

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM  
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI KAR  
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

---

DIFFERENCIÁLDIAGNOSZTIKA ÉS BETEGÚTMENEDZSMENT AZ  
AKUT KARDIOVASZKULÁRIS KÓRFOLYAMATOK ESETÉN-  
KÜLÖNÖS TEKINTETTEL A PULMONÁLIS EMBÓLIA ÉS AZ  
NSTEMI KÓRKÉPEKRE A SÜRGŐSSÉGI ELLÁTÁSBAN

**Doktori Iskola vezetője:** Dr. Bódis József, egyetemi tanár

**Programvezető:** Prof. Dr. Kovács L. Gábor, egyetemi tanár

**Témavezető:** Dr. Radnai Balázs, egyetemi adjunktus

**Tézisfüzet**

**Pandur Attila András**

Pécs, 2023

## 1. Bevezetés

A multidiszciplináris sürgősségi ellátás önálló fejlődése és az ellátásszervezésben történő megjelenése az elmúlt 50 év vívmánya, így mára már megkérdőjelezhetetlen szereplő, és egyben ellátásszervező tényező az egészségügyi ellátórendszerben. A szív- és érrendszeri megbetegedések hazai viszonylatban is vezető szerepet töltenek be a halálozásban. Magyarország, lakossága egészségügyi állapota alapján, a világ országai között a középmezőnyben foglal helyet, azonban Európát tekintve egyike a legkedvezőtlenebb helyzetű országoknak. A kardiovaszkuláris események megjelenését tekintve kiemelendő az akut koronária szindróma (ACS), a stroke és a pulmonális embólia (PE). A sürgősségi osztályok magas leterheltsége világszerte egyre nagyobb aggodalomra ad okot, ami a betegek hosszabb ideig tartó osztályon tartózkodását jelenti, ami negatívan befolyásolhatja az ellátás minőségét, valamint az egészségügyi ellátáshoz való megfelelő időben történő hozzáférését. A disszertációban taglalásra kerülő két kardiovaszkuláris kórfolyamat klinikai tünetei nagyon hasonlóak lehetnek, ami megnehezíti a differenciáldiagnosztikát az akut koronária szindróma és a pulmonális embólia között. A sürgősségi ellátásban változatos klinikai megnyilvánulási formában, nem-specifikus tünetekkel jelentkeznek a két kórképben szenvedő betegek, továbbá a kardiális biomarkerek mindkét betegségben emelkedhetnek. Kutatásaink során két változatos klinikai tünetekkel járó, magas időfaktorú kórfolyamat differenciáldiagnosztikai, valamint döntési helyzeteit elemeztük, melyekben a túlélés becslése elengedhetetlen a korai, gyors döntéshozatal érdekében.

## 2. Célkitűzések

### *Pulmonális embóliával összefüggő célkitűzések:*

1. Célunk az igazolt PE betegek rizikótényezőinek felmérése a magyar populációban, összehasonlítani azokat a nemzetközi irodalomban elérhető adatokkal.
2. Az elkülönítő kórisme megkönnyítése érdekében célul tűztük ki a sürgősségi osztályon jelentkező PE betegek vezető panaszainak értékelését, annak szerepét a differenciáldiagnosztika terén.
3. Mivel a legtöbb tünet nem rendelkezik kellő prediktivitással a PE megerősítéséhez, a score rendszerek alkalmazásának jelentősége felértékelődik. Ezért további célként tűztük ki a nemzetközi irodalomban elérhető score rendszerek prediktivitásának vizsgálatát a hazai populációban, mely utólagos score kalkulációval valósítható meg.

4. Ennek keretében törekszünk az ESC 2019-s guideline által javasolt két kockázatbecslő score rendszer (Wells-score, módosított Genfi-score) prediktív értékeinek javítása érdekében javaslatot tenni a vizsgált tényezőinek módosítására.
5. A rizikóstratifikációs score rendszerek prediktivitása a labordiagnosztikai leletek figyelembevételével jelentős mértékben növelhető. Ez alapján célunk, hogy a korábban már hivatkozott 2019-ben megjelent klinikai guidelineban szereplő kor-korrelált D-dimer értékelés prediktivitásának hazai mintán történő vizsgálata, az eredmények alapján javaslattétel az adaptálására.
6. A klinikai kockázatbecslő score rendszerek utólagos kalkulációjával lehetőségünk nyílik a klinikai gyakorlatba rutinszerűen nem alkalmazott pontrendszerek összehasonlító vizsgálatára, így javaslatot tudunk tenni a diagnosztikus eszközök racionálisabb felhasználásával a költséghatékonyság növelésére is.
7. A prehospitalisan is elérhető diagnosztikus eszközök közül az EKG elváltozások diagnosztikai értékének vizsgálatával törekedtünk megtalálni az elektrokardiográfia szerepét a kórfolyamat azonosításában, melyhez szükségeszerű a prediktív mutatóinak meghatározása.
8. A prognosztikai score rendszerek a beavatkozásról hozott döntés során segítik a kockázat/haszon arány mérlegelését, annak megalapozottságát. Célunk ezért az, hogy az igazolt PE betegek utánkövetéses vizsgálatával a prognosztikai score rendszerek (PESI, sPESI, HESTIA) prediktív mutatóinak meghatározásával objektivizálhassuk, hogy mennyiben képes hozzájárulni a klinikai döntéshozatalhoz.
9. Végül a nemzetközi irodalomban elérhető HESTIA kritériumok magyar mintán történő vizsgálatával célunk igazolni annak szerepét a korai hazabocsátásról megszülető döntésben, így javaslatot tenni annak hazai adaptációjára.

#### ***NSTEMI-vel összefüggő célkitűzések:***

1. A koronária okklúzió esetén a mielőbbi reperfúzió megköveteli a prehospitalis és hospitalis kérés minimalizálását. Ennek érdekében, a klinikai kockázatbecslő score rendszerek utólagos kalkulációjával törekszünk a kérés minimalizálására javaslatot tenni, melyhez keressük a legalkalmasabb helyszíni rizikóstratifikációs eszközt, beleértve az észlelhető EKG eltéréseket. Ehhez az utólagosan kalkulált (diagnózisalkotás során az ellátó által nem vizsgált) score rendszerek prediktivitásának

és vizsgált elemeinek összevetésével törekszünk kiszűrni a klinikai valószínűséget alul- vagy túlbecslő egyes tényezőket.

