

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**Populációs vizsgálatok pitvarfibrillációban szenvedő
betegekben a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő
adatbázisa alapján**

Dr. Papp Tímea Bianka

Témavezető: Prof. Dr. Csanádi Zoltán



DEBRECENI EGYETEM

LAKI KÁLMÁN DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2024

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke.....	4
1 Bevezetés.....	6
1.1 A pitvarfibrilláció	6
1.1.1 A pitvarfibrilláció definíciója, epidemiológiája	6
1.1.2 Prognózist befolyásoló tényezők pitvarfibrillációban.....	6
1.1.3 Pitvarfibrilláció és stroke profilaxis	7
1.1.4 A pitvarfibrilláció és szívelégtelenség	7
1.1.5 Hazai adatok pitvarfibrillációra és szívelégtelenségre vonatkozóan.....	9
2 Célkitűzések	10
3 Betegek és módszerek	11
3.1 A pitvarfibrillációban szenvedő betegek antikoaguláns kezelésének vizsgálata.....	11
3.1.1 A különböző orális antikoaguláns kezelésben részesült betegek jellemzői	11
3.1.2 A különböző típusú orális antikoagulánsokkal kezelt betegek vizsgálata során alkalmazott statisztikai módszerek.....	15
3.2 Pitvarfibrillációban és szívelégtelenségben egyaránt szenvedő betegek vizsgálata..	16
3.2.1 A pitvarfibrillációban és szívelégtelenségben egyaránt szenvedő betegpopuláció jellemzői.....	16
3.2.2 A pitvarfibrilláció és a szívelégtelenség előfordulási gyakoriságának, a két kórkép megjelenésének időbeli kapcsolatának és a mortalitásnak a vizsgálata.....	16
3.2.3 A pitvarfibrilláció és a szívelégtelenség társulásának jellemzésére alkalmazott statisztikai módszerek	17
4 Eredmények.....	19
4.1 Az orális antikoagulánsokkal végzett vizsgálatok során nyert eredmények	19
4.1.1 Az orális antikoagulánsokkal kezelt betegek főbb klinikai jellemzői.....	19
4.1.2 36 hónapos túlélés a különböző típusú orális antikoagulánsok alkalmazása esetén.....	20
4.1.3 Eltérő mortalitás a terápia különböző fázisaiban	21

4.2	A pitvarfibrillációban és szívelégtelenségben egyaránt szenvedő betegekben nyert eredmények	22
4.2.1	Előfordulás, nem és kor szerinti eloszlás a különböző csoportokban	22
4.2.2	Túlélési vizsgálat.....	23
4.2.3	A pitvarfibrilláció és szívelégtelenség diagnózisa között eltelt idő vizsgálata ..	29
5	Megbeszélés	31
5.1	Nyitott kérdések a pitvarfibrillációban szenvedő betegek antikoaguláns kezelésének vizsgálatában	31
5.1.1	Eredményeink lehetséges hatása a klinikai gyakorlatra.....	34
5.1.2	Vizsgálatunk limitációi	34
5.2	A pitvarfibrillációban és szívelégtelenségben egyaránt szenvedő betegek vizsgálata által felvetett kérdések.....	35
5.2.1	Eredményeink lehetséges hatása a klinikai gyakorlatra	39
5.2.2	Vizsgálatunk korlátai.....	40
5.3	Új tudományos eredmények	41
6	Összefoglalás.....	42
7	Summary	44
8	Irodalomjegyzék.....	46
9	Saját közlemények jegyzéke	55
10	Tárgyszavak	57
11	Köszönetnyilvánítás	58
12	Kutatást támogató projektek.....	59
13	Függelék	60

Rövidítések jegyzéke

A evidencia szintű ESC ajánlás – több randomizált klinikai vizsgálatból vagy metaanalízisből származó adatok

ARNI – angiotenzin-receptor neprilizin-inhibitor (angiotensin receptor-neprilysin inhibitor)

ATC – anatómiai, gyógyászati és kémiai osztályozási rendszer (anatomical therapeutic chemical classification)

B evidencia szintű ESC ajánlás – egy randomizált klinikai vizsgálatból vagy nagy, nem randomizált vizsgálatokból származó adatok

BMI – testtömeg-index (body mass index)

BNO – Betegségek Nemzetközi Osztályozása

BNP – B-típusú natriuretikus peptid

C evidencia szintű ESC ajánlás – szakértői konszenzus és/vagy kis vizsgálatokból, retrospektív vizsgálatokból, regiszterekből származó adatok

CHA₂DS₂-VASc – C – congestive heart failure, pangásos szívelégtelenség, H – hypertension, hipertónia, A₂ – age, életkor, D – diabetes mellitus, S₂ – stroke, V – vascular disease, perifériás érbetegség, A – age, életkor, Sc – sex category, nemi kategória

CI – konfidencia intervallum (confidence interval)

COVID-19 – koronavírus-betegség 2019 (coronavirus disease 2019)

CT – komputertomográfia (computed tomography)

DM – diabetes mellitus

DOAC – direkt orális antikoaguláns (direct oral anticoagulant)

EF – ejekciós frakció

ESC – Európai Kardiológus Társaság (European Society of Cardiology)

HAS-BLED – H – hypertension, hipertónia, A – abnormal renal/liver function, máj-, és vesefunkció károsodása, S – stroke, B – bleeding, vérzés, L – labile INR, labilis INR értékek 1 pont, E – elderly, 65 év fölötti életkor, D – drug or alcohol abuse, vérzésre hajlamosító gyógyszerek, alkoholfogyasztás)

HFmrEF – szívelégtelenség közepes mértékben csökkent ejekciós frakcióval

HFpEF – szívelégtelenség megtartott ejekciós frakcióval

HFrEF – szívelégtelenség csökkent ejekciós frakcióval

HR – kockázati arány (hazard ratio)

I. osztályú ESC ajánlás – bizonyíték és/általános egyetértés van abban, hogy az adott kezelés vagy beavatkozás előnyös, hasznos, hatékony (javasolt vagy indikált)

II. osztályú ESC ajánlás – ellentmondásos bizonyítékok és/vagy eltérő vélemények az adott kezelés vagy beavatkozás hasznosságáról/hatékonyágáról

Ila osztályú ESC ajánlás – bizonyítékok/vélemények túlnyomórészt a hasznosság/hatásosság mellett szólnak (megfontolandó)

Ilb osztályú ESC ajánlás – hasznosság/hatásosság a bizonyítékok/ vélemények által kevésbé megalapozott (megfontolható)

III. osztályú ESC ajánlás – bizonyítékok vagy általános egyetértés arról, hogy az adott kezelés vagy beavatkozás nem hasznos/hatékony és néhány esetben ártalmas is lehet (nem javasolt)

INR – Nemzetközi Normalizált Arány (International Normalized Ratio)

KVA – K vitamin antagonist

MRI – Mágnesesrezonancia-képzés (Magnetic Resonance Imaging)

NEAK – Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő

NSAid – nem szteroid gyulladáscsökkentő (non-steroidal antiinflammatory drug)

N/A – nincs adat

OAK – orális antikoaguláns

OENO – Orvosi Eljárások Nemzetközi Osztályozása

PF – pitvarfibrilláció

RCT – randomizált kontrollált vizsgálat (randomized controlled trial)

RR – relatív rizikó

RRR – relatív kockázatesökkenés (relative risk reduction)

SD – standard deviáció

SGLT2-gátló – nátrium-glükóz kotranszporter-2-gátló (sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor)

SzE – szívelégtelenség

TIA – tranziens ischaemiás attack

TTR – terápiás tartományban eltöltött idő (time in therapeutic range)

1 Bevezetés

1.1 A pitvarfibrilláció

1.1.1 A pitvarfibrilláció definíciója, epidemiológiája

A pitvarfibrilláció (PF) a klinikumban leggyakrabban előforduló tartós ritmuszavar, melyet a szupraventrikuláris eredet, nem koordinált pitvari aktiváció és következményes inefektív bal pitvari kontrakció jellemez (1). Prevalenciáját nemzetközi felmérések alapján 3%-ra becsülik az átlagpopulációban (2,3) és 2,37-2,67% közöttire a magyar populációban (4). A PF incidenciája és prevalenciája folyamatosan növekvő tendenciát mutat (5,6). Becslések szerint a PF-val kezelt betegek száma a következő 3 évtizedben megduplázódhat az idősödő társadalom, valamint a hatékonyabb diagnosztikai és terápiás módszereknek köszönhetően (7,8). A PF a társbetegségek, a magasabb mortalitási arány, valamint a növekvő esetszám miatt egyre nagyobb terhet ró az egészségügyi ellátórendszerre (9).

1.1.2 Prognózist befolyásoló tényezők pitvarfibrillációban

A pitvarfibrilláció egyik gyakori és egyben legveszélyesebb szövődménye a tromboembólia, azon belül az ischaemias stroke kialakulása, mely miatt az antikoaguláns kezelés a PF-ban szenvedő betegek terápiájában elsődleges szerepet tölt be (10). PF jelenlétében 1,5-2-szer magasabb összmortalitással és 2,4-szer nagyobb stroke kockázattal számolhatunk (11). A betegek stroke rizikójának becslésénél az egyéb, stroke rizikót fokozó társbetegségek jelenléte is mérlegelendő. Erre szolgál a CHA₂DS₂-VA pontrendszer (C – szívelégtelenség 1 pont, H – hipertónia 1 pont, A₂ – 75 év fölötti életkor 2 pont, D – diabetes mellitus 1 pont, S₂ – korábbi stroke, TIA 2 pont, V – perifériás érbetegség 1 pont, A – 65-74 év közötti életkor 1 pont), melynek alkalmazása iránymutató az antikoaguláns kezelés bevezetésének szükségességét illetően. A legutolsó, 2024-es ESC ajánlás alapján az 1-es CHA₂DS₂-VA pontszám az emelkedett tromboembóliás rizikó indikátora, az antikoaguláns kezelés elindítása ebben az esetben mérlegelendő nemtől függetlenül (IIa osztályú, C evidencia szintű ajánlás), 2-es vagy afölötti pontszám esetén az antikoaguláns kezelés megkezdése javasolt (I. osztályú, A evidencia szintű ajánlás) (1). A betegek vérzéses rizikója szintén mérlegelendő az antikoaguláns terápia bevezetésénél. Becslésére a nagy metaanalízisek eredménye alapján a HAS-BLED pontrendszer (H – hipertónia 1 pont, A – máj-, és vesefunkció károsodása 1-1 pont, S – stroke 1 pont, B – vérzés a kórelőzményben 1 pont, L – labilis INR értékek 1 pont, E – 65 év fölötti életkor 1 pont, D – vérzésre hajlamosító gyógyszerek,

alkoholfogyasztás 1-1 pont) alkalmazása javasolt (12). A 3-as pontszámot meghaladó érték esetén magas vérzéses rizikóval számolhatunk. A terápia megválasztásánál a vérzéses és tromboembóliás rizikót egyaránt mérlegelni kell.

A PF-ban szenvedő betegek prognózisát nagymértékben meghatározza a szívelégtelenség (SzE) jelenléte, mely tromboembóliás rizikófaktorként tekintendő PF esetén és a CHA₂DS₂-VA pontrendszer részét képezi.

1.1.3 Pitvarfibrilláció és stroke profilaxis

A K vitamin antagonisták (KVA-k) alkalmazása PF-ban szenvedő betegek antikoaguláns kezelésére széles körben elterjedt, azonban a KVA-k esetén számos nehézséggel kell számolnunk, mint a gyakori INR monitorozás és dózis módosítás, illetve a különböző gyógyszer-, és ételinterakciók, melyek mind befolyásolják a terápia hatékonyságát (13). Azoulay és mtsai beszámoltak a KVA-k indítását követő protrombotikus jelenségről is a terápia korai fázisában, egyrészt a terápiás INR eléréséig eltelt hosszú időtartam, másrészt a C protein rövid féleletideje miatti gyors elhasználódása és ezáltal a tromboembóliás rizikó fokozódása miatt (14). Az utóbbi évtizedben bevezetett direkt orális antikoagulánsok (DOAC) megreformálták a PF-ban szenvedő betegek antikoaguláns kezelését. A 4 nagy randomizált kontrollált vizsgálat alapján a DOAC-ok biztonságosabbnak és hatékonyabbnak bizonyultak a KVA terápiával szemben (15–18). Számos metaanalízis, illetve a mindennapi klinikai gyakorlatot tükröző vizsgálat született a DOAC-ok KVA-kal szembeni előnyét igazolva (19,20). Havi rendszerességgel történő INR monitorozás a DOAC-ok esetén nem szükséges, elegendő a fél évente, évente történő kreatinin-clearance ellenőrzés, hiszen adagolásuk a betegek testsúlyához, életkorához és kreatinin-clearance értékéhez kötött, nem utolsó sorban kevesebb a gyógyszer-, és ételinterakció (21). Az érvényben lévő európai irányelvek alapján a KVA kezeléssel szemben a DOAC-ok az elsődlegesen választandó szerek nonvalvuláris eredetű pitvarfibrillációban stroke profilaxis céljából (1).

1.1.4 A pitvarfibrilláció és szívelégtelenség

A pitvarfibrilláció és a szívelégtelenség két nagy „kardiovaszkuláris járványnak” tekinthető, mely gyakran társul. A SzE csökkent kamrai pumpafunkcióval és/vagy elégtelen kamrai telődéssel jellemezhető klinikai szindróma, melynek hátterében a szív strukturális és/vagy funkcionális eltérése áll. Vezető tünetei és a panaszok közé sorolhatóak a pulmonális és splanchnikus területi pangás, a perifériás ödéma, a megemelkedett nyomás a jugularis

vénákban, a dyspnoe, a csökkent terhelhetőség, illetve a fáradékonyság jelenléte (22). A Sze prevalenciáját 1-2%-ra becsülik a felnőtt populációban és bár incidenciája a fejlett országokban csökkenő tendenciát mutat, a születéskor várható élettartam növekedése és a magasabb átlagéletkor miatt összességében a prevalenciája növekszik, 5/1000 fő/évre becsülhető a felnőttek körében Európában (22,23). Annak ellenére, hogy az 1970-es évekhez viszonyítva a 2000-es évek elejére a Sze betegek 5 éves túlélési aránya megduplázódott (29,1%-ról 59,7%-ra nőtt) elsősorban a jelentős fejlődést mutató diagnosztikus és terápiás eszközöknek köszönhetően (24), továbbra is magas mortalitású kórképpel állunk szemben, amelynek egészségügyi költségei jelentősek és további növekedést mutatnak, ahogy arra Cook és mtsai is rámutatnak (25).

A két kórkép gyakori társulását ugyanazon beteg esetén magyarázzák a patomechanizmus közös elemei és a mindkettő esetében gyakori társbetegségek (diabetes mellitus, hipertónia, dyslipidaemia, ischaemias szívbetegség). A PF szívelégtelenség kialakulásához vezet elsősorban az emelkedett kamrai frekvencia, az irregularitás és a pitvari systole hiánya miatt. A tartós tachycardia bal kamra funkció csökkenéshez, bal kamrai dilatációhoz, tachycardia indukálta bal kamra elégtelenséghez vezet. A magasabb kamrai frekvencia a myofilamentumok kalcium iránti érzékenységét átmenetileg fokozza, majd downreguláció figyelhető meg további bal kamrai kontraktilitás csökkenéssel és sejt apoptózissal. Az emelkedett kamrai frekvencia miatti rövidebb R-R intervallum, csökkent bal kamrai relaxációs idő és emelkedett bal kamrai nyomás további negatív hemodinamikai következményekkel jár. A pitvari systole a perctérfogat körülbelül 20%-t teszi ki, melynek hiánya a diasztolés diszfunkciót és a szívelégtelenség tüneteit fokozza. Mindezek ellenére ez az állapot a korai fázisban reverzibilis lehet. Szívelégtelenség jelenléte esetén PF alakulhat ki a pitvari tágulat, majd fibrosis, illetve a neurohormonális változások következtében. Bal kamrai elégtelenség esetén a bal kamrai, majd a bal pitvari nyomás emelkedik, bal pitvari dilatációhoz vezetve, mely a PF kialakulásának előfordulását növeli. A strukturális elváltozásokon felül negatív neurohormonális hatásokkal is számolnunk kell. A bal kamrai dilatáció következtében a B-típusú natriuretikus peptid (BNP) szintje megemelkedik, az alacsony perctérfogat következtében csökkent veseperfúzió miatt pedig kompenzatorikus renin-angiotenzin-aldoszteron hormon és szimpatikus idegrendszeri aktiváció alakul ki, proinflammatorikus citokinek felszabadulásával és vízretencióval (26,27).

A PF és SzE együttes fennállása magasabb mortalitási rizikóval társul a SzE minden súlyossági formájában, így a HFpEF (SzE megtartott ejekciós frakcióval [EF]), HFmrEF (SzE közepes mértékben csökkent EF-val) és HFrEF (SzE csökkent EF-val) betegcsoportokban egyaránt (28,29). Hasonló eredmények születtek a Mamas, illetve Wasywich és mtsai által készített metaanalízisekben (30,31). Néhány vizsgálat alapján felvetődött, hogy a PF és SzE jelentkezésének sorrendje befolyással lehet a kimenetelre. A DIAMOND vizsgálatban Pedersen és mtsai magasabb halálozási arányról számoltak be azon betegek esetén, akiknek a SzE progressziója alatt jelentkezett újkeletű pitvarfibrillációjuk, szemben azokkal, akiknek kezdettől fennállt a ritmuszavaruk (32). Ziff és mtsai az ACALM regiszter vizsgálatban az előzőeket megerősítették (33). A PARADIGM-HF és ATMOSPHERE vizsgálatok alcsoport analízisei alapján különösen a paroxysmalis PF növelte SzE-ben szenvedő betegekben a mortalitást a perzisztens és permanens formákkal szemben (34). A CHARM regiszterben a SzE-ben szenvedő betegek utánkövetése során kialakult PF szintén rosszabb prognózisú volt (35). Az előző felvetéseket azonban a COMET és PRIME II vizsgálatok megcáfolták (36,37). Egy a közelmúltban publikált, több mint 49 ezer beteg adatait tartalmazó dán adatbázis vizsgálat eredményei alapján szignifikánsan jobb túlélést mutatott az a betegcsoport, amelyikben PF talaján alakult ki a SzE, mint fordítva (38).

1.1.5 Hazai adatok pitvarfibrillációra és szívelégtelenségre vonatkozóan

Mind a pitvarfibrilláció, mind a szívelégtelenség nagy betegpopulációt érintő, gyakori és magas morbiditású/mortalitású kórkép, ahol a „big data” elemzés a betegség kezelésének országos gyakorlatára, illetve a betegség lefolyásának jellegzetességére vonatkozóan fontos adatokat szolgáltat. A hazai szakirodalomban kevés vizsgálat érhető el ezen két kórkép kapcsolatáról. A közelmúltban Tomcsányi és mtsai a NEAK adatbázis alapján a pitvarfibrillációban szenvedő betegek számát a teljes magyar lakosságban közel 300 ezerben határozta meg (4). Simonyi és mtsai szintén a hazai biztosító adatbázisa alapján a magyar betegek perzisztenciáját vizsgálta különböző orális antikoagulánsokra vonatkozóan (39,40). A szívelégtelenségre vonatkozóan a magyar szívelégtelenség regiszter alapján jelent meg közlés, a regiszter azonban nem reprezentatív, néhány hazai központ klinikai adatgyűjtésén alapul (41).

