

Cardiologia Hungarica

Alapította/Founded by: *Ghyczy Kálmán dr.*
Főszerkesztő/Editor-in-Chief: *Varga Albert prof. dr. PhD, FESC*
Főszerkesztő-helyettes/Associate Editor: *Ágoston Gergely dr. PhD*
Szerkesztőségi titkár/Editor secretary: *Kohári Mária dr. PhD, Szűcsboros Tamás dr.*
Szerkesztőség címe: Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Családorvosi Intézet
6720 Szeged, Tisza Lajos körút 109., Telefon: (06-62) 545-553
Fax: (06-62) 342-331, E-mail: agoston.gergely@med.u-szeged.hu

Szerkesztőbizottság/Editorial board

Ablonczy László dr. (Gottsegen György, Országos Kardiológiai Intézet, Budapest)
Andrássy Péter dr. PhD (Bajcsy-Zsilinszky Endre Kórház, Budapest)
Apor Astrid dr. (SE, VSZÉK, Budapest)
Aradi Dániel dr. PhD (SE, VSZÉK, Budapest)
Barta Judit dr. PhD (DE Klinikai Központ, Debrecen)
Babik Barna prof. dr. PhD (SZTE, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet, Szeged)
Becker Dávid dr. PhD, FESC (SE, VSZÉK, Budapest)
Benczúr Béla dr. (Tolna Megyei Balassa János Okt. kórház, Szekszárd)
Bencsik Péter dr. PhD (SZTE, Farmakológiai és Farmakoterápiás Int.)
Benedek Teodóra prof. dr. PhD (Marosvásárhely, Románia)
Clemens Marcell dr. PhD (DE Klinikai Központ, Debrecen)
Csanádi Zoltán prof. dr. PhD, DSc, FESC, FACC (DE Klinikai Központ, Debrecen)
Dézi Csaba prof. dr. PhD, FESC (Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Győr)
Édes István prof. dr. PhD, DSc, FESC (DE Klinikai Központ, Debrecen)
Faludi Réka dr. PhD (PTE ÁOK, Szívgyógyászati Klinika, Pécs)
Ferdinandy Péter prof. dr. PhD, DSc, FESC (SE, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, Budapest)
Forster Tamás prof. dr. DSc, FESC, FACC, FAHA (SZTE, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, Szeged)
Gellér László prof. dr. PhD, FESC, FEHRA (SE, VSZÉK, Budapest)
Habon Tamás dr. PhD, FESC, FHFA (PTE, Klinikai Központ, I.sz. Belgyógy. Klinika, Pécs),
Jambrik Zoltán dr. PhD (Pándy Kálmán Kórház, Gyula)
Kancz Sándor dr. (Gottsegen György, Országos Kardiológiai Intézet, Budapest)
Kerkovits András dr. (Szt. Imre Egyetemi Oktatókórház, Budapest)
Kiss Róbert Gábor prof. dr. PhD, FESC és FACC (ÁEK-Honvédkórház, Budapest)
Komócsi András dr. PhD, DSc (PTE ÁOK, Szívgyógyászati Klinika, Pécs)
Kőszegi Zsolt dr. PhD, FESC (DE Klinikai Központ, Debrecen)
Kutyifa Valentina dr. PhD, FHR, FESC, FACC (University of Rochester, USA)
Lupkovic Géza dr. PhD (Zala Megyei Szt. Rafael Kórház, Zalaegerszeg)
Maurovich-Horvat Pál dr. PhD, MPH, FSCCT, FESC (SE-VSZÉK, Budapest)
Merkely Béla prof. dr. PhD, DSc, FESC, FACC (SE-VSZÉK, Budapest)
Müller Gábor dr. (Markhot Ferenc Oktatókórház, Eger)
Nagy Lajos prof. dr. PhD (Markusovszky Oktatókórház, Szombathely)
Nyolczas Noémi dr. PhD (ÁEK-Honvédkórház, Budapest)
Pálínkás Attila dr. PhD (Csongrád Megyei Ellátó Központ, Hódmezővásárhely)
Pap Róbert dr. PhD (SZTE, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, Szeged)
Papp Zoltán prof. dr. PhD, DSc (DE Klinikai Központ, Debrecen)
Radovits Tamás dr. PhD, FESC (SE-VSZÉK, Budapest)
Ruzsa Zoltán dr. PhD (Bács-Kiskun Megyei Kórház, Kecskemét)
Sághy László dr. PhD (SZTE, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, Szeged)
Anasztazija Stojšić-Milosavljević prof. dr. PhD (Újvidék, Szerbia)
Szili-Török Tamás dr. PhD (Rotterdam, Hollandia)
Tomcsányi János prof. dr. PhD (Budai Irgalmasrendi Kórház, Budapest)
Tóth Kálmán prof. dr. PhD, DSc, FACC, FESC (PTE, Klinikai Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs)
Vágó Hajnalka dr. PhD (SE-VSZÉK, Budapest)
Varró András prof. dr. PhD, DSc (SZTE, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, Szeged)
Vértés András dr. (Szt. István Kórház, Budapest)
Zima Endre dr. PhD, FESC, FEHRA, FACCA (SE-VSZÉK, Budapest)

Nemzetközi Tanácsadó Testület/ International Advisory Board

Benedek Imre MD (Marosvásárhely, Románia), *Eugenio Picano MD, PhD* (Pisa, Olaszország), *George J. Klein MD, FRCPC, FCAHS* (London, Kanada), *László Littmann MD* (Charlotte, USA), *Miklós Rohla MD* (Krems, Austria), *Paul Dorian MD, MSc, FRCPC* (Toronto, Kanada)

A Magyar Kardiológusok Társasága Elnöksége/Presidium of the Hungarian Society of Cardiology

Elnök/President: *Csanádi Zoltán prof. dr. PhD, DSc, FESC, FACC*
Örökös Tiszteletbeli elnök/Honorary Life President:
Papp Gyula prof. dr., az MTA rendes tagja
Tiszteletbeli elnök/ Honorary President: *Merkely Béla prof dr. PhD, DSc, FESC, FACC*
Leendő elnök/President Elect: *Becker Dávid prof. dr., PhD, FESC*
Előző elnök/Past President: *Tóth Kálmán prof. dr. PhD, DSc, FACC, FESC*
Főtítkár/Secretary General: *Járai Zoltán prof. dr. PhD*
Alelnökök/Vice Presidents: *Papp Zoltán prof. dr. PhD, DSc.* (belügyi), *Maurovich-Horvat Pál dr. PhD, DSc* (külsügyi)
Titkár/Secretary (Budapest): *Nyolczas Noémi dr. PhD*
Titkár/Secretary (Vidék/country): *Habon Tamás dr. PhD, FESC, FHFA*
Jegyző/Notar: *Radovits Tamás dr. PhD, FESC*
Ellenőr/Controller: *Barta Judit dr. PhD*
MKT Ifjúsági Bizottság elnöke/President of Young Committee: *Szegedi Nándor dr.*
Határon Túli Magyar Kardiológusok Szekciójá: *Kovács István dr. Gyermekkardiológiai Szekció elnöke/President of Pediatric Cardiology Section:* *Környei László dr.*
Magyar Szívsebészeti Társaság elnöke/President of Hungarian Cardiac Surgery: *Hartyánszky István ifj. dr. PhD*
A Cardiologia Hungarica főszerkesztője/Editor in Chief:
Varga Albert prof. dr. PhD, FESC
Zima Endre Zima Endre prof. dr. FESC, FEHRA, FACCA, az Aritmia és pacemaker munkacsoport vezetője
Édes István Ferenc dr. PhD, az Intervenciós kardiológia munkacsoport vezetője
Szabados Eszter dr. PhD, a Kardiovaszkuláris prevenció és rehabilitációs munkacsoport vezetője,
Faludi Réka dr. PhD, a Kardiológiai képalkotó munkacsoport vezetője,
Sepp Róbert prof. dr. PhD, DSc, a Szívélgtelenség és szívizombetegségek munkacsoport vezetője
Szokodi István prof. dr. PhD, DSc, a Transzlációs Kardiovaszkuláris Kutatások Munkacsoport vezetője

Tudományos Bizottság/ Scientific Committee:

Gellér László prof. dr. PhD, FESC, FEHRA elnök, Borbély Attila dr. alelnök, Aradi Dániel dr. PhD, Becker Dávid prof. dr. PhD (ex-officio), Clemens Marcell dr. PhD, Csanádi Zoltán prof. dr. PhD, DSc, FESC, FACC (ex-officio), Duray Gábor Zoltán dr. PhD, Édes István Ferenc dr. PhD, Halmosi Róbert prof. dr. PhD, DSc, Járai Zoltán prof. dr. PhD (ex-officio), Radovits Tamás dr. PhD, Sepp Róbert prof. dr. PhD, DSc, Varga Albert prof. dr. PhD, FESC (ex-officio), Vágó Hajnalka dr. PhD

Kiadó/Publisher

Kiadó/Publisher: Rosegger Kft.
a Promenade Kiadói Csoport tagja.
Lapigazgató/General manager: *Veress Pálma*
1037 Budapest, Montevideo u. 7.
Postacím/Post address: 1300 Budapest, Pf. 176
E-mail: recepicio@promenade.hu
Salesmanager: *Jenován Zsuzsanna*,
jenovan.zsuzsanna@promenade.hu, +36-70 600-0821
Tördelőszerkesztő/Layout editor: *Kónya Erika*, konya.erika@promenade.hu

Nyomás/Press: Pharma Press Nyomdaipari Kft.
Felelős vezető: *Fabók Dávid*
Megjelenés: kéthavonta, 3000 példányban.
Terjesztés: a Magyar Kardiológusok Társasága tagjai címlista alapján, az érdeklődő belgyógyászok, ér- és szívsebészek, háziorvosok ingyenes regisztrációt követően postai úton megkapják.
Előfizetési díj/Individual subscription fee: 12 863 Ft/év
Frequency: four regular issues per year. Circulation: 3000.
Free for members of the Hungarian Society of Cardiology, and after free registration for interested Hungarian internists, cardiac surgeons, general practitioners.

A szerkesztőség és a kiadó csak a számozott oldalak tartalmáért vállal felelősséget./Editorial and Publishing office bear the responsibility of the contents only of the numbered pages.

©2022 Rosegger Kft. Minden jog fenntartva. All rights reserved.
HU ISSN 0133-5596

Current Opinion	3	The year in cardiovascular medicine 2021: valvular heart disease Helmut Baumgartner, Bernard Jung, David Messika-Zeitoun, Catherine M. Otto
Eredeti közlemény	14	Tricuspid regurgitation and right ventricular contraction pattern in heart failure with reduced ejection fraction: a 3D echocardiography study Kai Shiida, Adrienn Ujvári, Bálint Károly Lakatos, Márton Tokodi, Annamária Kosztin, Boglárka Veres, Walter Schwertner, Attila Kovács, Alexandra Fábrián, Béla Merkely A jobb kamra mechanikájának összefüggése a tricuspidalis regurgitáció mértékével csökkent bal kamrai ejekciós frakciójú, szívelégtelen betegeknél: 3D echokardiográfiás vizsgálat
Összefoglaló közlemények	23	Genetikai vizsgálatok örökletes kardiovaszkuláris betegségeken Nagy Beáta, Csonka Katalin, Fekete Bálint András, Dohy Zsófia, Szabó Liliána, Fintha Attila, Matolcsy András, Merkely Béla, Vágó Hajnalka, Bödör Csaba Genetic testing in hereditary cardiovascular diseases
Eset-ismertetések	33	Az aritmogén cardiomyopathia szokatlan megjelenési formái. Amikor a genetika segít Dohy Zsófia, Fekete Bálint, Csonka Katalin, Nagy Beáta, Fintha Attila, Szabó Liliána, Juhász Vencel, Czibor Sándor, Balla Dorottya, Tomcsányi János, Karlócai Kristóf, Matolcsy András, Merkely Béla, Bödör Csaba, Vágó Hajnalka Uncommon presentations of arrhythmogenic cardiomyopathy – when genetic testing helps
	38	Chloroquin indukálta cardiomyopathia avagy a „pseudo-Fabry-kór” fatális lefolyású esete Ezer Péter, Kálmán Endre, Nógrádi Ágnes, Vértes Vivien, Cziráki Attila, Faludi Réka Chloroquine induced cardiomyopathy: a fatal course of „pseudo-Fabry’s-disease”
	45	Fabry-kór vagy sarcomer-hipertrofiás cardiomyopathia? Nagy Viktória, Takács Hedvig, Borbás János, Tringer Annamária, Csányi Beáta, Lidia Hategan, Iványi Béla, Nagy István, Hegedűs Zoltán, Sepp Róbert Fabry disease or sarcomeric hypertrophic cardiomyopathy?
Összefoglaló közlemények	50	Az antikoaguláció szerepe a stroke-megelőzésben: a megfelelő NOAC-dózis választása Oláh László The role of anticoagulation in stroke prevention: selection of the appropriate NOAC dose
	60	2021. évi ESC-irányelvek a szív- és érrendszeri betegségek megelőzéséről a klinikai gyakorlatban Szabados Eszter, Sándor Barbara, Pálfi Anita 2021 ESC Pocket Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice
Fórum	73	Gondolatok a kardiovaszkuláris prevencióról, a populációs és a nagy kockázatra szabott klinikai stratégia hatékonyságáról Márk László, Beke Szilvia, Vitrai József Thoughts about the cardiovascular prevention, the effectiveness of the population and the high risk strategy
Referátum	77	Összehasonlító NOAC-vizsgálat a MEDICARE való világot tükröző felmérése alapján Vértes András
Beszámolók		79
Akkreditált továbbképző tanfolyam		88

The year in cardiovascular medicine 2021: valvular heart disease

Helmut Baumgartner¹, Bernard Lung², David Messika-Zeitoun³,
Catherine M. Otto⁴

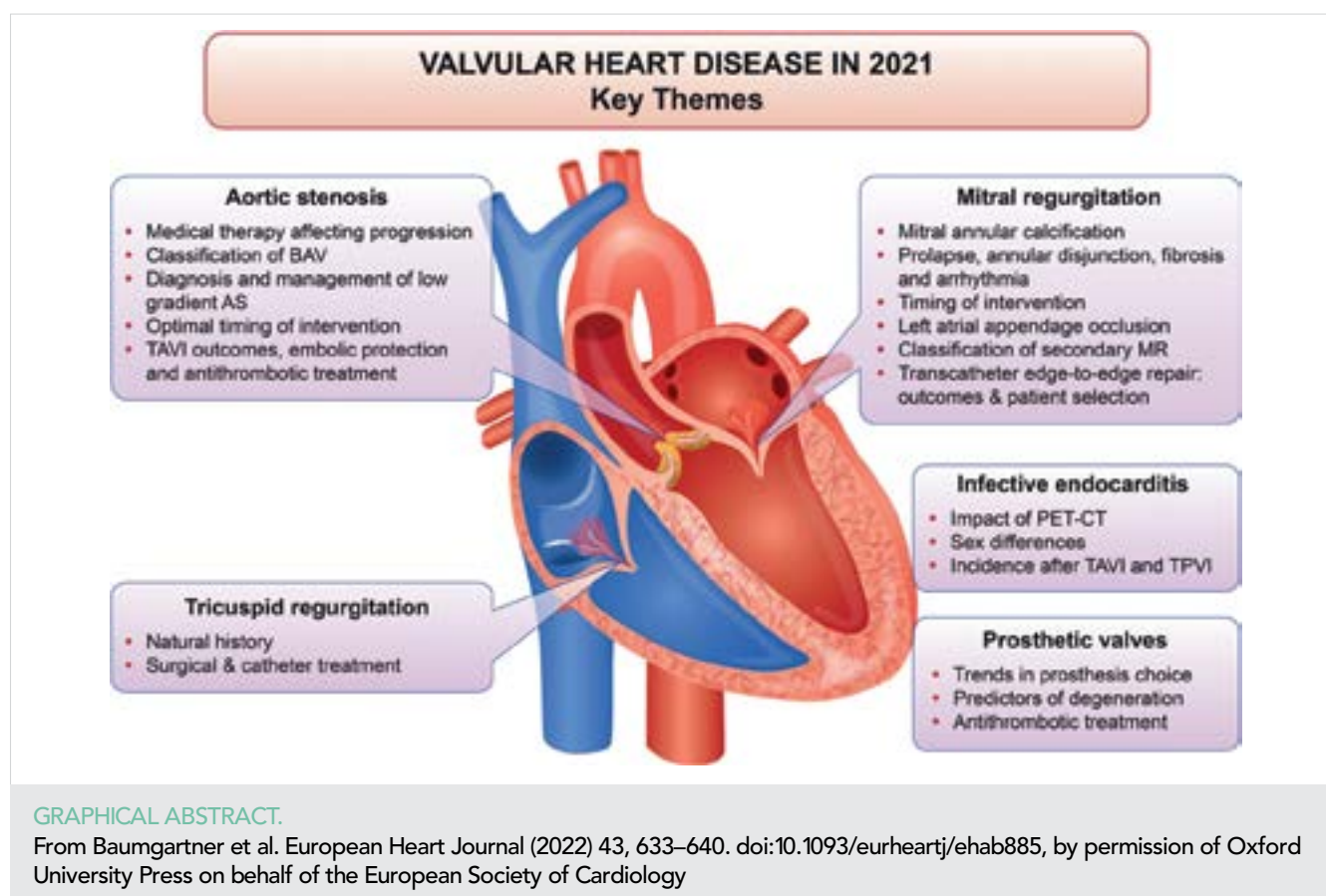
¹Department of Cardiology III – Adult Congenital and Valvular Heart Disease, University Hospital Muenster, Germany

²Department of Cardiology, Bichat Hospital, APHP, Université de Paris, Paris, France

³Division of Cardiology, University of Ottawa Heart Institute, Ottawa, Canada

⁴Division of Cardiology, Department of Medicine, University of Washington School of Medicine, Seattle, WA, USA

Received 15 September 2021; revised 15 October 2021; accepted 23 December 2021;
online publish-ahead-of-print 3 January 2022



Introduction

The increasing burden of valvular heart disease (VHD) – in particular in an ageing population – is recognized by medical experts, although there is less awareness of these conditions by the general public and relevant

stakeholders. Together with emerging non-surgical interventional treatment options, this has led to intense research interest in VHD with an enormous number of publications during the last year. Many of these publications address interventional treatment, including technical refinements and outcomes compared with

surgery or medical therapy. In addition, attention has focused on pathophysiological aspects, improved diagnosis, risk stratification, and optimal timing for intervention. Importantly, new guidelines for the management of VHD have been published by both the ESC/EACTS and ACC/AHA (1, 2). This short overview can neither address all changes in the guidelines nor acknowledge all appreciable research efforts over this year. Thus, we have selected a few papers as examples that reflect the breadth of ongoing research, with the expectation that interested readers will find additional articles using online searches.

Aortic valve

Pathophysiology

There is increasing evidence that disease-modifying therapies for calcific aortic stenosis (AS) may be possible. Preclinical and observational studies had suggested that bone turnover and osteoblastic differentiation of valvular interstitial cells are important contributory mechanisms but in a double-blind randomized controlled trial (RCT) neither denosumab nor alendronic acid was shown to affect the progression of aortic valve calcification (3). *Lee et al.* (4) reported in a retrospective analysis of patients with diabetes and mild-to-moderate AS that dipeptidyl peptidase-4 inhibitors with favourable pharmacokinetic and pharmacodynamic properties were associated with lower risk of AS progression. *Pérez de Isla et al.* (5) reported a higher incidence of aortic valve replacement (AVR) in patients with familial hypercholesterolaemia (FH) based on data from SAFE-HEART – a long-term prospective cohort study of a population with and non-affected relatives including a total of 5022 subjects. Cox regression analysis demonstrated an association between FH and AVR [hazard ratio (HR): 3.89; 95% confidence interval (CI): 1.20–12.63; $P = 0.024$], with older age, previous atherosclerotic cardiovascular disease, hypertension, increased LDL-cholesterol Lp(a) – years, and elevated Lp(a) being independently predictive of an event suggesting that reduction in LDL-cholesterol and Lp(a) together with control of hypertension could retard the progression of AS in FH. All these studies, however, remain only hypothesis generating, and further research is required to evaluate potential treatment options.

Diagnosis

The diagnosis of severe AS and identification of patients who benefit from intervention remains challenging in the setting of low-gradient AS. *Mosleh et al.* (6) reported a similar benefit of transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in patients with high-gradient AS and paradoxical low-flow–low-gradient AS using propensity score matching. A meta-analysis including 32 studies found the similar benefit of AVR in patients with classical low-flow–low-gradient AS, paradoxical low-flow–low-gradi-

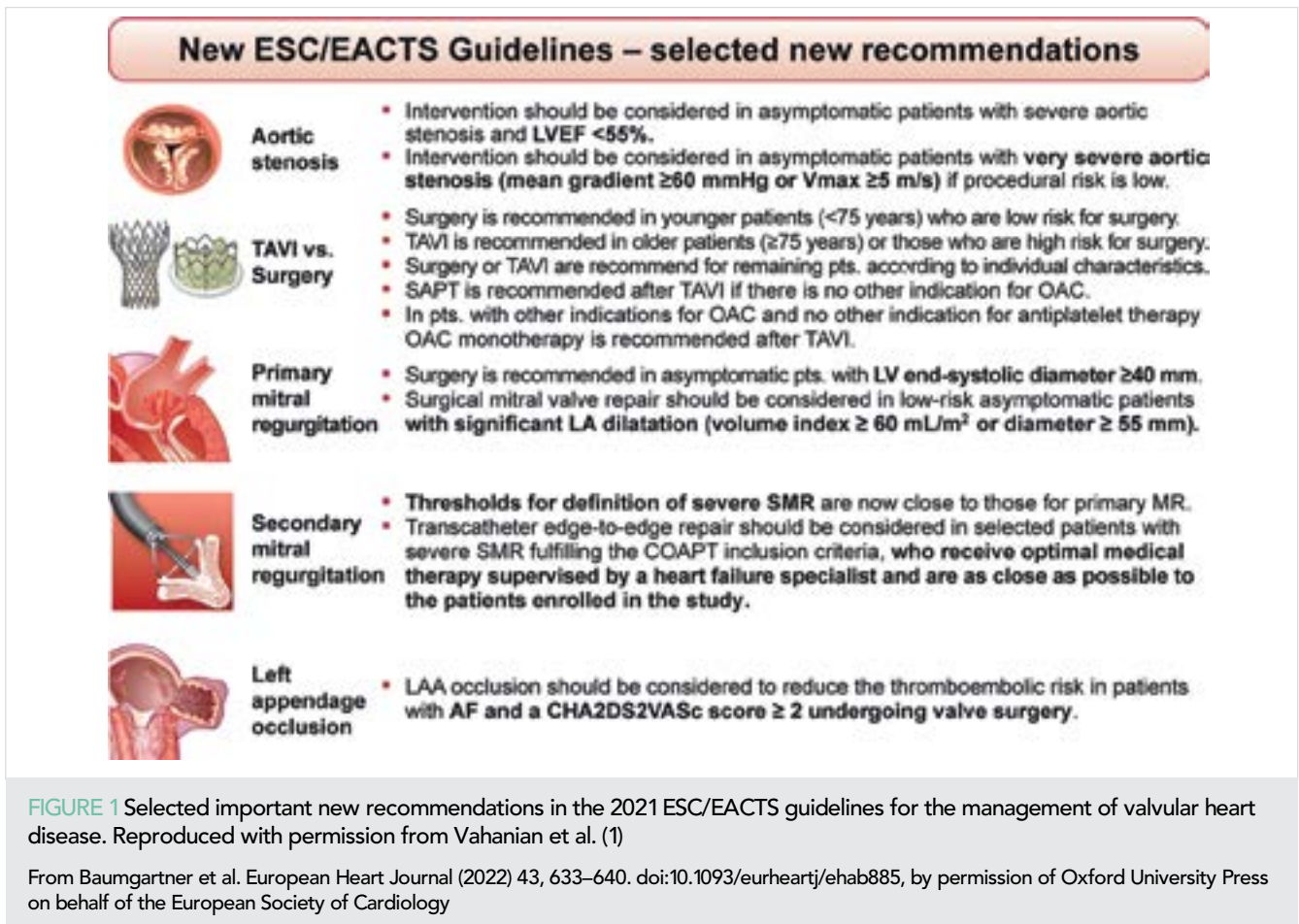
ent AS, and even normal flow–low-gradient AS (HR for all-cause mortality 0.41–0.42) (7). Conversely *Freitas-Ferraz et al.* (8) reported that one-third of patients with paradoxical low-flow–low-gradient AS failed to benefit from intervention. *Bienjounetti-Boudreau et al.* (9) reported that in patients with low-gradient AS, women had lower survival compared with men, possibly related to a lower rate of AVR, raising concerns about correct diagnosis and clinical decision-making for women in this setting. These studies emphasize the importance of an integrated approach, including additional parameters such as quantification of valve calcification, in the setting of low-gradient AS (1) to avoid both, over or undertreatment. An integrated approach also may be appropriate in patients with normal flow–low-gradient AS. Availability of the international consensus statement on nomenclature and classification of the congenital bicuspid aortic valve and its aortopathy will be helpful for clinical, surgical, interventional, and research purposes (10).

Timing of intervention

The updated ESC/EACTS and ACC/AHA guidelines continue to recommend AVR only in selected patients with asymptomatic AS although results from ongoing RCTs are awaited (1, 2). Recently, the results of the AVATAR (Aortic Valve ReplAcement versus conservative treatment in Asymptomatic severe aortic stenosis) Trial were published (11). In 157 patients with severe asymptomatic AS (including a negative exercise test) who were randomly allocated to early surgery or conservative treatment, the surgical group had a significantly lower incidence of the primary composite endpoint (all-cause mortality, acute myocardial infarction, stroke or unplanned hospitalization for heart failure). These findings require confirmation in larger studies and over a longer follow-up time, given the use of a combined endpoint and the issue of valve durability over the patient's lifetime. In the current guidelines, the thresholds where intervention should be considered (Class IIa recommendation) in asymptomatic patients with severe AS were lowered to left ventricular ejection fraction (LVEF) < 55% and peak transvalvular velocity ≥ 5 m/s in surgical low-risk patients (1) (*Figure 1*).

Jean et al. (12) reported that in a series of patients with heart failure (HF) and reduced ejection fraction, moderate AS was associated with a marked incremental risk of mortality. Aortic valve replacement, and especially TAVI during follow-up, was associated with improved survival supporting the realization of RCTs to assess the effect of early transcatheter AVR in these patients.

Patients with established indication for AVR require timely treatment. This was once more emphasized by a study reporting significant mortality on the waiting list for surgical as well transcatheter AVR (13).



Type of intervention

The choice between TAVI and surgical AVR (SAVR) remains a matter of controversy in patients suitable for both interventions. In a meta-analysis of currently available RCTs, *Zhang et al.* (14) raise concerns regarding the long-term outcome of TAVI. While 2-year results for all-cause mortality, the combined endpoint of all-cause mortality and stroke, and cardiovascular mortality were similar for the two modalities, 2 to 5-year results favoured surgery. Possible explanations for this observation include higher rates of more than mild paravalvular regurgitation and conduction disturbances (pacemaker requirement, left bundle branch block) after TAVI which may affect long-term, but not short-term, outcomes. The 2-year analysis of PARTNER 3 (balloon-expandable TAVI vs. SAVR in low-risk patients) found a decreasing but still significant difference in favour of TAVI for the composite of death, stroke, and rehospitalization for HF but no longer a significant difference for death or stroke alone (15). The 8-year results of the NOTION trial (16) – so far the longest follow-up for an RCT with the majority of patients included being at low surgical risk – continue to show no difference in all-cause mortality (*Figure 2*) or the composite of all-cause mortality, stroke, and myocardial infarction. Haemodynamic results were slightly but still significantly better for TAVI with a lower rate

of structural valve deterioration although the latter was driven by the higher residual gradients in the surgical group. For the more clinically relevant endpoint of prosthetic valve failure (valve-related death, severe structural valve deterioration, or valve re-intervention), there was no difference between study groups. This trial supports non-inferiority of TAVI in the long-term but has several limitations (small patient numbers, incomplete echo data and no core lab, and a significant proportion of surgical valve types with known suboptimal results). Therefore, long-term data still need to be collected carefully and the extension of TAVI to younger low-risk patients must be considered with caution. In addition to higher rates of paravalvular regurgitation and conduction disturbances the issue of valve durability, which appears to be valve specific, remains a concern. For the balloon-expandable Edwards valve, the performance of the second generation was worse than for the surgical valve while the third generation was non-inferior (18). Potentially limited access to the coronary arteries after TAVI also remains a matter of concern. Although high success rates for the cannulation of coronaries have been reported, in particular for short stent-frame prosthesis, failure of percutaneous coronary intervention (PCI) was close to 10% (19,20) and must be expected to markedly increase after redo-TAVI. (21) Patients with

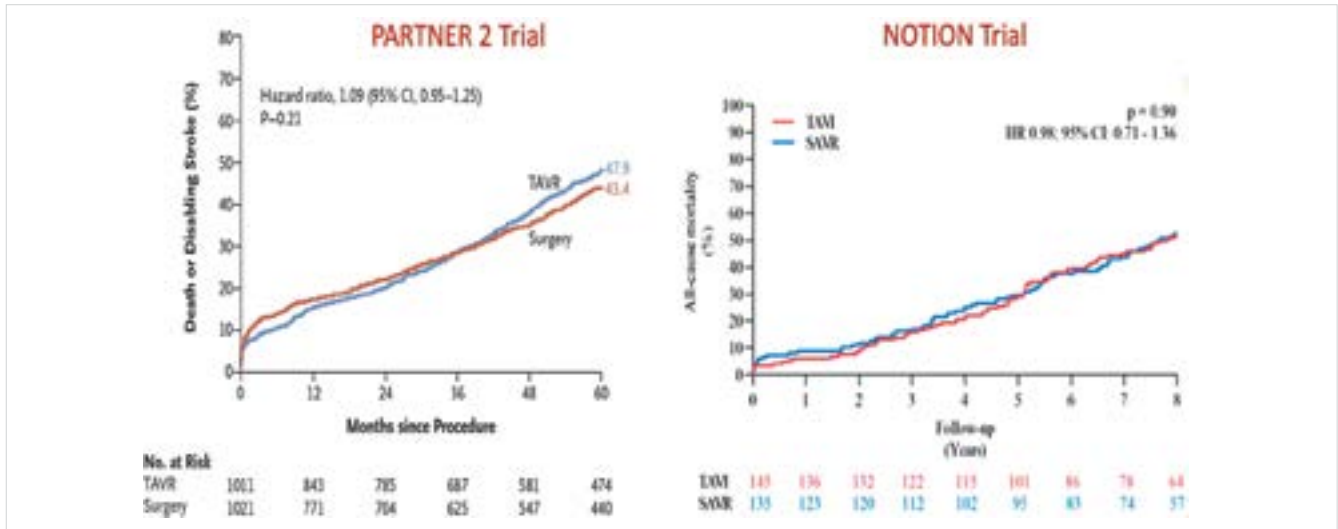


FIGURE 2 Outcome of transcatheter vs. surgical aortic valve implantation. The left panel shows death or disabling stroke over 5 years in the PARTNER 2 trial (intermediate risk patients) as an example of a trial where lines cross between 2 and 3 years raising concerns about long-term outcome of TAVI compared with SAVR. Reproduced with permission from Makkar et al. (17). The right panel shows 8-year all-cause mortality in the NOTION trial (mainly low-risk patients) without such a signal. Reproduced with permission from Jørgensen et al. (16) SAVR, surgical aortic valve replacement; TAVI, transcatheter aortic valve implantation; TAVR, transcatheter aortic valve replacement

From Baumgartner et al. *European Heart Journal* (2022) 43, 633–640. doi:10.1093/eurheartj/ehab885, by permission of Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology

ST-elevation myocardial infarction after TAVI had a significantly longer door-to-balloon time and a four-fold higher PCI failure rate associated with poor outcome compared with patients without TAVI (22).

Current ACC/AHA guidelines opened the range where individual shared decision-making (heart team and patient weigh individual advantages and disadvantages of TAVI and SAVR) to patients between age 65 and 80 years or life expectancy 10–20 years, respectively (2). The ESC/EACTS guidelines remained more conservative recommending SAVR for all low-risk patients younger than 75 years (IB) and TAVI for patients 75 years and older or patients at high surgical risk (IA) while leaving the remaining patients for individual decision (1).

Complications after transcatheter aortic valve implantation

Although the stroke rate has become relatively low after TAVI, it remains one of the most devastating complications and embolic protection devices that may potentially further reduce this risk are intensively investigated. In a meta-analysis, more than 70% of patients had evidence of silent brain injury after TAVI which was associated with increased incidence of early cognitive dysfunction but still unclear long-term effects (23). Cerebral embolic protection devices reduced the volume but did, however, not affect the incidence and the number of injuries per patient. Several other studies could so far not demonstrate a reduction in clinical event rates with the use of protection devices (24–26).

After TAVI, the current recommendation is to use single platelet therapy in patients without other indication for oral anticoagulation or dual antiplatelet therapy, and to use oral anticoagulation only in those with established indication and no other indication for antiplatelet therapy, based on results from several RCTs (27). Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) may be a good alternative to warfarin when oral anticoagulation is indicated (28, 29) – although a recent RCT reported a higher bleeding rate (30). One study reported that clopidogrel may be superior to aspirin for single antiplatelet therapy (31). In another RCT of low-risk patients, warfarin was associated with less subclinical valve thrombosis without increased bleeding risk (32). However, considering the still unclear impact of subclinical valve thrombosis, the use of routine anticoagulation remains questionable even in these patients.

Significant residual mitral regurgitation (MR) after TAVI has been shown once more to have negative impact on outcome (33) and percutaneous mitral valve repair may then improve symptoms and outcome (34), but further prospective studies will be required to prove this concept.

Mitral valve disease

Calcific mitral valve disease

Calcific mitral valve disease (CMVD) is due to mitral annular calcification (MAC) that extends into the leaflets and can present as mitral stenosis (MS), MR, or a combination of both. Patients with CMVD are mostly

elderly, with a strong female predominance and multiple comorbidities (35). They are often left untreated even when symptomatic and experienced a poor outcome predicted by severity of the disease (valve area/gradient) and pulmonary artery pressure. The independent prognostic value of the transmitral gradient – irrespective of MR degree – was confirmed in a second study (36). Transmitral gradient is easy to measure but is dependent on haemodynamic conditions (stroke volume and heart rate). The projected gradient, adjusting for these two parameters, improved diagnostic concordance for MS severity and thresholds of 4 and 6 mmHg for moderate and severe MS provided a better risk stratification than the commonly used thresholds of 5 and 10 mmHg (37). Surgery is high risk, and transcatheter mitral valve interventions have emerged as an alternative but remain associated with high mortality and expose to left ventricular outflow tract (LVOT) obstruction and paravalvular regurgitation (38). Acceptable procedural and clinical outcomes could be achieved using pre-emptive strategies (alcohol septal ablation) as in the MITRAL prospective registry, but two-thirds of patients had to be excluded because of high risk of LVOT obstruction, prosthesis embolization, or both (39).

Mitral valve prolapse, mitral annular disjunction, fibrosis, and arrhythmia

In 400 patients with mitral valve prolapse (MVP) enrolled in two centres, myocardial replacement fibrosis – late gadolinium enhancement (LGE) assessed using cardiac magnetic resonance imaging (CMR) – was common (prevalence 28%), preferentially located in the basal infero-lateral wall and papillary muscle, was associated with MR severity, left ventricular (LV) remodelling (LV volume and mass), ventricular arrhythmia, and with an increased risk of cardiovascular events (incremental to echocardiographic information) (40). Interestingly, the relationship between LGE and ventricular arrhythmia was more pronounced in patients with no/mild or moderate MR than in patients with severe MR favouring the pathophysiologic hypothesis that abnormalities of the mitral valve apparatus lead to fibrosis responsible for ventricular arrhythmia rather than a causal role of MR. An association between mitral annular disjunction (MAD), leaflet redundancy or bileaflet MVP/Barlow disease, and ventricular arrhythmia has been reported (41, 42) and mortality rate increased with ventricular arrhythmia grade especially under conservative management (41). However, the relationship between MAD and mortality remained unclear (43). When assessed in patients with structurally normal heart who underwent a CT scan, the prevalence of MAD was reported to be very high (96%) (44). In addition, the prevalence of MAD widely varied according to the imaging technique. Transthoracic echocardiography (TTE) exhibited a good specificity but a low sensitivity compared

with MRI or transoesophageal echocardiography (TEE) (45). Large prospective studies are strongly needed to standardize the definition and methodology of MAD measurement and to better define the arrhythmogenic risk of MVP and MAD as well as the potential role of LGE to guide indications for surgery in patients with severe primary MR.

Timing of intervention

In asymptomatic patients with primary MR, both the ESC/EACTS and ACC/AHA guidelines now recommend surgery when LV end-systolic diameter reaches 40 mm (previously 45 mm) (1). The ESC/EACTS guidelines also emphasize the importance of left atrium enlargement (≥ 60 mL/m² or ≥ 55 mm) in asymptomatic patients in sinus rhythm with preserved EF and LV end-systolic diameter < 40 mm if surgical risk is low and likelihood of repair high when surgery is performed in a Heart Valve Centre (Class IIa recommendation). The ACC/AHA guidelines consider valve repair reasonable in asymptomatic patients with severe MR, normal LV size and function, low surgical risk and a repairable valve, regardless of the left atrial size.

Anticoagulation and stroke

The Left Atrial Appendage Occlusion during Cardiac Surgery to Prevent Stroke (LAOOS III) trial has evaluated the efficacy and safety of concomitant left atrial appendage (LAA) occlusion (vs. no occlusion) in patients in atrial fibrillation and a CHAD₂DS₂-Vasc score ≥ 2 undergoing cardiac surgery, of whom 36% had a mitral valve procedure (46). The trial showed a reduction of the risk of stroke or systemic embolic event [4.8 vs. 7.0%, HR = 0.67 (0.53–0.85), P = 0.0010] in those with LAA occlusion. The data support current ACC/AHA and ESC guidelines that LAA ligation or excision along with surgical pulmonary vein isolation or a maze procedure, are reasonable in patients with VHD and AF who are undergoing surgical intervention.

Secondary mitral regurgitation – thresholds and prognostic impact

Multiple recent studies have confirmed the association between secondary mitral regurgitation (SMR) and adverse outcome even with only mild MR (47–49). However, the new ESC/EACTS guidelines have adopted the definition for severe SMR (as ACC/AHA guidelines have done before) of an effective regurgitant orifice ≥ 40 mm² or regurgitant volume ≥ 60 mL acknowledging that a lower threshold (effective regurgitant orifice ≥ 30 mm² or regurgitant volume ≥ 45 mL) may be applied, especially if the effective regurgitant orifice is elliptical or in low-flow conditions. The main reason supporting this change is the lack of evidence that surgical or transcatheter treatment improved outcome in patients with lower effective regurgitant orifice or regurgitant volume (i.e. moderate MR) (50, 51).

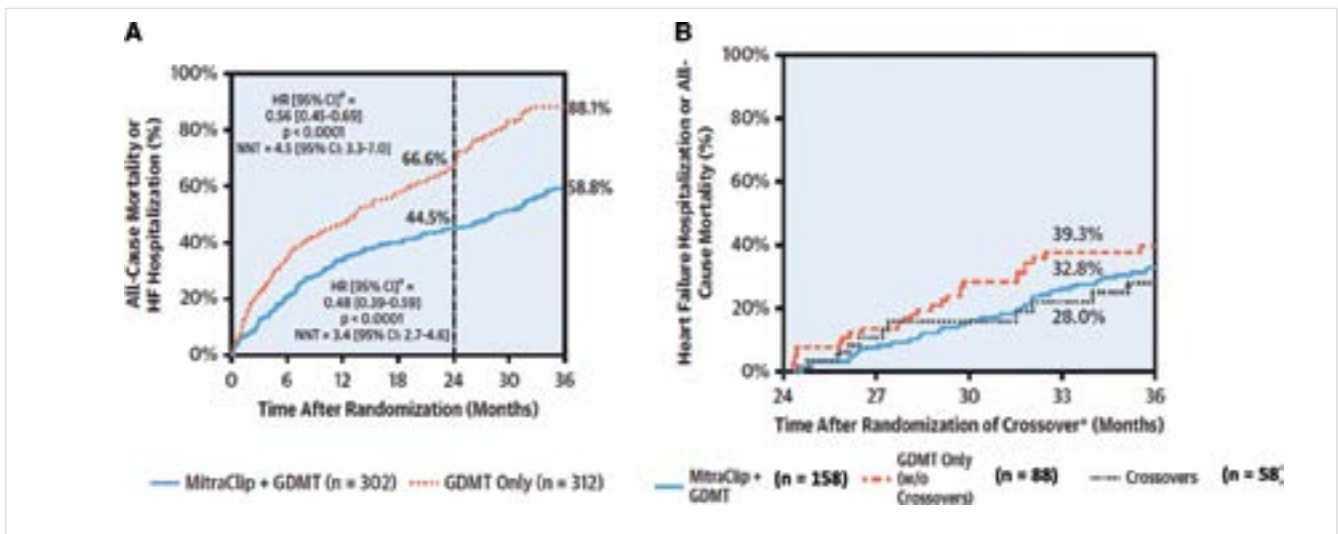


FIGURE 3 Rate of all-cause mortality or heart failure hospitalization. (A) Outcomes through 3-year follow-up in the intention-to-treat population and (B) landmark analysis of the outcomes of patients in the guideline-directed medical therapy alone group who crossed over to MitraClip treatment compared with those who continued to be treated with guideline-directed medical therapy alone and those who were originally assigned to MitraClip treatment. Reproduced with permission from Mack et al (52)

From Baumgartner et al. European Heart Journal (2022) 43, 633–640. doi:10.1093/eurheartj/ehab885, by permission of Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology

Transcatheter mitral valve interventions

In the COAPT trial, patients randomized to mitral transcatheter edge-to-edge repair (TEER) continued to show a higher event-free survival, lower mortality, and higher functional improvement compared with guideline-directed medical therapy, with a sustained reduction in MR severity through 3 years (Figure 3). Important prognostic factors identified in the COAPT population include pulmonary hypertension, tricuspid regurgitation (TR) severity, NYHA functional class, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire score, and 6 min walk distance (53–57). The importance of these parameters and of right ventricular dysfunction have also been reported in observational studies (58). However, mitral TEER still was beneficial, even in patients with poor prognostic factors, as long as a significant reduction in MR severity was achieved. It is worth noting that non-ambulatory patients, as those with severe pulmonary hypertension or moderate/severe right ventricular dysfunction were excluded from the COAPT study (59).

The concept of proportionate/disproportionate MR has been proposed as a framework to reconcile the discordant results of the COAPT and MITRA-FR studies. In a sub-analysis of COAPT, a small subgroup of COAPT patients – resembling those patients enrolled in MITRA-FR did indeed not achieve improvement in all-cause mortality or HF admissions at 24 months. However, they still had a significant benefit on patient-centred outcomes (60). On the other side, no benefit of the intervention was observed in MITRA-FR subgroups of patients with the so-called disproportionate MR or ‘COAPT-eligible patients’ (61, 62).

In a sub-analysis of COAPT, reduced MR at 30 days was associated with improved outcome through 2-year follow-up regardless whether the MR reduction was achieved by TEER or medical therapy. Surprisingly, one-third in the latter group had grade +2 or less at 30 days (63). Observational studies have confirmed the prognostic impact of residual MR severity (as well as of durable MR reduction) (64, 65), especially in patients with less advanced disease (LV dilatation/RV dysfunction) suggesting that in those with advanced disease the benefit of the intervention remains uncertain (66).

Although the reasons for the discrepant results between the two RCTs are still not fully understood, the recently released ESC/EACTS and ACC/AHA guidelines recommend TEER with a Class IIa, in the absence of the need for concomitant surgery, in selected patients with severe SMR fulfilling the COAPT inclusion criteria, who receive optimal medical therapy supervised by an HF specialist and are as close as possible to the patients actually enrolled in the study (1, 2).

With the increasing number of TEER performed worldwide, the management and outcomes of patients with failed TEER (up to 30% in real-life) is of utmost interest. In the STS database, 463 patients with failed TEER who underwent a non-urgent cardiac surgery were identified between 2014 and 2020 (67). Thirty-day mortality was 10.6% and repair rate only 5%. Even if most patients with failed TEER are likely conservatively managed, these data are critical as TEER indications are extending to lower risk and younger patients.

The Valve In Valve International Data Registry (VIVID) reported the mid-term clinical, haemodynamic, and

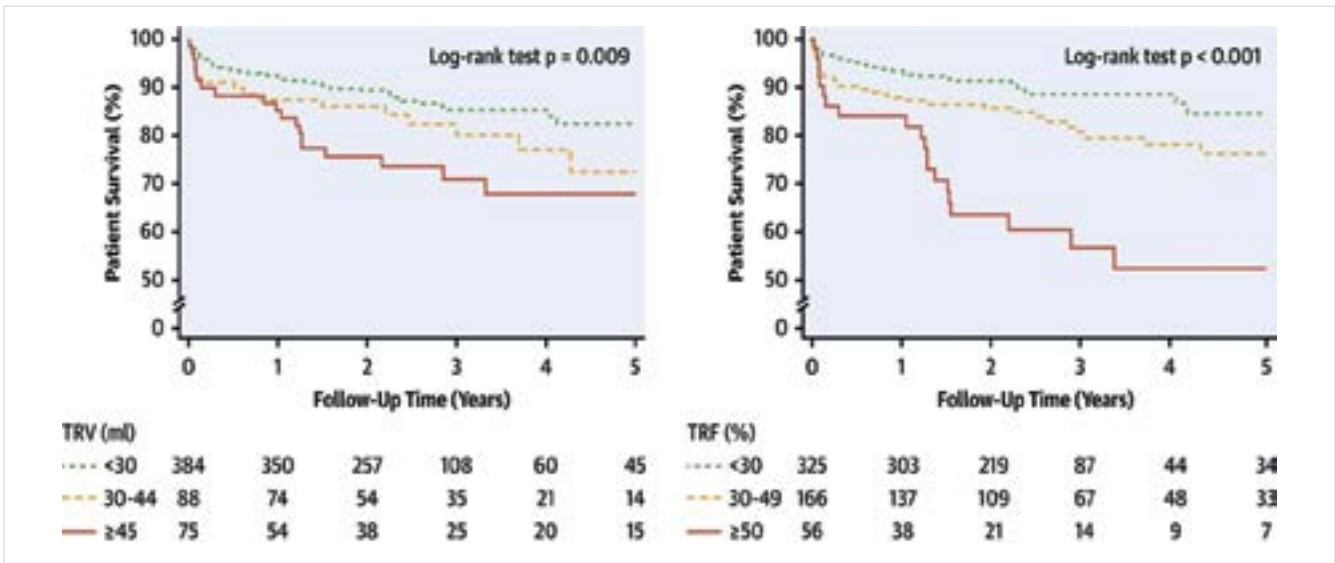


FIGURE 4 Kaplan–Meier estimates of mortality according to tricuspid regurgitant volume (left) and tricuspid regurgitant fraction (right). Thresholds for mild (green) tricuspid regurgitant volume (TRVol of ≤ 30 mL or tricuspid regurgitant fraction of $\leq 30\%$), moderate (yellow) (TRVol of 30–44 mL or tricuspid regurgitant fraction of 30–49%), and severe (red) tricuspid regurgitant (TRVol of ≥ 45 mL and tricuspid regurgitant fraction of $\geq 50\%$) are displayed. Reproduced with permission from Zhan et al (71).

From Baumgartner et al. *European Heart Journal* (2022) 43, 633–640. doi:10.1093/eurheartj/ehab885, by permission of Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology

echocardiographic outcome of mitral valve in valve (ViV) (N = 857) and valve in ring (ViR) (N = 222) performed between 2006 and 2020 across 90 centres worldwide.⁶⁸ This registry showed that residual MS and regurgitation were common and associated with worse outcome. Immediate complications and mid-term survival were markedly worse in ViR than in ViV. The STS/ACC transcatheter valve therapy reported immediate and 1-year results of ViV implantation with the Sapien 3[®] in a cohort of 1529 patients (69). Most patients experienced significant and sustained functional improvement but as noted in the VIVID registry, the mean gradient was in average 7 mmHg. Transeptal access was associated with a lower 1-year mortality rate than transapical access (16 vs. 22%, P = 0.03).

A word of caution

There are concerns about potential oesophageal injury due to the duration of TEE imaging needed to guide complex transcatheter procedures. A systematic upper endoscopy was performed before and after intervention in 50 patients (mainly TEER and LAA occlusion) showing a high rate of new oesophageal injury (86%), often complex (haematoma and mucosal laceration) predicted by longer procedural time, suboptimal image quality, and pre-existing oesophageal lesions (70). With the growing number of interventions requiring TEE guidance in an ageing population with frequent comorbidities, frequent use of anticoagulant or antiplatelet agents, this study shows the need to develop alternative approaches and preventive measures to minimize gastro-intestinal complications.

Tricuspid valve disease

Tricuspid regurgitant severity and clinical outcomes

There is ample evidence that more severe TR is associated with a higher risk of adverse cardiovascular outcomes as exemplified in several studies over the last year. For example, in a single US centre registry of patients undergoing CMR over a 10-year time span, Zhan et al. (71) identified 547 patients (mean age 60 years, 53% male) with secondary (functional) TR, after excluding those with atrial fibrillation, primary tricuspid valve (TV) disease, confounding causes of right ventricular remodeling, implanted cardiac electronic devices, and medical conditions with competing risk such as heart transplantation or metastatic cancer (71). In these 547 patients, a regurgitant volume ≥ 45 mL or a regurgitant fraction $\geq 50\%$ identified a high-risk subgroup (Figure 4) with each 10 mL increase in TR regurgitant volume associated with an adjusted HR of 1.15 (95% CI: 1.04–1.26) for death based on multivariable analysis that included clinical and biventricular imaging parameters.

Surgical management for tricuspid regurgitant is not ideal

Clinical outcomes with isolated TV surgery are poor. In a multicentre French administrative database of 5661 patients who underwent TV surgery over a 10 year period, 466 (8%) were an isolated TV procedure (repair in 41%, bioprosthetic valve in 57%, and mechanical valve in 2%) (72). About one-half patients had secondary vs. primary TR (most often due to endocarditis) with higher

in-hospital mortality (14 vs. 6%) and lower 5-year survival rates free of HF readmission (62% vs. 75%), but the main determinant of outcome was the clinical presentation and not the aetiology/mechanism.

The effect of concomitant TV repair during mitral valve surgery for degenerative MR in patients with moderate TR or less-than-moderate TR but with annular dilation was studied in a recent RCT (73). Patients with TV repair had a lower incidence of a primary-endpoint event (reoperation for TR, progression of TR by two grades or severe TR, or death) at 2 years. The reduction was driven by less frequent progression of TR. These findings demonstrate the efficacy of TV repair in the reduction of TR over time. However, long-term follow-up based on clinical endpoints is needed to determine if clinical benefit of TR reduction outweighs the almost six-fold higher risk of needing a permanent pacemaker.

Transcatheter interventions

Several types of transcatheter devices can be used to reduce the severity of TR with an acceptable low rate of immediate and mid-term complications (74). However, it remains challenging to select patients most likely to benefit from these procedures. Although echocardiography remains the primary modality for identifying patients with severe TR and evaluating whether anatomy is amenable to a transcatheter repair procedure, more recent data suggest that haemodynamic parameters provide additional information in patient selection. In an international multicentre study of 236 patients undergoing transcatheter tricuspid repair, 1-year survival was only 38% in those with pre-capillary dominant pulmonary hypertension compared with 92% in those without pulmonary hypertension and 78% in those with post-capillary pulmonary hypertension (75).

Need for randomized controlled trials

Although there is ample evidence that more severe TR is associated with a higher risk of adverse outcome, there is less evidence that interventions to reduce TR severity prevent those adverse outcomes. Is TR simply a marker of increased risk or is there direct cause-effect relationship between TR severity and outcome that is independent of associated disease such as mitral valve disease, pulmonary hypertension, arrhythmias, and right ventricular dysfunction? Randomized controlled trials of TV surgery and transcatheter intervention, compared with optimal medical therapy and to each other, are needed.

Infective endocarditis

Diagnosis of prosthetic infective endocarditis (IE) is improved with 18 fluorine-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (¹⁸F-FDG-PET/CT) imaging. In a prospective multicentre study

designed for assessing the diagnostic and therapeutic impact of ¹⁸F-FDG-PET/CT, diagnostic classification was upgraded in 24% of patients with prosthetic IE and 6% with native IE (76). Therapeutic management was changed in 21 and 31% of patients, respectively. Despite less frequent cardiac uptake, extra-cardiac uptake has an impact on the management of patients with native IE.

In a multicentre cohort of 3451 patients with IE, women were older and had more frequent staphylococcal IE than men (77). Surgery was less frequently performed in women (38 vs. 50%), including in propensity-matched cohorts. In-hospital mortality was higher in women (33% vs. 26%), as was age-adjusted mortality (odds ratio: 1.25, 95% CI: 1.07–1.47). These findings draw attention on possible sex-related differences in the management of IE.

Among 134 717 TAVI procedures in Medicare patients with 1868 cases of IE, the annual incidence of IE was 0.87% (78). Mortality was 46% at 1 year and was increased three-fold in adjusted analysis. Stroke complicated 10% of IE after TAVI and was associated with a strong increase in 1-year mortality (79).

A multicentre registry totalling 2476 patients who underwent transcatheter pulmonary valve replacement confirmed that IE was frequent, with an annual incidence of 2.2% (80). Younger age prior IE, and high gradient, but not the type of prosthesis increased the risk of IE.

Prosthetic valves

In an analysis of 253 100 AVR and 284 962 mitral valve replacements performed in the USA between 2008 and 2017, the percentage of mechanical prosthesis decreased from 45 to 17% in aortic position and from 60 to 29% in mitral position (81). Decreased use of mechanical prostheses was observed in all age groups and was more pronounced after the mid-2010s, which may reflect changes in guidelines (2) and the growing availability of transcatheter ViV procedures. The contraindication of NOACs for mechanical prosthesis is based on a single small Phase II study using a factor IIa-inhibitor. A randomized trial comparing a Xa-inhibitor with warfarin in aortic prostheses is thus needed and might have an impact on practices (82).

The quantification of aortic bioprosthetic leaflet calcification using CT predicts subsequent bioprosthesis degeneration and clinical events, as assessed in a series of 204 patients evaluated a median of 7 years after SAVR (83). The quantification of bioprosthetic calcification may help identify patients at high risk of valve degeneration and serve as a surrogate endpoint for future studies. ¹⁸F-sodium fluoride (¹⁸F-NaF) is a marker of valve calcification activity and of early bioprosthetic leaflet degeneration. In a prospective study on 47 patients treated by TAVI and 51 patients treated by SAVR, ¹⁸F-NaF PET/CT uptake was an independent predictive factor of subsequent degeneration of transcatheter and

surgically implanted aortic bioprostheses (84). There was no difference in the magnitude of degeneration between TAVI vs. surgical valves. Interestingly, this study also showed ongoing calcification activity in the native aortic valve outside the TAVI prosthesis.

Antithrombotic therapy after bioprosthetic AVR remains debated and recommendations on early anticoagulation have been upgraded (1, 2). In a nationwide analysis of 9539 patients, exposure to warfarin was associated with a lower incidence of ischaemic stroke (HR: 0.49; 95% CI: 0.35–0.70) and any thromboembolism than single antiplatelet therapy, at the expense of an increased risk of haemorrhagic stroke (HR: 1.94; 95% CI: 1.07–3.51) and major bleeding (85). Difficulties in the analysis of risk–benefit analysis highlight the need for randomized trials.

The randomized trial RIVER filled an important gap in the use of NOACs in patients with a mitral bioprosthesis and in atrial fibrillation since patients with bioprosthesis were excluded or under-represented in previous trials (86). In 1005 patients, rivaroxaban was non-inferior to warfarin for a primary composite endpoint of death, major cardiovascular events, or major bleeding at 1 year (*Figure 1*). NOACs can now be recommended with higher levels of evidence in patients with a bioprosthesis (1).

Outlook

This year brought important new insights in pathophysiology, diagnosis, and treatment of VHD but left and raised important questions to be addressed in the future. Fortunately, there are several ongoing trials which already work on this. Better understanding of the development of VHD and how to interfere with its progression remains a critical issue. Correct diagnosis, proper selection of patients who benefit from intervention and appropriate timing remain important issues in general and in particular in secondary mitral and TR. Emerging catheter interventional treatment options require further

evaluation of efficacy, safety, and outcome compared with surgical treatment or optimal medical treatment. The field of research is definitely expanding, and progress based on ongoing research expected.

Conflict of interest: H.B.: speaker fees and congress travel support from Edwards Lifesciences and Actelion. C.M.O. and B.I.: nothing to declare. D.M.-Z.: research grant from Edwards Lifesciences.

References

1. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2021; ehab395.
2. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2020; 143: e72–e227.
3. Pawade TA, Doris MK, Bing R, et al. Effect of denosumab or alendronic acid on the progression of aortic stenosis: a double-blind randomized controlled trial. *Circulation* 2021; 143: 2418–2427.
4. Lee S, Lee S-A, Choi B, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition to prevent progression of calcific aortic stenosis. *Heart* 2020; 106: 1824–1831.
5. Pérez de Isla L, Watts GF, Alonso R, et al. Lipoprotein(a), LDL-cholesterol, and hypertension: predictors of the need for aortic valve replacement in familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2021; 42: 2201–2211.
6. Mosleh W, Amer MR, Ding Y, et al. Benefit of transcatheter aortic valve replacement in patients with paradoxical low-flow low gradient versus high-gradient aortic stenosis and preserved left ventricular function. *Circ Cardiovasc Interv* 2021; 14: e010042.
7. Ueyama H, Kuno T, Harrington M, et al. Impact of surgical and transcatheter aortic valve replacement in low-gradient aortic stenosis: a meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2021; 14: 1481–1492.
8. Freitas-Ferraz AB, Nombela-Franco L, et al. Transcatheter aortic valve replacement in patients with paradoxical low-flow, low-gradient aortic stenosis: incidence and predictors of treatment futility. *Int J Cardiol* 2020; 316: 57–63.
9. Bienjonetti-Boudreau D, Fleury M-A, Voisine M, et al. Impact of sex on the management and outcome of aortic stenosis patients. *Eur Heart J* 2021; 42: 2683–2691.
10. Michelena HI, Della Corte A, Evangelista A, et al. International consensus statement on nomenclature and classification of the congenital bicuspid aortic valve and its aortopathy, for clinical, surgical, interventional and research purposes. *Eur J Cardiothorac Surg*

Reproduced from: Baumgartner et al. *European Heart Journal* (2022) 43, 633–640. doi:10.1093/eurheartj/ehab885, by permission of Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology

Drug and Material Disclaimer:

The mention of trade names, commercial products organizations, and the inclusion of advertisements in the journal does not imply endorsement by the *European Heart Journal*, the editors, the editorial board, Oxford University Press or the organization to which the authors are affiliated. The editors and publishers have taken all reasonable precautions to verify drug names and doses, the results of experimental work and clinical findings published in the journal. The ultimate responsibility for the use and dosage of drugs mentioned in the journal and in interpretation of published material lies with the medical practitioner, and the editors and publisher cannot accept liability for damages arising from any error or omissions in the journal. Please inform the editors of any errors.

The opinions expressed in the *European Heart Journal* are those of the authors and contributors, and do not necessarily reflect those of the European Society of Cardiology, the editors, the editorial board, Oxford University Press or the organization to which the authors are affiliated.

Published on behalf of the European Society of Cardiology. © The Author(s) 2020.

For Permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com

All rights reserved; no part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise without the prior written permission of the Publishers.

