



A vénás tromboembólia kezelése ma, 10 évvel az első direkt orális antikoaguláns megjelenése után

Vértés András

Dél-pesti Centrumkórház, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Vértés András, e-mail: vertesandras@dpckorhaz.hu

A vénás tromboembólia Európában a kardiovaszkuláris halálozás harmadik leggyakoribb oka. Magyarországon évente egy kisebb város lakosságának megfelelő számú embert érint, és hazánk az uniós átlagnál lényegesen rosszabb halálozási mutatókkal rendelkezik. A betegség felismerése és megfelelő kezelése népegészségügyi jelentőségű feladat. A vénás tromboembóliás betegség akut következményei, kiújulási tendenciája és hosszú távú súlyos szövődményei miatt a beteget megfelelő ideig tartó antikoaguláns kezelésben kell részesíteni. A hagyományos kezelés problémái miatt az utóbbi 10 évben a terápiás arzenálba került direkt hatású antikoagulánsok fokozatosan veszik át a K-vitamin-antagonisták szerepét. Ebbe a csoportba tartozó gyógyszerek legalább olyan hatásosak, de vérzéssel járó mellékhatások tekintetében biztonságosabbak, mint a warfarin. Kényelmesebb megoldást is kínálnak az orális antikoaguláns kezelésre, mert nem kell monitorozni a plazmaszintjüket, fix dózisban adhatók, kevés a gyógyszer-interakció, és nincs szükség étrendi megszorításra. A gyógyszer-csoport első tagja – a dabigatrán – négy vizsgálatból álló fejlesztési programja révén kapott indikációt a vénás tromboembólia kezelésére és kiújulásának megelőzésére. A dabigatrán és a többi direkt hatású antikoaguláns használatát nemzetközi irányelvek megerősítették a proximális mélyvénás trombózis és pulmonalis embólia kezelésére. Az összefoglaló közlemény a betegség kezelésének alapelveit, és a dabigatrán terápiában elfoglalt helyét tárgyalja vizsgálati eredményeinek összefoglalásával.

Kulcsszavak: vénás tromboembólia, K-vitamin-antagonista, dabigatrán, direkt orális antikoaguláns

How to treat venous thromboembolism today; 10 years after the introduction of the first direct oral anticoagulant?

Venous thromboembolism is the third cardiovascular cause of death in Europe. It affects a number of adults in Hungary equal to the population of a midsize town. Mortality rates are far higher than that of the average of the countries in the European Union, hence detecting and appropriate management of the disease is of paramount public health importance. Due to their acute consequences, tendency to recur and long term complications patients need to be treated with anticoagulants for an adequate time. Traditional treatment has its well-known problems; therefore several direct oral anticoagulants were developed over the last 10 years to gradually replace Vitamin K antagonists. Representatives of this group of drugs are at least as efficacious as warfarin however they are safer if we look at bleeding complications. They offer a more convenient treatment because monitoring of their plasma level is not necessary, and they can be given at fixed doses. There are only a few drug-drug interactions and there are no dietary restrictions. The approval of dabigatran – the first drug in this group – for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism, and prevention of recurrent events in adults was based on a study program consisting of four clinical trials. International guidelines endorse the use of dabigatran and direct oral anticoagulants in preference of Vitamin K antagonists. Present review is to recap the principles of the anticoagulant treatment in this indication and to highlight the role of dabigatran in the therapy by summarizing relevant clinical evidence.

Keywords: venous thromboembolism, Vitamin K antagonist, dabigatran, direct oral anticoagulant

Bevezetés

A vénás tromboembólia (VTE) Magyarországon évente egy kisebb város lakosságának megfelelő mennyiségű embert érint (100-200 eset/100 000 felnőtt). A harmadik leggyakoribb kardiovaszkuláris halálok, és hazánk a 100 000 felnőttre jutó VTE-halálozásban rendkívül rossz helyen áll az Európai Unió átlagához képest (1). A betegség felismerése és megfelelő kezelése népegészségügyi jelentőségű feladat. A VTE a mélyvénás trombózist és pulmonalis embolizációt foglalja magába, amelyek ugyanazon kórképnek a két megjelenési formája. A mélyvénás trombózisok túlnyomó többsége az alsó végtagban alakul ki. Ezek közül a proximális, azaz a vena popliteában és az afeletti régiókban kialakulóknak legsúlyosabb következményekkel, mert szövődményként potenciálisan halálos pulmonalis embólia alakulhat ki (2–4).