2. A troponin plazmaszintjének mérsékelt emelkedése (szürke zóna) esetén a vizsgálat prediktív mutatói rosszak. Ennek növelése érdekében a vizsgálat ismétlése indokolt, mely, mint korábban láttuk órákkal megnyújtja a diagnózisalkotást. Célunk annak vizsgálata, hogy miként csökkenthető az iniciális szürke zónás troponin érték ismétlése következtében fellépő késlekedés. Ennek érdekében vizsgáljuk, hogy mely klinikai kockázatbecslő score rendszerrel lehet a jelenleg érvényes 0/3 órás troponin mintavétel miatti idővesztést rövidíteni.
3. Az AMI diagnosztika másik „lába” az EKG eltérések elemzése. Az elektrokardiográfia prediktívitásának javítását célzó vizsgálataink során a kiválasztott sürgősségi osztályon megvizsgáljuk az elmúlt időszak NSTEMI eseteinek EKG regisztrátumait olyan eltérést, jellegzetességet keresve, ami hozzásegíthet a vizsgálat diagnosztikus értékének növeléséhez NSTEMI gyanúja esetén.

### 3. A disszertáció alapjául szolgáló kutatások módszertani bemutatása

Az elvégzett kutatás egy multicentrikus, retrospektív elemeket tartalmazó kvantitatív jellegű longitudinális vizsgálat volt. Magyarországon 5 különböző progresszivitású szintű sürgősségi osztályt választottunk ki. (Pécs, Szekszárd, Dunaújváros, Zalaegerszeg, Győr) 2011-2020 közötti időszakban a sürgősségi osztályra került betegek közül választottuk ki a célcsoportunkat. Célcsoport, azon betegeket vizsgáltuk, akik olyan klinikai tünetekkel és panaszokkal kerültek a sürgősségi osztályra, amely felveti a pulmonális embólia és/vagy NSTEMI gyanúját. Beválasztási kritériumként határoztuk meg, hogy a vizsgált időszakban a sürgősségi osztályon a vezető panasz és tünetek értékelése alapján Troponin és/vagy D-dimer mintavétel történt, vagy PE/NSTEMI összefüggésében rögzített BNO kód került az elbocsátó diagnózisnál feltüntetésre. Kizárásra kerültek, azon betegek, akiknél a differenciáldiagnosztika eszközeként a klinikai kockázatbecslő score rendszereket nem tudtuk utólagosan kalkulálni. Továbbá a dokumentációban az EKG vizsgálata során nem állt rendelkezésre leírás, vagy a korai hazabocsátásra fókuszálva nem tudtunk 30, 60, 90 napos és 1 éves utánkövetést végezni a dokumentációban.

A vizsgált időszakban egy-egy kockázatbecslő score rendszer értékelésére, vagy módosítására részkutatásokat végeztünk, amely során részmintákat képeztünk. A pulmonális embólia és NSTEMI-hez kapcsolódó célkitűzéseink vizsgálatához összesen 3-3 különböző részmintát képeztünk az alábbiak szerint:

- PE<sub>R1</sub>: Az 5 sürgősségi osztály 10 éves beteganyagából az igazolt PE (1510 fő) eseteken végeztünk leíró jellegű elemzést a predisponáló tényezők nemzetközi előfordulásának összehasonlítása céljából, valamint a Wells-score szubjektív pontértékének módosításának modellezésére. Ezen részmintánkba a 10 éves időintervallumból, minden olyan beteg beválasztásra került, akinél PE BNO került rögzítésre a kórházból elbocsátó diagnózisként és előtte járt a sürgősségi osztályon. Retrospektív elemzést végeztünk, ezen betegek körében a predisponáló faktorok, vezető panaszok és tünetek értékelésére, valamint modellezést végeztünk a Wells-score prediktív mutatóinak javítása céljából.
- PE<sub>R2</sub>: Ezen részminták képzését 652 beteg alkotta egy sürgősségi osztály beteganyagából. Célcsoportként, azon betegeket vizsgáltuk, akik PE gyanús tünetekkel vagy panaszokkal érkeztek a sürgősségi osztályra. A részmintánkon teszteltük az ESC által javasolt két score rendszer (Wells-és módosított Genfi-score) vezető panasszal kombinált módosított változatát, valamint a magyar

sürgősségi ellátásban kevésbé ismert klinikai kockázatbecslő score rendszerek prediktív mutatóit utólagosan kalkuláltuk retrospektív adatelemzéssel.

- PE<sub>R3</sub>: Az igazolt PE betegek otthoni hazabocsátásának lehetőségeit egy kisebb elemszámú részmintán tudtuk tesztelni (N=405 fő) egy centrumkórház betegein 2015-2018-s időintervallumban. Ezen részmintánk esetén célcsoportként, azon betegeket vizsgáltuk, akiknél a kórházból elbocsátó BNO kód pulmonális embólia volt és jártak a sürgősségi osztályon. Utólagosan kalkuláltuk a három prognosztikai score rendszert.
- NSTEMI<sub>R1</sub>: Egy a nemzetközi ellátásban elterjedt kockázatbecslő score rendszer (HEART-score) tesztelését végeztük el, modellezve, hogy mennyi előnye származhat a betegeknek a korai differenciáldiagnosztikából a score rendszer alkalmazásával. Célcsoportként a sürgősségi osztályra mellkasi fájdalommal és/vagy ekvivalens panaszokkal, tünetekkel bekerülő betegeket vizsgáltuk. A kutatás retrospektív elemeket tartalmazó kvantitatív jellegű longitudinális vizsgálat volt, mely egy nagyobb elemszámmal tervezett vizsgálat első pilot eleme. A szükséges engedélyek beszerzését követően (FO/410/2019) egy megyeszékhely sürgősségi osztályán végeztük az adatgyűjtést. Az elemzett betegdokumentációk időintervalluma: 2015. január 1.-2018. augusztus 31. Beválasztási kritériumként határoztuk meg, hogy a sürgősségi osztályon ellátott betegek diagnózisai között legalább egyike között NSTEMI BNO kerüljön rögzítésre. Kizárásra kerültek a mintánkból, azok, akiknél hiányos volt a dokumentáció, így utólagosan nem tudtunk kockázatbecslést számítani.
- NSTEMI<sub>R2</sub>: Az NSTEMI betegpopuláció korai kiszűrésére lehetőségünk nyílt egy 28 ezer fős adatbázisból randomizációt (Research Randomizer) követően egy centrumkórház sürgősségi osztályán elemzést végezni a Troponin és klinikai kockázatbecslő score rendszerek együttes értékelésére. Célcsoportként határoztuk meg, hogy iniciális Troponin értékkel rendelkezzen a vizsgált időszakban. A kizárási kritérium érvényesítését követően, hiányos dokumentációk miatt 270 beteget vizsgáltunk. Ezen betegek között 199 fő esetén coronária okklúziós eredmények hiányosak voltak, így összesen 71 betegnél tudtunk utólagos score kalkulációt végezni.
- NSTEMI<sub>R3</sub>: Egy centrumkórház betegforgalmának öt éves időintervallumában vizsgáltuk az NSTEMI diagnózissal rendelkező betegek EKG görbéit elemezve

