

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**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

Populációs vizsgálatok pitvarfibrillációban szenvedő betegekben a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő adatbázisa alapján

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a Klinikai Orvostudományok tudományágban

Írta: **Dr. Papp Tímea Bianka** okleveles orvosdoktor

Készült a Debreceni Egyetem Laki Kálmán Doktori Iskolája
(Kardiovaszkuláris megbetegedések programja) keretében

Témavezető: Prof. Dr. Csanádi Zoltán, az MTA doktora

Az értekezés bírálói:

Dr. Habon Tamás, PhD

Dr. Lőrincz István, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Soltész Pál, az MTA doktora

tagok: Dr. Habon Tamás, PhD

Dr. Lőrincz István, PhD

Dr. Kerekes György Ferenc, PhD

Dr. Kupó Péter, PhD

Az értekezés védésének időpontja:
Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Kardiológiai Intézet, Augusztai Előadó
2024. december 11. 14 óra

Tartalomjegyzék

1	Rövidítések jegyzéke.....	5
2	Bevezetés.....	6
2.1	A pitvarfibrilláció definíciója, epidemiológiája	6
2.2	Prognózist befolyásoló tényezők pitvarfibrillációban	6
2.3	Pitvarfibrilláció és stroke profilaxis	7
2.4	A pitvarfibrilláció és szívelégtelenség.....	7
2.5	Hazai adatok pitvarfibrillációra és szívelégtelenségre vonatkozóan.....	8
3	Célkitűzések	9
4	Betegek és módszerek	9
4.1	A pitvarfibrillációban szenvedő betegek antikoaguláns kezelésének vizsgálata.....	9
4.1.1	A különböző orális antikoaguláns kezelésben részesült betegek jellemzői	9
4.1.2	A különböző típusú orális antikoagulánsokkal kezelt betegek vizsgálata során alkalmazott statisztikai módszerek	11
4.2	Pitvarfibrillációban és szívelégtelenségben egyaránt szenvedő betegek vizsgálata..	11
4.2.1	A pitvarfibrillációban és szívelégtelenségben egyaránt szenvedő betegpopuláció jellemzői... ..	11
4.2.2	A pitvarfibrilláció és a szívelégtelenség előfordulási gyakoriságának, a két kórkép megjelenésének időbeli kapcsolatának és a mortalitásnak a vizsgálata	12
4.2.3	A pitvarfibrilláció és a szívelégtelenség társulásának jellemzésére alkalmazott statisztikai módszerek.....	12
5	Eredmények.....	13
5.1	Az orális antikoagulánsokkal végzett vizsgálat során nyert eredmények	13
5.1.1	Az orális antikoagulánsokkal kezelt betegek főbb klinikai jellemzői.....	13
5.1.2	36 hónapos túlélés a különböző típusú orális antikoagulánsok alkalmazása esetén.....	13
5.1.3	Eltérő mortalitás a terápia különböző fázisaiban	14

5.2	A pitvarfibrillációban és szívelégtelenségben egyaránt szenvedő betegekben nyert eredmények.....	15
5.2.1	Előfordulás, nem és kor szerinti eloszlás a különböző csoportokban	15
5.2.2	Túlélési vizsgálat.....	15
5.2.3	A pitvarfibrilláció és szívelégtelenség diagnózisa között eltelt idő vizsgálata ..	16
6	Megbeszélés	16
6.1	Nyitott kérdések a pitvarfibrillációban szenvedő betegek antikoaguláns kezelésének vizsgálatában	16
6.1.1	Eredményeink lehetséges hatása a klinikai gyakorlatra	19
6.1.2	Vizsgálatunk limitációi	19
6.2	A pitvarfibrillációban és szívelégtelenségben egyaránt szenvedő betegek vizsgálata által felvetett kérdések.....	20
6.2.1	Eredményeink lehetséges hatása a klinikai gyakorlatra	21
6.2.2	Vizsgálatunk korlátai.....	23
7	Összefoglalás.....	24
8	Saját közlemények jegyzéke	26
9	Köszönetnyilvánítás	28

1 Rövidítések jegyzéke

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

BMI – testtömeg-index (body mass index)

BNO – Betegségek Nemzetközi Osztályozása

BNP – B-típusú natriuretikus peptid

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)

DOAC – direkt orális antikoaguláns (direct oral anticoagulant)

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)

HR – kockázati arány (hazard ratio)

INR – Nemzetközi Normalizált Arány (International Normalized Ratio)

KVA – K vitamin antagonist

NEAK – Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő

OAK – orális antikoaguláns

PF – pitvarfibrilláció

RCT – randomizált kontrollált vizsgálat (randomized controlled trial)

