

A PITVARI FIBRILLÁCIÓ KORSZERŰ ANTITROMBOTIKUS KEZELÉSE

Pfliegler György dr.

DEOEC,
Ritka Betegségek Tanszék,
II. Belklinika,
Belgyógyászati Intézet,
Debrecen



O L O H U

A cikk online változata
megtalálható a
www.olo.hu weboldalon.

Szerző röviden áttekinti a pitvari fibrilláció (PF) jelentőségét az agyi embolizáció (stroke) kialakulásában, majd az epidemiológiai adatok alapján felhívja a figyelmet a kérdés népegészségügyi jelentőségére. Ismerteti a jelenleg ajánlott trombozisz kockázat előrejelző CHA₂DS₂-VASc és HAS-BLED elemzéseket, majd a terápia lehetőségeit tekinti át, a hagyományos K-vitamin antagonistáktól az új, orális lia- és Xa-gátló készítményekig. Végezetül röviden jelzi a közeljövő várható fejlődési irányait.

A „stroke” – azaz egyre inkább feledésbe merülő, bár a lényegét jól kifejező magyar elnevezéssel guta- vagy szélütés, illetve szélhűdés (bénulás) – az iparosodott világ vezető halál-okai közé tartozik (4, 7). Oka az esetek túlnyomó többségében embólia, amely elsősorban a fibrilláló szívben, a bal fülcsében kialakuló „vörös”, ritkábban a carotisok súlyos szűkületében keletkezett „fehér” trombus (9). A pitvari fibrilláció (PF) a korfa öregedésével – és az infarktust szenvedettek, szívelégtelenségben szenvedő túlélők jobb túlélésével – folyamatosan növekvő számú népességet érint (12), s ez az egyéni tragédiákon túlmenően tartós és gyakori kórházi felvételt, munkaképesség csökkenést, speciális ellátási igényeket is jelent, aminek a társadalomra gyakorolt anyagi megterhelése sem csekély (26). Ma hazánkban mintegy 100.000 embernek van vagy volt legalább egy PF epizódja, ami azért nagy jelentőségű, mert a PF-nak a stroke-ot, szívelégtelenséget vagy egyéb tromboembóliát okozó hatása ún. néma PF-ben, illetve paroxizmosus jelentkezés esetén sem elhanyagolható (23). A háziorvosok munkájuk során bizonyosan találkozhatnak – és nem ritkán – fokozott stroke kockázatú vagy stroke-on átessett betegekkel. Az egyes AF epizódok gyakorisága és tartóssága, az ún. stroke-terhelés, az intrinszik stroke kockázat fontos eleme (13). A probléma népegészségügyi jelentősége tehát nagy, mint arra a közelmúltban meg-

jelent több, hasonló témakörben közölt közleményünkben magunk is igyekeztünk felhívni a figyelmet (21, 22).

PF az esetek zömében koszorúér-megbetegedés talaján alakul ki, aminek alapján érthető, hogy miért jár szívelégtelenséggel – s amellet a lassú, turbulens áramlás miatt, különösen a véráram fő irányától többé-kevésbé elzárt fülcsében – miért vezet trombus képződéséhez. A hemodinamikai okok mellett a sztázis közvetlen endothelt károsító hatása is közrejátszik a szívbelhártya antitrombotikus képessége csökkenésében (14).

A PF-n kívül további kockázati tényezők is jelentősen növelik a stroke gyakoriságát, amelyek közül egyre több kerül felismerésre. Az elmúlt évtizedekben számos kísérlet történt a stroke kockázat minél pontosabb előrejelzésére, napjainkban ezek közül a legáltalánosabban használt az ún. CHADS₂-rendszer (Lip) továbbfejlesztett változata a CHA₂DS₂-VASc-score (17), amely a kongesztív (tágulós) szívelégtelenséget, a magas vérnyomást, az idős életkort (75 év felett), a cukorbetegséget, a korábbi agyi iszkémiás történést, valamint – újabb felismerésként – a női nemet és a 65-74 év közötti kort is beszámolja (1. táblázat). A minél pontosabb kockázatbecslés a helyes megelőzés kiválasztásában segít.

