

Czech TAVI Registry – technické zajištění multicentrického sběru parametrických dat

Milan Blaha¹, Petr Kala², Daniel Klimeš¹, Jiří Jarkovský¹, Marian Branny³, Josef Štásek⁴, Jan Vojáček⁴, Viktor Kočka⁵, Michael Želízko⁶, Pavel Červinka⁷, Martin Mates⁸, Petr Němec⁹, Ladislav Dušek¹

¹Institut biostatistiky a analýz, Masarykova univerzita, Brno

²Interní kardiologická klinika Lékařské fakulty MU a Fakultní nemocnice Brno

³Kardiocentrum Nemocnice Podlesí

⁴I. interní kardiologická klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové

⁵III. interní – kardiologická klinika Fakultní nemocnice Královské Vinohrady a 3. lékařské fakulty UK, Praha

⁶Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

⁷Kardiocentrum, Masarykova nemocnice Ústí n. Labem

⁸Nemocnice na Homolce, Praha

⁹Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie Brno a Mezinárodní centrum klinického výzkumu Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Chirurgická náhrada aortální chlopně představuje zlatý standard léčby pacientů s hemodynamicky významnou aortální stenózou. Ta byla v posledních cca 10 letech rozšířena o léčbu katetrovou pomocí implantace aortální chlopně do původní postižené chlopně (TAVI – transcatheter aortic valve implantation). Zavedení nové technologie do lékařské praxe vyžaduje dlouhodobé sledování a vyhodnocení efektivity léčby, které je v České republice zajištěno pomocí tzv. Czech TAVI Registry. Článek se věnuje především popisu technického zajištění tohoto multicentrického registru, který k 31. 12. 2013 zahrnoval 688 uzavřených parametrických záznamů od cca 95 % všech TAVI provedených v ČR. Registr je veden s odbornou garancí České kardiologické společnosti a Pracovní skupiny Intervenční kardiologie a spravován Institutem biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity.

Klíčová slova: TAVI, Czech TAVI Registry, management parametrických dat, klinické registry.

Czech TAVI Registry – technical background of the multicentre parametric data collection

The surgical aortic valve replacement represents the gold standard of treatment of patients with hemodynamically significant aortic stenoses. Within the last 10 years, the catheter treatment, i.e. the aortic valve implantation into the native aortic valve (TAVI – transcatheter aortic valve implantation), has been added to the surgical one. The Czech TAVI Registry has served as the platform for long-term follow-up and the treatment effectivity analyses required by the new technologies' implementation. The paper is focused on the technical aspects of the multicentre registry comprising 688 completed parametric records from about 95% of all TAVI procedures performed in the Czech Republic. The Registry has been held under the auspices of the Czech Society of Cardiology and its Working Group of Interventional Cardiology and administrated by the Institute of Biostatistics and Analyses of the Masaryk University.

Key words: TAVI, Czech TAVI Registry, parametric data management, clinical registries.

Interv Akut Kardiol 2014; 13(1): 13–16

Úvod

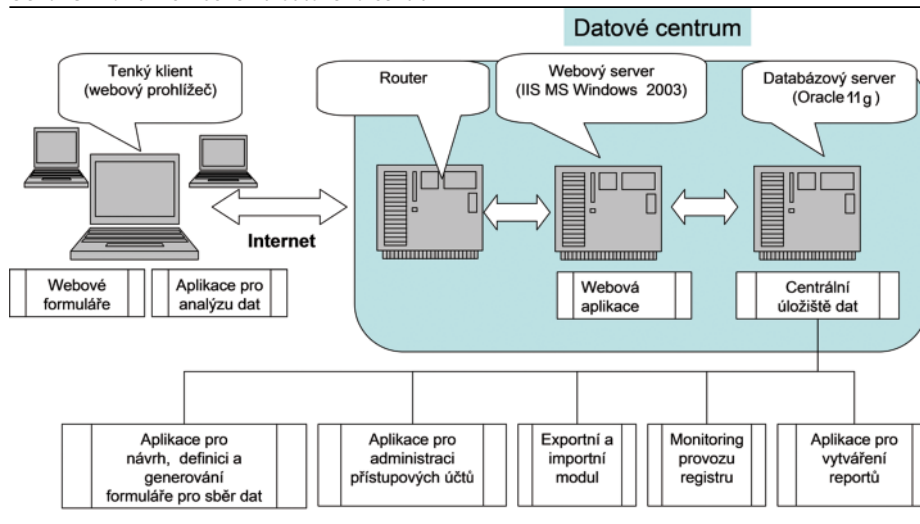
Stenóza aortální chlopně představuje nejčastější chlopně vadu u dospělých. Nejúčinnější terapií hemodynamicky významného postižení pak představuje úplná náhrada aortální chlopně chlopní umělou. Po dlouhou dobu byly tyto náhrady prováděny pouze chirurgickými technikami. V posledních cca 10 letech došlo k rozvoji inovativních postupů, které umožňují léčbu aortální chlopně pomocí méně invazivních katetrizačních technik (TAVI – Transcatheter Aortic Valve Implantation). Tyto postupy mohou být indikovány i u pacientů, kde by chirurgická náhrada chlopně představovala přílišné riziko (1, 2, 3). Provedení první TAVI