- 2021; 60: 448–476.
11. Banovic M, Putnik S, Penicka M, et al. Aortic valve ReplAce-ment versus conservative treatment in asymptomatic SeveRe aortic stenosis: the AVATAR trial. *Circulation*; <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057639>. Published online ahead of print 13 November 2021.
 12. Jean G, Van Mieghem NM, Gegenava T, et al. Moderate aortic stenosis in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 2796–2803.
 13. Albassam O, Henning KA, Qiu F, et al. Increasing wait-time mortality for severe aortic stenosis: a population-level study of the transition in practice from surgical aortic valve replacement to transcatheter aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Interv* 2020; 13: e009297.
 14. Zhang X-L, Zhang X-W, Lan R-F, et al. Long-term and temporal outcomes of transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in severe aortic stenosis: a meta-analysis. *Ann Surg* 2021; 273: 459–466.
 15. Leon MB, Mack MJ, Hahn RT, et al. Outcomes 2 years after transcatheter aortic valve replacement in patients at low surgical risk. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 1149–1161.
 16. Jørgensen TH, Thyregod HGH, Ihlemann N, et al. Eight-year outcomes for patients with aortic valve stenosis at low surgical risk randomized to transcatheter vs. surgical aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2021; 42: 2912–2919.
 17. Makkar RR, Thourani VH, Mack MJ, et al. Five-year outcomes of transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 2020; 382: 799–809.
 18. Pibarot P, Ternacle J, Jaber WA, et al. Structural deterioration of transcatheter versus surgical aortic valve bioprostheses in the PARTNER-2 trial. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 1830–1843.
 19. Barbanti M, Costa G, Picci A, et al. Coronary cannulation after transcatheter aortic valve replacement: the RE-ACCESS study. *JACC Cardiovasc Interv* 2020; 13: 2542–2555.
 20. Kim WK, Pellegrini C, Ludwig S, et al. Feasibility of coronary access in patients with acute coronary syndrome and previous TAVR. *JACC Cardiovasc Interv* 2021; 14: 1578–1590.
 21. Buzzatti N, Montorfano M, Romano V, et al. A computed tomography study of coronary access and coronary obstruction after redo transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention* 2020; 16: e1005–e1013.
 22. Faroux L, Lhermusier T, Vincent F, et al. ST-segment elevation myocardial infarction following transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 2187–2199.
 23. Woldendorp K, Indja B, Bannon PG, et al. Silent brain infarcts and early cognitive outcomes after transcatheter aortic valve implantation: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2021; 42: 1004–1015.
 24. Butala NM, Makkar R, Secemsky EA, et al. Cerebral embolic protection and outcomes of transcatheter aortic valve replacement: results from the transcatheter valve therapy registry. *Circulation* 2021; 143: 2229–2240.
 25. Lansky AJ, Makkar R, Nazif T, et al. A randomized evaluation of the TriGuard™ HDH cerebral embolic protection device to Reduce the Impact of Cerebral Embolic LESions after TransCatheter Aortic Valve ImplanTation: the REFLECT I trial. *Eur Heart J* 2021; 42: 2670–2679.
 26. Stachon P, Kaier K, Heidt T, et al. The use and outcomes of cerebral protection devices for patients undergoing transfemoral transcatheter aortic valve replacement in clinical practice. *JACC Cardiovasc Interv* 2021; 14: 161–168.
 27. Ten Berg J, Sibbing D, Rocca B, et al. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: a consensus document of the ESC Working Group on Thrombosis and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), in collaboration with the ESC Council on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2021; 42: 2265–2269.
 28. Didier R, Lhermusier T, Auffret V, et al. TAVR patients requiring anticoagulation: direct oral anticoagulant or vitamin K antagonist? *JACC Cardiovasc Interv* 2021; 14: 1704–1713.
 29. Kawashima H, Watanabe Y, Hioki H, et al. Direct oral anticoagulants versus vitamin k antagonists in patients with atrial fibrillation after TAVR. *JACC Cardiovasc Interv* 2020; 13: 2587–2597.
 30. Van Mieghem NM, Unverdorben M, Hengstenberg C, et al. Edoxaban versus vitamin K antagonist for atrial fibrillation after TAVR. *N Engl J Med* 2021; 385: 2150–2160.
 31. Kobari Y, Inohara T, Saito T, et al. Aspirin versus clopidogrel as single antithrombotic therapy after transcatheter aortic valve replacement: insight from the OCEAN-TAVI registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2021; 14: e010097.
 32. Rogers T, Shults C, Torguson R, et al. Randomized trial of aspirin versus warfarin after transcatheter aortic valve replacement in low-risk patients. *Circ Cardiovasc Interv* 2021; 14: e009983.
 33. Witberg G, Codner P, Landes U, et al. Effect of transcatheter aortic valve replacement on concomitant mitral regurgitation and its impact on mortality. *JACC Cardiovasc Interv* 2021; 14: 1181–1192.
 34. Witberg G, Codner P, Landes U, et al. Transcatheter treatment of residual significant mitral regurgitation following TAVR: a multicenter registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2020; 13: 2782–2791.
 35. Kato N, Padang R, Scott CG, et al. The natural history of severe calcific mitral stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 3048–3057.
 36. Bertrand PB, Churchill TW, Yucel E, Namasivayam M, Bernard S, Nagata Y, et al. Prognostic importance of the transmitral pressure gradient in mitral annular calcification with associated mitral valve dysfunction. *Eur Heart J* 2020; 41: 4321–4328.
 37. Kato N, Pislaru SV, Padang R, et al. A novel assessment using projected transmitral gradient improves diagnostic yield of Doppler hemodynamics in rheumatic and calcific mitral stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021; 14: 559–570.
 38. Urena M, Vahanian A, Brochet E, et al. Current indications for transcatheter mitral valve replacement using transcatheter aortic valves: valve-in-valve, valve-in-ring, and valve-in-mitral annulus calcification. *Circulation* 2021; 143: 178–196.
 39. Guerrero M, Wang DD, Eleid MF, et al. Prospective study of TMVR using balloon-expandable aortic transcatheter valves in MAC: MITRAL trial 1-year outcomes. *JACC Cardiovasc Interv* 2021; 14: 830–845.
 40. Constant Dit Beaufils A-L, Huttin O, Jobbe-Duval A, et al. Replacement myocardial fibrosis in patients with mitral valve prolapse: relation to mitral regurgitation, ventricular remodeling, and arrhythmia. *Circulation* 2021; 143: 1763–1774.
 41. Essayagh B, Sabbag A, Antoine C, et al. Presentation and outcome of arrhythmic mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 637–649.
 42. van Wijngaarden AL, de Riva M, Hiemstra YL, et al. Parameters associated with ventricular arrhythmias in mitral valve prolapse with significant regurgitation. *Heart* 2021; 107: 411–418.
 43. Essayagh B, Sabbag A, Antoine C, et al. The mitral annular disjunction of mitral valve prolapse: presentation and outcome. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021; 14: 2073–2087.
 44. Toh H, Mori S, Izawa Y, et al. Prevalence and extent of mitral annular disjunction in structurally normal hearts: comprehensive 3D analysis using cardiac computed tomography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021; 22: 614–622.
 45. Mantegazza V, Volpato V, Gripari P, et al. Multimodality imaging assessment of mitral annular disjunction in mitral valve prolapse. *Heart* 2021; 107: 25–32.
 46. Whitlock RP, Belley-Cote EP, Paparella D, et al. Left atrial appendage occlusion during cardiac surgery to prevent stroke. *N Engl J Med* 2021; 384: 2081–2091.
 47. Bartko PE, Heitzinger G, Pavo N, et al. Burden, treatment use, and outcome of secondary mitral regurgitation across the spectrum of heart failure: observational cohort study. *BMJ* 2021; 373: n1421.
 48. Benfari G, Antoine C, Essayagh B, et al. Functional mitral regurgitation outcome and grading in heart failure with reduced ejection fraction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021; 14: 2303–2315.
 49. Pagnesi M, Adamo M, Sama IE, et al. Impact of mitral regurgitation in patients with worsening heart failure: insights from BIOSTAT-

- CHF. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 1750–1758.
50. Michler RE, Smith PK, Parides MK, Ailawadi G, Thourani V, Moskowitz AJ, et al. Two-year outcomes of surgical treatment of moderate ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2016; 374: 1932–1941.
51. Obadia J-F, Messika-Zeitoun D, Laurent G, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2018; 379: 2297–2306.
52. Mack MJ, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. 3-year outcomes of transcatheter mitral valve repair in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 1029–1040.
53. Arnold SV, Stone GW, Jain SS, et al. Prognostic importance of health status versus functional status in heart failure and secondary mitral regurgitation. *JACC Heart Fail* 2021; 9: 684–692.
54. Ben-Yehuda O, Shahim B, Chen S, Liu M, Redfors B, Hahn RT, et al. Pulmonary hypertension in transcatheter mitral valve repair for secondary mitral regurgitation: the COAPT trial. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 2595–2606.
55. Giustino G, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. NYHA functional classification and outcomes after transcatheter mitral valve repair in heart failure: the COAPT trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2020; 13: 2317–2328.
56. Hahn RT, Asch F, Weissman NJ, et al. Impact of tricuspid regurgitation on clinical outcomes: the COAPT trial. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 1305–1314.
57. Malik UI, Ambrosy AP, Ku IA, et al. Baseline functional capacity and transcatheter mitral valve repair in heart failure with secondary mitral regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv* 2020; 13: 2331–2341.
58. Karam N, Stolz L, Orban M, et al. Impact of right ventricular dysfunction on outcomes after transcatheter edge-to-edge repair for secondary mitral regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021; 14: 768–778.
59. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2018; 379: 2307–2318.
60. Lindenfeld J, Abraham WT, Grayburn PA, et al. Association of effective regurgitation orifice area to left ventricular end-diastolic volume ratio with transcatheter mitral valve repair outcomes: a secondary analysis of the COAPT trial. *JAMA Cardiol* 2021; 6: 427–436.
61. lung B, Messika-Zeitoun D, Boutitie F, Trochu JN, Armoiry X, Maucort-Boulch D, et al. Characteristics and outcome of COAPT-eligible patients in the MITRA-FR trial. *Circulation* 2020; 142: 2482–2484.
62. Messika-Zeitoun D, lung B, Armoiry X, et al. impact of mitral regurgitation severity and left ventricular remodeling on outcome after MitraClip implantation: results from the Mitra-FR trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021; 14: 742–752.
63. Kar S, Mack MJ, Lindenfeld J, et al. Relationship between residual mitral regurgitation and clinical and quality-of-life outcomes after transcatheter and medical treatments in heart failure: COAPT trial. *Circulation* 2021; 144: 426–437.
64. Bedogni F, Popolo Rubbio A, Grasso C, et al. Italian Society of Interventional Cardiology (GIse) registry Of Transcatheter treatment of mitral valve regurgitation (GIOTTO): impact of valve disease aetiology and residual mitral regurgitation after MitraClip implantation. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 1364–1376.
65. Reichart D, Kalbacher D, Rubsamen N, et al. The impact of residual mitral regurgitation after MitraClip therapy in functional mitral regurgitation. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 1840–1848.
66. Higuchi S, Orban M, Stolz L, et al. Impact of residual mitral regurgitation on survival after transcatheter edge-to-edge repair for secondary mitral regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv* 2021; 14: 1243–1253.
67. Chikwe J, O’Gara P, Fremes S, et al. Mitral surgery after transcatheter edge-to-edge repair: society of thoracic surgeons database analysis. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78: 1–9.
68. Simonato M, Whisenant B, Ribeiro HB, et al. Transcatheter mitral valve replacement after surgical repair or replacement: comprehensive midterm evaluation of valve-in-valve and valve-in-ring implantation from the VIVID registry. *Circulation* 2021; 143: 104–116.
69. Whisenant B, Kapadia SR, Eleid MF, et al. One-year outcomes of mitral valve-in-valve using the SAPIEN 3 transcatheter heart valve. *JAMA Cardiol* 2020; 5: 1245–1252.
70. Freitas-Ferraz AB, Bernier M, Vaillancourt R, et al. Safety of transesophageal echocardiography to guide structural cardiac interventions. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 3164–3173.
71. Zhan Y, Debs D, Khan MA, Nguyen DT, et al. Natural history of functional tricuspid regurgitation quantified by cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 1291–1301.
72. Dreyfus J, Flagiello M, Bazire B, et al. Isolated tricuspid valve surgery: impact of aetiology and clinical presentation on outcomes. *Eur Heart J* 2020; 41: 4304–4317.
73. Gammie JS, Chu MWA, Falk V, et al. Concomitant tricuspid repair in patients with degenerative mitral regurgitation. *N Engl J Med*; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115961>. Published online ahead of print 13 November 2021.
74. Montalto C, Sticchi A, Crimi G, et al. Functional and echocardiographic improvement after transcatheter repair for tricuspid regurgitation: a systematic review and pooled analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2020; 13: 2719–2729.
75. Stocker TJ, Hertell H, Orban M, et al. Cardiopulmonary hemodynamic profile predicts mortality after transcatheter tricuspid valve repair in chronic heart failure. *JACC Cardiovasc Interv* 2021; 14: 29–38.
76. Duval X, Le Moing V, Tubiana S, et al. Impact of systematic whole-body 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT on the management of patients suspected of infective endocarditis: the prospective multicenter TEPVENDO study. *Clin Infect Dis* 2021; 73: 393–403.
77. Barca L V, Vidal-Bonnet L, Farinas MC, et al. Analysis of sex differences in the clinical presentation, management and prognosis of infective endocarditis in Spain. *Heart* 2021; 107: 1717–1724.
78. Mentias A, Saad M, Desai MY, et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with rheumatic aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 1703–1713.
79. Del Val D, Abdel-Wahab M, Mangner N, et al. Stroke complicating infective endocarditis after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 2276–2287.
80. McElhinney DB, Zhang Y, Aboulhosn JA, et al. Multicenter study of endocarditis after transcatheter pulmonary valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78: 575–589.
81. Alkhoul M, Alqahtani F, Simard T, et al. Predictors of use and outcomes of mechanical valve replacement in the United States (2008–2017). *J Am Heart Assoc* 2021; 10: e019929.
82. Jawitz OK, Wang TY, Lopes RD, et al. Rationale and design of PROACT Xa: a randomized, multicenter, open-label, clinical trial to evaluate the efficacy and safety of apixaban versus warfarin in patients with a mechanical On-X Aortic Heart Valve. *Am Heart J* 2020; 227: 91–99.
83. Zhang B, Salaun E, Côté N, Wu Y, Mahjoub H, Mathieu P, et al. Association of bioprosthetic aortic valve leaflet calcification on hemodynamic and clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 1737–1748.
84. Kwiecinski J, Tzolos E, Cartlidge TRG, et al. Native aortic valve disease progression and bio-prosthetic valve degeneration in patients with transcatheter aortic valve implantation. *Circulation* 2021; 144: 1396–1408.
85. Christersson C, James SK, Lindhagen L, et al. Comparison of warfarin versus antiplatelet therapy after surgical bio-prosthetic aortic valve replacement. *Heart* 2020; 106: 838–844.
86. Guimaraes HP, Lopes RD, de Barros ESPGM, et al. Rivaroxaban in patients with atrial fibrillation and a bio-prosthetic mitral valve. *N Engl J Med* 2020; 383: 2117–2126.

Tricuspid regurgitation and right ventricular contraction pattern in heart failure with reduced ejection fraction: a 3D echocardiography study

Kai Shiida*, Adrienn Ujvári*, Bálint Károly Lakatos, Márton Tokodi, Annamária Kosztin, Boglárka Veres, Walter Schwertner, Attila Kovács, Alexandra Fábián*, Béla Merkely*

Heart and Vascular Center, Semmelweis University, Budapest, Hungary

Corresponding Author:

Dr. Alexandra Fábián, Heart and Vascular Center, Semmelweis University, Városmajor str. 68, 1122 Budapest, Hungary
E-mail: fabian.alexandra@med.semmelweis-univ.hu

The development of secondary tricuspid regurgitation (TR) is associated with poor outcomes in patients with heart failure and reduced left ventricular (LV) ejection fraction (HFrEF). Data are scarce concerning the right ventricular (RV) morphological and functional remodeling in HFrEF in relation to the severity of TR.

Accordingly, we aimed to characterize RV remodeling in HFrEF patients with and without significant TR using three-dimensional (3D) echocardiography.

We retrospectively identified 138 patients with HFrEF. In this cohort, we graded TR severity according to current guidelines and compared patients with no to mild TR (non-significant TR, n=78) versus patients with moderate to severe TR (significant TR, n=60). All patients underwent clinically indicated 3D transthoracic echocardiography. 3D LV and RV end-diastolic volumes (EDVi) and ejection fractions (EF) were measured. To characterize RV mechanical pattern, the ReVISION method was used to quantify the contribution of the longitudinal, radial, and anteroposterior motion components to total RV EF.

Patients with significant TR had higher LV EDVi and lower LV EF compared with patients with non-significant TR (LV EDVi: 117.2±34.9 vs. 102.6±39.6 ml/m²; LV EF: 27.0±6.6 vs. 30.2±7.7%, both p<0.05). Concerning the right heart, RV EDVi was significantly higher in patients with significant TR compared with those without (92.1±32.4 vs. 74.1±26.9 ml/m²; p<0.01). RV EF was lower in patients with significant TR (36±10.3 vs. 42.5±9.3%, p<0.05). Regarding RV mechanics, anteroposterior and longitudinal components were significantly decreased in patients with significant TR compared with patients with non-significant TR (anteroposterior relative contribution: 10.0±4.5 vs. 11.7±3.7%; longitudinal: 8.2±3.8 vs. 11.1±3.8%; both p<0.05). On the other hand, the radial component did not show a difference between patients with or without significant TR (17.8±6.9 vs. 19.8±6.2%; p=NS).

By assessing RV mechanics using 3D echocardiography, we have shown that HFrEF patients with significant TR presented with reduced RV global function, mainly attributable to the deterioration of the longitudinal and anteroposterior motion components. Identification of the turning point where RV plasticity diminishes, and significant TR develops would be of high clinical interest for more tailored therapeutic decisions.

Keywords: tricuspid regurgitation, 3D echocardiography, right ventricle

*Kai Shiida, Adrienn Ujvári, Alexandra Fábián and Béla Merkely contributed equally to this work.

A jobb kamra mechanikájának összefüggése a tricuspidalis regurgitáció mértékével csökkent bal kamrai ejekciós frakciójú, szívelégtelen betegeknel: 3D echokardiográfiás vizsgálat

A funkcionális tricuspidalis regurgitáció (TR) kialakulása csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenségben (HFrEF) a betegek kiemelten rossz prognózisával hozható összefüggésbe. Ugyanakkor kevés adat áll rendelkezésünkre HFrEF-betegekben a TR hatására vagy éppen következményeként bekövetkező jobb kamrai (JK) morfológiai és funkcionális változásokról.

Célunk a JK-remodelláció jellemzése volt 3D-echokardiográfia segítségével, HFrEF-alapbetegség mellett diagnosztizált szignifikáns TR-rel rendelkező és nem rendelkező betegek összehasonlítása által.

Retrospektív vizsgálatunkban 138 szívelégtelenségben szenvedő beteget azonosítottunk. A jelenlegi irányelvek alapján meghatároztuk a TR súlyosságát a teljes betegpopulációban, és összehasonlítottuk a TR-rel egyáltalán nem vagy enyhe TR-rel rendelkező betegeket (nem szignifikáns TR, n=78) és a közepes vagy súlyos TR-rel rendelkező betegeket (szignifikáns TR, n=60). Minden beteg 3D-echokardiográfiás vizsgálaton vett részt, ahol meghatároztuk a 3D bal (BK) és jobb kamrai végdiasztolés térfogatokat (EDVi) és ejekciós frakciókat (EF). A JK mechanikai mintázatának jellemzése a ReVISION szoftvert alkalmaztuk. A szoftver segítségével számszerűsítettük a longitudinális (LEF), radiális (REF), és anteroposterior (AEF) mozgáskomponensek hozzájárulását a teljes JK pumpafunkcióhoz.

A szignifikáns TR-rel rendelkező betegek nagyobb BK EDVi, valamint alacsonyabb BK EF-értékeket mutattak (BK EDVi: $117,2 \pm 34,9$ vs. $102,6 \pm 39,6$ ml/m², BK EF: $27,0 \pm 6,6$ vs. $30,2 \pm 7,7\%$; p<0,05). A jobb szívfél tekintetében a JK EDVi jelentősen nagyobb, míg a JK EF alacsonyabb volt a szignifikáns TR-rel rendelkező betegekben, mint a TR-rel nem rendelkező betegekben (JK EDVi: $92,1 \pm 32,4$ vs. $74,1 \pm 26,9$ ml/m²; p<0,01, JK EF: $36 \pm 10,3$ vs. $42,5 \pm 9,3\%$, p<0,05). A JK mechanikát vizsgálva az anteroposterior és a longitudinális mozgáskomponens jelentős csökkenést mutatott a szignifikáns TR-rel rendelkező betegekben (AEF: $10,0 \pm 4,5$ vs. $11,7 \pm 3,7\%$; LEF: $8,2 \pm 3,8$ vs. $11,1 \pm 3,8\%$; p<0,05). Ezzel szemben a radiális mozgáskomponens nem különbözött a két csoportban (REF: $17,8 \pm 6,9$ vs. $19,8 \pm 6,2\%$; p=ns).

A 3D-echokardiográfia lehetővé tette a JK mechanika részletes jellemzését. Eredményeink alapján a szignifikáns TR-rel rendelkező HFrEF-betegek csökkent globális JK-funkciót mutatnak, amit elsősorban a longitudinális és az anteroposterior mozgáskomponensek markáns csökkenése határoz meg.

Kulcsszavak: tricuspidalis regurgitáció, 3D echokardiográfia, jobb kamra

Introduction

In patients with heart failure with reduced left ventricular ejection fraction (HFrEF) the impaired left ventricular (LV) systolic function and subsequent adverse remodeling have a significant influence on the right ventricular (RV) morphology and function (1). The potential development of right ventricular (RV) dysfunction in patients with left-sided heart diseases is a well-established adverse clinical and prognostic factor (2). Therefore, it is of paramount importance to recognize those HFrEF patients in whom right heart failure may develop during the disease course (3).

The development of severe tricuspid regurgitation (TR) is nearly entirely secondary in HFrEF. It is associated with poor outcomes and more severe signs and symptoms (4). Nevertheless, the prognosis of patients with significant TR is strongly influenced by the adverse RV remodeling; however, longitudinal data are scarce on RV adaptation to this increased load. Compared to the LV, whose anatomy and function have been a subject of intensive research, RV morphology and mechanics were traditionally less studied due to its complex

anatomical structure. However, several studies have recently shown the strong prognostic role of RV involvement in numerous cardiovascular diseases (5). Therefore, despite the shortcomings of its assessment, a thorough RV quantification could help to recognize RV dysfunction in HFrEF patients induced by (or accompanied by) significant TR.

The advancements in transducer and software technologies in three-dimensional (3D) echocardiography offer a more accurate and detailed ventricular structure and function quantification with good feasibility and close correlation with gold standard cardiac magnetic resonance imaging (6). Although the 3D assessment of RV function allows the quantification of global RV pump function, right ventricular ejection fraction (RV EF) is the cumulative result of the complex interplay among distinct mechanical components. Thus, it may not be able to capture subtle changes in RV performance (7). Notably, three main mechanisms contribute to the global RV pump function: shortening along the longitudinal, radial, and anteroposterior directions, which could be separately analyzed using a 3D echocardiographic pipeline (8). The quantification of the above-mentioned

mechanical components of the RV could aid in further clarifying RV plasticity in HFrEF patients and potentially identify the turning point where RV function diminishes and results in tricuspid valve incompetency and, ultimately, right heart failure.

Accordingly, our pilot study aimed to characterize RV remodeling in HFrEF patients with and without significant (moderate +) functional TR using 3D echocardiography.

Methods

Study design and population

Clinically and hemodynamically stable patients with established diagnosis of heart failure with reduced left ventricular ejection fraction who underwent clinically indicated 2D and 3D transthoracic echocardiography at our Center were retrospectively identified. Using this cohort, we have divided patients into two subgroups:

1. those who presented with significant TR (patients with moderate or severe TR) and
2. those who presented with no or mild TR (patients with non-significant TR).

Exclusion criteria were:

1. presence of any primary cause of TR revealed at the first report or during the review process of the previously acquired datasets and
2. suboptimal LV and RV 3D dataset image quality for the respective 3D analysis.

Protocol 2D and 3D echocardiography was performed in all patients. Demographic and clinical data (age, weight, height, body surface area, body mass index, cardiovascular risk factors, and comorbidities) were retrieved from the electronic clinical records of the hospital database. Obtaining written informed consent was waived because of the retrospective nature of the analysis. Our study protocol is in accordance with the Declaration of Helsinki.

Two- and Three-dimensional echocardiography

Transthoracic echocardiographic examinations were performed on commercially available ultrasound systems (E95, 4Vc-D probe, GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norway and EPIQ 7, X5-1 probe, Philips Medical Systems, Best, the Netherlands). A standard acquisition protocol consisting of 2D loops from parasternal, apical, and subxiphoid views was applied. Left ventricular internal diameters, wall thicknesses, and relative wall thickness; left atrial (LA) 2D end-systolic volume; mitral inflow velocities such as early (E) and late diastolic (A) peak velocities, their ratio, and E wave deceleration time; systolic (s'), early diastolic (e'), and atrial (a') velocities of the mitral lateral and septal annulus; average E/e'; right ventricular basal short-axis diameter, tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), fractional area change (FAC); right ventricular systolic

pressure (RVSP) and right atrial (RA) 2D end-systolic volume were measured according to current guidelines (9).

TR was graded based on integrating multiple parameters as per current guidelines (10). TR jet was established either on apical four-chamber or parasternal right ventricular (RV) inflow views. Lack of TR was defined as an absolutely not or just barely detectable jet, no flow convergence, and not having measurable effective regurgitant orifice area (EROA) along with a faint, incomplete, or no continuous-wave Doppler signal. Mild TR was defined as a small jet but with measurable EROA ($<0.20 \text{ cm}^2$). Therefore, our 'non-significant TR' subgroup consisted of patients presented with non-detectable or mild TR. Our patients with a significant TR subgroup consisted of moderate to severe TR patients. Significant TR was defined as at least a moderate or large central jet with dense continuous-wave Doppler signal. Additionally, quantitative measurements were applied to characterize TR severity further. Therefore, we quantified EROA and regurgitant volume (RVol) preferably on zoomed color apical four-chamber views, aligning the direction of flow with insonation beam and changing the baseline in the direction of the jet. Thus, significant TR was defined as $\text{EROA} \geq 0.20 \text{ cm}^2$ and $\text{RVol} \geq 30 \text{ ml}$.

Beyond conventional echocardiographic examination, ECG-gated full-volume 3D datasets reconstructed from four cardiac cycles optimized for the left or the right heart were obtained for further analysis on a separate workstation. 3D datasets focused on the left heart were processed using semiautomated, commercially available software (4D LV-Analysis 3, TomTec Imaging, Unterschleissheim, Germany). We determined LV end-diastolic volume index (EDVi), end-systolic volume index (ESVi), and stroke volume index (SVi). To assess global LV function, ejection fraction (EF), 3D global longitudinal strain (GLS), and 3D global circumferential strain (GCS) were also calculated. Concerning the right heart, we quantified 3D RV EDVi, ESVi, and SVi, EF, and septal and free wall two-dimensional longitudinal strain as well (4D RV-Function 2, TomTec Imaging).

Detailed Quantification of 3D RV Mechanics

To quantify the three major functional components contributing to total RV performance, we used the ReVISION software (Argus Cognitive, Inc, Lebanon, NH, USA). First, the 3D mesh model exported from the 4D RV-Function software package was re-oriented by a standard, automated method to identify the longitudinal (from the tricuspid annulus to the apex), radial (perpendicular to the interventricular septum), and anteroposterior (parallel to the interventricular septum) axes. Then, motion decomposition was performed along these directions in a vertex-based manner to quantify component values generated by each motion component [i.e., longitudinal EF (LEF), radial EF (REF), and anteroposterior EF (AEF)], as previously described (11). The to-

TABLE 1. Demographic and clinical characteristics of study samples

	Overall (n=138)	Patients with non-significant TR (n=78)	Patients with significant TR (n=60)	p
Baseline demographic characteristics				
Age (years)	68.5±11.1	67±10.8	70.5±11.2	0.062
Male, n (%)	113 (82)	65 (83)	48 (80)	0.617
BSA (m ²)	2.01±0.24	2.05±0.25	1.97±0.21	0.053
BMI, kg/m ²	28.1±4.7	28.3±4.7	27.9±4.7	0.636
Systolic blood pressure, mmHg	124.0±19.5	127.8±18.5	120.2±19.9	0.100
Diastolic blood pressure, mmHg	76.2±13.1	78.4±11.6	73.9±14.4	0.158
Heart rate, bpm	78.6±16.3	77.3±13.6	79.6±18.4	0.603
Risk factors and medical history				
Smoking (%)	8 (6)	7 (9)	1 (2)	0.069
COPD (%)	12 (9)	8 (10)	4 (7)	0.458
Diabetes (%)	44 (32)	25 (32)	19 (32)	0.962
Atrial fibrillation (%)	67 (49)	31 (40)	36 (60)	0.018
PM (%)	65 (47)	37 (47)	28 (47)	0.929
ICD (%)	39 (28)	16 (21)	23 (38)	0.021
CRT (%)	15 (11)	9 (12)	6 (10)	0.774
Hypertension (%)	98 (71)	53 (68)	45 (75)	0.365
Previous CABG (%)	24 (17)	11 (14)	13 (22)	0.245
Previous PCI (%)	53 (38)	32 (41)	21 (35)	0.471
Significant mitral valve disease (%)	5 (4)	0 (0)	5 (8)	0.009
Significant aortic valve disease (%)	7 (5)	2 (3)	5 (8)	0.126
Previous AVR (%)	1 (1)	1 (1)	0	0.379

Continuous variables are presented as means±SD; categorical variables are reported as frequencies (%). AVR: aortic valve replacement or repair, BMI: body mass index, BSA: body surface area, CABG: coronary artery bypass grafting, COPD: chronic obstructive pulmonary disease, CRT: cardiac resynchronization therapy, ICD: implantable cardioverter defibrillator, MVR: mitral valve replacement or repair, PCI: percutaneous coronary intervention, PM: pacemaker

tal RV stroke volume is generated by the aggregated contribution of the motion components, however, due to the non-linear RV deformation pattern, summing the decomposed EFs does not add up to the value of total RVEF (LEF + AEF + REF ≠ RVEF). After applying rescaling, i.e., $LEF' = LEF / (LEF + AEF + REF) \times RVEF$, then $LEF' + AEF' + REF' = total RVEF$ will hold. In our current study, we used the rescaled values to enhance interpretability further. 3D RV GLS, GCS and global area strain (GAS) were also calculated using the ReVISION software (8).

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using dedicated software (StatSoft Statistica, v12, Tulsa, OK, USA). Continuous variables are presented as mean±standard deviation (SD), whereas categorical variables are reported as frequencies and percentages. After verifying the normal distribution of each variable using the Shapiro–Wilk test, groups were compared with unpaired Student’s t-test or Mann–Whitney U test for continuous variables and chi-square or Fisher’s exact test for categorical variables, as appropriate. The Pearson

or Spearman test was computed to assess the correlation between continuous variables. A two-sided p-value of <0.05 was considered statistically significant.

Results

One hundred and thirty-eight HFREF patients with local 3D echocardiography performed were retrospectively identified. After the guideline-based assessment of TR severity, 60 patients were presented with at least moderate TR, while 78 patients had only mild or no TR. Baseline demographic and clinical characteristics are summarized in *Table 1*. There were no significant differences in age, sex, blood pressure, and heart rate in patients with or without TR. Our overall patient population had a male predominance, as 80% of study subjects were males. Concerning cardiovascular risk factors, 32% of the study population was diagnosed with diabetes, and 9% had chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in medical history. In the overall study population, eight patients (6%) were reported as smokers. History of atrial fibrillation was significantly more

TABLE 2. Conventional 2D echocardiographic parameters of study population

	Overall (n=138)	Patients with non-significant TR (n=78)	Patients with significant TR (n=60)	P
LVIDd (mm)	63.1±7.9	62.4±7.4	63.8±8.3	0.306
IVSd (mm)	11.2±2.6	11.6±2.5	10.7±2.6	0.045
PWd (mm)	9.2±1.7	9.5±1.7	8.8±1.6	0.014
RWT (%)	0.30±0.07	0.31±0.07	0.28±0.07	0.025
LV Mi (g/m ²)	138.6±33.7	139.3±32.1	137.8±35.8	0.816
E (cm/s)	85.0±33.7	73.7±29.3	99.2±33.7	0.008
A (cm/s)	69.8±32.2	76.9±32.4	58.2±28.7	<0.001
E/A	1.46±0.90	1.15±0.83	1.96±0.79	<0.001
DT (ms)	175.7±64.5	186.9±67.7	161.9±57.9	0.041
Mitral lateral s' (cm/s)	5.8±1.5	6.0±1.7	5.5±1.3	0.113
Mitral lateral e' (cm/s)	8.3±2.7	8.4±2.6	8.1±2.8	0.665
Mitral lateral a' (cm/s)	6.2±2.9	6.7±3.1	5.6±2.7	0.307
Mitral medial s' (cm/s)	4.7±1.2	4.9±1.2	4.4±1.2	0.072
Mitral medial e' (cm/s)	5.3±1.7	5.7±1.9	4.8±1.2	0.008
Mitral medial a' (cm/s)	5.3±2.0	5.6±2.1	5.1±2.0	0.335
E/e' average	14.7±7.4	11.8±5.3	17.8±8.0	<0.001
LAVi (ml/m ²)	50.8±17.0	46.5±15.5	56.8±17.3	0.001
RVd (mm)	40.0±7.0	39.1±6.5	41.1±7.5	0.113
RVSP (mmHg)	30.2±12.3	24.1±9.7	37.4±11.1	<0.001
TAPSE (mm)	17.4±4.2	17.9±4.2	16.7±4.0	0.118
FAC (%)	37.4±10.8	39.3±9.6	34.7±11.9	0.028
RVLS (%)	-10.2±5.6	-11.5±6.1	-8.3±4.3	0.003
RVFWLS (%)	-20.0±7.4	-21.9±6.6	-17.3±7.6	0.001
RAVi (ml/m ²)	41.6±17.8	35.9±15.1	49.4±18.4	<0.001

Continuous variables are presented as means±SD, categorical variables are reported as frequencies (%). A: mitral inflow velocity during atrial contraction, a': peak late (atrial) diastolic annular velocity, DT: deceleration time, E: early diastolic mitral inflow velocity, e': early diastolic annular velocity, FAC: fractional area change, IVSd: interventricular septal thickness at end-diastole, LAVi: left atrial volume index, LV: left ventricle, LVIDd: LV internal diameter at end-diastole, Mi: mass index, PWd: posterior wall thickness at end-diastole, RAVi: right atrial volume index, RV: right ventricle, RVd: RV basal diameter, RVFWLS: RV free wall longitudinal strain, RVLS: RV septal longitudinal strain, RVSP: RV systolic pressure, RWT: relative wall thickness, s': systolic annular velocity, TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion

frequent in patients with significant TR (diagnosed in 36 patients, 60%) than those without (31 patients, 40%). Among patients with significant TR, 23 patients (38%) had implantable cardioverter-defibrillator (ICD), whereas in patients with non-significant TR, only 16 patients (21%) had ICD. Heart failure was mainly of ischemic etiology, which was represented by the number of patients who underwent previous percutaneous coronary intervention (PCI) or previous coronary artery bypass grafting (CABG) procedures in the overall patient population (PCI: 53 patients, 38%; CABG: 24 patients, 17%). Significant mitral valve disease was more common in patients with significant TR (diagnosed in 5 patients, 8%). None of the patients in our study cohort had previous mitral valve replacement or repair, whereas one patient with non-significant TR had previous aortic valve replacement (*Table 1*).

Conventional 2D echocardiographic parameters of the

study population are shown in *Table 2*. Wall thicknesses and relative wall thickness (RWT) values were significantly lower in patients with significant TR, whereas LV end-diastolic internal diameter and calculated LV mass index did not differ between the two groups. Concerning diastolic function, patients presented with significant TR demonstrated higher transmitral E-wave velocity along with significantly higher E/A ratio, whereas transmitral A-wave velocity and deceleration time were lower. Furthermore, the early diastolic velocity of the mitral septal annulus was significantly lower in patients with significant TR, whereas the average E/e' ratio was higher compared to patients without significant TR. 2D LA volume index was significantly higher among patients with significant TR. Regarding the right heart, RV basal diameter did not show any difference between the study groups, whereas RV systolic pressure was significantly higher in patients with significant TR. In

TABLE 3. Three-dimensional echocardiographic data of all study groups

	Overall (n=138)	Patients with non-significant TR (n=78)	Patients with significant TR (n=60)	P
LEFT VENTRICLE				
LV EDVi (ml/m ²)	108.8±38.3	102.6±39.5	117.2±34.9	0.030
LV ESVi (ml/m ²)	78.7±32.3	72.9±32.8	86.5±30.2	0.018
LV SVi (ml/m ²)	30.1±9.8	29.6±9.9	30.8±9.7	0.523
LV EF (%)	28.8±7.4	30.2±7.7	27.0±6.6	0.012
LV GLS (%)	-8.4±3.1	-9.3±3.1	-7.2±2.7	<0.001
LV GCS (%)	-12.2±3.7	-12.8±3.9	-11.6±3.1	0.052
RIGHT VENTRICLE				
RV EDVi (ml/m ²)	81.2±30.3	74.1±26.9	92.1±32.4	0.005
RV ESVi (ml/m ²)	50.3±25.6	44.1±21.9	59.9±28.1	0.004
RV SVi (ml/m ²)	30.9±8.4	29.9±8.2	32.3±8.6	0.214
RV EF (%)	39.8±10.2	42.5±9.3	36.0±10.3	0.002
RV GLS (%)	-12.1±4.1	-13.4±3.6	-10.2±3.9	<0.001
RV GCS (%)	-12.9±4.8	-14.2±3.9	-11.3±5.3	0.003
RV GAS (%)	-22.7±6.7	-24.8±5.9	-19.8±6.7	<0.001
RV LEF (%)	9.9±4.0	11.1±3.8	8.3±3.8	<0.001
RV REF (%)	18.9±6.6	19.8±6.2	17.8±6.9	0.154
RV AEF (%)	10.9±4.1	11.7±3.7	10.0±4.5	0.049

Continuous variables are presented as means±SD, categorical variables are reported as frequencies (%). AEF: anteroposterior ejection fraction, EDVi: end-diastolic volume index, EF: ejection fraction, ESVi: end-systolic volume index, GAS: global area strain, GCS: global circumferential strain, GLS: global longitudinal strain, LEF: longitudinal ejection fraction, LV: left ventricle, REF: radial ejection fraction, RV: right ventricle, SVi: stroke volume index

patients with significant TR, FAC, RV septal longitudinal strain, and RV free wall longitudinal strain showed significantly decreased values, in contrast to TAPSE, which did not differ between the two groups. 2D RA volume index was significantly higher in patients presented with significant TR (Table 2).

We have compared patients with significant TR and patients without TR based on 3D echocardiographic data. The results are shown in Table 3. As expected, there were significant differences between patients with vs. without significant TR concerning LV and RV morphological and functional parameters. Patients with significant TR had higher LV and RV EDVi and ESVi values than patients without TR, whereas LV and RV SVi values did not differ between the two groups. In patients with significant TR, LV EF, LV GLS along with RV EF, RV GLS, GCS, and RV GAS showed significantly decreased values, in contrast to LV GCS which did not show a difference compared to patients without TR. Concerning the contraction pattern of the RV, values of RV LEF and RV AEF were significantly lower in patients with significant TR compared to those without. In contrast, RV REF did not differ among the study groups (Table 3).

Univariable correlations between 3D echocardiography-derived parameters and TR severity grade (trace, gr. I, II, III, IV) were assessed using our entire study population. LV volumes such as LV EDVi ($r=0.210$, $p=0.018$) and LV ESVi ($r=0.235$, $p=0.008$) correlated

significantly with TR severity, whereas LV SVi ($r=0.046$, $p=0.611$) did not. LV functional parameters, namely, LV EF ($r=-0.241$, $p=0.005$), LV GLS ($r=0.371$, $p<0.001$) and LV GCS ($r=0.183$, $p=0.035$) showed a weaker inverse correlation with TR severity. Concerning the right heart, RV EDVi ($r=0.409$, $p<0.001$), RV ESVi ($r=0.415$, $p<0.001$) and RV SVi ($r=0.213$, $p=0.048$) showed significant correlations with TR grade. RV EF ($r=-0.395$, $p<0.001$), RV GLS ($r=0.470$, $p<0.001$), and RV GCS ($r=0.302$, $p=0.003$) had also inverse correlations with TR severity. Regarding the different components of RV mechanics, RV LEF ($r=-0.401$, $p<0.001$), RV AEF ($r=-0.250$, $p=0.016$) and RV REF ($r=-0.214$, $p=0.039$) as well had significant inverse correlations with TR severity grade (Figure 1).

Discussion

To the best of our knowledge, our study is the first that investigated RV remodeling and contraction patterns in HFrEF patients presented with versus without significant TR using 3D echocardiography. HFrEF patients with severe TR have shown significant cardiac changes comprising a significant dilation of both the left and the right ventricle along with decreased biventricular systolic function. Concerning the RV mechanical pattern, the RV pump function's longitudinal and anteroposterior components decreased significantly in patients with



FIGURE 1. Graphical representation of the association between functional tricuspid regurgitation (TR) and right ventricular mechanics. Concerning RV mechanics, global longitudinal strain (RV GLS) showed a significant inverse correlation with TR severity

significant TR. In contrast, the radial component was maintained. Therefore, the markedly reduced RV global function in patients with significant TR was mainly attributable to the deterioration of the longitudinal and anteroposterior motion components (Figure 2).

While significant progress has been made in the management of HFrEF, the prognosis still remains particularly poor (12). Adverse right ventricular remodeling further contributes to the unfavorable outcome (13). LV systolic dysfunction significantly influences the RV function directly due to the mechanical interdependence between the two ventricles, and the effect of the LV backward failure with consequentially increasing RV pressures is also far from negligible (1). In heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), it has been previously shown that more than 50% of total deaths are attributable to right heart failure (13). Thus, the development of RV dysfunction, irrespective of heart failure etiology and also the LVEF has been identified persistently as an independent predictor of poor survival and a primary determinant of functional limitations (2). Severe secondary TR is a well-established complication of primary left-sided cardiac diseases and is classically attributed to pulmonary hypertension as a result of left-sided heart failure (14). Although secondary TR is a common finding, its influence on RV remodeling in the context of HFrEF is poorly understood. Nevertheless, in a pilot study conducted by *Topilsky et al.*, and later by Benfari and colleagues on a larger sample size, severe TR was associated with a higher mortality rate and more frequent adverse cardiac events (4, 15). The latter study also provided evidence that each increment in the grade of secondary TR is associated with gradually worse survival in HFrEF, independent of baseline clinical characteristics. These results support the theory that secondary TR is not just an innocent bystander but rather a significant condition affecting the underly-

ing cardiac disease (4). Nevertheless, the subsequent development of RV remodeling and dysfunction plays a pivotal role in the pathophysiology of secondary TR, inducing a vicious circle of increased volume overload of the RV, leading to further RV dysfunction and worsening of TR (16–18). This high prevalence of RV systolic dysfunction in patients with significant TR was further supported by a study examining a multicenter registry including 106 patients with severe TR referred for novel tricuspid transcatheter devices (TriValve registry) (19). Still, compared to its left counterpart, data are still scarce regarding RV remodeling exacerbated by TR in a heart failure patient population. This could be mainly attributable to the more complex anatomical and mechanical structure of the RV and the subsequent imaging difficulties in RV assessment using conventional echocardiographic techniques.

The emergence of advanced techniques, such as deformation imaging and 3D echocardiography, helped to overcome the limitations of conventional 2D echocardiography by offering a more accurate and detailed quantification of ventricular structure and function with good feasibility and close correlation with gold standard cardiac magnetic resonance imaging (6). While accurate detection of RV dysfunction with conventional 2D echocardiography is challenging in patients with severe TR, speckle-tracking echocardiography-derived RV free wall longitudinal strain has been proposed as a more sensitive and predictive measurement. A recent study showed that in severe secondary TR, impaired RV free wall longitudinal strain identifies higher RV dysfunction rates than TAPSE and FAC (20). Similarly, in our cohort, patients with significant TR showed markedly decreased RV FWLS and RV septal longitudinal strain; however, TAPSE was not able to capture these differences and remained similar in the two groups. On the other hand, speckle-tracking refers only to the longitudinal shortening of the RV using a single apical four-chamber cut and neglects the two other motion directions of the ventricular contraction. Thus, the use of 3D echocardiography is essential for a comprehensive assessment of RV volumes and function that goes beyond the importance of longitudinal shortening (21). Therefore, in our study, we utilized 3D evaluation of the RV, and as anticipated, patients with significant TR showed larger RV volumes. RV EF gained momentous scientific attention as it seems to have an independent, added prognostic value on top of left ventricular LV EF quantification (22). Accordingly, we assessed 3D global function and found that patients with severe TR had significantly lower RV EF along with markedly decreased RV GLS and GCS compared to those without. Interestingly, several studies have shown that global RV EF could remain preserved at the first stages in patients with severe TR and left-sided heart diseases despite the significant decline in longitudinal function (5, 23). The maintained RV plasticity could explain this at the

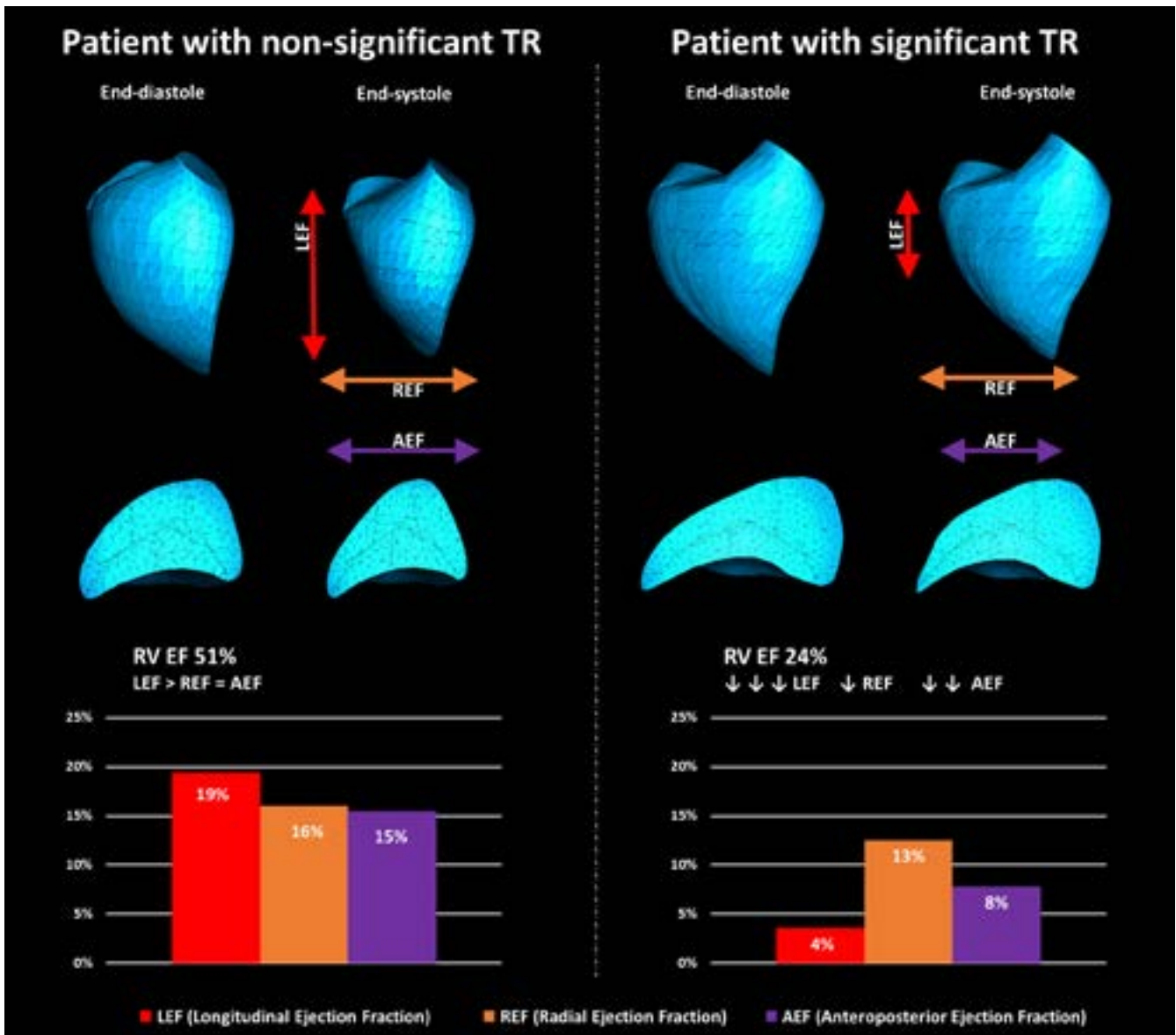


FIGURE 2. Representative cases of right ventricular (RV) mechanical adaptation in a patient with non-significant versus a patient with significant tricuspid regurgitation and heart failure with reduced ejection fraction. Three-dimensional schematic representation of the 3 major components contributing to total RV pump function: (i) longitudinal shortening along the long-axis (red) contributing to RV longitudinal ejection fraction (LEF), (ii) inward (radial) motion of the RV free wall (orange) contributing to radial ejection fraction (REF), and (iii) short-axis shortening in the anteroposterior direction (purple) contributing to anteroposterior ejection fraction (AEF). Blue surfaces represent RV end-diastolic and end-systolic volumes, respectively. In case of the patient without significant TR (left), all three components show a balanced contribution. However, in the patient with significant TR, AEF and particularly, LEF show a significant decrease, whereas REF remains maintained

compensatory stage, where the RV increases its transverse function in relation to the decreased longitudinal shortening (24). However, if the accompanying cardiac disease and overload persists, RV function inevitably transitions into a decompensated stage, where the global pump function will start to decline (25). Therefore, it is essential to characterize the other two main mechanisms that contribute to the global RV function beyond the longitudinal component, before severe RV dysfunction could manifest. In our study, we assessed RV longitudinal, radial, and anteroposterior ejection

fraction using 3D vertex-based motion decomposition (8). We found that RV LEF and RV AEF were significantly decreased in patients with significant TR, while RV REF remained similar to those who did not develop significant TR. We may suggest that in patients with significant TR the reduced global RV function was mainly attributable to the deterioration of the longitudinal and anteroposterior motion components. The markedly lower LV functional measures of patients with severe TR also underpin these findings: previous studies suggest that RV AEF may reflect the influence of LV contrac-

tion in RV function by quantifying the traction of the LV free wall to the RV insertion points (5). Moreover, the significantly elevated pulmonary arterial pressures of patients with severe TR may result in decreased longitudinal shortening (26). According to these findings, RV plasticity is characterized by a compensation provided by the radial shortening, and when this compensation is depleted that will finally result in manifest right heart failure. Furthermore, we analyzed the associations between 3D echocardiography-derived parameters and TR severity. Although LV parameters correlated with TR severity, enlarged RV volumes and decreasing functions (RV GLS and RV LEF in particular) correlated the most with TR severity, underscoring the importance of TR in the development of adverse RV remodeling.

Limitations

There are several limitations of our pilot study that have to be acknowledged. First, the case number is relatively limited, and a selection bias may apply as the study participants were identified based on the availability of 3D echocardiography. Second, to answer the main questions of our study, a longitudinal follow-up of these patients is needed to describe the dynamics of the disease course. However, our study was rather cross-sectional. Lastly, no gold standard modality is available to validate our findings considering the RV mechanical pattern.

Conclusions

With the comprehensive assessment of RV mechanics using 3D echocardiography, we have shown that HFrEF patients with severe TR had undergone adverse RV remodeling comprising a significant dilation of both the left and the right ventricles along with decreased biventricular systolic function. Furthermore, we demonstrated that these patients had significantly reduced RV global function, which was mainly attributable to the deterioration of the longitudinal and anteroposterior motion components. Further studies are warranted to identify the turning point where RV plasticity diminishes, and significant TR develops.

Declaration of interest

The authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

References

- Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, et al. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation* 2008; 117: 1436–48. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.653576>
- Padang R, Chandrashekar N, Indrabhinduwat M, et al. Aetiology and outcomes of severe right ventricular dysfunction. *Eur Heart J* 2020; 41: 1273–1282. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa037>
- Mandoli GE, Pastore MC, Benfari G, et al. New echocardiographic indices of shift to biventricular failure to optimize risk stratification of chronic heart

- failure. *Esc Heart Fail* 2022; 9: 476–485. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13722>
- Benfari G, Antoine C, Miller WL, et al. Excess Mortality Associated With Functional Tricuspid Regurgitation Complicating Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circulation* 2019; 140: 196–206. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038946>
- Surkova E, Kovacs A, Tokodi M, Lakatos BK, Merkely B, Muraru D, Ruocco A, Parati G and Badano LP. Contraction Patterns of the Right Ventricle Associated with Different Degrees of Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Circ Cardiovasc Imaging* 2021; CIRCIMAGING.121012774. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.121.012774>
- Muraru D, Spadotto V, Cecchetto A, et al. New speckle-tracking algorithm for right ventricular volume analysis from three-dimensional echocardiographic data sets: validation with cardiac magnetic resonance and comparison with the previous analysis tool. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016; 17: 1279–1289. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev309>
- Kovacs A, Lakatos B, Tokodi M and Merkely B. Right ventricular mechanical pattern in health and disease: beyond longitudinal shortening. *Heart Fail Rev* 2019; 24: 511–520. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09778-1>
- Tokodi M, Staub L, Budai A, et al. Partitioning the Right Ventricle Into 15 Segments and Decomposing Its Motion Using 3D Echocardiography-Based Models: The Updated ReVISION Method. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 622118. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.622118>
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 1–39 e14. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
- Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, et al. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017; 30: 303–371. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.01.007>
- Lakatos B, Toser Z, Tokodi M, et al. Quantification of the relative contribution of the different right ventricular wall motion components to right ventricular ejection fraction: the ReVISION method. *Cardiovasc Ultrasound* 2017; 15: 8. <https://doi.org/10.1186/s12947-017-0100-0>
- Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, et al. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy434>
- Aschauer S, Zotter-Tufaro C, Duca F, et al. Modes of death in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Int J Cardiol* 2017; 228: 422–426. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.154>
- Mutlak D, Lessick J, Khalil S, et al. Tricuspid regurgitation in acute heart failure: is there any incremental risk? *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018; 19: 993–1001. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex343>
- Topilsky Y, Inojosa JM, Benfari G, et al. Clinical presentation and outcome of tricuspid regurgitation in patients with systolic dysfunction. *Eur Heart J* 2018; 39: 3584–3592. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy434>
- Dreyfus GD, Martin RP, Chan KM, et al. Functional tricuspid regurgitation: a need to revise our understanding. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2331–6. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.04.011>
- Badano LP, Muraru D and Enriquez-Sarano M. Assessment of functional tricuspid regurgitation. *Eur Heart J* 2013; 34: 1875–85. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs474>
- Dietz MF, Prihadi EA, van der Bijl P, et al. Prognostic Implications of Right Ventricular Remodeling and Function in Patients With Significant Secondary Tricuspid Regurgitation. *Circulation* 2019; 140: 836–845. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039630>
- Taramasso M, Hahn RT, Alessandrini H, et al. The International Multicenter TriValve Registry: Which Patients Are Undergoing Transcatheter Tricuspid Repair? *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10: 1982–1990. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.08.011>
- Prihadi EA, van der Bijl P, Dietz M, Abou R, Vollema EM, Marsan NA, Delgado V and Bax JJ. Prognostic Implications of Right Ventricular Free Wall Longitudinal Strain in Patients With Significant Functional Tricuspid Regurgitation. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019; 12: e008666. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.118.008666>
- Tolvaj M, Tokodi M, Lakatos BK, et al. Added predictive value of right ventricular ejection fraction compared with conventional echocardiographic measurements in patients who underwent diverse cardiovascular procedures. *Imaging* 2021; 13: 130–137. <https://doi.org/10.1556/1647.2021.00049>
- Surkova E, Muraru D, Genovese D, et al. Relative Prognostic Importance of Left and Right Ventricular Ejection Fraction in Patients With Cardiac Diseases. *J Am Soc Echocardiogr* 2019; 32: 1407–1415 e3. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2019.06.009>
- Kresoja KP, Rommel KP, Lucke C, et al. Right Ventricular Contraction Patterns in Patients Undergoing Transcatheter Tricuspid Valve Repair for Severe Tricuspid Regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv* 2021; 14: 1551–1561. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.05.005>
- Gorter TM, Hoendermis ES, van Veldhuisen DJ, et al. Right ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 1472–1487. <https://doi.org/10.1002/ehf.630>
- Schwarz K, Singh S, Dawson D and Frenneaux MP. Right ventricular function in left ventricular disease: pathophysiology and implications. *Heart Lung Circ* 2013; 22: 507–11. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2013.03.072>
- Mostafa S. Assessment of right ventricular systolic function in heart failure with preserved, reduced and mid-range ejection fraction. *Indian Heart J* 2019; 71: 406–411. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2019.11.252>

Genetikai vizsgálatok örökletes kardiovaszkuláris betegségekben

Nagy Beáta¹, Csonka Katalin¹, Fekete Bálint András², Dohy Zsófia², Szabó Liliána², Fintha Attila¹, Matolcsy András¹, Merkely Béla^{2,3}, Vágó Hajnalka^{2,3*}, Bődör Csaba^{1,4*}

¹Semmelweis Egyetem, Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

³Semmelweis Egyetem, Sportorvostan Tanszék, Budapest

⁴Semmelweis Egyetem, HCEMM-SE Molekuláris Onkohematológia Kutatócsoport, Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

Levelezési cím: Dr. Vágó Hajnalka, e-mail: vago.hajnalka@med.semmelweis-univ.hu,
Dr. Bődör Csaba, e-mail: bodor.csaba1@med.semmelweis-univ.hu

A DNS-szekvenálási technológiákban bekövetkezett dinamikus fejlődésnek köszönhetően ismereteink számos kardiológiai betegség, így a cardiomyopathiák, az aritmiászindrómák és az aortopathiák genetikai alapjainak megértésében is jelentősen bővültek az elmúlt években. A genetikai háttér jobb megértése mellett előrelépések történtek a kezelési lehetőségek terén is, amelyek megkövetelik a pontos diagnózisalkotást és a páciensek rizikóbecslését. A genetikai vizsgálatok integrációja a diagnosztikai eljárások sorába segít a prognózis meghatározásában és a személyre szabott klinikai menedzsment kialakításában. A genetikai vizsgálat célja a betegséget okozó mutáció azonosítása, majd a fokozott rizikójú családtagok preszimptomatikus vagy prediktív tesztelése. A kardiológus kulcsszerepet tölt be azon páciensek kiválasztásában, akik profitálhatnak a genetikai vizsgálatból, amihez elengedhetetlen a genetikai vizsgálatok alapjainak ismerete. Jelen összefoglaló közleményben rövid áttekintést adunk a gyakoribb örökletes kardiovaszkuláris betegségek genetikai hátteréről, a klinikai genetika általános szabályairól, a kardiogenetikai vizsgálat gyakorlati alkalmazásáról és bemutatjuk eddigi vizsgálati eredményeinket ezen betegcsoportokban.

Kulcsszavak: örökletes kardiovaszkuláris megbetegedés, új generációs szekvenálás, kardiogenetika, klinikai genetika

Genetic testing in hereditary cardiovascular diseases

Our knowledge in cardiovascular diseases, such as cardiomyopathies, arrhythmias and aortopathies has expanded in the last few years owing to the dynamic development of DNA-sequencing methods. Besides better understanding the genetic background of these diseases, progression has been made in therapeutic arena of these diseases as well, requiring precise diagnosis and advanced patient risk stratification. Genetic testing as a diagnostic tool helps to refine the prognosis of the disease and paves the way towards a personalized patient management. The aim of genetic testing is to identify the disease-causing variants in the index patient, followed by presymptomatic or predictive testing of the relatives with increased risk for the disease. Cardiologists play a key role in selection of patients who may benefit from genetic testing, to which understanding of basics of genetic analyses is necessary. This article serves as a short overview of the genetic background of common hereditary cardiovascular diseases, general rules of clinical genetics and practical application of cardiogenetic testing. Finally, we present our initial genetic testing results in this patient group.

Keywords: hereditary cardiovascular disease, next-generation sequencing, cardiogenetics, clinical genetic

*Egyenlően járultak hozzá.

A kézirat 2022. 02. 02-án érkezett a szerkesztőségbe, 2022. 03. 10-én került elfogadásra.

Bevezetés

A humán betegségek patomechanizmusának megértésében hatalmas előrelépésnek számított az emberi genom szekvenciájának feltérképezése a kétezres évek elején (1). Néhány évvel később az új generációs szekvenálás (NGS) bevezetésével a technológia költségei drámaian csökkentek, így széles körben elérhetővé vált a kutatólaboratóriumok számára, amellyel a legtöbb betegség genetikai hátterének megismerése lehetővé vált. Azonban továbbra is számos gén biológiai jelentősége tisztázatlan, és egy betegséget okozó genetikai eltérés több fenotípus képében is megjelenhet, amely további módosító tényezők, környezeti hatások szerepére utal, befolyásolva ezzel a kiváltó genetikai eltérés expresszióját. Az új technológiáknak köszönhetően a kardiológiai betegségek területén is bővült a tudásunk, így a diagnosztikában, családszűrésben, rizikóstratifikációban is precíziós orvoslás irányú szemléletváltás történt (2). Napjainkban a genetikai vizsgálatok a kardiológiai klinikai gyakorlat részévé váltak, így a Semmelweis Egyetemen is beállításra került egy 174, kardiovaszkuláris betegségekhez kapcsolódó génből álló NGS-vizsgálat a magyar kardiológiai betegek teljes körű kivizsgálásának céljából. Az elmúlt egy évben közel 100 beteg kardiogenetikai vizsgálatát végeztük el, akik klinikai genetikai tanácsadás keretében vehették át elkészült leleteiket.

Genetikai vizsgálatok szerepe az egyes betegcsoportokban

Cardiomyopathiák

A cardiomyopathia hátterében gyakran áll patogén genetikai eltérés, beleértve a hipertrófiás cardiomyopathiát (HCM), a dilatatív cardiomyopathiát (DCM), aritmogén cardiomyopathiát (ACM), a restriktív cardiomyopathiát (RVC), és a bal kamrai non-kompakt cardiomyopathiát (LVNC, left ventricular non-compaction cardiomyopathy). A cardiomyopathia hátterében álló leggyakoribb géneket és a szívizomszövetben betöltött szerepüket az 1. táblázat tartalmazza.

