

Rivaroxabankezelés mellett kialakult bal pitvari fülcsethrombus sikeres kezelése direkt trombininhibitorral

Szegedi Nándor dr. ■ Gellér László dr. ■ Tahin Tamás dr.
Merkely Béla dr. ■ Széplaki Gábor dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

A szerzők a 62 éves, rivaroxabannal antikoagulált férfi betegnél perzisztens pitvarfibrilláció miatt pulmonálisvénaizolációt terveztek. A preoperatív transoesophagealis echokardiográfia során bal pitvari fülcsethrombus jelenlétét mutatták ki. Thrombophilia irányában végzett vizsgálataik alapján a beteg heterozigótának bizonyult metilén-tetrahidrofolát-reduktáz-génmutációra. Feltételezték, hogy ebben az esetben a direkt trombininhibitor hatékonyabb antithromboticus hatással bírhat, ezért dabigatranra váltottak. Két hónapnyi direkt trombininhibitor kezelés és folsavpótlás mellett a thrombus feloldódott. A szerzők kiemelik, hogy pitvarfibrilláló betegnél adekvát rivaroxabanterápia mellett is kialakulhat bal pitvari fülcsethrombus. Jelen eset felveti annak a lehetőségét, hogy a metilén-tetrahidrofolát-reduktáz-génmutáció csökkentheti a Xa faktor inhibitorok hatékonyságát. Az esettanulmány alapján dabigatranra való csere hatékony lehet a bal pitvari fülcsethrombusok feloldásában. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(4), 154–156.

Kulcsszavak: bal pitvari fülcsethrombus, feloldódás, rivaroxaban, dabigatran, MTHFR-gén-mutáció

Successful direct thrombin inhibitor treatment of a left atrial appendage thrombus developed under rivaroxaban therapy

The authors present the history of a 62-year-old man on continuous rivaroxaban therapy who was scheduled for pulmonary vein isolation due to persistent atrial fibrillation. Preoperative transesophageal echocardiography detected the presence of left atrial appendage thrombus. Thrombophilia tests showed that the patient was heterozygous carrier of the methylene-tetrahydrofolate reductase gene mutation. The authors hypothesized that a direct thrombin inhibitor might exert a more appropriate effect against thrombosis in this case and, therefore, a switch to dabigatran was performed. After two months of anticoagulation with the direct thrombin inhibitor and folic acid supplementation the thrombus resolved. The authors underline that thrombus formation may develop in atrial fibrillation even if the patient is adequately treated with rivaroxaban. This case suggests, that methylene-tetrahydrofolate reductase gene mutation may modulate the efficacy of direct Xa factor inhibitors. According to this case history, dabigatran may be an effective therapeutic option in resolving established thrombus.

Keywords: left atrial appendage thrombus, resolution, rivaroxaban, dabigatran, MTHFR mutation

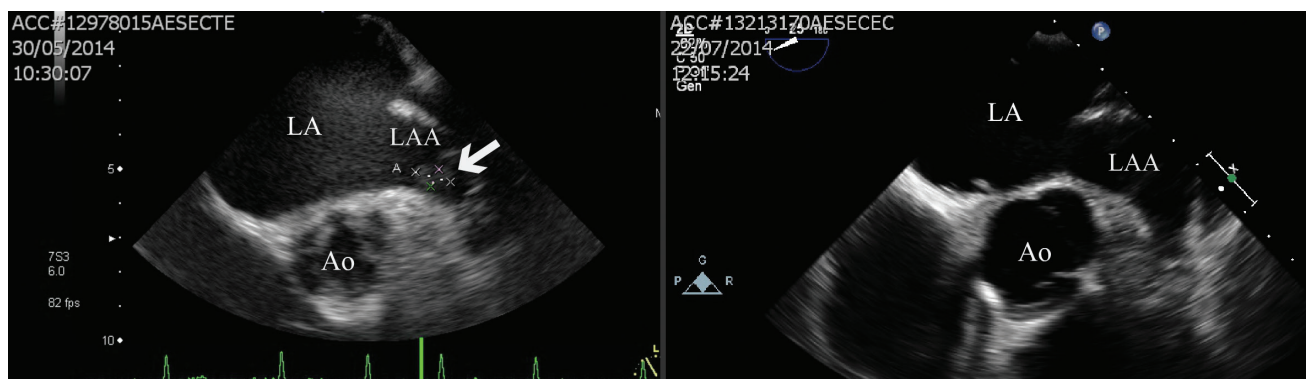
Szegedi, N., Gellér, L., Tahin, T., Merkely, B., Széplaki, G. [Successful direct thrombin inhibitor treatment of a left atrial appendage thrombus developed under rivaroxaban therapy]. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(4), 154–156.

(Beérkezett: 2015. november 3.; elfogadva: 2015. november 19.)

