

Direkt orális antikoaguláns kezelés billentyűhibák esetén: múlt-jelen-jövő

Kancz Sándor

Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Kancz Sándor, Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet,
1096 Budapest, Haller utca 29.

E-mail: kancz.sandor6@gmail.com



A szerző
video-összefoglalója



CH Live kerekasztal

Az alábbiakban áttekintjük, hogy a direkt orális antikoagulánsok milyen szerepet játszanak a valvularis betegek széles skálájának kezelésében, bemutatjuk, alkalmazásuk milyen adatokon nyugszik, jelenleg mit mondanak az idevágó ajánlások és mi várható még a jövőben ezen a téren.

Kulcsszavak: direkt orális antikoagulánsok (DOAC), billentyűhibák, pitvarfibrilláció

Direct oral anticoagulant therapy in valvular heart disease: Past-Present-Future

In the following article we are about to summarize the role of the direct oral anticoagulants in the treatment of patients with valvular heart disease. We present the data their use and the current guidelines are based on, and give some future prospect about their potential role in this patient population.

Keywords: direct oral anticoagulants (DOAC) valvular heart disease, atrial fibrillation

Bevezetés

A direkt orális antikoagulánsok (DOAC) megjelenése 2009 óta alapvetően befolyásolta az orális antikoaguláns terápia számos aspektusát. A négy nagy non-valvularis pitvarfibrillációban szenvedő betegekben végzett tanulmány (1–4) igazolta a DOAC-ok hatékonyságát és biztonságosságát warfarinnal szemben. Azóta azonban a pitvarfibrilláció terminológiája alapvetően megváltozott és az ESC 2020-ban publikált pitvarfibrillációval foglalkozó legutóbbi ajánlása (5) kifejezetten a non-valvularis pitvarfibrilláció kifejezés kerülését javasolja. Teszi mindezt azért, hogy felhívja a figyelmet arra, hogy ez a terminus technicus nem pontos, félrevezető, mintegy azt sugallva, hogy ha a pitvarfibrilláció bármilyen valvularis szívbetegséggel szövődne, az kizárja a beteget a DOAC-kezelés lehetőségéből. Ez a felvetés teljesen jogos mivel, ha áttekintjük a négy nagy vizsgálatba bevont betegek profilját ilyen szempontból, akkor az tapasztalható, hogy a 4 vizsgálatba bevontak

19%-ának (13 585 beteg) volt valamilyen fokú, típusú, natív vagy korigált billentyűhibája. A 4 nagy vizsgálat igazából csak abban értett egyet, hogy a középsúlyos és súlyos mitralis stenosis és a mechanikus műbillentyű-beültetés utáni állapot jelent abszolút kizárási kritériumot a valvularis betegségek közül (6). Ha részletesen áttekintjük a bevont valvularis betegek adatait, akkor a billentyűhibák megoszlása a következő (6, 7):

- Mitralis regurgitáció (közepes-súlyos): 10 633 beteg – 14,9%.
- Mitralis stenosis (csak enyhe): 324 beteg – 0,5%.
- Aortaregurgitáció (közepes-súlyos): 2559 beteg – 3,6%.
- Aortastenosis (közepes-súlyos): 1235 beteg – 1,7%.
- Tricuspidalis regurgitáció: 3303 beteg – 4,6%.
- Korábbi billentyűbeavatkozás (valvuloplasztika, billentyűmegtartó műtét, bioprotézis): 682 beteg – 1%.

A fentiekben részletezett adatok, valamint más, már elkészült egyéb vizsgálatok alapján mindenképpen indo-

kolt rögzíteni a DOAC-ok szerepét a valvularis betegek antikoaguláns kezelésében és mindenképpen szükséges áttekinteni a folyamatban lévő vizsgálatokat a jövő kihívásait illetően is ebben a betegcsoportban.

A DOAC-ok hatékonysága és biztonságossága valvularis pitvarfibrilláló betegekben (kivétel mitralis stenosis, mechanikus műbillentyű-implantáció utáni állapot)

Ahogy azt a bevezetőben említettük a 4 nagy DOAC-vizsgálat 71 531 betegből 13 585-nek volt valamilyen középsúlyos vagy súlyos billentyűhibája vagy billentyűműtété, ez az összbeteg-populáció 19%-a. Döntő többségük mitralis regurgitációban szenvedett (10 633 beteg, a vitiumos betegek 78,2%-a).