v České republice na konci roku 2008 a následný rozmach této léčebné metody v dalších centrech byl důvodem pro vytvoření tzv. Czech TAVI Registry (CTR), který byl spuštěn v roce 2010. 688 uzavřených parametrických záznamů intervencí provedených do konce roku 2013 představuje cca 95 % všech TAVI výkonů provedených v ČR, a to od počátku zavedení této metody. Vzhledem k tomu, že je registr veden na dobrovolné bázi a až na jedno z center (FN Motol) se rozhodla přistoupit všechna pracoviště, považujeme cca 95 % pokrytí za velmi dobré. Cílem CTR je dlouhodobé sledování a vyhodnocování úspěšnosti tohoto typu intervencí v České republice, které by mělo být součástí zavádění

každé nové technologie či léčebného postupu do komplexu zdravotní péče. Multicentrická parametrická evidence a analýza dat se tak stává nedílnou součástí komplexní odborné lékařské praxe a jejího hodnocení.

Technické zajištění a multicentrický management dat je nutné řešit ve spolupráci více odborností a představuje tak typickou úlohu spadající do oblasti biomedicínského inženýrství.

CTR je v podstatě komplexem výzkumné databáze a souvisejících podpůrných aplikací pro zajištění multicentrického sběru dat a generování analytických výstupů pro podporu klinické lékařské praxe. Klinický registr CTR je zaměřen na shromažďování neadresných údajů o pro-

Obrázek 1. Funkční schéma datového centra**Obrázek 2.** Příklad webového formuláře v prostředí kardiologických registrů

vedených katetizačních zákrocích na aortální chlopni. Cílem projektu je dlouhodobé sledování a vyhodnocování úspěšnosti tohoto typu intervencí v České republice a také jejich porovnání se zahraničními zkušenostmi. Projekt Czech TAVI Registry je veden pod garancí České kardiologické společnosti a odborným vedením Pracovní skupiny Intervenní kardiologie a realizován Institutem biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity.

Technické zajištění multicentrického sběru dat

Charakteristika projektu

CTR je výzkumnou databází se striktně anonymními klinickými daty, která jsou vkládána zástupci všech participujících center pomocí zabezpečené webové aplikace. Tato aplikace představuje jednak sadu formulářů a dále řadu předdefinovaných validačních pravidel, která se uplatňují v různých fázích zadávání údajů,

čímž je zajištěna vysoká kvalita parametrických záznamů o provedených intervencích.

Nad registrem byl dále dokončen on-line dostupný reportingový systém, který je na základě oprávnění k dispozici zástupcům jednotlivých center a umožňuje jim kontrolu provedených výkonů. Součástí reportingu je i hodnocení výsledků intervencí, včetně srovnání výsledků každého centra s referenčními hodnotami za celou Českou republiku. Data výzkumné databáze poskytují podklad pro publikační výstupy zpracovávající zkušenosti s TAVI v České republice. Dále byl v rámci CTR vyvinut exportní modul, který poskytuje parametrické výstupy z CTR přímo v datové struktuře registru Evropské kardiologické společnosti – TCVT (TransCatheter Valve Treatment Pilot Registry). Česká republika se tak stala společně s Polskem jedinými aktivními přispěvateli ze zemí střední a východní Evropy (4).

