

# Antitrombotikus kezelés pitvarfibrilláló betegeknél stentimplantáció után: eljött az idő a duális stratégia rutinszerű alkalmazására?

Aradi Dániel

Állami Szívkórház, Balatonfüred  
Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

Levelezési cím: Dr. Aradi Dániel, 8230 Balatonfüred, Gyógy tér 2.  
E-mail: daniel\_aradi@yahoo.com

PCI után a stenttrombózis és recidív miokardiális infarktus kivédésére kettős trombocitaaggregáció-gátló (TAG) kezelés javasolt a stent típusától és a beteg klinikai prezentációjától függően 1 (elektív, BMS), 6 (elektív, DES) vagy 12 (akut koronária szindróma) hónapig. Ugyanakkor a kettős TAG-kezelés nem kellően effektív a stroke megelőzésére, ezért pitvarfibrilláló betegeknél PCI után a kettős TAG-kezelés kombinálása antikoaguláns terápiával adhatja a maximális védelmet a cerebrovaszkuláris és kardiovaszkuláris szövődeményekkel szemben. Az elmúlt években számos bizonyíték igazolta, hogy a hármas antitrombotikus kombináció igen jelentősen növeli a vérzéses kockázatot, ezért klinikailag lényeges törekvés időtartamának rövidítése. Emellett, a nem K-vitamin-antagonista típusú orális antikoagulánsok (NOAC) megjelenése további lehetőségeket adott egyszerűbben alkalmazható terápiás sémák kidolgozására ebben a kihívást jelentő betegcsoportban. Az összefoglaló célja, hogy bemutassa a kombinált antitrombotikus kezelés helyes alkalmazását segítő legfrissebb vizsgálati bizonyítékokat és szakmai útmutatókat, kiemelve a NOAC-ok jelentőségét PCI-n átesett pitvarfibrilláló betegeknél.

**Kulcsszavak:** PCI, pitvarfibrilláció, vérzés, stenttrombózis, miokardiális infarktus

## Antithrombotic treatment in patients with atrial fibrillation after stent implantation: is it prime time for the dual strategy in routine practice?

Dual antiplatelet therapy (DAPT) is recommended to prevent stent thrombosis and recurrent myocardial infarction depending on the type of stent and the clinical presentation for 1 (elective, BMS), 6 (elective, DES) or 12 months (acute coronary syndrome) after PCI. However, DAPT is not effective in preventing stroke in patients with atrial fibrillation and therefore, DAPT plus oral anticoagulation may give the maximal efficacy to prevent both cerebrovascular and cardiovascular events after PCI. During recent years, several lines of evidence surfaced to show that such combinations of DAPT and anticoagulation significantly increase the risk of bleeding and therefore, it is a clinically relevant aim to limit the duration of triple therapy. In addition, the availability of non-Vitamin K antagonist-type oral anticoagulants (NOAC-s) gave further possibilities to use simplified therapeutic protocols in this demanding patient population. The main aim of this review is to demonstrate the appropriate use of NOAC-s based on the most recent clinical evidence and guideline recommendations in patients with atrial fibrillation after PCI.

**Keywords:** PCI, atrial fibrillation, bleeding, stent thrombosis, myocardial infarction

## A hármas antitrombotikus kezelés kialakulásának evolúciója

Perkután koronáriaintervención (PCI) átesett betegeknél a trombotikus koronáriaesemények kivédésének leghatékonyabb módja kombinált trombocitaaggregáció-gátló kezelés alkalmazása, amelynek egyik eleme az aszpirin, a másik pedig egy P2Y<sub>12</sub>-gátló (clopidogrel, prasugrel vagy ticagrelor) (1, 2). A P2Y<sub>12</sub>-gátló hosszát a beteg klinikai prezentációja és a beültetett stent típusa határozza meg: elektív bare metal stent (BMS) esetén 1 hónap, elektív gyógyszerkibocsátó stent (DES) esetén 6 hónap, míg akut koronária szindróma esetén 12 hónap (1, 2). A PCI-n áteső betegek 5-10%-ában fordul elő társult pitvarfibrilláció, amelynek jelenléte jelentősen növeli az iszkémiás események és a mortalitás kockázatát (3). Mivel a koronáriabetegség a stroke egyik önálló rizikótényezője, ezeknél a betegeknél a pitvarfibrilláció okozta stroke és szisztémás embólia kivédésére tartós orális antikoaguláns kezelés feltétlenül javasolt (2). Logikusnak tűnhet a kérdés: vajon cse-reszabatosak-e ezek az antitrombotikus protokollok a stroke és stenttrombózis kivédésében?

