

Személyre szabott akut iszkémiás stroke-ellátás az antitrombotikus komplexitás korszakában: a rizikóstratifikációtól a reperfúziós stratégiáig

Doktori (PhD) értekezés

Dr. Seetge Jessica

Neurológiai Klinika

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar

Doktori iskola vezetője: Prof. Dr. Janszky József Vladimír, PhD, DSc

Doktori program vezetője: Prof. Dr. Szapáry László, PhD

Témavezető: Prof. Dr. Szapáry László, PhD

Neurológiai Klinika

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar



Pécs, 2026

1. Bevezetés

1.1. Az akut iszkémiás stroke népegészségügyi terhe

Az akut iszkémiás stroke (AIS) világszerte a halálozás és a tartós rokkantság egyik vezető oka. Európában évente több mint egymillió embert érint, és ez a szám várhatóan tovább növekszik a népesség elöregedésével, valamint az olyan vaszkuláris kockázati tényezők gyakoribbá válásával, mint a pitvarfibrilláció (PF), a hipertónia és a diabetes mellitus. A megelőzés és az akut ellátás terén elért jelentős előrelépések ellenére az AIS továbbra is komoly terhet ró a betegekre, családjaikra és az egészségügyre. A stroke-túlélők közül sokan maradandó károsodással, csökkent életminőséggel élnek, önellátásra sokszor képtelenné válnak, gyakran hosszan tartó rehabilitációra és tartós gondozásra szorulnak. Ezek a kihívások rávilágítanak a stroke-prevenció és az akut ellátási stratégiák továbbfejlesztésének szükségességére.

A stroke általánosan úgy definiálható mint az agyi vérkeringés zavara következtében hirtelen kialakuló fokális neurológiai funkciózavar, amely végső soron agykárosodáshoz vezet. Az AIS, amely az összes stroke-eset mintegy 87%-át teszi ki, akkor alakul ki, amikor az agyban vérellátási zavar jelentkezik, így a szövetek oxigén- és tápanyagellátása elégtelenné válik, ami iszkémiás károsodáshoz, majd infarktushoz vezet.

Etiológia szerint az AIS a Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) kritériumai alapján öt fő kategóriába sorolható: kardioembóliás eredet, nagyér-atherosclerosis, kísér-elzáródás (lacunaris stroke), egyéb meghatározott okok, valamint kriptogén stroke. Minden altípus eltérő kihívásokat jelent a megelőzés, a diagnózis és a kezelés szempontjából, ami hangsúlyozza az alapul szolgáló patomechanizmusok megértésének fontosságát az optimális betegellátás érdekében.

1.2. Az akut iszkémiás stroke kezelésének fejlődése és jelenlegi helyzete

Az intravénás trombolízis (IVT) bevezetése alteplázzal az 1990-es évek közepén jelentős áttörést jelentett, mivel ez volt az első olyan terápia, amely bizonyítottan javította a kimenetelt, amennyiben azt tünetek kezdetét követő rövid időablakon belül alkalmazták. A második nagy áttörés 2015-ben következett be, amikor több randomizált-kontrollált vizsgálat (RCT) igazolta a mechanikus trombektómia (MT) hatékonyságát a nagyér-elzáródással (NÉO) járó stroke esetében. Az MT azóta az ellátás standardjává vált az erre alkalmas betegek körében, jelentősen növelve a funkcionális függetlenség elérésének esélyét.

1.3. Az antitrombotikus komplexitás kihívásai a modern stroke-ellátásban

Az akut stroke-terápiák fejlődésével párhuzamosan az antitrombotikus szerek, ideértve a thrombocytaaggregáció-gátlókat, a K-vitamin antagonistákat (VKA), valamint a direkt orális antikoagulánsokat (DOAC), egyre szélesebb körű alkalmazása jelentős mértékben növelte az AIS akut ellátásának komplexitását. Egyre több beteg kerül kórházba stroke-kal úgy, hogy már egy vagy több ilyen készítményt szed, ami megnehezíti a klinikai döntéshozatalt és a kockázatbecslést, különösen a reperfüziós terápia mérlegelése során.

Bár minden antitrombotikus szer kihívást jelent a hiperakut fázisban, a DOAC-ok széles körű elterjedése, különösen pitvarfibrillációban szenvedő betegek körében, meghatározó hatással volt a klinikai gyakorlatra. Kedvező biztonságossági profiljuk és egyszerűbb alkalmazásuk miatt nagyrészt kiszorították a hagyományos antikoagulánsokat, ugyanakkor új diagnosztikus és terápiás dilemmákat hoztak létre, amelyek ma az akut stroke-ellátás egyik központi kérdéskörét képezik.

1.4. Klinikai dilemma: az előnyök és kockázatok egyensúly

A klinikusok egyre gyakrabban szembesülnek azzal a kihívással, hogy antikoagulált betegek esetén kell mérlegelniük a reperfüziós terápiák bizonyított előnyeit a vérzéses szövődmények kockázatával szemben. A mindennapi gyakorlatban ezek a döntések gyakran hiányos gyógyszeres anamnézis, korlátozottan elérhető gyors diagnosztikai vizsgálatok, valamint a betegben fennálló aktuális antikoaguláns aktivitással kapcsolatos bizonytalanság mellett születnek meg. Ennek következtében a DOAC-kezelésben részesülő betegek sokszor nem részesülnek reperfüziós terápiában feltételezett, nem pedig objektíven igazolt vérzésveszélyre hivatkozva.

2. Irodalmi áttekintés

2.1. Irányelvek és a valós klinikai gyakorlat: egyezések és eltérések

Az AIS ellátására vonatkozó nemzetközi irányelvek a reperfüziós terápiák fejlődésével párhuzamosan folyamatosan finomodtak, egyre részletesebb ajánlásokat nyújtva a betegkiválasztásra, a képalkotó protokollokra és a terápiás időablakokra vonatkozóan. Mind az European Stroke Organisation (ESO), mind az American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) javasolja az IVT alkalmazását alteplázzal a tünetkezdetet követő 4,5 órán belül, mely időablak bizonyos esetekben akár 9 óráig kiterjeszhető. Az MT 6, vagy megfelelő képalkotó kritériumok teljesülése esetén akár 24 órán belül is javasolt NÉO esetén.

A reperfüziós terápiák jelentős fejlődése ellenére az antitrombotikus kezelésben részesülő AIS-betegek ellátása továbbra is komoly klinikai kihívást jelent. A jelenlegi irányelvek nagyrészt szakértői konszenzuson alapulnak, nem pedig robusztus RCT-adatokon. VKA-kezelés esetén az IVT csak akkor tekinthető biztonságosnak, ha az international normalized ratio (INR) $<1,7$. DOAC-kezelés esetén az IVT általában ellenjavallt az utolsó bevételt követő 48 órán belül (≥ 50 ml/perc kreatinin-clearance mellett), kivéve, ha az antikoaguláns hatás specifikus laboratóriumi vizsgálatokkal, dabigatran esetén hígított trombinidővel (dTT) vagy ecarin kromogén assay-vel (ECA), illetve faktor Xa-gátlók esetén kalibrált anti-Xa assay-ekkel, kizárható, vagy amennyiben az antikoaguláns hatást felfüggesztő kezelés történt.

Ezzel szemben az MT-re vonatkozó irányelvek nem zárják ki formálisan az antikoagulált betegeket, ugyanakkor egyéni vérzésrizikó-beclést és körültekintő klinikai döntéshozatalt javasolnak a potenciális vérzéses szövődmények miatt.

