

# Antitrombotikus kezelés szívamyloidosis esetén

Révész Katalin<sup>1</sup>, Apor Astrid<sup>2</sup>, Nagy Daniella<sup>1</sup>, Pozsonyi Zoltán<sup>1</sup>



A szerző  
video-összefoglalója

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Budapest

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Révész Katalin, 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46. E-mail: reveszkati@gmail.com

A szisztémás amyloidosis ritka, progresszív, infiltratív betegség. Szívet is érintő formáit az immunglobulin könnyűláncoknak vagy a transtiretin fehérjének a mutáns vagy a vad típusú formájának a lerakódása okozza. Napjainkban incidenciája nő, az új terápiás lehetőségeknek hála a túlélés javul. A betegek kardiológiai gondozása számos speciális kérdést vet fel. A tromboembóliás szövődmények és a szívüregi thrombusok gyakorisága miatt minden pitvarfibrilláló betegnek antikoaguláns kezelést kell kapnia. Válogatott esetben sinusritmus esetén is szóba jön az alvadásgátló-terápia. Ugyanakkor a betegségre a fokozott vérzéshajlam is jellemző. Specifikus ajánlások híján terápiás döntésünket egyénre szabottan, a körülmények gondos mérlegelésével kell meghoznunk. Az antitrombotikus kezelés módja egyaránt lehet K-vitamin-antagonista vagy direkt hatású orális antikoaguláns terápia.

**Kulcsszavak:** szívamyloidosis, tromboembólia, szívüregi thrombus, vérzés, antikoaguláns kezelés

## Antithrombotic treatment in cardiac amyloidosis

Systemic amyloidosis is a rare, progressive, infiltrative disease caused by amyloid fibril deposits. Cardiac involvement is present in immunoglobulin light chain and variant or wild-type transthyretin amyloidosis. In recent years, incidence has been increasing, and survival has been improving due to new therapeutic options. Patient management is challenging and needs special considerations. Due to high thromboembolic risk and frequently observed intracardiac thrombi, all patients with atrial fibrillation need anticoagulant therapy. Antithrombotic treatment should also be considered in selected cases in sinus rhythm. On the other hand, bleeding risk is also increased. Due to lack of specific guidelines, physicians should base their therapeutic decision-making on individualized assessment of thrombotic and haemorrhagic risks. Both vitamin K antagonists and direct oral anticoagulants are acceptable alternatives of antithrombotic treatment.

**Keywords:** cardiac amyloidosis, thromboembolism, intracardiac thrombus, bleeding, anticoagulant therapy

## Bevezetés

A szisztémás amyloidosis ritka, progresszív, infiltratív betegség. A szervezetben jelen lévő amiloidogén fehérjék adott körülmények között egymással összecsapóznak, ún.  $\beta$ -redő struktúrát vesznek fel, majd az így létrejött vízben oldhatatlan amiloid fibrillumok a sejt közötti teret beszűrve az érintett szervek károsodásához vezetnek. A szívet is érintő formák túlnyomó többsége két fehérje lerakódására vezethető vissza: könnyű-

lánc-amyloidosis (AL) esetén az excesszív mennyiségű monoklonális immunglobulin-könnyűlánc, míg transtiretin-amyloidosis (ATTR) esetén a transtiretin fehérjének a mutáns (ATTRv) vagy a vad típusú (ATTRwt) formája rakódik le (1).

Az elmúlt években a képalkotó módszerek fejlődésének, a noninvaszív diagnosztika lehetőségének és a diagnosztikus éberség növekedésének köszönhetően a ritka betegségként számon tartott szívamyloidosis, elsősorban az ATTR incidenciája rohamosan nő. Úgy tú-

nik, az ATTR jóval gyakoribb betegség, mint korábban hittük. Becslések szerint jelenleg is jelentős mértékben aluldiagnosztizált, valódi prevalenciáját megbecsülni is lehetetlen. Az elmúlt években a terápiás lehetőségek is fejlődtek, jelenleg a szívamyloidosis minden formája célszerűen kezelhető (1).

Saját tapasztalataink is a fenti tendenciákat mutatják. 2016-ban a Cardiologia Hungarica hasábjain számoltunk be a szívamyloidosis ellátásában szerzett első tapasztalatainkról: a 2009–2015 közötti időszakban 20 beteget (18 AL, 2 ATTRv) kezeltünk a fenti diagnózissal (2). Ebben az időszakban a betegek későn, már előrehaladott szívelégtelenség mellett jutottak diagnózishoz, és a betegek fele a diagnózist követően 110 napon belül meghalt. Azóta a betegséggel klinikánkon is egyre gyakrabban találkozunk: idén áprilisig 104 szívamyloidosisos diagnosztizált beteget láttunk el (71 AL, 19 ATTRwt, 13 ATTRv, valamint 1 familiáris mediterrán lázban szenvedő betegnél AA-típusú amyloidosist találtunk). Az összegyűjtött betegadatokból írt friss közleményünk ebben a lapszámban jelenik meg (*Nagy Daniella és munkatársai*). A diagnózist eltelő idő mediánja a korábbi közlemény idején 180 nap volt, ami mostanra 86 napra mérséklődött. Míg korábban a betegek 85%-a NYHA III–IV. stádiumban volt a betegség felismerésekor, azóta ez az arány 55%-ra csökkent. A korai diagnózis a terápia sikerének a kulcsa, hiszen előrehaladott állapotban a gyógyszerek hatékonysága már igen csekély.

