

Személyre szabott kardiovaszkuláris rizikóbecslés koronária CT-vel – Strukturált leletezés és az OPeRA (Országos Plaque Regiszter és Adatbázis) Projekt

Dr. Bagyura Zsolt, Kolossváry Márton, Dr. Merkely Béla, Dr. Maurovich-Horvat Pál, MTA-SE „Lendület” Kardiovaszkuláris Képpalkotó Kutatócsoport, Szív- és Érgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem

Nagy esetszámú klinikai kutatások adatbázisaiba a kórházi informatikai rendszerrel (KIR) párhuzamosan történő kettős adatbevitel költséges, megnyújtja az adatrögzítés idejét, illetve növeli a hibás adatok rögzítésének esélyét. A MTA-SE „Lendület” Kardiovaszkuláris Képpalkotó Kutatócsoport által fejlesztett online strukturált leletező rendszer megteremti annak lehetőségét, hogy a klinikai leletezés egyben a regiszterbe történő, tudományos igényű adatrögzítés is legyen. A rendszer növeli az adatbevitel sebességét, kiiktatja a kettős adatbevitel szükségességét és csökkenti az adatrögzítéssel kapcsolatos hibalehetőségek számát. Mindezek egyaránt előnyösek a klinikusok és a kutatók számára.

The clinical research and the daily clinical work both require detailed data acquisition and robust data management. The preparation of the clinical report and the subsequent scientific data collection is time consuming and increases the probability of mistakes. Therefore, the MTA-SE “Lendület” Cardiovascular Imaging Research Group has developed an innovative radiology reporting and research platform for coronary CT angiography. With the online reporting tool the necessity of parallel data acquisition for research and clinical routine can be avoided.

BEVEZETÉS

A szív- és érrendszeri betegségek mind társadalmilag, mind gazdaságilag számottevő terhet jelentenek Európa számára. A koszorúér-ateroszklerózissal összefüggő megbetegedések vezetnek a mortalitási és morbiditási statisztikákat az Európai Unióban, évente mintegy 4,1 millió ember halálát okozva [1]. Hazánkban a szívinfarktus incidenciája háromszorosa az Európai Unió átlagának: Magyarországon évente 25.000 ember szenved szívizominfarktust.

A veszélyeztetett betegek döntő többségének nincsenek mellkasi panaszai és a koszorúér-betegség első megnyilvánulási tünete a szívinfarktus vagy hirtelen szívhalál. Kórbonctani vizsgálatok feltárták, hogy a szívizominfarktust és/vagy hirtelen szívhalált elszenvedett betegek kétharmadánál korábban érdemi lumenszűkületet nem okozó, úgynevezett vulnérabilis plakk rupturája okozza a koszorúér-trombózist. A vulnérabilis plakkot gyakran vékonyasapkás fibro-

atherómának is nevezik, mivel a léziók többségénél a plakk lipid dús magját elvékonyodott fibrotikus szövet borítja.

KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓBECSLÉS

A koszorúér-betegséghez köthető mortalitási és morbiditási statisztikák javításának egyedüli effektív lehetőségét a prevenciók stratégiák erősítése jelenti [2, 3]. Ehhez a még tünetmentes személyek közül kell hatékonyan azonosítani a fokozott rizikójú egyéneket. A klasszikus rizikóbecslő eszközök általában 10 éves vagy élettartamra szóló morbiditási és mortalitási rizikót becsülnék [4], és alapvető antropometriai adatokon, laboratóriumi értékeken és anamnesztikus adatokon alapulnak, ám egyik sem veszi figyelembe a koronária plakkok mennyiségét, illetve vulnérabilitási markereit [5]. A vulnérabilis plakkok morfológiája eltér a stabil léziókétól, ezen markerek alapján lehetővé válhat a vulnérabilis plakkok azonosítása még azelőtt, hogy akut koronária-eseményt okoznának [6, 7]. Jelenleg a koronária komputer tomográfia angiográfia (CTA) az egyetlen olyan nem invazív módszer, amely a plakkok mennyiségéről, helyéről illetve a plakk szerkezetéről ad információt [6].