A kérdés lényege az, hogy ki az a beteg, melyik az a betegcsoport, ahol nem szükséges alvadásgátlók adása. Míg a legtöbb ma is



CHADS ₂ -KOCKÁZAT	PONT-SZÁM	CHA ₂ DS ₂ -VASc-KOCKÁZAT	PONT-SZÁM
Kongesztív szívelégtelenség	1	Kongesztív szívelégtelenség vagy BKEF<40%	1
Magas vérnyomás	1	Magas vérnyomás	1
Kor >75 év	1	Kor >75 év	2
Diabétesz	1	Diabétesz	1
Stroke vagy TIA	2	Stroke vagy TIA vagy tromboembólia	2
		Érbetegség	1
		Kor: 65-74 év között	1
		Női nem	1

C=KONGESZTÍV SZÍVELÉGTELENSÉG; H=HIPERTÓNIA; A=KOR (AGE); D=DIABÉTESZ; S=STROKE AZ ALSÓ INDEXBEN SZEREPLŐ 2-ES SZÁM AZ ADOTT KOCKÁZAT (KORÁBBI STROKE ÉS A 75 ÉV FELETTI KOR) KÉTSZERES SÚLYÁRA UTAL. TIA: TRANZITORIKUS ISZKÉMIÁS ATTACK

1. táblázat:
Az agyi embólia kockázatának becslése az ún. CHADS₂ és a továbbfejlesztett CHA₂DS₂-VASc pontrendszer alapján

érvényben levő (pl. 10, 20) irányelvben a 2 feletti score szám, vagyis a három részre tagolt kis, közepes és nagy kategória-csoportokból egyértelműen az utóbbiban volt „kötelező” az antikoagulálás, vagyis a kiindulási kérdés úgy hangzott: melyik AF-ban szenvedő beteget kell antikoagulálni, az újabb szemlélet megfordította a kérdést: ki az, akit AF ellenére sem szükséges antikoagulálni? A különbség nagy, csakúgy mint az antikoagulálásba bevont (újabb) betegek száma és a szemléletváltás jelentősége könnyen belátható, mert pl. az eredeti értelmezés alapján egy TIA-n vagy stroke-on átesett beteg (egyéb kockázati tényezők nélkül) „2-es” score értékével a közepes kategóriába kerülne, holott – a klinikai tapasztalatok alapján – a korábban lezajlott agyi iszkémiás történés önmagában is a legsúlyosabb stroke kockázati tényező (10, 18).

Az új pontrendszer a kockázati tényezők súlyozásával igyekszik kiküszöbölni az előzőek hibáit, ezért kapnak a nagy kockázatot jelentő tényezők (75 éves vagy annál nagyobb életkor, korábbi agyi iszkémiás történés) 2-2 pontot.

2. táblázat:
Az antitrombotikus kezelés vérzéses kockázatának becslése a HAS-BLED-pontrendszer alapján (24)

BETŰJEL	KOCKÁZATI TÉNYEZŐ	PONT
H	Hipertenzió	1
A	Kóros (Abnormal) vese- (1) vagy májműködés (1)	1 vagy 2
S	Stroke	1
B	Vérzés (Bleeding)	1
L	Labilis INR	1
E	Időskor (Elderly), >65 év	1
D	Gyógyszer (Drug) (1) vagy alkohol (1)	1 vagy 2
	Max. pontszám	9

VÉRZÉSI KOCKÁZAT: 0 PONT=1%/ÉV; 5 VAGY TÖBB PONT: 12,5%/ÉV

Gyakorló orvosként ne felejtjük azonban, hogy a pontrendszerek vagy kockázati besorolási rendszerek, mint pl. a Dávid-féle vénás tromboembólia kockázati kérdőív (8), amely elektronikus formában is elérhető (www.haemostasis.hu) lényege nem a pontok aprólékos számolgatásában (bár a tényeken alapuló orvoslás fontos részét képezheti), hanem mégis inkább abban van, hogy veszélyeztetett beteggel találkozáskor, döntésünkben lehetőleg valamennyi szempont helyet kapjon, s egyetlen beteg se maradjon ki, akinél a profilaxis indokolt lenne.

Fontos természetesen – mint minden antitrombotikus kezelésnél – a vérzés kockázat felismerése, becslése is. Erre manapság leginkább ajánlott a HAS-BLED (24) kockázati becslés (2. táblázat).

A kérdéskör bonyolultságát és döntési felelősségünket jól érzékelteti, hogy – mint kitűnik – bizonyos kockázati tényezők mindkét táblázatban helyet kaptak. Az időskor, a magas vérnyomás vagy a stroke bizony a hemosztázis mindkét irányban történő eltolódásában figyelembe veendő, és a helyes döntés mindig az adott egyénre szabott kell, hogy legyen. Ez pedig a beteg lehető legtöbb körülményének mélyreható ismeretét igényli, s erre igazán csak a családorvos lehet képes.