Hipertrófiás cardiomyopathia

A genetikai vizsgálat fontos szerepet tölt be a HCM diagnózisában, valamint a betegek és családtagjainak kivizsgálásában és kezelésében. A HCM autoszomális domináns öröklődésű, így az utódokban 50% eséllyel jelenik meg ugyanaz a betegséget okozó genetikai variáns, mint a szülőben (3). Genetikai konzultáció és genetikai vizsgálat elvégzése ajánlott minden HCM-es fenotípusú beteg esetén, amely megerősítheti a diagnózist és lehetővé teszi a veszélyeztetett családtagok szűrését is (4). A HCM-et elsősorban a szarkomer proteinek kódoló gének mutációi okozzák, amely gének rosszul tolerálják a genetikai variabilitást. Génpanelünk tartalmazza a HCM-ben vizsgált 8 leggyakoribb szarkomer gént: *ACTC1*, *MYBPC3*, *MYH7*, *MYL2*, *MYL3*,

TNNI3, *TNNT2*, *TPM1*. A szarkomer géneken túl fontos a betegekben a *GAA* (Pompe-kór), *PRKAG2* (glikogéntárolási-betegség), *LAMP2* (Danon-betegség) és *GLA* (Fabry-kór) fenokópia géneket is analizálni, amelyek klinikailag hipertrófiás cardiomyopathia képében jelenhetnek meg. Fabry-kór esetében az α -galaktozidáz-A enzimaktivitás mérése az ismeretlen szignifikanciájú *GLA*-variánsok besorolásában is segíthet (5).

Dilatatív cardiomyopathia

A DCM-re kifejezett lókuszheterogenitás jellemző, a többi cardiomyopathiával ellentétben patogenezisében számos genetikai eltérés szerepet játszhat (6). Többek között citoskeletális (*DES*), mitokondriális (*tRNS*), szarkomerikus (*TTN*, *TNNI3*, *TNNT2*, *TPM1*, *MYBPC3*, *MYH7*, *FLNC*), dezmoszomális (*DSP*), maghártya-asszociált (*LMNA*) és RNS-kötő fehérjéket kódoló (*RBM20*) gének hozhatók összefüggésbe a DCM kialakulásával. A legismertebb közülük a *TTN*-gén, amely a legnagyobb szívben expresszálandó proteint, a titint kódolja. A titin a szarkomer kontrakcióját és jelátvitelét szabályozza. A *TTN* a szív fejlődése során alternatív splicing segítségével igazodik a fiziológiai állapothoz, amely megnehezíti a genetikai analízisét. A *TTN* missense mutációi mellett egyre nagyobb jelentőséget tulajdonítanak a trunkáló variánsoknak, amelyek megváltoztatják a titin szerkezetét, és az esetek 18-25%-ában felelősek a DCM kialakulásáért (7). Jelen tudásunk szerint trunkáló variánst hordozó egyéneknél részletes kardiológiai klinikai kivizsgálás szükséges, azonban, feltehetően az inkomplett penetrancia miatt, összefüggése a betegség prognózisával nem egyértelmű (8).

A lamin A/C-gén (*LMNA*) mutációi a második leggyakrabban azonosított eltérések DCM-ben. Az *LMNA* egy intermedier filamentum proteint kódol, amely szerepet játszik a sejtmag strukturális integritásának fenntartásában, génexpressziós szabályozásban, mechanikus érzékelésben és transzdukcióban, valamint transzportfolyamatokban. Az *LMNA*-mutációk gyakran ingerületvezetési zavarokat, kamrai aritmiákat vagy akár hirtelen szívhalált is okozhatnak, amelynek patomechanizmusa ma is aktívan kutatott terület. Az *LMNA*-mutáció típusa befolyásolhatja a cardiomyopathia prognózisát és terápiáját is, mivel a non-missense (indel/trunkáló, splicing régiót érintő) *LMNA*-variánsok magasabb aritmia-ritikával járhatnak, mint a missense mutációk (9). Az American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/Heart Rhythm Society (HRS) 2017-es ajánlása szerint azon Lamin A/C-mutáció okozta cardiomyopathiában szenvedő betegek esetében, akik legalább két rizikófaktort (nem tartós kamrai tachycardia, LVEF <45%, non-missense mutáció, férfinem) bírnak, a hirtelen szívhalál megelőzése céljából primer prevencióként implantálható kardioverter-defibrillátor (ICD) beültetése ajánlott (IIa osztály, B-evidenciaszint) (10). Az Európai Kardiológusok Társasága 2020-ban megjelent Sportkardiológiai ajánlása alapján is az *LMNA/C*-mutációval

1. TÁBLÁZAT. Cardiomyopathiákban szerepet játszó gének

Betegség	Gén(ek)	Fehérje	Érintett szövet vagy útvonal
Hipertrófiás cardiomyopathia	<i>MYH7, MYBPC3, TNNT2, TNNC1, TNNI3, TPM1, MYL2, MYL3, ACTC1, ACTN2, CSRP3</i>	Myosin heavy chain 7, myosin-binding protein C, troponin T2, troponin C1, troponin I3, tropomyosin 1, myosin light chain 2, myosin light chain 3, actin alpha cardiac muscle 1, actinin alpha 2, cysteine and glycine rich protein 3	szarkomerszerkezet és -funkció
	<i>PLN</i>	phospholamban	kalcium-homeosztázis
	<i>TTR</i>	transthyretin	retinol- és tiroxintranszport
	<i>PRKAG2</i>	protein kinase AMP-activated non-catalytic subunit gamma 2	ATP szabályozás
	<i>LAMP2, GLA</i>	lysosomal-associated membrane protein 2, galactosidase alpha	lizoszómális fehérjék
Dilatatív cardiomyopathia	<i>TTN, MYH7, TNNT2, TNNC1, TNNI3, TPM1</i>	Titin, myosin heavy chain 7, troponin T2, troponin C1, troponin I3, tropomyosin 1	szarkomerszerkezet és -funkció
	<i>LMNA</i>	lamin A/C	maghártya, mechanikus érzékelés és transzdukcióban, transzportfolyamatok
	<i>BAG3</i>	BAG cochaperone 3	antiapoptotikus fehérje
	<i>RBM20</i>	RNA-binding motif protein 20	splicing szabályozás
	<i>PLN</i>	phospholamban	kalciumhomeosztázis
	<i>SCN5A</i>	sodium voltage-gated channel alpha subunit 5	nátrium-ioncsatorna
	<i>DES, DSC2, DSG2, DSP, JUP, PKP2</i>	Desmin, desmocollin 2, desmoglein 2, desmoplakin, juncionális plakoglobin, plakophilin 2	intermediér filamentum, dezmoszómális fehérje
Aritmogén cardiomyopathia	<i>LMNA</i>	lamin A/C	maghártya, mechanikus érzékelés és transzdukció, transzportfolyamatok
	<i>PLN, RYR2</i>	phospholamban, ryanodine receptor 2	kalciumhomeosztázis
	<i>SCN5A</i>	sodium voltage-gated channel alpha subunit 5	nátrium-ioncsatorna
	<i>TMEM43</i>	transmembrane protein 43	maghártya-asszociált fehérje
	<i>TTN</i>	titin	szarkomerszerkezet és -funkció
Bal kamrai nonkompakt cardiomyopathia	A beteg fenotípusának megfelelő cardiomyopathiagének		
Restriktív cardiomyopathia	HCM és DCM gének		

Otto C . M. és mtsai, Heart 2020 alapján

rendelkező sportolók szigorúbb megítélése szükséges, náluk a nagy intenzitású sporttevékenység nem ajánlott függetlenül a klinikai panaszok, illetve bal kamrai ejekciós frakciótól (11). Az *LMNA*-asszociált DCM forrongó terület gyógyszerkezelés szempontjából is. Ezen mutációt hordozó betegekben az mTOR útvonal és a MAPK-jelátvitel aktiválódását figyelték meg, amelyek esetleges terápiás célponttá válhatnak a jövőben (9).

Aritmogén cardiomyopathia

Az aritmogén jobb kamrai cardiomyopathia (ARVC) genetikai és fenotípusbeli átfedést mutat az aritmogén bal kamrai cardiomyopathiával, illetve sok esetben kétkamrás érintettség van jelen, ezért manapság összefoglaló

néven aritmogén cardiomyopathiaként (ACM) emlegetik ezt az entitást. Az ACM-et kezdetben a dezmoszóma betegségének tartották, mivel az ACM-esetek több mint felében a *DSC2, DSG2, DSP, PKP2, JUP* dezmoszómális fehérjéket kódoló gének mutációi azonosíthatóak (1. táblázat) (12). A genetikai elemzést nehezítheti a digénes vagy poligénes öröklődés és összetett („compound”) heterozigótáság, ami emellett változó expresszivitással vagy csökkent penetranciával társulhat. Nagy intenzitású sporttevékenység az ACM-es betegeknek egyértelműen a betegség progresszióját eredményezi, így a jobbkamra-tágulat kifejezettebbé válását, és a malignus kamrai ritmuszavarok gyakoribb előfordulását. Emiatt az ESC Sportkardiológiai ajánlása alapján az in-

tenzív sporttevékenység végzése nem javasolt ezen betegeknek, beleértve a fenotípus negatív, de genetikailag igazolt dezmoszómális génvariánst (11). A strukturális átrendeződés mértéke kulcsfontosságú a kamrai aritmiák keletkezésében. A dezmoszómális gének mutációi nem specifikusak ACM-re, ezen patogén variánsait DCM-es betegek vizsgálata során is leírták (13). Multigénes panelekkel végzett elemzések során fény derült további, nem dezmoszómális gének (*LMNA*, *RBM20*, *FLNC*) szerepére is az ACM patogenezisében.

Restriktív cardiomyopathia

Az RCM ritka cardiomyopathia, amely lehet örökletes vagy szerzett, de szisztémás betegség részeként is megjelenhet. Az idiopátiás RCM-esetek több mint 60%-ában található patogén vagy valószínűleg patogén mutáció, többek között a *MYH7*, *DES*, *FLNC*, *MYBPC3*, *LMNA* génekben, amely alapján ezen betegcsoportban genetikai vizsgálat elvégzése indokolt (14). A szívamioidózis különböző típusait fontos elkülöníteni az egyéb RCM-formáktól a betegség progresszív lefolyása és a különböző kezelési stratégiák miatt. Az elmúlt évek kutatásainak eredményeként jelentős fejlődésnek lehetünk szemtanúi az örökletes transztiretin amiloidózis célzott terápiáját illetően, amely ösztönzően hat a genetikai vizsgálatokra is (15). Az RCM hátterében ritkán állhat hemokromatózis is, amely a szérumvas, ferritin és transferrin szaturációjának mérésével könnyen diagnosztizálható. A hemokromatózis leggyakoribb formájában a HFE-gén homozigóta mutációi igazolhatók, fontos megjegyezni azonban, hogy a kaukázusi populáció 6%-a heterozigóta és 0,4%-a homozigóta a HFE mutációira nézve, amelyek nem feltétlenül jelentenek fokozott rizikót a megbetegedésre (16).

Bal kamrai nonkompakt cardiomyopathia

Az LVNC három anatómiai eltérésből tevődik össze: kifejezett bal kamrai trabekuláltság, vékony kompaktizomzat, és mély intertrabekuláris recesszusok. Non-kompaktáció megfigyelhető egészséges egyéneknél, sportolóknál, terhes nőknél vagy szisztémás betegségekhez társulva is, ezért az LVNC-cardiomyopathia diagnózisa megfelelő körültekintéssel állítható csak fel, jó balkamra-funkció, negatív személyes és családi anamnézis mellett inkább morfológiai leírásként alkalmazandó. Mivel LVNC előfordulhat DCM, HCM, RCM, ACM fenotípusokkal együtt, ezért a genetikai vizsgálat során talált variánsok inkább a háttérben álló cardiomyopathia genetikai okaként értelmezhetők, és nem a non-kompaktációt kiváltó mutációként (17). Klinikai családszűrés elvégzése javasolt annak feltérképezésére, hogy a non-kompakt jellemvonás örökletes vagy sporadikus. A jelenlegi ajánlások szerint genetikai vizsgálat ajánlott cardiomyopathia és LVNC együttes előfordulása, LVNC-vel társuló szindrómák, vagy véletlenül felfedezett LVNC esetén (18). Jelenleg nem ismert LVNC-vel egyértelműen összefüggésbe hozható genetikai eltérés,

ezért rutinszerűen a cardiomyopathiára jellemző gének vizsgálata javasolt (19). Tünetmentes, egyébként normál szívfunkciójú egyénben azonosított LVNC-fenotípus esetén genetikai analízis nem szükséges.

Vaszkuláris megbetegedések/aortopathiák

Az ereket leggyakrabban érintő betegség az ateroszklerózis, amelynek genetikai háttere komplex, patogenezisében több száz vagy ezer egy nukleotid polimorfizmus (single nucleotide polymorphism, SNP) játszhat szerepet, amelyek egyenként kis hatással bírnak a betegség kialakulására. Azonban léteznek olyan érbetegségek is, amelyek létrejöttéhez egyetlen gén eltérése elegendő, ezek jellemzően Mendeli-öröklésmentet mutatnak. A mellkasi aortaaneurizmával járó betegségek a leggyakoribbak a monogénes, artériadilatációt okozó kórképek közül. Közel 30%-ukhoz köthető patogén genetikai eltérés, döntően a simaizomsejt-funkcióban szerepet játszó proteinek, extracelluláris mátrix integritását fenntartó fehérjéket kódoló génekben és a TGF- β jelátviteli útvonalban. A *Marfan*- (*MFS*), *Loeys–Dietz*- (*LDS*) és vaszkuláris *Ehlers–Danlos*- (*vEDS*) szindrómák tünetei átfedőek lehetnek, így gyakran genetikai vizsgálat szükséges a végleges diagnózis felállításához. Nem szindromatikus esetekben általában hiányoznak a non-kardiovaszkuláris eltérések, ezért nincsenek nyilvánvaló fizikai jellegzetességeik, így a genotípus meghatározása segíthet a pontos diagnózis felállításában és a betegség prognózisának megállapításában is. Szinte minden LDS vagy vEDS esetén található patogén vagy valószínűleg patogén variáns a társuló génekben (20, 21). Ismertek specifikus genotípus-fenotípus összefüggések is egyes betegségekben, amelyek irányíthatják a gyógyszeres vagy sebészi kezelést, javítva ezzel a betegség kimenetelét. A vEDS kialakulásáért felelős *COL3A1*-génben kialakuló glicinsubsztitúció, inframe inzerció vagy delécio kevésbé súlyos fenotípussal társul, mint a haploinsufficienciához vezető nullallélok létrejötte (22). Az *MFS*-es betegekben a ciszteinmaradványokat érintő *FBN1*-variánsok esetén nagyobb valószínűséggel alakul ki aortadilatáció és szemészeti manifesztáció, míg a trunkáló vagy splicing *FBN1*-variánst hordozó betegekben gyakrabban alakul ki aortadisszekció és nagyobb valószínűséggel szorulnak műtétre. Az *FBN1*-gén 24-32-es exonjainak mutációi esetén a betegség már fiatalabb korban manifesztálódik, és súlyos aortakomplikációkkal társul (23). A Clinical Genome Resource (ClinGen) ajánlása szerint 9 gén társítható egyértelműen örökletes mellkasi aortaaneurizmával és disszekcióval járó betegségekhez: *ACTA2*, *COL3A1*, *FBN1*, *MYH11*, *MYLK*, *SMAD3*, *TGF- β 2*, *TGF- β 1*, és *TGF- β 2* (24).

Aritmiák

A hosszú QT-szindróma (Long QT syndrome, LQTS) és a *Brugada-szindróma* (BrS) potenciálisan letális kimenetelű kamrai ritmuszavarokkal járó betegségek, ezért az

elmúlt években intenzív kutatások folytak a diagnosztikájuk és kezelési lehetőségeik javítása érdekében.

A veleszületett LQTS a szoros genotípus-fenotípus összefüggéseknek köszönhetően egyike azon kevés monogénes kardiovaszkuláris betegségnek, amelyben a genetikai eltérés diagnosztikai szereppel bír, meghatározza a prognózist és befolyásolhatja a terápiás döntést is. Az American College of Cardiology (ACC)/ American Heart Association (AHA) és a European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS) szerint I. osztályú ajánlás genetikai tanácsadást és genetikai vizsgálatot végezni a következő esetekben:

1. erős klinikai gyanú esetén (Schwartz-score $\geq 3,5$);
2. tünetmentes, negatív családi anamnézisű esetekben, ha a sorozat EKG-n idiopátiás QT_c-megnyúlás látható; és
3. rokonok kaszkád szűrése esetén, ha az index páciensnél patogén/valószínűleg patogén mutációt azonosítottak.

Klinikailag hosszú QT-szindróma gyanús betegek 80%-ában található mutáció a 3 kanonikus, LQTS-ra hajlamosító génben (*KCNQ1/LQT1*, *KCNH2/LQT2* és *SCN5A/LQTS3*) (25, 26). A genotípus-fenotípus összefüggések szerint LQTS1-ben az emocionális stressz és fizikai aktivitás, míg LQTS2-ben a hirtelen zaj, hypokalaemia és szülés utáni időszak lehet triggere a kardiális eseményeknek, LQTS3-ban pedig alvás vagy pihenés közben alakul ki aritmia. A génspecifikus triggererek kerülése LQTS-betegek esetében fontos szereppel bírhat (27).

A LQTS-sel ellentétben a genetikai vizsgálat szerepe a *Brugada-szindrómás* betegek diagnózisában és klinikai vezetésében napjainkban még jóval kisebb. A BrS hátterében mintegy 20-30%-ban azonosítható a *SCN5A* patogén vagy valószínűleg patogén funkcióvesztő mutációja. A *SCN5A* (nátrium-ioncsatornát kódoló gén) az egyetlen hajlamosító gén, amely a ClinGen osztályozás szerint egyértelműen összefüggésbe hozható a BrS-sel (28). A fennmaradó esetekben „minor” hajlamosító gének (*CACNA1C*, *CACNA2D1*, *CACNB2*, *PKP2*, *SCN1B*, *SCN2B*, *SCN3B*) játszhatnak szerepet, amelyek befolyásolják a nátriumáramlást. Úgy tűnik, a BrS-komplex folyamatok eredménye, amelyben közrejátszik a csökkent depolarizációs tartalékkal járó genetikai hajlam, a kor (29), a férfinem (29), a láz (30), és egyes gyógyszerek is. A BrS patogenezisében feltehetően a genetikai eltérés miatt kialakult nátriumhomeosztázis-zavar játszik kulcsszerepet, amely fokozott miocitanekrózishoz, gyulladásához és fibrózishoz vezethet a jobb kamrai kiáramlási traktusban (RVOT) szubepikardiálisan. Ezen területen megszakad az ingerület haladásának folytonossága, amely megteremti az alapját a malignus kamrai ritmuszavarok kialakulásának (31). Az AHA/ACC (32), ESC (33), HRS/EHRA (34) ajánlások alapján a *SCN5A*-gén specifikus vizsgálata javasolt a klinikailag gyanús páciensben, az esetlegesen érintett elsőfokú rokonok felderítésének céljából.

Már 20 éve annak, hogy leírták az első génmutációt

katekolaminerg polimorf ventrikuláris tachycardiában (CPVT) (35). A genetikai vizsgálat alapvető szerepet tölt be a betegség diagnosztikájában, a jelenlegi ajánlások szerint a *RYR2*- vagy *CASQ2*-gének patogén variánsai még klinikai fenotípus hiányában is elegendőek a CPVT diagnózisának felállításához (33). A *RYR2* (ryanodinreceptor-2) a szarkoplazmás retikulum Ca²⁺-csatornáját kódolja, amelynek elégtelen működése mutációtól függően különböző mechanizmusokon keresztül, kórosan megnövekedett intracelluláris Ca²⁺-koncentrációhoz és potenciálisan életveszélyes kamrai ritmuszavarokhoz vezethet. Az autoszomális domináns öröklődésű CPVT-ben azonosított *RYR2*-variánsok után a CPVT recesszív formájában (CPVT-2) a *CASQ2*-homozigóta mutációinak szerepét is leírták (36). A *CASQ2* a kardiális kalszekvesztrint kódolja, amely a *RYR2* makromolekula komplex része, és gátolja a *RYR2* nyitását alacsony intraszarkoplazmatikus Ca²⁺-koncentráció esetén (37). Atípusos CPVT-csoportba sorolhatók azon betegek, akik fenotípusa átfedést mutat a QT-megnyúlással járó eltérésekkel és a katekolamin-mediált kamrai tachycardiákkal. Ezen csoportba tartozó betegeknél a *CALM1*, *CALM2*, *CALM3* kalmodulint kódoló gének, *TRDN* kardiális triadint kódoló gén, *TECRL* transzenoill-CoA redukáz-szerű fehérjét kódoló gének mutációi játszhatnak szerepet. A *RYR2* funkcióvesztő mutációi is ebbe a csoportba sorolhatók. Ezen specifikus genetikai eltérések felfedezése új, célzott, génterápia alapú kezelési perspektívát nyitott CPVT-ben, amely aktívan kutatott terület napjainkban (38).

Kinek javasolt kardiogenetikai vizsgálat?

Kardiogenetikai kivizsgálást az érintett család azon tagjában érdemes kezdeni, akiben a legnagyobb valószínűséggel megtalálható a kóros variáns. Ez általában a súlyosabb tünetekkel jelentkező vagy a fiatalabb életkorban tünetessé váló egyént jelenti (ún. indexpáciens). Örökletes kardiovaszkuláris betegség gyanúját keltő tüneteket a 2. táblázatban foglaltuk össze. Ha az indexeset autopszia során kerül felfedezésre, posztmortem szövet analízise ajánlott („molekuláris autopszia”). Amennyiben genetikai vizsgálattal olyan valószínűleg patogén/patogén variáns mutatható ki, amely illeszkedik a klinikai jellemzőkhöz, a többi családtag klinikai és genetikai vizsgálata is javasolt. Ha a szülők negatívak az adott variánsra nézve, valószínűleg *de novo* mutáció alakult ki az indexpáciensben.

Autoszomális domináns öröklődésű cardiomyopathia esetén a páciens utódai 50% eséllyel öröklik a patogén allélt. A genotípus pozitív családtagoknak rendszeres klinikai kontroll javasolt, az adott variánsra negatív testvér vagy gyermek azonban mentesül a további vizsgálatok alól, bennük nem emelkedett a rizikó az adott betegség kialakulására, és tovább sem adhatják utódjaiknak a betegséget.

2. TÁBLÁZAT. Öröklődő kardiovaszkuláris betegségre utaló klinikai jellemzők

Hirtelen szívhalál
Pozitív családi anamnézis
Fiatalon megjelenő klinikai tünetek
Képkötő vizsgálattal felfedezett strukturális eltérés
Aritmiaszindrómára utaló kóros EKG-eltérés
Terhelés alatti ájulás
Arteria carotis disszekció
Mellkasi aortaaneurizma vagy -disszekció
Szupravulváris aortasztenózis, bicuspidalis aortabillentyű
Veseületett szívfejlődési rendellenességhez társuló disz-morfias arc
Veseületett szívfejlődési rendellenességhez társuló egyéb anomáliák
Szívbetegség fejlődésbeli elmaradással vagy értelmi fogyaté-kossággal

Mi várható a kardiogenetikai vizsgálatról?

A genetikai eredmények jelentősége egyre nő a kardiológiában, és mára a betegek és családtagjaik széles körű kivizsgálásának részét képezi. A specifikus patogén variáns segíthet a diagnózis felállításában és a prognózis meghatározásában, ismerete befolyásolhatja a beteg vezetését, beleértve a kontrollok gyakoriságát, a megfelelő gyógyszeres kezelést (például enzimpótlás Fabry-kórban), eszközös terápiát (implantálható kardioverter-defibrillátor, ICD), fizikai aktivitást, aortaműtétet vagy szívtranszplantációt. Fabry-kór kivül a genotípus egyéb területeken is hatással lehet a terápiás döntésre. Cardiomyopathiában az *LMNA*, *FLNC*, *DSP*-gének egyes variánsai súlyosabb aritmia-akkal társulnak, emiatt ezen esetekben korábbi antiaritmias kezelés szükséges (32, 39, 40). A fent említett okok mellett a kardiogenetikai vizsgálat egyik legfontosabb célja, hogy akár tünetmentes állapotban felfedje az adott betegségre magas rizikóval bíró családtagokat, és emiatt költséghatékonyabb vizsgálat, mint önállóan a klinikai szűrés (41). Fiatal betegek esetében családtervezés szempontjából is kiemelt jelentőségű a gyermek genetikai rizikójának meghatározása.

Az új generációs szekvenálás (NGS) szerepe az örökletes kardiovaszkuláris megbetegedésekben (rövid technológiai összefoglalás)

Az új generációs szekvenálás (Next Generation Sequencing, NGS) lehetővé teszi bármely kardiovaszkuláris fenotípushoz kapcsolódó gének egyidejű tesztelését, így napjainkra a multigénes molekuláris genetikai vizsgálatok a gyakorlatban is irányadó módszerré váltak a szív- és érrendszeri betegségek gyógyászatában (42). Az NGS sikeresnek bizonyult az új, kóroki mutációk

azonosításában és a Mendeli-betegségek diagnosztikájában, amelyek akár egyetlen gén egyetlen variánsára vezethetők vissza. Ez a technológia lehetőséget biztosít több gén párhuzamos elemzésére is anélkül, hogy ismernénk az egyes betegségek hátterében álló biológiai mechanizmusokat, ezzel hozzájárulva ismereteink bővítéséhez a komplex betegségek patológiájával kapcsolatban. Továbbá, az NGS hasznos módszer lehet a ritka variánsok azonosítására kisebb családokban is, így lehetőség van az egyénre szabott és informatív tanácsadásra a családtagok számára (43).

Az NGS kifejezés több szekvenálási technológia leírására használatos, amelyek lehetővé teszik több DNS- és RNS-molekula egyidejű szekvenálását. A technikai részletekben mutatkozó különbségek ellenére valamennyi NGS-technológia közös tulajdonságokkal rendelkezik. Például, mindegyiknek szüksége van könyvtár-előkészítési, szekvenálási, képkötési és adatelemzési folyamatokra. Az NGS technikai részleteit korábbi cikkek részletesen tárgyalják (43–45), így cikkünkben csak rövid áttekintést nyújtunk a szekvenálási munkafolyamat lépéseiről.

Az NGS-rendszer közös lépései a genomi DNS véletlen-szerű fragmentálása, majd pedig a könyvtárkészítés, ami lehetővé teszi a nagyszámú gén párhuzamos szekvenálását. Az egyes könyvtárfragmenseket vagy klonálisan amplifikálják emulziós PCR-rel (Roche and Life Technologies) vagy szilárd felületi híd-amplifikációval (Illumina) végzik el, illetve a harmadik generációs (PacBio és MinION) módszert használva egyetlen DNS-molekulát szekvenálnak anélkül, hogy amplifikációra lenne szükség. A minták szekvenálása egy a könyvtár adapterekre komplementer oligonukleotidokkal borított üveglemezen („flow cell”-en) történik fluoreszcens, lumineszcens vagy protonjeleket létrehozva, amelyek detektálható képeket generálnak vagy a pH-detektorok érzékelik azokat. Végül, a kapott jeleket szekvenciárészletekké („read”) alakítják és speciális bioinformatikai analízis segítségével a referenciaszekvenciához illesztik, amit a variánsok azonosítása és annotálása követ (43).

Az NGS-technológiát a fentebb ismertetett kardiovaszkuláris kórképek genetikai profiljának meghatározására a szegedi kardiogenetika munkacsoport alkalmazta először hazánkban. A kutatócsoport két évtizedes munkájának köszönhetően többek közt a HCM (46, 47), DCM (48), hosszú-QT-szindróma (49, 50) betegségekben is történtek új felfedezések.

Az eredmények interpretálása (kategóriák: patogén, valószínűleg patogén, ismeretlen jelentőségű variáns, valószínűleg benignus, benignus)

Napjainkban a genetikai tesztek végző laboratóriumok kiemelt törekvése, hogy az azonosított variánsok interpretációját minél összehangoltabban végezzék el.

3. TÁBLÁZAT. A genetikai variánsok felosztása és definícióik

Kategória	Definíció
Patogén variáns	A szakirodalom korábbi beszámolóit és az adatbázisokban szereplő információk alapján a talált genetikai eltérés a páciens egyes vagy összes klinikai tüneteinek (a páciens fenotípusának) elismert oka.
Valószínűleg patogén variáns	Új, korábban nem publikált variáns, de a génben való helyzete és a kódolt fehérje működésére szoftver alapú (in silico) prediktált hatás alapján valószínűleg a páciens tüneteinek egy részének vagy egészének az oka.
Ismeretlen jelentőségű variáns, VUS	A jelenlegi klinikai megfigyelések alapján nem állapítható meg, hogy ez a variáns kóros vagy benignus. Előfordulhat, hogy egy VUS-ról korábban már beszámoltak tudományos publikációkban, de a betegséggel összefüggő bizonyítékok ellentmondásosak lehetnek. Egyes VUS-ok új variánsok is lehetnek, amelyeknek a fehérje működésére gyakorolt hatása még nem ismert vagy nem teljesen tisztázott.
Valószínűleg benignus variáns	Új variáns, de a génben való helyzete és a fehérje működésére prediktált hatás (vagy hatás hiánya) alapján valószínűleg jóindulatú, és nem felelős a beteg fenotípusáért.
Benignus variáns	A szakirodalom korábbi beszámolóit és az adatbázisokban található információk alapján ezt a variánst benignus (nem káros), semleges vagy tolerálható variánsként ismerik el, és nem felelős a beteg fenotípusáért.

Az American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) és az Association of Molecular Pathology (AMP) által, 2015-ben közölt irányelvek biztosítják a genetikai leletek, laboratóriumok közötti egységességet és szabványosságát (51).

Jelenleg a variánsokat az ACMG/AMP javaslata alapján 5 fő kategóriába sorolják: patogén („pathogenic”), valószínűleg patogén („likely pathogenic”), ismeretlen jelentőségű („uncertain significance”), valószínűleg benignus („likely benign”), benignus („benign”) (52, 51). Ezen kategóriák definícióját a 3. táblázatban foglaltuk össze.

A klinikumban a variánsok kétféleképpen értelmezhetőek (1. ábra). A patogén és a valószínűleg patogén variánsok pozitív eredménynek tekinthetőek; vagyis a variánsok a betegség okai közé sorolhatóak, illetve a benignus és a valószínűleg benignus variánsok negatív eredménynek tekintendők. A patogén és valószínűleg patogén variánsok megerősítik a gyanús betegségek diagnózisát, vagy indokolhatják a klinikai kezelés

megváltoztatását. Mindemellett egy patogén vagy valószínűleg patogén osztályozású variáns azonosítása a családtagok genetikai vizsgálatának elvégzését is indokolja (53).

Az ismeretlen jelentőségű variánsok kihívást jelenthetnek a genetikai tesztek eredményeinek értelmezésében, mivel azokat nem tekintik végérvényesen patogénnek, sem pedig végérvényesen benignusnak. Bizonyos esetekben jobb vagy rosszabb prognózisra utalhatnak, azonban egy VUS lehetséges klinikai hatásai ismeretlenek, így a jelenléte nem befolyásolhatja a klinikai döntéshozatalt és nem indokolja közvetlenül a családtagok prediktív célú tesztelését. Fontos megjegyezni, hogy a tesztlaboratóriumok, a konzorciumok (pl.: ClinGen [Clinical Genome Resource, <https://clinicalgenome.org>]) és a szakértői testületek periodikus frissítéseket hajtanak végre a variánsok újraosztályozására és esetleges átminősítésére, amint további adatok állnak rendelkezésre. Következésképpen az adatbázisok bővülése eredményezheti egy VUS átminősítését patogén vagy valószínű-

Legfontosabb bizonyítékok a patogenitás tekintetében:

- Erős genotípus-fenotípus asszociáció
- Alacsony populációs gyakoriság
- Azonos fenotípusú betegeknél azonosított variáns
- Funkcióvesztést okozó variáns
- Szegregáció érintett rokonokban, *de novo* előfordulás, funkcionális vizsgálatok



1. ÁBRA. A variánsok osztályozása patogenitási spektrum mentén (Semsarian és munkatársai JACC, 2021 alapján)

leg patogén variánssá (ezzel a genetikai teszt eredményét pozitívrá változtatva), illetve benignus/valószínűleg benignus variánssá történő kategorizálását (53).

Érdemes említést tenni egy esetleges 6. kategóriáról; a másodlagos klinikai relevanciával rendelkező variánsokról. A másodlagos találatok olyan genetikai teszt-eredmények, amelyek nem kapcsolódnak szorosan, azonban relevánsak a vizsgálatot indokló betegséghez/fenotípushoz, és ismertén betegséget okozó variánsok. E másodlagos találatok jelentésének célja az egészségügyi előnyök biztosítása, egyes betegségek megelőzése vagy előnyösebb kezelése. Az ACMG szerint a teljes exom- és genomszekvenálást végző laboratóriumoknak javasolt bizonyos másodlagos találatokat is riportálni. A 2021-ben frissített ajánlás 73 ilyen gént tartalmaz, amelyek közül 33 kardiovaszkuláris betegséghez kapcsolt gén (54).

A variánsok osztályozása magas szintű szakértelmet igényel és ideális esetben multidiszciplináris megbeszélés keretein belül hajtják végre. A molekuláris genetikai lelet tartalmazza az azonosított kóroki és VUS-génvariánsok listáját, ami magában foglalja a génnevet, az adott variáns azonosításához elengedhetetlen szekvenciaváltozást, annak típusát, az aminosavcserét, a genomi elhelyezkedést, a zigozitást, a variánshoz kapcsolódó betegségeket és a variáns osztályozását klinikai relevancia alapján. Emellett az interpretációban szerepelnek szakirodalmi hivatkozások is, mint például a variánsképződő fehérjére gyakorolt vagy várható hatását vizsgáló *in silico*, funkcionális és klinikai tanulmányok, amelyek alátámasztják a variánsok klinikai relevanciáját, és egyben osztályozását (55).

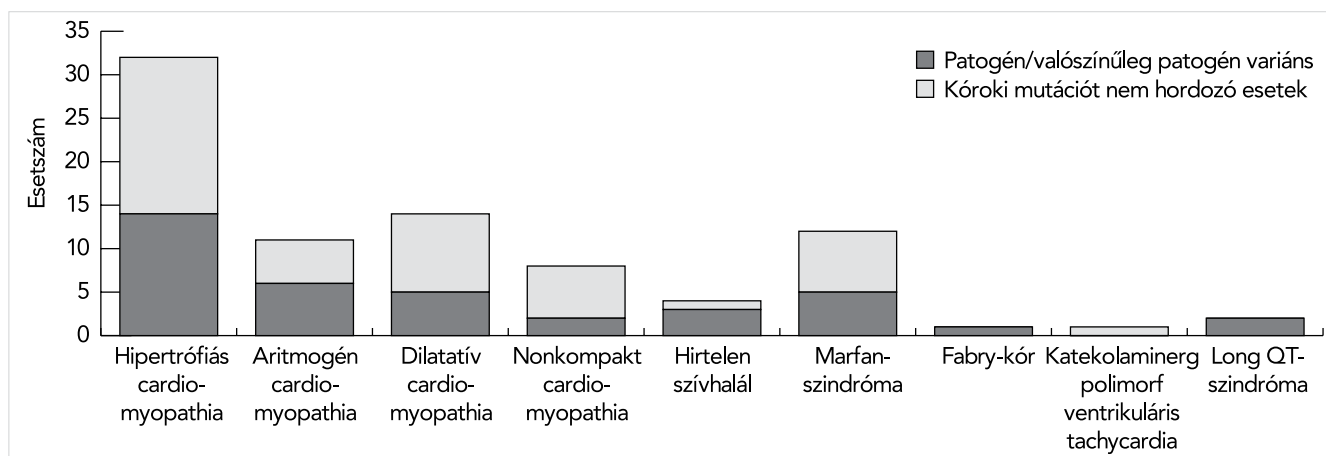
Saját tapasztalatok: Komplex kardiogenetikai diagnosztika a Semmelweis Egyetemen

2020-ban került beállításra a Semmelweis Egyetemen egy komplex kardiogenetikai szolgáltatás, amelyek

4. TÁBLÁZAT. A TruSight Cardio Sequencing Kit által lefedett betegségek

Szív- és érrendszeri betegségek	Vonatkozó gének száma
Dilatatív cardiomyopathia (DCM)	59
Hipertrofiás cardiomyopathia (HCM)	47
Familiáris pitvarfibrilláció	21
Familiáris aortaaneurizma (FAA)	16
Strukturális szívrendellenességek	15
Hosszú QT-szindróma (LQTS)	15
Brugada-szindróma (BrS)	13
Noonan-szindróma (NS)	11
Aritmogén cardiomyopathia (ACM)	11
Nonkompakt cardiomyopathia	10
Restriktív cardiomyopathia (RCM)	9
Familiáris hypercholesterinaemia (FH)	7
Katekolaminerg polimorf ventrikuláris tachycardia (CPVT)	6
Loeys–Dietz-szindróma (LDS)	4
Rövid QT-szindróma (SQTS)	4
Aortabillentyű-betegség (AVD)	3
Marfan-szindróma (MFS)	3

folyamatában az ACMG ajánlása szerint kardiológus, klinikai genetikus, molekuláris biológus, bioinformatikus és patológus is részt vesz (51). Minden vizsgálat előtt klinikai genetikai tanácsadás történik, amelynek során a beteg megismeri a genetikai vizsgálat jelentőségét és lehetséges kimenetelét. A molekuláris analízist NGS segítségével végezzük. Az alkalmazott eljárás (TruSight Cardio Sequencing Kit) 174, korábban örökletes kardiovaszkuláris betegségekkel kapcsolatba hozott gén vizsgálatára alkalmas (4. táblázat). Magába foglalja a kardiológiai betegségek területén részletesen jellemzett, szorosan kapcsolt és ezen betegségekhez asszociált (kimutatták, azonban nem



2. ÁBRA. Patogén/valószínűleg patogén variánsok aránya az általunk vizsgált betegcsoportokban

tisztázott a szerepük a szívbetegségek kialakulásában) géneket is (56).

A kapott genetikai eredményt szükséges a klinikai tünetekkel, képalkotó vizsgálatokkal és családi anamnézissel korreláltatni, hogy a molekuláris genetikai lelet a valóban releváns variánsokat tartalmazza. Eddig 102 beteg vizsgálatát végeztük el, amelyek 39%-ában azonosítottunk patogén vagy valószínűleg patogén mutációt. Eredményeink főbb betegcsoportok szerinti bontásban a 2. ábrán láthatóak.

Következtetések

A genetikai tesztelés már elérhető a különböző kardiovaszkuláris megbetegedések vizsgálatára is. Gyakran klinikai és/vagy képalkotó vizsgálatok során megállapított fenotípusos eltérések vagy pozitív családi anamnézis hívja fel a figyelmet genetikai eredetű cardiomyopathiára, aortopathiára vagy aritmiára. A genetikai eredmény és a klinikai diagnózis együttes értékelésével biztosítható a beteg számára a pontos diagnózis, a megfelelő időben alkalmazott optimális kezelés, vagy az ideális életmódbeli és sportolási javaslat.

Támogatás

Innovációs és Technológiai Minisztérium Tématerületi Kiválósági Programja (2020-4.1.1.-TKP2020, TKP2021-NKTA-46, TKP2021-EGA-24, TKP2021-NVA-15), NVKP_16-1-2016-0017 és K20-135076 számú projekt a Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Alapból biztosított támogatással, az Európai Unió H2020-739593 programja, valamint az Elixir Hungary hálózat.

Irodalom

- Venter JC, et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001; 291(5507): 1304–51. <https://doi.org/10.1126/science.1058040>
- Mogensen J, et al. The current role of next-generation DNA sequencing in routine care of patients with hereditary cardiovascular conditions: a viewpoint paper of the European Society of Cardiology working group on myocardial and pericardial diseases and members of the European Society of Human Genetics. *Eur Heart J* 2015; 36(22): 1367–70. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv122>
- Maron BJ, Maron MS, Semsarian. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years: clinical perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(8): 705–15. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.02.068>
- Ommen SR, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76(25): e159–e240. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.045>
- Csanyi B, et al. Identification of a Novel GLA Gene Mutation, Ile239Met, in Fabry Disease With a Predominant Cardiac Phenotype. *Int Heart J* 2017; 58(3): 454–458. <https://doi.org/10.1536/ihj.16-361>
- Jordan E, et al. Evidence-Based Assessment of Genes in Dilated Cardiomyopathy. *Circulation* 2021; 144(1): 7–19. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.053033>
- Herman DS, et al. Truncations of titin causing dilated cardiomyo-

pathy. *N Engl J Med* 2012; 366(7): 619–28.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110186>

- Franaszczyc M, et al. Titin Truncating Variants in Dilated Cardiomyopathy – Prevalence and Genotype-Phenotype Correlations. *PLoS One* 2017; 12(1): e0169007. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169007>

- Chen SN, et al. Lamin A/C Cardiomyopathy: Implications for Treatment. *Curr Cardiol Rep* 2019; 21(12): 160. <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1224-7>

- Al-Khatib SM, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2018; 138(13): e210–e271. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000548>

- Pelliccia A, et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2021; 42(1): 17–96. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa605>

- Awad MM, Calkins H, Judge DP. Mechanisms of disease: molecular genetics of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5(5): 258–67. <https://doi.org/10.1038/ncpcardio1182>

- Elliott P, et al. Prevalence of desmosomal protein gene mutations in patients with dilated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* 2010; 3(4): 314–22. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.110.937805>

- Gallego-Delgado M, et al. Idiopathic Restrictive Cardiomyopathy Is Primarily a Genetic Disease. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67(25): 3021–3. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.04.024>

- Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet* 2016; 387(10038): 2641–2654. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01274-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01274-X)

- Hollerer IA, Bachmann Muckenthaler MU. Pathophysiological consequences and benefits of HFE mutations: 20 years of research. *Haematologica* 2017; 102(5): 809–817. <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.160432>

- Di Toro A, et al. Myths to debunk: the non-compacted myocardium. *Eur Heart J Suppl* 2020; 22(Suppl L): L6–L10. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suaa124>

- Arbustini E, et al. Left Ventricular Noncompaction: A Distinct Genetic Cardiomyopathy? *J Am Coll Cardiol* 2016; 68(9): 949–66. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.096>

- Arbustini E, et al. Cardiac Phenotypes in Hereditary Muscle Disorders: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72(20): 2485–2506. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.2182>

- Loeys BL, et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med* 2006; 355(8): 788–98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055695>

- Byers PH, et al. Diagnosis, natural history, and management in vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017; 175(1): 40–47. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31553>

- Frank M, et al. The type of variants at the COL3A1 gene associates with the phenotype and severity of vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Eur J Hum Genet* 2015; 23(12): 1657–64. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.32>

- Faivre L, et al. Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1,013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and FBN1 mutations: an international study. *Am J Hum Genet* 2007; 81(3): 454–66. <https://doi.org/10.1086/520125>

- Renard M, et al. Clinical Validity of Genes for Heritable Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72(6): 605–615. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.089>

- Ackerman MJ, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm* 2011; 8(8): 1308–39.

<https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.05.020>

- 26.** Al-Khatib SM, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2018; 138(13): e272–e391. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000549>
- 27.** Schwartz PJ, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001; 103(1): 89–95. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.1.89>
- 28.** Hosseini SM, et al. Reappraisal of Reported Genes for Sudden Arrhythmic Death: Evidence-Based Evaluation of Gene Validity for Brugada Syndrome. *Circulation* 2018; 138(12): 1195–1205. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035070>
- 29.** Milman A, et al. Gender differences in patients with Brugada syndrome and arrhythmic events: Data from a survey on arrhythmic events in 678 patients. *Heart Rhythm* 2018; 15(10): 1457–1465. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.06.019>
- 30.** Chung FP, et al. A novel method to enhance phenotype, epicardial functional substrates, and ventricular tachyarrhythmia in Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2017; 14(4): 58–517. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.01.006>
- 31.** Sieira JG, Dendramis, and P. Brugada, Pathogenesis and management of Brugada syndrome. *Nat Rev Cardiol* 2016; 13(12): 744–756. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.143>
- 32.** Al-Khatib SM, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72(14): e91–e220. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.054>
- 33.** Priori SG, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015; 36(41): 2793–2867. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv316>
- 34.** Priori SG, et al. HRS/EHRA/APHS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm* 2013; 10(12): 1932–63. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.05.014>
- 35.** Priori SG, et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlies catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001; 103(2): 196–200. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.2.196>
- 36.** Lahat H, et al. A missense mutation in a highly conserved region of CASQ2 is associated with autosomal recessive catecholamine-induced polymorphic ventricular tachycardia in Bedouin families from Israel. *Am J Hum Genet* 2001; 69(6): 1378–84. <https://doi.org/10.1086/324565>
- 37.** Gyorke I, et al. The role of calsequestrin, triadin, and junctin in conferring cardiac ryanodine receptor responsiveness to luminal calcium. *Biophys J* 2004; 86(4): 2121–8. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(04\)74271-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(04)74271-X)
- 38.** Priori SG, et al. Precision Medicine in Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia: JACC Focus Seminar 5/5. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77(20): 2592–2612. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.12.073>
- 39.** Smith ED, et al. Desmoplakin Cardiomyopathy, a Fibrotic and Inflammatory Form of Cardiomyopathy Distinct From Typical Dilated or Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circulation* 2020; 141(23): 1872–1884. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044934>
- 40.** Begay RL, et al. Filamin C Truncation Mutations Are Associated With Arrhythmogenic Dilated Cardiomyopathy and Changes in the Cell-Cell Adhesion Structures. *JACC Clin Electrophysiol* 2018; 4(4): 504–514. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.12.003>
- 41.** Ingles J, et al. A cost-effectiveness model of genetic testing for the evaluation of families with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2012; 98(8): 625–30. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300368>
- 42.** Schmidtke JK, Wittkowski, Glaubitz R. NGS-Based genetic testing for heritable cardiovascular diseases. Specific requirements for obtaining informed consent. *Mol Cell Probes* 2019; 45: 70–78. <https://doi.org/10.1016/j.mcp.2019.04.005>
- 43.** Kalayinia S, et al. Next generation sequencing applications for cardiovascular disease. *Ann Med* 2018. 50(2): 91–109. <https://doi.org/10.1080/07853890.2017.1392595>
- 44.** Ronaghi M, et al. Real-time DNA sequencing using detection of pyrophosphate release. *Anal Biochem* 1996; 242(1): 84–9. Ronaghi M, et al. Real-time DNA sequencing using detection of pyrophosphate release. *Anal Biochem* 1996; 242(1): 84–9.
- 45.** Voelkerding KV, Dames SA, Durtschi JD. Next-generation sequencing: from basic research to diagnostics. *Clin Chem* 2009; 55(4): 641–58. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.112789>
- 46.** Hategan L, Borbás J, Pálincás E, Takács ED, Nagy V, Sepp R. Genetic diagnosis in hypertrophic cardiomyopathy: two steps forward, one step back. *Cardiologia Hungarica* 2021; 51: 109–117.
- 47.** Nagy VA, Tringer A, Lidia H, Csányi B, Pálincás E, Borbás J, Hegedűs Z, Nagy I, Sepp R. Béta-myozin nehézlánc- és myozin kötő C-fehérje gén kettős mutáció azonosítása malignus megjelenésű hypertrophiás cardiomyopathia hátterében. *Cardiologia Hungarica* 2019; 49: 431–6.
- 48.** Csányi B, Rudas L, Babik B, Nagy V, Tringer A, Hategan L, Borbás J, Hegedűs Z, Nagy I, Sepp R. Kettős titin és desmoplakin génmutáció igazolása peripartum cardiomyopathiában: a szívtranszplantáció Szegeden átesett beteg genetikai analízise. *Cardiologia Hungarica* 2020; 50: 132–136.
- 49.** Sepp R, Napolitano C, Pálincás A, Anastasakis A, Csanádi Z, Priori SG, Schwartz PJ, Forster T. Az első KCNQ1-génmutáció azonosítása hosszú QT-szindrómás magyar betegben. *Cardiologia Hungarica* 2006; 36: 11–16
- 50.** Sepp R, Nagy V, Sággy L, Napolitano C, Józsan-Jilling M, Priori S, Csanádi M, Forster T. Az első KCNE1-génmutáció azonosítása magyar hosszú QT-szindrómás betegben. *Cardiologia Hungarica* 2010; 40: 197–202
- 51.** Richards S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015; 17(5): 405–24.
- 52.** Richards CS, et al. ACMG recommendations for standards for interpretation and reporting of sequence variations: Revisions 2007. *Genet Med* 2008; 10(4): 294–300. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e31816b5cae>
- 53.** Semsarian C, et al. Precision Medicine in Cardiovascular Disease: Genetics and Impact on Phenotypes: JACC Focus Seminar 1/5. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77(20): 2517–2530. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.12.071>
- 54.** Miller DT, et al. ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2021; 23(8): 1381–1390. <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01172-3>
- 55.** Otto CM, Savva JJ, Hisama FM. Cardiogenetics: a primer for the clinical cardiologist. *Heart* 2020; 106(12): 938–947. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-316241>
- 56.** Pua CJ, et al. Development of a Comprehensive Sequencing Assay for Inherited Cardiac Condition Genes. *J Cardiovasc Transl Res* 2016; 9(1): 3–11. <https://doi.org/10.1007/s12265-016-9673-5>

Az aritmogén cardiomyopathia szokatlan megjelenési formái. Amikor a genetika segít

Dohy Zsófia¹, Fekete Bálint¹, Csonka Katalin², Nagy Beáta², Fintha Attila², Szabó Liliána¹, Juhász Vencel¹, Czibor Sándor³, Balla Dorottya¹, Tomcsányi János⁴, Karlócai Kristóf⁵, Matolcsy András², Merkely Béla^{1, 6}, Bödör Csaba^{2*}, Vágó Hajnalka^{1, 6*}

¹Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

³Semmelweis Egyetem, Orvosi Képző Intézet, Nukleáris Medicina Tanszék, Budapest

⁴Budai Irgalmasrendi Kórház, Kardiológiai Osztály, Budapest

⁵Semmelweis Egyetem, Pulmonológia Klinika, Budapest

⁶Semmelweis Egyetem, Sportorvostan Tanszék, Budapest

Levelezési cím: Dr. Vágó Hajnalka, e-mail: vago.hajnalka@med.semmelweis-univ.hu,
Dr. Bödör Csaba, e-mail: bodor.csaba1@med.semmelweis-univ.hu

Az aritmogén cardiomyopathia (ACM) diagnózisa leggyakrabban fizikai terheléssel összefüggő palpitáció vagy syncope, hirtelen szívhalál, illetve jobb kamrai eredetű ritmuszavarok esetén merül fel. A jobb kamrai dominanciájú ACM diagnózisa a 2010-ben módosított Task Force kritériumokon alapul, ami azonban a mindkét kamrát érintő, illetve bal kamrai dominanciájú ACM esetén sokszor nem segíti a diagnózist. Ezekben az esetekben kiemelt szerepe van a kontrasztanyag adásával végzett szív-mágnesesrezonancia- (MR) vizsgálatnak, továbbá a genetikai vizsgálatnak.

Két beteg esetét ismertetjük, amikor a klinikai tünetek, vagy a Task Force kritériumok nem voltak ACM-re típusosak. Az 58 éves nőbeteg kivizsgálása szívelégtelenség miatt kezdődött. Szívultrahang-vizsgálat során tág jobb kamra, csökkent jobbkamra-funkció, jelentős tricuspidalis regurgitáció és enyhén emelkedett pulmonalis nyomás igazolódott. Szív-MR-vizsgálattal emelkedett jobb kamrai volumenek, jelentősen csökkent jobb kamrai ejekciós frakció, mindkét kamrát érintő falmozgászavarok és kiterjedt nonisztkémiás kontrasztthalmazás ábrázolódott, amely alapján felmerült kardiális sarcoidosis, illetve kétkamrás ACM diagnózisa. FDG PET-CT-vizsgálat sarcoidosisra típusos miokardiális dúsulást nem igazolt. Genetikai vizsgálat a Desmoglein 2 gén patogén mutációját igazolta, így kétkamrás érintettségű ACM diagnózist állítottunk fel.

Az 56 éves férfi beteget nyugalomban bekövetkezett eszméletvesztés miatt vizsgáltuk. Koronarográfia ép koszorúsereket igazolt. Telemetriás monitorozással nem tartós kamrai tachycardiát észleltek, elektrofiziológiai vizsgálat során kamrai tachycardiát lehetett kiváltani. Szív-MR-vizsgálat enyhén csökkent bal kamrai ejekciós frakciót, enyhén emelkedett bal kamrai volumeneket igazolt normál jobb kamrai paraméterek mellett. A septumban midmiokardiálisan a T1 súlyozott és zsírelnyomásos felvételek, illetve az alacsony T1-mapping érték alapján zsíros átépülés, továbbá az inferior fal mentén szubepi-midmiokardiális fibrózisnak megfelelő kontrasztthalmazás ábrázolódott. Az atípusos MR-kép alapján felmerült bal kamrai ACM, amit a genetikai vizsgálattal felfedezett Desmoplakin gén patogén mutációja igazolt.

Eseteink rámutatnak arra, hogy ACM kétkamrás, illetve bal kamrai dominanciájú formáinak diagnózisában kiemelkedő szerepe lehet a szív-MR-nek és a genetikai vizsgálatnak.

Kulcsszavak: aritmogén cardiomyopathia, szív-mágnesesrezonancia, genetika

*Egyenlően járultak hozzá.

A kézirat 2022. 02. 13-án érkezett a szerkesztőségbe, 2022. 03. 24-én került elfogadásra.

Uncommon presentations of arrhythmogenic cardiomyopathy – when genetic testing helps

The diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM) arises in case of palpitation or syncope during exercise, sudden cardiac death, or arrhythmias with right ventricular (RV) origin. The diagnosis of ACM with RV dominance is based on the revised 2010 Task Force criteria, however, biventricular or left ventricular (LV) ACM often do not fulfill these criteria. In these cases, cardiac magnetic resonance (CMR) with contrast enhancement and genetic testing have a central role in the diagnosis.

We report two cases when clinical symptoms or Task Force criteria were not specific to ACM. A 58-year-old female patient was examined because of heart failure. Echocardiography proved dilated RV, reduced RV function, tricuspid regurgitation and slightly elevated pulmonary pressure. CMR showed elevated RV volumes, significantly reduced RV ejection fraction, RV and LV wall motion abnormalities and extended contrast enhancement with nonischemic pattern. CMR raised the suspicion of cardiac sarcoidosis or biventricular ACM. FDG PET-CT showed no myocardial uptake referring to cardiac sarcoidosis. Genetic testing proved pathogenic mutation in Desmoglein 2 gene, thus we made a diagnosis of biventricular ACM.

A 56-year-old male patient was examined after syncope in rest. Normal coronary arteries were represented with coronarography. Non-sustained ventricular tachycardia was detected with telemetry; ventricular tachycardia could be triggered during electrophysiology examination. CMR proved slightly reduced LV ejection fraction, slightly elevated LV volumes and normal RV parameters. Midmyocardial lipid accumulation was detected in the septum according to T1 weighted and fat suppression images and the reduced T1 mapping parameters, moreover, subepi-midmyocardial fibrosis was detected in the inferior segments. Based on the atypical CMR finding, ACM with LV dominance was probable, which was confirmed with genetic testing proving Desmoplakin gene mutation.

The reported cases confirm the central role of CMR and genetic testing in the diagnosis of biventricular or LV ACM.

Keywords: arrhythmogenic cardiomyopathy, cardiac magnetic resonance, genetics

Bevezetés

Az aritmogén cardiomyopathia (ACM) diagnózisa leggyakrabban fizikai terheléssel összefüggő palpitáció vagy syncope, hirtelen szívhalál, illetve jobb kamrai eredetű ritmuszavarok esetén merül fel, jellemzően 20–40 éves korban (1, 2). Háttérében a myocardium zsíros-kötőszövetes elfajulása áll, amit leggyakrabban dezmoszomális fehérjéket kódoló gének mutációja okoz (3). A betegségnek három stádiuma különböztethető meg:

1. „rejtett fázis”, amikor strukturális eltérés nem azonosítható, azonban a hirtelen szívhalál rizikója jelen van;
2. „elektromos fázis”, amelyre jellemző a T-hullám-inverzio megjelenése, bal Tawara-szár-blokk morfológiájú kamrai extraszisztolék/tachycardia;
3. „strukturális fázis” jobb kamrai vagy mindkét kamrát érintő dilatációval, esetenként szívelégtelenség tüneteivel (4).

A diagnózis a 2010-ben módosított Task Force kritériumokon alapul, amely kritériumrendszer a betegség jobb kamrai dominanciával megjelenő formájára érvényes főként (5). Ismertek azonban az ACM-nek mindkét kamrát érintő, illetve bal kamrai dominanciájú formái is, amely esetekben a Task Force kritériumok sokszor nem segítik a diagnózist (6). A differenciáldiagnózist nehezíti továbbá, hogy kardiális sarcoidosis

esetében nem ritkán teljesülnek az ACM Task Force kritériumai (7, 8).

A továbbiakban két olyan esetet ismertetünk, amikor a klinikai tünetek, vagy a Task Force kritériumok nem voltak ACM-re típusosak, azonban szisztematikus kivizsgálás segítségével fel tudtuk állítani a diagnózist. A szív-MR-vizsgálatokat egy 1,5 T Siemens Magnetom Aera MR-készüléken végeztük. A genetikai vizsgálatok új generációs szekvenálással, 174, korábban örökletes kardiovaszkuláris betegségekkel kapcsolatba hozott gén vizsgálatára alkalmas panel (TruSight Cardio Sequencing Kit) használatával történtek.

Első eset

Az 58 éves nőbeteg fokozódó dyspnoés panaszok, alacsony terhelhetőség, lábdagadás miatt jelentkezik. Anamnézisében kezelt hipertónia, krónikus obstruktív tüdőbetegség, néhány éve tranziens iszkémiás attack, valamint nemrégiben lezajlott COVID-19-fertőzés szerepelt. A 12 elvezetéses EKG-n sinusritmus, inferior elvezetésekben magas és kiszélesedett P-hullám, low voltage és lapos T-hullámok voltak jelen (1. ábra). Szívultrahang-vizsgálat során tág jobb kamra, csökkent jobbkamra-funkció, jelentős tricuspidalis regurgitáció ábrázolódott, valamint a becsült pulmonalis nyomás kis mértékben emelkedett volt (SPAP 39 Hgmm). La-



1. ÁBRA. 12 elvezetéses EKG (25 mm/s, 10 mm/mV): magas és kiszélesedett P-hullámok a II-, III- és aVF-elvezetésekben, low voltage, lapos, illetve negatív T-hullámok

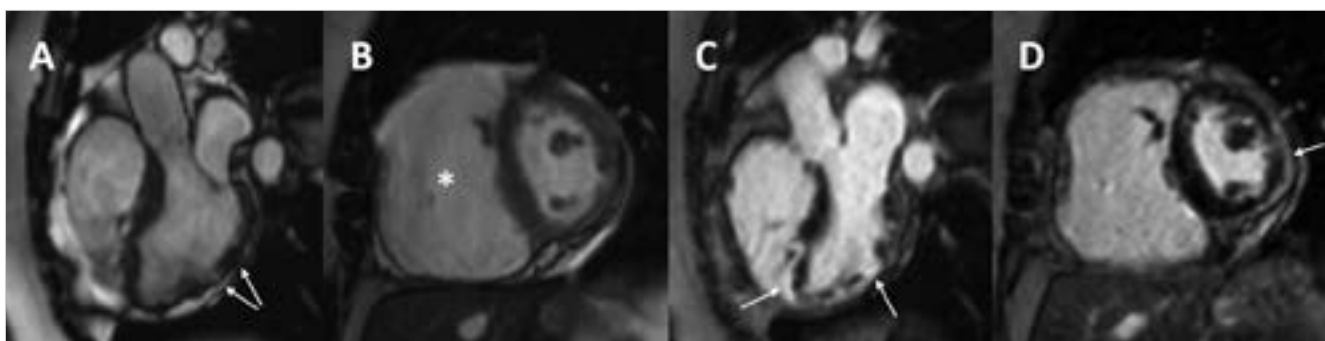
borvizsgálattal emelkedett NT-proBNP-szint (8710 pg/ml) és enyhén emelkedett D-dimer érték igazolódott, az elvégzett mellkasi CT-angiográfia a tüdőembóliát kizárta. Jobbszívfél-katéterezés normáltartományon belüli kisvérköri nyomásokat (JK 31 Hgmm, edp 7 Hgmm, AP 34/15 Hgmm, m 22 Hgmm, PAWP 14 Hgmm) és alacsony perctérfogatot (3,2 l/min) igazolt.

