

Orális antikoagulánsal már kezelt pitvarfibrilláló betegek egyéves terápiahűsége

Simonyi Gábor dr.¹ ■ Ferenci Tamás dr.²
Finta Ervin dr.³ ■ Gasparics Roland dr.¹ ■ Medvegy Mihály dr.⁴

¹Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Anyagcsere Központ, Budapest

²Óbudai Egyetem, Neumann János Informatikai Kar, Élettani Szabályozások Csoport, Budapest

³Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Kiemelt Hotelszolgálat I. Budapest

⁴Pest Megyei Flór Ferenc Kórház, III. Belgyógyászat-Kardiológiai Osztály, Kistarcsa

Bevezetés: A nonvalvularis pitvarfibrilláció (PF) orális antikoagulánsal (OAK) történő kezelésekor a terápiahűség igen jelentős tényező a stroke prevenciójában.

Célkitűzések: A szerzők célja a már OAK-terápiában részesülő PF-ban szenvedő betegeknél a K-vitamin-antagonista (KVA) és a direkt orális antikoagulánsok (DOAK) egyéves perzisztenciájának vizsgálata.

Módszer: A Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő adatbázisából a vényforgalmi adatokra támaszkodva pitvarfibrilláció indikációjában, 2015 második félévében valamely orális antikoaguláns (OAK = KVA/DOAK) receptjét kiváltó olyan betegeket választottak ki, akiknek a vizsgálati időszakot megelőzően – a vizsgálati időszakban történt kiváltási dátumhoz képest – 12 hónappal korábban volt (DOAK/KVA összes) vénykiváltásuk. A perzisztencia modellezésére a túlélés-analízis klasszikus eszköztárát alkalmazták, ahol a „túlélési” idő a gyógyszer szedésének abbahagyásáig eltelt idő volt, 60 napos 'grace' periódussal.

Eredmények: A bevonási kritériumoknak 196 016 beteg felelt meg. A betegek közül 181 810 szedett KVA-t, míg 14 206 beteg kapott DOAK-ot. A KVA-k egyéves perzisztenciája 52,9%, a DOAK-ot szedőké 66,8% volt. A DOAK-terápián belül a rivaroxaban egyéves perzisztenciája 67,5%, az apixabané 63,6%, a dabigatrané 63,4% volt. A 360 napra korlátozott átlagos gyógyszeresedési idő 311 nap volt a rivaroxabanban, 303 nap az apixabanban, 284 nap a KVA-k esetén. A gyógyszerelhagyás kockázatának pillanatnyi rátája az apixaban esetén 14%-kal (HR = 1,14 [95% CI 1,05–1,24], p = 0,0015), a dabigatranal 15%-kal (HR = 1,15 [95% CI 1,08–1,23], p = 0,003), a KVA-t szedőknél 62%-kal (HR = 1,62 [95% CI 1,56–1,69], p < 0,0001) volt magasabb a rivaroxabanhoz képest.

Következtetés: A szerzők igazolták, hogy PF-ban a KVA-terápiához képest a DOAK-ok egyéves perzisztenciája szignifikánsan magasabb volt. A DOAK-ok közül a rivaroxaban egyéves perzisztenciája előnyösebbnek bizonyult az apixabanhoz és a dabigatranhoz képest.

Orv Hetil. 2019; 160(13): 509–515.

Kulcsszavak: pitvarfibrilláció, K-vitamin-antagonisták, adherencia, új orális antikoagulánsok

One-year persistence of patients already treated with oral anticoagulants for atrial fibrillation

Introduction: In the treatment of non-valvular atrial fibrillation (AF) with oral anticoagulants (OAC), medical adherence is a relevant factor for stroke prevention.

Aim: To evaluate the one-year persistence of vitamin K antagonists (VKA) and direct oral anticoagulants (DOAC) in patients suffering from AF and already treated with OACs.

Method: Information from the National Health Insurance Fund of Hungary prescriptions database on pharmacy claims between June 1, 2015 and December 31, 2015 was analysed. Authors identified patients who filled prescriptions for OACs (VKAs or DOACs) prescribed for AF who have already received OACs therapy during one year before. Apparatus of survival analysis was used, where 'survival' was the time to abandon the medication.

Results: 196 016 patients met the inclusion criteria. 181 810 patients received VKA and 14 206 patients were treated with DOACs. The one-year persistence rate in patients taking VKA was 52.9% whereas it was 66.8% in those on the DOACs. The persistence rates after 360 days were 67.5% for rivaroxaban, 63.6% for apixaban and 63.4% for dabi-

gátrán. The mean duration of persistence was 311 days for rivaroxaban, 308 days for apixaban and 284 days for dabigatran. The actual rate of discontinuation was 14% (HR = 1.14 [95% CI 1.05–1.24]), $p = 0.0015$ for apixaban, 15% (HR = 1.15 [95% CI 1.08–1.23], $p = 0.003$) for dabigatran and 62% (HR = 1.62 [95% CI 1.56–1.69], $p < 0.0001$) for VKA compared to rivaroxaban (reference).

