

Régi és új orális antikoagulánsok hazai alkalmazása pitvarfibrillációban

Tomcsányi János dr.¹ ■ Salfer Balázs² ■ Nagy Bence dr.²

¹Betegápoló Irgalmasrend Budai Irgalmasrendi Kórház, Kardiológia, Budapest

²Healthware Tanácsadó Kft., Budapest

Bevezetés: A pitvarfibrilláció kezelésében a régi és az új antikoagulánsok jelentősen csökkentik a stroke és mortalitás előfordulását.

Célkitűzés: Annak felderítése, hogy az elmúlt időben a pitvarfibrillációt elszenvedő betegek milyen arányban kaptak hatásos stroke-profilaxist, és milyen volt ezeknek a betegeknek a gyógyszer-adherenciája.

Módszer: Az OEP/NEAK adatbázisában szereplő, pitvarfibrillációt elszenvedő betegekre vonatkozó adatgyűjtés. A vizsgált időszak: 2010–2015. Azok a betegek kerültek beválogatásra, akiknek ez idő alatt legalább egyszer szerepelt az I48 BNO-kód a nyilvántartásában. Adherensnek tekintettük azokat a betegeket, akik legalább 80%-ban kiváltották a receptjeiket.

Eredmények: Magyarországon 3% a pitvarfibrilláció prevalenciája. Az adott évben egészségügyi ellátásra kerülő, pitvarfibrilláló betegek mortalitása 7–10% közötti. A betegek egyharmada nem kap effektív stroke-profilaxis kezelést. A legutolsó, 2015. évet figyelembe véve az adherencia 55% volt a K-vitamin-antagonistát szedőknél, míg 69,7% a direkt antikoagulánsot szedőknél.

Következtetések: Az új orális antikoagulánsok bevezetésével javítható volt a betegek adherenciája, de még mindig magas az effektív stroke-profilaxisban nem részesülők aránya.

Orv Hetil. 2017; 158(39): 1545–1549.

Kulcsszavak: pitvarfibrilláció, antikoaguláció, K-vitamin-antagonista, új orális nem K-vitamin-antagonista, adherencia

Old and new oral anticoagulants in the management of atrial fibrillation. Hungarian data

Introduction: Despite a progress in the management of patients with atrial fibrillation this arrhythmia is one of the major causes of stroke, heart failure, sudden death and cardiovascular morbidity. Oral anticoagulation with vitamin K antagonist or non-vitamin K antagonist markedly reduces stroke and mortality in atrial fibrillation patients.

Aim: To estimate the real-life vitamin K antagonist and non-vitamin K antagonist oral anticoagulant treatment in past years in Hungary.

Method: Analysis of the National Health Insurance Administration database for atrial fibrillation (BNO: I48) between 2010–2015. We assumed that AF patient would turn to health care provides at least once either as inpatients or outpatients in a 5-year period. The patient was accepted as adherent after 6 months therapy and at least 80% oral anticoagulant prescription.

Results: The prevalence of AF in Hungary is 3%. The mortality rate of AF 7%–10% per year. The adherence of the old oral anticoagulant treatment was 55%, but it was 69% among patient treated by “new” oral anticoagulant treatment. However, one third of the patients are not treated by effective old or new oral anticoagulant treatment.

Conclusions: We need more effort to improve the effective and high adherence oral anticoagulant therapy in our country.

Keywords: atrial fibrillation, anticoagulation, vitamin K antagonists, non-vitamin K antagonist, prevalence, adherence

Tomcsányi J, Salfer B, Nagy B. [Old and new oral anticoagulants in the management of atrial fibrillation. Hungarian data]. Orv Hetil. 2017; 158(39): 1545–1549.

(Beérkezett: 2017. május 8.; elfogadva: 2017. augusztus 10.)