Szív-MR-vizsgálat során enyhén csökkent bal kamrai ejekciós frakció (LVEF 48%), normál bal kamrai végdiasztolés volumen (LVEDVi 59 ml/m²), alacsony verővolumen (LVSVi 28 ml/m²), valamint jelentősen csökkent jobb kamrai ejekciós frakció (RVEF 22%), közepes fokban emelkedett jobb kamrai végdiasztolés volumen (RVEDVi 127 ml/m²) és alacsony verővolumen (RVSVi 28 ml/m²) igazolódott. Egyenetlen bal kamrai falvastagság, bal és jobb kamrai falmozgászavarok ábrázolódtak. A késői kontrasztanyag-halmozásos képeken kiterjedt noniszkémiás kontraszthalmozás ábrázolódtott a

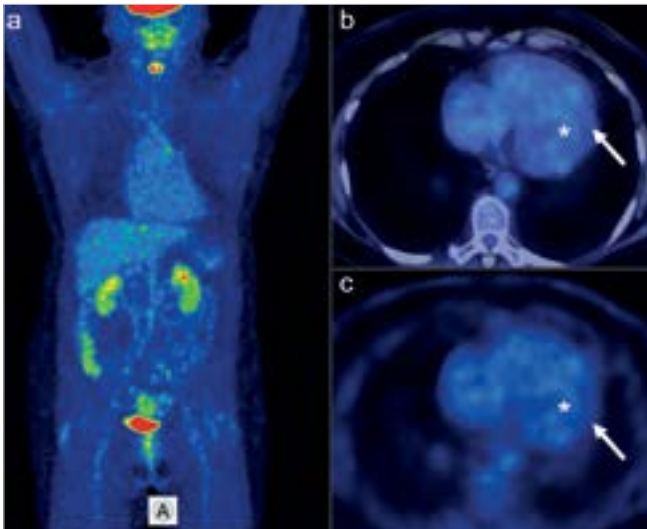
bal és jobb kamrai izomzatban (2. ábra). A T2-mapping értékek normáltartományban voltak (41-48 ms), a natív T1-mapping értékeket enyhén emelkedettnek mértük (1000-1050 ms). Az aspecifikus MR-kép alapján felmerült kardiális sarcoidosis gyanúja, valamint az ACM Task Force major MR-kritériuma is teljesült.

A kardiális sarcoidosis gyanúja miatt, megfelelő előkészítést követően (a vizsgálatot megelőző 72 órában speciális ketogén diéta, 12 órás éjszakai éhezéssel) (9) FDG PET-CT-vizsgálat készült, amely során kardiális sarcoidosis aktív manifesztációjára utaló FDG-felvétel a myocardium területén nem ábrázolódtott (3. ábra).

Genetikai vizsgálat a Desmoglein 2 gén patogén mutációját igazolta (DSG2 p.Tyr207Ter c.621_626del), amely az ACM patogenezisében ismert dezmoszomális fehérje károsodását eredményezi, így kétkamrás érintettségű ACM diagnózisát állítottuk fel. A genetikai vizsgálat során két további ismeretlen klinikai relevan-



2. ÁBRA. 3 üregű (A) és rövidtengelyi (B) mozgó felvételek végdiasztolés fázisban: egyenetlen bal kamrai falvastagság (nyíl), tág jobb kamra (*). 3-üregű (C) és rövidtengelyi (D) késői kontraszthalmozásos felvételek: kiterjedt noniszkémiás kontraszthalmozás (nyíl)



3. ÁBRA. FDG-PET/CT-vizsgálat (A: maximum intenzitás projekció PET; B: transaxiális fuzionált PET és CT; C: transaxiális PET). A myocardium területén érdemi FDG-felvétel nem látható (nyíl), amely a megfelelő diétás előkészítés mellett az aktív gyulladásos folyamat hiányát jelzi. N.b.: a szívüregekben fiziológiás vérpool-halmozás ábrázolódik (*)

ciájú variánst azonosítottunk (*LAMA4* és *KCNH2* géneken), amelyek kóroki szerepe a fenotípus és a klinikai tünetek alapján nem merült fel.

A beteg szívelégtelenség gyógyszeres kezelését kapja. Mivel kamrai ritmuszavar nem fordult elő, ICD-implantáció nem történt.

Második eset

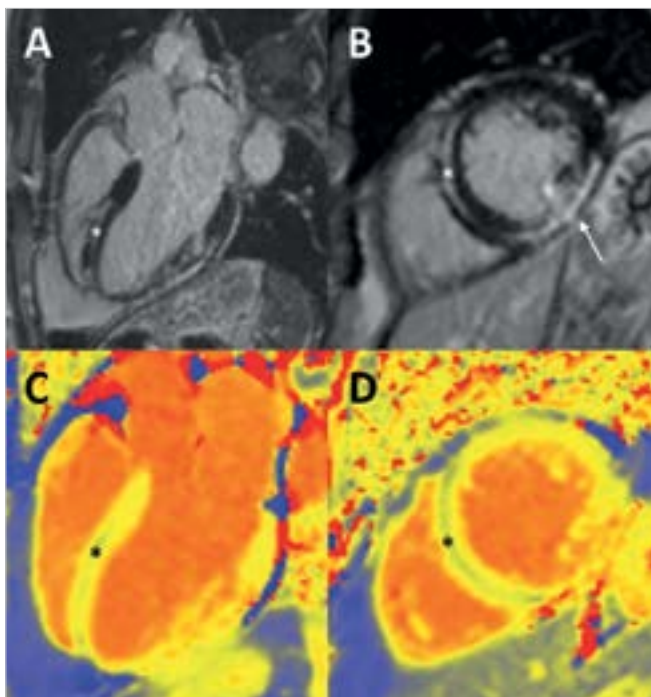
Az 56 éves férfi beteg vizsgálása nyugalomban bekövetkezett eszméletvesztést követően kezdődött. Anamnézisében belszervi megbetegedés nem ismert. A 12 elvezetéses EKG-n inferior elvezetésekben Q-hullám látható (4. ábra), a szívultrahang-vizsgálat érdemi eltérést nem írt le, koronarográfia során ép koszorúerek igazolódtak. Neurológiai vizsgálat alapján az eszméletvesztés hátterében neurológiai ok nem volt valószínűsíthető. Telemetriás monitorozással nem tartós kamrai tachycardiát észleltek, elektrofiziológiai vizsgálat során kamrai tachycardiát lehetett kiváltani.

Szív-MR-vizsgálat során enyhén csökkent bal kamrai ejekciós frakció (LVEF: 47%), enyhén emelkedett bal kamrai volumenek (LVEDVi 110 ml/m²) igazolódtak normál jobb kamrai paraméterek mellett. Jobb kamrai falmozgászavar nem ábrázolódott. A bal kamra inferior fala nagyrészt elvékonyodott és akinetikus, ezen a területen döntően szubepi-midmiokardiális, helyenként transmuralis kontrasztanyag-halmozás ábrázolódott, illetve emelkedett natív T1-mapping értékeket (1180 ms) lehetett mérni. A septumban midmiokardiális kontraszthalmozás volt azonosítható, amely a T1 súlyozott és zsírelnyomások felvételek, illetve az alacsony T1-mapping érték (820 ms) alapján zsíros átépülésnek felel meg (5. ábra). Az atípusos MR-kép alapján felmerült bal kamrai ACM, továbbá atípusos myocarditis, sarcoidosis diagnózisa.

A genetikai vizsgálat a Desmoplakin gén patogén mutációját igazolta (*DSP* p.Glu1265Ter c.3793G>T), amely



4. ÁBRA. 12 elvezetéses EKG (25 mm/s, 5 mm/mV): II-, III-, aVF-elvezetésekben patológiás Q-hullám



5. ÁBRA. 3 üregű (A) és rövidtengelyi (B) késői kontraszt-halmozásos felvételek: Inferior szegmentumokban szubepi-midmiokardiális, helyenként transzmurális heg (nyíl), midmiokardiális kontraszthalmozás a septumban (*). 3 üregű (C) és rövidtengelyi (D) natív T1-mapping felvételek: a septumban midmiokardiálisan zsíros átépülésre utaló alacsony T1-mapping értékek

alátámasztotta a bal kamrai dominanciájú ACM diagnózisát. A genetikai vizsgálat során két további ismeretlen klinikai relevanciájú variánst azonosítottunk (*LDLR* és *FKTN* génekben), amelyek kóros szerepe a fenotípus és a klinikai tünetek alapján nem merült fel. A beteg szekunder prevenció céljára ICD-implantációt kapott.

Megbeszélés

Az ACM diagnózisának felállítása sok esetben kihívások elé állítja a klinikust. Különösen igaz ez a két kamrát, illetve a dominánsan bal kamrát érintő formák esetén, valamint ha a betegség nem ritmuszavar, hanem szívelégtelenség tüneteivel jelentkezik. Felismerve a Task Force kritériumrendszer hiányosságait, *Corrado* és *munkatársai* új kritériumrendszert alkottak az ACM diagnosztikájához, ez az úgynevezett Padua-kritériumok (10). Ennek a kritériumrendszernek az újdonsága, hogy hangsúlyozza a kontrasztanyag szív-MR, valamint a genetikai vizsgálat jelentőségét, továbbá ismerteti a bal kamrai ACM EKG jellegzetességeit. Javaslatuk alapján bal kamrai ACM diagnózis állítható fel, ha szív-MR-vizsgálat során szubepikardiális vagy midmiokardiális kontraszthalmozás azonosítható típusosan az inferolateralis szegmentumokban és/vagy a

septumban, és a genetikai vizsgálat alátámasztja az ACM diagnózisát. A bal kamrai ACM EKG-kritériumai között említik a V_4 - V_6 -elvezetésekben megjelenő negatív T-hullámot, a low voltage-ot és a jobb Tawara-szár-blokk morfológiájú kamrai ritmuszavarokat. A két ismertetett esetben a diagnózis felállítása a Padua-kritériumoknak megfelelően a szív-MR-vizsgálattal igazolt kiterjedt nonisztkémiás kontraszthalmozások és falmozgászavarok segítségével, valamint genetikai vizsgálattal igazolt dezmoszomális fehérjék patogén mutációja alapján történt.

Következtetés

ACM diagnózisa leggyakrabban életet veszélyeztető ritmuszavarok, illetve kóros jobb kamrai paraméterek esetén merül fel. Azonban a betegség kétkamrás, illetve bal kamrai dominanciájú formája esetén, illetve amikor döntően szívelégtelenség tüneteit okozza a betegség, a hagyományos Task Force kritériumok sokszor nem segítik kellőképp a diagnózist. Ezekben az esetekben kiemelt szerepe lehet a szív-MR és a genetikai vizsgálatnak.

Támogatók, köszönetnyilvánítás

Innovációs és Technológiai Minisztérium Tématerületi Kiválósági Programja (2020-4.1.1.-TKP2020, TKP2021-NKTA-46, TKP2021-EGA-24, TKP2021-NVA-15), NVKP_16-1-2016-0017 és K20-135076 számú projekt a Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Alapból biztosított támogatással, az Európai Unió H2020-739593 programja, valamint az Elixir Hungary hálózat.

Irodalom

- Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Hear Rhythm* 2019 Nov 1; 16(11): e301–72. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.05.007>
- Marcus FI, Zareba W, Calkins H, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia clinical presentation and diagnostic evaluation: Results from the North American Multidisciplinary Study. *Hear Rhythm* 2009 Jul; 6(7): 984–92.
- Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. Jarcho JA, editor. *N Engl J Med* [Internet] 2017 Jan 5; 376(1): 61–72. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1509267>
- Bosman LP, te Riele ASJM. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: A focused update on diagnosis and risk stratification. *Heart BMJ Publishing Group*; 2021. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2021-319113>
- Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/Dysplasia: Proposed modification of the task force criteria. *Circulation* 2010; 121(13): 1533–41. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.840827>
- Corrado D, Basso C. Arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy. *Heart BMJ Publishing Group*; 2021. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-316944>
- Gasperetti A, Rossi VA, Chiodini A, et al. Differentiating hereditary arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy from cardiac sarcoidosis fulfilling 2010 ARVC Task Force Criteria. *Hear Rhythm* 2021 Feb 1; 18(2): 231–8. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.09.015>
- Philips B, Madhavan S, James CA, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/ cardiomyopathy and cardiac sarcoidosis distinguishing features when the diagnosis is unclear. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2014; 7(2): 230–6. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.000932>
- Ozutemiz C, Koksels Y, Froelich JW, et al. Comparison of the effect of three different dietary modifications on myocardial suppression in ^{18}F -FDG PET/CT evaluation of patients for suspected cardiac sarcoidosis. *J Nucl Med* 2021 Mar; 62(12): 1759–67. <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.261981>
- Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. *Int J Cardiol* [Internet] 2020; 319: 106–14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.06.005>

Chloroquin indukálta cardiomyopathia avagy a „pseudo-Fabry-kór” fatális lefolyású esete

Ezer Péter¹, Kálmán Endre², Nógrádi Ágnes¹, Vértes Vivien¹, Cziráki Attila¹, Faludi Réka¹

¹Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Szívgyógyászati Klinika, Pécs

²Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Patológiai Intézet, Pécs

Levelezési cím:

Dr. Ezer Péter, 7624 Pécs, Ifjúság útja 13. E-mail: ezer.peter@pte.hu

A chloroquin napjainkban szisztémás autoimmun kórképek kezelésére használják, autoimmun szöveti károsodást gátló és immunomoduláns hatása miatt. Ritka, ám súlyos mellékhatása a szernek, hogy restriktív cardiomyopathia-szerű képet okozhat, ami fenotípus és hisztológiai kép tekintetében egyaránt a Fabry-kór kardiális manifesztációjára emlékeztet. Munkánkban egy 73 éves nőbeteg esetét mutatjuk be, akinek fulmináns lefolyású szívelégtelensége háttérben chloroquin-cardiomyopathia állt.

A beteg anamnézisében tartós chloroquinszedés szerepelt, rheumatoid arthritise miatt. 71 éves, korábban harmadfokú atrioventricularis blokk miatt igényelt végleges pacemaker-implantációt. 2 évvel később kardiális dekompenzáció miatt került intézeti felvételre. Ekkor transthoracalis echokardiográfia során masszív koncentrikus bal kamrai hipertrofia, közepes fokban csökkent szisztolés balkamra-funkció és restriktív típusú mitrális beáramlási görbe volt észlelhető. A beteg a kéthetes hospitalizáció során kompenzálható volt, azonban 1 hónapon belül súlyos állapotban rehospitalizációra került sor, ami fatális kimenetelű volt. A klinikai kép és az autopsziás lelet alapján felmerült Fabry-betegség gyanúja. Tekintettel azonban a beteg tartós chloroquin szedésére, chloroquin indukálta cardiomyopathiát valószínűsítettünk. A chloroquin kardiális jellegű mellékhatásai – bár az alkalmazási előírásban említésre kerülnek – kevésbé ismertek. Ajánlásokra lenne szükség azzal kapcsolatban, hogy milyen gyakran, milyen módszerrel javasolt a tartósan chloroquint szedő betegek kardiológiai szűrése.

Kulcsszavak: chloroquin, restriktív cardiomyopathia, szívelégtelenség, pseudo-Fabry-kór

Chloroquine induced cardiomyopathy: a fatal course of „pseudo-Fabry's-disease”

Nowadays chloroquine is used for the treatment of connective tissue diseases due to its autoimmune tissue-damage inhibitory and immunomodulatory effects. Rare, but serious side effect of the drug, that it may cause a restrictive cardiomyopathy-type condition resembling the cardiac manifestations of Fabry's-disease, both in phenotypic and histological features. In our work the case of a 73-year-old woman is presented: chloroquine induced cardiomyopathy was revealed in the background of her fulminant heart failure.

She was on long-term chloroquine therapy due to her rheumatic arthritis. At age 71, she has been implanted with a dual chamber pacemaker because of third degree atrioventricular block. Two years later she was hospitalized due to the worsening of heart failure symptoms. Transthoracic echocardiography revealed massive concentric left ventricular hypertrophy, moderately reduced left ventricular systolic function and restrictive type mitral inflow pattern. During two weeks of hospitalization the patient was successfully compensated. In one month, however, she was rehospitalized in serious condition. This readmission ended with fatal outcome. Based on the clinical picture and the autopsy findings, suspicion for Fabry's disease emerged. Nevertheless, considering her long-term chloroquine therapy, chloroquine induced cardiomyopathy was presumed.

The cardiac side effects of chloroquine – although they are mentioned in the pharmacological prescription – are less known. Guidelines would be useful to clarify the methodology and frequency of cardiology screening in patients requiring long term chloroquine therapy.

Keywords: chloroquine, restrictive cardiomyopathy, heart failure, pseudo-Fabry's disease

Bevezetés

A chloroquin egyfajta szintetikus kininszármazéknak tekinthető, amit 1934 óta alkalmaznak malária prevenciójára és kezelésére. Napjainkban emellett szisztémás autoimmun kórképek (elsősorban szisztémás lupus erythematosus, rheumatoid arthritis) kezelésében is használatos. Ebben az indikációban – a hydroxichloroquinval egyetemben – autoimmun szöveti károsodást gátló és immunomoduláns (DMARD: disease modifying antirheumatic drug) hatásából kifolyólag reneszánszát éli (1).

A szer közismerten retinopathiát okozhat, így ebben az irányban rendszeresen szűrjük is a chloroquin szedő betegeket. Lényegesen ritkább, ám súlyos mellékhatása a chloroquinnek, hogy restriktív cardiomyopathia-szerű képet okozhat, ami fenotípus és hisztológiai kép tekintetében egyaránt a Fabry-kór kardiális manifestációjára emlékeztet.

Munkánkban egy idős nőbeteg esetét mutatjuk be, akinél a fulminális lefolyású restriktív cardiomyopathiája hátterében chloroquin-cardiomyopathiát diagnosztizáltunk.

Esetbemutató

A 73 éves nőbeteg családi anamnézisében szívelégtelenség vagy hirtelen szívhalál nem szerepelt. Kórelőzményéből kiemelendő 50 éves kora óta ismert hipertóniája.

Kétoldali kéz-kiszületi panaszok miatt régóta, tartósan, jelentős dózisban szedett nem szteroid típusú gyulladáscsökkentő szereket (diclofenac, meloxicam). 59 éves korában ismerték fel veseelégtelenségét, amit analgetikum okozta tubulo-intersticiális nephritisnek tartották (ekkori eGFR: 34 ml/min/1,73 m²). Porteinúriája, hematuriaja nem volt (vizelet-összfehérje: 0,07 g/l, vizelet-összfehérje/kreatinin 27,5 mg/mmol, mikroalbumin: 11 mg/l). Vesebetegsége miatt 100 mg losartanterápia indult. Enyhe fokú, ujjbenyomatot tartó anasarca miatt ekkortájt napi 40 mg furosemid is bevezetésre került. Alszáródémája ezt követően szanálódott, viszont masszív nycturiája perzisztált. Tenziója és vesefunkciós értékei ezt követően évekre stabilizálódtak. Vesebiopsziára nem került sor.

Első echokardiográfiás vizsgálata 2012-ben történt, amikor jó szisztolés balkamra-funkciót (EF: 67%), normális felső határán levő bal kamrai falvastagságot (sept/post: 11/11 mm), funkcionális eltérés nélküli, hárttyás billentyűket véleményeztek.

61 éves korában bal oldali csípő totál endoprotézis-beültetés történt coxarthrosis miatt. 65 éves korában szimmetrikus kéz-kiszületi és nagyízületi gyulladás miatt reumatológiai gondozásba vették. Röntgenvizsgálata polyarthrosist és rheumatoid arthritis kezdeti jeleit írta le a kézen. IgA-típusú reumafaktor pozitívására derült fény, így szeropozitív rheumatoid arthritist véleményez-

tek. Immunszerológiai vizsgálata egyéb tekintetben negatív lett. Az ekkor rutinszerűen elvégzett szérumszisztolés elektroforézis extrafrakciót nem mutatott. Immunglobulin és komplementszintekben eltérés nem mutatkozott. Szteroid (20 mg metilprednizolon) és metotrexat (heti 7,5 mg) kezelés indult. Azonban egy évvel később a jobb oldali II-es ujj metacarpo-phalangeális ízületében intraartikuláris folyadék és ízületfelszíni erózió került leírásra, így progressziót véleményeztek. Ekkor chloroquinterápia került bevezetésre napi 1×125 mg dózisban, amelyet azóta folyamatosan szedett, összesen mintegy 7 évig.

71 éves korában pertrochanter törés és refixáció történt. Az ezt követő tartós immobilizáció során bal oldali, popliteaszintű mélyvénás trombózist állapítottak meg. Apixabanterápia került bevezetésre, amelyet 1 évig szedett a beteg. Ekkor kardiológiai kivizsgálás is történt. Echokardiográfia során jó bal kamrai ejekciós frakció (EF: 67%), koncentrikusan hipertrofizált (13 mm-es bal kamrai falvastagság) falú bal kamrát írtak le, enyhe fokú ventriculo-atrialis regurgitációkkal, normális számított jobb kamrai szisztolés nyomással.

Nem sokkal később, 2019 szeptemberében, III. fokú atrioventricularis blokk, kamrai pótritmus miatt presynkopés rosszullet alakult ki. A vezetési zavar hátterében reverzibilis okot nem találtak. Koronarográfia során intervenciót indokló szűkület nem mutatkozott. Atropin adását követően átmenetileg I. fokú atrioventricularis blokk és komplett bal Tawara-szár-blokk tért vissza, ám intermittálisan II. és III. fokú atrioventricularis blokk jelentkezett. DDD-pacemaker (Biotronik™ Enitra 8 DR-T) beültetés történt. Ezt követően intézetünkben kardiológiai gondozásba vették. Echokardiográfiával jó szisztolés bal kamrai ejekciós frakció (EF: 65%), definitív balkamra-hipertrofia (szeptum/hátsó fal: 14/12 mm) mellett tág bal pitvar és restriktív típusú mitrális beáramlási görbe (E/A: 0,8/0,3 m/s) volt igazolható. A becsült jobb kamrai szisztolés nyomás nem volt emelkedett (30 Hgmm). Lábdagadás miatt a furosemid dózisa emelésre került (napi 80 mg), de a beteg csak átmenetileg szedte az emelt dózist.

Legközelebb 2021 májusában jelentkezett kontrollra, ekkor a furosemid dózisát ismét napi 80 mg-ra emelték. Ennek ellenére 2021 augusztusában – 73 évesen – progrediáló szívelégtelensége miatt hospitalizáltuk intézetünkben. Beszűkült terhelhetőségről, kifejezett lábdagadásról, ortopnoéről, nycturiáról számolt be. Mellkasi fájdalom nem volt. A vizsgálatok során hepato-splenomegalia, kevés ascites, kis mennyiségű kétoldali hydrotorax igazolódott. Felvételi laborjában jelentősen beszűkült vesefunkció (eGFR: 24 ml/min/1,73 m²) mellett diszkrétan emelkedett májfunkciós értékek (GOT: 102 U/l, GPT: 97 U/l) voltak észlelhetők. NT-proBNP szintje 13 450 pg/ml volt. TSH normális tartományban volt. Szérumsavas, ferritin és transzferrinszaturáció alapján vasháztartása egyensúlyban volt.

Tenziói felvételek alacsony tartományban mozogtak (~ 90/75 Hgmm), losartant már korábban elhagyta. Kifejezett szédülékenység és orthostasis-hajlam miatt carotis duplex ultrahangvizsgálat történt, ami mérsékelt ateroszklerózist igazolt, hemodinamikailag releváns szűkület nélkül.

A DDD-pacemaker lekérdezésekor jó pacemakerfunkciót találtunk – jelentős – 72%-os jobbkamrai ingerlési aránnyal, III. fokú atrioventricularis blokk miatti időszakos kamrai pacemaker-dependenciával.

Echokardiográfiás vizsgálattal szűk lumenű, masszívan koncentrikusan hipertrofizált falú bal kamra (szeptum: 16 mm, hátsó fal: 17 mm) jelentősen emelkedett bal kamrai tömegindex (165 g/m²) volt észlelhető. Közepes fokban csökkent bal kamrai ejekciós frakció (EF: 40%) volt látható, közepes fokú mitrális és jelentős tricuspidalis regurgitáció mellett. Restriktív típusú mitrális beáramlási mintázatot észleltünk (E/A: 0,85/0,2 m/s) jelentősen csökkent szöveti Doppler-értékekkel (mitrális laterális e': 6 cm/s, szeptális e': 3 cm/s) (1. ábra). Jelentős bal pitvarágulat mellett kis mértékben a jobb szívfél is tágabb volt. A károsodott jobbkamra-funkció (TAPSE: 12 mm) miatt a becsült jobbszívfél-nyomás feltehetően nem tükrözte a valós nyomásviszonyokat (TI V_{max}: 1,7 m/s). Körkörösén kevés perikardiális fluidum volt észlelhető, mindkét mellüregben kevés (1-1,5 cm) hydrothoraxszal és kis mennyiségű ascitissal.

A restriktív cardiomyopathia-szerű echokardiográfiás kép alapján felmerült kardiális amiloidózis lehetősége, a gyűjtött vizeletminta azonban nem igazolt proteinuriát és a szérum elektroforézis-vizsgálat sem igazolt extrafrakciót. Szabad kappa/lambda arány 0,78 volt, amely normális értéknek felel meg. Szív-MR-vizsgálat szükségessége felmerült, de végül eltekintettünk tőle, mivel korábban beültetett pacemaker rendszere nem volt MR-kondicionális.

Osztályunkon nagy dózisú parenterális vízajtást alkalmaztunk kacsdiuretikummal (furosemid perfúzor). Ennek hatására ödémái kiürültek, testsúlya 7 kg-mal csökkent. Hydrothorax és ascites szanálódott. Panaszai is mérséklődtek. NT-proBNP szintje 2800 pg/ml-re csökkent. 14 napos hospitalizációt követően relatíve jó általános állapotban otthonába tudtuk emittálni.

Ám egy hónappal később a sürgősségi betegellátó osztályra került, fulladás, gyengeség, hidegrázás és vérköpés miatt. COVID-infekció kizárható volt. A klinikumot kardiális dekompenzáció képe uralta. Hipotónia és perifériás hipoperfúzió mellett orrszondán oxigént igényelt. Mellkas CT-angiográfia bal oldali szubszegmentális tüdőartériákat érintő pulmonális embolizációt írt le jobbszívfél-terhelés jelei nélkül és felvetette bal oldali alsólebenyi és jobb oldali középső- és alsólebenyi kezdődő pneumónia lehetőségét. Ezt követően betegünk infektológiai osztályra került, ahol jelentősen emelkedett szepszismarker-szintet észleltek nála (procalcitonin: 9,1 ng/ml). Tüdőembólia miatt terápia-

ás dózisú parenterális antikoaguláns terápia indult. A megkezdett antibiotikus terápia hatására procalcitonin értéke lefeleződött, de a beteg kétnapos hospitalizációt követően exitált. Kezelőorvosa boncolást kezdeményezett.

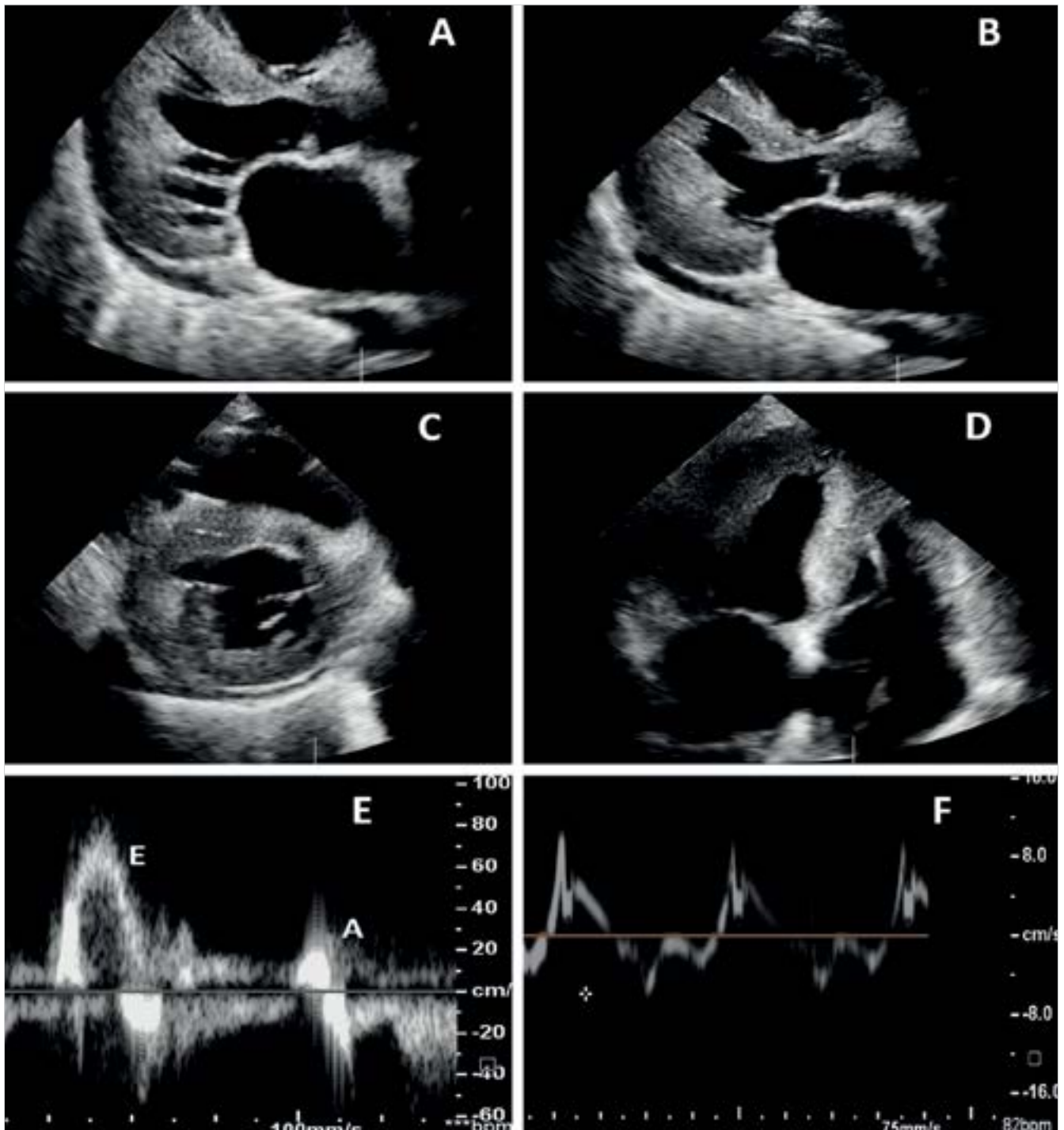
A beültetett pacemaker-rendszer posztmortem lekérdezése során malignus kamrai ritmuszavar nem volt igazolható a halál időpontjában. A pacemakerbe épített távoli monitorozó egység a hospitalizáció előtti 4 napban a beteg frekvencia-variabilitásának beszűkülését, a betegaktivitás jelentős csökkenését mutatott. Az ellenállás (toracikus impedancia) csökkenése is észlelhető volt ebben az időszakban, amit a mellüregi folyadék- és víztartalom felszaporodása okozott. Ennek hátterében részben a kardiális dekompenzáció, részben a pneumónia állhatott.

A kórboncolás során szembeűnő volt a szív megnagyobbodása (550 g) és a bal- és a jobb kamra falainak jelentős hipertrófiája (20, illetve 10 mm). Makroszkópos metszeti képe sajátos halvány foltos elefántcsont színt mutatott. Ez alapján elsősorban amiloidózis lehetőségére merült fel, ám a fagyasztott metszet szövettani értékelése során intercelluláris hyalinos anyag lerakódás nem volt látható, és az amiloidózis kimutatására alkalmas kongóvörös-festés is negatív eredményt hozott. Ezzel szemben a fagyasztott metszetben a cardiomyocyták feltűnően vakuolizáltak voltak. A duzzadt sejttestekben sajátos halvány szürkés-kék anyag felszaporodása volt látható. A formalinfixált beágyazott mintában extrém vakuolizáció szemcsés citoplazma-degeneráció volt látható, olykor kis pedig PAS D+ szemcsék, illetve lipofuszcín szemcsék látszóttak. Az interstíciumban mérsékelt fibrózis volt megfigyelhető. Ez a szövettani jelenség anyagakkumulációs degenerációnak felel meg (2. ábra).

Elektronmikroszkópos felvételeken a minta posztmortális jellege miatt ultrastrukturálisan erősen károsodottnak imponált, de a fénymikroszkóposan vakuolizált területekben lamelláris myelintesteket tartalmazó lizoszómákat találtunk. A Fabry-kórban klasszikus zebra-testek nem, de zebra-testszerű lamelláris myelintestek azonban fellelhetőek voltak az elektronmikroszkópos felvételeken (3. ábra).

A fenti szövettani megfigyelések felvethetik a Fabry-kór lehetőségét, de az egyéb belszervi és kültakarón látható eltérések hiánya ezt valószínűtlenné teszi. Ugyanakkor a beteg jelentős kumulatív dózisban (229 g) szedte a chloroquin az elmúlt évek során. Ezért „pszeudo-Fabry-kór”, vagyis chloroquin indukálta cardiomyopathia diagnózisa volt valószínűsíthető a betegnél. Az ennek talaján kialakult progresszív szívelégtelenség vezetett végül a beteg halálához.

Az autopsziás eredmény ismeretében a beteg két gyermekénél Fabry-kór irányú szűrést kezdeményeztünk. Az enzimaktivitás-alapú szűrővizsgálat negatív eredményű lett, illetve echokardiográfiával sem volt strukturális szívbetegség azonosítható egyiküknél sem.

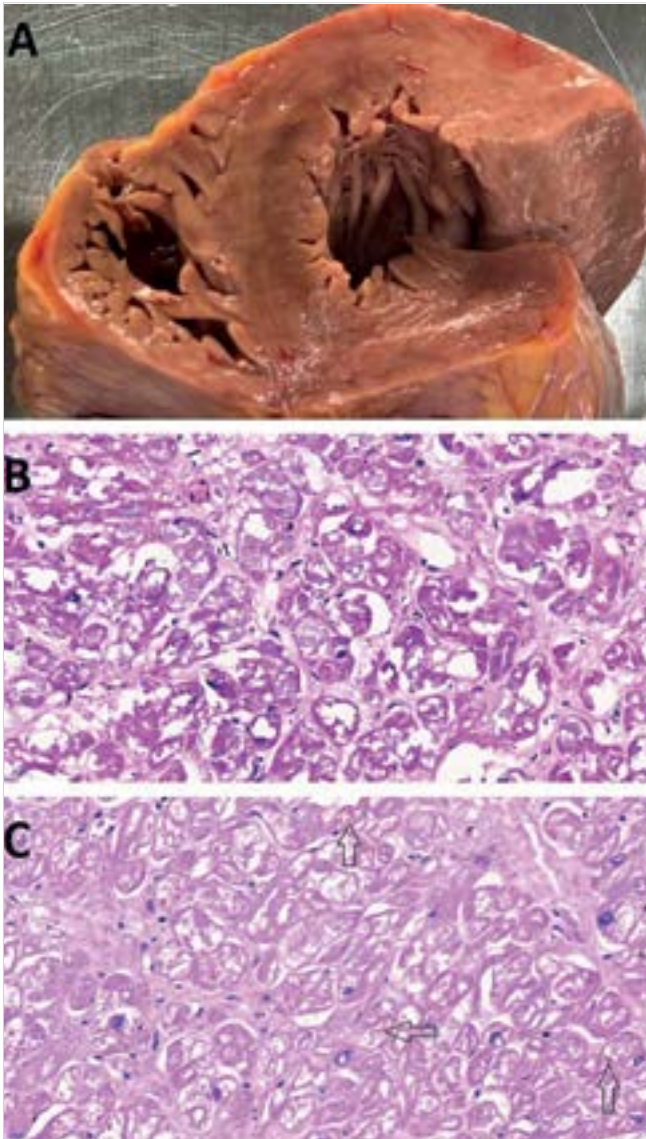


1. ÁBRA. Transthoracalis echokardiográfiai vizsgálattal szűk lumenű bal kamra mellett masszív koncentrikus balkamra-hipertrofia látható, jelentősen megnövekedett bal kamrai tömegindex-értékkel. Paraszternális hosszszelzeti végdiasztolés (A), végszisztolés (B), paraszternális rövidtengelyi (C) és csúcsi négyüregi nézetből (D) készült felvételek. Súlyosan emelkedett bal kamrai töltőnyomásra utaló, restriktív típusú mitrális beáramlási görbe (E). Szöveti Doppler-vizsgálat jelentősen csökkent mitrális anuláris értékeket mutat (laterális e': 6 cm/s) (F)

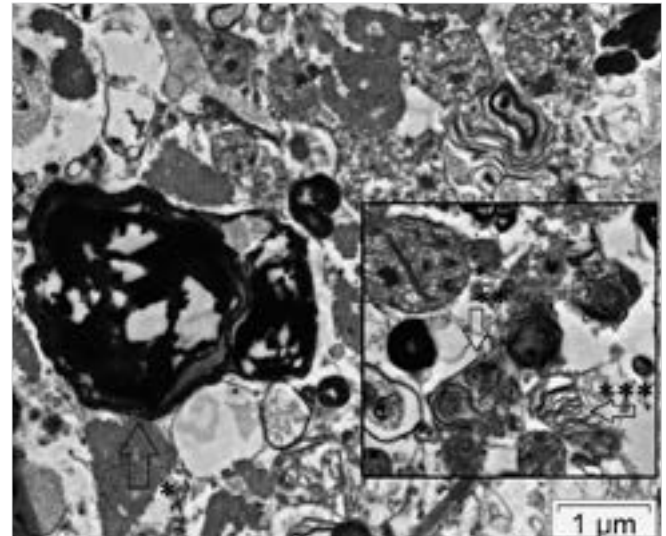
Megbeszélés

A chloroquin antimaláriás szerként vált ismertté évtizedekkel ezelőtt. Plasmodium vivax, falciparum és malariae okozta maláriában mind megelőző, mind terápiás hatással bír, bár egyre gyakoribbak a chloro-

quinra rezisztens Plasmodium-törzsek is. Antimaláriás hatását abban a fázisban fejt ki, amikor a kórokozók a vörösvérsejtekben élőködnek. Hatásmechanizmusa komplex, és nem teljesen ismert (1). Feltételezik, hogy többek között befolyásolja a DNS-replikációt és az RNS-transzkripciót a parazitákban. *In vitro* közeg-



2. ÁBRA. A szív friss keresztmetszete (A). A mindkét kamrát érintő izomtúltengés mellett feltűnő az állomány szokatlanul foltos, halvány megjelenése. Hegesedés, kötőszövet-szaporulat nem látható. Formalin fixált metszet; Hematoxilin&Eozin, 40x-es nagyítás (B). A fagyasztott metszetben is megfigyelt jelenségek látszanak a szívizomsejtekben. Az elfajult centrális szarkoplazma kissé szemcsésebb, üregeesebb. Ez a fixálás és paraffinos beágyazás következménye. Az óriás liszozómák ezért még jobban előtűnnek. A szívizom-rostkötegek között a kismértékű kötőszövet-szaporulat jobban látható. Fagyasztott metszet; Hematoxilin&Eozin, 40 x-es nagyítás (C). A jobb kamra falából származó kimetszésben túltengő szívizomsejtek egységes és súlyos károsodása, vakuolák elfajulása látható. Az eozinofil festődésű szarkoplazma csak a sejtek periferiáján látható. A sejttestek nagy részét felhőszerű anyag tölti ki, amely enyhén hematoxilofil, kékes festődésű. Az anyag PAS-reakcióval és zsírfestéssel sem jelölődik. A sejttestekben gyakran egy, olykor kettő, nagy halványsárgás barna zárványszerű képlet látható (nyilak), ezek lipofuszcín-tartalmú óriás liszozómák, reziduális testek. (Dr. Kálmán Endre képanyagából)



3. ÁBRA. Elektronmikroszkópos felvétel, 20 000-szeres nagyítás. Az összetett felvétel a szarkoplazma elfajult üreges részét mutatja. Csak részlegesen megőrzött a finomszerkezet a bonctermi mintában. Az alapképen bal oldalt egy nagy reziduális test látható (*), amely megfelelhet a fénymikroszkópiával látott zárványszerű képleteknek, a környezetben a szarkoplazmában peroxiszómák és lamelláris myelinfigurák látszanak. Az azonos nagyítású, keretbe foglalt képbevégezésben peroxiszómák, myelintestek(**) és egy „zebra body”-szerű test (***) látható. (Dr. Kálmán Endre képanyagából)

ben hasonló hatását igazolták több RNS- és DNS-vírus esetében is. Ezért a COVID-19-pandémia első hullámaiban felmerült, hogy a chloroquin esetleg javíthatja a betegek prognózisát akut COVID-infekció során, azonban a humán eredmények ezt nem támasztották alá (2). A chloroquin gyenge bázikus kémhatású immunomoduláns szer. Kémhatása miatt elsősorban savas intra-liszozómális közegben mutat akkumulációt. Molekuláris szinten akadályozza a liszozómák működését és ezzel az antigén-prezentációhoz szükséges autofágiát, celluláris szinten pedig gátolja az ún. Toll-like-receptorok mediálta jelátvitelt és az ehhez kapcsolódó immunfolyamatokat. Egyes gyulladáscsökkentő citokinek (tumornekrózis-faktor, interferon- α , IL-1) felszabadulása is csökken a chloroquinszedés során és többek között a CD154 pozitív T-sejtek funkciói is gátlás alá kerülnek. Emellett hatékonyan csökkenti az autoimmun gyulladás mediálta szövetkárosodást szisztémás autoimmun kórképekben, elsősorban rheumatoid arthritisben és szisztémás lupus erythematosusban. Így hazánkban jelenleg elsősorban szisztémás autoimmun betegségekben alkalmazzzák (3).

Hosszú távú alkalmazása során tisztában kell lennünk a szer mellékhatásaival. Ismeretes többek között a szer proaritmiás hatása: A chloroquin a cardiomyocyták akcióspotenciálját követő repolarizációs fázisban fontos szerepet játszó, gyorsan aktiválódó késői rectifier káliumcsatornák gátlása révén QT-időt nyújtó hatással rendelkezik. Más QT-időt nyújtó gyógyszerrel (például

makrolid antibiotikumok, egyes anxiolitikumok) kombinációban alkalmazva ritmuszavart generálhat a szer és ösztormortalitást emelő hatását is leírták. A jelenség dóziszfüggő és az ioncsatornát kódoló gén polimorfizmusának szerepe is feltételezhető a háttérben (2).

A '80-as évek óta a chloroquin-okozta kardiotoxicitás egyéb formái is leírásra kerültek, heterogén klinikai képet mutatva. Egy 40 beteg esetét feldolgozó irodalmi áttekintés 31–80 éves korú, főleg nőnemű betegeket mutat be. Minden beteg éveket (2–35 év) szedte a chloroquin eltérő dózisban, így a kumulatív dózisok is nagyban különböztek (15–5040 g). A klinikai lefolyást tekintve 29 esetben krónikus pangásos szívelégtelenség, 7 esetben II. vagy III. fokú atrioventricularis blokk okozta syncope és 4 esetben akut szívelégtelenség uralta a képet (4).

Szív MR-eredmények alapján felmerült, hogy az atrioventricularis vezetési zavart az ingerületvezető rendszer direkt károsodása okozza. Egyes ilyen esetekben az elvégzett elektrofiziológiai vizsgálatok infra-His lokalizációjú vezetési zavart igazoltak, ami a fenti hipotézist támasztja alá (5).

Az első chloroquin-cardiomyopathiával kapcsolatos esetet 1987-ben ismertette *McAllister és munkacsoportja* (6). Az esettanulmányokban echokardiográfias vizsgálattal túlnyomórészt mindkét kamrát érintő hipertrófia és súlyos fokú, gyakran restriktív mitrális beáramlási görbével járó diasztolés funkciózavar volt megfigyelhető (7). Szív-MR-vizsgálat során a bal kamra kifejezett koncentrikus hipertrófiája mellett gyakori eltérés volt a koronáriaellátási-területet nem követő lokalizációjú késői típusú gadolinium kontrasztanyag-halmozás, ami főleg a bal kamra inferolaterális-bazális szegmentumait érintette, elsősorban mid-miokardiális lokalizációban. Ezen eltérések szinte teljes mértékben egyeznek a Fabry-betegségben is tapasztalt szív MR-eltérésekkel (8).

Az Anderson–Fabry-kór egy ritka, X-kromoszómához kötött öröklésmentet mutató lizoszómális tárolási betegség, amely alacsony α -galaktozidáz-A aktivitással jár. A betegség incidenciája $\sim 1/50\,000$ és férfiakban súlyosabb formában manifesztálódik, azonban heterozigóta nőkben is penetranciát mutathat a betegség. A deficiens enzimaktivitás miatt intracellulárisan a lizoszómákban globotriazoil-ceramid (GL-3) felhalmozódás figyelhető meg elsősorban az endothel, simaizom, harántcsíkt- és szívizomzat szöveteiben. A glikoszfinogolipid-felhalmozódás miatt következményes celluláris, majd szervi diszfunkció alakul ki. Főbb klinikai megjelenési formái közé a hipertrófiás cardiomyopathia, korai cerebrovaszkuláris esemény, cornea verticillata, krónikus veseelégtelenség és acralis paresthesia tartozik. A jellemző EKG-eltérés lehet a cardiomyocytá-hipertrófia miatt megjelenő high-voltage, valamint atrioventricularis, illetve intraventricularis vezetési zavarok. Szintén gyakori a kamrai extraszisztólia, nem tartós és tartós kamrai ritmuszavarok megjelenése (9).

A chloroquin-cardiomyopathia és a Fabry-betegség

azonban nem csak a klinikum, illetve a képzővizsgálatok eredményeinek szintjén mutat hasonlóságot. Chloroquin indukálta cardiomyopathiában szövettanilag jellemző az endothel, epithel és izomsejtekre jellemző intracelluláris lipidózis és vakuolizált, habos sejtek (foam cell) megjelenése. Elektronmikroszkópia segítségével pedig az intracelluláris denz lipidanyag akkumulációjából létrejövő struktúrák, az ún. zebratescecskék és lamelláris vagy kurvilineáris inklúziós testek észlelhetők. A chloroquin intraliszoszómális akkumulációján túlmenően a lipidfelhalmozódás pontos patomechanizmusa egyelőre nem ismert, azonban feltételezhető, hogy a foszfolipidek enzimatis bontásának közvetlen gátlása áll a jelenség háttérben. Fabry-kórban igen hasonló fény- és elektronmikroszkópos eltérések tapasztalhatók, bár a Fabry-kórra kevésbé, míg toxikus cardiomyopathiákra annál inkább jellemző a kurvilineáris inklúziós testek jelenléte (10).

Természetesen a részletes anamnéziszfelvétel is segíthet a differenciáldiagnózisban: Chloroquin indukálta cardiomyopathia klinikai gyanújakor döntő fontosságú a gyógyszeresedés ténye. A Fabry-betegség gyanúját pedig a családi halmozódás, neurológiai- vagy jelentős veseérintettség klinikuma erősíti inkább. Gyanú esetén a Fabry-kór diagnózisa enzimaktivitás-méréssel (férfiakban), illetve genetikai vizsgálattal igazolható. A helyes diagnózis felállításának terápiás konzekvenciája is van: Fabry-kórban manapság lehetőségünk van az α -galaktozidáz-A pótlására, rekombináns technikával készült enzimmel. Az időben megkezdett terápia hatására a kezelt betegek prognózisa jelentősen javul (9).

Chloroquin indukálta cardiomyopathia esetén pedig a chloroquin elhagyása jelenthet megoldást. *Nadeem és munkatársai* összefoglalója alapján a chloroquin szívre gyakorolt káros hatásai általában 7-9 évnyi tartós szedés után jelentkeznek, de a károsodás megjelenése és súlyossága alapvetően dóziszfüggő. 14 évnyi kezelési időtartamot követően háromszorosára emelkedik a krónikus pangásos szívelégtelenség valószínűsége a kontrollpopulációhoz viszonyítva. A terápia felfüggesztését követően a jelentős balkamra-hipertrófia és a súlyos diasztolés funkciózavar potenciálisan reverzibilitást mutat. A legtöbb esetben a chloroquin elhagyását követő 15 napon belül a gyógyszer szöveti koncentrációja 90%-kal csökken, majd szinte teljes mértékben eliminálódik és amennyiben nem alakult ki jelentős irreverzibilis károsodás (cardiomyocytá-nekrózis), a kórlyamat és a klinikai állapot a legtöbb esetben csaknem teljes mértékben visszafordítható mintegy 6 hónap alatt (11). Azonban az irodalomban visszafordíthatatlan szív-károsodásról, illetve szívtranszplantációról is beszámoltak: *Tönnemann és munkatársai* által került leírásra két beteg, akik 6, illetve 12 éve szedtek chloroquin és a csupán mérsékelten magas kumulatív dózis ellenére a szívtranszplantáció, mint utolsó terápiás lehetőség, elkerülhetetlen volt az esetükben (7).

A chloroquin szedő betegek esetében a reumatológiai szakirodalom elsősorban a szemészeti szövödmények szűrésének fontosságára hívja fel a figyelmet. Ajánlásokra lenne szükség azzal kapcsolatban, hogy milyen kumulatív chloroquindózis beszedése után, milyen gyakran, milyen módszerrel javasolt a tartósan chloroquin szedő betegek kardiológiai szűrése. Az echokardiográfiás követés során feltűnhet a balkamra-hipertrofia megmagyarázhatatlan progressziója. Ugyanakkor az idősebb, multimorbid betegekben nem mindig szűr szemet ez a jelenség, ahogy ez sajnos esetünkben is történt. A balkamra-hipertrofiával járó kórképek differenciáldiagnosztikájában jól használható a T₁-mapping, egy relatíve új szív-MR-technika. Fabry-kór tekintetében nagyon specifikus és korai jelnek tartják a csökkent natív (non-contrast) T₁-értékeket, amik valószínűleg a glikoszfinolipid-lerakódást tükrözik. Nem érhetők el adatok arra nézve, hogy chloroquin mediálta cardiomyopathiában milyenek a T₁-értékek. A két kórkép hasonlósága alapján azonban feltételezik, hogy ez a technika esetleg alkalmas lehet a chloroquin szedő betegek követésére is (12).

Következtetések

Hic mortui vivos docent – esetünkben a súlyos szív-elégtelenség fulmináns lefolyást eredményezett, és a chloroquin-mediálta cardiomyopathia diagnózisa sajnos csak a kórboncolást követően született meg. Napjainkban is számos beteg részesül chloroquinterápiában, hazánkban elsősorban autoimmun betegségük miatt. A gyógyszer kardiális jellegű mellékhatásai – bár az alkalmazási előírásban említésre kerülnek – kevésbé ismertek. A chloroquin-mediálta cardiomyopathia fenotípus és kórszövettani kép szempontjából egyaránt nagy hasonlóságot mutat a Fabry-kórban tapasztaltakkal. A két kórkép megkülönböztetése komoly differen-

ciáldiagnosztikai kihívást jelenthet. A diagnózis helyes és korai felállítása fontos, mert a chloroquin elhagyása akár teljes regressziót is eredményezhet.

Nyilatkozat

Az Innovációs és Technológiai Minisztérium ÚNKP-21-3-I-PTE-1325 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból finanszírozott szakmai támogatásával készült.

Irodalom

- White NJ. The treatment of malaria. *N Engl J Med* 1996; 12: 335: 800–6. <https://doi.org/10.1056/NEJM199609123351107>
- Axfors C, Schmitt AM, Janiaud P, et al. Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19 from an international collaborative meta-analysis of randomized trials. *Nat Commun* 2021; 12: 2349. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22446-z>
- Schrezenmeier E, Dörner T, et al. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol* 2020; 16: 155–166. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0372-x>
- Godeau P, Guillemin L, Fechner J, et al. Disorders of conduction in lupus erythematosus: frequency and incidence in a group of 112 patients. *Ann Med Interne* 1981; 132: 234–40.
- Baguet JP, Tremel F, Fabre M. Chloroquine cardiomyopathy with conduction disorders. *Heart* 1999; 81: 221–223. <https://doi.org/10.1136/hrt.81.2.221>
- Mc Allister HA Jr, Ferrans VJ, Hall RJ, et al. Chloroquine induced cardiomyopathy. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 111: 953–956.
- Tönnesmann E, Kandolf R, Lewalter T. Chloroquine cardiomyopathy – a review of the literature. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2013; 35: 434–442. <https://doi.org/10.3109/08923973.2013.780078>
- Hanneman K, Alberdi HV, Karur GR, et al. Antimalarial-Induced Cardiomyopathy Resembles Fabry Disease on Cardiac MRI. *J Am Coll Cardiol Img* 2020; 13: 879–881. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.09.014>
- Miller JJ, Kanack AJ, Dahms NM. Progress in the understanding and treatment of Fabry disease. *Biochim Biophys Acta Gen Subj* 2020; 1864: 129437. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2019.129437>
- Albay D, Adler SG, Philipose J, Calescibetta CC, et al. Chloroquine induced lipidosis mimicking Fabry disease. *Modern Pathology* 2005; 18: 733–738. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800344>
- Nadeem U, Raafey M, Kim G, et al. Chloroquine- and Hydroxychloroquine-Induced Cardiomyopathy: A Case Report and Brief Literature Review. *Am J Clin Pathol* 2021 18; 155: 793–801. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa253>. PMID: 33316045
- Yogasundaram H, Putko BN, Tien Jet al. Hydroxychloroquine-induced cardiomyopathy: case report, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Can J Cardiol* 2014; 30: 1706–15. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.08.016>



Magyar Kardiológusok Társasága
2022. évi Tudományos Kongresszusa


2022. május 4–7., Balatonfüred

Balatonfüred, Hotel Füred Spa & Conference; Flamingó Wellness és Konferencia Hotel; Hotel Margaréta; Danubius Hotel Marina***Superior

Fabry-kór vagy sarcomer-hipertrófiás cardiomyopathia?

Nagy Viktória¹, Takács Hedvig¹, Borbás János¹, Tringer Annamária¹,
Csányi Beáta¹, Lidia Hategan¹, Iványi Béla², Nagy István^{3, 4},
Hegedűs Zoltán^{5, 6}, Sepp Róbert¹

¹Szegedi Tudományegyetem, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, Szeged

²Szegedi Tudományegyetem, Patológiai Intézet, Szeged

³Biokémiai Intézet, Szegedi Biológiai Központ, Szeged

⁴Seqomics Biotechnológiai Kft.

⁵Biofizikai Intézet, Szegedi Biológiai Központ, Szeged

⁶Pécsi Tudományegyetem, Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet, Pécs

Levelezési cím:

Dr. Sepp Róbert, Szegedi Tudományegyetem, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, 6725 Szeged,
Simmelweis u 8., e-mail: sepprobert@gmail.com

Háttér: A hipertrófiás cardiomyopathia (HCM) a myocardium primer betegsége, amelyet típusosan a sarcomerfehérjéket kódoló gének mutációi okoznak. A hipertrófiás cardiomyopathiát utánzó HCM-fenokópiák, pl. a Fabry-betegség kardiális manifesztációjának elkülönítése, adott esetben jelentős differenciáldiagnosztikai nehézséget okozhat.

Esetismertetés: Munkánkban egy HCM kardiális fenotípusával rendelkező nőbeteg részletes genetikai analízisét végeztük el. Az első észlelésekor a 49 éves nőbeteg szinte állandóan fennálló mellkasi fájdalom, fulladás és igen alacsony terhelhetőség miatt került észlelésre. Panaszai hátterében hipertrófiás cardiomyopathia igazolódott, amely főként az anterior septumot érintette (maximális balkamra-falvastagság: 27 mm), azonban kiáramlási pálya obstrukciót nem okozott. Gondozása során a beállított terápia mellett panaszai változatlan jellegűek voltak, de kardiálisan kompenzált volt. NT-proBNP-érték 244 pg/ml volt, diasztolés funkciót jellemző paraméterek relaxációs zavarra utaltak. Szív-MRI-vizsgálat is igazolta a megnövekedett végdiasztolés bal kamrai izomtömeget (LVM: 169 g, LVMi: 76,9 g/m²), és a főként az anterior septum basalis-középső szegmentumát érintő hipertrófiát. Polyneuropathiát véleményező elektro-neurográfia vizsgálata és proteinuria alapján Fabry-betegséget nem lehetett kizárni, amely miatt Fabry-kór irányában genetikai vizsgálat történt. Utóbbi a *GLA*-gén c.376A>G (p.Ser126Gly) mutációját igazolta, ismételen is normális lysoGb3-szintek (≤1,8 ng/ml) mellett. A Fabry-kór kardiális érintettségének egyértelmű igazolására szívizom-biopszia történt, amelynek szövettani elemzése Fabry-kórra jellemző eltéréseket nem talált, HCM-nek megfelelő képet mutatott. Sarcomer-génmutáció detektálása céljából kiterjesztett, új generációs szekvenálással végzett, 103 cardiomyopathia gént érintő genetikai vizsgálatot végeztünk, amely a *MYBPC3*-gén p.Ala1056fs, feltehetően kóroki mutációját igazolta.

Következtetések: Fentiek alapján a betegben észlelt HCM kardiális fenotípusát a *MYBPC3*-gén p.Ala1056fs sarcomer génmutáció okozta, s az nem a Fabry-kór kardiális manifesztációjának következménye.

Kulcsszavak: hipertrófiás cardiomyopathia, Fabry-kór, genetikai variáns, új generációs szekvenálás

Fabry disease or sarcomeric hypertrophic cardiomyopathy?

Background: Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a primary myocardial disease typically caused by gene mutations encoding proteins of the cardiac sarcomere. HCM-like phenocopies, e.g. the cardiac manifestation of Fabry disease, make differential diagnosis of HCM cases particularly challenging.

Case report: In this case report we describe the detailed genetic analysis of a female patient with HCM phenotype. At first presentation, the 49-years-old female patient complained permanent chest pain, shortness of breath and very low exercise capacity. Cardiac evaluation proved hypertrophic cardiomyopathy with severe asymmetric left ventricular hypertrophy (maximal left ventricular wall thickness at the anterior septum: 27 mm), without left ventricular outflow tract obstruction. During regular follow up, the patient had no episodes of cardiac decompensation, however echocardiography revealed impaired relaxation with a maximum NT-proBNP level of 244 pg/ml. Cardiac MRI confirmed increased end diastolic left ventricular mass (LVM: 169 g, LVMi: 76,9 g/m²) and the significant hypertrophy of the anterior septum in the basal and mid segment. Based on the finding of low-grade polyneuropathy indicated by electroneurography and proteinuria Fabry disease was suspected, and genetic screening was initiated for Fabry disease. Genetic results revealed a c.376A>G (p.Ser126Gly) pathogenic mutation in the *GLA* gene. Levels of lysoGb3 (≤1.8 ng/ml) was repeatedly in the normal range. In order to prove the cardiac involvement of Fabry disease unequivocally, myocardial biopsy was performed, which did not show histological evidence of Fabry disease. Screening for sarcomeric gene mutations an extended screening of 103 cardiomyopathy genes with next generation sequencing was performed which proved a most likely pathogenic frameshift mutation, p.Ala1056fs, of the *MYBPC3* gene.

Conclusion: Based on the above findings, it is probable that hypertrophic cardiomyopathy was due to the *MYBPC3* sarcomere gene mutation and not the cardiac manifestation of Fabry disease in this case.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy, Fabry disease, genetic variation, new generation sequencing

Bevezetés

A hipertrófiás cardiomyopathia (HCM) a myocardium kifejezett szívizom-hipertrófiájával jellemzett primer megbetegedése, ahol a hipertrófia okaként abnormis nyomásviszonyok kizárhatók (1). A HCM-et típusos esetben a sarcomer fehérjéit kódoló gének mutációi okozzák (2–10), monogénes módon, a familiáris ioncsatorna-betegségekhez hasonlóan (11–13). Jelen ismereteink szerint a sarcomergének mutációi a HCM-esetek 40-60%-át okozzák és az ezek további 5-10%-ában egyéb, specifikus géneltérések állhatnak a betegség hátterében. Utóbbiak a HCM morfológiai és klinikai képében jelenhetnek meg, amelynek okán ilyenkor HCM-fenokópiákról beszélünk (14, 15). Ezen betegségek egyrészt jelentős differenciáldiagnosztikai nehézséget okozhatnak, másrészt elkülönítésük a sarcomer-mutációk által okozott HCM-től azért is kiemelt jelentőségű, mert a diagnózis pontosításán túl specifikus terápiás konzekvenciái lehetnek. A génnegatív esetek oka jórészt ismeretlen, legújabb kutatások poli-génes eredetet vetnek fel.