Hlavní cíle CTR jsou:

- sledování celkového počtu pacientů léčených v České republice (epidemiologie),
- hodnocení bezpečnosti a efektivity léčby,
- analytická podpora center,
- analýza přežívání pacientů ve vztahu ke sledovaným klinickým faktorům (modelování vlivu rizikových faktorů na přežití),
- analýza souboru pacientů léčených ve vztahu k referenčním populačním datům ČR,
- propojení znalostí o TAVI v ČR se zahraničními poznatky.

Datové centrum

Ústředním bodem CTR je datové centrum, ve kterém jsou shromažďována a bezpečně uložena veškerá sbíraná parametrická data. Databázový systém byl původně založen na modifikované verzi systému TrialDB, který je vyvíjen v USA v Center for Medical Informatics, Yale University School of Medicine, a je dále rozvíjen pro potřeby zajištění sběru parametrických dat v klinických registrech (5).

Jádro datového centra tvoří databáze spravovaná v systému ORACLE 11g. K této databázi přistupuje webová aplikace instalovaná na aplikačním serveru. V této aplikaci je vytvořeno uživatelské rozhraní (webové formuláře), přes které jsou data zadána uživatelem ukládána na databázový server. Uživatelé k přístupu k aplikaci využívají běžný internetový prohlížeč. Funkční schéma je zobrazeno na obrázku 1.

Přímo k databázi přistupuje samostatně navržená a implementovaná administrátorská aplikace Trial manager, která zajišťuje návrh, definici a generování webových formulářů CTR včetně integrovaných ASP skriptů, javaskriptů pro kontrolu závislosti mezi otázkami a formulářovou validaci dat, administraci přístupových účtů, export dat do různých formátů (nejčastěji MS Excel), monitoring provozu systému a vytváření grafických reportů.

Parametrická struktura CTR a uživatelské prostředí

Uživatelské rozhraní registru pro sběr dat je realizováno formou zabezpečené webové aplikace, kde hlavní komponentou tvoří webové formuláře, které jsou analogií ke klasickým formulářům papírovým. Uvnitř formulářů jsou implementovány výše zmíněné kontrolní mechanismy, které kontrolují například meze zadávaných hodnot, vyplněnost povinných otázek a dále časové závislosti při zadávání follow-upů. Tím je zajištěna vysoká kvalita zadávaných záznamů, přestože data nejsou nezávisle validována.

Obrázek 3. Seznam cvičně vytvořených záznamů v registru s vyznačením validity záznamů

Result of the search								
Number of records found 11								
Records: 1-11								
Patient ID ↓	Site ↓	Date of birth (dd.mm.yyyy) ↓	Sex ↓	Date of enrollment ↓	Enrolled by ↓	Validity ↓	Action	
TV-000101M-AK	CBA	01.01.2000	Male	26.08.2010	Kluska A.	Not valid	Open	
TV-000101M-SA	CBA	01.01.1941	Female	16.08.2010	Kokment L.	Not valid	Open	
TV-300101F-MB	CBA	01.01.1930	Female	25.02.2013	Blaha M.	Not valid	Open	
TV-301222F-MB	CBA	22.12.1930	Female	26.02.2013	Blaha M.	Valid	Open	
TV-500101F-HZ	CBA	01.01.1950	Female	04.06.2012	(Admin) Zelinová H.	Not valid	Open	
TV-790321M-MB	CBA	21.03.1979	Male	25.08.2011	Blaha M.	Not valid	Open	
TV-790721M-MB	CBA	21.07.1979	Male	30.03.2011	Blaha M.	Valid	Open	
TV-800101M-AK	CBA	01.01.1980	Male	31.01.2013	Kluska A.	Not valid	Open	
TV-850420M-KH	CBA	20.04.1985	Male	27.08.2010	Hedjuk K.	Not valid	Open	
TV-910625M-SM	CBA	25.06.1991	Male	07.08.2013	Šviháková M.	Valid	Open	
TV-930824F-MŠ	CBA	24.08.1993	Female	07.08.2013	Šviháková M.	Valid	Open	

