

# **Az antithrombotikus kezelés hatékonyságának és biztonságosságának vizsgálata a kardiovaszkuláris medicinában**

**Doktori (PhD) értekezés**

**Dr. Bálint Alexandra**

**Témavezető: Prof. Dr. Komócsi András, PhD, DSc**

**Doktori iskola vezetője: Prof. Dr. Bogár Lajos, PhD, DSc**

**Doktori program vezetője: Prof. Dr. Szokodi István, PhD, DSc**

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar  
Szívgyógyászati Klinika, Intervenciós Kardiológiai Osztály  
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola D94



Pécs

2022

## 1. BEVEZETÉS

A koszorúérbetegség a halálozás és az egészségkárosodással korrigált életevek (DALY) csökkenésének vezető oka világszerte. Ennek a tehernek a nagy része az alacsony- és közepes jövedelmű országokra hárul, amely évente közel 7 millió halálesetért és 129 millió DALY-ért felelős. A thrombocyta-aggregáció gátló terápia a koszorúérbetegség kezelésének és másodlagos megelőzésének alappillére. Placeboval összehasonlítva a thrombocyta-aggregáció gátló kezeléstről kimutatták, hogy csökkenti a rekurrens major adverz kardiovaszkuláris események (MACE) előfordulását stabil koszorúérbetegség vagy akut coronaria szindróma (ACS) esetén. Az ACS-ben szenvedő betegeknél, akik perkután koszorúér beavatkozáson (PCI) esnek át gyógyszerkibocsátó stentekkel (DES), jelenleg kettős thrombocyta-aggregáció gátló terápia (DAPT) javasolt legalább 12 hónapig, amely aszpirint és egy P2Y12 receptor inhibitor tartalmaz. A kezelés célja a trombólissal járó szövődmények, például a stent trombólis megelőzése. Ez a stratégia azonban növeli a vérzés rizikóját még a magas thrombotikus kockázatú ACS-ás betegeknél is. Ezért a megválaszolatlan kérdések továbbra is tisztázásra szorulnak.

A pitvarfibrilláció a leggyakrabban diagnosztizált szívritmuszavar. A pitvarfibrillációhoz kapcsolódó thromboemboliás szövődmények megelőzése érdekében antikoagulációra van szükség. Az elmúlt évtizedben az új direkt orális antikoagulánsok (DOAC), a dabigatran, a rivaroxaban, az apixaban és az edoxaban váltak a preferált kezelési módokká a warfarin helyett pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél. A becslések alapján a pitvarfibrillációban szenvedő betegek körülbelül 30%-ának lehet egyidejűleg koszorúérbetegsége és 15%-ának lesz szüksége PCI-ra stent behelyezéssel. A pitvarfibrillációban szenvedő betegek PCI utáni optimális antithrombotikus terápiája még tisztázatlan. A vérzés és az ischaemiás események megelőzésére szolgáló optimális antithrombotikus kezelési stratégia meghatározása kihívást jelent a pitvarfibrilláló betegeknél.

## 2. CÉLKITŰZÉS

Vizsgálataink főbb célkitűzései az alábbiak voltak:

- az alacsony thrombocyta reaktivitás jelentőségének meghatározása az adverz kardiovaszkuláris eseményekre vonatkozóan
- az orális antikoaguláns és a kettős thrombocyta-aggregáció gátló kezelés biztonságossági és hatásossági eredményeinek vizsgálata perkután koszorúér beavatkozás után
- a ticagrelor biztonságossági és hatékonysági kimenetelének összehasonlítása más P2Y12 receptor gátlókkal és/vagy aszpirinnel magas kockázatú betegek kezelésében a szekunder stroke prevencióban

## 3. HÁTTÉR

### 3.1. Az alacsony thrombocyta reaktivitáshoz kapcsolódó nemkívánatos események kockázata perkután koronária intervención átesett betegeknél

A klopidoгрél volt az arany standard thrombocyta-aggregáció gátló szer az új, potensebb P2Y12-gátlók, például a ticagrelor és a prasugrel bevezetése előtt, amelyek klinikai előnyüket bizonyították nagy, randomizált, kontrollált vizsgálatokban, amelyekben ACS-betegek vettek részt. Hatékonyabb szerek alkalmazásával csökkent a magas thrombocyta reaktivitás (HPR) prevalenciája, és a betegek egyre nagyobb hányadának alacsony a kezelés közbeni adenosin difoszfát (ADP) reaktivitása. Azonban, az alacsony thrombocyta reaktivitás (LPR) klinikai jelentősége kevésbé jól megalapozott, és rutinszerűen nincs mérve. Vizsgálatunk igazolta a major- és minor vérzéses események fokozott kockázatát LPR esetén, míg az LPR-es betegeknél alacsonyabb volt a nem halálos szívinfarktus kockázata és a súlyos vaszkuláris események kompozit végpontja, miközben a mortalitás tekintetében nem volt jelentős eltérés a két csoport között.

### 3.2. Orális antikoaguláns kezelés eredményei akut miokardiális infarktuson átesett betegeknél

Pitvarfibrilláló és egyidejűleg akut koronária szindrómán átesett betegeknél a thrombocyta-aggregáció gátló terápia mellett véralvadásgátló kezelés is szükséges. A PCI-n átesett pitvarfibrilláló betegekkal kapcsolatos specifikus megfontolások közé tartozik az a tény, hogy a DAPT elengedhetetlen a stent trombólzis megelőzéséhez, de nem elegendő a stroke megelőzéséhez. Az orális antikoaguláns (OAC) terápia mellett alkalmazott thrombocyta-gátló szerek jelentősen növelik a vérzéses szövődmények kockázatát, ezért kerülni kell a hosszú távú hármas terápiát. Vizsgálatunk igazolta, hogy PCI-n átesett és egyidejűleg DAPT-kezelésben részesült, valamint OAC-al kezelt akut miokardiális infarktuson átesett betegeknél a bármely okból bekövetkező mortalitás és a MACE magasabb kockázata ezen esetek eredendően magasabb kockázatának tulajdonítható.

### 3.3. A ticagrelor-kezelés thrombocyta-aggregáció-gátlókkal való összehasonlítása magas kockázatú betegeknél a másodlagos stroke prevencióban

Az ischaemiás stroke-on átesett betegeknél a thrombocyta-aggregáció gátló kezelés a másodlagos megelőzés szempontjából is fontos. A nemrég megjelent THALES vizsgálat is alátámasztotta a ticagrelor és az aszpirin együttes alkalmazhatóságát a stroke megelőzésében. A hálózat meta-analízisünk (NMA) igazolta a ticagrelor plusz aszpirin kezelés előnyeit a másodlagos prevencióban vaszkuláris rizikófaktorokkal rendelkező betegeknél, az ischaemiás stroke jelentős, 20%-os csökkenésével. Addig a vérzés kockázata, beleértve a koponyaűri vérzést, nőtt. Nem volt jelentős különbség a mortalitás kockázatában, ha a ticagrelort aszpirin mellett adták.