Az ACTIVE-W-vizsgálat eredményei kiválóan mutatták, hogy pitvarfibrilláló betegeknél a kettős TAG-kezelésnél szignifikánsan hatékonyabb a warfarin a stroke-prevenció tekintetében, sőt, a minor vérzések és az összes vérzéstípus előfordulása is alacsonyabb volt a warfarin csoportban (4). Ezek alapján a kombinált vérlemezke-gátló kezelés nem alkalmazható stroke-profilaxisra. Ugyanakkor a PCI elterjedésének kezdeti időszakában, a '90-es évek végén végzett több randomizált klinikai vizsgálat egybehangzó eredménye szerint a kettős TAG-kezelés felülmúlta az aszpirin mellé adott K-vitamin-antagonista terápiát a PCI utáni iszkémiás események kivédésében, azaz a PCI utáni koronáriavédelem fő elemei továbbra is a vérlemezke-gátlók maradtak (1). Ezek az eredmények vezettek ahhoz, hogy PCI-n átesett pitvarfibrilláló betegekben a stroke és miokardiális infarktus kivédésére kettős TAG-kezelésből és orális antikoagulánsból álló hármas antitrombotikus sablonok alkalmazása terjedt el a klinikai gyakorlatban és épült be a szakmai útmutatók ajánlásába anélkül, hogy erre vonatkozó randomizált vizsgálat a hármas kombináció valódi előnyét és reális veszélyét bármikor is igazolta volna (1, 2, 5).

## A hármas antitrombotikus kezelés veszélyeinek felismerése

A hármas antitrombotikus protokollok széles körű elterjedését követően nagy esetszámú dán regiszterek eredményei nyitották fel elsőként szemünket a kombinációs protokollok igen jelentős vérzéses veszélyét illetően: a hármas kombináció az antikoaguláns monoterápiához képest 4-szeresére növelte a vérzéses események kockázatát, amellyel párhuzamosan nőtt

a halálozás rizikója is (6). Emiatt az elmúlt évek központi kérdésévé vált a PCI-n átesett pitvarfibrilláló betegek vérzéses kockázatának csökkentése. Ugyanakkor fontos hangsúlyozni, hogy a PCI-n átesett betegeknél a vérzéses események elleni hatékonyabb küzdelem nem járhat a stenttrombózis és infarktus kockázatának emelkedésével, mert ezek az események ugyancsak a halálozás független prediktorai és az intervenciók tevékenység megítélésének minőségi indikátorai.

A szemléletmódosító áttörést a WOEST-tanulmány hozta, amely warfarin kezelésre szoruló, stentimplantáción átesett betegeket randomizált a klasszikusan elfogadott hármas terápiára (aszpirin+clopidogrel+warfarin) vagy aszpirin kihagyásával csupán kettős warfarin+clopidogrel kezelésre (7). Talán nem meglepő módon a vizsgálatban az aszpirin kidobása jelentősen, 64%-kal csökkentette az összes előforduló vérzés kockázatát. Ami lényeges, hogy ezzel párhuzamosan a mortalitás is jelentősen csökkent, és az iszkémiás események tekintetében, kiemelten a stenttrombózis rizikójában sem volt különbség a kettős és hármas stratégia között (7). Ugyanakkor a WOEST-vizsgálat számos limitációval bírt: a kis esetszám (n=573) miatt jelentősen alulmértézt volt az iszkémiás események objektív megítélésére, kevés (<30%) magas kockázatú akut koronária szindróma (ACS) miatt stentelt beteget vontak be és a hármas terápiát kapó csoportban a mai elképzeléseink szerint indokolatlanul elnyújtott arányban tartották fenn még egy évnél is az aszpirin és clopidogrel kezelést a warfarinnal együtt. Összességében mégis a WOEST-vizsgálat mérföldkőnek tekinthető, mert elsőként jelezte, hogy az aszpirin kihagyásával jelentősen csökkenthető a vérzéses rizikó úgy, hogy javul a túlélés és a PCI utáni hatékonyságot sem kell feláldoznunk mindehhez. Két évvel a WOEST publikációját követően jelent meg az ISAR-TRIPLE-vizsgálat, amely a clopidogrel kezelés hosszának rövidítését tesztelte PCI-n átesett pitvarfibrilláló betegek között (8). A vizsgálat ugyancsak alacsony esetszámú volt (n=614) és ismételten főként stabil koronáriabetegség miatt PCI-n átesett betegeket vizsgált. A WOEST-vizsgálattal ellentétben az ISAR-TRIPLE nem tudott egyértelmű előnyt igazolni a clopidogrel kezelés hosszának rövidítésével az elsődleges kompozit végpont és a másodlagos TIMI major vérzés tekintetében (8). Ezek az eredmények alapozták meg azt a későbbiekben is használt megközelítést, hogy hármas antitrombotikus kezelés esetén a vérlemezke-gátló szerek közül az aszpirin kihagyása lehet a célravezetőbb. Ugyanakkor kis esetszámuk miatt sem a WOEST- sem az ISAR-TRIPLE-vizsgálat nem tudta a szakmai útmutatók javaslatát átírni a kettős kombinációk preferálására (5).