PF-ban – egyéb kockázati tényezők jelenléte esetén – a stroke megelőzésében számos tanulmány igazolta az antikoagulánsoknak az egyéb készítményekkel (pl. trombotocitaaggregáció-gátlók) szembeni nagyobb hatékonyságát (4). Néhány fontosabb tanulmány, a teljesség igénye nélkül: AFASAK (1989), a BAATAF (1990), a SPAF (1991), a CAFA (1991), a SPINAF (1992), az EAFT (1993) közel 2400 betegen 62%-os relatív és 3,1%-os abszolút kockázatcsökkentést igazolt K-vitamin antagonistákkal (VKA) (3, 14). Hart és munkatársai metaanalízise alapján a jól beállított VKA-terápia 64%-kal csökkentette a stroke kockázatát, és az egy év alatt egy stroke megelőzéséhez szükséges betegek száma (NNT) csak 37 volt az elsődleges, és csak 12 a másodlagos megelőzés során (11). Az ACTIVE-W-tanulmány az orális antikoaguláns kezelés hatásosabb és biztonságosabb voltát igazolta a kettős trombotocitaaggregáció-gátlással (aszpirin+clopidogrel) szemben is (1).

A VKA biztonságos alkalmazása pontos, esetenként akár naponta eltérő adagú gyógyszerbevitelt és rendszeres laboratóriumi követést igényel. Különösen fontos új készítmények



ELŐNY	HÁTRÁNY
Azonnali hatás (nem szükséges parenterális „bridging”)	Vesével választódnak ki, dóziscsökkentés, kumuláció veszélye
Étkezés nem befolyásolja, kevés gyógyszerkölcsonhatás, fix adag, laborkontrollok nélkül	Kevés mérési lehetőség a gyógyszer-szint meghatározására (hatástalanság vagy compliance-hiány terápiai sikertelenségéért?) Laborteszteket befolyásolhatják
Kényelmes a hosszú távú alkalmazása, pl. pitvari fibrillációban	Éppen a kényelem, illetve kontroll hiánya miatt pl. VTE másodlagos megelőzésében fennáll a fölöslegesen hosszú ideig tartó szedés veszélye
Költséghatékonyabb lehet, mint a VKA (nincs laborköltség, kevesebb mellékhatás/hospitalizáció)	Drágább, mint a VKA Rövid felezési idő miatt egy-egy adag kimaradása-kor hamar védtelenné válik a beteg Nincs specifikus antidotumuk

3. táblázat:
Az új orális IIa és Xa-gátló antikoagulánsok előnyei és hátrányai

bevezetésekor vagy régiék elhagyásakor, újra cserélésekor a soron kívüli ellenőrzés, a „beállt” INR-nél megszokott, általában 4-6 hetente történő kontrollhoz képest. Jelentős befolyást gyakorolhatnak a terápia biztonságára a többnyire a kezelőorvos tudta nélkül kezdett étrendi kúrák, vitaminok, táplálék-kiegészítők és ki tudná felsorolni még miféle „természetgyógyászati” készítmények hektikus szedése (20). Mindenesetre a veszélyek kellő tudatosítása mellett megnyugtató az Egyesült Királyság állami egészségügyében végzett felmérés, amely 1992-2002 között követte a warfarin kezelésben részesülő betegek sorsát, és amelynek adatai szerint az iszkémiás stroke előfordulásának szignifikáns csökkenése úgy következett be az antikoaguláns egyre szélesebb körben történő alkalmazásakor, hogy nem nőtt a vérzéses stroke gyakorisága (15). Nem járható út a biztonság növelésére az INR 2 alá csökkentése – egy idősekben végzett vizsgálat alapján – mivel a stroke kivédésében az alulkezelés úgy volt kevésbé eredményes, hogy nem csökkent a vérzéses szövődmények száma (16).

Az utóbbi években jelentek meg a VKA kihívóiként, a több faktor gátlása (vagyis az ún. K-vitamin függő II, VII, IX, X) helyett egyegy, a véralvadási kaszkádban kulcsszerepet játszó faktor ellen sepcifikusan ható, új, orális antikoagulánsok. Ezek az aktivált protrombin (vagyis a trombin) gátló dabigatran, illetve az aktivált X-es faktort (Xa) gátló rivaroxaban, apixaban és edoxaban. A készítmények sok tekintetben kényelmesebbek, biztonságosabbak mint a hagyományos VKA-k. Előnyeik mellett azonban figyelemre méltó

kérdések is felmerültek a ma már több mint kétszáz ezer beteg kapcsán, amelyek mindenképpen megoldást igényelnek. Az új, orális antikoagulánsok előnyeit és hátrányait a 3. táblázatban Bauer áttekintése alapján (2) foglaltuk össze.