2 Célkitűzések

Munkánk célja reprezentatív hazai adatok gyűjtése volt a pitvarfibrillációra és a szívelégtelenségre vonatkozóan az alábbi két területre fókuszálva:

1. A pitvarfibrilláció hazai orális antikoaguláns gyakorlatának felmérése, illetve a különböző terápiák mortalitásra gyakorolt hatásának vizsgálata, különös tekintettel a terápia korai fázisára.
2. A pitvarfibrilláció és a szívelégtelenség együttes megjelenése esetén annak vizsgálata, hogy a két kórkép milyen sorrendben jelenik meg, mennyi idő elteltével követik egymást és a megjelenési sorrend milyen összefüggést mutat a hosszútávú halálozással.

3 Betegek és módszerek

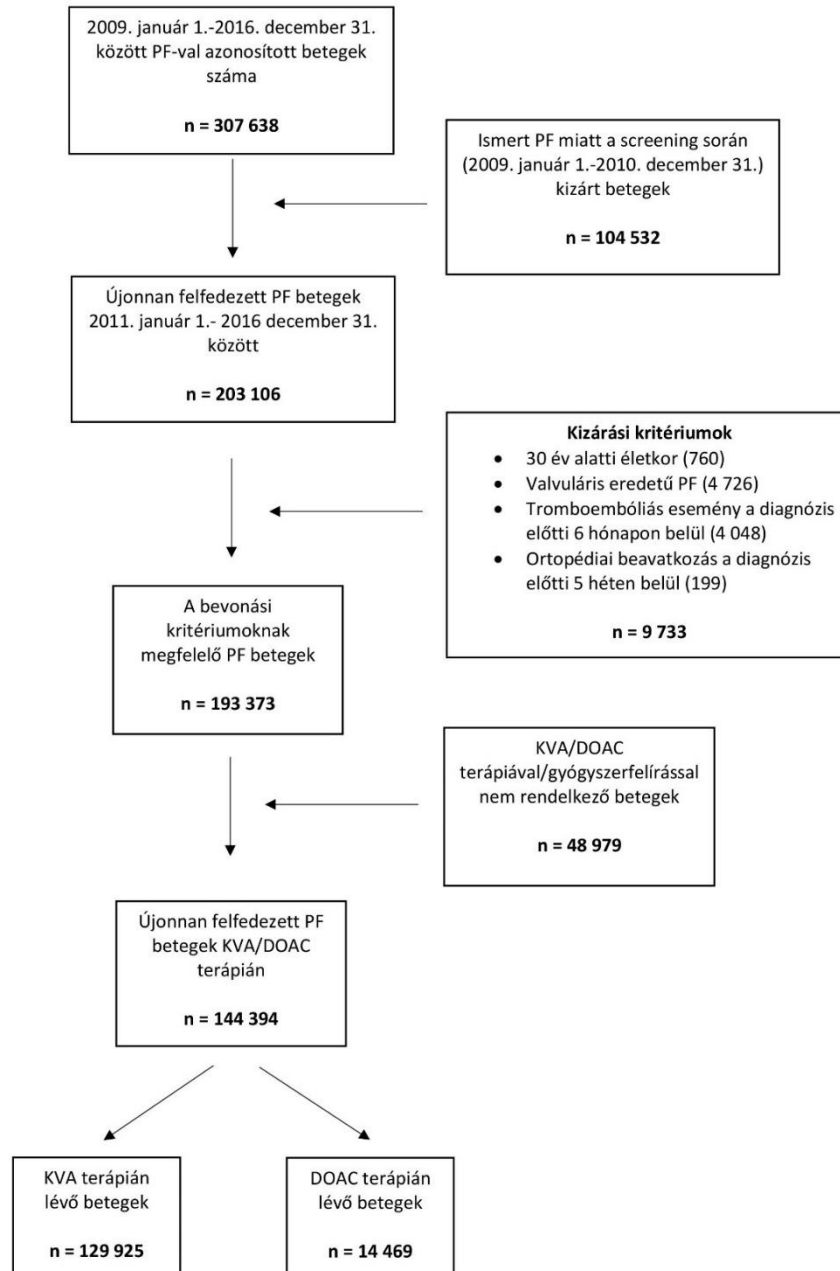
3.1 A pitvarfibrillációban szenvedő betegek antikoaguláns kezelésének vizsgálata

3.1.1 A különböző orális antikoaguláns kezelésben részesült betegek jellemzői

A NEAK anonim adatait felhasználva országos, retrospektív adatbázis vizsgálatot végeztünk. Az adatbázisból fekvőbeteg és ambuláns megjelenésre, valamint a gyógyszerfelírásra vonatkozó adatokat egyaránt kinyerhettünk. A vizsgálatunkba illő betegeket a betegségek nemzetközi osztályozására szolgáló kódrendszer (BNO) 10. revíziójának segítségével tudtuk kiválasztani. 2011. január elseje és 2016. december 31. között olyan betegeket kerestünk, akik esetén a pitvarfibrilláció, tehát az I48-as BNO-kód rögzítésre került. Újonnan felfedezett pitvarfibrillációs eseteket szerettünk volna beazonosítani, így a vizsgálati periódust (2011-2016) megelőzően egy 2 éves szűrést alkalmaztunk. Azon betegeket, akiknek már 2009. január 1.-2010. december 31. között is fennállt a ritmuszavaruk, kizártuk a vizsgálatból. Olyan betegeket vontunk be, akiknek az első I48-as BNO-kód időpontjához viszonyítva 30 napon túl és 365 napon belül legalább még egy alkalommal szerepelt megjelenéseik között a pitvarfibrilláció fődiagnózisként és számukra KVA vagy DOAC került felírásra. Magyarországon a vizsgálati időszakban elérhető direkt orális antikoagulánsok a dabigatran, rivaroxaban és apixaban voltak. Azokat a betegeket is bevontuk vizsgálatunkba, akik egyszeri I48-as BNO-kóddal rendelkeztek, számukra KVA vagy DOAC került felírásra, de az első megjelenés időpontjától számított 60 napon belül elhaláloztak. A bevonást és utánkövetés kezdetének időpontját az első I48-as BNO-kód ideje határozta meg. Kizárásra kerültek a valvuláris eredetre visszavezethető pitvarfibrillációban szenvedő betegek (mechanikus műbillentyű, mitrális stenosis jelenléte), a 30 év alattiak, illetve az első BNO-kód megjelenésétől számított 14 napon belül elhunyt betegek (**1. ábra**). A mechanikus műbillentyűvel rendelkező betegeket az 53521-es, 53522-es, 53523-as, illetve az 53524-es fekvőbeteg OENO-kódok segítségével zártuk ki. A mitrális stenosis kizárására az I05-ös és I3420-as BNO-kódokat használtuk. A halál időpontjaira vonatkozó adatok a NEAK adatbázisából nyertük.

A stroke jelenlétét, mint pitvarfibrillációt megelőző adverz eseményt az I61-es, I6290-es, I63-as, I64-es és I74-es BNO-kódok jelenlétével szűrtük. Szintén 2 alkalommal kellett lennie a BNO-kódnak fekvő-, vagy járóbeteg ellátás keretein belül, fő-, vagy mellékdagnózisként. A tromboembóliás kockázat meghatározására, a vizsgálati periódusban

érvényben lévő európai ajánlásoknak megfelelően, a CHA₂DS₂-VASc pontérték számításához szükséges elemeket használtuk (1. táblázat). Az INR értékekre vonatkozó adatok a NEAK adatbázisában nem kerülnek rögzítésre, így a HAS-BLED érték pontos meghatározására nem volt lehetőség, emiatt a továbbiakban a HAS-BLED pontrendszer többi elemét „vérzéses rizikó” gyűjtőnév alatt említjük (2. táblázat).



1. ábra A pitvarfibrillációban szenvedő betegek antikoaguláns kezelésének vizsgálatába történő bevonás folyamatábrája

PF – pitvarfibrilláció, KVA – K vitamin antagonistá, DOAC – direkt orális antikoaguláns, n – esetszám

CHA₂DS₂-VASc pontérték				
		BNO/ATC/OENO-kódok	Megjegyzések	Pontszám
C	<i>Congestiv (pangásos) szívelégtelenség</i>	BNO: I50, I42, I110, J81	A felsorolt BNO-kódok közül bármelyik 2 alkalommal megjelent	1
H	<i>Hipertónia</i>	BNO: I10; Antihipertenzív gyógyszerek ATC: C02A, C02B, C02C, C02L, C03A, C03B, C03D, C03E, C03X, C07B, C07C, C07D, C08G, C02DA, C09BA, C09DA, C02DB, C02DD, C02DG, C07A, C07B, C07C, C07D, C07F, C08, C09BB, C09DB, C09AA, C09BA, C09BB, C09CA, C09DA, C09DB, C09XA02, C09XA52	I10-es BNO kód és a felsorolt antihipertenzív gyógyszer-csoportok közül legalább 1 felírásra került, amely 30-365 napon belül legalább 1 alkalommal megismétlődött	1
A	<i>Age (életkor)</i>		65-74 év ≥75 év	1 2
D	<i>Diabetes Mellitus</i>	BNO: E10, E11 or E14; ATC: A10	A felsorolt BNO-kódok közül bármelyik 2 alkalommal megjelent vagy antidiabetikum került felírásra legalább 2 alkalommal	1
S	<i>Stroke/TIA/korábbi tromboembóliás esemény</i>	BNO: I61, I6290, I63, I64, I74; CT/MRI OENO: 34410, 34411, 34412, 34490, 34914; 34915, I6310, I6340, I7400, I7410, I7420, I7430, I7440, I7450, I7480, I7490	A felsorolt BNO-, és OENO-kódok közül bármelyik 2 alkalommal megjelent	2
VA	<i>Vascularis betegség (perifériás érbetegség, myocardialis infarktus)</i>	BNO: I21, I22, I700, I701, I702, I703, I704, I705, I706, I707, I708, I709, I2500, I2510, I7039, I2300, I2310, I2320, I2330, I2340, I2350, I2360, I2370, I2380, I2390, I701, I702, I703, I704, I705, I706, I707, I708, I709, I7039, I2100, I2110, I2120, I2130, I2140, I2190, I2200, I2210, I2280, I2290, I2300, I2310, I2320, I2330, I2340, I2350, I2360, I2370, I2380, I2390	A felsorolt BNO-kódok közül bármelyik 2 alkalommal megjelent	1
Sc	<i>Sex category (nem)</i>		Férfi Nő	0 1

1. táblázat A tromboembóliás rizikó meghatározási módja

BNO – Betegségek Nemzetközi Osztályozása, ATC – anatómiai, gyógyászati és kémiai osztályozási rendszer, OENO – Orvosi Eljárások Nemzetközi Osztályozása, TIA – tranziens ischaemias attack, CT – komputertomográfia, MRI – mágnesesrezonancia-képzéskészítés

Vérzéses rizikófaktorok			
	BNO/ATC/OENO-kódok	Megjegyzések	Pontszám
<i>Hipertónia</i>	BNO: I10; Antihipertenzív gyógyszerek ATC: C02A, C02B, C02C, C02L, C03A, C03B, C03D, C03E, C03X, C07B, C07C, C07D, C08G, C02DA, C09BA, C09DA, C02DB, C02DD, C02DG, C07A, C07B, C07C, C07D, C07F, C08, C09BB, C09DB, C09AA, C09BA, C09BB, C09CA, C09DA, C09DB, C09XA02, C09XA52	I10-es BNO kód és a felsorolt antihipertenzív gyógyszer-csoportok közül legalább 1 felírásra került, amely 30-365 napon belül legalább 1 alkalommal megismétlődött	1
<i>Abnormális vese-, és májfunkció</i>	BNO: B15, B16, B17, B18, B19, C22, K70, K71, K72, K73, K74, K75, K76, K77, Z944, I982, D684C, Q618A	A felsoroltak közül legalább 1, krónikus májbetegségre, májcirrózisra vagy hepatitisre utaló BNO-kód jelenléte	1
	BNO: N02, N03, N04, N05, N06, N07, N08, N11, N12, N14, N18, N19, N26, N158, N159, N160, N162, N163, N164, N168, Q612, Q613, Q615, Q619, E102, E112, E132, E142, I120, M300, M313, M319, M321B	A felsoroltak közül legalább 1, glomerulonephritisre, krónikus tubulo-interstitialis nephritisre, diabeteses vagy hipertenzív nephropathiara utaló BNO-kód jelenléte	
<i>Stroke a kórelőzményben</i>	BNO: I61, I6290, I63, I64, I74; CT/MRI OENO: 34410, 34411, 34412, 34490, 34914 and 34915, I6310, I6340, I7400, I7410, I7420, I7430, I7440, I7450, I7480, I7490	A felsorolt BNO-, és ONEO-kódok közül bármelyik 2 alkalommal megjelent	1
<i>Bleeding (vérzés/vérzésre hajlamosító tényező) a kórelőzményben</i>	BNO: D62, I60, I61, I62, R31, R04, D500, H313, H356, H431, H450, I312, I850, K250, K252, K254, K256, K260, K262, K264, K266, K270, K272, K274, K276, K280, K282, K284, K286, K625, K661, K920, K921, K922, S064, S065, S066, J942, K228F, K298A, K638B, K638C, K838F, K868G, I864A, H052A, S368D, G951A, I6000 I6010, I6020 I6030 I6040 I6050 I6060 I6070 6080 I6090, I8500, K2500, K2520, K2540, K2560, K2600, K2620, K2640, K2660, K2700, K2720, K2740, K2760, K2800, K2820, K2840, K2860, K2900, K6250, K9220	<ul style="list-style-type: none"> • A felsoroltak közül legalább 1 vérzésre hajlamosító tényező vagy vérzés jelenlétére utaló BNO-kód jelenléte (intracranialis vérzés, major gastrointestinalis vérzés, tüdővérzés, urogenitális rendszer vérzései, üvegtesti, illetve retroperitonealis és pericardialis vérzések) • Csak a hospitalizációt igénylő vérzéses esetek kerültek figyelembevételre • Az intracranialis vérzéseken belül az intracerebrális, traumás vagy nem traumás eredetű subarachnoidealis, illetve a traumás eredetű subdurális és epidurális vérzéses esetek kerültek figyelembevételre 	1

<i>Labilis INR érték</i>	Az INR értékre vonatkozó hiányzó adatok miatt a vérzéses rizikó számításánál nem került figyelembevételre	
<i>Előrehaladott életkor</i>	≥ 75 év	1
<i>Drugs (gyógyszer) vagy alkohol abúzus</i>	BNO: F10, K70, E52, T51, K860, E244, G312, I426, O354, Z714, Z721, G621, G721, K292, L278A, Alkoholfüggőség kezelése - ATC: N07BB, Acetilszalicilsav ATC: B01AC06, N02BA01, NSAiD ATC: M01A, M01AX05	A felsoroltak közül legalább 1, az alkoholfüggőséghez köthető BNO-kód jelenléte vagy az alkoholfüggőség kezelésére alkalmazott gyógyszer felírására vonatkozó ATC

2. táblázat Vérzéses rizikó meghatározási módja

BNO – Betegségek Nemzetközi Osztályozása, ATC – anatómiai, gyógyászati és kémiai osztályozási rendszer, OENO – Orvosi Eljárások Nemzetközi Osztályozása, TIA – tranzienis ischaemias attack, CT – komputertomográfia, MRI – mágnesesrezonancia-képzéskészítés, INR – Nemzetközi Normalizált Arány

A KVA vagy DOAC terápia mortalitásra gyakorolt hatását a pitvarfibrilláció diagnózisától a kemény végpont (halál) megjelenéséig vagy az utánkövetési idő végéig vizsgáltuk. Betegeinket a vizsgálati periódus végéig (2017. október 31.) vagy a 36 hónap kezelési idő eléréséig követtük.

Az antikoaguláns kezelés bevezetésétől számított 0-3., 4-6., 7-12., valamint 13-24. hónapokban külön meghatározásra került a mortalitási rizikó. A kimenetelt nemi, korcsoport, CHA₂DS₂-VASc pontérték és vérzéses rizikó szerinti bontásban vizsgáltuk. A korcsoport szerinti bontás analíziséhez a 30-59, 60-79, valamint 80 év fölötti csoportok kerültek kialakításra. A vizsgálati protokollt a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő vizsgálta felül és hagyta jóvá (azonosító szám: S04/161/2016).

3.1.2 A különböző típusú orális antikoagulánsokkal kezelt betegek vizsgálata során alkalmazott statisztikai módszerek

Megadtuk az alap statisztikákat mindkét terápiás kar esetében. A 3 éves túlélést Kaplan-Meier-görbéken ábrázoltuk, és a kockázati arányokat (HR) Cox-regresszióval határoztuk meg. A teljes populációra és a társbetegségekre kor és nem szerint korrigáltunk, a többi esetben csak a nem szerint. A túlélést és a relatív kockázatcsökkenést (RRR) a követési idő különböző intervallumaira is megadtuk (0-3., 4-6., 6-12. és 13-24. hónapok). A relatív kockázat kiszámításához meghatároztuk a vizsgált időszakban elhunytak számát (eseményszám), továbbá az időszak utolsó hónapjában még élő betegek számának és az időszak alatt elhunyt

betegek számának az összegét (betegszám). Az adatokat direkt standardizáltuk, ahol a standard populációt a két terápiás kar egyesítésével hoztuk létre. Az eredményeket $P < 0,05$ értéknél tekintettük szignifikánsnak. Az elemzés az R statisztikai szoftver 3.6.1-es verziójával történt.

3.2 Pitvarfibrillációban és szívelégtelenségben egyaránt szenvedő betegek vizsgálata

3.2.1 A pitvarfibrillációban és szívelégtelenségben egyaránt szenvedő betegpopuláció jellemzői

A NEAK adatbázisában olyan betegeket kerestünk, akik 2015. január 1. és 2021. szeptember 30. között PF és SzE diagnózisával egyaránt rendelkeztek. A fekvőbeteg és ambuláns megjelenésre vonatkozó adatokhoz egyaránt volt hozzáférésünk, így a teljes magyar populációt lefedő adatokat nyerhettünk ki az adatbázisból. A betegellátás költségeinek finanszírozása Magyarországon a NEAK adminisztratív adatbázisa alapján történik. A költségek kifizetésének érdekében az ellátást indokló fődiagnózis BNO-kódjának megadása szükséges. A vizsgálatba olyan betegeket vontunk be, akiknél 30 napon túl és 365 napon belül legalább 2 alkalommal megjelent a pitvarfibrilláció (I48) és legalább 2 alkalommal a szívelégtelenség (I50, I11, I13, I25, I42, I46, I47, I09, J81) BNO-kódja fekvő-, vagy járóbeteg ellátás során. Ezen bevonási kritériumokat azért alkalmaztuk, hogy az adott BNO-kód téves rögzítésének lehetőségét elkerüljük, ugyanakkor biztosítsuk, hogy ezek a betegek rendszeres ellenőrzés alatt állnak PF és SzE miatt.

Újonnan felfedezett PF-ban és SzE-ben szenvedő betegeket kerestünk, így egy 2 éves előszűrési periódust alkalmaztunk 2013. január 1.-2014. december 31. között. Az említett időszakban (2013-2015) már PF és SzE diagnózisával rendelkező betegeket kizártuk vizsgálatunkból (**2. ábra**). A NEAK anonim adatokat szolgáltatott, mely a betegek személyazonosságának felfedési lehetőségét kizárta. A vizsgálati protokollt a NEAK vizsgálta felül és hagyta jóvá (azonosító szám: I043/125/2021).