Conclusions: The authors have confirmed that the one-year persistence of DOAKs was significantly higher compared to KVA therapy in AF. The one-year persistence of rivaroxaban was more favoured than apixaban and dabigatran.

Keywords: atrial fibrillation, vitamin K antagonists, adherence, novel oral anticoagulants

Simonyi G, Ferenci T, Finta E, Gasparics R, Medvegy M. [One-year persistence of patients already treated with oral anticoagulants for atrial fibrillation]. *Orv Hetil.* 2019; 160(13): 509–515.

(Beérkezett: 2018. november 1.; elfogadva: 2018. november 14.)

Rövidítések

BNO = betegségek nemzetközi osztályozása; CI = konfidenciaintervallum; DOAK = (direct oral anticoagulant) direkt orális antikoaguláns; ESC = (European Society of Cardiology) Európai Kardiológiai Társaság; HR = (hazard ratio) kockázati arány; INR = (international normalized ratio) nemzetközi normalizált ráta; KVA = (vitamin K antagonists) K-vitamin-antagonista; NEAK = Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő; OAK = (oral anticoagulant) orális antikoaguláns; OEP = Országos Egészségbiztosítási Pénztár; PF = pitvarfibrilláció; SE = (standard error) standard hiba

A pitvarfibrilláció (PF) a leggyakoribb ritmuszavar, amely egyben a stroke kifejezett kockázati tényezője. PF fennállása esetén az ischaemiás stroke kockázata jelentősen, mintegy 4–5-szörösére nő [1, 2]. A tünetekkel kísért PF rontja az életminőséget, limitálhatja a fizikai teljesítőképességet, csökkenti a szív ejekciós funkcióját. Mindezek mellett PF esetén gyakoribb a hospitalizáció, emelkednek az egészségügyi kiadások, de talán a legfontosabb, hogy fokozódik a mortalitás is [3]. Az OEP adatbázisára alapozó hazai felmérés szerint a pitvarfibrilláció-prevalencia 2,37–2,67%-ra tehető. Az adatok matematikai modellezésével a PF teljes hazai gyakoriságát 2,95%-nak találták, ami 296 493 pitvarfibrilláló beteget jelentett [4].

A nonvalvularis PF-ban szenvedők orálisantikoaguláns (OAK)-terápiájára sokáig csak a K-vitamin-antagonisták (KVA) voltak elérhetőek, ugyanakkor az elmúlt években a direkt orális antikoagulánsok (DOAK) újabb és újabb képviselői kerültek forgalomba hazánkban is [5].

A KVA-terápia során számos nehézséggel kerülünk szembe (például rendszeres INR-ellenőrzés és a dózis gyakori változtatása), miközben hatékonysága és biztonságossága alapvetően az INR-szinttől függ [6]. A DOAK-terápia esetében hasonló kihívással nem szembesülünk, mivel hatásuk monitorozása nem szükséges, a dózis változtatására is csak bizonyos esetekben (például időskor, beszűkült vesefunkció) kényszerülünk.

Minden OAK-terápia során – hatásosság és biztonságossági szempontból – elengedhetetlen a gyógyszereszedési utasítások pontos betartása. A rossz betegadherencia esetében nő a stroke/halálozás kockázata [7].

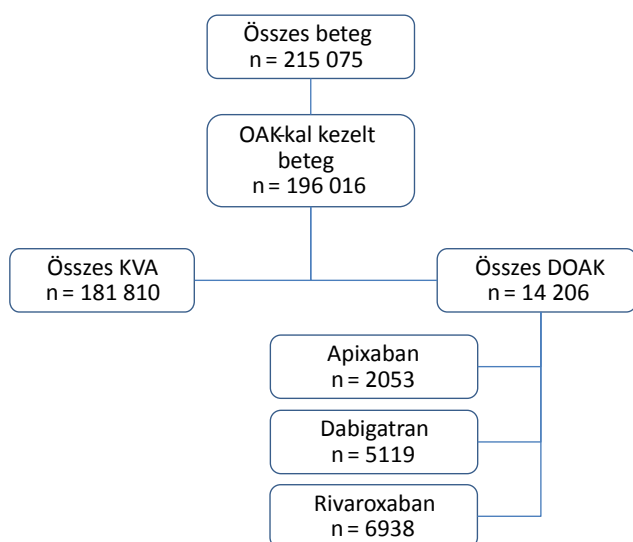
Célkitűzések

Vizsgálatunkban a hazai OAK- (DOAK- és KVA-) terápia egyéves terápiahűségének felmérését terveztük, korábban már OAK-kezelésben részesülő pitvarfibrilláló betegeknél. A perzisztenciaadatok mellett az egyes hatóanyagokra jellemző más paramétereket (például átlagos gyógyszereszedési idő, az egyes hatóanyagok elhagyásának rátája) is vizsgáltunk.