A betegség változatos szervi érintettséggel és klinikai megjelenéssel jár. AL háttérben a plazmasejtek klonális megbetegedése, sokszor myeloma multiplex (MM) áll. Ebben a kórképben gyakori a nephrosis-szindrómát és gyorsan progrediáló veseelégtelenséget okozó veseérintettség, de a kóros szerkezetű fehérje szinte minden szövetben kimutatható. Mind AL, mind ATTRv esetén gyakori a perifériás és az autonóm idegrendszer, valamint a gyomor-bélrendszer érintettsége. A kiserek falát beszűrő amiloid az erek fragilitásához, szövetközi bevérzésekhez vezet. ATTRwt esetén, ahol időskorban a normális szerkezetű transztiretin ismeretlen okból amiloidként lerakódik, a szinoviális membrán érintettsége gyakran kéztőalagút-szindrómát, bicepszín-szakadást okoz. Mindhárom kórképben gyakori a szív érintettsége, ami a legjelentősebb prognosztikai faktor szisztémás amyloidosis esetén (3, 4).

A myocardiumban lerakódó amiloid klinikailag leggyakrabban szívelégtelenség képében mutatkozik meg, a legjellemzőbb echokardiográfiás leletek a balkamra-hipertrófia és a súlyos diasztolés funkciózavar (5). A betegség azonban minden kardiális struktúrát érint: a fibrillumok beszűrnek a pitvarok falát, az ingerületvezető rendszert, a billentyűket, az endocardiumot. A betegségre jellemzőek a ritmus- és vezetési zavarok. Szintén gyakori a „low-flow low-grade” aortabillentyű-stenosis egyidejű jelenléte: saját betegeink 9%-ánál találtunk közepes vagy súlyos fokú aortabillentyű-stenosis (6).

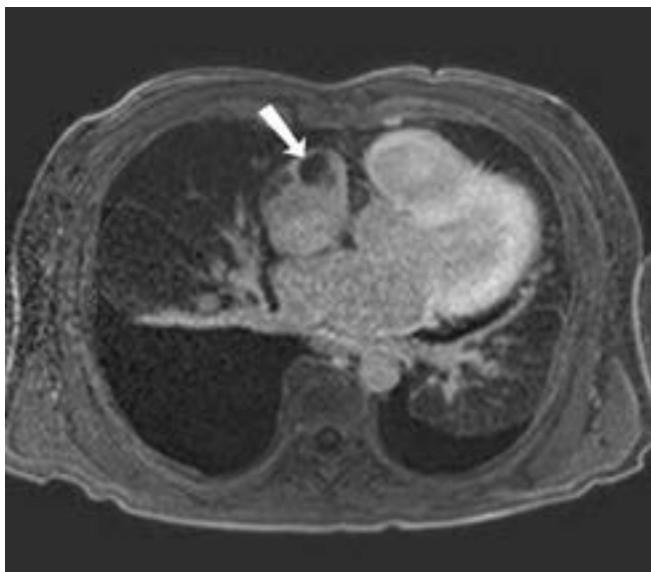
A pitvari myopathia, a pitvarfibrilláció (PF), az endo-thel károsító amiloiddepozitumok együttesen tehetősek felelőssé a tromboembóliás (TE) szövődményekért (7). MM-ben a trombózishajlamot tovább fokozza a malignus hematológiai alapbetegség, a nephrosis-szindróma, az immunmoduláns terápia és az immobilizáció. Másrészt viszont amyloidosisban a sérülékeny érfalak és a jelenlévő coagulopathia miatt a vérzeshajlam is fokozott. A TE-s és vérzési rizikó felmérése, a szövődmények megelőzése és kezelése összetett, nehéz feladat, ami mindezzel egyidőben csekély hangsúlyt kapott. Jelen közleményben szeretnénk összefoglalni a témában elérhető irodalmi adatokat és áttekinteni a betegek antitrombotikus kezelésének főbb szempontjait.

### Tromboembóliás események gyakorisága szívamyloidosisban

Szívamyloidosisban az artériás TE prevalenciája a különböző vizsgálatok szerint 6-16% között mozog, a betegség első manifesztációja is lehet (8–10). A vizsgálatok többsége kimutatta a PF szerepét, azonban sinusritmus (SR) mellett is gyakoriak a TE-s események. Az orális antikoaguláns (OAC) kezelés a rizikót egyértelműen mérsékli, de PF mellett nem biztosít teljes védelmet. Az események előrejelzésében a CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score alkalmazhatósága kérdéses ebben a betegcsoportban (9, 10).