3.2.2 A pitvarfibrilláció és a szívelégtelenség előfordulási gyakoriságának, a két kórkép megjelenésének időbeli kapcsolatának és a mortalitásnak a vizsgálata

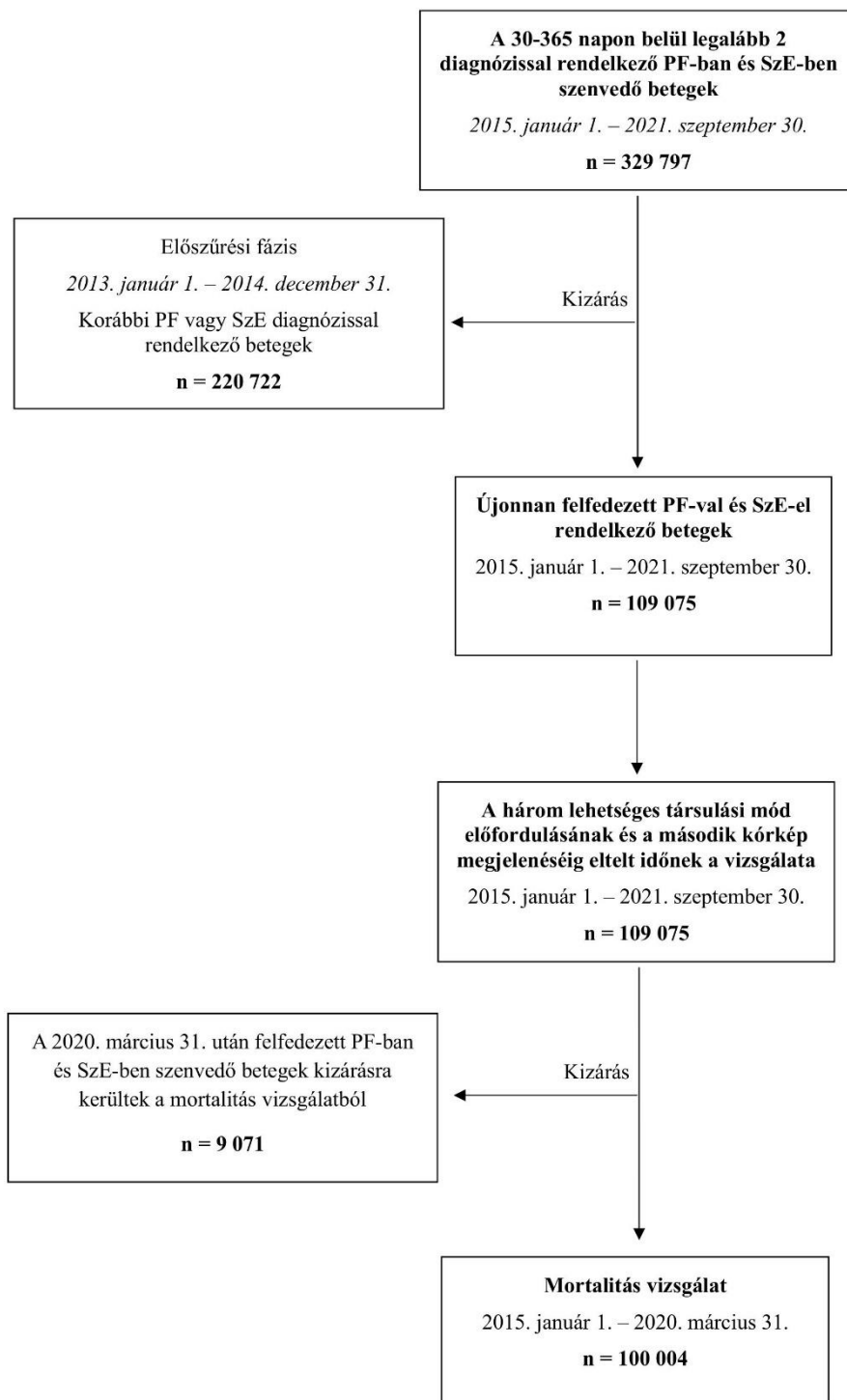
Vizsgálatunk három nagy részre osztható és kissé különböző vizsgálati időszakokat foglal magába.

1. Meghatározásra került a különböző sorrendek (PF →SzE, SzE →PF, PF és SzE egyidejűleg) *előfordulási gyakorisága*. A vizsgálat ezen fázisába olyan PF-ban és SzE-ben szenvedő betegeket vontuk be, akiknek mindkét kórkép esetén mindkét diagnózisa megjelent 2015. január 1. és 2021. szeptember 30. között. A bevonás szempontjából az első diagnózis időpontja volt meghatározó.
2. A két kórkép megjelenéséig eltelt idő vizsgálatába szintén 2015. január 1. és 2021. szeptember 30. között történt a betegek bevonása. PF-ban szenvedő betegek esetén a SzE megjelenéséig, SzE esetén a PF megjelenéséig eltelt időt határoztuk meg hónapokban (medián érték).
3. A *mortalitási vizsgálat* bevonási periódusa rövidebb volt annak érdekében, hogy a COVID-19 pandémia mortalitásra gyakorolt hatásait kiküszöböljük. Magyarországon a COVID-19 fertőzés miatti halálozás 2020. szeptember 30.-t követően mutatott jelentős növekedést, emiatt ebben az időpontban határoztuk meg az utánkövetési idő végét a mortalitási vizsgálatban. Annak érdekében, hogy bevont betegeink számára legalább 6 hónapos utánkövetési időt tudjunk biztosítani a mortalitási analízisbe való bevonási időszak végét 2020. március 31.-ben határoztuk meg. A rövidebb bevonási idő magyarázza ebben a vizsgálati fázisban a kisebb betegszámot.

Nem és korcsoport (65 év alatti, 65-79 év közötti, 80 év fölötti) szerinti analízis mindhárom vizsgálati fázisban történt.

3.2.3 A pitvarfibrilláció és a szívelégtelenség társulásának jellemzésére alkalmazott statisztikai módszerek

A kategorikus változók esetében a százalékos gyakoriságot adtuk meg és khi-négyzet próbával teszteltük az összefüggéseket. A folytonos változókat átlag ± szórással adtuk meg és Welch-féle kétmintás t-próbát alkalmaztunk a statisztikai különbségek tesztelésére. A kiindulási jellemzőket az index időpontjában hasonlítottuk össze, amelyet a PF vagy SzE első diagnózisának időpontjaként határoztunk meg. Az első diagnózistól a második megjelenésig eltelt időt Kaplan–Meier görbéken ábrázoltuk, és log-rank teszttel hasonlítottuk össze. A második diagnózis utáni túlélést Cox-regresszióval elemeztük. Az eredményt $P < 0,05$ értéknél tekintettük szignifikánsnak. A statisztikai elemzésekhez R statisztikai szoftvert (4.2.0 verzió) használtunk. A mortalitás és a két kórkép diagnózisa közötti időbeli késések elemzéséhez az adatokat kor és nem szerint korigáltuk.



2. ábra A pitvarfibrillációban és szívelégtelenségben egyaránt szenvedő betegek vizsgálatába történő bevonás folyamatábrája

PF – pitvarfibrilláció, SzE – szívelégtelenség, n – esetszám

4 Eredmények

4.1 Az orális antikoagulánsokkal végzett vizsgálat során nyert eredmények

4.1.1 Az orális antikoagulánsokkal kezelt betegek főbb klinikai jellemzői

144 394 pitvarfibrillációban szenvedő beteg felelt meg a bevonási kritériumainknak 2011. január 1. és 2016. december 31. között (**2. ábra**). A vizsgált betegpopuláció 49,89%-a férfi volt, az átlagéletkor $71,8 \pm 10,75$ év volt. A vizsgált időszakban 14 469 PF-ban szenvedő beteg részesült újonnan DOAC terápiában, 129 925 esetén KVA-val történt a tromboembóliás szövődmények profilaxisa (**3. táblázat**). Az átlagéletkor a DOAC kezelésben részesülők körében $73,5 \pm 11,31$, az átlagos CHA₂DS₂-VASc érték $4 \pm 1,78$, az átlagos vérzéses rizikó pontszáma $3,2 \pm 1,2$, ezzel szemben a KVA terápiában részesülők esetén az átlagéletkor $71,7 \pm 10,67$ év, az átlagos CHA₂DS₂-VASc érték $3,7 \pm 1,7$, az átlagos vérzési rizikó pontszáma pedig $3 \pm 1,16$ volt ($P < 0,0001$). A DOAC karon lévő betegek 13,19%-a, míg a KVA karon lévő betegek 12,93%-a szenvedett SzE-ben ($P = 0,377$). A korábbi stroke esemény előfordulása magasabb volt a DOAC-cal kezeltékben (19,85% vs. 13,02%; $P < 0,0001$).

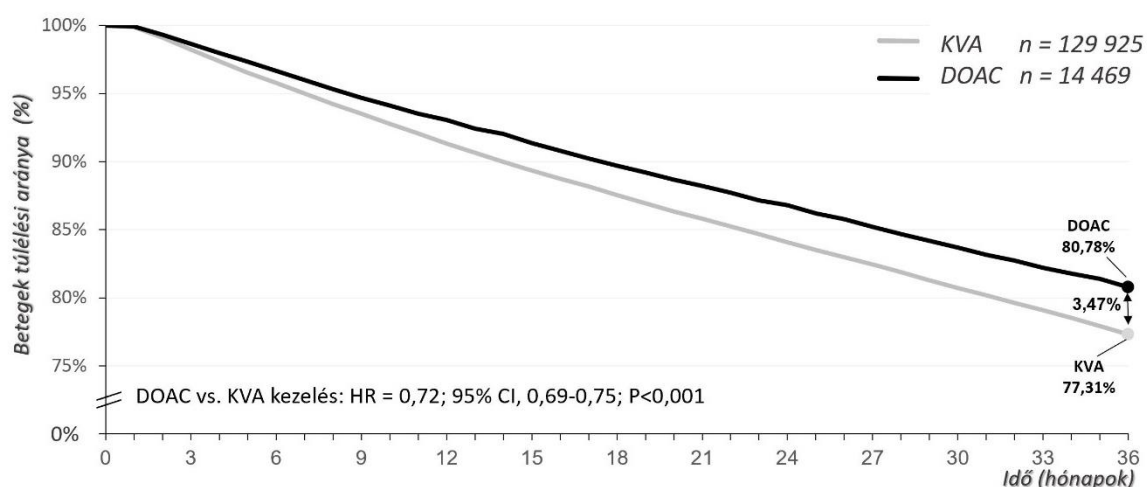
Vizsgált jellemző	DOAC kar (n = 14 469)	KVA kar (n = 129 925)	P érték
Életkor, átlag (SD), év	73,5 (11,31)	71,7 (10,67)	<0,0001
Női nem, %	51,01	50,01	0,1568
CHA ₂ DS ₂ -VASc pontérték, átlag (SD)	4 (1,78)	3,7 (1,7)	<0,0001
Vérzéses rizikófaktorok száma, átlag (SD)	3,2 (1,2)	3 (1,16)	<0,0001

3. táblázat A vizsgált betegpopuláció demográfiai jellemzői

DOAC – direkt orális antikoaguláns, KVA – K vitamin antagonist, SD – standard deviáció, n – esetszám, P – szignifikancia érték ($< 0,05$), CHADS-VASc pontérték (C – congestive heart failure, pangásos szívelégtelenség 1 pont, H – hypertension, hipertónia 1 pont, A₂ – age, 75 év fölötti életkor 2 pont, D – diabetes mellitus 1 pont, S₂ – stroke 2 pont, V – vascular disease, perifériás érbetegség 1 pont, A – age, 65-74 év közötti életkor 1 pont, Sc – sex category, női nem 1 pont), Vérzéses rizikófaktorok (hipertónia 1 pont, máj-, és vesefunkció károsodása 1-1 pont, stroke 1 pont, vérzés a kórelőzményben 1 pont, 65 év fölötti életkor 1 pont, vérzésre hajlamosító gyógyszerek, alkoholfogyasztás 1-1 pont)

4.1.2 36 hónapos túlélés a különböző típusú orális antikoagulánsok alkalmazása esetén

A 36 hónapos utánkövetési idő végén annak a valószínűsége, hogy egy KVA terápiában részesülő beteg életben lesz 77,31% volt, míg annak, hogy egy DOAC kezelésben részesülő beteg életben lesz 80,78% volt. Az össz mortality kockázati arányának (hazard ratio [HR]) meghatározására alkalmazott Cox-regresszió alapján 28%-os túlélési előnye volt a DOAC-cal kezeltnek a KVA terápiában részesülőkhez viszonyítva (HR=0,72; 95% konfidencia intervallum [CI] 0,69-0,75; P<0,001) (3. ábra).



Vizsgált betegpopuláció

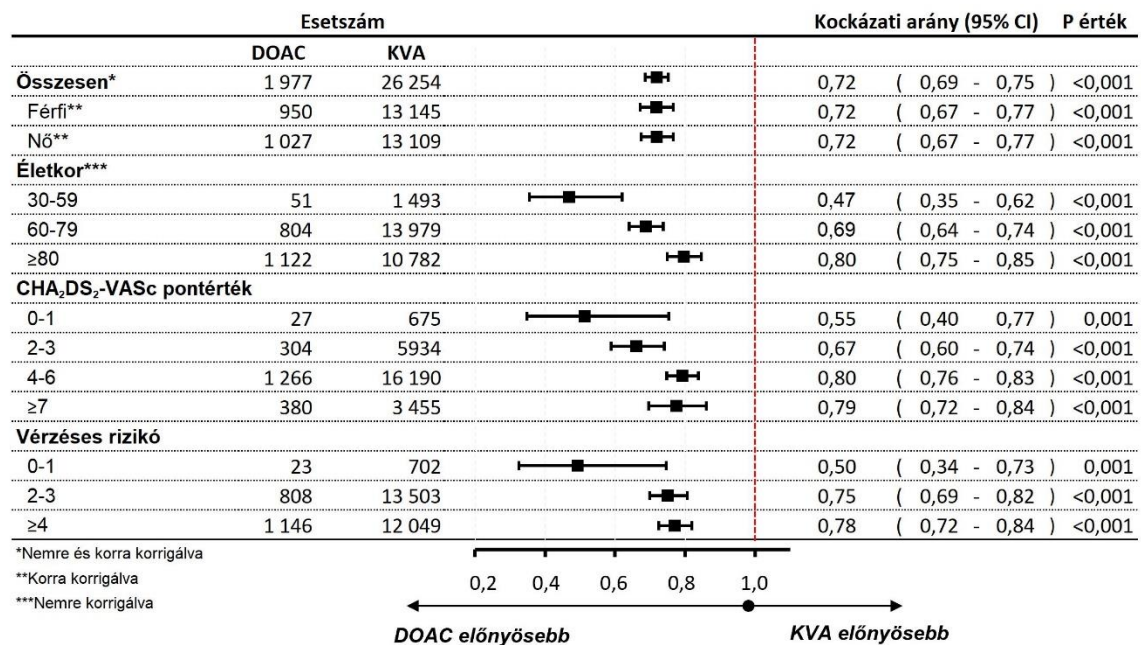
Hónapok	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
KVA kar	129 925	127 614	124 438	121 432	114 985	108 819	101 880	95 166	88 980	83 529	77 198	70 823	66 863
DOAC kar	14 469	14 272	13 988	13 651	11 301	9 592	8 418	7 379	6 524	5 804	5 054	4 371	3 913

3. ábra A pitvarfibrillációban szenvedő betegek 36 hónapos túlélése direkt orális antikoaguláns, illetve K vitamin antagonistá kezelés alkalmazása során

KVA – K vitamin antagonistá, DOAC – direkt orális antikoaguláns, HR – kockázati arány, CI – konfidencia intervallum, n – esetszám, P – szignifikancia érték (<0,05)

A nemek között nem volt szignifikáns különbség a 3 éves túlélésben (HR férfiak és nők esetén egyaránt 0,72, 95% CI 0,67-0,77; P<0,001). A DOAC terápia előnye konzekvensen igazolható volt korcsoporttól, a kiindulási CHA₂DS₂-VASc pontszámától és vérzéses rizikó súlyosságától függetlenül (4. ábra). A DOAC-cal kezelték körében a fiatalabb, 30-59 éves korcsoportban volt igazolható a legjelentősebb, mintegy 53%-os mortalitási relatív kockázatsökkenés (RRR) a KVA terápiában részesülőkhez viszonyítva. A KVA-kal szemben a DOAC-ok a 80 év fölötti korcsoportban is előnyösebbek voltak, 20%-os RRR-t előidézve.

A 0-1-es CHA₂DS₂-VASc kategóriában DOAC kezelés alkalmazása során 45%-os mortalitási rizikó csökkenés igazolódott (HR 0,55, 95% CI 0,40-0,77; P=0,001), de a KVA-kal szembeni előny a ≥7-es CHA₂DS₂-VASc kategóriában is megmaradt, 21%-os RRR-t biztosítva. Hasonlóan, az alacsonyabb vérzéses rizikójú csoportban magasabb, 50%-os RRR igazolódott a KVA terápiával szemben, míg a ≥4 vérzéses rizikófaktorral rendelkezőknél a DOAC-cal kezelték esetén 22%-os volt a RRR (4. ábra).



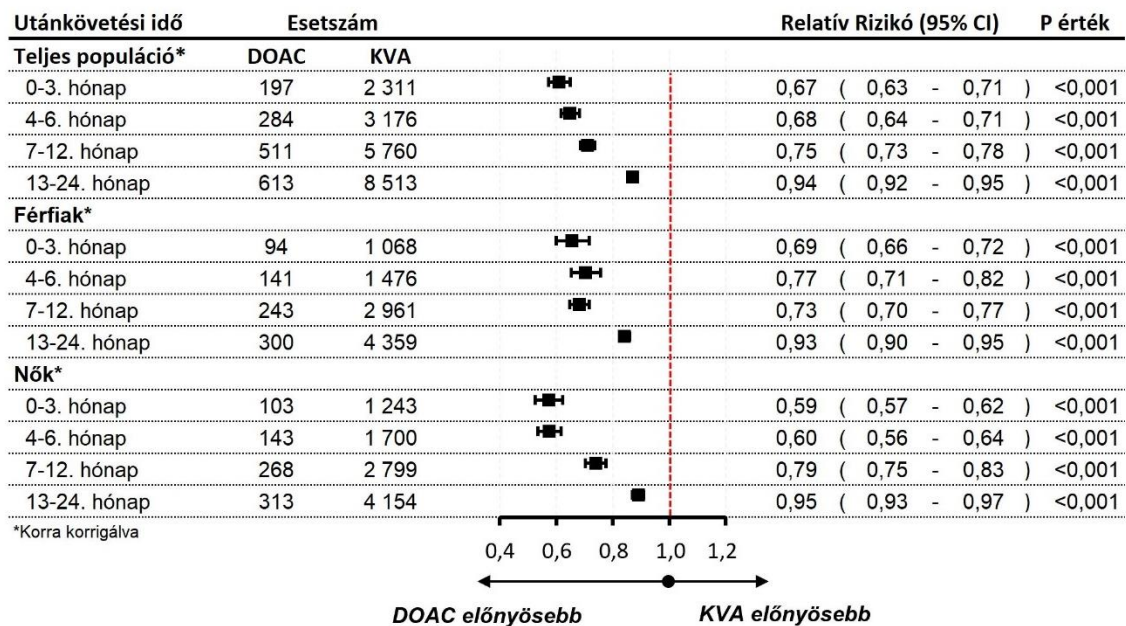
4. ábra A direkt orális antikoagulánsokkal vagy K vitamin antagonistákkal kezelt betegek 3 éves túlélése a nem, az életkor, a tromboembóliás és a vérzéses rizikó alapján

DOAC – direkt orális antikoaguláns, KVA – K vitamin antagonisták, CI – konfidencia intervallum, P – szignifikancia érték (<0,05), CHADS-VASc pontérték (C – congestive heart failure, pangásos szívelégtelenség 1 pont, H – hypertension, hipertónia 1 pont, A₂ – age, 75 év fölötti életkor 2 pont, D – diabetes mellitus 1 pont, S₂ – stroke 2 pont, V – vascular disease, perifériás érbetegség 1 pont, A – age, 65-74 év közötti életkor 1 pont, Sc – sex category, női nem 1 pont), Vérzéses rizikófaktorok (hipertónia 1 pont, máj-, és vesefunkció károsodása 1-1 pont, stroke 1 pont, vérzés a kórelőzményben 1 pont, 65 év fölötti életkor 1 pont, vérzésre hajlamosító gyógyszerek, alkoholfogyasztás 1-1 pont)

4.1.3 Eltérő mortalitás a terápia különböző fázisaiban

A két terápiás kar összehasonlítása során az utánkövetés különböző szakaszaiban a legjelentősebb különbség a terápia első 3 hónapja során igazolódott (5. ábra). Az összmortalitásbeli RRR a DOAC karon 33% volt az első 3 hónapban és 6% a terápia második évében. A terápia időtartamához köthető mortalitásbeli különbségek a nők esetén

kifejezettebbek voltak (RRR 41% az első 3 hónapban vs. 5% a 2. évben), mint a férfiak esetén (RRR 31% az első 3 hónapban vs. 7% a 2. évben).



