.)	2
Nehybnost 3 dny ≥ (<30 min chůze/den)	1
věk >60 let	1
obezita (BMI>30)	1
chronická žilní insuficience	1
těhotenství	1
hormonální léčba (HRT, SERM, orální kontraceptiva)	1
dehydratace	1

Validovaný skórovací systém k výpočtu rizika pooperačního žilního tromboembolismu podle Capriniho

1 bod	2 body	3 body	5 bodů
věk 41-60	věk 61-74	věk ≥ 75	iktus (< 1 měsíc)
malá operace	artroskopická operace	OA prodělaná TEN	elektivní arthroplastika
BMI > 25kg/m ²	velká otevřená operace (> 45 min)	RA TEN	fraktura femuru, pánve, končetiny
otok dol. končetin	laparoskopická operace (> 45 min)	FV Leiden	akutní poranění míchy (< 1 měsíc)
žilní varixy	malignita	FII 20210A	
těhotenství, šestinedělí	imobilita > 3 dny	lupus antikoagulans	
OA nevysvětlitelných, opakovaných potratů	sádrová fixace	antikardiolipinové Ab	
orální kontracepce	centrální žilní přístup		
HRT			
seps (< 1 měsíc)			
závažné plicní onemocnění, včetně pneumonie (< 1 měsíc)			
plicní dysfunkce			
ak. infarkt myokardu			
městnavé srdeční selhání (< 1 měsíc)			
OA nespec. střev. zánětlivého onemocnění			
imobilita pro interní onemocnění			

Účinek warfarinu a úloha CYP 2C9 a VKOR.



Vliv CYP2C9 a VKORC1 na průměrnou denní dávku warfarinu dle genotypu - ČR

Senzitivita Warfarinu	kombinace genotypu		Prevalence v ČR (n 1448)	klinické doporučení dle Mayo clinic	průměrná denní dávka warfarinu v mg dle Mayo clinic
	VKORC 1	CYP2C9			
velmi vysoká	A/A	*1/*3,*2/*2,*2/*3,*3/*3	1,7%	snížit dávku + častěji INR	< 2,0 - 2,1
	G/A	*3/*3			
vysoká	A/A	*1/*2	3,0%	snížit dávku + častěji INR	2,6 - 3,5
	G/A	*2/*3			
	G/G	*3/*3			
střední	A/A	*1/*1	25,8%	snížit dávku + častěji INR	3,5 - 4,1
	G/A	*1/*2,*1/*3,*2/*2			
	G/G	*2/*3			
mírná	G/G	*1/*2,*1/*3,*2/*2	13,0%	častěji kontrola INR	5,3
normální	G/A	*1/*1	27,7%	běžná léčba dle SPC	5,6
Méně než normální	G/G	*1/*1	28,8%	zvýšit dávku + častěji INR	6,1 - > 7,0

Nová přímá perorální antikoagulancia – indikace a dávkování

	Přímý inhibitor trombinu	Přímé inhibitory Fxa		
	Pradaxa® (dabigatran etexilate)	Xarelto® (rivaroxaban)	Eliquis® (apixaban)	Lixiana® (edoxaban)
Prevence ischemického iktu při fibrilaci síní (FiS)	150 mg 2x denně; nebo 110 mg 2x denně u nemocných ve věku ≥ 80 let, s CrCl = 30-50 ml/min, nebo při současné léčbě verapamilem, nebo ve věku 75-80 při vyšším riziku krvácení* (včetně gastritidy, ezofagitidy a refluxu)	20 mg 1x denně; nebo 15 mg 1x denně při CrCl = 30-50 ml/min	5 mg 2x denně; 2,5 mg 2x denně za přítomnosti nejméně 2 rizikových faktorů z: věk ≥ 80 let, hmotnost ≤ 60 kg, nebo kreatinin v séru ≥ 1,5 mg/dl (133 μmol/l)	60 mg 1x denně; nebo 30 mg 1x denně u pacientů s 1 nebo více rizikovými faktory: CrCl = 15-50 ml/min, hmotnost ≤ 60 kg nebo souběžné užívání inhibitoru P-gp cyklosporinu, erythromycinu či ketakonazolu
Léčba HŽT a PE a prevence rekurence TEN	po nejméně 5denní léčbě s LMWH 150 mg 2x denně nebo 110 mg 2x denně u rizika krvácení* stejně jako při FiS	15 mg 2x denně 21 dní, poté 20 mg 1x denně v případě zvýšení rizika krvácení* 15 mg 1x denně	léčba TEN 10 mg 2x denně 7 dní, potom 5 mg 2x denně; dále je možná prevence rekurence TEN 2,5 mg 2x denně u nemocných léčených 6 měsíců 5 mg 2x denně	po nejméně 5denní léčbě s LMWH 60 mg 1x denně; nebo 30 mg 1x denně u pacientů s 1 nebo více rizikovými faktory: CrCl = 15-50 ml/min, hmotnost ≤ 60 kg nebo souběžné užívání inhibitoru P-gp cyklosporinu, erythromycinu či ketakonazolu