*Vilches és munkatársai* idén közölték a legtöbb beteg felölő vizsgálatot eddig a témában: multicentrikus retrospektív vizsgálatuk során 1191 ATTR (201 ATTRv, 990 ATTRwt) cardiomyopathiában szenvedő beteg adatait elemezték (10). Az éves TE-kockázat a teljes betegpopulációban 1,64%-nak adódott. SR esetén, ha a beteg bármely okból OAC-kezelést kapott, nem fordult elő TE. Ezzel szemben a nem antikoagulált SR-ben lévő betegek között az éves incidenciája 1,3% volt, ami meghaladja a nem-valvuláris PF-ben szenvedő, 1 pontos CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score-ral bíró betegek éves embóliás rizikóját (0,9%) (11). PF esetén az embóliás események éves incidenciája 1,7% volt OAC-terápiát kapó betegek között, illetve 4,8% OAC-kezelés nélkül. Utóbbi betegcsoportban a szövődemény gyakoribbnak bizonyult, mint az ismerten magas TE-s kockázattal járó hipertrófiás cardiomyopathiában (évente 3,75 esemény 100 betegre vetítve) (12), és hasonló embóliás rizikót jelent, mint a 3 pontos CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score nem-valvuláris PF-ben (4,6%) (11).

Egyes vizsgálatok szerint a betegek harmadánál szívüregi thrombus mutatható ki, ami különösen gyakori AL szubtypus esetén (13, 14). Egy friss, 324 beteg MR-vizsgálatát elemző közlemény az intrakardiális thrombus prevalenciáját 6,2%-nak találta (15). PF esetén véralvadásgátló-kezelés ellenére a betegek 13,1%-ánál mutatott ki vérrögöt a szívben, miközben a PF miatt antikoagulált – nem amyloidosisos – betegpopulációban ez az



**1. ÁBRA.** Myeloma multiplexben és szívérintettséggel, szívelégtelenséggel járó szisztémás könnyűlánc-amyloidosisban szenvedő beteg késői kontrasztanyag-halmozásos szív MR-felvétele (Dr. Vágó Hajnalka felvétele, Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika anyaga). Transversalis metszet a jobb pitvar szintjében: a bal és a jobb kamra falában késői típusú, diffúz kontrasztanyag-halmozás, a jobb pitvar üregében thrombus (nyíl), valamint perikardiális és kétoldali mellkasi folyadékgyülem látható. A beteg a körlefolrás során végig sinusritmusban volt, pitvarfibrillációt nem tudtunk kimutatni.

érték 3% alatt van (16). AL-ben SR mellett is 4,5%-ban fordult elő intrakardiális thrombus (1. ábra).

Szívamyloidosisban a gyakori TE több tényezőre vezethető vissza: a PF, a szívelégtelenség, az SR ellenére gyakran elégtelen pitvari kontrakció, az endocardiumban lerakódó amiloid trombogén hatása és extrakardiális okok egyaránt szerepet játszanak.

### Pitvarfibrilláció szívamyloidosisban

Irodalmi adatok szerint szívamyloidosisban a betegek 20-75%-ánál jelentkezik PF. A ritmuszavar leggyakoribb ATTRwt esetén, ahol 40-85%-os valószínűséggel megjelenik (17–19). A klinikánkon gondozott szívamyloidosisos betegek körében AL-ben 17% (20), ATTRv-ben 31%, ATTRwt-ben 42% (nem közölt adatok) a pitvarfibrilláló betegek aránya.

A Mayo Klinika regisztere szerint a PF miatt tervezett elektromos kardioverzió (ECV) előtt végzett transoesophagealis echokardiográfia (TEE) során a szívamyloidosisos betegek 28%-ában bal pitvari vagy fülcsethrombust találtak (21). Eredményeik alapján szívamyloidosis esetén ECV előtt mindig szükséges a bal pitvari fülcsethrombus kizárása, terápiásan antikoagulált beteg vagy új keletű ritmuszavar esetében is (1).