A háziorvosok feladatai az új orális antikoagulánsok elterjedésével minden bizonnyal növekedni fognak, hiszen eseménymentes időszakban a kontrollálási, gondozási lehetőségre szinte kizárólagosan a családorvosi rendelőben történő megjelenés marad.

Az eddigi – randomizált, kettős vak, multicentrikus, nagy betegszámot magukban foglaló – tanulmányok eredményei biztatóak. A trombin-gátló dabigatrannak a warfarinnal történő összehasonlítását a RE-LY-tanulmány végezte (5, 27). Ennek során több mint 18.000 betegen nyert adatok alapján napi 2×110 mg dabigatran a warfarinhoz hasonló mértékben (non-inferiority) csökkentette a stroke-ot és a szisztémás embolizációt (1,54%/év dabigatran, 1,71%/év warfarin), míg nagyobb vérzés ritkábban fordult elő. A magasabb dózis (2×150 mg) erőteljesebben (1,11%/év) előzte meg a trombotikus történéseket (superiority), míg a vérzéses szövődmények aránya hasonló maradt a warfarin csoportban észleltéhez. Az eredmények akkor is megmaradtak, ha a warfarin csoportban csak azt az időszakot vették figyelembe, amikor az ebben az ágban levő betegek INR-je a terápiai tartományban volt. A Xa-gátlók közül a rivaroxaban non-inferioritását a stroke megelőzésében a warfarinnal szemben PF-betegekben a ROCKET-AF-tanulmány igazolta. A mintegy 14.000 beteget bevonó vizsgálatban napi 1×20 mg vagy közepes veseelégtelenség esetén 1×15 mg gyógyszer hatását vetették össze warfarinnal. A rivaroxaban szignifikánsan jobbnak bizonyult („on-treatment superiority”) a warfarinnal szemben a 40 hónapos kezelési időszakban (1,71% vs 2,16%), a stroke és egyéb tromboembólia megelőzésében, a szigorúbb „intention-to-treat” analízis (amely pl. nem veszi figyelembe a tanulmányból kiesett betegeket és az általuk okozott randomizálási torzításokat) szerint pedig azonos hatékonyságú volt, mint a warfarin (29).

A japán edoxaban vizsgálata (ENGAGE AF-TIMI 48), több mint 20.000 betegen napi 1×30 mg, illetve 1×60 mg dózis hatását vizsgálja (napi kétszer adva a vérzések aránya több volt), ugyancsak a warfarinnal szemben. A szintén non-inferioritást tanulmány időtartamát két évre tervezik (25, 28).

Az apixaban non-inferiority vizsgálata az ARISTOTLE-tanulmány keretében, közel húszezer betegen, negyven országban zajlik (19).

Ugyancsak az apixaban hatékonyságát vizsgálja a stroke megelőzésben az AVERROES-tanulmány, az előbbiekkal szemben azonban azokat a betegeket vonták be, akik warfarin kezelésre nem bizonyultak alkalmasnak, így a kontroll csoportnak az aszpirint alkalmazzák. A közel 6000 betegen, 36 országban folyó vizsgálat eddigi eredményei alapján 1000 beteg kezelésekor 18 stroke, 10 halál és 31 kardiovaszkuláris esemény előzhető meg 2 nagyobb vérzés árán (6). A továbbiakat nyilvánvalóan elsősorban a vérzéses szövődmények száma szabja meg, hiszen ezen betegcsoport alkalmatlannak bizonyult a hagyományos anti-koaguláns kezelésre.

A ma leginkább elfogadott ajánlások alapján antikoaguláns kezelés indokolt a CHADS₂-VASc táblázat alapján, ha a beteg pontjainak száma >1, s az esetek zömében ugyanez a helyzet 1 pontnál is. Az Európai Kardiológiai Társaság (ESC) irányelve még a régebbi, CHADS₂ score rendszert használva kidolgo-

zott algoritmus alapján a határvonal a 2 pont. Ha ezt vagy ennél többet „gyűjt be” a beteg, egyértelmű az antikoagulálás szükségessége. Ha ennél kevesebbet, akkor mérlegelni kell a kort (75 év vagy afelett), van-e kettő vagy több egyéb kockázati tényező. Ezek fennálltakor megint csak antikoaguláns adása szükséges. A mérlegelés lehetőség, ti. antikoaguláns vagy antitrombocita profilaxist a 75 évnél fiatalabb, egy kockázat plusz tényezővel élő betegek esetén hagyja meg, míg, ha a PF-n kívül egyáltalán nem deríthető ki más kockázat, vagy nem szükséges a kezelés vagy elegendő az aszpirin adása (10).