retrospektív és prospektív módon, akiknél utánkövetéssel PCI lelettel is rendelkezünk (N=500 fő). NSTEMI esetén jellegzetes EKG eltérések prediktív mutatóinak meghatározása céljából, valamint olyan kevésbé elterjedt elváltozások vizsgálatát végeztünk, mint az N-hullám. Beválasztási kritériumként fogalmazzuk meg ezen részmintánk esetén, hogy a kórházból elbocsátó NSTEMI BNO kód rögzítése előtt járt a sürgősségi osztályon. Kizárásra kerültek, azon esetek, ahol EKG elemzés hiányos volt.

Az adatgyűjtés minden részmintánk esetén dokumentumelemzés formájában valósult meg, mely során vizsgálni kívántuk a betegek szociáldemográfiai adatait, alapbetegségeket, szedett gyógyszereiket, vezető panaszukat, vitális paramétereiket, labor és képalkotóvizsgálati eredményüket, kórházban töltött idejüket, PE és NSTEMI klinikai kockázatbecslő score rendszerek elemeit, EKG leírásokat, a PE korai hazabocsátás modellezése céljából utánkövetés során szövődmények, halálozás 30, 60, 90 napos, 1 éves túlélést vizsgálva. A kiválasztott kórházak informatikai rendszerei segítségével hozzáférhető betegdokumentáció szolgált adatforrásként. Az adatfeldolgozás IBM SPSS 26.0 verziójú statisztikai szoftver segítségével valósult meg. Leíró statisztikát készítettünk, valamint összefüggés és különbözőségvizsgálatokra vonatkozó matematikai statisztikákat végeztünk (Khi-négyzet próba, ANOVA, korreláció számítás, T-próba. A szignifikancia határát  $p \leq 0,05$ -ben, vagyis 95%-os konfidencia-intervallum mellett állapítottuk meg. Microsoft Excel (Office 365) illetve IBM SPSS 26.0 statisztikai szoftvereket alkalmaztunk a kutatás során. A vizsgálat előtt szükséges kutatási engedélyeket minden kórház esetén beszereztük. Az alábbiakban tüntetjük fel a kutatásetikai engedélyek azonosítóit: Szekszárd: FO/410/2019, Pécs, Zalaegerszeg, Dunaújváros: Regionális Kutatásetikai Bizottságon keresztül engedélyezett kutatómunka: PTE/72017/2018, Győr: 011484-1/2019.

#### 4. Eredmények

A sürgősségi osztályon jelentkező, tüdőembólia gyanús betegek körében rendkívül változatosak és szerteágazók a vezető panaszok, mely felhívja a figyelmet az alapos diagnosztikai tevékenység jelentőségére, mely során a diagnózis valószínűsége az elvárt mértékig növelhető. Ezeket a prezentációs panaszokat a következő táblázatban mutatjuk be.

Panaszok	PE (1510 fő)	Előfordulási gyakoriság (%)
Panaszmentes	91	6%
Mellkasi fájdalom	743	49,2%
Háti fájdalom	404	26,75%
Nehézlégzés	884	58,5%

Gyengeség	236	15,62%
Szinkópe	155	10,2%
Hasi fájdalom	48	3%
Szédülés	32	2%
Köhögés	235	15,5%
Vérköpés	91	6%
Mellkasi ÉS háti fájdalom ÉS nehézlégzés	102	6,7%
Mellkasi ÉS háti fájdalom	162	10,7%
Mellkasi fájdalom ÉS nehézlégzés	471	31,2 %

*Vezető panaszok megoszlása a sürgősségi osztályon az igazolt PE betegek esetén*

A PE<sub>R1</sub> mintánkon retrospektív adatgyűjtés segítségével utólagosan kikalkuláltuk a pulmonális embólia esetén javasolt két score rendszer, valamint kettő kevésbé elterjedt, de megbízható a nemzetközi ellátásban elterjedt score rendszer prediktív mutatóit, amelyet az alábbi táblázatban foglaltunk össze.

Score-rendszerek	Szenzitivitás	Specifititás	PPV	NPV
Wells-score	85,7 %	78 %	87 %	96 %
Módosított Genfi-score	84 %	89,7 %	80,1 %	90,5 %
PERC	82,1%	57,6%	61,0%	80,0%
4PEPS	92,6%	82,3%	47,7%	98,4%

*A klinikai kockázatbecslő score rendszerek prediktív mutatói a saját mintákon utólagosan kalkulálva*

Nemzetközi szakirodalmakat vizsgálva, nem találtunk olyan kutatást, amely azzal foglalkozott volna, milyen lehetőségekkel lehetne a validált klinikai kockázatbecslő score rendszerek prediktív mutatóit javítani a hatékony felismerés érdekében a sürgősségi ellátásban. Elemzést készítettünk a vezető panaszokból és az előfordulási gyakoriság alapján az ESC által javasolt két rizikóstratifikációs score rendszert vezető panaszokkal egészítettük ki.

Utólagos dokumentumelemzés során a definitív diagnózis alapján kalkuláltuk az egyes PE klinikai kockázatbecslő score rendszerek prediktív mutatóit. Az alábbi táblázatokban feltüntettük a vizsgált score rendszerek és módosított változata esetén kalkulált prediktív mutatókat.