Rövidítések

Ao = aorta; LA = bal pitvar; LAA = bal pitvari fülcse; MVT = mélyvénás thrombosis; MTHFR = metilén-tetrahidrofolát-reduktáz; TEE = transoesophagealis echokardiográfia

Jelenleg nem áll rendelkezésre szakmai iránymutatás arra vonatkozóan, mi a helyes terápiás lépés abban az esetben, ha rivaroxabant szedő betegnél fülcsethrombus alakul ki.



1. ábra | A beteg transoesophagealis echokardiográfiai képei. Bal oldalon a rivaroxabanhatásban detektált fülcsethrombus látható (nyíl), jobb oldalon a két hónapos dabigatran-antikoagulációt követő állapot látható, ahol a fülcse üres

Ao = aorta; LA = bal pitvar; LAA = bal pitvari fülcse

Esetismertetés

A 62 éves férfi betegünknel terápia-refrakter perzisztens pitvarfibrilláció miatt terveztünk pulmonálisvéna-izolációt. Anamnéziséből mélyvénás thrombosis (MVT), magasvérnyomás-betegség és cukorbetegség emelendő ki. A páciens magas thromboemboliás rizikó (CHA₂DS₂-VASc score 2) miatt antikoaguláns kezelésben részesült, napi 20 mg rivaroxaban formájában. Klinikai rutinunknak megfelelően transoesophagealis echokardiográfiát (TEE) végeztünk az ablatio előtt, amely során bal pitvari fülcsethrombus jelenlétét mutattuk ki (1. ábra, bal oldal), így a beavatkozást elhalasztottuk. Tekintettel a frissen felfedezett thrombusra és az anamnézisben szereplő MVT-re, thrombophiliasztesteket végeztünk: emelkedett homocisztein- és folsavszint mellett kimutattuk, hogy a páciens heterozigóta metilén-tetrahydrofolát- (MTHFR-) mutációra.

Az esetek többségében az MTHFR genetikai polimorfizmusa enyhe-közepes fokú hyperhomocysteinaemiát okoz. Az emelkedett homociszteinszint miatt csökken a protein C-aktivitás. Ez utóbbi miatt az Va és VIIa faktorok kevésbé gátlódnak, és a protrombin-trombin átalakulás fokozódik, így a véralvadás egyensúlya prokoaguláns irányba tolódik el [1, 2]. Feltételezésünk szerint egy olyan antikoaguláns, amely a fent említett lépés után gátolja az alvadási kaskád, hatékonyabb lehet MTHFR-mutáció esetén.

Ebből a megfontolásból a beteget a továbbiakban direkt trombininhibitorral (2×150 mg dabigatran) antikoaguláltuk. Két hónapig tartó dabigatranterápia és folsavpótlás után ismét TEE-vizsgálatot végeztünk (1. ábra, jobb oldal): a bal pitvari thrombus feloldódott, és az ablatiót is sikeresen elvégeztük, szövődmény nélkül.

Habár több klinikai vizsgálat és metaanalízis kimutatta, hogy a rivaroxabankezelés ugyanolyan hatékony és biztonságos, mint a warfarin, acenokumarol vagy dabigatran [3, 4], amint azt esetünk is mutatja, közepes thromboemboliás rizikóval bíró pitvarfibrilláló betegek-

ben rivaroxabanterápia mellett is kialakulhat intracardialis thrombus [5].

Intézményünkben pitvarfibrilláció-ablatióra 2014-ben 440 beteg volt előjegyezve, közülük 80 (18,2%) részelt folyamatos rivaroxabankezelésben. Bal pitvari fülcsethrombus 3 esetben volt kimutatható (3,7%). Bár *Yadlapati és mtsai* 53 betegből egynél sem találtak fülcsethrombust [6], itt az esetszám igen alacsony a mi betegpopulációnkhoz képest. Adatbázisunkban a fülcsethrombus előfordulási gyakorisága viszonylag magas rivaroxabankezelés mellett, aminek fontos gyakorlati mondanivalója lehet: felhívja a figyelmet a preprocedurális képalkotó modalitások (úgy mint TEE-vizsgálat, intracardialis echokardiográfia, illetve CT-angiográfia) jelentőségére és további nagy betegszámú klinikai vizsgálatok szükségességére.

Megbeszélés

Tudomásunk szerint ez az első esetbemutató rivaroxabankezelés mellett kialakult fülcsethrombusról MTHFR-mutációval bíró betegnél. Jelen közleményünk egy MTHFR-mutációra heterozigóta beteg esetét mutatja be, akinél hónapokon át tartó, rendszeresen szedett, terápiás dózisu rivaroxaban ellenére bal pitvari fülcsethrombus alakult ki. Dabigatranra váltottunk, emellett 2 hónap alatt a fülcsethrombus feloldódott. Az eset klinikailag fontos kérdéseket vet fel a Xa faktor inhibitorral antikoagulált betegekkel kapcsolatban. Az eset azt sugallja, hogy az MTHFR-mutáció módosíthatja a rivaroxaban hatékonyságát, és mivel a populáció nem jelentéktelen része MTHFR-mutáció-hordozó, az esetbemutató felveti ezen kérdéskör további vizsgálatának szükségességét [7].