## NOAC-ok pitvarfibrillációban

A warfarinhoz képest a négy új, direkt hatású nem K-vitamin-antagonista típusú orális antikoaguláns (NOAC)

megjelenésével újabb lehetőségek nyíltak a magas vérzéses kockázatú betegek eredményesebb kezelésében: több, mint 60 000 beteget bevonó 4 nagy randomizált tanulmány adatai szerint mind a négy szer (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) igen jelentős mértékben csökkentette az intracranialis vérzés előfordulását és bár voltak köztük olyanok, amelyek non-inferiornak (rivaroxaban és 2×150 mg dabigatran) míg mások szuperiornak (apixaban, edoxaban és 2×110 mg dabigatran) mutatkoztak a klinikailag jelentős vérzések tekintetében warfarinhoz képest, mindegyik NOAC csökkentette az életveszélyes és fatális vérzés előfordulását (9). Emellett a reverzibilis hatásmechanizmus és a 12 óra körüli féléletidő is olyan univerzális NOAC-előnyök, amelyek az irreverzibilis hatású aszpirin és clopidogrel mellett vérző beteg ellátásánál jelentős előnyt hozhatnak az igen hosszú hatású warfarinnal szemben. Emiatt a PCI-n átesett pitvarfibrilláló betegeknél is logikusnak tűnt a NOAC-alapú stratégiák tesztelése a vérzéses események hatékonyabb megelőzésében. A vizsgálatokban a vérzésredukció szempontjából három egymástól független, fontos szempont alkalmazása volt lehetséges, amelyeket az egyes vizsgálatok egymástól eltérően hasznosítottak:

1. NOAC alkalmazása warfarinnal szemben,
2. az aszpirin kihagyása és
3. a NOAC dózisának csökkentése a standard adaghoz képest vagy több korábban tesztelt és elfogadott NOAC-dózis párhuzamos vizsgálata.

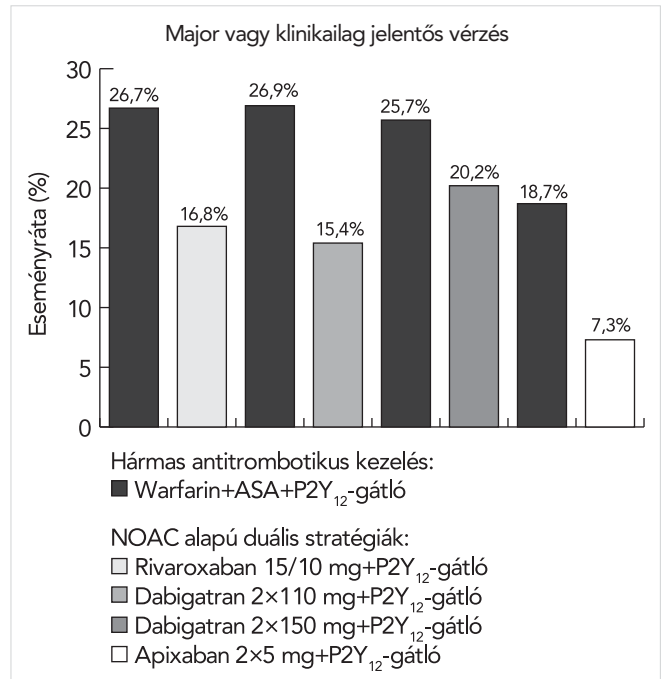
Érdeemes ezeket a szempontokat minden vizsgálat tekintetében individuálisan is elemezni.

### Rivaroxaban: PIONEER AF-PCI-vizsgálat

Az első NOAC-alapú stratégiát tesztelő randomizált, prospektív tanulmány PCI-n átesett pitvarfibrilláló betegeknél a PIONEER AF-PCI-vizsgálat volt (10). A vizsgálat felépítését tekintve három csoportból állt:

- az első csoportban a standard pitvarfibrillációs adaghoz (20/15 mg) képest kissé (kb. 25%-kal) csökkentett dózisú (normál vesefunkció: 15 mg, CrCl: 30–50 ml/min: 10 mg) rivaroxabant kombinálták clopidogrellel 1 évig;
- a második csoportban a vizsgáló döntésétől függő ideig (1-6-12 hó) az infarktus kezelésében igazolt hatékonyságú ultraalacsony dózisú (2×2,5 mg) rivaroxabant kombinálták aszpirinnel és clopidogrellel, majd a 12 hónap fennmaradó részében áttértek a nagyobb dózisú rivaroxabanra (15/10 mg) aszpirin mellett;
- a harmadik, kontrollcsoport betegei warfarin mellett aszpirint kaptak egy évig, és a vizsgáló döntésétől függően clopidogrelt 1-6-12 hónapig.