RR – relatív rizikó

RRR – relatív kockázatsökkenés (relative risk reduction)

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)

2 Bevezetés

2.1 A pitvarfibrilláció definíciója, epidemiológiája

A pitvarfibrilláció (PF) a klinikumban leggyakrabban előforduló tartós ritmuszavar, melyet a szupraventrikuláris eredet, nem koordinált pitvari aktiváció és következményes ineffektív bal pitvari kontrakció jellemez. Prevalenciáját nemzetközi felmérések alapján 3%-ra becsülik az átlagpopulációban és 2,37-2,67% közöttire a magyar populációban. A PF incidenciája és prevalenciája folyamatosan növekvő tendenciát mutat. A PF a társbetegségek, a magasabb mortalitási arány, valamint a növekvő esetszám miatt egyre nagyobb terhet ró az egészségügyi ellátórendszerre és klinikai jelentősége is egyre fokozódik.

2.2 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. PF jelenlétében 1,5-2-szer magasabb összmortalitással és 2,4-szer nagyobb stroke kockázattal számolhatunk. 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 betegek vérzéses rizikója szintén mérlegelendő az antikoaguláns terápia bevezetésénél, melynek becslésére 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. 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.

2.3 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. 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 féléletideje miatti gyors elhasználódása és ezáltal a tromboembóliás rizikó fokozódása miatt. Az utóbbi évtizedben bevezetett direkt orális antikoagulánsok (DOAC) megreformálták a PF-ban szenvedő betegek antikoaguláns kezelését, hiszen az előbb említett tényezők a DOAC-ok alkalmazásával kiküszöbölhetőek. Továbbá, a 4 nagy randomizált kontrollált vizsgálat alapján a DOAC-ok biztonságosabbnak és hatékonyabbnak bizonyultak a KVA terápiával szemben. Számos metaanalízis során, illetve a mindennapi klinikai gyakorlatot tükröző vizsgálatban is hasonló eredmények születtek. Az érvényben lévő európai irányelvek alapján a KVA kezeléssel szemben a DOAC-ok az elsődlegesen választandó szerek nonvalvuláris eredetű pitvarfibrillációban stroke profilaxis céljából.

2.4 A pitvarfibrilláció és szívelégtelenség

A pitvarfibrilláció és a szívelégtelenség két nagy „kardiovaszkuláris járványnak” tekinthető, mely gyakran társul. 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. 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, továbbra is magas mortalitású kórképpel állunk szemben, amelynek egészségügyi költségei jelentősek és további növekedést mutatnak, ahogy arra Cook és mtsai is rámutattak.

A két kórkép gyakori társulását ugyanazon beteg esetén magyarázzák a patomechanizmus közös elemei és a mindkettő esetében gyakori társbetegségek. 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 vízretenciával.

A PF és SzE együttes fennállása magasabb mortalitási rizikóval társul a SzE minden súlyossági formájában. 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. Az előző felvetéseket azonban a COMET és PRIME II vizsgálatok megcáfolták. Néhány közlemény a paroxysmalis és újkeletű PF-hoz társított magasabb mortalitást szemben a ritmuszavar régebb óta fennálló, perzisztens formáival. 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.

2.5 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 Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő

(NEAK) adatbázis alapján a pitvarfibrillációban szenvedő betegek számát a teljes magyar lakosságban közel 300 ezerben határozta meg. Simonyi és mtsai szintén a hazai biztosító adatbázisa alapján a magyar betegek perzisztenciáját vizsgálta különböző orális antikoagulánsokra vonatkozóan. A szívelégtelenségre vonatkozóan a magyar szívelégtelenség regiszter alapján jelent meg közlés, a regiszter azonban nem reprezentatív, néhány hazai központ klinikai adatgyűjtésén alapul.

3 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.

4 Betegek és módszerek

4.1 A pitvarfibrillációban szenvedő betegek antikoaguláns kezelésének vizsgálata

4.1.1 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 DOAC-ok 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. 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 mellékdiaagnózisként. A tromboembóliás kockázat meghatározására, a vizsgálati periódusban érvényben lévő európai ajánlásoknak megfelelően, a CHA₂DS₂-VASc pontérték számításához szükséges elemeket használtuk. 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.

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).

4.1.2 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 kockázatsökkenést (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.

4.2 Pitvarfibrillációban és szívelégtelenségben egyaránt szenvedő betegek vizsgálata

4.2.1 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. 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).

4.2.2 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 diagnózis 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.

4.2.3 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 korrigáltuk.