Betegek és módszer

Retrospektív vizsgálatunkban a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) adatbázisából azokat a betegeket választottuk ki, akik 2015 második félévében (a június 1-jétől december 31-ig terjedő időszakban) orálisantikoaguláns- (bármelyik KVA- vagy bármelyik DOAK-) terápiában részesültek pitvarfibrilláció (BNO = I10H0) indikációjában. E betegek közül azokat választottuk ki, akik a fent említett bevonási időszakot megelőző 12 hónapban már legalább egy DOAK- vagy KVA-receptet kiváltottak. A KVA-terápiában részesülő betegek receptkiváltásait nem bontottuk le hatóanyagokra (warfarin vagy acenokumarol). Ezzel szemben a DOAK-terápiás csoportot a vizsgálati időszakban forgalomban lévő hatóanyagok szintjén is vizsgáltuk.

A receptkiváltásokat minden betegnél 14 hónapig, legkésőbb 2017. február 28-ig követtük. A perzisztenciaelemzésből kizártuk a követési időszak alatt elhalálozott betegeket. Hatvannapos gyógyszerkihagyást tolerálva ('grace' periódus) vizsgáltuk, hogy az előbbi kritériumoknak megfelelt és követett betegek mekkora hányada maradt az adott OAK-terápián. A NEAK adatbázisában a receptkiváltási adatok 30 napos időközönként voltak elérhetőek.



1. ábra A korábban már OAK-terápiában részesült PF-betegek megoszlása a hatóanyagcsoportok és a DOAK-hatóanyagok szerint

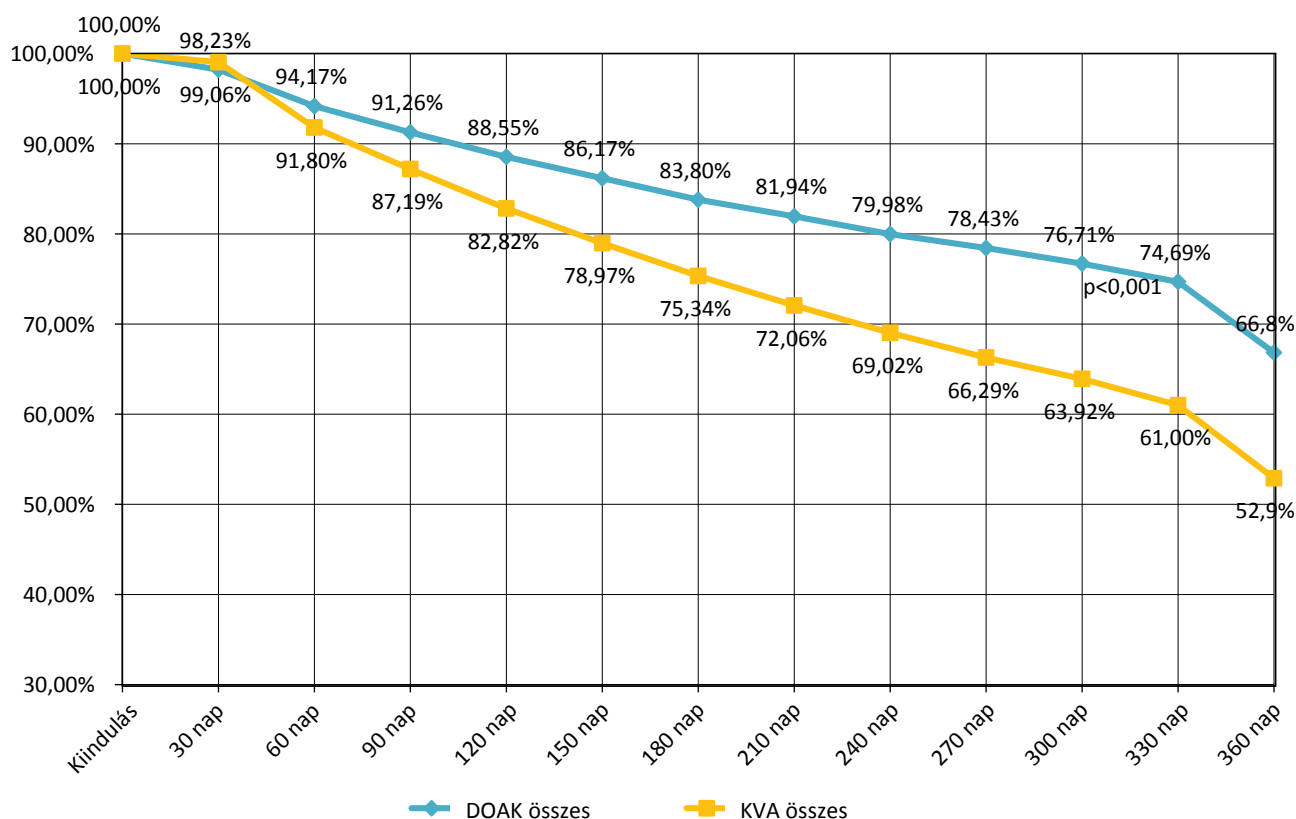
DOAK = direkt orális antikoaguláns; OAK = orális antikoaguláns; PF = pitvarfibrilláció