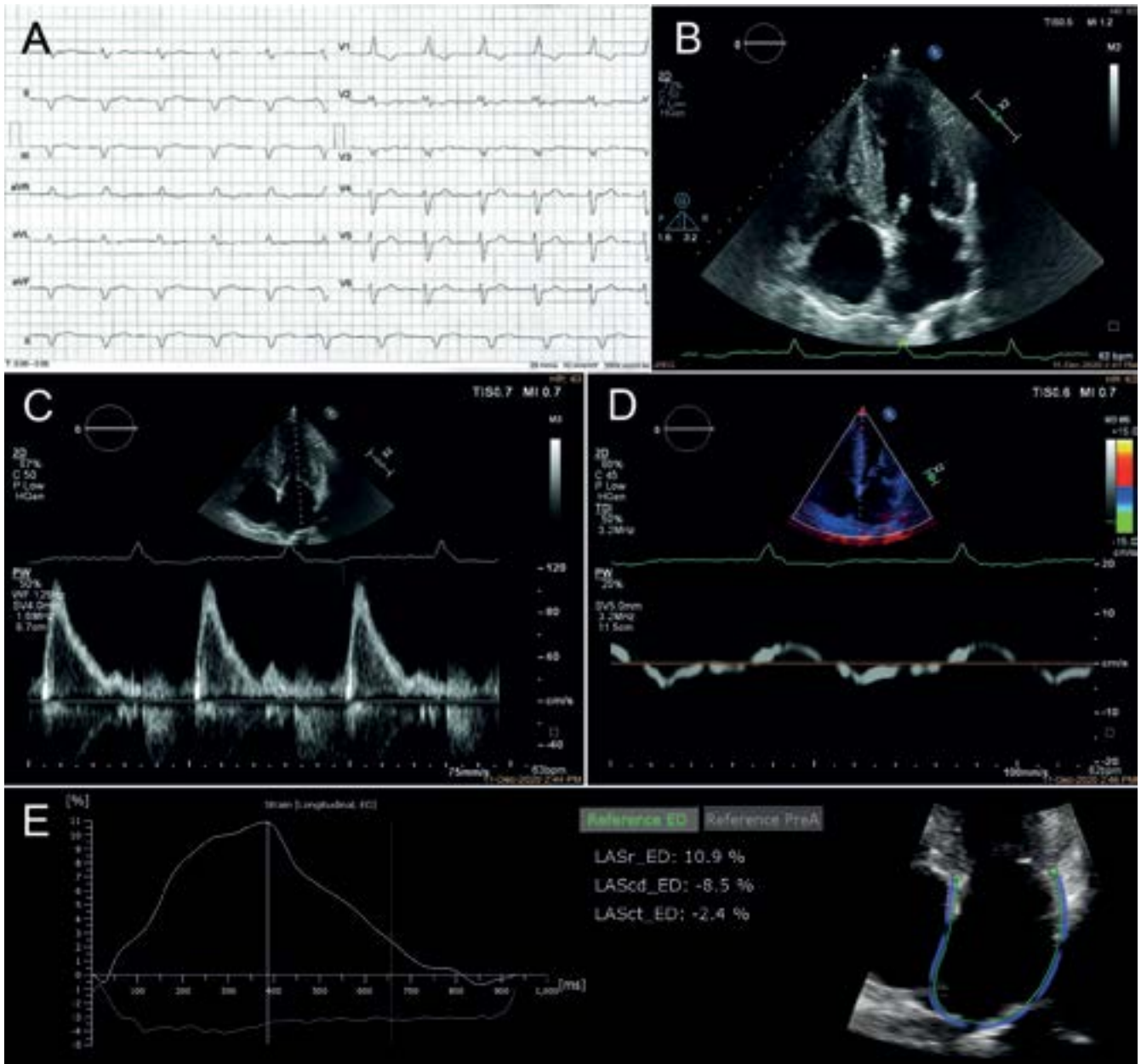
### Pitvari diszfunkció

A pitvarok működését a kamrai diasztolés funkciózavar mellett a pitvarfal és a pitvari ingerületvezető rendszer (Bachmann-nyaláb) amiloid-infiltrációja, valamint AL-amyloidosisban az immunglobulin könnyűláncok direkt citotoxikus hatása is rontja (5). Még SR mellett is sok esetben gyér pitvari kontrakció mutatható ki, ami a pitvarok lassú ürülését, a vér pangását eredményezi. Egy egészen friss, majd' ezer beteg pitvari strain-analízisét feldolgozó vizsgálat szerint a betegek ötödében pedig „pitvari elektromechanikus disszociáció” igazolható: a pitvari összehúzódás az EKG-n megjelenő P-hullám ellenére hiányzik (22).

EKG-n lapos, elnyújtott P-hullámok hívhatják fel a figyelmünket a sérült pitvari működésre (2. A ábra). A hagyományos echokardiográfia során a pitvarok méretének növekedését gyakran látjuk (2. B ábra). A mitralis beáramlási görbe indirekt módon utal a bal pitvari működésre. A 2 feletti E/A arány mutatja a restriktív bal kamrai telődést, azonban normális decelerációs idő mellett az igen alacsony, esetleg hiányzó A-hullám a pitvari kontrakció elégtelenségét is jelezheti (2. C ábra). A mitralis anuluson szöveti Doppler segítségével mért késődiasztolés hullám (a') már közvetlenül a pitvari működést mutatja (5) (2. D ábra). A pitvari funkcióról legrészletesebb képet a speckle tracking echokardiográfiával mért bal pitvari strain és a pitvari stiffness meghatározása adja (5, 22) (2. E ábra). A bal pitvari strain mérése ígéretes módszernek látszik mind az amiloid-cardiomyopathia diagnózisában (23–25), mind a prognózis becslésében (26–28), de a kis esetszámú vizsgálatok eredményei egyelőre nincsenek kellőképpen validálva. Ennek megfelelően mérése rutinszerűen egyelőre nem indokolt ebben a betegcsoportban, azonban válogatott esetekben hasznos információt nyújthat, és akár a terápiás döntést is befolyásolhatja. A „pitvari elektromechanikus disszociáció” igazolásához segítségül hívhatjuk a bal pitvari strain-analízist, amennyiben a rutin módszerekkel (transmitralis Doppler-vizsgálat és mitralis anulus szöveti Doppler-vizsgálata) kapott eredmények nem egyértelműek. Ugyan igen kevés adatot ismerünk arra vonatkozóan, hogy a pitvari diszfunkció milyen mértékben befolyásolja a beteg TE-s rizikóját (13, 14), az irodalom egységesen alvadásgátló-kezelést javasol „pitvari elektromechanikus disszociáció” esetén (22, 29, 30), ezért az állapot felismerésére törekednünk kell.