## 4. METODIKA

### 4.1. Az alacsony thrombocyta reaktivitáshoz kapcsolódó nemkívánatos események kockázata perkután koronária intervención átesett betegeknél

Az irodalomkutatás során olyan közlemények kerültek beválogatásra, melyekben LPR-al rendelkező betegek szerepeltek, akik akut koronária szindrómán és PCI beavatkozáson estek át, és DAPT-ban részesültek. Klinikai végpontként a vérzéses eseményeket, a stent trombózist, a nem halálos kimenetelű miokardiális infarktust és a súlyos vaszkuláris események kompozit végpontját határoztuk meg. A statisztikai elemzéseket az R (v 4.0.03) meta-analízisek kiértékelésére tervezett 'dmetar' csomaggal és az Open Meta[Analyst] open source statisztikai szoftverrel végeztük. Random-effekt modellt alkalmaztunk analíziseink során DerSimonian-Laird becsléssel, hogy származtatható legyen a rizikóhányados (RR) a dichotóm kimeneteleknél. A folytonos változókat súlyozott átlagkülönbséggel határoztuk meg 95%-os megbízhatósági intervallummal (CI). A heterogenitást  $\chi^2$  heterogenitási statisztikával teszteltük, amelynél a p-érték  $<0,1$  potenciálisan heterogénnek tekinthető.

### 4.2. Orális antikoaguláns kezelés eredményei akut miokardiális infarktuson átesett betegeknél

A Nemzeti Szívinfarktus Regiszter (NSZR) egy prospektív, magyar klinikai regiszter, amely klinikai adatokat szolgáltat az AMI-n átesett betegekről. Analízisünkbe azon betegek kerültek beválogatásra, akik sikeres PCI beavatkozáson estek át akut miokardiális infarktus miatt ST-elevációval vagy nélkül. A betegeket két csoportba soroltuk a vérárvadásgátló kezelés alapján. Az elsődleges hatékonysági végpont az indexeljárást követő egy éven belüli bármilyen okból bekövetkezett halálozás volt. A másodlagos végpontoként a transfúzió és a MACE kompozit végpontjait (mortalitás, nem halált okozó szívinfarktus vagy stroke) használtuk. Mivel a betegek nem randomizált módon kerültek az egyes vizsgálati csoportokba, a szelekciós torzítások csökkentése érdekében becsült részvételi valószínűségi párosítást (propensity score (PS) matching) alkalmaztunk. PS kiszámításához a csoportok logisztikus regresszió-modelljét használtuk.

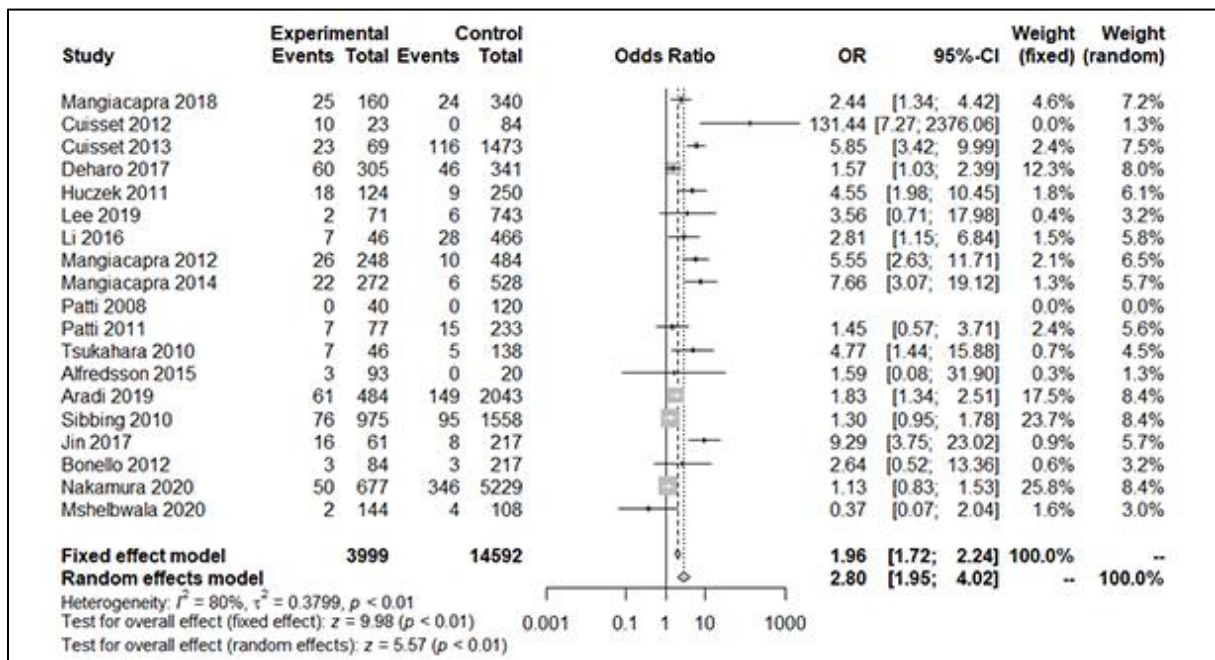
#### 4.3. A ticagrelor-kezelés thrombocyta-aggregáció-gátlókkal való összehasonlítása magas kockázatú betegeknél a másodlagos stroke prevencióban

Az irodalomkutatás során az alábbi keresési kifejezéseket használtuk: 'ticagrelor', 'AZD 6140' és 'stroke'. Az analízisbe azon közleményeket válogattuk be, melyek teljesítették az alábbi kritériumokat: (1) randomizált klinikai vizsgálat (2) amely a ticagrelort önmagában vagy a ticagrelort és aszpirint tartalmazó DAPT-stratégia részeként tartalmazó thrombocyta-aggregáció-gátló kezelés klinikai hatékonyságának és/vagy biztonságosságának értékelését tartalmazta, és (3) közölte a stroke előfordulását (4) cerebrovaszkuláris, koszorúér- vagy perifériás artériás betegségben szenvedő betegeknél. Vizsgálatunk elsődleges hatékonysági végpontja a stroke előfordulása vagy ismételt megjelenése volt. Fő biztonsági végpontként a súlyos vérzést és az összes okból bekövetkező mortalitást határoztuk meg. A másodlagos kimeneteli végpontok között szerepelt ischaemiás stroke, hemorrhagiás stroke és tranzien ischaemiás attack (TIA), miokardiális infarktus, súlyos agyi vagy kardiovaszkuláris esemény (MACCE). Tekintettel arra, hogy a vizsgálatok különböző kontrollcsoportokat használtak a ticagrelor-kezelésben részesülő betegek kimenetelének összehasonlítására, és hogy a vizsgálati karok kombinált és monoterápiát is tartalmaztak különböző thrombocyta-ellenes szerekkel, többszörös NMA-t alkalmaztunk. Továbbá elvégeztük a kezelések összehasonlító rangsorolását a P-scores módszer szerint.

## 5. EREDMÉNYEK

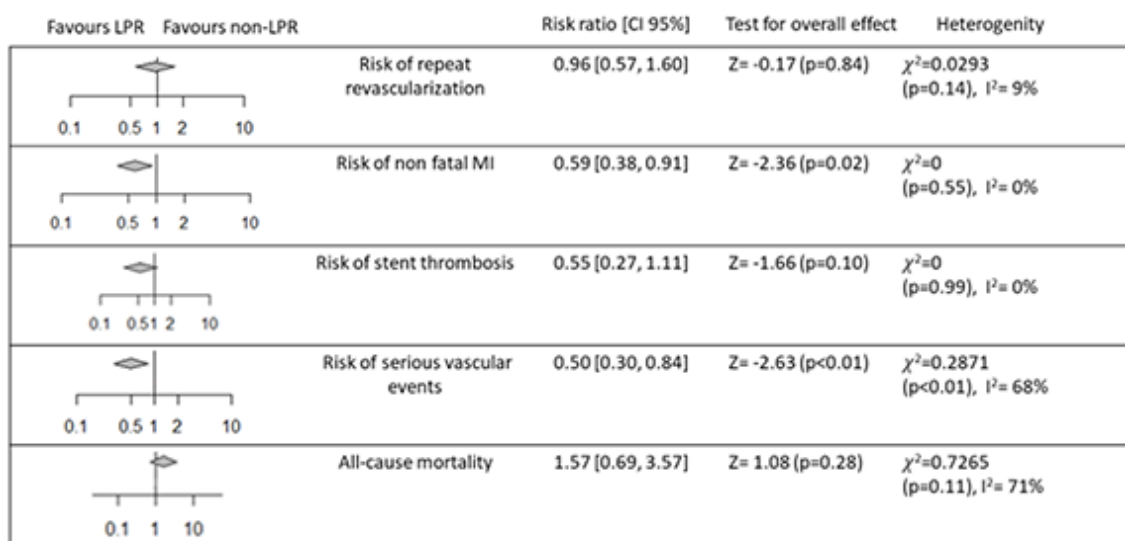
### 5.1. Az alacsony thrombocyta reaktivitáshoz kapcsolódó nemkívánatos események kockázata perkután koronária intervención átesett betegeknél

Húsz vizsgálatból 19.076 beteg került bevonásra. A random effekt modell meta-analízis összesített eredményei azt mutatták, hogy az LPR hatására jelentősen megnőtt a major- és minor vérzéses események száma (RR=2.80, 95% CI: 1.95-4.02,  $p < 0.01$ ) (1. ábra). Az LPR-es betegeknél szignifikánsan alacsonyabb volt a nem halálos miokardiális infarktus és a súlyos vaszkuláris események kockázata (RR=0.59, 95% CI: 0.38-0.91,  $p < 0.05$ ) és (RR=0.50, 95% CI: 0.30- 0.84,  $p < 0.01$ ) (2. ábra). A stent trombólzis kockázata 45%-kal alacsonyabb volt az LPR esetében, azonban ez a különbség nem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét (RR=0.55, 95% CI: 0.27-1.11,  $p = 0.10$ ) (2. ábra). A major- és minor vérzéses események általános heterogenitása jelentős volt ( $I^2 = 80\%$ ,  $p < 0.01$ ). A megfigyelt heterogenitást meghatározó faktorok azonosítása céljából az LPR és a vérzéses események prevalenciáját elemeztük alcsoportelemzések szerint. Amikor a vérzés végpontot külön-külön major- és minor vérzésekre osztottuk, a heterogenitás szignifikánsan csökkent major vérzés esetén ( $I^2 = 34\%$ ) míg a heterogenitás magas maradt a minor vérzéseknél ( $I^2 = 82\%$ ).



1. ábra. Összesített fő elemzés.

Forest plotok a major- és minor vérzési rizikót ábrázolják perkután koronária intervenciót követően LPR versus LPR megléte nélkül. A szürke téglalapok arányosak a vizsgálat súlyával. A gyémánt a kumulatív OR-t és CI-t fejezi ki. Rövidítések: LPR alacsony thrombocyta reaktivitás; OR esély hányados; CI konfidencia intervallum



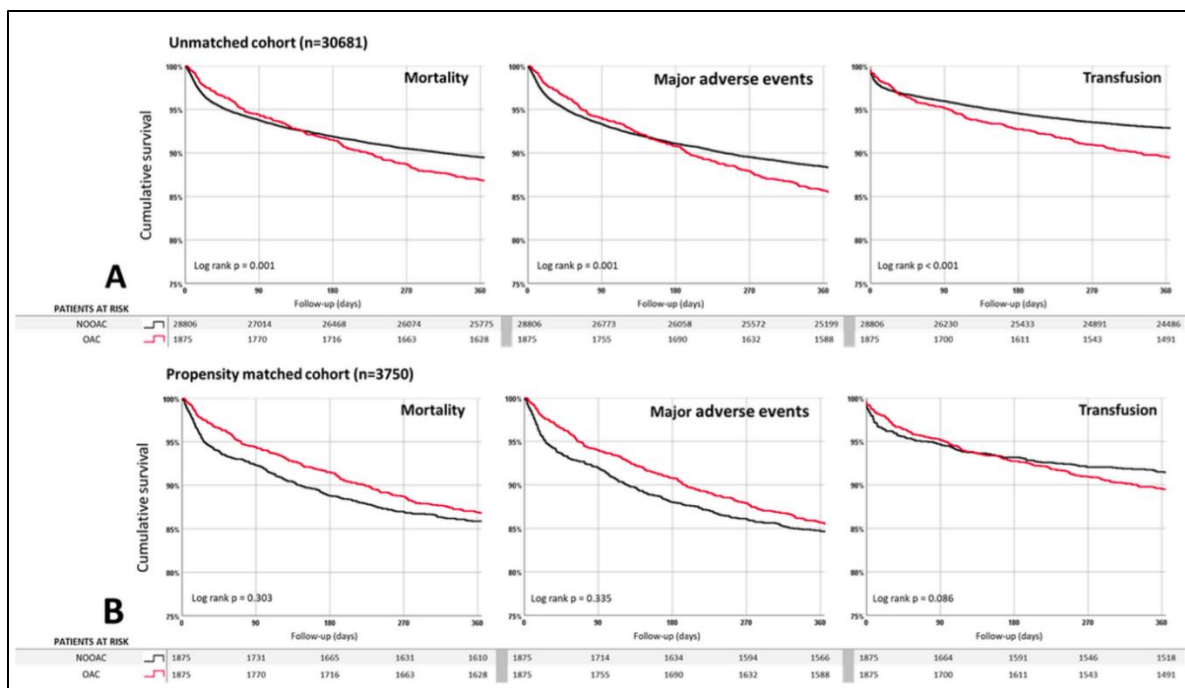
**2. ábra. A másodlagos végpontok eredményeinek összefoglalása.**

A gyémánt a kumulatív RR-t és CI-t ábrázolja a vizsgált betegcsoportokban. \* Átlagos különbség (95% CI)  
 Rövidítések: MI miokardiális infarktus; LPR alacsony thrombocyta reaktivitás; RR kockázati arány; CI konfidencia intervallum

## 5.2. Orális antikoaguláns kezelés eredményei akut miokardiális infarktuson átesett betegeknél

Egy 30,681 betegből álló vizsgálati populációban 6,51%-uk (n=1875) részesült orális antikoaguláns kezelésben (OAC csoport). Az OAC-csoportba tartozó 1875 beteg közül 1646 esetben pitvarfibrilláció miatt antikoaguláció terápiát indítottak. Az OAC csoport többsége K-vitamin antagonistával (KVA) (86%), míg direkt orális antikoagulánssal (DOAC) az esetek 14%-ában részesültek. A valószínűségi párosítás (PS) 3750 betegből álló populációt eredményezett. A teljes kohorszban az OAC-al kezelt betegek szignifikáns, 25%-kal nagyobb kockázatot mutattak a bármely okból bekövetkező halálozásra (13.17% vs. 10.52%, rizikó hányados (HR): 1.25, 95% CI 1.01-1.42, p=0.001). Hasonlóképpen magasabb volt a MACE és a transfúzió aránya (14.51% vs. 11.70%, HR: 1.24, [1.01-1.40], p=0.001 és 9.97% vs. 6.88%, HR: 1.47 [ 1.26-1.70], p<0.001) (3. ábra).

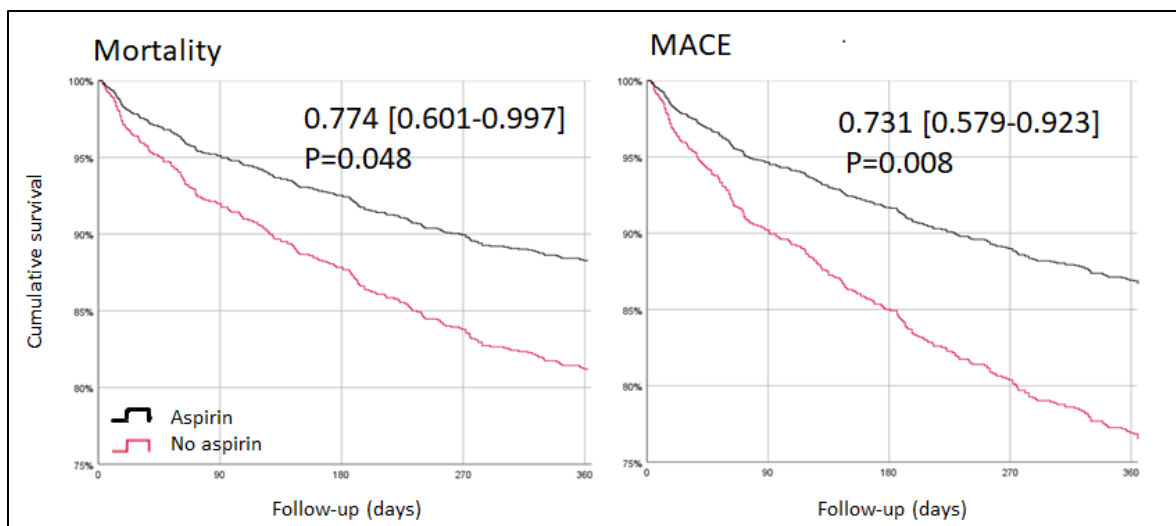




**3. ábra. Kaplan-Meier túlélési görbék az össz mortalitásról, a fő adverz eseményekről és a transfúzióról, összehasonlítva a beteget orális antikoaguláns kezeléssel vagy anélkül.**

Rövidítések: NOAC orális antikoaguláns terápia nélkül kezelt betegcsoport; OAC orális antikoaguláns terápiában részesült betegpopuláció

Az antikoagulált esetekben egy magasabb transfúziós arány volt megfigyelhető a PS-párosított kohorszban (9.97% vs. 8.16% HR: 1.21, [ 0.97-1.49], p=0.086). A mortalitás és a MACE aránya azonban ritkábban fordult elő az OAC-csoportban, mint a PS-párosított kontrollcsoportban, OAC nélkül (13.17% vs. 14.1%, HR: 0.91 [ 0.77-1.09], p=0.303 és 14.5% vs. 15.36%, HR: 0.92 [ 0.78-1.09], p=0.335). Kiemelendő, hogy ezek egyike sem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét (4. ábra). Továbbá, a nem korrigált alcsoport elemzések az ischaemiás végpontok magasabb kockázatát mutatták ki KVA vagy DOAC kezelés esetén. A MACE és a vérzés szignifikánsan magasabb volt a KVA-nál, de nem a DOAC-nál. A DOAC-ok közül a rivaroxabannal kezelt esetekben magasabb volt a transfúziós arány. A különböző thrombocyt-aggregáció gátló stratégiákat tekintve, a nem párosított kontrollhoz képest nagyobb volt az ischaemiás és vérzéses rizikó aránya az antikoagulánsal kezelt esetekben, függetlenül attól, hogy kaptak-e aspirint, illetve egyszeres vagy DAPT kezelést. Mindezek a végpontok gyakrabban fordultak elő a régi P2Y12 inhibitorokkal kezelt esetekben, de nem az újabb ADP-antagonistákat kapó betegek körében. Azonkívül, PS-al való korrigálás után az aspirin terápiával kapcsolatos különbség kivételével minden különbség eltűnt (4. ábra).

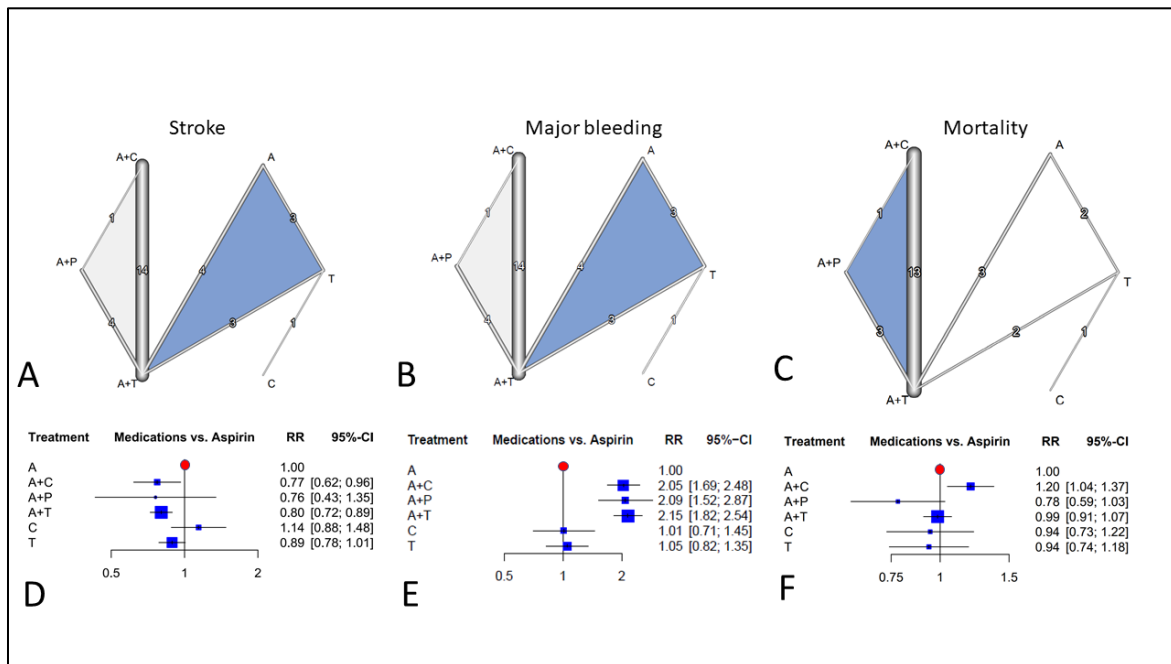


**4. ábra. Kaplan-Meier túlélési görbék, amelyek ábrázolják a mortalitás és a major adverz kardiális események kockázatát az orális antikoagulánsokkal kezelt betegek körében, összehasonlítva az aspirint kapó vagy nem kapott esetekkel.**

### 5.3. A ticagrelor-kezelés thrombocytá-aggregáció-gátlókkal való összehasonlítása magas kockázatú betegeknél a másodlagos stroke prevencióban

Huszonhat, összesen 124 495 főt számláló RCT került elemzésre. Analízisünkben 6 gyógyszeres kezelési csoportot különböztettünk meg. A torzítás (bias) elemzése azt mutatta, hogy a forrásinformáció jó minőségű, és alacsony a torzítás valószínűsége. Nem találtunk nyilvánvaló publikációs torzítást. A bevont vizsgálatokban 3035 (2,43%) stroke esemény fordult elő. Az aspirin monoterápiához képest a stroke kockázata szignifikánsan (23%-kal) alacsonyabb volt aspirin plusz klopidoгрél és 20%-kal alacsonyabb aspirin plusz ticagrelor kombinációk esetén. A ticagrelor önmagában, valamint az aspirin és prasugrel kombinációja esetén a stroke kockázata szintén alacsonyabb (11% és 24%), de klopidoгрél monoterápia esetén 14% -kal magasabb volt, ez utóbbi eredmények azonban nem érték el a statisztikai szignifikancia szintjét (5. ábra). Az ischaemiás stroke kockázata szignifikánsan csökkent a ticagrelor plusz aspirin mellett (RR: 0.80 [0.71-0.89]). A Ticagrelor monoterápia az ischaemiás stroke kockázatának csökkenését is eredményezte (RR: 0.88 [0.77-1.00], p=0.05). Hemorrhagiás stroke esetén egyik kezelés sem befolyásolta szignifikánsan a kockázatot. A ticagrelor és az aspirin kombinációja növelte a koponyaűri vérzés kockázatát 53% (RR: 1.53 [1.16-2.03], p=0.05). Az ischaemiás stroke adatai konzisztensek és homogének voltak, míg a hemorrhagiás stroke esetében mérsékelt heterogenitást tapasztaltunk. (I<sup>2</sup>=47%) (1. táblázat). A halálozási végpontot 23 vizsgálatban (5194 esetben) írták le. Az aspirinhez képest a halálozás 20%-kal volt magasabb aspirin plusz klopidoгрél mellett, és csökkenő tendenciát mutatott az aspirin

plusz prasugrel mellett (RR: 0.78 [0.59-1.03]). A többi kezelésnél a különbség 10% alatt maradt, és nem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét (5. ábra). Huszonegy vizsgálat 2811 major vérzéses eseményt írt le, az egyes vizsgálatok vérzéses definíciói szerint. Az önmagában adott aszpirinnel összehasonlítva a major vérzés hasonló tartományban volt a thrombocytá-aggregáció-gátló monoterápiák esetén, míg a relatív kockázat kétszer magasabb volt a kombinált thrombocytá-aggregáció-gátló kezeléseknél (5./B,E ábra).



**5. ábra. Hálózati elrendezés és az elsődleges végpontok eredményei.**

A hálózati gráfok a hálózatunkban található elsődleges végpontok összehasonlításának általános szerkezetét mutatják be. A számok és az élek vastagsága megfelel azoknak a vizsgálatoknak, amelyeken belül egy adott összehasonlítást teszteltünk. A kék háromszögek a hálózat többkarú vizsgálatait jelölik. (Panel A-C) A forest plotok a random-effektus-hálózati meta-analízisek eredményeit a referenciaként beállított aszpirin monoterápiával való összehasonlításként mutatják be. (Panel D-E) Rövidítések: A aszpirin; C klopidozrel; P prasugrel; T ticagrelor; RR rizikó hányados; CI konfidencia intervallum

<b>Másodlagos végpontok</b>	<b>A+T</b>	<b>A+C</b>	<b>A+P</b>	<b>C</b>	<b>T</b>
Ischaemiás stroke	0.80 (0.71; 0.89)*	0.81 (0.63; 1.05)	0.88 (0.6; 1.741)	1.15 (0.89; 1.50)	0.90 (0.79; 1.02)
Hemorrhagiás stroke	0.94 (0.62; 1.42)	0.70 (0.36; 1.35)	0.37 (0.084; 1.68)		0.64 (0.27; 1.53)
MACCE	0.89 (0.76; 1.06)	0.95 (0.76; 1.19)	0.92 (0.57; 1.50)	0.83 (0.60; 1.15)	0.85 (0.70; 1.03)
Miokardiális infarktus	0.84 (0.69; 1.02)	0.96 (0.74; 1.25)	0.62 (0.41; 0.94)*	0.78 (0.52; 1.19)	0.82 (0.61; 1.11)
CV Mortalitás	0.99 (0.82; 1.18)	1.08 (0.85; 1.38)	0.93 (0.60; 1.43)		1.01 (0.77; 1.33)
Major és minor vérzés	2.58 (2.04; 3.27)*	2.09 (1.56; 2.82)*	1.95 (0.95; 3.99)	1.21 (0.73; 2.02)	1.36 (1.03; 1.79)*
Minor vérzés	4.17 (2.90; 6.00)*	3.27 (2.17; 4.92)*	1.85 (0.19; 17.88)	2.45 (1.14; 5.22)*	3.08 (1.61; 5.88)*
Intracranialis hemorragia	1.53 (1.16; 2.03)*	0.96 (0.55; 1.67)	1.26 (0.04; 40.49)	0.66 (0.28; 1.56)	0.67 (0.33; 1.35)

**1. táblázat. A másodlagos végpontok hálózati meta-analízisének eredményei.**

Az eredmények kockázati arányokként (95%-os konfidencia intervallumok) kerültek ábrázolásra a hálózati meta-analízisből a beavatkozást meghatározó oszlop és az aszpirin monoterápia között. Itt a RR > 1 azt jelenti, hogy az oszlopban meghatározott kezelés rosszabb az aszpirinhez képest. A szignifikáns eredmények csillaggal vannak jelölve. Rövidítések: A aszpirin, C klopidogrel, CV: kardiovaszkuláris; MACCE: major adverz kardiális és cerebrovaszkuláris események, P prasugrel, T ticagrelor

## 6. MEGBESZÉLÉS

### 6.1. Az alacsony thrombocyta reaktivitáshoz kapcsolódó nemkívánatos események kockázata perkután koronária intervención átesett betegeknél

Egy nagy populációs vizsgálatban, amely prospektívan a klopidoгрél-kezelésre adott fokozott válasz hatásáról számolt be, amelybe 2533 koszorúérbetegségben szenvedő, tervezett PCI-n átesett beteget vontak be, az LPR-t a kórházi súlyos vérzéses események kétszeres kockázatával hozták összefüggésbe. További vizsgálatok alátámasztották ezt a koncepciót, miszerint az LPR a vérzés magasabb kockázatának markere a prasugrel-lel kezelt betegek körében is. Néhány újabb tanulmány szerint azonban az optimális thrombocyta-reaktivitás nem azonos tartományban található minden betegpopulációban. A PCI beavatkozáson átesett akut koronária szindrómás betegek bevonásával végzett TRILOGY ACS vizsgálatban nem találtak összefüggést az LPR és a jelentős vérzési kockázat között. A jelen meta-analízisben, amelyben 19,064 beteg adatait dolgoztuk fel, bizonyítékot találtunk arra, hogy a PCI beavatkozás után LPR-es betegeknél nagyobb a vérzés kockázata.

### 6.2 Orális antikoaguláns kezelés eredményei akut miokardiális infarktuson átesett betegeknél

Az akut miokardiális infarktus miatt PCI-val kezelt betegek nagy esetszámú, prospektív, nem szelektált adatbázisának elemzése azt mutatta, hogy az OAC-t kapó betegek idősebbek és súlyosabb kockázati profillal rendelkeztek, mint a kontrollcsoportban, így az antikoaguláns kezelés magasabb arányban járt mortalitással, MACE-el és transzfúzióval. Azonban a valószínűségi párosítás (PS) után ezek a különbségek kiegyenlítődték, és a PS-al párosított mintában nem találtunk különbséget a mortalitás vagy a MACE-re vonatkozóan. A transzfúzió mértéke gyakoribb volt az OAC csoportban; ez a különbség azonban nem érte el statisztikailag szignifikáns szintet. A WOEST-vizsgálat a MACE szignifikáns csökkenését és a kompozit végpont elemeinek csökkenő tendenciáját mutatta ki az aszpirint nem kapó antikoagulált betegeknél. Azonban, a DOAC vizsgálatokkal összhangban eredményeink rosszabb prognózist mutattak az aszpirin nélküli antikoagulált betegeknél.

### 6.3. A ticagrelor-kezelés thrombocyta-aggregáció-gátlókkal való összehasonlítása magas kockázatú betegeknél a másodlagos stroke prevencióban

Ebben a 124,495 betegszámú 26 darab vizsgálatból álló többszörös kezelési hálózat meta-analízisben arra a következtetésre jutottunk, hogy a thrombocyta gátló terápiás stratégia megválasztása befolyásolja a stroke rizikót a magas thrombotikus kockázatú betegcsoportban. A ticagrelort számos randomizált kontrollált vizsgálatban alkalmazó átfogó elemzése során arra a megállapításra jutottunk, hogy a ticagrelor plusz aszpirin az önmagában adott aszpirinhez képest jelentős mértékben csökkenti a stroke kockázatát (20%). Vizsgálatunk fontos kompromisszumra hívta fel a figyelmet a stroke megelőzése és a vérzési kockázat között. A major vérzés kockázatát figyelembe véve a legjobb kezelés stratégia az aszpirin monoterápia esetében volt tapasztalható, míg a legkevésbé hatékony terápiának az aszpirin és a ticagrelor együttes alkalmazása bizonyult. Ezenkívül, ez a kombináció jelentősen növelte az intrakraniális vérzés kockázatát. A thrombocyta-aggregáció gátló monoterápiák és kombinációk között a klinikai végpontok fontos klasztereit találtuk, míg a kombinációk összetevőit figyelembe vevő modellekben a legmagasabb stroke prevenció potenciál és a legmagasabb vérzési kockázat a ticagrelornak volt tulajdonítható.

## 7. AZ ÚJ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

A fent részletezett vizsgálatok eredményei alapján a dolgozat új eredményei, felismerései az alábbiak szerint foglalhatók össze:

- meta-analízisünk alátámasztja, hogy az LPR fokozott vérzési kockázattal jár a koszorúér-stent beültetésén átesett betegeknél. Ennek a markernek a rizikóbecslésben vagy (egyéb tényezőkkel kombinálva) a kockázatbecslő modellekben való lehetséges előnyeinek a meghatározásához további tanulmányok szükségesek.
- a valós életben végzett, PCI-al kezelt akut miokardiális infarktuson átesett populáció elemzése során azt találtuk, hogy az OAC-al kezelt betegeknél a bármely okból bekövetkezett halálozás és a MACE látszólagosan gyakoribb előfordulása az OAC-kezelésben nem részesülő betegekhez képest, az eredendően magasabb kockázatnak tulajdonítható. A rizikó-illesztett adatok elemzése alapján az aspirin mellőzése rosszabb prognózissal járt az antikoagulált eseteknél.
- klinikai vizsgálataink elemzése alátámasztja, hogy a ticagrelor mono- vagy aspirin kombinációs terápiaként történő alkalmazása hatékonyabb stroke-megelőzést eredményezett egy magas kockázatú betegpopulációban. A vérzési kockázat és a stroke prevenció közötti kompromisszumot kiemelve az adatok azt mutatják, hogy az ischaemiás kockázat mellett a vérzés kockázatát is fel kell mérni és figyelembe kell venni. Az ischaemiás stroke kialakulásának a ticagrelor alkalmazásával való alacsonyabb kockázatát ellensúlyozta a major vérzések magasabb kockázata, beleértve az intrakraniális vérzés jelentős növekedését. A thrombocyta-aggregációt gátló szer kiválasztására és időtartamára vonatkozó döntést egyénre kell szabni, a választott kezelés kockázatait és előnyeit alapján.

## 8. KÖZLEMÉNYLISTA

### Tudományos cikkek:

- Összes: 11
- Angol nyelvű publikációk: 11

### Impakt faktor (2022 januárban frissítve):

- Első szerzős: 13.154
- Kumulatív: 29.444

### Idézettség (MTMT2 alapján, frissítve 2022 januárban):

- Független: 36
- Kumulatív: 38

### 8.1. Az értekezés alapjául szolgáló első szerzős publikációk

A Bálint, L Hanák, P Hegyi, Zs Szakács, Sz Eitmann, A Garami, M Solymár, K Márta, Z Rumbus, A Komócsi: Increased risk of adverse events in patients with low-on clopidogrel platelet reactivity after percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis; DOI: <https://doi.org/10.5603/CJ.a2021.0084>

**Cardiology Journal** (2021) IF=2.737 (2020) Q2

A Bálint, P Kupó, D Tornyos, O Abdallaoui, A Jánosi, A Komócsi: Oral anticoagulation and outcomes in patients with acute myocardial infarction: Insights from the Hungarian Myocardial Infarction Registry; DOI: 10.1111/ijcp.14179

**International Journal of Clinical Practice** (2021) IF=2.503 (2021) Q1

A Bálint, D Tornyos, O Abdallaoui, P Kupó, A Komócsi: Network Meta-Analysis of Ticagrelor for Stroke Prevention in Patients at High Risk for Cardiovascular or Cerebrovascular Events; DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.032670>

**Stroke** 2021 IF=7.914 (2021) Q1

**KUMULATÍV IMPAKT FAKTOR: 13.154**

### 8.2. A témához nem kapcsolódó tudományos közlemények

P Kupó, R Pap, L Sággy, D Tényi, A Bálint, D Debreceni, I Basu-Ray, A Komócsi: Ultrasound guidance for femoral venous access in electrophysiology procedures-systematic review and meta-analysis; DOI: 10.1007/s10840-019-00683-z.

**Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology** (2019);

IF=1.277 Q2

D Tornyos, A Bálint, O Abdallaoui, P Kupó, A Komócsi: Antithrombotic Therapy for Secondary Prevention in Patients with Non-Cardioembolic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Systematic Review; DOI: 10.3390/life11050447.

**Life** (2021) IF= 3.817 (2020) Q2



P Kupó, Zs Szakács, M Solymár, T Habon, L Czopf, L Hategan, B Csányi, J Borbás, A Tringer, G Varga, M Balaskó, R Sepp, P Hegyi, **A Bálint**, A Komócsi: Direct Anticoagulants and Risk of Myocardial Infarction, a Multiple Treatment Network Meta-Analysis; DOI: 10.1177/0003319719874255.

**Angiology** (2020) IF=3.619 Q1

P Kupó, D Tornyos, **A Bálint**, R Lukács, A Jánosi, A Komócsi: Use of drug-eluting stents in elderly patients with acute myocardial infarction; DOI: 10.1111/ijcp.13652.

**International Journal of Clinical Practice** (2020) IF=2.444 Q2

T Kocsis, B Molnár, D Németh, P Hegyi, Zs Szakács, **A Bálint**, András Garami, A Soós, K Márta, M Solymár: Probiotics have beneficial metabolic effects in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized clinical trials; DOI: 10.1038/s41598-020-68440-1.

**Sci Rep** 10, 11787 (2020) IF= 5.133 Q1

### 8.3. Tudományos folyóiratban megjelent a témához kapcsolódó absztraktok

**A Bálint**, P Kupó, D Tornyos, O Abdallaoui, A Jánosi, A Komócsi: Oral anticoagulation and outcomes in patients with acute myocardial infarction: Insights from the Hungarian Myocardial Infarction Registry.

**Medical Conference for PhD Students and Experts of Clinical Sciences 2021: Book of Abstracts** pp 41-41 ISBN: 9789634296539

**Bálint A**, Tornyos D, Jánosa E, Kupó P, Jánosi A, Komócsi A: A vérlemezke reaktivitás és a klinikai kimenetel miokardiális infarktus után a vérlemezke funkció mérésen alapuló P2Y12 inhibitor eszkalációs rendszerben A Magyar Kardiológusok Társasága 2019. évi Tudományos Kongresszusa, Balatonfüred 2019.05.03 - 05.

**Cardiologia Hungarica** (2019); 49 (Suppl B); B60 Q4

**A Bálint**, A Komócsi, D Tornyos, P Kupó, E Jánosa, A Jánosi MD VIII. Interdiszciplináris Doktorandusz Konferencia 2019. Absztraktkötet; **8<sup>th</sup> Interdisciplinary Doctoral Conference 2019. Book of Abstracts**. Pécs, Magyarország: Pécsi Tudományegyetem Doktorandusz Önkormányzat (2019), 118 p. ISBN: 9789634293743

### 8.4. Tudományos folyóiratban megjelent a témához nem kapcsolódó absztraktok

**Bálint A**, Kósa D, Gasz B, Komócsi A:

X. Interdiszciplináris Doktorandusz Konferencia 2021 Absztraktkötet: **10<sup>th</sup> Interdisciplinary Doctoral Conference 2021 Book of Abstracts**. Pécs, Hungary: Pécsi Tudományegyetem Doktorandusz Önkormányzat (2021), 23 p. ISBN: 978-963-429-820-5

Tornyos D, Lukács R, **Bálint A**, Kupó P, Jánosi A, Komócsi A: Gyógyszer kibocsátó stent alkalmazása idős betegek esetében miokardiális infarktus miatt – elemzés a Nemzeti Szívinfarktus Regiszter adataiból. A Magyar Kardiológusok Társasága 2019. évi Tudományos Kongresszusa, Balatonfüred, 2019.05.03 - 05.

**Cardiologia Hungarica** (2019); 49 (Suppl B); B8 Q4

## 8.5. Előadás és poszter bemutatások

2014.04. **Bálint A**, Balogh P: A szív mikroérhálózatának vizsgálata. Házi TDK konferencia szóbeli előadás Pécs,

2017.02.16. **Bálint A**, Pintér T: Új lehetőségek az aortabillentyű sebészetben. Házi TDK konferencia szóbeli előadás, Pécs

2017.03.29. **Bálint A**, Pintér T: Új lehetőségek az aortabillentyű sebészetben. Grastyán konferencia előadás, Pécs

2017.08.25-26. **Bálint A**, Pintér T: Új lehetőségek az aortabillentyű sebészetben. HMAA Balatonfüred konferencia szóbeli előadás

2018.03.09. **Bálint A**, Pintér T: Új lehetőségek az aortabillentyű sebészetben. Korányi konferencia poszter prezentáció, Budapest

2018.03.23. **Bálint A**, Pintér T: Új lehetőségek az aortabillentyű sebészetben. Marosvásárhely OTDK konferencia szóbeli előadás

**Bálint A**, Tornyos D, Jánosa E, Kupó P, Jánosi A, Komócsi A: A vérlemezke reaktivitás és a klinikai kimenetel miokardiális infarktus után a vérlemezke funkció mérésen alapuló P2Y12 inhibitor eszkalációs rendszerben. A Magyar Kardiológusok Társasága 2019. évi Tudományos Kongresszusa, Balatonfüred, 2019.05.03-05. szóbeli előadás

**A Bálint**, D Tornyos, E Jánosa, P Kupó, A Jánosi, A Komócsi: Residual platelet reactivity and mortality after myocardial infarction in a platelet function based P2Y12 inhibitor escalation system. Interdisciplinary Doctoral Conference Pécs, 25<sup>th</sup> May 2019, oral presentation

**A Bálint**, D Tornyos, P Kupó, A Komócsi: Ticagrelor for stroke prevention in patients at high risk for cardiovascular or cerebrovascular events: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Medical Conference for PhD Students and Experts of Clinical Sciences, Pécs, 17<sup>th</sup> Oct 2020, oral presentation

**A Bálint**, Zs Wlasitsch-Nagy, A Kőnig-Péter, P Varga, J Varga, Á Schlégl, A Komócsi, E Várady, P Bogner, B Gasz: New 3D morphological and functional assessment-based method for surgical education of vascular anastomosis. Vascular Access Society Congress Berlin, online conference, 8<sup>th</sup> April, 2021, oral presentation

**A Bálint**, D Kósa, B Gasz, A Komócsi: New, non-invasive computational fluid dynamic methods in the prediction of coronary artery disease progression. Medical Conference for PhD Students and Experts of Clinical Sciences, Pécs, 15<sup>th</sup> May 2021, poster presentation

**A Bálint**, P Kupó, D Tornyos, O Abdallaoui, A Jánosi, A Komócsi: Oral anticoagulation and outcomes in patients with acute myocardial infarction: Insights from the Hungarian Myocardial Infarction Registry. Medical Conference for PhD Students and Experts of Clinical Sciences, Pécs, oral presentation, 15<sup>th</sup> May 2021, oral presentation

**A Bálint**, P Kupó, D Tornyos, O Abdallaoui, A Komócsi: Ticagrelor alkalmazhatósága stroke prevencióban a kardio- vagy cerebrovaszkuláris események fokozott kockázatának kitett betegeknél: hálózat metaanalízis. A Magyar Kardiológusok Társasága 2021. évi Tudományos Kongresszusa, Balatonfüred 2021.10. 13-16, szóbeli előadás

**A Bálint**, D Kósa, B Gasz, A Komócsi: New, non-invasive computational fluid dynamic methods in the prediction of coronary artery disease progression. Interdisciplinary Doctoral Conference Pécs, 12<sup>th</sup> Nov 2021, oral presentation

**Az értekezést megalapozó tudományos közlemények impakt faktora: 13.154**

**Valamennyi tudományos közlemény impakt faktora: 29.444**

## 9. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A több éves munka eredményeként született dolgozat elkészítését nagyon sok embernek köszönhetem, akik nagymértékben inspiráltak és támogattak Ph.D tanulmányaim és a dolgozat megírása során. Külön köszönettel tartozom mentoromnak és témavezetőmnek, *Komócsi András* professzor úrnak felbecsülhetetlen értékű útmutatásáért, bátorításáért, tudományos ösztönzéséért és nagylelkű segítségéért. Komócsi professzor a kezdetektől a befejezésig rengeteg energiát szentelt tanulmányomnak. Mindig emlékezni fogok biztató szavaira „itt feladatod, a határidő tegnap”. Nem felejttem el a vele folytatott inspiráló megbeszéléseket, amelyek mindig több órára sikeredtek, és elvezettek a dolgozat végső elkészítéséhez. Komócsi professzortól nemcsak a kardiológiai szakmai ismereteket, hanem a szigorú tudományos szemléletet is elsajátítottam. Az ő felügyelete nélkül nem tudtam volna befejezni ezt a kihívásokkal teli projektet.

Hálás vagyok *Jánosi András* professzor úrnak, a Magyar Szívinfarktus Regiszter vezetőjének, hogy csatlakozhattam kutatócsoportjához. Ezúton is szeretném megköszönni a Magyar Szívinfarktus Regiszterben dolgozó kollégáimnak, hogy segítettek a tudományos munkámban.

Külön köszönettel tartozom *Iliné Weimann Renátának* (Szívklinika Intervenciós Kardiológiai Osztály), aki tudományos diákköri munkám megkezdése óta támogatott.

Nagyra értékelem *Kupó Péter* és *Tornyos Dániel* együttműködését és szakmai tanácsait is. (Szívklinika Intervenciós Kardiológiai Osztály).

Őszintén köszönöm *Szakács Zsoltnak*, *Rumbus Zoltánnak* és *Hegyi Péter* professzor úrnak (Transzlációs Medicina Intézet) segítségüket és támogatásukat a meta-analízis elvégzésében.

Köszönettel tartozom *Gasz Balázsnak* (YourAnastomosis vezérigazgatója), aki mindig kész volt hasznos tanácsokat és támogató megjegyzéseket adni. Nagy precizitása kiváló példát mutatott számomra.

Nagyon sokat köszönhetek kedves szüleimnek, *Bálintné Kovács Évának* és *Bálint Sándornak*. Az irántam érzett állandó szeretetük és bizalmuk ösztönzött tanulmányaim és karrierem során. Végezetül legmélyebb köszönetemet fejezem ki vőlegényemnek, *Környei Mátyásnak* az évek során nyújtott hűséges támogatásáért.