A betegség felismerése sok esetben nem könnyű, vagy egyértelmű. A nem specifikus klinikai tünetek, képalkotók és biomarker segítségével lehet a diagnózist felállítani. A követendő diagnosztikus algoritmust részleteit többek között az Európai Kardiológiai Társaság irányelve tárgyalja. A vénás tromboembóliás betegség akut következményei, kiújulási tendenciája és hosszú távú súlyos szövődményei miatt a betegeket antikoaguláns kezelésben kell részesíteni (5).

A hagyományos kezelési séma

A VTE diagnózisának felállítása, illetve már erős gyanúja esetén – abszolút ellenjavallat hiányában – késlekedés nélkül antikoaguláns kezelést kell indítani. Az alvadásgátlás gyors bevezetése perdöntő, mert a folyamat előrehaladásának, kiterjedésének az első pár napban extrém magas a rizikója. Kezdeti cél, hogy a thrombus ne növekedjen tovább, vérrög leszakadásával és tovasodródásával ne alakuljon ki pulmonalis embolizáció, ami életveszélyes állapotot eredményez (6). Magyarországon proximális DVT és/vagy PE esetén az elsődleges ellátás intézményi keretek között zajlik a potenciálisan súlyos akut következmények miatt. A betegek testsúlyhoz igazított parenterális LMWH (esetleg fondaparinux/UHF) kezelést kapnak akután a kezelés bevezetéseként (initial treatment). Az LMWH-k hatása gyorsan kialakul és van idő – akár pár nap – a hosszabb távú antikoaguláns kezelés megtervezésére is (7).

Az antikoaguláns hatás fenntartása hosszú távú kezeléssel (long-term treatment) a VTE kiújulását és az indexesemény szintén súlyos morbiditással járó szövődményeit (pl. posztthrombotikus szindróma, bőrfekély, pulmonalis hipertenzió) célozza megelőzni. Orálisan szedhető K-vitamin-antagonistákat (KVA) alkalmaztak erre a célra. A KVA-k lassan kialakuló hatása miatt kezdetben az LMWH-val átfedésben kell adni a második

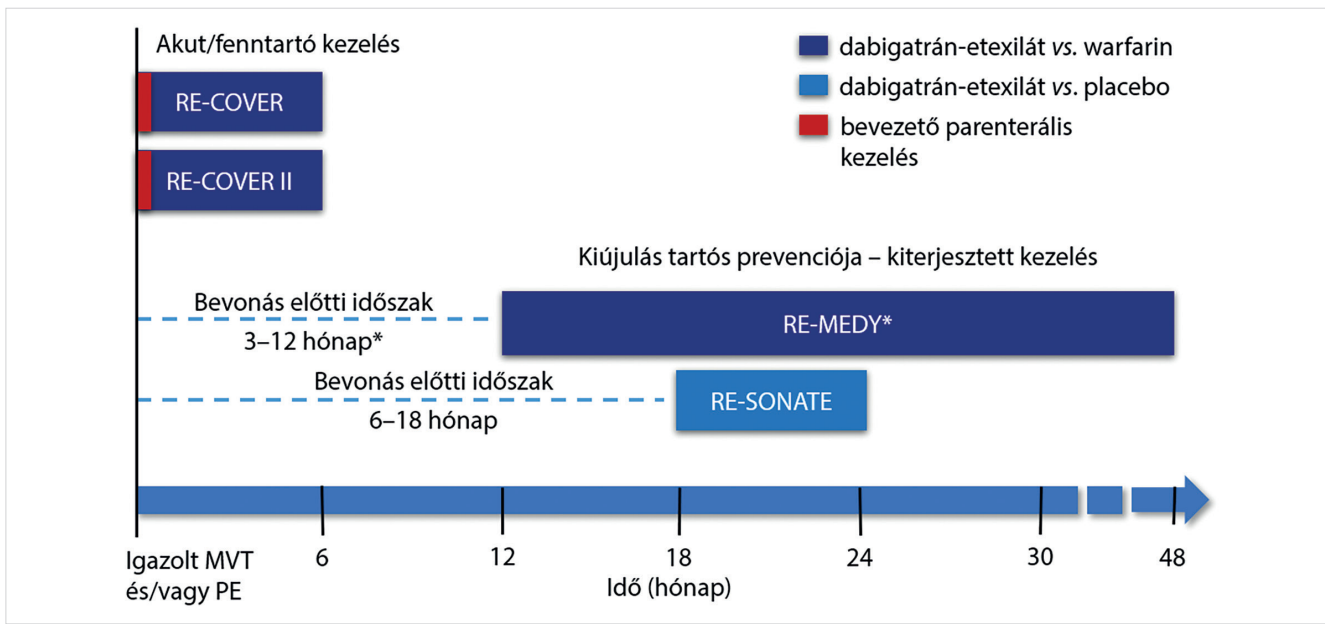
vagy harmadik napon kezdve. A parenterális kezelés akkor hagyható el, ha az INR legalább 2 egymást követő napon a kívánatos 2,0–3,0 tartományban van. Ez a gyakorlatban legkorábban a negyedik-ötödik napon érhető el, de gyakori a terápia beállítás miatti 5-10 napos kórházi tartózkodás. Ez fokozottan igaz masszív PE vagy súlyos iliofemorális trombózis esetén, amikor legalább 10 napos heparinkezelés javasolt. A beteget a KVA-kezelés beállítása után lehet otthonukba bocsátani (8).