A négy tanulmány tanúsága szerint a valvularis betegek idősebbek voltak, több vaszkuláris és non-vaszkuláris komorbiditással. Anamnéziséjükben több volt a stroke, a szisztémás embolizáció és a major vérzés. Ugyanakkor mindegyik tanulmány elemzése azt mutatta, hogy a primer hatékonysági végpont (stroke és szisztémás embolizáció) nem mutatott különbséget a non-valvularis és a valvularis betegek között (8–11). A major vérzések esetében sem mutatkozott különbség a két betegcsoportot illetően (8–11), ez alól az észlelet alól csak a Rocket-AF-tanulmány jelentett kivételt, amelyben a valvularis betegek között a rivaroxaban mellett szignifikánsan nagyobb volt a major vérzések aránya (19,8% rivaroxaban vs. 16,8% warfarin; HR = 1,25; 95%-os CI: 1,05–1,49) (9). Hogy ez a csak a Rocket AF-vizsgálatban mutatkozó különbség valódi probléma vagy a post hoc elemzés természetéből fakad nagy kérdés, az irodalomban ezt a kérdést biztosan megválaszoló adat nem található. A fenti hatékonysági és biztonságossági eredményeket nem befolyásolta a valvularis betegség fajtája. A négy alapvizsgálat fent ismertetett analízisei alapján bizonyíthatónak vehető, hogy a valvularis pitvarfibrilláló betegek ugyanolyan mértékű kedvező hatást nyerne a DOAC-kezelés által a warfarinkezeléssel szemben, mint non-valvularis társaik. Ezt elfogadva az European Society of Cardiology (ESC) aortastenoszisban, aortaregurgitációban és mitralis regurgitációban a DOAC-okat preferálja a warfarinnal szemben (I.A szintű ajánlás) (12). Az American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) idevágó ajánlása pedig a DOAC-okat a warfarin effektív alternatíváinak ismeri el ebben a betegcsoportban (I. A szintű ajánlás) (13).

Reumás szívbetegség – Mitralis stenosis

A reumás szívbetegség még mindig több mint 33 millió embert érint világszerte elsősorban Afrikában, Ázsiában, Latin-Amerikában és a csendes-óceáni régióban. Évente 275 000 haláleset írható a betegség számlájá-

ra és a tünetes betegek 20%-ának van pitvarfibrillációja (14). Ebben a betegcsoportban randomizált vizsgálat az ilyen betegek antikoagulációját illetően nem állt korábban rendelkezésre. Ennek egyik oka az, hogy ahogy fentebb már tárgyalásra került a 4 alapvizsgálatban a középsúlyos-súlyos mitralis stenosis kizárási kritérium volt. Így jelenleg mindenki egyetért abban, hogy a középsúlyos-súlyos mitralis stenosisban a DOAC-kezelés egyértelműen kontraindikált. Így foglal állást a 2021-es EHRA-ajánlás is (15). Azt, hogy ez a billentyűhiba lehet-e mégis indikációs terület a DOAC-ok számára azt két tanulmány mégis megcélozta. Az Invictus-vizsgálat eredményét 2022-ben ismerhettük meg (16). A vizsgálat alaphipotézise az volt, hogy a pitvarfibrillációval szövődött reumás szívbetegség esetén rivaroxaban kezelés non-inferior a K-vitamin-antagonista kezeléshez képest. A vizsgálatba több mint 4565 beteg (CHA₂DS₂-VASc score ≥ 2 , a mitralis billentyű area ≤ 2 cm², bal pitvari spontán echo kontraszt vagy bal pitvari thrombus) került be. A randomizáció során a betegek vagy 20 mg rivaroxabant (15 mg csökkent vesefunkció esetén) vagy K-vitamin-antagonista kezelést kaptak (INR: 2–3). A vizsgálat primer hatékonysági végpontja: stroke-szisztémás embolizáció – miokardiális infarktus – vaszkuláris halálozás (kardiális vagy non kardiális) – vagy ismeretlen okból bekövetkező halálozás kompozit végpontja. Primer biztonságossági végpont: Az International Society of Thrombosis and Haemostasis definíciója szerinti major vérzések gyakorisága. A tanulmány tanúsága szerint a rivaroxaban mellett szignifikánsan gyakrabban fordult elő a primer hatékonysági végpont (HR = 1,25; 95%-os CI: 1,1–1,41; p < 0,001). A komponensek közül szignifikánsan nagyobb volt a rivaroxaban csoport összhálózása (HR = 1,23; 95%-os CI: 1,09–1,40 p = 0,001) a hirtelen halál és a pumpafunkció elégtelenségére visszavezethető halálozás. Szignifikánsan több volt a rivaroxaban-csoportban a stroke (HR = 1,37; 95%-os CI: 1–1,89), elsősorban az iszkémiás stroke (HR = 1,53; 95%-os CI: 1,06–2,20). A két csoportban nem volt különbség az ISTH – major vérzésekben (HR = 0,76; 95%-os CI: 0,51–1,15; p = 0,18) A fatális vérzések gyakorisága alacsonyabb volt a K-vitamin-antagonista csoportban (4 vs. 15 beteg, HR = 0,29; 95%-os CI: 0,1–0,88). Mindezek alapján tehát azt mondhatjuk, hogy ebben a betegcsoportban továbbra is a K-vitamin-antagonisták a választandó orális antikoaguláns szerek. Ebben a betegcsoportban még folyamatban lévő vizsgálat a DAVID-MS-tanulmány, amely randomizált, prospektív nyílt (open label) vizsgálat, amelyben 686 középsúlyos és súlyos mitralis stenosisos beteget vontak be Kínában és Hong Kongban dabigatran vs. K-vitamin-antagonista elrendezésben (dabigatran 110/150 mg naponta 2× vs. K-vitamin-antagonista terápia INR: 2–3). A tanulmány a K-vitamin-antagonista kezeléshez képest a dabigatran hatékonyságát vizsgálja (noninferiority vizsgálat) stroke és szisztémás embolizáció alkotta primer hatékonysági végpontot illetően (17).