Nagy betegregiszterek következetesen rámutatnak az irányelvek és a valós klinikai gyakorlat közötti eltérésre az antikoagulált stroke-betegek ellátásában: az AIS-betegek mintegy egyharmada DOAC-kezelés alatt áll, azonban az IVT időablakon belül érkezők 80-90%-a végül nem részesül trombolízisben. Újabb adatok megkérdőjelezzik ezt a restriktív megközelítést: Seiffge és munkatársai kimutatták, hogy a rivaroxabant szedő stroke-betegek több mint 50%-ában az IVT biztonságos volt. A jelenlegi irányelvek alapján azonban ezen betegek mintegy 28%-a továbbra is kizárásra kerülne, ami rámutat az irányelvekben szereplő kizárási kritériumok és a valós klinikai alkalmasság közötti eltérésre.

A probléma lényege, hogy a DOAC-szedésről szóló anamnesztikus adatok nem tükrözik megbízhatóan az aktuális antikoaguláns aktivitást: a stroke-kal jelentkező, anamnesztikusan a DOAC-kezeléssel adherens betegek akár 20%-ánál sem mutatható ki mérhető antikoaguláns hatás laboratóriumi vizsgálatokkal.

2.2. Reziduális stroke-kockázat antikoaguláció mellett

Az orális antikoaguláns (OAC)-kezelés a PF esetén a stroke-prevenció alapköve, amely placebohoz képest akár 64%-kal csökkenti az AIS kockázatát. Mind a VKA-k, mind a DOAC-ok hatékonynak bizonyultak nagyméretű RCT-kben, a DOAC-ok pedig további mintegy 20%-os relatív kockázat-csökkenést és alacsonyabb szimptomás intracranialis vérzés (sICH)-arányt biztosítanak a VKA-khoz képest.

Ennek ellenére a betegek jelentős része továbbra is AIS-t szenved el OAC-kezelés mellett. A főbb RCT-kben az éves AIS-incidencia 0,7-1,3% volt primer prevencióban, és 1,8-2,3% szekunder prevencióban. Egy közelmúltbeli pooled analízis azt is kimutatta, hogy azoknál a PF-betegeknél, akik már OAC-kezelés alatt álltak az index stroke idején, magasabb volt az éves kiújulási kockázat (8,9%), mint az antikoaguláció-naiv egyéneknél. Ez fontos kérdéseket vet fel a terápiás kudarc mechanizmusaival és az akut ellátás következményeivel kapcsolatban.

2.3. A stroke-altípus szerepe a prognózisban és a terápiás válaszban

A stroke altípusa az AIS-t követő kiújulási kockázat és a funkcionális kimenetel meghatározó tényezője, és közvetlen hatással van az akut kezelési döntésekre, beleértve a reperfüziós terápiák alkalmazását is.

A kardioembóliás stroke (CES) általában súlyosabb kezdeti klinikai megjelenéssel, nagyobb infarktustérfogattal és magasabb kiújulási kockázattal jár más etiológiai típusokhoz képest. Ezzel szemben az ismeretlen eredetű embóliás stroke (ESUS), amely a kriptogén stroke egy alcsoportja, olyan nem-lacunaris infarktuszok jelenlétével jellemezhető, melyek háttérében egyértelmű emboliaforrás nem igazolható, ám embolizációs eredet feltételezhető, heterogén klinikai entitást képvisel eltérő patofiziológiai mechanizmusokkal. Az ESUS-betegek általában fiatalabbak, kevésbé súlyos stroke-ot szenvednek el, és kevesebb kardiovaszkuláris társbetegséggel rendelkeznek, mint a CES-betegek. Ebben az összefüggésben az altípus-specifikus mintázatok felismerése hasznos lehet a reperfüziós kezelésre való alkalmasság megítélése során.

2.4. A stroke előtti antitrombotikus kezelés és a reperfúzió biztonságossága

A stroke-altípus és az egyénre szabott rizikóstratifikáció hatására építve egy további kritikus tényező az akut reperfúziós kezelés biztonságosságában a stroke előtti antitrombotikus terápia.

VKA-kezelésben részesülő betegeknél az IVT biztonságossági profilja általában kedvező, feltéve, hogy az INR $\leq 1,7$ a felvételkor, ebben a betegcsoportban a sICH arány hasonló a nem antikoagulált betegekhez.

Bár a DOAC-kezelés melletti IVT biztonságosságára vonatkozó bizonyítékok korábban korlátozottak voltak, a közelmúltbeli regiszteralapú elemzések pontosították e terület megítélését. Az egyik legnagyobb elérhető kohorszban ($n=42\ 887$), amelyben a betegeket 4,5 órán belül kezelték, a stroke előtt DOAC-kezelésben részesülő betegek biztonságossági kimenetelei összehasonlíthatók voltak más csoportokkal, azonban az utolsó dózis időzítésére, a felvételtől kezdve a koagulációs paraméterekre és a reverziós kezelés alkalmazására vonatkozó adatok hiánya korlátozta az eredmények értelmezését.

A klinikai adatok arra utalnak, hogy az IVT biztonságosan alkalmazható, amennyiben DOAC-specifikus vizsgálatok alacsony vagy nem kimutatható plazmaszinteket mutatnak. A <30 ng/ml küszöbértéket széles körben alkalmazzák dabigatran, apixaban és rivaroxaban esetében, a sICH arány pedig ezekben az esetekben hasonló a nem antikoagulált betegekhez. Kisebb, egycentrumos esetsorozatok még magasabb anti-Xa szintek mellett is kedvező eredményeket mutattak. Egy svájci, bázeli egycentrumos vizsgálatban 18 rivaroxabant szedő beteget kezeltek (közülük három MT-ben is részesült) előre meghatározott anti-Xa küszöbértékek (<100 ng/ml) alapján, és nem észleltek emelkedett sICH-kockázatot. Egy további, a németországi Erlangenből származó egycentrumos vizsgálat hasonló, előre meghatározott küszöbértékeket alkalmazott (<50 ng/ml vagy 50-100 ng/ml) mind a négy DOAC esetében, és 24 beteget kezelt IVT-vel. Mindössze egy sICH fordult elő (4,2%), egy olyan betegnél, aki MT-ben is részesült. Bücke és munkatársai <100 ng/ml DOAC-szint mellett alkalmaztak IVT-t, majd később, egy protokollmódosítást követően, plazmaszinttől függetlenül, egyénre szabott kockázat-haszon mérlegelés alapján is. Fontos megjegyezni, hogy az IVT-vel kezelt végső csoportban az átlagos anti-Xa szint 41,7 ng/ml, a medián pedig 36,0 ng/ml volt (interkvartilis tartomány [IQR]: 18,0-60,0 ng/ml), ami lényegesen alacsonyabb volt, mint a nem kezelt betegekben (átlag 108,5 ng/ml). A kiterjesztett indikáció ellenére az sICH-arány ala-

csony maradt (2,2%), és a mortalitás sem növekedett. Ezek az eredmények megkérdőjelezik a merev laboratóriumi küszöbértékek szükségességét az IVT biztonságos alkalmazásához, ugyanakkor hangsúlyozzák, hogy a bizonyítékok továbbra is korlátozottak, és csak kevés magas DOAC-plazmaszintű beteget kezeltek. Összességében ezek a vizsgálatok alátámasztják a trombolízis potenciális biztonságosságát gondosan kiválasztott, antikoagulált betegek esetében, ugyanakkor nagyobb esetszámú vizsgálatok szükségesek a biztonságos határértékek pontos meghatározásához magasabb gyógyszer szintek mellett.

