

Az orális antikoagulánsok alkalmazásának 10 éves trendjei pitvarfibrilláció miatt katéterablációra kerülő betegeknél

Kazareczki Letícia, Sággy László, Pap Róbert,
Nemes Attila, Szili-Török Tamás, Vámos Máté



Szegedi Tudományegyetem, Belgyógyászati Klinika, Kardiológiai Centrum, Szeged

Szerzői videó-összefoglaló

Levelezési cím:

Dr. med. habil. Vámos Máté PhD, Szegedi Tudományegyetem, Belgyógyászati Klinika, Kardiológiai Centrum,
Elektrofiziológiai Részleg, 6725 Szeged, Semmelweis u. 8., e-mail: vamos.mate@gmail.com

Háttér: A pitvarfibrilláció (PF) miatt végzett pulmonálisvéna-izoláció (PVI) emelkedett trombembóliás rizikóval jár. A direkt orális antikoagulánsok (DOAK-ok) megjelenése jelentősen átalakította a perioperatív véralvadásgátlásra vonatkozó ajánlásokat. Vizsgálatunkban az antikoagulánsok megválasztásának időbeli trendjeit elemeztük katéterablációra felvett betegek körében.

Módszerek: 2010-ben, 2015-ben és 2020-ban centrumunkban PF miatt katéterablációban részesülő betegek adatait elemeztük. A betegek demográfiai adatai mellett a trombembóliás és vérzéses rizikóra, valamint a véralvadásgátló-kezelésre vonatkozó információkat gyűjtöttük és hasonlítottuk össze.

Eredmények: 2010-ben 55, 2015-ben 146, 2020-ban pedig 166 betegnél végeztünk PF miatt katéterablációt (átlagéletkor 62 ± 11 év; férfi 54,7%). Az ablációra kerülő betegek életkora 2015-ben szignifikánsan magasabbnak bizonyult 2010-hez képest, ezt követően azonban nem emelkedett. Mind a nem figyelembevétel nélkül kalkulált $CHA_2DS_2-V_A$ score ($1,6\pm 1,3 \rightarrow 2,3\pm 1,3 \rightarrow 2,6\pm 1,5$), mind a HAS-BLED score ($0,53\pm 0,7 \rightarrow 0,77\pm 0,8 \rightarrow 1,06\pm 1,0$) folyamatosan nőtt az évek előrehaladtával.

2010-ben a kórházi felvételnél a betegek 78,2%-a részesült K-vitamin-antagonista (VKA) kezelésben, 5,5% LMWH-t kapott, 16,4%-a pedig nem volt antikoagulálva. 2015-ben a VKA-arány 66,4%-ra mérséklődött, 24,7%-ban megjelentek a DOAK-ok, 3,4% továbbra is LMWH-t kapott, a betegek 5,5%-a továbbra sem részesült kezelésben. 2020-ra 65,1%-kal a DOAK-ok váltak a vezető antikoagulánsokká, a VKA-k aránya 28,9%-ra csökkent, LMWH 1,2%-ban, antikoaguláció nélküli beteg 4,8%-ban fordult elő.

Konklúzió: Bár az elmúlt 10 évben az ajánlások alapján elsőként választandó DOAK-ok váltak a leggyakrabban alkalmazott véralvadásgátló készítményekké intézményünkben pitvarfibrilláció miatt katéterablációra kerülő betegek körében, a páciensek közel egyharmada 2020-ban még VKA-kezelésben részesült. A trombembóliás/vérzéses rizikó folyamatosan emelkedő tendenciája a PVI indikációs körének kibővülését jelezi.

Kulcsszavak: pitvarfibrilláció, antikoaguláns-kezelés, véralvadásgátlás, katéterabláció, pulmonálisvéna-izoláció

10 years trends in use of oral anticoagulants in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation

Background: Pulmonary vein isolation (PVI) for atrial fibrillation (AF) is associated with an increased risk of thromboembolism. The appearance of direct oral anticoagulants (DOACs) has significantly altered the recommendations for perioperative anticoagulation. In our study, we analyzed the current trends in anticoagulant choice among patients referred for catheter ablation.

Methods: Data from consecutive patients undergoing catheter ablation for AF at our center in 2010, 2015, and 2020 were analyzed. In addition to patient demographics, thromboembolic and bleeding risk factors and information on anticoagulation therapy were collected and compared.

Results: In 2010 55, in 2015 146, and in 2020 166 patients were admitted for catheter ablation of AF (mean age 62 ± 11 years; male 54.7%). The mean age of patients undergoing ablation increased significantly in 2015 compared to 2010, but thereafter did not change. Both the $CHA_2DS_2-V_A$ score calculated without sex category ($1.6\pm 1.3 \rightarrow 2.3\pm 1.3 \rightarrow 2.6\pm 1.5$) and the HAS-BLED score ($0.53\pm 0.7 \rightarrow 0.77\pm 0.8 \rightarrow 1.06\pm 1.0$) increased continuously with the time. At admission in 2010, 78.2% of patients were taking vitamin K antagonist (VKA), 5.5% were on LMWH and 16.4% were not anticoagulated. In 2015, the VKA rate decreased to 66.4%, 24.7% had DOACs, 3.4% were still on LMWH and 5.5% were still not treated. By 2020, DOACs became the leading anticoagulants with 65.1%, VKAs decreased to 28.9%, LMWH was prescribed in 1.2%, and in 4.8% patients were referred without anticoagulation.

Conclusion: Although the DOACs have become the first-line therapy in the last 10 years in patients undergoing catheter ablation at our clinic, nearly one third of patients still received VKA treatment in 2020. A continuous trend for increasing thromboembolic and bleeding risk indicates the expansion of the indication for PVI.

Keywords: atrial fibrillation, anticoagulation, catheter ablation, pulmonary vein isolation

Az orális antikoagulánsok alkalmazásának 10 éves trendjei pitvarfibrilláció miatt katéterablációra kerülő betegeknél

Kazareczki Leticia, Sághy László, Pap Róbert, Nemes Anikó, Solti-Török Tamás, Vámos Máté

Vizsgálati populáció:

- 2010-ben, 2015-ben, 2020-ban PF miatt katéterablációra felvett betegek.