Bioprotézis-implantáció

Mind a mai napig évente több mint 140 000 bioprotézis-implantáció történik világszerte. Az alap DOAC-vizsgálatokba relatíve kevés bioprotézises beteg került be (ENGAGE AF: 191 beteg az összpobláció 0,9%-a, ARISTOTLE: 120 beteg, az összpobláció 0,7%-a) (18, 19). Ezen betegek adatainak elemzése azt mutatta, hogy sem a hatékonysági sem pedig a biztonságossági végpontokat illetően nem volt különbség az alapvizsgálatok teljes populációjából nyert adatokhoz képest. A RIVER-vizsgálat (20) igazolta a rivaroxaban non-inferioritását K-vitamin-antagonista kezeléshez képest 1005 pitvarfibrilláló mitralis bioprotézises beteg esetében. Kardiovaszkuláris halálozás: (3,4% vs. 5,1%, HR = 0,65; 95%-os CI: 0,35–1,20), stroke (0,6% vs. 2,4%, HR = 0,25; 95%-os CI: 0,07–0,88), major vérzés (1,4% vs. 2,6%, HR = 0,54; 95%-os CI: 0,21–1,35). Egy nagyszabású, randomizált és obszervációs bioprotézises vizsgálatok adatait feldolgozó metaanalízis (6405 beteg) szerint a DOAC és a K-vitamin-antagonista csoport között nem volt különbség az összhálalásban (HR = 0,90; 95%-os CI: 0,77–1,05; p: 0,18). Ugyanakkor szignifikánsan alacsonyabb volt a major vérzések gyakorisága a DOAC-csoportban (HR = 0,66; 95%-os CI: 0,48–0,89; p: 0,006), míg a stroke vagy szisztémás embolizáció gyakorisága hasonló volt a két csoportban (HR = 0,72; 95%-os CI: 0,44–1,17; p: 0,18). A szerzők a közleményben oda konkludáltak, hogy a bioprotézises pitvarfibrilláló betegek esetében a DOAC-kezelés csökkenti a major vérzések előfordulását anélkül, hogy fokozódna a stroke és a szisztémás embolizáció előfordulási rátája (21). A bioprotézises pitvarfibrilláló betegek kezelésében a DOAC-terápia potenciális elfogadásának jelentős momentuma volt az ENGAGE AF-vizsgálatba bevont bioprotézises betegek adatainak elemzése, amely akkor a legnagyobb, előre meghatározott, randomizált, prospektív adatokon nyugvó alcsoport-analízis volt ebben a betegcsoportban (22). A stroke/szisztémás embolizáció primer hatékonysági végpont azonos volt az edoxaban mindkét dózisa és a warfarinterápia mellett (60 mg vs. warfarin HR = 0,37; 95%-os CI: 0,10–1,42; p=0,15, 30 mg vs. warfarin HR = 0,53; 95%-os CI: 0,16–1,78; p=0,31). A major vérzések aránya a 60 mg edoxaban vs. warfarin elemzésben hasonlóan bizonyult (HR = 0,50; 95%-os CI: 0,15–1,67; p: 0,26), míg szignifikánsan kisebb volt az edoxaban javára a 30 mg edoxaban vs. warfarin összehasonlításban (HR = 0,12; 95%-os CI: 0,01–0,95; p=0,045). Az eredmények alapján kimondható, hogy az edoxaban észszerű alternatívája lehet a warfarinnak ebben a populációban.