Miért volt szükség direkt hatású orális antikoagulánsok kifejlesztésére a VTE kezelésére?

A jól beállított warfarin kezelés a VTE kiújulások több mint 90%-át kivédi, tehát kétségtelenül nagyon hatásos. Azonban a KVA-k jól ismert szűk terápiás tartománya, számos étel- és gyógyszer-interakció miatt gondos odafigyelést igényel a terápia monitorozása, szükség esetén a dózis módosítása. A beteg tájékozott együttműködése elengedhetetlen. A terápia beállításának nehézségét jelzi, hogy jó eredménynek számít, ha a rendszeres kontroll vérvételek során mért INR-értékek az idő legalább 60-70%-ában a terápiás tartományban vannak. Ez persze azt is jelenti, hogy az INR-értékek az idő jelentős részében kívül eshetnek a kívánatos terápiás tartományon annak lehetséges negatív következményeivel. Magyarországon korábban az acenokumarol használata elterjedtebb volt, mint a warfariné, amellyel – rövidebb felezési ideje miatt – még nagyobb kihívást jelent a terápiabeállítás (9).

A fenti nehézségek mellett a terápia mellékhatásaként fellépő hospitalizációt igénylő vérzéses mellékhatások okozzák a súlyosabb gondot a kezelés kapcsán. KVA-k alkalmazása esetén jó terápiás vezetés esetén is 1-2%-os major vérzési rizikóval kell számolni évente. Egy tanulmány szerint a különböző gyógyszerek alkalmazása során jelentkező problémák miatti sürgősségi kórházi felvételek közel 33%-áért a KVA-k tehetők felelőssé. Több gyógyszerfejlesztő vállalat is ösztönözve érezte magát, hogy megoldást keressen a hagyományos kezelés problémáira (10, 11).

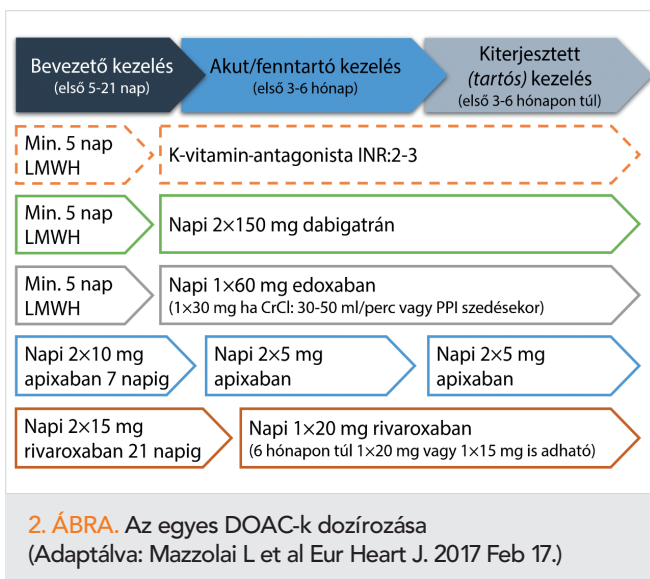
A ma forgalomban lévő gyógyszerek – dabigatrán, rivaroxaban, apixaban, edoxaban – bevezetésével az eddigi kezelési sémák megváltoztak. Az újabb, direkt hatású orális antikoagulánsok (DOAC) csoportjába tartozó gyógyszerek legalább olyan hatásosak, de vérzéses mellékhatások tekintetében biztonságosabbak, mint a K-vitamin-antagonista kezelés. A koponyaúri vérzések rizikójának radikális csökkentése a gyógyszer-csoport egyik legfontosabb előnye. Kényelmesebb megoldást is kínálnak az orális antikoaguláns kezelésre, mert nem kell monitorozni a plazmaszintjüket, fix dózisban adható, kevés a gyógyszer-interakció, és nincs szükség étrendi megszorításra. Mivel nem kell fokozatosan felépí-