Az OAK-terápia perzisztenciamodellezésére a túlélésanalízis klasszikus eszköztárát alkalmaztuk úgy, hogy a „túlélési idő” a gyógyszer szedésének kezdetétől egészen az annak elhagyásáig eltelt idő volt. Perzisztenciavizsgá-

latunkban az egyetlen magyarázó változó tényező a gyógyszer típusa (KVA [összes] vagy DOAK [összes], illetve a DOAK-hatóanyagok szerint) volt. Mivel a perzisztenciaadatok 30 napos frekvenciával voltak elérhetőek, diszkrét idejű túlélést becsültünk, és ábrázoltuk az idő függvényében. A modellezéshez komplementer log-log link függvényt használó általánosított lineáris modellt becsültünk, amely a jól ismert (folytonos idejű) túlélés-elemzés bevált diszkrét idejű megfelelője [8, 9]. A gyógyszerek között a hazard proporcionalitását úgy ellenőriztük, hogy hozzáadtuk a modellhez a gyógyszer és az eltelt idő interakcióját, majd összehasonlítottuk ennek a – saturált – modellnek az illeszkedését az eredeti modellével. Amennyiben a nemproporcionalitás nem volt jelentős, úgy meghatároztuk a gyógyszeresedés abbahagyásának hazardját (HR) is, a referenciaként használt rivaroxabanhoz viszonyítva. Mindezek mellett kiszámoltuk a KVA-terápia, illetve az egyes DOAK-hatóanyagoknak a 12 hónapra korlátozott átlagos túlélési (szelési) idejét is [10].

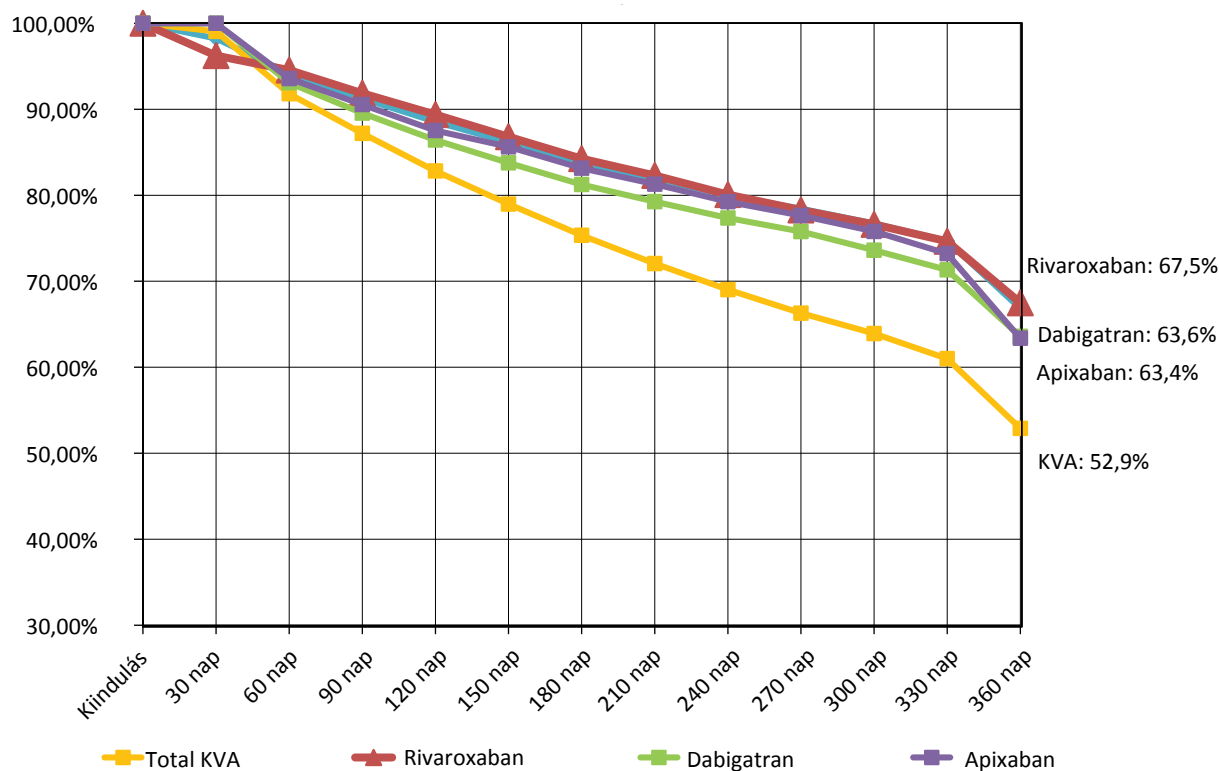
Eredmények

A NEAK adatbázisában 215 075 olyan beteget találtunk, akik a 2015. év második felében valamilyen OAK-terápiában részesültek. E betegek közül mindösszesen 196 016 felelt meg a fent részletezett bevonási kritériumoknak.