5. ábra A direkt orális antikoagulánsokkal vagy K vitamin antagonistákkal kezelt betegek mortalitási rizikója a nem és az utánkövetési idő függvényében

DOAC – direkt orális antikoaguláns, KVA – K vitamin antagonistá, CI – konfidencia intervallum, P – szignifikancia érték (<0,05)

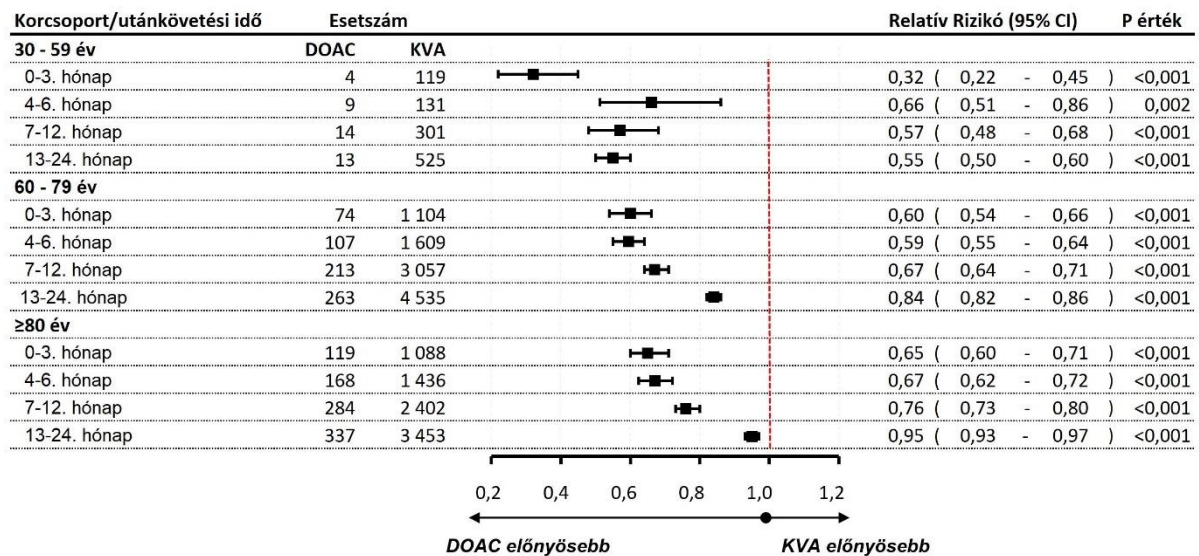
A mortalitási rizikó vizsgálata megtörtént korcsoport szerinti bontásban is az utánkövetés különböző szakaszaiban (6. ábra). A legnagyobb RRR csökkenés a terápia korai fázisában (0-3. hónap), a fiatalabb korcsoportban (30-59 év) igazolódott a DOAC karon (RRR 68%, 95% CI 0,22-0,45; P<0,001), mely a 4-6. hónapban 34%-nak adódott ugyanebben a korcsoportban (95% CI 0,51-0,86; P=0,002). A többi korcsoportban a RRR mértéke bár kisebb volt, de hasonló tendenciát mutatott, a DOAC-ok előnyét igazolva.

4.2 A pitvarfibrillációban és szívelégtelenségben egyaránt szenvedő betegekben nyert eredmények

4.2.1 Előfordulás, nem és kor szerinti eloszlás a különböző csoportokban

Összesen 109 075 beteget vontunk be vizsgálatunkba. PF-t követően alakult ki a SzE 29 937 (PF→SzE csoport) betegben, míg a SzE-t követte a PF 38 171 (SzE→PF csoport) beteg esetén (P=0,2340). A két kórkép egyidőben került felfedezésre 40 967 beteg esetén (PF és SzE egyidejűleg csoport) (P<0,0001). A PF→SzE és SzE→PF csoportokban a nemek megoszlása

arányos volt (48,9% vs. 49,5% férfi, $P=0,1407$). A 80 év fölötti korcsoport és a női nem túlerepresentált (53,2%) volt a PF és SzE egyidejűleg csoportban ($P<0,0001$) (4. táblázat).



6. ábra A direkt orális antikoagulánsokkal vagy K vitamin antagonistákkal kezelt betegek mortalitási rizikója a korcsoport és az utánkövetési idő függvényében

DOAC – direkt orális antikoaguláns, KVA – K vitamin antagonista, CI – konfidencia intervallum, P – szignifikancia érték ($<0,05$)

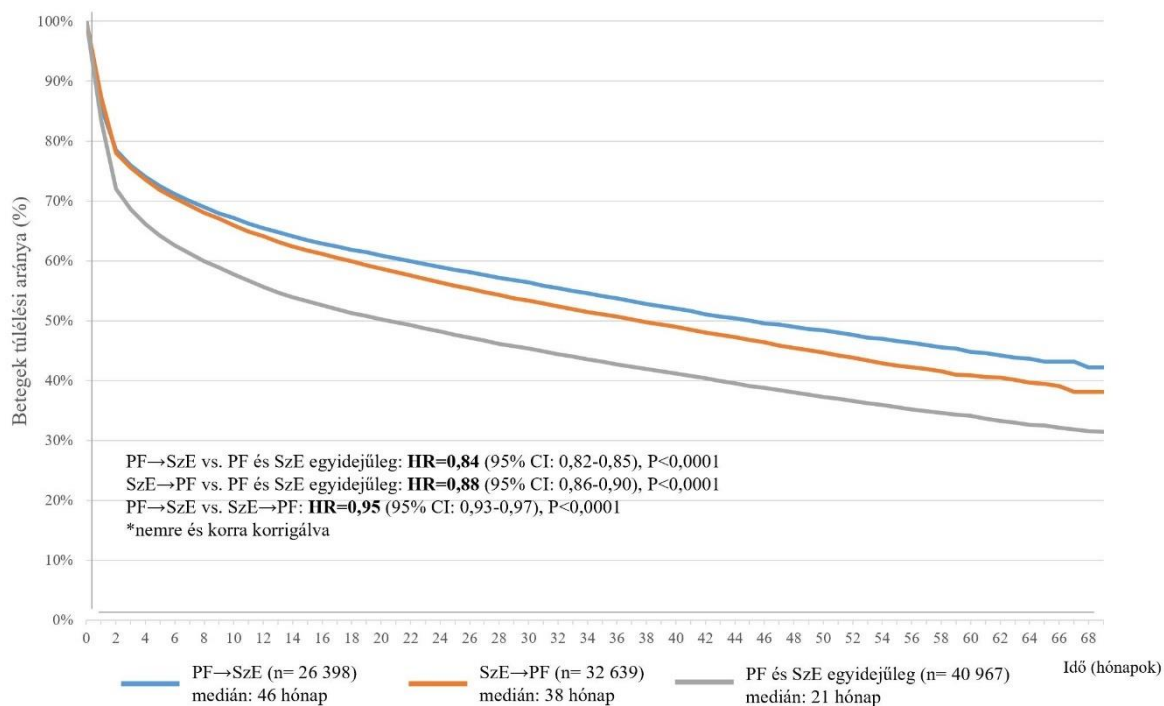
4.2.2 Túlélési vizsgálat

A túlélési vizsgálatba 100 004 beteg került bevonásra. A PF→SzE csoportot 26 398, a SzE→PF csoportot 32 639, míg a PF és SzE egyidejűleg csoportot 40 967 beteg reprezentálta. A Kaplan-Meier analízis alapján az átlagos túlélési idő 46 hónap volt a PF→SzE csoportban, 38 hónap a SzE→PF csoportban és 21 hónap a két kórkép egyidőben történő felfedezése esetén. A SzE→PF és az egyidejűleg diagnosztizált csoportok esetén 5%-kal, illetve 16%-kal magasabb mortalitási rizikó igazolódott a PF→SzE csoporthoz viszonyítva ($HR=0,95$; 95% CI 0,93-0,97, valamint $HR=0,84$; 95% CI 0,82-0,85) ($P<0,0001$). A PF és SzE egyidejűleg csoport SzE→PF csoporthoz viszonyított mortalitási rizikója 12%-kal magasabb volt ($HR=0,88$; 95% CI 0,86-0,90, $P<0,0001$) (7. ábra).

	<i>PF előbb</i> (<i>PF</i> → <i>SzE</i> csoport)	<i>SzE előbb</i> (<i>SzE</i> → <i>PF</i> csoport)	<i>Egyszerre</i> (<i>PF</i> és <i>SzE</i> egyidejűleg csoport)	<i>PF vs SzE</i> <i>előbb</i> <i>P érték</i>	<i>PF előbb</i> vs <i>Egyszerre</i> <i>P érték</i>	<i>SzE előbb</i> vs <i>Egyszerre</i> <i>P érték</i>
Esetszám (n)	29 937	38 171	40 967			
Életkor (átlag±SD)	72,1±10,88	71,9±10,92	74,63±11,17	0,0175	<0,0001	<0,0001
Nem				0,1407	<0,0001	<0,0001
Nő, n (%)	15 285 (51,06)	19 272 (50,49)	21 801 (53,22)	0,1407	<0,0001	<0,0001
Férfi, n (%)	14 652 (48,94)	18 899 (49,51)	19 166 (46,78)	0,1407	<0,0001	<0,0001
Korcsoportok, n (%)				0,2340	<0,0001	<0,0001
≤64 év	6 882 (23,0)	8 976 (23,52)	7 638 (18,64)	0,1063	<0,0001	<0,0001
65–79 év	15 138 (50,57)	19 236 (50,39)	17 861 (43,6)	0,6561	<0,0001	<0,0001
≥80 év	7 917 (26,43)	9 959 (26,09)	15 468 (37,76)	0,2959	<0,0001	<0,0001
Korcsoportok nők esetén, n (%)				0,7409	<0,0001	<0,0001
≤64 év	2 213 (14,48)	2 846 (14,77)	2 008 (9,21)	0,4499	<0,0001	<0,0001
65–79 év	7 783 (50,92)	9 796 (50,83)	9 086 (41,68)	0,8695	<0,0001	<0,0001
≥80 év	5 289 (34,6)	6 630 (34,4)	10 707 (49,11)	0,6972	<0,0001	<0,0001
Korcsoportok férfiak esetén, n (%)				0,4932	<0,0001	<0,0001
≤64 év	4 669 (31,87)	6 130 (32,44)	5 630 (29,37)	0,2680	<0,0001	<0,0001
65–79 év	7 355 (50,2)	9 440 (49,95)	8 775 (45,78)	0,6520	<0,0001	<0,0001
≥80 év	2 628 (17,93)	3 329 (17,61)	4 761 (24,84)	0,4448	<0,0001	<0,0001

4. táblázat Nem és kor szerinti eloszlás a különböző csoportok esetén

PF – pitvarfibrilláció, SzE – szívelégtelenség, SD – standard deviáció, n – estszám, P – szignifikancia érték (<0,05)

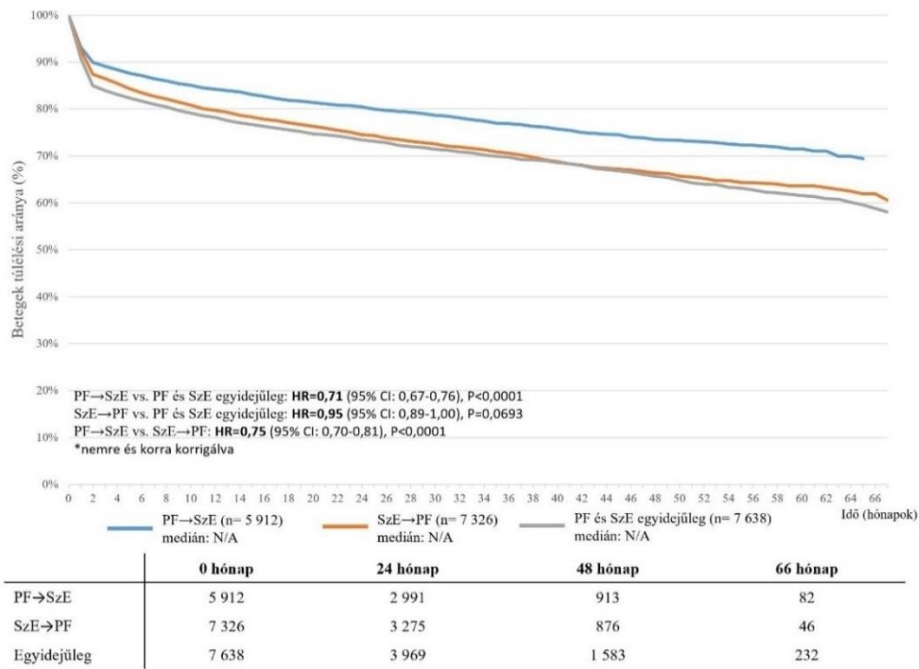


	0 hónap	24 hónap	48 hónap	68 hónap
PF→SzE	26 398	10 788	3 396	140
SzE→PF	32 639	12 355	3 463	109
Egyidejűleg	40 967	15 674	6 456	620

7. ábra Kaplan-Meier túlélési görbék a különböző lehetséges előfordulási sorrendek esetén

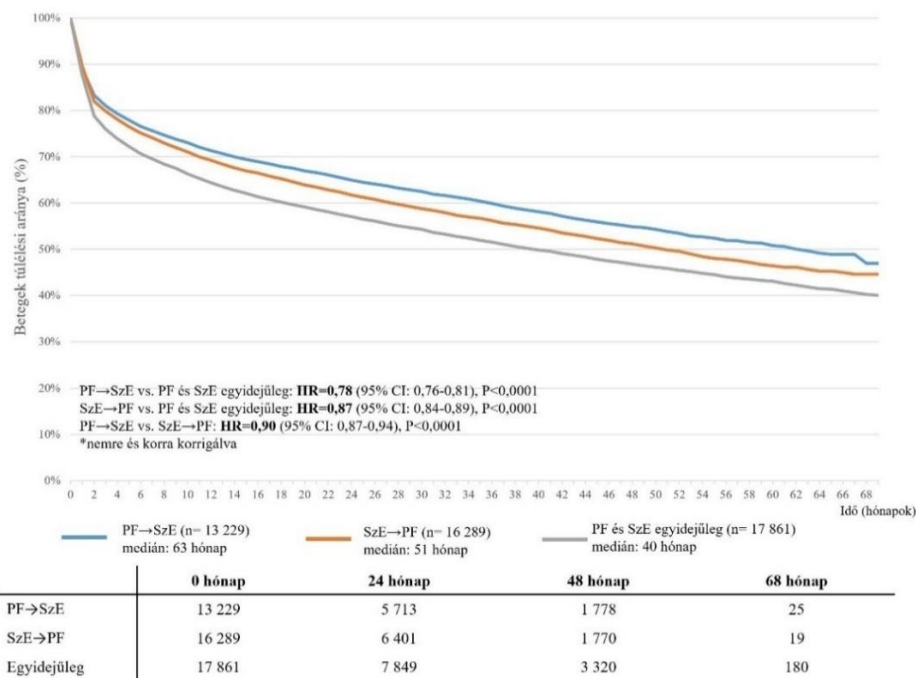
PF – pitvarfibrilláció, SzE – szívelégtelenség, HR – kockázati arány, CI – konfidencia intervallum n – esetszám, P – szignifikancia érték (<0,05)

A különböző korcsoportok analízise szintén elvégzésre került (**8A-C ábrák**). A 65 év alatti korcsoportban a PF→SzE betegek mortalitása jelentősen alacsonyabb volt a SzE→PF és az egyidejűleg diagnosztizált csoportokhoz viszonyítva (HR=0,75; 95% CI: 0,70-0,81, illetve HR=0,71; 95% CI: 0,67-0,76; P<0,0001). Nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a SzE→PF és egyidejűleg felfedezésre került csoportok között (HR=0,95; 95% CI: 0,89-1,00, P=0,0693) (**8A ábra**). A 65-79 év közötti korcsoportban a PF→SzE csoportban 63 hónap volt a medián túlélési idő, szignifikánsan jobb a SzE→PF (51 hónap) és az egyidejűleg felfedezésre került (40 hónap) csoportokhoz viszonyítva, amely 10%, valamint 22%-os mortalitási rizikó csökkenést jelentett (HR=0,90; 95% CI: 0,87-0,94, illetve HR=0,78; 95% CI 0,76-0,81; P<0,0001). A SzE→PF csoportban az egyidejűleg diagnosztizált csoporttal összehasonlítva szintén jobb medián túlélés volt igazolható, 13%-os mortalitási rizikó csökkenéssel (HR=0,87; 95% CI 0,84-0,89; P<0,0001) (**8B ábra**).