5 Eredmények

5.1 Az orális antikoagulánsokkal végzett vizsgálat során nyert eredmények

5.1.1 Az orális antikoagulánsokkal kezelt betegek főbb klinikai jellemzői

144 394 PF-ban szenvedő beteg felelt meg a bevonási kritériumainknak 2011. január 1. és 2016. december 31. között. 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. Az átlagéletkor a DOAC kezelésben részesülők körében $73,5 \pm 11,31$, az átlagos CHA_2DS_2-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 CHA_2DS_2-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 kezeltekben (19,85% vs. 13,02%; $P < 0,0001$).

5.1.2 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 ösztörtalitás kockázati arányának (hazard ratio [HR]) meghatározására alkalmazott Cox-regresszió alapján 28%-os túlélési előnye volt a DOAC-cal kezelteknek a KVA terápiában részesülőkhez viszonyítva (HR=0,72; 95% konfidencia intervallum [CI] 0,69-0,75; $P < 0,001$).

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 pontszámtól és vérzéses rizikó súlyosságától függetlenül. A DOAC-cal kezelték körében a fiatalabb, 30-59 éves korcsoportban volt igazolható a legjelentősebb, mintegy 53%-os mortalitási relatív kockázatcsökkenés (RRR) a KVA terápiában részesülőkhöz 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.

5.1.3 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. 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).

A mortalitási rizikó vizsgálata megtörtént korcsoport szerinti bontásban is az utánkövetés különböző szakaszaiban. 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.

5.2 A pitvarfibrillációban és szívelégtelenségben egyaránt szenvedő betegekben nyert eredmények

5.2.1 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 túlrépezte (53,2%) volt a PF és SzE egyidejűleg csoportban ($P<0,0001$).

5.2.2 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, $P<0,0001$).

A különböző korcsoportok analízise szintén elvégzésre került. 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, $P=0,0693$). 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; $P<0,0001$).

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.

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

5.2.3 A pitvarfibrilláció és szívelégtelenség diagnózisa között eltelt idő vizsgálata

A PF diagnózist 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). 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). 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). 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.

6 Megbeszélés

6.1 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. Több mint 140 ezer beteg adatain alapuló vizsgálatunk során 28%-os összmortalitási rizikó csökkenést igazoltunk a DOAC-ok alkalmazása esetén KVA terápiával szemben. Ezek az eredmények egy 21 ázsiai obszervációs vizsgálat adatai alapján készült metaanalízis eredményeivel korrelálnak, amelyben 33%-os RRR-t igazoltak DOAC vs. KVA kezeléssel. KVA terápia esetén nem elhanyagolható szempont az INR terápias tartományban töltött ideje (TTR). 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. A szuboptimális TTR érték méginkább fokozza a KVA és DOAC terápia közötti túlélésbeli különbségeket. 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. A TTR variációi 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. Egy 45 ország adatait feldolgozó vizsgálatban a TTR jelentős regionális variabilitását igazolták, átlagosan 50%-os TTR értékkel a kelet-európai régióban. Megemlítendő, hogy a TTR-t az életkor, a BMI (body mass index), genetikai tényezők és különböző gyógyszerek egyaránt befolyásolják.

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. A GLORIA-AF regiszter adatait felhasználó alcsoport analízis szintén jobb 1 éves perzisztenciát igazolt a DOAC terápiában részesülők körében.

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. Ez a betegségtudat hiányával és következményesen rosszabb terápiahűséggel magyarázható, különösen KVA terápia esetén. Singer és mtsai rávilágítottak, hogy az 1-es CHA₂DS₂-VASc pontszámú betegek esetén észlelt alacsony, 33,3%-os TTR háttérben főképp a rossz beteg-együtműködés állt. 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.

A hosszútávú mortalitási rizikó mellett a korai mortalitást is meghatároztuk vizsgálatunkban, hiszen a KVA terápia megkezdését követő első 30 napon belül az ischaemias stroke és az összmortalitás fokozott kockázatát figyelték meg. A KVA terápia kezdeti fázisa a beteg és a kezelőorvos számára egyaránt nehézséget jelent a gyakori vérvételek és dózis optimalizációk, valamint a diétás megkorlátások miatt, mely tényezők a DOAC kezelés alkalmazásával elkerülhetőek. 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. Továbbá, a GLORIA-AF regiszter eredményei is szignifikánsan jobb 1 éves perzisztenciát igazoltak DOAC-okkal a terápia kezdetén. A beteg-együtműködés és a szuboptimális TTR értékek problémakörén felül a KVA-k korai protrombotikus aktivitásának mortalitást fokozó hatásával is számolnunk kell a terápia kezdetén. Döntően a KVA terápia inicializálásakor észlelhető nehezítő tényezők elhanyagolhatóak DOAC kezelés alkalmazásával. Eredményeink is az előzőeket támasztják alá, hiszen a terápia kezdetén egy jelentősen magasabb RR-t észleltünk KVA-k alkalmazása mellett. 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. A korai mortalitásra vonatkozó kevés elérhető adathoz viszonyítva a DOAC-ok előnye vizsgálatunkban mégkifejezettebb volt.