KORONÁRIA CT SZEREPE A RIZIKÓBECSLÉSBEN

A koszorúér CT-nek nagy jelentősége van a rizikóbecslésben. Számos nagy vizsgálat igazolta, hogy az alacsony sugárdózisú, natív CT-vel végzett rizikóbecslés (Calcium-scoring) pontosabb rizikóbecslést tesz lehetővé a hagyományos módszereknél [8]. A kontrasztanyag adásával végzett koronária CTA-val a kalcifikált plakkokon felül a nem-kalcifikált plakk komponensek is azonosíthatók [9]. Egy nemrég megjelent koronária CTA tanulmány 3242 beteg több mint 3,5 éves utánkövetésével igazolta, hogy az össz plakkterheltség igen erős prognosztikai értékkel rendelkezik. Azon betegek akiknél több mint 4 koszorúér-szegmentumot érintett az ateroszklerózis súlyos fokú szűkület nélkül, a súlyos fokú koszorúér szűkülettel rendelkező betegekével megegyező kockázattal rendelkeztek akut miokardiális infarktus kialakulását illetően, amely háromszorosa volt a kis plakkterheltséggel rendelkező betegekének [10]. A nem invazív koronária CTA-n ábrázolódó plakkok mennyiségének, elhelyezkedésének és egyéb képi markereknek tehát komoly prognosztikai jelentőségük van.

A koszorúér CTA felvételek eredményeiből származó adatbázis a beteg klinikai paramétereivel együttes, modern informatikai módszerekkel történő elemzésével a klinikai gyakorlatban használható rizikóbecslő score kialakítására nyílnak lehetőségek. A klinikai és képi markerek együttes alkalmazásával kialakított személyre szabott rizikóbecslés a hagyományos rizikó score-oknál hatékonyabban azonosíthatja nagy kockázatú betegeket.

Fontos körülmény, hogy napjainkban nem áll rendelkezésre megfelelő nagyságú és igényességű adatbázis, amely lehetővé tenné a fenti elemzéseket. A kórházi informatikai rendszerekben és radiológiai rendszerekben található leletek utólagos feldolgozása sem teszi lehetővé ilyen adatbázis kialakítását, mivel egyrészt a nem szisztematikus, célzott adatrögzítés miatt nem találhatóak meg bennük a kellő adatok. Mivel jelenleg nincs egységesen elfogadott lelet-struktúra, nincs meghatározva az elvárt minimális adattartalom, ezért minőségi és tartalmabeli különbségek mutatkoznak a radiológiai leletek között. Egy kellő részletességű és méretű prospektív adatbázis – regiszter, a betegek – és így a plakkok – hosszú távú követésével lehetővé tenné a személyre szabott rizikó score kialakítását és a vulnérabilitási képi markerek prognosztikai értékének vizsgálatát.

ADATBÁZIS ÉS REGISZTER ÉPÍTÉS KIHÍVÁSAI

A klinikai adatbázisok, regiszterek építésében a legnagyobb nehézséget az adatbevitel vagy adminisztráció jelenti. A klinikai ellátás a világon mindenütt nagy terhet ró az ellátó személyzetre, leletező-orvosokra. Ezt a terhet növeli tovább a szisztematikus adatgyűjtés adminisztrációs igénye, mely során a rutin leletkészítéshez képest még további adatok kerülnek rögzítésre. Összességében ez minimum kétszeres adatrögzítést jelent, ráadásul magában hordozza a téves adatbevitel lehetőségét.

Mivel a kutatható adatbázisok jellemzően több, illetve részletesebb adatot tartalmaznak a kórházi rendszerekben rögzíthető képest, így felmerül annak a lehetősége, hogy informatikai eszközökkel a részletes adatbázisból automatikusan generálhatóak legyenek a kórházi leletek, így az

adatgyűjtés nem, vagy csak minimális mértékben jelentene többlet terhet a személyzet számára a rutin ellátáshoz képest (1. ábra).