Bioprotézis-beültetés vagy billentyűmegtartó-plasztika után korai (<3 hónap) warfarin antikoaguláció javasolt. Az, hogy ebben a periódusban a DOAC-ok lehetnek-e biztonságos és hatékony alternatívája a warfarinnak nem eldöntött. Az ENAVLE-vizsgálat (23) célja a DOAC

(edoxaban) és K-vitamin-antagonista kezelés hatékonyságának és biztonságosságának összehasonlítása volt. A prospektív, randomizált, nyílt (open label) tanulmányban a műteti bioprotézis- és billentyűplasztika utáni első 3 hónapban edoxabanra vagy warfarinra randomizálták a betegeket. A primer hatékonysági kompozit végpontot a halálozás, klinikai tromboembóliás események vagy tünetmentes intrakardiális trombozisz gyakorisága alkotta. A primer biztonságossági végpont a major vérzések rátája volt. Az edoxaban mindkét végpontot illetően non-inferiornak bizonyult (hatékonysági végpont p <0,001 for non-inferioritás, biztonságossági végpont p <0,001 for non-inferioritás, annak ellenére, hogy a DOAC-csoportban nagyobb volt a vérzésráta 0,9% vs. 2,8%). A vizsgálat nettó kimenetét (primer hatékonysági végpont plusz major vérzés) illetően is igazolható volt az edoxaban non-inferioritása (p = 0,015 for non-inferiority). A fentiek alapján a szerzők szerint az edoxaban effektív és biztonságos alternatívája a warfarinterápiának az implantáció utáni első 3 hónapban bioprotézis- és billentyűmegtartó-műtét után. Az ENAVLE-vizsgálat eredményei összecsengenek a már említett RIVER-tanulmány (20) azon alcsoportjával, ahol a rivaroxabanterápiát a beültetés utáni első 3 hónapban kezdték el. Itt a halálozás, major kardiovaszkuláris események, a major vérzések közös végpontja szignifikánsan ritkábban fordultak elő, mint a K-vitamin-antagonista csoportban (6,4% rivaroxaban vs. 18,9% VKA, HR = 0,31; 95%-os CI: 0,12–,79). Ezek az adatok arra mutatnak, hogy megfontolandó lenne a posztoperatív első három hónapra is kiterjeszteni a DOAC-kezelést akár pitvarfibrilláció nélkül is, de ezt még a nagy nemzetközi ajánlások többsége nem tették magukévá.

Mechanikus műbillentyű-implantáció

A Lancetben 2009-ben napvilágot látott adatok szerint a mechanikus műbillentyűvel élő betegek száma meghaladta a 4 000 000-ót és világszerte évente kb. 300 000 mechanikus műbillentyűt implantálnak (24). Nem csoda, hogy óriási érdeklődés előzte meg a DOAC-ok hatékonyságának és biztonságosságának vizsgálatát ebben a populációban is. A RE-ALIGN- (25) vizsgálat volt az első nagy tanulmány, amely ezt a célt tűzte ki maga elé. A vizsgálati szer a dabigatran volt warfarinkontroll mellett, 405 mechanikus műbillentyűs beteg bevonását tervezték (aorta, mitralis egyaránt). A vizsgálatot azonban idő előtt le kellett állítani, mindössze 252 beteg bevonása után, mert mind az iszkémiás stroke, mind pedig a vérzésemes szövődmények megszorodtak a dabigatrancsoportban (iszkémiás stroke dabigatran 5% vs. K-vitamin-antagonista 0%, major vérzés dabigatran 4% vs. K-vitamin-antagonista 2%). Mindezek alapján nem volt meglepő az a konklúzió, hogy a dabigatran nem volt sem hatékony sem pedig biztonság-