1. ÁBRA. A dabigatrán klinikai fejlesztési programja VTE kezelésében. *A RE-MEDY™ eredeti vizsgálati terve szerint: 3–6 hónap előzetes kezelés, majd a vizsgálati gyógyszer alkalmazása 18 hónapon át. A vizsgálati terv módosítása megengedte a 3–12 hónapos előzetes kezelést, majd a vizsgálati készítmény alkalmazását akár 36 hónapon át

teni a terápiát, mint KVA esetén, a betegek hamarabb elbocsáthatók a kórházból és otthonukban kezdek/folytathatják a hosszú távú antikoaguláns kezelést (12). Az Európai Unió 2008-ban törzskönyvezte a dabigatránt, mint az első direkt hatású orális antikoaguláns, amely a trombin specifikus gátlásával avatkozik be az alvadási kaskád működésébe. A fibrinogén átalakulás gátlása megakadályozza a vérrög kialakulását, és ez a működési mechanizmus az alapja a gyógyszer hatássosságának különböző indikációkban (13). A dabigatránnak a stroke-megelőzés mellett a VTE-események – proximális mélyvénás trombózis (DVT) és pulmonalis embolizáció (PE) – kezelésében és kiújulásuk megelőzésében is fontos szerepe lett. A VTE fejlesztési prog-

ram az 1. ábrán látható. Ebben az indikációban egy 5 napos LMWH-val történő bevezetés után a beteg egyszerűen csak az orális készítményre vált a következő injekció helyett ölelkező adagolás nélkül. Az egyes DOAC-ok adagolása eltér egymástól, amit a 2. ábra szemléltet. Dabigatrán és edoxaban esetén LMWH-bevezetést követően lehet az orális készítményre váltani, de csak egy dózist kell észben tartani (2×150 mg dabigatrán és 1×60 mg edoxaban esetén). Apixaban és rivaroxaban esetén LMWH-bevezetés nélkül, de emelt dózissal indul a kezelés (2×15 mg rivaroxaban 3 hétig, majd 1×20 mg a folytatásban és 2×10 mg apixaban 1 hétig, majd 2×5 mg a folytatásban) (14). LMWH nélküli kezelés kényelmesebbnek tűnhet, de mint említettük a betegek ezzel a kórképpel mindenképpen többnapos kórházi ellátást igényelnek.



Dabigatrán a VTE akut és fenntartó kezelésében a RE-COVER I-II-vizsgálatok eredményei alapján

A DOAC-gyógyszercsoport első képviselője – az egyetlen trombin-inhibitor – dabigatrán hatásosságát a proximális DVT és/vagy PE akut kezelésében a RE-COVER I-II-vizsgálatok igazolták. Arra a kérdésre keresték a választ, hogy a dabigatránnal történő kezelés van-e olyan hatásos az újabb VTE-események kivédésében, mint a warfarin (non-inferiority vizsgálat) (15, 16). Az identikus pivotális, kettős vak, dupla placebós, és randomizált vizsgálatok során a napi 2×150 mg dabigatránt hasonlították össze a warfarinnal (INR: 2–3). Kezdeti legalább 5 napig adott parenteriális LMWH-ke-

zelés követően randomizálták a betegeket a vizsgálati és a kontrollkarokba. Az elsődleges végpont a kezelés 6 hónapja alatt előforduló ismételt VTE, illetve a VTE-vel összefüggő halálozás együttese volt. A két vizsgálatot tervezett módon összesítve elemezték (poolozott elemzés), amelynek alapján a dabigatrán kezelés a warfarinhoz hasonló eredményességgel előzte meg a VTE kiújulását (non-inferior; HR: 1,09, 95% CI: 0,76–1,57). Ez a jól menedzselte (TTR \geq 60%) warfarinnal történő kezeléssel összehasonlítva továbbá trombofília és antifoszfolipid-szindróma esetén is igaz volt. Megjegyzendő, hogy a mindennapi rutinban a terápiás tartományban töltött idő sokszor elmarad a kívánatosnak tartott minimum 60%-tól, így a dabigatrán előnye valószínűleg ennél kifejezettebb a mindennapi gyakorlatban alkalmazva (15, 16).

Kérdés volt természetesen, hogy a kiváló hatásosságért kell-e többletvérzéses szövődményekkel fizetni. A biztonságossági végpontok között a következők szerepeltek:

- major vérzés,
- major és klinikailag releváns nem major vérzés együttese,
- és bármilyen vérzés.

Az orális terápia időtartamát figyelembe véve a dabigatrán mindhárom vérzés tekintetében biztonságosabbnak bizonyult, mint a warfarin. A gyakorlati szempontból legfontosabb vérzések előfordulását, amelyek kórházi ellátást, intervenciót igényelnek (major és klinikailag releváns nem major), a dabigatrán 40%-kal csökkentette (HR: 0,60, 95% CI: 0,36–0,99). A legrettegettebb intracranialis vérzés – bár a kevés esemény miatt statisztikailag nem volt elemezhető – felére csökkent, ami visszatükrözi a stroke prevenció RE-LY-vizsgálatban látottakat. A RE-COVER-vizsgálatok eredménye alapján törzskönyvezték a dabigatránt a VTE kezelésére és kiújulásának megelőzésére (14).