### A tromboembólia-hajlam extrakardiális okai

ATTRwt-ben a betegek jellemzően idősek, az előrehaladott életkor miatt pedig gyakran szenvednek egyidejűleg egyéb, trombozishajlamot növelő társbetegségben is. Fontos tényező az immobilizáció is. Az AL-ben gyakran jelentkező nephrosis-szindróma az antikoagulálás



**2 ÁBRA.** Mutációs típusú transtiretin-szívamyloidosisos beteg leletei (Simmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika anyaga) **A:** EKG: Típusos eltérések: alacsony P-hullámok, hosszú PQ-idő, alacsony végtagi kilengések, R-redukció, nem specifikus kamrai vezetési zavar, szekunder repolarizációs zavar. **B–D:** Echokardiográfiás képek. **B:** Csúcsi négyüregű kép, végdiasztolében: balkamra-hipertrófia, tág pitvarok. **C:** Mitralis beáramlás pulztilis Doppler-görbéje: sinusritmus mellett magas E- és alacsony A-hullám,  $E/A > 2$ , restriktív beáramlási görbe. A megtartott decelerációs idő mellett látott igen alacsony A-hullám a pitvari kontrakció elégtelenségére utal. **D:** A mitralis anulus szöveti Doppler-görbéje: A szisztolés és diasztolés hullámok is rendkívül alacsonyak. Az alig kivehető a' hullám gyér vagy hiányzó pitvari összehúzódást jelez. **E:** Bal pitvari strain vizsgálata két-dimenziós speckle tracking technika segítségével, csúcsi négyüregi nézetből: súlyos fokban csökkent rezervoárfunkció (csúcs longitudinális strain: 10,9%), hiányzó bal pitvari kontrakció. A felvételek készítésekor a beteg EKG-ján sinusritmus látszott, de az echokardiográfia során a pitvari összehúzódás hiányát, „pitvari elektromechanikus disszociációt” mutatunk ki. A beteg kórelőzményében stroke szerepel, ismert paroxizmális pitvarfibrilláció miatt orális antikoaguláns kezelést kap.

faktorok (antitrombin, protein S) fokozott renális vesztésével és a prokoaguláns faktorok (V-ös, VII-es faktor, fibrinogén) megnövekedett szintézisével jár. A keringő könnyűláncok és a  $\beta_2$ -mikroglobulin magas szintje szintén protrombotikus hatású (7). Az MM a hematológiai malignus betegségek közül a legmagasabb vénás

TE-hajlammal járó kórkép: legnagyobb a kockázat a kezelés első három hónapjában, a magas tumortömeg és az apoptotikus sejtekből felszabaduló prokoaguláns citokinek hatására (31). A kezelés egyik pillérét adó immunmoduláns terápia (IMiD-ek: thalidomid, lenalidomid, pomalidomid) jelentős mértékben tovább növeli a

kockázatot önmagában adva is; nagy dózisú dexame-tazonnal vagy kombinált kemoterápia részeként adva a rizikó további növekedése várható (31).

### Vérzés szívamyloidosisban

Az érfalban lerakódó amiloid okozta angiopathia a kise-rek fragilitásához, a vazomotoros funkció károsodásá-hoz, szöveti iszkémiához és vérzésekhez vezet. AL-ben a betegek nagy részénél coagulopathia is kimutatható, a betegek felénél valamely alvadási paraméter kóros értéket mutat (32, 33). A gyomor-bél traktus és a máj érintettsége, a veseelégtelenség, MM-ben a cytopenia szintén fokozzák a vérzés rizikóját.

A leggyakrabban észlelt vérzéstípusok a purpura és az ecchymosis (32, 33). A periorbitalis purpura jelen-létét AL-re patognomikusnak tartják (3. ábra). Szintén gyakoriak a gasztrointesztinális és a posztprocedu-rális vérzések, súlyos szövődményként intracranialis vérzés is előfordul. Nem ritka a fatális kimenetel sem (10, 33).

### Antitrombotikus kezelés

Jelenlegi tudásunk szerint a szívamyloidosisos bete-geket feltétlenül terápiás antikoaguláns kezelésben kell részesítenünk pitvarfibrilláció esetén, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score-tól függetlenül (1). Az Európai Kardiológusok Társasága (European Society of Cardiology, ESC) tavaly megjelent szívamyloidosis foglalkozó ajánlása válo-gatott esetben SR esetén is helyénvalónak tartja az an-tikoaguláns kezelést (1). Nagy klinikai vizsgálatok híján azonban az ajánlás sem tudja megmondani, ki legyen az a beteg, akinek SR mellett is alvadásgátló-kezelést adunk. A szerzők tudomása szerint több nyugat-euró-pai amyloidosis centrumban – kontraindikáció hiányá-ban – az összes beteg kap antitrombotikus kezelést. Saját klinikai gyakorlatunkban minden betegnél egyéni-leg mérlegeljük a TE-s és a vérzési rizikót, és döntése-inket az irodalmi adatok és saját klinikai tapasztalataink alapján, egyedileg hozzuk meg.