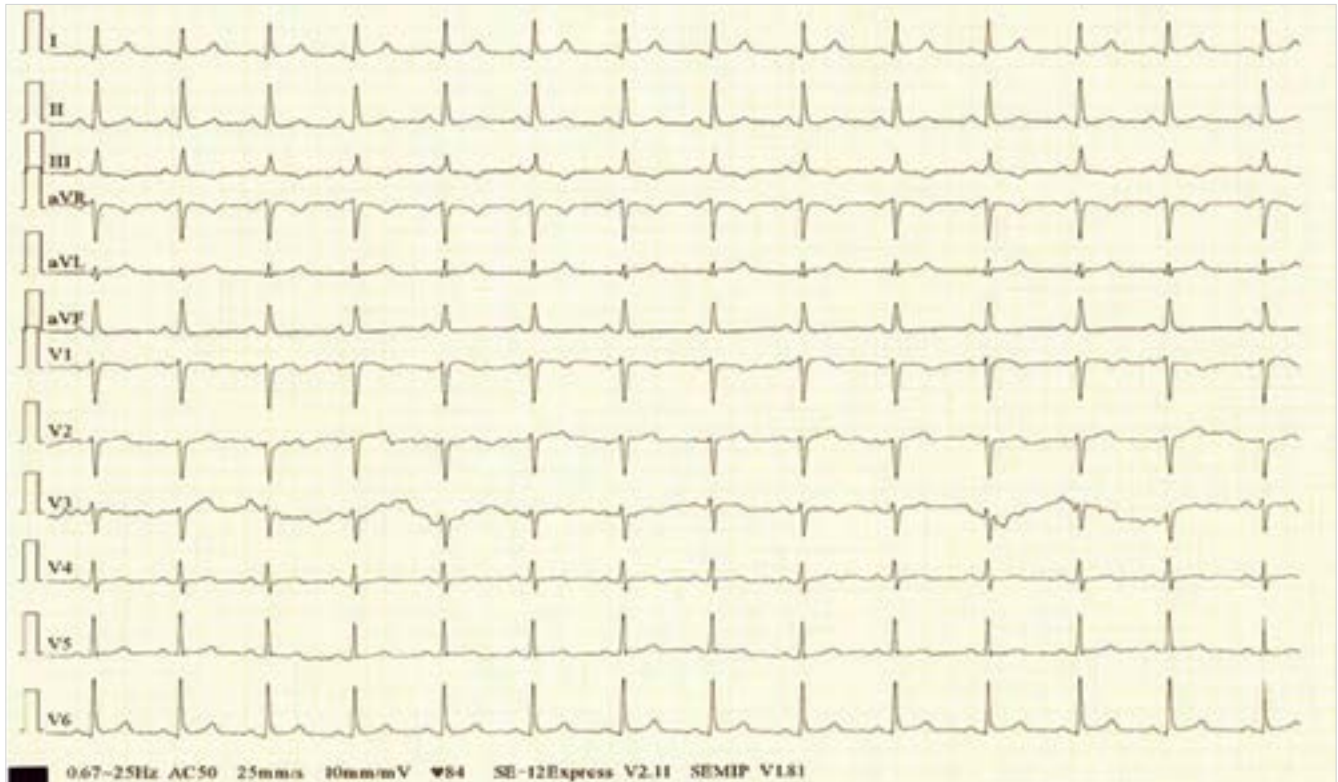
A fent említett HCM-fenokópiák közé tartozik a Fabry-betegség (FD, OMIM# 301500), amely egy X-kromoszómához kötött recesszíven öröklődő ritka kórkép, amelyet az alfa-galaktozidáz A-enzim hibás működése okoz (részletes áttekintésként ld. Germain DP, 2010 [16]). Az enzim nem megfelelő működése következtében intralizoszomális glikoszfinbolipid-lerakó-

dás történik, amely vagy szisztémás vagy szervspecifikus Fabry-betegséghez vezet. A szív érintettsége a Fabry-betegségben szenvedők mintegy 60%-ában mutatható ki, a legjellemzőbb kardiális manifesztáció a vezetési zavar, balkamra-hipertrófia (BKH), vagy előrehaladottabb esetekben hipertrófiás cardiomyopathia képében megjelenő fenotípus (17). A balkamra-hipertrófia, HCM-hez hasonlóan (18), Fabry-betegségben is fokozza a hirtelen szívhalál kockázatát (19).

Esetismertetésünkben egy dominálón hipertrófiás cardiomyopathia morfológiai képében jelentkező beteg esetét mutatjuk be, akiben a Fabry-betegség és sarcomer HCM elkülönítése jelentett differenciáldiagnosztikai nehézséget.

Esetismertetés

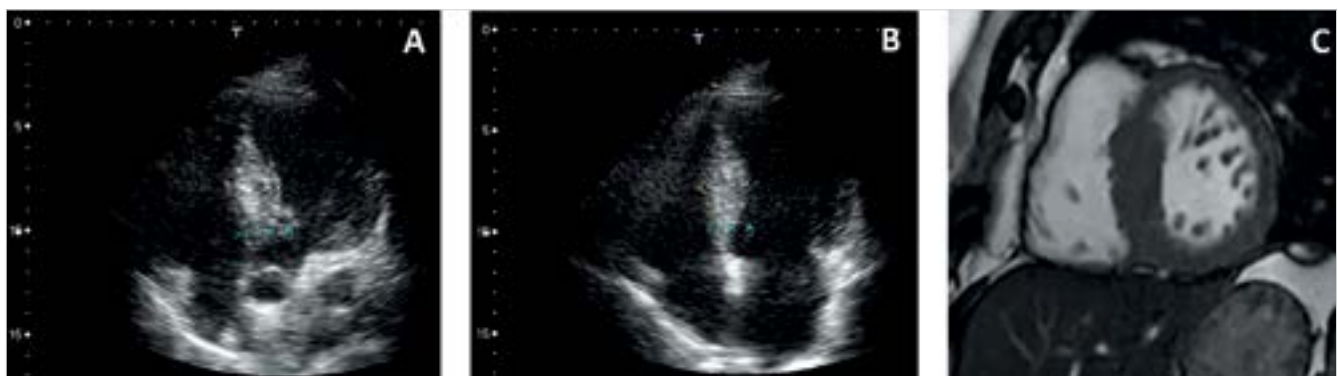
Munkánkban egy HCM kardiális fenotípusával rendelkező nőbeteg részletes klinikai és genetikai analízisét végeztük el. Az első észlelésekor a 49 éves nőbeteg szinte állandóan fennálló mellkasi fájdalom, fulladás, igen alacsony terhelhetőség, NYHA III-as funkcionális stádium miatt került észlelésre. A beteg 12 elvezetéses EKG-felvételén sinusritmus, normális PQ-távolság (151 ms), keskeny QRS (93 ms), normális QT_c (428 ms), III-ban negatív T-hullám, aVF-ben lapos T-hullám látszott (1. ábra).



1. ÁBRA. A beteg 12 elvezetéses EKG-felvétele. 79/min sinusritmus, kp. tengelyállás. normális PQ (151 ms), keskeny QRS: 93 ms, normális QT_c (428 ms), III-ban negatív T-hullám, aVF-ben lapos T-hullám

Kardiális panaszai háttérében hipertrófiás cardiomyopathia igazolódott, amely főként az anterior és inferior septum középső szegmentumát érintette (anterior septum basalis rész: 16 mm, a középső szegmentum: 24 mm; inferior septum basalis rész: 11 mm, a középső szegmentum: 22 mm) (2. ábra. A–B-panelek). Echokardiográfiás vizsgálattal tágabb bal pitvar, normális tárgasságú bal kamra és jobb szívfél, jó globális balkamra-funkció (BK EF: 60%) igazolódott, SAM-jelenség és szignifikáns nyugalmi vagy provokálható obstrukció nélkül, jelzett mitralis insuficienciával, diasztolés diszfunkció jeleivel (E/A: 68/91 cm/sec). Szív-MRI-vizsgálat

is igazolta a HCM morfológiai képét (anterior fal basalis rész: 16 mm, az anterior septum basalis-középső szegmentum: 27 mm, az inferior septum középső szegmentuma 17 mm), jó BK ejekciós frakcióval (BK EF: 85%), megnövekedett végdiasztolés BK-izomtömeggel (left ventricular mass/index; LVM: 169 g, LVMI: 76,9 g/m²) (2. ábra. C-panel). Késői típusú kontrasztanyag-halmozás nem volt észlelhető. Koronarográfia anatómiailag ép koszorúsér-rendszert mutatott. Gondozása során a beállított terápia mellett szubjektív panaszai érdemben nem változtak, kardiálisan kompenzált maradt, maximális NT-proBNP-értéke 244 pg/ml volt.



2. ÁBRA. A beteg transthoracalis echokardiográfiás felvétele csúcsi öt üregi (A-PANEL) és csúcsi négy üregi (B-PANEL) nézetből, amely kifejezett septális hipertrófiát mutat (anterior septum basalis része 16 mm, a középső szegmentuma 24 mm, az inferior septum középső szegmentuma 22 mm). Szív-MR-vizsgálat rövid tengelyi képén (C-PANEL) az anterior fal basalis része 16 mm, az inferior fal középső szegmentuma 12 mm, az inferior septum középső szegmentuma 17 mm, az anterior septum basalis-középső szegmentuma 27 mm, a posterior fal középső szegmentuma 14-15 mm vastagságú

További vizsgálatai szerint endokrinológiai kivizsgálása kezdődő diabéteszt véleményezett. Alsó végtagra lokalizálódó neuropathiának imponáló fájdalom miatt ENG-vizsgálattal aspecifikus eltérések igazolódtak, amelyek háttérben kezdődő polyneuropathia merült fel. Enyhe proteinuria (24 órás vizeletfehérje-ürítés: 42,1 mg/dl; 0,38 g/nap) háttérben diabétesz, obesitas, illetve Fabry-betegség vesemanifestációja is felmerült. Szemészeti vizsgálattal cornea verticillata nem volt látható. Fül-orr-gégészet, audiológia kórosat nem mutatott. Bőrgyógyászati vizsgálat angioceratomát nem igazolt. Évek óta tartó szédüléssel panaszai miatt több alkalommal koponya MRI történt, amely kóros eltérést nem mutatott. Autoimmun panel negatív volt.

Fentiek alapján differenciáldiagnosztikai szempontból Fabry-kór is felmerült, amely igazolása céljából genetikai vizsgálat történt. Utóbbi a *GLA*-gén c.376A>G (p.Ser126Gly) patogén mutációját igazolta, viszont a Fabry-kór biomarkere, a lysoGb3 szintje ismételtelen is a normális tartományban volt ($\leq 1,8$ ng/ml). A Fabry-kór kardiális érintettségének egyértelmű igazolására (amely specifikus terápiát indikált volna) szívizom-biopszia történt, amelynek szövettani elemzése szerint lizoszomális tárolási betegségre utaló PAS-pozitív citoplazma-inklúziók nem látszóttak. Az elektronmikroszkópos minta alapján myelinfigurás inklúziót a sarcolemma nem tartalmazott; sem a félvékony metszetben, sem elektronmikroszkóposan Fabry-kór gyanúját keltő inklúziók nem voltak észlelhetők.

Fentiek alapján az igazolt *GLA*-mutáció ellenére a Fabry-kór klinikai diagnózisa kétséges volt, amely miatt a sarcomergének genetikai vizsgálatára is sor került. A sarcomer fehérjéit kódoló gének vizsgálatára új generációs szekvenálással került sor, 103 cardiomyopathia gént lefedő génpanellel, korábbi közleményeinkben leírtak szerint (12). A genetikai vizsgálat a *MYBPC3*-gén p.Ala1056fs (rs727503174) mutációját igazolta, amely a ClinVar adatbázisban patogén besorolással szerepel.

Megbeszélés

Közleményünkben egy olyan nőbeteg esetét ismertettük, akiben hipertrófiás cardiomyopathia morfológiai képében megnyilvánuló kardiális fenotípust észleltünk, és kettős, Fabry-betegségre utaló *GLA* és sarcomer HCM-re utaló *MYBPC3*-génmutáció is kimutatható volt. Tekintettel arra, hogy szívizom-biopsziás vizsgálattal Fabry-kórra jellegzetes szövettani eltérések nem voltak igazolhatók, az eset sarcomer HCM-nek, és nem Fabry-betegség kardiális manifestációjának volt tartható.

Fentieket a genetikai eredmények részletes analízise is valószínűsíti. A *GLA* p.Ser126Gly variáns egy konzeratív aminosavat érint és 3/5 „in silico” predikciós modellkárosító hatását valószínűsíti. A *GLA* p.Ser126Gly variánst több Fabry-betegségben szenvedő egyénben

is azonosították már, de fentiekén túl nem érintett egyénekben és családtagokban is (20–22). Legalább egy családban egy olyan férfi családtagban is észlelték előfordulását, ahol az életkor alapján a Fabry-betegségnek már manifesztálódnia kellett volna (21). Funkcionális vizsgálatok szerint a mutáció a *GLA*-enzim ~50%-os aktivitás csökkenéséhez vezet, amely mértékű csökkenés nem egyértelműen elég a betegség kialakításához (23). Továbbá, a variáns normál populációs adatbázisokban is megtalálható, nagyobb gyakorisággal (0,08% az ExAC adatbázis szerint), mint ami várható lenne egy patogén variáns esetében (24). Fentiek alapján a variánst valószínűleg benignus/bizonytalan hatású variánsként (variant of unknown significance, VUS) klasszifikálják. Fentiekkel ellentétben az azonosított *MYBPC3* p.Ala1056fs génmutáció egy patogén mutációnak tartható. Utóbbit azt támogatja, hogy a mutáció egy „frameshift” mutáció, amely a leolvasási keret eltolódása mellett korai stop kodon aktivációhoz (p.Ala1056Glyfs*9) és ezáltal csonkolt fehérje átíródásához vezet. A variáns a normál populációban nagy populációs adatbázisok szerint nem található meg, és van közlés HCM-es betegben való azonosításáról (25). Ezen adatok szerint inkább a *MYBPC3*-mutáció, mint a *GLA*-mutáció kórosága a valószínű.

A Fabry-betegség kardiális manifestációjának és a sarcomer HCM elkülönítése fentieknek megfelelően jelentős differenciáldiagnosztikai problémát okozhat. A kettő elkülönítése többek között azért is kiemelkedően fontos, mert Fabry-betegségben a kórkép lényegében oki terápiáját jelentő enzimpótló kezelés, vagy egyéb etiológiai alapú kezelés (chaperon terápia, szubsztrát redukciós terápia) rendelkezésre áll. Az enzimpótló kezelésként alkalmazott agalzidáz-alfa-, vagy agalzidáz-béta-kezelés későbbi életkorra tolja ki a betegség tüneteinek jelentkezését, lelassítja a betegség progresszióját, javítja a betegek életminőségét. A kardiális manifestációk közül a balkamra-hipertrófia progressziójának lassulását mutatták ki egy nemrégiben tanultakban, amely az agalzidáz-alfa-terápia alatt álló Fabry-betegek 10 éves utánkövetéséről számolt be (26).

HCM kardiális fenotípusának észlelése esetén Fabry-betegségre hívhatja fel a figyelmet olyan anamnesztikus tünet vagy eltérés azonosítása, mint pl. látásromlás (katarakta, corneahomályok miatt), paraesthesia, érzészavar, neuropátiás fájdalom jelenléte, anamnesztikus hypohidrosis, vagy fizikális vizsgálattal észlelt angioceratomák jelenléte. Jellemző lehet néhány olyan EKG-eltérés, mint pl. preexcitáció nélküli rövid PR-intervallum vagy AV-blokk jelenléte. Echokardiográfiás vizsgálattal megvastagodott AV-billentyű, jobbkamra-hipertrófia, a balkamra-hipertrófia koncentrikus jellege és esetenként globális balkamra-hypokinesis (balkamra-tágulattal vagy anélkül) kelthet gyanút (1, 27). Differenciáldiagnosztikai szempontból lényeges lehet a szív-MRI-vizsgálat, ami típusos esetben basalis, postero-lateralis vagy infero-lateralis, mid-miokardiális heget

mutat (28), és a szívizom-biopsziás minták szövettani elemzése, amelyen elektronmikroszkópos vizsgálattal típusos lamelláris testeket lehet látni (29).

Következtetések

A hipertrófiás cardiomyopathiát utánzó HCM-fenokópiák, pl. a Fabry-betegség kardiális manifesztációjának elkülönítése, adott esetben jelentős differenciáldiagnosztikai nehézséget okozhat. Ilyen esetekben részletes képalkotó vizsgálatok, szükség esetén szívizom-biopszia és genetikai vizsgálat nyújthat segítséget.

Köszönetnyilvánítás

A munka a „Ritka betegségek patogenezisének kutatása, új diagnosztikai és terápiás eljárásokat megvalósító fejlesztések” (GINOP-2.3.2-15-2016-00039), az „Életet veszélyeztető Akut megbetegedések súlyosági és hálózati mutatóinak javítása transzlációs orvostudományi megközelítésben – STAY ALIVE” (GINOP-2.3.2-15-2016-00048) és a Szegedi Tudományegyetem ÁOK, Kari Kutatási Alap „Hetényi Géza” pályázatának támogatásával készült.

Irodalom

- Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014; 35: 2733–2779. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu284>
- Geisterfer-Lowrance AAT, Kass S, Tanigawa G, et al. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. *Cell* 1990; 62: 999–1006.
- Thierfelder L, Watkins H, MacRae C, et al. Alpha-tropomyosin and cardiac troponin T mutations cause familial hypertrophic cardiomyopathy: a disease of the sarcomere. *Cell* 1994; 77: 701–712.
- Bonne G, Carrier L, Bercovici J, et al. Cardiac myosin binding protein-C gene splice acceptor site mutation is associated with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet* 1995; 11: 438–440.
- Watkins H, Conner D, Thierfelder L, et al. Mutations in the cardiac myosin binding protein-C gene on chromosome 11 cause familial hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet* 1995; 11: 434–437.
- Toth T, Nagy V, Faludi R, et al. The Gln1233ter mutation of the myosin binding protein C gene: Causative mutation or innocent polymorphism in patients with hypertrophic cardiomyopathy? *Int J Cardiol* 2011; 153(2): 216–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.09.062>
- Kimura A, Harada H, Park J-E, et al. Mutations in the troponin I gene associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Nature Gen* 1997; 16: 379–382.
- Poetter K, Jiang H, Hassanzadeh S, et al. Mutations in either the essential or regulatory light chains of myosin are associated with a rare myopathy in human heart and skeletal muscle. *Nat Genet* 1996; 13: 63–69.
- Mogensen J, Klausen I, Pedersen A, et al. Alpha-cardiac actin is a novel disease gene in familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1999; 103: R39–R43.
- Satoh M, Takahashi M, Sakamoto T, Hiroe M, Marumo F, Kimura A. Structural analysis of the titin gene in hypertrophic cardiomyopathy: identification of a novel disease gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 262: 411–417.
- Sepp R, Hategan L, Bácsi A, et al. Timothy Syndrome 1 Genotype without Syndactyly and Major Extracardiac Manifestations. *Am J Med Genet A* 2017; 173(3): 784–789.

<https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38084>

- Hategan L, Csányi B, Ördög B, et al. A novel 'splice site' HCN4 gene mutation, c.1737+1 G>T, causes familial bradycardia, reduced heart rate response, impaired chronotropic competence and increased short-term heart rate variability. *Int J Cardiol* 2017; 241: 364–372. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.04.058>
- Ördög B, Hategan L, Kovács M, et al. Identification and functional characterisation of a novel KCNJ2 mutation, Val302del, causing Andersen-Tawil syndrome. *Can J Physiol Pharmacol* 2015; 93(7): 569–75. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2014-0527>
- Csanyi B, Popoiu A, Hategan L, et al. Identification of two novel LAMP2 gene mutations in Danon disease. *Can J Cardiol* 2016; 32(11): 1355.e23–1355.e30. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.02.071>
- Csányi B, Hategan L, Nagy V, et al. Identification of a Novel GLA Gene Mutation, p.Ile239Met, in Fabry Disease with a Predominant Cardiac Phenotype. *Int Heart J* 2017; 58(3): 454–458. <https://doi.org/10.1536/ihj.16-361>
- Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 30.
- Seydelmann N, Wanner C, Steork S, Ertl G, Weidemann F. Fabry disease and the heart. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2015; 29: 195e204
- Orosz A, Baczkó I, Nagy V, et al. Short-term beat-to-beat variability of the QT interval is increased and correlates with parameters of left ventricular hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Can J Physiol Pharmacol* 2015; 93(9): 765–72. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2014-0526>
- Baig S, Edward NC, Kotecha D, et al. Ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in Fabry disease: a systematic review of risk factors in clinical practice. *Europace* 2018; 20: f153–f161. <https://doi.org/10.1093/europace/eux261>
- Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 122–38.
- De Brabander I, Yperzeele L, Ceuterick-De Groote C, et al. Phenotypical characterization of α -galactosidase A gene mutations identified in a large Fabry disease screening program in stroke in the young. *Clin Neurol Neurosurg* 2013; 115: 1088–93. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2012.11.003>
- Brouns R, Thijs V, Eyskens F et al. Belgian Fabry study: prevalence of Fabry disease in a cohort of 1000 young patients with cerebrovascular disease. *Stroke* 2010; 41: 863–8. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.579409>
- Lukas J, Giese AK, Markoff A, et al. Functional characterisation of alpha-galactosidase a mutations as a basis for a new classification system in Fabry disease. *PLoS Genet* 2013; 9: e1003632. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003632>
- Kobayashi Y, Yang S, Nykamp K, et al. Pathogenic variant burden in the ExAC database: an empirical approach to evaluating population data for clinical variant interpretation. *Genome Med* 2017; 9: 13. <https://doi.org/10.1186/s13073-017-0403-7>
- Alfares AA, Kelly MA, McDermott G, et al. Results of clinical genetic testing of 2,912 probands with hypertrophic cardiomyopathy: expanded panels offer limited additional sensitivity. *Genet Med* 2015; 17: 880–8. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.205>
- Kampmann C, Perrin A, Beck M. Effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: cardiac outcomes after 10 years' treatment. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 125.
- Rapezzi C, Arbustini E, Caforio ALP, et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2012; 34(19): 1448–1458.
- Deva DP, Hanneman K, Li Q, et al. Cardiovascular magnetic resonance demonstration of the spectrum of morphological phenotypes and patterns of myocardial scarring in Anderson-Fabry disease. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2016; 18: 14. <https://doi.org/10.1186/s12968-016-0233-6>
- Nagano T, Nakatsuka S, Fujita S, et al. Myocardial fibrosis pathology in Anderson–Fabry disease: Evaluation of autopsy cases in the long- and short-term enzyme replacement therapy, and non-therapy case. *IJC Metabolic & Endocrine* 2016; 12: 46–51.

Az antikoaguláció szerepe a stroke-megelőzésben: a megfelelő NOAC-dózis választása

Oláh László

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Tanszék, Debrecen

Levelezési cím:

Dr. Oláh László egyetemi tanár, 4032 Debrecen, Móricz Zs. krt. 22. E-mail: olah@med.unideb.hu

A pitvarfibrilláció (PF) a népesség öregedésével egyre gyakoribb, s az iszkémiás stroke rizikóját ötszörösére emelve jelentősen hozzájárul a stroke-ok nagy számához. A PF okozta stroke-rizikó nagymértékben csökkenthető az antikoaguláns szerek használatával. Az elmúlt évtizedben megjelent új típusú orális antikoagulánsok (NOAC) számos előnnyel rendelkeznek a warfarinnal szemben. Bár a NOAC-ok esetében nincs szükség folyamatos dózismódosításra, az összes NOAC esetén döntenünk kell, hogy standard, vagy csökkentett dózist javasoljunk.

A valóélet-adatok azt mutatták, hogy a pitvarfibrilláló betegek sokkal gyakrabban (36-64%-ban) kapnak csökkentett adagú NOAC-ot a mindennapi gyakorlatban, mint a klinikai vizsgálatokban. Az előírásoknak megfelelő (on-label) csökkentett dózisú NOAC-ok hatásossága és biztonságossága hasonló volt a warfarinhoz, de az apixaban esetén a major vérzések, a dabigatran esetén pedig a halálozás rizikója kisebb volt a warfarinhoz képest. Az off-label NOAC-dózisok használata szintén nem elhanyagolható: az előírtól kisebb adagot a betegek kb. 20%-a, nagyobb adagot 5%-a kap. A nagy metaanalízisek eredményei szerint az on-label adagoláshoz képest az off-label aludozírozás esetén nem csökken a major vérzés rizikója, de nő a halálozás és a tromboembóliás események száma, vagyis a dóziscsökkentés ellenére nem nő a biztonság, de romlik a hatásosság. Az off-label túldozírozás esetén nő a major vérzések és a halálozás rizikója, s a várttal ellentétben nem csökken a stroke kockázata.

A közlemény a NOAC-ok off-label adagolásának a gyakoriságára, s a dozírozással kapcsolatos potenciális veszélyekre hívja fel a figyelmet.

Kulcsszavak: pitvarfibrilláció, új típusú orális antikoagulánsok, stroke, major vérzés, off-label dozírozás

The role of anticoagulation in stroke prevention: selection of the appropriate NOAC dose

Atrial fibrillation (AF) in the aging population is becoming more prevalent and by increasing the risk of stroke fivefold, it contributes significantly to the large number of strokes. The stroke risk in AF can be substantially reduced by the use of oral anticoagulants. New types of oral anticoagulants (NOACs) emerged in the last decade have several advantages over warfarin. Although no frequent dose adjustment is required for NOACs, decisions to prescribe the available standard or reduced dose should be made.

Real world data have shown that patients with AF in the every-day practice receive a reduced dose of NOACs much more frequently (36-64%) than in the clinical trials. The efficacy and safety of on-label reduced-dose NOACs were similar to those of warfarin. However, apixaban had a lower risk of major bleeding, and dabigatran was associated with a lower risk of mortality compared with warfarin. The use of off-label NOAC doses is also not negligible: the prevalence of off-label underdose and overdose rates were 20% and 5%, respectively. Compared to on-label dosing, large meta-analyses showed that off-label use of the reduced-dose NOACs (underdosing) did not decrease the risk of major bleeding, but was associated with higher risk of thromboembolic events and mortality, i.e. underdosing was associated with reduced effectiveness without a safety benefit. Off-label use of the standard dose (overdosing) increased the risk of major bleeding and mortality and, contrary to expectations, did not reduce the risk of stroke.

This summary draws attention to the frequency of off-label dosing of NOACs and the potential hazards associated with inappropriate NOAC dosing.

Keywords: atrial fibrillation, new types of oral anticoagulants, stroke, major bleeding, off-label dosing

Öregedő társadalmunkban a pitvarfibrilláció (PF) egyre nagyobb jelentőséggel bír. A betegség egyik legfontosabb szövődménye a stroke, amelynek rizikóját a PF átlagosan 5-szörösre emeli, s amelynek kialakulását az orális antikoagulánsok jelentősen tudják csökkenteni. Hatásosságuknak, biztonságosságuknak, előnyösebb mellékhatásprofiljuknak, kiszámíthatóbb farmakokinetikájuknak, a rendszeres hatásmonitorozás szükségtelen voltának, és egyszerűbb adagolásuknak köszönhetően az elmúlt évtizedben megjelenő új típusú orális antikoagulánsok (NOAC) fokozatosan veszik át a K-vitamin-antagonisták szerepét az alvadégszabályozásban.

A jelenleg elérhető NOAC-ok közé tartozik a direkt trombin-inhibitor dabigatran, valamint a Xa-faktor-inhibitor rivaroxaban, apixaban és edoxaban. Bár ezeknél a gyógyszereknél rendszeres INR-ellenőrzés nem szükséges, vagyis fix adagolás javasolt, mégis az összes NOAC esetében meg kell határoznunk, hogy a standard adagot adjuk, vagy csökkentett dózist javasolunk. A NOAC-ok lehetséges dózissai, valamint a dóziscsökkentés indikációi az 1. táblázatban láthatók. Mint látni fogjuk, a PF-fel élő betegek jelentős része kap indokoltan (on-label), vagy indokolatlanul (off-label) csökkentett adagú NOAC-ot, emiatt ezek hatásának ismerete elengedhetetlen. A vizsgálatokban a hatásosságot a stroke vagy szisztémás embolizáció (S/SE), míg a biztonságosságot a major vérzések előfordulása alapján mérik. A közleményben először a kontrollált klinikai vizsgálatokban, majd a való életben alkalmazott csökkentett adagú NOAC-ok hatását, végül az off-label, indokoltól eltérő adagban adott NOAC-használat következményeit vizsgáljuk.

A csökkentett NOAC-dózis alkalmazásának vizsgálata a klinikai tanulmányokban

A ROCKET AF-vizsgálatban azokban a PF-fel élő betegekben csökkentették az adagot 15 mg-ra, akikben a

kreatinin-clearance (CrCl) 50 ml/perc alatt volt (1). Ez alapján 1474 beteg kapta a kisebb adagú rivaroxabant, s bennük mind a S/SE, mind az elsődleges biztonságossági végpontként szereplő major és nem major, klinikailag releváns vérzések rizikója hasonló, míg a fatális vérzések rizikója kisebb volt a warfarinhoz képest.

A RE-LY-vizsgálatban két fix dózisu dabigatran és a warfarin hatását és biztonságosságát hasonlították össze pitvarfibrilláló betegekben (2). A csökkentett adagú NOAC-ok közül, kontrollált körülmények között, azaz klinikai vizsgálat keretein belül, a 2×110 mg dabigatran az erre a vizsgálati karra került 6015 beteggel a legalaposabban vizsgált szer. A 2×110 mg dabigatran a hatásosság, vagyis S/SE szempontjából noninferior, a biztonságosság (major vérzés) tekintetében pedig superior volt a warfarinhoz képest (szignifikánsan kevesebb major vérzéses esemény a kisebb dózisu dabigatran csoportban). Fontos hangsúlyozni, hogy előírás szerint a kor tekintetében csak 80 éves kor fölött kell a dabigatran adagját 2×110 mg-ra csökkenteni, s a 30-50 ml/min közötti kreatinin-clearance sem jelenti automatikusan a dabigatranadag csökkentésének szükségességét. Ebben a közepesen csökkent vesefunkciójú és a 75–80 év közötti betegcsoportban csak akkor indokolt a 2×150 mg dózis 2×110 mg-ra csökkentése, ha egyidejűleg egyéb, nagy vérzésrizikót jelentő betegség is jelen van (3–5).

Az ARISTOTLE-vizsgálatba bevont PF-fel élő betegekben az apixaban adagját akkor csökkentették 2×2,5 mg-ra, ha az alábbi 3 kritériumból legalább 2 teljesült: legalább 133 µmol/l kreatininszint, legalább 80 éves kor és legfeljebb 60 kg testtömeg (6). (A 221 µmol/l fölötti kreatininérték, vagy a 25 ml/min alatti CrCl a kizárási kritériumok között szerepelt.) A vizsgálatban mindössze 821 betegben teljesült az említett 3 kritériumból kettő, közülük 428 beteg kapott 2×2,5 mg apixabant és 403-an kerültek a warfarinkarra. Ezzel az alacsony beteg-

1. TÁBLÁZAT. Új típusú orális antikoagulánsok (NOAC) alkalmazása, adagolása és adásuk ellenjavallatai pitvarfibrilláló betegekben

NOAC	Embóliás esemény megelőzésére hazánkban használt dózisek	Ajánlás a csökkentett adag alkalmazására	Adás ellenjavallatát képezi
Rivaroxaban	<ul style="list-style-type: none"> • 1×20 mg, • 1×15 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • CrCl 15–49 ml/min 	<ul style="list-style-type: none"> • CrCl <15 ml/min • HIV proteáz-gátlók (ritonavir) • azol típusú gombaellenes szerek • dronedaron
Dabigatran	<ul style="list-style-type: none"> • 2×150 mg, • 2×110 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • 80 év fölött • verapamil • egyéb vérzéses rizikótól függően mérlegelendő az alábbi esetekben: 75 év fölötti kor, CrCl: 30–49 ml/min, gastritis, reflux 	<ul style="list-style-type: none"> • CrCl <30 ml/min • azol típusú gombaellenes szerek • HIV proteáz-gátlók (ritonavir), • takrolimus, ciklosporin, dronedaron
Apixaban	<ul style="list-style-type: none"> • 2×5 mg, • 2×2,5 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • 2 az alábbiak közül: kor ≥80 év, kreat ≥133 µmol/l, testtömeg ≤60 kg • CrCl: 15–29 ml/min 	<ul style="list-style-type: none"> • CrCl <15 ml/min • azol típusú gombaellenes szerek • HIV proteáz-gátlók (ritonavir)
Edoxaban	<ul style="list-style-type: none"> • 1×60 mg, • 1×30 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • CrCl 15–49 ml/min • testtömeg ≤60 kg • ciklosporin, dronedaron, erythromycin, ketokonazol adás 	<ul style="list-style-type: none"> • CrCl <15 ml/min

CrCl: kreatinin clearance

számmal, a csökkentett dózisu NOAC-ok közül a 2x2,5 mg dózisu apixaban a legkevésbé vizsgált gyógyszer kontrollált vizsgálati körülmények között. A kis elemszámú alcsoport adatai szerint a kisebb adagú apixaban a warfarinhoz képest a S/SE szempontjából non-inferior, míg a major vérzések tekintetében superior volt a warfarinhoz képest.

Az ENGAGE AF-TIMI-vizsgálatba beválasztott pitvarfibrilláló betegeket 3 csoportba randomizálták: a kis adagú (30 mg) edoxabancsoportba, a nagy adagú (60 mg) edoxabancsoportba, és a warfarincsoportba (7). Amennyiben valamelyik edoxabancsoportba randomizált beteg CrCl-e 30-50 ml/min között volt (30 ml/min alatti CrCl kizárási kritérium volt), vagy verapamilra, kinidinre, dronedaronra volt szüksége, vagy a testtömege a 60 kg-ot nem haladta meg, az edoxaban adagját felezték. A fenti, dóziscsökkentést indokló kritériumok egyikének a randomizáció idején 1785 beteg felelt meg, akikben a S/SE aránya hasonló (noninferior), míg a major vérzések aránya kisebb volt (superior) a warfarincsoporthoz képest.

A csökkentett dózis alkalmazásának vizsgálata a valóélet-adatok alapján

A rivaroxaban adagját a ROCKET AF-vizsgálatban az esetek 20,7, az apixaban dózist az ARISTOTLE-vizsgálatban 4,6, az edoxaban adagját az ENGAGE AF-TIMI-vizsgálatban 25,4%-ban csökkentették az előre meghatározott klinikai paraméterek alapján. (A RE-LY-vizsgálatban nem a klinikai paraméterek alapján csökkentették a dabigatran dózist, hanem 50-50%-ban randomizálták a dabigatran vizsgálati karon lévő betegeket a 2x150 mg és a 2x110 mg csoportba). A valóélet-adatok azt mutatták, hogy a mindennapi klinikai gyakorlatban sokkal gyakrabban (36-64%-ban) kapnak a PF-fel élő betegek csökkentett adagú NOAC-ot, mint a klinikai vizsgálatokban (8-16), ezért a csökkentett NOAC-dózisok hatásosságának és biztonságosságának ismerete elengedhetetlen. Tekintettel arra, hogy kontrollált keretek között csak kevés beteg kapott csökkentett dózist, szükség van a való életből származó adatok elemzésére.

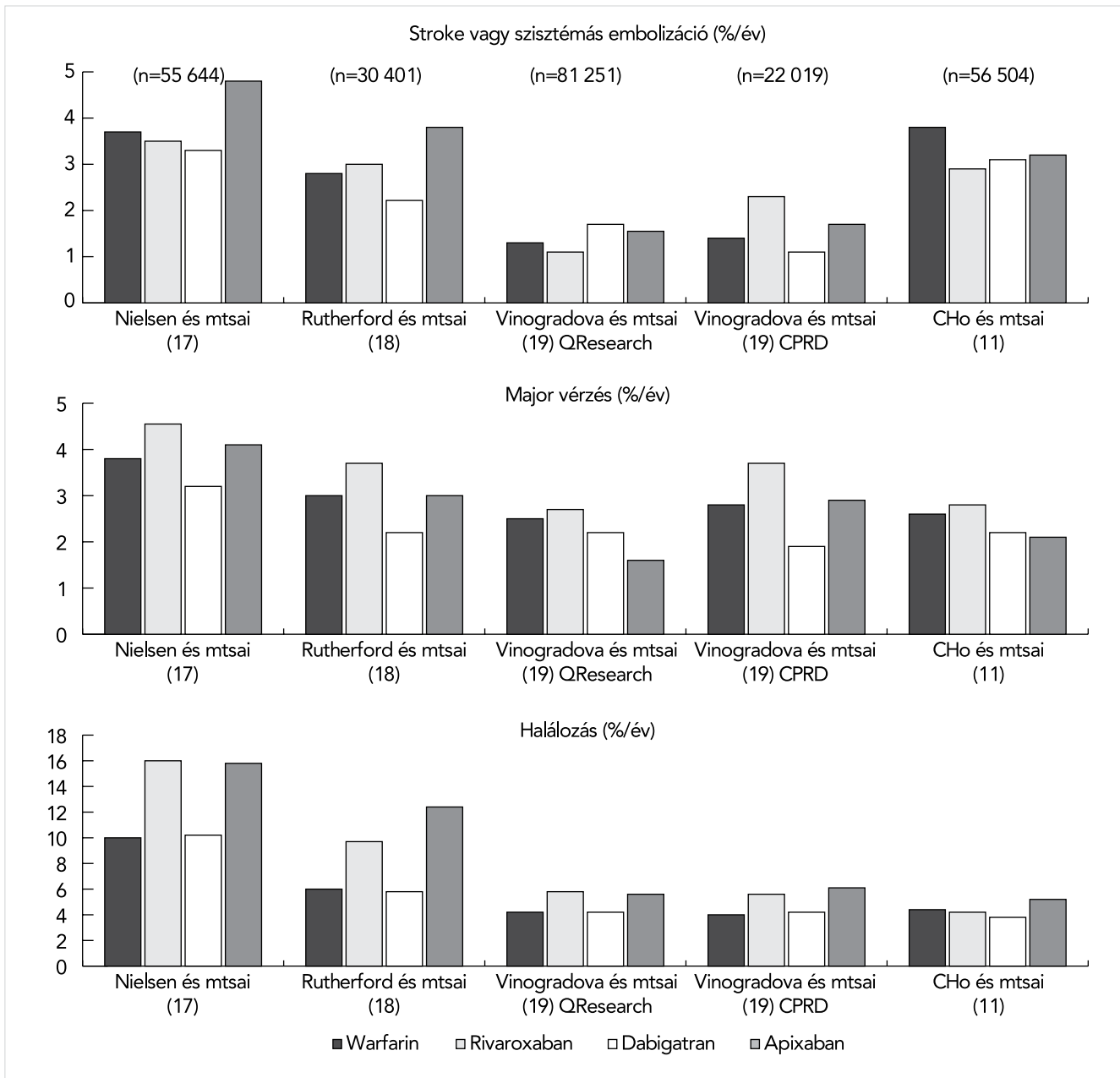
Nielsen és munkatársai dán (17), Rutherford és munkatársai norvég (18), Vinogradova és munkatársai brit (19), Cho és munkatársai koreai (11) pitvarfibrilláló betegekben vizsgálták a csökkentett adagú NOAC-ok hatását a warfarinhoz képest. A brit vizsgálatban a QResearch és CPRD (Clinical Practice Research Datalink) adatbázis adatait használták. Az 1. ábra a fenti vizsgálatokban a warfarin és a csökkentett dózisban adott NOAC-ok mellett leírt S/SE, major vérzés és halálozás előfordulási gyakoriságát mutatja. A csökkentett NOAC-dózsit szedő dán és norvég betegekben, valamint a CPRD-adatbázisban szereplő brit betegekben mind a S/SE, mind a major vérzés a dabigatran szedőkben volt a legala-

csenyebb. A QResearch adatbázis és a koreai betegek adatai alapján a hatásosság terén lényeges különbség nem volt a csökkentett adagban alkalmazott NOAC-ok között, míg a biztonságosság terén az apixabancsoportban volt a legkevésbé major vérzés. A halálozás a fenti vizsgálatok mindegyikében a dabigatrancsoportban volt a legkisebb. A nyers incidenciaadatok mellett Wang és munkatársai (20) 14 vizsgálatot magába foglaló metaanalízise, valamint a fenti tanulmányok is elemezték a sokkal informatívabb, warfarinhoz viszonyított, egyéb rizikófaktorokat is tekintetbe vevő, megfelelő korrekciók elvégzése után számolt, a S/SE-ra, major vérzésekre és halálozásra vonatkozó korrigált relatív rizikókat (2. ábra). A csökkentett dózisu NOAC-ok a hatásosságot jelző S/SE-rizikó tekintetében hasonlóak, vagy kedvezőbbek voltak a warfarinhoz képest. A biztonságosságot illetően az apixaban emelendő ki, amely mellett a major vérzés rizikója a legtöbb vizsgálatban kisebb, míg a rivaroxaban szedőkben hasonló vagy nagyobb, a dabigatrancsoportban hasonló vagy kisebb volt, mint a warfarincsoportban. A mortalitás szempontjából a dabigatran érdemel említést, amely mellett a halálozási rizikó az európai vizsgálatokban a warfarinhoz hasonló, ezzel szemben a rivaroxaban és apixaban szedőkben a warfarintól rosszabb volt. Az edoxabanról, a relatív késői forgalomba hozatal miatt, az adatok korlátozottak, de Wang és munkatársai az edoxaban szedőkben a warfarinnál kedvezőbb hatást közöltek mind a hatásosság, mind a biztonságosság terén. Wang és munkatársai metaanalízisükben kiemelték, hogy az ázsiai és nem ázsiai betegek másként reagáltak a csökkentett adagú NOAC-kezelésre. Míg a csökkentett dózisu NOAC-ok mellett az ázsiai betegekben mind a S/SE, mind a major vérzések és az összhála-
lozás aránya messze kedvezőbb volt a warfarinhoz képest, addig az európai és észak-amerikai populációban nem volt szignifikáns eltérés a csökkentett adagú NOAC-ot és a warfarint kapók eredményei között (20).

A kontrollált és valóélet-adatok eredményei alapján elmondható, hogy pitvarfibrilláló betegekben a hatásossági és biztonságossági végpontok tekintetében a dóziscsökkentés kritériumainak betartása mellett adott csökkentett dózisu NOAC-ok a warfarin alternatívájának tekinthetők. Külön említést érdemel az apixaban, amely a major vérzések terén, valamint a dabigatran, amely a halálozás tekintetében jobban teljesített, mint a warfarin. (A csökkentett adagú edoxaban való életben mutatott hatásáról egyelőre kevés adat áll rendelkezésre.)

Az off-label alul-, vagy túldozírozás előfordulása a valóélet-adatok alapján

A való életben a kisebb dózisu NOAC-ot kapók magas aránya részben érthető, hisz a gyógyszerek alkalmazási előíratai megengedőbbek a klinikai vizsgálat be-
választási kritériumainál. Mégis, a csökkentett adagok

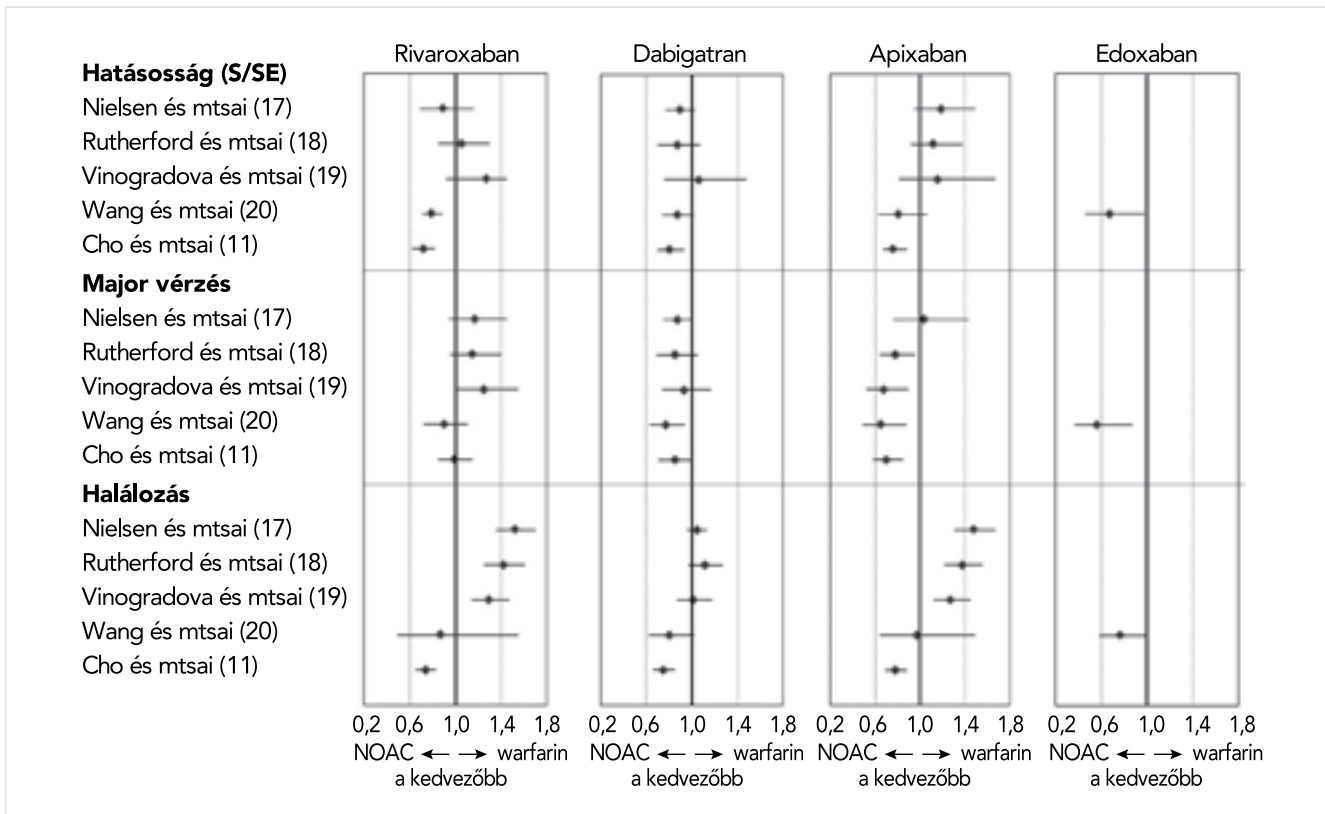


1. ÁBRA. A warfarin és a csökkentett dózisban adott új típusú orális antikoagulánsok adása esetén mért stroke/szisztémás embolizáció, major vérzés és halálozás éves incidenciája pitvarfibrilláló betegeknél a valóélet-adatok alapján. A felső ábrarész oszlopdiaagramjai fölött lévő számok a vizsgálatban résztvevő pitvarfibrilláló betegek számát jelzik.

rendelésének nagy aránya azt sejteti, hogy a NOAC-ok felírásakor az orvosok időnként eltérhetnek az alkalmazási előíratban foglaltaktól (off-label dózishasználattal). Ez lehet a csökkentett adag használata a standard dózis helyett, amely aludozírozást, de lehet a standard dózis használata a csökkentett adag helyett, amely túludozírozást jelent.

A pitvarfibrilláló betegeknél történő off-label NOAC-dózishasználattal vizsgálatára irányuló legnagyobb tanulmányt Shen és munkatársai közölték, akik 23 tanulmányt és 162 474 PF-fel élő beteg adatát magába foglaló metaanalízist végeztek (21). Azt találták, hogy az

off-label dózishasználattal 24% (95% CI: 19–28%) volt; a rivaroxabant 27, az edoxabant 26, az apixabant 24, a dabigatrant 18%-ban használták az előírttól eltérő adagban. A NOAC-ok off-label kisebb adagban történő alkalmazása az esetek 20%-ában (95% CI: 16–24%) fordult elő; az aludozírozás a legritkébb a dabigatran (13%), a leggyakoribb az apixaban (22%) és rivaroxaban (22%) esetében volt, míg az edoxabant szedők 18%-ban kaptak az előírtnál kisebb adagot (p=0,02). Az előírtnál nagyobb dózist sokkal ritkébban alkalmaztak (5%; 95% CI: 3–7%), s ez legritkébb az apixaban (2%), leggyakoribb az edoxaban (9%) esetében volt. A



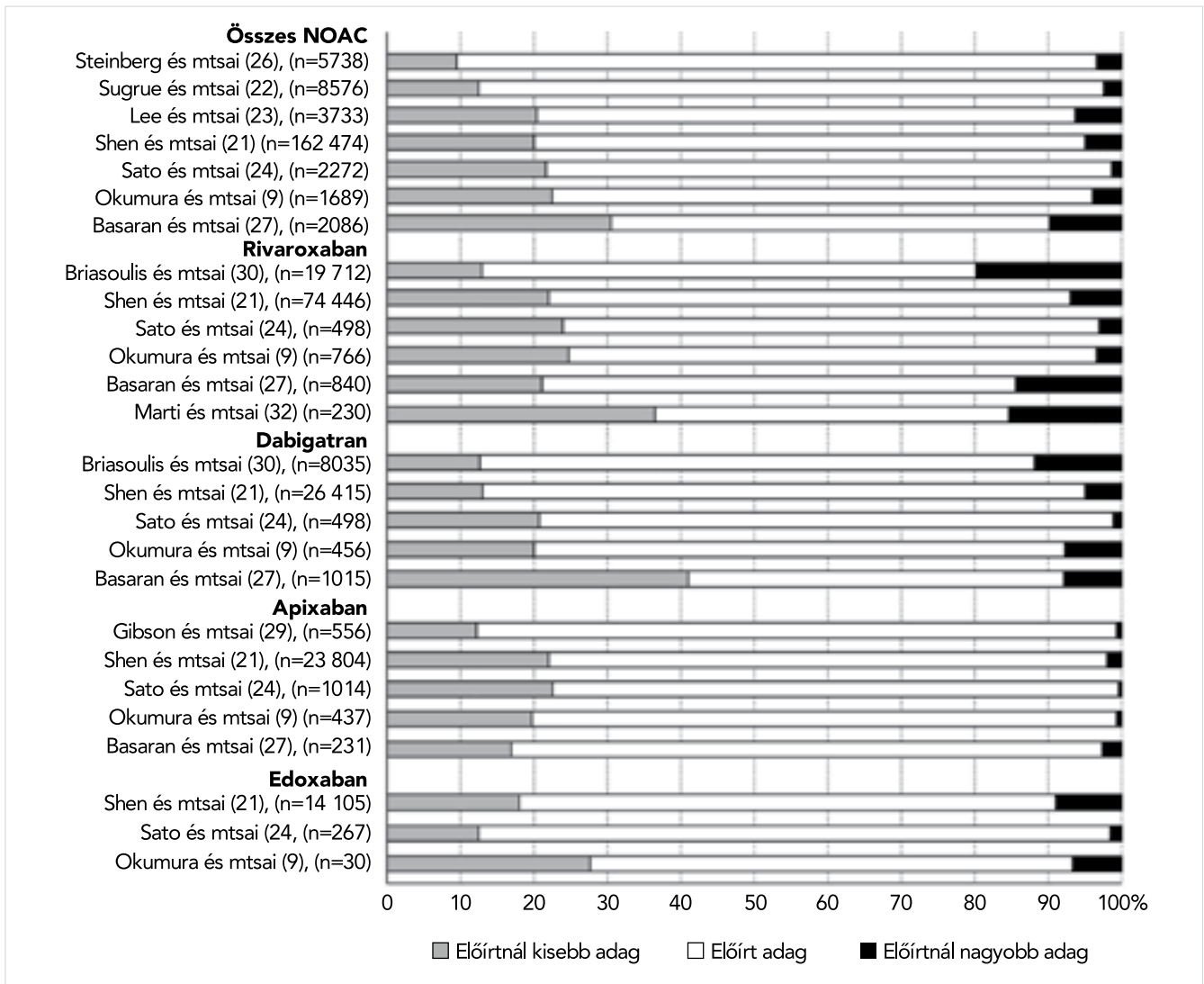
2. ÁBRA. A pitvarfibrilláló betegekben csökkentett dózisban adott új típusú orális antikoagulánsok hatásossága és biztonságossága a warfarinhoz képest a valóélet-adatok alapján (relatív rizikó és 95% konfidencia-intervallum) A hatástalanság vonalát (vastag fekete vonal) metsző konfidencia-intervallumok a szignifikáns különbség hiányát, míg a hatástalanság vonalát nem metsző konfidencia-intervallumok a NOAC-ok (hatástalanság vonalától balra), vagy a warfarin (hatástalanság vonalától jobbra) szignifikánsan kedvezőbb hatását jelzik. Rövidítések: S/SE: stroke, vagy szisztémás embolizáció

regionális különbségek vizsgálata rámutatott, hogy a NOAC-ok off-label használata Ázsiában volt a leggyakoribb (32%), és Észak-Amerikában a legritkább (14%), míg Európa ebből a szempontból a két földrész között foglalt helyet (22%). A kisebb betegszámon alapuló, illetve az egyes NOAC-ok off-label dózishasználatának arányát vizsgáló tanulmányok eredményei széles határok között ingadoznak (3. ábra). Pitvarfibrilláló betegekben az előírtnál kisebb adag alkalmazása az összes NOAC esetén 9,4–39,0%, a rivaroxaban használatakor 8,0–36,4%, a dabigatran adásakor 7,5–41,0%, az apixaban esetén 11,8–22,5%, az edoxabant kapókban pedig 12,4–27,6% között volt. Az előírtnál nagyobb adag használatának gyakorisága az összes NOAC-ra vonatkoztatva 1,3–9,8%, a rivaroxaban esetén 3,1–35,4%, a dabigatranra nézve 1,2–11,9%, az apixaban adásakor 0,4–2,6%, az edoxaban esetén pedig 1,5–9,0% volt (9,21–36). Az off-label adagolás hátterét vizsgálva japán szerzők a járóbetegekben 3-szor gyakoribbnak találták a nem megfelelő dózisválasztást, mint a fekvőbetegek esetében (37, 38), s a magas HAS-BLED score is közel 2-szeresére növelte (OR: 1,87, 95% CI: 1,42–2,51) az off-label alacsony adagú NOAC-felírás valószínűségét (38).

Az off-label alul-, vagy túldozírozás klinikai kimenetelre gyakorolt hatásának vizsgálata a valóélet-adatok alapján

Az alul- vagy túldozírozás esetén előforduló S/SE, illetve vérzésemények előfordulási gyakoriságának a vizsgálata a klinikai tanulmányok célkitűzésein kívül esik, s ezekre a kérdésekre csak a valóélet-adatok feldolgozása adhat választ.

2021-ben 3 nagy, részben egymást átfedő metaanalízis eredménye is megjelent az off-label adagú NOAC-ok PF-fel élő betegekben tapasztalt hatásosságáról, biztonságosságáról, s a kezelés mellett jelentkező összes halálozásról (39–41). Mindhárom elemzés (Wu és munkatársai, Zhang és munkatársai, Liu és munkatársai) több mint 10 tanulmány adatait tartalmazta, s egybehangzóan azt igazolta, hogy az előírt dózis adásához képest a NOAC-ok dózisának indokolatlan csökkentése szignifikánsan növelte a S/SE és a halálozás rizikóját, ugyanakkor nem csökkent a major vérzések száma, vagyis úgy csökkent a hatásosság, hogy nem nőtt a biztonságosság (4. ábra). Az indokolatlanul nagyobb NOAC-adag használata, vagyis a túldozírozás a major vérzés és a halálozás rizikója mellett paradox módon

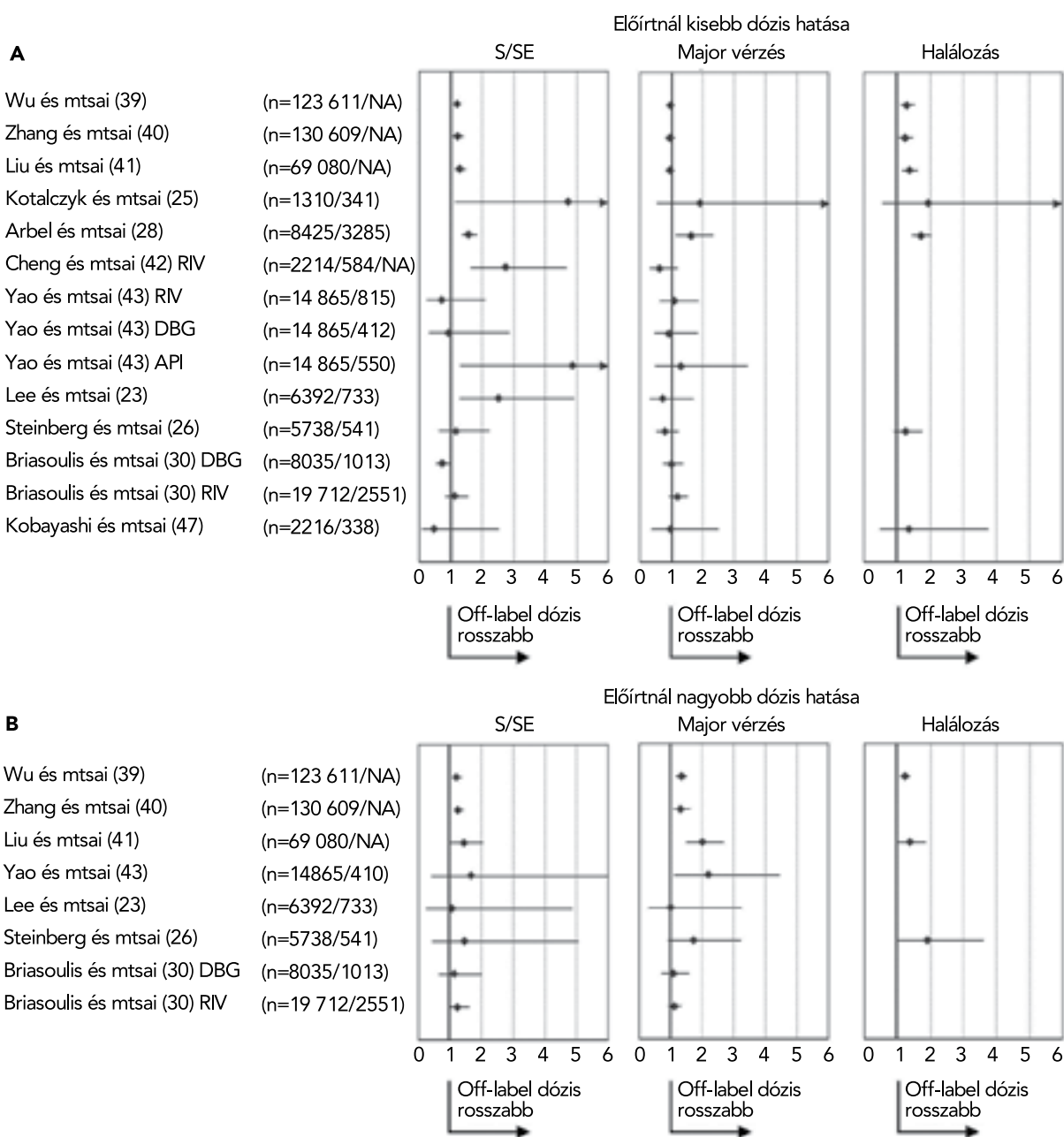


3. ÁBRA. Az off-label NOAC-használat százalékos gyakorisága pitvarfibrilláló betegekben az összes és az egyes NOAC-okra vonatkoztatva. (Az ábrán csak azoknak a közleményeknek az adatait tüntettük fel, amelyek az előírtnál nagyobb és kisebb adagú off-label használat gyakoriságát is közölték.) A szerzők utáni oszlopban szereplő számok a vizsgálat alapjául szolgáló betegszámot jelölik

még a S/SE rizikóját is fokozta, azaz mind a hatásosságot, mind a biztonságosságot rontotta (4. ábra). Hasonló következtetésre jutottak más szerzők is (8, 25, 28, 42), rámutatva arra, hogy az indokolatlan aluldozírálás úgy csökkenti a NOAC-ok hatásosságát, hogy közben nem csökken, sőt olykor nő is a vérzéses szövődmények rizikója (28).

Az egyes NOAC-ok off-label adagolásának következményeit vizsgáló tanulmányok közül említést érdemel Yao és munkatársai tanulmánya, amelyben 14 865 pitvarfibrilláló, NOAC-ra beállított betegben a vesefunkciót jelző kreatinin és eGFR-érték alapján következtettek a potenciális alul-, vagy túldozírálás előfordulására (43). A csökkent vesefunkció ellenére standard adagú, vagyis potenciálisan az előírtnál nagyobb adagú NOAC-kezelésben részesülő betegekben a vérzéses rizikó 2-szeres volt a csökkent adagú kezelésben részesülőkhez

képest, miközben a S/SE gyakorisága nem lett kevesebb. Azokban, akik az előírtnál potenciálisan kisebb adagú NOAC-kezelésben részesültek, a vérzéses rizikó nem csökkent, de az apixabancsoportban a S/SE rizikója közel 5-szörös volt a standard dózisú apixabant kapókhoz képest, miközben a dabigatran- és rivaroxabankezelést kapókban a hatásosság terén nem volt különbség a javasolt és a javasolttól alacsonyabb dózist kapók között (4. ábra). Barra és munkatársai is az off-label csökkent adagú apixabanszedés veszélyeire hívták fel a figyelmet (44). Ők egy kis elemszámú vizsgálatban (n=224) arra mutattak rá, hogy a csökkentett dózisú apixabant szedők kb. 90%-a nem felelt meg a dóziscsökkentés kritériumainak, s a tromboembóliás események előfordulási gyakorisága ebben a csoportban kiemelkedően magas (10,7%) volt a rivaroxabancsoporthoz (3,6%) és a 2x75 mg dabigatrant szedőkhöz



4. ÁBRA. Az off-label, előírtnál kisebb (A) és előírtnál nagyobb (B) dózisban adott NOAC-ok hatásossága és biztonságossága pitvarfibrilláló betegekben (relatív rizikó és 95% konfidencia-intervallum). A szerzők utáni oszlopban látható számok a tanulmányba bevont betegek/az analízisbe bevont off-label adagot kapó betegek számát jelölik. A statisztikai analízis során az off-label adagban adott NOAC-ok hatását az előírt adagban használt NOAC-adagolás során kapott értékekhez hasonlították. Ez alól Lee és munkatársai analízise képezett kivételt, amelynek során az off-label adagban adott NOAC-ok hatását klinikai jellemzőikben hasonló, warfarint szedő betegek adataihoz hasonlították. A hatástalanság vonalát (vastag fekete vonal) metsző konfidencia-intervallumok a szignifikáns különbség hiányát, míg a hatástalanság vonalát nem metsző konfidencia-intervallumok az off-label NOAC-dózis szignifikánsan kedvezőbb (hatástalanság vonalától balra), vagy az off-label NOAC-adag szignifikánsan rosszabb (hatástalanság vonalától jobbra) hatását jelzik.
 Rövidítések: RIV: rivaroxabanra vonatkozó elemzés; DBG: dabigatranra vonatkozó elemzés; API: apixabanra vonatkozó elemzés; NA: nincs adat; Ahol az egyes NOAC-okra vonatkozó jelölés nincs, ott az összes NOAC-ra vonatkozó elemzés történt

(5,1%) képest. A tanulmány arra hívja fel a figyelmet, hogy a nagyszámú off-label dóziscsökkentés az apixabancsoportban rontotta a gyógyszer hatásosságát, s ezáltal növelte a tromboembóliás események rizikó-

ját. Az előbb említett tanulmányhoz hasonlóan Shinoda és munkatársai 120 apixabant szedő, pitvarfibrilláló beteg adatát átnézve azt találták, hogy az indokolatlanul alacsony apixabanadag mellett a visszatérő iszkémiás

stroke aránya szignifikánsan nagyobb volt (20%), mint az előírt apixabandózsist kapó (1,9%, $p=0,014$) betegekben (45). Laboratóriumi vizsgálatok azt jelezték, hogy normális vesefunkció mellett 75 évnél fiatalabb betegekben a $2 \times 2,5$ mg apixaban szedése 50%-kal kisebb plazmakoncentrációt eredményez, mint a standard apixabanadag szedése, amely a szubterápiás plazmaszint révén megmagyarázza a magasabb tromboembóliás kockázatot (46).

Megjegyzendő, hogy bár a fenti vizsgálatok statisztikai elemzése során korrigált adatokat adtak meg, az előírt dózisu kezelést kapókhöz képest az off-label alacsonyabb adaggal kezelt betegek többnyire idősebbek voltak, vesefunkciójuk rosszabb volt, és több vaszkuláris rizikófaktorral rendelkeztek, vagyis mind a hatásossági, mind a biztonságossági végpont tekintetében nagyobb rizikóval bírtak (28). Ezért tekinthető hiánypótlónak az a *Lee és munkatársai* által jegyzett koreai tanulmány, amelyben csupán 3733 NOAC-ot szedő PF-fel élő beteg adatát elemezték, de az indokolatlanul alacsony, vagy magas NOAC-adagok hatását nem az előírt dózisu NOAC-ot, hanem 2659 warfarint szedő beteg adataihoz hasonlították, s ez lehetőséget adott arra, hogy hasonló klinikai jellemzőkkel bíró csoportok hatásossági és biztonságossági paramétereit vessék össze (23). A relatíve kis elemszámú tanulmány azt mutatta, hogy az ajánlottnál kisebb adagú NOAC-ot szedőkben az embóliás események előfordulásának a valószínűsége 2,5-3,0-szor nagyobb volt a warfarinkezelésben részesülő betegekhez képest, míg a major vérzések veszélye az ajánlottnál kisebb adagú NOAC-ot szedőkben nem különbözött szignifikánsan a warfarint szedők eredményétől (4. ábra). Ez a vizsgálat is megerősítette tehát azt a megfigyelést, miszerint a NOAC-ok off-label dóziscsökkentéséért nagy árat fizetnek a betegek, hisz úgy nő az S/SE gyakorisága, hogy nem csökken a vérzéses események száma.

A fenti vizsgálatokkal ellentétben, ha ritkábban is, de előfordultak olyan közlések (22, 24, 26, 30, 47), amelyek nem találtak szignifikáns különbséget az off-label és on-label NOAC-adagolásban részesült betegek hatásossági és biztonságossági eredményei között (4. ábra).

Az indokolatlan dóziscsökkentés háttere

Bár az elérhető tanulmányokban nagy az off-label csökkentett adagot kapók aránya, érdemes tudni, hogy ez a probléma Ázsiában sokkal súlyosabb, mint Európában, vagy Amerikában. Ázsiában egyrészt gyakoribbak a cerebrális vérzések (az összes stroke 15-28%-a, szemben az amerikai és európai népességgel, ahol ez csupán 8-15%), így az ettől való félelem is nagyobb (48, 49). Másrészt az ázsiaiak másként reagálhatnak egy-egy NOAC-ra. *Wang és munkatársai* a III. fázisú klinikai vizsgálatok metaanalízise, valamint valóélet-adatok

alapján is azt találták, hogy a NOAC-ok az ázsiai betegekben hatásosabbak és biztonságosabbak voltak, mint a nem-ázsiai betegekben (20, 50). Ezt a népcsoportok közötti különbséget az ázsiai betegek adatait is tartalmazó metaanalízisek eredményeinek értékelése során szem előtt kell tartani.

Érdemes megvizsgálni, hogy mi eredményezi az indokolatlan dóziscsökkentést (aluldozírozás), vagy a dóziscsökkentés indokolatlan elmaradását (túladozírozás). Az aluldozírozás hátterében nyilvánvalóan a vérzésektől, elsősorban az intracranialis vérzésektől való félelem áll, és a felíró orvosok azt gondolják, hogy a csökkentett dózisu NOAC mellett csökken a vérzés rizikója. Az előző részben említett vizsgálatok azonban azt mutatták, hogy az indokolatlan dóziscsökkentés esetén a major vérzések valószínűsége nem csökken, közben viszont rosszabb lesz a kisebb adagban adott NOAC hatásossága. A dózis megállapításánál tehát tudnunk kell, hogy a dózis csökkentésével több S/SE-t fogunk okozni, vagyis pont a NOAC-beállítás célját, a kardioembóliás események rizikójának a csökkentését hiúsíthatjuk meg, miközben nem csökken a vérzések száma. Gondolni kell arra is, hogy a NOAC-ok rizikója a warfarinhoz képest pont a rettegett intracranialis vérzések szempontjából csupán a fele a warfarin adásakor tapasztaltak, s ezekben az esetekben a NOAC-ok egy sokkal biztonságosabb alternatívát kínálnak a warfarinhoz képest (1, 2, 6, 7). Az aluldozírozáshoz képest a túladozások jóval ritkábbak, s ennek hátterében inkább az ismeretek hiánya, vagy a megfelelő dózis végig nem gondolása, semmint a kardioembóliás rizikócsökkentés fokozásának a szándéka áll. Jó példa az ismerethiányra az a tanulmány, amelyben az apixaban-aluldozírozás fő oka az volt, hogy az apixabanadag csökkentésénél megkövetelt 3 kritérium közül, már 1 kritérium jelenléte esetén (ez általában a 80 éves, vagy afölötti kor volt) is a csökkentett adagot írták (29). Említést érdemel egy érdekes közlemény (51), amelyben orvosok NOAC-okkal kapcsolatos ismereteit vizsgálták. Az eredmények azt mutatták, hogy a NOAC-dozírozással kapcsolatban feltett 4 kérdés mindegyikére csupán az orvosok 35%-a adott helyes választ, s az orvosok közel 30%-a az előírtnál kisebb adagot javasolt volna. Mindez arra utal, hogy az orvosok számottevő része nincs tisztában a NOAC-ok adagolásának szabályaival, illetve kérdéses esetekben nem ellenőrzi a hivatalos alkalmazási előiratban foglaltakat (29, 51, 52). Az indokolatlan dóziscsökkentés okait keresve a kort, a magas CHA_2DS_2 -VASc és HAS-BLED-értéket, az antiplatelet-szedést, a kreatininértéket és/vagy CrCl-t, illetve az anamnézisben szereplő veseelégtelenséget találták jelentősnek (22-24, 53).

Mielőtt azonban elhamarkodott következtetéseket vonnánk le, tudni kell, hogy sokszor tudatosan írnak off-label adagot a kollégák a PF-fel élő betegnek, mert valamiért, okkal, vagy ok nélkül, de nagynak tartják az antikoaguláns kezelés melletti vérzés rizikóját. *Carlin* és

munkatársai mutattak rá néhány esetre, amikor a vérzéses rizikó meglehetősen nagy, de a magasabb rizikót jelentő tényező nem szerepel a dóziscsökkentés kritériumai között (54). Ilyen lehet pl. egy ismeretlen eredetű, közelmúltban zajlott gasztrointesztinális vérzés, súlyos thrombocytopenia, nagy rizikójú oesophagusvarix, vagy normotenzio mellett bekövetkezett állományvérzés utáni állapot számos cerebrális mikrovérzéssel a koponya MR-en. Ezekben az esetekben az ajánlások szerinti dóziscsökkentés kritériumai nem állnak fenn, mégis indokoltnak érezzük a dózisredukciót. Nem kellő ok a dóziscsökkentésre azonban az időskor, a gyakori elesések (55, 56), az enyhe, önmaguktól megszűnő vérzések (pl. orrvérzés), vagy olyan nagyobb vérzések, amelyek megszűntek, s a háttérükben lévő okot megfelelően kezelték (54).

Következtetések

A NOAC-ok adagolásával kapcsolatos tanulmányok arra hívják fel a figyelmet, hogy sok beteg szed csökkentett adagú NOAC-ot, s nem elhanyagolható azoknak a betegeknek a száma, akiknek az előírttól eltérő, alacsonyabb, vagy magasabb dózisú NOAC-ot írnak fel. Az alkalmazási előíratnak megfelelően csökkentett NOAC-dózis mellett a hatásossági és biztonságossági végpontok nem rosszabbak a warfarinhoz képest. Ezzel szemben az off-label aludozírozás esetén a nagy metaanalízisek eredményei szerint úgy csökken a gyógyszer hatásossága, hogy közben nem csökken a major vérzés rizikója és nő a halálozás, vagyis a dóziscsökkentés ellenére nem nő a biztonságosság. Az off-label túldozírozás esetén nem meglepő módon nő a major vérzések és a halálozás rizikója, ugyanakkor az elvárttal ellentétben nem csökken, vagy, mint azt a nagy metaanalízisek mutatták, paradox módon még nőhet is az S/SE rizikója. Néhány tanulmány kiemelte az apixaban off-label aludozírozásának veszélyeit, amely mellett különösen csökken a gyógyszer hatásossága. Fontos tehát felhívni az orvostársadalom figyelmét a NOAC-ok előírttól eltérő adagolásának a gyakoriságára, a dozírozással kapcsolatos potenciális veszélyekre, amelyek kellő odafigyeléssel, és az irányelvek betartásával elkerülhetők.

Nyilatkozat

A publikáció megjelenését a Boehringer Ingelheim teteti lehetővé. Az itt közölt információk a szerző nézeteit tükrözik, ami eltérhet a Boehringer Ingelheim álláspontjától. A megemlített készítmények használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

Irodalom

1. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–891. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus

- warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>
3. 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. *Europace* 2021; 23: 1612–1676. <https://doi.org/10.1093/europace/euab065>
4. European Medicines Agency DSoPC. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_en.pdf
5. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation* 2014; 129: 961–70. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003628>
6. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–92. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107039>
7. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093–2104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907
8. Santos J, Antonio N, Rocha M, et al. Impact of direct oral anticoagulant off-label doses on clinical outcomes of atrial fibrillation patients: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2020; 86: 533–547. <https://doi.org/10.1111/bcp.14127>
9. Okumura Y, Yokoyama K, Matsumoto N, et al. Current use of direct oral anticoagulants for atrial fibrillation in Japan: Findings from the SAKURA AF Registry. *J Arrhythm* 2017; 33: 289–296. <https://doi.org/10.1016/j.joa.2016.11.003>
10. Altay S, Yıldırım Türk Ö, Çakmak HA, et al. New oral anticoagulants-TURKEY (NOAC-TURK): Multicenter cross-sectional study. *Anatol J Cardiol* 2017; 17: 353–361. <https://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2016.7472>
11. Cho MS, Yun JE, Park JJ, et al. Outcomes After Use of Standard and Low-Dose Non-Vitamin K Oral Anticoagulants in Asian Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke* 2019; 50: 110–118. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.023093>
12. Frol S, Sernec LP, Hudnik LK, et al. Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants in the Secondary Stroke Prevention of Elderly Patients: Ljubljana Registry of Secondary Stroke Prevention. *Clin Drug Investig* 2020; 40: 1053–1061. <https://doi.org/10.1007/s40261-020-00967-7>
13. Gorczyca I, Jelonek O, Uziebło-Życzkowska B, et al. Trends in the Prescription of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation: Results of the Polish Atrial Fibrillation (POL-AF) Registry. *J Clin Med* 2020; 9: 3565. <https://doi.org/10.3390/jcm9113565>
14. Gozzo L, Di Lenarda A, Mammarella F, et al. Starting dose and dose adjustment of non-vitamin K antagonist oral anticoagulation agents in a nationwide cohort of patients with atrial fibrillation. *Sci Rep* 2021; 11: 20689. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99818-4>
15. Coleman CI, Antz M, Bowrin K, et al. Real-world evidence of stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation in the United States: the REVISIT-US study. *Curr Med Res Opin* 2016; 32: 2047–2053. <https://doi.org/10.1080/03007995.2016.1237937>
16. Nguyen E, White CM, Patel MR, et al. Doses of apixaban and rivaroxaban prescribed in real-world United States cardiology practices compared to registration trials. *Curr Med Res Opin* 2016; 32: 1277–1279. <https://doi.org/10.1185/03007995.2016.1170672>
17. Nielsen PB, Skjøth F, Søgaard M, et al. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ* 2017; 356: j510. <https://doi.org/10.1136/bmj.j510>
18. Rutherford OW, Jonasson C, Ghanima W, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation. *Heart* 2021; [heartjnl-2020-318753](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-318753)
19. Vinogradova Y, Coupland C, Hill T, et al. Risks and benefits of direct oral anticoagulants versus warfarin in a real world setting: cohort study in primary care. *BMJ* 2018; 362: k2505. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2505>
20. Wang X, Fang L, Liu B, et al. Real-world comparisons of reduced-dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev* 2020; 25: 973–983. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09887-x>
21. Shen NN, Zhang C, Hang Y, et al. Real-World Prevalence of

- Direct Oral Anticoagulant Off-Label Doses in Atrial Fibrillation: An Epidemiological Meta-Analysis. *Front Pharmacol* 2021; 12: 581293. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09887-x>
22. Sugrue A, Sanborn D, Amin M, et al. Inappropriate Dosing of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 2021; 144: 52–59. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.12.062>
23. Lee KN, Choi JI, Boo KY, et al. Effectiveness and Safety of Off-label Dosing of Non-vitamin K Antagonist Anticoagulant for Atrial Fibrillation in Asian Patients. *Sci Rep* 2020; 10: 1801. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58665-5>
24. Sato T, Aizawa Y, Fuse K, et al. The Comparison of Inappropriate-Low-Doses Use among 4 Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation: From the Database of a Single-Center Registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018; 27: 3280–3288. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.07.028>
25. Kotalczyk A, Guo Y, Wang Y, et al. Are low doses of non-vitamin K antagonists effective in Chinese patients with atrial fibrillation? A report from the Optimal Thromboprophylaxis in Elderly Chinese Patients with Atrial Fibrillation (ChiOTeAF) registry. *Int J Stroke* 2021; <https://doi.org/10.1177/17474930211053140>
26. Steinberg BA, Shrader P, Thomas L, et al. Off-label dosing of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and adverse outcomes: the ORBITAF II Registry. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 2597–2604. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.966>
27. Basaran O, Dogan V, Beton O, et al. Suboptimal use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: Results from the RAMSES study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e4672. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000004672>
28. Arbel R, Sergienko R, Hammerman A, et al. Effectiveness and safety of off-label dose-reduced direct oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Am J Med* 2019; 132: 842–855. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.01.025>
29. Gibson CM, Smith CB, Davis S, et al. Assessment of Apixaban Prescribing Patterns for Nonvalvular Atrial Fibrillation in Hospitalized Patients. *Ann Pharmacother* 2018; 52: 54–59. <https://doi.org/10.1177/1060028017726795>
30. Briasoulis A, Gao Y, Inampudi C, et al. Characteristics and outcomes in patients with atrial fibrillation receiving direct oral anticoagulants in off-label doses. *BMC Cardiovasc Disord* 2020; 20: 42. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01340-4>
31. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2015; 131: 157–164. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061>
32. Marti E, Segado A, Pastor-Galan I, et al. Use of rivaroxaban for the prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation in Spain. *Future Cardiol* 2018; 14: 3–8. <https://doi.org/10.2217/fca-2018-0020>
33. Shimokawa H, Yamashita T, Uchiyama S, et al. The EXPAND study: Efficacy and safety of rivaroxaban in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2018; 258: 126–132. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.01.141>
34. Kirchhof P, Radaideh G, Kim YH, et al. Global Prospective Safety Analysis of Rivaroxaban. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 141–153. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.058>
35. Weir MR, Berger JS, Ashton V, et al. Impact of renal function on ischemic stroke and major bleeding rates in nonvalvular atrial fibrillation patients treated with warfarin or rivaroxaban: a retrospective cohort study using real-world evidence. *Curr Med Res Opin* 2017; 33: 1891–1900. <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1339674>
36. Coleman CI, Turpie AGG, Bunz TJ, et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban vs. warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients with a non-sex-related CHA₂DS₂-VASc score of 1. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2019; 5: 64–69. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvy025>
37. Shimizu T, Momose Y, Ogawa R, et al. Impact of Pharmacists' audit on improving the quality of prescription of dabigatran etexilate methanesulfonate: a retrospective study. *J PharmHealth Care Sci* 2017; 3: 4. <https://doi.org/10.1186/s40780-017-0077-8>
38. Miyazaki M, Matsuo K, Uchiyama M, et al. Inappropriate direct oral anticoagulant dosing in atrial fibrillation patients is associated with prescriptions for outpatients rather than inpatients: a single-center retrospective cohort study. *J Pharm Health Care Sci* 2020; 6: 2. <https://doi.org/10.1186/s40780-020-0157-z>
39. Wu X, Hu L, Liu J, et al. Off-Label Underdosing or Overdosing of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 724301. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.724301>
40. Zhang XL, Zhang XW, Wang TY, et al. Off-Label Under- and Overdosing of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2021; 14: e007971. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.121.007971>
41. Liu X, Huang M, Ye C, et al. Effect of non-recommended doses versus recommended doses of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation patients: A meta-analysis. *Clin Cardiol* 2021; 44: 472–480. <https://doi.org/10.1002/clc.23586>
42. Cheng WH, Chao TF, Lin YJ, et al. Low-dose rivaroxaban and risks of adverse events in patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2019; 50: 2574–77. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.025623>
43. Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 2779–2790. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.03.600>
44. Barra ME, Fanikos J, Connors JM, et al. Evaluation of Dose-Reduced Direct Oral Anticoagulant Therapy. *Am J Med*. 2016; 129: 1198–1204. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.05.041>
45. Shinoda N, Mori M, Tamura S, et al. Risk of Recurrent Ischemic Stroke with Unintended Low-Dose Oral Anticoagulant Therapy and Optimal Timing of Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018; 27: 1546–1551. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.01.002>
46. Ioannou A, Tsappa I, Metaxa S, et al. Non-valvular atrial fibrillation: impact of apixaban on patient outcomes. *Patient Relat Outcome Meas* 2017; 8: 121–131. <https://doi.org/10.2147/prom.s117549>
47. Kobayashi T, Sotomi Y, Hirata A, et al. Impact of Direct Oral Anticoagulant Off-Label Reduced Dose in Combination With Antiplatelet Agents on Clinical Outcome-Propensity Score-Matching Analysis From the DIRECT Real-World Non-Valvular Atrial Fibrillation Registry. *Circ Rep* 2020; 2: 289–296. <https://doi.org/10.1253/circrep.CR-20-0026>
48. An SJ, Kim TJ, Yoon BW. Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update. *J Stroke* 2017; 19: 3–10. <https://doi.org/10.5853/jos.2016.00864>
49. Zhang LF, Yang J, Hong Z, et al. Proportion of different subtypes of stroke in China. *Stroke* 2003; 34: 2091–2096. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000087149.42294.8C>
50. Wang KL, Lip GY, Lin SJ, et al. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Asian Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Meta-Analysis. *Stroke* 2015; 46: 2555–2561. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009947>
51. Rymer JA, Webb L, McCall D, et al. Differences in Preferences Between Clinicians and Patients for the Use and Dosing of Direct Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2021; 10: e020697. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.020697>
52. Carlin S, Bond A, Gross P, et al. Initiation of anticoagulation in atrial fibrillation by primary care physicians: Results of a telephone survey. *Thromb Res* 2021; 202: 176–181. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.04.004>
53. Sanghai S, Wong C, Wang Z, et al. Rates of Potentially Inappropriate Dosing of Direct-Acting Oral Anticoagulants and Associations With Geriatric Conditions Among Older Patients With Atrial Fibrillation: The SAGE-AF Study. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e014108. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014108>
54. Carlin S, Eikelboom JW. Direct oral anticoagulant dose selection: Challenging cases. *J Thromb Haemost* 2021; 19: 2680–2686. <https://doi.org/10.1111/jth.15536>
55. Chao TF, Liu CJ, Lin YJ, et al. Oral Anticoagulation in Very Elderly Patients With Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study. *Circulation* 2018; 138: 37–47. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031658>
56. Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Edoxaban Versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients at Risk of Falling: ENGAGE AF-TIMI 48 Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 1169–1178. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.034>



2021. évi ESC-irányelvek a szív- és érrendszeri betegségek megelőzéséről a klinikai gyakorlatban

Szabados Eszter, Sándor Barbara, Pálfi Anita

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Kardiológiai Prevenációs és Rehabilitációs Tanszék, Pécs

Levelezési cím:

Dr. Szabados Eszter, Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinika
Kardiológiai Prevenációs és Rehabilitációs Tanszék, 7624 Pécs, Rákóczi út 2. E-mail: szabados.eszter@pte.hu

A 2021. évi ESC-irányelv a szív- és érrendszeri betegségek megelőzéséről célkitűzése az volt, hogy segítséget nyújtson az egészségügyi szakembereknek a klinikai döntéshozatalban, a preventív, diagnosztikus, illetve terápiás stratégiák bevezetésében látszólag egészséges vagy igazolt kardiovaszkuláris betegségben szenvedő vagy nagy kardiovaszkuláris rizikójú egyéneknél. Az ateroszklerotikus szív- és érrendszeri betegségek fő rizikófaktorai a magas koleszterinérték, a hipertónia, a dohányzás, a diabetes mellitus és az elhízás. Ezen rizikófaktorok kezelésére és a terápiás céltételek elérésére lépcsőzetes megközelítést javasol. Az új, 4 különböző földrajzi régióra kalibrált SCORE2, és időseknél a SCORE2-OP rizikó kalkulátorok kerültek bevezetésre a látszólag egészséges egyének életkor-specifikus, 10 éves fatális és nem-fatális kardiovaszkuláris rizikó becslésére, amely alapján dönthetünk a rizikófaktorok kezelésének stratégiájáról. Az irányelv bevezeti az „életre szóló kockázatot” a döntéshozatali folyamatba, valamint a rizikófaktorok kezelésének egész életen át tartó előnyeinek becslését, amelyek nemcsak egészséges egyéneknél, hanem már kialakult ateroszklerotikus szív- és érrendszeri betegeknek, vagy diabéteszes betegeknek is alkalmazhatók. Az útmutató ösztönzi az egészségügyi szakembereket a jelen ajánlás széles körű alkalmazására, azonban hangsúlyozza, hogy az semmilyen módon nem írhatja felül az egészségügyi szakemberek egyéni felelősséget, hogy megfelelő és pontos döntéseket hozzanak az egyes betegek egészségi állapotának figyelembevételével.

Kulcsszavak: preventív, kardiovaszkuláris, rizikófaktor, kockázatbecslés

2021 ESC Pocket Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

The 2021 European Society of Cardiology guideline on cardiovascular disease prevention aimed to help health professionals in their clinical judgment, as well as in the implementation of preventive, diagnostic or therapeutic medical strategies, when treating patients with or without established atherosclerotic cardiovascular disease, or those with high risk for future cardiovascular events. The major risk factors for atherosclerotic cardiovascular disease are high cholesterol, hypertension, cigarette smoking, diabetes mellitus and obesity. These risk factors should be treated in a stepwise approach to reach the ultimate treatment goals. The new SCORE2 and SCORE2-OP risk calculators, calibrated for 4 geographic regions, help age-specific 10-year fatal and non-fatal CVD risk estimation for apparently healthy people and support the treatment decisions for risk factor management. The guideline introduces “lifetime risk” into the decision-making process, as well as lifelong treatment benefits, which can be applied not only to apparently healthy individuals but also to patients with established ASCVD or diabetes. The guideline encourages health professionals to apply these recommendations widely, but also emphasizes that it should in no way override the individual responsibility of health-care professionals to make appropriate and accurate decisions based on the health status of individual patients.

Keywords: prevention, cardiovascular, risk factor, risk estimation

A kézirat 2022. 01. 14-én érkezett a szerkesztőségbe, 2021. 02. 07-én került elfogadásra.

Bevezetés

Az atheroszklerotikus szív- és érrendszeri (CV) betegségek (ASCVD) előfordulása és a CV-mortalitás Európa számos országában csökkenő tendenciát mutat, de még mindig a megbetegedések és halálozás egyik fő oka. Az ASCVD megelőzésének legfontosabb módja az egészséges életmód élethosszig történő folytatása. A CV-kockázati tényezők kezelésére ma már hatékony és biztonságos terápiás lehetőségeink vannak, a legtöbb gyógyszer generikus és alacsony áron elérhető. Ennek ellenére az egészségtelen életmód továbbra is széles körben elterjedt, és az ASCVD kockázati tényezőit gyakran rosszul kezelik, még nagy CVD-kockázattal betegeknél is. A jelenlegi irányelv olyan ajánlásokat fogalmaz meg az ASCVD prevenciójára vonatkozóan, amely segítséget nyújt az egészségügyi szakemberek számára az ASCVD megelőzésében és kezelésében, egyéni és populációs szinten is (1). Különös figyelmet fordít az életkori, a nemi, az etnikai és földrajzi különbségekre, a várható élettartamra és a különböző kockázati kategóriákra. A CVD kockázatbecslése nemcsak egészséges egyéneknél, hanem időseknél, már kialakult ASCVD-s betegeknél, vagy diabetes mellitusban (DM) is személyre szabott információt nyújt. A lépcsőzetes megközelítéssel a kezelési terv egyénre szabható. A „reziduális” CVD-kockázat a kezdeti életmódváltás és a rizikófaktor-kezelés után becsült kockázat, és többnyire ASCVD-s betegeknél alkalmazzuk. Fiatal, egészséges egyének számára ugyanakkor kidolgozásra kerültek életre szóló CVD-kockázatbecslések, felváltva a 10 éves kockázati algoritmusokat, amelyek következetesen kis 10 éves kockázatot becsültek még nagy CVD-rizikó mellett is. Az idősödő népességben specifikus CVD-kockázatbecslés szükséges, amely figyelembe veszi a nem CV eredetű kockázatot, emellett a lipidszint- és vérnyomáscsökkentő kezelés is gondosan mérlegelendő. Az élethosszig tartó előny egyéni szintű becslése, amelyet a dohányzás abbahagyása, az LDL-koleszterin (LDL-C) csökkentése és a magas vérnyomás kezelése nyújthat, könnyebb kommunikációra ad lehetőséget az egyén és az orvos között. A személyre szabott terápiás döntés a CVD-kockázat becsléssel és a kezelés lépcsőzetes megközelítésével összetettebb, mint egy általános prevenció stratégia, mert figyelembe veszi a betegek sokféleségét a klinikai gyakorlatban.

A szív- és érrendszeri betegségek kockázatbecslésének célcsoportjai

CVD-kockázatértékelés vagy szűrés végezhető oppor-tunista módon, illetve szisztematikusan. Oppor-tunista szűrés, ami szűrést jelent előre meghatározott stratégia nélkül, akkor történhet, amikor egy személy más ok miatt jelentkezik orvosánál. Szisztematikus szűrés

végezhető az általános populációban hivatalos szűrő-program részeként, felhívással és visszahívással, vagy célzott populációkban, például 2-es típusú diabéteszes betegekben (2–5).

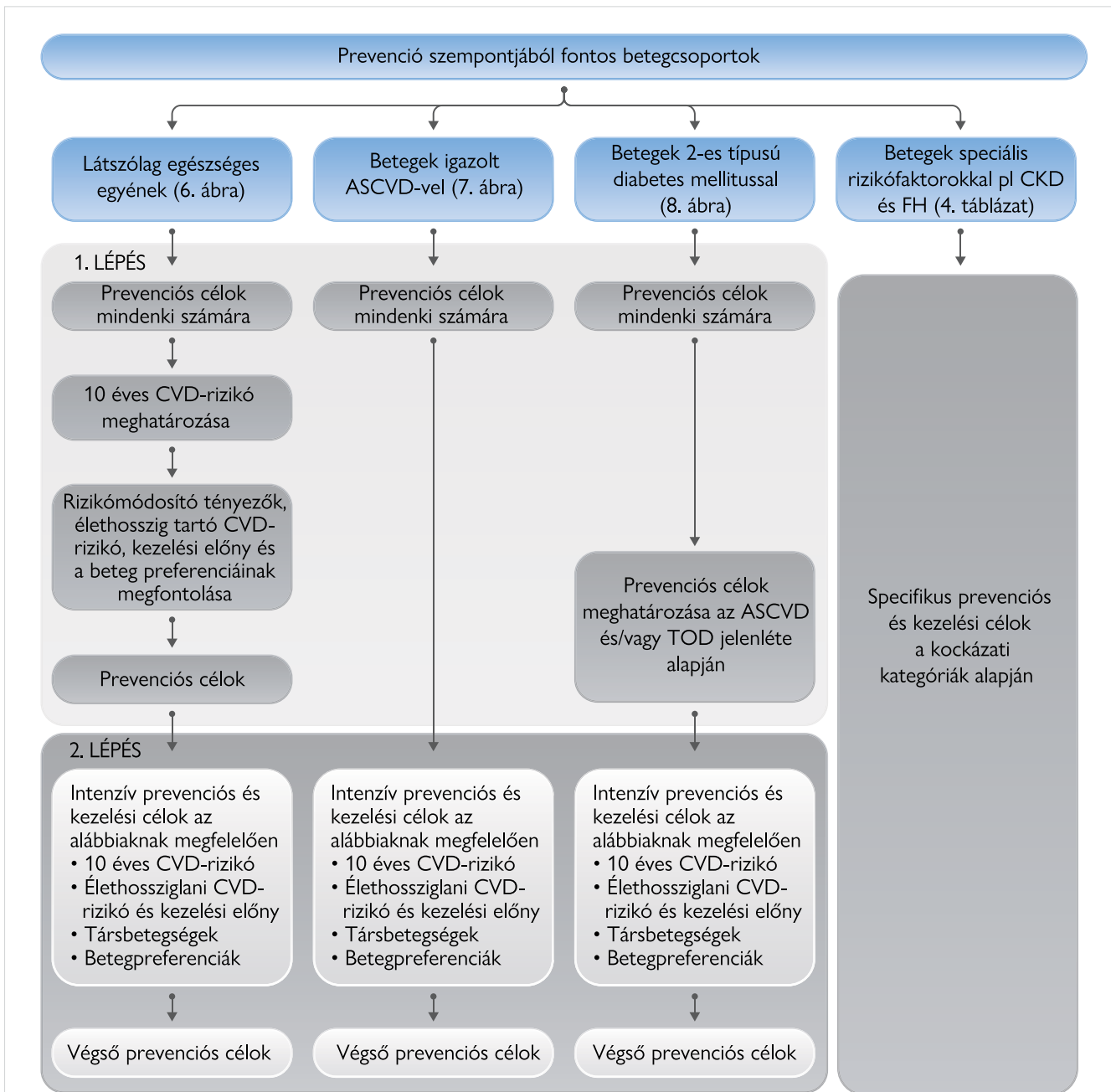
Időszakos az ASCVD kockázati tényezőire, mint pl. a hipertónia vagy lipidek, hatékonyan növeli a felderítési arányt és ajánlott, bár jótékony hatása a klinikai kimenetelre bizonytalan (6). Strukturált nemzeti programok – amelyeknek célja az ASCVD rizikófaktorainak felkutatása 40 év feletti felnőtteknél, akiknél nincs ismert DM, illetve ASCVD –, jobb rizikófaktor-kontrollt eredményeznek, de a hosszú távú klinikai hasznosságuk szintén bizonytalan (7, 8). A nagy rizikójú prevenció stratégia hatékony lehet az ASCVD prevenciójában, és potenciális költségmegtakarítást jelenthet. Szisztematikus CVD-kockázatértékelés az általános populációban (40 év feletti felnőtt férfiak és 50 év feletti nők), ismert CV-rizikó nélkül, nem tűnik költséghatékonyan a későbbi vaszkuláris események és a korai halálozás csökkentésében, legalábbis a rövid távú követés során, de elősegíti a CV-rizikófaktorok felismerését (9). A kockázatértékelés nem egyszeri esemény. Meg kell ismételn, például 5 évente, bár nincsenek empirikus adatok az intervallumot illetően.

Szisztematikus globális CVD-kockázatértékelés javasolt bármely nagyobb kockázati tényező, pl. a családban előforduló korai szív- és érrendszeri betegség, ismert familiáris hypercholesterinaemia (FH), vagy CV-rizikófaktorok fennállásakor, pl. dohányzás, hipertónia, DM, emelkedett lipidszint, elhízás, illetve a szív- és érrendszeri betegségek kockázatát növelő társbetegségek megléte esetén.

A szív- és érrendszeri betegségek kockázati osztályozása

A jelenlegi irányelvek az ASCVD megelőzésére koncentrálnak elsősorban, de nem kizárólagosan. A megelőzésében központi szerepet játszik azon betegek azonosítása, akiknél a legtöbb haszon származhat az ASCVD kockázati tényezők kezeléséből. Minél nagyobb a CV-betegségek abszolút kockázata, annál nagyobb abszolút előny származik a rizikófaktorok kezeléséből. Az életkor a szív- és érrendszeri betegségek kockázatának fő meghatározója (10, 11). Az 50 év alatti nők és a 40 év alatti férfiak 10 éves CVD rizikója szinte kivétel nélkül kicsi, de lehetnek kedvezőtlen kockázati tényezők, amelyek növelik a hosszabb távú CVD-rizikójukat. Ezzel szemben a 65 év feletti férfiak és a 75 év feletti nők szinte mindig nagy 10 éves CVD-kockázatba tartoznak. Az 55 és 75 éves kor közötti nőknél és a 40 és 65 éves kor közötti férfiaknál a 10 éves CVD-kockázat változó értéket mutathat.

A szív- és érrendszeri betegségek kockázatát 2-es tí-



1. ÁBRA. A rizikó meghatározásának lépései és a hozzájuk tartozó kezelési lehetőségek (Forrás: Az ESC 2021-es irányelvei a szív- és érrendszeri betegségek megelőzéséről a klinikai gyakorlatban c. kiadvány)

pusú DM-ben szenvedő és ismert ASCVD-s betegek-nél is megbecsülhetjük. Az egész élettartamra szóló CVD-kockázatbecslés mellett lehetséges ugyanakkor egy potenciális CV-előny becslése is, amennyiben megtörténik például a dohányzás abbahagyása, vagy lipid- és vérnyomáscsökkentő kezelés indul. Az életre szóló CV-kockázat- és haszonbecslés használható a beteggel együtt történő közös döntéshozatali folyamatban, miközben figyelembe vesszük a társbetegségeket, az esendőséget („frailty”), a beteg preferenciáit a kezdeti (1. lépés) és az intenzifikált (2. lépés) terápiás lépések során (1. ábra).

A kockázati tényezők kezelésének lépcsőzetes megközelítése

Az LDL-C, a vérnyomás és DM-ben a glikémiás célértékek a legutóbbi ESC-irányelvek ajánlásaival egyezők (12–14). Az új irányelv azonban a beteg profiljához és preferenciáihoz illeszkedő lépcsőzetes megközelítést javasol a kezelés intenzifikálására, ami segítheti az orvost és a beteget a kitűzött célok elérésében. A lépcsőzetes megközelítés a prevenációs célok meghatározásával kezdődik. Ezt követi a CVD rizikóstratifikációja, és a beteggel történő egyeztetés a kezelés

lehetséges előnyeiről. Ha a kezelés megkezdődik, hatását értékelni kell, majd a kezelést fokozni kell a végső célértékek elérése céljából, figyelembe véve a várható hasznot, a társbetegségeket, és a betegek preferenciáit, egy közös döntéshozatali folyamatban. Vizsgálatok igazolták például DM-ben a terápia lépcsőzetes intenzifikálásának kedvező hatásait. A terápiás célok elérése valójában hasonló hatékonyságú, kevesebb a mellékhatás és a betegek elégedettsége is lényegesen magasabb ilyen megközelítés mellett. Hangsúlyozandó azonban, hogy az első lépés után nem javasolt megállni, ha a kezelési célt még nem érte el a beteg. A CVD-kockázat csökkentése szempontjából a bizonyítékokon alapuló végső célértékek elérése a legoptimálisabb, és ezt minden betegnél figyelembe kell venni.

Kockázatbecslés látszólag egészséges embereknél

CV-kockázatbecslés szempontjából látszólag egészséges egyéneknek tekintjük azokat, akiknek nincs igazolt ASCVD-je, 2-es típusú DM-e, vagy súlyos társbetegsége. A 2016-os ESC prevenciósi irányelv, a SCORE-kockázatbecslő modellt használta a CV-halálozás 10 éves kockázatának becslésére. Azonban a CV-megbetegedéseket (nem halálos szívinfarktus, nem halálos stroke) a CV-halálozással kombinálva pontosabb becslést kaphatunk a teljes ASCVD-ről. A frissített SCORE-algoritmus, a SCORE2, amelyet a jelen útmutatás is használ, a 10 éves fatális és nem fatális CV-események (miokardiális infarktus, stroke) együttes rizikóját becsüli meg egészséges embereknél, akiknek kezeletlen vagy több éve stabil kockázati tényezői vannak (15).

Számos speciális megfontolás vonatkozik a CVD-kockázat becslésére idősebb embereknél. Először is a klasszikus rizikótényezők, mint például a magas lipid- és a vérnyomásértékek CV-kockázat növelő szerepe csökken az életkorral (16). Másodszor, a CVD-mentes túlélés elválik a teljes túléléstől az életkor előrehaladtával, mert nő a nem CVD-eredetű mortalitás kockázata („versenyző kockázat”) (17). Ezen okok miatt a hagyományos kockázati modellek, amelyek nem veszik figyelembe a nem CVD-okozta halálozást, hajlamosak túlbecsülni a CV-események tényleges 10 éves kockázatát, és ennél fogva túlbecsülik a kezelés lehetséges előnyeit idősekben (18). A SCORE2-OP-algoritmus 5 és 10 évre becsüli a halálos és nem halálos kimenetelű CV-eseményeket (miokardiális infarktus, stroke) látszólag egészséges, 70 év feletti embereknél (19). A SCORE2-t és SCORE2-OP-t négy országcsoporthoz kalibrálták (kis, közepes, nagy és nagyon nagy CVD-kockázat), a WHO által közzétett nemzeti szív- és érrendszeri halálozási arányok alapján (20). Magyarország a nagy kockázatú országok közé tartozik (2. ábra).

A SCORE2-táblázatok nem vonatkoznak dokumentált szív- és érrendszeri betegségekben szenvedőkre,

vagy más nagy kockázatú állapotokra (mint pl. DM, FH, egyéb genetikai, illetve ritka lipid- vagy vérnyomásbetegségek, krónikus veseelégtelenség) és terhes nőkre. Ahhoz, hogy megbecsülhessük egy személy 10 éves teljes CV-esemény kockázatát, először azonosítsuk az ország kockázati besorolását, majd a megfelelő táblázatot a nemük, a dohányzási állapotuk és a (legközelebbi) életkoruk szerint. A táblázatban ezután meg kell keresni az adott személy vérnyomásához és non-HDL-koleszterinjéhez legközelebbi cellát. Életkori határértékek esetén kerekíthetünk felfelé, tekintve, hogy a CV-rizikó az életkorral nő. Annak ellenére, hogy az útmutató a kezelési célértékek meghatározásánál mindenhol az LDL-koleszterin-értéket használja, a SCORE2- és SCORE2-OP-táblázatokban a rizikóbesoroláshoz a non-HDL-koleszterin került bevezetésre. A non-HDL-koleszterin magába foglalja az összes aterogén lipoproteint és kiszámítása az alábbi képlet alapján történhet: $\text{összkoleszterin} - \text{HDL-koleszterin} = \text{non-HDL-koleszterin}$. 2,6 mmol/l (100 mg/dl) LDL-koleszterin megfelel 3,4 mmol/l (131 mg/dl) non-HDL-koleszterinnek, 1,8 mmol/l (70 mg/dl) LDL-koleszterin megfelel 2,6 mmol/l (100 mg/dl) non-HDL-koleszterinnek és 1,4 mmol/l (55 mg/dl) LDL-koleszterin megfelel 2,2 mmol/l (85 mg/dl) non-HDL-koleszterinnek.

A szív- és érrendszeri betegségek kockázatának kezelési küszöbértékeké történő lefordítása

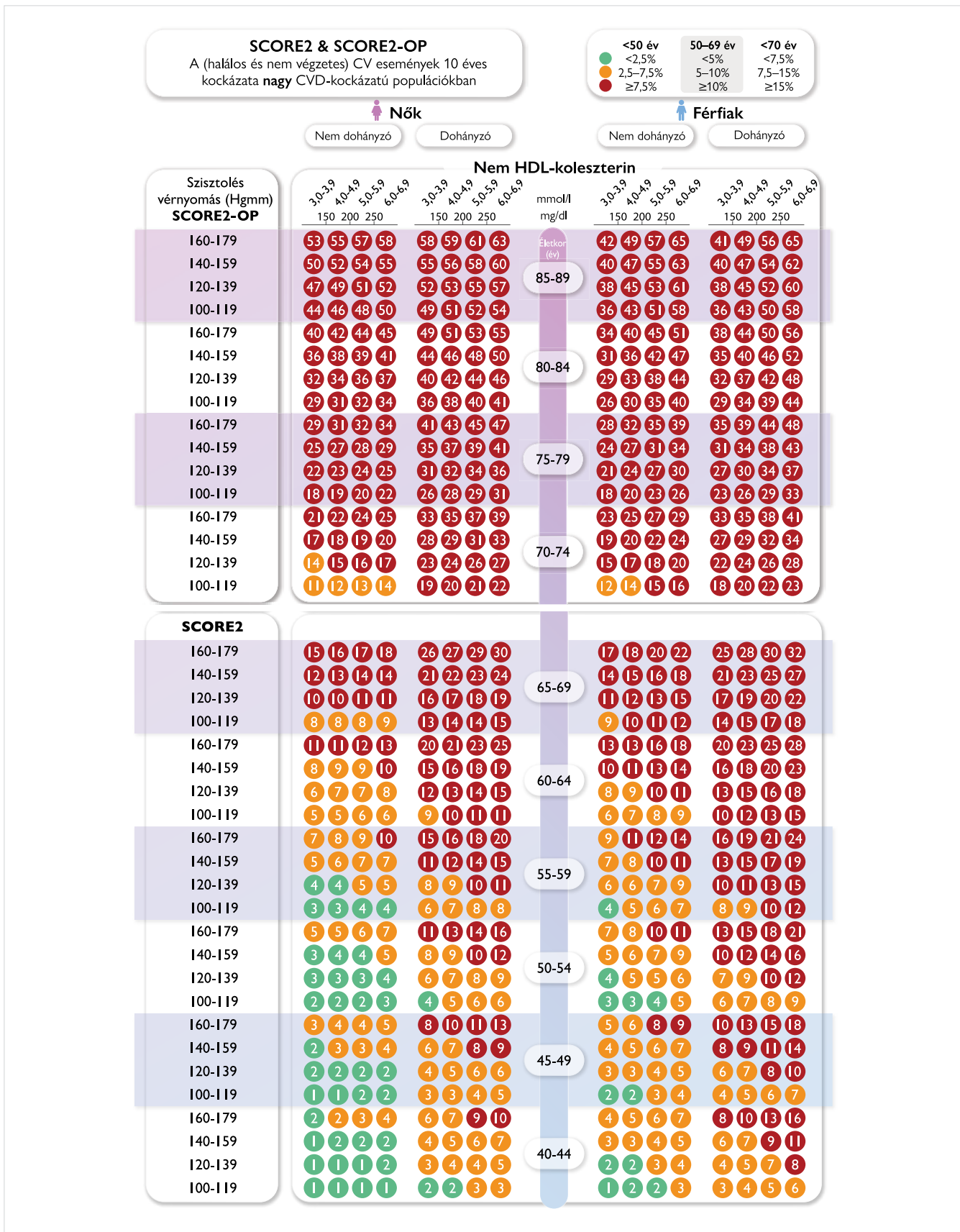
Általánosságban elmondható, hogy a kezelés intenzitásának növekednie kell a CVD-kockázat növekedésével. Egyéni mérlegelés alapján küszöbérték alatti globális CV-rizikó esetén is elkezdhetjük a CV-rizikófaktorok kezelését, ugyanakkor a nagy teljes CVD-kockázat sem jelent minden esetben kötelező kezelést.

A kockázati tényezők kezelésére vonatkozó ajánlások általában a szív- és érrendszeri betegségek kockázati kategóriáin alapulnak („kis-közepes”, „nagy” és „nagyon nagy”).

Ezeknek a kategóriáknak a kockázati szintjei számszerűen eltérőek a különböző korcsoportok számára, hogy elkerülhető legyen a fiatalok alul- és az idősek túlkezelése. Mivel az életkor a CV-rizikó fő meghatározója, az élethosszig tartó rizikófaktor-kezelés több előnnyel járhat, ha fiatalabb korban kezdődik, és fiataloknál már alacsonyabb küszöbértéknél megfontolhatjuk a terápia elindítását (1. táblázat).

A kockázati kategóriák nem „automatikusan” válnak ajánlásokká a gyógyszeres kezelésre vonatkozóan. A kockázatot módosító tényezők, az élethosszig tartó CVD-rizikó, a kezelés előnyei, a társbetegségek, a „frailty”, és a betegek preferenciái minden korcsoportban módosíthatják a terápia elindítását.

Azt is figyelembe kell venni, hogy sok beteg átkerülhet alacsonyabb kockázati kategóriába gyógyszeres keze-



2. ÁBRA. Rizikótáblázatok a halálos és nem halálos kardiovaszkuláris események (szívinfarktus, stroke) becslésére nagy CVD-rizikójú populációban (Systematic Coronary Risk Estimation 2 – SCORE2 és Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons – SCORE2-OP)
(Forrás: Az ESC 2021-es irányelvei a szív- és érrendszeri betegségek megelőzéséről a klinikai gyakorlatban c. kiadvány)

1. TÁBLÁZAT. A SCORE2- és SCORE2-OP-adatok alapján kialakított kardiovaszkuláris betegségek rizikókatóriái látszólag egészséges egyéneknél

	<50 év	50–69 év	≥70 év^a
Kis és közepes CVD-rizikó: rizikófaktor-kezelés általában nem ajánlott	<2,5%	<5%	<7,5%
Nagy CVD-rizikó: rizikófaktor-kezelés megfontolandó	2,5 és <7,5%	5 és <10%	7,5 és <15%
Nagyon nagy CVD-rizikó: rizikófaktor-kezelés általában ajánlott ^a	≥7,5%	≥10%	≥15%

CVD = kardiovaszkuláris betegség.
^aLátszólag egészséges 70 évnél idősebb egyéneknél, a lipidcsökkentő gyógyszerek használatára vonatkozó kezelési ajánlás IIb (megfontolható).

lés nélkül is, pusztán pl. a dohányzás abbahagyásával. Kiemelendő emellett, hogy a 70 év feletti személyek a nagyon nagy kockázati kategóriába eshetnek, még akkor is, ha a vérnyomásuk célértéken van. Náluk azonban a primer prevenció lipidcsökkentő kezelés csak IIb osztályú („megfontolható”) ajánlás (3. és 4. ábra.).

Kockázatbecslés és kockázati tényezők kezelése látszólag egészséges 50 év alatti egyéneknél

Míg a fiatal, látszólag egészséges egyének 10 éves CVD kockázata általában még markáns rizikófaktorok mellett is kicsi, az élethosszig tartó CVD-rizikójuk ugyanakkor nagyon nagy lehet. Látszólag egészséges, 50 év alatti egyéneknél általában „nagyon nagy kockázatnak” számít, ha a 10 éves CVD-kockázat 7,5% feletti, mivel ez nagy élethosszig tartó kockázatot jelent, ezért náluk a rizikófaktorok kezelése javasolt. Ha a CVD 10 éves kockázata 2,5-7,5% között van ebben a korcsoportban, az „nagy kockázatnak” számít, és a kockázati tényezők kezelése megfontolandó, a kockázatomódosító tényezőket, az élethosszig tartó kockázatot, a kezelés előnyeit (kis és közepes kockázatú régiókban), és a betegek preferenciáit figyelembe véve. Ha a 10 éves CVD-kockázat 2,5% alatti, ez „kis-közepes kockázatnak” minősül, így általában a kockázati tényezők gyógyszeres kezelése nem szükséges, kivéve, ha egy vagy több kockázatomódosító tényező növeli az élethosszig tartó kockázatot és a kezelési előnyt (21). Az élethosszig folytatott egészséges életmód nagyon fontos a fiatalok számára.

Kockázatbecslés és kockázati tényezők kezelése látszólag egészséges 50–69 éves egyéneknél

Ha a 10 éves halálos és nem halálos ASCVD-rizikó 10% feletti, az általában „nagyon nagy kockázatúnak” minősül, és a CVD kockázati tényezők kezelése javasolt. Ha a szív- és érrendszeri betegségek 10 éves kockázata 5-10% közötti, az „nagy kockázatnak” minősül, és a kockázati tényezők kezelése megfontolandó, figyelembe véve a kockázatomódosító faktorokat, az életre szóló kockázatot, a kezelés előnyeit, és a betegek

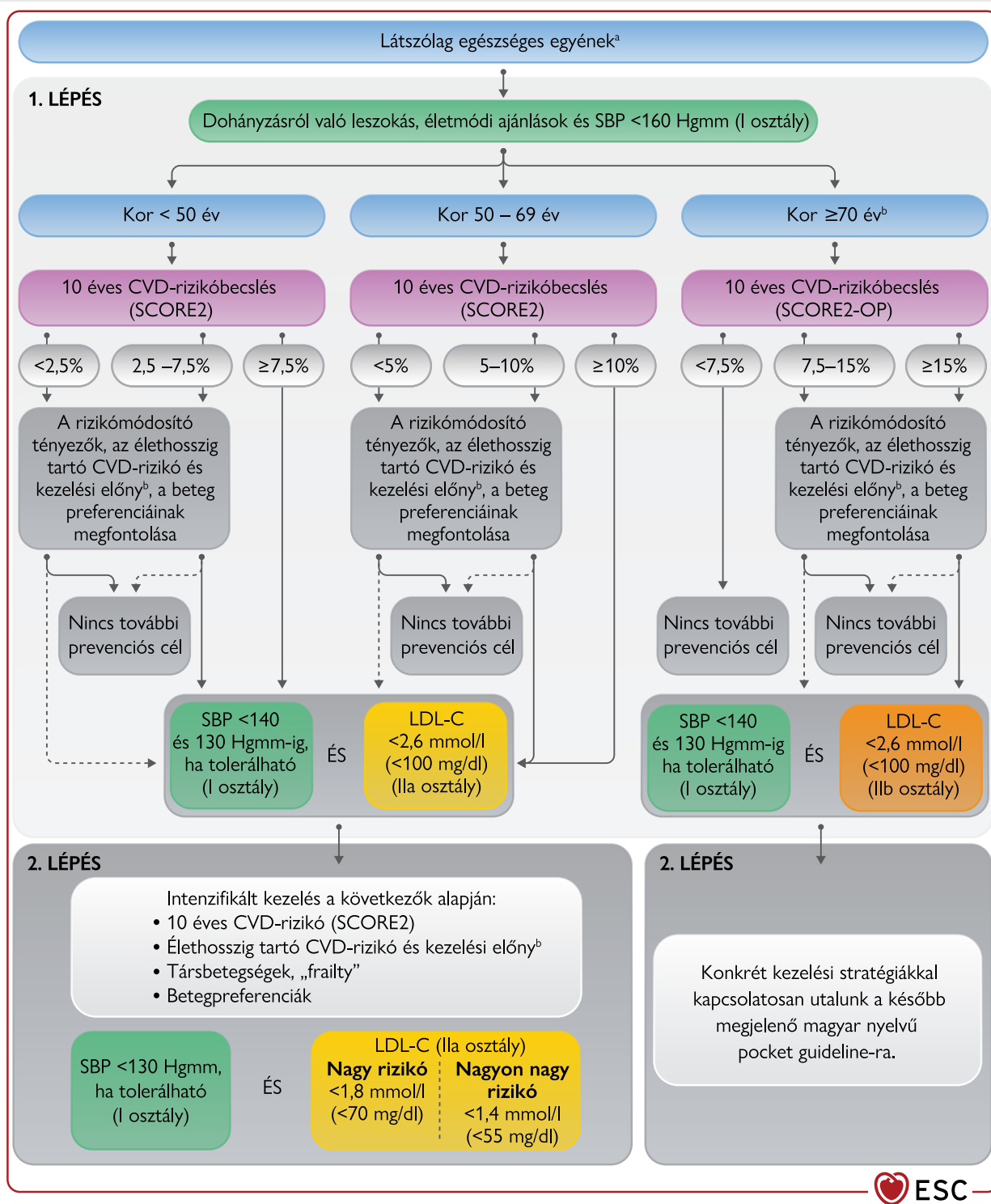
preferenciáit. Ha a 10 éves CVD-kockázata 5% alatti, az „kis-közepes kockázatnak” minősül, és általában nem szükséges a kockázati tényezők kezelése, kivéve, ha egy vagy több kockázatomódosító tényező növeli a CVD-kockázatot, illetve, ha a becsült élethosszig tartó kockázat és kezelési előny jelentősnek tekinthető.

A kockázatbecslés és a kockázati tényezők kezelése látszólag egészséges 70 év feletti egyéneknél

Az életkor a CVD-kockázat domináns mozgatórugója, így a 10 éves CVD-kockázat szinte minden 70 év feletti egyénnél meghaladja a hagyományos kockázati küszöböt. Az élethosszig tartó kezelési előny ugyanakkor kisebb idős egyéneknél a szív- és érrendszeri betegségektől mentesen eltöltött idő tekintetében. Ezért a CVD-rizikófaktor kezelés elindításának küszöbértéke magasabb ebben a korosztályban. Ha a 10 éves CVD-kockázat 15% feletti, akkor általában „nagyon nagy kockázatról” beszélünk, és az ASCVD kockázati tényezőinek kezelése ajánlott (megjegyzés: az ajánlás a lipidcsökkentő kezelésre látszólag egészséges, 70 év feletti egyéneknél IIb osztályú, „megfontolható”). Ha a 10 éves ASCVD-kockázat 7,5–15%, az „nagy kockázatnak” minősül, és a kockázati tényezők kezelése megfontolandó, de figyelembe kell venni a kockázatomódosító tényezőket, az esendőséget, a társbetegségeket, a gyógyszeres kezelést, és a betegek preferenciáit. Ha a 10 éves ASCVD-kockázat 7,5% alatti, az „kis-közepes kockázatnak” tekinthető, és általában nem szükséges gyógyszeres kezelés, kivéve, ha egy vagy több kockázatomódosító tényező növeli a CVD-kockázatot vagy a kezelés előnyeit (21).

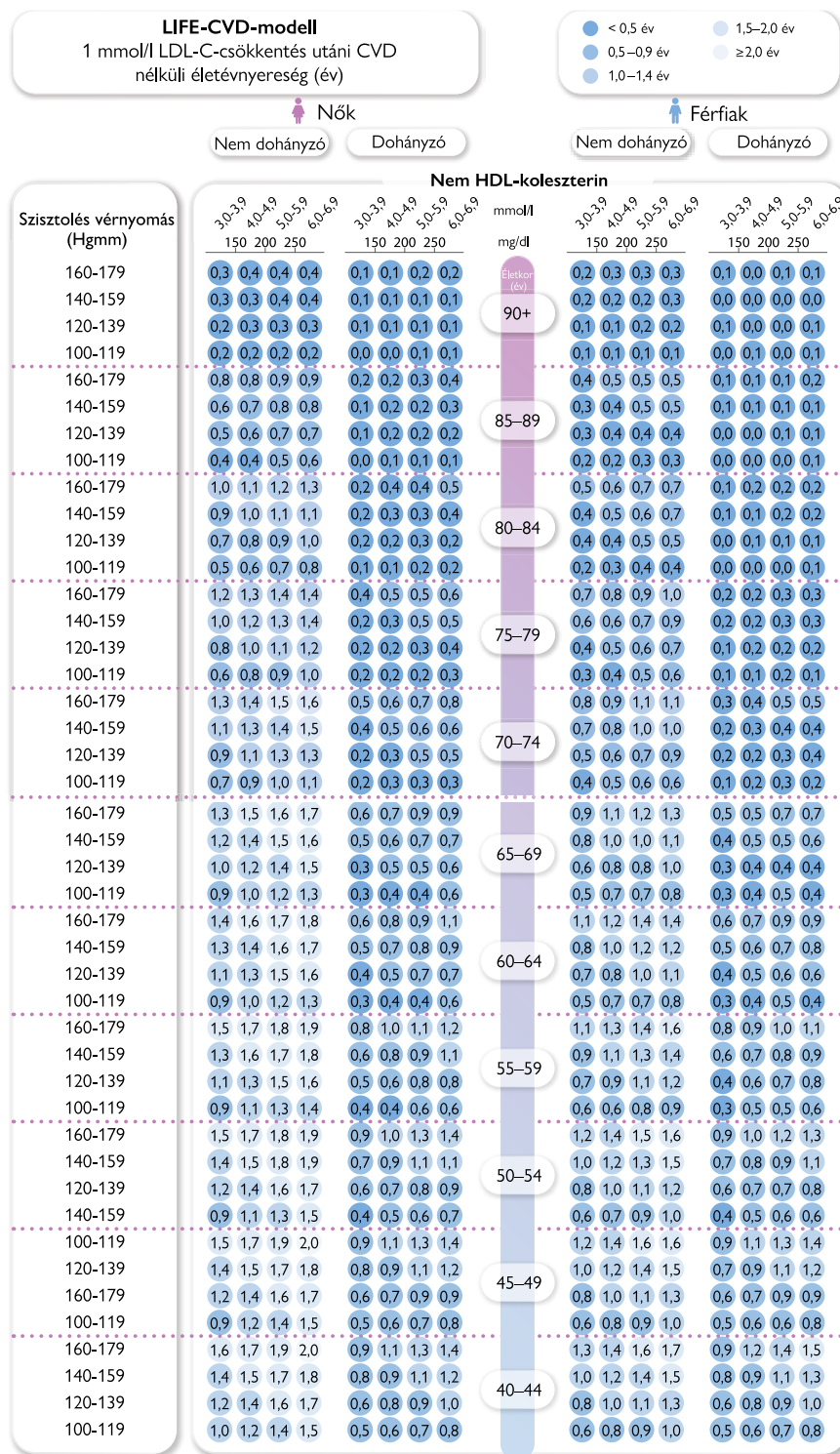
Kockázatbecslés és kockázati tényezők kezelése ismert ASCVD-s betegek esetén

A kezdeti rizikófaktor-kezelés és a célértékek elérése után figyelembe kell venni a reziduális rizikót az ismétlődő CV-eseményre (22). Nyilvánvaló, hogy a közelmúltban akut koronáriszindrómán átesett, progresszív érbetegségben vagy DM-ben szenvedő betegek rizikója rendkívül nagy az ismétlődő CV-események tekintetében.

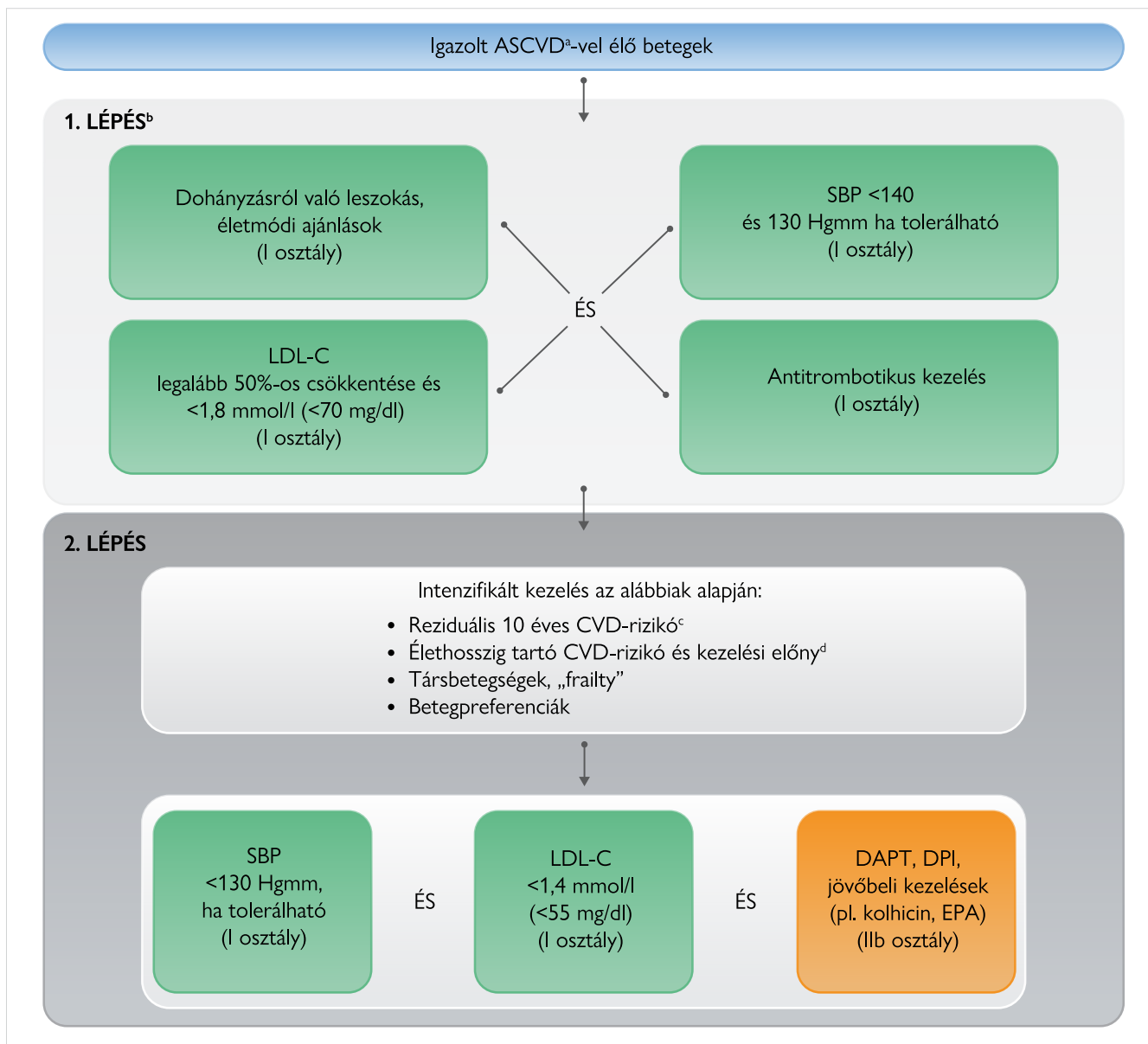


3. ÁBRA. A kardiovaszkuláris rizikó és a rizikófaktor-kezelés folyamatábrája látszólag egészséges egyénekben. A folyamatos vonalak az egyének többségére vonatkozó lehetőségeket mutatják. A pontozott vonalak alternatívákat mutatnak be azon betegek számára, akikre a boxokban megadott betegspecifikus jellemzők és kórállapotok érvényesek. Az SBP (<math>< 130\text{ Hgmm}</math>) és az LDL-C (a rizikónak megfelelően) alapvető kezelési céljai mindenképpen elérendők. A folyamatábra teljes egészében használható: az 1. lépés után mindenképpen megfontolandó a 2. lépésben intenzifikált célok elérése. A rizikókalkulátorok elérhetőek mobil eszközökre az ESC CVD Risk Calculator app-ban (<https://www.escardio.org/Education/ESC-Prevention-of-CVD-Programme/Risk-assessment/esc-cvd-risk-calculation-app>) és a www.u-prevent.com weboldalon.

^aNem tartoznak ide a CVD-, DM-, CKD-, vagy FH-betegek. ^bA LIFE-CVD-modellt a kis és közepes rizikó kategóriájú régiók egész életre szóló CVD kockázatának és kezelési előnyének megbecsülésére alakították ki. (Forrás: Az ESC 2021-es irányelvei a szív- és érrendszeri betegségek megelőzéséről a klinikai gyakorlatban c. kiadvány)



4. ÁBRA. Kardiovaszkuláris betegségtől mentes átlagos életévnyereség 1 mmol/l (40 mg/dl) LDL-C-csökkentés esetén látszólag egészséges egyéneknél. Az 1 mmol/l LDL koleszterincsökkenés által okozott élethosszig tartó előny látszólag egészséges egyéneknél a következő rizikófaktorokból adódik: életkor, nem, jelenlegi dohányzás, SBP, és non-HDL-C. 1 mmol/L LDL-C-csökkentésből származó élethosszig tartó előny medián életkilátás éveiben kifejezve, amelyek során nem jelentkezik szívinfarktus vagy stroke. 2 mmol/l LDL-C-csökkenés átlagos hatása majdnem kétszeres stb. Az élethosszig tartó előny kalkulálása az egész életen át jelentkező CVD-rizikóbecslés (a LIFE-CVD-modell alkalmazásával) és a HR (0,78) szorzatából történik, amely a lipidsökkentéssel foglalkozó metaanalízisben mért értékekből adódik. Az egyéni élethosszig tartó előny megbecsülésére a fenti táblázat használható, vagy a LIFE-CVD elektronikus verzióban elérhető az ESC CVD-rizikó app-ban vagy a <http://www.U-Prevent.com> weboldalon. A modell jelenleg a kis és közepes rizikójú országokra validált. (Forrás: Az ESC 2021-es irányelvei a szív- és érrendszeri betegségek megelőzéséről a klinikai gyakorlatban c. kiadvány)



5. ÁBRA. A kardiovaszkuláris rizikó és a rizikófaktor-kezelés folyamatábrája az igazolt ateroszklerotikus kardiovaszkuláris betegséggel élő betegekben. Az elérendő célértékek az SBP (<130 Hgmm) és az LDL-C (a rizikócsoporthoz megfelelően) vonatkozásában a hatályos ESC-ajánlások szerint kerültek meghatározásra. A folyamatábra teljes egészében használandó: az 1. LÉPÉS után a 2. LÉPÉS fokozott céljaira való továbblépés megfontolása kötelező. A rizikókalkulátorok elérhetőek mobil eszközökre az ESC CVD Risk Calculator app-ban (<https://www.escardio.org/Education/ESC-Prevention-of-CVD-Programme/Risk-assessment/esc-cvd-risk-calculation-app>) és a www.u-prevent.com weboldalon.

^aDM-betegekre a DM folyamatábrára használandó. ^bFriss ACS-betegek részvétele kardiológiai rehabilitációban (CR) segít a prevenció célok elérésében (I/A osztály). ^c70 év feletti betegeknél a nagy 10 éves rizikó alacsonyabb abszolút kezelési előnnyel járhat a korlátozott életkilátások miatt. ^dAz élethosszig tartó kezelési előny az adott intervenciók vagy kezelés intenzifikálás által okozott CVD-mentes életév nyereséget jelöli.

DAPT: kettős thrombocytagátló kezelés, DPI: kettős antitrombotikus útvonal gátlás, EPA: eicosapentaénsav (Forrás: Az ESC 2021-es irányelvei a szív- és érrendszeri betegségek megelőzéséről a klinikai gyakorlatban c. kiadvány)

A reziduális CVD-kockázatot elsősorban a klasszikus rizikófaktorok befolyásolják. Szekunder prevencióban rizikóstratifikációra a SMART (Secondary Manifestations of arterial Disease) kockázatbecslő modell használható a betegek 10 éves fennmaradó CVD-kockázatának becsléséhez (online elérhe-

tő: ESC CVD Risk app) (22), illetve a EUROASPIRE (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events) kockázatbecslő modellel a visszatérő CVD 2 éves kockázatát becsülhetjük meg stabil CVD-s betegeknél (23) (5. ábra).

Kockázatbecslés és kockázati tényezők kezelése 2-es típusú DM esetén

A legtöbb 2-es típusú DM-ben szenvedő felnőtt nagy vagy nagyon nagy kockázatnak van kitéve egy jövőbeni CV-esemény szempontjából, különösen, ha középkorú vagy annál idősebb. A 2-es típusú DM fennállása közel megduplázza a CV-rizikót, és 4-6 évvel is csökkentheti a várható élettartamot. Az abszolút kockázat azoknál a legnagyobb, akiknél valamilyen célszervkárosodás (TOD) már kimutatható. A 2-es típusú DM szintén növeli a kardiorenális szövődmények, különösen a szívelégtelenség és a krónikus vesebetegség kockázatát. 2-es típusú DM esetén a relatív CVD-kockázat nagyobb, ha a DM fiatalabb korban kezdődött, és kissé nagyobb nőknél, mint férfiaknál (24). A dohányzás abbahagyása (2. táblázat) és egészséges életmód folytatása mindenkinek ajánlott, a rizikófaktorok kezelése megfontolandó minden, de legfőképpen 40 év feletti diabéteszes betegnél.

Súlyos TOD fennállása esetén a diabéteszes beteg nagyon nagy CVD-kockázatúnak tekinthető, hasonlóan a már igazolt CVD-s beteghez. A többi diabéteszes beteg nagy ASCVD-kockázatúnak tekinthető (25). Kivételt jelent, ha a DM jól kontrollált, rövid ideje áll fenn (pl. <10 év), nincs TOD és nincsenek további ASCVD kockázati tényezők. Ebben az esetben a DM-betegek közepes CVD-kockázatúnak tekinthetők (6. ábra).

A fenti szemikvantitatív osztályozás mellett specifikus kockázati modellek tovább finomíthatják a kockázatbecslést DM-ben és információt nyújthatnak a kezeléstől várható hasznról. Ezek a modellek általában a DM fennállásának idejét, a glikált hemoglobin- (HbA_{1c}) szintet és a TOD jelenlétét is figyelembe veszik. Ilyen például az ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx és diamicroN-MR Controlled Evaluation) kockázati pontszám, ami 10 éves CVD-kockázatot jelez előre, és a UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) kockázati modell, ami előre jelzi a halálos és nem halálos CVD-kockázatot. Tekintettel azonban arra, hogy mindkét modell régebbi kohorsz adatokon alapul, az útmutató csak megfontolással ajánlja ezeknek a kalkulátoroknak a használatát (26, 27).

2. TÁBLÁZAT. „Nagyon rövid tanácsadás” a dohányzásleszokáshoz

A „Nagyon rövid tanácsadás” egy igazolt 30 másodperces klinikai intervenció, amelyet az Egyesült Királyságban fejlesztettek ki, és ami azonosítja a dohányosokat és tanáccsal látja el a legjobb leszokási módszerről, valamint támogatja őket a későbbi leszokási kísérletekben. A nagyon rövid tanácsadásnak három eleme van:

Kérdezz – a dohányzási szokások felmérése és feljegyzése

Tanácsolj – tanácsadás a legjobb leszokási módszerről

Cselekedj – segítség felajánlása

ASCVD-rizikót módosító tényezők

Pszichoszociális tényezők

A pszichoszociális stressz magában foglalja a stressz tüneteit, valamint az olyan stresszorokat, mint a magány, a depresszió és a kritikus életesemények. Fordítva, a mentális egészség, mint például az optimizmus és az erős céltudatosság alacsonyabb CVD-rizikóval járnak. A pszichoszociális stressznek nemcsak közvetlen biológiai hatásai vannak, de erősen korrelál a társadalmi-gazdasági és viselkedési kockázati tényezőkkel is (pl. dohányzás, rossz adherencia). Tekintettel a stressztünetek jelentős hatásaira ASCVD-s betegeknél, számos irányelv ajánlja a pszichoszociális stressz felmérését ASCVD esetén (28).

Etnikai hovatartozás

Európának sok olyan állampolgára van, akik India, Kína, Észak-Afrika vagy Pakisztán területéről származnak. A bevándorló csoportok ASCVD kockázati tényezői jelentősen eltérőek lehetnek. Az Egyesült Királyságból származó adatok alapján az általában alkalmazott rizikó kalkulátorok mellett náluk, egy etnikumtól függő specifikus szorzó használata segítheti az ASCVD-rizikó pontosabb becslését (29). Dél-ázsiai származásnál a rizikót 1,3-del szorozzuk, ha indiai és bangladesi a beteg, és 1,7-del pakisztáni egyének esetén. Egyéb ázsiai etnikum esetén a kockázatot 1,1-del szorozhatjuk. Fekete karibi etnikum esetén a kockázatot 0,85-dal, fekete-afrikai és kínai etnikum esetén 0,7-del kell szorozni.

Képzéskötés

Koszorúér-kalcium meghatározása

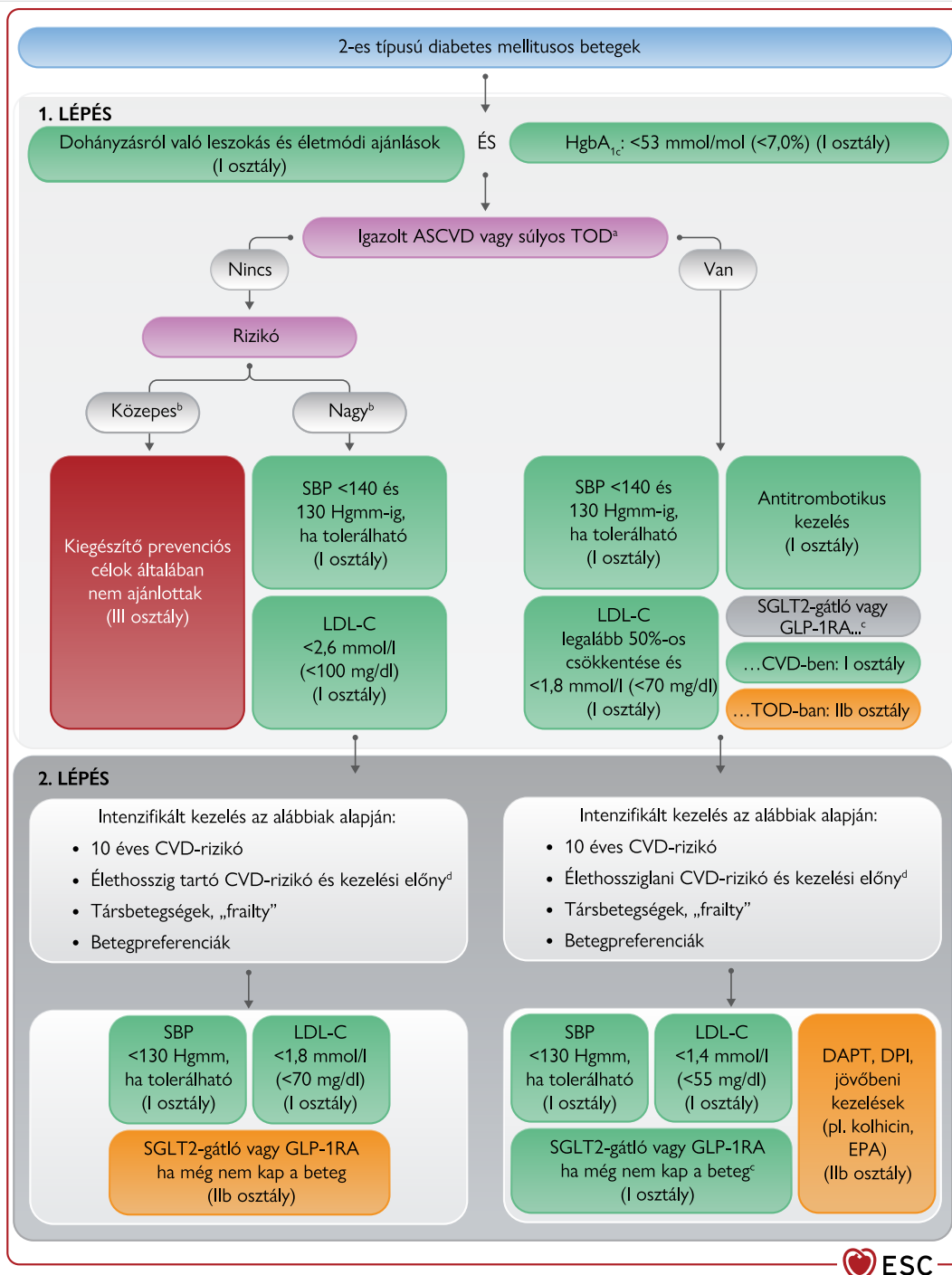
Tekintve, hogy a hagyományos kockázati tényezők mellett a koszorúér-kalcium- (CAC) pont érték módosíthatja az egyén CVD-kockázatát, ezért számításba vehető kezelési küszöbérték körüli CVD-rizikó esetén (30). Az adott korcsoportos értéknél magasabb CAC növeli az egyén számított CVD-kockázatát, míg a vártnál alacsonyabb CAC kisebb CVD-kockázatot jelent. A CAC-pontszám azonban nem nyújt pontos információt a teljes koronáriaplakk-terhelésről vagy a szűkület súlyosságáról, hiszen a lágy, nem meszes plakkok nem vizualizálódnak a vizsgálat során.

Kontrasztos koronária CT-angiográfia (CCTA)

A CCTA detektálja a koszorúér-szűkületet és előre jelzi a kardiális eseményeket (31), azonban arra vonatkozóan nincs adat, hogy javítja-e a betegek kockázati besorolását.

Artéria carotis ultrahang

Az intima-media vastagság (IMT) rutinszerű meghatározása, standardizált módszertan hiányában, nem javasolt CVD-kockázat becslésére. Bár a CAC-pontértékhez képest kevesebb tudományos eredmény ismert, feltételezhetően az ultrahanggal kimutatott carotis-plakk



6. ÁBRA. A kardiovaszkuláris rizikó és a rizikófaktor-kezelés folyamatábrája 2-es típusú diabetes mellitusos betegekben. Az elérendő célértékek az SBP (<130 Hgmm) és az LDL-C (a rizikócsoporthoz megfelelően) vonatkozásában a hatályos ESC-ajánlások szerint kerültek meghatározásra. A folyamatábra teljes egészében használandó: az 1. lépés után mindenképpen megfontolandó a 2. lépésben leírt intenzifikált célok elérése.

A rizikókalkulátorok elérhetőek mobilkészülökre az ESC CVD Risk Calculator app-ban (<https://www.escardio.org/Education/ESC-Prevention-of-CVD-Programme/Risk-assessment/esc-cvd-risk-calculation-app>) és a www.u-prevent.com weboldalon.

^aSúlyos TOD (célszervkárosodás) legalább egy az alábbiak közül: eGFR <45 ml/min/1,73 m² függetlenül az albuminuria meglététől vagy hiányától; eGFR 46–59 ml/min/1,73 m² és mikroalbuminuria (ACR 30–300 mg/g vagy 3–30 mg/mmol); proteinuria (ACR >300 mg/g vagy >30 mg/mmol); mikrovaszkuláris betegség jelenléte legalább három eltérő formában (pl. mikroalbuminuria és retinopátia és neuropátia). ^dMeglévő szívelégtelen vagy veseelégtelen (CKD) betegeknek az SGLT2-gátlók, a poststroke-betegeknek a GLP-1-receptor-agonisták ajánlottak. ^eAz élethosszig tartó kezelési előny az adott intervenciók vagy kezelés intenzifikálás által okozott CVD-mentes életév nyereséget jelöli.

(Forrás: Az ESC 2021-es irányelvei a szív- és érrendszeri betegségek megelőzéséről a klinikai gyakorlatban c. kiadvány)

kok megléte szintén befolyásolhatja a CVD-rizikót (32), és kockázatomodósító tényezőnek tekinthető közepes kockázatú betegeknél, amennyiben CAC-pontszám nem áll rendelkezésre.

„Frailty”, esendőség

Az esendőség egy többdimenziós állapot, amely független az életkortól és a multimorbiditástól. Funkcionális kockázati tényezőt jelent a kedvezőtlen kimenetelre, beleértve a nagy CVD- és nem CVD-morbiditást és mortalitást. Az esendőség nem egyenlő az öregedéssel, és a kettő nem összetévesztendő. Az esendőség előfordulása az életkorral növekszik, de az emberek azonos kronológiai életkora jelentősen eltérhet az egészségi állapot és vitalitás tekintetében. Esendőségre utalhat a lassúság, gyengeség, alacsony fizikai aktivitás (PA), kimerültség, csökkent fizikai teljesítmény. Az esendőség módosíthatja a CVD-kockázatot és befolyásolhatja a kezelést. Rendkívül fontosak az olyan nem gyógyszeres beavatkozások (pl. kiegyensúlyozott táplálkozás, mikrotápanyag-pótlás, fizikai tréning, társadalmi aktivitás), amelyek az esendőség megelőzését, csökkentését vagy visszafordítását célozzák meg. Ami a farmakoterápiát és eszközös kezelést illeti, az esendőség értékelése nem az adott kezelésre való jogosultságot határozza meg, hanem inkább egy személyre szabott gondozási terv felépítését szolgálja (33).

Családi anamnézis

A szív- és érrendszeri betegségek korai előfordulása a családi anamnézisben a CVD-kockázat egyszerű mutatója, ami genetikai és környezeti kölcsönhatásokat is tükröz. A hagyományos ASCVD kockázati tényezőknél túl figyelembe vett pozitív családi kórtörténet azonban csak kis mértékben javíthatja tovább a CVD-kockázat becslését, mivel a családban előforduló CVD-betegségeket sokkal inkább a hagyományos ASCVD kockázati tényezők határozzák meg. Ennek ellenére a pozitív családi anamnézis egyszerű, olcsó információ, amely átfogó kockázateértékelést indíthat el az egyéneknél a családban előfordult korai CVD alapján (34).

Környezeti tényezők

A szív- és érrendszeri betegségek kockázatát módosító környezeti expozíciók közé tartozik a levegő- és talajszennyezés, valamint a küszöbérték feletti zajszint. A kültéri levegőszennyezés összetevőit a levegőben szálló részecskék és gáznemű szennyező anyagok (pl. ózon, nitrogén-dioxid, illékony szerves vegyületek, szén-monoxid, kén-dioxid) képezik, amelyek elsősorban fosszilis tüzelőanyagok égetésével keletkeznek. A talaj- és vízszennyezés szintén CVD-kockázatomodósító tényező lehet, mint pl. a fokozott ólom-, arzén- és kadmium-expozíció, amely a magas vérnyomással, a szívkoszorúér-betegséggel, a stroke-kal és a CVD-mortalitással hozható összefüggésbe. A környezeti szállópor-szennyezést a közelmúltban a vezető mó-

dosítható halálozási kockázati tényezők közé sorolták. Egy újabb modell becslése szerint a várható élettartam elvesztése a levegőszennyezetttség miatt hasonló, ha nem több mint, ami a dohányzásból származik (35).

Testösszetétel

Az elmúlt évtizedekben világszerte jelentősen megnőtt a gyermekek és serdülők, valamint a felnőttek testtömegindexe (body mass index, BMI) is. A megfigyeléses vizsgálatokban a bármely okból bekövetkező halálozás 20-25 kg/m² BMI-nél a legalacsonyabb. Egy metaanalízis arra a következtetésre jutott, hogy a BMI, hasonlóan a derékbőséghez, szorosan és folytonosan összefügg az ASCVD-rizikóval, időseknél és fiataloknál, valamint férfiaknál és nőknél egyaránt. Az ACS-ben és szívelégtelenségben szenvedő betegek szisztémás vizsgálata „obesitasparadoxont”, írt le, miszerint náluk az elhízás protektív hatású lehet. Ezt a megfigyelést azonban óvatosan kell értelmezni, mivel fordított ok-okozati összefüggés és egyéb torzítások szerepet játszhatnak benne. A „metabolikusan egészséges elhízás” fenotípusa, amelyet az elhízás jelenléte metabolikus kockázati tényezők nélkül jellemez, nagy érdeklődést keltett az utóbbi időben. A hosszú távú eredmények azonban azt sugallják, hogy az egészséges elhízás nem egy speciális állapot, hanem egy átmeneti szakasz, amely a glükometabolikus rendellenességek felé halad (36).

Következtetések

Jelen közleményünkben rövid áttekintést szerettünk volna nyújtani a CVD-rizikó becslésére vonatkozó legújabb ajánlásokról, amelyek az ESC 2021-es preventív útmutatójában jelentek meg. Összefoglalónkban elsősorban a CVD-kockázatra, és az azt meghatározó rizikótényezőkre fókuszáltunk. Az útmutató ezen túl számos fontos témát tartalmaz és részletesen foglalkozik pl. az egyéni kezelési célokkal, a populációs szintű intervenciós stratégiákkal, valamint speciális kardiológiai kórképek esetén alkalmazható preventív lépésekkel.

Az útmutató rövidített, magyar nyelvű kiadása (pocket guideline formában) hamarosan elérhető lesz (Magyar Kardiológusok Társasága 2022. évi Tudományos Kongresszusán), amelyben az eddigieken túl, az egyéni kezelési célok részletesen magyar nyelven is elérhetővé válnak.

Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, hogy a összefoglaló közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn vele szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.

Irodalom

1. Frank LJ, Visseren, François Mach, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European Heart Journal* Pages: 7 September 2021; 42(34): 3227–3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
2. Jorgensen T, Jacobsen RK, Toft U, et al. Effect of screening and lifestyle counselling on incidence of ischaemic heart disease in general population: Inter99 randomised trial. *BMJ* 2014; 348: g3617. <https://doi.org/10.1136/bmj.g3617>
3. Ebrahim S, Taylor F, Ward K, et al. Multiple risk factor interventions for primary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD001561. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001561.pub3>
4. Kennedy O, Su F, Pears R, et al. Evaluating the effectiveness of the NHS Health Check programme in South England: a quasi-randomised controlled trial. *BMJ Open* 2019; 9: e029420. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-029420>
5. Krogsboll LT, Jorgensen KJ, Gotzsche PC. General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 1: CD009–009. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009009.pub3>
6. Si S, Moss JR, Sullivan TR, Newton SS, Stocks NP. Effectiveness of general practice-based health checks: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2014; 64: e47–53. <https://doi.org/10.3399/bjgp14X676456>
7. Patel R, Barnard S, Thompson K, Lagord C, Clegg E, et al. Evaluation of the uptake and delivery of the NHS Health Check programme in England, using primary care data from 9.5 million people: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2020; 10: e042963. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-042963>
8. Mehta S, Wells S, Grey C, et al. Initiation and maintenance of cardiovascular medications following cardiovascular risk assessment in a large primary care cohort: PREDICT CVD-16. *Eur J Prev Cardiol* 2014; 21: 192–202. <https://doi.org/10.1177/2047487312462150>
9. Chamnan P, Simmonds RK, Khaw KT, et al. Estimating the population impact of screening strategies for identifying and treating people at high risk of cardiovascular disease: modelling study. *BMJ* 2010; 340: c1693. <https://doi.org/10.1136/bmj.c1693>
10. Glasziou PP, Irwig LM. An evidence based approach to individualising treatment. *BMJ* 1995; 311: 1356–1359. <https://doi.org/10.1136/bmj.311.7016.1356>
11. Dorresteijn JA, Visseren FL, Ridker PM, et al. Estimating treatment effects for individual patients based on the results of randomised clinical trials. *BMJ* 2011; 343: d5888. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5888>
12. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
13. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
14. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41: 255–323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
15. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J* 2021; 42: 24392454. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309>
16. Kannel WB. Coronary heart disease risk factors in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 2002; 11: 101–107. <https://doi.org/10.1111/j.1076-7460.2002.00995.x>
17. Wolbers M, Koller MT, Wittman JC, Steyerberg EW. Prognostic models with competing risks: methods and application to coronary risk prediction. *Epidemiology* 2009; 20: 555–561. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181a39056>
18. Berry SD, Ngo L, Samelson EJ, Kiel DP. Competing risk of death: an important consideration in studies of older adults. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58: 783–787. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.02767.x>
19. SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J* 2021; 42: 2455–2467. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab312>
20. World Health Organization. Disease burden and mortality estimates. www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en (4 June 2021).
21. Berkelmans GFN, Gudbjornsdottir S, Visseren FLJ, Wild SH, Franzen S, et al. Prediction of individual life-years gained without cardiovascular events from lipid, blood pressure, glucose, and aspirin treatment based on data of more than 500 000 patients with Type 2 diabetes mellitus. *Eur Heart J* 2019; 40: 2899–2906. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy839>
22. Kaasenbrood L, Boekholdt SM, van der Graaf Y, et al. Distribution of Estimated 10-Year Risk of Recurrent Vascular Events and Residual Risk in a Secondary Prevention Population. *Circulation* 2016; 134: 1419–1429. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021314>
23. De Bacquer D, Ueda P, Reiner Z, et al. EUROASPIRE IV and V National Coordinators. Prediction of recurrent event in patients with coronary heart disease: the EUROASPIRE Risk Model. *Eur J Prev Cardiol* 2020; [Online ahead of print] <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa128>
24. Sattar N, Rawshani A, Franzen S, et al. Age at Diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus and Associations With Cardiovascular and Mortality Risks. *Circulation* 2019; 139: 2228–2237. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037885>
25. Brownrigg JR, Hughes CO, Burleigh D, Karthikesalingam A, Patterson BO, et al. Microvascular disease and risk of cardiovascular events among individuals with type 2 diabetes: a population-level cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 588–597. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30057-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30057-2)
26. Kengne AP, Patel A, Marre M, M, et al. ADVANCE Collaborative Group. Contemporary model for cardiovascular risk prediction in people with type 2 diabetes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011; 18: 393–398. <https://doi.org/10.1177/1741826710394270>
27. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM, United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)* 2001; 101: 671–679.
28. Vaccarino V, Badimon L, Bremner JD, et al. ESC Scientific Document Group Reviewers. Depression and coronary heart disease: 2018 position paper of the ESC working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *Eur Heart J* 2020; 41: 1687–1696. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy913>
29. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ* 2017; 357: j2099. <https://doi.org/10.1136/bmj.j2099>
30. Lin JS, Evans CV, Johnson E, et al. Nontraditional Risk Factors in Cardiovascular Disease Risk Assessment: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2018; 320: 281–297. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.4242>
31. Hadamitzky M, Freissmuth B, Meyer T, et al. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography for prediction of cardiac events in patients with suspected coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 404–411. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2008.11.015>
32. Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KG. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart* 2012; 98: 177–184. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300747>
33. Singh M, Stewart R, White H. Importance of frailty in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2014; 35: 1726–1731. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu197>
34. Bachmann JM, Willis BL, Ayers CR, et al. Association between family history and coronary heart disease death across long-term follow-up in men: the Cooper Center Longitudinal Study. *Circulation* 2012; 125: 3092–3098. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.065490>
35. Lelieveld J, Pozzer A, Poschl U, et al. Loss of life expectancy from air pollution compared to other risk factors: a worldwide perspective. *Cardiovasc Res* 2020; 116: 1910–1917. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa02>
36. Mahajan R, Stokes M, Elliott A, et al. Complex interaction of obesity, intentional weight loss and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2020; 106: 58–68. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-314770>

Gondolatok a kardiovaszkuláris prevencióról, a populációs és a nagy kockázatra szabott klinikai stratégia hatékonyságáról

Márk László¹, Beke Szilvia², Vitrai József³

¹Békés Megyei Központi Kórház, Pándy Kálmán Tagkórház, Kardiológia Osztály, Gyula

²Gál Ferenc Egyetem, Egészség- és Szociális Tudományi Kar, Gyula

³Független népegészségügyi szakértő

Levelezési cím:

Dr. Márk László, e-mail: dr.mark.laszlo@gmail.com

„It is better to be healthy than ill or dead. That is the beginning and the end of the only real argument for preventive medicine. It is sufficient.”

Jobb egészségesnek lenni, mint betegnek vagy halottnak. Ez a kezdete és a vége a preventív medicina mellett szóló valódi érveknek. És ez elég is.

Geoffrey Rose

„He is a better physician that keeps diseases off us than that cures them being on us. Prevention is much better than healing because it saves us the labour of being sick.”

Nagyobb orvos az, aki távol tartja a betegséget, mint az, aki csupán gyógyítja azt. Jobb a megelőzés a gyógyításnál, mert megóv minket a betegséggel járó szenvedéstől.

Thomas Adams

„An ounce of prevention is worth a pound of cure”

Egy uncia megelőzés felér egy font kezeléssel.

Benjamin Franklin

A prevenciót illetően sokat idézik a nagy epidemiológus, *Geoffrey Rose* (1926–1993) szavait, de ideillők a középkori angol prédikátor, *Thomas Adams* (1612–1653) mondatai, valamint az amerikai politikus, filozófus, feltaláló *Benjamin Franklin* (1706–1790) mondása is.

A prevenció, latin eredetű szó, valami bekövetkezésének megelőzését jelenti. A kardiológiában jól mérhető, meghatározott tünetekkel jelentkező vaszkuláris események fordulnak elő, amelyek megelőzéséről nagyon sokat tudunk. Régen a már lezajlott esemény után kezdtünk törődni az újabb történés jelentkezésének elkerülésével (szekunder prevenció), mára egyre

nagyobb teret kap a kardiológiában is az esemény bekövetkezése előtti megelőzés, azaz a primer prevenció. Az iszkémiás szívbetegség (ISZB) a mortalitási statisztikák listavezetője a világban, előjelzések szerint 2030-ban évi 9,3 millió halálért lesz felelős. Európában és Észak-Amerikában csökken a halálozás és a megbetegedések száma, de a fejlődő országokban, így Kínában és Indiában is, növekvő a tendencia (1). Bár Magyarországon az Eurostat adatai alapján 2018-ban a 2011-hez képest 13%-kal alacsonyabb volt az ISZB-halálozás, egy évvel korábban a magyar több mint háromszorosa volt az EU28 értékének (2). Az ISZB nem

csupán gyakori betegség, hanem igen költséges is. Kezelésére és megelőzésére kétféle lehetőség létezik: a kis kockázatú vagy populációs és a nagy kockázatú vagy klinikai stratégia.

A kardiológiai gyakorlatban a nagy kockázatú betegekkel való találkozás dominál (amit klinikai stratégiának hívnak az orvosi irodalomban), de az utóbbi években egyre több szó esik a populációs kockázatcsökkentésről is. Ez tükröződik az Európai Kardiológusok Társaságának 2021-ben kiadott prevenció irányelveiben is (amelyekben egyébként a vérnyomás kezelése és a primer prevenció gyógyszeres koleszterincsökkentés vonatkozásában meglehetősen konzervatív az álláspont) (3).

Orvosi tevékenységünk egyik alapvető célja betegeink életkilátásainak javítása. Az ezen a területen elért eredmények napjainkban, a Bizonyítékokon Alapuló Orvoslás korában, már mérhetővé váltak. Az, hogy az ISZB kialakulásának milyen kiváltó tényezői, rizikófaktorai vannak, a Framingham-vizsgálat alapján lett nyilvánvaló, itt kezdődött a mintegy hat évtizedes múltú kardiovaszkuláris epidemiológia (4). Ezen rizikófaktorok populációs szintű befolyásolása a lényege a prevencióban a kis kockázatú stratégiának, és ugyanezekre akarunk hatni nagy kockázatú egyéneknél, a klinikai stratégiában. Ez utóbbi kedvezőbb és elfogadottabb orvosi körökben, hiszen személyes orvos-beteg kapcsolaton alapul, jobban látható a kezelés eredménye. A populációs prevenció személytelen, nem annyira kézzelfogható, mint a klinikai stratégia.

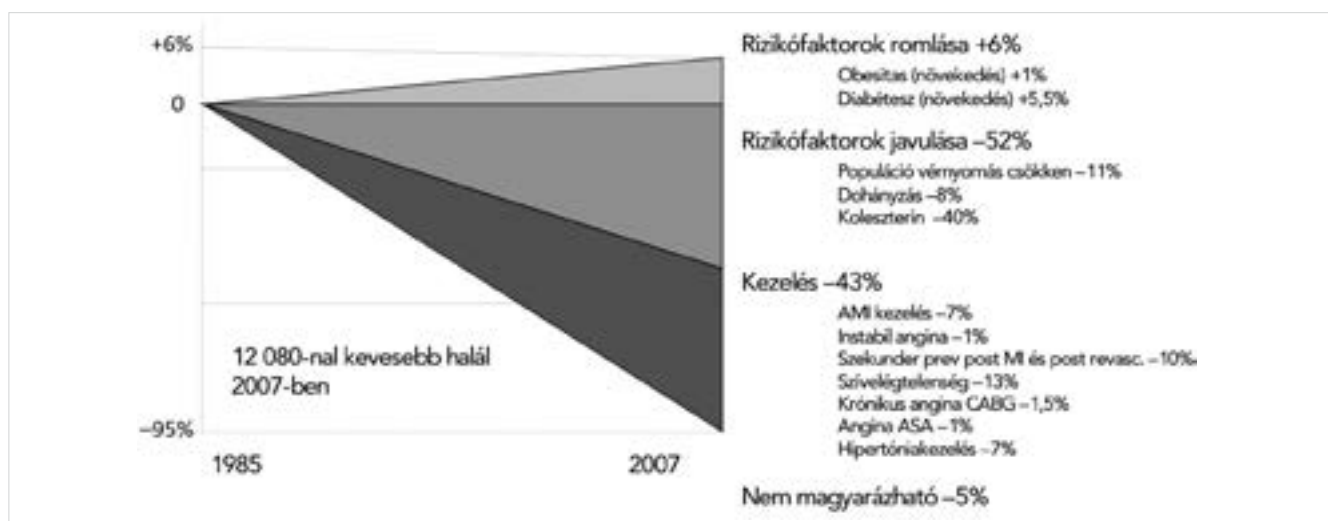
Az életmód és a rizikófaktorok széles tömegekben történő befolyásolása a populációs stratégia lényege, amelyben a populációnak tulajdonítható kockázat javítása a cél. Ezen alapul a *Geoffrey Rose* által 1981-ben leírt prevenció paradoxon (5). Egy rizikófaktor populációs kockázata függ annak prevalenciájától és az általa okozott relatív kockázat nagyságától. Hiába jelent nagy kockázatot egy rizikófaktor jelenléte, ha alacsony a prevalenciája, a populációs szintű kockázat kicsi

lesz. Ugyanakkor, ha egy kis jelentőségű rizikófaktor gyakran fordul elő, nagy populációs kockázatot jelenthet. Ez a *Rose-paradigma* lényege: kis javítás a kockázaton az egész populációban jelentősebben tudja a betegséget, annak kimenetelét befolyásolni, mint nagy kockázatra hatás kis betegszámon (6, 7). A népességi szintű, nagy tömegre ható megközelítésnek populációs szinten jelentkezik a haszna, az egyes egyének szintjén ez alig mérhető, mert a kardiovaszkuláris egészséget nagy egyedszámon, az egész élethosszra igyekeznek befolyásolni. Ez természetesen nem mond ellent annak, hogy a nagy kockázatú egyéneken a rájuk vonatkozó klinikai stratégiát kell alkalmazni. A kis és a nagy kockázatúak kezelése, azaz a populációs és a klinikai stratégiák nem zárják ki egymást, egymás mellett kell létezniük.

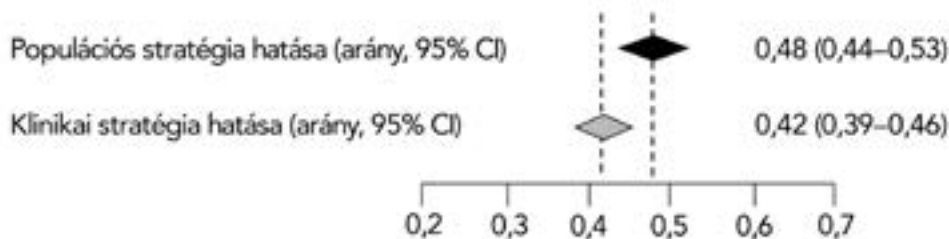
A kardiovaszkuláris halálozás változása és annak okai

A 2020-ban elhunyt orvos-demográfus *Józan Péter* közlése szerint 1993 és 2010 között a magyarországi születéskor várható élettartam 5,33 évvel nőtt, és ebben 2,39 évvel a kardiovaszkuláris halandóság javulása játszott közre (8). Nincsenek olyan hazai statisztikai adataink, amelyekkel meghatározható lenne, hogy ebben mennyi a kezelés és mennyi a megelőzés hozzájárulása.

Csehországban 1985 és 2007 között 66%-kal csökkent az ISZB mortalitása. *Bruthans és munkatársai* elemzése szerint ezért 52%-ban rizikófaktorok, 43%-ban a kezelés javulása a felelős (1. ábra). Úgy találták, hogy a rizikófaktorok változása közül az összkoleszterin csökkenése (1985-ben 6,1 mmol/l, 2007-ben 5,0 mmol/l volt) okozta a mortalitáscsökkenés legjelentősebb részét (9). Finnországban 1982–1997 között az ISZB halálozása 62%-kal csökkent, ennek 71%-át a rizikófaktorok, a 24%-át a kezelés javulásának tulajdonítják (10).



1. ÁBRA. A Csehországban 1985 és 2007 között tapasztalt 66%-os ISZB mortalitáscsökkenés okai (9)



2. ÁBRA. A metaanalízisben szereplő 500 millió esetből 696 ezer ISZB-halál megelőzése történt, 48% tulajdonítható a populációs, 42% a klinikai stratégiának (11)

Metaanalízis a populációs és a klinikai stratégia mortalitásbeli hozadékáról

A két megelőzési stratégiának az ISZB-mortalitásra kifejtett hatásának összehasonlítására *Ahmadi és munkatársa* 500 millió fő adatainak felhasználásával végeztek metaanalízist. A PubMed és a Web of Science segítségével 1970. január 1. és 2019. december 31. között közölt közlemények közül 22 keresztmetszeti és prospektív vizsgálatot választottak ki. Az IMPACT-modell (egy olyan halálozási modell, amellyel meghatározható az egyes rizikófaktorok változásával vagy intervencióval megelőzhető ISZB-halálozások száma) segítségével kvantifikálták a különféle beavatkozási formák relatív részvételét az ISZB-halálozás változásában. A 22 vizsgálat közül 17 Európában, 3 Észak-Amerikában, 1 Ázsiában és 1 pedig Palesztinában zajlott. A követési idő 10-25 év volt (11).

A 2. ábra azt mutatja meg, hogy a vizsgálatban részt vett fél milliárd főből az intervenció során megelőzött több mint 696 ezer ISZB halálának 48%-a tulajdonítható a populációs, 42%-a klinikai stratégiának (11). Az eredmény a Rose-elméletet támasztja alá, azaz azt, hogy a populációs intervencióval jelentősebb eredményt lehet elérni. Bár az egyes országokra nincsenek adatok a különböző intervenciókra költött árakról, a populációstratégia sokkal jobb költség-haszon arányú (12, 13). *Rose* a prevencióban új fejezetet nyitó munkáiban megállapította, hogy a betegségteher nagyobb része az alacsony vagy közepes kockázatú esetek sokkal nagyobb számából származik és nem a kevesebb nagy kockázatú betegből. A nagy tömeget érintő populációs stratégia nagymértékben csökkenti a költséges kezelések igényét is. A nagy kockázatúak kezelése, bármennyire lesz is az személyre szabott és hatékony, a betegség jelentkezésének vagy a halálnak elkerülhetetlenül csak egy részét előzi meg, és itt fontos hangsúlyozni, hogy az összes beteget meg kell találnunk, el kell érniük, hogy pontosan végezzék az előírt kezelést, és törekednünk kell az irányelvek előírásainak betartására, célértékek elérésére. Az, hogy a populációs stratégia nagy hasznot hoz az egész közösségnek, de csak kis hasznot az egyes egyéneknek, az irodalomban *Rose-paradoxon*ként ismert (5, 6).

Nehezen érthető, hogy ha a populációs stratégia ilyen mértékben hatékony, miért költenek ilyen keveset erre. Ez nyilván nem az orvosok, az egészségügyi dolgozók, hanem az állam, a politika feladata lenne. Az USA egészségügyi anyagi ráfordításaiból 95% megy az egészségügyi kezelésekre és 4% a megelőzésre.

Tanulságok

Ahmadi friss, nagy betegszámot felölelő metaanalízise azt találta, hogy a nagy tömegeket érintő, az alacsony és közepes kockázatú egyénekben történő intervenció jelentősebb (48%-os) ISZB-mortalitás-csökkenést eredményez, mint a drágább, nagy kockázatú betegeken alkalmazott klinikai stratégia (42%) (11). Az USA-ban 1980 és 2000 között az ISZB halálozása 40%-kal csökkent, ami a 20 év alatt 341 745 halálozást elkerülését jelentette. Ebben a javulásban az arányok fordítottak a két modalitás hasznát illetően: a populációs stratégia 44%-ban, a klinikai stratégia 47%-ban bizonyult felelősnek a változásért (14).

Ezen adatokból a gyakorló kardiológus számára a fő tanulság az, hogy a populációs stratégiával relatíve olcsóbban elérhető mortalitáscsökkenés nagyságrendileg azonos a nagy kockázatú betegeink kezelése által elérhetővel. A két megközelítésnek együtt, egymással párhuzamosan kell léteznie. A tünetes, nagy kockázatú betegek klinikai stratégiai kezelése továbbra is súlypontja a tevékenységünknek, de, bár az személytelegebb, az egyén szintjén kevésbé érzékelhető a haszna, nagyobb figyelmet kell fordítanunk a rizikófaktorok populációs szintű csökkentésére. Ennek egy lehetősége az ilyen programok elvi és gyakorlati támogatása. Nyilvánvaló, hogy a populációs szintű rizikófaktor-csökkentés nem a napi kardiológiai gyakorlat része, de a rizikófaktorok csökkentésére irányuló egészségnevelő tevékenység (pl. újságban vagy szociális médiában cikkírás, vagy más jellegű állásfoglalás a sószegény étkezésről, az egészséges táplálkozásról, a koleszterinszint-csökkentés jelentőségéről, a rendszeres testmozgás fontosságáról) már annak minősül. Ha tágabb értelemben vesszük a dolgot, figyelembe véve, hogy a

populációs stratégia a kis és közepes kockázatú egyénekre vonatkozik, akkor az ilyen kockázati kategóriába tartozók kezelése is egy lényeges, és egyre fontosabb eleme kell, hogy legyen a tevékenységünknek, ahogy ezt az új ESC preventív ajánlás is sugallja. Természetesen a munkánk legfontosabb része továbbra is a nagy kockázatú betegek megtalálása és evidenciaalapú kezelése marad. Ha elgondoljuk, hogy a napi gyakorlatunk mennyire elmarad a kezelési ajánlások előírásaitól (pl. ideális hipertóniagondozás vagy a célértékek elérése a lipidcsökkentés területén), egy pillanatig sem dőlhetünk hátra. Szerencsénk van abban, hogy gyakorlati tevékenységünk szinte egészére érvényes európai és hazai ajánlások léteznek. Ezek maradéktalan betartására kell csupán figyelniük!

Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, hogy a fórum közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn vele szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.

Irodalom

1. World Health Organization; Cardiovascular Diseases (CVDs). Year: 2021. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
2. https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/HLTH_CD_ASDR2__custom_1962334/settings_1/table?lang=en
3. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2021; 42: 3227–3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
4. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, et al. Factors of risk in the

development of coronary heart disease – six year follow-up experience. The Framingham Study. Ann Intern Med 1961; 55: 33–50. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-55-1-33>

5. Rose G. Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. Br Med J (Clin Res Ed) 1981; 282: 1847–1851. <https://doi.org/10.1136/bmj.282.6279.1847>
6. Rose G. Sick individuals and sick populations. Int J Epidemiol 1985; 14: 32–38. <https://doi.org/10.1093/ije/14.1.32>
7. Sniderman AD, Thanassoulis G, Wilkins JT, et al. Sick Individuals and Sick Populations by Geoffrey Rose: Cardiovascular Prevention Updated. J Am Heart Assoc 2018; 7: e010049. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010049>.
8. Józán P. Rendszerváltozás és epidemiológiai korszakváltás Magyarországon. Orv Hetil 2012; 153: 662–677. <https://doi.org/10.1556/OH.2012.29344>
9. Bruthans J, Cífková R, Lánská V, et al. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in the Czech Republic between 1985 and 2007. Eur J Prev Cardiol 2014; 21: 829–839. <https://doi.org/10.1177/2047487312469476>
10. Laatikainen T, Critchley J, Vartiainen E, et al. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Finland between 1982 and 1997. Am J Epidemiol 2005; 162: 764–773. <https://doi.org/10.1093/aje/kwi274>
11. Ahmadi M, Lanphear B. The impact of clinical and population strategies on coronary heart disease mortality: an assessment of Rose’s big idea. BMC Public Health 2022; 22: 14. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-12421-0>
12. Chokshi DA, Farley TA. The cost-effectiveness of environmental approaches to disease prevention. N Engl J Med 2012; 367: 295–297. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1206268>
13. Rubin J, Taylor J, Krapels J, et al. Are better health outcomes related to social expenditure? A cross-national empirical analysis of social expenditure and population health measures. Are better Heal. outcomes Relat. to Soc. Expend A cross-national Empir Anal Soc Expend Popul Heal Meas 2016. <https://doi.org/10.7249/rr1252>
14. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980–2000. N Engl J Med 2007; 356: 2388–2398. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa053935>

The image shows a screenshot of a virtual conference interface. At the top, there is a navigation bar with 'CR Congress Report' and several category tabs: 'Cardiology', 'Gastroenterology', 'Nephrology', 'Internal Medicine', and 'Oncology'. Below the navigation bar, there is a grid of video thumbnails. Each thumbnail shows a speaker's video feed, a title, a description, and the presenter's name. The sessions listed include:

- Session 1:** 15666 Salt Substitute and Stroke Study into the effect of salt... Presenter: Bruce Neal
- Session 2:** 2021 ESC Guidelines - CVD Prevention. Presenter: Frank Visseren
- Session 3:** The current management of Angina. Presenter: Merio Mazzilli
- Session 4:** LOOP Study: screening for AF with an implantable loop recorder... Presenter: Jasper Hastrup Svendsen
- Session 5:** TCMARAWK: immediate angiography after out-of-hospital... Presenter: Steffen Desch
- Session 6:** ENVIACE-TAVI AF: introduction vs. vitamin K antagonists after TAVI... Presenter: George Dangas
- Session 7:** 2021 ESC Guidelines - Cardiac Pacing. Presenter: Michael Gibson
- Session 8:** The STEP Study. Presenter: Diederick E. Grobbee

A QR code is located in the top right corner of the interface.

Összehasonlító NOAC-vizsgálat a MEDICARE való világot tükröző felmérése alapján

Vértes András

DPC Kórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Budapest

A pitvarfibrilláció (PF) előfordulása az életkor előrehaladtával emelkedik, és ennek következtében a stroke előfordulása 3-5×-re nő. A nem K-vitamin-antagonista orális antikoagulánsok bevezetése új irányt adott a stroke megelőzésében. A NOAC-kezelés egyszerűbbé, hatékonyabbá, és biztonságosabbá tette a PF kezelését. A randomizált klinikai vizsgálatok metaanalízise alapján a NOAC-ok szignifikánsan csökkentették a stroke és a szisztémás embolizáció előfordulását a warfarinhoz képest. A NOAC-okkal kezelt betegeknél a halálozás 10%-kal, az intracranialis vérzés előfordulása pedig a felére csökkent. A major vérzések tekintetében is csökkenő tendenciát lehetett kimutatni. Az ajánlások kihangsúlyozzák, hogy a randomizált vizsgálatok felépítése és a bevont beteg eltérő rizikóprofilja miatt az egyes hatóanyagok indirekt összehasonlítása nagy körültekintést igényel. A klinikai vizsgálatok hatékonysági és biztonságossági profilja sok százezer beteg „való élet” adatainak elemzése kapcsán egybehangzóan kedvező eredményt mutatott a nettó klinikai előny tekintetében.

Nagy klinikai vizsgálatok eredményei

A nagy klinikai vizsgálatok után, amelyet a NOAC-kezeléssel kapcsolatban végeztek a napi klinikai eredmények által készített felmérések jelentették az evidenciák újabb szintjét. Az amerikai biztosító, a MEDICARE adatbázisa erre jó lehetőséget adott, mivel a pitvarfibrilláció miatt a különböző véralvadásgátlókkal kezelt betegek száma több millió volt. Ez megteremtette a felteteleket arra, hogy a különböző orális antikoagulánsal kezelt betegek adatait elemezzék.

A PF, és így következésképpen a stroke előfordulása is az életkor emelkedésével nő, és ez kifejezett 65 éves életkor felett.

W. Ray és munkatársai által készített valóvilág-felmérésben (1) több mint félmillió apixabant és rivaroxabant szedő, pitvarfibrilláló, 65 évesnél idősebb beteg adatait elemezték. Az elsődleges végpont a nagy iszkémiás esemény (stroke és szisztémás embólia) és a haemorrhagiás események (intracerebrális és intracranialis vérzések) közös végpontja volt.

Az apixaban és a rivaroxaban is a Xa-faktort reverzibilis gátolja. A rixaroxabant naponta egyszer, míg az apixaban kétszer kell adagolni.

Apixabankezelésen volt 353 000 beteg, rivaroxabankezelésen 227 000 beteg. A betegek átlagéletkora magas volt, 77 év, részben emiatt 23% kapott csökkentett dózist.

Az elsődleges végpont: A rivaroxaban esetén az összetett végpont előfordulása 16,1/1000 betegév, míg az apixaban esetében 13,4/1000 betegév volt, a HR: 1,18 volt, vagyis az apixaban esetén 18%-kal alacsonyabb volt az események relatív előfordulása. A szekunder végpontok elemzése alapján a rivaroxabancsoportban gyakoribb volt az iszkémiás (8,6, illetve 7,6/1000 betegév; HR: 1,12) és a vérzésemények (7,5, illetve 5,9/1000 betegév; HR: 1,26) előfordulása is. A fatális és a nem fatális extracranialis vérzésemények előfordulása is gyakoribb volt a rivaroxaban mellett. A gasztrointesztinális vérzésemények előfordulása tekintetében is szignifikáns különbség volt az apixaban javára (HR: 2,44).

Forrás: 1. Wayne A. Ray, PhD; Cecilia P. Chung, MD, MPH; C. Michael Stein, MB, ChB; Walter Smalley, et al. Association of Rivaroxaban vs. Apixaban With Major Ischemic or Hemorrhagic Events in Patients With Atrial Fibrillation. JAMA 2021; 326(23): 2395–2404. doi:10.1001/jama.2021.21222

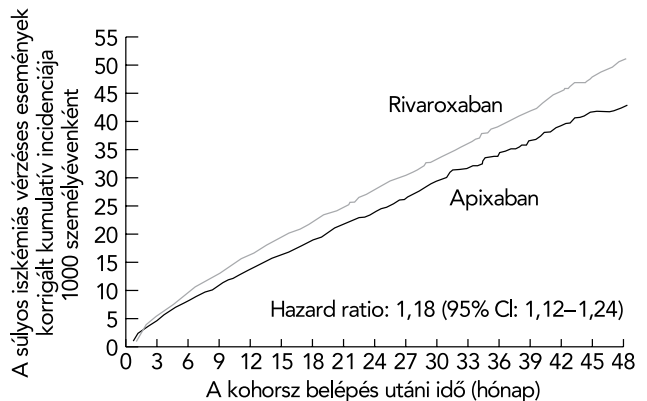
Az elemzés alapján mindkét NOAC hatékony, és biztonságos terápiának bizonyult, de az apixaban esetében kevesebb volt az iszkémiás és a vérzéses események előfordulása is, mint a rivaroxaban esetében.

A vizsgálati elemzésben 65 évnél idősebb betegek vettek részt, és az átlagéletkor magas, 77 év volt. A klinikai gyakorlatban, ebben az életkorban gyakori, hogy csökkenteni kell a NOAC dózisát a meghatározott protokollok szerint. A MEDICARE-elemzésben a betegek 23%-a kapott csökkentett dózisú kezelést. Ebben a szubpopulációban is elvégezték az elemzést, amely hasonló eredményt mutatott, mint a fővizsgálat. Az apixaban esetében 28%-kal alacsonyabb volt a primer végpont gyakorisága, 27%-kal az iszkémiás események, 28%-kal a vérzéses események előfordulása, mint a rivaroxaban esetében (1. ábra).

A vizsgálat egyedülálló volt abban, hogy nagy betegszám esetében hasonlítottak össze két NOAC-kezelést idős populációban. Elvégezték a vizsgálatot a standard dózison levő betegek, és a csökkentett dózis esetében is. A vizsgálat alapján a rivaroxabankezelés mellett gyakoribb volt az iszkémiás események, az ICH és a major extracranialis vérzéses események előfordulása is, mint az apixabankezelés mellett.

A vizsgálat legfontosabb üzenetei a következők voltak:

- Az idős, 65 éven felüli korosztályban gyakoribb a PF, az iszkémiás stroke, és a vérzéses események előfordulása. Ez az elemzés az egyik legnagyobb beteg-



1. ÁBRA. A primer végpontesemények kumulatív incidenciája

anyagot dolgozta fel a való életben, amelyet PF-ben idősebb populációban végeztek, abban, akiknél a legnagyobb a kockázat a stroke és a vérzéses szövődmények kialakulására.

- Az apixabankezelés mellett a standard és a csökkentett dózis esetében is alacsonyabb volt a stroke, a szisztémás embólia és a vérzéses események előfordulása, mint a rivaroxabankezelés mellett. Az elemzés fontos eredménye volt, hogy a gasztrointesztinális és egyéb extracranialis vérzéses események esetében is igazolta az apixabankezelés előnyeit idős betegek esetében.

Vértes András

ofo.hu ofo.hu ofo.hu ofo.hu ofo.hu ofo.hu ofo.hu ofo.hu ofo.hu ofo.hu ofo.hu ofo.hu ofo.hu ofo.hu



orvosi lapok online
MAGYARORSZÁG LEGNAGYOBB
ORVOSI SZAKPORTÁLJA

ofo.hu ofo.hu ofo.hu ofo.hu ofo.hu ofo.hu ofo.hu ofo.hu ofo.hu ofo.hu ofo.hu ofo.hu ofo.hu ofo.hu

A húgysavanyagcsere alfája és omegája – a vese szerepe

A hyperurikaemiáról és a hozzá társuló kórképekről az MHT idei kongresszusán egy önálló szekcióban hallhattunk előadásokat. Az elmúlt évben három magyar orvostársaság, a Magyar Hypertonia Társaság, a Magyar Nephrologiai Társaság és a Magyar Reumatológusok Egyesülete egy magyarországi, a hyperurikaemiás és köszvényes betegek ellátásáról szóló Konszenzuszdokumentumot alkotott meg, amelyet 2020-ban el is fogadtak. A pandémia miatt azonban ez a dokumentum nem kapott kellő visszhangot a különböző rendezvényeken. *Ábrahám György* professzor előadása összefoglalta mindazt, amit ma a húgysavról és a hyperurikaemiáról tudunk, fókuszpontba helyezve az érrendszeri és nefrológiai vonatkozásokat.

A húgysav egy nagyon egyszerű, „szerény”, kis tömegű molekula. Kedvezőtlen körülmények között azonban ez a kis molekula kristályokat képez, és sajnos mindig a legrosszabb helyeken csapódik ki, ott, ahol alacsonyabb a hőmérséklet és ahol alacsonyabb a pH. Erre kiváló helyszínt képeznek a húgysav számára az ízületek. Híres emberek közül nagyon sokan megtapasztalták ezeknek a kristályoknak a jelenlétét tophusok formájában, amelyek egyébként nemcsak az ízületekben képződhetnek, hanem pl. a vesében is kialakulhatnak, sokkal kisebb méretben, ún. microtophusok formájában. Van olyan gyógyszerünk, amelynél a felírás feltétele a tophus megléte, de a vesébe nem láthatunk bele. Arra tehát mindig számítanunk kell, hogy magas húgysavszint esetén a vesében megjelennek ezek a microtophusok anélkül, hogy a vizeletben jelen lennének a húgysavkristályok – hívta fel a figyelmet erre a jelenségre *Ábrahám professzor*.

A húgysav az egyik legrégebben ismert purinvázis vegyület, a nukleinsavakat felépítő purinvegyületek, az adenin és guanin egyik lebontási terméke. A vérben keringő húgysav kétharmada a veséken át, míg maradék része a bélrendszeren keresztül ürül ki. A húgysav kémiaileg rokon a dimetil-xantinnal, a teofillinnel és a trimetil-xantinnal a koffeinnel is. Nemcsak a spenót és a sóska, hanem a kakaó és a kávé is jelentős húgysavforrás, sőt a kávé pörkölése még egy kissé fokozza is a húgysavterhelést. A húgysav felfedezői *Scheele* és *Bergman* voltak, akiknek 1776-ban elsőként sikerült húgysavat kivonniuk hólyagkőből. A húgysav kémiai szerkezetét *Medicus* állapította meg 1875-ben, főként a húgysav oxidációjakor keletkező termékek szerkezet alapján. Húgysavat az ukrán *Horbaczewski* szinte-

tizált először 1882-ben, ugyanis ő fedezte fel, hogy a karbamid és a glicin keverékének hevítésekor képződő termék húgysavat is tartalmaz.

Más emlősökben még működik a húgysavat oxidáló urikáz-enzim, de ezt az enzimet az ember kb. ötmillió évvel ezelőtt elveszítette. Ez valószínűleg azzal függ össze, hogy a húgysavnak van egy kevésbé ismert, de kedvező tulajdonsága: szervezetünk antioxidáns kapacitásának több mint a fele a hidrogén-urát-ionból származik. Egyébként nemcsak ezt az urikáz-enzimet veszítettük el, hanem az aszkorbinsav-szintetizálás képességét is, és azóta van szükségünk arra, hogy a C-vitamint kívülről juttassuk be a szervezetbe.

A klinikum vonatkozásában a húgysav szerepére először *Frederick Akbar Mahomed* figyelt fel. Ő volt az, aki 1837-ben leírta, hogy a Bright-kórnak az egyik legmeghatározóbb kóroki tényezője a magas vérnyomás, és tulajdonképpen innen indult el a vérnyomás „karrierje”. Később azt is megállapították, hogy minél magasabb a húgysavszint, annál kifejezettebb a vese arterioszklerózisa, és ez az alapvetés azóta is érvényes.