Score-rendszerek	Szenzitivitás	Specifititás	PPV	NPV
Wells-score	76,3%	95,3%	92,9%	83,3%
Módosított Wells	84,9%	85,3%	82,3%	87,5%
Genfi-score	79,7%	53,2%	57,9%	76,5%
Módosított Genfi	82,1%	57,6%	61,0%	80 %
PERC	92,1%	24,1%	49,4%	79,1%

*Score-rendszerek prediktív mutatói a saját mintánkon utólagosan kalkulálva*

A vezető panasz implementációjával módosított score rendszerek vizsgálata során mintánkon igazoltuk, hogy azok a PE kizárására magasabb prediktivitással alkalmazhatók. A



következőkben a teljes mintán kísérletet tettünk (PE<sub>R1</sub>) a guideline által javasolt Wells-score eredeti osztályközeinek és tünetekhez rendelt súlyértékeinek (pontszámainak) módosítására a prediktív mutatók javítása érdekében. A két score rendszer között az alapvető különbség a szubjektív tényező megléte. Éppen ezért, azt analizáltuk, hogy a szubjektív pontérték nélkül, hogyan változnak a Wells-score prediktív mutatói.

<b>Szubjektív pont 3</b>			
	<b>alacsony</b>	<b>közepes</b>	<b>magas</b>
<b>Specifititás</b>	96,39%	48,50%	50%
<b>Szenzitivitás</b>	46,42%	91,90%	98,27%
<b>PPV</b>	30,90%	66,28%	81,42%
<b>NPV</b>	98,10%	84,50%	92,85%
<b>Szubjektív pont 2</b>			
	<b>alacsony</b>	<b>közepes</b>	<b>magas</b>
<b>Specifititás</b>	96,39%	20,50%	50%
<b>Szenzitivitás</b>	46,42%	91,68%	98,60%
<b>PPV</b>	30,90%	67,00%	78,02%
<b>NPV</b>	98,10%	58,37%	95,23%
<b>Szubjektív pont 1,5</b>			
	<b>alacsony</b>	<b>közepes</b>	<b>magas</b>
<b>Specifititás</b>	-	-	50%
<b>Szenzitivitás</b>	-	-	95,80%
<b>PPV</b>	-	-	71,00%
<b>NPV</b>	-	-	90,00%
<b>Szubjektív pont 1</b>			
	<b>alacsony</b>	<b>közepes</b>	<b>magas</b>
<b>Specifititás</b>	-	-	50%
<b>Szenzitivitás</b>	-	-	91,60%
<b>PPV</b>	-	-	70,90%
<b>NPV</b>	-	-	81,81%

*Prediktív mutatók változása a szubjektív pontérték változtatásával a Wells-score esetén*

Az 1510 fős mintán az elmúlt évtizedekben megjelent és további módosítások után egyre jobb prediktív mutatókkal rendelkező Daniel ECG-score-t utólagosan kalkuláltuk a retrospektív adatok alapján. A Daniel ECG-score utólagosan kalkulált prediktív mutatói az általunk vizsgált öt sürgősségi osztály betegpopulációján a következőképpen alakultak:

<b>Szenzitivitás</b>	<b>Specifititás</b>	<b>PPV</b>	<b>NPV</b>
87,7%	51,0%	48,7%	92,9%

*Daniel ECG-score prediktív mutatói a hazai PE gyanús mintánkon*

Nemzetközi kutatások alapján az elmúlt 10 évben a tüdőembóliás betegek biztonságos otthoni kezelésének elősegítése érdekében létrejött egy validált algoritmus. Az Európai Kardiológiai

Társaság 2019-ben kiadott tüdőembólia guideline-ja alapján javasolt három validált prognosztikai score rendszer alkalmazásával megvizsgáltuk egy sürgősségi osztály betegpopulációján, mennyi beteget lehetne a kórházból mielőbb hazabocsátani biztonságosan és szövődménymentesen.

Megvizsgáltuk a három prognosztikai score rendszer hatékonyságát életkor szerint képzett részmintákon is. Nem találtunk különbséget az 50 év feletti és alatti korosztályt vizsgálva ( $p=0,832$ ). A nemzetközi irányelvek alapján biztonságos a prognosztikai score rendszer, ha 30 napon belül VTE összefüggésben nem alakul ki súlyos szövődmény és/vagy halálozás. Ezt kiegészítettük az egy éves halálozási mutatók vizsgálatával mindhárom score rendszer esetén. Akkor tekintettük biztonságosnak és hatékonynak a prognosztikai score-t, amennyiben 30 napon belül újrahospitalizáció és 1 éven belül halálozás VTE összefüggésében nem történt.

**19. táblázatban** foglaltuk össze a három prognosztikai score rendszer prediktív mutatóit.

	Szenzitivitás	NPV	PPV	Specifititás
<b>PESI</b>	91%	98%	32%	57%
<b>sPESI</b>	100%	100%	20%	30%
<b>HESTIA</b>	100%	100%	18%	30%

*A prognosztikai score rendszerek prediktív értékei*

Az NSTEMI betegpopulációval foglalkozó kutatásaink a korai felismerésre, a klinikai döntéshozatalra és az EKG döntéstámogató szerepére fókuszáltak.

1. Egy vidéki sürgősségi osztály betegeiből képzett mintán teszteltük a nemzetközi szakirodalmak szerint legjobban használható score rendszert, a HEART-score-t.
2. Egy 28 ezer fős betegpopulációjú centrumkórház sürgősségi osztályán, randomizációt követően klinikai kockázatbecslő score rendszerek prediktív mutatóit határoztuk meg a magas rizikójú NSTEMI betegpopuláció korai felismerése érdekében.
3. A sürgősségi osztályon NSTEMI diagnózissal rendelkező betegek körében EKG értékelést végeztünk.

A következőkben bemutatásra kerül az egyik részmintán (NSTEMI<sub>R1</sub>) végzett retrospektív, kvantitatív vizsgálatunk, amelyet egy vidéki megyeszékhely sürgősségi osztályán a szívinfarktushoz köthető BNO kódú betegek körében végeztünk. Kutatásunk célja volt megvizsgálni, milyen idő- és ellátásbeli hatással bír a HEART-score, mint rizikóstratifikációs eszköz, azon betegek esetén, akiknél miokardiális sérülés felmerül.