Nem-valvuláris PF-ben I-es osztályú ajánlás alapján a direkt hatású orális antikoaguláns szerek (DOAC-ok) adását kell előnyben részesítenünk a K-vitamin-anta-gonistákkal (VKA) szemben (34). A szívamyloidosisos betegek azonban számos szempontból speciális be-tegcsoportot képviselnek, és egyelőre igen kevés ismerettel rendelkezünk ebben a körképben az optimális antitrombotikus terápiát illetően. A szakmai ajánlások jelenleg nem foglalnak állást a kezelés módját illetően. *Mitrani és munkacsoportja* 217 pitvarfibrilláció miatt an-tikoagulált ATTR szívamyloidosisos beteg vizsgálata során nem mutatott ki különbséget sem a TE-s, sem a vérzéses események előfordulásában a warfarinnal és a DOAC-okkal kezelt betegek között (17). Figyelemre



3. ÁBRA. Periorbitalis purpura szisztémás könnyűlánc-amyloidosisban szenvedő betegen

méltó, hogy vizsgálatukban a warfarinnal kezelt bete-gek 87%-ánál labilis INR-t észleltek. *Vilches és mun-katársai* 531 ATTR-cardiomyopathiás, pitvarfibrilláló betegen szintén egyenértékűnek találták a DOAC és a warfarinkezelést mind a tromboprofilaxis hatékonysága, mind a vérzéses szövődmények gyakorisága ter-rén (10). Egy tavaly publikált tanulmány a VKA-val és a DOAC-kal antikoagulált pitvarfibrilláló szívamyloidosisos betegek (69 AL, 179 ATTRwt, 25 ATTRv) halálozá-sát egyformának találta. Nem volt különbség a stroke előfordulásában sem, és ugyan VKA-kezelés mellett gyakrabban jelentkezett vérzés, azonban ennek oka a VKA-val kezelt betegek rosszabb vesefunkciója és ma-gasabb HAS-BLED vérzési rizikója lehetett (35).

MM-ben a magas TE-s rizikó miatt a jelenlegi ajánlá-sok IMiD-kezelés esetén profilaktikus antitrombotikus terápiát írnak elő. *Palumbo és munkatársai* egyformán hatékonynak találták az aspirin-, a kis molekulású heparin (LMWH) és a VKA-kezelést thalidomidot kapó betegek között; igaz, vizsgálatukba magas rizikójú be-tegeket nem vontak be (36). Az elmúlt években nagy vizsgálatok igazolták a DOAC-ok hatékonyságát és biz-tonságosságát daganatos betegeken (37–40), azonban a vizsgálatokban igen kevés MM-ben szenvedő beteg vett részt, így kérdéses, hogy az eredmények mennyi-re alkalmazhatók erre a betegpopulációra. MM-es be-tegek DOAC-kezelésével eddig csak néhány igen kis esetszámú tanulmány foglalkozott, a korlátozottan érté-kelhető eredmények mindenesetre biztatóak (31).

Szívamyloidosisos betegünk antikoaguláns kezelésé-nek megválasztásánál érdemes figyelembe vennünk több szempontot. A VKA-kezelés előnyei, hogy olcsó,

antidotuma könnyen hozzáférhető, és súlyos veseelégtelenség esetén is adható. Hátránya a sokszor labilis INR és a kemoterápiás szerekkel való interakció (7, 17). A jelenleg elérhető irodalmi adatok alapján a DOAC-ok biztonságos alternatívát jelentenek. Fő előnyük a kényelmes alkalmazás és a széles terápiás ablak. Itt is figyelembe kell vennünk a gyógyszerkölcsonhatásokat. A Xa-inhibitorok adását korlátozhatja a májérintettség. Gyomor-bélrendszeri vérzés kockázata esetén az apixaban lehet a legbiztonságosabb választás (40). LMWH tartós adására ritkábban kerül sor a sc. injekció nyilvánvaló hátrányai miatt. Károsodott vesefunkció és a nephrosis-szindróma miatt kialakuló antitrombin-hiány esetén hatása ráadásul kiszámíthatatlan. Súlyos vérzés és magas tromboembóliás rizikó esetén a bal pitvari fülcszárás is szóba jöhet.

## Következtetések

A fejlődő diagnosztikának, az új terápiás lehetőségeknek és a túlélés növekedésének hála egyre több beteget gondozunk szívamyloidosis miatt. A betegsége jellemző igen magas TE-s rizikó miatt a pitvarfibrilláló betegeknek CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score-tól függetlenül vér-alvadást gátló kezelést kell adnunk. Ugyanígy kell tennünk, ha a képalkotó vizsgálatok intrakardiális thrombust igazolnak. Nehezebb kérdés annak eldöntése, hogy az SR-ben lévő betegek közül kit kell antikoagulálnunk. Ennek egyéni elbírálásához számos faktort kell figyelembe vennünk: a szívamyloidosis típusát (AL vagy ATTR), a háttérben álló alapbetegséget (MM vagy egyéb plazmasejt-diszkrázia), annak stádiumát és esetleges kezelését (IMiD, nagy dóziszú szteroid, kombinált kemoterápia). Fokozza a TE-rizikót a szívelégtelenség, AL-ben a nephrosis-szindróma, az immobilizáció. Döntéshozatalunkat segíti, ha törekszünk a betegsége oly jellemző PF kimutatására (legalább évente Holter-vizsgálat javasolt tünetmentes betegen is) (1) és keressük a szívüregi thrombust. Ismeretlen okú, cryptogen stroke esetén kardiogén embóliaforrásra kell gondolnunk, és megfontolandó a beteg antikoaguláns kezelése. Szintén segítheti a döntéshozatalt az inefektív, gyenge pitvari mechanika kimutatása szöveti Doppler vagy bal pitvari strain-analízis segítségével. Figyelembe kell vennünk természetesen az emelkedett vérzési rizikót is, ami a TE-s rizikóhoz hasonlóan, szintén AL esetén a legmagasabb. A pitvarfibrilláló betegek vérzési kockázatának becslésére használt HAS-BLED score megbízhatóságáról ebben a speciális betegcsoportban nincsenek adatok, ezt a pontrendszert szívamyloidosisos betegek rizikójának becslésére nem alkalmazzuk. Az irodalom ehelyett a betegsége specifikus tényezők figyelembe vételét és egyéni mérlegelést tart célravezetőnek (7). Idetartozik a gyomor-bél traktus, a máj és a vese súlyos amiloid infiltrációja, az AL-ben gyakori alvadási zavarok (elsősorban a súlyos X-es faktor deficiencia), vala-