gos a mechanikus műbillentyűs betegek esetében a stroke és szisztémás embólia kivédésében. Nem csoda, hogy ezek után a nemzetközi ajánlások egyöntetűen abszolút kontraindikálják (III. osztály) a DOAC-kezelést ebben a betegcsoportban (12, 13, 26). Sokan, sokszor diszkutálták, hogy vajon mi lehetett az oka a sikertelenségnek és, hogy vajon ezek az eredmények minden műbillentyű és minden DOAC esetében ugyanezt az eredményt adták volna. Röviden úgy foglalhatjuk össze az érveket, hogy a fenti tanulmány rossz időben vonta be a betegeket, nem a megfelelő DOAC-ot használta és nem a megfelelő mechanikus műbillentyűs betegeket tesztelte (26). A betegek 79%-a közvetlenül a műtét után vagy a korai posztoperatív szakban került a vizsgálatba, ezeknek volt a legrosszabb klinikai kimenetele. A vizsgálatban mitralis műbillentyűs betegek voltak és feltételezték, hogy a dabigatran az ezeknél a betegeknél fennálló, az aortapozíciónál jóval magasabb tromboembóliás rizikót nem tudta kivédeni. Valamint felmerült az is, hogy a megemelt dóziszú direkt trombininhibitor nem tudta a mechanikus műbillentyű által okozott fokozott trombogénitást ellensúlyozni, viszont az emelt dózis vezetett a több vérzéshez. A mechanikus műbillentyűs betegek csoportjában a PRO-ACT-Xa-vizsgálatot kísérte nagy érdeklődés mivel ez volt a másik nagy prospektív randomizált tanulmány, amelynek a tervezésénél igyekeztek a RE-ALIGN minden vélt vagy valós tanulságát figyelembe venni, másképpen fogalmazva optimális feltételeket teremteni. A vizsgálatba csak a legjobb tromboembóliás profillal bíró, modern, bileaflet, csak aortapozícióba a randomizáció előtt legalább 3 hónappal implantált On-X-billentyűt vagy ilyen billentyűt tartalmazó aortagraftot viselő, kb. 1000 beteget terveztek bevonni. A vizsgálatot úgy tervezték, hogy az apixaban esetleges non-inferioritását több mint 90%-os biztonsággal igazolhassa. A randomizáció szerint 2×5 mg apixaban vs. warfarin (INR: 2–3) volt a terápiás terv. Primer hatékonysági végpont: billentyűtrombózis és billentyűhöz kapcsolható tromboembólia. Primer biztonságossági végpont: major vérzés. A tervezett legrövidebb követési idő minden beteg esetében 2 év lett volna. A 2020 áprilisa óta futó vizsgálatot a DSMB (Data and Safety Monitoring Board) javaslatára 2022 szeptemberében leállították mivel az apixabancsoportban a stroke-hoz vezető thrombusképződés gyakoribb volt az apixabancsoportban és valószínűtlen, hogy a vizsgálat teljesítené a primer végpontját és csak további, potenciális rizikónak tennék ki a betegeket (29). Mindezek alapján megalapozottnak tűnik az a megállapítás, hogy a jelenleg érvényben lévő tiltó ajánlások (12, 13, 26) (III. osztályú ajánlás, abszolút kontraindikáció) tartósan érvényben maradnak és jó eséllyel a mechanikus műbillentyű-beültetés utáni állapot lesz a „szent tehén” ahova a DOAC-kezelés jelen formái nem tudnak betörni. Nagy kérdés, hogy a küszöbön álló XI-gátlók hoznak-e majd újdonságot ebben a betegcsoportban.