Vizsgálatunkban a 3 éves utánkövetés során nem volt szignifikáns különbség a túlélésben a nemek között: a nőknél és a férfiaknál egyaránt 28%-os öszsmortalitásbeli csökkenés volt elérhető DOAC kezeléssel. A terápia első hat hónapja során azonban a nők túlélése jelentősen jobb volt a férfiakéhoz viszonyítva. A női nem önmagában a stroke rizikófaktoraként tekinthető és növeli a mortalitást pitvarfibrillációban. Ennek okai között szerepel előrehaladottabb életkorkorban a menopausa jelenléte, a fiataloknál pedig a különböző okokból kifolyólag magasabb hormonszintek (pl. hormonterápia vagy fogamzásgátló kezelés).

6.1.1 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.

6.1.2 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 használása 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.

6.2 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 házi orvosok, belgyógyászok, kardiológusok, elektrofiziológusok és szívelégtelenség specialisták évekig 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.

A Framingham vizsgálat eredményeihez hasonlóan gyakoribb előfordulást és rosszabb túlélést igazoltunk a SzE betegekben megjelenő PF esetén. Smit és mtsai prospektív vizsgálatukba olyan PF-ban szenvedő betegeket vontak be, akiknek a PF felfedezése előtt, vagy azt követően derült fény a szívelégtelenségükre. A mi vizsgálatunkkal ellentétben a PF felfedezése után megjelenő SzE-ben szenvedő betegcsoport túlreprezentált volt esetükben, azonban hozzánk hasonlóan jobb túlélést figyeltek meg ebben a csoportban. Chamberlain és mtsai olyan szívelégtelenekeket vontak be vizsgálatukba, 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. A közelmúltban Pallisgaard és mtsai egy a felépítésében az általunk tervezetthez hasonló vizsgálat során szintén a PF→SzE betegcsoport túlélési előnyét igazolta.

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. 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.

Szintén elsőként határoztuk meg a mortalitást nem szerinti bontásban a különböző korcsoportokban a három lehetséges előfordulás szerint. Az összpapulációban 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.

Habár a Pallisgaard és mtsai által végzett, illetve a saját vizsgálatunk nagy esetszámú, felépítésükben több ponton átfedést mutató európai vizsgálatok, számos különbség is kiemelhető közöttük. A dán regiszterrel 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. 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 átlagéletkorrrel 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. 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 panaszaiikkal már csak 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. Az idősebb korcsoportban megjelenési sorrendtől függetlenül hamarabb kialakult a második kórkép.

6.2.1 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. Ebben az esetben a betegek jobban reagálnak az irányelveknek megfelelően alkalmazott szívelégtelenség bázisterápiára, illetve az antiaritmiás kezelésre, főképp, ha a betegségek kezdeti fázisában avatkozunk be. A CASTLE-AF vizsgálat eredményeinek értelmében ezen betegek esetén a katéterablációs technikák alkalmazása is előnyös, hiszen a ritmuszavar megszüntetésén túl a szívelégtelenség miatti hospitalizációk és mortalitás csökkenése is elérhető. Ráadásul egyes esetekben bal pitvari és bal kamrai reverz remodeling és javuló bal kamrai szisztolés funkció is megfigyelhető, ahogyan arra Reant és mtsai is rávilágítottak.

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 háziorvosok, 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 szerek hatásáról 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. 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 kis esetszámú tanulmány.

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 panaszaikkal valószínűleg túl későn, úgy a PF, mint a SzE szempontjából előrehaladott stádiumban jelentkeztek orvosnál.

6.2.2 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.

6.3 Új tudományos megállapítások

- 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 antagonistáknál.
- Nagy számú beteg adatainak elemzésével igazoltuk, hogy a pitvarfibrilláció és a szívelégtelenség időbeli megjelenésének sorrendje a túlélésre vonatkozóan prediktív értékű.
- Vizsgálatunkban a legkritikább 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.

7 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 szolgáltatathat. 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 ösztörtalitati 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 mortalitati 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 féléve 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 mortalitati 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.

8 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

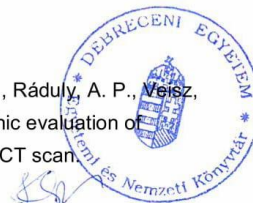
Jelölt: Papp Tímea Bianka
Doktori Iskola: Laki Kálmán Doktori Iskola

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., Fábíán, 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., 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., 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.



9 Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt hálás köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőmnak, 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 Fábíán 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.

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 érkutatási 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.