Milyen hosszú legyen a kezelés?

Provokált VTE, tranziens rizikófaktor: 3-6 hónap

A 3 hónapnál rövidebb ideig tartó antikoaguláns kezelés esetén a VTE kiújulásának kumulatív incidenciája 25%. A kiújulás legnagyobb rizikójával PE-vel szövődő proximális DVT esetén kell számolni. Egy másik megközelítés szerint a kiújulás rizikója az első 6 hónapban a legnagyobb (11 esemény/100 beteg-életév), majd erősen csökken (4. év után 2,2 esemény/100 beteg-életév), de 10 év múlva sem csökken nullára. Ennek megfelelően a nemzetközi irányelvek minimum 3 hónapos kezelést javasolnak az első VTE-esemény után (17).

Az esetek jelentős részében, ha azonosítható és átmeneti ok van a tromboembóliás esemény hátterében (pl. sebészeti beavatkozás, immobilizáció stb.) 3-6 hónapos kezelés szükséges és elégséges is; feltételezve, hogy a rizikófaktor eliminálásra kerül. Több közlemény

is javasolja, hogy a 3 hónapos kötelező antikoaguláns kezelés után D-dimer-szint alapján történjen döntés a terápia 6 hónapra történő kiterjesztéséről. Ilyen ún. provokált VTE esetén nem javasolt a hosszabb távú kezelés, mert 6 hónapon túl a vérzési rizikó meghaladhatja a kiújulás kockázatát (18).

Nem provokált VTE vagy perzisztáló rizikófaktor: tartós kezelés 6 hónapon túl

Az esetek 25-50%-ában azonban nincs azonosítható rizikófaktor (vagy a kiváló ok nem eliminálható). Ilyen nem provokált VTE-esetekben a kiújulásának esélye 5 év után is akár 40%, illetve kumulatív 28% 10 év alatt, ami a kezelés folytatását teszi szükségessé. Nagyon fontos és sokszor nem teljesen egyértelmű kérdés, hogy mikor lehet felfüggeszteni a véralvadás gátlását nem-provokált esetekben. A döntéshez a kezelés befejezésével fennálló kiújulási rizikót és a kezelés folytatásával felmerülő vérzési rizikót kell összevetni (18).

A recidív VTE kockázatának megítélésekor számos faktort figyelembe kell venni; az indexesemény megjelenési formáját (DVT és/vagy PE), a beteg nemét, D-dimer-értéket, korábbi hormonkezelést, a reziduális vénás okklúziót stb. Kidolgozás alatt van több klinikai kockázatbecslő modell a rekurrens VTE rizikójának értékelésére. Ilyen például az ún. HERDOO2-szabály, amelyet 2017-ben már egy közleményben validáltak. Van több vérzési rizikót becsülő skála is, mint pl. a jól ismert HAS-BLED, de ez utóbbi pitvarfibrilláló betegekben lett validálva. Összefoglalva azonban nincs biztos, és validált eszköz a fentiek pontos megbecslésére. A döntés végeredményben minden beteg esetében egyéni elbírálást igényel (19, 20).

Azon betegek, akiknél nem provokált VTE első vagy ismételt epizódja lép fel, és nincs nagy vérzési rizikójuk, biztosan profitálnak a hosszán tartó antikoaguláns kezelésből. A tartós kezelés (extended treatment) gyakran a határozatlan időtartamú kezelést jelenti. Fontos megjegyezni, hogy akkor is, ha erről születik döntés, időről időre (legalább évente) felül kell vizsgálni a beteg kockázati profilját és szükség esetén módosítani a terápiás stratégiát. A tartós antikoaguláns kezelés esetén a KVA-kal kapcsolatos problémák természetesen hosszú távon jelentkeznek, hosszabb távon áll fenn a terápia kisiklásának veszélye. Így a biztonságosabbnak bizonyult DOAC-ok szerepe szintén fontos a terápia hosszú távú kiterjesztése esetén (21).

Dabigatrán a VTE tartós (kiterjesztett) kezelésében a RE-SONATE- és RE-MEDY-vizsgálatok eredményei alapján

Két kettős vak, randomizált vizsgálatot terveztek annak bizonyítására, hogy a napi 2×150 mg dabigatrán hosszú távon is hatásos a VTE kiújulásának megelőzésében. Mindkét vizsgálatba azok a betegek kerülhettek

be, akik már legalább 3 hónapos antikoaguláns kezelésben részesültek szimptomatikus, proximális DVT, és/vagy PE kezelésére. A két vizsgálatba bevont betegek közötti fő különbség a VTE kiújulásának vizsgáló orvos által megítélt rizikójában volt (22).