8A ábra Kaplan-Meier túlélési görbe a 65 év alatti korcsoportban a különböző lehetséges előfordulási sorrendek esetén

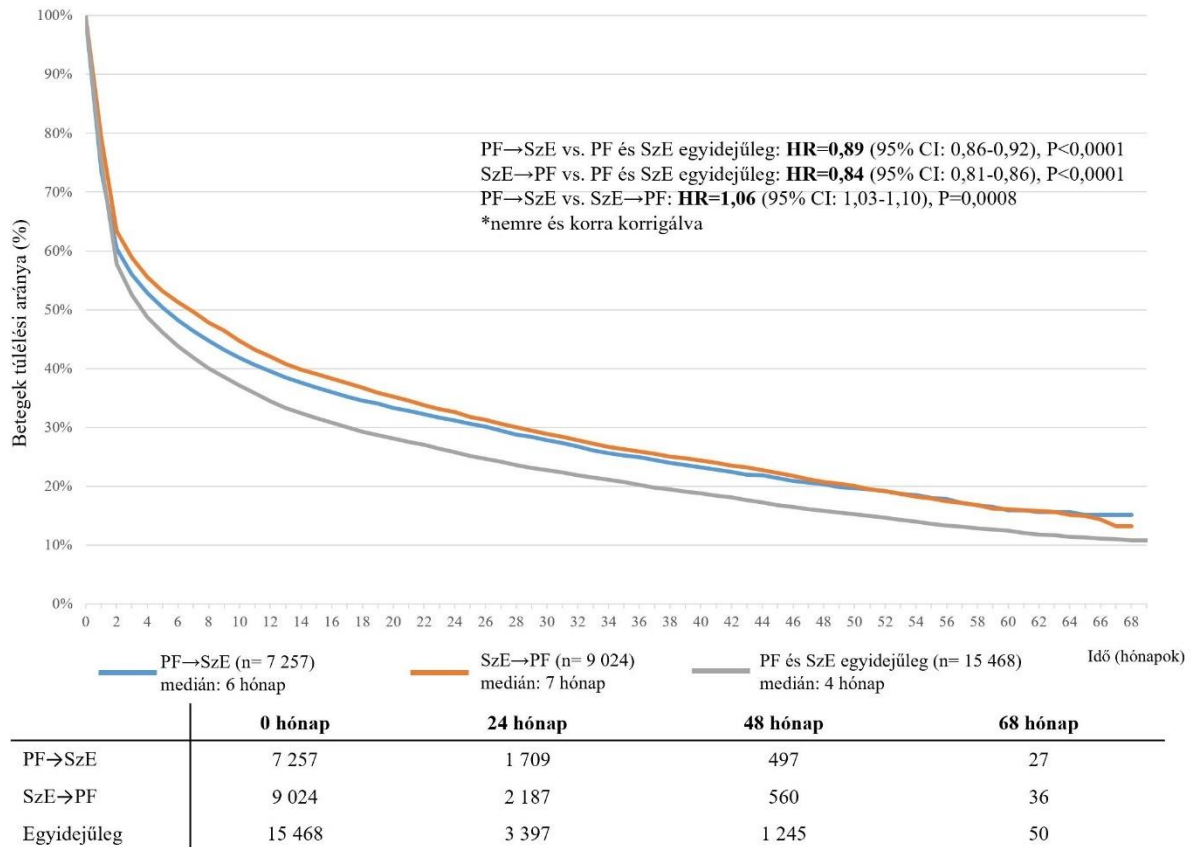
PF – pitvarfibrilláció, SzE – szívelégtelenség, HR – kockázati arány, CI – konfidencia intervallum, n – esetszám, P – szignifikancia érték (<0,05)



8B ábra Kaplan-Meier túlélési görbe a 65-79 év közötti korcsoportban a különböző lehetséges előfordulási sorrendek esetén

PF – pitvarfibrilláció, SzE – szívelégtelenség, HR – kockázati arány, CI – konfidencia intervallum, n – esetszám, P – szignifikancia érték (<0,05)

A 80 év fölötti korcsoportban a SzE→PF betegek medián túlélése 7 hónap volt, ezáltal 16%-os mortalitási rizikó csökkenést figyeltünk meg a PF és SzE egyidejűleg csoporthoz viszonyítva (HR=0,84; 95% CI 0,81-0,86; P<0,0001). A PF→SzE csoportban medián 6 hónap volt a túlélési idő, 11%-os mortalitási rizikó csökkenéssel az egyidejűleg felfedezett csoporttal szemben (HR=0,89; 95% CI 0,86-0,92; P<0,0001), ez utóbbi csoportban a medián túlélés 4 hónap volt (**8C ábra**).

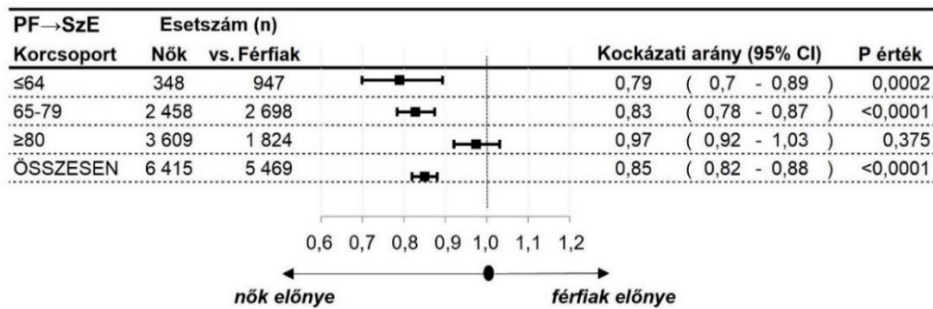


8C ábra Kaplan-Meier túlélési görbe a 80 év fölötti korcsoportban a különböző lehetséges előfordulási sorrendek esetén

PF – pitvarfibrilláció, SzE – szívelégtelenség, HR – kockázati arány, CI – konfidencia intervallum, n – esetszám, P – szignifikancia érték (<0,05)

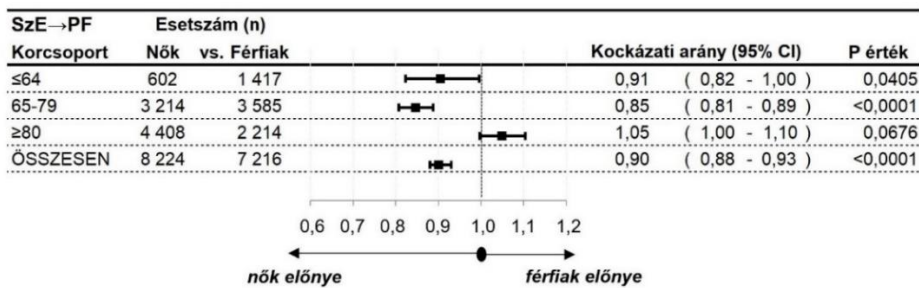
A 65 év alatti és a 65-79 év közötti korcsoportokban, a PF→SzE, illetve a SzE→PF csoportokban a férfiak halálozása egyaránt magasabb volt. A nők relatív rizikó (RR) csökkenése 15% (HR=0,85; 95% CI 0,82-0,88, P<0,0001), valamint 10% (HR=0,90; 95% CI 0,88-0,93; P<0,0001) volt (**9. és 10. ábra**). Abban az esetben, amikor a PF és SzE diagnózisára egyidőben derült fény, a nők RR csökkenése a 65-79 éves korcsoportban igazolódott, továbbá

a nők összmortalitási rizikója alacsonyabb volt a férfiakéhoz viszonyítva (HR=0,94; 95% CI 0,91-0,96; P<0,0001) (11. ábra).



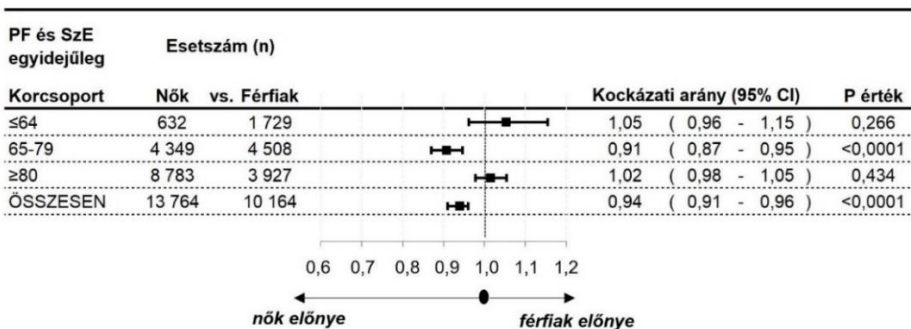
9. ábra A mortalitási rizikó Forest plot ábrázolása nem és kor szerinti bontásban a pitvarfibrillációt követően kialakuló szívelégtelenségben szenvedő betegcsoportban

PF – pitvarfibrilláció, SzE – szívelégtelenség, CI – konfidencia intervallum, P – szignifikancia érték (<0,05)



10. ábra A mortalitási rizikó Forest plot ábrázolása nem és kor szerinti bontásban a szívelégtelenség követően kialakuló pitvarfibrillációban szenvedő betegcsoportban

PF – pitvarfibrilláció, SzE – szívelégtelenség, CI – konfidencia intervallum, P – szignifikancia érték (<0,05)

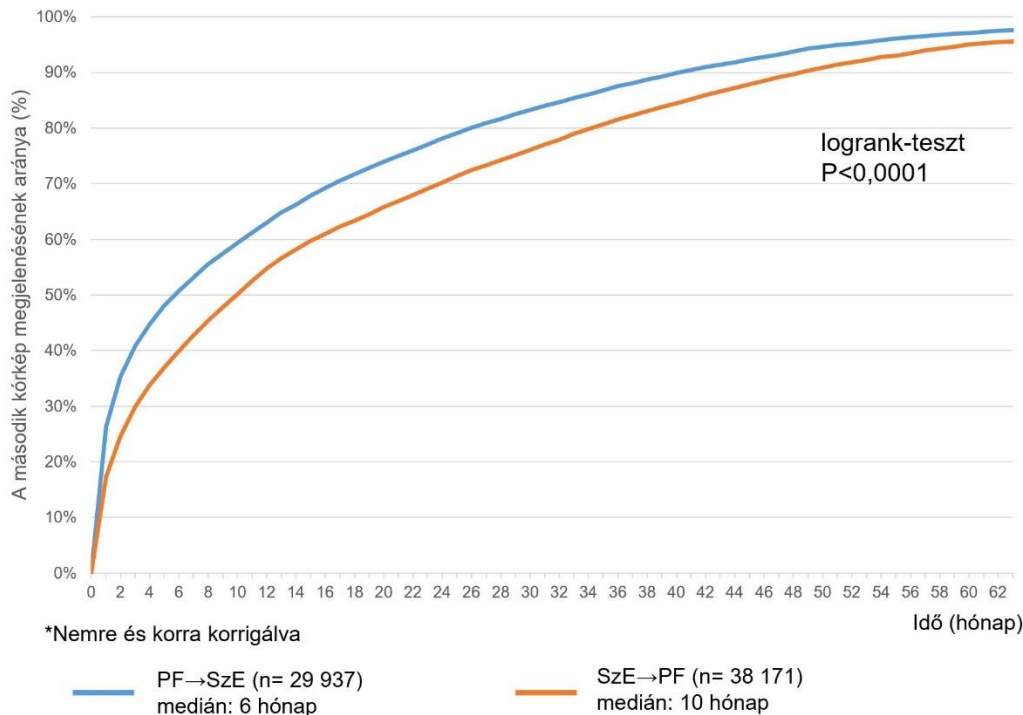


11. ábra A mortalitási rizikó Forest plot ábrázolása nem és kor szerinti bontásban az egyidejűleg felfedezésre került pitvarfibrillációban és szívelégtelenségben szenvedő betegcsoportban

PF – pitvarfibrilláció, SzE – szívelégtelenség, HR – kockázati arány, CI – konfidencia intervallum, P – szignifikancia érték (<0,05)

4.2.3 A pitvarfibrilláció és szívelégtelenség diagnózisa között eltelt idő vizsgálata

A PF diagnózisát követően átlagosan 6 hónap múlva jelent meg a SzE (medián utánkövetési idő 156 nap), míg a SzE-t átlagosan 10 hónappal később követte a PF diagnózisa (medián utánkövetési idő 274 nap) nők és férfiak esetén egyaránt ($P < 0,0001$) (12. ábra).



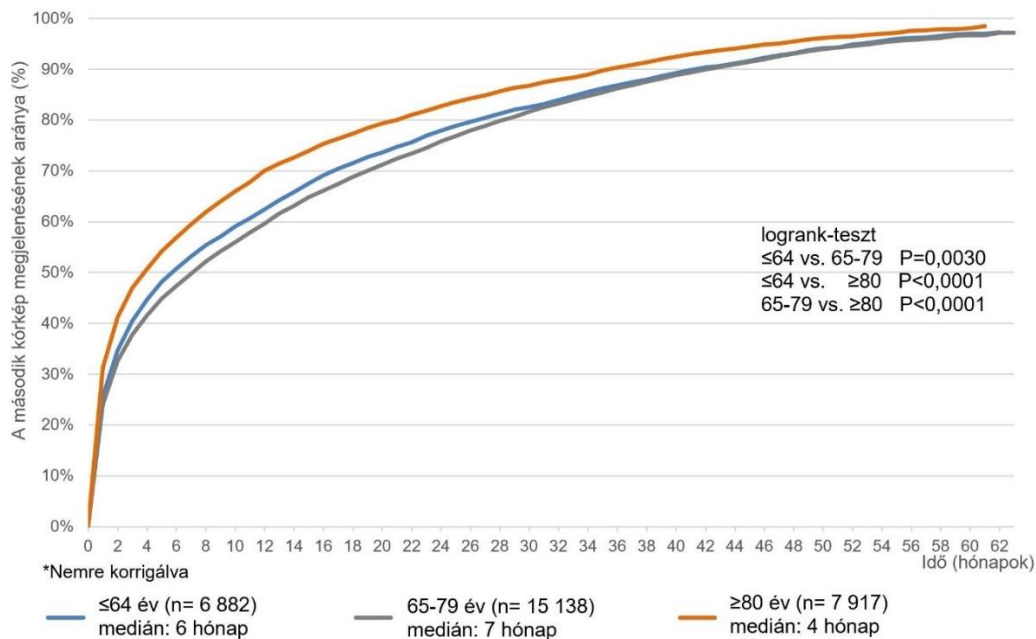
12. ábra Az első és második diagnózis közötti eltelt idő a két lehetséges kialakulási sorrend esetén

PF – pitvarfibrilláció, SzE – szívelégtelenség, n – esetszám, P – szignifikancia érték ($< 0,05$)

A SzE PF-t követően medián 4 hónapos késéssel került felfedezésre a 80 év fölötti korcsoportban, szignifikánsan hamarabb, mint a 65 év alatti (6 hónap), illetve a 65-79 év közötti (7 hónap) korcsoportok esetén ($P < 0,0001$) (13. ábra).

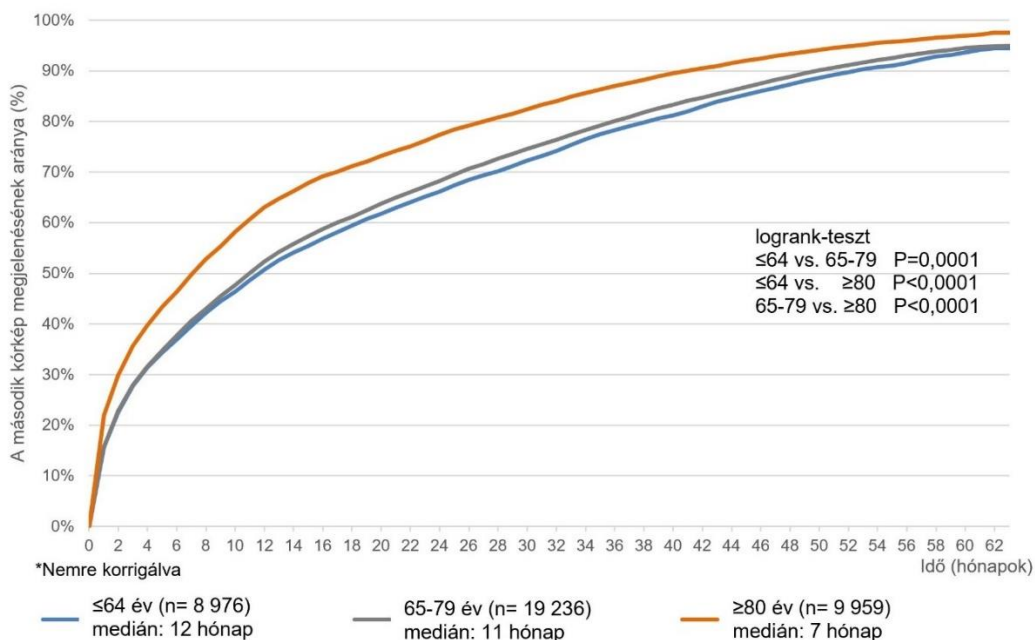
A PF SzE kialakulását követően medián 7 hónappal később jelent meg a 80 év fölötti korcsoportban, szignifikánsan hamarabb, mint a 65-79 év közötti (11 hónap), valamint a 65 év alatti (12 hónap) korcsoportokban ($P < 0,0001$) (14. ábra).

PF-t követően a SzE jelentősen hamarabb kialakult, mint fordított esetben minden korcsoport tekintetében: 4 vs. 7 hónap alatt a 80 év fölöttiek körében, 7 vs. 11 hónap alatt a 65-79 éves korcsoportban és 6 vs. 12 hónap alatt a 65 év alattiaknál.



13. ábra A szívelégtelenség megjelenéséig eltelt idő pitvarfibrillációban szenvedő betegekben korcsoport szerinti bontásban

n – esetszám, P – szignifikancia érték (<0,05)



14. ábra A pitvarfibrilláció megjelenéséig eltelt idő szívelégtelenségben szenvedő betegekben korcsoport szerinti bontásban

n – esetszám, P – szignifikancia érték (<0,05)

5 Megbeszélés

5.1 Nyitott kérdések a pitvarfibrillációban szenvedő betegek antikoaguláns kezelésének vizsgálatában

A Ruff és mtsai által készített, 4 nagy KVA-t DOAC-cal összehasonlító randomizált kontrollált vizsgálat (RCT) eredményein alapuló metaanalízis 10%-os mortalitási rizikó csökkenést igazolt a DOAC-cal kezelt csoportjában (42). Jól ismert, hogy a szigorú bevonási és monitorozási kritériumai miatt az RCT-k a tényleges klinikai gyakorlatot elemző vizsgálatok eredményeitől eltérő eredményeket mutathatnak. Több mint 140 ezer beteg adatain alapuló vizsgálatunk során 19,22%-os vs. 22,69%-os mortalitási rátát találtunk DOAC vs. KVA terápia esetén, mely egy 28%-os összmortalitási rizikó csökkenésnek felelt meg a DOAC-cal kezelt javára (**3. ábra**). Ezek az eredmények egy 21 ázsiai obszervációs vizsgálat adatai alapján készült metaanalízis eredményeivel korrelálnak, amelyben 33%-os RRR-t igazoltak DOAC kezelés alkalmazása esetén (43). Egy 65 év fölötti tajvani betegpopuláció esetén mégmarkánsabb, 49%-os RRR igazolódott (44).

A Larsen és mtsai által közölt dán adatbázis eredményei alapján 35%-os, valamint 37%-os mortalitási rizikó csökkenést figyeltek meg apixaban és dabigatran kezeléssel, azonban a rivaroxaban non-inferioritást mutatott a KVA-hoz viszonyítva (45). Friberg és mtsai egy svéd regiszter vizsgálatban mindössze 11%-os RRR-t tudtak bizonyítani DOAC terápia esetén (46).

A mindennapi klinikai gyakorlatot elemző vizsgálatok eredményeiben észlelt jelentős szórást egyrészt a vizsgálati protokollok eltérő felépítése, másrészt a régióként jelentős eltérést mutató KVA terápia megfelelő kontrollja és az INR terápiás tartományban töltött ideje (TTR) befolyásolja. Själander és mtsai azt bizonyították, hogy amennyiben a TTR 70% fölötti, akkor a KVA terápiában részesülő betegek túlélése nem különbözik a DOAC kezelésben részesített betegcsoport túlélésétől (47). A szuboptimális TTR érték méginkább fokozza a KVA és DOAC terápia közötti túlélésbeli különbségeket (48). Az RCT-k során tapasztalt TTR értékek magasabbak, mint a való élet során. Ezt támasztja alá a Walraven és mtsai által készített metaanalízis eredménye is, amely alapján az RCT-k átlagosan 66,4%-os TTR-t mutattak, míg a különböző regiszterek adatai alapján mindössze 56,7%-os volt a TTR a mindennapi klinikai gyakorlatban (49). A különböző RCT-k esetén is jelentős szórás figyelhető meg a TTR szintjén, ahogyan arra a ROCKET-AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke

and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) vizsgálat post-hoc analízise is rávilágít (50). Ezek a variációk szoros összefüggést mutatnak a társadalmi-gazdasági helyzettel, a beteg-együttműködéssel és a földrajzi régióval. A klinikumban az optimális, 70%-ot meghaladó TTR elérése nehéz feladat. Cotté és mtsai 65,3-72,6% közötti TTR értékeket regisztráltak a nyugat-európai régióban, a legalább 70%-os célértéket csak az Egyesült Királyságban érték el (51). Egy 45 ország adatait feldolgozó vizsgálatban a TTR jelentős regionális variabilitását igazolták, átlagosan 50%-os TTR értékkel a kelet-európai régióban (50). Megemlítendő, hogy a TTR-t az életkor, a BMI (body mass index), genetikai tényezők és különböző gyógyszerek egyaránt befolyásolják (52).