Vizsgált paraméterek:

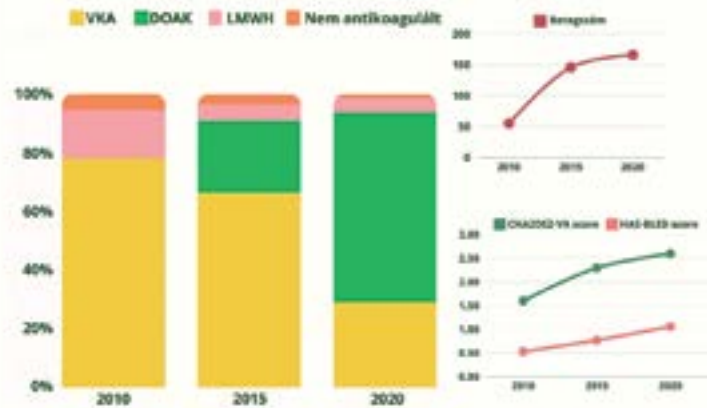
- Demográfiai adatok
- Thromboembóliás rizikó paraméterek
- Vérzéses rizikó paraméterek
- Felvételi és távozási antikoaguláció típusa és dózisa

367 beteg

Férfi nem



Átlag életkor



Konklúzió: A pitvarfibrilláció miatt katéterablációra kerülő betegek évenkénti száma az elmúlt 10 évben megemelkedett. A kezelésben részesülő betegek thromboembóliás és vérzéses rizikófaktorai is folyamatosan emelkedő tendenciát mutattak. Bár a DOAK-ok használatának gyakorisága folyamatosan emelkedést mutatott a vizsgálat időtartama alatt, alkalmazásuk továbbra is elmarad a nemzetközi gyakorlattól.

GRAFIKAI ABSZTRAKT – GRAPHICAL ABSTRACT

Bevezetés

A pitvarfibrilláció (PF) mint a leggyakoribb tartós szívritmuszavar, a stroke, a demencia, a szívelégtelenség és a korai halálozás emelkedett rizikójával jár, így jelentős megterhelést jelent az idősödő európai populációk egészségügyi rendszereire (1). 2017-ben világszerte összesen 3,046 millió új pitvarfibrillációs esetet regisztráltak, a becsült prevalencia (403/egymillió lakos) 31%-kal magasabb volt, mint az 1997-es előfordulási arány (2). Európában a pitvarfibrilláció a felnőttek 1,5-2%-át érinti, és 2060-ra várhatóan 9,5%-ra emelkedik a 65 év felettek körében (1).

Bár a ritmuszavar sokszor tünetmentes formában van jelen, tünetként palpitáció, dyspnoe, a fizikai terhelhetőség csökkenése vagy akár mellkasi diszkomfortérzés is megjelenhet. A PF legfontosabb szövődményei közül kiemelendő az azzal járó emelkedett tromboembóliás rizikó, amely – megfelelő prevenció hiányában – a stroke előfordulásának sokszorosára való emelkedését hordozza. A PF további következményei lehet a bal kamra diszfunkciója, a kognitív hanyatlás, a depresszió, az életminőség folyamatos romlása és a hospitalizációk számának növekedése (3).

A PF-ben szenvedő betegek ellátása során – az Európai Kardiológus Társaság (ESC) aktuális ajánlása szerint (3) – az ún. ABC megközelítési stratégia javasolt:

- A: antikoagulálás;
- B: a tünetek csökkentése;
- C: a társbetegségek/rizikófaktorok felismerése és megfelelő kezelése.

A tünetek megszüntetését célzó terápiák során az egyik legfontosabb cél a sinusritmus visszaállítása, amelyre gyógyszeres és intervenciós lehetőségek állnak rendelkezésre. Bár a tökéletes – sejt- vagy molekulaszintű – oki kezeléstől még messze vagyunk, a különböző transzkatódéteres technikák jelentik ma a pitvarfibrilláció leghatékonyabb kezelését, különösen paroxysmalis stádiumban (4). Az abláció „gold standard”-jának jelenleg a pulmonális vénák kétoldali, cirkumferenciális ablációja (pulmonálisvéna-izoláció, PVI) tekinthető (5, 6). A v. femoralis behatolás útján, transseptális punkcióból végzett, komplex bal pitvari beavatkozás a PF kapcsán már eleve emelkedett stroke-rizikó további emelkedésével jár. Emiatt az abláció előtt, közben és utána is nélkülözhetetlen a folyamatos, terápiás véralvadásgátló-terápia (3, 7).

A korábban széles körben alkalmazott K-vitamin-antagonisták használatát a 2010-es évektől fokozatosan elkezdték felváltani a direkt típusú orális véralvadásgátlók (DOAK-ok). Ezen hatóanyagok, a nagy randomizált mérföldkövizsgálatokban hatékonyabbnak bizonyultak a stroke megelőzésében, összehasonlítva warfarinnal, valamint alacsonyabb intrakraniális vérzéses és mortalitási kockázattal is jártak (8). A hatóanyagtypustól függetlenül X-es faktor vagy direkt trombin-gátló mechanizmussal működő gyógyszerek használatát már az ESC 2016-os PF-ajánlása (9) is első vonalban ajánlotta (I. osztályú ajánlás, A evidenciaszint), majd ezt a javaslatot a 2020-as guideline is megerősítette (I. osztályú ajánlás, A evidenciaszint) (3).

Jelen vizsgálatunkban a pitvarfibrilláció miatt katéterab-

láció céljából kórházba felvett betegek antikoagulálási stratégiáiban bekövetkező változások felmérését tűztük ki célul, a fent említett nemzetközi irányelvek alakulásának és a nemzetközi trendeknek a függvényében.

Módszerek

Kutatásunkban a Szegedi Tudományegyetem Kardiológiai Centrumának Elektrofiziológiai Részlegén 2010-ben, 2015-ben és 2020-ban, pitvarfibrilláció miatt katéterablációban részesülő konsekutív betegek adatait elemeztük. Az adatgyűjtés retrospektív módon, a klinika elektronikus információs rendszerének segítségével zajlott, amelynek során a betegek demográfiai adatai mellett, a trombembóliás és vérzéses rizikóra vonatkozó paramétereiket, valamint a véralvadásgátló-kezelésükre vonatkozó részletes információkat (hatóanyag, dozírozás) gyűjtöttük össze a kórházi felvétel és elbocsátás pillanatában. A betegek demográfiai adatain belül, a páciensek neme mellett az életkoruk, illetve a PF manifesztációját illetően a paroxysmalis vagy perzisztens forma fennállását gyűjtöttük ki. Dokumentáltuk a katéterabláció során elvégzett beavatkozás részleteit, azaz hogy primer vagy redo pulmonálisvéna-izolációra került sor, illetve hogy egyéb ablációs beavatkozást (pl. cavotricuspidalis isthmus ablációt) is végeztek-e.

Tekintettel arra, hogy újabb vizsgálati eredmények a női nemet nem tekintik a kockázati pontrendszer egyéb paramétereivel azonos súlyú rizikófaktornak, a trombembóliás rizikóstatuszt a tradicionális CHA₂DS₂-VASc score helyett az egyszerűsített CHA₂DS₂-VA pontrendszerrel jellemeztük (3, 10):

- **C:** Pangásos szívelégtelenség (1 pont)
- **H:** Hipertenzió vagy antihipertenzív terápia (1 pont)
- **A₂:** 75 év vagy afeletti életkor (2 pont)
- **D:** Diabetes mellitus (1 pont)
- **S₂:** Korábban lezajlott stroke, tranzienis iszkémiás attack vagy trombembólia (2 pont)
- **V:** Érbetegségek (angiográfiailag szignifikáns koszorúér-betegség, korábban lezajlott miokardiális infarktus, perifériás érbetegség vagy plakkok az aorta falán) (1 pont)
- **A:** 65–74 év közötti életkor (1 pont).

A vérzéses kockázat megítélését a HAS-BLED score rendszer segítségével végeztük:

- **H:** Nem kontrollált hipertenzió (1 pont)
- **A:** Csökkent vese- és/vagy májfunkció (1-1 pont)
- **S:** Korábban lezajlott iszkémiás vagy vérzéses stroke (1 pont)
- **B:** Anamnézisben vérzés vagy arra hajlamosító tényező (1 pont)
- **L:** Ingadozó INR (1 pont)
- **E:** 65 év feletti életkor vagy extrém fragilitás (1 pont)
- **D:** Vérzéshajlamot okozó gyógyszerek, drog- vagy túlzott alkoholfogyasztás (1-1-1 pont)

A vizsgálatot a Szegedi Tudományegyetem Intézményi Kutatásetikai Bizottsága engedélyezte (222/2019-SZTE), és megfelel a Helsinki Nyilatkozatban foglalt etikai irányelveknek.

A statisztikai összehasonlításokat az SPSS program (v25) segítségével végeztük. Kategorikus változók összehasonlítása során khi-négyzet-próbát használtunk. Folytonos változók esetében, kettős T-próbát és Mann–Whitney-féle U-tesztet alkalmaztunk normál, illetve nem normál eloszlás függvényében. A normál eloszlás meglétét Kolmogorov–Smirnov-teszttel ellenőriztük.

Eredmények

Vizsgálatunkba összesen 367 beteget vontunk be; 2010-ben 55, 2015-ben 146, 2020-ban pedig 166 beteg részesült pulmonálisvéna-izolációban intézményünkben. A betegek kiindulási klinikai jellemzőit az 1. táblázat szemlélteti. Az ablációra kerülő betegek körében az átlagéletkor tekintetében szignifikáns emelkedés volt megfigyelhető 2015-re, bár ezt követően további emelkedés nem volt. A nemek arányában nem volt érdemi változás nyomon követhető. A katéterabláció indikációja a betegek jelentős hányadában mindhárom vizsgálati évben paroxizmális jellegű pitvarfibrilláció volt, a redo beavatkozások aránya viszont csökkenő tendenciát mutatott.

A betegek trombembóliás és vérzéses rizikó-paramétereit a 2. táblázat mutatja. Mind a CHA₂DS₂-VA score-t, mind pedig a HAS-BLED score-t illetően folyamatos szignifikáns emelkedést figyelhettünk meg a betegek körében 2010 és 2020 között (1. és 2. ábra). A leggyakrabban előforduló rizikó-paraméter a magas vérnyomás, cukorbetegség és a hyperlipidaemia volt. A magas vérnyomás előfordulása a betegek körében 2010-ben 65,5% volt, míg 2020-ra ez már az ablációra kerülők 84,4%-át érintette. Említésre méltó a diabetes mellitusszal küzdő betegek prevalenciája is, a 2010-ben megfigyelt 10,9%-os előfordulás 2020-ra 21,7%-ra emelkedett.

A kórházi felvételkor dokumentált antikoaguláns-kezelés hatóanyag és dózis szerinti megoszlását a vizsgálati években a 3. táblázat és a 3. ábra szemlélteti. 2010-ben a katéterablációban részesülő betegek 78,2%-a részesült K-vitamin-antagonista kezelésben, a fennmaradó betegek pedig vagy sc. LMWH-t kaptak, vagy véralvadásgátló készítményt egyáltalán nem szedtek.

2015-re a K-vitamin-antagonistát szedő betegek aránya 66,4%-ra csökkent, a betegek 24,7%-a pedig már DOAK-terápiában részesült (3. táblázat, 3. és 4. ábra). Ebben az évben, a leggyakrabban használt DOAK a rivaroxaban volt, a betegek 14,4%-a kapta ezt a hatóanyagot. 2010-hez képes a LMWH-terápiában részesülő betegek aránya 3,4%-ra, az antikoagulánst nem szedők aránya pedig 5,5%-ra csökkent.

2020-ra már a 2016-os európai kardiológiai ajánlás

1. TÁBLÁZAT. Kiindulási betegjellemzők

	2010 (n=55)	2015 (n=146)	2020 (n=166)	p-érték
Életkor, átlag ±SD (év)	57±10	63±10	63±11	2010 vs. 2015: <0,01 2010 vs. 2020: <0,01 2015 vs. 2020: 0,17
Férfi nem (%)	29 (52,7%)	87 (59,6%)	85 (51,2%)	0,32
Perzisztens PF (%)	9 (16,4%)	47 (32,2%)	41 (24,7%)	0,07
Redo PVI	21 (38,2%)	53 (36,3%)	41 (24,7%)	2010 vs. 2015: 0,81 2010 vs. 2020: 0,05 2015 vs. 2020: 0,03
Egyéb kiegészítő abláció a beavatkozás során	16 (29,1%)	24 (16,4%)	38 (22,9%)	0,12

szerint elsőként választandó DOAK véralvadásgátlók váltak vezető antikoagulánsokká, a PVI-re felvett betegek 65,1%-a részesült DOAK-kezelésben (3. táblázat, 3. és 4. ábra). 30,1%-kal a leggyakrabban alkalmazott hatóanyaggá az apixaban vált, 22,3%-ban rivaroxaban, 8,4%-ban dabigatran, és 4,2%-ban edoxaban kaptak a betegek. A VKA-k alkalmazásának aránya 2020-ra 28,9%-ra csökkent. Ezek mellett az LMWH-t használó és nem antikoagulált betegek számában is további csökkenés volt megfigyelhető.

A hospitalizáció során 2010-ben a betegek 9,1%-át, 2015-ben 5,5%-át, 2020-ban pedig 4,8%-át érintette az antikoaguláns-terápia módosítása (5A–C ábra). Az érintett betegek többségét azok adták, akik korábban nem kaptak véralvadásgátló-kezelést. A 2015-ben egy VKA-kezelés mellett felvett betegnél sem történt DOAK-ra való átállítás a kórházi kezelés során, de ilyen jellegű terápiaváltást még 2020-ban is csak 48-ból 4 betegnél figyeltünk meg (5C ábra).

Megbeszélés

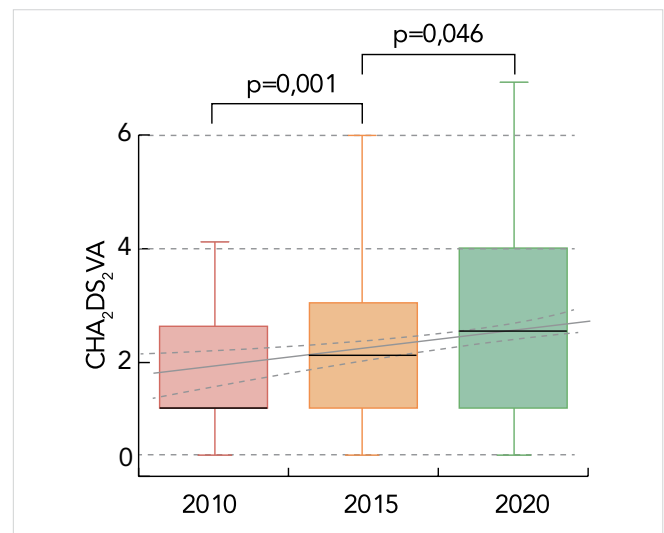
Főbb megállapítások

A 2010 és 2020 között végzett retrospektív, obszervációs tanulmányunk célja volt megjeleníteni, hogy milyen antikoagulálásban részesülnek a PVI-re kerülő betegek Magyarország egyik vezető, terciér kardiológiai központjában. Vizsgálatunkban, amely az első hazai keresztmetszeti tanulmány ebben a kérdéskörben, a trombembóliás/vérzéses rizikó folyamatosan emelkedő tendenciáját figyeltük meg az évek előrehaladtával a PVI elvégzése céljából felvett betegek körében. Bár 2020-ra az ajánlások alapján elsőként választandó DOAK-ok váltak a vezető antikoagulánsokká a vizsgált betegpopulációban, a betegek közel egyharmada még ekkor is VKA-kezelésben részesült.

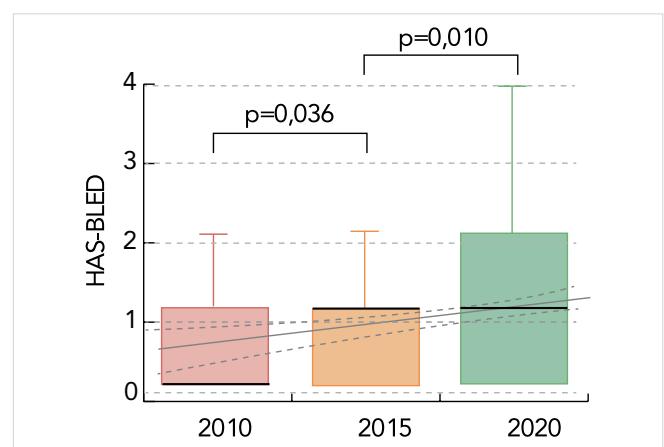
A trombembóliás és vérzéses rizikó becslése pitvarfibrilláció esetén

A pitvarfibrilláció tüneteinek megszüntetését, mindemellett a sinusritmus visszaállítását célzó gold standard intervenciós kezelés jelenleg a pulmonálisvéna-izoláció (5, 6). A bal pitvarban végzett, komplex

katéterablációs beavatkozás során a – ritmuszavar kapcsán már eleve fokozott – stroke-rizikó hatványozottan emelkedik, így a perioperatív időszakban minden beteg számára antikoaguláns-terápia javallott.



1. ÁBRA. A CHA₂DS₂-VA score alakulása 2010 és 2020 között pitvarfibrilláció miatt katéterablációra felvett betegek körében



2. ÁBRA. A HAS-BLED score alakulása 2010 és 2020 között pitvarfibrilláció miatt katéterablációra felvett betegek körében

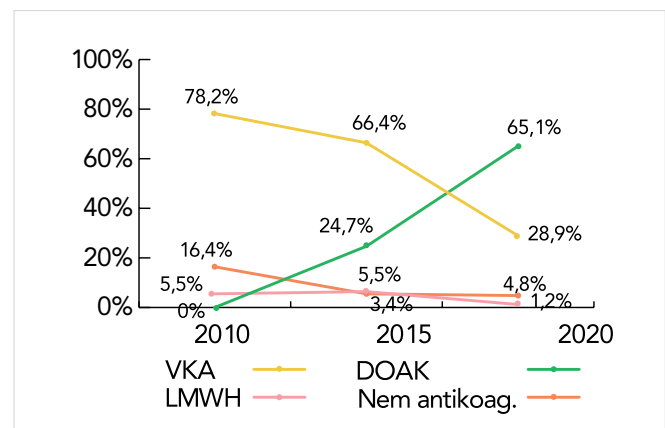
2. TÁBLÁZAT. A vérzéses és trombembóliás rizikót befolyásoló klinikai jellemzők felvételkor

	2010 (n=55)	2015 (n=146)	2020 (n=166)	p-érték
Trombembóliás rizikófaktorok				
Szívelégtelenség	6 (10,9%)	21 (14,4%)	30 (18,1%)	0,40
Magas vérnyomás betegség	36 (65,5%)	121 (82,9%)	140 (84,35%)	2010 vs. 2015: 0,01 2010 vs. 2020: <0,01 2015 vs. 2020: 0,73
Diabetes mellitus	6 (10,9%)	19 (13,0%)	36 (21,7%)	0,06
Stroke/TIA	2 (3,6%)	8 (5,5%)	13 (7,8%)	0,47
Vaszkuláris betegség	0 (0,0%)	16 (11,0%)	22 (13,3%)	2010 vs. 2015: 0,01 2010 vs. 2020: <0,01 2015 vs. 2020: 0,52
Hyperlipidaemia	17 (30,9%)	57 (39,0%)	59 (35,5%)	0,55
Dohányzás	3 (5,5%)	8 (5,5%)	6 (3,6%)	0,70
Malignitás	0 (0,0%)	6 (4,1%)	12 (7,2%)	0,08
CHA ₂ DS ₂ -VA score	1,6±1,3	2,3±1,3	2,6±1,5	2010 vs. 2015: <0,01 2010 vs. 2020: <0,01 2015 vs. 2020: 0,05
Vérzéses rizikófaktorok				
Kontrollálatlan magas vérnyomás betegség	1 (1,8%)	14 (9,6%)	27 (16,3%)	2010 vs. 2015: 0,06 2010 vs. 2020: 0,01 2015 vs. 2020: 0,08
Csökkent vese- és/vagy májfunkció	6 (10,9%)	8 (5,5%)	16 (9,6%)	0,30
Stroke	2 (3,6%)	8 (5,5%)	13 (7,8%)	0,47
Vérzés vagy arra hajlamosító tényező	4 (7,3%)	11 (7,5%)	17 (10,2%)	0,64
Ingadozó INR	2 (3,6%)	4 (2,7%)	11 (6,6%)	0,25
Drog- vagy túlzott alkoholfogyasztás	0 (0,0%)	5 (3,4%)	4 (2,4%)	0,38
HAS-BLED score	0,53±0,7	0,77±0,8	1,06±1,0	2010 vs. 2015: 0,04 2010 vs. 2020: <0,01 2015 vs. 2020: 0,01

A hosszú távú antikoaguláns-terápia indikációjának felállítása a rizikófaktorokon alapuló stroke-kockázatbecslés, a CHA₂DS₂-VASc score alkalmazásával történik. A pitvarfibrilláció kezelésére vonatkozó európai ajánlás alapján a CHA₂DS₂-VASc score 2 (férfiak esetén) illetve 3 (nők esetén) vagy annál nagyobb értékkel rendelkező betegeknek, illetve ettől függetlenül műbillentyűvel vagy közepes-súlyos mitrális stenosisal élők esetében tartós antikoagulálás ajánlott (IA ajánlási osztály) (3). Az 1 CHA₂DS₂-VASc ponttal rendelkező férfiak és a 2 ponttal rendelkező nők esetén a véralvadást szintén megfontolandó (IIa ajánlási osztály). Tekintettel arra, hogy újabb vizsgálati eredmények a női nemet nem tekintik a kockázati pontrendszer egyéb paramétereivel azonos súlyú rizikófaktoroknak, vizsgálatunkban a tradicionális CHA₂DS₂-VASc score helyett az egyszerűsített CHA₂DS₂-VA pontrendszert használtuk (3, 10).

A trombembóliás rizikó-paraméterek vizsgálata mellett javasolt a vérzéses események kockázatának felmérése is az antikoaguláns-kezelés bevezetése kapcsán, amelyre az egyik leggyakrabban használt eszköz a HAS-BLED pontrendszer. Fontos hangsúlyozni, hogy a magas vérzéses kockázati pontszám önmagában nem

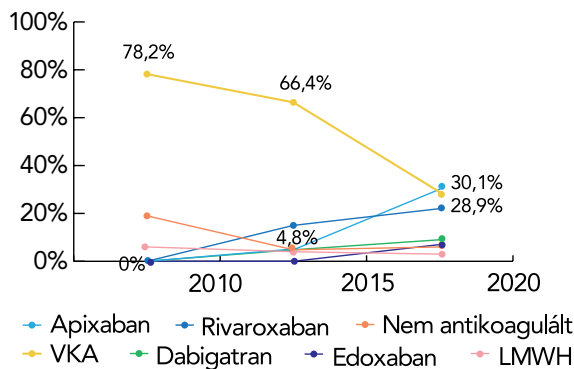
jelenti a véralvadást gátlás kontraindikációját, de ezen betegek szorosabb utánkövetést és a korrigálható vérzéses rizikófaktorok lehetőség szerinti kezelését igénylik (3). Vizsgálatunkban mind a CHA₂DS₂-VA score-t, mind pedig a HAS-BLED score-t illetően folyamatos szignifikáns emelkedést figyeltünk meg a vizsgálat 10



3. ÁBRA. A különböző típusú antikoagulánsok arányának alakulása 2010 és 2020 között pitvarfibrilláció miatt katéterablációra felvett betegek körében

