

testu (TGT), tj. laboratorního testu, hodnotícího individuální potenciál pro generaci trombinu (výsledek testu koreluje s hyper- nebo hypokoagulačním stavem) (5). Během 210 dnů sledování nedošlo ve studii k žádné trombotické komplikaci (6).

- Studie TRAPS byla otevřená randomizovaná studie, srovnávající účinnost a bezpečnost rivaroxabanu oproti warfarinu u pacientů s APS s nejrizikovějším APA profilem, resp. s trojitou pozitivitou (jak LA, tak i ACA a antibeta2-GPI ve stejném isotypu). Studie byla po zařazení 120 pacientů (méně než třetiny původně plánovaného počtu) předčasně ukončena vzhledem k vysokému výskytu trombotických komplikací v rivaroxabanové větvi (12% oproti 3% u warfarinizovaných), zároveň byl i vyšší výskyt závažného krvácení po rivaroxabanu (7% oproti 3% u warfarinizovaných). Všechny trombotické příhody byly arteriální (7).

Po ukončení studie TRAPS byli zúčastnění pacienti dále sledováni po dobu 2 let, přičemž byl hodnocen složený výstup – TEN, závažné krvácení či úmrtí z vaskulárních příčin. Pět nemocných bylo ztraceno ze sledování. Všem pacientům bylo doporučeno změnit antikoagulační léčbu na warfarin. Šest z nich však preferovalo DOAC (buď pokračování v léčbě rivaroxabanem, nebo změnu na jiné DOAC). Během 2 let sledování došlo k tromboembolickým příhodám u 2 nemocných na DOAC (33,3%), z nich 1 užíval rivaroxaban a 1 dabigatran. U léčených warfarinem se vyskytla příhoda hodnocená jako složený výstup v 6 případech, z toho ve 3 případech se jednalo o tromboembolické příhody. Poměr rizik (hazard ratio, HR) pro trombózu byl tedy 13,3 (95% interval spolehlivosti, CI 2,2–79,9, P = 0,005) při srovnání DOAC proti warfarinu (8).

- Studie EUDRA-2010-019764-36 srovnávala rivaroxaban s acenokumarolem u 190 pacientů s APS. V rivaroxabanové skupině byl výskyt trombotických příhod 12,6% (10 tepenných trombóz, 1 žilní a 1 případ

katastrofického APS s arteriální i žilní trombózou), ve skupině s acenokumarolem 6,3% (3 tepenné a 3 žilní) (9).

- Dodatečná (post-hoc) analýza studií RE-COVER, RE-COVER II a RE-MEDY (dvojitě slepé randomizované kontrolované studie srovnávající dabigatran s VKA v léčbě a extendované sekundární tromboprolaxi u žilní TEN) se zaměřila selektivně na pacienty s trombofilií v těchto studiích a v rámci těchto i na porovnání dabigatranu a VKA u pacientů s APS (71 z nich bylo léčeno dabigatranem a 80 VKA). Ve skupině dabigatranové došlo ke 3 příhodám žilní TEN (4,2%), u léčených VKA ke 4 příhodám (5%) (10). Limitací této analýzy však bylo, že diagnóza APS byla stanovena pouze jedním pozitivním výsledkem testu na ACA či LA, což nespĺňuje doporučená diagnostická kritéria.

Zajímavé jsou výsledky nedávné metaanalýzy uvedených čtyř randomizovaných kontrolovaných studií. V té nebyl celkový počet trombotických příhod signifikantně zvýšen po DOAC ve srovnání s VKA (poměr šancí – odds ratio, OR 2,22; 95% CI 0,58–8,43). Při separátním hodnocení rizika arteriální trombózy pak bylo potvrzeno významné zvýšení rizika arteriální trombózy pro DOAC oproti VKA (OR 5,17; 95% CI 1,57–17,04). Výskyt tepenné trombózy po DOAC byl zvýšen zejména u nemocných s pozitivní anamnézou již prodělané arteriální trombózy. Riziko žilní TEN po DOAC a VKA se však nelišilo (OR 0,69; 95% CI 0,23–2,06). Rovněž nebyl rozdíl co do rizika krvácení (11).

Příčina vyššího rizika arteriálních trombóz u APS může spočívat v právě v cíleném účinku DOAC, resp. selektivní inhibici pouze jednoho koagulačního faktoru. U vysoce rizikového APS totiž může být výhodou širší působení warfarinu na více místech koagulační kaskády. Další hypotézou je nedostatečná hladina DOAC (dostačující sice v prevenci žilní trombózy, nikoli však v prevenci trombózy arteriální) (11, 12).

Jednoznačně tedy platí, že rivaroxaban (a nejspíše i ostatní DOAC) nemá být pou-

žíván u pacientů s vysoce rizikovým APS, zejména s rizikem arteriálních příhod či s anamnézou prodělané arteriální trombózy. Nemáme však zatím data o účinnosti DOAC u nově diagnostikovaného APS, u APS s nízkým rizikovým APA profilem, nemáme zatím ani mnoho informací o ostatních DOAC u APS. S ohledem na heterogenní povahu laboratorních i klinických projevů APS někteří autoři nadále doporučují spíše individuální volbu antitrombotické léčby, s edukací pacienta a jeho zapojením do rozhodování. Lze se držet následujících zásad:

- Rutinní testování APA u neselektovaných pacientů s tromboembolickou příhodou (s myšlenkou ovlivnění volby antikoagulační dle výsledku) není indikováno.
- U pacientů s arteriální trombózou a APS je doporučen warfarin, event. v kombinaci s ASA (viz doporučení EULAR) (4).
- U pacientů s žilní TEN a diagnostikovaným APS by měl být preferován warfarin
- U pacientů s APS, kteří jsou již více let léčeni DOAC bez komplikací, je vhodné prodiskutovat s nemocným eventuální změnu na warfarin a zapojit jej do rozhodování.
- DOAC lze zvážit u pacientů s APS a žilní TEN, pokud se u nich nedaří dosáhnout či udržovat účinné INR i přes dobrou adheřenci či pokud mají alergii či intoleranci VKA. Nízká adheřence k warfarinu však nemůže být důvodem k převodu na DOAC (12, 13).

Závěr

APS je autoimunitně podmíněný získaný trombofilní stav. Klinicky se manifestuje zejména trombotickými projevy a komplikacemi gravidity. Antitrombotická léčba u APS má svá specifika, lékem volby je obvykle warfarin s cílovým INR 2–3. Použití DOAC je u pacientů s vysoce rizikovým profilem APA spojeno se zvýšeným rizikem recidivy trombózy, a to zejména trombózy arteriální. DOAC přichází potenciálně v úvahu u pacientů s žilní TEN a s méně rizikovým APA profilem, to však musí být ověřeno v dalších kvalitních klinických studiích.

LITERATURA

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria

for definite antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2006;4:295–306.

2. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(21):2010–2021.