Obrázek 4. Další funkcionality CTR

The screenshot shows the 'Czech TAVI Registry' interface. At the top, it displays the current user 'Milan Blaha (BLAHAM)', the current project 'TAVI', and the time to log out '59:36'. Below this is a navigation bar with links: Search Patient, Add New Patient, Patient's Forms, Patient, Tools, and Log Out. The main section is titled 'Validation' and contains a 'Patient' tab. Under the 'Patient' tab, there is a section for 'TV-790321M-MB - Training patient'. This section displays patient details: Date of birth (21.03.1979), Initials (mb), Sex (Male), Site (CBA), and Enrolled by (Milan Blaha). There are also links for 'Messages', 'Change Password', and 'Date of enrollment' (25.08.2011). On the right side, there is a sidebar with links: Study structure, Audit trail, Reports, Helpdesk, and Messages.

Struktura CTR je rozčleněna do čtyř formulářů a několika základních bloků otázek (6), které jsou vedeny v anglickém jazyce umožňující hladkou spolupráci s Evropskou kardiologickou společností. Struktura formulářů a bloků otázek je následující (ponecháno v původním znění):

- Patient information – FORM
 - Patient Identifier and Demographics
- Implantation – FORM
 - Heart-team Meeting
 - High Risc Surgery EuroSCORE Questions
 - Medical History and Risk Factors for Coronary Artery Disease
 - Previous Interventions
 - Pre-procedural Clinical Status
 - Echocardiography and Angiography
 - Quality of life
 - Procedural Data
 - Immediate Procedural Outcome and Complications (in cath lab/theatre)
 - Post-procedural, In-hospital Complications
 - Echocardiography Before Discharge (the latest one)
 - In-hospital Biology
 - Discharge
- Follow-up (1 month after TAVI and consequently with one year period) – FORM
 - Follow-up Header and Complications
 - Echocardiography and Angiography (the latest one from the last follow-up)
 - Quality of life
- Death record – FORM

Práce s webovými formuláři je velmi jednoduchá a intuitivní, obrázek 2. Nicméně apli-

kace nabízí oproti papírovým formulářům řadu nadstandardních funkcí směřujících k lepšímu uživatelskému komfortu a lepší kvalitě zadávaných dat. Každý formulář je také definován svým stavem, kdy může být ve stavu „Pending“, „Completed“ a ve výjimečných případech, kdy není většina dat dostupná, může být celý formulář označen jako „Uncollectable“.

Každá otázka může být definována jako povinná či nepovinná, mohou být kontrolovány meze zadávaných hodnot. Povinné otázky musí uživatel vždy vyplnit, představují minimum nutné k vytvoření validního záznamu v registru.

Návrh prostředí registru umožňuje definovat závislosti mezi jednotlivými otázkami či jejich skupinami a konkrétní vyplněná hodnota v jedné otázce pak může dynamicky řídit další zobrazovaný obsah formuláře.

Veškeré přenosy dat mezi klientskou aplikací a centrálním datovým centrem jsou šifrované. Klientská aplikace podporuje IE verze 5.5 a vyšší i další prohlížeče, jako Google Chrome a Mozilla Firefox s podporou zabezpečené komunikace a javascriptem. Tržní podíl prohlížečů mimo IE neustále roste, v roce 2013 byl dle webu statcounter.com nejpoužívanějším prohlížečem Google Chrome s podílem 41 % a na druhém místě pak IE s podílem 28 %. V prostředí českých nemocnic ale představuje IE stále ještě nejčastěji podporovanou variantou. Široká podpora webových prohlížečů klientskou aplikací je nicméně v případě multicentrických projektů nezbytná. Na klientském počítači tedy není nutné instalovat žádný dodatečný SW. Veškerá komunikace mezi klientskou aplikací a serverem probíhá pomocí zabezpečeného šifro-

vaného protokolu HTTPS. Aplikace je zabezpečená a je přístupná pouze registrovaným uživatelům po zadání přihlašovacího jména a hesla.