Rövidítések

AF = pitvarfibrilláció; BNO = Betegségek Nemzetközi Osztályozása; CHA₂DS₂-VASc score = a stroke rizikójának meghatározására használt mozaikszó; DOAC = direkt orális anti-koaguláns; INR = (International Normalized Ratio) nemzetközi normalizált ráta (a véralvadást gátló hatásosságának kifejezése); KVA = K-vitamin-antagonista; NEAK = Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő; NOAC = új orális anti-koaguláns (új típusú véralvadást gátló); OEP = Országos Egészségbiztosítási Pénztár; REPOSI = Registro POLiterapie Società Italiana

A pitvarfibrilláció a leggyakoribb ritmuszavar, aminek súlyos cardiovascularis következményei vannak, illetve lehetnek. Hazai viszonylatban a prevalenciája 3% körül van [1]. A pitvarfibrilláció kezelésének legfontosabb eleme a stroke-profilaxis, aminek kezelése az utóbbi évtizedben lényeges változásokon ment keresztül [2].

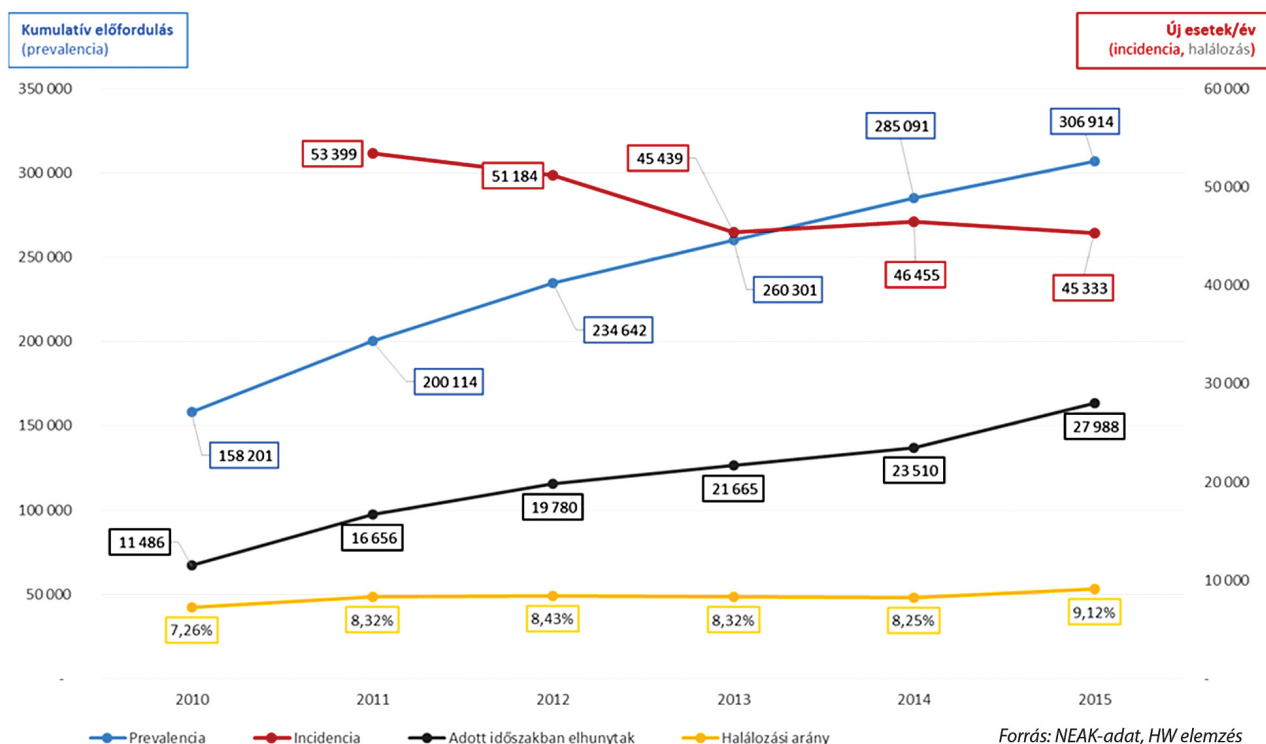
E változások két legfontosabb eleme, hogy az aspirin kikerült a stroke-profilaxis ajánlott gyógyszerei közül, a nem K-vitamin-antagonista orális anti-koagulánsok viszont – az elmúlt évek meggyőző vizsgálatai alapján – a stroke-profilaxisnak meghatározó elemei [3–6].

