

Új antikoagulánsok a vénás thromboembolia megelőzésében és kezelésében

Keltai Máttyás dr.^{1, 2} ■ Keltai Katalin dr.³

¹Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet, Budapest
Simmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, ²Kardiológiai Központ,
³III. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A szerzők ismertetik a vénás thromboembolia előfordulásának gyakoriságára, hajlamosító tényezőire, következményeire és kezelésére vonatkozó klinikai adatokat. A kórházban kezelt, tartós immobilizációval járó betegségek és sebészi beavatkozások kapcsán a jelenlegi ajánlások néhány hetes–hónapos antikoaguláns kezelést javasolnak. Kezdetben heparinalapú kezelés, később K-vitamin-antagonista kezelés indokolt. A vénás thromboembolia kezelésére több új, részben orálisan alkalmazható antikoaguláns készítménnyel végeztek klinikai vizsgálatot, és az eredmények alapján regisztrálták ezeket. Direkt trombininhibitorok, direkt és indirekt Xa-faktor-gátló vegyületek klinikai vizsgálatokban egyenértékűnek vagy hatékonyabbnak bizonyultak a hagyományos kezelési módszerekkel összehasonlítva. A thromboembolia megelőzésében mutatkozó egyenértékűség, illetve hatékonyság nem járt a vérzéses kockázat fokozódásával. A szerzők kritikusán bemutatják a legfontosabb klinikai vizsgálatok eredményeit. Az ismertett eredmények alapján várható, hogy a vénás thromboembolia megelőzésének és kezelésének gyakorlata alapjaiban fog megváltozni a közeljövőben. *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 983–992.

Kulcsszavak: mélyvénás thrombosis, tüdőembolia, vérzés, antikoagulánsok, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, idraparinux

New anticoagulants in the prevention and treatment of venous thromboembolism

Clinical data on the risk factors, incidence, consequences and current treatment options of venous thromboembolism are reviewed. Current guidelines advise anticoagulant treatment for a few weeks or months in immobilized patients treated in hospital, and after major surgery. The initial treatment is based on heparin, followed by vitamin K antagonist treatment. Recently a number of new, partially orally administered medications have undergone clinical investigations and based on the results three of them were also registered for the prevention and treatment of venous thromboembolism. Direct thrombin inhibitors, direct and indirect Factor Xa inhibitors exhibited proven non-inferiority or superiority compared with traditional treatment options. The superior efficacy or non-inferiority was not accompanied with an increase in the bleeding risk. Results of the most important clinical trials are reviewed. Based on these results, prevention and treatment of venous thromboembolism will change substantially in the next future. *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 983–992.

Keywords: deep venous thrombosis, pulmonary embolism, bleeding, anticoagulants, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, idraparinux

(Beérkezett: 2011. április 15., elfogadva: 2011. május 10.)

Rövidítések

AC = antikoaguláns; ASA = acetilszalicilsav; KVA = K-vitamin-antagonista; LMWH = (low molecular weight heparin) kis molekulatömegű heparin; MVT = mélyvénás thrombosis; PE = tüdőembolia; TAGG = thrombocytáaggregáció-gátló; VTE = vénás thromboembolia

Vénás thromboemboliáról (VTE) beszélünk, ha a vénás rendszerben lokális vagy szisztémás okok következtében alvadási zavar, thrombus alakul ki. A mélyvénás thrombosis (MVT) és a tüdőembolia (PE) ugyanannak a kórképnek két formája. A thrombus gyakran a nagy-

vénákon át a szívbe és a tüdőkeringésbe kerül, ahol tüdőembóliát, nyitott foramen ovale esetén paradox nagy vérköri embóliát okozhat. A tüdőembólia az egyik legnehezebben felismerhető klinikai tünetegyüttes. Az első tünet nemritkán a hirtelen halál. A mélyvénás thrombosis diagnózisa is nehéz. Igazolt tüdőembólia esetén is gyakran lehetetlen kimutatni, hogy a vénás rendszer melyik pontjáról szakadt le az embolus.

A vénás thromboembolia diagnózisa

Sokat vitatott téma, hogy milyen módszerrel (módszerekkel) kell meghatározni a VTE incidenciáját, mely tünetek, illetve vizsgálati módszerek szerepeljenek a VTE megelőzési hatékonyságát vizsgáló tanulmányokban. Közismert, hogy a tüneteket (is) okozó thrombosis ritka, ezért a klinikai tünetek alapján való csoportosítás nem megbízható. Mind az amerikai, mind pedig az európai útmutató azt javasolja, hogy több tünet és módszer egyidejű használatával biztosítsuk a korrekt diagnózist. A diagnózis alapja:

- Klinikai tüneteket okozó MVT.
- Dokumentált MVT (lehet distalis is). A dokumentálás bilaterális flebográfiával történjék! (Használatos vénás ultrasonográfia és komputertomográfia is.)
- Dokumentált, tüneteket okozó tüdőembólia (angiográfia, komputertomográfia).
- Fatális tüdőembólia.

A klinikai diagnózist a D-dimer-meghatározás is segíti.

A vénás thromboembolia megelőzése és kezelése

Az antikoaguláns (AC) kezelésre vonatkozó 2008. évi amerikai (CHEST) ajánlás megfogalmazása szerint MVT és PE vagy annak gyanúja esetén I. osztályú indikáció az antikoaguláns kezelés. Az AC-kezelés kezdetben parenterális heparinnal, LMWH-val vagy fondaparinuxszal történjék, legalább öt napig tartson, és azt kövesse a K-vitamin-antagonista (KVA) kezelés. A KVA-kezelés célja a recidiváló VTE megelőzése. A recidivára hajlamosító tényezők a következők:

- immobilizáció,
- malignus alapbetegség,
- thrombophilia (antitrombin-III-deficit, antifoszfolipid-szindróma, Leyden-mutáció, antikardiolipin, protein C- és protein S-deficit),
- családi halmozódás (polimorfizmus miatt is),
- krónikus aspecifikus légzési betegség,
- anamnézisben súlyos tüdőembólia,
- emelkedett D-dimer-szint az antikoaguláns kezelés elhagyása után.

Egyes adatok a férfiakban nagyobb gyakoriság mellett szólnak, és az alacsony HDL-koleszterin-szintet is hajlamosító tényezőnek találták.

1. táblázat | A vénás thromboembolia legfontosabb kockázati tényezői

Orvosi beavatkozás	Alapbetegség	Egyéni jellemzők
Műtét, centrális vénakatóterezés	Malignus betegség, thrombophilia	Előző thrombosis, embolia
Cytostaticus kezelés (kemoterápia, besugárzás stb.)	Akut belgyógyászati kórkép vagy trauma	Magas életkor
Hormonterápia, hormonális kontracepció	Vénás kompresszió (tumor, haematoma stb.)	Elhízás, terhesség, gyermekágy

Az AC-kezelés tartama általában három hónap, de ha a fenti hajlamosító tényezők fennállnak, akkor egyéni mérlegelés szerint megnyújtható. Nem provokált VTE vagy recidív VTE esetén élethossziglan szükség lehet az AC-kezelésre. Az egyéb kezelési módszerek hasznosságának taglalására (thrombolysis, katéteres thrombus-eltávolítás stb.) most nem térünk ki [1]. Súlyos, masszív thromboembolia diagnózisa és kezelése jól szervezett, gyors intézkedéseket igényel. Emiatt erről az Amerikai Egyesült Államokban külön „tudományos nyilatkozat – scientific statement” jelent meg. Ez a téma fontosságára utal [2].