Az MT esetében egy közelmúltbeli metaanalízis kimutatta, hogy a VKA-kezelésben részesülő betegek esetében szignifikánsan magasabb volt az sICH kockázata az MT-t követően a nem antikoagulált kontrollokhöz képest (odds ratio [OR] 1,6, 95% konfidenciaintervallum [CI] 1,2-2,2). Ez a megnövekedett kockázat azonban nem volt megfigyelhető DOAC-kezelésben részesülő betegeknél (OR 1,0, 95% CI 0,6-1,8). Továbbá a DOAC-kezelésben részesülő, NÉO-val jelentkező betegek esetében kifejezetten magasabb rekanalizációs arányt figyeltek meg (93,2%), mint a VKA-kezelésben részesülő (81,5%) vagy nem antikoagulált betegekben (84,2%), ami potenciális procedurális előnyre utal ebben a betegcsoportban.

2.5. Az antikoaguláns hatás laboratóriumi meghatározásának kihívásai

Az antikoagulált AIS-betegek biztonságos és hatékony reperfüziós kezelésének egyik legjelentősebb akadálya a jelenlegi laboratóriumi diagnosztika korlátozottsága.

VKA-kezelés esetén az INR továbbra is jól bevált és széles körben elérhető paraméter az IVT-alkalmasság megítéléséhez. Ugyanakkor kumulatív jellegéből adódóan az INR-t számos tényező befolyásolja, beleértve a közelmúltbeli dózismódosításokat, étrendi változásokat, májfunkciót és gyógyszerköcsönhatásokat, amelyek suprathériás INR-értékekhez és fokozott vérzés-kockázathoz vezethetnek.

A DOAC-kezelésben részesülő betegek antikoaguláns aktivitásának meghatározása különösen nagy kihívást jelent. A hagyományos alvadási vizsgálatok, mint az aktivált parciális tromboplastin idő (aPTT), a protrombin idő (PT), valamint az ezekből származtatott INR, korlátozott diagnosztikus pontossággal bírnak DOAC-ok esetében. Ezek a rutin vizsgálatok rossz korrelációt mutatnak a tényleges DOAC-plazmakoncentrációval és az antikoaguláns hatással, ellentétben a VKA-kezeléssel, ahol a standard laborparaméterek megbízhatóan tükrözik az antikoaguláció mértékét. A

DOAC-aktivitás pontos megítélése ezért speciális vizsgálatokat igényel, például dabigatran esetén dTT vagy ECA, illetve faktor Xa-gátlók esetében kalibrált anti-Xa assay-k alkalmazását. Ezek a vizsgálatok azonban számos intézményben nem elérhetők, és alkalmazásuk nagyrészt szakértői konszenzuson alapul, nem pedig standardizált irányelveken.

2.6. Point-of-care tesztelés: egy lehetséges megoldás

A fent ismertetett diagnosztikai korlátokra adott válaszként a point-of-care tesztelés (POCT) ígéretes megközelítésként jelent meg a koagulációs státusz gyors, betegágy melletti értékelésére akut környezetben.

A viszkoelasztikus POCT-platformok, beleértve a rotációs tromboelasztometriát (ROTEM®; Werfen, Barcelona, Spanyolország), a tromboelasztográfiát (TEG®; Haemonetics, Boston, Massachusetts, USA), valamint az újabb ClotPro® rendszert (Haemonetics, Boston, Massachusetts, USA), teljes vérmintán alapuló vizsgálatokat kínálnak, amelyek képesek a funkcionális koagulációs eltérések valós idejű kimutatására.

Bár a ROTEM® és a TEG® széles körben alkalmazott a perioperatív és intenzív terápiás ellátásban, a rendelkezésre álló vizsgálataik nem kellően érzékenyek a direkt trombin- és faktor Xa-gátlók kimutatására, így nem alkalmasak a klinikailag releváns antikoaguláns hatás megbízható kizárására az akut stroke ellátásában.

Ezzel szemben a ClotPro® gyógyszer-specifikus tesztek kínál, amelyek lehetővé teszik az antikoaguláns aktivitás gyors meghatározását. Az ECA-teszt a direkt trombininhibitorok, például a dabigatran vizsgálatára szolgál, ahol a gyakran alkalmazott <180 másodperces alvadási idő (CT) küszöbérték 50 vagy 100 ng/ml alatti plazmakoncentrációnak felel meg. A faktor Xa-gátlók, beleértve az apixabant, rivaroxabant és edoxabant, esetében a Russell-féle viperaméreg (RVV)-teszt <100 másodperces CT-értéket használ, amely a gyártó által meghatározott küszöbérték a minimális antikoaguláns aktivitás jelzésére mind az 50, mind a 100 ng/ml plazmakoncentráció esetén. Ezek a célzott vizsgálatok percekben belül klinikailag releváns eredményeket szolgáltatnak, ami különösen alkalmassá teszi őket az időkritikus döntéshozatal támogatására az akut stroke ellátásában.

2.7. Prediktív modellek szerepe a személyre szabott reperfüziós döntéshozatalban

Az akut stroke-ellátás terén elért jelentős előrelépések ellenére a funkcionális kimenetel továbbra sem optimális a betegek jelentős részében. A jelenlegi adatok szerint az IVT-re alkalmas betegek mindössze 50-60%-a, míg az MT-ben részesülők 40-50%-a éri el a funkcionális függetlenséget (a módosított Rankin-skála [mRS] szerinti 0-2 pont a 90. napon). Az egyéni betegjellemzők tovább befolyásolják a klinikai kimenetelt: az idősebb életkor és a magasabb felvételi stroke-súlyosság következetesen rosszabb felépülési eséllyel társul.

Ebben a kontextusban a funkcionális kimenetel pontos becslése kulcsfontosságú az informált klinikai döntéshozatalhoz, különösen antikoagulált betegek esetében, ahol a reperfüziós kezelés előnyeit és kockázatait gyorsan és jelentős bizonytalanság mellett kell mérlegelni. Az elmúlt két évtizedben számos prognosztikai modellt fejlesztettek ki, amelyek célja a mortalitási kockázat, a funkcionális függetlenség valószínűsége, vagy a súlyos szövődmények előfordulásának korai becslése. A legszélesebb körben alkalmazott modellek közé tartozik az IScore, az ASTRAL (Acute Stroke Registry and Analysis of Lausanne), a DRAGON (hypoDensity, pre-stroke mRS, Age, Glucose, Onset-to-treatment time, National Institutes of Health Stroke Scale [NIHSS]) és a THRIVE (Tailored Health Risks in Vascular Events) score-ok. Ezek az eszközök a felvétel időpontjában rendelkezésre álló változók alapján igyekeznek klinikailag releváns kockázati becsléseket nyújtani.

Az IScore, amely egy nagy kanadai stroke-regiszter alapján került kifejlesztésre, olyan tényezőket foglal magában, mint az életkor, nem, stroke-altípus, stroke-súlyosság, társbetegségek, a stroke előtti funkcionális állapot, valamint a felvételi plazmaglükózszint. Bár erős prediktív értékkel bír a 30 napos és egyéves mortalitás tekintetében, elsődleges célja az általános kimenetel előrejelzése, nem pedig a hiperakut fázisban történő valós idejű kezelési döntések támogatása. Az ASTRAL-score ezzel szemben olyan változókat használ, mint az életkor, a kiindulási NIHSS, a tünetkezdés és a felvétel közötti idő, a tudatállapot, a plazmaglükózszint és a látótér vizsgálata. Bár mérsékelt pontossággal jelzi előre a három hónapos rossz kimenetelt, gyakorlati alkalmazhatóságát korlátozza az, hogy a bemeneti változók elérhetősége és megbízhatósága akut ellátási környezetben nem mindig biztosított, különösen akkor, ha a tünetkezdés időpontja bizonytalan, vagy a beteg nem képes az anamnesztikus adatok pontos közlésére. Figyelemre méltó, hogy sem az IScore, sem az ASTRAL nem tartalmaz kezeléssel kapcsolatos változókat, például az IVT vagy az MT alkalmazását, annak ellenére, hogy ezek napjainkban a klinikai kimenetel meghatározó tényezői.