A vesében változatos a húgysav sorsa:

- A szűrletbe 100%-os mértékben filtrálódik, a proximális tubulusban viszont csaknem teljes egészében visszaszívódik.
- A szekréció és a reabszorpció váltakozva ismétlődik, és végül a húgysav 10-12%-a kerül ki a vizeletbe, egy húgysavklórpumpa és egy feszültségfüggő urátpumpa segítségével.
- Ezek a folyamatok nem véletlenül váltak ilyen bonyolulttá, ugyanis a vizelet bekonzentrálásához vezető folyamatokban a húgysav antioxidáns hatásának nagy jelentősége van.

Vannak olyan gyógyszereink, amelyek csökkentik a húgysav kiválasztását. Ha csökken a kiválasztás, akkor a szervezetben a húgysavszint megemelkedik. Ilyen hatása van pl. a preventív dózisu szalicilátnak, a trigliceridszint csökkentésére alkalmazott nikotinsavamidnak, és komoly szerepe van az etanolnak is: a húgysav precipitálásával kiválthatja a köszvényes rohamokat is. Az alkoholos italok közül különösen kedvezőtlen hatása van a sörnek. A diuretikumok többsége, a thiazidok, a triamteren és az amilorid is növeli a húgysavszintet, a mérgező anyagok közül pedig megemléltendő az ólom és a berillium.

A húgysav kiválasztását fokozó szerek között vannak olyanok, amelyek a vese fokozott vérátáramlásával fejtik ki hatásukat, más vegyületek a vizelet pH-változtatásával hatnak. Védő hatása van az ösztrogéneknek, illetve az 500 és 1000 mg közötti dózisu C-vitaminnak, amely segíti a húgysav kiürülését. Ennél nagyobb adagok azonban már ellentétes hatást fejthetnek ki – hívta fel a figyelmet a C-vitamin Janus-arcúságára *Ábrahám professzor*.

Igaz, hogy a húgysav jó antioxidáns, de ha a húgysavszint meghalad egy adott értéket, negatívan befolyásolhatja az endothelfunkciókat, az erekben simaizom-proliferációt, vazokonstriktációt idéz elő, és az érfalban steril gyulladás is kialakul. A húgysav a RAS-rendszernek egyfajta triggerje, emellett csökkenti az érfalban a vazodilatációs hatású nitrogén-monoxid termelését. A hyperurikaemia akár harmadával képes növelni az angiotenzin-II-szintet, ráadásul egy circulus vitiosusként az angiotenzin-II fokozza a reaktív oxigéngyökök termelését. Ez növeli a vaszkuláris sérülést, ami viszont további iszkémiát generál, márpedig az iszkémiás állapotokban mindig jelen van a húgysavszint emelkedése. Ezek a káros folyamatok már akkor jelen lehetnek, amikor a beteg még nem jutott el a köszvényig. A köszvény már egy nagyon jól definiált állapot, ami elsősorban az ízületeket érinti, de a vaszkulatura is nagyon hamar érintetté válik ezeknek a komponenseknek a révén, és a folyamat azután egyértelműen a kardiovaszkuláris történések irányába halad.

A hyperurikaemiát a vese is megszenvedi. A húgysav okozta nephropathia a tubulointersticiális nephritisek csoportjába tartozik. Akut formája rendszerint hema-

tológiai betegségek intenzív kezelése során lép fel, amikor a vesejtek pusztulása extrém mértékű, akár 10 000-13 000 mikromol/l-es húgysavszintet okoz. A vese tubularis rendszerében mechanikus obstrukció jön létre oliguriával, gyors kreatininszint-emelkedéssel, gyorsan progrediáló veseelégtelenséggel. Ilyen esetekben a hematológusok xantin-oxidáz-gátló előkezelést szoktak alkalmazni, allopurinollal ugyanis ezek a károsodások kivédhetők.

A krónikus húgysav-nephropathia sokkal alattomosabban zajlik, képalkotó vizsgálatokkal nem kimutatható. A vese koncentrációképesége csökken, a fajsúly az 1012 érték közelében van. Ha ilyenkor – bármilyen más okból – vesebiopsziát végeznek, idegentestek óriássejtjei is megfigyelhetők. Emellett jellemző lehet a bakteriuria vagy a visszatérő pyelonephritis, ami lassan progrediáló veseelégtelenséggel is társul. A koncentrációképeségnek a már említett csökkenése mellett jelen lehet steril pyuria is, ilyenkor 400-szoros nagyításon az üledékben >10-12 fehérvérsejtet látunk, de baktériumok nincsenek a vizeletben.

A húgysav vesekárosító mechanizmusa döntően a renin-angiotenzin rendszer révén valósul meg, ennek aktivációja vezet az intraglomeruláris hipertóniához, majd a hiperperfúzió és a hiperfiltráció révén pedig albuminuria, proteinuria alakul ki. Ezek a folyamatok a szervezet egészében is zajlanak, amely az ateroszklerózis és a hyalinosis gyorsítása révén a vesebetegség progressziójához vezet, ami vica versa tulajdonképpen az V. típusú kardiorenális szindróma képében nyilvánul meg. Hogyan hat mindez a vesebetegség progressziójára? A 100 mg allopurinollal végzett placebokontrollos vizsgálatokban az allopurinol-csoportban a húgysavszint jelentősen csökkent, a GFR-érték pedig emelkedett, míg a placebo csoportban – dacára annak, hogy a húgysavszint csak kismértékben nőtt – igen markáns GFR-csökkenést lehetett észlelni. Nem véletlen a nefrológusok álláspontja, amely szerint, ha sok más tényező mellett hatékonyan akarjuk csökkenteni a vesebetegség progresszióját, akkor a D-vitamin-szupplementáció, valamint a statin- és a megfelelő RAAS-gátló kezelés mellett törekedni kell a húgysavszint normalizálására is – zárta előadását *Ábrahám professzor*.

Vágvölgyi Ágnes

Trigliceridben gazdag lipoproteinek és maradványaik: metabolikus betekintés, szerepük az ateroszklerotikus kardiovaszkuláris betegségben és új terápiás stratégiák

Az Európai Atherosclerosis Társaság konszenzusnyilatkozata

A humán genetika területén elért legújabb előrelépések, valamint nagy mennyiségű epidemiológiai, preklinikai és klinikai vizsgálati eredmény erőteljesen alátámasztja, hogy ok-okozati összefüggés áll fenn a trigliceridek (TG), TG-ben gazdag lipoproteinek (TRL), és a TRL-maradványok, és a myocardiuminfarktus, iszkémiás stroke, és aortabillentyű-szkerlerózis emelkedett kockázata között. Az adatok azt is alátámasztják, hogy a TRL, és maradványai szignifikánsan emelik a reziduális kardiovaszkuláris (CV) kockázatot optimális LDL-csökkentő terápián lévő betegek esetén. Jelen dokumentum kritikusan értékeli a jelenlegi ismereteinket a TRL-ek szerkezetéről, funkcióiról és metabolizmusáról, a kórélettani szerepüket az ateroszklerotikus kardiovaszkuláris betegség (ASCVD) kialakulásában, valamint a TRL-ek, és maradványai szintjének a hatékony csökkentésére rendelkezésre álló lehetőségeket.

A triglicerideket évtizedekig csak vélt kockázati tényezőnek tartották az ASCVD szempontjából, és a szaporodó evidenciák ellenére a vita ezzel kapcsolatban továbbra is jelen van, főleg két témakörben. Az egyik, hogy mi a culprit: maga a TG-molekula, a TRL, vagy a TRL-maradványok? A másik, hogy a TRL és maradványai esetén mi emeli a kockázatot: a partikulumok koleszterintartalma, valamilyen más jellemző, vagy mindkettő? A megfelelő válaszok ezekre a kérdésekre elengedhetetlenek az emelkedett TG-szintek patológiai következményeinek a jobb megértéséhez, különösen a reziduális CV-kockázat felméréséhez, amikor a többi major kockázati tényező, elsősorban az LDL-C optimálisan kontrollált. Ez a konszenzusedokumentum éppen ezekre a kérdésekre keresi a választ.

Definíciók és klinikai relevancia

A TG-k hatékony energiatárolók, főleg a zsírszövetben. A vérben a TG-k, és a koleszterinészterek (CE) gömbszerű lipoproteinek magjában keringenek, amiket egyrétegű foszfolipidhéj és szabad koleszterin vesz körül. A struktúrárt apolipoproteinek stabilizálják. A TRL-ben az apolipoprotein B (apoB) két izoformja (apoB100 és apoB48) a fő struktúrfehérje. A májban keletkező VLDL apoB100-at tartalmaz, és közepes súlyú lipoproteinre (IDL), és LDL-re metabolizálódik. A bélben keletkező kilomikronok apoB48-at tartalmaznak, amelyek szintén maradványokra metabolizálódnak (nem IDL és LDL). A lipolízis során a TRL mérete csökken, a mag THG-tartalma is csökken, míg CE-tartalma nő. A lipolízis során az apoB azzal a TRL-lel marad, amelyre kiválasztódott. Mivel egy partikulumon egy apoB-molekula van, az apoB-koncentráció mutatja a partikulumok számát. Az apoB100 és apoB48 tartalmú maradványok spektruma a plazma TG-szintjének a függvényében változik. Optimális TG-szint mellett (1,2 mmol/l alatt) a hatékony lipolízis a maradvány részecskék korlátozott felhalmozódását eredményezi, túlnyomóan a VLDL és IDL méretben. Magasabb TG-szintek esetén (3 mmol/l felett) a károsodott lipolízis, és a fokozott szekréció miatt a kilomikronok és VLDL-maradványok jelentősen felszaporodnak. A plazma TG-szint extrém emelkedése (10 mmol/l fölé) emeli az akut pancreatitis kockázatát. Az utóbbi 3 évtizedben felhalmozódott epidemiológiai és genetikai evidenciák alátámasztják, hogy az emelkedett TG,

TRL és TRL maradványszintek, és az ASCVD-hez köthető események (myocardiuminfarktus [MI], stroke és aortabillentyű-stenosis), valamint az összhalálozás kockázata között ok-okozati összefüggés van. A legjobban a MI kockázata növekszik (5 mmol/l TG-szint felett a négyszeresére, összehasonlítva az 1 mmol/l alatti értékkel). Továbbá, az emelkedett plazma TG-szintek nemcsak statinnaív, látszólag egészséges egyének esetén, hanem statinnal kezelt betegek esetén is növelik a reziduális CV-kockázatot, különösen diabetes mellitus fennállása esetén. Arra is vannak adatok, hogy a plazma TG-szintek csökkentése csökkenti az ASCVD-események kockázatát.

A TRL és maradványainak metabolizmusa

A TRL fő szerepe a TG szállítása a zsírszövetekbe raktározás, a vész- és szívizomba pedig energiatermelés céljából. Az apoB-tartalmú lipoproteinek metabolizmusa szerves része ezeknek a funkcióknak, a TRL összeállításának, szekréciójának és kiürülésének szabályozásával együtt.

A TRL összeállítását és szekrécióját szabályozó tényezők

Hormonok, tápanyagok, idegi jelek, valamint számos enzim és fehérje, köztük a CD36, FATP4, FABP1, FABP2, MTP, apoA-IV, apoCIII, perilipin és SAR1B szabályozzák a kilomikronok összeállítását és szekrécióját. Ezek a faktorok irányítják a lipideket az enterocitákban lévő citoszol lipidcseppekben való tárolásra, vagy oxidatív lebontásra, vagy az endoplazmatikus retikulum prekilomikron részecskéibe való beépülésre, amelyek teljes méretű kilomikronokká bővülnek. Az apoB48 elérhetősége határozza meg a képződő kilomikronok mennyiségét. A VLDL esetében a túlzott tápanyagtartalom és az inzulinrezisztencia krónikus hatásai a legfontosabbak, növelve a nagyobb részecskék termelődését a májban. A VLDL összeállítását és szekrécióját fokozza az inzulinrezisztens zsírszövetből felszabaduló zsírsavak (FA) szállítása, a maradvány TG-FA fokozott májba juttatása a kilomikronok és a VLDL-TG csökkent perifériás lipolízise miatt, valamint a fokozott de novo lipogenezis.

A TRL lipolízisét szabályozó tényezők

A TRL kiürülése két egymással összefüggő folyamatot foglal magába, a TG lipoprotein-lipáz (LpL) általi lipolízisét és a maradványok májból történő kiürülését. Úgy gondolták, hogy

a TG lipoprotein-lipáz által mediált hidrolízise egy viszonylag egyszerű folyamat, amelyet a szöveti LpL-expresszió, valamint a TRL-en lévő apoCII (aktivátor) és apoCIII (inhibitor) mennyisége szabályoz. Mindazonáltal, a felgyülemelő evidenciák egy sokkal komplexebb folyamatot sugallnak, amiben számos fehérjének szerepe van. E fehérjék közül kettő, az apoCIII és az ANGPTL3 kulcsfontosságú terápiás célponttá vált. Az ApoCIII fő meghatározója annak, hogy milyen hatékonyan ürül ki a TG a plazmából. Az APOC3 funkcióvesztéses változatai, amelyek a fehérje szintézisének csökkenését eredményezik, hiányzó vagy alacsony keringő apoCIII-szinttel, a TRL-ből történő TG-eltávolítás hatékonyságának fokozódásával és az alacsonyabb plazma TG, LDL-C és HDL-C-szintekkel járnak, míg az apoCIII-szintek növekedése, amint az inzulinrezisztenciában és elhízásban látható, csökkent clearance-t és magasabb plazma TG-t eredményez.

A kilomikronok és VLDL-maradványok termelését, és lebomlását befolyásoló tényezők

A maradványképződést fokozza a TRL túltermelése vagy a lipolízist korlátozó genetikai vagy fiziológiai tényezők, vagy mindkettő. Mérsékelt megemelkedett plazma TG-szinteknél fokozott a nagy, TG-vel dúsított VLDL és a kilomikronok szekréciója a májban és a vékonybélben, ami az elhízás, az inzulinrezisztencia és/vagy a diabetes mellitus esetén tapasztalható suboptimális LpL-hatással kombinálva maradványfelhalmozódást eredményez. Az LpL-gén olyan változatai, amelyek az LpL-enzim részleges funkcióvesztését okozzák, vagy más, az LpL-aktivitást befolyásoló gének variánsai szintén csökkentik a TG eltávolításának sebességét a VLDL-ből és a kilomikronokból, ami emelkedett plazma TG-szintet és maradványfelhalmozódást eredményez még akkor is, ha a TRL-szekréció normális. A lipolízis hiánya (azaz a teljes LpL-hiánya) a nagy „nascens” TRL extrém megemelkedését eredményezi, anélkül, hogy a maradványok mennyisége egyidejűleg megnövekedne. Itt inkább a hasnyálmirigy-gyulladás, mint az ASCVD jelenti a fő kockázatot. Az újonnan szekretált TRL LpL általi lebontása a maradványrészecskék részlegesen lipolizált heterogén populációját hozza létre. Az apoB100-maradványok egy részét az LpL és a hepatikus lipáz (HL) hatékonyan tovább lipolizálja LDL-lé, ezek „átmeneti” maradványoknak tekinthetők. A többi apoB100-maradvány és az összes apoB48-maradvány olyan átalakuláson megy keresztül, amely ellenállóvá teszi őket a további lipolízissel szemben, és a VLDL-IDL sűrűség-tartományban marad, mint „végtermék” maradvány, amíg a máj el nem távolítja őket a keringésből.

Az éhomi plazma TG-szintek variabilitása

A plazma TG-szintje 0,33 és 120 mmol/l között van, ami a TG és az apoB szekréciós sebességének és VLDL-be valamint kilomikronokba történő kiürülésének változékonyságát tükrözi. A borderline és mérsékelt megemelkedett plazma TG-nél jellemzően a túltermelés a fő tényező, míg a TG LpL által közvetített lipolízisének a csökkenése a domináns rendellenesség, ha a plazma TG erősen emelkedett.

A TRL-metabolizmus károsodásának hatása más lipoproteinekre

Mivel az LDL a VLDL delipidációs és remodelling kaszkád végterméke, a VLDL metabolizmusában bekövetkező változások hatással vannak az LDL szerkezetére, funkciójára és anyagcseréjére. A plazma TG módosítja az LDL méretét és összetételét, a magasabb szintek kicsi, sűrű LDL-t eredményeznek, amely CETP által közvetített LDL-CE és TRL-TG lipidcseréje, és az ezt követő lipolízis révén keletkezik. Ezek

a részecskék feldúsulhatnak bioaktív gyulladással liszolidokban, és nagyobb valószínűséggel maradnak meg az artériás ateroszklerotikus léziókban, a hosszabb plazmatartózkodási idejük miatt. A hypertriglyceridaemia jelentős HDL-anyagcsere-zavarokhoz, és ennek közvetlen következményeként szubnormális HDL-C-szinthez vezet.

A TRL szerepe az ASCVD-ben

A TRL és maradványainak aterogén hatása az artériafal szintjén

Bár nincs bizonyíték arra, hogy a TG közvetlenül aterogén hatást fejt ki, a TRL-TG lipolízise során a subendotheliális térben vagy az endothel felszínén felszabaduló szabad FA proinflammatorikus hatást fejthet ki az endothelsejteken és a monocitaeredetű makrofágokon. Ez nyilvánvaló a telített zsírsavak esetén, de nem a többszörösen telítetlen formák, például az omega-3-mentes FA-k esetében. A léziókban található, lipidekkel töltött habsejtek és simaizomsejtek, amelyek bőséges LpL-források, elősegítik az endothel aktivációját és permeabilitását. Az artériás makrofágokban lévő LpL szintén közvetlenül elősegítheti az aterogenezist. A TRL delipidációs kaszkád olyan szubpopulációkat (maradványokat, IDL) hoz létre, amelyek aterogén potenciáljukban különböznek. A 70 nm alatti átmérőjű részecskék (amely kizárja a legtöbb újonnan szekretált, nem lipolizált kilomikront és a nagyon nagy VLDL-t) aktív transzcitózissal áthaladnak az endotheliumon, és az artéria falának subendotheliális rétegében megmaradnak, hozzájárulva a lézió kialakulásához és progressziójához, főként olyan mechanizmusok révén, mint a koleszterinlerakódás, gyulladás és protrombotikus hatások. A kis VLDL és IDL tartományba tartozó, legalább 30 tömegszázalék koleszterint tartalmazó maradék részecskék akár négyszer több koleszterinmolekulát tartalmazhatnak, mint egy LDL-részecske (akár 10 000 vs. 2000–2700 koleszterinmolekula lipoprotein-részecskénként). A VLDL és a maradványok apoE-ben és apoCIII-ban is gazdagok, mindkettő szerepet játszik az artéria falában való kötődésben és visszatartásban. Ezek a tényezők fokozzák a maradék koleszterinlerakódását a plakokban. Az LDL-hez hasonlóan a koleszterinben gazdag maradék részecskék denaturálódása a subendotheliális környezetben koleszterin mikrodoméneket eredményezhet, elősegítve a koleszterin-monohidrát kristályok képződését. Kristályképződés a VLDL vagy a makrofágok maradékfelvételekor is előfordulhat, az NLRP3 inflammaszóma aktiválódásával és gyulladással válaszreakcióval. A koleszterinkristályok makrofág-apoptózist indukálnak, ami jelentős hatással van a plakk instabilitására és ruptúrájára. A koleszterinkristályok jellemzőek az ateroszklerotikus plakkok nekrotikus magjára, fokozva a plakk vulnerabilitását, és a plakkruptúra kockázatát. A VLDL és a maradványok ApoE által közvetített felvétele a makrofágokba elősegíti a gyulladást (M1) fenotípus kialakulását, fokozza a gyulladást, a fagocitózist és a habsejtek képződését, hibás efferocitotikus aktivitást fejt ki, és elősegíti a fibrózus kupak elvékonyodását a metalloproteáz-expresszió aktiválása miatt. Szemcsénkénti alapon a koleszterinben gazdag maradék részecskék erősebben indukálják a makrofág habsejteket, mint az LDL, és nincs szükségük szerkezeti módosításra a felvételük elindításához. A TRL és maradványai artériás retenciója olyan maladaptív válaszokat indukál, amelyek centrális szerepet játszanak a plakk kialakulásában és progressziójában.

Stratégiai megközelítések a TRL és maradványai szintjének csökkentésére az ASCVD megelőzése érdekében

A triglicerid-anyagcsereét megcélzó kezelések csökkenthetik a plazma TRL-koncentrációját, de egyedileg kell vizsgálni a hatásukat az aterogén lipoproteinekre. A fibrátok például hatékonyan csökkentik a trigliceridszinteket, de csak szerény mértékben az apoB-szintet. Hatásuk az LDL-szintekre válto-

zón mérsékelt hypertriglyceridaemia (az LDL-szint csökken, vagy nem változik), és súlyos hypertriglyceridaemia esetén (amikor az LDL-szint a fibrátok hatására emelkedhet, annak ellenére, hogy a kezelés kezdetén alacsony volt).

Az irányelv által javasolt első lépések a hypertriglyceridaemia kezelésében az étrend módosítása és a fogyás. Az étrendi célok közé tartozik a magasán finomított szénhidrát-tartalmú ételek kerülése, a tenger gyümölcsei, különösen a zsíros halak bevétele, a rostban gazdag élelmiszerek (gyümölcsök, zöldségek és teljes kiőrlésű gabonák), az alkohol kerülése, és az állati zsírok (hús és tejtermékek) helyettesítése egyszerűen és többszörösen telítetlen zsírokkal (főleg növényi olajokból és diófélékből).

A dyslipidaemia kezelésére vonatkozó 2019-es ESC/EAS-irányelvek elismerik, hogy az ASCVD kockázata megnövekszik 1,7 mmol/l feletti TG-szinteknél, de csak akkor javasolják a gyógyszeres kezelést megkezdését, ha a magas kockázatú betegeknél a TG-szint >2,3 mmol/l a másodlagos okok kizárása után. Ez különösen érdekes megközelítés, mivel a PESA-(Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) vizsgálat perifériás ateroszklerotikus plakkok jelenlétéről számolt be az emelkedett TG-szinttel ($\geq 1,7$ mmol/l) rendelkező középkorú egyének 58%-ánál, akiknek a CV-kockázata alacsony-közepes, az LDL-szintje magas vagy normális volt.

A lipoprotein-termelés gátlása

Az apoB100- és apoB48-lipoproteinek szekréciójának gátlása optimális megközelítés lehet az összes aterogén lipoprotein csökkentésére. Az olyan gyógyszerek, mint a mipomerzen és a lomitapid blokkolják az apoB-szintézist vagy a lipid hozzáadását a bélben és a májban a kilomikron és VLDL összeépülése során. Mindkettő serkenti a máj TG-felhalmozását és a nem-alkoholos zsírmáj lehetséges kialakulását, ami a súlyos hypercholesterinaemiára korlátozza az alkalmazásukat.

A TG elérhetőségének csökkentése a VLDL-összeállításhoz egy másik megközelítést képvisel. Például a nagy dózisú omega-3 zsírsav (3-4 g/nap, általában dokozahexaénsav [DHA] és eikozapentaénsav [EPA] kombinációja) 25-30%-kal csökkenti a VLDL-TG és az apoB-szekréciót. A REDUCE-IT-vizsgálatban a nagy dózisú EPA csökkentette az ASCVD kockázatát, bár azt feltételezték, hogy ennek az előnynek csak egy szerény része volt a TRL-szintek változásának köszönhető. Az előnyös hatások hiánya a STRENGTH-vizsgálatban DHA/EPA kombinációval azt sugallja, hogy a DHA és az EPA eltérhet az ASCVD-re gyakorolt hatásában.

A maradványok koleszterin-észter-dúsításának csökkentése

Mivel a CE-transzfer a HDL-ről a TRL-re a maradék lipoprotein képződésének kulcsfontosságú lépése, a CETP gátlása csökkenti a maradványokat. Az evacetrapibbal vagy anacetrapibbal végzett vizsgálatok a koleszterin/TG-arány jelentős csökkenését mutatták ki a VLDL-ben, olyan mérések alkalmazásával, amelyek magukban foglalják a maradványokat is. Míg az anacetrapib-kezelés kismértékben csökkentette a kockázatot, feltételezhetően az LDL-C-szint csökkenésével összefüggésben, az evacetrapibbal végzett nagyobb LDL-C-csökkentés nem járt szív- és érrendszeri előnyökkel.

A lipolízis stimulálása

Ez a megközelítés számos betegben csökkenti a plazma TG-t, hangsúlyozva a nem hatékony lipolízis szerepét a hypertriglyceridaemia etiológiájában. A fibrátok az archetipikus szerek, amelyek elősegítik a lipolízist az LpL-aktivitás növelésével és az apoCIII szintézisének csökkentésével, ezáltal fokozva a VLDL kiürülésének hatékonyságát. Ugyanakkor, a gemfibrozil kivételével a fibrátokkal végzett vizsgálatok eredményei nem mutattak egyértelmű bizonyítékot a kardiovaszkuláris események számának a csökkenésére, bár előnyök

sek voltak azokban a betegekben, akiknek magas volt a TG szintje, alacsony HDL-C-vel vagy anélkül, akik valószínűsíthetően emelkedett maradványszinttel rendelkeztek.

Az ApoCIII az LpL ismert inhibitora. Az APOC3 funkcióvesztő variánsaival rendelkező egyének plazma TG-szintje alacsony, jelentősen megnövekedett a VLDL-TG *in vivo* frakcionált cseréje a VLDL apoB hatékony átalakulásával LDL-é, ami fokozott lipolízisre utal. Megjegyzendő, hogy egy, az APOC3-at célzó antiszensz oligonukleotid (ASO) jelentősen csökkentette a plazma TG-szintjét súlyos hypertriglyceridaemia esetén, amely hatás LpL-aktivitás hiányában is fennállt. Az ANGPTL3 az LpL-aktivitás másik ismert inhibitora, és az ANGPTL3 funkcióvesztő variánsaival rendelkező egyének TG-, LDL-C- és HDL-C-szintje alacsony. Egy ANGPTL3-inhibitor egyszeri adagja kb. 40%-kal csökkentette a plazma TG-szintjét egy APOC2-hiányos betegben; ez a hatás 90 napig fennmaradt, ami a TG LpL független csökkenését jelenti.

A maradvány-clearance növelése

A statinok fokozzák az LDL-receptor működését, és várhatóan csökkentik a maradványrészecskék mennyiségét azáltal, hogy felgyorsítják katabolizmusukat. A statinok által közvetített TG-csökkentő hatás korlátozott az optimális TG-szinteknél, de hatékonyabb magasabb szinten (>2,3 mmol/l), a TG és az LDL-C hasonló százalékos csökkenésével. A statinok elősegítik a kilomikron-maradványok kiürülését és csökkentik a lipaemiát egy zsírban gazdag étkezés után. Így a statinok csökkenthetik a maradványok mennyiségét, ami alátámasztja az alkalmazásukat a leginkább veszélyeztetett egyéneknél. Amint korábban már láttuk, az apoCIII gátolja a lipolízist, és a rágcsálókon végzett vizsgálatok alapján gátolhatja a maradványszerű lipidemulziók májból történő felvételét is. Egy apoCIII ellenes ASO jelentősen csökkentette a plazma TG-szintjét az LpL-aktivitás hiányában szenvedő alanyokban.

Úgy tűnik, hogy az ANGPTL3, az LpL által közvetített lipolízis egy másik igazolt inhibitora is szerepet játszik a TRL nem LpL által közvetített clearance-ében, amint azt a TG-szintek ANGPTL3 gátlásával történő csökkentése sugallja olyan betegekben, akiknél nincs APOC2. Egeren végzett vizsgálatok arra is utalnak, hogy a gátlás alól felszabadult endothelialis lipáz szerepet játszik a maradék máj általi eltávolításában, az LDL-receptortól függetlenül. További alátámasztást nyújtanak azok a bizonyítékok, amelyek szerint egy ANGPTL3 monoklonális antitest növelte az LDL frakcionált clearance-ét és csökkentette a plazma LDL-C és apoB szintjét homozigóta familiáris hypercholesterinaemiában szenvedő betegekben.

Következtetések

Ez a dokumentum két fontos kielégítetlen igényt emel ki: egy szabványos, könnyen alkalmazható módszer szükségességét a maradványok mérésére, valamint a terápiás lehetőségek szükségességét a maradványok keringő szintjének csökkentésére, hogy csökkenteni lehessen az ASCVD reziduális kockázatát a maximális LDL-C-csökkentő kezelésben részesülő betegekben. Számos ígéretes jelölt mellett a válasz valószínűleg a kombinált terápia fogja jelenteni, amely mind a maradványképződést, mind a kiürülési utakat megcélozza, és elkerüli az LDL-részecskék számának a növekedését. Ez utóbbi kulcsfontosságú, mert a TRL és a maradványok proaterogén hatásai szinergikusak más apoB-tartalmú lipoproteinek, különösen az LDL és lipoprotein proaterogén hatásaival.

Bedő Csaba

Forrás: Ginsberg HN, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies—a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 2021 Sep 2;ehab551. doi: 10.1093/eurheartj/ehab551. Epub ahead of print. PMID: 34472586

A hyperurikaemia mint önálló rizikófaktor – a Konszenzuszdokumentum ajánlásai

Az elmúlt években megváltozott a hyperurikaemia definíciója. Kiderült, hogy az emelkedett húgysavszint nem csupán markere, hanem önálló rizikófaktora a kardiovaszkuláris és a renális megbetegedéseknek. A Magyar Hypertonia Társaság, a Magyar Nephrologiai Társaság és a Magyar Reumatológusok Egyesületének 2021-ben megjelentetett Konszenzuszdokumentuma új ajánlásokat tett a köszvényes és a hyperurikaemiás betegek ellátására. Az MKT 2021. évi kongresszusán többek között *dr. Alföldi Sándor*, a Szt. Imre Oktatókórház Anyagcsereközpont endokrinológusa és *dr. Szekanecz Zoltán*, a Debreceni Egyetem Reumatológiai Tanszékének professzora tartott előadást a témában.

A hyperurikaemia definíciója, a húgysavszint célértékei

Aszimptomatikus hyperurikaemiáról akkor beszélünk, ha a magas húgysavszinthez nem társul urátdepozíció vagy köszvényes tünet. Ha ma megnézzük egy laboratóriumi leletet, akkor a húgysav normálértéke (referenciartomány) függ a nemtől, és a laboratóriumok általában férfiaknál 420 $\mu\text{mol/l}$ -ig, míg nőknél 360 $\mu\text{mol/l}$ -ig jelzik normálisnak az értéket. Ma már azonban a hyperurikaemia fizikokémiai definícióját javasolják, amely a monosodium-urát (MSU) kicsapódásának szaturációs koncentrációja. 37 °C-os közegben a húgysav telítési küszöbértéke 384 $\mu\text{mol/liter}$, de vannak olyan testrészek, pl. az ujjak, a fülek, amelyek hőmérséklete 35 °C-os, és ezen a hőmérsékleten a húgysav már 360 $\mu\text{mol/l}$ -es szérumszintnél el kezd kicsapódni. Általában a jelentősen emelkedett szérumszint (>480 $\mu\text{mol/l}$) növeli a köszvény kialakulásának esélyét, de a kicsapódás már 360 $\mu\text{mol/l}$ -nél megindul. Ha a szérumszintjét ez utóbbi érték alá visszük, valószínűleg nem indul meg a kristályképződés. A konszenzuszdokumentum megállapítása szerint a húgysav-normálérték felső határának ezt a 360 $\mu\text{mol/l}$ értéket kell tekinteni nemtől és populációtól függetlenül és fontos a szérumszint szűrése magas kardiovaszkuláris kockázatú személyeknél, szív-ér rendszeri vagy vesebetegség esetén. Ha azonban a betegnek már vannak köszvényes tophusai, a célérték 300 $\mu\text{mol/l}$. Fontos azt is megjegyezni, hogy a húgysav antioxidáns tulajdonsága miatt túl alacsonyra nem szabad csökkenteni a húgysavszintet, mert a 180 $\mu\text{mol/l}$ alatti értékről kimutatták, hogy növeli az Alzheimer-kór kockázatát – tudtuk meg *Szekanecz professzortól*.

A köszvény

A köszvény igen gyakori probléma, az iparosodott világ felnőtt lakosságának legalább 1-2%-át érinti, és férfiakban a leggyakoribb gyulladásozó ízületi betegség. Egyébként a betegség férfiakban négyszer-kilencszer gyakoribb, mint nőkben, és előfordulása az életkorral növekszik: 75 éves kor felett a férfiak több mint 7%-ában, a nők kb. 3%-ában jelentkezik. A hyperurikaemia a köszvénynél már jóval gyakoribb, körülbelül minden ötödik embernél kimutatható, azonban viszonylag ritkán derül ki, mert a háziorvosok nem vizsgálják rutinszerűen. A hyperurikaemia hosszú távon (>480 $\mu\text{mol/l}$ felett) már nagyon erős korrelációt mutat a köszvényvel, férfiakban és nőkben is. A magas húgysavértékek megjelenése és az első köszvényes roham kialakulása között hosszú idő telik

el. Az orvosnál köszvényes panaszokkal jelentkező betegről sokszor kiderül, hogy már évekkel azelőtt magas húgysavszinteket mértek nála, de diétás tanácsokon kívül más kezelést nem kapott.

Szekanecz professzor elmondta, hogy a köszvényt ma autoinflammációs betegségnek tekintjük, ami nem jelent autoimmunitást, mert nincsenek autoantitestek. A köszvényben kialakuló gyulladás egy két szignálból álló folyamat. Először a természetes immunválasz aktiválódik, ez lesz az első szignál, majd a húgysavkristály, mint második szignál aktiválja az ún. inflammaszómakat, a folyamat végén pedig IL-1 termelődik. Nagyon súlyos rohamok kezelésére ma már alkalmaznak IL-1-antagonistákat.

A hyperurikaemia/köszvény társbetegségei

Ma már egyre több állapotot, kórképet sikerült kapcsolatba hozni a hyperurikaemiával. Ilyenek az érelmeszesedés, miokardiális infarktus, kardiovaszkuláris halálozás, magas vérnyomás, perifériás artériás érbetegség, cerebrovaszkuláris betegségek, stroke, vesekövesség, urátneuropathia, veseelégtelenség, nem alkoholos zsírmáj. A magas húgysavszint emellett része a metabolikus X-szindrómának, noha a kardiovaszkuláris konszenzusok ezt nem tartalmazzák. A húgysavra vonatkozó vizsgálatok valóban nem hosszú távú és keményvégpontú vizsgálatok, de a NHANES III-vizsgálatban kimutatható volt a szérumszint kapcsolata a mortalitással.

A hyperurikaemia prevalenciája Magyarországon 15-17%, tehát kifejezetten gyakori rizikófaktornak számít és ritkán jár egyedül. A hyperurikaemiás betegek 47%-a hipertóniás, 54%-a elhízott, 12%-nak van 2-es típusú cukorbetegsége, 17%-nak vesebetegsége, és kardiovaszkuláris betegségben szenved a hyperurikaemiás betegek 15%-a – ismertette az adatokat *Alföldi főorvos*.

A konszenzus szerint a hyperurikaemia szűrése indokolt fokozott kardiovaszkuláris kockázatú személyeknél, tünetmentes hyperurikaemia esetén indokolt a kardiovaszkuláris, renális és metabolikus társbetegségek irányában történő szűrés (I/C ajánlás/evidenciaszint).

Hipertónia és hyperurikaemia

Primer hipertóniás betegekben a hyperurikaemia kétszer olyan gyakori, mint a teljes populációban, és meg is előzheti a hipertóniát, különböző mechanizmusok révén elősegíti annak kialakulását.

Alföldi főorvos kitért arra, hogy a magas vérnyomás kezelésében alkalmazott gyógyszerek hogyan hatnak a húgysavszintre. Ha a hipertóniás beteg diuretikumot kap, az újabb kétszeres szorzót jelent a hiperurikaemia kialakulására, míg terápiarezisztens, illetve veseelégtelenségben is szenvedő hipertóniások körében már 75%-os a gyakorisága. Valamennyi diuretikum növelheti a szérum húgysavszintjét, de az indapamid és a spironolakton kevésbé, mint a thiazidok vagy a kacsdiuretikumok. Növelik a húgysavszintet – renális vazokonstriktót okozó hatásuk révén – a béta-blokkolók is, ugyanakkor a losartan és a kalciumantagonisták urikozúriát okoznak, tehát csökkentik a szérumszintet. Az ACE-gátlók, az ARB-szerek és az alfa-blokkolók neutrálisak húgysavszint szempontjából. A prevencióban alkalmazott szerek közül a fenofibrát és az atorvastatin szintén húgysavszintet csökkentő hatással bírnak, és az SGLT2-gátlóknak is igen kedvező urikozúriás hatása van.

Metabolikus szindróma

A szérumhúgysavszint növekedésével arányosan nő a metabolikus szindróma előfordulása, köszvényben pedig már kétszeres gyakoriságú. Mai tudásunk szerint a metabolikus szindróma hátterében inzulinrezisztencia áll. A következményes hyperinsulinaemia a renális húgysav-reabszorpciót fokozva emeli a szérum húgysavszintjét, a fokozott szimpatikus aktivitás a következményes renális vazokonstriktióval járul hozzá ehhez. A magas fruktóztartalmú étrendnek is szerepe van. A fruktózbevitel gyors ATP-lebontást indukál, ami elárasztja purinnal a szervezetet.

Húgysavszint és kardiovaszkuláris halálozás

Vizsgálatok bizonyították, hogy a hiperurikaemia nemcsak markere a kardiovaszkuláris betegségeknek, hanem a kettő között oki összefüggés is fennáll. Érdekes, hogy nőknél szorosabb összefüggést találtak a hiperurikaemia és a koronária-halálozás között. Nőkben már a 280–333 $\mu\text{mol/l}$ közötti érték esetén is másfélszeres volt a koronária-halál relatív rizikója az NHANES-vizsgálat szerint. A PAMELA-vizsgálat azt mutatta, hogy kb. 320 $\mu\text{mol/l}$ érték az a határ, amely felett a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás elkezdi növekedni.

Diagnosztikus ajánlások hiperurikaemiában

Az EULAR (Európai Reumatológiai Társaságok Szövetsége) diagnosztikus ajánlásait 2019-ben újították meg, amely tartalmazza a kristályok kimutatását, ehhez azonban meg kell pümpálni az ízületet. Mivel az öregülő ízületnek punkciója nem kellemes sem a betegnek, sem az orvosnak, az ajánlások alternatív diagnosztikai lehetőségeket is tartalmaznak. A köszvényt a húgysavszint és a radiológiai kép alapján is lehet diagnosztizálni, de fontos megjegyezni, hogy önmagában a hiperurikaemia még nem köszvény – hívta fel a figyelmet Szekanecz professzor. A diagnosztikus ajánlásokba egyébként már „A” evidenciaszinttel bekerültek az egyéb rizikófaktorok és társbetegségek, ami azt jelenti, hogy a betegeknek vizsgálni kell az elhízást, a hipertóniát, a vesefunkciókat, a vérszirszinteket, a vércukorszintet, és vizsgálni kell az ISZB irányában. Fontos tehát felhívni a háziorvosok figyelmét arra, hogy magas húgysavszinteknél az előbb felsoroltak irányában is ki kell vizsgálni a beteget. A képalkotó vizsgálatok közül informatív lehet az ultrahang és a röntgen, különösen a

DECT (dual-energy computed tomography) alkalmas a tophusok kimutatására.

Terápiás ajánlások hiperurikaemiában

A terápia első lépése minden esetben a diétás kezelés. Emeli a húgysav szintjét, ezért kerülendő a szeszes italok közül a sör és a tömény italok, a cukrozott üdítők és a 100%-os gyümölcslevek, a vörös húsok, belsőségek, a tenger gyümölcsei. Neutrálisak a purinban gazdag zöldségek: bab, borsó, lencse, karfiol, gomba, spenót. Csökkenti a húgysavszintet – xantioxidáz-gátló polifenoljai révén – a koffein, a kismértékű borfogyasztás, a piros gyümölcsök, a tej, joghurt. Emellett jó hatású a fogyás és a fizikai aktivitás.

Tünetmentes hiperurikaemia esetén, ha diétás kezeléssel nem sikerül elérni a normális (<360 $\mu\text{mol/l}$) vagy indokolt esetekben (<300 $\mu\text{mol/l}$) célértéket, akkor javasolt xantioxidáz-gátlók, elsősorban allopurinol vagy febuxostat adása. Az allopurinol kettős hatása: nemcsak a fokozott húgysavképződést akadályozza meg, hanem a xantin-oxidáz működése közben végbemenő oxidatív folyamatokat, ezáltal szuperoxid-gyökök képződését is. Igazolták antihipertenzív, valamint antianginás hatását is, ez utóbbit 600 mg/nap dózisban. Fizikai terhelés mellett az ST-depresszió kialakulásának ideje olyan változást mutatott, mint egyéb antianginás szereké. Emellett csökkentette a stroke és a szívinfarktus kockázatát is. A Konszenzusdokumentum a tünetmentes hiperurikaemia kezelésére a xantioxidáz-gátlók közül az allopurinolt elsőként választandó szerként javasolja és nagy kardiovaszkuláris rizikó, kardiovaszkuláris betegség, vesebetegség esetén a kezelés megkezdése mérlegelhető. Ezek hiányában is a jelentősen emelkedett (>480 $\mu\text{mol/l}$) szérumhúgysavszint indokolhatja a terápiát.

Nem minden xantioxidáz-gátló egyforma. A febuxostat szelektív xantioxidáz-gátló, amely beszűkült vesefunkció esetén is adható, ugyanakkor már 2017 óta vannak adataink arról, hogy kardiovaszkuláris biztonságossága nem meggyőző. Az allopurinolt és febuxostatot összehasonlító CARE-vizsgálatban a kardiovaszkuláris halálozás és ösztörtalitás tekintetében a febuxostat kedvezőtlenebb volt, nagy kardiovaszkuláris kockázatú hiperurikaemiás betegeknek tehát nem ajánlott.

A köszvény kezelése

A köszvény kezelésére vonatkozóan az EULAR 2016-os ajánlása az iránymutató, amely összefoglalja a rohamoldás és a fenntartó kezelés részleteit. A régebbi állásponttal ellentétben, amely az allopurinolkezelést csak akkor javasolta, amikor már teljesen lezajlott a roham (az allopurinol ugyanis fokozza a rohamkészséget), ma az a gyakorlat, hogy a roham oldódásával párhuzamosan el kell kezdeni a xantioxidáz-gátlást. Magát a rohamot colchicinnel, NSAID-vel vagy szteroiddal lehet oldani, súlyos rohamok esetén szóba jön az IL-1-gátlás is. Az NSAID-szerek közül etoricoxibbal és indometacinval vannak keményvégpontú vizsgálatok. A roham megszüntével elindítható a xantioxidáz-gátló kezelés. Az ajánlott kezdődag napi 100 mg allopurinol naponta. Beszűkült vesefunkció esetében az allopurinol maximális adagját a számított GFR-hez kell igazítani. Súlyos vesebetegség vagy allopurinol-intolerancia esetén febuxostat adható. Magyarországon egyelőre egyéb húgysavszint-csökkentő gyógyszer nem elérhető.

Vágvölgyi Ágnes

Gasztroprotekció a kardiológiai gyakorlatban

Az antitrombotikus kezelés létjogosultsága kardiovaszkuláris szempontból megkérdőjelezhetetlen, ugyanakkor ezek a kezelések – legyen szó thrombocytáaggregáció-gátlásról vagy antikoaguláns kezeléstről – mindig magukban hordozzák a vérzésveszélyt, amely elsősorban a gasztrointesztinális traktusban jelentkezik. *Dr. Hersényi László* professzor, a Honvéd Kórház gasztroenterológus főorvosa, címzetes egyetemi tanár az antitrombotikus terápiában részesülő betegek gasztroprotekciójáról tartott előadást a Magyar Kardiológusok Társaságának 2021. évi kongresszusán.

Antitrombotikus terápiában részesülő betegek Magyarországon

A Magyar Kardiológusok Társaságának kongresszusán a kardiológus szakemberek hangsúlyozták az antitrombotikus kezelés jelentőségét, amely egyértelműen fontos kardiovaszkuláris szempontból. Ugyanakkor a gyomorvédelemről is szót kell ejteni. Az antitrombotikus terápia jelentőségét alátámasztják a gyógyszerforgalmi adatok: Magyarországon évente körülbelül 16 millió doboz antitrombotikus szer fogy, közülük 7 millió doboz aspirin, ezzel szemben a gyomorvédelmet jelentő legfontosabb gyógyszercsoportból, a protonpumpa-gátlókból 12 millió dobozt váltanak ki a betegek. Ez arra utal, hogy nem minden antitrombotikus kezelés esetén részesülnek a vérzési kockázatnak kitett betegek gyomorvédelemben, miközben ez indokolt lenne a legújabb kardiológiai és gasztroenterológiai ajánlások szerint is.

Az antitrombotikus kezelés gasztrointesztinális vérzéssel szövődményeinek kockázata

Az egyes antitrombotikus kezelések esetén a gasztrointesztinális vérzések kockázata különböző mértékű. Aspirinkezelés esetén négyszeres, kisdózisú aspirin esetén is kb. kétszeres kockázatról van szó, és a modernebb thrombocytáaggregáció-gátló kezelés, pl. clopidogrelterápia esetén is több mint kétszeres a kockázat. Kettős thrombocytáaggregáció-gátló kezelésnél több mint hatszoros, közel hétszeres, antikoaguláns kezelés esetén ötszörös kockázatról beszélhetünk. Az egyik legnagyobb kockázati tényező pedig a thrombocytáaggregáció-gátló és antikoaguláns kezelés egyidejű alkalmazása, aminél akár hétszeres gasztrointesztinális vérzéssel kockázattal kell számolni. Az antitrombotikus kezelés nagyon fontos a kardiovaszkuláris megelőzés szempontjából, de ezeket a kockázati adatokat mindenképpen figyelembe kell venni.

A vérzéssel növelő tényezők

Nagyon fontos, hogy felmérjük az adott beteg gasztrointesztinális kockázati csoportját. Mind a thrombocytá-

taaggregáció-gátló kezelés, mind pedig az antikoaguláns kezelés esetén van néhány egyértelmű kockázati tényező. Korábbi fekélybetegség – különösen, ha volt korábban gasztrointesztinális vérzés – exponenciálisan megnöveli az újabb vérzés kockázatát. Szintén növeli a kockázatot kettős thrombocytáaggregáció-gátló, illetve egyidejű thrombocytáaggregáció-gátló + antikoaguláns kezelés, illetve, ha a beteg egyidejűleg nem szteroid gyulladáscsökkentő kezelésben is részesül, vagy szteroidot kap, de önmagában az életkor (65 év felett), illetve a társbetegségek is kockázati tényezőt jelentenek. Ha ezen kockázati tényezők közül bármelyik is szerepel, az mindenképpen indokolja a gyomorvédelem alkalmazását.

A kockázati tényezők között meg kell még említeni a dohányzást, a *Helicobacter pylori* fertőzést, a károsodott vesefunkciót.

A gasztrointesztinális vérzéssel szövődmények formái és előfordulási helyei

A köztudatban elsősorban a gyomor és a nyombél területén kialakuló vérzések szerepelnek, de tudni kell, hogy mind a thrombocytáaggregáció-gátló, mind az antikoaguláns terápiák esetén előfordulhatnak vérzések a vékony- és vastagbélben is. Kevésbé ismert például, hogy vastagbél-diverticulosis esetén, amely az alsó tápcsatorna leggyakoribb vérzésforrása, antitrombotikus kezelés vagy nem szteroid gyulladáscsökkentők alkalmazásánál is elindulhat vérzés a divertikulumokból. De vékonybél- vagy vastagbél-angiodiszplázia, valamint vastagbél-daganat esetén szintén kell számolni vérzéssel, tehát figyelembe kell venni az alsó tápcsatorna ismert eltéréseit is.

Az antitrombotikus kezelés során elkövetett leggyakoribb hibák

Fontos felmérni – és ehhez a kardiológusokkal való szorosabb együttműködésre van szükség –, hogy egyáltalán szükséges-e az adott antitrombotikus kezelés. Beszédeselek azok a számok (minimális betegszám),

amelyek azt mutatják, hogy gyakran nagyszámú beteg kell antitrombotikus kezelésben részesíteni, hogy megelőzzünk egy kardiovaszkuláris eseményt. Például az aszpirinnek a primer profilaxisban való alkalmazása – amellyel nap, mint nap lehet találkozni, és amely az esetek többségében nem is kardiológusi, hanem belgyógyász vagy háziorvosi, illetve a média által sugallt javallat – minimális kardiovaszkuláris haszonnal jár, ugyanakkor másfélszeresére növeli a súlyos, életet veszélyeztető gasztrointesztinális vérzések kockázatát. Egyes felmérésekben a vérzéses szövődmények kockázata majdnem akkora volt, mint a kezeléssel elérhető haszon. Alacsony vagy közepes kardiovaszkuláris kockázat esetén thrombocytaaggregáció-gátló kezelés nem javasolt, mert aránytalanul nagy a gasztrointesztinális vérzés kockázata.

Antikoaguláns és thrombocytaaggregáció-gátló kezelés esetén, ha a beteg pl. előrehaladott korú vagy ismert daganatos betegsége van, a beteg terminális állapotban van, vagy ha nem megfelelő a beteg együttműködése, súlyos, terminális vesebetegség, netán idült alkoholizmus áll fenn, mérlegelni kell, hogy valóban nélkülözhetetlen-e az antitrombotikus kezelés súlyos és veszélyes kombinációi. A gasztroenterológus szempontjából pedig a legfontosabb kérdés, hogy a magas kockázatú betegek kapnak, vagy sem megfelelő gyomorvédelmet.

Fontos az is, hogy a kettős thrombocytaaggregáció-gátló kezelést, illetve a thrombocytaaggregáció-gátló + antikoaguláns kezelés kombinációját csak a legrövidebb szükséges ideig alkalmazzuk. Továbbá gondosan mérlegeljük az egyéb kockázati tényezőket, a kezelés időtartamát, és lehetőség szerint a szükséges legrövidebb ideig alkalmazzuk pl. a kettős thrombocytaaggregáció-gátló kezelést. Még tisztázásra váró kérdés, hogy az igazoltan ateroszklerotikus betegségben szenvedő, de klinikai tüneteket nem mutató betegeknél mennyi az antitrombotikus kezelés optimális időtartama.

A gasztroprotekciónak a gyógyszerei és sikeressége

Gasztroprotekciónak esetén minden esetben fel kell mérni a kockázati tényezőket. Ha egy beteg közepes vagy nagy kockázatú csoportba tartozik, akkor megfelelő gyomorvédelmet kell alkalmazni. Gyógyszeres lehetőségként a H₂-receptor-blokkolók is szóba jönnek, de számos vizsgálatban bizonyították, hogy a legmegfelelőbb és legbiztonságosabb gyomorvédelmet a protonpumpa-gátló (PPI) kezelés biztosítja. Azok a vizsgálatok, amelyek megerősítették a gyomorvédelem hatékonyságát és biztonságosságát, gasztroprotekciónak a gyógyszerek standard dózisát alkalmazták. Mind-

addig szükség van a PPI-alapú gasztroprotekciónak, amíg a kardiovaszkuláris profilaxis, az antitrombotikus kezelés tart, tehát a kétféle terápiát párhuzamosan kell alkalmazni. Már a 2017-es, és az azóta megjelent újabb irányelvekben is I.A szintű ajánlásként szerepel, hogy mind aszpirin-monoterápia, mind kettős thrombocytaaggregáció-gátló terápia esetén PPI-kezelést kell alkalmazni a gasztrointesztinális vérzés magas rizikója esetén.

Protonpumpa-gátlók a gasztroprotekciónak

Általánosságban elmondható, hogy valamennyi rendelkezésünkre álló PPI-gyógyszer hatékony, és bár vannak közöttük minimális farmakokinetikai különbségek, ezek a gyakorlatban nem lényegesek. A gyógyszeres interakciók vonatkozásában azonban már vannak különbségek, és mivel a gasztroprotekciónak szoruló betegek nagy része idős, társbetegségek miatt többféle gyógyszert szed, érdemes erre odafigyelni. Ebből a szempontból a pantoprazol alkalmazása bizonyult előnyösnek.

A protonpumpa-gátlók hatékonysága és biztonságossága a gyomorvédelemben

A gasztroprotekciónak alkalmazott gyógyszerek hatékonyságának felmérésére folytatták le a COMPASS-vizsgálatot, amelybe rendkívül nagyszámú, 27 000 stabil ateroszklerotikus eredetű szív-ér rendszeri beteget vontak be, akik rivaroxaban- vagy aszpirin-monoterápiában, vagy rivaroxaban + aszpirin kombinációs kezelésben részesültek. Randomizálást követően a betegek vagy 40 mg pantoprazolt, vagy placebót kaptak. 3 év követés után a pantoprazollal kezelt csoportban a gasztrointesztinális vérzés kockázata közel 50%-kal csökkent. Ez nagyon nagy arány, és mindenképpen megerősíti a PPI-kezelés eredményességét. A vizsgálat egyúttal a kezelés biztonságosságát is megerősítette, és minden fontos, korábban felmerült esetleges, a PPI-kezeléssel összefüggésbe hozható mellékhatás tekintetében biztonságosnak bizonyult a PPI-alapú gasztroprotekciónak. A pantoprazol- és a placebocsoportokban a nem szív-ér rendszeri mellékhatások/események előfordulási gyakorisága között nem volt szignifikáns különbség (pneumónia, csonttörés, újonnan felfedezett diabétesz, idült vesebetegség, demencia, idült obstruktív tüdőbetegség, gyomornyálkahártya-atrófia). Csupán az egyéb enterális fertőzések előfordulási aránya volt némileg magasabb. Ez a rendkívül nagyszámú beteg bevonásával végzett vizsgálat tehát megerősítette a PPI-vel végzett gasztroprotektív kezelés hatékonyságát és egyben biztonságosságát is.

Vágvölgyi Ágnes



Tisztelt Orvoscolléga!

A lapunk hasábjain zajló akkreditált továbbképző tanfolyamunk aktuálisan 2 lapszám szakmai anyagára épül, vagyis 2 modulból áll. A továbbképzés szabadon választható kategóriába tartozó távoktatás, aminek sikeres teljesítése esetén összesen 12 kreditpont szerezhető. Minden lapszámban, vagyis modulonként 12 tesztkérdés található, ezek 75%-ának helyes megválaszolásáért részpontszám jár a következők szerint:

1 modul teljesítése esetén 4 kreditpont,

2 modul teljesítése esetén 8 kreditpont,

A tanfolyamon megszerzett kreditpontok a következő szakvizsgák esetén szakma szerinti pontként kerülnek elszámolásra: belgyógyászat, csecsemő és gyermek kardiológia, endokrinológia és anyagcsere-betegségek, foglalkozás-örvostan (üzemörvostan), geriátria, háziörvostan, kardiológia, orvos (szakirányú szakképesítés nélkül), orvosi rehabilitáció (kardiológia), sportörvostan. A kreditpontok minden más esetben szabadon választható elméleti pontként vehetők figyelembe.

A teszt megoldása kizárólag online formában történhet.

Amennyiben részt kíván venni a lapunk által nyújtott kreditpontoszerző tanfolyamon, kérjük, hogy látogasson el az orvosikreditpont.hu internetes oldalra, ahol minden információt megtalál, hogy kitölthesse a tesztkérdéssort. Az oldalra való belépés regisztrációt követően lehetséges, mivel az oldal zárt szakmai portál. A regisztráció ingyenes.

A tesztkérdéssor megoldása által megszerzett kreditpontokról az oftex.hu internetes oldalon tájékozódhat a kitöltési határidő után.

Beküldési határidő: 2022. július 25.

GONDOLATOK A KARDIOVASZKULÁRIS PREVENCIÓRÓL, A POPULÁCIÓS ÉS A NAGY KOCKÁZATRA SZABOTT KLINIKAI STRATÉGIA HATÉKONYSÁGÁRÓL – MÁRK LÁSZLÓ

1. Ahmadi friss, nagy betegszámot felölelő metaanalízise szerint melyik prevenció stratégia jár jelentősebb ISZB-mortalitás-csökkenéssel?

A: Nagy kockázatú stratégia.

B: Populációs stratégia.

C: Egyforma.

D: Igen nagy kockázatú betegek kezelése.

2. A Csehországban 1985 és 2007 között tapasztalt 66%-os ISZB-mortalitás-csökkenésben Bruthans vizsgálata szerint hány százalékban vett részt a kezelés javulása, illetve a rizikófaktorok javulása?

A: 6% és 52%.

B: 52% és 43%.

C: 43% és 52%.

D: 6% és 5%.

3. Mi az IMPACT modell?

A: Az inclisiran ISZB-halálózásra kifejtett hatásának vizsgálata.

B: A statinok és ezetimib kombinálásának hatását vizsgáló modell.

C: A lipidcsökkentés mortalitáshatását vizsgáló modell.

D: Az ISZB halálózását vizsgáló modell.

4. Kinek a megállapítása volt, hogy kis javítás a kockázaton az egész populációban jelentősebben tudja a betegséget, annak kimenetelét befolyásolni, mint nagy hatás a kockázatra kis betegszámon?

A: Józan Péter.

B: Jan Bruthans.

C: Geoffrey Arthur Rose.

D: Axel Rose.

AZ ANTIKOAGULÁCIÓ SZEREPE A STROKE-MEGELŐZÉSBEN – A MEGFELELŐ NOAC-DÓZIS VÁLASZTÁSA – OLÁH LÁSZLÓ

5. Az apixaban adagolását tekintve melyik a helyes válasz?

A: Csökkentett adagú apixabant írunk fel, ha a kreatinin >133 $\mu\text{mol/l}$, a testtömeg <60 kg, életkor >80 év kritériumok közül legalább egy teljesül.

B: A fentiek közül legalább 2 kritérium teljesül.

C: A fentiek közül mindhárom kritérium teljesül.

6. Mikor adunk csökkentett dózisu dabigatrant?

A: Ha a beteg 75 év fölötti.

B: Ha a kreatinin-clearance 30-50 ml/min közötti.

- C:** Ha a beteg egyidejűleg verapamilt is szed.
D: A fenti három állítás közül bármelyik esetén csökkentett adagú dabigatran adandó.

7. Melyik állítás igaz az off-label alacsony dózisu NOAC-adásra a nagy metaanalízisek eredményei szerint?

- A:** Ugyanolyan hatásosak, mint az előírt adagú NOAC-ok.
B: Nem nagyobb a halálozás, mint az előírt adagú NOAC-ok esetén.
C: Kisebb a vérzéses rizikó, mint az előírt adagban adott NOAC-ok esetén.
D: A vérzéses rizikó hasonló, de kevésbé hatásosak, mint az előírt adagú NOAC-ok adása esetén.

8. Melyik állítás igaz az előírtnál nagyobb dózisu off-label NOAC-használat esetén a nagy metaanalízisek eredményei szerint?

- A:** Nagyobb a vérzéses rizikó, mint az előírt adagú on-label NOAC-adagolás esetén.
B: Nagyobb a halálozás, mint az előírt adagú on-label NOAC-adagolás esetén.
C: Hasonló, vagy nagyobb a stroke-rizikó, mint az előírt adagú on-label NOAC-adagolás esetén
D: Mindhárom fenti állítás igaz.

2021. ÉVI ESC-IRÁNYELVEK A SZÍV- ÉS ÉRRENDSZERI BETEGSÉGEK MEGELŐZÉSÉRŐL A KLINIKAI GYAKORLATBAN – SZABADOS ESZTER

9. Mit jelent az opportunista szűrővizsgálat?

- A:** Ha a szűrővizsgálat olyan betegnél történik, aki más ok miatt keresi fel az orvost.

- B:** Általános populációban, hivatalos szűrőprogram részeként történik.
C: Célzott populációkban végzett szűrővizsgálat.
D: A betegek visszahívásával végzett szűrővizsgálat.

10. Kardiovaszkuláris kockázatbecslés szempontjából kit tekintünk egészségesnek?

- A:** Akinek nincs igazolt ASCVD-je.
B: Akinek nincs kettes típusú DM-je.
C: Akinek nincs súlyos társbetegsége.
D: Valamennyi előbbi kritériumnak fenn kell állnia.

11. Melyik megállapítás igaz?

- A:** Minél nagyobb a CV-betegségek abszolút kockázata, annál kisebb abszolút előny származik a rizikófaktorok kezeléséből.
B: A 65 év feletti férfiak és a 75 év feletti nők szinte mindig nagy, 10 éves CVD-kockázatba tartoznak.
C: A magas lipid- és a vérnyomásértékek CV-kockázat-növelő szerepe az életkorral növekszik.
D: A WHO által közzétett nemzeti szív- és érrendszeri halálozási arányok alapján Magyarország a közepes kockázatú országok közé tartozik.

12. Melyik megállapítás igaz 2-es típusú DM fennállása esetén?

- A:** A legtöbb 2TDM-ben szenvedő felnőtt nagy, vagy nagyon nagy CV-kockázatnak van kitéve.
B: 2TDM esetén a relatív CVD-kockázat kissé nagyobb férfiaknál, mint nőknél.
C: A 2TDM fennállása csaknem megháromszorozza a CV-rizikót.
D: A 2TDM fennállása 10 évvel is csökkentheti a várható élettartamot.



Látogasson el weboldalunkra, ahol sok szakmai aktualitás mellett további kardiológiai témájú szakmai anyagokat talál:

- összefoglaló közlemények, szakcikk, hazai és kongresszusi beszámolók,
- videointerjúk belföldi és külföldi szaktekintélyekkel,
- videotudósítások belföldi és külföldi kongresszusokról,
- szakmai hírek, aktuális események

www.kardiologiaonline.hu