A MVT és a PE a kórházban kezelt betegek legalább tíz százalékában fenyegető szövödmény. Gyakorisága az egyéni jellemzőkön kívül az alapbetegségtől és a kórházi kezelés során végzett orvosi beavatkozásoktól függ. A szövödmény kialakulásának kockázati tényezőit az 1. táblázat mutatja.

Posztoperatív VTE megelőzése és kezelése

Sebészi beavatkozások után 10–40% közé tehető a VTE kockázata. Nagy ortopédiai műtétek, térd- vagy csípő-protézis-implantáció után a tartós immobilizáció miatt ennél még magasabb, 40–60%-os kockázattal lehet számolni. A VTE fokozza a halálozás kockázatát, a másodlagos szövödmények (postthromboticus szindróma) előfordulásának valószínűségét, megnyújtja a kórházi tartózkodás idejét, növeli a költségeket. A VTE megelőzése a halálozás csökkenését, a kórházi tartózkodás rövidülését, a költségek csökkenését eredményezi. Klinikai vizsgálatokban igazolni lehetett, hogy a heparin (frakcionálatlan kis dózisu), a kis molekulatömegű heparinok (LMWH), a fondaparinux és a K-vitamin-antagonisták (KVA) alkalmasak a VTE megelőzésére a vérzéses kockázat kismértékű emelkedésének árán [3]. Acetilszalicilsav (ASA) preventív alkalmazásával kapcsolatosan meggyőző, pozitív eredmény eddig nem született, ezért az American College of Chest Physicians irányelveiben kifejezetten az szerepel, hogy az ASA nem ajánlott VTE-prevencióra hatástalansága miatt.

A posztoperatív VTE megelőzésének egyik legfontosabb eleme a korai mobilizálás. Minél tartósabb a bete-

2. táblázat | A VTE kockázati szintje és a javasolt trombotprofilaxis

Kockázati csoport	VTE valószínűsége profilaxis nélkül	Javasolt trombotprofilaxis
<i>Kis kockázat</i> Kis sebészi beavatkozás, mobilis beteg	<10%	Gyors mobilizálás
<i>Közepes kockázat</i> Általános sebészeti, urológiai és nőgyógyászati műtétek Súlyos belgyógyászati betegség Mérsékelt VTE-kockázat, nagy vérzési kockázattal	10–40%	LMWH Frakcionálatlan heparin 2–3-szor sc. fondaparinux Mechanikus trombotprofilaxis
<i>Nagy kockázat</i> Térd- és csípőprotézis-műtét Súlyos trauma	40–80%	LMWH fondaparinux K-vitamin-antagonista

gek ágyhoz kötöttsége, annál nagyobb a VTE kialakulásának kockázata. Ez az irányelv általánosan elfogadott, de súlyos alap- és társbetegségek, magas életkor gyakran lehetetlenné teszik a korai mobilizálást. Ortopédiai műtétek után a korai mobilizálás a műtéti eredményt mechanikusan veszélyeztetheti, ezért elsősorban a gyógyszeres megelőzése a döntő szerep.

A gyógyszeres kezelés és a korai mobilizálás mellett léteznek mechanikus lehetőségek a VTE-profilaxisra: kompressziós harisnya, pneumatikus külső kompressziós berendezések és vénás lábpumpa. Ezek nagy előnye, hogy a vérzés kockázatát nem fokozzák. Hatékonyságukat kevésbé vizsgálták, mint a gyógyszeres megelőzési lehetőségeket.

Az MVT és PE sikeres kezelése esetén fenyeget a recidíva. Mivel a recidíva elsősorban az indexeseményt követő első hetekben–hónapokban jelentkezik, ezért az ajánlások három hónapig tartó AC-kezelést javasolnak. Thrombophiliában szenvedő betegekben, lupus antikoaguláns esetén, protein C- vagy protein S-deficit esetében, Leiden-faktor-homozigótákban az élethossziglan tartó AC-kezelés indokolt. A krónikus AC-kezelés indikációja esetén figyelembe kell venni a társbetegségek, együtt adott gyógyszerek miatti fokozott vérzési kockázatot (magas életkor, előző gastrointestinalis vérzés, előző stroke, vese- vagy májbetegség, TAGG-kezelés).

A VTE többnyire figyelmeztető jelek nélkül, tünetmentesen vagy csak enyhe tünetekkel kezdődik, nincsenek megfelelő módszerek a veszélyeztetett betegek előzetes kiválasztására. Ennek alapján thrombosisprofilaxis ajánlható a legtöbb tartósan hospitalizált betegcsoportnak. A kockázati csoportokban javasolt trombotprofilaxis-módszereket az American College of Chest Physicians 8. ajánlása alapján a 2. táblázatban mutatjuk be.

Az ajánlások a heparinalapú profilaxis alkalmazását javasolják posztoperatív betegekben. A heparinhatás gyorsabban fejlődik ki és gyorsabban felfüggeszthető, mint a KVA-szerek antikoaguláns hatása. A közvetlen perioperatív és posztoperatív szakban ezért elsősorban LMWH és fondaparinux adása jön szóba. A heparin-(LMWH-) kezelést 10–35 napig indokolt alkalmazni. Az LMWH-dózis megválasztása tekintetében a gyártó

cég ajánlásait kell figyelembe venni. Másodlagos prevenció érdekében hosszabb tartamú, esetleg élethossziglan tartó AC-kezelésre lehet szükség. Ebben a vonatkozásban eddig csak a KVA-szerek álltak rendelkezésre. Magyarországon az acenocoumarol és a warfarin vannak forgalomban. A K-vitamin-antagonisták AC-hatásukat a protrombin, a VII, IX és X faktor theg-karboxilációjának gátlásával fejtik ki. Mindennapi problémát jelent a K-vitamin-antagonisták keskeny terápiás biztonsági ablaka; ha az INR alacsony (<2,0), akkor nem hatékony a kezelés, ha az INR magas (>3,0), akkor nagy a vérzés kockázata. A terápiás tartományban tartást számos körülmény nehezíti: farmakokinetikai, farmakodinamikai és genetikai faktorok, interakciók más gyógyszerekkel és K-vitamin-tartalmú élelmiszerekkel. Emiatt gyakori laboratóriumi ellenőrzés, dózismódosítás szükséges ahhoz, hogy az AC-hatás folyamatosan a szűk terápiás tartományban maradjon. Az új AC-szerek kifejlesztését a K-vitamin-antagonista kezelés bizonytalanságai, a dózis-hatás összefüggésben levő nagy egyéni és időszakos intraperszonális ingadozás is indokolta. Ideális az lenne, ha volna olyan szer, amely nem igényel gyakori laboratóriumi ellenőrzést, orálisan, fix dózisban, kiszámítható hatással és mellékhatásprofilal alkalmazható, így csökkentené a mellékhatások előfordulási gyakoriságát, kevesebb orvos-beteg találkozót, laboratóriumi ellenőrzést igényelne, és így gazdaságosabb is lehetne. Ebben az irányban az utóbbi öt év kutatásai számos fontos új eredményt hoztak, amelyek már a közeljövőben megváltoztathatják az AC-kezelés gyakorlatát [4, 5].

Az eddig alkalmazott AC-szerek helyett optimális antikoaguláns gyógyszerekre volna szükség. Olyan szerre, amely

- orálisan alkalmazható,
- hatása gyorsan kialakul,
- kiszámítható adagban, kiszámítható ideig tart fenn alvadási profilaxist,
- hatását nem befolyásolja a táplálékbevitel mennyisége és minősége,
- nincs vele kapcsolatos gyógyszer-interakció,
- nem igényel gyakori laboratóriumi ellenőrzést.