Más modellek, például a DRAGON és a THRIVE, specifikusabb terápiás kontextusban kerültek kifejlesztésre. A DRAGON score az IVT-vel kezelt betegek esetében alkalmazható, míg a THRIVE-score az MT-ben részesülő betegek kimenetelének becslésére szolgál. Bár ezek a modellek hatékonyak saját célpopulációjukban, általánosíthatóságuk korlátozott a teljes AIS-populációra.

Össességében ezek a modellek hozzájárultak az AIS kockázatértékelésének strukturáltabbá és objektívebbé tételéhez, ugyanakkor jelentős korlátokkal rendelkeznek. Jelenleg egyik prognosztikai modell sem került kifejezetten antikoagulált stroke-populációban történő kifejlesztésre vagy validálásra, annak ellenére, hogy ez a betegcsoport eltérő kockázati profillal és sajátos klinikai kihívásokkal bír. Számos modell olyan változókat használ, amelyek az akut ellátás során nem mindig állnak rendelkezésre vagy nem megbízhatóak. Emellett kevés modell veszi figyelembe az akut beavatkozások, például az IVT vagy az MT, hatását, amelyek napjainkban a kimenetel meghatározó tényezői. Ennek következtében ezen modellek alkalmazhatósága a hiperakut fázisban limitált.

3. Célkitűzések

Bár jelentős előrelépések történtek az AIS kezelésében, az antitrombotikus kezelésben, különösen OAC-terápiában, részesülő betegek ellátása továbbra is az egyik legösszetettebb és legvitatottabb kérdés a klinikai stroke-ellátásban. E betegcsoport kizárása a legtöbb nagy klinikai vizsgálatból számos fontos kérdést nyitva hagyott, különösen a reperfüziós terápia biztonságosságával és hatékonyságával kapcsolatban a valós klinikai környezetben. Ennek következtében a jelenlegi gyakorlat gyakran hiányos gyógyszereszedési anamnézissre, korlátozottan elérhető és nem mindig megbízható koagulációs vizsgálatokra, valamint egyénre szabott kockázatbecslő eszközök hiányára épül. Ezek a tényezők hozzájárulnak az inkonzisztens kezelési döntésekhez és egy egyre növekvő betegcsoport alulkezeléséhez.

Jelen értekezés célja ezen hiányosságok kezelése azáltal, hogy elősegíti a személyre szabottabb és bizonyítékalapú döntéshozatalt az antikoagulált stroke-betegek akut ellátásában. A jelenlegi klinikai bizonytalanságokra építve mind diagnosztikai, mind prediktív stratégiákat vizsgál, amelyek segíthetik a klinikusokat abban, hogy pontosabb, gyorsabb és betegközpontúbb kezelési döntéseket hozzanak.

A konkrét célkitűzések a következők:

1. Annak vizsgálata, hogy a felvétel előtti antitrombotikus kezelés, az antikoaguláció minősége és a stroke-etiológia hogyan befolyásolják a klinikai kimenetelt és a kockázatstratifikációt AIS esetén.
2. A viszkoelasztikus point-of-care tesztelés (ClotPro®) klinikai hasznosságának értékelése az aktív antikoaguláns hatás felvételtori kimutatásában, valamint a biztonságosabb reperfüziós döntéshozatal támogatásában.
3. Egy gyakorlati Stroke-SCORE modell kidolgozása és belső validálása, amely előre jelzi a kimenetelt, és támogatja a személyre szabott reperfüziós tervezést antikoagulált AIS-betegek esetében.

4. Módszerek

A jelen értekezés célkitűzéseinek megválaszolására hét eredeti vizsgálatra támaszkodik, amelyek mindegyike az antikoagulált betegek stroke-ellátásának egy-egy specifikus aspektusára fókuszál. Bár az egyes vizsgálatok célkitűzései és vizsgált populációi eltérnek, valamennyi elemzés egységes módszertani keretrendszerre épül.

4.1. Adatforrások

Az értekezésben bemutatott valamennyi elemzés a Transzlációs Idegtudományi Nemzeti Laboratórium (TINL) STROKE-regiszteren (RRF-2.3.1-21-2022-00011) alapul, amely egy folyamatosan bővülő, prospektív, egycentrumos regiszter. A regiszter a Pécsi Tudományegyetem Neurológiai Klinikájára 2023 februárja és 2025 májusa között felvett valamennyi akut cerebrovaszkuláris eseményt rögzíti. Az adatok teljességének biztosítása érdekében a regiszterbejegyzéseket célzott retrospektív adatgyűjtéssel egészítettük ki a Pécsi Tudományegyetem Sürgősségi Betegellátó Osztályának klinikai dokumentációjából. Az adatgyűjtés standardizált intézményi protokollok szerint történt, és a klinikai gyakorlatban előforduló stroke-esetek teljes spektrumát lefedte, beleértve a különböző súlyosságú stroke-eseteket, társbetegségeket és a stroke előtti kezelési mintázatokat.

4.2. Vizsgált populációk

A fő vizsgálati populációba az AIS diagnózissal felvett betegek tartoztak, függetlenül attól, hogy részesültek-e korábban antitrombotikus kezelésben. A kutatási kérdéstől függően az elemzések vagy a teljes AIS-kohorszra, vagy előre definiált alcsoportokra épültek, amelyek az antitrombotikus státusz (DOAC, VKA, egyszeres thrombocytaaggregáció-gátló terápia [SAPT], kettős thrombocytaaggregáció-gátló terápia [DAPT], illetve antitrombotikus kezelésben nem részesülő betegek mint referenciacsoport) és az etiológia (CES, ESUS vagy kriptogén) alapján kerültek meghatározásra. Amennyiben releváns volt, az etiológiai alcsoportokat külön elemeztük annak érdekében, hogy feltárjuk a klinikai kimenetel és a kezeléssel összefüggő kockázatok közötti heterogenitást.

4.3. Beavatkozások

A vizsgált terápiás beavatkozások közé tartozott az IVT, az MT, valamint ezek kombinációja, amelyek alkalmazása a hatályos nemzetközi irányelveknek és a helyi intézményi protokolloknak megfelelően történt. A reperfüziós kezelésre vonatkozó döntések átfogó klinikai értékelésen alapultak,

amely magában foglalta a részletes gyógyszereszedési anamnézist, a standard laboratóriumi paramétereket, valamint a multimodális idegrendszeri képalkotó vizsgálatokat, beleértve a komputertomográfiát (CT), a CT-angiográfiát és a mágneses rezonancia képalkotást (MRI). Egyes vizsgálatokban a DOAC-kezelésben részesülő betegek esetében kiegészítő jelleggel viszkoelasztikus POCT (ClotPro®) vizsgálatot is alkalmaztunk a koagulációs státusz meghatározására, lehetővé téve a valós idejű, egyénre szabott terápiás döntéshozatalt.

4.4. Vizsgálati végpontok és kimenetelek

A kimeneteleket az egyes vizsgálatok között egységesítettük annak érdekében, hogy biztosítsuk az összehasonlíthatóságot és a következtetések megbízhatóságát. Az elsődleges hatásossági végpont a kedvező 90 napos funkcionális kimenetel volt (mRS 0-2). Amennyiben rendelkezésre állt, a funkcionális változást mRS-shift segítségével értékeltük (a stroke előtti mRS-t a 90. napos értékhez hasonlítva). A biztonságossági végpontok közé tartozott a 90 napos ösztörtalitás (mRS 6), valamint az intracranialis vérzés, beleértve az sICH-et is. Egyes elemzésekben továbbá vizsgáltuk a visszatérő iszkémiás stroke előfordulását, valamint a subtherapeuticus antikoaguláció mellett IVT-ben részesülő betegek esetében a korai neurológiai javulást (NIHSS-shift a kiindulási értéktől 72 óráig).