CÉLKITŰZÉSEK

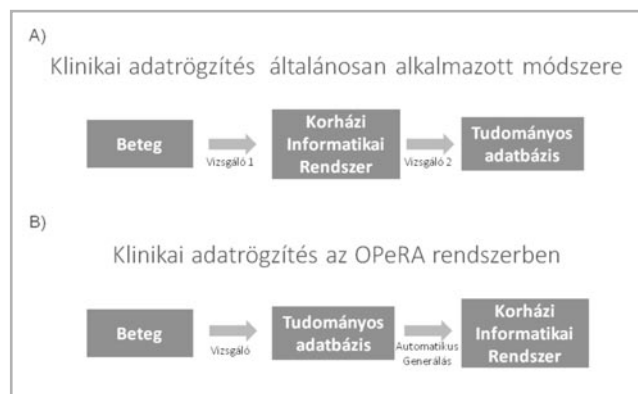
Az Országos Plaque Regiszter és Adatbázis (OPeRA) keretében a magyarországi koronária CTA vizsgálatok részletes eredményeit kívánjuk egy regiszterben tárolni, a regiszterből automatikusan leletet generálni, illetve a betegeket utánkövetni. Ennek keretében:

- Országosan egységes standardizált koronária CTA leletezés módszertani (leletezési protokoll és adattartalom) és informatikai háttérrel kívánunk kialakítani.
- Minden résztvevőnél megtörténik a plakk morfológia és plakk mennyiség meghatározása.
- A fenti adatok birtokában célunk a magyar lakosságra vonatkozó, képi és klinikai adatokat egyaránt magába foglaló, személyre szabott rizikóbecslő pontrendszer (OPeRA Score) kifejlesztése és a pontrendszer prognosztikai értékének meghatározása.
- A képminőség, sugárdózis, kontrasztanyag mennyiség folyamatos ellenőrzése (quality control).
- Szövegmények rögzítése (safety control).

MÓDSZEREK

A kutatásban résztvevő intézmények az MTA-SE „Lendület” Kardiovaszkuláris Képpalkotó Kutatócsoport által fejlesztett titkosított, biztonságos adatbázis rendszerben végzik a rutin koronária CTA leletezést. A rendszer alkalmas arra, hogy a tudományos adatrögzítéshez szükséges megfelelő minőségű és részletességű adatokat statisztikailag elemezhető formában tárolja, miközben az adatbevitelt modern, webes technológiákat alkalmazó felülettel könnyíti meg, így az abban történt leletezés (adatrögzítés) nem jelent megnövekedett terhet a személyzet számára (2. ábra).

Az adatbázisban történő klinikai leletezés során a felvitt adatokból generálódó szöveges lelet átkerül a kórházi informatikai rendszerbe, így a tudományos adatrögzítés és a klinikai leletkészítés egy időben, egyaránt a nemzetközi protolloknak megfelelően történik. A lelet generálásával párhuzamosan a koszorúereken azonosított elváltozások és egyéb jellegzetességek numerikus formában, anonim módon kerülnek tárolásra az OPeRA rendszerben. Az általunk fejlesztett rendszer végigvezeti az orvost a leletkészítés folyamatán, így biztosítja, hogy minden fontos információ bekerüljön a rendszerbe. A kötelező és egymástól függő adatbeviteli mezők rendszere biztosítja, hogy még negatív lelet esetén is minden tudományos szempontból fontos adat és információ rögzítésre kerüljön. Ezen túlmenően a vizsgálathoz kapcsolódó egyéb jelentős információ (sugárdózis, kontrasztanyag mennyisége, gyógyszerelés) is eltárolásra kerül, a technikai paraméterek automatikusan átvételre kerülnek a CT gépből (DICOM kommunikáció), így azok kézi



1. ábra
Klinikai adatrögzítés általánosan alkalmazott (A), illetve az OPeRA rendszerben tervezett módszere (B).