Transzkatéteres aortabillentyű-implantáció – TAVI

Számos a DOAC- és K-vitamin-antagonista kezelést összehasonlító vizsgálat látott napvilágot TAVI-s betegek esetében. Egy részük egyéb orális antikoaguláns indikáció nélküli betegeket vizsgált, míg más részükben a TAVI mellett más indikáció is – gyakorlatilag paroxizmális vagy tartós pitvarfibrilláció – is fennállt. Ez utóbbi azért nagyon indokolt mivel a TAVI-s betegek pitvarfibrillációs terhelése igen nagy akár 30-50%-uk esetében igazolható a ritmuszavar és kb. 10-15%-ban alakul ki új keletű pitvarfibrilláció a poszt-TAVI időszakban, gyakran tünetmentesen és ez a ritmuszavar egyértelműen szignifikáns módon fokozza a poszt-TAVI időszakban a stroke valószínűségét (30). Számos, egymásnak ellentmondó eredményt szolgáltatató obszervációs vizsgálat után nemrég látott napvilágot két prospektív, randomizált tanulmány eredménye ebben a kérdéskörben. Az ATLANTIS-vizsgálat az apixaban potenciális superioritását vizsgálta (31). 1500 sikeres TAVI-n átessett beteget randomizáltak (1:1) 2×5 mg apixabanra (2×2,5 mg csökkent vesefunkció mellett), illetve hagyományos kezelésre (standard of care: SOC). A betegeket két sztrátumba stratifikálták aszerint, hogy volt-e esetükben amúgy is indikációja orális antikoagulációnak. A SOC-os betegek vagy K-vitamin-antagonista kezelést (Sztrátum 1) vagy thrombocytagátló-kezelést kaptak (Sztrátum 2). A vizsgálat primer kompozit végpontjának (halálozás, stroke-TIA, miokardiális infarktus, szisztémás embolizáció, intrakardiális vagy billentyűtrombózis, mélyvénás trombózis, tüdőembólia, életet veszélyeztető, rokkantságot okozó, major vérzés incidenciája nem mutatott szignifikáns különbséget a két csoportban (apixaban vs. SOC: 18,4% vs. 20,1%) (HR = 0,92; 95%-os CI: 0,73–1,16) (HR = 1,02; 95%-os CI: 0,68–1,05). Az eredményeket nem befolyásolta a kezelés vagy a sztrátumbeosztás (P interaction: 0,57). A primer biztonságossági végpont (major, rokkantságot okozó vagy életveszélyes vérzések kompozitja) sem mutatott érdemi különbséget a két csoport között (HR = 1,02; 95%-os CI: 0,72–1,44). Tehát az apixaban superioritása egyik csoportban sem igazolódott, de amit a vizsgálatból leszűrhetünk, hogy a fenti betegcsoportban észszerű alternatívája lehet a K-vitamin-antagonista kezelésnek ott, ahol orális antikoaguláns indikáció fennáll, ahol pedig ez nincs ott elég a thrombocytagátló-kezelés, sőt ez utóbbi csoportban hiába volt alacsonyabb a billentyű leaflet trombózis, az apixaban mellett (HR = 0,19; 95%-os CI: 0,08–0,46), ennek semmilyen klinikai előnye nem mutatkozott, sőt a csoportban emelkedett a nem kardiovaszkuláris halálozás incidenciája. A másik alapvető vizsgálat az ENVISAGE-TAVI AF-tanulmány (32), amely azt tesztelte, hogy az edoxaban non-inferior-e 1426 TAVI-n átessett pitvarfibrilláló beteg esetében a primer végpontokat illetően edoxaban 60 mg, 30 mg vs. K-vitamin-antagonista (INR 2–3). Primer

hatékonysági végpont: összhalálozás, miokardiális infarktus, iszkémiás stroke, szisztémás tromboembólia, billentyűtrombózis, major vérzés. Primer biztonságossági végpont: major vérzés.

A primer hatékonysági végpontot illetően igazolódott az edoxaban non-inferioritása (HR = 1,05; 95%-os CI: 0,85–1,31; $p = 0,01$ for non-inferiority). A biztonságossági végpont esetén viszont nem lehetett ezt igazolni, az edoxabancsoportban több volt a major vérzés incidenciája (HR = 1,40; 95%-os CI: 1,03–1,9; $p = 0,93$ for non-inferiority). A vérzés excesszus egyértelműen a gasztrointesztinális vérzések nagyobb gyakoriságára volt visszavezethető, olyan betegeknél akik thrombocytagátlót is szedtek az orális antikoaguláns kezelés mellé. Miután a TAVI-s betegeknél rutinszerűen ez a kombináció nem szükséges, így feltehetően ennek a problémának jelentősége is csökkeni fog. A POPULAR TAVI B-kohortjának eredménye egy nagyon fontos kérdést tisztázott (32). A vizsgálat ezen kohortjában 326 orális antikoaguláns indikációval rendelkező TAVI-s beteget randomizáltak antikoaguláns + clopidogrel, illetve antikoaguláns és placebo csoportokba 3 hónapig. Az antikoaguláns természete nem volt előre meghatározva, a betegek 30%-a NOAC-ot kapott. A vizsgálat eredménye szerint a vérzésemények incidenciája szignifikánsan csökkent (HR = 0,63; 95%-os CI: 0,43–0,90; $p = 0,01$) a csak antikoagulánst kapó csoportban anélkül, hogy az iszkémiás események (kardiovaszkuláris halálozás, iszkémiás stroke, miokardiális infarktus kompozit végpontja) gyakorisága megnőtt volna (13,4% vs. 17,3%, 95%-os CI for non-inferiority; HR = 0,77; 95%-os CI for superiority: 0,46–1,31). Mindezek alapján azt mondhatjuk, hogy pitvarfibrilláló TAVI-s betegek esetében rutinszerűen nincs szükség társuló thrombocytagátlásra. A folyamatban lévő AVATAR-tanulmány ugyanezt a kérdést járja körbe csak itt aspirin a thrombocytagátló szer (34). Jelen adatok szerint olyan TAVI-s betegek esetében, akiknek élethossziglani antikoaguláns indikációjuk van jelenleg DOAC és warfarin is választható, kiegészítő thrombocytagátlásnak pedig létjogosultsága nincs az ATLANTIS, ENVISAGE-TAVI-vizsgálat és a POPULAR TAVI B-kohort eredményeivel összehangban (I. osztály B-szint) (12, 13). Megfigyeléses vizsgálatok hívták fel a figyelmet a TAVI-s betegek között is kimutatható klinikai tünetet nem okozó billentyűtrombózisra. Kérdés volt, hogy ezeket ki lehet-e védeni például DOAC-kezeléssel és hogy ez vezet-e klinikai előnyhöz. Erre a kérdésre adott választ a már említett ATLANTIS-tanulmány Sztrátum 2-je (31), illetve a GALILEO-vizsgálat, ahol az akkor még TAVI esetén rutinszerűen alkalmazott kettős thrombocytagátlás vs. 10 mg rivaroxaban plusz aspirincsoportokra randomizáltak az antikoagulációs indikációval nem rendelkező TAVI-s betegeket, majd a 90. nap után aspirin és 10 mg rivaroxaban monoterápiára váltottak. A vizsgálatot idő előtt abba kellett hagyni, mert annak ellenére, hogy a rivaroxaban alapú terápia mellett a szubklinikus