4.5. Statisztikai elemzés

A kiindulási jellemzőket kategorikus változók esetében gyakoriságok (%) formájában, míg folytonos változók esetében átlag \pm szórás (SD) vagy medián (IQR) formájában adtuk meg, az adatok eloszlásának megfelelően. A normalitást Shapiro-Wilk-próbával vizsgáltuk. A csoportok közötti összehasonlításokat kategorikus változók esetében χ^2 - vagy Fisher-féle egzakt próbával, folytonos változók esetében két csoport összehasonlításakor t-próbával vagy Mann-Whitney U-próbával végeztük. Három vagy több csoport összehasonlítása esetén az adateloszlás függvényében ANOVA vagy Kruskal–Wallis-próbát alkalmaztunk. A statisztikai szignifikancia szintjét kétoldali $p < 0,05$ értékben határoztuk meg.

A zavaró tényezők hatását 1:1 arányú nearest-neighbor propensity score-illesztéssel, Mahalanobis-távolságon alapuló illesztéssel (\pm caliper), illetve inverse probability of treatment weighting (IPTW) módszerrel korrigáltuk. A kovariáns-egyensúlyt standardizált átlagkülönbségek (SMD) alapján értékeltük, ahol $< 0,10$ kiváló, $< 0,20$ jó egyensúlyt jelez.

A bináris kimeneteleket többváltozós logisztikus regresszióval, az ordinális kimeneteleket arányos esélyek modelljén alapuló ordinális logisztikus regresszióval, míg a változás-alapú kimeneteleket lineáris regresszióval modelleztük. A modellek korrigált hatásbecsléseket (OR vagy β) és 95%-os CI tartalmaztak, klinikailag releváns kovariánsokra történő korrekció mellett. Egyes elemzésekben generalizált additív modelleket (GAM) alkalmaztunk a nemlineáris prediktor–kimenetel összefüggések feltárására. Kiugró értékek vagy modellinstabilitás esetén robusztus (Huber-) vagy ridge regressziót alkalmaztunk bootstrap újramintavételezéssel. A multikollinearitás csökkentése érdekében főkomponens-analízist (PCA) végeztünk.

A Stroke-SCORE modellt gradient boosting (XGBoost) módszerrel fejlesztettük ki, a potenciális prediktorok klinikai relevancia, adathiány és redundancia szerinti előzetes szelekcióját követően. A belső validálást k-fold keresztvalidációval végeztük (train/test felosztással mint érzékenységi vizsgálattal). A diszkriminációt a vevő működési karakterisztika görbe alatti terület (AUROC) segítségével jellemeztük bootstrap alapú 95%-os CI segítségével. A kalibrációt izotóniás regresszióval optimalizáltuk, és kalibrációs görbékkel, valamint Brier-score segítségével értékeltük. A modell stabilitását bootstrap újramintavételezéssel vizsgáltuk.

Valamennyi elemzés a STROBE irányelveknek megfelelően történt. Az adatkezelést, előfeldolgozást és statisztikai elemzéseket Python vagy R környezetben végeztük.

5. Eredmények és megbeszélés

5.1. Reperfúziós stratégiák és biztonságosság antikoagulált betegekben

Az AIS-ben szenvedő, antikoagulált betegek esetében a reperfúziós terápia feltételezett fokozott vérzéses kockázata állandó aggodalomra ad okot. E kockázat vizsgálatára, irányelv-alapú betegki-választás mellett, elemeztük egycentrumos regiszterünket („*Trick or Treat(ment): Should We Still Fear Reperfusion Therapy in Anticoagulated Stroke Patients? —Comparable 90-Day Outcomes in a Propensity-Score-Matched Registry Study*”). Az 1102 AIS-felvételből 866 esetben állt rendelkezésre teljes adat; 148 beteg részesült OAC-kezelésben ($n=100$ DOAC és $n=48$ VKA), míg 718 beteg nem. A csoportok összehasonlíthatóságának biztosítása érdekében Mahalanobis-távolságon alapuló illesztést alkalmaztunk propensity score caliperrel, amely 126 jól illesztett párt eredményezett, kiváló illesztés utáni egyensúllyal.

A kulcsfontosságú kiindulási változók (életkor, NIHSS-pontszám, stroke előtti mRS) szerinti illesztést követően a kimenetek összehasonlíthatónak bizonyultak a csoportok között. A 90. napos funkcionális függetlenséget ($mRS \leq 2$) az antikoagulált betegek 39,7%-a, míg a nem antikoagulált betegek 45,2%-a érte el ($p=0,445$). A mortalitás vagy az sICH tekintetében nem mutatkozott szignifikáns különbség. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a jelenlegi biztonsági kritériumoknak megfelelően kiválasztott betegek esetében a korábbi antikoaguláció önmagában nem növeli a rossz kimenetel kockázatát reperfúziós kezelést követően.

5.2. Stroke-kiújulás antikoaguláció mellett

Az antikoagulált stroke-betegek akut ellátásában megfigyelt korlátok, különösen az objektív mérés helyett a gyógyszereszedési anamnézisre való támaszkodás, a szekunder prevenció területén is megjelennek. Bár az OAC-kezelés a PF esetén a stroke-prevenció alapját képezi, önmagában a gyógyszerfelírás nem garantálja a terápiás védelmet. Annak vizsgálatára, hogy miért következik be AIS OAC-kezelés mellett, elvégeztük a „*Beyond Anticoagulation: Limitations of Oral Anticoagulants in Preventing Stroke Recurrence in Atrial Fibrillation*” című retrospektív vizsgálatot, amely 128 PF-ben szenvedő, CES-t átélt beteget elemzett. Ezek közül 89 beteg részesült OAC-kezelésben a felvételkor ($n=66$ DOAC és $n=23$ VKA), míg 39 nem. Az OAC-csoporton belül az antikoaguláció minőségét a felvételkor alul-, megfelelően, illetve túlantikoagulált kategóriákba soroltuk ($n=34$,

$n=48$ és $n=7$), VKA esetén INR-alapú küszöbértékek ($<2,0$ alul-, $>3,0$ túlantikoagulált), DOAC esetén pedig az alkalmazási előírásnak megfelelő vagy attól eltérő dózis alapján.

A korábbi CES-t a kiújulás proxyjaként használva a nyers arányok hasonlóak voltak az OAC- és nem OAC-kezelésben részesülő betegek között (19,1% vs. 17,9%). Ugyanakkor az események közötti medián időtartam közel kétszer hosszabb volt az OAC-kezelésben részesülő betegek esetében (≈ 6 év vs. ≈ 3 év), ami arra utal, hogy az antikoaguláció inkább késlelteti, mintsem teljes mértékben megelőzi a kiújulást. A részletesebb elemzés azt mutatta, hogy a reziduális kockázat leginkább a nem megfelelő antikoagulációs minőséggel függ össze, amelynek hátterében rossz adherencia, nem megfelelő dózisbeállítás és farmakokinetikai interakciók álltak. Az antikoaguláns típus és minőség közötti interakció modellezése során az interakció statisztikailag szignifikánsnak bizonyult ($p=0,049$), ami azt jelzi, hogy a megfelelő antikoaguláció, függetlenül attól, hogy DOAC vagy VKA alkalmazásával valósult meg, alacsonyabb kiújulási kockázattal társult.