A placebokontrollos RE-SONATE-vizsgálatba bevont 1353 beteg dabigatrán vagy placebót kapott a kezelés kiterjesztéseként további 6 hónapig. A vizsgálat betegpopulációja azokból a betegekből állt, akik esetén az ún. klinikai „equipoise” állapota állt fenn, azaz az antikoagulálás befejezése vagy folytatása melletti döntés egyaránt valós opció volt. A VTE szekunder megelőzésében a dabigatrán szuperior volt, 92%-os relatív rizikócsökkenést eredményezett (HR: 0,08; 95% CI: 0,02–0,25; p<0,001). Várható volt, hogy a vérzéses mellékhatások száma magasabb lesz, mint a placebo-karban, de összesen csak 2 major vérzés történt.

Az eredmény ismeretében, nem provokált VTE esetén főleg a kis és mérsékelt vérzési rizikójú betegek csoportjában a dabigatrán kezelés folytatásának további klinikai haszna van a kezelés abbahagyásához képest. Ez a haszon 12 hónappal a vizsgálati készítmény szedésének leállítása után is detektálható volt. A RE-SONATE-vizsgálat üzenete, hogy azokban az esetekben, amikor a kezelőorvos nem biztos a terápia folytatásában (pl. KVA-kezelés miatti valós vagy vélt vérzési rizikó relatív túlsúlyba kerül a csökkenő VTE kiújulási rizikójához képest), a dabigatránal történő kezelésnek lehet további létjogosultsága. További VTE-események megelőzésére van potenciálisan lehetőség elfogadható vérzési kockázat mellett.

A RE-MEDY-vizsgálatban warfarinnal hasonlították össze a dabigatrán olyan betegeken, akik esetében a vizsgáló úgy ítélte meg, hogy a kiújulás rizikója jelentős és mindenképpen további antikoaguláns kezelés indikált (non-inferiority vizsgálat). A terápia hossza minimálisan 6 hónap volt, voltak betegek, akik 36 hónapon át kaptak kezelést. A dabigatrán a warfarinhoz hasonló eredményességgel előzte meg a VTE kiújulását akár 3 éven át (HR: 1,44; 95% CI: 0,78–2,64; p=0,01) és ösz-

szességében kevesebb vérzést okozott és közel 50%-kal csökkentette a major és klinikailag releváns nem major vérzés rizikóját (HR: 0,54; 95% CI: 0,41–0,71).

A RE-MEDY-vizsgálat jelentősége, hogy a dabigatrán az egyetlen olyan DOAC, amelyet warfarinnal is összehasonlíttak a hosszú távú (kiterjesztett) megelőzésében. Az nem meglepő, ha a kezelés abbahagyásához képest újabb eseményeket lehet megelőzni akár 1 éven túl is antikoaguláns kezeléssel. Amikor azonban a kezelést folytatni kell a fennálló rizikó miatt, akkor fontos információ, hogy ezt lehet a hagyományos KVA-terápiánál biztonságosabban is tenni.

Az eredmények annak a lehetőségét vetik fel, hogy a kezelőorvos könnyebben dönthet az antikoagulálás folytatása mellett, amikor a warfarin terápia veszélyei és nehézsége miatt esetleg annak leállítását mérlegelné.

Sok esetben nem könnyű a döntés a terápia hosszát illetően. A KVA-nál biztonságosabb direkt orális antikoagulánsok rendelkezésre állása esetén talán a kezelőorvos könnyebben megtalálhatja az egyensúlyt a VTE kiújulásának megelőzése és a vérzési rizikó minimalizálása között, ha kiterjesztett terápia mellett dönt. Ezt támasztja alá a dabigatrán VTE vizsgálataiban látott vérzéses mellékhatásokat bemutató 1. táblázat (23).