A magyar betegek terápiahűsége alacsony, ahogyan azt Kiss és mtsai is igazolták egy országos adatbázis adatai alapján, amelyben a magyar populáció statin szedésének jellemzőit vizsgálták (53). Simonyi és munkacsoportja a NEAK adatbázisa alapján az orális antikoaguláns (OAK) kezelésben részesülő magyarországi betegek terápiahűségét vizsgálta. Az 1 éves perzisztencia KVA kezelés esetén 53,9%, DOAC-ok esetén 72,6% volt. Az OAK-naiv betegek esetén lényegesen rosszabb, 39% vs. 65,7%-os perzisztenciát figyeltek meg KVA vs. DOAC kezelés esetén (39). A GLORIA-AF (Global Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation) regiszter adatait felhasználó alcsoport analízis szintén jobb 1 éves perzisztenciát igazolt a DOAC terápiában részesülők körében (54).

Vizsgálatunkban magasabb kiindulási tromboembóliás rizikót (4 [1,78] DOAC és 3,7 [1,7] KVA esetén) tapasztaltunk a tényleges klinikai gyakorlatot elemző, illetve a Fázis III vizsgálatokhoz viszonyítva. A magasabb rizikó ellenére a DOAC-ok superioritása igazolódott a KVA terápiával szemben. Eredményeink iránymutatóak lehetnek számos hasonló szocio-ökonómiai tulajdonsággal rendelkező régió számára.

A DOAC-ok által biztosított túlélési előny konzekvensen jelen volt a különböző alcsoport analíziseink során, nemtől, korcsoporttól és a terápia korai vagy késői fázisától függetlenül. A legjelentősebb mortalitási rizikó csökkenést a fiatal korcsoport és az alacsonyabb CHA₂DS₂-VASc pontszámmal rendelkező betegek esetén igazoltuk (**4. ábra**). Ez a betegségtudat hiányával és következményesen rosszabb terápiahűséggel magyarázható, különösen KVA terápia esetén (53). Skeppholm és mtsainak retrospektív tanulmánya alapján a betegek körülbelül 21% abbahagyta a KVA kezelést a terápia első évében (55). Singer és mtsai rávilágítottak, hogy az 1-es CHA₂DS₂-VASc pontszámú betegek esetén észlelt alacsony, 33,3%-os TTR hátterében főképp a rossz beteg-együttműködés állt (50). A DOAC-okkal

végzett 4 nagy randomizált kontrollált vizsgálat alapján készült metaanalízisben a kardiális eredetű halálokok (szívelégtelenség, hirtelen szívhalál, myocardialis infarktus) voltak felelősek az összmortalitás 46%-ért, és az esetek mindössze 6%-ban vezettek halálhoz a tromboembóliás és vérzéses szövődmények. Ezek az eredmények a teljes betegpopuláció esetén voltak érvényesek, a fiatalabb korcsoportban, ahol kevesebb társbetegség van jelen, valószínűleg nagyobb hányadban lehetett jelen a tromboembóliás szövődményekhez köthető halálozás (56).

A hosszútávú mortalitási rizikó mellett a korai mortalitást is meghatároztuk vizsgálatunkban (**5. és 6. ábrák**), hiszen a KVA terápia megkezdését követő első 30 napon belül az ischaemias stroke és az összmortalitás fokozott kockázatát figyelték meg (57). A KVA terápia kezdeti fázisa a beteg és a kezelőorvos számára egyaránt nehézséget jelent a gyakori vérvételek és dózis optimalizációk, valamint a diétás megszorítások miatt. Egy egyesült királyságbeli adatbázis vizsgálat mindössze 40%-os TTR-t igazolt az első INR méréskor, ami a 10. mérésre is átlagosan csak 60%-ra emelkedett, elmaradva ezáltal a 70%-ot meghaladó ajánlott TTR értéktől (58). Ráadásul a GLORIA-AF regiszter egy éves utánkövetési eredményeiben jobb terápiahűséget és beteg-együttműködést értek el DOAC terápiával (54). A beteg-együttműködés és a szuboptimális TTR értékek problémakörén felül a KVA-k korai protrombotikus aktivitásának mortalitást fokozó hatásával is számolnunk kell a terápia kezdetén (14,59,60).

Döntően a KVA terápia inicializálásakor észlelhető nehezítő tényezők elhanyagolhatóak DOAC kezelés esetén, esetükben dózis optimalizációra, gyakori INR monitorozásra, speciális diéta követésére és részletes betegegyüttműködésre nincs szükség (61,62). Eredményeink is az előzőeket támasztják alá, hiszen a terápia kezdetén egy jelentősen magasabb RR-t észleltünk KVA-k alkalmazása mellett. 33%-os összmortalitásbeli RRR-t (41% nők esetén, valamint 31% férfiak esetén) igazoltunk DOAC kezelésben részesülők esetén a terápia első 3 hónapjában, amely az utánkövetés második éve során is 6%-osnak (5% nőkben, 7% férfiakban) bizonyult a KVA-kkal szemben (**5. ábra**). A terápia kezdetén, a 60 év alatti korcsoportban volt a legmagasabb a mortalitási rizikó KVA-k alkalmazásával, amely szintén a fiatalok alacsony terápiahűségét erősíti meg (**6. ábra**) (53). A korai mortalitásra vonatkozó kevés elérhető adathoz viszonyítva a DOAC-ok előnye vizsgálatunkban még kifejezettebb volt (45).

Vizsgálatunkban a 3 éves utánkövetés során nem volt szignifikáns különbség a túlélésben a nemek között: a nőknél és a férfiaknál egyaránt 28%-os összmortalitásbeli csökkenés volt elérhető DOAC kezeléssel. A terápia első hat hónapja során azonban a nők túlélése jelentősen jobb volt a férfiakéhoz viszonyítva. Míg a nők esetén a 0-3., valamint 4-6. hónapokban 41%-os, illetve 40%-os RRR volt megfigyelhető DOAC terápiával, addig a férfiak esetén ez az első három hónapban 31%-os, a 4-6. hónapokban pedig 23%-os volt (**5. ábra**). A női nem önmagában a stroke rizikófaktoraként tekinthető és növeli a mortalitást pitvarfibrillációban. Ennek okai között szerepel előrehaladottabb életkorban a menopausa jelenléte, a fiataloknál pedig a különböző okokból kifolyólag megemelkedett hormonszintek (pl. hormonterápia, fogamzásgátló kezelés) (63,64). Renda és De Caterina egy szerkesztőségi közleményben a nők KVA terápia esetén észlelt magasabb mortalitását az antikoaguláció hatékonyságának nagymértékű ingadozásával hozták összefüggésbe, így arra a következtetésre jutottak, hogy a mortalitás jelentősen csökkenthető DOAC-okkal ebben a betegcsoportban (65). Hasonló konklúziót fogalmazott meg Law és munkacsoportja, hiszen adatbázis vizsgálatukban a férfiakkal ellentétben a nők esetén 45%-os összmortalitás csökkenést értek el DOAC vs. KVA terápiával (66).

5.1.1 Eredményeink lehetséges hatása a klinikai gyakorlatra

Adatbázis vizsgálatunkban nagy esetszámon tudtuk bizonyítani a DOAC-ok KVA-kkal szembeni előnyét nonvalvuláris pitvarfibrilláció miatt kezelt magyarországi betegekben, különböző tromboembóliás és vérzéses rizikóval rendelkező csoportok esetén, a terápia korai és késői fázisában egyaránt. A DOAC-ok kifejezetten előnyösek voltak a terápia korai fázisában, a nők esetén, a fiatalabb korcsoportban, valamint az alacsonyabb tromboembóliás és vérzéses rizikójú csoportokban.

5.1.2 Vizsgálatunk limitációi

Fontos megjegyezni, hogy vizsgálatunkba olyan betegek kerültek bevonásra, akiknek legalább két rögzített megjelenése volt pitvarfibrilláció miatt, azonban a tünetekkel nem rendelkező, illetve a nem együttműködő betegpopuláció ilyen módon nem volt beazonosítható. Továbbá, a vizsgálat retrospektív jellege miatt a TTR-t nem tudtuk meghatározni, hiszen az INR értékekre vonatkozó adatok nem álltak rendelkezésünkre. Önmagában a BNO-kódok diagnózisok megállapítására való használata egy jelentős limitációt képez, ahogyan az is, hogy a gyógyszerkiváltásokra vonatkozó adatok nem voltak elérhetőek. A halál pontos okait nem

tudtuk meghatározni és a társbetegségek jelenlétéről sem volt információnk. Habár a becsült részvételi valószínűség szerinti párosítást nem tudtuk kivitelezni, a DOAC csoportban észlelt magasabb tromboembóliás és vérzéses rizikó ellenére ezen csoport esetén volt előnyösebb a kimenetel. A vizsgálati periódusban (2011-2016) a DOAC-ok alkalmazása kevésbé volt széleskörű, hiszen a társadalombiztosítási finanszírozás ezen gyógyszercsoport esetén csak 2014 májusát követően vált elérhetővé Magyarországon, így ezt megelőzően a magas költségekre való tekintettel kevesen váltották ki a gyógyszert.

5.2 A pitvarfibrillációban és szívelégtelenségben egyaránt szenvedő betegek vizsgálata által felvetett kérdések

A PF és a SzE kardiovaszkuláris “pandémiáknak” tekinthetőek, amelyek emberek millióit érintik. Ezen krónikus kórképekben szenvedő betegeket a háziorvosok, belgyógyászok, kardiológusok, elektrofiziológusok és szívelégtelenség specialisták éveig járó-, vagy fekvőbeteg ellátás keretein belül kezelnek. Habár a két megbetegedés együttes előfordulása egy gyakori jelenség, kevés információval rendelkezünk a két entitás megjelenési sorrendjének a klinikai relevanciájáról.

Vizsgálatunkban a leggyakoribb előfordulást az egyidőben felfedezésre kerülő PF és SzE mutatta, ezt követte gyakoriságban a SzE-t követően megjelenő PF, legritkábban pedig a PF-t követően kialakuló SzE. Az egyidejűleg felfedezett PF és SzE csoportban a női nem, illetve a 80 év fölöttiek aránya magasabb volt. A témakörben elérhető csekély számú publikációban ellentmondásos adatok állnak rendelkezésünkre (**5. táblázat**).

A túlélési vizsgálatba bevont 100 004 beteg esetén a Kaplan-Meier görbék a különböző megjelenési scenárióknak megfelelően szeparálódtak. Az egyidőben felfedezésre kerülő PF-ban és SzE-ben szenvedő csoport esetén volt a legalacsonyabb a túlélés, a görbe korai, 3. hónapnál észlelt szeparációjával. Kiemelendő, hogy ezen betegcsoportban szignifikánsan magasabb volt a 80 év fölöttiek aránya. A PF→SzE, illetve SzE→PF csoportok görbéje a 6. hónapnál vált külön, egy szignifikánsan jobb, 5%-kal magasabb túléléssel a PF→SzE csoport javára. A Framingham vizsgálatban 1 470 beteg adatait feldolgozva Wang és mtsai vizsgálatunkhoz hasonlóan gyakoribb előfordulást és rosszabb túlélést találtak a SzE betegekben megjelenő PF esetén (67). Továbbá Smit és mtsai szintén kis esetszámon végzett prospektív vizsgálatukba olyan PF-ban szenvedő betegeket vontak be, akiknek a PF felfedezése előtt, vagy azt követően derült fény a szívelégtelenségükre. A PF és SzE egyidőben történő

felfedezését a PF után felfedezett SzE csoportba sorolták. Esetükben a PF felfedezése után megjelenő SzE-ben szenvedő betegcsoport túlreprezentált volt, de jobb túlélést figyeltek meg ebben a csoportban (68). Az előzőhöz hasonló, 1 664 betegen végzett vizsgálatukba Chamberlain és mtsai olyan szívelégtelenekeket vontak be, akiknek a SzE felfedezése előtt vagy azt követően derült fény pitvarfibrillációjukra. Vizsgálatunkkal ellentétben magasabb volt azoknak a betegeknek az aránya, akiknél hamarabb derült fény a PF-ra, de szintén jobb túlélés volt megfigyelhető a SzE-t követően felfedezett PF-ban szenvedőkkel szemben (69). A közelmúltban Pallisgaard és mtsai egy a felépítésében az általunk tervezetthez hasonló vizsgálat során szintén a PF→SzE betegcsoport túlélési előnyét igazolta (38).

A különböző lehetséges scenáriók előfordulási gyakorisága (%)			
<i>Vizsgálat</i>	<i>PF→SzE</i>	<i>SzE→PF</i>	<i>Egyidőben történő felfedezés</i>
<i>Saját vizsgálatunk</i>	27	35	37,5
<i>Pallisgaard és mtsai³⁸</i>	40	27	33
<i>Wang és mtsai⁶⁵</i>	38	41	21
<i>Smit és mtsai⁶⁶</i>	75*	25	N/A
<i>Chamberlain és mtsai⁶⁷</i>	59	41	N/A

5. táblázat A pitvarfibrilláció és szívelégtelenség együttes megjelenésének előfordulása különböző vizsgálatokban

PF – pitvarfibrilláció, SzE – szívelégtelenség, N/A – nincs adat

*PF→SzE vagy PF és SzE egyidejű felfedezése

Mi vizsgáltuk először a mortalitást a három lehetséges scenárió esetén a különböző korcsoportokban. Minden korcsoport esetén az egyidőben felfedezett PF és SzE párosult a legmagasabb mortalitással. A legnagyobb betegszámot tartalmazó 65-79 év közötti korcsoportban a legjobb túlélés a PF→SzE csoportban, a legrosszabb pedig az PF és SzE egyidejűleg történő felfedezése esetén igazolódott (**8B ábra**). A 65 év alatti korcsoportban, amely a legkevesebb beteget tartalmazta, a PF→SzE csoport túlélési előnye még kifejezettebb, 25%-os, valamint 29%-os volt a SzE→PF és egyidejűleg felfedezett csoportokhoz viszonyítva (**8A ábra**). Az elvárásoknak megfelelően a fiatalabb korcsoportban magasabb túlélési arányt igazoltunk, a 66 hónapos utánkövetési idő során a medián értékek nem voltak

meghatározhatóak. A 80 év fölötti korcsoportban alacsony, 4-7 hónap közötti túlélés igazolódott (**8C ábra**). Ebben a korcsoportban a SzE→PF esetén alacsonyabb volt a mortalitás a PF→SzE csoporthoz viszonyítva, azonban ez klinikai szempontból kevésbé releváns a két csoport között észlelt kismértékű különbség miatt.

Szintén elsőként határoztuk meg a mortalitást nem szerinti bontásban a különböző korcsoportokban a három lehetséges előfordulás szerint. Az összpopulációban előfordulási sorrendtől függetlenül alacsonyabb mortalitást tapasztaltunk a nők esetén. A 80 év fölötti korcsoportban nem volt szignifikáns különbség a nemek között egyik sorrend esetén sem. A nemek közötti különbségek kiegyenlítődése nem meglepő az alacsony túlélési arány miatt ebben a csoportban (**9-11. ábrák**).

Habár a Pallisgaard és mtsai (38) által végzett, illetve a saját vizsgálatunk nagy esetszámú, felépítésükben több ponton átfedést mutató európai vizsgálatok, számos különbség is kiemelhető közöttük. A dán regiszterrel (38) szemben a magyar adatbázisban magasabb volt a mortalitás 1 évet követően úgy a PF→SzE (35% vs. 25%), mint a SzE→PF (37% vs. 30%) csoportokban (**6. táblázat**). Az utánkövetési idő 3. évében ezek a különbségek csökkentek. Az egyidejűleg felfedezett PF-ban és SzE-ben szenvedő betegcsoport esetén azonban jelentős mortalitásbeli különbség igazolódott a két vizsgálat között, a dán betegek javára. A különbségek közül kiemelendő, hogy a közel egyforma átlagéletkor ellenére (74,63 vs. 75 év a magyar vs. dán vizsgálatban) a saját vizsgálatunkban az egyidőben felfedezett PF-ban és SzE-ben szenvedő betegek voltak a legidősebbek, míg ugyanezen betegcsoport a dán vizsgálatban a legalacsonyabb átlagéletkoraival rendelkezett. Nem elhanyagolható szempont, hogy a születéskor várható élettartam Dániában 79,4 év férfiak és 83,1 év nők esetén, míg Magyarországon ez 70,69, valamint 77,52 év. A dán és magyar Központi Statisztikai Hivatal 2021-es adatai alapján az 1 000 lakosra kalkulált mortalitási mortalitási ráta 9,84 vs. 14,5 volt, amely jól tükrözi a két populáció általános egészségügyi állapota közötti különbségeket (70,71). A két betegpopuláció társbetegségeinek ismerete részben magyarázhatta volna a kimenetelbeli különbségeket, azonban saját vizsgálatunkban az ezekre vonatkozó adatokat nem tudtuk rögzíteni. Az egyidejűleg felfedezett PF-ban és SzE-ben szenvedő betegek körében észlelt magas mortalitási ráta arra enged következtetni, hogy a panaszokkal már későn orvoshoz forduló, mindkét kórkép szempontjából előrehaladott stádiumú betegcsoportról van szó.

A SzE medián 6 hónapot követően, rövidebb időn belül megjelent egy PF-ban szenvedő beteg esetén, mint a PF, amely medián 10 hónap alatt alakult ki egy SzE-ben szenvedő betegben (12. ábra). Az idősebb korcsoportban megjelenési sorrendtől függetlenül hamarabb kialakult a második kórkép (13-14. ábrák).

