

# Apixaban ve srovnání s warfarinem v prevenci trombózy u trombotického antifosfolipidového syndromu

Woller SC, Stevens SM, Kaplan D, et al. Apixaban compared with warfarin to prevent thrombosis in thrombotic antiphospholipid syndrome: a randomized trial.

*Blood Adv* 2021 Oct 18;bloodadvances.2021005808. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005808. Online ahead of print.

U pacientů s antifosfolipidovým syndromem (APS) a prokázanou trombózou je indikována doživotní antikoagulační terapie. Standardně se používá warfarin, který ale nemá stoprocentní účinnost a sledování pacientů vyžaduje časté laboratorní odběry. Ve většině indikací je nyní warfarin nahrazován novými perorálními antikoagulancií (NOAC). V léčbě antifosfolipidového syndromu však jejich účinnost nebyla prokázána.

Plán komentované studie byl publikován již v roce 2016.<sup>1</sup> Pacienti byli identifikováni pomocí elektronického systému Intermountain Healthcare Center v Utahu, jednoho pacienta zařadila po modifikaci studie Ohio State University. Pacienti byli zařazováni od 23. února 2015 do 7. března 2019 a byli sledováni po dobu 13 měsíců. Plánováno bylo zařadit 100 pacientů ve větvi s apixabanem a 100 ve větvi s warfarinem.

Zařazovacím kritériem byla přítomnost APS a antikoagulační léčba minimálně šest měsíců v době zařazení. Antifosfolipidový syndrom byl označen jako definitivní, pokud pacienti měli dokumentovanou trombotickou příhodu a dokumentované antifosfolipidové protilátky nejméně dvakrát s odstupem nejméně 12 týdnů. Pravděpodobný antifosfolipidový syndrom zahrnoval trombotickou příhodu a protilátky vyšetřené pouze jednou. Historický antifosfolipidový syndrom byl definován jako léčba antikoagulancií na podkladě hlášené trombotické příhody a positivity protilátek, ale bez dostupného výsledku.

Vylučovací kritéria zahrnovala 1) antikoagulaci z jiného důvodu než APS, 2) duální antiagregaci nebo kyselinu acetylsalicylovou v dávce vyšší než 165 mg/den, 3) současné nebo plánované těhotenství, 4) předpokládanou délku života kratší než jeden rok, 5) hemoglobin < 8 g/l, trombocyty <  $50 \times 10^9/l$ , kreatinin > 2,5 mg dl (= 221  $\mu\text{mol/l}$ , přepočteno autorkou komentáře), celkový bilirubin vyšší než 1,5násobek horního limitu normy, 6) vznik trombózy při podávání warfarinu a mezinárodním normalizovaném poměru (INR)  $\geq 2,0$ .

Cílem studie bylo srovnat podávání apixabanu v dávce  $2 \times 2,5$  mg s dávkou warfarinu podávanou podle běžného klinického postupu. Studie byla otevřená, protože warfarin na rozdíl od apixabanu musel být laboratorně kontrolován a upravována dávka.

Po randomizaci měli pacienti kontrolu po 6 a 12 měsících. V měsíci 1, 3, 9 a 13 byli kontaktováni e-mailem nebo telefonicky a informace zaneseny do standardizovaného studijního dotazníku. Po ukončení ročního sledování byli pacienti převedeni zpět na léčbu warfarinem, pokud se na základě konzultace se svým lékařem nerozhodli pokračovat v užívání apixabanu.

Primárním klinickým výsledným ukazatelem byla kombinace trombózy (arteriální nebo venózní) a úmrtí z vaskulárních příčin. Primární bezpečnostní výsledný ukazatel představovalo závažné krvácení nebo nezávažné, ale klinicky významné krvácení.

Protokol byl modifikován poprvé po zařazení 25 pacientů, kdy v apixabanové větvi došlo ke třem cévním mozkovým příhodám. Tehdy bylo doporučeno zvýšit dávku apixabanu na  $2 \times 5$  mg u všech zařazených a v budoucnu zařazovaných pacientů. Za další tři měsíce bylo zařazeno dalších pět pacientů a došlo k dalším třem cévním mozkovým příhodám, opět v apixabanové větvi. Poté byli pacienti s anamnézou arteriální trombózy převedeni na warfarin. Dále byli zařazováni pouze pacienti bez anamnézy arteriální trombózy a všichni další kandidáti museli mít vyloučení předchozí cévní mozkovou příhodu pomocí magnetické rezonance.

**Výsledky:** Celkem bylo randomizováno 48 pacientů, 23 k podávání apixabanu a 25 k podávání warfarinu. Adherence k apixabanu byla 97,3 %. U pacientů na warfarinu byla doba v terapeutickém rozmezí 60 % ( $\pm 23,8$  %). V analýze intention-to-treat bylo zjištěno šest trombotických příhod (318/1 000 pacientoroků), ve všech případech se jednalo o cévní mozkové příhody v apixabanové větvi. Jedno závažné vaginální krvácení se vyskytlo ve warfarinové větvi (40 příhod na 1 000 pacientoroků).

V sekundární analýze (léčba podle protokolu) byly hodnoceny tři trombotické příhody při podávání dávky  $2 \times 2,5$  mg apixabanu (603/1 000 pacientoroků) a tři příhody při podávání dávky  $2 \times 5$  mg apixabanu (231 příhod/1 000 pacientoroků). Statistika pro závažná krvácení byla v této analýze stejná jako v primární analýze. Spokojenost pacientů s antikoagulací byla hodnocena standardizovanými dotazníky a byla od prvního měsíce soustavně vyšší u pacientů léčených apixabanem.