A REPOSI vizsgálatból az derült ki, hogy akik a stroke-profilaxis szempontjából az ajánlásoknak megfelelő kezelésben részesülnek, azoknak mind az összhalálozása, mind a cardiovascularis halálozása szignifikánsan alacsonyabb, mint akik nem az ajánlásoknak megfelelő kezelést kapják [7]. Éppen ezért tanulmányunknak az volt a célja, hogy felderítse, az elmúlt időben a pitvarfibrilláló betegek milyen arányban kaptak hatásos stroke-

profilaxist. Ezen belül hogyan változott a K-vitamin-antagonista és nem K-vitamin-antagonista készítmények aránya, és milyen volt a betegek adherenciája ezekhez a készítményekhez.

Betegek és módszer

Retrospektív adatgyűjtő vizsgálat a NEAK adatbázisában szereplő, pitvarfibrillációban szenvedő betegekre vonatkozóan. A vizsgált időszak a 2010–2015 közötti öt év volt. A prevalencia megállapításához a már korábban is alkalmazott módszert használtuk [1]. Ennek tükrében a 2010–2015 közötti időszakból a 2015. évi adatok tükrözik leginkább a hazai prevalenciát, amikor az adott év mellett az elmúlt négy évben megjelent és életben lévő, de adott évben I48-as BNO-lejelentéssel nem szükségszerűen szereplő betegek is beszámításra kerültek. Így nagy valószínűséggel „minden” pitvarfibrilláló beteg észlelésre kerül, azt feltételezve, hogy ötévente valamikor csak jelentkezett orvosi ellátásra vagy váltott ki gyógyszert. Azok a betegek kerültek beválogatásra, akiknél ez idő alatt legalább egyszer szerepelt az I48-as BNO-kód. Ez szerepelhetett a kórházi/rendelőintézeti ellátás során vagy pedig a kiváltott vénén. Adherensnek a 80% vagy a feletti gyógyszerkiváltás felelt meg. Sem a K-vitamin-antagonistáknál, sem a nem K-vitamin-antagonistáknál nem lettek a különböző gyógyszerek egymástól elkülönítve. A vizsgálatnak ugyanígy nem volt része a vérhígító gyógyszer alul- vagy felüldozórozásának a vizsgálata.



1. ábra | Az I48 BNO-kóddal jelzett legfontosabb populációs adatok 2010–2015 között magyar pitvarfibrilláló betegeknél

Eredmények

A pitvarfibrilláció 2010–2015 időszakára vetített prevalenciás és incidenciás adatai mellett a mortalitási adatait is mutatja az 1. ábra. A prevalencia tekintetében a fokozatos növekedést az okozza, hogy 2011-től figyelembe vettük az előző év(ek) betegeit is. Ezek alapján a 2010-es év jelenti azt a betegszámot, ami az adott évben megjelent pitvarfibrilláló egyének számát jelenti, míg a 2015-ös év jelenti az adott év és az elmúlt négy évben valamikor is megjelent és 2015-ig életben lévő egyének számát. Ezek alapján prevalenciára a leginkább a 2015-ös adat vehető, ami azt jelenti, hogy 3%-os a pitvarfibrilláció ha-

zai prevalenciája. Ez körülbelül megegyezik azzal a számmal, amit korábban mértünk a hazai adatokra [1]. Míg a halálozás szempontjából leginkább a 2010-es év a mérvadó, ami azt jelenti, hogy az adott évben egészségügyi ellátásra kerülő pitvarfibrilláló betegek éves mortalitása 7% felett van. Ami természetesen nem önmagában a ritmuszavarral magyarázható, hanem ebbe belejátszanak a kísérő társbetegségek (infarktus, szívelégtelenség stb.) mortalitásnövelő hatásai is.