A HEART-score elemei közé tartozik az EKG vizsgálata, így megvizsgáltuk, hogy EKG eltérés megléte és a kardiológiai centrumba kerülés között van-e összefüggés. Azon betegek

esetében, akiknek az EKG regisztrátuma kóros elváltozást mutatott (n=178) az SBO-PCI átlagidő 102,69 perc volt. Az EKG eltérés nélkülinek jelzett esetekben (n=43) az átlagidő 145,4 perc volt (p=0,001). Azon betegek körében, akiknél ACS-re utaló EKG eltérés volt detektálható (n=220), 15,9%-os (n=35) a halálozás, míg az EKG eltérés nélküli esetek körében (n=57), 12,3 %-os (n=7) a halálozás (p=0,326).

Az utólagos rizikóstratifikáció során magyar mintán teszteltük a HEART-score-t, összefüggést keresve az utólagosan számolt HEART-score érték és az SBO-PCI idő között. A vizsgált sürgősségi osztály betegeinek (n=221) HEART-score értékét összevetve az SBO-PCI idővel arra a következtetésre jutottunk, hogy szignifikáns összefüggés áll-e fenn a két változó között (p=0,005 F=-0,190). Elmondható tehát, hogy azon betegek, akinek magasabb volt az utólagosan kalkulált HEART-pontszáma, gyorsabban kerültek PCI-re (vagyis rövidebb volt esetükben az SBO-PCI idő), mint az alacsonyabb pontértékkel (5 pont alatt) rendelkezők.

Lehetőségünk nyílt egy 28 ezer fős adatbázisból randomizáltan 300 olyan esetet vizsgálni, majd utólagosan score kalkulációt végezni, melyekben rendelkezésre állt az iniciális troponin vizsgálat eredménye a korai felismerés céljából. (NSTEMI<sub>R2</sub>)

300 beteg adatait elemeztük, közülük mindenkinek volt legalább egy, a normál érték többszörösének megfelelő troponin eredménye.

A retrospektív adatgyűjtés során 8, NSTEMI és/vagy mellkasi fájdalom differenciáldiagnosztikájára alkalmas score rendszer utólagos kalkulációjával határoztuk meg a hazai mintánkon azok prediktív mutatóit. A következő táblázatban foglaltuk össze a nyolc score rendszer mintánkon utólagosan kalkulált prediktív mutatóit.

<b>Score rendszer</b>	<b>Szenzitivitás</b>	<b>Specificitás</b>	<b>NPV</b>	<b>PPV</b>
<b>Action ICU</b>	<b>92%</b>	<b>3%</b>	<b>25%</b>	<b>49%</b>
<b>PRO-ACS</b>	<b>42%</b>	<b>80%</b>	<b>57%</b>	<b>68%</b>
<b>HEART</b>	<b>94%</b>	<b>3%</b>	<b>93%</b>	<b>50%</b>
<b>PURSUIT</b>	<b>39%</b>	<b>80%</b>	<b>56%</b>	<b>67%</b>
<b>TIMI</b>	<b>92%</b>	<b>26%</b>	<b>75%</b>	<b>56%</b>
<b>C-ACS</b>	<b>25%</b>	<b>77%</b>	<b>50%</b>	<b>53%</b>
<b>GRACE</b>	<b>83%</b>	<b>40%</b>	<b>70%</b>	<b>59%</b>
<b>FRISC</b>	<b>6%</b>	<b>94%</b>	<b>49%</b>	<b>50%</b>

*Klinikai kockázatbecslő score rendszerek prediktív mutatói az NSTEMI gyanús betegpopuláción utólagosan kalkulálva*

Egy centrumkórház betegforgalmának öt éves időintervallumában vizsgáltuk az NSTEMI diagnózissal rendelkező betegek EKG görbéit (NSTEMI<sub>R3</sub>).

A következő táblázatban foglaltuk össze az EKG elváltozásokat, amelyeket az EKG analízis során tapasztaltunk.

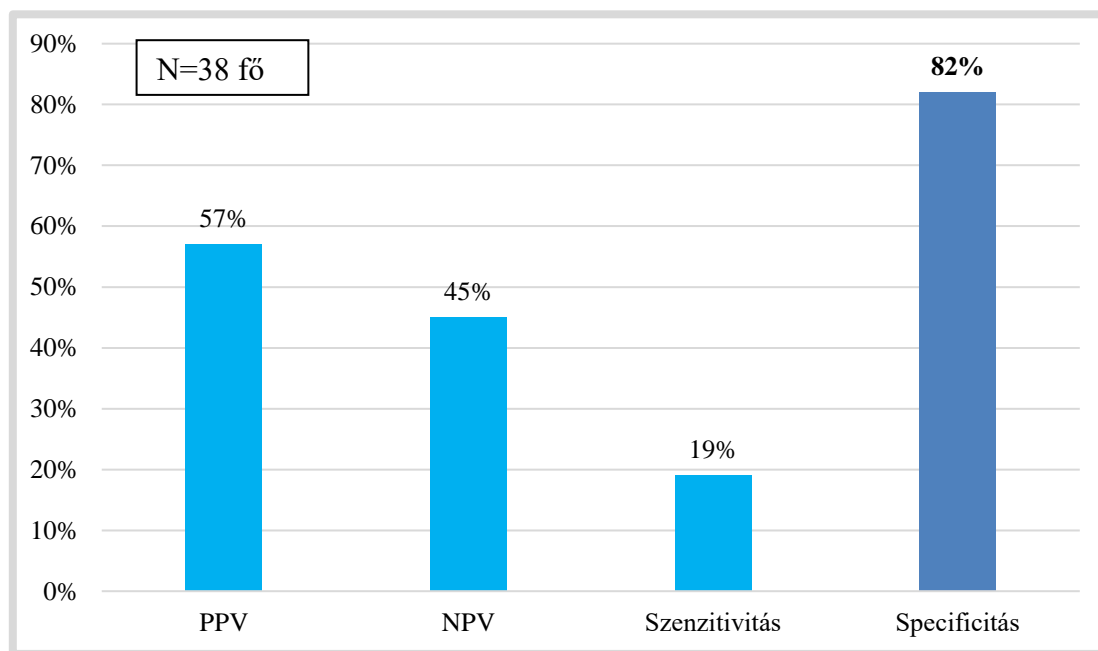
	Előfordulási gyakoriság (db)	Kapcsolata az igazolt okklúzióval (p érték)
<b>Normál EKG</b>	124	0,001
<b>ST normál</b>	317	0,147
<b>ST depresszió</b>	291	0,017
<b>T hullám fiziológias</b>	314	0,961
<b>T hullám negatív</b>	157	0,990
<b>Coronária T hullám</b>	7	0,003
<b>Q hullám</b>	102	0,331
<b>PQ idő</b>	156+/-30 ms	0,759
<b>QRS időtartam</b>	103+/-21ms	0,336
<b>QTC idő</b>	437+/-35 ms	0,329
<b>Tengelyállás</b>		
<i>fiziológias</i>	412	0,287
<i>balra deviáló</i>	196	
<i>jobbra deviáló</i>	12	
<b>BTSZB</b>	18	0,05

*NSTEMI gyanús betegek EKG elváltozásai a sürgősségi osztályon*

Vizsgálatunk során kísérletet tettünk arra, hogy olyan eltéréseket keressünk, amelyek felismerése elősegítheti a magas rizikójú NSTEMI betegeket korai azonosítását. A következőkben egy kevésbé ismert hullámmal kapcsolatos eredményeinket mutatjuk be.