5.3. Stroke altípus és a felvétel előtti antitrombotikus kezelés mint kimenetelt befolyásoló tényezők

Továbbra is az emboliás fenotípusokra fókuszálva, a „*Shifting Outcomes: Superior Functional Recovery in Embolic Stroke of Undetermined Source Compared to Cardioembolic Stroke*” című vizsgálat az ESUS és a CES utáni felépülést hasonlította össze. A 914 AIS-eset közül 94 ESUS- és 280 CES-betegnél állt rendelkezésre 90 napos mRS-adat. 1:1 arányú nearest-neighbor propensity score illesztést végeztünk (életkor, nem, pre-mRS, hipertónia, diabetes, dohányzás, alkoholfogyasztás, felvételtől NIHSS és a 72 órás NIHSS), amely egy 188 betegből álló kiegyensúlyozott kohorszhoz vezetett (94 ESUS és 94 CES). Az illesztés utáni egyensúly kiváló volt (minden SMD $<0,10$), kivéve a pre-mRS (0,26) és a 72 órás NIHSS (0,33) értékeket, amelyeket kovariánsként megtartottunk a korrigált elemzések során.

Az illesztést követően az ESUS-betegek nagyobb valószínűséggel értek el funkcionális függetlenséget 90 napnál (mRS 0-2: 69,1% vs. 44,7% CES esetén; Fisher-féle egzakt $p=0,014$; korrigált OR=3,35, 95% CI 1,28-8,78). A funkcionális kimenetel szintén kedvezőbb volt ESUS esetén, alacsonyabb (kedvezőbb) korrigált mRS-shift értékkel (1,84 vs. 2,53; Mann-Whitney $p=0,022$). Így, még az életkor, a stroke előtti rokkantság és a korai neurológiai súlyosság figyelembevételét követően is, az altípus független módon társult a felépüléssel, ami alátámasztja az ESUS klinikai érte-

lemben elkülönülő emboliás fenotípusként való értelmezését. Klinikai szempontból ezek az eredmények az ESUS esetében egyénre szabott szekunder prevenciós megközelítés szükségességét támasztják alá, miközben az etiológiai kivizsgálás folyamatban van. Annak ellenére, hogy számos emboliás jellegzetességet mutat a CES-hez hasonlóan, az ESUS-betegek számára továbbra sincs egyértelmű szekunder prevenciós irányelv, ami jelentős hiányosságot jelent a személyre szabott ellátásban.

Ez a bizonytalanság az optimális szekunder prevencióval kapcsolatban nem kizárólag az ESUS sajátja, hanem a kriptogén stroke egyik meghatározó problémája, ahol a kezelési döntések gyakran megelőzik a végleges etiológiai diagnózist, mivel a kivizsgálás még nem teljes, több lehetséges mechanizmus áll fenn, vagy a megfelelő vizsgálatok ellenére sem azonosítható egyértelmű ok. Ebben a helyzetben a szekunder prevenció gyakran thrombocytáaggregáció-gátló kezelésre (APT) épül. Ennek megfelelően a „*Pre-Admission Antiplatelet Therapy in Cryptogenic Stroke: A Double-Edged Sword*” című vizsgálatban azt elemeztük, hogy a már felvételnélkor fennálló APT hogyan befolyásolja a korai felépülést. A 224 kriptogén AIS-eset közül 61 beteg részesült APT-ben a felvételnélkor (aspirin $n=29$, clopidogrel $n=27$, kettős terápia [DAPT] $n=5$). 1:1 arányú nearest-neighbor propensity score illesztéssel 61 illesztett párt hoztunk létre (pre-APT vs. nincs APT), majd többváltozós modelleket alkalmaztunk, amelyek figyelembe vették az időfaktorokat és az akut kezeléseket is.

A felvétel előtti APT-ben részesülő betegek kisebb valószínűséggel értek el funkcionális függetlenséget a 90. napnál, ez az összefüggés az illesztést és a korrekciót követően is fennmaradt (korrigált OR az mRS 0-2-re = 0,21, $p=0,018$). Ezzel összhangban a modellalapú marginális predikciók az illesztett kohorszban alacsonyabb függetlenségi valószínűséget mutattak a felvétel előtti APT esetén, és a megfigyelt arányok mind az illesztetlen, mind az illesztett mintában ezt a mintázatot követték. Ezek az eredmények összhangban állnak a kriptogén stroke heterogenitásával. Számos kriptogén eset végül pitvari eredetűnek bizonyul; így bár az APT pragmatikus választás diagnosztikai bizonytalanság esetén, nem megfelelő akkor, ha a tényleges mechanizmus kardioembóliás. Mivel a CES általában súlyosabb lefolyású, a felvétel előtti APT mellett megfigyelt rosszabb kimenetel valószínűleg inkább mechanizmus-kezelés diszkrpanciát tükröz, nem pedig az APT közvetlen káros hatását. Emellett a felvétel előtti APT gyakran magasabb alap kardiovaszkuláris kockázatot jelez (indikációs torzítás), és a thrombocytá-gátlás, rejtett kísérbetegség jelenlétében, fo-

kozhatja a mikrohaemorrhagiák vagy a haemorrhagiás transzformáció kockázatát, különösen társuló hipertónia vagy diabetes esetén, ami tovább ronthatja a funkcionális kimenetelt.

5.4. Point-of-care tesztelés az egyénre szabott döntéshozatal támogatására

Kezdeti elemzéseinket követően, amelyek azt mutatták, hogy az irányelvi ajánlások szerint kezelt OAC-terápiában részesülő betegek kimenetelei összehasonlíthatók voltak az antikoagulációban nem részesülő betegek kimeneteleivel, a „*Putting DOAC Doubts to Bed(side): Preliminary Evidence of Comparable Functional Outcomes in Anticoagulated and Non-Anticoagulated Stroke Patients Using Point-of-Care ClotPro® Testing*” című vizsgálat point-of-care viszkoelasztikus tesztelést (ClotPro®) alkalmazott az antikoaguláns aktivitás betegágy melletti megerősítésére. Ezt követően az igazolt DOAC-bevitellel rendelkező betegeket nem antikoagulált kontrollokhoz illesztettük (1:1; $n=36$; 18 vs. 18), és összehasonlítottuk a 90 napos kimeneteleket a reperfüziós kezelést követően.

A klinikai protokollok szerint IVT-vel vagy MT-vel kezelt betegek körében az igazolt antikoagulációval rendelkező betegek funkcionális kimenetelei hasonlóak voltak a nem antikoagulált betegek kimeneteleéhez, a mortalitás vagy az sICH szignifikáns növekedése nélkül. Fontos, hogy a klinikai döntéshozatal konzervatív maradt: ez a vizsgálat nem korlátlan IVT-alkalmazást támogott minden antikoagulált betegnél. Inkább a „*Trick or Treat(ment)*” vizsgálat eredményeit terjesztette ki, ahol az antikoagulációs státuszt anamnézis alapján becsültük meg, azáltal, hogy a felvételnél objektíven igazolta a DOAC-hatást. Az eredmények azt támasztják alá, hogy a gondosan kiválasztott antikoagulált betegek biztonságosan részesülhetnek reperfüziós kezelésben, amennyiben értékelésük megfelelő point-of-care diagnosztikával történik.