mint az MM-hez gyakran társuló thrombocytopenia. Az autonóm idegrendszer érintettsége mind AL-re, mind ATTRv-re jellemző, ortosztatikus hipotóniához, gyakori esésekhez vezetve fokozhatja a vérzés kockázatát. Nagy szükség lenne olyan klinikai vizsgálatokra, amelyek tisztáznák a különböző rizikófaktorok súlyát és szerepét a szisztémás amyloidosisos betegek tromboembóliás, illetve vérzéses szövődményeiben, és meghatározhatnák, hogy kik azok a betegek, akiknek a sinusritmus ellenére is antikoaguláns kezelés javasolt. Ilyen vizsgálat egyelőre nem született; nyilvánvaló nehézséget jelent, hogy ritka betegségről van szó, a betegek jelentős hányada pitvarfibrillál és a fenti szövődmények incidenciája alacsony. Nagy klinikai vizsgálatokból származó adatok híján egyelőre – és talán a jövőben is – az egyéni mérlegelésen és a kezelőorvosok tapasztalatain alapuló individuális döntés marad az egyetlen járható út (7).

Amennyiben orális antikoaguláns kezelés mellett döntünk, annak módja (VKA vagy DOAC) is mérlegelés függvénye.

A betegek kardiológiai gondozása speciális kérdéseket vet fel, amelyekben nagyobb tapasztalattal a sok beteget ellátó intézetek bírnak. A több szervi megjelenés miatt a társszakmák (kardiológus, hematológus, nefrológus, patológus, neurológus) együttműködése is kiemelt fontosságú. Mindezek miatt a betegek gondozása ideális esetben nagyobb központokban történik.

## Nyilatkozat

*A szerzők kijelentik, hogy az összefoglaló közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtéseket vagy azok értelmezését.*

## Irodalom

- Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2021; 42(16): 1554–68. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab072>
- Pozsonyi Z, Vágó H, Tóth A, et al. Szívamyloidosis diagnosztikája és kezelése. Tapasztalataink és irodalmi áttekintés. *Cardiologia Hungarica* 2016; 46(5): 292–300.
- Gillmore JD, Damy T, Fontana M, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J* 2018; 39(30): 2799–806. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx589>
- Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2012; 30(9): 989–95. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.5724>
- Vergaro G, Aimo A, Rapezzi C, et al. Atrial amyloidosis: mechanisms and clinical manifestations. *Eur J Heart Fail* 2022; <https://doi.org/10.1002/ehfj.2650>
- Pesko G, Jenei Z, Varga G, et al. Coexistence of aortic valve stenosis and cardiac amyloidosis: echocardiographic and clinical significance. *Cardiovasc Ultrasound* 2019; 17(1): 32.