Az N-hullám definícióját egy nemzetközi publikáció alapján a következőképpen határoztuk meg: „Az EKG kamrai komplexumban észlelhető bemetszés vagy kitérés, amely magassága meghaladja a 0,2 mV-ot (ezt a magasságot a PR-szakaszhoz viszonyítva mérjük). A kamrai komplexumban megfigyelhető N-hullám egy kóros hullámforma, ami a bal kamra bazális régiójának késleltetett aktivációs hulláma, ami visszavezethető a bal circumflex artériára (LCX-re). Az említett hullámot 66 beteg EKG leletén tudtuk beazonosítani.

Az N-hullám és az ST-depresszió együttes megléte esetén a következő prediktív értékeket kaptuk.



*N-hullám és ST-depresszió közös prediktív mutatói*

„Az idő szívizom, a szívizom az élet” ez a kijelentés jól megragadja a kardiovaszkuláris kórképek gyors diagnosztizálásának szükségességét. A pulmonális embólia és az akut miokardiális infarktus tünetei hasonlóak lehetnek, beleértve a hirtelen fellépő nehézlégzést, mellkasi fájdalmat, kollapszust, szinkópeszinkópét és szívdobogásérzést. Kutatásunk eredményeiből következően elmondható, hogy a diagnosztikai stratégia megválasztásában a klinikai kockázatbecslő score rendszereknek fontos szerepe van. A pulmonális embólia esetén utólagosan kalkulált nyolc score rendszer prediktív mutatói a nemzetközi szakirodalmakban elérhető prediktív mutatóknál nem rosszabbak. Ezt alapul véve kijelenthető, hogy a nemzetközi gyakorlathoz hasonlóan, hazánkban is biztonságosan alkalmazható a döntéshozatalban. A 2021-ben megjelent 4PEPS score esetén jobb prediktív mutatókat találtunk mintánkban, mint az eredeti validációs nemzetközi kutatás során. Kísérletet tettünk a guideline által javasolt két klinikai kockázatbecslő score rendszer prediktív mutatóinak javítására. A nemzetközi szakirodalmakban nem találtunk olyan vizsgálatot, amely a score rendszerek vezető panasszal történő együttes értékelését vizsgálná. Ezért a két score esetén esélyhányadosok meghatározása után a vezető panaszokat pontszámok hozzárendelésével súlyoztuk, ezáltal javítva a két score prediktív mutatóit. A tendencia, amely leszűrhető az eredményeinkből lehetőséget biztosít arra, hogy magasabb elemszámon modellezve a két

vezető panasszal módosított score rendszer prediktív mutatói javuljanak. Az NSTEMI és mellkasi fájdalom differenciáldiagnosztikában alkalmazott score rendszerek utólagosan kalkulált prediktív mutatói szerint mintánkon a FRISC score specificitása 94%, a PRO-ACS-é és PURSUIT-é 80%. Kutatásunk alapján ezen 3 score, de leginkább a FRISC a 94%-os specificitásának köszönhetően jó rule-out score lehet. Amennyiben megnézzük a vizsgált tényezőit látható, hogy viszonylag kevés változót kíván, melyek gyorsan mérésre kerülhetnek a sürgősségi ellátásban így csökkentve az esetleges várakozási időt. A HEART score szenzitivitása lett a mintánkon a legmagasabb, 94%-os eredményt kalkuláltunk az utólagos score kalkuláció során. Összefoglalva, a HEART-score megfelelő eszközt biztosít a sürgősségi ellátók számára a diszpozíciós döntések meghozatala során azoknál a betegeknél, akik mellkasi fájdalommal vagy ACS ekvivalens panaszokkal fordulnak a sürgősségi ellátórendszerhez. A HEART score módosított formában alkalmas lehet a prehospitalis döntéshozatalt elősegíteni. A két kórkép esetén az EKG vizsgálat szenzitivitási mutatói nem teszik lehetővé a vizsgálat önálló alkalmazását a kórfolyamatok korai azonosítása során. A pulmonális embólia esetén utólagos kalkulációval megvizsgáltuk a Daniel ECG score prediktív mutatóit. A mintákból meghatározott prediktív mutatók elmaradtak a 2020-ban Verecke és munkatársai által publikált értékektől, amelyben a score prediktív mutatói alkalmassá teszik, arra, hogy a prehospitalis ellátásban labordiagnosztika nélkül betegútmenedzsmentre használható legyen a mindennapokban (saját kutatásunk során kapott prediktív értékek: szenzitivitás: 98 %, NPV: 98 %, PPV 77,3 %, specificitás: 69 %). Kutatási eredményeink azt mutatják, hogy mind a HESTIA-kritériumok (100% NPV, 100% szenzitivitás), mind a PESI (98% NPV, 91% szenzitivitás) vagy sPESI (100% NPV, 100% szenzitivitás) képes megbízhatóan azonosítani azokat a betegeket, akik alacsony halálozási kockázattal rendelkeznek. Eredményeinket erősíti, hogy a nemzetközi szakirodalmak esetében is hasonló prediktív értékekkel találkozhatunk.