Studie byla ukončena předčasně po zařazení 48 pacientů pro nedostatečné zařazování pacientů a ztrátu financování.

## KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Věra Čertíková Chábová, Ph.D.

Antifosfolipidový syndrom nepředstavuje častou diagnózu, tím méně v ordinaci nefrologa. U nemocných s autoimunitními onemocněními, zejména s lupusem, se s ním však můžeme setkat. Podávání NOAC je nyní schváleno pojišťovnou i bez předchozí medikace warfarinem. Pro pacienty i lékaře jsou NOAC daleko komfortnější, protože nevyžadují časté laboratorní kontroly a nemají tolik lékových interakcí a dietní omezení. Pacienti jsou s nimi daleko více spokojeni, což bylo zjištěno i v komentované studii, a to přesto, že na rozdíl od warfarinu plná antikoagulace vyžaduje chronické dávkování  $2 \times$  denně. APS je kromě mechanických chlopenních náhrad v současnosti jedinou diagnózou, kde se podávání vysloveně nedoporučuje.

Komentovaná studie má více slabých stránek, než autoři v závěru uvádějí. Základní z nich je definice antifosfolipidového syndromu. Podle současných doporučení<sup>2</sup> by diagnózu APS splňovali pouze pacienti s definitivním APS podle definice autorů studie. V reálném životě se samozřejmě setkáme i s pacienty s méně přesně definovanými onemocněními. Pokud by ovšem velká část pacientů neměla APS, mohla by studie pro NOAC vyjít méně nepříznivě, nebo dokonce srovnatelně s warfarinem, což by potenciálně ohrozilo následně léčené pacienty.

Další slabou stránkou studie je sledování adherence. Pacienti užívající warfarin měli pouze 60 % celkového času účinnou koagulaci, zatímco pacienti léčení rivaroxabanem udávali 97,3% adherenci, která ovšem nebyla kontrolována laboratorně, ale pouze dotazníky. Není samozřejmě žádný důkaz o tom, že adherence byla nižší, ale toto číslo je tak vysoké, že vzbuzuje pochybnosti, zejména pokud se hodnotí doba užívání dlouhá

Limitací studie je malý počet zařazených pacientů, zásadní modifikace protokolu v průběhu studie a časné ukončení zařazování. Silnými stránkami jsou naopak randomizace a prospektivní uspořádání studie, zaslepené hodnocení výsledků (i když nebyla možná zaslepená medikace) a ukončené roční sledování u všech zařazených pacientů.

Autoři uzavírají, že počet příhod ve studii byl nízký na to, aby bylo možné dělat definitivní závěry. Výsledky jsou však konzistentní s ostatními podobnými studiemi u APS, a apixaban tedy není vhodnou substitucí warfarinu u pacientů s APS.

jeden rok. Vynechání NOAC je vzhledem k jejich krátkému poločasů pravděpodobně rizikovější.

Už dva měsíce před komentovanou studií byl publikován přehled dosavadních výsledků studií s NOAC u APS a srovnání dostupných doporučení.<sup>3</sup> Z něho vyplývá, že pacienti s antifosfolipidovým syndromem měli být léčeni pouze antagonisty vitamínu K, pokud mají v anamnéze arteriální trombotickou příhodu (ischemickou CMP, infarkt myokardu nebo systémovou embolizaci) bez ohledu na to, zda mají pozitivní pouze jeden, dva, nebo tři druhy protilátek. Pacienti s trojnásobnou pozitivitou protilátek (lupus antikoagulans, antikardiolipinové protilátky a protilátky proti  $\beta_2$ -glykoproteinu I) a s jakoukoliv trombotickou příhodou by měli být léčeni stejně. U pacientů s venózní trombotickou příhodou v anamnéze a pouze s jedním nebo dvěma druhy protilátek zůstává warfarin stále první volbou. NOAC je možné zvážit u pacientů, kteří je již užívají a mají stabilní antikoagulaci, nejsou ochotni nebo nemohou podstupovat monitoraci INR, mají kontraindikaci warfarinu nebo při jeho užívání měli závažné nežádoucí příhody. Některá doporučení sem zahrnují i pacienty s nízkou adherencí k léčbě warfarinem. Jak bylo ale zmíněno výše, non-adherence k NOAC může být ještě větším rizikem.

Jak vyplývá z dosavadních informací, nahrazení warfarinu NOAC u pacientů s APS vystavuje tyto nemocné velkému riziku. Při stejné frekvenci trombóz jako ve zmíněné studii by z každého tisíce léčených pacientů téměř čtvrtina utrpěla během roku závažnou trombotickou příhodu i při dávce apixabanu  $2 \times 5$  mg. Přestože nejsou k dispozici dostatečně kvalitní studie zejména pro venózní trombózy, je potřeba se podávání NOAC u pacientů s APS vyhnout.

## LITERATURA

1. Woller SC, Stevens SM, Kaplan DA, et al. Apixaban for the Secondary Prevention of Thrombosis Among Patients With Antiphospholipid Syndrome: Study Rationale and Design (ASTRO-APS). Clin Appl Thromb Hemost 2016;22:239–247.
2. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006;4:295–306.
3. Pastori D, Menichelli D, Cammisotto V, Pignatelli P. Use of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Antiphospholipid Syndrome: A Systematic Review and Comparison of the International Guidelines. Front Cardiovasc Med 2021;8:715878.