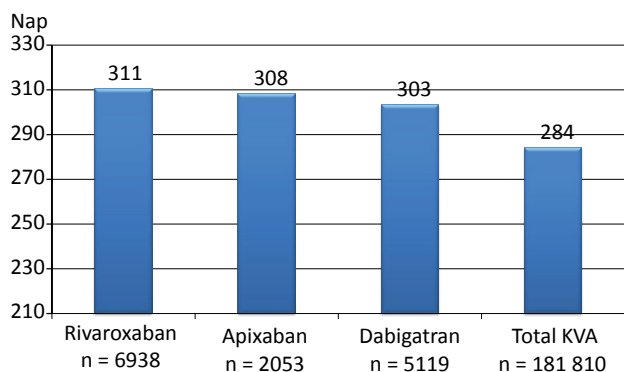
2. ábra Az egyéves KVA- (összes) és DOAK- (összes) perzisztencia

DOAK = direkt orális antikoaguláns; KVA = K-vitamin-antagonista



3. ábra | Az egyéves KVA- (összes) és DOAK- (hatóanyagok szerinti) perzisztencia
DOAK = direkt orális antikoaguláns; KVA = K-vitamin-antagonista

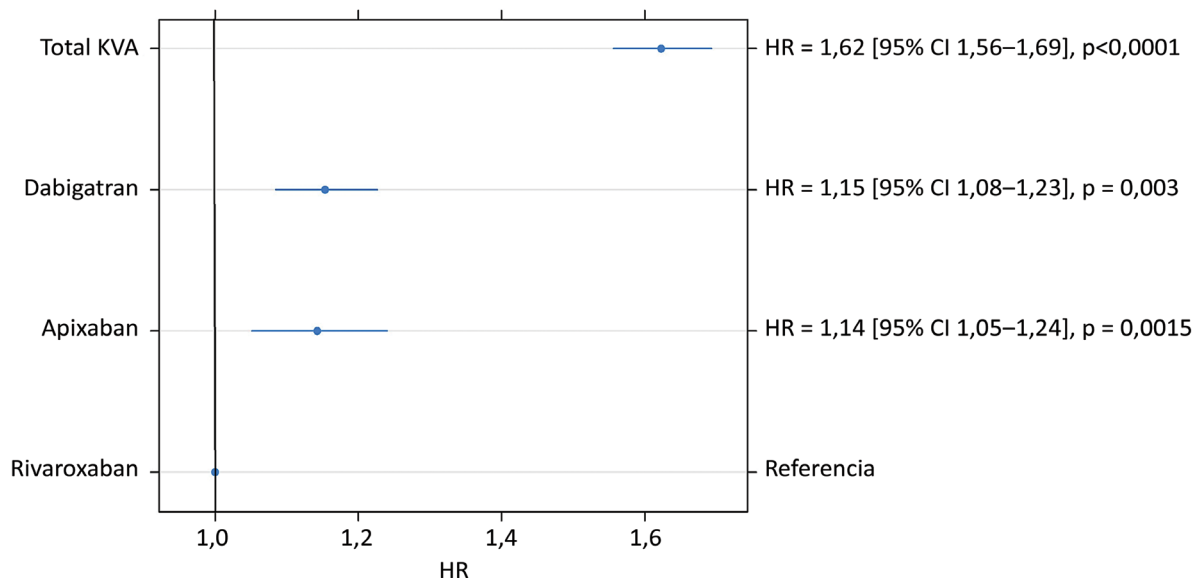
A vizsgálatba bevontak közül 181 810 szedett valamely KVA-hatóanyagot (KVA összes), míg 14 206 beteg részesült valamelyik DOAK- (DOAK összes) terápiában. A DOAK-ot szedők közül 2053 beteg kapott apixaban-, 5119 dabigatran-, míg 6938 rivaroxabanterápiát (1. ábra). Az edoxaban csak 2016. július 1-jével vált elérhetővé hazánkban, ezért elemzésünkben ilyen betegek nem szerepelhettek.



4. ábra | A 360 napra korlátozott átlagos gyógyszereszedési idő a KVA (összes) és az egyes DOAK-hatóanyagok esetében
DOAK = direkt orális antikoaguláns; KVA = K-vitamin-antagonista

A KVA-k egyéves perzisztenciája 52,9%, a DOAK-ot szedőké 66,8% volt (2. ábra), ami 14 százalékpontos különbséget jelentett ($p < 0,001$). A DOAK-terápián belül a rivaroxaban egyéves perzisztenciája 67,5%, az apixabané 63,6%, a dabigatrané 63,4% volt (3. ábra). A KVA-terápiához képest az apixaban és a dabigatran szedése mintegy 10 százalékpontos előnyt nyújtott, ezzel szemben a rivaroxaban majdnem 15 százalékponttal volt előnyösebb. A 360 napra korlátozott átlagos gyógyszereszedési idő 311 (SE: 1,17) nap volt a rivaroxaban, 308 (SE: 2,16) nap az apixaban, 303 nap (SE: 1,42) a dabigatran, míg 284 (SE: 0,31) nap a KVA-k esetén (4. ábra).