A vizsgálatunk következő, legfontosabb kérdése az volt, hogy a betegek milyen arányban részesülnek stroke-profilaxis szempontjából effektívnek mondható K-vitamin-antagonista vagy a direkt antikoaguláns (DOAC)

1. táblázat | Az orális antikoaguláns terápiában részesülők és az effektív stroke-profilaxist nem kapók számának megoszlása az egyes években

Beteg-alcsoport	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Teljes vizsgálati időszak
Nincs terápia	49 953	71 207	88 943	106 101	117 019	126 712	128 545
Releváns terápia	108 248	128 907	145 699	154 200	168 072	180 202	271 466
Összesen	158 201	200 114	234 642	260 301	285 091	306 914	400 011

2. táblázat | A nem effektív kezelést kapók megoszlása az acetilszalicilsavat versus semmit nem szedők között

Beteg-alcsoport	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Teljes vizsgálati időszak
Nem gyógyszeres csoport	31 721	46 539	63 893	80 864	89 982	104 566	83 278
Aspirin	18 232	24 668	25 050	25 237	27 037	22 146	45 267

3. táblázat | A K-vitamin-antagonista és nem K-vitamin-antagonista új szerek közötti megoszlás az orális antikoaguláns kezelésben részesülőknél

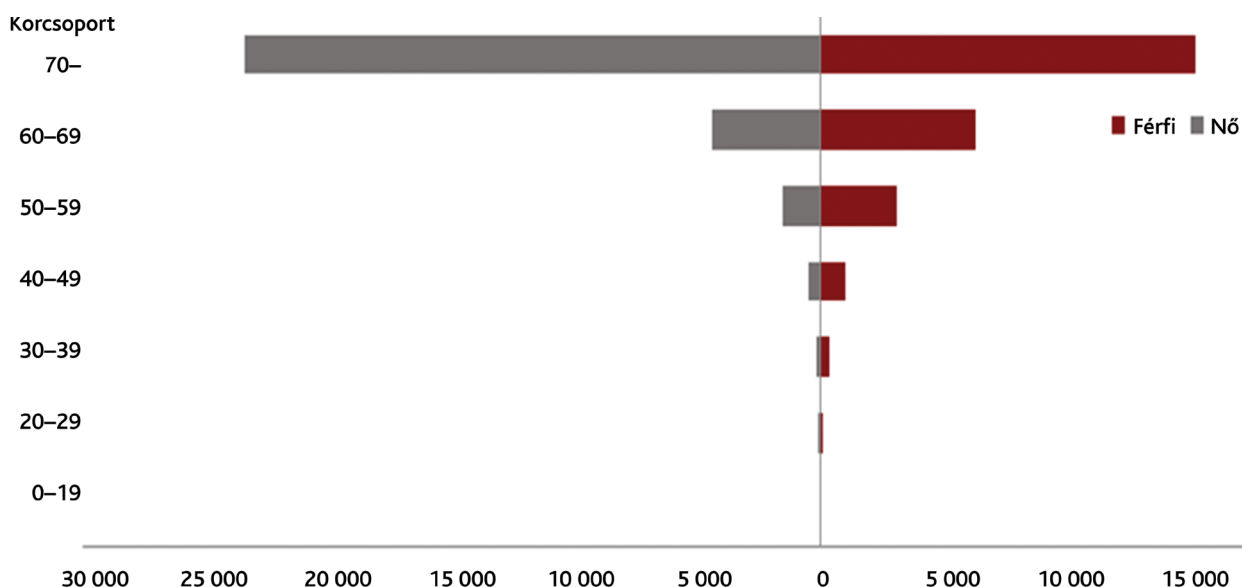
Beteg-alcsoport	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Teljes vizsgálati időszak
KVA	108 151	128 748	145 486	153 227	160 816	164 768	263 024
NOAC	46	169	321	1 883	12 494	22 695	25 253
Összesen	108 180	128 874	145 678	154 134	167 978	180 134	271 416

KVA = K-vitamin-antagonista; NOAC = új orális antikoaguláns (új típusú véralvadásgátló)

4. táblázat | A különböző orális antikoagulánsok adherenciájának változásai

Terápia	2010	2011	2012	2013	2014	2015
KVA	<60%	19,8%	22,9%	24,4%	23,7%	24,1%
	60–79%	17,2%	18,2%	18,5%	18,1%	18,4%
	80–89%	13,1%	13,0%	13,4%	13,3%	13,1%
	90%+	49,9%	46,0%	43,7%	45,0%	44,4%
	Összesen	100,0 %	közel 100,0%	100,0%	közel 100,0%	100,0%
NOAC	<60%	69,6%	84,0%	55,8%	29,2%	18,2%
	60–79%		3,7%	6,5%	9,4%	11,2%
	80–89%			6,2%	6,1%	10,6%
	90%+	26,1%	14,2%	38,0%	58,1%	66,3%
	Összesen	közel 100,0%	közel 100,0%	közel 100,0%	100,0%	100,0%

KVA = K-vitamin-antagonista; NOAC = új orális antikoaguláns (új típusú véralvadásgátló)



2. ábra | Az antikoaguláns terápiát abbahagyók fél éven belüli halálozási adatai

kezelésben, és milyen részben nem kapnak védelmet vagy nem kellően effektív acetilszalicilsav terápiában részesülnek. A K-vitamin-antagonisták közül a hazánkban elterjedt acenocumarolt és warfarint vettük figyelembe, míg a DOAC-ok közül az apixaban-, dabigatran- és rivaroxabanfelhasználást vizsgáltuk. Az 1. táblázat azt mutatja, hogy még mindig a betegek egyharmada nem kap effektív stroke-profilaxis kezelést, és ez az utóbbi években nem is igen változott. A 2. táblázat a nem effektív terápián belül az aszpirint szedők és nem szedők számát mutatja. A 3. táblázat a régi és az új antikoagulánsok megoszlását mutatja, ami csak most kezdődött el és egy növekvő tendenciát mutat. Az új orális antikoagulánsoknál nagyon fontos kérdés/elvárás az adherencia alakulása, amit a 4. táblázat mutat. A releváns antikoaguláns terápiát abbahagyók kor és nem szerinti megoszlását a 2. ábra illusztrálja. Végezetül a releváns terápiát abbahagyók fél éven belüli halálozásának adatait nem és kor szerinti megoszlásban az 5. táblázattal demonstráljuk.

Megbeszélés

A pitvarfibrilláció kezelésének egyik sarokköve a stroke-profilaxist jelentő vérhígító kezelés. Ennek minőségi jellemzői egyben az adott régió egészségügyi ellátásának minőségi indikátorának is tekinthetők. Ugyanakkor az új készítmények megjelenésével lényeges változások kezdődtek meg. Ennek a jellemzőit vizsgáltuk az elmúlt időszakban. Megállapítható, hogy lényeges javulás van a korábbi felmérésünkhöz képest az effektív stroke-profilaxist biztosító kezelés tekintetében. Ugyanakkor a betegek egyharmada nem kap effektív kezelést, illetve a már nem javasolt aszpirinterápiában részesül [2]. Korábbi adataink további megerősítését jelent, hogy prevalenciá-

ra az a magasnak számító 3%-os arány jött ki, ami 300 ezer fős populációt jelent a gyakorlatban. Üdvözlendő, hogy, ahogyan várni is lehetett, az új készítményeknek magasabb az adherenciája, mint a K-vitamin-antagonistáknak, de még mindig van mit javítani. Főleg úgy, hogy ha megnézzük az effektív gyógyszert elhagyók fél éven belül bekövetkező halálozását, akkor ez az adat az összes halálozás egyharmadát teszi ki. Habár egy újabb analízis azt mutatta, hogy pitvarfibrillációban a halálozásért csak kis részben (6%) tehető felelőssé az antikoagulációval összefüggő halálozások, és döntő tényező a halálozásban a strukturális szívbetegség (infarktus, szívelégtelenség).