Korábbi munkánkra építve, amely igazolta, hogy a viszkoelasztikus POCT (ClotPro®) objektíven képes megerősíteni a felvételnél antikoaguláns aktivitást, a következő lépés egy klinikailag releváns kérdés megválaszolása volt: az önbevallás alapján DOAC-ot szedő betegek közül ténylegesen hányan alkalmasak IVT-re a felvétel időpontjában? Ennek megfelelően a következő prospektív proof-of-concept vizsgálat, a „*Viscoelastic Point-of-Care Testing (ClotPro®) to Guide Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke Patients on DOACs: Replacing History with Hemostasis in a Proof-of-Concept Study*” elsődleges célja a betegkiválasztás volt, vagyis egy IVT-re alkalmas, szubterápiás alcsoport azonosítása betegágy melletti ClotPro® teszteléssel. Másodlagos

célként a korai neurológiai javulást (NIHSS-shift), a 90 napos funkcionális kimenetelt (mRS-shift), valamint a biztonságosságot (mortalitás, sICH) hasonlítottuk össze a szubterápiás, IVT-ben részesült és nem részesült betegek között.

A 147, DOAC-szedést jelző beteg közül 40-nél történt POCT, 15/40 betegnek (37,5%) nem volt mérhető antikoaguláns hatása (szubterápiás állapot), ezért potenciálisan alkalmasak voltak IVT-re, közülük végül 7 részesült IVT-ben. Az ebbe az alcsoportba tartozó betegek kimenetelének értékelésére propensity score illesztést alkalmaztunk bootstrap újramintavételezéssel (1000 iteráció), hogy összehasonlítsuk az IVT-vel kezelt betegeket az illesztett szubterápiás kontrollokkal. A korai neurológiai javulás a legtöbb újramintavételezés során következetesen az IVT javára mutatott, bár statisztikailag nem szignifikáns módon, míg a 90 napos mRS-shift hasonló volt a két csoport között. A mortalitás magasabbnak tűnt az IVT-csoportban, azonban minden haláleset olyan betegeknél történt, akik MT-ben is részesültek, ami felveti a kiindulási súlyosság vagy a beavatkozással összefüggő kockázat zavaró hatását. Fontos, hogy sICH nem fordult elő (képalkotó vizsgálatok során egy 2-es típus hemorrhagiás infarktus volt látható), ami arra utal, hogy az IVT biztonságos volt gondosan kiválasztott, szubterápiás betegeknél. Ezek az eredmények azt mutatják, hogy a POCT a döntéshozatalt az anamnézis-alapú kizárásról a haemostasis-alapú beválasztás irányába mozdíthatja el, ezáltal megfigyelt biztonságossági hátrány nélkül bővítve az IVT-hez való biztonságos hozzáférést.

5.5. Prediktív modellek az egyénre szabott ellátás szolgálatában

Míg a POCT javítja az antikoaguláció megítélésének pontosságát akut helyzetben, a klinikusoknak továbbra is szükségük van olyan gyakorlati eszközökre, amelyek a rutinszerűen rendelkezésre álló adatokat egyértelmű, betegágy mellett alkalmazható iránymutatássá alakítják. E hiányosság kezelésére a „*Stroke-SCORE: Personalizing Acute Ischemic Stroke Treatment to Improve Patient Outcomes*” című vizsgálat egy egyszerű predikciós modellt fejlesztett ki és validált belsőleg.

A Stroke-SCORE kizárólag három, a felvételkor rendelkezésre álló változót használ, életkor, felvételi NIHSS-pontszám és stroke előtti mRS, annak érdekében, hogy pontalapú becslést adjon a 90 napos funkcionális függetlenség ($mRS \leq 2$) valószínűségére, és a betegeket alacsony, közepes vagy magas kockázati kategóriába sorolja. A modell erős diszkriminációt mutatott (AUROC 0,86), kiegyensúlyozott működési jellemzők mellett (szenzitivitás 79%, specificitás 81%), ami alátá-

masztja klinikai hasznosságát azon betegek azonosításában, akik a legnagyobb valószínűséggel profitálhatnak a reperfúziós terápiából.

A hiperakut fázisra tervezett Stroke-SCORE kizárólag rutinszerűen gyűjtött klinikai adatokra támaszkodik. További laboratóriumi vagy képalkotó bemenetek nélkül lehetővé teszi a funkcionális prognózis korai, strukturált becslését antikoagulált betegekben. Azáltal, hogy a betegágy mellett egyénre szabott kockázatstratifikációt kínál, a modell árnyaltabb és bizonyítékalapúbb klinikai döntéshozatal támogat.

6. Következtetések

Jelen értekezés strukturált, bizonyítékalapú értékelését adja a reperfüziós terápiának AIS-ben szenvedő, antikoagulált betegek esetében, és bemutatja, miként javítható az ellátás objektív, időkritikus állapotfelmérés és egyénre szabott döntéshozatal révén. Az egymást kiegészítő vizsgálatokon keresztül igazolja, hogy a beteg által közölt gyógyszereszedési anamnézisre való hagyatkozás, valamint az antikoaguláns hatás hiperakut, objektív mérésének hiánya túlzottan konzervatív kizáráshoz vezethet a reperfüziós terápiából olyan betegek esetében, akik egyébként profitálhatnának abból.

Válaszként erre, a munka egy olyan egyénre szabott döntési keretrendszerrel dolgoz ki és értékeli, amely integrálja a POCT alkalmazását a klinikailag releváns antikoaguláns aktivitás igazolására, a felvételtől, rutinszerűen rendelkezésre álló adatokon alapuló prediktív modellezést a kezelési előny és a vérzéses kockázat becslésére, valamint, amikor ez megvalósítható, az etiológiai szempontokat is. Ezek az elemek együttesen a betegspecifikus kockázati profilokhoz igazítják a terápiát, szélesítve az IVT-hez és az MT-hez való megfelelő hozzáférést úgy, hogy közben fenntartják, sőt egyes kontextusokban javítják is a biztonságosságot és a hatékonyságot.

Az elemzések azt mutatják, hogy az antikoagulált betegek egy jelentős alcsoportja, amelyet történetileg konzervatív kritériumok alapján kizártak, objektív, időkritikus adatokon alapuló betegkiválasztás mellett biztonságosan érhet el klinikailag érdemi előnyt. Emellett kifejezett heterogenitást tárnak fel a stroke-altípusok között, valamint ennek gyakorlati következményeit mind az akut terápia, mind a szekunder prevenció szempontjából, megkérdőjelezve azokat az egységes protokollokat, amelyek nem veszik figyelembe az etiológiai különbségeket.

Összességében ez a munka megalapozza a klinikai gyakorlat átalakulását egy árnyaltabb, precíziós medicina szemléletű megközelítés irányába, amely körültekintően egyensúlyoz az iszkémiás és vérzéses kockázatok között, javítja az egyénre szabott betegkimeneteleket, és támogatja a klinikai irányelvek bizonyítékalapú továbbfejlesztését. Ily módon jelentős előrelépést jelent egy összetett és növekvő betegpopuláció ellátásában.