- <https://doi.org/10.1186/s12947-019-0182-y>
7. Nicol M, Siguret V, Vergaro G, et al. Thromboembolism and bleeding in systemic amyloidosis: a review. *ESC Heart Fail* 2022; 9(1): 11–20. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13701>
  8. Zubkov AY, Rabinstein AA, Dispenzieri A, et al. Primary systemic amyloidosis with ischemic stroke as a presenting complication. *Neurology* 2007; 69(11): 1136–41. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000276951.39112.2b>
  9. Cappelli F, Tini G, Russo D, et al. Arterial thrombo-embolic events in cardiac amyloidosis: a look beyond atrial fibrillation. *Amyloid* 2021; 28(1): 12–8. <https://doi.org/10.1080/13506129.2020.1798922>.
  10. Vilches S, Fontana M, Gonzalez-Lopez E, et al. Systemic embolism in amyloid transthyretin cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2022; 24(8): 1387–96. <https://doi.org/10.1002/ehf.2566>
  11. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J* 2012; 33(12): 1500–10. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr488>
  12. Guttman OP, Rahman MS, O'Mahony C, et al. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. *Heart* 2014; 100(6): 465–72. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304276>
  13. Feng D, Edwards WD, Oh JK, et al. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. *Circulation* 2007; 116(21): 2420–6. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.697763>
  14. Feng D, Syed IS, Martinez M, et al. Intracardiac thrombosis and anticoagulation therapy in cardiac amyloidosis. *Circulation* 2009; 119(18): 2490–7. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.785014>
  15. Martinez-Naharro A, Gonzalez-Lopez E, Corovic A, et al. High Prevalence of Intracardiac Thrombi in Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73(13): 1733–4. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.035>
  16. Da Costa A, Delolme C, Guichard JB, et al. Comparison of prevalence and management of left atrial appendage thrombi under old and new anticoagulants prior to left atrial catheter ablation. *Am Heart J* 2017; 193: 8–15. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.07.016>
  17. Mitrani LR, De Los Santos J, Driggin E, et al. Anticoagulation with warfarin compared to novel oral anticoagulants for atrial fibrillation in adults with transthyretin cardiac amyloidosis: comparison of thromboembolic events and major bleeding. *Amyloid* 2021; 28(1): 30–4. <https://doi.org/10.1080/13506129.2020.1810010>
  18. Sanchis K, Cariou E, Colombat M, et al. Atrial fibrillation and subtype of atrial fibrillation in cardiac amyloidosis: clinical and echocardiographic features, impact on mortality. *Amyloid* 2019; 26(3): 128–38. <https://doi.org/10.1080/13506129.2019.1620724>
  19. Longhi S, Quarta CC, Milandri A, et al. Atrial fibrillation in amyloidotic cardiomyopathy: prevalence, incidence, risk factors and prognostic role. *Amyloid* 2015; 22(3): 147–55. <https://doi.org/10.3109/13506129.2015.1028616>
  20. Nagy D, Revesz K, Pesko G, et al. Cardiac Amyloidosis with Normal Wall Thickness: Prevalence, Clinical Characteristics and Outcome in a Retrospective Analysis. *Biomedicines* 2022; 10(7). <https://doi.org/10.3390/biomedicines10071765>
  21. El-Am EA, Dispenzieri A, Melduni RM, et al. Direct Current Cardioversion of Atrial Arrhythmias in Adults With Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73(5): 589–97. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.079>
  22. Bandera F, Martone R, Chacko L, et al. Clinical Importance of Left Atrial Infiltration in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022; 15(1): 17–29. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.06.022>
  23. Brand A, Frumkin D, Hubscher A, et al. Phasic left atrial strain analysis to discriminate cardiac amyloidosis in patients with unclear thick heart pathology. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021; 22(6): 680–7. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa043>
  24. Rausch K, Scalia GM, Sato K, et al. Left atrial strain imaging differentiates cardiac amyloidosis and hypertensive heart disease. *Int J Cardiovasc Imaging* 2021; 37(1): 81–90. <https://doi.org/10.1007/s10554-020-01948-9>
  25. Aimo A, Fabiani I, Giannoni A, et al. Multi-chamber speckle tracking imaging and diagnostic value of left atrial strain in cardiac amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2022; <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeac057>
  26. Liu XH, Shi JY, Zhang DD, et al. Prognostic value of left atrial mechanics in cardiac light-chain amyloidosis with preserved ejection fraction: a cohort study. *BMC Cardiovasc Disord* 2022; 22(1): 175. <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02589-7>
  27. Huntjens PR, Zhang KW, Soyama Y, et al. Prognostic Utility of Echocardiographic Atrial and Ventricular Strain Imaging in Patients With Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021; 14(8): 1508–19. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.01.016>
  28. Mohty D, Petitalot V, Magne J, et al. Left atrial functions in patients with light chain amyloidosis: A transthoracic 3D speckle tracking imaging study. *J Cardiol* 2018; 71(4): 419–27. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2017.10.007>
  29. Dubrey S, Pollak A, Skinner M, et al. Atrial thrombi occurring during sinus rhythm in cardiac amyloidosis: evidence for atrial electromechanical dissociation. *Br Heart J* 1995; 74(5): 541–4. <https://doi.org/10.1136/hrt.74.5.541>
  30. Stables RH, Ormerod OJ. Atrial thrombi occurring during sinus rhythm in cardiac amyloidosis: evidence for atrial electromechanical dissociation. *Heart* 1996; 75(4): 426. <https://doi.org/10.1136/hrt.75.4.426-b>
  31. Lapietra G, Serrao A, Fazio F, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in patients with multiple myeloma: where are we and where are we going? *J Thromb Thrombolysis* 2021; 52(2): 584–9. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02354-7>
  32. Mumford AD, O'Donnell J, Gillmore JD, et al. Bleeding symptoms and coagulation abnormalities in 337 patients with AL-amyloidosis. *Br J Haematol* 2000; 110(2): 454–60. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2000.02183.x>
  33. Yood RA, Skinner M, Rubinow A, et al. Bleeding manifestations in 100 patients with amyloidosis. *JAMA* 1983; 249(10): 1322–4.
  34. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021; 42(5): 373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
  35. Cariou E, Sanchis K, Rguez K, et al. New Oral Anticoagulants vs. Vitamin K Antagonists Among Patients With Cardiac Amyloidosis: Prognostic Impact. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 742428. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.742428>
  36. Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011; 29(8): 986–93. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.6844>
  37. Serrao A, Fiori L, Santoro C, et al. Direct oral anticoagulants in patients with hematologic malignancies. *Hematol Oncol* 2020; 38(4): 589–96. <https://doi.org/10.1002/hon.2770>
  38. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2018; 378(7): 615–24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1711948>
  39. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2018; 36(20): 2017–23. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.8034>
  40. McBane RD, 2<sup>nd</sup>, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost* 2020; 18(2): 411–21. <https://doi.org/10.1111/jth.14662>