1 éves mortalitás (%)			
Vizsgálat	PF→SzE	SzE→PF	Egyidőben történő felfedezés
<i>Saját vizsgálat</i>	35	37	45
<i>Pallisgaard és mtsai³⁸</i>	25	30	20
3 éves mortalitás (%)			
<i>Saját vizsgálat</i>	46	49	58
<i>Pallisgaard és mtsai³⁸</i>	42	50	35
Kockázati arány			
<i>Saját vizsgálat</i>	0,84	0,88	1,0
<i>Pallisgaard és mtsai³⁸</i>	1,08	1,26	1,0

6. Táblázat Eltérő halálozás az utánkövetés különböző fázisaiban a három lehetséges megjelenési sorrend esetén a dán (Pallisgaard és mtsai) vs. a magyar vizsgálatban

PF – pitvarfibrilláció, SzE – szívelégtelenség

*A kockázati arányt az egyidőben felfedezett PF és SzE betegcsoporthoz hasonlítottuk

Úgy a második kórkép megjelenéséig eltelt idő, mint a különböző lehetséges előfordulási sorrendekhez társuló mortalitás a két kórkép együttes megjelenésének patomechanizmusához köthető. Egy SzE-ben szenvedő beteg esetén a PF kialakulása az elektromechanikai remodelinggel magyarázható, amely a SzE előrehaladottabb állapotában jelentkezik, így a PF is később alakul ki, viszont a ritmuszavar megjelenése a SzE gyors progressziójához vezet az esetek döntő többségében, amely kevésbé reagál kezelésre, így ebben az esetben a prognózis rosszabb. Ezzel szemben egy PF-ban szenvedő betegben az irreguláritás, a magas kamrai frekvencia és a pitvari systole hiánya miatt a tachycardia indukált cardiomyopathia és következményes SzE rövidebb időn belül megjelenik (72). Ez utóbbi

esetben a betegek jobban reagálnak az irányelveknek megfelelően alkalmazott szívelégtelenség bázisterápiára, illetve az antiaritmiás kezelésre, főképp, ha a betegségek kezdeti fázisában avatkozunk be. Az aritmia-indukált balkamra-diszfunkció, amelyre a klinikumban gyakran tachycardiomyopathiaként utalunk, a pitvarfibrilláció célzott kezelésével is megszüntethető. A kezelés két alappillére a frekvencia, illetve a ritmus kontroll. Az utóbbi évek szakmai ajánlásaiban a frekvencia kontroll helyett a ritmus konverzió került a figyelem középpontjába (1,73). Mivel a rendelkezésünkre álló antiaritmiás szerek palettája nem túl széles, kevésbé hatékonyak és sok mellékhatással rendelkeznek, a tartós ritmus kontroll elérése főképp katéterablációs technikákkal megoldható (74). A közelmúltban egyre szélesebb körben elterjedt a PF-ban és SzE-ben egyaránt szenvedő betegek ritmuszavarának katéterablációs technikával történő kezelése. Azt a tényt, hogy ezen betegek körében az abláció alkalmazása nem csak a pitvarfibrilláció megszüntetésére, hanem a szívelégtelenség miatti hospitalizációk és mortalitás csökkentésére is szolgál Marrouche és mtsai a CASTLE-AF (Catheter Ablation vs. Standard Conventional Treatment in Patients with Left Ventricular Dysfunction and Atrial Fibrillation) vizsgálat során igazolták. Olyan SzE bázisterápiában részesülő betegeket vontak be prospektív vizsgálatukba, akiknél a PF szintén jelen volt, és bebizonyították, hogy a konvencionális gyógyszeres terápiához viszonyítva (ritmus vagy frekvencia kontroll) a katéterabláció alkalmazása jelentősen csökkenti a SzE miatti hospitalizációk számát és a SzE-hez asszociált mortalitási rátát (75). A CASTLE-AF végstádiumú SzE-ben szenvedő betegekre kiterjesztett vizsgálatában, amely CASTLE-HTx (Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in patients with End-stage Heart Failure and Eligibility for Heart Transplantation) néven ismert, a katéterabláció, és ezáltal a sinus ritmus helyreállítása szintén előnyösnek bizonyult a kemény végpontok tekintetében (76). Reant és mtsai kisebb esetszámú vizsgálatuk során az előzőekkel megegyező konklúziókat fogalmaztak meg. A sinus ritmus ablációs módszerrel történő helyreállítását követően az 1 éves utánkövetés során bal pitvari és bal kamrai reverz remodelinget és javuló bal kamrai szisztolés funkciót tapasztaltak (77).

5.2.1 Eredményeink lehetséges hatása a klinikai gyakorlatra

Tudomásunk szerint a PF-ban és SzE-ben együttesen szenvedő betegek témakörét tárgyaló vizsgálatok közül jelen vizsgálatunk volt a legnagyobb esetszámú. Vizsgálatunk során a klinikum szempontjából releváns következtetéseket tudtunk megállapítani. Igazoltuk a szakmai irodalom által számos alkalommal felvetett hipotézist, miszerint a két kórkép megjelenési sorrendje prediktív a túlélésre. Megállapítottuk továbbá, hogy a PF-ban szenvedő

betegekben hamarabb kialakul a SzE, túlélési aránya előnyösebb a fiatalabb korcsoportban és fokozatosan csökken az életkor előrehaladtával. Egy stabil SzE-ben szenvedő beteg esetén a betegség későbbi fázisában jelentkezik a PF. A SzE-ben szenvedő beteg esetén újonnan felfedezett PF-nak azonban intő jelként kell szolgálnia a házi orvosok, belgyógyászok és kardiológusok számára egyaránt, hiszen ezen betegek prognózisa rossz, és a ritmuszavar jelenléte a SzE progressziójához és gyors állapotromláshoz vezethet. Ezekben az esetekben kulcsfontosságú az elérhető gyógyszeres és eszközös terápiák mihamarabbi intenzifikálása, illetve az aritmológusok és szívelégtelenség specialisták bevonása. A PF és SzE megjelenésének sorrendjét akkor is figyelembe kell vennünk, amikor a farmakoterápiás vagy katéterablációs stratégiák kockázat-haszon arányát mérlegeljük egy beteg esetén. Habár az utóbbi években a SzE terápiás lehetőségei olyan gyógyszerekkel egészültek ki, mint az angiotenzin-receptor neprilizin-inhibitor (ARNI) vagy a nátrium-glükóz kotranszporter-2-gátlók (SGLT2-gátlók), amelyekről számos multicentrikus, nagy esetszámú vizsgálat született, a PF-ban és SzE-ben együttesen szenvedő betegcsoportban ezek szerepéről kevés az elérhető adat. Néhány összefoglaló közlemény a PF és SzE patomechanizmusában közös elemként szereplő oxidatív stresszt, mint kulcsfontosságú elemet jelöli meg. Az előbb említett, SzE terápiájában alkalmazott gyógyszerek az oxidatív stresszt csökkentő hatásaik révén feltehetően a pitvarfibrilláció kialakulásának és rekurrenciájának szempontjából egyaránt protektív faktorként szerepelnek (78,79). Természetesen minden olyan szer, amely a szívelégtelenségben a hemodinamikát javítja, egyúttal a PF szempontjából is előnyös a pitvar feszülésének csökkentése révén. Ezt igazolja több, a SzE témakörében ezen gyógyszerekkel végzett RCT post-hoc analízise is (80,81), illetve néhány kis esetszámú prospektív és retrospektív tanulmány (82–85). Ez a jövőbeli vizsgálatok tervezésénél mindenképp fontos szempont. A két kórkép egyidőben történő felfedezése egy külön entitás, mely hűen tükrözi a Kelet-Közép-Európai betegpopuláció orvoshoz fordulási motivációját. Ebben a csoportban a magas mortalitás azzal magyarázható, hogy ezen betegek panaszaiakkal valószínűleg túl későn, úgy a PF, mint a SzE szempontjából előrehaladott stádiumban jelentkeztek orvosnál.

5.2.2 Vizsgálatunk korlátai

Vizsgálatunk egyik fő limitációját az képezte, hogy a társbetegségekről és az alkalmazott terápiáról nem volt információnk. A vizsgálatban résztvevő betegek BNO-kódok alapján kerültek beazonosításra, a PF és SzE típusáról, illetve a halál pontos okáról nem álltak rendelkezésünkre adatok. A vizsgálati periódusban az új SzE terápiák, mint az ARNI és

SGLT2-gátlók, nem voltak elérhetőek Magyarországon, így ezek mortalitásra gyakorolt közvetett hatásait nem vizsgálhattuk.

5.3 Új tudományos eredmények

- Nagy esetszámon bizonyítani tudtuk a direkt orális antikoagulánsok K vitamin antagonistákkal szembeni előnyét nonvalvuláris pitvarfibrilláció miatt kezelt magyarországi betegeken.
- Elsőként igazoltuk a mindennapi gyakorlat elemzése során, hogy a K vitamin antagonistákkal szemben direkt orális antikoagulánsok alkalmazása esetén a terápia első hónapjai során is kedvezőbb a túlélés.
- Igazoltuk, hogy a fiatal betegeken és a nők esetén a direkt orális antikoagulánsok alkalmazása előnyösebb a K vitamin antagonistákok terápiájánál.
- Nagy számú beteg adatainak elemzésével igazoltuk, hogy a pitvarfibrilláció és a szívelégtelenség időbeli megjelenésének sorrendje a túlélésre vonatkozóan prediktív értékű.
- Vizsgálatunkban a legritkább előfordulási gyakoriságot a pitvarfibrillációt követően kialakuló szívelégtelenség mutatta, leggyakoribb megjelenésű pedig a pitvarfibrilláció és szívelégtelenség egyidőben történő felfedezése volt.
- Megállapítottuk, hogy a már fennálló pitvarfibrilláció esetén rövidebb időn belül jelenik meg a szívelégtelenség és a prognózis kedvezőbb, mint ellenkező esetben.
- Leírtuk, hogy a már fennálló szívelégtelenség esetén a pitvarfibrilláció megjelenése hosszabb idő elteltével jelentkezik és kedvezőtlenebb a prognózis.

6 Összefoglalás

Háttér: A pitvarfibrilláció (PF) növekvő incidenciájával, magas prevalenciájával és mortalitásával egyre nagyobb terhet ró az egészségügyi ellátórendszerre. Jelenlétében a stroke kockázata megnő, így az antikoaguláns kezelés szerepe kulcsfontosságú ezen betegek körében. Továbbá, a PF a patomechanizmus átfedő elemeinek és a mindkét kórkép esetén gyakran előforduló társbetegségeknek köszönhetően gyakran társul egy másik magas morbiditású és mortalitású kardiovaszkuláris „pandémiával”, a szívelégtelenséggel (SzE). A két kórkép esetén a „big data” elemzés a betegség kezelésének országos gyakorlatára, illetve a betegség lefolyására vonatkozóan fontos adatokat szolgáltat. Magyarországi adatok ezen két kórkép esetén korlátozott számban lelhetőek fel az irodalomban.

Célkitűzés: Munkánk során reprezentatív hazai adatok gyűjtését tűztük ki célul pitvarfibrillációra és szívelégtelenségre vonatkozóan.

Módszerek 1: Kutatásunk első felében a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) adatbázisában 2011. január 1.-2016. december 31. között olyan PF-ban szenvedő betegeket kerestünk, akiknél a tromboembóliás profilaxis K vitamin antagonistá (KVA) vagy direkt orális antikoaguláns (DOAC) kezeléssel történt.

Eredmények 1: Összesen 144 394 beteget vontunk be vizsgálatunkba, amelyből 129 925 beteg esetén történt KVA-val és 14 469 esetén DOAC-cal a stroke profilaxisa. 28%-os összmortalitási rizikó csökkenés igazolódott DOAC terápia alkalmazása esetén. A terápia korai fázisában 39%-os, míg az utánkövetés második évében 13%-os volt a DOAC-ok KVA-kal szembeni mortalitási rizikót csökkentő hatása. A DOAC-ok nemtől és korcsoporttól függetlenül előnyösebbnek bizonyultak a KVA-kal szemben. A 60 év alatti korcsoportban (HR = 0,47; 95% CI, 0,35-0,62, P<0,001), nők esetén a terápia első feléve során (HR = 0,57; 95% CI, 0,52-0,62, P<0,001), illetve az alacsonyabb tromboembóliás (0-1 CHA₂DS₂-VASc pontszám, HR = 0,51; 95% CI, 0,35-0,75, P=0,001) és vérzéses rizikójú (0-1-es vérzéses rizikó, HR = 0,49; 95% CI, 0,33-0,75, P=0,001) betegcsoportokban volt a legkifejezettebb a DOAC-ok mortalitási rizikót csökkentő hatása.

Konklúziók 1: Nonvalvuláris eredetű pitvarfibrilláció esetén a DOAC kezelés szignifikáns mértékben csökkenti a mortalitást a terápia korai és késői fázisában egyaránt, nemtől és korcsoporttól függetlenül. A DOAC-ok alkalmazása kifejezetten előnyös a terápia korai

fázisában, a fiatalabb korcsoportban, a nők esetén, valamint az alacsonyabb tromboembóliás és vérzéses rizikójú betegcsoportokban.

Módszerek 2: Kutatásunk második felében a NEAK adatbázisát felhasználva a 2015. január 1.-2021. december 31. közötti időszakban PF-ban és SzE-ben egyaránt szenvedő betegek adatait elemeztük. Vizsgáltuk a két kórkép megjelenési sorrendjének előfordulási gyakoriságát, a második kórkép megjelenéséig eltelt időt, illetve a megjelenési sorrend hosszútávú mortalitással való összefüggését.

Eredmények 2: 109 075 beteg felelt meg bevonási kritériumainknak. 29 937 esetben jelentkezett PF-t követően a SzE (PF → SzE), 38 171 betegben alakult ki SzE után a PF (SzE → PF), és 40 967 beteg esetén derült fény a PF-ra és SzE-re egyidőben (PF és SzE egyidejűleg). PF → SzE medián 6 hónapot követően jelent meg, míg SzE → PF medián 10 hónap alatt alakult ki. A medián túlélés PF → SzE esetén 46 hónap, SzE → PF-ban 38 hónap, míg a PF és SzE egyidejű felfedezése esetén 21 hónap volt. A SzE → PF, valamint a PF és SzE egyidejűleg betegcsoportban 5%-kal (HR=0,95, CI 0,93-0,97), valamint 16%-kal (HR=0,84, CI 0,82-0,85) magasabb mortalitási rizikó igazolódott a PF → SzE betegcsoporthoz viszonyítva (P<0,0001).

Konklúziók 2: Megállapítottuk, hogy a PF és SzE megjelenésének sorrendje prediktív a túlélésre. A már PF-ban szenvedő beteg esetén ritkábban alakul ki és rövidebb időben belül jelenik meg a SzE, a prognózis kedvezőbb. A már SzE-ben szenvedő beteg esetén gyakrabban alakul ki és hosszabb idő elteltével jelentkezik a PF, esetében a prognózis kedvezőtlenebb. Leggyakrabban egyidőben kerül felfedezésre a PF és a SzE és rossz prognózissal társul.

7 Summary

Background: The constantly rising incidence and prevalence of atrial fibrillation (AF) poses an enormous healthcare burden. Anticoagulation in AF is essential, considering the increased risk of thromboembolism and mortality in these patients. AF is often associated with heart failure (HF) due to the common comorbidities and elements of the pathomechanism they share. Limited Hungarian data exist regarding the survival of patients treated with different types of oral anticoagulants. The potential significance of the order of presentation of AF and HF in the same patient is also unknown. Therefore, our **aim** was to provide representative Hungarian data on these two entities.

Methods 1: The National Health Insurance Fund (NHIF) database was searched to identify patients treated with vitamin K antagonist (VKA) or direct oral anticoagulant (DOAC) as a thromboembolic prophylaxis for AF between January 1, 2011 and December 31, 2016.

Results 1: A total of 144 394 patients with AF treated with either a VKA (n = 129 925) or a DOAC (n = 14 469) were enrolled. A 28% improvement in 3-year survival with DOAC treatment compared with VKA treatment was shown. The mortality risk reduction with DOACs was 39% within the first 3 months, and 13% in the second year of the therapy. Mortality reduction with DOACs was consistent across different subgroups. However, younger patients (30-59 years old) initiated on DOAC therapy had the greatest risk reduction (HR = 0,47; 95% CI, 0,35-0,62, P<0,001) in mortality. Furthermore, DOAC treatment also yielded a benefit of greater magnitude in those with fewer thromboembolic (0-1 CHA₂DS₂-VASc score segment, HR = 0,51; 95% CI, 0,35-0,75, P=0,001) and bleeding risk factors (0-1 score segment, HR = 0,49; 95% CI, 0,33-0,75, P=0,001), and in female patients at the beginning of therapy (HR = 0,57; 95% CI, 0,52-0,62, P<0,001).

Conclusions 1: Thromboembolic prophylaxis with DOACs yielded significantly lower mortality compared with VKA treatment across different subgroups of nonvalvular AF patients. The largest benefit was shown in the early period after treatment initiation, as well as in younger patients, in female, and in those with fewer thromboembolic and bleeding risk factors.

Methods 2: Patients diagnosed with both AF and HF between January 1, 2015 and December 31, 2021 were enrolled from the NHIF database. The order the two entities followed each other, and the time delay in between were registered. Median survival rates were calculated in AF → HF; HF → AF and simultaneous scenarios.

Results 2: A total of 109 075 patients were enrolled: 29 937 with AF → HF, 38 171 with HF → AF, and 40 967 diagnosed simultaneously. Time delays between AF → HF and HF → AF were 6 and 10 months, respectively. The median survival was 46 months in the AF → HF, 38 months in the HF → AF, and 21 months in the simultaneous group. Patients with HF → AF, and with simultaneous presentations had 5% and 16% greater mortality risk as compared to the AF → HF sequence, with hazard ratios (95% confidence intervals) of 0.95 (0.93-0.97) and 0.84 (0.82-0.85), respectively (P<0.0001).

Conclusions 2: We confirmed that the sequence of presentation of AF and HF in the same patient have significant prognostic implications. In our study the most common timing scenario was the simultaneous presentation of AF and HF, while the least frequent was the development of HF after AF. In AF patients HF appeared earlier and was associated with a lower mortality. In HF patients AF developed later during the course of the disease, indicating a poor prognosis. Patients diagnosed simultaneously had the worst prognosis.

8 Irodalomjegyzék

1. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting K V, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns HJGM, et al. 2024 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): Developed by the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J.* 2024;45:3314–3414. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176>
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37:2893–2962. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
3. Björck S, Palaszewski B, Friberg L, Bergfeldt L. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited. *Stroke.* 2013;44:3103–3108. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.002329>
4. Tomcsányi J, Bózsik B, Rokszin G, Abonyi-Tóth Z, Katona L. The prevalence of atrial fibrillation in Hungary. *Orv Hetil.* 2012;153:339–342. <https://akjournals.com/view/journals/650/153/9/article-p339.xml>
5. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet.* 2015;386:154–162. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61774-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61774-8)
6. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation. *Circ.* 2014;129:837–847. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119>
7. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby J V, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults. National implications for rhythm management and stroke prevention: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *JAMA.* 2001;285:2370–2375. <https://doi.org/10.1001/jama.285.18.2370>
8. Morin DP, Bernard ML, Madias C, Rogers PA, Thihalolipavan S, Estes III NAM. The state of the art: atrial fibrillation epidemiology, prevention, and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2016;91:1778–1810. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.08.022>
9. Wu EQ, Birnbaum HG, Mareva M, Tuttle E, Castor AR, Jackman W, et al. Economic burden and co-morbidities of atrial fibrillation in a privately insured population. *Curr Med Res Opin.* 2005;21:1693–1699. <https://doi.org/10.1185/030079905X65475>

10. Go AS, Hylek EM, Chang Y, Phillips KA, Henault LE, Capra AM, et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation. How well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA*. 2003;290:2685–2692. <https://doi.org/10.1001/jama.290.20.2685>
11. Oduyayo A, Wong CX, Hsiao AJ, Hopewell S, Altman DG, Emdin CA. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;354:i4482. <http://www.bmj.com/content/354/bmj.i4482.abstract>
12. Caldeira D, Costa J, Fernandes RM, Pinto FJ, Ferreira JJ. Performance of the HAS-BLED high bleeding-risk category, compared to ATRIA and HEMORR2HAGES in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol*. 2014;40:277–284. <https://doi.org/10.1007/s10840-014-9930-y>
13. Datar M, Crivera C, Rozjabek H, Abbass IM, Xu Y, Pasquale MK, et al. Comparison of real-world outcomes in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with direct oral anticoagulant agents or warfarin. *Am J Pharm*. 2019;76:275–285. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxy032>
14. Azoulay L, Dell’Aniello S, Simon TA, Renoux C, Suissa S. Initiation of warfarin in patients with atrial fibrillation: early effects on ischaemic strokes. *Eur Heart J*. 2014;35:1881–1887. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh499>
15. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139–1151. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>
16. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883–891. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>
17. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981–992. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107039>
18. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093–2104. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310907>
19. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955–962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0)

20. Calderon JM, Martinez F, Fernandez A, Sauri I, Diaz J, Uso R, et al. Real world data of anticoagulant treatment in non-valvular atrial fibrillation across renal function status. *Sci Rep.* 2022;12:6123. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10164-5>.
21. Chao TF, Chan NY, Chan YH, Cho MS, Krittayaphong R, Lee KN, et al. Direct oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation: an asian perspective. *J Am Coll Cardiol Asia.* 2023;3:707–723. <https://doi.org/10.1016/j.jacasi.2023.08.007>.
22. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42:3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
23. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet.* 2018;391:572–580. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32520-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32520-5)
24. Shahim B, Kapelios CJ, Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure: an updated review. *Card Fail Rev.* 2023;9:e11. <https://doi.org/10.15420/cfr.2023.05>
25. Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour R, Francis DP. The annual global economic burden of heart failure. *Int J Cardiol.* 2014;171:368–376. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.12.028>
26. Sugumar H, Nanayakkara S, Prabhu S, Voskoboinik A, Kaye DM, Ling LH, et al. Pathophysiology of atrial fibrillation and heart failure: dangerous interactions. *Cardiol Clin.* 2019;37:131–138. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2019.01.002>.
27. Carlisle MA, Fudim M, DeVore AD, Piccini JP. Heart failure and atrial fibrillation, like fire and fury. *J Am Coll Cardiol Heart Fail.* 2019;7:447–456. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.03.005>.
28. Sartipy U, Dahlström U, Fu M, Lund LH. Atrial fibrillation in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol Heart Fail.* 2017;5:565–574. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.05.001>.
29. Mundisugih J, Franke KB, Tully PJ, Munawar DA, Kumar S, Mahajan R. Prevalence and prognostic implication of atrial fibrillation in heart failure subtypes: systematic review and meta-analysis. *Heart Lung Circ.* 2023;32:666–677. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2023.02.009>.