A vizsgálatnak, a fenti megállapítások mellett, vannak hiányosságai, amit itt meg kell említeni:

- Nem vizsgáltuk, nem tudtuk vizsgálni, hogy milyen arányban volt a betegeknek a CHA₂DS₂-VASc rizikóbecslése nulla, ami mellett nem indokolt a stroke-profilaxis vagy pedig ellenjavallt az antikoaguláns kezelés.

5. táblázat | A gyógyszert abbahagyók megoszlása kor és nem szerint azoknál, akik a gyógyszer abbahagyása után fél éven belül elhaláloztak

Korcsoport	Férfi	Nő	Összesen	Kumulált arány
0–19				
20–29				
30–39			10	0,1%
40–49	41		44	0,3%
50–59	269	115	384	3,0%
60–69	996	509	1 055	11,9%
70 felett	4 443	6 207	10 650	84,6%
Összesen	5 758	6 838	12 596	100,0%

- Nem vizsgáltuk, nem tudtuk vizsgálni, hogy mennyire volt a K-vitamin-antagonista kezelés mellett a betegek INR-értéke a terápiás tartományban, ami jelentősen befolyásolja az effektivitást és vérzéses szövődményeket.
- Nem vizsgáltuk, hogy miért volt jobb a DOAC-betegek adherenciája, mint a K-vitamin-antagonista gyógyszer szedő betegeké.
- Végezetül nem vizsgáltuk, hogy a stroke-profilaxist elhagyó betegek mennyiben hagytak el más olyan fontos készítményeket is, amelyek szerepet játszhattak a halálukban.

Következtetések

A pitvarfibrilláció továbbra is egy komoly kihívást jelentő cardiovascularis betegség, ahol az új orális antikoagulánsok bevezetésével javítható volt a betegek adherenciája. Ugyanakkor még mindig csak a betegek kis része részesül ebben a kezelésben, míg a betegek egyharmada nem kap effektív stroke-profilaxist. Az antikoaguláns kezelést elhagyók döntő része 70 év feletti, akiknél magas a fél éven belüli halálozás [8, 9].

Feladatunk továbbra is az, hogy a nem stroke-rizikómentes betegeket effektív stroke-profilaxisban részesítsük és a betegek adherenciáját javítsuk.

Anyagi támogatás: A szerzők anyagi támogatásban nem részesültek.

Szerzői munkamegosztás: T. J.: A cikk megírása. S. B., N. B.: Adatgyűjtés, statisztika. A cikk végleges változatát mindhárom szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltség: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Tomcsányi J, Bózsik B, Rokszi Gy, et al. The prevalence of atrial fibrillation in Hungary. [A pitvarfibrilláció prevalenciája Magyarországon.] Orv Hetil. 2012; 153: 339–342. [Hungarian]
- [2] Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace 2015; 17: 1467–507.
- [3] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009; 361: 1139–1151.
- [4] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365: 883–891.
- [5] Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365: 981–992.
- [6] Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2013; 369: 2093–2104.
- [7] Proietti M, Nobili A, Raparelli V, et al. Adherence to antithrombotic therapy guidelines improves mortality among elderly patients with atrial fibrillation: insights from the REPOSI study. Clin Res Cardiol. 2016; 105: 912–920.
- [8] Gómez-Outes A, Lagunar-Ruiz J, Terleira-Fernández AI, et al. Causes of death in anticoagulated patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2016; 68: 2508–2521.
- [9] Steinberg BA, Shrader A, Thomas L. Off-label dosing of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and adverse outcomes. The Orbit-AF II Registry. J Am Coll Cardiol. 2016; 68: 2597–2604.

(Tomcsányi János dr.,
Budapest, Árpád fejedelem u. 7., 1027
e-mail: tomcsanyij@gmail.com)

„Lumina in tenebris clariora sunt.” (Quintilianus)
(Sötétben tündöklőbb a fény.)