## **5. A disszertáció új tudományos eredményei és azok klinikai alkalmazhatósága**

A disszertációban ismertetett problémafelvetésekre megfogalmazott célkitűzésekkel összhangban bemutatott kutatásaink eredményei számos olyan új eredményt tartalmaznak, melyek hasznosnak bizonyulnak az akut kardiovaszkuláris kórképek közül a pulmonális embólia és NSTEMI differenciáldiagnosztikájában, lehetővé téve egy mellkasi fájdalom diagnosztikai és döntéshozatalt támogató szoftver létrehozását, amely elősegítheti a korai diagnosztikát. Az eredményeket az alábbiakban foglaljuk össze:

- ✓ Jelen kutatás a differenciáldiagnosztika területén a legnagyobb elemszámú kutatás Magyarországon.
- ✓ 16 klinikai kockázatbecslő score rendszert kalkuláltunk retrospektív módon.
- ✓ Nemzetközi és hazai ellátásban elsők között javítottuk az ESC által javasolt két score rendszer (Wells és módosított Genfi-score) prediktív mutatóit vezető panasz súlyozott értékelésével.
- ✓ Magyarországi mintán először került tesztelésre a kor-korrelált D-dimer, amely elősegíti a felesleges képalkotó vizsgálatok számának és káros hatásának csökkentését.
- ✓ A nemzetközi ellátásban megjelent 4PEPS score-t hazai mintán teszteltük, jobb prediktív mutatókat ért el, mint a nemzetközi validációs vizsgálaton.
- ✓ Megteremtettük a lehetőségét az igazolt PE betegek korai hazabocsátásával összefüggő kockázat értékelhetőségének, azzal, hogy hazai mintán modelleztük az ESC guideline által javasolt mindhárom prognosztikai score rendszert.
- ✓ Kutatásunkban bemutatott eredményekkel a hazai ellátásban jelentős költséghatékonyság érhető el a korábbi felismeréssel, a tudatosabb diagnosztikai tevékenységgel, a jobban megválasztható és támogatott döntéshozatali stratégiával, valamint a kórházban eltölt napok számának csökkentésével.
- ✓ NSTEMI betegpopuláció esetén hazai mintán először teszteltünk és kerestünk új EKG eltéréseket, mint például az N hullám.
- ✓ Igazoltuk, hogy az N-hullám és a szignifikáns ST depresszió együttes jelenlétének értékelésével javítható az NSTEMI diagnosztika, és ezáltal a rövidíthető betegút csökkentheti a totál ischémiás időt.
- ✓ Magyar mintán először teszteltük a kevésbé elterjedt, mellkasi fájdalom differenciáldiagnosztikájára alkalmas score rendszereket.
- ✓ A 0/3 órás labordiagnosztikai algoritmussal összefüggő késés csökkentése érdekében bemutatott eredményeink a HEART-score és iniciális Troponin prediktív mutatója biztonságos és hatékony a magas rizikójú betegek beazonosításában.
- ✓ Megalkottunk egy olyan adatbázist, amely alapját képezheti egy mellkasi fájdalom differenciáldiagnosztikai algoritmus és szoftver megalkotásának a mesterséges intelligencia támogatásával.

## 6. Összefoglalás, kutatási ajánlások

Régebben a klinikai ellátók elemző és intuitív képességeinek, így az empíriának nagy jelentősége volt, hiszen a mai állapotokhoz képest nagyságrendekkel kevesebb adat állt rendelkezésükre például a kardiovaszkuláris kórképek terén. Ennek eredményeként sokszor ki kellett várni a beteg állapotának változását, hogy ennek irányából, zajlásából kerüljön felállításra a megfelelő diagnózis. Óriási szerepe volt az orvos tapasztalatának és analízis, szintetizáló képességének. Az orvostudomány fejlődik, korszerűsödik, azonban ezzel együtt az ellátási költségek is nőnek. Az adatrobbanásnak köszönhetően ma már elképesztő mennyiségű adathoz lehet jutni a betegről ellátása során, elég, ha csak a képalkotó berendezések és eljárások vagy a labormedicina fejlődésére gondolunk. Ugyanakkor a diagnózisalkotásban elkövetett hibák még mindig 10-15 % között mozognak. A kutatásunk során, azt vizsgáltuk, hogyan lehet kellő pontossággal, magas találati aránnyal, ugyanakkor gyorsan és költséghatékony módon diagnosztizálni a pulmonális embóliát és az NSTEMI-t a sürgősségi ellátásban. Aktuális téma, hiszen a kardiovaszkuláris megbetegedések magas mortalitással társulnak Magyarországon. Számos országban különböző rizikóstratifikációs eljárásokat alkalmaznak a mellkasi fájdalommal jelentkező betegek ellátásának menedzselésére. Valamennyi, általunk vizsgált és a klinikai gyakorlatban alkalmazott score rendszer tudományos evidenciákon alapul, melyek a nemzetközi szakirodalomban fellelhetőek.

10 éves időintervallumot vizsgálva öt sürgősségi osztályon 3510 beteg adatait elemeztük több aspektusból vizsgálva a differenciáldiagnosztikát elősegítő tényezők feltárásával. Beazonosítottuk a rizikótényezőket, klinikai kockázatbecslő score rendszerek prediktív mutatóit javítottuk, EKG szerepét határoztuk meg a betegútmenedzsmentben, a gyorsabb diagnosztikára javaslatot fogalmaztunk meg az NSTEMI betegpopulációban, az igazolt PE betegek korai hazabocsátásának implementálását készítettük elő. Számos kutatási kérdés nyílt még ki a kutatás közben is, amelyekre a jövőben választ kell találnunk.

Az igazolt PE betegek esetén nehezebb döntés az azonnali vagy korai hazabocsátással kapcsolatban, hogy a közepes kockázatú igazolt tüdőembóliás betegek alapbetegség nélkül milyen labor és képalkotó diagnosztika után emmitálhatóak, amelyre egy következő kutatásban keressük a választ. További kutatási feladatot jelent annak vizsgálata, hogy az utólagosan kalkulált HEART-score alapján magas rizikójú betegek esetén miért nem történt PCI beavatkozás, továbbá a klinikai kockázatbecslő score rendszerek mesterséges intelligencia igénybevételéhez adaptált módon legyenek elérhetőek a sürgősségi ellátásban, amely döntési fa modellek segítségével a kockázat-haszon elemzés kimutatására lenne alkalmas. A nemzetközi ellátásban is egyedi megoldás dolgozható ki a mellkasi fájdalom



korai differenciáldiagnosztikájára. A jövőre vonatkozóan olyan mesterséges intelligencia alapú döntéstámogató rendszer fejlesztését tűztük ki célként, amely egy webalkalmazás formájában, a rendelkezésünkre bocsátott adatokon tanítva, az értelmezhető gépi tanulás és megmagyarázható mesterséges intelligencia (XAI) eszköztárát felhasználva, képes egy valószínűségi értékkel segíteni a pulmonális embolizáció, valamint az akut koronária szindróma sürgősségi diagnosztikáját, ezen felül a fejlesztett rendszer egyéni szintű magyarázatot is biztosít a modell kimenetelére.