A diszkrét túlélés-elemzési modell eredményei szerint a nemproporcionalitás mindössze 0,2%-os lett (ennyi a proporcionalis és a saturált modell devianciái közti különbség, relatíve a proporcionalis nulldevianciájához képest), ezért alkalmazhattuk a proporcionalis modellt és ennek révén a HR-t. E szerint a gyógyszerelhagyás kockázatának pillanatnyi rátája az apixaban esetén 14%-kal ($HR = 1,14$ [95% CI 1,05–1,24]), $p = 0,0015$), a dabigatrannál 15%-kal ($HR = 1,15$ [95% CI 1,08–1,23]), $p = 0,003$), a KVA-t szedőknél 62%-kal ($HR = 1,62$ [95% CI 1,56–1,69], $p < 0,0001$) volt magasabb a rivaroxabanhoz képest (5. ábra). Mindez azt jelentette, hogy a rivaroxabanhoz képest a többi DOAK-, illetve a KVA-terápiára elhagyásának szignifikánsan kifejezettebb volt a kockázata.



5. ábra | A gyógyszerelhagyás kockázatának pillanatnyi rátája (HR) a rivaroxabanhoz (referencia) képest
HR = kockázati arány

Megbeszélés

A jó terápiahűség minden krónikus betegségben alapvető a kezelt betegség prognózisának javítása, illetve a szövődmények elkerülése érdekében [11]. Vizsgálatunk hazai vonatkozásban egyedülálló, mivel hasonló „real-world” adatok nem álltak még rendelkezésünkre az OAK-terápia adherenciájával összefüggésben olyan betegeknél, akik korábban már valamely OAK-terápiában részesültek. A mintegy 200 000 PF-beteg adatainak értékelésével igazoltuk, hogy e betegcsoport esetében a DOAK-terápia előnyösebb a KVA-kezelésnél. A DOAK-hatóanyagok közül a rivaroxaban szignifikánsan magasabb egyéves terápiahűséggel rendelkezett (67,5%) az apixabanhoz (63,6%), a dabigatranhoz (63,4%) vagy a KVA-terápiához (52,9%) képest.

Hazai eredmények korábról csak a KVA perzisztenciájának vonatkozásában érhetők el [12]. Korábbi vizsgálatunkban az újonnan KVA-terápiát kezdők egyéves perzisztenciáját vizsgáltuk az Országos Egészségbiztosítási Pénztár adatainak feldolgozásával. E vizsgálatunkban a KVA-terápia egyéves perzisztenciáját 30%-nak találtuk, ami lényegesen alacsonyabbnak bizonyult a jelen tanulmányunkban tapasztalt 52,9%-hoz képest. A KVA-terápia egyéves perzisztenciájának jelentős különbsége mögött több tényező állhat. A különbség egyik oka az lehet, hogy jelen vizsgálatunkban a már korábban OAK-terápián lévők terápiahűségét vizsgáltuk, ugyanakkor régóta ismert, hogy az új betegek terápiahűsége alacsonyabb [13], és ez a hatás okozhatta a két vizsgálat KVA-perzisztencia-különbségét. A különbség másik eleme az lehet, hogy a két vizsgálat között eltelt mintegy 5 év alatt – a DOAK-ok megjelenésével – a PF kezelésére sokkal nagyobb figyelem hárult, a korábbiakhoz képest.

A KVA-terápia alacsonyabb terápiahűsége – a DOAK-kezeléssel szemben – viszont egyáltalán nem meglepő eredmény. Jól ismert, hogy PF-ban a KVA-val végzett antikoagulálást számos tényező befolyásolhatja. Ennek egyik eleme az INR-érték szoros monitorozása, amely sokszor nem biztosítható (például otthon fekvő beteg, a vérvételi helytől távol élő beteg), illetve ha a beteg nem jelenik meg a kontrollvizsgálatokon. Probléma az is, hogy a stroke szempontjából nagy kockázatú betegeknek csak a 40–70%-a részesül KVA-terápiában. A KVA-terápia során az INR terápiás tartományban tartása sem optimális, mivel a betegek mintegy kétharmada lehet csak megfelelően antikoagulálva. A magasabb INR-érték a vérzéses szövődmények kockázatát emeli, míg a szubterápiás INR-értéken lévők esetében a stroke kialakulásának lesz nagyobb a kockázata [14, 15].

A KVA-terápiával szemben a DOAK-kezelés magasabb terápiahűségének hátterében többek között a fix adagok, az étel- és az alkoholinterakciók hiánya, a szignifikánsan kevesebb gyógyszer-interakció, illetve a hasonló vagy kifejezettebb hatásosság és biztonságosság állhat. Mindezekben túlmenően a dózis-hatás (INR) rendszeres ellenőrzésének elmaradása is növeli a betegadherenciát, különösen olyan helyeken, ahol ez nehezen oldható meg [14].