Esetbemutató tanulsága alapján a dabigatranra való csere hatékony lehet ilyen esetekben, bár erre vonatkozóan további irodalmi adat jelenleg nem áll rendelkezésre. Másfelől, korábbi esetbemutatók azt mutatták, hogy K-vitamin-antagonistával antikoagulált, illetve an-

tikoagulációban nem részesülő betegnél a rivaroxabanra való csere hatására feloldódhat a fülcsethrombus. Ezek az adatok, az általunk közölttel együtt, a direkt Xa faktort gátló rivaroxaban metabolizmusának individuális különbségeit világítja meg [8, 9].

Anyagi támogatás: A publikáció a Bolyai János Kutatási Ösztöndíj és az OTKA K 105555 támogatásával készült.

Szerzői munkamegosztás: Sz. N., Sz. G.: Az adatok gyűjtése, a kézirat megszerkesztése. G. L., T. T., M. B.: A kézirat revíziója, a végleges verzió jóváhagyása. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Brezovska-Kavrakova, J., Krstevska, M., Bosilkova, G., et al.: Hyperhomocysteinemia and of methylenetetrahydrofolate reductase (C677T) genetic polymorphism in patients with deep vein thrombosis. *Mater. Sociomed.*, 2013, 25(3), 170–174.
- [2] Rozen, R.: Genetic predisposition to hyperhomocysteinemia. Deficiency of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Thromb. Haemost.*, 1997, 78(1), 523–526.

- [3] Dillier, R., Ammar, S., Hessling, G., et al.: Safety of continuous periprocedural rivaroxaban for patients undergoing left atrial catheter ablation procedures. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.*, 2014, 7(4), 576–582.
- [4] Caldeira, D., Costa, J., Ferreira, J. J., et al.: Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the cardioversion of patients with atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Clin. Res. Cardiol.*, 2015, 104(7), 582–590.
- [5] Wasmer, K., Köbe, J., Dechering, D., et al.: CHADS(2) and CHA(2)DS(2)-VASc score of patients with atrial fibrillation or flutter and newly detected left atrial thrombus. *Clin. Res. Cardiol.*, 2013, 102(2), 139–144.
- [6] Yadlapati, A., Grob, C., Passman, R.: Safety of short-term use of dabigatran or rivaroxaban for direct-current cardioversion in patients with atrial fibrillation and atrial flutter. *Am. J. Cardiol.*, 2014, 113(8), 1362–1363.
- [7] Steiner, T., Böhm, M., Dichgans, M., et al.: Recommendations for the emergency management of complications associated with the new direct oral anticoagulants (DOACs), apixaban, dabigatran and rivaroxaban. *Clin. Res. Cardiol.*, 2013, 102(6), 399–412.
- [8] Hammerstingl, C., Pötzsch, B., Nickenig, G.: Resolution of giant left atrial appendage thrombus with rivaroxaban. *Thromb. Haemost.*, 2013, 109(4), 583–584.
- [9] Saito, S., Tomita, H., Kimura, Y., et al.: Reduced smoke-like echo and resolved thrombus in the left atrium with rivaroxaban therapy in an acute cardioembolic stroke patient. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 2014, 23(6), 1747–1749.

(Széplaki Gábor dr.,
Budapest, Városmajor u. 68., 1122
e-mail: szeptlaci.gabor@gmail.com)

Medizinisches Zentrallabor Altenburg GmbH & Co. KG

Am Waldessaum 8

D-04600 Altenburg

www.mzla.de

labor@mzla.de

Wir suchen ab sofort:

Facharzt/Fachärztin für Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie.

Sie verfügen über eine vollständige Befähigung und Approbation als Arzt/Ärztin sowie über eine Bescheinigung über den Abschluss der fachärztlichen Ausbildung für Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie. Goethezertifikat Deutsch Niveaustufe B2 erforderlich.

Medizinisch-technische Laborassistent/-assistentin.

Deutschkenntnisse sind erforderlich.

Bewerbungen auf Deutsch oder Ungarisch an obige Adresse oder labor@mzla.de.

Azonnali kezdéssel keresünk:

Mikrobiológust/bakteorológust,

amennyiben teljes értékű orvosi képesítéssel és engedéllyel, valamint a szakorvosi képzés sikeres befejezését igazoló bizonyítvánnyal, mint mikrobiológus és bakteorológus rendelkezik. Goethezertifikat B2-es német nyelvvizsga szükséges.

Orvosi laboratóriumi asszisztens

munkatársat.

Német nyelvtudás szükséges.

Pályázat benyújtása német vagy magyar nyelven a fenti címre vagy a következő e-mail címre:

labor@mzla.de