7. Scientometria

Tudományos közlemények száma: 10

Kumulatív impakt faktor: 31,8 (Journal Citation Reports™, a közlemény elfogadásának évében)

A jelen értekezéshez kapcsolódó közlemények (kumulatív impakt faktor: 21,0)

1. **Seetge, J.**, Cséke, B., Karádi, Z. N., Bosnyák, E., & Szapáry, L. (2024). *Beyond Anticoagulation: Limitations of Oral Anticoagulants in Preventing Stroke Recurrence in Atrial Fibrillation*. **Journal of Clinical Medicine**, 13(23), 7309.
<https://doi.org/10.3390/jcm13237309>
Impakt Faktor (2023): 3,0 – Q1
2. **Seetge, J.**, Cséke, B., Karádi, Z. N., Bosnyák, E., & Szapáry, L. (2025). *Stroke-SCORE: Personalizing Acute Ischemic Stroke Treatment to Improve Patient Outcomes*. **Journal of Personalized Medicine**, 15(1), 18. <https://doi.org/10.3390/jpm15010018>
Impakt Faktor (2023): 3,0 – Q1
3. **Seetge, J.**, Cséke, B., Karádi, Z. N., Bosnyák, E., & Szapáry, L. (2025). *Pre-Admission Antiplatelet Therapy in Cryptogenic Stroke: A Double-Edged Sword*. **Journal of Clinical Medicine**, 14(4), 1061. <https://doi.org/10.3390/jcm14041061>
Impakt Faktor (2023): 3,0 – Q1
4. **Seetge, J.**, Cséke, B., Karádi, Z. N., Bosnyák, E., & Szapáry, L. (2025). *Shifting Outcomes: Superior Functional Recovery in Embolic Stroke of Undetermined Source Compared to Cardioembolic Stroke*. **Neurology International**, 17(3), 35.
<https://doi.org/10.3390/neurolint17030035>
Impakt Faktor (2023): 3,2 – Q2
5. **Seetge, J.**, Cséke, B., Karádi, Z. N., Bosnyák, E., Jozifek, E. J., & Szapáry, L. (2025). *Viscoelastic Point-of-Care Testing (ClotPro®) to Guide Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke Patients on DOACs: Replacing History with Hemostasis in a Proof-of-Concept Study*. **Neurology International**, 17(7), 103.
<https://doi.org/10.3390/neurolint17070103>
Impakt Faktor (2023): 3,0 – Q2
6. **Seetge, J.**, Cséke, B., Karádi, Z. N., Bosnyák, E., Jozifek, E. J., & Szapáry, L. (2025). *Putting DOAC Doubts to Bed(Side): Preliminary Evidence of Comparable Functional*

Outcomes in Anticoagulated and Non-Anticoagulated Stroke Patients Using Point-of-Care ClotPro® Testing. Journal of Clinical Medicine, 14(15), 5476.

<https://doi.org/10.3390/jcm14155476>

Impakt Faktor (2023): 2,9 – Q1

7. **Seetge, J.**, Cséke, B., Karádi, Z. N., Bosnyák, E., Jozifek, E. J., & Szapáry, L. (2025). *Trick or Treat(ment): Should We Still Fear Reperfusion Therapy in Anticoagulated Stroke Patients?—Comparable 90-Day Outcomes in a Propensity-Score-Matched Registry Study. Journal of Clinical Medicine*, 14(22), 8146.

<https://doi.org/10.3390/jcm14228146>

Impakt Faktor (2023): 2,9 – Q1

Egyéb közlemények

8. **Seetge, J.**, Cséke, B., Karádi, Z. N., Bosnyák, E., & Szapáry, L. (2024). *Bridging the Gap: Improving Acute Ischemic Stroke Outcomes with Intravenous Thrombolysis Prior to Mechanical Thrombectomy. Neurology International*, 16(6), 1189–1202.

<https://doi.org/10.3390/neurolint16060090>

Impakt Faktor (2023): 3,2 – Q2

9. **Seetge, J.**, Cséke, B., Karádi, Z. N., Szalai, E., Gaál, V., & Szapáry, L. (2025). *Subsequent Acute Ischemic Stroke in a Patient with Monocular Vision Loss Associated with Isolated Internal Carotid Artery Occlusion: A Case Report. Neurology International*, 17(1), 3.

<https://doi.org/10.3390/neurolint17010003>

Impakt Faktor (2023): 3,2 – Q2

10. **Seetge, J.***, Frenger, J.*, Katan, M., Grosse, G. (2025). *Recent advances in stroke biomarkers – implications for prognosis and treatment. Current Opinion in Neurology*, 39(1), 17–25.

<https://doi.org/10.1097/wco.0000000000001450>

Impakt Faktor (2023): 4,4 – Q1

Konferenciák

Hazai konferenciák

- Tudományos Diákköri Konferencia (TDK), őszi konferencia, I. díj, 2023.11.
- Tudományos Diákköri Konferencia (TDK), őszi konferencia, II. díj, 2024.11.
- Országos Tudományos Diákköri Konferencia (OTDK), I. díj, 2025.04.
- Magyar Stroke Társaság (MST) konferencia, 2025.09.
- Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság (MTHT) konferencia, 2025.10.

Nemzetközi konferenciák

- Elfogadott poszterbemutató, European Stroke Organisation Conference (ESOC), Basel, Svájc, 2024.05.
- Elfogadott poszterbemutató, 14th International Conference on Neurological Disorders & Stroke, Zürich, Svájc, 2024.10.
- Elfogadott poszterbemutató, 7th Annual Conference of the ESC Council on Stroke, Athén, Görögország, 2024.11.
- Elfogadott poszterbemutató, 24th Kongress der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) e.V., Hamburg, Németország, 2024.12.
- Elfogadott poszterbemutató, European Stroke Organisation Conference (ESOC), Helsinki, Finnország, 2025.05.
- Elfogadott poszterbemutató, Deutscher Schlaganfallkongress (DSG25), Berlin, Németország, 2025.09.
- Elfogadott poszterbemutató, 8th Annual Conference of the ESC Council on Stroke, Milánó, Olaszország, 2025.11.

8. Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném kifejezni hálámat mindazoknak, akik támogattak e disszertáció elkészítésének teljes folyamata során.

Elsősorban szeretném őszinte köszönetemet kifejezni témavezetőmnek, Prof. Dr. Szapáry Lászlónak, PhD. A TDK-munkám kezdeti szakaszától egészen e disszertáció befejezéséig folyamatos iránymutatása, türelme és biztatása állandó inspirációt jelentett számomra. Szapáry professzor elkötelezettsége a tudományos igényesség és a szakmai kiválóság iránt alapvetően formálta kutatói fejlődésemet, segítve a kritikus gondolkodás és a világos szakmai kommunikáció kialakulását. A tudományos munkán túlmutatóan embersége és megértése a szakmai és személyes nehézségek idején számomra felbecsülhetetlen jelentőségű volt. Kivételes szerencsének érzem, hogy ezen az úton egy ilyen mentor állt mellettem.

Ezúton szeretném kifejezni őszinte hálámat Prof. Dr. Janszky József Vladimírnak, PhD, DSc, a Neurológiai Klinika igazgatójának, amiért biztosította számomra a kutatás megvalósításához szükséges lehetőségeket és erőforrásokat. Hasonlóképpen köszönettel tartozom Prof. Dr. Dóczi Tamásnak, PhD, DSc, az Idegsebészeti Klinika igazgatójának és a TINL-projekt vezetőjének. Kiemelkedő szakmai irányítása és támogatása elengedhetetlen volt a kutatás sikeréhez szükséges klinikai háttér és infrastruktúra biztosításában.

Különösen hálás vagyok kollégáimnak és társszerzőimnek, akiknek együttműködése és szakértelme nélkülözhetetlen volt e munka megvalósításához. Külön köszönettel tartozom Dr. Karádi Zsófia Nozominak, Dr. Bosnyák Editnek, PhD, Jozifek Eszter Johannának, Lócsei Dorottyának, Dervár-Géra Gabriellának és Szóts Laurának folyamatos támogatásukért és együttműködésükért.

Külön szeretném megköszönni Dr. Cséke Baláznak, aki nemcsak elkötelezett társszerzőként, hanem a teljes folyamat során állandó támogatást és bátorítást nyújtó személyként is jelen volt. Köszönöm türelmét, szeretetét és megértését, különösen azokban az időszakokban, amikor a kutatási kötelezettségeim időbeli és figyelmi áldozatokat követeltek, és segítségével a legnehezebb pillanatok is sikerült átvészelnem.

Végül, de nem utolsósorban, szeretném kifejezni mély hálámat mindazon betegeknek, akik részt vettek a vizsgálatban. Bizalmuk és együttműködésük alapvető jelentőségű volt e kutatás megvalósulásában.