A nemzetközi irodalomban számos „real-world” vizsgálatban értékelték a különböző DOAK-hatóanyagok adherenciáját. A mi vizsgálatunkhoz hasonlóan ezekben is jellemzően egy-egy egészségbiztosítási adatbázis vagy regiszter alapján tanulmányozták a terápiahűségét, de kisebb esetszámmal. E vizsgálatokban az apixaban-adherenciát 61,9–93,5%-nak, a dabigatranét 74–99,7%-nak, míg a rivaroxabanét 78,8–82,5%-nak találták [14].

Egy vizsgálatban, ahol az újonnan OAK-terápiában részesültek egyéves perzisztenciáját tanulmányozták, a rivaroxaban egyéves perzisztenciája 53,1%, míg a dabigatrané 47,3% volt; az apixabanról ebben a vizsgálatban nem közöltek adatokat [16]. E vizsgálati adatok nagyfokú szórásának hátterében a nem egységes metódika, az esetenként kis elemszámú regiszterek adatainak heterogenitása állhat.

Az adherenciaadatok ennek ellenére egyfelé mutatnak, azaz még a DOAK-terápia során sem tökéletes a betegek terápiához való adherenciája, mivel az adherencia sokszor 80% alatti, miközben a stroke-kal szembeni teljes védelemhez 100%-os adherenciára lenne szükségünk. A 100% alatti adherencia a stroke-prevencióban azt jelenti, hogy a betegeknél sok-sok nap vagy akár hét is eltelhet a megfelelő védelem nélkül, ami egyértelműen fokozza a stroke-kockázatot, főleg a magasabb stroke-kockázattal rendelkező betegeknél.

Az egyes DOAK-hatóanyagok közötti eltérő terápiához való adherencia okai – más krónikus terápiákhoz hasonlóan – igen szerteágazóak lehetnek, aminek hátterében részben a napi adagok száma, a mellékhatások gyakorisága, a hatásosság és a biztonságosság állhat.

A DOAK-ok bevezetésével lényegesen egyszerűsödött PF-betegeink antikoagulánsterápiája, amelyet a KVA-val szemben magasabb terápiához való adherencia is jellemez. A hazai és a nemzetközi adatok fényében megállapíthatjuk, hogy még a DOAK-terápia során is javítanunk kell betegeink terápiához való adherenciáján. Ennek eleme lehet a megfelelő betegorvos kapcsolat kialakítása, a beteg tájékoztatása – beleértve azt is, hogy milyen hosszan kell az OAK-terápiát folytatnia –, milyen előnnyel jár a terápia, illetve ennek elhagyása esetén milyen súlyos következményekkel kell a betegnek számolnia. Segíthetnek még a beteg számára érthető edukációs anyagok, illetve a megfelelő intervallumban betervezett gondozás is [17, 18].

Limitációk

- Vizsgálatunkban a NEAK gyógyszerkiváltási adatbázisának retrospektív analízisét végeztük. Ebben nem tudtuk vizsgálni a primer nonadherenciát, amely befolyásolja a teljes adherenciát, ugyanakkor vizsgálatunk nem irányult a primer nonadherencia felmérésére, mivel azt vizsgáltuk, hogy a betegek a felírt (és legalább egyszer kiváltott) gyógyszereket az előírt adagban és gyakorisággal váltották-e ki.
- A perzisztenciaadatok nem tudtuk a vizsgálatba belépés – első vénykiváltás – időpontja szerint megbontani, mivel adatbázisunkban csak összesítve volt elérhető az utánkövetési idő (ugyanúgy az egyéves perzisztenciába tartozott az a beteg, aki 2015. június 1-jétől 2016. május 31-ig volt perzisztens, mint aki 2015. december 31-től 2016. december 31-ig). A vizsgálati periódus alatt ezért a perzisztenciát esetlegesen befolyásoló tényezőkben történt változásokat nem tudtuk elemezni.

- Vizsgálatunk legfontosabb módszertani limitációja, hogy nem állt rendelkezésünkre adat a potenciális confounderekről, azaz azokról a változókról, amelyek egyszerre befolyásolhatják a gyógyszerrendelést és az adherenciát (például nem, életkor, szociális helyzet, betegség súlyosság).
- Tekintettel arra, hogy az edoxaban csak 2016. július 1-jétől került forgalomba, jelen elemzésünkben kimerült.

Anyagi támogatás: A szerzők anyagi támogatásban nem részesültek.