A vizsgálat elsődleges végpontja a klinikailag releváns vérzések (TIMI major és minor vagy orvosi ellátást igénylő vérzés) aránya volt 12 hónapos kezelés alatt. 2013 és 2015 között összesen 2124 beteget randomizáltak a vizsgálatba. A betegek között magas arányban, 52%-ban voltak jelen magas trombotikus kockázatú, ACS miatt stentelt betegek, és a jelenkori PCI-elvárások-



**1. ÁBRA.** A hármás antitrombotikus kezelés összevetése NOAC-alapú duális stratégiákkal. A rivaroxaban eredményeit a PIONEER AF-PCI-vizsgálat, a dabigatran hatását a RE-DUAL PCI-vizsgálat, az apixaban eredményességét az AUGUSTUS-vizsgálat demonstrálta. Minden feltüntetett csoportban a vérzéses események jelentős csökkenését észlelték. Megjegyzendő, hogy minden vizsgálatban a meghatározó (>85%) P2Y<sub>12</sub>-gátló a clopidogrel volt, ticagrelor és prasugrel elenyésző arányban került alkalmazásra

nak megfelelően 2/3-uk gyógyszerkibocsátó stentet kapott. A vizsgálatban javasolt és dominánsan alkalmazott P2Y<sub>12</sub>-gátló a clopidogrel volt, csak elenyésző arányban (<7%) alkalmaztak ticagrelort vagy prasugrelt. Az eredmények szerint mindkét rivaroxaban bázisú vizsgálati kar szignifikáns, jelentős mértékű vérzésredukciót mutatott a warfarin alapú hármás kezeléshez képest (p<0,001) (1. ábra). Az észlelt vérzésbeli különbség más vérzésdefiníciókkal (ISTH, BARC, GUSTO) történt összevetés esetén is perzisztált. A tanulmány iszkémiás hatékonyságot jellemző kompozit végpontja tekintetében nem találtak emelkedett kockázatot egyik rivaroxaban-csoportban sem a warfarinkarhoz képest: a kardiovaszkuláris halálozás, miokardiális infarktus vagy stroke kockázata nem különbözött a rivaroxaban és clopidogrel (p=0,75) és az ultrakis dózisú rivaroxaban csoportban sem (p=0,76). A PCI után talán a legérzékenyebb trombotikus végpont, a stenttrombózis előfordulása mindhárom ágba ritka volt (<1%), és nem mutatott jelentős emelkedést a warfarin ághoz képest a vizsgálat során. A három csoport nem különbözött a mortalitás szempontjából. A vizsgálat fő limitációja, hogy az alkalmazott rivaroxaban dózisok a stroke szempontjából nem voltak validálva kellően nagy elemszámon és a standard (20/15 mg) rivaroxaban dózisok alkalmazása mellett nem egyértelmű az elérhető

vérzésredukció mértéke. Ennek ellenére a szakmai útmutatók a vizsgálatot követve kettes antitrombotikus stratégia választása esetén a 15 mg-os rivaroxaban dózist befogadták, de a 10 mg-os dózis alkalmazását nem támogatják (1, 2).

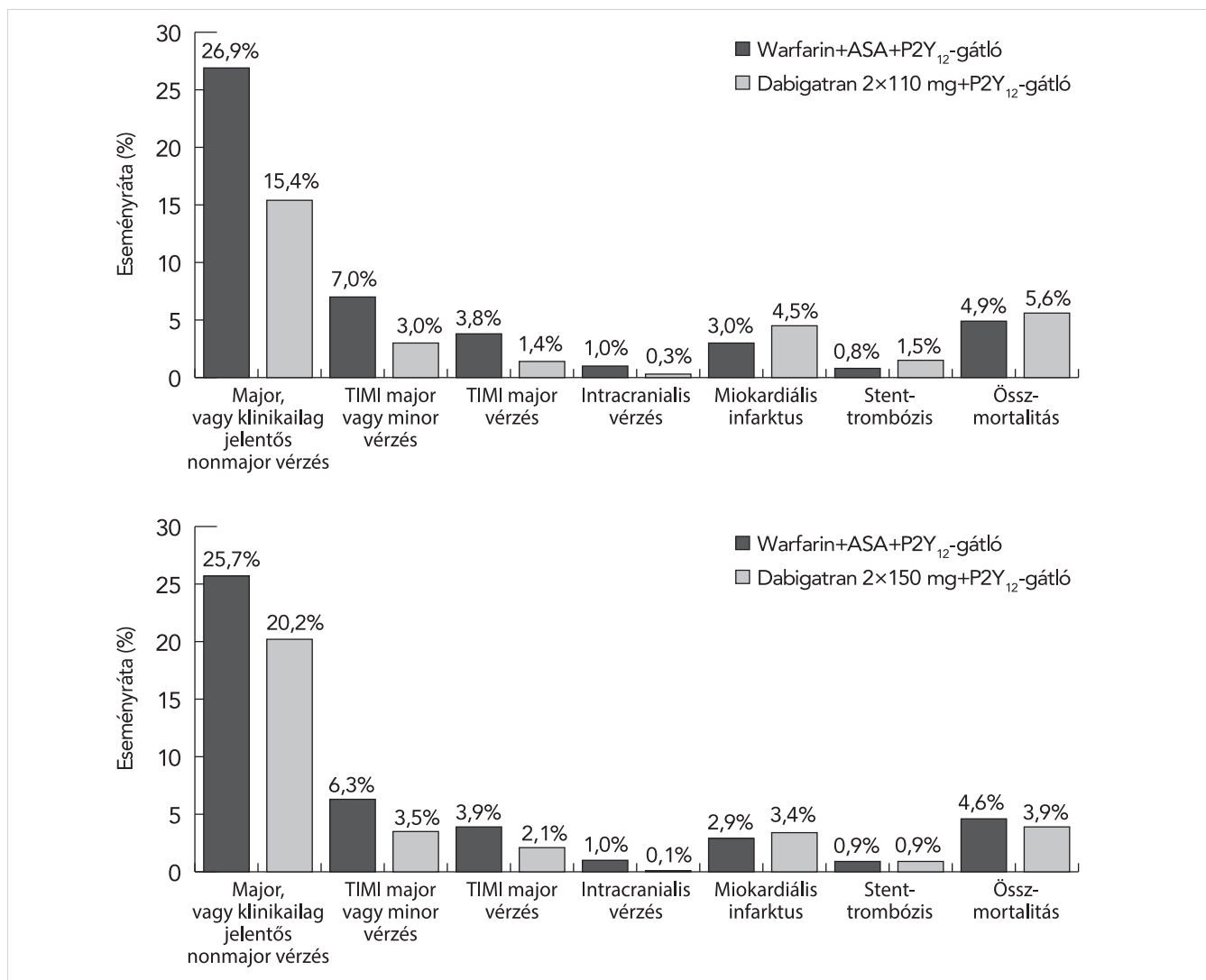
**Dabigatran: RE-DUAL PCI-vizsgálat**

A RE-DUAL PCI-vizsgálatban 2725 beteget randomizáltak 3 vizsgálati csoportba:

- 2x110 mg dabigatran+P2Y<sub>12</sub>-gátló (jellemzően clopidogrel),
- 2x150 mg dabigatran+P2Y<sub>12</sub>-gátló (jellemzően clopidogrel) és
- warfarin alapú hármas terápia (warfarin+aszpirin+P2Y<sub>12</sub>-gátló) (11).

A vizsgálat lényeges előnye volt, hogy az alkalmazott dabigatran dózisok megegyeztek a korábban stroke-prevenció szempontjából nagy betegszámon tesztelt standard adagokkal, de mégis fontos, hogy a két

dózis hatékonyságáról és biztonságosságáról külön is kaptunk randomizált összehasonlító eredményt. A vizsgálatba bevont betegek közel fele akut koronária szindróma miatt került randomizációra, 80%-uk modern, újgenerációs DES-implantáción esett át. A vizsgálat elsődleges végpontja az ISTH által definiált major vagy klinikailag releváns non-major vérzések megjelenése volt. A vizsgálat átlagos követési ideje 14 hónap volt, amely a leghosszabb a hasonló vizsgálatok között, és a betegek között 12% ticagrelort kapott P2Y<sub>12</sub>-gátlóként, amely szám a csoport önálló értékelésére csekély, de többi vizsgálathoz képest a legmagasabb arány. Az eredmények szerint a warfarin alapú hármas csoporthoz képest a duális dabigatran terápia dóziszfüggő előnyt mutatott a vérzésredukció szempontjából a primer végpont tekintetében: a 110 mg-os csoportban 48%-os, a 150 mg-os csoportban 28%-os relatív rizikócsökkenést észleltek (p<0,01) (1. ábra). Lényeges, hogy az intracranialis vérzés mind a 110 és 150 mg dózis mellett óri-



**2. ÁBRA.** A NOAC dóziszválasztás jelentősége a vérzéses és iszkémiás végpontok megelőzésében a dabigatran esetén. A 2x110 mg-os dózis mellett kissé nagyobb a vérzéses rizikó csökkenése a 2x150 mg-hoz képest, de az iszkémiás események emelkedő tendenciája miatt a 2x150 mg a rutinszerűen preferált dózis aszpirin nélkül, duális stratégia esetén

ási mértékben, 70-90%-kal csökkent (2. ábra). A TIMI definíció szerinti major és minor vérzések kb. 60%-kal csökkentek a 2×110 mg mellett, de a 2×150 mg dabigatran csoportban is 50%-os redukció volt észlelhető (2. ábra). Az összesített iszkémiás végpont tekintetében nem volt különbség a 3 csoport között; a stenttrombózis és miokardiális infarktus szempontjából a 110 mg-os csoportban egy trendszerű tendencia látszott az infarktus (4,5% vs. 3,0% p=0,09) és a stenttrombózis (1,5% vs. 0,8% p=0,15) kockázatának növekedésére, amely a 150 mg-os csoportban nem volt észlelhető (11). Az összesített halálozás szignifikánsan nem különbözött a csoportok között, de a trend ebben az esetben is a 150 mg alkalmazása mellett volt kedvezőbb (2. ábra). Mindezek arra utalnak, hogy a hatékonyság és biztonságossági közötti egyensúlyt befolyásolja a megválasztott NOAC-dózis. A 2×150 mg dabigatran mellett észlelhető szignifikáns vérzéscsökkenés, a trombotikus szövődmények emelkedésének hiánya és a kedvező mortalitási trend miatt duális stratégia választása esetén a szakmai útmutatók a 2×150 mg-os dabigatran dózist javasolják, a 110 mg-os dabigatran elsősorban az idős, igen magas vérzéscsökkentési kockázatú egyének számára lehet a megfelelő választás ebben a betegkörben (2. ábra). A RE-DUAL PCI-vizsgálat másodikként megerősítette, hogy az aspirin kihagyásával még a standard dabigatran dózisok alkalmazásával is lehet igen jelentős vérzéscsökkentést elérni, ezért nem szükséges dózisredukció, a már bevizsgált és elfogadott stroke prevenciók dózisok alkalmazhatók ebben a vulnérabilis betegkörben is. Lényeges megemlíteni, hogy a vizsgálat lefolytatása során még nem állt rendelkezésre az idarucizumab nevű monoklonális antitest, ami a dabigatran specifikus, nem protrombotikus antidótuma, és tovább fokozhatja a szer biztonságosságát a jelenlegi napi gyakorlatban életet veszélyeztető vérzések és sürgős műtétek esetén.

#### Apixaban: AUGUSTUS-vizsgálat

Az AUGUSTUS-vizsgálat a legnagyobb NOAC-vizsgálat pitvarfibrilláló, PCI-n átesett betegek között: 4614 beteget vontak be a tanulmányba (12). A vizsgálat 2×2-es randomizált elrendezése különleges lehetőséget teremtett arra, hogy az apixaban vs. warfarin, illetve az aspirin vs. placebo összehasonlítást lehetővé tegye ebben a beteganyagban. Ez azért volt lényeges, mert a korábbi vizsgálatok nem tudták egymástól függetlenül demonstrálni ezeknek a vérzéscsökkentő lépéseknek a hatásfokát. A vizsgálatba a betegek 39%-a elektív PCI miatt került, és az akut betegek között PCI-n át nem eső, gyógyszeresen kezelt esetek is elfogadottak voltak. A vizsgálat eredményei szerint a standard dózisban adott (2×5 mg) apixaban jelentősen csökkentette a vérzéscsökkentési eseményeket a warfarinhoz képest: ez az előny mind a duális, mind a hármas kezelés mellett fennállt (1. ábra). A vizsgálat első alkalommal igazolta placebokontrollált összehasonlítással, hogy az aspirin

alkalmazása közel 2-szeresére növeli a vérzést és ez a hatás igaz mind a warfarin, mind a NOAC alkalmazása esetén. Az iszkémiás végpontok tekintetében nem volt szignifikáns különbség az aspirin javára a placebohoz képest; a stenttrombózis 1% alatti arányban fordult elő a két csoportban és nem mutatott emelkedést az aspirin kihagyására. Az AUGUSTUS-vizsgálat limitációja, hogy a betegeket relatíve rövid ideig, 6 hónapig követték, de óriási előnye, hogy a helyes tervezésből fakadóan az apixaban és aspirin hatásának független vizsgálatára alkalmas.

#### Edoxaban: ENTRUST AF-vizsgálat

Az ENTRUST AF PCI-vizsgálatban az 1×60 mg-os dózisban adott edoxaban+P2Y<sub>12</sub>-gátló kezelés biztonságosságát vizsgálják a warfarin alapú hármas stratégiahoz képest. A vizsgálat eredményeit a 2019-es ESC kongresszuson tervezik majd bemutatni.

#### Szakmai útmutatók, konszenzusajánlatok

2016 előtt a megfelelő esetszámú, randomizált klinikai bizonyítékok hiánya miatt a szakmai útmutatók és konszenzusajánlatok főként szakértői vélemények és regiszterelemzések alapján alakították ki javaslatukat, amelyek jellemzően bonyolultak, nehezen áttekinthetőek, és sokszor kifejezetten egymásnak ellentmondóak voltak a kettes-hármas kezelés hosszát, a NOAC-ok szerepét és a javasolt dózist illetően. A 2016 után publikált első 2 randomizált vizsgálat eredménye (PIONEER és RE-DUAL) alapján a szakmai útmutatók megnyitották ugyan az utat a duális stratégia felé, de ezt csak igen limitált körben, IIb szinten támogatva, továbbra is hangsúlyozva a hármas antitrombotikus terápia meghatározó szerepét (1, 2, 5). A jelenleg érvényes, 2018-as ESC Miokardiális Revaszkularizációs útmutató továbbra is a magas iszkémiás kockázatú betegeknél 1-6 hónapig tartó hármas antitrombotikus kezelést javasol (2). Magas vérzéscsökkentési kockázat esetén választható opció az 1 hónapos hármas kezelés és a duális antitrombotikus stratégia, de a kettő között a pontos átmenet a guideline-ban nem tiszta (2). A 2018-as EHRA gyakorlati konszenzusajánlás már az elektív PCI-n átesett betegeknél rutinszerűen duális antitrombotikus rezsimit javasol, NOAC+clopidogrel alkalmazásával (13). ACS esetén 3 hónapos kombinált hármas kezelést preferált, amelyet 1 hónapra rövidíteni vagy 6 hónapra nyújtani is lehet a beteg trombotikus és vérzéscsökkentési rizikójának mérlegelésével. Nagyon fontos az EHRA útmutatójában az az aspektus, hogy duális stratégia választása esetén kiemeli a PCI alatt és az azt követő 1-7 napban alkalmazandó periprocedurális aspirin fontosságát: mivel minden duális stratégiát támogató vizsgálatban a PCI után néhány nappal történt a randomizáció, a PCI alatt és utána 1-7 napig a duális stratégiára randomizált betegek is kaptak aspirint (13).

A legfrissebb szakmai útmutatókban még az AUGUSTUS- és ENTRUST-vizsgálat eredményei nem szere-

pelnek: várható, hogy az AUGUSTUS-vizsgálat statisztikailag erős, egymástól független csoportokkal bíró elemzése alapján a megújult szakmai útmutatókban a duális stratégia NOAC+clopidogrel kezeléssel még jelentősebb szerepet kap és várhatóan a meghatározó standard hozzáállásunkká válik PCI-n átesett pitvarfibrilláló betegek esetén. Ezzel párhuzamosan az aspirin szerepe a PCI körüli időszakra fog korlátozódni, és hazabocsátás után rutinszerűen nem szükséges folytatása. Ezt a hozzáállást tükrözi már a 2018-as észak-amerikai konszenzuszdokumentum, amely kiválóan integrálja a klinikai vizsgálatokból megszerzett eredményeket a korábbi individualizált kezelési sémákkal (14). Kimondja, hogy elég bizonyíték áll rendelkezésre, hogy a duális stratégiát alkalmazzuk a betegeink többségénél, csupán a PCI körüli időszakban adott aspirinnel. Az elérhető randomizált vizsgálatok (WOEST, PIONEER AF PCI, RE-DUAL PCI, AUGUSTUS) feldolgozásával több, mint 10 000 beteg adatának elemzésével nemrégiben megjelent hálózat alapú metaanalízis ugyancsak megerősítette, hogy a NOAC+P2Y<sub>12</sub>-gátlóból álló duális stratégia kell, hogy a preferált kezelés legyen a jövőben, amely jelentősen kisebb vérzéses kockázattal és azonos iszkémiás rizikóval jellemezhető a hármas antitrombotikus kezeléshez képest (15). K-vitamin-antagonista mellett alkalmazott kettős TAG-kezelést pedig a klinikai rutinban az elemzés kifejezetten kerülendőnek javasolja (15). Ugyanakkor az észak-amerikai konszenzusjavaslat és az ESC jelenleg érvényben lévő, 2018-as Revaszkularizációs Útmutatója között még továbbra is ellentét feszül a hármas kezelés trónfosztását illetően, ezért jogosnak tűnik a napi gyakorlatunkban az aspirin rutinszerű, PCI után egy héttel történő elhagyásához az ESC szakmai útmutatók harmonizációját is megvárni (amely elképzelhető, hogy a cikk megjelenésekor már megtörténik).

## Következtetések

A randomizált klinikai vizsgálatok eredményeinek súlya alatt bizony el kell engednünk olyan korábbi, belénk rögzült dogmákat, amelyek jelentős részét a modern DES-ek mellett 1% alatt jelentkező szövődményre, a stenttrombózistól való rettegésre építettünk. Mindhárom randomizált klinikai vizsgálat igazolta, hogy NOAC-alapú duális stratégia a PCI alatt és 3-7 nappal utána adott aspirinnal elegendő lehet a trombotikus szövődmények kivédésére, és igen jelentősen csökkenti a vérzést. A vérzés szempontjából a legfontosabb tényező az aspirin kihagyása, de számít a warfarinnal szemben a NOAC alkalmazása és fontos a NOAC alkalmazott dózisa. A rivaroxaban kivételével az összes NOAC-nál a standard stroke-profilaxisban bevált dózisok alkalmazandóak, rutinszerű dózisredukció nem javasolt. A dabigatran tekintetében két dózis áll rendelkezésre: a duális stratégia választása esetén