LAD eltérései

LAD eltérés * Nem Igen

proxLAD

proxLAD plakk * Nem Igen

proxLAD plakk1 Ca Nem kalcifikált Részben kalcifikált Kalcifikált
 Nincs ilyen plakk

proxLAD sorszám

proxLAD stenosis1 Nincs Közepes(50-69%) Minimális(<25%) Ernyhe(25-49%)
 Nehezen megítélhető Súlyos(70-99%) Occludált

proxLAD stenosis1 prox ref (mm) proxLAD stenosis1 dist ref (mm) proxLAD stenosis1 hossz (mm)

proxLAD plakk1 feature Pozitív remodeláció Negatív remodeláció Alacsony denz.
 Szemcsés Ca Durva Ca Nem megítélhető

LCX eltérései

LCX eltérés * Nem Igen

RCA eltérései

RCA eltérés * Nem Igen

2. ábra
Az online koronária CT leletező felület egy részletének bemutatása

bevitelére nincs szükség. Ezek mellett a kész lelet automatikusa kerül be az illesztett kórházi rendszerbe, ezzel minimalizálva a hibalehetőségeket.

A kutatás pilóta vizsgálataként a Semmelweis Egyetem Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikáján a koronária CTA vizsgálatok leletezése 2014 februárja óta ebben a rendszerben történik. Első lépésként létrehoztuk a nemzetközi ajánlásoknak megfelelő strukturált lelet formátumot, illetve az adatrögzítéshez szükséges felületet [11]. Mintegy 2500 vizsgálat felvitele során nyert tapasztalatok alapján sikerült egy, a napi ellátásban használható, szabadon parameterezhető adatrögzítő rendszert kialakítanunk, amelynek használata nem növeli meg összességében a leletkészítés idejét, kellően rugalmas, mégis kereshető, statisztikailag értékelhető adatbázist szolgáltat. Az OPeRA projekt célja megteremteni egy országos, egységes rendszert, mely várhatóan évi 5500 vizsgálat eredményeit tárolja majd, így átfogó képet ad a koszorúér betegség prevalenciájáról a Magyarországon koronária CTA vizsgálatra kerülő betegek körében. Ehhez hasonló országos szintű összefogást semelyik külföldi országban nem sikerült eddig elérni a szív CT centrumok között. A programban eddig részvételüket jelző centrumok (3. ábra):

- Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika
- Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Kardiológiai és Szívsebészeti Klinika
- Szegedi Tudományegyetem, Radiológiai Klinika



3. ábra
Az OPeRA programban eddig részvételi szándékukat jelző centrumok

- Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Radiológiai Klinika
- Kaposvári Egyetem, Egészségügyi Centrum
- Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Kardiológiai Osztály
- Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Korház és Egyetemi Oktató Kórház, Központi diagnosztikai intézet
- Markusovszky Egyetemi Oktatókórház
- Pozitron Diagnosztika Központ

ÖSSZEGRZÉS

A szívinfarktust elszenvedő betegek kétharmada nem tapasztal mellkasi panaszt az akut eseményt megelőző időszakban. A nagy rizikójú, ruptúrára hajlamos plakkal rendelkező betegek azonosítása így kiemelkedő jelentőségű, amely megteremtheti a lehetőségét a korai, személyre szabott megelőzésnek, szemben a plakk ruptúrát követő primer perkután koronária-intervencióval. Az OPeRA Score a magyarországi adatokra épülve lehetővé teszi a személyre szabott, koronária CTA alapú rizikóbecslést.

A legalább 3 éves utánkövetés és a vezető koszorúér CT-centrumok országos szintű részvétele garantálja a nagy-

számú beteg adat rögzítését, amelyek között jelentős számú ismételt, kontroll CT-vizsgálat is szerepel majd a panaszok rosszabbodása vagy a beültetett koszorúér-sztentek ellenőrzése miatt. Az ismételt vizsgálatok különösen értékes adatokat szolgáltatnak majd a koszorúér- elváltozások progressziójával kapcsolatos klinikai és képi adatokat illetően.

A fentiekben kívül az OPeRA regiszternek közvetlen pozitív hatása lesz a koronária CTA leletezésre, javul a leletek megbízhatósága és klinikusok számára könnyebben értelmezhetővé válnak a standardizációnak köszönhetően. Ezen kívül korábbi irodalmi adatok alapján a sugárdózis folyamatos adatbázisban történő rögzítése a betegek átlagos sugárterhelésének csökkenését is eredményezheti [12]. A CT-angiográfiás vizsgálatokkal kapcsolatos nem kívánatos események (például kontrasztanyag allergia) folyamatos rögzítése betegbiztonsági szempontból kiemelkedő jelentőségű.