Az antikoaguláns gyógyszerek kifejlesztése, a biztonsági és hatékonysági szempontokat szem előtt tartva, rendszerint olyan indikációs körben történik, amikor csak viszonylag rövid, néhány hetes vagy hónapos AC-kezelésre van szükség. Ideális terep ebben a vonatkozásban az ortopédiai műtétek után jelentkező MVT megelőzése, másodlagos megelőzése és kezelése. A térd- és csípőízületi protézisműtétek során a tartós mozdulatlanság következtében gyakran alakul ki thrombosis és tüdőembolia. A betegek viszonylag sokáig kórházi körülmények között maradnak, és így kórlefolyásuk, esetleges thrombosisuk és/vagy vérzésük jól követhető [6].

A posztoperatív VTE-prevenációs vizsgálatok értékelését nem könnyíti meg, hogy a legtöbb vizsgálatban a végpontösszetevők között szerepel a tünetmentes thrombosis is, amit bilaterális venográfiával vagy vénás Duplex szkennel kellett (lehetett) volna követni. Ez a betegek 25–30 százalékában nem történt meg vagy nem volt értékelhető minőségű. Ezért a hatékonysági értékelés során nem a teljes intention-to-treat populációt, hanem annak egy kisebb „értékelhető” csoportját vették számításba. Ilyen módon utólagos szűrés, szelekció történhetett.

Új antikoaguláns szerek

Az AC-szerek hatásmechanizmusa szempontjából három hatástani csoportba sorolható gyógyszerek lehetnek alkalmasak arra, hogy újabb lehetőségeket szolgáltatassanak a VTE megelőzéséhez és kezeléséhez. A három csoport:

- direkt trombin- (II. faktor) gátló szerek (dabigatran),
- indirekt Xa-gátló szerek (idraparinux),
- direkt Xa-gátló szerek (apixaban, rivaroxaban, edoxaban).

Dabigatran

A dabigatran etexilat orálisan alkalmazható prodrug, amely a szérumban gyorsan dabigatraná alakul. Hatékony, direkt, kompetitív hatású trombininhibitor. Szérumban a fél életideje 12–17 óra, 80%-ban a veséken át választódik ki [7]. A dabigatran hatását MVT megelőzésében és kezelésében több III. fázisú vizsgálatban tesztelték. Az egyes vizsgálatokba előbb ortopédiai műtétre kerülő betegeket, majd később egyéb ok miatt thromboembolia szempontjából veszélyeztetett betegeket választottak. A dabigatrant a műtét napján fél adagban, a későbbiekben 110–150–220 mg adagban alkalmazták. A prevenációs vizsgálatokban naponta egyszer, a VTE-kezelés során naponta kétszer adták a dabigatrant. Az aktív kontrollcsoport tagjai enoxaparin, vagy a hosszabb tartamú vizsgálatokban warfarint kaptak.

A REMODEL vizsgálatban térdprotézisműtét utáni 2076 betegben vizsgálták a dabigatranprevenáció (150 vagy 220 mg/nap) hatékonyságát az európai útmuta-

tóknak megfelelő 1×40 mg enoxaparinnal összehasonlítva. A kezelés maximum 10, átlag 8 napig tartott. A kombinált végpont (halálozás és/vagy thrombosis) az enoxaparincsoportban 37,7, a dabigatran 220 mg csoportban 36,4, a dabigatran 150 mg csoportban 40,5%-ban fordult elő. A különbség a három csoport között nem szignifikáns. Nem volt szignifikáns különbség a súlyos vérzések, májfunkciós eltérések és akut coronariaesemények gyakoriságában sem [8].

Az észak-amerikai ajánlások nem napi 1×40 mg, hanem 2×30 mg sc. enoxaparin preventív adását javasolják ortopédiai műtétek után, ezért ilyen dózissal is végeztek vizsgálatot Észak-Amerikában (REMOBILIZE). 1896 térdízületi protézis beültetése miatt operált beteget választottak be, átlag két hétig alkalmazták az AC-kezelést. A REMOBILIZE vizsgálatban a dabigatran mindkét dózisének (1×150 mg, illetve 1×220 mg) hatékonyabb volt a naponta 2×30 mg adagban alkalmazott enoxaparin. A thromboemboliák gyakorisága 34–31–24% volt az egyes csoportokban. A különbség szignifikáns. Súlyos vérzések ritkán fordultak elő, de az enoxaparincsoportban gyakrabban, mint a két dabigatran csoportban (0,5–0,6–1,4%) [9]. A két vizsgálat eredményeiben mutatkozó eltérés oka a gyógyszeres kezelés különbözőségében keresendő. A REMOBILIZE-ben nagyobb adagban és tovább alkalmazták az enoxaparin, mint a REMODEL-ben. A dabigatrankezelés megkezdésében is volt különbség: a REMODEL-ben korán, már 1–4 órával a műtétet követően, a REMOBILIZE-ben 10 órával a műtét után kezdték adni a dabigatrant.

A RENOVATE vizsgálat során a dabigatran hatékonyságát a VTE megelőzésében 3494 csípőprotézisműtét utáni betegben igazolták. A betegek napi 1×150 vagy 1×220 mg dabigatrankezelést vagy 1×40 mg subcutan enoxaparininjekciót kaptak a műtét előtti napon kezdve egy hónapig. A kombinált végpont a halálozás és a venográfiával igazolt thrombosis volt. Ez a kombinált végpont az enoxaparincsoportban 6,7, a 220 mg dabigatrant szedő csoportban 6,0, a 150 mg dabigatrant szedő csoportban 8,6%-ban fordult elő. A csoportok közötti eltérés nem volt szignifikáns. A súlyos vérzések, májfunkciós eltérések és akut coronariaesemények gyakoriságában sem volt szignifikáns különbség. Tehát a napi egyszer adott dabigatran mindkét adagja hasonló hatású („non-inferior”) a VTE megelőzésében, mint az 1×40 mg enoxaparin [10]. RENOVATE II elnevezéssel egy második, hasonló vizsgálat is történt, további biztonságossági adatok gyűjtése végett. Ebben a vizsgálatban csak két csoport volt, akik vagy 1×220 mg dabigatrant (a műtét napján csak 1×110 mg-ot), vagy 1×40 mg enoxaparin kaptak átlagosan 32 napig. A 2055 randomizált beteg közül 1507 operált betegben sikerült az elsődleges vizsgálati végpontot kiértékelni. Az elsődleges összetett végpont hasonló arányban fordult elő a két csoportban (7,7 vs. 8,8%). A non-inferiority igazolódott. A súlyos VTE és a VTE-vel kapcsolatos

3. táblázat | Ortopédiai műtétek kapcsán adott dabigatran és enoxaparin hatása a vérzésekre és az összetett végpontra (DVT, PE, halálozás) a különböző vizsgálatokban

Vizsgálat neve	REMODEL* [8]	REMOBILIZE [9]	RENOVATE [10]	RENOVATE II [11]
Dabigatran vérzés	1,3%	0,6%	2%	1,4%
Enoxaparin vérzés	1,3%	1,4%	1,6%	0,9%
Dabigatran végpont	36,4%	31%	6%	7,7%
Enoxaparin végpont	37,7%	25%	6,7%	8,8%

*A táblázatban a nagyobb dózísú dabigatrant (1×220 mg) kapó csoport adatait tüntettük fel.

A félkövér kiemelés a két csoport közötti különbség statisztikai szignifikanciáját jelöli.

halál együttese ritkábban fordult elő a dabigatran-, mint az enoxaparin csoportban (2,2 vs. 4,2%). Dabigatran adásával kissé gyakoribbak voltak a súlyos vérzések is, de abszolút értelemben ritkán fordultak elő, és a különbség sem szignifikáns (1,4 vs. 0,9%, $p = 0,40$) [11] (3. táblázat).

A RECOVER vizsgálatban nem prevenció célból, hanem a VTE kezelésére alkalmazták a dabigatrant, a fenti vizsgálatokhoz képest hosszabb ideig. Az akut thromboembóliában szenvedő betegek kilenc napig parenterális AC-kezelést kaptak, ezt követően történt a randomizálás napi 2×150 mg dabigatran vagy INR szerinti warfarinkezelésre. Az összetett elsődleges vizsgálati végpont a hat hónapnál értékelt rekurrens thromboembolia és a halálozás együttese volt. A dabigatran csoportban 30 beteg (2,4%), a warfarin csoportban 27 beteg (2,1%) esetében fordult elő ismételt thromboembolia. A két kezelés hatékonysága hasonló volt (HR 1,10 [95%-os CI 0,65–1,84], a non-inferiority kritérium teljesült [95%-os CI –0,8–1,5; $p < 0,001$]). A vérzések ritkábban fordultak elő a dabigatran-, mint a warfarin csoportban (16,1 vs. 21,9%, HR 0,71; 95%-os CI 0,59–0,85). A súlyos vérzések, kóros májfunkciós eltérések, akut coronariaszindróma és halálozás arányában nem volt különbség a két csoport között [12].

Az ortopédiai műtétek után végzett három randomizált vizsgálat metaanalízise is megerősítette, hogy a dabigatrankezelés non-inferior az enoxaparinkezeléshez képest a thromboembolia megelőzésében. A dabigatran enoxaparinhoz hasonló biztonsággal adható, nem fokozza a vérzéses szövődmények gyakoriságát [13]. A dabigatran Pradaxa néven már törzskönyvezték a vénás thromboembolia megelőző kezelésére ortopédiai műtétre kerülő betegek részére.

Idraparinux

Az idraparinux a fondaparinux származéka, amely erősen köti az antitrombint, ezért fél életideje körülbelül 80 óra, így elegendő hetenként egyszer alkalmazni. A vénás thromboembolia megelőzésére és kezelésére végzett dóziskereső vizsgálatban a heti 2,5 mg-nál nagyobb idraparinuxadag elfogadhatatlanul gyakori és súlyos vérzési kockázattal jártak, ezért csak ezt a dózist alkalmazták a későbbi vizsgálatokban [14].

A *Van Gogh* vizsgálatba több mint 5000, MVT-ben vagy PE-ben szenvedő beteget randomizáltak idraparinux vagy heparin/LMWH+KVA kezelésre. Az MVT-csoportban a recidív thromboembóliák gyakoriságában nem volt különbség a két csoport között (2,9 vs. 3,0%), és a klinikailag jelentős vérzések ritkábbak voltak az idraparinux-, mint a hagyományosan kezelt csoportban (4,5 vs. 7,0%, $p = 0,004$). A PE-csoportban az idraparinux kevésbé volt hatékony a recidívák kivédésében, mint a hagyományos kezelés (3,4 vs. 1,6%), a vérzések előfordulási gyakoriságában az idraparinux csoport volt előnyösebb (5,8 vs. 8,2%). A két csoportban talált eredmények különbözőségét valószínűleg az okozta, hogy a korai PE-recidívák elkerülésére az alkalmazott idraparinuxadag nem volt elegendő. A korai időszakban hatékonyabb AC-hatást kell elérni, hat hónapnál tovább folytatva viszont a biztonságosság az elsődleges szempont. A *Van Gogh* vizsgálatban részt vevő betegek egy részénél (1215 beteg) hat hónapig – a vizsgálat lezárása után – folytatták az idraparinuxkezelést, ekkor már placebóval összehasonlítva. Az AC-kezelés folytatása idraparinuxszal 72,9%-kal csökkentette a rekurrens thromboembóliák előfordulását (3,7 vs. 1,0%, $p = 0,002$), viszont néhány esetben fatális intracranialis vérzés fordult elő az idraparinux csoportban [15, 16].

Az idraparinux továbbfejlesztése folyamatban van. Egy biotinyókkal kiegészített változatával (idrabiotaparinux) remélhetőleg nagyobb biztonságosságot lehet majd elérni, és szükség esetén lehetséges lesz a véralvadásgátlás felfüggesztése is.

Ezzel a módosított molekulával végezték 757 DVT-beteg randomizált kezelésével az EQIUNOX vizsgálatot. A betegek hetenként egyszer 2,5 mg idraparinuxot vagy 3 mg idrabiotaparinuxot kaptak hat hónapig. Nem volt különbség a két kezelési csoport között a recidív VTE, illetve a vérzéses komplikációk számában sem [17].

Direkt Xa-inhibitorok

A Xa-faktor az alvadási kaskád kritikusan fontos szereplője, amely az alvadás intrinszik és extrinszik mechanizmusában is szerepet játszik, gátlása ezért számos potenciális előnnyel jár. A direkt Xa-gátló szerek hatása gyorsan kialakul, fix dózisban alkalmazva kiszámítható

4. táblázat | Ortopédiai műtétek kapcsán adott rivaroxaban és enoxaparin hatása a vérzésekre és az összetett végpontra (DVT, PE, halálozás) a különböző vizsgálatokban

Vizsgálat neve	RECORD-1 [19]	RECORD-2 [20]	RECORD-3 [21]	RECORD-4 [22]
Rivaroxaban vérzés	0,3%	6,6%	0,6%	0,7%
Enoxaparin vérzés	0,1%	5,5%	0,5%	0,4%
Rivaroxaban végpont	1,1%	2,0%	9,6%	6,9%
Enoxaparin végpont	3,7%	9,3%	18,9%	10,1%

A félkövér kiemelés a két csoport közötti különbség statisztikai szignifikanciáját jelöli.

alvadásgátlást eredményeznek, amelyet a táplálkozás nem befolyásol lényegesen, kevés gyógyszer-interakció vált eddig ismertté. Szelektivitásuk révén viszonylag kevésbé okoznak vérzéses szövődményt. A direkt Xa-gátló szerek klinikai kifejlesztése három szer tekintetében olyan előrehaladott stádiumban van, hogy már bizonyos indikációban gyógyszerként törzskönyvezték őket, vagy legalábbis annak közelében vannak. E három szer a rivaroxaban, az apixaban és az edoxaban.

Rivaroxaban

A rivaroxaban orális, direkt hatású, nagy szelektivitású Xa-inhibitor. Oxazolidinonszármazék, jól felszívódik, fél életideje 7–11 óra, kétharmad részben a májban metabolizálódik, és a széklettel, egyharmad részben változatlan formában a vizelettel ürül. Napi 10–30 mg adagban, fix dózisban alkalmazható. Orális adagolás során megnyújtja a protrombin- és trombolasztinidót, de a megnyúlás mértéke nem alkalmas az alvadásgátló hatás monitorozására. Ellenőrzést nem igényel, mivel a Xa-gátlás mérése egyelőre rutin laboratóriumi körülmények között nem megoldott. Vérzés esetén a gyógyszer elhagyása után néhány órával az alvadákonyság normalizálódik, emergencia esetén nem specifikus kezelés alkalmazható [18].

Klinikai hatékonyságát a VTE-k megelőzésében és kezelésében ortopédiai műtétek után igazolták. A RECORD 1–4 vizsgálatok egyenértékűséget (non-inferiority), sőt, egyes esetekben az összehasonlító kezeléshez képest superioritást igazoltak az összetett primer végpont (mélyvénás thrombosis, nem fatális tüdőembolia, halálozás) tekintetében. A RECORD-1 vizsgálatban csípőprotézis-műtét utáni betegeknek (4541 beteg) 30–42 (átlag 33) napig, kettős vak randomizált módon napi 10 mg rivaroxabant vagy 40 mg sc. enoxaparint adtak. A beválasztott 4591 betegből 3153 beteg került be a „módosított intention-to-treat” analízisbe. Az összetett végpont a rivaroxabancsoportban 18 betegnél (1,1%), az enoxaparinnal kezelték között 58 esetben (3,7%) fordult elő. A különbség szignifikáns (abszolút rizikócsökkenés 2,6%; 95%-os CI 1,5–3,7; $p < 0,001$). A súlyos vérzések ritkák voltak (0,3 vs. 0,1%), és a gyakoriságban nem volt különbség a két csoport között [19].

A RECORD-2 vizsgálatban a csípőízületi műtét utáni betegek AC-kezelése aszimmetrikus volt. A rivaroxabancsoportba sorolt betegek 31–39 napig kaptak napi 10 mg-ot, az enoxaparinkezelés pedig csak két hétig (10–14 napig) tartott. A beválasztott 2509 betegből 1731 került be a módosított „intention-to-treat” analízisbe. Az elsődleges végpont 17, illetve 81 betegben fordult elő. Az abszolút kockázatcsökkenés igen jelentős: 7,3% (95%-os CI 5,2–9,4; $p < 0,0001$), ugyanakkor a vérzéses kockázat nem különbözött a két csoport között [20].

Két vizsgálatot végeztek thrombosisprofilaxis irányában térdízületi műtétek után. A RECORD-3 vizsgálatba beválasztott betegek random módon napi 10 mg rivaroxaban- vagy 40 mg sc. enoxaparinkezelést kaptak átlag 12 napig. A kombinált végpont 9,6, illetve 18,9%-ban fordult elő (abszolút kockázatcsökkenés 9,2%; 95%-os CI 5,9–12,4; $p < 0,001$). A vérzések gyakoriságában nem volt különbség a két csoport között (0,6 vs. 0,5%) [21]. RECORD-4 vizsgálatba is térdízületi műtéten átesett betegeket választottak be. Az ajánlásoknak megfelelően legalább 10 napig adtak AC-kezelést. A rivaroxabandózis itt is napi 10 mg, de az enoxaparin dózis napi 2×30 mg sc. injekció volt. Az elsődleges összetett végpont a rivaroxabancsoportban 6,9, az enoxaparin csoportban 10,1%-ban fordult elő (abszolút kockázatcsökkenés 3,19%, 95%-os CI 0,71–5,67; $p = 0,0118$). Ebben a vizsgálatban sem voltak gyakoriak a vérzések, és nem volt statisztikailag értékelhető különbség a két csoport között (0,7 vs. 0,4%) [22] (4. táblázat).

A RECORD 1–4 vizsgálatok eredményei alapján a legtöbb európai országban, így Magyarországon is regisztrálták a rivaroxabant (Xarelto) VTE megelőzésére és kezelésére ortopédiai műtétek után.

A közelmúltban publikálták az EINSTEIN MVT-vizsgálat eredményeit. Eltérően a RECORD 1–4 vizsgálatoktól, ebben a vizsgálatban a rivaroxabandózis nem 10, hanem 2×15 vagy 1×20 mg volt. A nagyobb dózist az indokolta, hogy az EINSTEIN MVT-vizsgálatba bevont betegekben nem a posztoperatív thromboembolia prevenciója, hanem a már kialakult betegség kezelése volt a cél. A kezelés tartama is hosszabb volt, így nem csak LMWH, hanem LMWH+KVA kezelést kaptak a kontrollcsoport betegei. A vizsgálat randomizált, de nyitott elrendezésű volt, és eleinte (három hétig) még parenteralis (enoxaparin, heparin, fondaparinux) kezeléssel hasonlították össze a 2×15 mg rivaroxabannal

kezelt betegeket, majd ezt követte a napi 20 mg rivaroxabankezelés K-vitamin-antagonistával való összehasonlítása 3–6–12 hónapig. Azok a betegek, akik a nyitott, K-vitamin-antagonistával vagy rivaroxabannal való 6–12 hónapos kezelésen túlvoltak, beléphettek az EINSTEIN MVT-vizsgálat meghosszabbításába – további 6–12 hónapig. A meghosszabbított kezelés során placebóval történt a rivaroxabankezelés összehasonlítása. Ebben a szakaszban a vizsgálat kettős vak, randomizált volt. A vizsgálatok végpontja a rekurrens thromboembolia volt. Az EINSTEIN MVT-vizsgálatba 3449 beteget választottak be. 1731 beteg rivaroxabant, 1718 pedig LMWH után KVA-kezelést kapott. Recidív thromboembolia 2,1, illetve 3,0%-ban fordult elő (36, illetve 51 eset), így a non-inferiority kritérium teljesült (HR 0,68; 95%-os CI 0,44–1,04; $p < 0,001$). A vérzések gyakoriságában nem volt különbség a két csoport között. A vizsgálat meghosszabbításába 602, illetve 594 beteget vontak be. A rivaroxabancsoportban 8 (1,3%), a placebocsoportban 42 recidív thromboembolia (7,1%) fordult elő. A statisztikai analízis a megnyújtott rivaroxabankezelés előnyét igazolta (HR 0,18; 95%-os CI 0,09–0,39; $p < 0,001$). Ebben az időszakban a placebocsoportban nem fordult elő vérzés, a rivaroxabannal kezelték között négy súlyos, de nem halálos vérzést regisztráltak [23]. Ez a különbség (4 vs. 0) nem szignifikáns ugyan, de intő jel.

A MAGELLAN vizsgálatban akut betegség miatt hospitalizált, 40 év feletti betegekben vizsgálták a thrombosisprofilaxisra alkalmazott rivaroxaban hatékonyságát napi 40 mg enoxaparinnal összehasonlítva. A rivaroxaban dózisa napi 10 mg volt. Az enoxaparint átlag tíz, a rivaroxabant átlag 35 napig adták. Az aszimmetrikus elrendezés miatt két végpontot jelöltek meg: a 10 napos és a 35 napos hatékonyságot. Az elsődleges végpont mindkét vonatkozásban a VTE (szimptomatikus vagy ultrahangvizsgálattal igazolt), a nem fatális PE és a VTE okozta halálozás együttese volt. Összesen 8101 beteget választottak be. Vérzéses kockázat szempontjából csaknem valamennyi beteg kiértékelhető volt, de a hatékonyságot csak körülbelül 80%-ban tudták kiértékelni a 10. napnál és 73%-ban a 35. napnál, mivel a tünetmentes MVT kiértékelése nem történt meg minden esetben. A 10. napig mindkét betegcsoportban azonos arányban fordult elő az elsődleges végpont (2,7%), non-inferiority igazolódott. A 35. napnál a rivaroxabancsoportban ritkábban fordult elő az elsődleges végpont, mint az enoxaparincsoportban (4,4% vs. 5,7%, RRR: 22,9, $p = 0,0211$). Halálozás tekintetében nem volt különbség a két csoport között. A vérzések általában, a súlyos és a halálos vérzések azonban gyakoribbak voltak a rivaroxaban-, mint az enoxaparincsoportban [24].

Apixaban

Az apixaban orálisan adható szelektív Xa-gátló gyógyszer, amelynek felszívódását a táplálkozás nem befolyá-

solja, kiszámítható AC-hatása van. Fél életideje 12 óra. Részben a széklettel, részben a vizelettel választódik ki. A dóziskereső, BOTTICELLI vizsgálatot 520 konszekutív VTE-betegben 2,5–5–10 és 20 mg adagokkal vagy enoxaparinnal végezték. A kezelés három hónapig tartott. Az apixaban AC-hatásában és a vérzések gyakoriságában sem volt különbség a hagyományos kezeléssel összehasonlítva [25].

Az ADVANCE 1–3 vizsgálatok alapozták meg az apixaban helyét az ortopédiai műtétek utáni thromboembolia profilaxisában. Az ADVANCE-1 vizsgálatba 1238, teljes térdplasztika utáni beteget választottak be. A betegeket hat különböző apixabandózissal (5–40 mg) vagy hagyományos AC-szerrel (2×30 mg enoxaparin vagy warfarin) kezelték két hétig. Az összetett elsődleges végpont (MVT, PE, halálozás) tekintetében az apixaban minden vizsgált adagban hatékonyabbnak bizonyult a hagyományos kezelésnél. A vérzéses szövődmények a nagy adag apixabant kapott csoportban gyakoribbak voltak. Kevesebb volt a vérzéses szövődmény, ha az alkalmazott dózist két részre osztva adták, mintha csak egyszer naponta. A dóziskereső vizsgálat következtetése az, hogy 2×2,5 mg apixabant javasolták a III. fázisú vizsgálatra [26].

Az ADVANCE-2 vizsgálatban (3057 beteg térdműtét után) csak napi 1×40 mg enoxaparinnal hasonlították össze az apixaban- (2×2,5 mg) kezelést. Ilyen elrendezésben az apixaban statisztikailag jobbnak bizonyult. Az összetett elsődleges végpont az apixabancsoportban 15%-ban, az enoxaparincsoportban 24%-ban fordult elő (RR: 0,62, 95%-os CI 0,51–0,74; $p < 0,0001$). Ez 9,3% abszolút kockázatsökkenést jelent. A súlyos és a klinikailag jelentős, de nem súlyos vérzések hasonló arányban, 4, illetve 5%-ban fordultak elő. Ez a különbség nem szignifikáns [27].

Az ADVANCE-3 vizsgálatba már több mint 5000, csípőprotézis-műtét utáni beteget vontak be. A kezelés 2×2,5 mg apixaban, amit a műtét után, vagy 1×40 mg enoxaparin, amit a műtét előtti napon kezdtek adni. Mindkét kezelést átlag 35 napig folytatták, amit bilaterális flebográfia követett. Az összetett elsődleges végpont az MVT, PE és a halál együttese volt. A betegek 71–72 százalékában tudták kiértékelni az elsődleges végpontot, ami a kiértékelt betegek 1,4 vagy 3,9%-ában fordult elő (RR: 0,36; 95%-os CI 0,22–0,54; $p < 0,001$). A különbség szignifikáns, 2,5% abszolút kockázatsökkenést jelent. A vérzések tekintetében nem volt különbség a két csoport között [28] (5. táblázat).

Huang és mtsai metaanalízist végeztek a három térdízületi protézisműtét utáni VTE-prevencióval foglalkozó vizsgálat adataival. A metaanalízisben 7337 beteg szerepel, közülük 4057 napi 1×2,5 mg apixabant, 3280 pedig 1×40 vagy 2×30 mg enoxaparint kapott. Az apixaban szignifikánsan csökkentette az MVT és a PE előfordulási gyakoriságát (OR: 0,47, 95%-os CI: 0,27–0,82). Ezzel egyidejűleg a vérzéses kockázat is kisebb volt az apixabannal kezelték között (OR = 0,55, 95%-os

5. táblázat | Ortopédiai műtétek kapcsán adott apixaban és enoxaparin hatása a vérzésekre és az összetett végpontra (DVT, PE, halálozás) a különböző vizsgálatokban

Vizsgálat neve	ADVANCE-1* [26]	ADVANCE-2 [27]	ADVANCE-3 [28]
Apixaban vérzés	0%	4,0%	0,8%
Enoxaparin vérzés	4,0%	5,0%	0,7%
Apixaban végpont	9,0%	15,0%	1,4%
Enoxaparin végpont	15,6%	24,0%	3,9%

*Az ADVANCE-1 vizsgálatban különböző apixabanadagokat használtak (dóziskereső vizsgálat). A táblázatban az ajánlott dózusra (2×2,5 mg) vonatkozó adatokat tüntettük fel.

A kiemelés a két csoport közötti különbség statisztikai szignifikanciáját jelöli.

CI: 0,32–0,96). A halálozásban és az egyéb biztonsági paraméterekben nem találtak szignifikáns különbséget az apixaban- és az enoxaparincsoport között [29]. Az apixaban a törzskönyvezés során az Eliquis nevet kapta. A jelenleg folyó AMPLIFY és AMPLIFY EXTENSION vizsgálatokban 2×10 mg apixaban és hagyományos AC-kezelés (enoxaparin + warfarin) eredményét és biztonságát hasonlítják majd össze a VTE kezelésében. 2011 májusában az apixabant ELIQUIS néven törzskönyvezték az Európai Unióban, VTE-megelőzésre, csípő- és térdprotézisműtétek után.

Edoxaban

Az edoxaban szintén direkt Xa-inhibitor, amely napi egyszeri orális alkalmazás mellett kielégítő antikoaguláns hatást biztosít. Az edoxabant Japánban (Daiichi-Sankyo) állították elő, így a dóziskereső vizsgálat is Japánban történt. Térdízületi protézis miatt műtétre kerülő 523 betegnek adtak napi 5, 15, 30 vagy 60 mg edoxabant, illetve placebót. A kezelés kettős vak, randomizált, placebokontrollált volt és 11–14 napig tartott. A placebót azért tartották megengedhetőnek, mert a helyi kezelési útmutatók nem írták elő a tromboprofilaxist Japánban. A vizsgálat összetett elsődleges végpontja (VTE, PE) a placebocsoportban 48 százalékban, az edoxabancsoportban pedig dóziszfüggően kisebb mértékben (29,5%, 26,1%, 12,5% és 9,1%) fordult elő. Ugyanakkor a vérzések gyakoriságában nem volt különbség az egyes kezelési csoportok között [30].

Az Amerikai Egyesült Államokban végzett VTE-prevenációs vizsgálatot csípőízületi protézisműtétre kerülő 903 betegben végezték. Ebben a vizsgálatban napi 15, 30, 60 és 90 mg edoxabant vagy 5000 E dalteparinprevenációt alkalmaztak 7–10 napig, amikor bilaterális flebográfia is történt. Hétszázhetvenhárom beteg adatait tudták kiértékelni az elsődleges végpont vonatkozásában. A kombinált végpont (VTE + PE) a dalteparincsoportban 43,8%-ban fordult elő, a különböző edoxabanadagokkal szignifikáns dózis-hatás összefüggést lehetett kimutatni (28,2%, 21,2%, 15,2% és 10,6%). Mind a dalteparinnal való összehasonlítás ($p < 0,005$), mind pedig a dózis-hatás összefüggés ($p < 0,001$) statisztikailag is szignifikáns. A vérzések gyakorisága hasonló

volt az öt kezelési csoportban [31]. A STARS E-3 vizsgálat (Studying Thrombosis After Replacement Surgery) legfontosabb eredményeit a 21. International Congress on Thrombosis konferencián 2010-ben mutatták be. Ez is távol-keleti, térdprotézisműtétre kerülő populáción történt napi 30 mg edoxaban és 20 mg enoxaparin összehasonlításával. A kezelés 11–14 napig tartott. PE nem fordult elő egyik csoportban sem. A VTE gyakorisága az edoxabancsoportban 7,4, az enoxaparincsoportban 13,9% volt ($p = 0,01$). A vérzések gyakorisága nem különbözött a két csoport között. A csípőízületi műtét kapcsán végzett III. fázisú STARS J-V vizsgálat is csak előadás formájában került közlésre 2011-ben. A kettős vak randomizált tanulmányba 610 csípőprotézis-műtétre kerülő japán beteget választottak be, akik 1×30 mg edoxabant vagy 1×20 mg enoxaparint kaptak 11–14 napig. A halálozásban, vérzésben nem volt különbség a két csoport között, tüdőembolia nem fordult elő. DVT az edoxabancsoport betegei között szignifikánsan ritkábban fordult elő, mint az enoxaparincsoportban (2,4 vs. 6,9%, RRR 65,7; $p = 0,016$). E két vizsgálatnak az eredménye alapján a japán hatóságok regisztrálták az edoxabant az MVT-megelőzésre.

Az edoxaban akkor kerülhet majd klinikai bevezetésre VTE-megelőzési indikációban, ha a tavaly kezdődött, III. fázisú HOKUSAI VTE-vizsgálat eredményei megerősítik a szer hatékonyságát és biztonságosságát. Pitvarfibrillációs betegek stroke-megelőzésére jelenleg folyik az ENGAGE AF-TIMI-46 vizsgálat, amelybe a betegbeválasztás már befejeződött, és az eredményeket hamarosan ismertetni fogják. A vizsgálati tervet és elrendezést már közölték [32].

Változik-e majd a VTE megelőzése és kezelése?

A kérdés természetesen költői; a változás máris elkezdődött. A rövid távú megelőzésre és kezelésre eddig alkalmazott parenterális szerek helyett nyilván sok beteg és orvos is szívesebben alkalmaz majd hasonló vagy jobb hatékonyságú orális készítményeket. A hosszú távú megelőző kezelésben egyeduralgkodó KVA-kezelés nehézségei és bizonytalanságai közismertek. Ha az aspiráns gyógyszerek a klinikumban is igazolják előnyös

farmakológiai tulajdonságaikat, a kiszámítható hatékonyságot, amely független a táplálkozástól, a gyógyszer-interakciók többségétől, tényleg nem igényelnek majd gyakori laboratóriumi ellenőrzést, akkor egyre szélesebb körben fogják kiszorítani a KVA-kezelést.

Valamennyi új orális AC esetében a hatás kialakulása gyors, néhány óra alatt teljes antikoaguláns effektusra lehet számítani. A fent bemutatott vizsgálatokban, amelyek a perioperatív VTE megelőzését tűzték ki célul, már a műtét napján elkezdték az AC-adagolást – többnyire első dózisként fél adagban. Az alvadásgátlás fél-egy napos gyógyszereszünet után megszűnik. Ez leegyszerűsíti a tervezett sebészi, kis sebészeti beavatkozások előkészítését, egy-, legfeljebb kétnapos gyógyszereszünet után a tervezett beavatkozás elvégezhető lesz.

A hatékony KVA-hatás kialakulása néhány nap, és a hatás az utolsó gyógyszerbevitel után néhány napig még fennmarad. Ha a beteg elfelejti bevenni napi gyógyszerét, akkor KVA-kezelés esetén valószínűleg nem történik nagy baj. Ha warfarint szed a beteg, amely az acenocoumarolnál hosszabb hatástartamú, akkor még kevésbé. Nem tudjuk biztosan, hogy a napi egyszer vagy kétszer szedendő új orális antikoagulánsok esetében mit jelenthet egy vagy két gyógyszeradag bevitelének elmulasztása. A szoros AC-kezelést igénylő betegek esetében nagy kockázatot jelenthet a feledékenység.

Az AC-kezelés természetesen együtt jár a vérzési kockázat fokozódásával. Ha AC-gyógyszert TAGG-szerrel együtt adunk, akkor a vérzési kockázat tovább nő. Az APPRAISE-2 vizsgálatban akut coronariaszindrómában szenvedő és ezért többnyire kettős TAGG-kezelést kapott betegekben alkalmazták az apixabant. Ebben a betegcsoportban a hármas antiaggregációs kezelés olyan mértékben fokozta a vérzések előfordulását, hogy a vizsgálatot etikai megfontolások alapján le kellett állítani. A dabigatran indikációs körének kibővítését az akut coronariaszindrómára éppen ezért nem is tervezik. A rivaroxabannal végzett stroke-prevenációs vizsgálat (ROCKET-AF) végleges értékelése is egyelőre várat magára.

Bizonytalansági tényezőt jelent a gyógyszerek ára. A warfarin és az acenocoumarol is olcsó, filléres gyógyszer. Magyar viszonyok között a beteg nem érzékeli anyagi teherként a gyakori laboratóriumi ellenőrzések és ezzel kapcsolatos szakorvosi intervenció költségkihatásait sem. Az új gyógyszerek havi költsége több tízezer forint is lehet, és még közelítőleg sem tudjuk, hogy ebből mennyit lesz képes átvállalni a társadalombiztosítás.

Arra a kérdésre, hogy a négy új orális antikoaguláns közül melyik hasznosabb és/vagy biztonságosabb a többinél, egyelőre nem lehet biztos választ adni. Valószínűleg még sokáig nem fognak olyan vizsgálatot végezni, amelyben az új szereket egymással hasonlítanak össze, márpedig a relatív hatékonyságot csak a „fej-fej melletti” randomizált összehasonlítás tenné lehetővé. A dabigatran az alkalmazott dózisban nem volt haté-

konyabb, mint az enoxaparin. Ennek az is lehet az oka, hogy a vizsgálatban alkalmazott gyógyszeradag nem volt megfelelő. A RELY vizsgálatban nagyobb adagokat alkalmaztak a PF megelőzésére, mint a vénás thromboembolia-prevenációs vizsgálatokban. A nagy dózis bizonyult hatékonyabbnak a warfarinnál a stroke-prevenáció tekintetében [5]. A rivaroxabannal történt vizsgálatok mindegyikében szignifikánsan kevesebb DVT fordult elő, mint az enoxaparinnal kezelt betegek között, és nem fokozta a vérzéskockázatot. Az apixaban profilja is igen biztató volt mind az ADVANCE-2 és -3 vizsgálatokban. Az edoxaban a két befejezett, de még nem közölt (STARS) vizsgálatban szintén jól szerepelt. A DVT-megelőzés tekintetében kifejezett dózis-hatás összefüggést mutattak ki; minél nagyobb a dózis, annál kisebb volt a DVT-incidencia. Megjegyzendő, hogy az edoxabanvizsgálatok egy nagyságrenddel kevesebb betegben történtek, mint a másik három szerrel végzett vizsgálatok.