30. Mamas MA, Caldwell JC, Chacko S, Garratt CJ, Fath-Ordoubadi F, Neyses L. A meta-analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2009;11:676–683. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfp085>.
31. Wasywich CA, Pope AJ, Somaratne J, Poppe KK, Whalley GA, Doughty RN. Atrial fibrillation and the risk of death in patients with heart failure: a literature-based meta-analysis. *Intern Med J.* 2010;40:347–356. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2009.01991.x>.
32. Pedersen OD, Søndergaard P, Nielsen T, Nielsen SJ, Nielsen ES, Falstie-Jensen N, et al. Atrial fibrillation, ischaemic heart disease, and the risk of death in patients with heart failure. *Eur Heart J.* 2006;27:2866–2870. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl359>.
33. Ziff OJ, Carter PR, McGowan J, Uppal H, Chandran S, Russell S, et al. The interplay between atrial fibrillation and heart failure on long-term mortality and length of stay: Insights from the, United Kingdom ACALM registry. *Int J Cardiol.* 2018;252:117–121. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.06.033>.
34. Mogensen UM, Jhund PS, Abraham WT, Desai AS, Dickstein K, Packer M, et al. Type of atrial fibrillation and outcomes in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:2490–2500. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.027>.
35. Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A, Granger CB, Michelson EL, McMurray JJ V, et al. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction: results from the candesartan in heart failure-assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) program. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1997–2004. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.01.060>.
36. Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A, Cleland J, Hanrath P, Komajda M, et al. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET. *Eur Heart J.* 2005;26:1303–1308. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi166>.
37. Crijns HJGM, Tjeerdsma G, de Kam PJ, Boomsma F, van Gelder IC, van den Berg MP, et al. Prognostic value of the presence and development of atrial fibrillation in patients with advanced chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2000;21:1238–1245. <https://doi.org/10.1053/euhj.1999.2107>.
38. Pallisgaard J, Greve AM, Lock-Hansen M, Thune JJ, Fosboel EL, Devereux RB, et al. Atrial fibrillation onset before heart failure or vice versa: what is worst? A nationwide register study. *EP Europace.* 2023;25:283–290. <https://doi.org/10.1093/europace/euac186>.

39. Simonyi G, Paksy A, Várnai R, Medvegy M. Orális antikoagulánssal kezelt pitvarfibrilláló betegek terápiahűsége a mindennapokban. *Orv Hetil.* 2020;161:839–845. <https://doi.org/10.1556/650.2020.31727>.
40. Simonyi G, Ferenci T, Finta E, Gasparics R, Medvegy M. One-year persistence of patients already treated with oral anticoagulants for atrial fibrillation. *Orv Hetil.* 2019;160:509–515. <https://doi.org/10.1556/650.2019.31347>.
41. Nyolczas N, Heltai K, Borbély A, Habon T, Járai Z, Sziliczei E, et al. Hungarian heart failure registry 2015-2016: Preliminary results. *Orv Hetil.* 2017;158:94–100. <https://doi.org/10.1556/650.2017.30671>.
42. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383:955–962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0).
43. Xue Z, Zhang H. Non-vitamin k antagonist oral anticoagulants versus warfarin in asians with atrial fibrillation. *Stroke.* 2019;50:2819–2828. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.026054>.
44. Chao TF, Chiang CE, Liao JN, Chen TJ, Lip GYH, Chen SA. Comparing the effectiveness and safety of nonvitamin k antagonist oral anticoagulants and warfarin in elderly asian patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Chest.* 2020;157:1266–1277. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.11.025>.
45. Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB, Kjældgaard JN, Lip GYH. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ.* 2016;353:i3189. <http://www.bmj.com/content/353/bmj.i3189.abstract>.
46. Friberg L, Oldgren J. Efficacy and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants compared with warfarin in patients with atrial fibrillation. *Open Heart.* 2017;4:e000682. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2017-000682>.
47. Själander S, Sjögren V, Renlund H, Norrving B, Själander A. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban vs. high TTR warfarin in atrial fibrillation. *Thromb Res.* 2018;167:113–118. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.05.022>.
48. Lehto M, Niiranen J, Korhonen P, Mehtälä J, Khanfir H, Hoti F, et al. Quality of warfarin therapy and risk of stroke, bleeding, and mortality among patients with atrial fibrillation: results from the nationwide FinWAF Registry. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26:657–665. <https://doi.org/10.1002/pds.4194>.

49. Walraven C, Jennings A, Oake N, Fergusson D, Forster AJ. Effect of study setting on anticoagulation control: a systematic review and metaregression. *Chest*. 2006;129:1155–1166. <https://doi.org/10.1378/chest.129.5.1155>.
50. Singer DE, Hellkamp AS, Piccini JP, Mahaffey KW, Lokhnygina Y, Pan G, et al. Impact of global geographic region on time in therapeutic range on warfarin anticoagulant therapy: data from the ROCKET AF Clinical Trial. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2013;2(1):e000067. <https://doi.org/10.1161/JAHA.112.000067>.
51. Cotté FE, Benhaddi H, Duprat-Lomon I, Doble A, Marchant N, Letierce A, et al. Vitamin k antagonist treatment in patients with atrial fibrillation and time in therapeutic range in four european countries. *Clin Ther*. 2014;36:1160–1168. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.07.016>.
52. Brudașcă I. Factors influencing vitamin K antagonist therapy. *R J Lab M*. 2015;159–68. <https://doi.org/10.1515/rjlm-2015-0015>.
53. Kiss Z, Nagy L, Reiber I, Paragh G, Molnar MP, Rokszin G, et al. Persistence with statin therapy in Hungary. *Arch Med Sci*. 2013;9:409–417. <https://doi.org/10.5114/aoms.2013.35327>.
54. Koziel M, Mazurek M, Teutsch C, Diener HC, Dubner SJ, Halperin JL, et al. Persistence with anticoagulation for atrial fibrillation: report from the GLORIA-AF Phase III 1-year follow-up. *J Clin Med*. 2020;9:1969. <https://doi.org/10.3390/jcm9061969>.
55. Skeppholm M, Friberg L. Adherence to warfarin treatment among patients with atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol*. 2014;103:998–1005. <https://doi.org/10.1007/s00392-014-0742-y>.
56. Gómez-Outes A, Lagunar-Ruíz J, Terleira-Fernández AI, Calvo-Rojas G, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Causes of death in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2508–2521. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.944>.
57. Tepper PG, Liu X, Hamilton M, Mardekian J, Petkun W, Tan W, et al. Ischemic stroke in nonvalvular atrial fibrillation at warfarin initiation. *Stroke*. 2017;48:1487–1494. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.015535>.
58. Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, Clemens A, Staa TP. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost*. 2011;106:968–977. <https://doi.org/10.1160/TH11-05-0353>.
59. Diener HC, Granger CB, Patel MR. Is there a period of liability with initiation of warfarin in patients with atrial fibrillation? *Eur Heart J*. 2014;35:1834–1835. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu042>.

60. Kim Y, Bang OY. Paradoxical procoagulant effect of early doses of warfarin: Possible role of non-vitamin K oral anticoagulant in patients with atrial fibrillation-related stroke. *J Stroke*. 2015;17:216–218. <https://doi.org/10.5853/jos.2015.17.2.216>.
61. Tang EOYL, Lai CSM, Lee KKC, Wong RSM, Cheng G, Chan TYK. Relationship between patients' warfarin knowledge and anticoagulation control. *Ann Pharmacother*. 2003;37:34–39. <https://doi.org/10.1345/aph.1A198>.
62. Mekaj YH, Mekaj AY, Duci SB, Miftari EI. New oral anticoagulants: Their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:967–977. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S84210>.
63. Cove CL, Albert CM, Andreotti F, Badimon L, Van Gelder IC, Hylek EM. Female sex as an independent risk factor for stroke in atrial fibrillation: Possible mechanisms. *Thromb Haemost*. 2014;111:385–391. <https://doi.org/10.1160/TH13-04-0347>.
64. Wagstaff AJ, Overvad TF, Lip GYH, Lane DA. Is female sex a risk factor for stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *QJM*. 2014;107:955–967. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcu054>.
65. Renda G, De Caterina R. Sex implications in the response to anticoagulant therapy in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:283–286. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.05.015>.
66. Law SWY, Lau WCY, Wong ICK, Lip GYH, Mok MT, Siu CW, et al. Sex-based differences in outcomes of oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:271–282. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.066>.
67. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality. *Circ*. 2003;107:2920–2925. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000072767.89944.6E>.
68. Smit MD, Moes ML, Maass AH, Achekar ID, Van Geel PP, Hillege HL, et al. The importance of whether atrial fibrillation or heart failure develops first. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:1030–1040. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs097>.
69. Chamberlain AM, Redfield MM, Alonso A, Weston SA, Roger VL. Atrial fibrillation and mortality in heart failure. *Circ Heart Fail*. 2011;4:740–746. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.962688>.
70. <https://www.dst.dk/en/Statistik/emner/borgere/befolkning/middellevetid>.
71. https://www.ksh.hu/stadat_files/nep/hu/nep0039.html.
72. Luong C, Barnes ME, Tsang TSM. Atrial fibrillation and heart failure: cause or effect? *Curr Heart Fail Rep*. 2014;11:463–470. <https://doi.org/10.1007/s11897-014-0229-1>.

73. John CA, V NG, Suneet M, M CHJG, H HS, Chang-Sheng M, et al. The increasing role of rhythm control in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79:1932–1948. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.03.337>.
74. Jaïs P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation. *Circ.* 2008;118:2498–2505. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.772582>.
75. Marrouche NF, Brachmann J, Andersen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med.* 2018;378:417–427. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707855>.
76. Sohns C, Fox H, Marrouche NF, Crijns HJGM, Costard-Jaeckle A, Bergau L, et al. Catheter ablation in end-stage heart failure with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2023;389:1380–1389. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2306037>.
77. Reant P, Lafitte S, Jaïs P, Serri K, Weerasooriya R, Hocini M, et al. Reverse remodeling of the left cardiac chambers after catheter ablation after 1 year in a series of patients with isolated atrial fibrillation. *Circ.* 2005;112:2896–2903. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.523928>.
78. Mauriello A, Ascrizzi A, Roma AS, Molinari R, Caturano A, Imbalzano E, et al. Effects of heart failure therapies on atrial fibrillation: biological and clinical perspectives. *Antioxidants (Basel).* 2024;13:806. <https://doi.org/10.3390/antiox13070806>.
79. Newman JD, O’Meara E, Böhm M, Savarese G, Kelly PR, Vardeny O, et al. Implications of atrial fibrillation for guideline-directed therapy in patients with heart failure: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2024;83:932–950. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.12.033>.
80. Zelniker TA, Bonaca MP, Furtado RHM, Mosenzon O, Kuder JF, Murphy SA, et al. Effect of dapagliflozin on atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circ.* 2020;141:1227–1234. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044183>.
81. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1995–2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>.
82. Chen Q, Chen Y, Qin F, Du H, Gan C, Zhou B, et al. Effect of sacubitril-valsartan on restoration and maintenance of sinus rhythm in patients with persistent atrial fibrillation. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:870203. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.870203>.
83. De Vecchis R, Paccone A, Di Maio M. Favorable effects of sacubitril/valsartan on the peak atrial longitudinal strain in patients with chronic heart failure and a history of one

or more episodes of atrial fibrillation: a retrospective cohort study. *J Clin Med Res.* 2020;12:100–107. <https://doi.org/10.14740/jocmr4076>.

84. Russo V, Bottino R, Rago A, Papa AA, Liccardo B, Proietti R, et al. The effect of sacubitril/valsartan on device detected arrhythmias and electrical parameters among dilated cardiomyopathy patients with reduced ejection fraction and implantable cardioverter defibrillator. *J Clin Med.* 2020;9:1111. <https://doi.org/10.3390/jcm9041111>.
85. Diego C, González-Torres L, Núñez JM, Centurión Inda R, Martín-Langerwerf DA, Sangio AD, et al. Effects of angiotensin-neprilysin inhibition compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring of implantable defibrillator devices. *Heart Rhythm.* 2018;15:395–402. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.11.012>.

9 Saját közlemények jegyzéke



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/478/2024.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

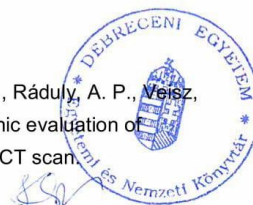
Jelölt: Papp Tímea Bianka
Doktori Iskola: Laki Kálmán Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Papp, T. B.**, Rokszin, G., Kiss, Z., Becker, D., Merkely, B., Járai, Z., Jánosi, A., Csanádi, Z.: All-Cause Mortality of Atrial Fibrillation and Heart Failure in the Same Patient: Does the Order Matter?
Cardiol. Ther. 13, 615-630, 2024.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s40119-024-00378-1>
IF: 3 (2023)
2. **Papp, T. B.**, Kiss, Z., Rokszin, G., Fábrián, I., Márk, L., Bagoly, Z., Becker, D., Merkely, B., Aradi, D., Dézsi, C. A., Járai, Z., Csanádi, Z.: Mortality on DOACs Versus on Vitamin K Antagonists in Atrial Fibrillation: Analysis of the Hungarian Health Insurance Fund Database.
Clin. Ther. 45 (4), 333-346, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2023.03.008>
IF: 3.2

További közlemények

3. Nagy, L. T., **Papp, T. B.**, Urbancsek, R., Jenei, C., Csanádi, Z.: Right Superior Pulmonary Vein Parameter Determined by Three-Dimensional Transesophageal Echocardiography is an Independent Predictor of the Outcome After Cryoballoon Isolation of The Pulmonary Veins.
Cardiol. J. 30 (6), 1010-1017, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.5603/cj.95381>
IF: 2.5
4. Nagy, L. T., Jenei, C., **Papp, T. B.**, Urbancsek, R., Kolozsvári, R., Rácz, Á., Ráduly, A. P., **Veisz, R.**, Csanádi, Z.: Three-dimensional transesophageal echocardiographic evaluation of pulmonary vein anatomy prior to cryoablation: validation with cardiac CT scan.
Cardiovasc Ultrasound. 21 (1), 1-11, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12947-023-00305-9>
IF: 1.9





5. Urbancsek, R., Csanádi, Z., Forgács, I. N., **Papp, T. B.**, Boczán, J., Barta, J., Jenei, C., Nagy, L. T., Rudas, L.: The Feasibility of Baroreflex Sensitivity Measurements in Heart Failure Subjects: the Role of Slow-patterned Breathing.
Clin. Physiol. Funct. Imaging. 42 (2), 260-268, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/cpf.12755>
IF: 1.8
6. Urbancsek, R., Forgács, I. N., **Papp, T. B.**, Boczán, J., Barta, J., Édes, I., Csanádi, Z., Rudas, L.: Cardiovagalis és szimpatikus artériás baroreflex szabályozásának vizsgálata szívelégtelenségben.
Orv. hetil. 162 (3), 91-98, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2021.31962>
IF: 0.707
7. Urbancsek, R., Csanádi, Z., Forgács, I. N., **Papp, T. B.**, Boczán, J., Barta, J., Jenei, C., Nagy, L. T., Rudas, L.: Sympathetic activation in heart failure with reduced and mildly reduced ejection fraction: the role of aetiology.
ESC Heart Failure. 8 (6), 5112-5120, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ehf2.13580>
IF: 3.612
8. Urbancsek, R., Forgács, I. N., **Papp, T. B.**, Boczán, J., Barta, J., Édes, I., Csanádi, Z., Rudas, L.: Az izom szimpatikus idegaktivitás vizsgálatának elméleti alapjai és története.
Orv. hetil. 161 (29), 1190-1199, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2020.31780>
IF: 0.54

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 17,259

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
6,2**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudománymetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2024.09.13.



10 Targyszavak

pitvarfibrilláció (atrial fibrillation)

szívelégtelenség (heart failure)

direkt orális antikoaguláns (direct oral anticoagulant)

K vitamin antagonist (vitamin K antagonist)

országos adatbázis vizsgálat (nationwide database study)

mortalitási rizikó (mortality risk)

tényleges klinikai gyakorlat (real-world evidence)

11 Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt hálás köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőmnek, Csanádi Zoltán Professzor Úrnak, hogy a kezdetektől felügyelte és szakmai tanácsaival segítette tudományos munkámat. Köszönettel tartozom a kutatásaim anyagi feltételeinek megteremtéséért is, valamint a kritikus tudományos gondolkodásmódom formálásáért.

Külön köszönettel tartozom Dr. Rokszin Györgynek, Dr. Kiss Zoltánnak és Fábián Ibolyának a statisztikai elemzések terén nyújtott nélkülözhetetlen segítségükért.

Köszönettel tartozom a Kardiológiai Klinika munkatársainak, különösen az intenzív, illetve a második emeleti osztály orvosainak és ápolóinak, hogy baráti, támogató környezetet teremtettek számomra, amely nagymértékben hozzájárult a munkám megvalósításához.

Végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni Édesanyámnak és Édesapámnak, hogy önzetlen szeretettel, fáradhatatlanul támogatnak utamon és minden nehézség során legfőbb támaszomként szolgálnak. Köszönöm továbbá a páromnak a végtelen türelmét, szeretetét, illetve a családjának és közös barátainknak a kedves szavait és biztatásukat.

12 Kutatást támogató projektek

A kutatás és a publikáció elkészítését a Magyar Kardiológusok Társasága, a Debreceni Egyetem Publikációs Tudománytámogatási Programja és a GINOP-2.3.2-15-2016-00043. számú, „Szív- és érkeletési kiválóságközpont (IRONHEART)” című projekt támogatta. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával valósult meg. Továbbá a TKP2021-EGA-18 azonosítószámú projektnek a Kulturális és Innovációs Minisztérium Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Alapból nyújtott támogatásával, a TKP2021-EGA-pályázati program finanszírozásában valósult meg.

13 Függelék

A pitvarfibrillációban szenvedő betegek antikoaguláns kezelésének vizsgálata esetén az adatok feldolgozása és statisztikai elemzése Dr. Rokszin György, Dr. Kiss Zoltán és Fábián Ibolya segítségével közösen történt. Az eredmények interpretálása, az ábrák és a kézirat elkészítése saját munka.

A pitvarfibrillációban és szívelégtelenségben egyaránt szenvedő betegek vizsgálati protokolljának kidolgozása Prof. Dr. Csanádi Zoltánnal, Dr. Kiss Zoltánnal, Dr. Rokszin Györggyel és Fábián Ibolyával közösen történt. Az adatok feldolgozásában és statisztikai elemzésében Dr. Rokszin György és Fábián Ibolya nyújtott segítséget. Az eredmények interpretálása, az ábrák és a kézirat elkészítése saját munka.