Amennyiben az OPeRA platform megvalósul, úgy Magyarország lesz az első ország, amely országosan standardizált CT-angiográfiás leletezést vezet be. A fentiek összességében mind tudományos, mind minőségbiztosítási, illetve sugárvédelmi szempontból egyedi kutatási lehetőséget teremtenek, az eredményeknek pedig komoly népegészségügyi jelentősége lehet.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Nichols, M., et al.: Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update, *Eur Heart J*, 2013. 34(39): p. 3028-34.
- [2] Braunwald, E.: Epilogue: what do clinicians expect from imagers? *J Am Coll Cardiol*, 2006. 47(8 Suppl): p. C101-3.
- [3] Narula, J. and H.W. Strauss: The popcorn plaques, *Nat Med*, 2007. 13(5): p. 532-4.
- [4] Goff, D.C., Jr., et al.: 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, *Circulation*, 2014. 129(25 Suppl 2): p. S49-73.
- [5] Genders, T.S., et al.: Prediction model to estimate presence of coronary artery disease: retrospective pooled analysis of existing cohorts, *BMJ*, 2012. 344: p. e3485.
- [6] Maurovich-Horvat, P., et al.: Comprehensive plaque assessment by coronary CT angiography, *Nat Rev Cardiol*, 2014. 11(7): p. 390-402.
- [7] Narula, J., et al.: Arithmetic of vulnerable plaques for noninvasive imaging, *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2008. 5 Suppl 2: p. S2-10.
- [8] Martin, S.S., et al.: Dyslipidemia, coronary artery calcium, and incident atherosclerotic cardiovascular disease: implications for statin therapy from the multi-ethnic study of atherosclerosis, *Circulation*, 2014. 129(1): p. 77-86.
- [9] Maurovich-Horvat, P., et al.: Methods of plaque quantification and characterization by cardiac computed tomography, *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2009. 3 Suppl 2: p. S91-8.
- [10] Bittencourt, M.S., et al.: Prognostic value of nonobstructive and obstructive coronary artery disease detected by coronary computed tomography angiography to identify cardiovascular events, *Circ Cardiovasc Imaging*, 2014. 7(2): p. 282-91.
- [11] Maurovich-Horvat, P., et al.: A koronária-CT-angiográfia leletezése. A Magyar Kardiológusok Társasága Szív-CT Munkacsoportjának és a Magyar Radiológusok Társasága Szív Képképző Diagnosztikai Szekciójának közös ajánlása, *Cardiologia Hungarica*, 2013. 43: p. 275-281.
- [12] Engel, L.C., et al.: Weekly dose reports: the effects of a continuous quality improvement initiative on coronary computed tomography angiography radiation doses at a tertiary medical center, *Acad Radiol*, 2013. 20(8): p. 1015-23.

A SZERZŐK BEMUTATÁSA



Dr. Bagyura Zsolt 2009-ben szerzett orvosi diplomát a Semmelweis Egyetemen. 2009-2012 között PhD hallgató volt a Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikán, ahol fő tevékenysége a Budakalász Vizsgálat, egy nagy esetszámú szív- és érrendszeri szűrővizsgálat szervezése volt. 2014 óta tagja az MTA-SE „Lendület” Kardiovaszkuláris Képző Kutatócsoportnak. Fő kutatási területe: adatbázis építés és strukturált lelelezés megvalósítása klinikai környezetben.