Jednotlivé položky formuláře mohou být provázány sofistikovanými kontrolními mechanismy a mohou tak kontrolovat správnost a validitu dat již při zadávání. Tato funkcionality významně napomáhá ke zlepšení kvality dat, která je klíčová pro provádění vyhodnocení dat v registru. Pokročilejší vazby, například vazby mezi jednotlivými formuláři a záznamy, jsou pak kontrolovány automaticky spouštěným validačním skriptem na straně serveru vždy 1x denně. Záznamy jsou tak definitivně označeny, zda jsou validní, či vyžadují ještě opravu. Seznam záznamů, současně se zobrazením jeho stavu a konkrétních validačních problémů je dostupný všem uživatelům registru (obrázek 3).

Mezi další funkce registru patří nástroje pro exportování datové struktury registru ve formátu MS Word, sdílení záznamů mezi jednotlivými centry či výpis veškerých prováděných změn v registru, AuditTrail (obrázek 4).

Webová aplikace obsahuje také integrovanou nápovědu, kdy je možné doplnit jednotlivé vyplňované položky metodickými pokyny pro jejich zadávání, či externími číselníky, které vysvětlují zadávané položky.

Vyplňování registru, respektive počty prováděných výkonů zaznamenávané do CTR mají plynule narůstající trend.

Díky nastaveným validačním pravidlům a pravidelné kontrole, je kvalita dat v CTR velmi dobrá. Naprostá většina formulářů je validně vyplněna a stejně tak jsou dostupné i záznamy o dalším sledování pacientů. Podíl neúplně vyplněných formulářů nedosahuje v CTR ani 2 % ze všech vložených záznamů.

Závěr

Czech TAVI registry představuje celostátní flexibilní platformu pro bezpečný sběr a vyhodnocování parametrických multicentrických klinických dat. Je do něj zapojena naprostá většina TAVI center v ČR. Kvalita dat v registru je i díky použité technologii a nastaveným kontrolním mechanismům na velmi vysoké úrovni. CTR poskytuje participujícím centřům komfortní uživatelské prostředí včetně zpětné vazby ve formě grafických webových reportů použitelných k hodnocení činnosti každého centra. Propojení s evropským TCVT registry dává celému řešení nadnárodní rozměr. CTR tak představuje typické úspěšné technické řešení lékařské informatiky určené pro podporu lékařských specialistů a vyhodnocování efektivního zavádění nových metod do klinické praxe.

Nejpodstatnějším aspektem úspěchu je vedle správně zvoleného softwarového řešení především úzká multidisciplinární spolupráce od přípravy celého projektu a návrhu konkrétních shromažďovaných parametrů, až po vyhodnocování a analýzy shromažďovaných dat.

Literatura

1. Lung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro heart survey on valvular heart disease, European Heart Journal 2003; 24(13): 1231–1243.
2. Webb J, Cribier A. Percutaneous transarterial aortic valve implantation: what do we know, European Heart Journal 2011; 32: 140–147.
3. Želízko M, Malý J, Janek B, Netuka I, Kotulák T, Marek T, et al. Transkatetrová implantace chlopně CoreValve, Interv Akut Kardiolog 2010; 9(suppl. B): 9–13.
4. Di Mario C, Eltchaninoff H, Moat N, et al. The 2011–12 pilot European Sentinel Registry of Transcatheter Aortic Valve Implantation: in-hospital results in 4,571 patients. EuroIntervention. 2012.
5. Klimeš D, Šmíd R, Pavliš P, Svobodník A, Dušek L. Informační technologie pro současnou onkologii – sběr a analýza dat, Klinická onkologie 2004; 17(Suppl. 1): 97–100.
6. Kala P, Blaha M. Czech TAVI Registry – rationale and design. Cor et Vasa, Praha: Elsevier, 2012, roč. 54, č. 3, s. e143–e150. ISSN 0010–8650. doi: 10.1016/j.crvasa.2012.05.003.

Článek přijat redakcí: 10. 2. 2014

Článek přijat k publikaci: 20. 3. 2014

Ing. Milan Blaha, Ph.D.

Institut biostatistiky a analýz, Masarykova univerzita
Kamenice 126/3, 625 00 Brno
blaham@iba.muni.cz