3. TÁBLÁZAT. A felvételkor alkalmazott véralvadásgátló-kezelés hatóanyaga és dózisa a vizsgálati években

	2010 (n=55)	2015 (n=146)	2020 (n=166)	p-érték
VKA	43 (78,2%)	97 (66,4%)	48 (28,9%)	2010 vs. 2015: <0,01 2010 vs. 2020: <0,01 2015 vs. 2020: <0,01
LMWH	3 (5,5%)	5 (3,4%)	2 (1,2%)	
Nem antikoagulált	9 (16,4%)	8 (5,5%)	8 (4,8%)	
DOAK	0	36 (24,7%)	108 (65,1%)	
Apixaban				
• összes	0	7 (4,8%)	50 (30,1%)	
• 2×5 mg	0	6 (4,1%)	50 (30,1%)	
• 2×2,5 mg	0	1 (0,7%)	0	
Dabigatran				
• összes	0	8 (5,5%)	14 (8,4%)	
• 2×110 mg	0	3 (2,1%)	1 (0,6%)	
• 2×150 mg	0	5 (3,4%)	12 (7,2%)	
• 1×150 mg	0	0	1 (0,6%)	
Edoxaban				
• összes	0	0	7 (4,2%)	
• 1×60 mg	0	0	7 (4,2%)	
• 1×30 mg	0	0	0	
Rivaroxaban				
• összes	0	21 (14,4%)	37 (22,3%)	
• 1×20 mg	0	21 (14,4%)	35 (21,1%)	
• 1×15 mg	0	0	2 (1,2%)	



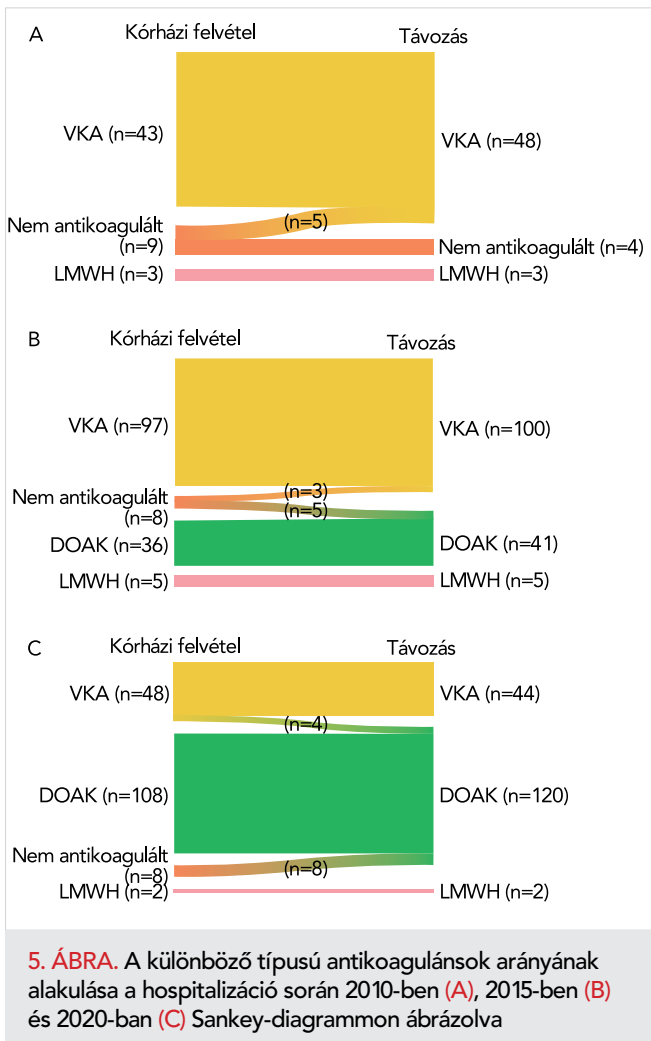
4. ÁBRA. Különböző típusú antikoagulánsok hatóanyag szerinti alakulása 2010 és 2020 között

éve alatt, amely a PVI indikációs körének kibővülését jelezi, azaz a katéterablációt idősebb, több társbetegségben szenvedő betegek esetében is elvégeztük. Jóllehet, az ablációra kerülő betegek életkora 2015 és 2020 között érdemben nem nőtt, és nemzetközi összehasonlításban relatív alacsonynak tekinthető.

Az orális antikoagulánsok trendjének változása

2010-től több olyan új generációs orális antikoaguláns (DOAK) is jóváhagyást kapott az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerfelügyeleti Hatóságától (FDA), amelyek nem rendelkeznek a K-vitamin-antagonistákra jellemző korlátokkal (pl. rendszeres INR-kontroll szükségessége, étkezéssel való interakció stb.) – a dabigatran

2010 októberében, a rivaroxaban 2011 novemberében, az apixaban 2012 decemberében és az edoxaban 2015 januárjában (7, 11). Ezek a gyógyszerek legalább olyan hatékonyak vagy hatékonyabbnak bizonyultak a warfarinnal szemben a trombembóliás események megelőzésében, kedvezőbb biztonsági profil mellett (7–8) (11). Ezen, jól alátámasztott klinikai eredmények tükrében nem meglepő, hogy már a 2016-os európai ajánlás is első vonalban javasolta a használatukat pitvarfibrilláló betegek körében (9). Ezt az álláspontot a 2020-as guideline is megerősítette, sőt azoknál a betegeknél, akik VKA-terápiában részesülnek, és a terápiás tartományban töltött idejük alacsony (vagyis az INR nem tartható 2 és 3 között az esetek több mint 70%-ában), DOAK-kezelésre való váltás javasolt (3). Vizsgálatunkban a DOAK-ok használata 2010 és 2020 között folyamatosan emelkedett, 2015-ben már a betegek 24,7%-a kapta ezt a kezelést, amely 2020-ra 65,1%-ra emelkedett. Bár 2020-ra a DOAK-ok váltak vezető antikoagulánsokká a katéterablációra felvett, pitvarfibrilláló betegek körében, intézetünkben a DOAK-ok arányának növekedése mérsékeltebb ütemben történt a nemzetközi irodalommal való összehasonlításhoz képest. Egy hasonló kérdéskörrel foglalkozó norvég tanulmányban, amelyben általános pitvarfibrilláló betegcsoportot vizsgáltak, a saját vizsgálatunkban megfigyelt, 2020-as DOAK-alkalmazási arányokat Norvégia már 2015-ben megközelítette, ugyanis ott a betegek több mint fele már 2015-ben DOAK-terápiában részesült (12). Egy hasonló belgiumi vizsgálatban, a pitvarfibrilláló betegek DOAK-használati prevalenciája 2019-ben



81% volt, amelytől a hazai, PVI-re kerülő betegcsoportban megfigyelt 2020-as arány szintén jelentősen elmarad (13). A VKA-k használatának párhuzamos, hazai csökkenése (2010 és 2020 között 78,2%-ról 28,9%-ra) szintén elmarad a nemzetközi irodalomban, hasonló időben végzett tanulmányok eredményeihez képest. Egy, az Amerikai Egyesült Államokban készült vizsgálatban például az újonnan felírt warfarinkezelés aránya 2010 és 2020 között 19,1%-ról 2,0%-ra csökkent az újonnan diagnosztizált, 65 évnél idősebb, pitvarfibrilláló betegek körében (14).

Bár hazánkban a DOAK-ok használati aránya elmarad a nyugat-európai országokétól, vannak olyan területek is, ahol ezek még a hazai trendekhez képest is mérsékelt arányokat mutatnak. Latin-Amerika területén a DOAK-ok használata, de még az egyéb hatóanyagú véralvadásgátlásban részesülő, pitvarfibrilláló betegek száma is rendkívül alacsony. Egy 2019-es vizsgálatban a térség országai közül Mexikóban figyelték meg a legmagasabb DOAK-használati arányt, 28,9%-kal (15).

Az egyik lehetséges magyarázata annak, hogy hazánkban a DOAK bevezetése jelentősen elmaradt a nemzetközi trendektől és az ajánlások alapján várttól, a finanszírozási háttér korlátai. A szakmai érvekkel kevésbé

indokolható hazai szabályozás szerint stroke és szisztémás embolizáció megelőzésére nem billentyűeredetű pitvarfibrillációban szenvedő felnőtt betegeknél szakorvosi támogatás csak abban az esetben adható egy DOAK kedvezményes (70%-os) felírásához, ha VKA alkalmazásának ellenjavallata áll fenn, a beteg VKA-kezelés ellenére szenvedett el stroke-ot vagy szisztémás embolizációt, vagy 6 hónapot meghaladó VKA-kezelés során a mért INR-értékek kevesebb mint 60%-a esik terápiás tartományba, és egyidejűleg további kockázati tényezők állnak fent. Ez a szűkített támogatási keretrendszer nemcsak a szakmai irányelveknek mond ellent, de költséghatékonyság szempontjából sem tűnik észszerűnek, mert a DOAK-ok tartós, hosszú távú használata nemcsak az egyén, de az ellátórendszer számára is költséghatékonyabbnak bizonyulhat (16, 17).

Vizsgálatunkban 2020-ra a leggyakrabban alkalmazott hatóanyag az apixaban lett, amely szintén a legnagyobb arányban használt DOAK volt a korábban hivatkozott országok mindegyikében (12–14). Ennek legvalószínűbb oka, hogy bár a DOAK-ok hasonló vagy jobb hatékonysági/biztonságossági profillal rendelkeznek a K-vitamin-antagonistáknál, a vérzési kockázat tekintetében jelentős eltérések lehetnek a különböző hatóanyagok között. A DOAK optimális, egyéni tulajdonságokat és vérzési rizikót figyelembe vevő kiválasztására vonatkozó szempontokat számos tanulmány vizsgálta (18), amelyek összefoglalója magyar nyelven is hozzáférhető (19).

Orális antikoaguláns-kezelés alacsony stroke-rizikó esetén

Vizsgálatunkban kis számban előfordultak olyan pitvarfibrilláló betegek is, akik nem részesültek antikoaguláns-kezelésben a betegfelvétel pillanatában, sőt még távozáskor sem. Az aktuális ajánlások szerint az alacsony stroke-rizikóval rendelkező betegek (CHA₂DS₂-VA score 0) esetén is ajánlott az antikoagulálás, legalább 3 héten át az abláció előtt, illetve a posztablációs időszakban minimum 2 hónapig (3). 2010-ben ez a gyakorlat még nem volt egységes, így fordulhatott elő, hogy néhány beteg orális antikoaguláns-terápia nélkül távozott az intézményből (5A ábra). 2015-ben ezen betegek kisebb részénél VKA-, nagyobb részénél DOAK-terápiát állítottak be (5B ábra), 2020-ban pedig már egységesen DOAK-kal távoztak (5C ábra). Ezen betegek tették ki a vizsgált időszak alatt előfordult kórházi terápiaváltások jelentős százalékát. A fennmaradó esetekben a terápiamódosítás a már előzetesen, de más hatóanyaggal végzett kezelésben részesülő betegek DOAK-terápiára való váltása kapcsán fordult elő. Bár a DOAK-ok már a 2016-os ESC-ajánlás óta (9) is elsővonalban ajánlott véralvadásgátló szerek, VKA-ról DOAK-ra történő váltás csak a betegek kis százalékát érintette, ezt csupán 2020-ban figyelhettük meg a páciensek 2,4%-nál. Ennek oka leginkább a már korábban tárgyalt DOAK-finanszírozási rendszer elégtelenségében keresendő.

Limitációk

Vizsgálatunk korlátjaként említendő annak retrospektív jellege és az ebből fakadó adatgyűjtési anomáliák, úgymint kódolási vagy téves besorolási hibák, hiányzó klinikai vagy laboratóriumi paraméterek. A vizsgálati időszak 10 évéből részletes adatfeldolgozás csak 3 évben történt, amely nem biztos, hogy reprezentatív a többi évre vonatkozóan, különös tekintettel 2020-ra, amikor az egészségügyi ellátását számos ponton befolyásolta a COVID-19-pandémia (pl. az elektív beavatkozásnak tekinthető pulmonálisvéna-izolációk csak limitáltan voltak elvégezhetőek).

Konklúziók

Intézményünkben a 2010 és 2020 között, PF miatt pulmonálisvéna-izolációban részesült betegek száma jelentősen megemelkedett. Az évek előrehaladtával a betegkör trombembóliás, illetve vérzéses rizikófaktori folyamatossan emelkedő tendenciát mutattak, amely még fontosabbá tette az antikoagulálás témakörét, és a PVI indikációs körének kibővülését is jelzi. A véralvadásgátló-terápiát illetően számos változás következett be a vizsgálati időszakban a DOAK-ok és használatukat támogató ajánlások megjelenésének köszönhetően. Bár a jobb biztonságossági és hatékonysági profilú, és a nemzetközi ajánlások alapján is első vonalban javasolt DOAK-ok használatának gyakorisága folyamatosan emelkedést mutatott, alkalmazásuk továbbra is elmarad a nemzetközi gyakorlatétól. Az ajánlásoknak megfelelő, széles körű DOAK-alkalmazás elterjedését valószínűleg nagyban előremozdítaná a finanszírozási háttér szakmai szempontokhoz való igazítása, de az aktuálisan megjelenő, kedvezőbb árú generikus készítmények is elősegíthetik azt.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők ezúton fejezik ki köszönetüket dr. Zsigmond Előd-Jánosnak a kézirat ábráinak elkészítésben nyújtott segítségéért.

Nyilatkozat

Dr. Szili-Török Tamás oktatói/tanácsadói kapcsolatban áll a Biotronik céggel, és 2022-ig oktatói/tanácsadói/termékfejlesztési kapcsolatban állt az Ablacon Inc., Abbott, Acutus Medical, Biosense Webster és Stereotaxis cégekkel. Dr. Vámos Máté tanácsadói/előadói szerződésben áll a Biotronik és Pfizer cégekkel. A többi szerző kijelenti, hogy az eredeti közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.

Irodalom

- Vad OB, Paludan-Müller C, Diederichsen SZ, Olesen MS. Tackling a growing healthcare challenge: atrial fibrillation epidemiology, prevention, and underlying causes. *Lancet Reg Health Eur* 2024; 37: 100827. Published 2024 Feb 1. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100827>
- Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge (published correction appears in *Int J Stroke* 2020 Jan 28; 1747493020905964). *Int J Stroke* 2021; 16(2): 217–221. <https://doi.org/10.1177/1747493020905964>
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC (published correction appears in *Eur Heart J* 2021 Feb 1; 42: 507.) (published correction appears in *Eur Heart J* 2021 Feb 1; 42: 546–547.) (published correction appears in *Eur Heart J* 2021 Oct 21; 42: 4194.). *Eur Heart J*. 2021; 42(5): 373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
- Vámos M, Kupó P. A pitvarfibrilláció transzkatóterés kezelése: Az újabb vizsgálatok eredményei. *Medical Tribune* 2020. május 29; 18(5): 44–46.
- Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2017; 14(10): e275–e444. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.05.012>
- Rottner L, Bellmann B, Lin T, et al. Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: State of the Art and Future Perspectives. *Cardiol Ther* 2020; 9(1): 45–58. <https://doi.org/10.1007/s40119-019-00158-2>
- Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation (published correction appears in *Europace*, 2021 Jun 28). *Europace* 2021; 23(10): 1612–1676. <https://doi.org/10.1093/europace/euab065>
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383(9921): 955–962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0)
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 50(5): e1–e88. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezw313>
- Nielsen PB, Overvad TF. Female Sex as a Risk Modifier for Stroke Risk in Atrial Fibrillation: Using CHA₂DS₂-VASc versus CHA₂DS₂-VA for Stroke Risk Stratification in Atrial Fibrillation: A Note of Caution. *Thromb Haemost* 2020; 120(6): 894–898. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710014>
- Zhu J, Alexander GC, Nazarian S, Segal JB, Wu AW. Trends and Variation in Oral Anticoagulant Choice in Patients with Atrial Fibrillation, 2010–2017. *Pharmacotherapy* 2018; 38(9): 907–920. <https://doi.org/10.1002/phar.2158>
- Kjerpeseth LJ, Ellekjaer H, Selmer R, Ariansen I, Furu K, Skovlund E. Trends in use of warfarin and direct oral anticoagulants in atrial fibrillation in Norway, 2010 to 2015. *Eur J Clin Pharmacol* 2017; 73(11): 1417–1425. <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2296-1>
- Grymonprez M, De Backer TL, Capiau A, et al. Trends in oral anticoagulant use in patients with atrial fibrillation in Belgium from 2013 to 2019: A nationwide cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2023; 89(4): 1360–1373. <https://doi.org/10.1111/bcp.15582>
- Ko D, Lin KJ, Bessette LG, et al. Trends in Use of Oral Anticoagulants in Older Adults With Newly Diagnosed Atrial Fibrillation, 2010–2020. *JAMA Netw Open* 2022; 5(11): e2242964. Published 2022 Nov 1. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.42964>
- Jerjes-Sanchez C, Corbalan R, Barretto ACP, et al. Stroke prevention in patients from Latin American countries with non-valvular atrial fibrillation: Insights from the GARFIELD-AF registry. *Clin Cardiol* 2019; 42(5): 553–560. <https://doi.org/10.1002/clc.23176>
- Lorenzoni V, Pirri S, Turchetti G. Cost-Effectiveness of Direct Non-Vitamin K Oral Anticoagulants Versus Vitamin K Antagonists for the Management of Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation Based on Available "Real-World" Evidence: The Italian National Health System Perspective. *Clin Drug Investig* 2021; 41(3): 255–267. <https://doi.org/10.1007/s40261-021-01002-z>
- Sun KX, Cui B, Cao SS, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Direct Oral Anticoagulants Versus Vitamin K Antagonists for Venous Thromboembolism in China. *Front Pharmacol* 2021; 12: 716224. Published 2021 Oct 20. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.716224>
- Ballestri S, Romagnoli E, Arioli D, et al. Risk and Management of Bleeding Complications with Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: a Narrative Review. *Adv Ther* 2023; 40(1): 41–66. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02333-9>
- Vámos M. A gyógyszerválasztás klinikai bizonyítékokon alapuló szempontjai a direkt orális antikoagulánsokkal kezelt betegeknel. *Orvostovábbképző Szemle* 2023 április; 30(4): 85–87.