billentyűthrombusok gyakorisága jelentősen csökkent (rivaroxaban 2,1%, thrombocytagátlás 10,9%; abszolút rizikókülönbség 8,8%, 95% CI: 1,9–16,5%), ugyanakkor markánsan nőtt a major vérzés rizikója (HR = 1,50; 95%-os CI: 0,95–2,37) valamint az összhalálozás és tromboembólia közös végpontjának gyakorisága is (HR = 1,35; 95%-os CI: 1,01–1,81) (34, 35).

Következtetések

Hosszú út vezetett el a 4 alapvető non-valvularis pitvarfibrillációs vizsgálatról napjainkig, amikor is a valvularis betegek széles körében már polgárjogot nyert a DOAC-terápia. Számos, a fentiekben részletezett ismeret alapján kristályosodott ki mikor előnyös ez a kezelés, mikor ésszerű alternatívája a K-vitamin-antagonistáknak és mikor nem jelent pluszt a rutinkezeléshez képest (TAVI-s betegek orális antikoaguláns indikáció nélkül). Bár vannak még tanulmányok folyamatban (reumás mitralis stenosis – ADAM MS-tanulmány, AVATAR-vizsgálat) de azt nagy valószínűséggel elmondhatjuk, ezek alapvetően nem befolyásolják majd a mostani ajánlásokat és mindössze két abszolút kontraindikáció marad valvularis betegek közt a jövőben, a reumás mitralis stenosis és mechanikus műbillentyű-beültetés utáni állapot.

Nyilatkozat

A szerző kijelenti, 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 következtetéseket vagy azok értelmezését.

Irodalom

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>
2. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Steering Committee. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–891. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>
3. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–992. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107039>
4. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093–2104. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107039>
5. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. ESC Scientific Document Group. 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: 373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
6. Fanaroff, Vora AN, Lopes RD. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with valvular heart disease *European Heart Journal Supplements* (2022) 24 (Supplement A), A19–A31. The