Kolossváry Márton a Semmelweis Egyetem ötödéves hallgatója. 2013 óta a MTA-SE „Lendület” Kardiovaszkuláris Képző Kutatócsoportnak tagja. Kutatása során klinikai rutint segítő strukturált lelelezési rendszerekkel foglalkozik, amelyek segítségével összetett kutatási adatbázisok fejleszthetők. Ennek segítségével a klinikai adatok mellett

összetett kardiovaszkuláris paraméterek, mint a koszorúerek geometriája, illetve a plakkok eloszlásának elemzésével foglalkozik, amelyek segítségével pontosabb személyre szabott rizikóbecslő pontrendszer kialakítását tervezik a kutatócsoport tagjaival.

gyar és idegen nyelvű orvosi lap szerkesztőbizottsági tagja. Rendszeresen tart előadásokat, meghívott előadóként, magyar és nemzetközi tudományos konferenciákon Több nemzetközi kutatási projektben vesz részt külföldi egyetemekkel közreműködve. Tagja szinte minden jelentős hazai és nemzetközi kardiológiai, aritmia és pacemaker, intervenció kardiológiai és keringéskutatással foglalkozó tudományos társaságnak. Több vezető tisztséget betöltött már, jelenleg a European Heart Rhythm Association vezetőségi tagja, kincstárnoka, az Európai Kardiológus Társaság (ESC) vezetőségi tagja és tanácsosa, az ESC Minősítő Bizottságának tagja, a European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) EuroPCR Relations Committe tagja, a Magyar Kardiológusok Társaságának előző elnöke, az MKT Intervenció Kardiológiai Munkacsoport elnöke és a az MKT Aritmia és Pacemaker Munkacsoport örökös tiszteletbeli elnöke.



Dr. Merkely Béla PhD, MSc, DSc, FESC, FACC

A Semmelweis Egyetem Városmajori Szív-és Érgyógyászati Klinika igazgatója, Kardiológiai Tanszék – Kardiológiai Központ tanszékvezető egyetemi tanára és a Vascularis Neurológiai Tanszéki Csoport vezetője. A Szakmai Kollégium Kardiológiai Tagozatának tagja, a Kardiológiai Szakmai Tanács elnöke.

1991-ben a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi Karán szerzett orvosi diplomát summa cum laude minősítéssel. 1996-ban belgyógyászat, 1998-ban kardiológia, majd 2015-ben klinikai farmakológia szakvizsgát tett. Kiemelkedő tudományos kutatómunkát folytat, publikációit rangos magyar és nemzetközi folyóiratok közlik. (A megjelent eredeti közlemények összegzett impakt faktora: 908,18; független idézettsége 7428, Hirsch-indexe: 26.) Az Orvosképzés című folyóirat felelős szerkesztője, az Interventional Medicine & Applied Science főszerkesztő-helyettese, a Cardiologia Hungarica szerkesztőségi tanácsadója, valamint több ma-

tertet. Visszatérve a Harvard Egyetemre, 2008-2010 között a nagy kockázatú atheroscleroticus coronaria plakkok kutatásával foglalkozott, amely jelenleg is fő tudományos érdeklődési területét képezi. Felvételt nyert a Harvard Egyetem School of Public Health karára, 2012-ben szerzett MPH (Master of Public Health) diplomát. A Magyar Kardiológusok Társasága Szív-CT Munkacsoportjának vezetőségi tagjaként aktívan részt vesz a magyarországi szív-CT oktatásban, PhD értekezését is e témában írta. Fő kutatási területe a szívinfarktus korai megelőzését célozza biomarkerek és modern képalkotás segítségével. A Semmelweis Egyetem Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikájának adjunktusa az intézményben létrehozott MTA-SE “Lenedület” Kardiovaszkuláris Képző Kutatócsoport vezetője.



Dr. Maurovich-Horvat Pál, PhD, MPH

A Semmelweis Egyetemen summa cum laude eredménnyel 2006-ban szerzett általános orvosi diplomát. Egyetemistaként számos tanulmányúton vett részt, többek közt Cambridgeben, a berlini Humboldt Egyetemen, majd Svédországban az Uppsalai Egyetemen. Hatodéves hallgatóként kutatói

ösztöndíjjal az amerikai Harvard Egyetem szív-képzőközponttal foglalkozó klinikáján töltött egy évet, ahol a coronaria CT angiographia új lehetőségeivel ismerkedett meg. Kutatási munkáját számos hazai és nemzetközi díjjal jutalmazták. Kutatási eredményeit hazai és külföldi konferenciákon is-