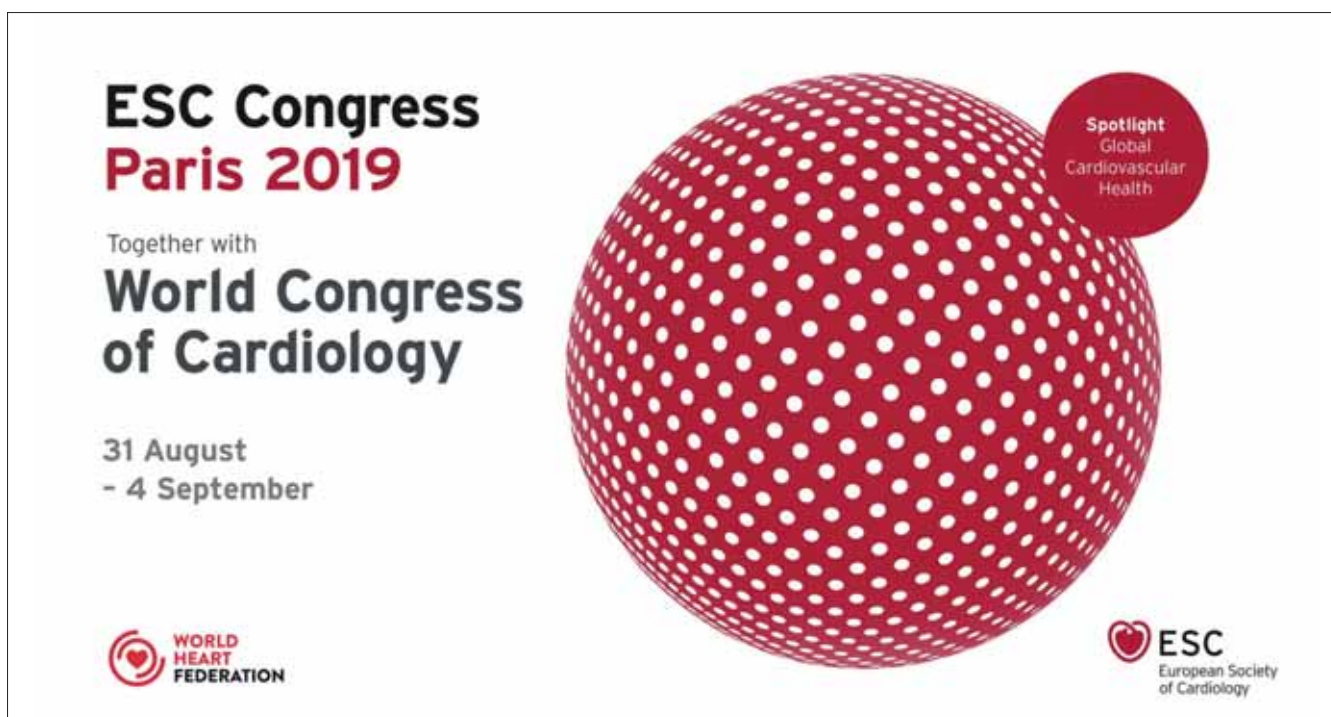
a biztonságos és kellően hatékony dózis a 2×150 mg, aspirin elhagyása esetén ez javasolt. Amennyiben a magas trombotikus kockázat miatt hármas kombinációt választunk, megfelelőbb lehet a 2×110 mg alkalmazása a nagyobb biztonságosság miatt. Apixaban és edoxaban esetén a standard dózisalkalmazási szabályok érvényesek. Egyelőre túl kevés az adat a modern, erélyes P2Y<sub>12</sub>-gátlókról ebben az indikációban, ezért rutinszerűen a clopidogrel javasolt, de várható, hogy a korábbi teljes tiltás helyett a jövőben a duális stratégia részeként válogatott magas trombotikus és alacsony vérzéses kockázatú betegeknél a terápia része legyen a reverzibilis vérlemezkégtátló hatású ticagrelor.

## Irodalom

1. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018; 39: 213–260. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419.
2. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019; 40: 87–165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394
3. Wang TY, Robinson LA, Ou FS, et al. Discharge antithrombotic strategies among patients with acute coronary syndrome previously on warfarin anticoagulation: physician practice in the CRUSADE registry. *Am Heart J* 2008; 155: 361–8. doi: 10.1016/j.ahj.2007.09.003
4. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Pfeffer M, Hohnloser S, Yusuf S. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903–12. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68845-4
5. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37: 2893–2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210
6. Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT, et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1433–41. doi: 10.1001/archinternmed.2010.271.
7. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 1107–15. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62177-1.
8. Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J, et al. Duration of Triple Therapy in Patients Requiring Oral Anticoagulation After Drug-Eluting Stent Implantation: The ISAR-TRIPLE Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 1619–1629. doi: 10.1016/j.jacc.2015.02.050.
9. 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: 955–62. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0
10. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016; 375: 2423–2434. doi: 10.1056/NEJMoa1611594

11. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2017; 377: 1513–1524. doi: 10.1056/NEJMoa1708454
12. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al. AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2019; 380: 1509–1524. doi: 10.1056/NEJMoa1817083
13. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018 Apr 21; 39(16): 1330–1393. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136
14. Angiolillo DJ, Goodman SG, Bhatt DL, et al. Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Oral Anticoagulation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation* 2018; 138: 527–536. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034722
15. Lopes RD, Hong H, Harskamp RE, et al. Safety and Efficacy of Antithrombotic Strategies in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *JAMA Cardiol* 2019 Jun 19. [Epub ahead of print] doi:10.1001/jamacardio.2019.1880
16. Capodanno D, Huber K, Mehran R, et al. Management of Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation Patients Undergoing PCI: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 83–99. doi: 10.1016/j.jacc.2019.05.016


A publikáció megjelenését a Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG Magyarországi fióktelepe tette lehetővé. A publikáció a Szerző véleményét tükrözi, amely eltérhet a Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG Magyarországi fióktelepe álláspontjától. Minden megemlített termék alkalmazásakor az érvényben lévő alkalmazási előírás az irányadó.





**ESC Congress  
Paris 2019**

Together with  
**World Congress  
of Cardiology**

**31 August  
- 4 September**

 Spotlight  
Global  
Cardiovascular  
Health

 **WORLD  
HEART  
FEDERATION**

 **ESC**  
European Society  
of Cardiology