- Heart of the Matter <https://doi.org/10.1093/eurheartj/uaab151>
7. Gregory YH, Lip Jean Philippe Collet, Raffaele de Caterina, et al. Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation Associated with Valvular Heart Disease: Executive Summary of a Joint Consensus Document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, Endorsed by the ESC Working Group on Valvular Heart Disease, Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), South African Heart (SA Heart) Association and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE): *Thromb Haemost* 2017; 117(12): 2215–2236. <https://doi.org/10.1160/TH-17-10-0709>
 8. Ezekowitz MD, Nagarakanti R, Noack H, et al. Comparison of dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: the RE-LY trial. *Circulation* 2016; 134: 589–598. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020950>
 9. Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD, et al. Steering Committee & Investigators. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial. *Eur Heart J* 2014; 35: 3377–3385. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu305>
 10. Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ, et al. Apixaban in comparison with warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease. *Circulation* 2015; 132: 624–632. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014807>
 11. De Caterina R, Renda G, Carnicelli AP, et al. Valvular heart disease patients on edoxaban or warfarin in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 1372–1382. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.12.031>
 12. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. ESC/EACTS. Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2021; ehab395. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395>
 13. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circ Am Heart Assoc* 2021; 143: e72–e227. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000932>
 14. Liesl J. Zuñhike, MB ChB DCH FCPaed Cert Card MPH FESC PhD Andrea Beaton, Mark E. Engel, Hons, et al. Group A Streptococcus, Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease: Epidemiology and Clinical Considerations. *Curr Treat Options Cardio Med* 2017; 19: 15. <https://doi.org/10.1007/s11936-017-0513-y>
 15. Jan Steffel, Ronan Collins, Matthias Antz, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2021; 23: 1612–76. <https://doi.org/10.1093/europace/euab065>
 16. Stuart J. Connolly, Ganesan Karthikeyan, Mpiko Ntsekhe, et al. Rivaroxaban in Rheumatic Heart Disease-Associated Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2022; 387: 978–988. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2209051>
 17. Zhou M, Chan EW, Hai JJ, et al. Protocol, rationale and design of Dabigatran for Stroke PreVention In Atrial Fibrillation in Moderate or Severe Mitral Stenosis (DAVID-MS): a randomised, open-label study. *BMJ Open* 2020; 10: e038194. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-038194>
 18. De Caterina R, Renda G, Carnicelli AP, et al. Valvular heart disease patients on edoxaban or warfarin in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 1372–1382. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.12.031>
 19. Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ, et al. Apixaban in comparison with warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease. *Circulation* 2015; 132: 624–632. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014807>
 20. Guimaraes HP, Lopes RD, de Barros e Silva PGM, et al. Rivaroxaban in patients with atrial fibrillation and a bioprosthetic mitral valve. *N Engl J Med* 2020; 383: 2117–2126. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2029603>
 21. Yokoyama Y, Briasoulis A, Ueyama H, et al. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation and bioprosthetic valves: a meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2021.07.034>
 22. Anthony P. Carnicelli, Raffaele De Caterina, et al. Edoxaban for the Prevention of Thromboembolism in Patients With Atrial Fibrillation and Bioprosthetic Valves. *Circulation* 2017; 135: 1273–1275. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026714>
 23. Chi Young Shim, MD, PhD, Jiwon Seo, MD, Young Jin Kim, MD, PhD. Efficacy and safety of edoxaban in patients early after surgical bioprosthetic valve implantation or valve repair: A randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2021; 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2021.01.127>
 24. Sun JCJ, Davidson MJ, Lamy A, Eikelboom JW. Antithrombotic management of patients with prosthetic heart valves: current evidence and future trends. *Lancet* 2009; 374: 565–576. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60780-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60780-7)
 25. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013; 369: 1206–1214. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1300615>
 26. Jan Steffel, Ronan Collins, Matthias Antz, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace* 2021; 23: 1612–1676. <https://doi.org/10.1093/europace/euab065>
 27. Aimo A, Giugliano RP, De Caterina R. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for mechanical heart valves. *Circ Am Heart Assoc* 2018; 138: 1356–1365. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035612>
 28. Oliver K. Jawitz, MD MHS, a,b Tracy Y. Wang, MD MHS MSc, a Renato D. Lopes, MD PhD, et al. Rationale and design of PROACT Xa: A randomized, multicenter, open-label, clinical trial to evaluate the efficacy and safety of apixaban versus warfarin in patients with a mechanical On-X Aortic Heart Valve. *Am Heart J* 2020; 227: 91–9. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.06.014>
 29. Artivion press release ATLANTA, Sept. 23, 2022 /PRNewswire/
 30. Vincent Auffret, MD, MSc, a,b Ander Regueiro, MD, a María Del Trigo, MD. Predictors of Early Cerebrovascular Events in Patients With Aortic Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.065>
 31. Jean Philippe Collet, Eric Van Belle, Holger Thiele, et al. Apixaban vs. standard of care after transcatheter aortic valve implantation: the ATLANTIS trial. *European Heart Journal* 1 August 2022; 43(29): 2783–2797. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac242>
 32. Van Mieghem NM, Unverdorben M, Hengstenberg C, et al. Edoxaban versus vitamin K antagonist for atrial fibrillation after TAVR. *N Engl J Med* 2021; 385: 2150–2160. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2111016>
 33. Vincent J. Nijenhuis, MD, Jorn Brouwer, MD, Ronak Delewi, et al. Anticoagulation with or without Clopidogrel after Transcatheter Aortic-Valve Implantation. *N Engl J Med* 2020; 382: 1696–1707. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915152>
 34. Dangas GD, Tijssen JGP, Wo“hrle J, et al. GALILEO Investigators. A controlled trial of rivaroxaban after transcatheter aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 2020; 382: 120–129. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911425>
 35. De Backer O, Dangas GD, Jilaihawi H, et al. GALILEO-4D Investigators. Reduced leaflet motion after transcatheter aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 2020; 382: 130–139. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911426>