Az antikoaguláns hatás felfüggesztése

KVA melletti érv volt korábban, hogy van antidótuma. A DOAC-ok rövid felezési ideje biztosítja, hogy a kiürülésre és a hatás lecsengésére ne kelljen napokat várni. Bizonyos szituációkban – pl. sürgős beavatkozás vagy műtét – szükség lehet az antikoaguláns hatás azonnali felfüggesztésére. Az antidótum elérhetősége tovább növelheti az orvos biztonságérzését egy esetleg vérzés menedzselése kapcsán. A DOAC-ok közül egyelőre csak a dabigatránnak van specifikus antidótuma. Az idarucizumab egy monoklonális antitest, amely percekben belül képes teljes mértékben felfüggeszteni az

1. TÁBLÁZAT. Vérzéses mellékhatások dabigatrán-, warfarin- és placebokezelés mellett (*p ≤ 0,001, **p=0,003)

Vizsgálat hossza	Kezelés	Betegek száma	Major vérzés, n (%)	Major és CRNM vérzés, n (%)	Bármely vérzés, n (%)
<i>VTE akut/fenntartó kezelése</i>					
RECOVER I és II összevont elemzés (6 hónap)	Dab 2×150 mg	2553	24 (1,0)	109 (4,4)	354 (14,4)
	warfarin	2554	40 (1,6)	189 (7,7)	503 (20,4)
	<i>HR (95% CI)</i>		<i>0,6 (0,36–0,99)</i>	<i>0,56 (0,45–0,71)</i>	<i>0,67 (0,59–0,77)</i>
<i>VTE kiterjesztett kezelése</i>					
RE-SONATE (6 hónap)	Dab 2×150 mg	681	2 (0,3)	36 (5,3)	72 (10,5)
	placebo	662	0	12 (1,8)	39 (5,9)
	<i>HR (95% CI)</i>			<i>2,92 (1,52–5–60)*</i>	<i>1,82 (1,23–2,68)**</i>
RE-MEDY (6–36 hónap)	Dab 2×150 mg	1430	13 (0,9)	80 (5,6)	277 (19,4)
	warfarin	1426	25 (1,8)	145 (10,2)	373 (26,2)
	<i>HR (95% CI)</i>		<i>0,52 (0,27–1,02)</i>	<i>0,54 (0,41–0,71)*</i>	<i>0,71 (0,61–0,83)*</i>

Adaptálva: Greig SL et al. Drugs. 2014 Oct; 74 (15): 1785–800.

antikoaguláns hatást, és 24 órán keresztül fenntartani (?). Az apixaban és rivaroxaban hatását felfüggeszteni képes andexanet alfa fejlesztési program is a végéhez ért, de legkorábban 2019 elején ismerhetjük meg az EMA véleményét. Ez az antidótum azonban csak súlyos vérzések esetén lesz alkalmazható (24).

Mik a nemzetközi kezelési irányelvek legfontosabb megállapításai a DOAC-ok alkalmazásával kapcsolatban?

Az Amerikai Mellkasgyógyászati Társaság (ACCP) több mint 30 éve készít ajánlást a vénás tromboembólia kezelésére, amely jól ismert a hazai szakemberek körében is. A legutóbbi – 10. ajánlás – 2016-ban került publikálásra, részletesen tárgyalja az alapelveket. Az Európai Kardiológiai Társaság (ESC) 2017 végén adta ki először átfogó irányelvét, amelyet a már 2014-ben kiadott pulmonalis embólia kezelésére vonatkozó irányelve egészít ki. Az európai talán egy kicsit gyakorlatiasabb a klinikus számára (25, 5).

Mindkét irányelv kezeléssel kapcsolatos egyik legfontosabb megállapítása, hogy egyöntetűen a DOAC-okat preferálják a KVA-val szemben a korábban részletezett előnyök miatt. Egy különbség, hogy az amerikai irányelv 3 hónapban határozza meg az akut és fenntartó kezelés hosszát, ezen túl kiterjesztett kezeléssel beszél. Az európai ezzel szemben egy 3-6 hónapos intervallumot ad meg. A hazai gyakorlat ez utóbbival jobban párhuzamba állítható, mert intézmények között előfordulnak különbségek a 3, illetve a 6 hónap vonatkozásában (25, 5).

Vannak speciális esetek, amelyek kapcsán a DOAC-ok még nem használhatóak rutinszerűen klinikai evidencia hiányában. Ide tartoznak a daganatos betegségek kapcsán vagy terhesség alatt kialakuló VTE, továbbá a felső végtag és a mesenterialis régió tromboembóliái. DOAC-okat izolált disztális DVT kezelésére nem vizsgálták. A szakma nem teljesen egységes annak tekintetében, hogy disztális VTE esetén mindenkit rutinszerűen kell-e antikoagulálni. Fontos mérlegelési szempont, hogy van-e a thrombusnak proximális irányba történő növekedési potenciája, mert az felveti a következményes tüdőembólia rizikóját. Végezetül mivel minden DOAC valamilyen mértékben vesén keresztül választódik ki, súlyos veseelégtelenség esetén alkalmazásuk ellenjavallt (26, 27).

Következtetések

A warfarin kivédi a VTE-kiújulás több mint 90%-át, de használata évente 1-2%-os major vérzési rizikót is jelent. A terápia menedzsmenete nehézkes, kényelmetlen a beteg, és kihívás az orvos számára. A dabigatrán mind a VTE akut és fenntartó kezelésében mind pedig

a kezelés 6 hónapon túli kiterjesztése során eredményesnek bizonyult. Mindemellett kevesebb vérzéses mellékhatás fordult elő. Az elérhető specifikus antidótum pedig tovább erősítheti a kezelés biztonságosságába vetett bizalmat. A trombin-, és Xa-faktor-gátlók klinikai vizsgálatainak eredményei alapján – nemzetközi irányelvek ajánlásával megerősítve – megérték arra, hogy a hagyományos terápiát széles körben leváltsák.

Irodalom

- Sándor T. Új epidemiológiai adatok a vénás thromboemboliák mortalitásáról Magyarországon. Magyar Belorvosi Archívum 2005; 58(Suppl): 21.
- Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, et al. Day ISCFWT. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34: 2363–2371. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304488>
- Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 370–372. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.162545>
- White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107(23 Suppl 1): I4–I8. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000078468.11849.66>
- Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European society of cardiology working groups of aorta and peripheral circulation and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J*. 2018 Dec 14;39(47):4208–4218. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx003>
- Smith SB, Geske JB, Maguire JM, et al. Early anticoagulation is associated with reduced mortality for acute pulmonary embolism. *Chest* 2010; 137: 1382. <https://doi.org/10.1378/chest.09-0959>
- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e419S–e496S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2301>
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016; 149: 315. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>
- Lee A1, Crowther M. Practical issues with vitamin K antagonists: elevated INRs, low time-in-therapeutic range, and warfarin failure. *J Thromb Thrombolysis*. 2011 Apr; 31(3): 249–58. doi: 10.1007/s11239-011-0555-z. <https://doi.org/10.1007/s11239-011-0555-z>
- Vazquez FJ, Gonzalez JP, LeGal G, Carrier M, Gándara E. Risk of major bleeding in patients receiving vitamin K antagonists or low doses of aspirin. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2016 Feb; 138: 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.12.013>
- Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 Jun;133(6 Suppl):160S–198S. <https://doi.org/10.1378/chest.08-0670>
- Becattini C, Agnelli G. Treatment of venous thromboembolism with new anticoagulant agents. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1941–1955. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.01.072>
- Schulman S. Treatment of venous thromboembolism with dabigatran. *Curr Opin Pulm Med* 2012 Sep; 18(5): 410–5. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e32835466eb>
- Dabigatrán alkalmazási előírás. Elérhető: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_hu.pdf Hozzáférés dátuma: 2018.12.15.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus

- warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009 Dec 10;361(24):2342-52. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906598>
16. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014; 129: 764. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004450>
17. Boutitie F, Pinede L, Schulman S, et al. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ* 2011; 342: d3036. <https://doi.org/10.1136/bmj.d3036>
18. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, et al. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 1480. <https://doi.org/10.1111/jth.13336>
19. Ensor J, Riley RD, Moore D, Snell KI, Bayliss S, Fitzmaurice D. Systematic review of prognostic models for recurrent venous thromboembolism (VTE) post-treatment of first unprovoked VTE. *BMJ Open* 2016 May 6; 6(5): e011190. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011190>
20. Baglin T, Bauer K, Douketis J, et al. Duration of anticoagulant therapy after a first episode of an unprovoked pulmonary embolus or deep vein thrombosis: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 698. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04662.x>
21. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, et al. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e44S-e88S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2292>
22. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. RE-MEDY and RE-SONATE Trials Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 709–718. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113697>
23. Greig SL, McKeage K. Dabigatran etexilate: a review of its use in the treatment of acute venous thromboembolism and prevention of venous thromboembolism recurrence. *Drugs* 2014 Oct; 74(15): 1785–800. doi: 10.1007/s40265-014-0304-7. Review <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0304-7>
24. Xu Y, Schulman S, Dowlathshahi D, et al. Direct Oral Anticoagulant- or Warfarin-Related Major Bleeding: Characteristics, Reversal Strategies and Outcomes From a Multicenter Observational Study. *Chest* 2017; 152: 81. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.02.009>
25. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. CHEST Guideline and Expert Panel Report *CHEST* 2016; 149(2): 315–352. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>
26. Lip, Gregory Y. H. et al. (2017) Overview of the treatment of lower extremity deep vein thrombosis (DVT). UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-lower-extremity-deep-vein-thrombosis-dvt> Hozzáférés dátuma: 2018. 12. 15.
27. Pfliegler G. Venous thromboembolism (VTE) – current diagnosis and therapy, with special attention towards oncologic patients. *Magy Onkol.* 2017 Sep 20;61(3):267-274. Epub 2017 Jul 17.