A kérdéskör tehát koránt sincs lezárva, és várható, hogy a kockázati besorolások a közeljövőben további szempontokkal bővülnek, mint például az alvadás fokozott aktivitását, protrombotikus irányba történő eltolódását jelző biomarkerek (D-dimer, von Willebrand-faktor, C-reaktív protein) beépítése a pontrendszerbe, a tanulmányok kissé „steril” betegpopulációi helyett a való életből vett betegeken nyert adatok elemzése (18), új, ma még nem ismert kockázati tényezők felfedezése, az új orális antikoagulánsok várható térhódítása stb.

IRODALOM

- Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903–1912.
- Bauer KA. Recent progress in anticoagulant therapy: oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa. *J Thromb Haemost* 2011; 9 (51): 12–9.
- Boda Z. Krónikus pitvarfibrilláció, antikoaguláns terápia, rizikófaktorok. *Metabolizmus* 2010; 8: 252–253.
- Cairns JA, Connolly S, McMurry S, et al. CCS Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: prevention of stroke and systemic thromboembolism in atrial fibrillation and flutter. *Can J Cardiol* 2011; 27: 74–90.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151.
- Connolly SJ, Eikelboom J, Campbell J, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806–817.
- Csiba L. Quo vadis stroke? Farmakológiai és nem-gyógyszeres rekonziliációs stratégiák akut ischaemiás stroke-ban. *MOTESZ Magazin* 2010; 18: 20–33.
- Dávid M, Losonczy H, Udvardy M, et al. Vénás thromboembolia-kockázati kérdőív kórházban kezelt sebészeti és nem sebészeti betegek részére. „A thromboemboliák kockázatának csökkentése és kezelése” című, 4. magyar antithrombotikus irányelvben. *Orv Hetil* 2010; 151: 1365–74.
- Doufekias E, Segal AZ, Kizer JR. Cardiogenic and aortogenic brain embolism. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1049–59.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2369–2429.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857–867.
- Heeringa J, van der Kuip DA, Hoffman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006; 27: 949–953.
- Hoffmann E, Sulke N, Edvardsson N, et al. Atrial Fibrillation Therapy Trial Investigators. New insights into the initiation of atrial fibrillation: a detailed intraindividual and interindividual analysis of the spontaneous onset of atrial fibrillation using ne diagnostic pacemakers features. *Circulation* 2006; 113: 1933–1941.
- Konstantinides S. Antithrombotische Therapie bei Vorhofflimmern. *Thromboembolie im Fokus*. Springer 2008; 2 (8): 4–7.
- Lakshminarayan K, Solid CA, Collins AJ, et al. Atrial fibrillation and stroke in the general medicare population: a 10-year perspective (1992 to 2002). *Stroke* 2006; 37: 1969–1974.
- Lane DA, Lip GYH. Anticoagulation intensity for elderly atrial fibrillation patients: should we use a conventional INR target (2.0 to 3.0) or a lower range? *Thromb Haemost* 2010; 103: 254–256.
- Lip GYH. Anticoagulation therapy and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation at „moderate risk” (CHADS₂ score=1): simplifying stroke risk assessment and thromboprophylaxis in real life clinical practice. *Thromb Haemost* 2010; 103: 683–685.
- Lip GYH. Stroke in atrial fibrillation: epidemiology and thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost* 2011; 9 (51): 344–351.
- Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, et al. Apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *Am Heart J* 2010; 159: 321–29.
- Pfliegler G. (ed) A thromboemboliák kockázatának csökkentése és kezelése. Az Egészségügyi Minisztérium Szakmai Irányelve, 2010.
- Pfliegler G. Antithrombotikus kezelés pitvari fibrillációban. *Harcban a vörös trombuszal*. *Medi Trib* 2011; 9: 11–12.
- Pfliegler G. Antithrombotikus kezelés pitvari fibrillációban. *Magyar Családorvosok Lapja* (press).
- Page RL, Wilkinson WE, Clair WK, et al. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 1994; 89: 224–227.
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest* DOI 10.1378/chest.1070134.
- Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective aNticoagulation with factor xA next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J* 2010; 160: 635–641.
- Stewart S, Murphy NF, Walker A, et al. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK Heart 2004; 90: 286–292.
- Szapáry L. Az orális antikoagulálás új lehetősége a kardiogén eredetű stroke preneióciójában. Fókuszban a RE-LY vizsgálat. *LAM* 2011; 21: 177–184.
- Weitz JI, Connolly SJ, Patel I, et al. Randomised, parallel-group, multicentre, multinational phase 2 study comparing edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2010; 104: 633–641.
- www.trialresultscenter.org/study7222-ROCKET-AFhtm