Egyelőre a szakmai útmutatók vagy nem foglalkoznak az új antikoagulánsok helyének kijelölésével, vagy csupán alternatívaként ajánlják az eddig alkalmazott kezelések helyett. Az Európai Kardiológus Társaság kezelési útmutatója a betegek kockázatának felmérését és a kezelés vezetését a klinikai tünetek, a hypotonia, a jobbkamra-dilatatio mértéke (echokardiográfia) és a myocardiumsérülés (troponin) alapján javasolja [33]. A 2008. évi Chest-ajánlás kiemelten azt hangsúlyozza, hogy minden intézményben protokollokat kell készíteni a VTE megelőzésének lépéseire. Ebben szerepe van a mechanikus, nem farmakológiai módszereknek, a parenteralis és orális antikoagulánsoknak is. A megelőző kezelés intenzitását a betegek aktuális állapota és a tervezett, szükségessé vált beavatkozás kiterjedtsége alapján kell meghatározni. Minden akut betegség miatt beutalt betegben mérlegelni kell a VTE-prevenáció szükségességét – és ez a legtöbb esetben szükséges [34]. Az új orális antikoagulánsok helyéről az ajánlásokból egyelőre még nem kaphatunk útmutatást. Nagyon valószínű, hogy a sok bizonytalansági tényező közül néhány már az elkövetkező egy-két évben eloszlik majd, és ez fog tükröződni a mihamarabb szükségessé váló új ajánlásokban is.

Irodalom

- [1] Kearon, C., Kahn, S. R., Agnelli, G. és *mtsai*: American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) (published correction appears in Chest, 2008, 134, 892.). Chest, 2008, 133 (Suppl. 6), 454S–545S.
- [2] Jaff, M. R., McMurtry, M. S., Archer, S. L. és *mtsai*: Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A scientific statement from the American Heart Association. Circulation, 2011, 123, 1788–1830.
- [3] Geerts, W. H., Bergqvist, D., Pineo, G. F. és *mtsai*: Prevention of Venous Thromboembolism, Evidence-Based Clinical Practice

- Guidelines. American College of Chest Physicians (8th Edition). Chest, 2008, 133 (Suppl. 6), 381S–453S.
- [4] *Losonczy H.*: Az antikoaguláció új korszaka. LAM, 2010, 20, 569–577.
- [5] *Keltai M., Keltai K.*: Anticoaguláns kezelés pitvarfibrillációban. Cardiol. Hung. Közlésre elfogadva.
- [6] *Dahl, O. E.*: Orthopaedic surgery as a model for drug development in thrombosis. Drugs, 2004, 64 (Suppl. 1), 17–25.
- [7] *Stangier, J.*: Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. Clin. Pharmacokinet., 2008, 47, 285–295.
- [8] *Eriksson, B. I., Dahl, O. E., Rosencher, N. és mtsai*: Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. J. Thromb. Haemost., 2007, 5, 2178–2185.
- [9] *RE-MOBILIZE Writing Committee, Ginsberg, J. S., Davidson, B. L., Comp, P. C. és mtsai*: Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. J. Arthroplasty, 2009, 24, 1–9.
- [10] *Eriksson, B. I., Dahl, O. E., Rosencher, N. és mtsai*: Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet, 2007, 370, 949–956.
- [11] *Eriksson, B. I., Dahl, O. E., Huo, M. H. és mtsai for the RENO-VATE II Study Group*: Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RENOVATE II). A randomised, double-blind, non-inferiority trial. Thromb. Haemost., 2011, 105, 721–729.
- [12] *Schulman, S., Kearon, C., Kakkar, A. J. és mtsai for the RECOVER Study group*: Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N. Engl. J. Med., 2009, 361, 2342–2352.
- [13] *Friedman, R. J., Dahl, O. E., Rosencher, N. és mtsai*: Dabigatran versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty: a pooled analysis of three trials. Thromb. Res., 2010, 126, 175–182.
- [14] *The PERSIST Investigators*. A novel long-acting synthetic factor Xa inhibitor (SanOrg34006) to replace warfarin for secondary prevention in deep vein thrombosis: a phase II evaluation. J. Thromb. Haemost., 2004, 2, 47–53.
- [15] *Buller, H. R., Cohen, A. T., Davidson, B. és mtsai*: Idraparinus versus standard therapy for venous thromboembolic disease. N. Engl. J. Med., 2007, 357, 1094–1104.
- [16] *Buller, H. R., Cohen, A. T., Davidson, B. és mtsai*: Extended prophylaxis of venous thromboembolism with idraparinus. N. Engl. J. Med., 2007, 357, 1105–1112.
- [17] *The EQUINOX investigators*: Efficacy and safety of once weekly subcutaneous idraparinus in the treatment of patients with symptomatic deep venous thrombosis. J. Thromb. Haemost., 2011, 9, 92–99.
- [18] *Boda Z.*: A rivaroxaban hatásmechanizmusáról. LAM, 2010, 20, 813–816.
- [19] *Eriksson, B. I., Borris, L. C., Friedman, R. J. és mtsai*: Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. N. Engl. J. Med., 2008, 358, 2765–2775.
- [20] *Kakkar, A. K., Brenner, B., Dahl, O. E. és mtsai*: Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. Lancet, 2008, 372, 31–33.
- [21] *Lassen, M. R., Agno, W., Borris, L. C. és mtsai*: Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. N. Engl. J. Med., 2008, 358, 2776–2786.
- [22] *Turpie, A. G., Lassen, M. R., Davidson, B. L. és mtsai*: Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. Lancet, 2009, 373, 1673–1680.
- [23] *EINSTEIN Investigators*: Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N. Engl. J. Med., 2010, 363, 2499–2510.
- [24] *Cohen, A. T. on behalf of the MAGELLAN Steering Committee and Investigators*: Rivaroxaban compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Presented at the Am. Coll. Cardiol. Scientific Session, 2011 apr. New Orleans.
- [25] *Buller, H., Deitchman, D., Prips, M. és mtsai*: Efficacy and safety of the oral direct factor Xa inhibitor apixaban for symptomatic deep vein thrombosis. The Botticelli DVT dose-ranging study. J. Thromb. Haemost., 2008, 8, 1313–1318.
- [26] *Lassen, M. R., Davidson, B. L., Gallus, A. és mtsai*: The efficacy and safety of apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, as thromboprophylaxis in patients following total knee replacement. J. Thromb. Haemost., 2007, 5, 2368–2375.
- [27] *Lassen, M. R., Raskob, G. E., Gallus, A. és mtsai for the ADVANCE-2 investigators*: Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. Lancet, 2010, 375, 807–815.
- [28] *Lassen, M. R., Gallus, A., Raskob, G. E. és mtsai for the ADVANCE investigators*: Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. N. Engl. J. Med., 2010, 363, 2487–2498.
- [29] *Huang, J., Cao, Y., Liao, C. és mtsai*: Apixaban versus enoxaparin in patients with total knee arthroplasty. A meta-analysis of randomised trials. J. Thromb. Haemost., 2010, 10, 5–12.
- [30] *Fuji, T., Fujita, S., Tachibana, S. és mtsai*: A dose-ranging study evaluating the oral factor Xa inhibitor edoxaban for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total knee arthroplasty. J. Thromb. Haemost., 2010, 11, 2458–2468.
- [31] *Raskob, G., Cohen, A. T., Eriksson, B. I. és mtsai*: Oral direct factor Xa inhibition with edoxaban for thromboprophylaxis after elective total hip replacement. A randomised double-blind dose-response study. J. Thromb. Haemost., 2010, 104, 642–649.
- [32] *Ruff, C. T., Giugliano, R. P., Antman, E. M. és mtsai*: Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective aNticoagulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation – Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). Am. Heart J., 2010, 160, 635–641.
- [33] *Torbicki, A., Perrier, A., Konstantinides, S. és mtsai*: Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur. Heart J., 2008, 29, 2276–2315.
- [34] *Geerts, W. H., Bergqvist, D., Pineo, G. F. és mtsai*: Prevention of Venous Thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. (8th edition.) Chest, 2008, 133, 381S–453S.

(Keltai Mátyás dr.,
Budapest, Pf. 88, 1450
e-mail: keltai@kardio.hu)