Összességében elmondható, hogy az egészségügyi eljárások értékelésekor négy dolgot tartunk szem előtt. A minőséget, a hatásosságot, a biztonságot és az eredményességet. Vizsgálatunkból kiderült, hogy a kockázatbecslő rendszerek mind a négy tulajdonsággal rendelkeznek. Megállapítást nyert, hogy a protokoll megfelelő követésével pénzt lehetne megtakarítani az egészségügyi rendszer számára. Az egészség-gazdaságtani nyereségek mellett, a betegek is profitálhatnak a kutatási eredményeinkből. Rávilágítottunk a kutatásunkkal arra a fontos tényre is, hogy az igazolt PE betegek korai hazabocsátása növelheti a betegek elégedettségét és előtérbe kerülhet a jövőben az a tendencia, amelyben az otthonápolásnak lesz nagy szerepe az okoseszközökkel támogatva és elősegítve a prevenciót és támogatva az alapellátásban dolgozókat. Célszerű lenne a validált klinikai kockázatbecslő score rendszerek alkalmazása a klinikai gyakorlatban a döntéshozatal és a gyors, pontos differenciáldiagnosztika érdekében.

## **7. Tudományos tevékenység**

### **7.1.Folyóirat közlemények**

Pandur Attila, Dr. Eszteri-Regős Renáta, Schiszler Bence, Tóth Balázs, Priskin Gábor, Prof. Dr. Betlehem József, Dr. Radnai Balázs: A klinikai kockázatbecslés jelentősége az akut koronária szindróma betegút csökkentésében. *Orv Hetil.* 2022; 163(28): 1105–1111. IF: 0,707

Pandur Attila, Schiszler Bence, Tóth Balázs, Priskin Gábor, Sipos Dávid, Prof. Dr. Betlehem József, Dr. Radnai Balázs: Klinikai kockázatbecslésen alapuló döntéshozatal a tüdőemboliás betegek kórházi elbocsátása során. *Orv Hetil.* 2022; 163(29): 1152–1158. IF: 0,707

Kanyuk, Z., Verzár, Z., Pandur A. (2018). Pulmonális embolizáció. *EGÉSZSÉG-AKADÉMIA*, 9(1), 25–32.

Pandur A., Banfai, B., Sipos, D., Schiszler, B., Betlehem, J., & Radnai, B. (2018). Risk-stratification and age-adjusted D-dimer test: Are there satisfactory in acute pulmonary embolism? *EUROPEAN HEART JOURNAL*, 39, 139–139.,

### **7.2.Előadások**

Pandur, A ; Schiszler, B ; Tóth, B ; Priskin, G ; Betlehem J, Radnai, B ;  
Igazolt pulmonalis embóliás betegek kórházi elbocsátásának lehetőségei – klinikai kockázatbecslés alkalmazása a döntéshozatalban (2022) MESZK Konferencia 2022

Priskin, G ; Pandur, A ; Tóth, B ; Schiszler, B ; Radnai, B ; Betlehem, J  
Akut kardiovaszkuláris kórképek a sürgősségi ellátásban grey-zone vizsgálata az NSTEMI betegpopulációban (2022), MESZK Konferencia 2022

Pandur, A., Bánfai, B., Pék, E., Deutsch, K., Radnai, B., & Betlehem, J. (2016b). A pulmonalis embolia diagnosztizálásának költségghatékony megoldásai a sürgősségi ellátásban. In XI. Pécsi Sürgősségi Napok [11th Critical Care Days in Pécs] (pp. 17–17).

Pandur, A., Bánfai-Csonka, H., Bánfai, B., Sipos, D., Schiszler, B., Betlehem, J., & Radnai, B. (2019a). Acute pulmonary embolism int he prehospital emergency care., EMS Madrid 2019

Pandur, A., Bánfai-Csonka, H., Bánfai, B., Sipos, D., Schiszler, B., Betlehem, J., & Radnai, B. (2019c). Risk-stratification and Age-Adjusted D-Dimer test on acute pulmonary embolism.

Pandur, A., Bánfai, B., Sipos, D., Bánfai-Csonka, H., Schiszler, B., Betlehem, J., & Radnai, B. (2019). RISK STRATIFICATION AND AGE-ADJUSTED D-DIMER TEST. In 11. Študentska konferenca s področja zdravstvenih ved z mednarodno udeležbo (pp. 28–28).

Pandur, A., Sipos, D., Banfai, B., Betlehem, J., & Radnai, B. (2019). Age-adjusted D-dimer and risk-stratification in acute pulmonary embolism for reduce the unnecessary CT imaging. INSIGHTS INTO IMAGING, 10(Suppl. 1).

Pandur, A., Bánfai, B., Schiszler, B., Sipos, D., Betlehem, J., & Radnai, B. (2018). DÖNTÉSHOZATAL A SÜRGŐSSÉGI ELLÁTÁSBAN- A PULMONÁLIS EMBOLIZÁCIÓ DIAGNOSZTIZÁLÁSÁNAK LEHETŐSÉGEI. In Tavaszi Szél Konferencia 2018. Nemzetközi Multidiszciplináris Konferencia (pp. 404–404).

Pandur, A., Bánfai, B., Schiszler, B., Sipos, D., Betlehem, J., & Radnai, B. (2017). A pulmonális embólia diagnosztizálásának költségghatékony lehetőségei a sürgősségi ellátásban. In XII. Pécsi Sürgősségi Napok: XII. Critical Care Days in Pécs (pp. 28–28).

Pandur, A., Banfai, B., Radnai, B., & Betlehem, J. (2017). Are the risk stratification's methods effective to diagnose pulmonary embolism in patients with heart failure? EUROPEAN JOURNAL OF HEART FAILURE, 19(1. Suppl), 545.

Pandur, A., Bánfai, B., Sipos, D., Schiszler, B., Betlehem, J., & Radnai, B. (2017). Döntéshozatal a sürgősségi ellátásban - A pulmonális embolizáció diagnosztizálásának lehetőségei. In DKK17-Doktoranduszok a Klinikai Kutatásokban absztraktkötet (p. 15).