Szerzői munkamegosztás: S. G.: A vizsgálat hipotézisének kidolgozása, az adatgyűjtés megtervezése, a kézirat megszövegezése. F. T.: A vizsgálat adatainak statisztikai feldolgozása, az ehhez kapcsolódó módszerek ismertetése, a kézirat megszövegezése. M. M., G. R., F. E.: A vizsgálat hipotézisének kidolgozása, a kézirat megszövegezése. A cikk végleges változatát mindegyik szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al., on behalf of the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics – 2018 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation* 2018; 137: e67–e492.
- [2] Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med*. 1987; 147: 1561–1564.
- [3] Lip GY, Tean KN, Dunn FG. Treatment of atrial fibrillation in a district general hospital. *Br Heart J*. 1994; 71: 92–95.
- [4] Tomcsányi J, Bózsik B, Rokszi Gy, et al. The prevalence of atrial fibrillation in Hungary. [A pitvarfibrilláció prevalenciája Magyarországon.] *Orv Hetil* 2012; 153: 339–342. [Hungarian]
- [5] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016; 37: 2893–2962.
- [6] Platt AB, Localio AR, Brensinger CM, et al. Risk factors for non-adherence to warfarin: results from the IN-RANGE study. *Pharmacoeconom Drug Saf*. 2008; 17: 853–860.
- [7] Shore S, Carey EP, Turakhia MP, et al. Adherence to dabigatran therapy and longitudinal patient outcomes: insights from the Veterans Health Administration. *Am Heart J*. 2014; 167: 810–817.
- [8] Singer JD, Willett JB. *Applied longitudinal data analysis: Modeling change and event occurrence*. Oxford University Press, New York, 2003.
- [9] Mills M. *Introducing survival and event history analysis*. Sage Publications, London, 2011.
- [10] Willett JB, Singer JD. Investigating onset, cessation, relapse, and recovery: why you should, and how you can, use discrete-time survival analysis to examine event occurrence. *J Consult Clin Psychol*. 1993; 61: 952–965.
- [11] Vrijens B, Urquhart J, White D. Electronically monitored dosing histories can be used to develop a medication-taking habit and manage patient adherence. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2014; 7: 633–644.

- [12] Simonyi G, Molnár MP. Persistence of vitamin K antagonist therapy in the real world. *Eur Heart J.* 2014; 35(Abstract Suppl): 726–727.
- [13] Caro JJ, Salas M, Speckman JL, et al. Persistence with treatment for hypertension in actual practice. *CMAJ* 1999; 160: 31–37.
- [14] Raparelli V, Proietti M, Cangemi R, et al. Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. Focus on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Thromb Haemost.* 2017; 117: 209–218.
- [15] Bereczky Z, Oláh Z, Ajzner É, et al. Laboratory aspects of novel oral anticoagulant treatment. [Az új orális antikoagulánsokkal történő kezelés laboratóriumi vonatkozásai.] *Orv Hetil.* 2017; 158: 1930–1945. [Hungarian]
- [16] Beyer-Westendorf J, Ehlken B, Evers T. Real-world persistence and adherence to oral anticoagulation for stroke risk reduction in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2016; 18: 1150–1157.
- [17] Baroletti S, Dell’Orfano H. Medication adherence in cardiovascular disease. *Circulation* 2010; 121: 1455–1458.
- [18] Szegedi A, Csanádi Z. The efficacy and safety of edoxaban in non-valvular atrial fibrillation. [Az edoxabán véralvadásgátló hatásossága és biztonságossága nonvalvuláris pitvarfibrillációban.] *Orv Hetil.* 2018; 159: 466–469. [Hungarian]

(Simonyi Gábor dr.,
Budapest, Tétényi út 12–16., 1115
e-mail: bmbel3@gmail.com)



Budapest Főváros XXIII. kerület Soroksár Önkormányzat
Dr. Nádor Ödön Egészségügyi Intézménye
Intézményvezető: Dr. Csima Alfréd
1238 Budapest Táncsics M. u. 104.

A Dr. Nádor Ödön Egészségügyi Intézmény
tüdőgyógyász szakorvost
keres heti 2 óra rendelési időre személyes közreműködőszerződéssel

A munkavégzés helye: Budapest, 1238 Soroksár, Táncsics M. u. 104.

Feladatok:

- szakorvosi feladatok ellátása szerződés keretében heti 2 óra rendelési időre a jogszabályokban meghatározottaknak és szakmai kompetenciáknak megfelelően, a szakmai protokollok, irányelvek és módszertani útmutatók alapján a felnőtt soroksári lakosok részére.

A szerződés óradíjas, számla ellenében történő 15 napos kifizetéssel.

Pályázati feltételek:

- egyetem, általános orvosi diploma, tüdőgyógyászati szakvizsga
- érvényes működési engedély,
- kamarai tagság,
- büntetlen előélet,
- egészségügyi alkalmasság.

A pályázat benyújtásának határideje: folyamatos

A pályázathoz csatolandó igazolások:

- szakmai önéletrajz
- iskolai, egyetemi, szakvizsga dokumentumok hiteles másolata
- érvényes működési nyilvántartási igazolás
- MOK tagsági igazolás

A pályázatok benyújtásának módja:

Postai úton, a pályázatnak a Budapest Főváros XXIII. ker. Soroksár Önkormányzatának Dr. Nádor Ödön Egészségügyi Intézménye címére történő megküldésével (1238 Budapest, Soroksár, Táncsics M. u. 104.).

Elektronikus úton Pákáné Csehi Réka vezető asszisztens részére a pakane.csehi.reka@eszi23.hu E-mail címen keresztül

Budapest, 2019. február 25.

Dr. Csima Alfréd
intézményvezető főorvos

A cikk a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk nem kereskedelmi célból bármilyen médiában szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek.