

**SEMMELWEIS EGYETEM**  
**DOKTORI ISKOLA**

**Ph.D. értekezések**

**2287.**

**BARTYKOWSZKI ANDREA**

**Szív- és érrendszeri betegségek élettana és klinikuma**  
című program

Programvezető: Dr. Merkely Béla, egyetemi tanár

Témavezető: Dr. Maurovich-Horvat Pál, klinikai orvos

# **A coronaria CT új alkalmazási lehetőségei**

Doktori értekezés

**Dr. Bartykowszki Andrea**

Semmelweis Egyetem  
Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Maurovich-Horvat Pál, Ph.D., egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Földes-Lénárd Zsuzsanna Ph.D., egyetemi tanársegéd  
Dr. Pálinkás Attila, Ph.D., c. egyetemi tanár

Szigorlati bizottság elnöke: Prof. Dr. Bérczi Viktor, Ph.D., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Doros Attila, Ph.D., egyetemi docens  
Dr. Sallai László, Ph.D.; főorvos

Budapest, 2018

## Tartalom

Rövidítések jegyzéke .....	3
1. BEVEZETÉS .....	5
1.1. A cardiovascularis betegségek epidemiológiája .....	5
1.2. A szívtranszplantáció .....	6
1.3. A cardialis allograft vasculopathia incidenciája és etiológiája .....	8
1.4. A cardialis allograft vasculopathia diagnózisa és terápiája .....	9
1.5. A transzplantált szív jellegzetességei.....	13
1.6. A CT szerepe a coronaria betegség non-invazív vizsgálatában.....	15
1.7. A coronaria CTA limitációi .....	16
1.8. A coronaria CTA kontraindikáció .....	21
1.9. A coronaria rendszer kvalitatív elemzése .....	22
1.10. A coronaria rendszer kvantitatív elemzése .....	26
1.11. A coronaria CT szerepe a cardiovascularis rizikó becslésében .....	28
2. CÉLKITŰZÉSEK.....	31
2.1. A coronaria CTA képminőségének meghatározása szívtranszplantáltakban ...	31
2.2. A CAV progressziójának vizsgálata coronaria CTA segítségével .....	31
2.3. A cardiovascularis rizikó becslése coronaria CT segítségével .....	32
3. MÓDSZEREK .....	33
3.1. A vizsgálat felépítése a képminőség meghatározásához .....	33
3.1.1. A coronaria CTA vizsgálati protokoll .....	35
3.1.2. A mozgási műtermék értékelése .....	36
3.1.3. Statisztikai analízis .....	38
3.2. A vizsgálat felépítése a CAV progressziójának meghatározásához .....	39
3.2.1. A coronaria CTA vizsgálati protokoll .....	39
3.2.2. Kvalitatív coronaria analízis a CAV progresszió meghatározásához .....	41

3.2.3.	Kvantitatív coronaria analízis a CAV progresszió meghatározásához .....	41
3.2.4.	Statisztikai analízis .....	45
3.3.	A vizsgálat felépítése a preteszt probabilitás meghatározásához .....	46
3.3.1.	Statisztikai analízis .....	46
4.	EREDMÉNYEK .....	48
4.1.	A coronaria CTA képminőségének meghatározása szívtranszplantáltakban ...	48
4.2.	CAV progresszió meghatározása .....	52
4.2.1.	A CAV progresszió kvalitatív analízise.....	52
4.2.2.	A CAV progresszió kvantitatív analízise.....	55
4.2.3.	A lézió progresszió kvalitatív és kvantitatív értékelése közötti különbség .....	56
4.3.	A preteszt probabilitás meghatározása.....	57
5.	MEGBESZÉLÉS .....	60
5.1.	A coronaria CTA képminőségének meghatározása szívtranszplantáltakban ...	60
5.1.1.	A vizsgálat limitációi .....	64
5.2.	A CAV progressziójának meghatározása .....	65
5.2.1.	A vizsgálat limitációi .....	68
5.3.	A preteszt probabilitás meghatározása.....	69
5.3.1.	A vizsgálat limitációi .....	70
6.	KÖVETKEZTETÉSEK.....	71
7.	ÖSSZEFOGLALÁS .....	73
8.	SUMMARY .....	74
9.	IRODALOMJEGYZÉK .....	75
10.	SAJÁT PUBLIKÁCIÓK .....	92
10.1.	A tézishoz köthető publikációk .....	92
10.2.	A tézishoz nem köthető publikációk .....	93
11.	KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS .....	95

## Rövidítések jegyzéke

AHA	American Heart Association (Amerikai Kardiológusok Társága)
ALARA	As Low As Reasonably Achievable (Lehetőség szerinti legalacsonyabb dózis)
BMI	Body mass index (Testtömegindex)
CAV	Cardiac allograft vasculopathy (Cardialis allograft vasculopathia)
CMV	Cytomegalovírus
CTA	Computed tomography angiography (Computer tomográfia angiográfia)
EKG	Elektrokardiográfia
EMB	Endomyocardialis biopszia
GFR	Glomerulus filtrációs ráta
HR	Heart rate (Szívfrekvencia)
HTX	Heart transplantation (Szívtranszplantáció)
HU	Hounsfield unit (Hounsfield-egység)
ICA	Invasive coronary angiography (Invazív coronaria angiográfia)
ICC	Intraclass correlation coefficient (Osztályon belüli korrelációs koefficiens)
IQR	Interquartile range (Interkvartilis tartomány)
ISHLT	International Society for Heart and Lung Transplantation (Nemzetközi Szív- és Tüdőtranszplantációs Társaság)
IR	Iterative reconstruction (Iteratív rekonstrukció)
IVUS	Intravascular ultrasound (Intravascularis ultrahang)
kV	Kilovolt
LAD	Left anterior descending artery (Bal elülső leszálló ág)
LCX	Left circumflex artery (Bal körbefutó ág)
LM	Left main coronary artery (Bal közös főtrzs)
L-PDA	Left posterior descending artery (Bal posterior leszálló ág)
L-PLB	Left posterolateral branch (Bal posterolateralis ág)
mAs	Milliamper-secundum
MIP	Maximum intensity projection (Maximum intenzitás projekció)
MPR	Multiplanar reformation (Multiplanáris rekonstrukció)

MRI	Magnetic resonance imaging (Mágneses rezonancia képalkotás)
mSv	Millisievert
OCT	Optical coherence tomography (Optikai koherencia tomográfia)
PC-AKI	Post-contrast acute kidney injury (Poszt-kontraszt akut vesekárosodás)
RCA	Right coronary artery (Jobb coronaria)
R-PDA	Right posterior descending artery (Jobb posterior leszálló ág)
R-PLB	Right posterolateral branch (Jobb posterolateralis ág)
ROC	Receiver operating characteristic
SCCT	Society of Cardiovascular Computed Tomography (Cardiovascularis Computer Tomográfiai Társaság)
SPECT	Single photon emission computed tomography (Egyfoton-kibocsátásos computer tomográfia)
WHO	World Health Organization (Egészségügyi Világszervezet)

## 1. BEVEZETÉS

### 1.1. A cardiovascularis betegségek epidemiológiája

A cardiovascularis betegségek Európában a leggyakoribb kórképek közé sorolhatók, és számuk egyre nő a közel-keleti és észak afrikai országokban is. Statisztikai adatok alapján évente 11 millió új beteget diagnosztizálnak cardiovascularis betegséggel Európában. Ezen betegek kb. felében ischaemiás szívbetegség kerül felismerésre, míg 14%-ban a stroke a betegség első manifesztációja. A cardiovascularis betegségek társadalmi jelentőségükön túl igen fontos gazdasági következményekkel bírnak. A betegségek kezelésének költségei, a csökkent munkaképesség és a mortalitás igen nagy terhet ró a gazdaságra. (1)

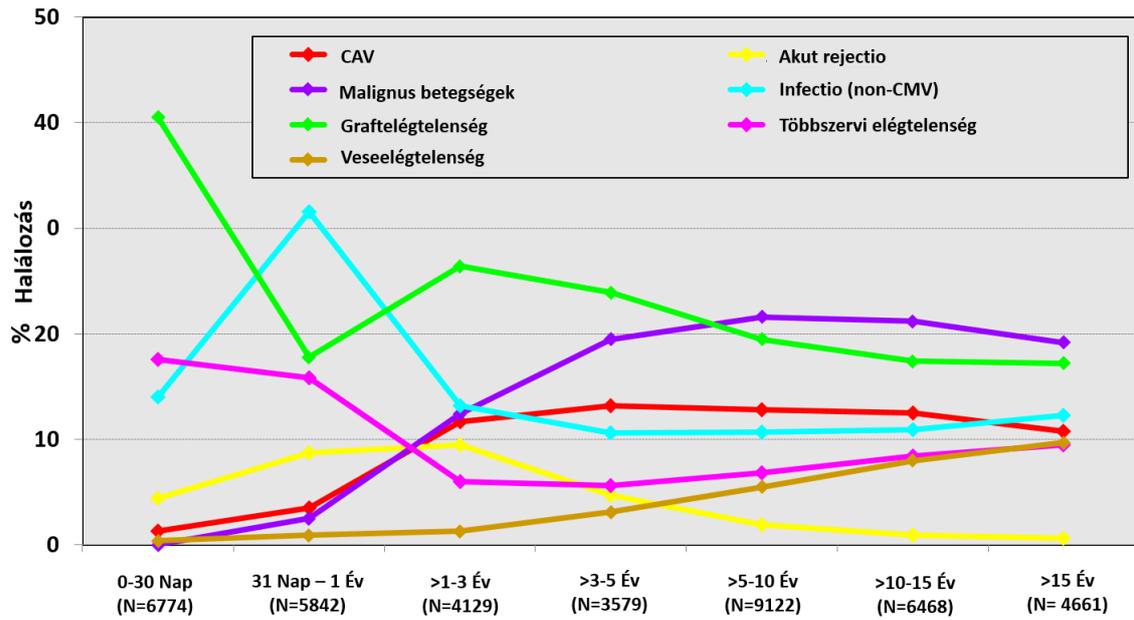
Az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization - WHO) legfrissebb statisztikai adatai alapján a szív- és érrendszeri betegségek világszerte évente 17,7 millió halálesetért, az összes halálozás kb. 30%-áért tehető felelőssé. Ezen halálesetek 80%-ának hátterében az ischaemiás szívbetegség, illetve a stroke áll. Mindezek miatt cardiovascularis betegségek primer prevenciója, illetve a magas rizikójú betegpopuláció effektív szekunder prevenciója kiemelkedő jelentőséggel bír.

A különböző prevenciók stratégiáknak köszönhetően az elmúlt években a fejlett országokban a coronaria betegség és a stroke okozta halálozás örvendetes módon csökkent, azonban ezzel párhuzamosan - az átlagéletkor növekedésével, és az egyre hatékonyabb kardiológiai terápiák elterjedésével - a krónikus szívelégtelenség prevalenciája jelentősen nőtt, igen fontos népegészségügyi problémát okozva. (1) Az Amerikai Kardiológus Társaság (American Heart Association – AHA) 2018-ban közzétett adatai alapján Amerikában 6,5 millió szívelégtelenségben szenvedő beteg él, míg világszerte ez a szám meghaladhatja a 26 milliót. (2, 3) A gyógyszeres és az eszközös terápiás lehetőségek bővülése ellenére azonban a szívelégtelenség halálozása továbbra is igen magas, az öt éves mortalitás elérheti az 50%-ot. (4) Az optimális terápia ellenére is tünetes, végstádiumú szívelégtelenség definitív terápiája a szívtranszplantáció (heart transplantation - HTX).

## 1.2. A szívtranszplantáció

A Nemzetközi Szív- és Tüdőtranszplantációs Társaság (International Society for Heart and Lung Transplantation – ISHLT) statisztikája alapján a szívtranszplantációhoz vezető leggyakoribb okok az ischaemiás szívbetegség, illetve az idiopathiás non-ischaemias dilatativ cardiomyopathia okozta szívelégtelenség, azonban egyre nő a komplex szívfejlődési rendellenességek miatti szervátültetések és a graftelégtelenség miatti retranszplantációk száma is. Az 1967-ban elvégzett első szívtranszplantáció óta a szervátültetések száma évről évre nő, 2015-ben több, mint 5000 műtétet végeztek világszerte. A körültekintő donor és recipiens választás, az immunszuppresszáns terápia fejlődése és a fertőzések megelőzésében és kezelésében alkalmazott effektív terápia lehetővé tették a beavatkozás hosszú távú túlélésének jelentős javulását. Napjainkban a szívtranszplantáció medián túlélése felnőttekben 10,7 év, gyermekekben 16,1 év, míg az egy éves túlélés 85%, illetve 90%. (5)

Az összehalálozás tekintetében a vezető halálokok közé tartozik a graftelégtelenség, a non-cytomegalovírus (non-CMV) okozta fertőzések és a többszervi elégtelenség. A különböző kórképek időbeli előfordulása azonban eltérő. A graftelégtelenség megjelenése a szívtranszplantációt követő első 30 napban a legvalószínűbb, majd gyakorisága csökkenni kezd, ám az idő előrehaladtával jelentősége ismét megnő. A fertőzések az első egy évben jelentenek magas kockázatot, majd a szervátültetés időpontjától egyre távolodva a rosszindulatú betegségek, a cardialis allograft vasculopathia (cardiac allograft vasculopathy - CAV) és a veseelégtelenség etiológiai szerepe kerül előtérbe (1. ábra). (5)



### 1. ábra A vezető halálokok relatív incidenciája felnőtt szívtranszplantáltakban

(CAV - cardialis allograft vasculopathia, CMV - cytomegalovirus)

(*J Heart Lung Transplant. 2017 Oct;36(10):1037-1046. doi:*

*10.1016/j.healun.2017.07.019. Epub 2017 Jul 20)*

### 1.3. A cardialis allograft vasculopathia incidenciája és etiológiája

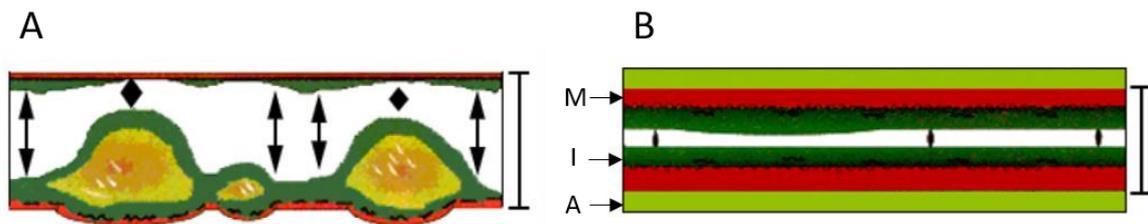
A cardialis allograft vasculopathia a szívtranszplantációt követő első év elteltével a szívtranszplantált betegek egyik vezető halál oka. A betegség incidenciája az idő előrehaladtával nő, a szervátültetést követő 1, 5 és 10 év elteltével előfordulása 8%, 30%, illetve 50%. (6) A betegség mortalitása igen magas, mindhárom coronaria érintettségével járó CAV esetén elérheti a 90%-ot. (7) A vasculopathia az epicardialis coronariák diffúz, koncentrikus intimális megvastagodásával, illetve a microvasculatura szintjén a media funkciózavarával jellemezhető progresszív betegség, mely coronaria stenosis, krónikus ischaemia, szívelégtelenség, malignus ritmuszavarok és hirtelen szívhalál kialakulásához vezethet. (8, 9) A betegség etiológiája nem teljesen tisztázott, kialakulásában immunológiai és nem immunológiai kóroki tényezők szerepe egyaránt valószínűsíthető. Az immunológiai folyamatok jelentőségére utal, hogy a betegség csak a donorszerv ereit érinti, a recipiens érrendszerében vasculopathia nem alakul ki, míg a gyulladásos folyamatok etiológiai szerepét támasztja alá, hogy a beültetést követően észlelt C-reaktív proteinszint emelkedés a CAV nagyobb valószínűségű kialakulásával hozható összefüggésbe. A CAV kialakulásában mind a humorális, mind a celluláris immunválasz szerepet játszhat. Irodalmi adatok alapján az immunológiai tényezők közül a HLA-mismatch, a T-sejt aktiváció, a celluláris rejectio, az endothel sejt aktiváció, a megváltozott citokin termelés és a humorális aktiválódás szerepe egyaránt összefüggésbe hozható a CAV kialakulásával.

A nem immunológiai faktorok közül a donor agyhalálának oka, a végstádiumú szívelégtelenséghez vezető alapbetegség, a transzplantáció során kialakult ischaemias-reperfúziós károsodás, a CMV fertőzés, a donor és a recipiens életkora, illetve neme, a szénhidrát anyagcsere zavara, hypertonia, és a dohányzás etiológiai szerepe igazolódott. (10)

#### 1.4. A cardialis allograft vasculopathia diagnózisa és terápiája

A transzplantált szervek műtét utáni denervációja és későbbi - csupán részleges - reinnervációja miatt a szívtranszplantáltak rendszerint nem élik meg a vasculopathia okozta ischaemiahoz asszociált tüneteket, így a betegség jellemzően előrehaladott stádiumban kerül felismerésre, gyakran progresszív szívelégtelenség, malignus ritmuszavarok, hirtelen szívhalál képében. A terhelésre fellépő atípusos tünetek, mint az epigastriális panaszok, presyncope, syncope félrevezető lehet, ezért a nemzetközi irányelvek alapján a szívtranszplantált betegek coronaria státuszának rendszeres ellenőrzése javasolt.

A diagnózis felállításának arany standard módszere az invazív coronaria angiographia (Invasive coronary angiography - ICA), azonban a betegség manifesztációja különbözik a coronaria betegség megjelenésétől. Utóbbi rendszerint fokális, excentrikus folyamat, mely elsősorban a proximalis epicardialis ereket érinti, míg az intramyocardialis érszakaszok döntően megkíméltek. Jellemző továbbá a lamina elastica interna károsodása és calcificatio megjelenése. Ezzel szemben a CAV koncentrikus, diffúz intima proliferációval jellemezhető betegség, mely minden coronaria szakaszt, akár a vénákat is érintheti. Jellemző továbbá a gyulladásszerű folyamatok jelenléte, a lamina interna intaktsága, az adventitia fibrosisa és a calcificatio hiánya (2. ábra).



**2. ábra. Az atherosclerosis és a cardialis allograft vasculopathia által érintett érszakok jellegzetességei**

A: Atherosclerosis által érintett érlumen: fokális, heterogén plakkok, excentrikus lumen;

B: Allograft vasculopathia által érintett érlumen: homogén, koncentrikus érszűkület, diffúz intima megvastagodás. (A - adventitia, I - intima, M - media)

(2018 UpToDate, Dr. Finn Gustafsson, Graphic 51137 Version 2.0)

A vasculopathia ICA alapján történő klasszifikációjára Gao és mtsai. által leírt hármas beosztás a legelterjedtebb. Ezen beosztás alapján az „A” fokozat a diszkrét proximális tubuláris szűkületet, a „B” fokozat a diffúz koncentrikus lumenszűkületet, míg a „C” fokozat a diffúz, irreguláris koncentrikus lumenszűkület és következményes oldalág elzáródás jelenlétét jelöli. (11) A fenti beosztás azonban csupán angiographiai eltéréseket vesz figyelembe, irodalmi adatok alapján prognosztikai jelentősége nincsen. Ezért az ISHLT az angiographiai megjelenés és az allograft funkciójának együttes értékelést javasolja, mely alapján négy stádium különíthető el:

- ISHLT CAV<sub>0</sub> (Nem szignifikáns): Nincs detektálható lézió
  - ISHLT CAV<sub>1</sub> (Enyhe): a bal közös főtrzs (Left main - LM) <50%-os szűkülete, vagy bármely elsődleges ágon <70%-os szűkület, vagy bármely oldalágon <70%-os szűkület áll fenn graft diszfunkció nélkül
  - ISHLT CAV<sub>2</sub> (Közepes): a LM <50%-os szűkülete, vagy egy elsődleges ágon ≥70%-os szűkület, vagy két ágrendszer bármely oldalágán 1-1 ≥70%-os szűkület áll fenn graft diszfunkció nélkül
  - ISHLT CAV<sub>3</sub> (Súlyos): LM ≥50%-os szűkülete, vagy legalább kettő elsődleges ágon ≥70%-os szűkület, vagy a három ágrendszer bármely oldalágán 1-1 ≥70%-os szűkület áll fenn, vagy ISHLT CAV<sub>1</sub> / CAV<sub>2</sub> graft diszfunkcióval (EF ≤45%, regionális falmozgászavar jelenléte, vagy szignifikáns restriktív funkciózavar)
- (12)

Bár a szakmai iránymutatások alapján a diagnózis elsősorban az invazív vizsgálat során igazolt coronaria szűkület jelenlétére alapul, fontos megjegyezni, hogy az ICA diagnosztikus pontossága a betegség diffúz és koncentrikus jellege miatt korlátozott, ebből adódóan a módszer vizsgálok közötti variabilitása igen magas. (13) További nehézséget jelent, hogy az ICA önmagában alkalmazva nem nyújt információt az érfal állapotáról. A vasculopathia kezdeti stádiumában a pozitív remodelláció miatt a lumenredukció nem jellemző, az csak a betegség előrehaladott fázisában alakul ki, mely miatt lumenogram alapján az érrendszer épnek tűnhet. Mindezek alapján az ICA könnyedén elmulaszthatja a CAV diagnózist, illetve alulbecsülheti annak kiterjedését.

(12)

A diagnosztikus pontosság növelésének érdekében az invazív coronarographia intravascularis ultrahanggal (Intravascular ultrasound - IVUS), illetve optikai koherencia tomográfiával (Optical coherence tomography - OCT) egészíthető ki. Az ICA és az intravascularis képalkotó módszerek együttes használata azonban jelentősen megnöveli a procedurális időt, illetve a vizsgálatok szövődmenyrátáját. További hátrányuk, hogy segítségükkel csupán bizonyos coronaria szegmentumok vizsgálata kivitelezhető, a teljes coronaria rendszer megítélését nem teszik lehetővé. (14, 12)

Irodalmi adatok alapján azonban az intravascularis képalkotó módszerek nem csupán a betegség diagnózisában, hanem annak progressziójának és a szívtranszplantált betegek életkilátásainak meghatározásában is igen fontos szerepet tölthetnek be. Számos tanulmány igazolta, hogy az intima megvastagodásának IVUS-szal kimutatott 0,5 mm-t meghaladó progressziója rapidan progrediáló CAV jelenlétét támasztja alá, mely igen megbízható markere a nem kívánt cardiovascularis eseményeknek, illetve a halálozásnak. (15)

Mindezek ellenére az Európai Kardiológiai Társaság és a Brazil Kardiológiai Társaság Kardiovaszkuláris Képalkotó Munkacsoportjainak (European Association of Cardiovascular Imaging / Cardiovascular Imaging Department of the Brazilian Society of Cardiology) közös ajánlása alapján az IVUS és OCT vizsgálatok elvégzése a szívtranszplantált betegek utánkövetése során csupán opcionális. (16) Hasonlóképpen az ISHLT ajánlása az intravascularis képalkotó vizsgálatok kutatási célokkal történő használatát javasolja, azok rutinszerű végzését - mérlegelve a használatukból adódó többlet rizikót - nem tartja elfogadhatónak. (12)

A CAV kimutatásában, illetve a betegség progressziójának követésében egyéb diagnosztikai módszerek alkalmazhatósága igen limitált. A szívtranszplantált betegek körében gyakorta észlelt nyugalmi elektrokardiográfiai (EKG) eltérések miatt a hagyományos treadmill ergometria a CAV diagnózisában önmagában nem alkalmazható. Az invazív angiographia kontraindikációja esetén így elsősorban non-invazív képalkotó vizsgálatokra támaszkodhatunk. Utóbbiak közül a klinikai rutinban főleg a dobutamin terheléses echocardiographia kap szerepet, melynek eredménye irodalmi adatok alapján jól korrelál a szívtranszplantált betegek prognózisával, azonban a CAV diagnózisának felállításában diagnosztikus értéke korlátozott, így alkalmazása csak veseelégtelenség,

kontrasztanyag adásával járó vizsgálat kontraindikációja esetén jön szóba. (17, 18) Amennyiben az echocardiographiához szükséges akusztikus ablak nem megfelelő, illetve fennáll az invazív vizsgálat valamely kontraindikációja, megfelelően felszerelt és nagy tapasztalattal bíró centrumokban az egyfoton-kibocsátásos computer tomográfia (single photon emission computed tomography - SPECT) és szív mágneses rezonancia képalkotás (magnetic resonance imaging - MRI) jelenthet alternatívát. (16)

A szívtranszplantált betegekben a rejectio diagnosztikájának és klasszifikációjának arany standard módszere az endomyocardialis biopszia (EMB), melynek reguláris ismétlése javasolt a szervátültetést követő első 12 hónapban. CAV fennállása esetén az esetek jelentős részében kifejezett microvascularis eltérések is megjelennek, azonban irodalmi adatok alapján a hisztológia szenzitivitása a CAV diagnózisában alacsony. (19, 20)

Mindezek alapján a CAV diagnosztikája és utánkötése során - a módszer jelentős korlátai ellenére - jelenleg az ICA önmagában történő alkalmazása tekinthető elfogadottnak.

A már kialakult betegség kezelésében rendelkezésre álló lehetőségek igen limitáltak, ezért az elsődleges cél a vasculopathia megelőzése. A prevenció fontos részét képezi a transzplantációt megelőzően az endothel károsodás lehetőségének csökkentése (pl. a hideg ischaemiás idő minimalizálásával, vagy a szerv szállítása során alkalmazott effektívebb myocardium védelemmel). A gyógyszeres kezelés tekintetében a statinok kapcsán igazolódott egyértelműen, hogy alkalmazásukkal csökkenthető a CAV incidenciája, továbbá bevezetésükkel szignifikánsan javítható a betegek túlélése. (21, 22) A sejtproliferációt gátló everolimus és sirolimus szintén effektívnek bizonyult a betegség megelőzésében, azonban mellékhatásaik miatt alkalmazásuk elsővonalbeli szerként nem javasolt. (23) A jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján a sirolimus terápia indítása csak diagnosztizált CAV esetén mérlegelendő, primer prevencióként nem indokolt. A gyógyszeres kezelés ellenére bizonyítottan ischaemiát okozó körülírt léziók esetén percutan coronaria intervenció végzése - mintegy palliatív terápiként - szóba jön, azonban a magas in-stent restenosis ráta miatt a beavatkozás hosszútávú sikeressége

limitált. Mindebből adódóan a betegség egyedül definitív terápiája jelenleg a retranszplantáció.

#### 1.5. A transzplantált szív jellegzetességei

A szívtranszplantáció során a recipiens szervének medián sternotomiából történő eltávolítását követően egy egészséges allograft kerül beültetésre. Az eltávolított és a beültetett szervek közötti méretkülönbségből adódóan, valamint a műtéttechnikától függően a beültetett szervek megjelenése megváltozhat, melyet nem tekintünk patológiás eltérésnek. A műtét során a rendszerint jelentősen dilatált szerv helyére egy normális méretű donor szerv kerül beültetésre, mely miatt a transzplantált szív mediálisabb pozícióba kerül, valamint axiális síkban az óramutató járásának megfelelően rotálódik. A leggyakrabban alkalmazott műtéti procedúra, az ún. biatrialis (Lower és Shumway) technika során a jobb és bal pitvar posterior falának megtartása mellett kerül eltávolításra a recipiens szíve, majd a donor szerv pitvarainak anterior falával történik az anasztomózis képzése. Ezen műtéti technika következményeképpen azonban a pitvari anatómia megváltozik, mind a bal, mind a jobb pitvar megnagyobbodik. Az elmúlt időszakban egyre gyakrabban alkalmazott bicavalis technika során a jobb pitvar teljes egészében eltávolításra kerül, a recipiens szervének jobb pitvarát a vena cava superior és a vena cava inferior csonkjaival anasztomizáltatják. A bal pitvari anasztomózis képzés azonos a biatrialis technikai során alkalmazott módszerrel. Ezen műtéti módszer bár hosszabb hideg ischaemias időt eredményezhet, azonban alkalmazása esetén ritkábban kell számolni ingerületvezetési zavarok kialakulásával a posztoperatív szakban. További jellegzetes morfológiai eltérés lehet az aorta és az arteria pulmonalis varratsornak megfelelően kialakuló „pszeudoszűkület”, melynek oka a recipiens és a donorszerv érrendszere közötti méretbeli különbség.

A transzplantációt követően a bal kamra falvastagsága megnő, melynek oka a korai posztoperatív időszakban a donor szervet érintő ödéma, azonban a bal kamra hypertrophia az idő előrehaladtával is jellemző eltérés maradhat. Háttérben leggyakrabban hypertonia áll, azonban összefüggés mutatható ki a tartós cyclosporin és corticosteroid terápia és a hypertrophia kialakulása között is. (24, 25)

A műtétet követően nem csupán a szervek morfológiája, azok fiziológiája is megváltozik. A szívtranszplantáció során a szervek regulációját biztosító idegszálak elmetésével a transzplantált szervek afferens és efferens innervációja megszűnik, melynek következtében a műtétet követően néhány nappal a szív noradrenalin raktárai kiürülnek, a szervek autonóm regulációja megszűnik. A paraszimpatikus beidegzés hiányában chronotrop inkompetencia alakul ki, továbbá a szívtranszplantált betegek átlagos nyugalmi szívfrekvenciája - összevetve egy egészséges populáció szívfrekvenciájával - megemelkedik (95/perc vs. 66/perc) (26).

### 1.6. A CT szerepe a coronaria betegség non-invazív vizsgálatában

Az elmúlt évtizedben a mindennapi kardiológiai gyakorlatban egyre nagyobb szerepet kap a non-invazív coronaria CT angiographia (CTA), mely kiváló térbeli felontásának köszönhetően a koszorúér-rendszer igen nagy diagnosztikus pontossággal történő elemzését teszi lehetővé. Segítségével nem csupán a lumenszűkület jelenlétéről és mértékéről, hanem a szűkületet okozó léziók jellegéről, összetételéről, azok kiterjedéséről is információ nyerhető. (27-30) Továbbá, az invazív angiographiával összevetve 1,5-2-szer több coronaria szegmentum értékelését teszi lehetővé. (31)

A súlyos fokú coronaria betegség kizárásában a coronaria CTA kiemelkedően magas negatív prediktív értékkel (95-100%) szenzitivitással (95%) és specificitással (99%) jellemezhető. Pozitív prediktív értéke azonban alacsonyabb, melynek legfőbb oka a calcificatio okozta műtermékek jelenléte. (32, 33)

A coronaria CTA diagnosztikus teljesítménye atherosclerosison túl, a CAV kimutatásában is kiemelkedő. Egy korábban megjelent meta-analízis alapján a módszer szenzitivitása, specificitása, pozitív és negatív prediktív értéke 97%, 81%, 78% illetve 97%. (34).

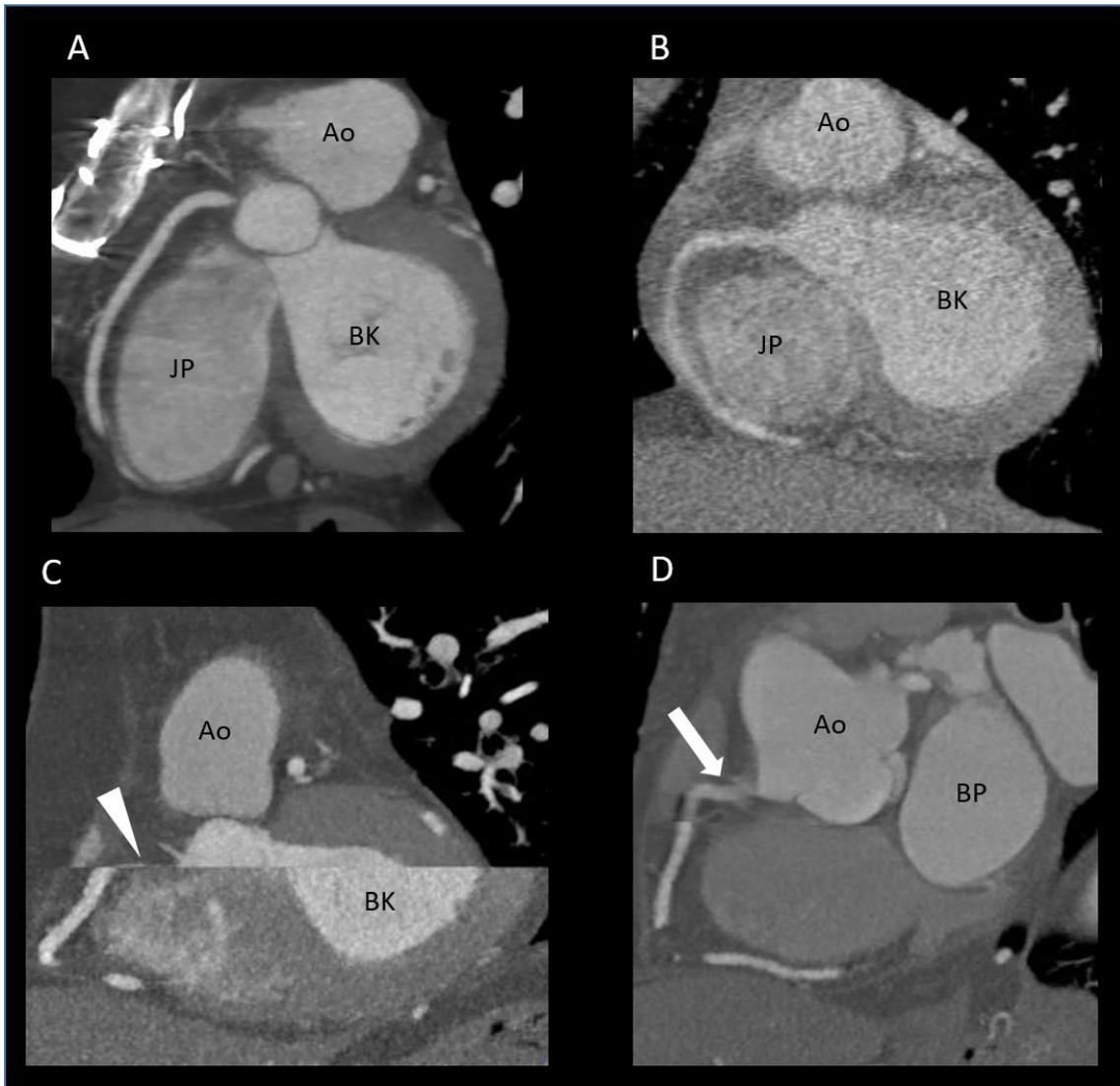
A coronaria CTA további erőssége az igen magas térbeli felbontó képessége, mely a jelenleg forgalomban lévő CT berendezések esetében 0,5-0,625 mm. (35)

A megfelelő minőségű coronaria CTA vizsgálat speciális technikai háttérrel igényel. A koszorúerek háromdimenziós ábrázolásához szubmilliméteres, izotropikus felbontást, gyors leképezést és EKG-kapuzott rögzítést lehetővé tevő CT-készülék szükséges, mely széles detektorsorral (64 vagy nagyobb szeletszámú) és rövid rotációs idővel ( $\leq 350$  ms) rendelkezik. A megfelelő intraluminális kontrasztdenzitás eléréséhez nagy koncentrációjú ( $\geq 350$  mg/ml) jódos kontrasztanyag magas áramlási sebességgel (4.0-6.0 ml/s) történő injektálása indokolt.

### 1.7. A coronaria CTA limitációi

A folyamatosan mozgásban lévő, néhány milliméter átmérőjű koszorúerek non-invazív ábrázolását számos körülmény nehezítheti. A tachycardiából, vagy a rossz ütemben végzett légzésvisszatartásból adódó mozgási műtermékek, a calcificatio és a fémek okozta artefaktumok, valamint a magas testtömeg index (body mass index - BMI) okozta szuboptimális jel-zaj arány a képminőség romlását okozhatják, amelyek a lumenszűkület mértékének túlbecsléséhez, vagy a lézió súlyosságának alulbecsléséhez vezethetnek (3. ábra).

A szapora szívfrekvenciából eredő mozgási műtermékek a betegek megfelelő előkészítésével javarészt megelőzhetőek, ezért a gyógyszeres előkezelés a coronaria CTA esetében kiemelkedő jelentőséggel bír. A vizsgálat elvégzéséhez optimális szívfrekvencia (50-60/perc) a vizsgálat előtt alkalmazott per os, szükség esetén parenteralis béta-blokkoló, annak kontraindikációja esetén ivabradine terápiával érhető el. Az előkezelés ellenére fennálló magas szívfrekvenciából adódó mozgási műtermékek minimalizálása speciális felvételezési protokollok, illetve retrospektív EKG-kapuzás használatával lehetséges.

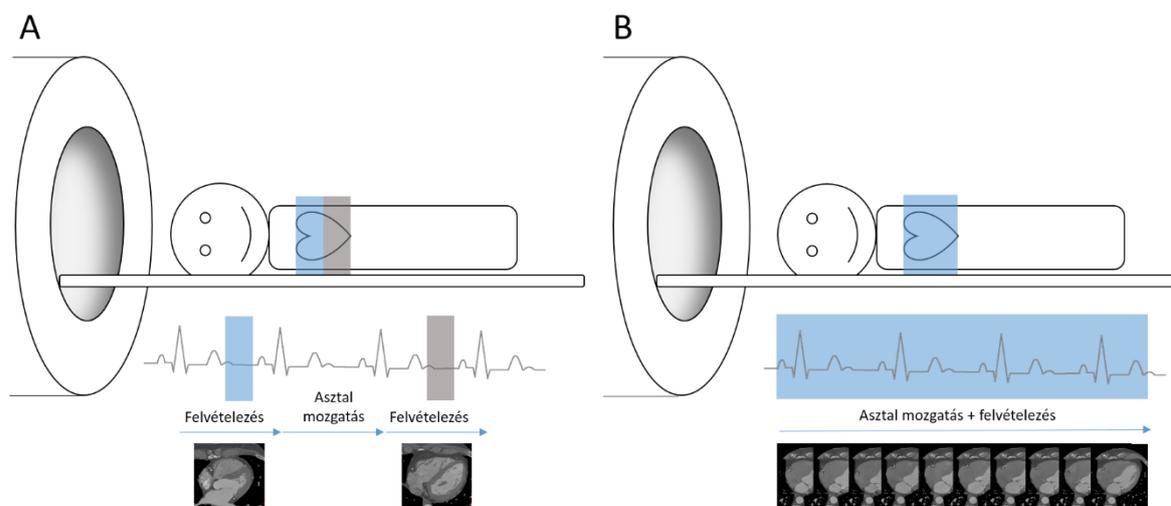


**3. ábra A coronaria CTA képminőségét rontó leggyakoribb műtermékek (RCA-ról készül multiplanáris rekonstrukciók)**

A: Műterméktől mentes, kiváló képminőségű coronaria CTA felvétel; B: Magas BMI miatt kialakult szuboptimális jel-zaj arány, a coronaria biztonsággal nem megítélhető; C: Arrhythmia miatt kialakult mozgási műtermék. Az RCA proximalis szegmentuma nem került leképezésre (fehér nyílhegy); D: Tachycardia miatt kialakult mozgási műtermék. Az RCA proximalis szakasza elmosódott, nem megítélhető (fehér nyíl) (Ao - aorta, BMI - testtömeg index, CTA - CT angiographia, BK - bal kamra, BP - bal pitvar, JP - jobb pitvar, RCA - jobb coronaria)

A coronaria CTA vizsgálatok EKG-szinkronizált módon, retrospektív EKG-kapuzással, vagy prospektív EKG-triggereléssel készülnek. A retrospektív EKG-kapuzás során a teljes szív ciklus során történik felvételezés, így utólag a szív ciklus bármely, tetszőlegesen kiválasztott fázisában készíthető rekonstrukció. Ezzel szemben prospektív EKG-triggerelés használatakor a felvételek a szív ciklus egy előre kiválasztott fázisában - a mozgási műtermékek minimalizálása érdekében jellemzően mid-diasztolében - készülnek, így az utólagos rekonstrukciós lehetőségek limitáltak (4. ábra). A prospektív EKG-triggerelés esetén a vizsgálathoz szükséges sugárdózis jelentősen csökkenthető, azonban alkalmazása reguláris, normofrekvens (~60/perces) szívfrekvencia esetén optimális.

Tachycardia, illetve valamely arrhythmia jelenléte esetén jobb képminőség nyerhető retrospektív EKG-kapuzás alkalmazásával, azonban ez a sugárdózis szükségszerű emelését vonja maga után.



#### 4. ábra Az EKG-szinkronizáció módjai coronaria CTA során

A: Prospektív EKG-triggerelés során a szív ciklus előre meghatározott szakasza alatt (szisztolében vagy diasztolében) történik felvételezés. A rekonstrukciós lehetőségek limitáltak;

B: Retrospektív EKG-kapuzás során a teljes szív ciklus során történik felvételezés, majd utólag bármely tetszőleges szív ciklusban lehetséges rekonstrukció készítése. (CTA - CT angiographia)

Magas szívfrekvencia esetén alternatív megoldást jelenthet a végszisztoléra fókuszált prospektív EKG-triggerelés alkalmazása, mely irodalmi adatok alapján 80/perc feletti nyugalmi szívfrekvencia felett jobb képminőséget eredményez, mint a diasztolés fázisú felvételezés. (36)

A coronaria CTA vizsgálattal kapcsolatos legnagyobb aggodalom a sugárdózist övezi potenciális malignitást okozó hatása miatt. (36, 37). Az alkalmazott sugárdózis megválasztása a nemzetközi irányelvek alapján mindig a „lehetőség szerinti legalacsonyabb” („As Low As Reasonably Achievable” [ALARA]) elv betartásával kell, hogy történjen, mely alapján a vizsgálati paraméterek beállítása során a diagnosztikus képminőség és a sugárterhelés közötti kényes egyensúlyt kell szem előtt tartani. A beteg testsúlya és testalkata függvényében megválasztott csőáram- és csőfeszültség beállítások optimalizálása, valamint sugárkímélő felvételezési protokollok jelentősen csökkenthetik a vizsgálat sugárterhelését. (38)

A képminőséget a beteg testalkatából adódó jellegzetességeken kívül számos technikai tényező befolyásolja, mint a vizsgálóberendezés műszaki paraméterei, a csőáram, a csőfeszültség, a szeletvastagság és a különböző rekonstrukciós algoritmusok. Az elmúlt évtizedek technikai újításai a CT vizsgálatok képminőségének jelentős javulását érték el, a szükséges sugárdózis mértékének szignifikáns csökkenése mellett. (39)

A folyamatosan mozgásban levő, néhány milliméter átmérőjű koszorúerek leképezése diagnosztikus minőségben elsőként a 64-szeletes CT berendezések megjelenésével vált lehetségessé, majd a dual-source készülékek, továbbá a szélesebb detektorpanelek megjelenése a térbeli- és az időbeli felbontás további javulását eredményezte. A vizsgálóberendezések technikai fejlődésén kívül a számítógépes képrekonstrukciós algoritmusok is jelentős újításokon mentek keresztül. (40) Az iteratív képrekonstrukció, majd a modell alapú képi rekonstrukció megjelenése lehetővé tette a sugárdózis jelentős csökkentését a képminőség megtartása, vagy akár javítása mellett. (41, 42)

A 2009-ben publikált PROTECTION I vizsgálat a coronaria CTA vizsgálatok sugárterhelését vizsgálta. A multicentrikus, prospektív, obszervációs klinikai vizsgálatban közel 2000 beteg coronaria CTA vizsgálatának elemzésével megállapították, hogy a vizsgálat átlagos sugárterhelése 12 millisievert (mSv), azonban nagy eltérések adódtak a különböző vizsgálócentrumok között az alkalmazott vizsgálati

protokolltól függően. Megállapították továbbá, hogy a képminőség megtartása mellett a vizsgálat sugárdózisa jelentősen csökkenthető a sugárkímélő beállítások használatával, és hangsúlyozták ezen technikák napi rutinba történő beépítésének fontosságát. (43) A PROTECTION I vizsgálat megjelenése óta eltelt 10 évben elterjedt technikai újításoknak köszönhetően a coronaria CTA sugárterhelése jelentősen csökkent. Az évek során számos publikáció született, mely igazolta, hogy a csőáram csökkentése 120-ról 100 kilovoltra (kV), a prospektív EKG-triggerelés alkalmazása, a BMI alapján történő csőfeszültség modulálás és a high-pitch helikális üzemmód alkalmazása szignifikánsan csökkenti a vizsgálatok sugárdózisát. (44-47)

A PROTECTION III eredményei alapján nem obes betegben a prospektív EKG-triggerelés alkalmazásával a coronaria CTA átlagos sugárterhelése  $2.2 \pm 1.3$  mSv-re csökkenthető. (46)

A PROTECTION V vizsgálat megállapította, hogy iteratív rekonstrukciós (IR) technikák alkalmazásával további sugárdózis csökkenés érhető el. Standard beállítások mellett az IR használata lehetővé teszi a képminőség megtartását a sugárdózis 29%-kal történő csökkentése mellett. (48) Továbbá, irodalmi adatok alapján az IR és egyéb sugárdózis csökkentő technikák együttes alkalmazásával akár submillisievertes sugárterhelés is elérhető. (49)

Az elmúlt közel tíz év eredményeit a PROTECTION VI vizsgálat összegzi, mely összesen 32 országban, 4500 coronaria CTA vizsgálaton részt vett beteg körében mérte fel a vizsgálat sugárterhelését 2017-ben. Következtetésük alapján a coronaria CTA átlagos sugárterhelése a fent említett technikáknak köszönhetően 12 mSv-ről 2,7 mSv-re csökkent, mely 78%-os redukción jelent. (50)

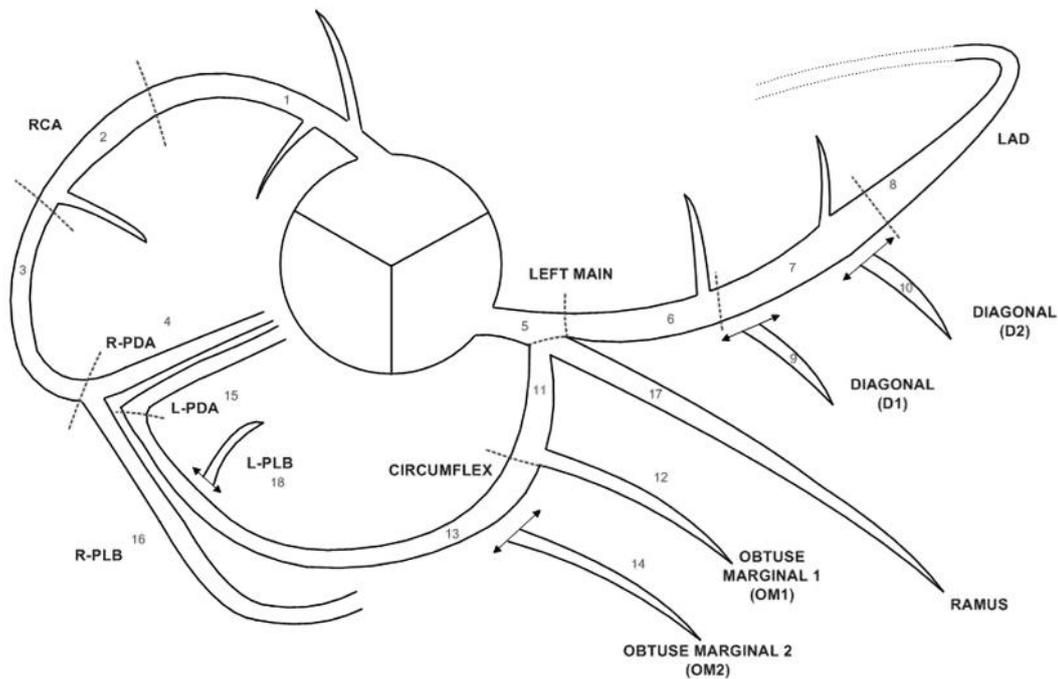
### 1.8. A coronaria CTA kontraindikáció

A coronaria CTA-nak - mint minden képalkotó modalitásnak - ismertek relatív és abszolút kontraindikációi. Az abszolút kontraindikációk olyan körülmények, melyek fennállása esetén a vizsgálat elvégzésével járó rizikó nincs arányban a vizsgálatról várható többletinformációval, ezért ilyen esetben a vizsgálat nem végezhető el. A leggyakoribb abszolút kontraindikáció a veseelégtelenség fennállása, 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> alatti glomerulus filtrációs ráta (GFR) esetén ugyanis az intravénás kontrasztanyag adása jelentősen megnöveli a poszt-kontraszt heveny vesekárosodás (post-contrast acute kidney injury - PC-AKI) kialakulásának valószínűségét. (51) Abszolút kontraindikációk közé soroljuk továbbá az anamnézisben szereplő súlyos kontrasztanyag allergiás reakciót, valamint a terhesség fennállását.

Relatív kontraindikációk olyan körülmények, melyek fennállása esetén a vizsgálat kivitelezhető, azonban a diagnosztikus képminőség nem garantálható. Ilyen körülmény a magas BMI, mely fennállása esetén az alacsony jel-zaj arány miatt a coronaria rendszer megítélése korlátozott lehet. Relatív kontraindikációt képez továbbá a gyógyszeresen nem befolyásolható sinus tachycardia, a béta-blokkoló előkezelés kontraindikációja, valamint bármely arrhythmia fennállása, melyek mozgási műtermék kialakulásához, ezáltal nem értékelhető coronaria szegmentumok kialakulásához vezethetnek. Végül nem javasolt a vizsgálat elvégzése, ha a beteg a légzésvisszatartás során nem együttműködő.

## 1.9. A coronaria rendszer kvalitatív elemzése

A coronaria rendszer értékelése a nemzetközi ajánlások alapján coronaria szegmentumonként történik, az American Heart Association (AHA) módosított 18 szegmentumos modelljének alkalmazásával (5. ábra).

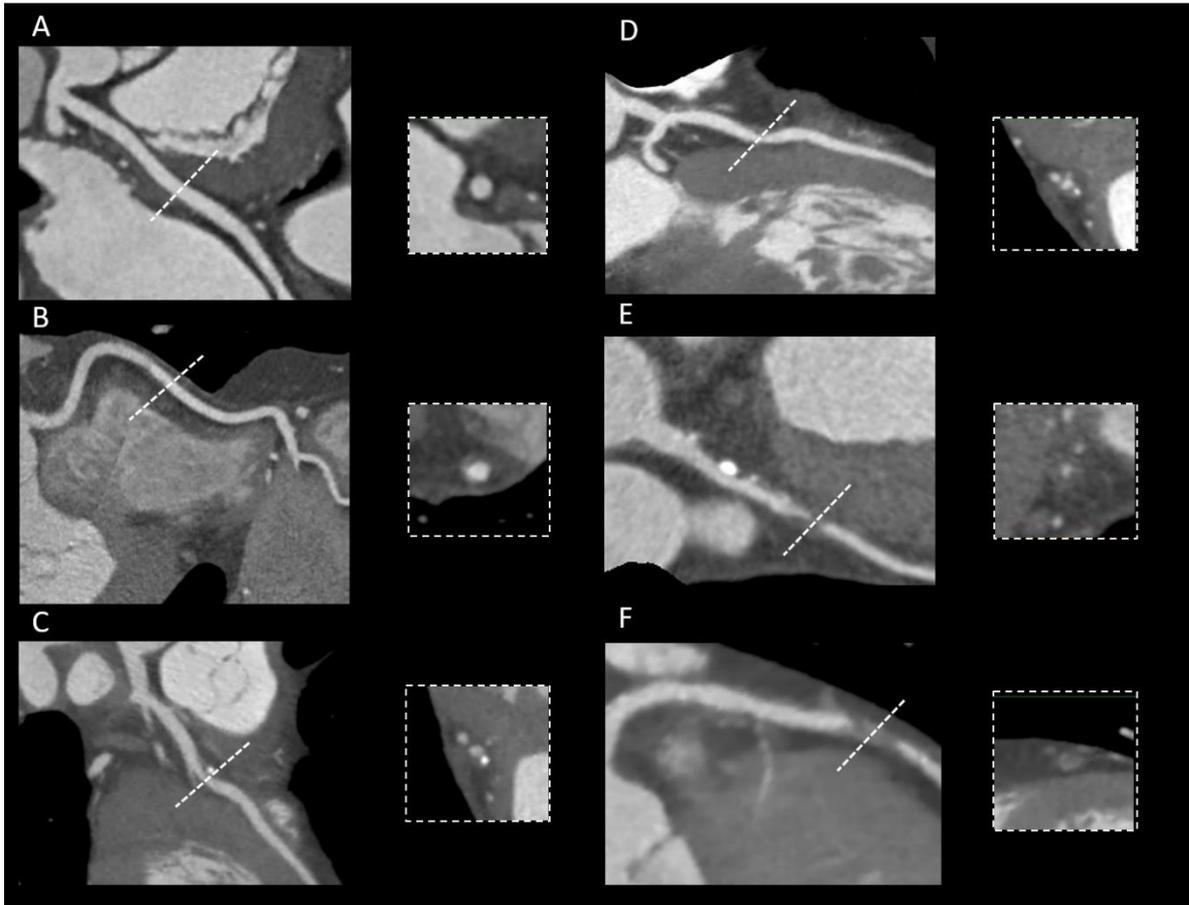


**5. ábra Az American Heart Association (AHA) módosított 18 szegmentumos coronaria modellje**

(LAD - bal elülső leszálló ág, L-PDA - bal posterior leszálló ág, L-PLB – bal posterolateralis ág, RCA - jobb coronaria, R-PDA - jobb posterior leszálló ág, R-PLB - jobb posterolateralis ág) (*J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2014 Sep-Oct;8(5):342-58. doi: 10.1016/j.jcct.2014.07.003. Epub 2014 Jul 24.)

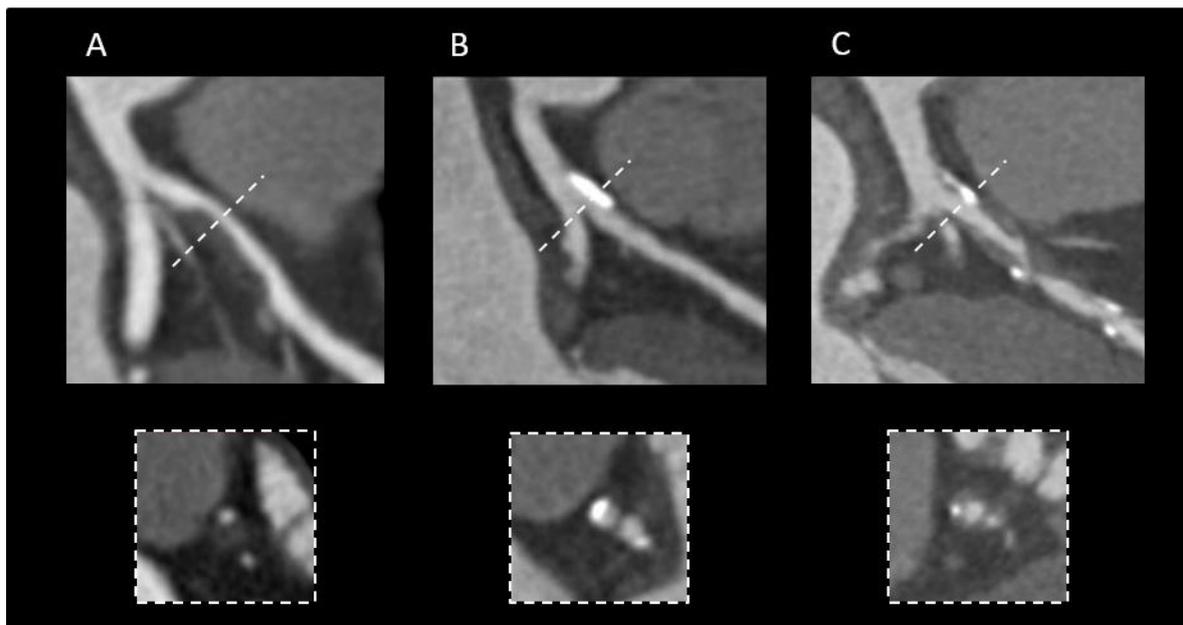
A lumenszűkületek mértékét 5 pontos skálán ítéljük meg, mely alapján minimális (1-24%), enyhe (25-49%), közepes (50-69%) és súlyos fokú (70-99%) coronaria szűkületet, illetve teljes occlusiot (100%) különböztetünk meg (6. ábra). (52, 53) A plakkok mérszartalma alapján nem calcificalt, calcificalt és részben calcificalt léziók különíthetők el (7. ábra). Megfelelő képminőség esetén nem csupán a plakkok összetétele, hanem a magas rizikójú plakk jellegzetességek (pozitív remodeláció, pontszerű calcificatio, napkin-ring jel, vagy alacsony denzitású plakk komponensek) jelenléte is igazolható coronaria CTA segítségével. (52, 54)

Számos tanulmány alapján a vulnerabilitásra utaló plakk jellegzetességek jelenléte megnöveli a plakkruptúra, következményes myocardialis infarctus kialakulásának valószínűségét. (55, 56) Motoyama és munkatársai  $27\pm 10$  hónapos utánkövetéses vizsgálatában a myocardialis infarctust szenvedett egyének korábban készült coronaria-CTA-felvételeit elemezték. Következtetéseik alapján az acut coronaria syndroma kockázata nagyobb azoknál az egyéneknél, akiknél pozitív remodelációt és alacsony denzitást mutató lézió figyelhető meg a coronariák lefutása mentén. (57)



**6. ábra A coronaria stenosis kvalitatív értékelése**

A: nincs szűkület; B: minimális fokú lumenszűkület; C: enyhe fokú lumenszűkület; D: közepes fokú lumenszűkület; E: súlyos fokú lumenszűkület; F: occlusio; (Bal panel: kanyarodó multiplanáris rekonstrukciók; Jobb panel: keresztmetszeti képek)



**7. ábra A plakkösszetétel kvalitatív értékelése**

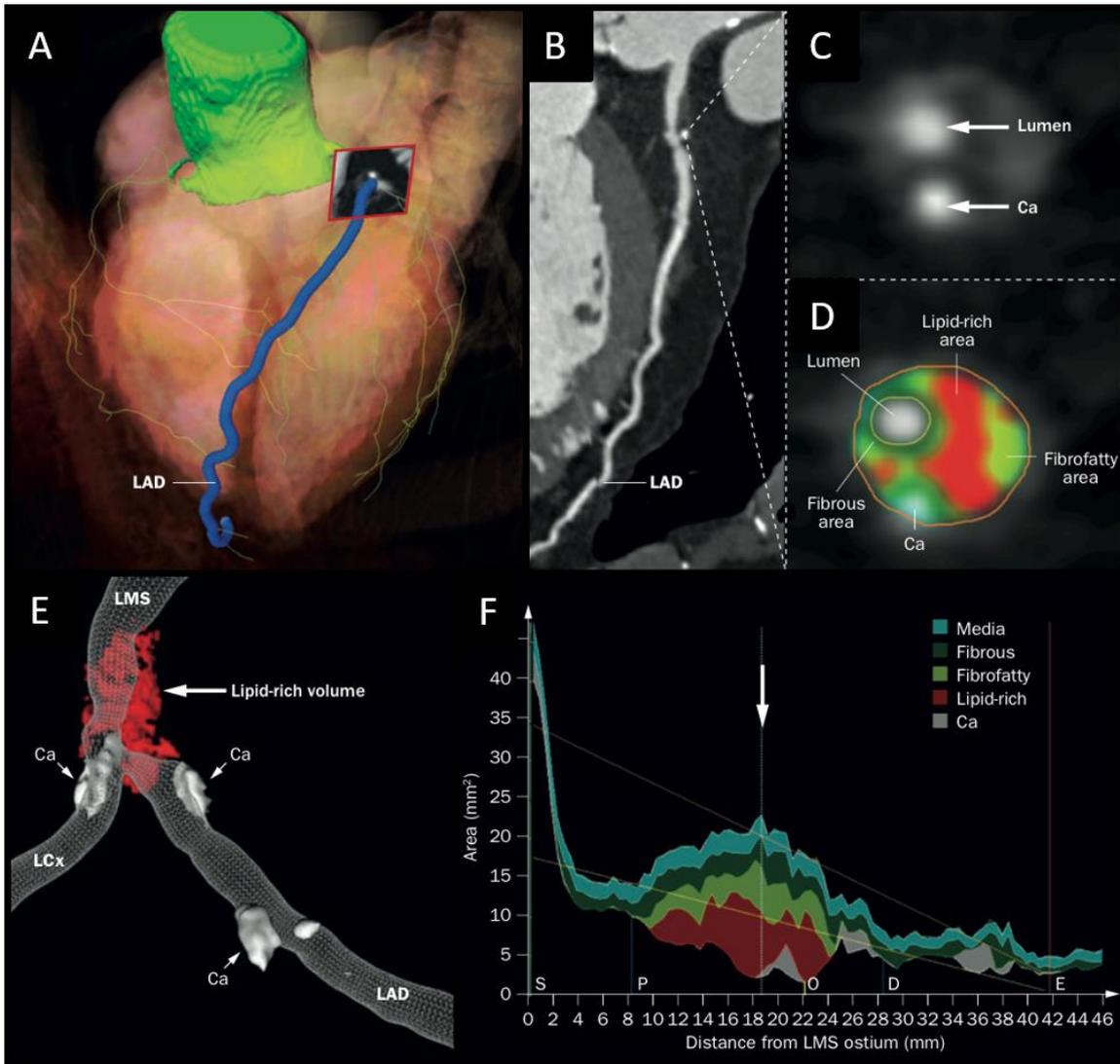
A: nem calcificált plakk; B: calcificált plakk; C: részben calcificált plakk  
(Felső panel: kanyarodó multiplanáris rekonstrukciók; Alsó panel: keresztmetszeti képek)

### 1.10. A coronaria rendszer kvantitatív elemzése

A coronaria CTA felvételeken a lumenszűkület mértékén és az atherosclerotikus plakkok calcium tartalmán túl a léziók pontosabb karakterisztikája, a plakk morfológia, a plakk terheltség és a plakk remodelláció is megítélhető. Hagyományosan a plakk elemzés vizuális úton, szubjektív módon történik, azonban a diagnosztikus pontosság jelentősen javítható automatizált elemző szoftverek használatával (8. ábra).

A plakkösszetétel elemzése a plakkon belüli denzitásértékek meghatározásán alapul. A denzitástartományok meghatározása történhet fix, illetve adaptív küszöbértékek alapján. Előbbi esetben az elemzést végző személy előre megadhatja az egyes plakk típusokhoz rendelhető denzitási küszöbértékeket, míg utóbbi esetben az elemző szoftver automatikusan állítja be a küszöbértékeket a környező szövetek attenuációjának (pl. az intraluminalis kontrasztdenzitás) figyelembe vételével. A leggyakrabban alkalmazott fix denzitástartományok az alábbiak: calcificált lézió >350 Hounsfield-egység (Hounsfield Unit - HU), magas denzitású nem calcificált lézió 131-350 HU, közepes denzitású nem calcificált lézió 75-130 HU, alacsony denzitású nem calcificált lézió <75 HU. (58) Több tanulmány igazolta, hogy a coronaria CTA során azonosítható magasabb denzitású nem calcificált léziók virtuális-hisztológia intravasculáris ultrahang (VH-IVUS) alapján elsősorban fibrotikus plakkkomponenseknek feleltethetők meg, míg az alacsony denzitású (<30 HU) plakk komponensek igen jó korrelációt mutatnak a VH-IVUS során leírt zsírdús plakkokkal. (59, 60) Ezek alapján a plakkon belül mért denzitásértékek segítségével elkülöníthetők a zsírdús, a fibrotikus-zsíros és a fibrotikus léziók.

A plakktömeg megállapítása a lumen és az érfal kontúrjának pontos kijelölésével lehetséges, melyet az elemző programok automatikusan végeznek, szükség esetén azonban a kontúrok utólag manuálisan korrigálhatók. Egyre bővülő irodalmi adatok alapján a teljes plakktömeg meghatározása fontos szerepet tölthet be a cardiovascularis rizikó becslésében (61, 62).



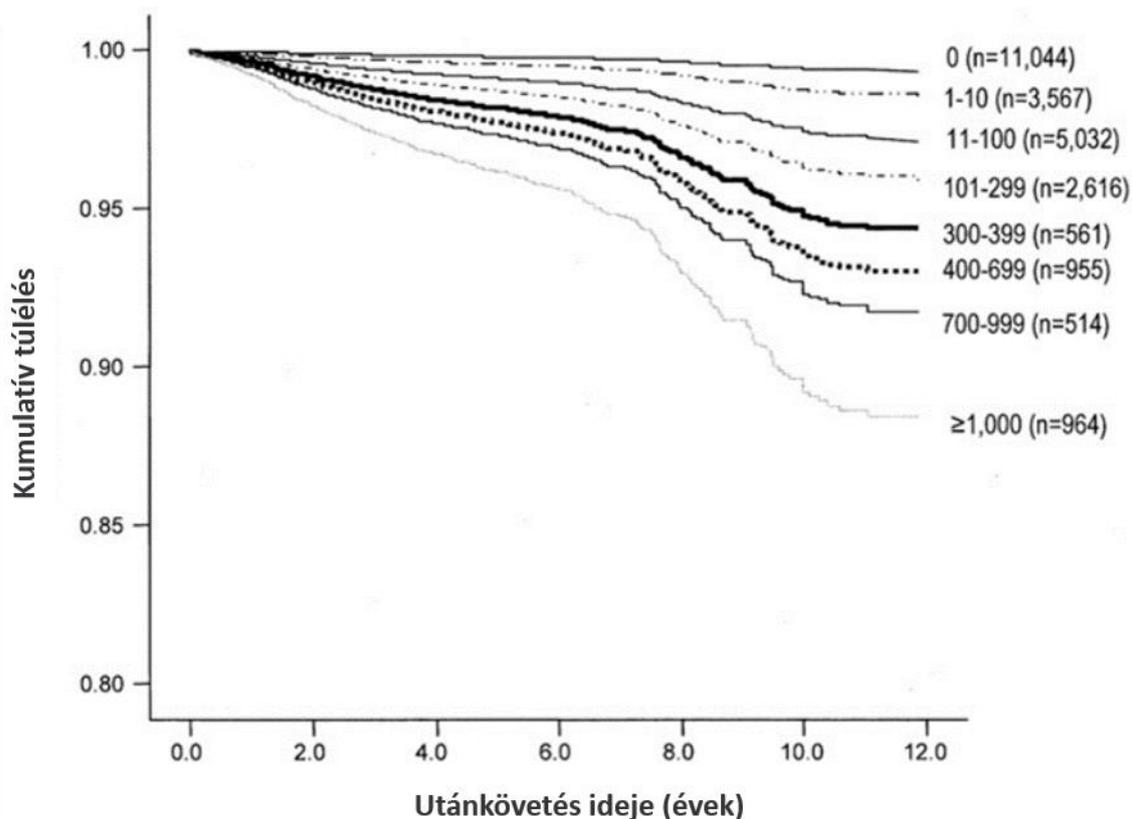
**8. ábra A coronaria léziók kvantitatív elemzése dedikált munkaállomás segítségével**  
 A: A LAD automatikus szegmentációja. B: A LAD kanyarodó multiplanáris rekonstrukciója. Az ér proximalis szakaszán egy részben calcificált lézió azonosítható; C: A részben calcificált lézió keresztmetszeti képe; D: A részben calcificált lézió keresztmetszeti képe denzitások alapján megállapított szintérrképpel. (zöld kontúr az érfal belső vonala, sárga kontúr az érfal külső vonala) E: A részben calcificált lézió volumetrikus ábrázolása, melyen az ér kontúrja és a denzitásértékek alapján elkülöníthető különböző plakk komponensek azonosíthatók. F: A vizsgált lézió keresztmetszeti területe a lézió hosszának vetületében (x tengely: hossz, y tengely: terület) Piros: alacsony denzitású nem calcificált szövet; Halványzöld: közepes denzitású nem calcificált szövet; Sötétzöld: magas denzitású nem calcificált szövet; Fehér: calcificált szövet. (Ca - calcium, LAD - bal elülső leszálló ág, LCx - bal körbefutó ág, LMS - bal közös főtrzs) (*Nat Rev Cardiol.* 2014 Jul;11(7):390-402. doi: 10.1038/nrcardio.2014.60. Epub 2014 Apr 22.)

A kvantitatív plakkelemzés használatának alapfeltétele a kitűnő képminőség. Az elemző szoftverek alkalmazása igen nagy gyakorlatot igényel, használatuk gyakorta időigényes, rendszerint szükséges a lumen és az érfal kontúrjainak manuális korrekciója. Ennek ellenére a plakk és az ér térfogatának tekintetében magas vizsgálón belüli és vizsgálók közötti reprodukálhatóság igazolható.

Hagyományos kvalitatív elemzés során a plakkösszetevők tekintetében az egyezés alacsonyabb, a lipiddús és a fibrotikus komponensek elkülönítése gyakorlott vizsgáló számára is kihívást jelenthet. (63) Irodalmi adatok alapján azonban a plakk komponensek elkülönítését a félautomata plakkelemző szoftverek alkalmazása jelentősen javítja. (64) VH-IVUS-szal összevetve a coronaria CTA felvételeken történő kvantitatív plakk elemzés kitűnő korrelációt mutat az ér és a plakktérfogat, valamint a coronaria stenosis mértékének tekintetében. (65)

#### 1.11. A coronaria CT szerepe a cardiovascularis rizikó becslésében

A coronaria CT a koszorúér betegség kizárásán túl alkalmazható a cardiovascularis rizikó becslése során is. Az alacsony sugarterheléssel járó, natív, EKG-kapuzott, coronaria CT felvételeken a coronariák vetületében ábrázolódó calcificált atherosclerotikus léziók okozta plakkterheltség kvantifikációja a coronaria calcium-score (Ca-score, vagy Agatston-score) segítségével lehetséges. A Ca-score mérése félautomata szoftver alkalmazásával történik, mely a calcificált plakk területe és a lézió maximális denzitásából számolt koefficiens alapján kalkulálja a pontértéket. Irodalmi adatok alapján a coronaria calcificatio mértéke cardiovascularis morbiditás és mortalitás fontos prediktora (9. ábra). (66) Egyre több adat támasztja továbbá alá, hogy tünetmentes populációban a calcificatio mennyisége a hagyományos rizikótényezőkön túl addicionális értékkel bír a rizikóbecslés során. (67, 68)



### 9. ábra A kumulatív túlélés a Ca-score érték függvényében

(*J Nucl Cardiol.* 2009 Dec; 16(6): 970–980. doi: 10.1007/s12350-009-9144-3)

A Ca-score vizsgálat nem csupán a panaszmentes beteg rizikóstatuszának tisztázására, hanem a mellkasi panasz miatt referált betegek kivizsgálásában is szerepet játszik. A nemzetközi iránymutatások alapján a mellkasi fájdalom kivizsgálásának alapja a coronaria betegség probabilitásának becslése. (69) A rizikóbecslés során alkalmazott legelterjedtebb prediktív modellek a Diamond and Forrester modell, valamint a terheléses EKG vizsgálat során észlelt EKG eltéréseket is számításba vevő „Duke clinical score”, azonban ezen modellek számos vizsgálati eredmény alapján túlbecsülhetik az obstruktív coronaria szűkület előfordulási valószínűségét. Ezt támasztja alá az a tény, hogy szakmai iránymutatások alapján ICA-ra referált betegek csupán 41%-ban igazolódik intervenciót igénylő coronaria lézió. (70)

A klinikai rutinban alkalmazott rizikóbecslő modellek pontatlanságára hívja fel a figyelmet a PROMISE vizsgálat eredménye is, mely a coronaria CTA funkcionális képalkotó vizsgálatok feletti superioritását célozta igazolni. A prospektív multicentrikus,

randomizált vizsgálatba 10 003, újkeletű mellkasi fájdalommal bíró, közepes preteszt probabilitású beteget vontak be, azonban a 25 hónapos utánkövetési periódus alatt az eseményráta jóval elmaradt a várt értékektől. (71)

Fentiek alapján a betegek preteszt probabilitásának pontosabb azonosítását lehetővé tevő modell kidolgozása szükségszerű. A cardiovasculris rizikófaktorok alapján betegre szabottan felállított diagnosztikus és terápiás algoritmusok segítségével számos felesleges vizsgálat elkerülhetővé válna, csökkentve ezzel a betegek megterhelését és az egészségügyi ellátás gazdaságra rótt súlyát.

## 2. CÉLKITŰZÉSEK

### 2.1. A coronaria CTA képminőségének meghatározása szívtranszplantáltakban

Napjainkban a szívtranszplantált betegek hosszútávú túlélését limitáló egyik legfontosabb kórkép az allograft vasculopathia. A betegség diagnózisának arany standard eszköze jelenleg az ICA, azonban a módszer diagnosztikus pontossága, illetve reprodukálhatósága limitált. A coronaria CTA magas térbeli felbontóképessége, továbbá kiemelkedő negatív prediktív értéke miatt potenciális alternatívája lehet az invazív képalkotásnak a vasculopathia diagnózisa és követése során. A szívtranszplantált betegek magasabb nyugalmi szívfrekvenciája, illetve a coronaria CTA sugárterhelése miatti aggodalom következtében a coronaria CTA azonban ezidáig nem terjedt el a szívtranszplantált betegek vizsgálatában.

Kutatásunk hipotézise szerint azonban a transzplantált szervek denervált jellegéből adódó alacsony szívfrekvencia-variabilitás egyedülálló körülményeket teremt a szívtranszplantált betegek prospektív EKG-triggereléssel, kis sugárdózissal és igen magas diagnosztikus pontossággal történő vizsgálatához. Ezért vizsgálatunk elsődleges célja a coronaria CTA képminőségének, különös tekintettel a mozgási műtermékek jelenlétének elemzése szívtranszplantált betegek körében.

### 2.2. A CAV progressziójának vizsgálata coronaria CTA segítségével

Számos irodalmi adat támasztja alá, hogy a CAV megjelenése és a betegség kiterjedése meghatározza a szívtranszplantált betegek hosszútávú életkilátásait. Intravasculáris képalkotó módszerekkel továbbá azt is igazolták, hogy a betegség progressziójának mértéke szintén igen fontos, az életkilátásokat befolyásoló tényező.

A coronaria CTA kiváló térbeli felbontása lehetővé teszi a 0,5 mm-es, vagy azt meghaladó intimális megvastagodás kimutatását a klinikailag releváns coronaria ágakon. (72) Irodalmi adatok alapján a coronaria CTA szenzitivitása, specificitása, pozitív és negatív prediktív értéke a CAV kimutatásában 97%, 81%, 78% illetve 97%. (34). Az ez

idáig publikált vizsgálatok azonban a CAV jelenlétét kizárólag kvalitatív módszerekkel elemezték. (73, 74).

Vizsgálatunk másodlagos célja, hogy igazoljuk a félautomata plakkelemző szoftverek alkalmazhatóságát szívtranszplantált betegek coronaria státuszának követése során. Célul tűztük ki továbbá a kvantitatív és a hagyományos kvalitatív coronaria CTA elemzés összevetését a CAV progressziójának követése során.

### 2.3. A cardiovascularis rizikó becslése coronaria CT segítségével

Számos kutatás támasztja alá, hogy a natív coronaria CT vizsgálat alapján kalkulálható coronaria Ca-score érték a cardiovascularis mortalitás igen erős, független prediktora panaszmentes betegekben. A mellkasi fájdalommal referált betegek diagnosztikus algoritmusának megválasztása az obstruktív coronaria stenosis preteszt probabilitása alapján történik, bár a klinikai rutinban használatos probabilitás becslését végző modellek túlbecsülik a betegség előfordulási valószínűségét, számos felesleges vizsgálatot eredményezve. Kutatásunk során ezért célul tűztük ki egy új prediktív modell kidolgozását, továbbá a terheléses EKG és a coronaria Ca-score eredményének a preteszt probabilitást befolyásoló szerepének meghatározását.

### 3. MÓDSZEREK

#### 3.1. A vizsgálat felépítése a képminőség meghatározásához

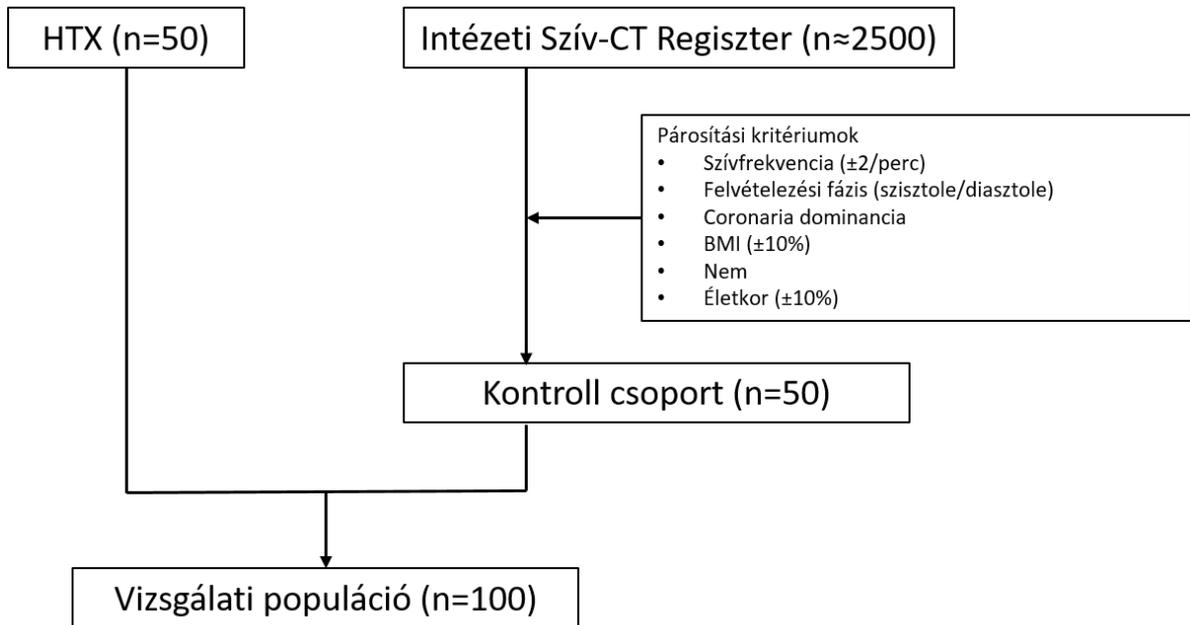
A szívtranszplantált betegek coronaria CTA vizsgálatainak képminőségét egy retrospektív, eset-kontroll vizsgálatban elemeztük. A Semmelweis Egyetem etikai bizottsága a vizsgálat lebonyolítását engedélyezte. Tekintettel a vizsgálat retrospektív jellegére a betegek a vizsgálat előtt írásos beleegyezésüket adták a vizsgálatban való részvételhez. (A vizsgálat intézeti etikai bizottsági azonosítója: SE-TUKEB 173/2016). A vizsgálatot a Helsinkii deklarációban foglaltakkal összhangban végeztük.

2011 és 2015 közötti 4 éves periódusban 97 coronaria CTA vizsgálatot végeztünk 57 szívtranszplantált beteg körében CAV kizárása céljából. Az érintett periódusban számos beteg esetében több coronaria CTA vizsgálat készült, hiszen az érvényes szakmai ajánlások alapján a coronaria státusz ellenőrzése ebben a populációban évente / két évente javasolt. Amennyiben egy beteg esetében több vizsgálat is rendelkezésre állt, elemzésünkbe a legmagasabb vizsgálati szívfrekvenciával jellemezhető vizsgálatot választottuk be.

Azon coronaria CTA vizsgálatokat, melyek esetében légzési műtermék, kontrasztanyag paravasatio, vagy nem megfelelő jel-zaj arányból adódó műtermék gátolta a mozgási műtermék jelenlétének megítélését, kizártuk a tanulmányból. Így mindösszesen 50 szívtranszplantált beteg coronaria CTA vizsgálata került beválasztásra az analízisbe.

A szívtranszplantált betegek coronaria CTA vizsgálatainak képminőségét egy kontrollcsoport vizsgálatainak képminőségével vetettük össze. A kontrollcsoport Klinikánk Szív-CT Regiszteréből került kiválasztásra, olyan párosítási kritériumok figyelembe vételével, melyek a képminőséget - elsősorban a mozgási műterméket - befolyásolhatják. Ezek alapján minden szívtranszplantált beteg mellé olyan kontroll „párt” választottunk, melynek szívfrekvenciája, felvételezési periódusa (szisztole / diasztole) és coronaria dominanciája azonos volt. A fentiekén kívül párosítási kritérium volt az életkor, a nem és a BMI.

A párosítás során a szívfrekvencia tekintetében maximum  $\pm 2$ /perc, a BMI és az életkor tekintetében maximum  $\pm 10\%$  különbség volt megengedett. A kodomináns coronaria rendszert a bal domináns csoportba soroltuk (10. ábra).



### 10. ábra A vizsgálati populáció kiválasztása

(HTX - szívtranszplantált beteg, BMI - testtömeg index)

### 3.1.1. A coronaria CTA vizsgálati protokoll

Minden coronaria CTA vizsgálat a Semmelweis Egyetem Szív- és Érgyógyászati Klinikáján, egy 256-szeletes multidetektoros CT berendezéssel (Brilliance iCT 256, Philips Healthcare, Best, The Netherlands) készült.

A vizsgálat során használt csőáram 100-120 kV, a csőfeszültség 100-300 milliamper-secundum (mAs) volt, mely paramétereket a betegek életkorának és testalkatának megfelelően választottunk ki az ALARA elv alapján. A kollimáció 2x128x0,625 mm volt, 270 millisekundumos rotációs idővel.

Mind a szívtranszplantált, mind a kontroll betegeket prospektív EKG-triggerelés alkalmazásával vizsgáltuk. Amennyiben a vizsgálati szívfrekvencia 80/perc felett volt, szisztolés triggerelést használtunk, 3%-os fázis toleranciával, mely során a szív ciklus  $40\pm 3\%$ -ánál történt felvételezés. Amennyiben a szívfrekvencia 80/perc alatt volt, diasztolés triggerelést választottunk 3%-os fázis toleranciával, melynek következtében a szív ciklus  $78\pm 3\%$ -ánál történt felvételezés. (75)

A felvételekhez 400 mg/ml jódkoncentrációjú kontrasztanyagot (Iomeron 400, Bracco Ltd; Milan, Italy) használtunk. A kontrasztanyag injektálása során négy fázisú injektálási protokollt alkalmaztunk, mely során a kontrasztanyagot 4,5-5,5 ml/s áramlási sebességgel adtuk. A vénasérülések arányának csökkentése érdekében a kontrasztanyag injektálást egy alacsonyabb áramlási sebességű fiziológiás sóoldat bólus előzte meg. (76) A felvételezés indítására bóluskövetéses technikát alkalmaztunk, mely során a mintavételi pontot a bal pitvarba pozícionáltuk.

A szívfrekvencia lassítása érdekében a szívtranszplantált betegek 90%-ában 7,5-15 mg ivabradine (PROCORALAN, 5 mg; Les Laboratoires Servier, Suresnes, France) előkezelést alkalmazunk 3 órával a coronaria CTA vizsgálatot megelőzően. (77) A nem transzplantált betegek körében 50-100 mg per os metoprololt, szükség esetén további 5-20 mg parenteralis metoprololt (BETALOC, 1 mg/mL; AstraZeneca, Luton, United Kingdom; 5-mg ampoule) alkalmaztunk. A fenti gyógyszerelésen túl minden beteg 0,8 mg sublingualis nitroglycerin (NITROMINT, 8 mg/g; EGIS, Budapest, Hungary) előkezelést kapott maximum 1 perccel a felvételezést megelőzően.

A képeket 0,8 mm szeletvastagsággal, 0,4 mm átfedéssel és hybrid iteratív rekonstrukció (iDOSE<sup>4</sup>, Philips Healthcare, Best, The Netherlands) használatával rekonstruáltuk.

### 3.1.2. A mozgási műtermék értékelése

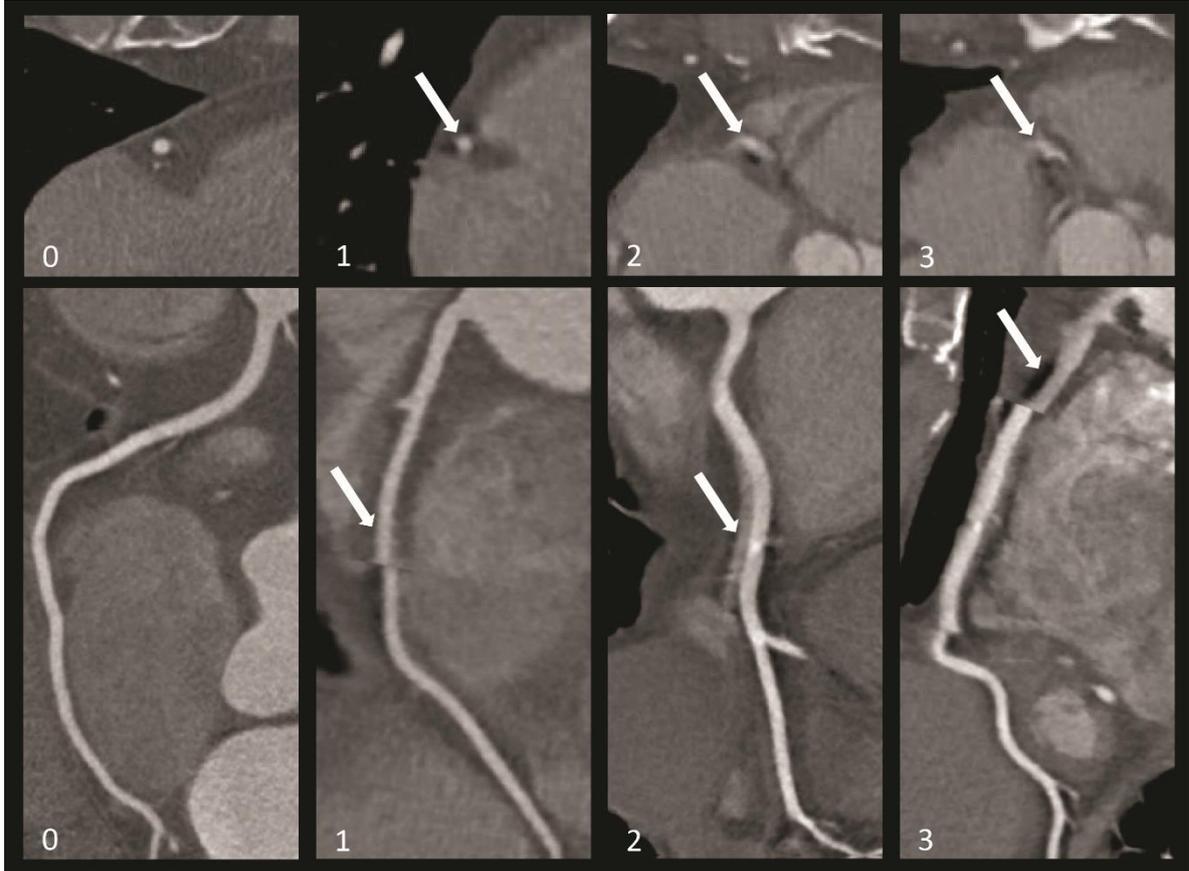
A rekonstruált felvételeket a Cardiovascularis Computer Tomográfiai Társaság (Society of Cardiovascular Computed Tomography - SCCT) szakmai ajánlása alapján két, a coronaria CTA vizsgálatok területén öt, illetve három éves tapasztalattal rendelkező orvos elemezte az AHA módosított 18 szegmentumos modelljének alkalmazásával. (53) Az elemzés során a 1,5 mm átmérőt meghaladó coronaria szegmentumok kerültek értékelésre.

A képminőség értékeléséhez axiális felvételeket, multiplanáris reformációkat és maximum intensity projection (MIP) felvételeket használtunk. A mozgási műterméket coronaria szegmentumonként, négy pontos Likert-skálán értékeltük, ahol 0 a kiváló képminőséget, 1 a jó képminőséget (enyhe műtermék jelenlétét), 2 a közepes képminőséget (mérsékelt műtermék jelenlétét), míg 3 a nem diagnosztikus képminőséget (durva műtermék jelenlétét) jelöli (11. ábra). (78, 79)

A mozgási műtermék jelenlétét betegenként kvantitatív módon jellemeztük a Segment Motion Score, a Segment Likert Score, valamint a Segment Non-diagnostic Score használatával, illetve ezek indexált értékeivel. A Segment Motion Score egy-egy betegben azon szegmentumok számát jelöli, ahol bármely fokú mozgási műtermék azonosítható, míg a Segment Likert Score a mozgási műtermék súlyosságát jelölő Likert-pontok összege. Tekintettel arra, hogy a coronaria rendszerekben nem minden esetben azonosítható mind a 18 coronaria szegmentum, továbbá csak azon coronaria szegmentumokat értékeltük, melyek átmérője meghaladta a 1,5 mm-t, a pontszámokat az értékelt coronaria szegmentumok számával osztottuk el, így megkapva azok indexált értékeit.

A nem diagnosztikus coronaria szegmentumok számát a Segment Non-diagnostic Score-ral jellemeztük, melyet szintén elosztottunk az értékelt szegmentumok számával, így megkapva a Segment Non-diagnostic Score indexet.

Alcsoport analízis során a szisztolés és a diasztolés triggereléssel készült felvételek képminőségét külön-külön is összevetettük annak érdekében, hogy a szisztolés triggerelés képminőségre kifejtett hatását vizsgáljuk.



**11. ábra A mozgási műtermék értékelése négy pontos Likert-skálán**

0: Nincs mozgási műtermék, kiváló képminőség; 1: Enyhe fokú mozgási műtermék; 2: Közepes fokú mozgási műtermék; 3: Jelentős fokú mozgási műtermék, nem diagnosztikus képminőség (Felső panel: keresztmetszeti képek, Alsó panel: kanyarodó multiplanáris rekonstrukciók az RCA-ról) (RCA - jobb coronaria)

### 3.1.3. Statisztikai analízis

A folytonos változók normalitásának meghatározásához Shapiro-Wilk tesztet használtunk. Tekintettel arra, hogy minden folytonos változó nem-normál eloszlást mutatott, medián és interkvartilis tartományokat (interquartile range - [IQR]) tüntettünk fel. A szívtranszplantált és a kontroll csoport folytonos változóinak összehasonlítása során Mann-Whitney U tesztet használtunk. A kategorikus változókat chi-négyzet próba segítségével vetettük össze. A vizsgálon belüli és a vizsgálók közötti egyezést 20 véletlenszerűen kiválasztott eseten vizsgáltuk Cohen kapa érték segítségével, az alábbiak szerint értelmezve: 1,00 - 0,81: kiváló, 0,80 - 0,61: jó; 0,60 - 0,41: közepes; 0,40 - 0,21: mérsékelt; 0,20 - 0,00: gyenge. (80, 81) A statisztikai számításokhoz SPSS szoftvert használtunk (SPSS 23-as verzió, SPSS Armonk, NY). A statisztikai szintet 0,05-nél kisebb p-érték esetén állapítottuk meg.

### 3.2. A vizsgálat felépítése a CAV progressziójának meghatározásához

A vasculopathia progressziójának megítéléséhez vizsgálatunkba 35 szívtranszplantált beteget választottunk be, akik klinikai indikáció alapján a szívtranszplantációt követő első és második évben rutin coronaria CTA vizsgálaton esetek át a Semmelweis Egyetem Szív- és Érgyógyászati Klinikáján. Azon vizsgálatokat, ahol a rossz képminőség vagy arrhythmia miatt kialakult mozgási műtermék nehezítette az értékelést nem választottuk be a vizsgálatba.

Az első és második éves követéses CTA felvételeket retrospektív módon értékeltük, nem történt járulékos adatrögzítés. Tekintettel a vizsgálat retrospektív jellegére a betegek a vizsgálat előtt írásos beleegyezésüket adták a vizsgálatban való részvételhez, továbbá a Semmelweis Egyetem etikai bizottsága a vizsgálat lebonyolításához hozzájárult.

#### 3.2.1. A coronaria CTA vizsgálati protokoll

A coronaria CTA vizsgálatokat a Semmelweis Egyetem Szív- és Érgyógyászati Klinikáján, egy 256-szeletes multidetektoros CT berendezéssel (Brilliance iCT 256, Philips Healthcare, Best, The Netherlands) végeztük.

A felvételek cranio-caudalis irányban, légzésvisszatartásban készültek. A vizsgálati paramétereket az ALARA elv figyelembe vételével állítottuk be. A beteg életkorától, testalkatától függően a csőáram 100-120 kV, a csőfeszültség 100-300 mAs volt. A felvételezés során használt kollimáció  $2 \times 128 \times 0,625$  mm volt, 270 millisekundumos rotációs idővel.

Az EKG szinkronizáció módja minden betegnél prospektív EKG-triggerelés volt. 80/perc alatti nyugalmi szívfrekvencia esetén mid-diasztoléra fókuszált prospektív EKG-triggerelést, 80/perc feletti nyugalmi szívfrekvencia esetén, végszisztoléra fókuszált triggerelést alkalmazunk 3-3%-os fázis toleranciával. Előbbi esetben a szív ciklus  $78 \pm 3\%$ -ánál, míg utóbbi esetben a szív ciklus  $40 \pm 3\%$ -ánál történt felvételezés. (75)

A felvételekhez 400 mg/ml jód koncentrációjú kontrasztanyagot (Iomeron 400, Bracco Ltd; Milan, Italy) használtunk. Az injekálás során a kontrasztanyagot 4,5-5,5 ml/s áramlási sebességgel adtuk. A felvételezés indítására bóluskövetéses technikát alkalmaztunk, mely során a mintavételi pontot a bal pitvarba pozicionáltuk.

A szívfrekvencia lassítása érdekében a betegek 90%-ában 7,5-15 mg ivabradine (PROCORALAN, 5 mg; Les Laboratoires Servier, Suresnes, France) előkezelésben részesültek 3 órával a coronaria CTA vizsgálatot megelőzően. (77) A vizsgálatot megelőző 1 percben minden beteg 0,8 mg sublingualis nitroglycerin (NITROMINT, 8 mg/g; EGIS, Budapest, Hungary) előkezelést kapott.

A képeket 0,8 mm szeletvastagsággal, 0,4 mm-es átfedéssel és hybrid iteratív rekonstrukció (iDOSE<sup>4</sup>, Philips Healthcare, Best, The Netherlands) használatával rekonstruáltuk.

A követéses coronaria CTA vizsgálatokat minden beteg esetben a megelőző vizsgálatnál azonos felvételezési beállításokkal végeztük.

### 3.2.2. Kvalitatív coronaria analízis a CAV progresszió meghatározásához

A coronaria rendszer kvalitatív értékelését az SCCT szakmai ajánlása alapján végeztük. (53) Az elemzést egy, a coronaria CT képalkotásban hat éves tapasztalattal bíró kardiológus orvos végezte axiális és multiplanáris reformációk használatával. A lumenszűkület mértékét 5 pontos skálán ítéltük meg, mely alapján minimális (1-24%), enyhe (25-49%), közepes (50-69%) és súlyos fokú (70-99%) coronaria szűkületet, illetve teljes occlusiot (100%) különböztettünk meg. A mésztartalom alapján calcificalt, nem calcificalt és részben calcificalt plakkokat differenciáltunk.

Az első éves és a követéses vizsgálatok összehasonlításához a két képanyagot egymás mellett, párhuzamosan értékeltük (12. ábra). A CAV progresszióját bármely új, az első vizsgálat során nem igazolható lézió megjelenésével, vagy bármely korábban leírt lézió méretének növekedésével definiáltuk.

### 3.2.3. Kvantitatív coronaria analízis a CAV progresszió meghatározásához

A coronaria léziók kvantitatív értékelése egy dedikált offline munkaállomáson történt egy speciális plakkelemző szoftver (QAngioCT, version 2.1; Medis Medical Imaging Systems, Leiden, The Netherlands) segítségével. Két tapasztalt vizsgáló elemezte a képeket véletlenszerű sorrendben. A felvételezés idejét és a kvalitatív elemzés eredményét a vizsgálok nem ismerték.

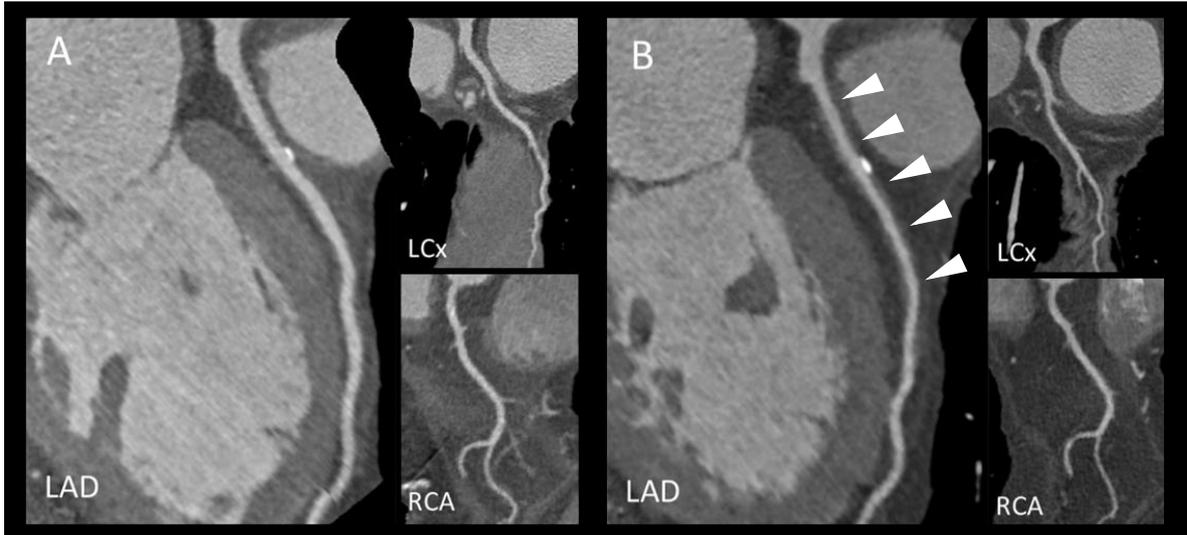
A képanyagokat külön-külön elemeztük, melynek első lépéseként a coronaria fa középvonalainak automatikus kijelölése történt, majd második lépésben a vizsgált érszakaszok proximális és distalis végpontjainak manuális kijelölését végeztük. A proximális végpont pozícióját képkimentés segítségével reprodukáltuk, míg a distalis végpontot az első és a követéses vizsgálat során a proximális ponthoz viszonyítva azonos távolságra adtuk meg.

A bal főtrzs (left main - LM), az elülső leszálló ág (left anterior descending artery - LAD) a bal körbefutó ág (left circumflex artery - LCx) és a jobb coronaria (right coronary artery RCA) értékelését végeztük 2 mm-es érátmérőig.

Az érfal belső és a külső határvonalának kijelölését a szoftver automatikusan végezte, amennyiben indokolt volt, utólag a kontúrokat manuálisan a keresztmetszeti képeken korrigáltuk. A szegmentációhoz fix ablakolási paramétereket (1400/500HU) alkalmaztunk. A különböző szövetek elkülönítése a denzitásértékek alapján történt, melyhez szintén fix beállításokat használtunk az alábbiak szerint: calcificált lézió >350 HU, magas denzitású nem calcificált lézió 131-350 HU, közepes denzitású nem calcificált lézió 75-130 HU, alacsony denzitású nem calcificált lézió <75 HU. (64)

A lumen térfogatot, a teljes lézió térfogatot és a teljes lézió terheltséget (az ér keresztmetszeti területének és a lumen keresztmetszeti területének különbségének és az ér keresztmetszeti területének hányadosa) minden éren külön-külön értékeltük (13. ábra).

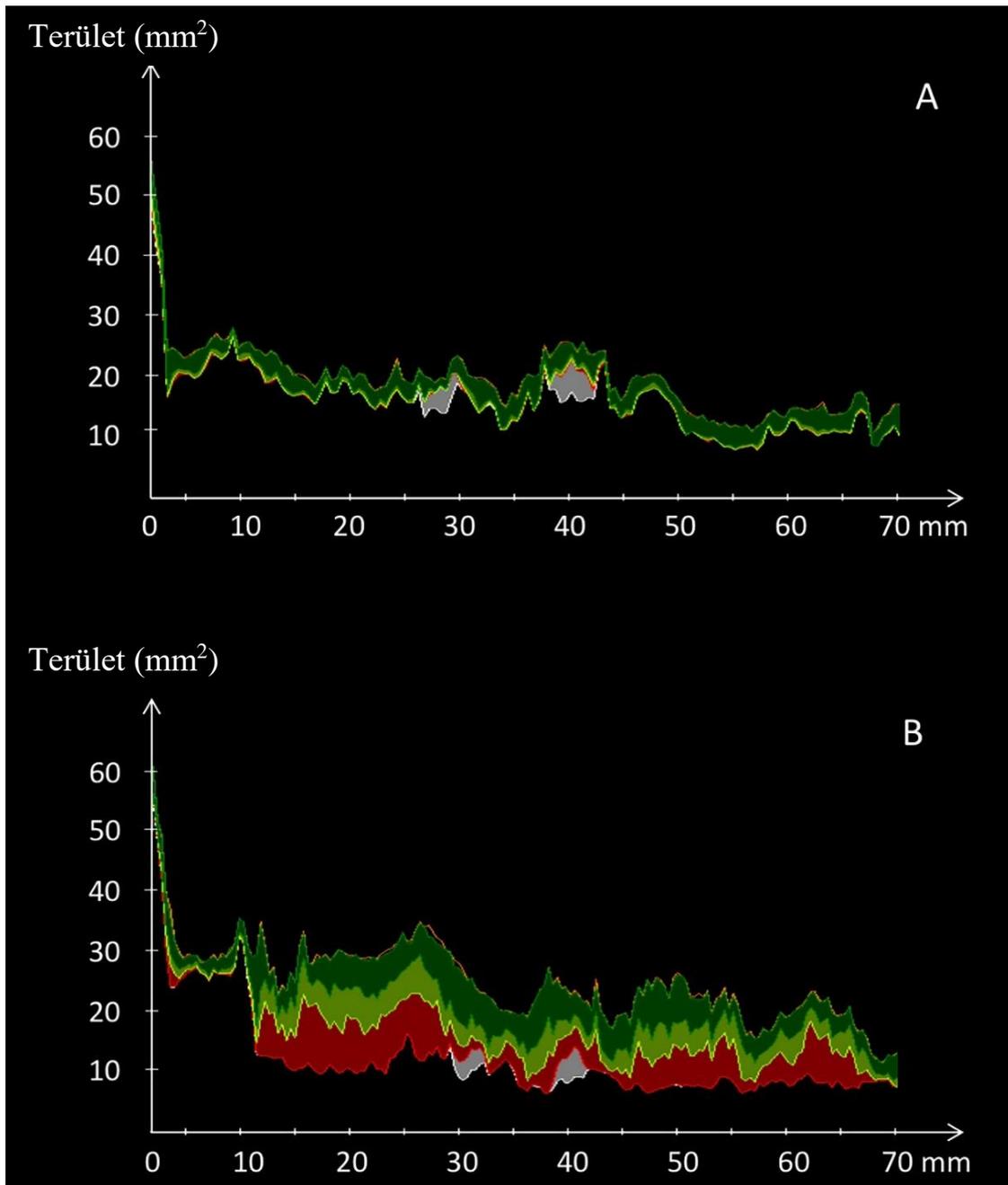
Az első éves vizsgálathoz képest a követéses vizsgálatok során igazolt 10%-ot meghaladó teljes lézió térfogat növekedést definiáltuk CAV progresszióként. (76).



**12. ábra A CAV progressziójának kvalitatív értékelése az első és a követésem coronaria CTA során. (Kanyarodó multiplanáris rekonstrukciók)**

A: Az első coronaria CTA vizsgálat során a LAD proximális szakaszán apró meszes lézió azonosítható. B: Azonos beteg követésem coronaria CTA vizsgálata során a LAD proximális és középső szegmentumán hosszú szakaszú, nem calcificált lézió jelent meg (fehér nyílhegyek), mely enyhe fokú kalibercsökkenést okoz. A LCx és az RCA lefutása mentén érdemi lézió nem azonosítható.

(CAV - cardialis allograft vasculopathia, CTA - CT angiographia, LAD - bal elülső leszálló ág, LCx - bal körbefutó ág, RCA - jobb coronaria)



**13. ábra** Kvantitatív coronaria fal analízis szívtranszplantált beteg követéses CT felvételei alapján. **A:** első éves vizsgálat, **B:** azonos beteg követéses vizsgálata  
A követéses vizsgálat során jelentős fokú volumen növekedés igazolható, mely elsősorban a nem calcificált plakk komponensek arányának növekedésének tulajdonítható (222 mm<sup>3</sup>-ről 882 mm<sup>3</sup>-re), míg a meszes elemek aránya nem változott érdemben (15 mm<sup>3</sup> és 20 mm<sup>3</sup>) (Piros: alacsony denzitású nem calcificált szövet; Halványzöld: közepes denzitású nem calcificált szövet; Sötétzöld: magas denzitású nem calcificált szövet; Fehér: calcificált szövet.)

#### 3.2.4. Statisztikai analízis

A folytonos változók normalitásának meghatározásához Shapiro-Wilk tesztet használtunk. Tekintettel arra, hogy minden folytonos változó nem-normál eloszlást mutatott medián és interkvartilis tartományokat (IQR) tüntettünk fel. A kategorikus változókat darabszámban és előfordulás gyakorisággal adtuk meg. Wilcoxon-féle tesztet használtunk a plakk térfogatok összehasonlítására a követéses vizsgálatok során. A kategorikus változókat McNemar teszt segítségével hasonlítottuk össze. A kvantitatív plakkelmezések vizsgálók közötti reprodukálhatóságát osztályon belüli korreláció koefficiens (intra-class correlation coefficient - ICC) használatával számoltuk ki. Az ICC értelmezéséhez az alábbi deskriptív skálát használtuk: ICC 0,40 - gyenge, 0,40-0,59 - mérsékelt, 0,60-0,74 jó és 0,75-100 kiváló. A statisztikai számításokhoz SPSS szoftvert használtunk (SPSS 23-as verzió, SPSS Armonk, NY). A statisztikai szintet 0,05-nél kisebb p-érték esetén állapítottuk meg.

### 3.3. A vizsgálat felépítése a preteszt probabilitás meghatározásához

Európai és amerikai klinikai centrumok kutatói egy konzorciumot alkottak. A részvétel feltétele legalább 80 alkalmas beteget tartalmazó adatbázis megléte volt. Az analízisbe olyan betegek kerültek beválasztásra, akiket újkeletű, stabil mellkasi panaszok miatt klinikai indikáció alapján ICA-ra, vagy coronaria CTA vizsgálatra referáltak. Kizárási kritérium volt az acut coronaria syndroma, az anamnézisben szereplő myocardialis infarctus és a coronaria revascularisatio. A vizsgálatba beválasztott betegek a vizsgálatban való részvételükhöz írásos beleegyezésüket adták.

A betegek életkorát, nemét, a mellkasi fájdalom jellegét, a cardiovascularis rizikófaktorok meglétét, az elvégzett kardiológiai vizsgálati eredményeket és a coronaria betegség jelenlétére vonatkozó adatokat összegeztük. A mellkasi fájdalom jellemzését a fájdalom helye, a fájdalmat provokáló tényező és a panaszokat enyhítő tényező figyelembe vételével végeztük. Típusos angina pectorisként kategorizáltuk, amennyiben a fájdalom retrosternalis lokalizációjú, fizikai terhelés vagy emocionális stressz provokálta, és pihenés, illetve nitroglycerin szüntette. Atípusos angina pectorist állapítottunk meg, amennyiben a fenti kritériumok közül kettő, és nem specifikus angina pectorist állapítottunk meg, amennyiben a fenti tényezők közül maximum egy teljesült. A korábban publikált koefficiens segítségével kiszámoltuk a „Duke clinical score”-t. A coronaria calcificatio mértékét a natív CT felvételeken Agatston score-ral jellemeztük.

A vizsgálat elsődleges végpontja az obstruktív coronaria betegség volt, melynek definíciója az ICA-val legalább egy coronarián igazolt, 50%-ot meghaladó coronaria stenosis jelenléte volt.

#### 3.3.1. Statisztikai analízis

Analízisünk során három predikciós modellt határoztunk meg. Egy alap modellt, mely az életkort, a nemet, és a tüneteket vette figyelembe, egy klinikai modellt, mely az életkort, a nemet, a tüneteket, a diabetes mellitus, a hipertonia és a hyperlipidaemia fennállását, a dohányzást, valamint a testtömeg indexet vette figyelembe, továbbá egy bővített modellt, mely minden klinikai paramétert és a coronaria Ca-scoret foglalata magába. Tekintettel

arra, hogy minden klinikai változó összefüggést mutatott a cardiovascularis betegséggel, minden változót egyidejűleg raktunk bele a többváltozós „random effekt” logisztikus regressziós modellbe.

A predikciós modellek diagnosztikus teljesítményének meghatározását a ROC (receiver operating characteristic) görbe alatti terület meghatározásával végeztük (c-statisztika). A reklassifikáció a nettó reklassifikáció javulás számításával történt. A klinikai modell validációját keresztvalidációs eljárás segítségével végeztük.

A statisztikai számításokhoz Stata/SE 11 (StataCorp) szoftvert használtunk. A statisztikai szintet 0,05-nél kisebb p-érték esetén állapítottuk meg.

## 4. EREDMÉNYEK

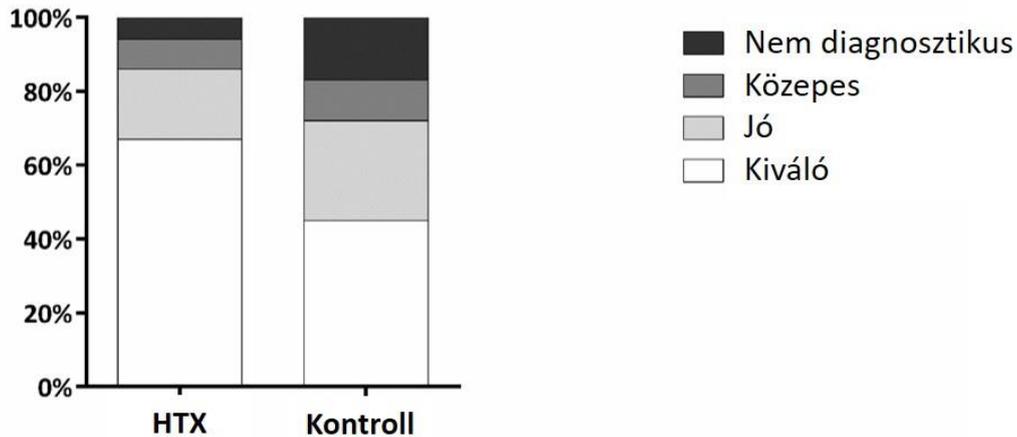
## 4.1. A coronaria CTA képminőségének meghatározása szívtranszplantáltakban

Vizsgálatunkban 50 szívtranszplantált beteg coronaria CTA vizsgálatát elemeztünk, továbbá minden transzplantált beteg mellé egy kontroll beteget választottunk, így mindösszesen 100 vizsgálat értékelése történt. A HTX csoportban [11 nő, (22%), 4,3 évvel a szívtranszplantációt követően) a medián életkor 57,9 év [IQR: 46,7-59,9], a medián szívfrekvencia 74/perc [IQR: 67,8-79,3] volt. A HTX és a kontroll csoportban az antropometriai adatok és a vizsgálati paraméterek tekintetében nem találtunk szignifikáns különbséget. A vizsgálat során elszenvedett effektív sugárdózis mindkét esetben igen alacsony volt (HTX vs. kontroll csoport, 3,7 mSv vs. 4,3 mSv, p=0.24,) (1. táblázat).

**1. táblázat A vizsgálati paraméterek megoszlása a HTX és a kontroll csoportban (HTX -szívtranszplantált beteg)**

Paraméterek	HTX (n = 50)	Kontroll (n = 50)	p
Életkor (év)	57,9 [46,7 - 59,9]	58,6 [48,5 - 62,1]	0,32
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	25,0 [22,6 - 26,5]	25,0 [23,1 - 28,4]	0,45
Diasztolés triggerelés (n)	31 (62,0%)	31 (62,0%)	1,00
Csőáram (kV)	120,0 [100,0 - 120,0]	120,0 [100,0 - 120,0]	0,63
Csőfeszültség (mAs)	300,0 [250,0 - 300,0]	300,0 [300,0 - 300,0]	0,14
Effektív dózis (mSv)	3,7 [2,4 - 4,3]	4,3 [2,6 - 4,3]	0,24
Kontraszt (ml)	90,0 [90,0 - 95,0]	90,0 [90,0 - 95,0]	0,62
Szívfrekvencia (/perc)	74,0 [67,8 - 79,3]	73,0 [68,5 - 80,0]	0,58
Coronaria dominancia			0,91
Jobb domináns (n)	39 (78,0%)	39 (78,0%)	
Bal domináns (n)	11 (22,0%)	11 (22,0%)	

A szívtranszplantált csoportban 662, míg a kontroll csoportban 608, összesen 1270 coronaria szegmentum értékelését végeztük. A Segment Motion Score-ok megoszlását a két csoportban a 14. ábra szemlélteti.



**14. ábra A Segment Motion Score megoszlása a HTX és a kontroll csoportban (HTX - szívtranszplantált beteg)**

A két csoport között szignifikáns különbséget találtunk a kitűnő minőségű szegmentumok számának tekintetében. A szívtranszplantált betegek körében szignifikánsan több szegmentum volt kitűnő minőséggel jellemezhető összevetve a kontroll csoporttal (HTX 442 [67%] vs. kontroll 271 [45%],  $p < 0,001$ ). Szignifikáns különbség adódott a nem diagnosztikus szegmentumok tekintetében is. A szívtranszplantált csoportban a nem diagnosztikus szegmentumok száma kb. egyharmada volt a kontroll csoport nem diagnosztikus képminőséggel jellemezhető szegmentumainak. (HTX 38 [5,8%] vs. kontroll 104 [17,1%],  $p < 0,001$ ).

A két betegcsoport között szignifikáns különbséget találtunk a Segment Likert Score és a Segment Motion Score és a Segment Non-diagnostic Score indexek tekintetében (2. táblázat).

**2. táblázat A mozgási műterméket leíró paraméterek a HTX és a kontroll csoportban.**

Az adatokat medián és [IQR] értéként adtuk meg.

Paraméterek	HTX	Kontroll	p
Segment Likert Score index	0,4 [0,1 - 0,9]	0,9 [0,3 - 1,6]	0,003
Segment Motion Score index	0,3 [0,1 - 0,5]	0,6 [0,2 - 0,9]	0,001
Segment Non-diagnostic Score index	0,0 [0,0 - 0,1]	0,1 [0,0 - 0,3]	0,004

(HTX - szívtranszplantált beteg)

A Segment Likert Score index a HTX csoportban kb. fele volt a kontroll csoportban mérhető Segment Likert Score indexnek (HTX 0,4 [IQR: 0,1-0,9] vs. kontroll 0,9 [IQR: 0,3-1,6], p=0,003). Hasonlóan közel kétszeres különbség adódott a két csoport között a Segment Motion Score index tekintetében (HTX 0,3 [IQR: 0,1-0,5] vs. kontroll 0,6 [IQR: 0,2-0,9], p=0,001). A Segment Non-diagnostic Score index alacsonyabb volt a HTX csoportban, összevetve a kontroll csoporttal (HTX 0,0 [IQR: 0,0-0,1] vs. kontroll 0,1 [IQR: 0,0-0,3], p=0,004).

Az alsó csoport analízis alapján a képminőség a szisztolés triggerelésű vizsgálatok esetén is jobbnak bizonyult a HTX csoportban, ezt szemlélteti a Segment Likert Score index tekintetében adódó különbség, mely a HTX csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt a kontroll csoporthoz képest (0,5 [IQR: 0,4-0,7] vs. 0,8 [IQR: 0,8-0,9], p<0,001). Továbbá, a szisztolés triggerelésű vizsgálatok esetén szignifikánsan több diagnosztikus szegmentumot és szignifikánsan kevesebb mozgási műterméket regisztráltunk. A Segment Motion Score index közel fele volt a kontroll csoportban mérhető Segment Motion Score indexnek (0,8 [IQR 0,5-1,1] vs. 1,5 [IQR 1,3-2,1], p<0,001), míg a Segment Non-diagnostic Score index közel negyede volt annak (0,07 [IQR 0,0-0,1] vs. 0,3 [IQR 0,1-0,5], p= 0,001).

A diasztolés fázisú felvételek között szignifikánsan jobb képminőséget találtunk a HTX csoportban összevetve a kontroll csoporttal. A Segment Likert Score index szignifikánsan alacsonyabb volt a HTX csoportban, összehasonlítva a kontroll csoporttal (0,1 [IQR: 0,0-0,3] vs. 0,4 [IQR: 0,1-0,6], p=0,03). Mindazonáltal a diasztolés triggerelésű felvételek

között a mozgási műtermék mértéke és a nem diagnosztikus szegmentumok száma nem különbözött szignifikánsan. A Segment Motion Score és a Segment Non-diagnostic Score indexek az alábbiak szerint alakultak: 0,1 [IQR 0,0-0,4] vs. 0,5 [IQR 0,1-1,1],  $p=0,05$  és 0,0 [IQR 0,0-0,1] vs. 0,0 [IQR 0,0-0,1],  $p=0,20$ . A medián szívfrekvencia a HTX vs. a kontroll betegek között a szisztolés triggerelésű csoportban 78 vs. 80/perc,  $p=0,86$ , míg a diasztolés triggerelésű alcsoportban a HTX vs. kontroll betegek között 69 vs. 70/perc,  $p=0,96$ . A vizsgálón belüli és a vizsgálók közti egyezés a képminőség értékelésének tekintetében jó volt ( $\kappa = 0,72$ ;  $\kappa = 0,62$ ). Kiváló és nem kiváló képminőségre osztva a felvételeket kiváló vizsgálón belüli egyezést mutatott ( $\kappa = 0,83$ ), míg jó egyezést mutatott a vizsgálók között ( $\kappa = 0,69$ ). Diagnosztikus és nem diagnosztikus képminőségre osztva a felvételeket szintén kiváló vizsgálón belüli egyezést mutatott ( $\kappa = 0,82$ ) és jó vizsgálók közötti egyezést ( $\kappa = 0,73$ ).

## 4.2. CAV progresszió meghatározása

### 4.2.1. A CAV progresszió kvalitatív analízise

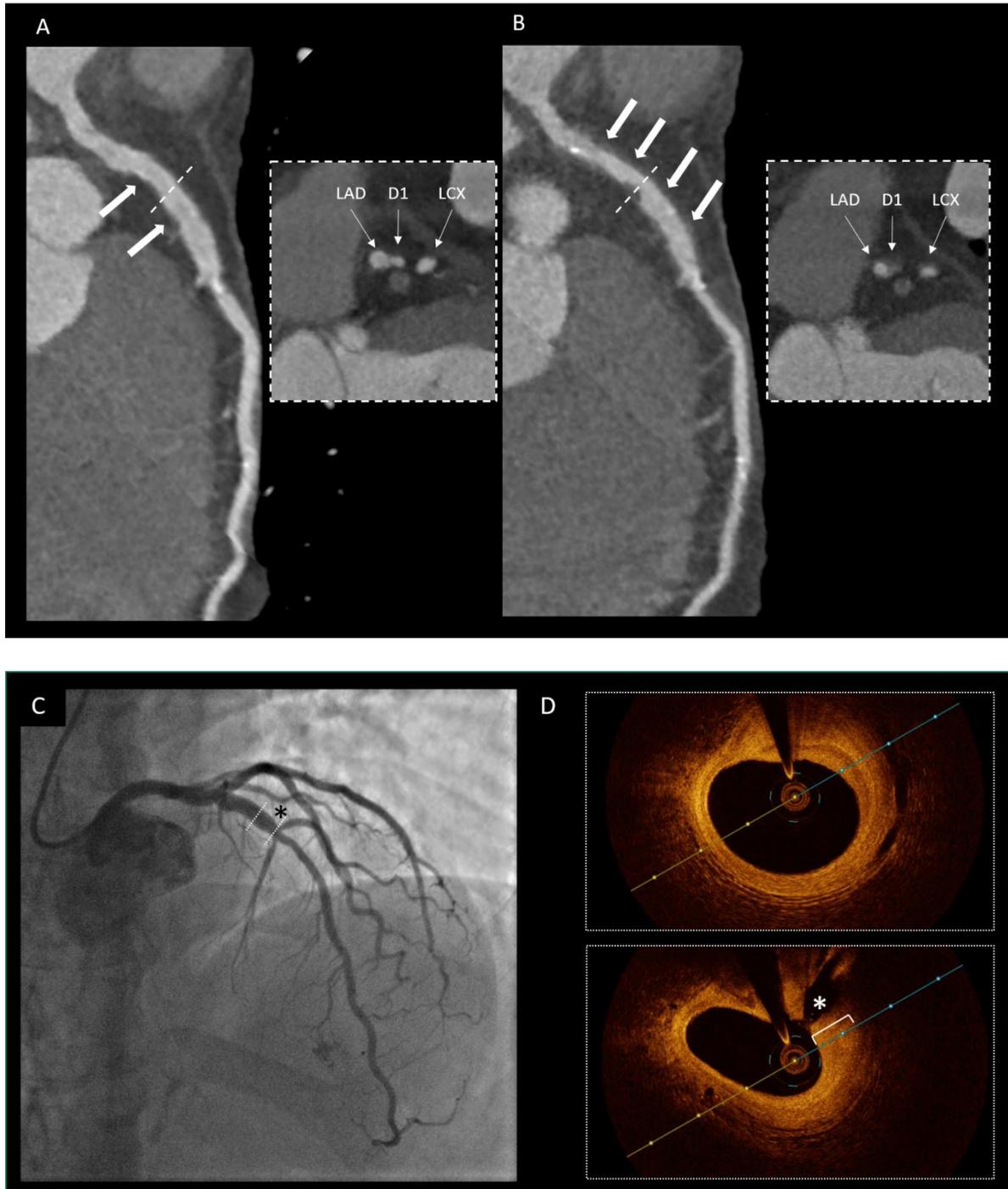
Vizsgálatunkban 35 szívtranszplantált beteg coronaria státuszát elemeztük hagyományos kvalitatív és modern kvantitatív módszerekkel elsőéves és követéses coronaria CTA vizsgálatok során. A betegek [12 nő, (34%)] medián életkora 58 év [IQR: 50-61], a vizsgálat közben rögzített medián szívfrekvencia 74/perc [IQR: 68-79] volt (3. táblázat).

### 3. táblázat A vizsgált betegek klinikai jellemzői

(BMI - testtömeg index, CTA - CT angiographia, GFR - glomerulus filtrációs ráta)

Klinikai adat	Betegszám (n=35)
Recipiens életkor (évek)	58 [IQR: 50;61]
Recipiens BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25 [IQR: 23;27]
Férfi recipiens, n (%)	23 (66)
Recipiens GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	59 [IQR: 50;81]
Recipiens cardiovascularis rizikófaktorai	
Hypertonia, n (%)	23 (66)
Diabetes mellitus, n (%)	18 (51)
Dyslipidaemia, n (%)	13 (37)
Korábbi dohányzás, n (%)	3 (9)
Cerebrovascularis betegség, n (%)	5 (14)
Perifériás artériás betegség, n (%)	1 (3)
Donor életkor (évek)	45 [IQR: 38;50]
Férfi donor, n (%)	25 (71)
CT Dose Length Product (mGy x cm)	342 [IQR: 218;362]
CT kontrasztanyag mennyiség (ml)	90 [IQR: 85;95]
Szívfrekvencia a coronaria CTA alatt (1/perc)	74 [IQR: 68;79]

Az elsőéves vizsgálatok során a vizsgált betegek 74%-ában (26/35) igazolódott coronaria betegség jelenléte, míg a követéses vizsgálatok során a betegek 80%-ában (28/35) került leírásra legalább egy coronaria lézió ( $p=0,48$ ). Szegment alapú analízis alapján az elsőéves vizsgálatok esetében a coronaria szegmentumok 19%-ában (82/427), míg a követéses vizsgálatok esetében a coronaria szegmentumok 27%-ában (116/427) igazolódott coronaria betegség jelenléte ( $p<0,001$ ). A nem calcificált, calcificált és részben calcificált léziókat tartalmazó coronaria szegmentumok megoszlása az első vizsgálatok során 61% (50/82), 22% (18/82) és 17% (14/82), míg a második CT vizsgálat alapján 64% (74/116), 20% (23/116) és 16% (19/116) volt ( $p<0,001$ ,  $p=1,00$  and  $p=0,26$ ). Az elsőéves vizsgálatok alapján a léziók 55%-ban (45/82) minimális lumenszűkületet, 39%-ban (32/82) enyhe fokú és 6%-ban (5/82) közepes fokú lumenszűkületet okoztak. Súlyos fokú coronaria szűkület nem igazolódott. A követéses vizsgálatok alapján a léziók 50%-a (58/116) minimális, 36%-a (42/116) enyhe, 10%-a (12/116) közepes fokban szűkítette a lument, míg 4%-ban (4/116) súlyos fokú stenosis igazolódott ( $p<0,001$ ,  $p=0,14$ ,  $p=0,08$ ,  $p=0,25$ ). Azon betegek, ahol jelentős fokú kalibercsökkenést okozó lézió került leírásra, invazív coronarographiára kerültek, mely minden esetben igazolta a súlyos fokú szűkület jelenlétét (15. ábra).



**15. ábra Követésez coronaria CTA alapján indikált invazív coronarographia**

A: LAD-ról készült kanyarodó multiplanáris rekonstrukció. A LAD proximalis szakaszán érfali egyenetlenség azonosítható, mely a keresztmetszeti képek alapján stenosiszt nem okoz. B: Azonos beteg követésez CT vizsgálata. A LAD proximalis szakaszán nem calcificált lézió azonosítható, mely a keresztmetszeti képek alapján a LAD-on enyhe fokú, a D1 ág eredésében súlyos fokú szűkületet okoz. C: A bal coronaria invazív vizsgálata. D: A bal coronaria invazív vizsgálata.

D: A LAD proximalis szakaszán és a D1 eredésében készült OCT felvétel. Az intima megvastagodása azonosítható, mely a D1 ág eredését súlyos fokban szűkíti.

(\*D1 - első diagonális ág; CTA - CT angiographia, LAD - bal elülső leszálló ág, OCT - optikai koherencia tomográfia)

#### 4.2.2. A CAV progresszió kvantitatív analízise

Az értékelt coronaria szegmentumok teljes hossza az elsőéves és a követéses CTA vizsgálatok során nem különbözött (248 [IQR: 213;295] mm vs. 250 [IQR: 213;296] mm,  $p=0,18$ ). A teljes lumen térfogat szintén nem változott az első és második vizsgálatok között (2237 [IQR: 1610;2783] vs. 2197 [IQR: 1677;2527]  $\text{mm}^3$ ,  $p=0,59$ ), míg a teljes érfal térfogat szignifikáns növekedést mutatott a követéses vizsgálatok során (464 [IQR: 338; 571] vs. 563 [IQR: 345; 718]  $\text{mm}^3$ ,  $p<0,001$ ). Ennek megfelelően a teljes lézió terheltség megnőtt 17%-ról [IQR: 14; 19] 20%-ra [IQR: 15; 24],  $p<0,001$ .

A magas, közepes és alacsony denzitású nem calcificált plakk komponensek mennyisége jelentősen nőtt (332 [IQR:217;425] vs. 385 [IQR: 238;489], 40 [IQR: 12;48] vs. 59 [IQR: 16;83] és 18 [IQR: 4;21] vs. 46 [IQR: 6;41]  $\text{mm}^3$ ,  $p<0,05$ ), míg a calcificált volumen nem változott (72 [IQR: 16;127] vs. 72 [IQR: 29;102]  $\text{mm}^3$ ,  $p=0,73$ ) (4. táblázat)

**4. táblázat A coronaria betegség progressziója az első éves vizsgálat és az utánkövetés között kvantitatív elemzés alapján**

*Az adatokat medián és [IQR] értékként adtuk meg.*

	Első vizsgálat	Utánkövetés	p
Lézió terheltség (%)	17 [IQR: 14; 19]	20 [IQR: 15; 24]	<0,001
Össz. lézió térfogat (mm <sup>3</sup> )	464 [IQR: 338; 571]	563 [IQR: 345; 718]	<0,001
Össz. lumen térfogat (mm <sup>3</sup> )	2227 [IQR: 1611; 2783]	2197 [IQR: 1677; 2528]	0,59
Alacsony denzitású lézió térfogat (mm <sup>3</sup> )	332 [IQR:217;425]	385 [IQR: 238;489]	0,01
Közepes denzitású lézió térfogat (mm <sup>3</sup> )	40 [IQR: 12;48]	59 [IQR: 16;83]	0,01
Magas denzitású lézió térfogat (mm <sup>3</sup> )	18 [IQR: 4;21]	46 [IQR: 6;41]	<0,001
Calcificált lézió térfogat (mm <sup>3</sup> )	72 [IQR: 16;127]	72 [IQR: 29;102]	0,73

4.2.3. A lézió progresszió kvalitatív és kvantitatív értékelése közötti különbség

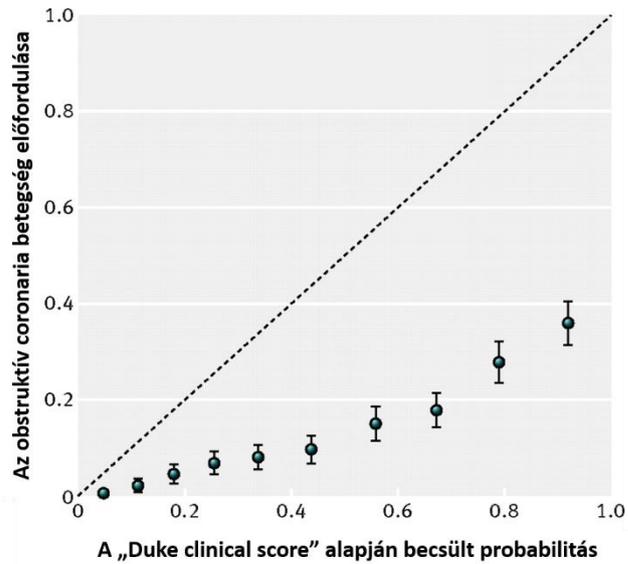
A hagyományos elemzés alapján a vasculopathia progressziója 35-ből 11 beteg esetében (31%) igazolódott, míg a félautomata lézió kvantifikáció közel kétszer annyi, 22 betegben verifikált progressziót (63%, p=0,01). Az egyes léziók térfogatának tekintetében igen jó vizsgálok közötti egyezés igazolódott, a calcificált, a magas-, a közepes- és az alacsony denzitású nem calcificált plakkok tekintetében (ICC: 0,93 [95%CI 0,65; 0,98], 0,92 [95%CI 0,66; 0,98], 0,92 [95%CI 0,66; 0,98] 0,88 [95%CI 0,53; 0,97]). Mindez kiváló reprodukálhatóságot eredményezett a teljes lézió térfogat és a teljes lézió terheltség tekintetében (ICC: 0,87 [95%CI 0,48; 0,97] és 0,85 [95%CI 0,43; 0,96]).

#### 4.3. A preteszt probabilitás meghatározása

Összesen 5677 beteg (3283 férfi, 2394 nő, átlag életkor 58 és 60 év) került beválasztásra az analízisbe 18 amerikai és európai kórházban. Közel az összes betegnél (5190, 91%) történt coronaria CTA, amely 1634 esetben (31%) írt le obstruktív coronaria betegséget. Ezen 1634 betegből 1083 (66%) került ICA-ra mely 886 esetben (82%) erősítette meg a CT eredményét. Azon 3556 beteg közül, akik esetében a CT során nem igazolódott obstruktív coronaria betegség 526 (15%) került ICA-ra, mely 498 esetben (95%) igazolta a CT eredményét. Mindösszesen 2062 beteg (36%) került közvetlenül ICA-ra, melyek 57 %-ban igazolódott obstruktív coronaria betegség.

Azon 3556 beteg körében, akiknél a coronaria CTA nem igazolta obstruktív coronaria betegség jelenlétét, 3030 (85%) esetben nem történt ICA. Ezen hiányzó vizsgálati adatokat többszörös imputációs számítások segítségével pótoltuk, mely alapján a vizsgálatok többségében (97-98.4%) negatív eredmény adódott. Hasonló módon számítottuk ki azon betegek vizsgálati eredményét, akik körében a coronaria CTA pozitív eredményt adott (1634 beteg), azonban mégsem történt ICA (55 beteg, 34%). Ezen esetekben a többszörös imputációk alapján az esetek többségében (65-77%) pozitív eredmény adódott.

A „Duke clinical score” a vizsgált populációban túlbecsülte a súlyos fokú coronaria betegség probabilitását. (16. ábra)



**16. ábra A “Duke clinical score” kalibrációs ábrája**

A random effekt logisztikus regressziós analízis eredményét és a net reklasszifikáció javulást az 5. táblázat foglalja össze. A klinikai modellben a testtömeg indexet leszámítva minden prediktor szignifikánsan összefüggött az obstruktív coronaria betegséggel. Az alap modellhez képest a klinikai modell javította a predikciót (a görbe alatti terület növekedett 0.77-ről 0.79-re). Míg a kóros terheléses EKG limitált predikciós értékkel bírt, addig a coronaria Ca-score igen erős prediktornak bizonyult (a görbe alatti terület növekedett 0.79-ről 0.88-ra). A Ca-score bevonásával a legtöbb faktor predikciós ereje csökkent, a hyperlipidaemia és a dohányzás nem bizonyult szignifikánsak.

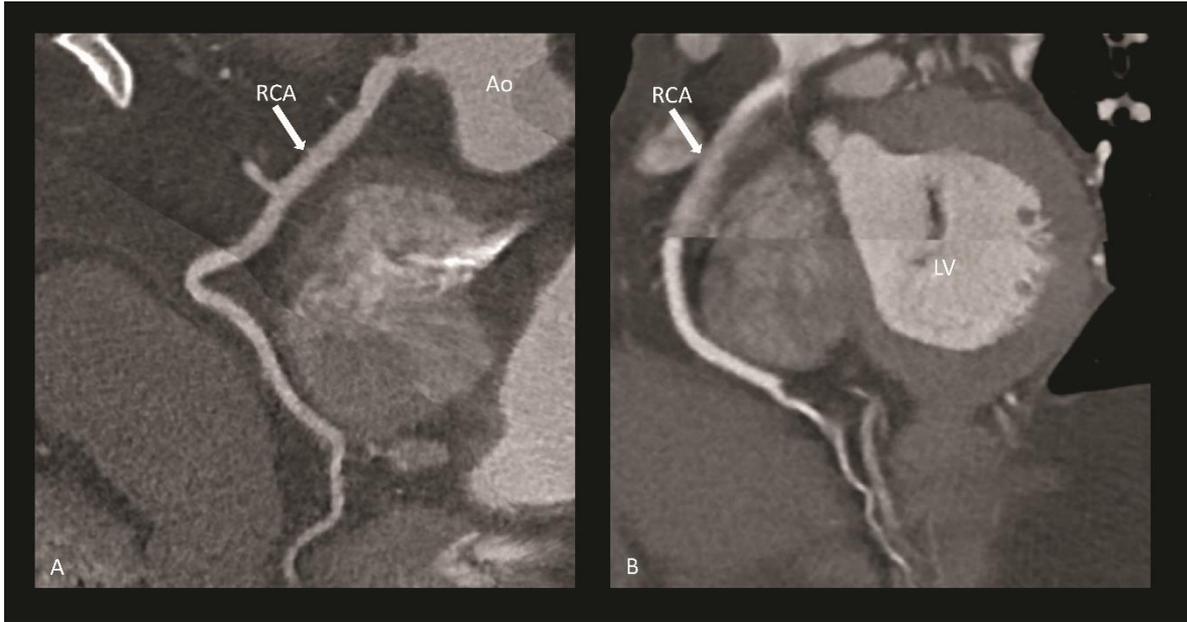
	Prediktív modell		
	Alap modell	Klinikai modell	Bővített modell
Életkor (10 év)	1.89 (1.74 - 2.04)	1.85 (1.70 - 2.02)	1.11 (0.99 - 1.25)
Férfi nem	3.89 (3.24 - 4.66)	3.79 (3.13 - 4.58)	2.19 (1.75 - 2.75)
Mellkasi fájdalom jellege			
Atípusos	1.93 (1.48 - 2.2)	1.88 (1.44 - 2.46)	2.05 (1.50 - 2.80)
Típusos (diabetes nincs)	7.21 (5.64 - 9.22)	7.36 (5.64 - 9.61)	7.57 (5.56 - 10.3)
†			
Típusos (diabetes van)	–	4.91 (3.16 - 7.63)	3.46 (2.12 - 5.63)
Diabetes mellitus	–	2.29 (1.72 - 3.04)	1.93 (1.41 - 2.65)
Hypertonia	–	1.40 (1.18 - 1.67)	1.26 (1.04 - 1.54)
Hyperlipidaemia	–	1.53 (1.25 - 1.86)	1.20 (0.95 - 1.53)
Dohányzás	–	1.59 (1.30 - 1.93)	1.23 (0.97 - 1.55)
Ca-score			
Log. Transzformált (SD)	–	–	4.69 (3.76 - 5.84)
0-<10 †	–	–	2.23 (1.34 - 3.74)
≥10-<100 †	–	–	5.04 (3.38 - 7.52)
≥100-<400 †	–	–	15.3 (9.96 - 23.5)
≥400 †	–	–	35.9 (22.6 - 56.9)
Kereszt validáció ???			
AUC	0.77	0.79	0.88

## 5. MEGBESZÉLÉS

### 5.1. A coronaria CTA képminőségének meghatározása szívtranszplantáltakban

Retrospektív, eset-kontroll vizsgálatunkban igazoltuk, hogy a szívtranszplantált betegek körében a prospektív EKG-triggerelt coronaria CTA vizsgálatok során szignifikánsabb jobb képminőség érhető el, mint egy azonos vizsgálati szívfrekvenciával jellemezhető nem transzplantált kontroll csoportban (17. ábra). A relatív magas nyugalmi szívfrekvencia ellenére a szívtranszplantált betegek esetében a nem diagnosztikus coronaria szegmentumok aránya igen alacsonynak (5,8%) bizonyult, mely alapján a coronaria CTA egy robosztus, alacsony sugárdózissal jellemezhető képalkotó módszer lehet ebben a speciális betegcsoportban is.

Az alcsoport analízis során, melyben a szisztolés és a diasztolés triggerelésű vizsgálatok képminőségét hasonlítottuk össze, hasonló következtésre jutottunk. A szívtranszplantált betegek összesített képminősége a szisztolés és a diasztolés triggerelésű vizsgálati protokoll alkalmazása esetén egyaránt jobbnak bizonyult összevetve a kontroll csoport képminőségével. Diasztolés triggerelés alkalmazása esetén kizárólag a Segment Motion Score index nem mutatott szignifikáns különbséget a két csoport között, melyet leginkább az magyarázhat, hogy a diasztolés triggerelésű vizsgálatok esetén a szívfrekvencia mindkét csoportban alacsonyabb volt.



**17. ábra A jobb coronaria képminősége 75/perces szívfrekvencia mellett szívtranszplantált és kontroll betegben**

A: Szívtranszplantált beteg 75/perces szívfrekvencia mellett készül CT felvétele (kanyarodó multiplanáris rekonstrukció az RCA-ról). Mozgási műtermék nem azonosítható. B: Kontroll beteg azonos szívfrekvencia mellett készült CT felvétele (kanyarodó multiplanáris rekonstrukció az RCA-ról). Az ér proximális és középső szegmentuma jelentős fokú mozgási műtermék jelenléte miatt nem megítélhető. (RCA - jobb coronaria)

A CAV a szívtranszplantációt követő első év elteltével a három legfontosabb halálok közé sorolható. Az érvényes szakmai iránymutatások alapján a betegség diagnosztizálásnak arany standard módszere az invazív coronarographia, azonban számos vizsgálat igazolta, hogy a betegség diffúz, koncentrikus jellege miatt a módszer önmagában korlátozottan alkalmas a diagnózis felállítására. (13)

A coronaria CTA diagnosztikus teljesítményét CAV esetén számos szerző vizsgálta. (82-86, 72, 87) Ziegler és mtsai. 26 szívtranszplantált beteg körében végeztek coronaria CTA vizsgálatot 64-szeletes CT berendezéssel egy nappal az éves reguláris invazív coronaria angiographiát követően. A coronaria CTA során regisztrált átlagos szívfrekvencia  $86 \pm 13$ /perc volt. Eredményeik alapján az invazív vizsgálat során értékelhető coronaria

szegmentumok 81,4%-a volt a CT vizsgálat során diagnosztikus képminőséggel leképezhető. Megállapították továbbá, hogy mind a szegment alapú, mind a beteg alapú analízis alapján a coronaria CTA kiemelkedően magas negatív prediktív értékkel (99,7% és 100%) bír a súlyos fokú coronaria szűkület kimutatása során. Következtetéseik alapján a coronaria CTA egy igen megbízható diagnosztikus módszer a CAV okozta súlyos fokú coronaria szűkület kizárására. (87)

Hasonló eredményekről számoltak be Mittal és mtsai. is. Vizsgálatukban összesen 136 szívtranszplantált beteg invazív coronarographiájának eredményét vetették össze 64-szeletes CT berendezéssel készült coronaria CTA felvételekkel. Az ICA és a CTA között maximum 1 hónap telt el, a CTA alatt rögzített átlagos szívfrekvencia  $82,7 \pm 4$ /perc volt. Következtetéseik alapján az invazív vizsgálat során értékelhető coronaria szegmentumok 98%-a került diagnosztikus képminőséggel leképezésre a CTA során. A legalább 50%-ot meghaladó szűkületet okozó CAV diagnosztikája tekintetében invazív coronaria angiographiával összevetve magas szenzitivitást, specificitást és kitűnő negatív prediktív értéket találtak (96%, 93%, és 99%). (85)

Wever-Pinzon és mtsai. által közölt átfogó meta-analízis eredményei igen robusztus adatokkal támasztották alá a korábban közölt eredményeket. Elemzésükbe olyan vizsgálatok kerültek beválasztásra, amelyekben szívtranszplantált betegekben vizsgálták a CT diagnosztikus teljesítményét ICA-val, vagy IVUS-szal összevetve. Mindösszesen 13 vizsgálat teljesítette a bevonási kritériumokat, így 615 beteg 9481 coronaria szegmentumának elemzése történt. Eredményeik alapján az 50%-ot meghaladó szűkületet okozó CAV diagnosztikája tekintetében a coronaria CTA magas szenzitivitással, specificitással és negatív prediktív értékkel jellemezhető (94%, 92%, 99%). (34)

Igen fontos körülmény azonban, hogy a fent bemutatott vizsgálatok minden esetben retrospektív EKG-kapuzási protokollt alkalmaztak a szívtranszplantált betegek magasabb nyugalmi szívfrekvenciája miatt, melynek következtében az alkalmazott sugárdózis igen magas volt (10,2-17,5 mSv).(84, 85, 72) Az évenként ismétlődő vizsgálatok sugárdózisának csökkentése azonban kiemelkedően fontos a transzplantált betegek körében, hiszen az immunszuppresszáns terápia miatt körükben a malignus betegségek kialakulásának a veszélye fokozottan emelkedett.

Vizsgálatunk során igazoltuk, hogy a szívtranszplantált betegek körében a prospektív EKG-triggerelt coronaria CTA alkalmazható modalitás és igen alacsony sugárdózis eredményez (a vizsgált betegpopulációban az átlagos effektív sugárdózis 3,7 mSv volt). Mindemellett eredményeink alapján a szívtranszplantált betegek körében szignifikánsan jobb képminőség érhető el, mint az azonos nyugalmi szívfrekvenciájú nem transzplantált kontroll csoportban. A kiváló képminőséggel jellemezhető szegmentumok száma szignifikánsan magasabb volt, mint a kontroll csoportban, illetve ezzel összhangban a nem diagnosztikus szegmentumok száma szignifikánsan alacsonyabb volt a szívtranszplantált csoportban.

Megfigyeléseinket az autonóm beidegzés hiánya magyarázhatja. A szervek sebészi denervációja chronotrop inkompetenciát eredményez, mely következtében a szívtranszplantált betegek nyugalmi szívfrekvenciája magasabb, ám közel teljesen mentes a szívfrekvencia-variabilitástól. (88-90) Irodalmi adatok alapján a stabil, reguláris szívfrekvencia kedvező körülményeket teremt a non-invazív coronaria képalkotásnak. Leska és mtsai. 64 szeletes CT berendezésen vizsgálták a szívfrekvencia variabilitás hatását a retrospektív EKG-kapuzott coronaria CTA képminőségére. Megállapításuk alapján a vizsgálat alatt észlelt szívfrekvencia változás egyértelműen összefügg a képminőséggel, a variabilitás hiánya szignifikánsabb jobb képminőséget eredményez. (91) Stolzmann és mtsai. továbbá Brodoefel és mtsai. a szívfrekvencia variabilitás és a prospektív EKG-triggerelt coronaria CTA képminősége közötti összefüggést elemezték. Eredményeik alapján a szívfrekvencia variabilitás jelenléte a vizsgálat során rosszabb képminőséghez, lépcsős műtermék kialakulásához vezethet. (92, 93) Mindezek alapján az autonóm beidegzés hiánya, a következményes stabil, reguláris nyugalmi szívfrekvencia optimális a prospektív EKG-triggerelésű coronaria CTA készítése során.

A modern CT-berendezések kitűnő diagnosztikus teljesítménye és alacsony sugárdózisa ellenére a coronaria CTA rutin használata a szívtranszplantált betegek coronaria státuszának követése során ez idáig nem terjedt el. Az International Society for Heart and Lung Transplantation (12) szakmai iránymutatása és az European Association of Cardiovascular Imaging / Cardiovascular Imaging Department of the Brazilian Society of Cardiology ajánlása (16) alapján ennek háttérében elsősorban a transzplantált betegcsoport magasabb nyugalmi szívfrekvenciája (az optimális képminőség eléréséhez szükséges 65/percnél magasabb), és az ebből adódó többlet sugárdózis miatti aggodalom

áll. A modern vizsgálati technológiák azonban egyre csökkenő sugárdózis alkalmazását teszik lehetővé, és használatukkal egy-egy coronaria CTA sugárterhelése nem haladja meg a diagnosztikus invazív coronarographia sugárterhelését, mely az irodalmi adatok alapján 4-6 mSv. (94-96) Mindezek alapján úgy gondoljuk, hogy gyakorlott diagnosztikai centrumokban prospektív EKG-triggerelés használatával a coronaria CTA egy ígéretes alternatívája lehet az invazív coronarographiának a szívtranszplantált betegek coronaria státuszának követése során, csökkentve ezen igen vulnerábilis betegcsoport invazív vizsgálatokból adódó többlet terhelését. Továbbá, eredményeink alapján ezen betegpopulációban magasabb küszöb határozható meg a coronaria CTA vizsgálat végzéshez optimális szívfrekvenciaként, tekintettel az autonóm beidegzés hiányában kialakult stabil nyugalmi szívfrekvenciára.

#### 5.1.1. A vizsgálat limitációi

A pozitív eredmények ellenére vizsgálatunknak vannak limitációi.

Tekintettel arra, hogy a coronaria CTA pontossága a koszorúerek distalis szegmentumai, illetve a másod-, és harmadlagos ágak esetén limitált, kutatásunk során a 1,5 mm érátmérő alatti coronaria szegmentumok képminőségét nem vizsgáltuk, bár irodalmi adatok alapján a CAV gyakorta érinti ezen coronaria területeket is. Mindazonáltal a kis átmérőjű szegmentumok elemzése más módszerek alkalmazása esetén is limitált.

Fontos továbbá megjegyezni, hogy bár az elemzést végző orvosok véletlenszerű sorrendben értékelték a vizsgálatok képminőségét - tekintve a felvételeken a szívtranszplantáció után azonosítható jellegzetes posztoperatív eltérésekre (sternalis varratok, sebészi foltok) - nem lehettek tökéletesen elfogulatlanok, mely befolyásolhatta a képminőség értékelését. Fontos továbbá kiemelni, hogy vizsgálatunk egy centrumos vizsgálat, melyben egyetlen forgalmazó 256-szeletes CT berendezésének képminőségét vizsgálatuk, így eredményeink nem lehetnek teljesen egyetemesíthetők.

## 5.2. A CAV progressziójának meghatározása

Vizsgálatunkban a coronaria fal kvantitatív elemzését végeztük szívtranszplantált betegek követéses coronaria CTA felvételein, majd eredményeinket a hagyományos kvalitatív coronaria elemzés eredményeivel vetettük össze. Az utánkövetés során a vizsgált betegek többségében mérsékelt érfal térfogat növekedést észleltünk, mely a CAV progressziójának jele lehet. A progresszió elsősorban a nem calcificált lézióknak tulajdonítható, míg a calcificált plakktérfogat változatlan marad. Vizsgálatunkkal igazoltuk, hogy összevetve a hagyományos elemzési módszerrel, a félautomata kvantitatív coronaria CTA elemzés segítségével több betegben mutatható ki a CAV progressziója.

A CAV napjainkban is a szívtranszplantált betegek hosszútávú életkilátásait rontó egyik legfontosabb betegség, melynek hátterében elsősorban a donorszerv immunmediált endothel károsodása áll, azonban a folyamatot számos nem immunológiai tényező is triggerelheti.

A betegség jellegzetessége az intramyocardialis és epicardialis coronariákban kialakuló diffúz intima megvastagodás, mely az érkaliber diffúz szűkületét, következményes myocardialis ischaemia és graftelégelenség kialakulását eredményezi. Az esetek többségében a CAV okozta érszűkület előrehaladott stádiumig tünetmentes marad, hiszen a transzplantált szervek denervációja miatt a betegek nem élik meg az ischaemia asszociált tüneteket. A nemzetközi szakmai iránymutatások emiatt a coronaria státusz reguláris, évenkénti ellenőrzését javasolják ICA segítségével. (16, 12)

Tekintettel a CAV diffúz jellegére, az invazív vizsgálat során a CAV által érintett szegmentumok egészséges coronaria lumen képét kelthetik, így a betegség jelenléte könnyen alulbecsülhető. (14, 12) Az ICA IVUS-szal történő kiegészítése 19%-kal több CAV által érintett coronaria szegmentum diagnózisát teszi lehetővé, mint az ICA önmagában alkalmazva, így jelenleg az intravascularis képalkotók számítanak a legszenzitívebb módszernek a CAV progressziójának monitorozása során. (97). Mindazonáltal az ICA és az IVUS invazív technikák, melyek szövődményrátája nem elhanyagolható (1-2%), továbbá rendszeres ismétlésük igen nagy megterhelést ró a betegekre.

A coronaria CTA az ICA és az invazív képalkotó modalitások előnyeit kombinálva lehetővé teszi az érlumen és a coronaria fal non-invazív értékelését. Számos irodalmi adat támasztja alá, hogy a szívtranszplantált betegek emelkedett nyugalmi szívfrekvenciája ellenére a coronaria CTA igen jó diagnosztikus pontossággal bír ebben a speciális betegpopulációban is. (34) Jelenleg azonban nem áll rendelkezésre olyan standard elemzési módszer, mely a CAV jelenlétét kvantifikálja CTA felvételeken. A publikált vizsgálatokban a legtöbb kutatócsoport az SCCT iránymutatását alkalmazta, mely eredetileg az atherosclerotikus plakkok összetétele és a lumenszűkület mértéke alapján történő osztályozásra lett kidolgozva.

Invazív vizsgálatok során a CAV osztályozására használt legelterjedtebb módszer Gao és mtsai. által leírt hármas beosztás, mely a lumenszűkület lokalizációját, kiterjedését és diffúz jellegét vizsgálja. (11) Ugyanakkor a coronaria léziók vizuális elemzése igen szubjektív, nagyban függ a vizsgáló jártasságától, így egy robotosztus kvantitatív elemző módszer bevezetése szükséges lenne a CAV követése során (98). Napjainkban a plakkelemzés során alkalmazott dedikált félautomata szoftverek magasabb diagnosztikus pontossággal jellemezhetők, mint a vizuális értékelés önmagában (95% vs. 87%;  $p=0,08$ ), továbbá pozitív prediktív értékük is magasabb (100% vs. 78%;  $p<0,05$ ). (99) Az vizsgálók közötti (ICC: 0,90-0,98), és az vizsgálatok közötti reprodukálhatóság ( $r$ : 0,88-0,96) kiváló a plakktérfogat elemzése során. (100, 101). Ezen eredményekkel összhangban vizsgálatunk során kiváló vizsgálók közötti reprodukálhatóságot találtunk a CAV kvantitatív elemzése során. (ICC: 0,85-0,93).

Vizsgálatunk során már a transzplantációt követő két éves utánkövetési vizsgálatok során kvantitatív és kvalitatív elemzéssel egyaránt kimutatható volt a CAV progressziója. Ezen progresszió elsősorban a nem calcificált lézióknak tulajdonítható, melyek rendszerint enyhe kalibercsökkenést okoznak. A léziók karakterisztikájának elemzése alapján ezen nem calcificált plakkok fő komponense magas denzitású (131-350 HU), mely fibrotikus szövetek jelenlétére utal, míg kisebb arányban találtunk közepes denzitású (75-130 HU) fibrotikus-zsíros és alacsony denzitású (<75 HU) lipiddús komponenseket. Ezen eltérések a CAV-ra lehetnek jellegzetesek, ahol a coronaria léziók jellemzően inkább diffúz megjelenésűek, és a fokális súlyos fokú lumenszűkület a betegek kisebb arányában alakul ki.

A szívtranszplantált betegek rendszeres coronaria CTA-val történő utánkövetése kapcsán igen limitált adatok állnak rendelkezésre. Az egyedüli vizsgálatot, mely ebben a témában született, Rohnean és mtsai. publikálták. A betegeket a coronaria státusz kvalitatív elemzése alapján három kategóriába sorolták: normál coronaria rendszer, bármely fokú fali megvastagodás jelenléte és súlyos fokú stenosis jelenléte. Eredményeik alapján öt éves utánkövetési periódus alatt a CAV lassú progressziója igazolódott. (102) A 62 elemzett szívtranszplantált körében a jelentős fokú lumenszűküllet kialakulásával jellemzően három év elteltével lehet számolni, ezért ajánlásuk alapján - amennyiben az első CT vizsgálat negatív eredményű - kétévenkénti utánkövetés elegendő lehet.

Vizsgálatunkban kvantitatív elemzés segítségével kétszer annyi betegben igazoltunk szignifikáns lézió progressziót, mint a hagyományos klinikai értékelés során. Kvalitatív elemzés során a CAV jelenlétére utaló korai eltéréseket még egy igen tapasztalt elemző is könnyen elnézheti, különösen ha csak a fokális léziók jelenlétére koncentrálnak. Ugyanakkor a CAV korai stádiumban történő diagnózisa kiemelkedő jelentőséggel bírhat a betegség progressziója szempontjából. Az időben módosított immunszuppresszív terápia segítségével elkerülhetők lehetnek a késői szövödmények, mint a graftelégtelenség, a malignus arrhythmia és a hirtelen szívhalál. A kvantitatív coronaria CTA analízissel detektált CAV progresszió prognosztikai szerepének jelentőségét még vizsgálni kell.

Kutatásunk során elsősorban a nem calcificált plakk komponensek tekintetében észleltünk progressziót, mely összhangban áll a korábban végzett IVUS és virtuális hisztológiai vizsgálatok eredményeivel. Torres és mtsai. által közölt adatok alapján a CAV jelenléte a vizsgált betegek 55%-ában igazolható IVUS segítségével, és csupán 32%-ban, amennyiben csak ICA alapján állítják fel a diagnózist ( $p=0,009$ ). Bár csak a LAD proximális szakaszát vizsgálták virtuális szövettannal, megállapították, hogy a CAV kialakulásáért elsődlegesen a fibrotikus szöveti komponensek felszaporodása tehető felelőssé. (103)

### 5.2.1. A vizsgálat limitációi

Vizsgálatunknak vannak limitációi, melyekről fontos szót ejteni.

Eredményeink nem tekinthetők teljesen általános érvényűnek, hiszen nem minden szívtranszplantált beteg kerülhetett be analízisünkbe. Azon betegek, akik a coronaria CTA valamely kontraindikációjával bírtak, nem kerültek beválasztásra vizsgálatunkba. A leggyakoribb kontraindikáció a veseelégtelenség fennállása volt, fontos azonban megjegyezni, hogy a károsodott vesefunkció az invazív coronarographiának is kontraindikációját képezi, így ezen betegcsoportban a CAV diagnosztizálása során csupán indirekt módszerekre támaszkodhatunk. A coronaria CTA tekintetében relatív kontraindikáció továbbá valamely arrhythmia fennállása is, így azon betegeket, akiknél valamely tartós arrhythmia állt fenn, szintén kizártuk a vizsgálatból.

További limitáció, hogy eredményeinket nem validáltuk referencia standard mérésekkel. Ennek szükségessége ellen szól, hogy a coronaria CTA diagnosztikus pontossága az atherosclerotikus léziók diagnosztizálása és a lumenszűkület kimutatása tekintetében az irodalomban jól alátámasztott, illetve a kutatásunk során alkalmazott kvantitatív elemző szoftver validációja IVUS segítségével történt. Fontos szempont továbbá, hogy véleményünk szerint ezen igen sérülékeny és a malignus betegségek szempontjából magas rizikójú betegpopulációt további ionizáló sugárzással járó vizsgálatnak alávetni nem lenne etikus.

Fontos továbbá megjegyezni, hogy elemzésünk során a 2 mm érátmérő alatti coronaria szegmentumokat nem vizsgáltuk, tekintettel arra, hogy a coronaria CTA diagnosztikus pontossága a kis érkaliber esetén limitált. Bár a CAV érintheti ezen coronaria szegmentumokat is, a kis átmérőjű szegmentumok elemzése más módszerek alkalmazása esetén is limitált.

### 5.3. A preteszt probabilitás meghatározása

Az 1979-ben publikált „Diamond and Forrester” modell a coronaria betegség probabilitását az életkor, a nem és a mellkasi fájdalom jellege alapján kalkulálja. (104) Irodalmi adatok alapján azonban „Diamond and Forrester” modell túlbecsüli a coronaria betegség előfordulási valószínűségét, különösen nők körében, továbbá nem veszi figyelembe a betegséggel összefüggésbe hozható rizikófaktorok jelenlétét. (105) 1993-ban Pryor és mtsai. ICA eredmények alapján kidolgozták a „Duke clinical score”-t, mely predikciós modell a legalább 75%-os coronaria szűkület jelenlétét jósolja meg az életkor, a nem, a tünetek, az anamnézisben szereplő myocardialis infarctus, a dohányzás, a hyperlipidaemia, a diabetes mellitus és nyugalmi EKG eltérések alapján. (106) Vizsgálatunk során igazoltuk, hogy a Duke clinical score - hasonlóan a Diamond and Forrester modellhez - szintén túlbecsüli az ostruktív coronaria betegség jelenlétét.

Kutatásunk során gyűjtött adatok és modern statisztikai módszerek segítségével egy új predikciós modellt dolgoztunk ki, mely igen jól teljesít a coronaria betegség probabilitásának becslése során. A Duke pontrendszerrel ellentétben eredményeink különböző országok, különböző klinikáinak adatbázisára épülnek, továbbá predikciós modellünkbe az anamnézisben szereplő hypertoniát is beépítettük. A probabilitás számításához azonban nincsen szükség az EKG eltérések figyelembevételére, mely körülmény a primer ellátás során jelenthet segítségek a klinikusoknak.

A kidolgozott bővített predikciós modell nem csupán a kivizsgálás során alkalmazandó diagnosztikus módszer kiválasztása során jelenthet segítséget, de használatával lehetőség nyílik a Ca-score nyújtotta járulékos információ előzetes elemzésére is. Eredményeink szerint a coronaria Ca-score szignifikánsan javítja a coronaria betegség predikcióját, mely alapján elvégzése akár a panaszos betegek körében is indokolt lehet. Bár jelenleg a coronaria Ca-score végzését sem az amerikai, sem az európai szakmai iránymutatások nem javasolják a mellkasi fájdalom kivizsgálása során, számos klinikai centrumban alkalmazzák a kivizsgálási stratégia meghatározásához. (107, 69, 108)

Munkacsoportunk által kidolgozott predikciós modell alkalmas lehet annak megítélésre, hogy a Ca-score elvégzése indokolt-e (eredménye befolyásolja-e a coronaria betegség probabilitását), továbbá segítségével meghatározható a megfelelő kivizsgálási protokoll.

Eredményeink alapján továbbá megállapítható, hogy a terheléses EKG diagnosztikus értéke limitált. Ezen következtetésünk összhangban áll a coronaria betegség diagnózisa során korábban publikált alacsony szenzitivitás és specificitás értékekkel, és az Egyesült Királyság szakmai ajánlásával, mely nem javasolja a terheléses EKG használatát a coronaria betegség kizárására. (109)

Mindezen eredmények alapján megállapíthatjuk, hogy a coronaria Ca-score implementálása a predikciós modellekbe jelentősen javítja azok teljesítményét, bár a klinikai rutinban történő alkalmazása további validációt igényel.

#### 5.3.1. A vizsgálat limitációi

Vizsgálatunkban az életkor, a nem, a mellkasi fájdalom jellege, a cardiovascularis rizikófaktorok és a coronaria Ca-score értékek felhasználásával becsültük az obstruktív coronaria betegség jelenlétét. Elemzésünkhöz azonban nem álltak rendelkezésre funkcionális vizsgálati eredmények (echocardiographia, MRI, SPECT), melyek felhasználása a predikciós modell további pontosítását eredményezhetnék. Fontos körülmény továbbá, hogy munkánk a legalább 50%-ot elérő coronaria szűkület predikcióját célozta. A klinikai gyakorlatban azonban hasznos volna a súlyos fokú coronaria szűkület (pl.: a legalább 70%-ot elérő stenosis a LAD-on, vagy három ág betegség, vagy LM szűkület) jelenlétének predikciója, mely segítségével az invazív coronarographiara referálandó betegek pontosabb azonosítása lenne lehetséges. Mindazonáltal vizsgálatunk fő célja egy olyan predikciós modell létrehozás volt, mely segítheti a klinikusokat azon betegek azonosításában, akik esetében a további kivizsgálás indokolt.

## 6. KÖVETKEZTETÉSEK

Vizsgálatunk eredményei alapján megállapítható, hogy a prospektív EKG-triggerelésű coronaria CTA a szívtranszplantált betegekben kiváló képminőséget eredményező non-invazív képalkotó modalitás. A szívtranszplantált betegek emelkedett nyugalmi szívfrekvenciája ellenére ezen betegcsoportban szignifikánsan kevesebb mozgási műtermék kialakulásával lehet számolni, mint egy azonos nyugalmi szívfrekvenciával bíró kontroll csoport esetében. Megfigyelésünkre elsősorban a transzplantált szervek denervált jellegéből adódó stabil, arrhythmiaától mentes szívfrekvencia jelenthet magyarázatot. Megállapítható továbbá, hogy a prospektív triggerelési mód alkalmazásával a coronaria CTA sugárterhelése jelentősen alacsonyabb, mint az a korábban publikált irodalmi eredmények alapján ismeretes volt. Eredményeink alapján a prospektív EKG-triggerelésű non-invazív coronaria CTA sugárterhelése nem haladja meg a diagnosztikus invazív coronarographia sugárterhelését.

A kimagasló diagnosztikus teljesítménnyel jellemezhető coronaria CTA napjainkig nem terjedt el a szívtranszplantált betegek coronaria státuszának követésében. Ennek legfőbb oka, hogy ezen speciális betegcsoport emelkedett nyugalmi szívfrekvenciája miatt a coronaria CTA során az arany standardként használt invazív coronarographiánál szignifikánsan magasabb sugárdózisú vizsgálati protokoll (retrospektív EKG-kapuzás) alkalmazása terjedt el. A magasabb sugárterhelés azonban ezen igen törékeny és malignus betegségek szempontjából magas rizikójú betegcsoportban nem elfogadható. Vizsgálatunk eredményei alapján a coronaria CTA egy igen robosztus, magas diagnosztikus pontossággal, alacsony sugárterheléssel jellemezhető modalitás, mely alapján az invazív módszer megfelelő alternatíváját képezheti a transzplantált betegek coronaria státuszának reguláris követése során.

Vizsgálatunk további eredményei alapján kijelenthetjük, hogy az érfal non-invazív kvantitatív elemzése szintén kivitelezhető a szívtranszplantált betegek coronaria státuszának utánkövetése során.

Dedikált kvantitatív elemző szoftver alkalmazásával megállapítottuk, hogy egy éves utánkövetési periódus elteltével a kontroll CTA felvételeken a nem calcificált plakk komponensek aránya növekedést mutat, míg a calcificált elemek aránya változatlan marad.

A nem calcificált elemek térfogatának növekedése elsősorban a fibrotikus plakk komponensek térfogatának növekedésének tulajdonítható, mely eltérés CAV jelenlétére lehet jellegzetes. Fontos megállapításunk továbbá, hogy a kvantitatív analízis használatával szignifikánsan több betegben igazolható progresszió a CAV-ra jellegzetes coronaria léziók térfogatának tekintetében, mint a hagyományos kvalitatív módszer alkalmazásával.

A CAV jelenlétének és kiterjedésének követésében napjainkban alkalmazott legérzékenyebb képalkotó módszer az IVUS, illetve az OCT, azonban használatuk jelentősen megnöveli az ICA procedurális idejét, továbbá a teljes coronaria rendszer megítélését nem teszik lehetővé. Eredményeink szerint a coronaria CTA segítségével lehetőségünk nyílik a lézió térfogat változásának pontos megítélésére a teljes coronaria rendszer mentén, ezáltal a CAV megjelenésének és progressziójának igen érzékeny kimutatására. Mindezek alapján a coronaria CTA egy igen megbízható, érzékeny módszer a szívtranszplantált betegek coronaria státuszának követése során, mely alternatívát jelenthet az intravascularis képalkotó módszerekkel szemben.

Fentiekén túl a coronaria CT egyre bővülő alkalmazhatóságát támasztja alá további kutatásunk, mely során igazoltunk, hogy a Ca-score érték felhasználása a coronaria betegség probabilitásának becslése során fontos járulékos értékkel bír a mellkasi panasszal bíró betegpopulációban. A hagyományos cardiovascularis rizikófaktorokon, az életkoron, a nemen és a mellkasi fájdalom jellegén túl a Ca-score érték figyelembe vételével a legalább 50%-ot elérő coronaria betegség jelenlétének becslése pontosabb, mint az a klinikai gyakorlatban eddig alkalmazott módszerekkel lehetséges. A predikciós modell pontosítása segíthet a mellkasi fájdalom kivizsgálásának diagnosztikus és terápiás algoritmusának megválasztása során, így alkalmazásával csökkenthető a felesleges vizsgálatok száma.

## 7. ÖSSZEFOGLALÁS

A cardialis allograft vasculopathia (CAV) a szívtranszplantációt követő első év elteltével a szívtranszplantált betegek egyik vezető halál oka. A CAV diagnózisának arany standard módszere az invazív coronaria angiographia (ICA), melynek alternatívája lehet a kiváló diagnosztikus teljesítménnyel bíró coronaria CT angiographia (CTA). A módszer a szívtranszplantált betegek emelkedett nyugalmi szívfrekvenciája miatt azonban ezidáig nem terjedt el ebben a betegcsoportban. Vizsgálatunk elsődleges célja az alacsony sugárterheléssel járó prospektív EKG-triggerelésű coronaria CTA képminőségének elemzése volt szívtranszplantált betegek körében. Célunk volt továbbá, hogy utánkövetéses CT felvételeken hagyományos kvalitatív és modernebb kvantitatív elemzési mód segítségével analizáljuk a CAV progresszióját. Eredményeink alapján a prospektív EKG-triggerelésű coronaria CTA a szívtranszplantált betegekben szignifikánsan jobb képminőséggel jellemezhető, mint egy azonos nyugalmi szívfrekvenciájú kontroll csoportban. Megállapítottuk továbbá, hogy a prospektív EKG-triggerelés alkalmazása mellett a coronaria CTA sugárterhelése nem haladja meg a diagnosztikus ICA sugárterhelését. További eredményeink szerint kvantitatív elemzés alapján a követéses CTA felvételeken a nem calcificált plakkok arányának emelkedése igazolható, mely elsősorban a fibrotikus plakk komponensek térfogatának növekedésének tulajdonítható. A fenti eltérés a CAV jelenlétére lehet jellegzetes. Ezek alapján a coronaria CTA egy ígéretes alternatívája lehet az ICA-nak a szívtranszplantált betegek coronaria státuszának követése során.

Kutatómunkánk további célja volt, hogy a coronaria CT alkalmazhatóságát a coronaria betegség probabilitásának becslése során is bizonyítsuk. Munkacsoportunk egy új predikciós modellt dolgozott ki, mely a Ca-score értéket felhasználva az obstruktív coronaria betegség minden korábban alkalmazott módszerhez képest pontosabb becslését teszi lehetővé.

Eredményeink alapján megállapítható, hogy a coronaria CT egy igen robusztus non-invazív képalkotó módszer, melynek egyre bővülő indikációs köre lehetővé teszi, hogy a kardiológiai diagnosztika sarokkövéként szolgálhasson a jövőben.

## 8. SUMMARY

Cardiac allograft vasculopathy (CAV) is among the top causes of death 1 year after heart transplantation (HTX). Coronary CT angiography (CTA) is a potential alternative to invasive imaging in the diagnosis of CAV, however higher heart rate (HR) in HTX patients precluded the widespread use of coronary CTA in this patient population, since higher HR requires the use of retrospective ECG-gating, which is associated with higher radiation dose.

Therefore, the aim of our study was to evaluate the image quality of low-radiation dose, prospectively ECG-triggered coronary CTA in HTX recipients. Furthermore, we aimed to assess the feasibility of quantitative coronary wall volume change assessment in HTX patients using coronary CTA, and to compare the performance of quantitative coronary CTA assessment versus conventional qualitative clinical reading to rule out CAV progression.

Based on the results of our study the prospectively triggered coronary CTA of HTX patients had significantly better image quality compared to a non-HTX patient group with similar HR. Furthermore, we concluded that quantitative vessel wall assessment is feasible with coronary CTA in HTX patients. CAV progression within two years after HTX is mainly attributable to non-calcified lesion components. When using quantitative analysis with coronary CTA, CAV is detected in significantly more patients than detected with standard CT reading. This finding suggests that invasive coronary angiography could be replaced by coronary CTA in experienced centers to diagnose CAV.

Additionally, we aimed to demonstrate the feasibility of cardiac CT in the prediction of coronary disease in patients with new onset of chest pain. We have developed a prediction model that performed well in estimating the pretest probability of coronary artery disease, and the addition of coronary calcium score to the traditional clinical risk factors improves the estimates.

Based on our results coronary CT is a robust clinical assessment tool, and with its ever expanding indications it shall serve as the cornerstone of noninvasive cardiovascular imaging in the future.

## 9. IRODALOMJEGYZÉK

1. Atlas Writing G, Timmis A, Townsend N, Gale C, Grobbee R, Maniadakis N, Flather M, Wilkins E, Wright L, Vos R, Bax J, Blum M, Pinto F, Vardas P. (2018) European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. *Eur Heart J*, 39: 508-579.
2. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, Nodari S, Lam CSP, Sato N, Shah AN, Gheorghiade M. (2014) The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol*, 63: 1123-1133.
3. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Chiuve SE, Cushman M, Delling FN, Deo R, de Ferranti SD, Ferguson JF, Fornage M, Gillespie C, Isasi CR, Jimenez MC, Jordan LC, Judd SE, Lackland D, Lichtman JH, Lisabeth L, Liu S, Longenecker CT, Lutsey PL, Mackey JS, Matchar DB, Matsushita K, Mussolino ME, Nasir K, O'Flaherty M, Palaniappan LP, Pandey A, Pandey DK, Reeves MJ, Ritchey MD, Rodriguez CJ, Roth GA, Rosamond WD, Sampson UKA, Satou GM, Shah SH, Spartano NL, Tirschwell DL, Tsao CW, Voeks JH, Willey JZ, Wilkins JT, Wu JH, Alger HM, Wong SS, Muntner P, American Heart Association Council on E, Prevention Statistics C, Stroke Statistics S. (2018) Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 137: e67-e492.
4. Hobbs FD, Roalfe AK, Davis RC, Davies MK, Hare R, Midlands Research Practices C. (2007) Prognosis of all-cause heart failure and borderline left ventricular systolic dysfunction: 5 year mortality follow-up of the Echocardiographic Heart of England Screening Study (ECHOES). *Eur Heart J*, 28: 1128-1134.
5. Lund LH, Khush KK, Cherikh WS, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, Meiser B, Rossano JW, Chambers DC, Yusen RD, Stehlik J, International Society for H, Lung T. (2017) The Registry of the International Society for Heart and Lung

Transplantation: Thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant*, 36: 1037-1046.

6. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dipchand AI, Dobbels F, Goldfarb SB, Levvey BJ, Meiser B, Yusef RD, Stehlik J, International Society of Heart and Lung Transplantation. (2014) The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first official adult heart transplant report--2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant*, 33: 996-1008.

7. Kobashigawa J. (2014) Coronary computed tomography angiography: is it time to replace the conventional coronary angiogram in heart transplant patients? *J Am Coll Cardiol*, 63: 2005-2006.

8. Park KH, Kwon TG, Matsuzawa Y, Sun T, Liu Z, Lennon RJ, Lerman LO, Kushwaha SS, Lerman A. (2016) Association between the vasa vasorum and the atherosclerotic changes in cardiac allograft vasculopathy: volumetric analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 17: 272-279.

9. Uretsky BF, Murali S, Reddy PS, Rabin B, Lee A, Griffith BP, Hardesty RL, Trento A, Bahnson HT. (1987) Development of coronary artery disease in cardiac transplant patients receiving immunosuppressive therapy with cyclosporine and prednisone. *Circulation*, 76: 827-834.

10. Ramzy D, Rao V, Brahm J, Miriuka S, Delgado D, Ross HJ. (2005) Cardiac allograft vasculopathy: a review. *Can J Surg*, 48: 319-327.

11. Gao SZ, Alderman EL, Schroeder JS, Silverman JF, Hunt SA. (1988) Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patient: coronary arteriographic findings. *J Am Coll Cardiol*, 12: 334-340.

12. Mehra MR, Crespo-Leiro MG, Dipchand A, Ensminger SM, Hiemann NE, Kobashigawa JA, Madsen J, Parameshwar J, Starling RC, Uber PA. (2010) International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy-2010. *J Heart Lung Transplant*, 29: 717-727.

13. Wellnhofer E, Stypmann J, Bara CL, Stadlbauer T, Heidt MC, Kreider-Stempfle HU, Sohn HY, Zeh W, Comberg T, Eckert S, Dengler T, Ensminger SM, Hiemann NE. (2010) Angiographic assessment of cardiac allograft vasculopathy: results of a Consensus Conference of the Task Force for Thoracic Organ Transplantation of the German Cardiac Society. *Transpl Int*, 23: 1094-1104.
14. Kapadia SR, Ziada KM, L'Allier PL, Crowe TD, Rincon G, Hobbs RE, Bott-Silverman C, Young JB, Nissen SE, Tuzcu EM. (2000) Intravascular ultrasound imaging after cardiac transplantation: advantage of multi-vessel imaging. *J Heart Lung Transplant*, 19: 167-172.
15. Kobashigawa JA, Tobis JM, Starling RC, Tuzcu EM, Smith AL, Valentine HA, Yeung AC, Mehra MR, Anzai H, Oeser BT, Abeywickrama KH, Murphy J, Cretin N. (2005) Multicenter intravascular ultrasound validation study among heart transplant recipients: outcomes after five years. *J Am Coll Cardiol*, 45: 1532-1537.
16. Badano LP, Miglioranza MH, Edvardsen T, Colafranceschi AS, Muraru D, Bacal F, Nieman K, Zoppellaro G, Marcondes Braga FG, Binder T, Habib G, Lancellotti P, Document r. (2015) European Association of Cardiovascular Imaging/Cardiovascular Imaging Department of the Brazilian Society of Cardiology recommendations for the use of cardiac imaging to assess and follow patients after heart transplantation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 16: 919-948.
17. Chirakarnjanakorn S, Starling RC, Popovic ZB, Griffin BP, Desai MY. (2015) Dobutamine stress echocardiography during follow-up surveillance in heart transplant patients: Diagnostic accuracy and predictors of outcomes. *J Heart Lung Transplant*, 34: 710-717.
18. Pollack A, Nazif T, Mancini D, Weisz G. (2013) Detection and imaging of cardiac allograft vasculopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*, 6: 613-623.
19. Zakliczynski M, Konecka-Mrowka D, Lekston A, Nozynski J, Pyka L, Trybunia D, Swierad M, Zembala M. (2009) Microvasculopathy observed in early or late endomyocardial biopsies is not related to angiographically confirmed transplanted heart coronary vasculopathy. *Transplant Proc*, 41: 3209-3213.

20. Zakliczynski M, Nozynski J, Konecka-Mrowka D, Krynicka-Mazurek A, Swierad M, Maruszewski M, Przybylski R, Zembala M. (2009) Vascular abnormalities and cardiomyocyte lipofuscin deposits in endomyocardial biopsy specimens of heart transplant recipients: are they related to the development of cardiac allograft vasculopathy? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 138: 215-221, 221 e211-213.
21. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM, Chia D, Terasaki PI, Sabad A, Cogert GA, et al. (1995) Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med*, 333: 621-627.
22. Wenke K, Meiser B, Thiery J, Nagel D, von Scheidt W, Steinbeck G, Seidel D, Reichart B. (1997) Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation: a four-year randomized trial. *Circulation*, 96: 1398-1402.
23. Keogh A, Richardson M, Ruygrok P, Spratt P, Galbraith A, O'Driscoll G, Macdonald P, Esmore D, Muller D, Faddy S. (2004) Sirolimus in de novo heart transplant recipients reduces acute rejection and prevents coronary artery disease at 2 years: a randomized clinical trial. *Circulation*, 110: 2694-2700.
24. Bogot NR, Durst R, Shaham D, Admon D. (2007) Cardiac CT of the transplanted heart: indications, technique, appearance, and complications. *Radiographics*, 27: 1297-1309.
25. Lancellotti PZ, JL.; Habib, G.; Badano, L. *The EACVI Textbook of Echocardiography*. Oxford University Press, 2017.
26. Fallen EL, Kamath MV, Ghista DN, Fitchett D. (1988) Spectral analysis of heart rate variability following human heart transplantation: evidence for functional reinnervation. *J Auton Nerv Syst*, 23: 199-206.
27. Achenbach S, Raggi P. (2010) Imaging of coronary atherosclerosis by computed tomography. *Eur Heart J*, 31: 1442-1448.
28. Brodoefel H, Reimann A, Klumpp B, Fenchel M, Heuschmid M, Burgstahler C, Schroeder S, Miller S, Claussen CD, Scheule AM, Kopp AF. (2007) Sixty-four-slice CT in the assessment of global and regional left ventricular function: comparison with MRI

in a porcine model of acute and subacute myocardial infarction. *Eur Radiol*, 17: 2948-2956.

29. Hoffmann U, Moselewski F, Nieman K, Jang IK, Ferencik M, Rahman AM, Cury RC, Abbara S, Joneidi-Jafari H, Achenbach S, Brady TJ. (2006) Noninvasive assessment of plaque morphology and composition in culprit and stable lesions in acute coronary syndrome and stable lesions in stable angina by multidetector computed tomography. *J Am Coll Cardiol*, 47: 1655-1662.

30. Maurovich-Horvat P, Ferencik M, Voros S, Merkely B, Hoffmann U. (2014) Comprehensive plaque assessment by coronary CT angiography. *Nat Rev Cardiol*, 11: 390-402.

31. Kolossvary M, Szilveszter B, Edes IF, Nardai S, Voros V, Hartyanszky I, Merkely B, Voros S, Maurovich-Horvat P. (2016) Comparison of Quantity of Coronary Atherosclerotic Plaques Detected by Computed Tomography Versus Angiography. *Am J Cardiol*, 117: 1863-1867.

32. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E, Scherer M, Bellinger R, Martin A, Benton R, Delago A, Min JK. (2008) Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol*, 52: 1724-1732.

33. Meijboom WB, Meijs MF, Schuijf JD, Cramer MJ, Mollet NR, van Mieghem CA, Nieman K, van Werkhoven JM, Pundziute G, Weustink AC, de Vos AM, Pugliese F, Rensing B, Jukema JW, Bax JJ, Prokop M, Doevendans PA, Hunink MG, Krestin GP, de Feyter PJ. (2008) Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol*, 52: 2135-2144.

34. Wever-Pinzon O, Romero J, Kelesidis I, Wever-Pinzon J, Manrique C, Budge D, Drakos SG, Pina IL, Kfoury AG, Garcia MJ, Stehlik J. (2014) Coronary computed

tomography angiography for the detection of cardiac allograft vasculopathy: a meta-analysis of prospective trials. *J Am Coll Cardiol*, 63: 1992-2004.

35. Lin E, Alessio A. (2009) What are the basic concepts of temporal, contrast, and spatial resolution in cardiac CT? *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 3: 403-408.

36. Siegel JA, Welsh JS. (2016) Does Imaging Technology Cause Cancer? Debunking the Linear No-Threshold Model of Radiation Carcinogenesis. *Technol Cancer Res Treat*, 15: 249-256.

37. Westra SJ. (2014) The communication of the radiation risk from CT in relation to its clinical benefit in the era of personalized medicine: part 1: the radiation risk from CT. *Pediatr Radiol*, 44 Suppl 3: 515-518.

38. Prasad KN, Cole WC, Haase GM. (2004) Radiation protection in humans: extending the concept of as low as reasonably achievable (ALARA) from dose to biological damage. *Br J Radiol*, 77: 97-99.

39. Benz DC, Fuchs TA, Grani C, Studer Bruengger AA, Clerc OF, Mikulicic F, Messerli M, Stehli J, Possner M, Pazhenkottil AP, Gaemperli O, Kaufmann PA, Buechel RR. (2017) Head-to-head comparison of adaptive statistical and model-based iterative reconstruction algorithms for submillisievert coronary CT angiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*.

40. Iyama Y, Nakaura T, Kidoh M, Oda S, Utsunomiya D, Sakaino N, Tokuyasu S, Osakabe H, Harada K, Yamashita Y. (2016) Submillisievert Radiation Dose Coronary CT Angiography: Clinical Impact of the Knowledge-Based Iterative Model Reconstruction. *Acad Radiol*, 23: 1393-1401.

41. den Harder AM, Wolterink JM, Willeminck MJ, Schilham AM, de Jong PA, Budde RP, Nathoe HM, Isgum I, Leiner T. (2016) Submillisievert coronary calcium quantification using model-based iterative reconstruction: A within-patient analysis. *Eur J Radiol*, 85: 2152-2159.

42. Oda S, Weissman G, Vembar M, Weigold WG. (2014) Iterative model reconstruction: improved image quality of low-tube-voltage prospective ECG-gated coronary CT angiography images at 256-slice CT. *Eur J Radiol*, 83: 1408-1415.
43. Hausleiter J, Meyer T, Hermann F, Hadamitzky M, Krebs M, Gerber TC, McCollough C, Martinoff S, Kastrati A, Schomig A, Achenbach S. (2009) Estimated radiation dose associated with cardiac CT angiography. *JAMA*, 301: 500-507.
44. Achenbach S, Marwan M, Ropers D, Schepis T, Pflederer T, Anders K, Kuettner A, Daniel WG, Uder M, Lell MM. (2010) Coronary computed tomography angiography with a consistent dose below 1 mSv using prospectively electrocardiogram-triggered high-pitch spiral acquisition. *Eur Heart J*, 31: 340-346.
45. Hausleiter J, Martinoff S, Hadamitzky M, Martuscelli E, Pschierer I, Feuchtner GM, Catalan-Sanz P, Czermak B, Meyer TS, Hein F, Bischoff B, Kuse M, Schomig A, Achenbach S. (2010) Image quality and radiation exposure with a low tube voltage protocol for coronary CT angiography results of the PROTECTION II Trial. *JACC Cardiovasc Imaging*, 3: 1113-1123.
46. Hausleiter J, Meyer TS, Martuscelli E, Spagnolo P, Yamamoto H, Carrascosa P, Anger T, Lehmkuhl L, Alkadhi H, Martinoff S, Hadamitzky M, Hein F, Bischoff B, Kuse M, Schomig A, Achenbach S. (2012) Image quality and radiation exposure with prospectively ECG-triggered axial scanning for coronary CT angiography: the multicenter, multivendor, randomized PROTECTION-III study. *JACC Cardiovasc Imaging*, 5: 484-493.
47. Menke J, Unterberg-Buchwald C, Staab W, Sohns JM, Seif Amir Hosseini A, Schwarz A. (2013) Head-to-head comparison of prospectively triggered vs retrospectively gated coronary computed tomography angiography: Meta-analysis of diagnostic accuracy, image quality, and radiation dose. *Am Heart J*, 165: 154-163 e153.
48. Deseive S, Chen MY, Korosoglou G, Leipsic J, Martuscelli E, Carrascosa P, Mirsadraee S, White C, Hadamitzky M, Martinoff S, Menges AL, Bischoff B, Massberg S, Hausleiter J. (2015) Prospective Randomized Trial on Radiation Dose Estimates of CT

Angiography Applying Iterative Image Reconstruction: The PROTECTION V Study. *JACC Cardiovasc Imaging*, 8: 888-896.

49. Schuhbaeck A, Achenbach S, Layritz C, Eisentopf J, Hecker F, Pflederer T, Gauss S, Rixe J, Kalender W, Daniel WG, Lell M, Ropers D. (2013) Image quality of ultra-low radiation exposure coronary CT angiography with an effective dose <0.1 mSv using high-pitch spiral acquisition and raw data-based iterative reconstruction. *Eur Radiol*, 23: 597-606.

50. Stocker TJ, Deseive S, Leipsic J, Hadamitzky M, Chen MY, Rubinshtein R, Heckner M, Bax JJ, Fang XM, Grove E, Lesser J, Maurovich-Horvat P, Otton J, Shin S, Pontone G, Marques H, Chow B, Nomura CH, Tabbalat R, Schmermund A, Kang JW, Naoum C, Atkins M, Martuscelli E, Massberg S, Hausleiter J, investigators PV. (2018) Reduction in radiation exposure in cardiovascular computed tomography imaging: results from the Prospective Multicenter Registry on RadiaTion Dose Estimates of Cardiac CT AngIOgraphy IN Daily Practice in 2017 (PROTECTION VI). *Eur Heart J*.

51. van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA, Bongartz G, Bellin MF, Bertolotto M, Clement O, Heinz-Peer G, Stacul F, Webb JAW, Thomsen HS. (2018) Post-contrast acute kidney injury - Part 1: Definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors : Recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol*, 28: 2845-2855.

52. Bartykowszki A TL, Kerecsen G, Jermendy ÁL, Kolossváry M, Karády J, Szilveszter B, Károlyi M, Suhai FI, Panajotu A, Kolozsvári R, Balázs Gy, Hüttl K, Thury A, Batthyány I, Kiss RG, Merkely B, Maurovich-Horvat P. (2017) A koronária-CT-angiográfia értelmezése és leletezése. A Magyar Kardiológusok Társasága Kardiovaszkuláris Képalkotó Munkacsoportjának ajánlása. *CARDIOLOGIA HUNGARICA*, 47: 2-9.

53. Leipsic J, Abbara S, Achenbach S, Cury R, Earls JP, Mancini GJ, Nieman K, Pontone G, Raff GL. (2014) SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary CT angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 8: 342-358.

54. Cury RC, Abbara S, Achenbach S, Agatston A, Berman DS, Budoff MJ, Dill KE, Jacobs JE, Maroules CD, Rubin GD, Rybicki FJ, Schoepf UJ, Shaw LJ, Stillman AE, White CS, Woodard PK, Leipsic JA. (2016) Coronary Artery Disease - Reporting and Data System (CAD-RADS): An Expert Consensus Document of SCCT, ACR and NASCI: Endorsed by the ACC. *JACC Cardiovasc Imaging*, 9: 1099-1113.
55. Bittencourt MS, Hulten E, Ghoshhajra B, O'Leary D, Christman MP, Montana P, Truong QA, Steigner M, Murthy VL, Rybicki FJ, Nasir K, Gowdak LH, Hainer J, Brady TJ, Di Carli MF, Hoffmann U, Abbara S, Blankstein R. (2014) Prognostic value of nonobstructive and obstructive coronary artery disease detected by coronary computed tomography angiography to identify cardiovascular events. *Circ Cardiovasc Imaging*, 7: 282-291.
56. Ferencik M, Mayrhofer T, Puchner SB, Lu MT, Maurovich-Horvat P, Liu T, Ghemigian K, Kitslaar P, Broersen A, Bamberg F, Truong QA, Schlett CL, Hoffmann U. (2015) Computed tomography-based high-risk coronary plaque score to predict acute coronary syndrome among patients with acute chest pain--Results from the ROMICAT II trial. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 9: 538-545.
57. Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, Anno H, Inoue K, Hara T, Naruse H, Ishii J, Hishida H, Wong ND, Virmani R, Kondo T, Ozaki Y, Narula J. (2009) Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 54: 49-57.
58. Boogers MJ, Broersen A, van Velzen JE, de Graaf FR, El-Naggar HM, Kitslaar PH, Dijkstra J, Delgado V, Boersma E, de Roos A, Schuijf JD, Schaliq MJ, Reiber JH, Bax JJ, Jukema JW. (2012) Automated quantification of coronary plaque with computed tomography: comparison with intravascular ultrasound using a dedicated registration algorithm for fusion-based quantification. *Eur Heart J*, 33: 1007-1016.
59. Szilveszter B, Celeng C, Maurovich-Horvat P. (2016) Plaque assessment by coronary CT. *Int J Cardiovasc Imaging*, 32: 161-172.
60. Voros S, Rinehart S, Qian Z, Joshi P, Vazquez G, Fischer C, Belur P, Hulten E, Villines TC. (2011) Coronary atherosclerosis imaging by coronary CT angiography:

current status, correlation with intravascular interrogation and meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*, 4: 537-548.

61. Dwivedi G, Liu Y, Tewari S, Inacio J, Pelletier-Galarneau M, Chow BJ. (2016) Incremental Prognostic Value of Quantified Vulnerable Plaque by Cardiac Computed Tomography: A Pilot Study. *J Thorac Imaging*, 31: 373-379.

62. Versteysen MO, Kietselaer BL, Dagnelie PC, Joosen IA, Dedic A, Raaijmakers RH, Wildberger JE, Nieman K, Crijns HJ, Niessen WJ, Daemen MJ, Hofstra L. (2013) Additive value of semiautomated quantification of coronary artery disease using cardiac computed tomographic angiography to predict future acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 61: 2296-2305.

63. Papadopoulou SL, Garcia-Garcia HM, Rossi A, Girasis C, Dharampal AS, Kitslaar PH, Krestin GP, de Feyter PJ. (2013) Reproducibility of computed tomography angiography data analysis using semiautomated plaque quantification software: implications for the design of longitudinal studies. *Int J Cardiovasc Imaging*, 29: 1095-1104.

64. de Graaf MA, Broersen A, Kitslaar PH, Roos CJ, Dijkstra J, Lelieveldt BP, Jukema JW, Schaliq MJ, Delgado V, Bax JJ, Reiber JH, Scholte AJ. (2013) Automatic quantification and characterization of coronary atherosclerosis with computed tomography coronary angiography: cross-correlation with intravascular ultrasound virtual histology. *Int J Cardiovasc Imaging*, 29: 1177-1190.

65. Kim YJ, Jin GY, Kim EY, Han YM, Chae JK, Lee SR, Kwon KS. (2013) Quantification of coronary artery plaque using 64-slice dual-source CT: comparison of semi-automatic and automatic computer-aided analysis based on intravascular ultrasonography as the gold standard. *Int J Cardiovasc Imaging*, 29 Suppl 2: 93-100.

66. Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, Weinstein SR, Mosler TP, Tseng PH, Flores FR, Callister TQ, Raggi P, Berman DS. (2007) Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. *J Am Coll Cardiol*, 49: 1860-1870.

67. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. (2004) Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA*, 291: 210-215.
68. Kondos GT, Hoff JA, Sevrukov A, Daviglius ML, Garside DB, Devries SS, Chomka EV, Liu K. (2003) Electron-beam tomography coronary artery calcium and cardiac events: a 37-month follow-up of 5635 initially asymptomatic low- to intermediate-risk adults. *Circulation*, 107: 2571-2576.
69. Task Force M, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabate M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ, Guidelines ESCCfP, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Document R, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hamilos M, Hasdai D, Husted S, James SK, Kervinen K, Kolh P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Ryden L, Simoons ML, Sirnes PA, Steg PG, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirir A, Zamorano JL. (2013) 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 34: 2949-3003.
70. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, Brindis RG, Douglas PS. (2010) Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med*, 362: 886-895.
71. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, Cole J, Dolor RJ, Fordyce CB, Huang M, Khan MA, Kosinski AS, Krucoff MW, Malhotra V, Picard MH, Udelson JE, Velazquez EJ, Yow E, Cooper LS, Lee KL, Investigators P. (2015) Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med*, 372: 1291-1300.

72. Schepis T, Achenbach S, Weyand M, Raum P, Marwan M, Pflederer T, Daniel WG, Tandler R, Kondruweit M, Ropers D. (2009) Comparison of dual source computed tomography versus intravascular ultrasound for evaluation of coronary arteries at least one year after cardiac transplantation. *Am J Cardiol*, 104: 1351-1356.
73. Iyengar S, Feldman DS, Cooke GE, Leier CV, Raman SV. (2006) Detection of coronary artery disease in orthotopic heart transplant recipients with 64-detector row computed tomography angiography. *J Heart Lung Transplant*, 25: 1363-1366.
74. Romeo G, Houyel L, Angel CY, Brenot P, Riou JY, Paul JF. (2005) Coronary stenosis detection by 16-slice computed tomography in heart transplant patients: comparison with conventional angiography and impact on clinical management. *J Am Coll Cardiol*, 45: 1826-1831.
75. Lee AM, Beaudoin J, Engel LC, Sidhu MS, Abbara S, Brady TJ, Hoffmann U, Ghoshhajra BB. (2013) Assessment of image quality and radiation dose of prospectively ECG-triggered adaptive dual-source coronary computed tomography angiography (cCTA) with arrhythmia rejection algorithm in systole versus diastole: a retrospective cohort study. *Int J Cardiovasc Imaging*, 29: 1361-1370.
76. Karady J, Panajotu A, Kolossvary M, Szilveszter B, Jermendy AL, Bartykowszki A, Karolyi M, Celeng C, Merkely B, Maurovich-Horvat P. (2017) The effect of four-phasic versus three-phasic contrast media injection protocols on extravasation rate in coronary CT angiography: a randomized controlled trial. *Eur Radiol*, 27: 4538-4543.
77. Doesch AO, Celik S, Ehlermann P, Frankenstein L, Zehelein J, Koch A, Katus HA, Dengler TJ. (2007) Heart rate reduction after heart transplantation with beta-blocker versus the selective If channel antagonist ivabradine. *Transplantation*, 84: 988-996.
78. Leschka S, Alkadhi H, Plass A, Desbiolles L, Grunenfelder J, Marincek B, Wildermuth S. (2005) Accuracy of MSCT coronary angiography with 64-slice technology: first experience. *Eur Heart J*, 26: 1482-1487.
79. Shuman WP, Branch KR, May JM, Mitsumori LM, Lockhart DW, Dubinsky TJ, Warren BH, Caldwell JH. (2008) Prospective versus retrospective ECG gating for 64-

detector CT of the coronary arteries: comparison of image quality and patient radiation dose. *Radiology*, 248: 431-437.

80. Altman DG. *Practical statistics for medical research*. 1st ed. Chapman and Hall, London ; New York, 1991. xii, 611 p. p.

81. Landis JR, Koch GG. (1977) The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*, 33: 159-174.

82. Bastarrika G, De Cecco CN, Arraiza M, Mastrobuoni S, Pueyo JC, Ubilla M, Rabago G. (2008) Dual-source CT for visualization of the coronary arteries in heart transplant patients with high heart rates. *AJR Am J Roentgenol*, 191: 448-454.

83. Gregory SA, Ferencik M, Achenbach S, Yeh RW, Hoffmann U, Inglessis I, Cury RC, Nieman K, McNulty IA, Laffan JA, Pomerantsev EV, Brady TJ, Semigran MJ, Jang IK. (2006) Comparison of sixty-four-slice multidetector computed tomographic coronary angiography to coronary angiography with intravascular ultrasound for the detection of transplant vasculopathy. *Am J Cardiol*, 98: 877-884.

84. Kepka C, Sobieszczansk-Malek M, Pregowski J, Kruk M, Bekta P, Opolski M, Komuda K, Zielinski T, Witkowski A, Demkow M. (2012) Usefulness of dual-source computed tomography for the evaluation of coronary arteries in heart transplant recipients. *Kardiol Pol*, 70: 1111-1119.

85. Mittal TK, Panicker MG, Mitchell AG, Banner NR. (2013) Cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: electrocardiographically gated cardiac CT angiography for assessment. *Radiology*, 268: 374-381.

86. Nunoda S, Machida H, Sekikawa A, Shitakura K, Okajima K, Kubo Y, Ueno E, Otsuka K. (2010) Evaluation of cardiac allograft vasculopathy by multidetector computed tomography and whole-heart magnetic resonance coronary angiography. *Circ J*, 74: 946-953.

87. von Ziegler F, Leber AW, Becker A, Kaczmarek I, Schonermarck U, Raps C, Tittus J, Uberfuhr P, Becker CR, Reiser M, Steinbeck G, Knez A. (2009) Detection of significant coronary artery stenosis with 64-slice computed tomography in heart

transplant recipients: a comparative study with conventional coronary angiography. *Int J Cardiovasc Imaging*, 25: 91-100.

88. Cornelissen VA, Vanhaecke J, Aubert AE, Fagard RH. (2012) Heart rate variability after heart transplantation: a 10-year longitudinal follow-up study. *J Cardiol*, 59: 220-224.

89. Sands KE, Appel ML, Lilly LS, Schoen FJ, Mudge GH, Jr., Cohen RJ. (1989) Power spectrum analysis of heart rate variability in human cardiac transplant recipients. *Circulation*, 79: 76-82.

90. Willman VL, Cooper T, Cian LG, Hanlon CR. (1963) Neural Responses Following Autotransplantation of the Canine Heart. *Circulation*, 27: 713-716.

91. Leschka S, Wildermuth S, Boehm T, Desbiolles L, Husmann L, Plass A, Koepfli P, Schepis T, Marincek B, Kaufmann PA, Alkadhi H. (2006) Noninvasive coronary angiography with 64-section CT: effect of average heart rate and heart rate variability on image quality. *Radiology*, 241: 378-385.

92. Brodoefel H, Burgstahler C, Tsiflikas I, Reimann A, Schroeder S, Claussen CD, Heuschmid M, Kopp AF. (2008) Dual-source CT: effect of heart rate, heart rate variability, and calcification on image quality and diagnostic accuracy. *Radiology*, 247: 346-355.

93. Stolzmann P, Leschka S, Scheffel H, Krauss T, Desbiolles L, Plass A, Genoni M, Flohr TG, Wildermuth S, Marincek B, Alkadhi H. (2008) Dual-source CT in step-and-shoot mode: noninvasive coronary angiography with low radiation dose. *Radiology*, 249: 71-80.

94. Coles DR, Smail MA, Negus IS, Wilde P, Oberhoff M, Karsch KR, Baumbach A. (2006) Comparison of radiation doses from multislice computed tomography coronary angiography and conventional diagnostic angiography. *J Am Coll Cardiol*, 47: 1840-1845.

95. Herzog BA, Wyss CA, Husmann L, Gaemperli O, Valenta I, Treyer V, Landmesser U, Kaufmann PA. (2009) First head-to-head comparison of effective

radiation dose from low-dose 64-slice CT with prospective ECG-triggering versus invasive coronary angiography. *Heart*, 95: 1656-1661.

96. Hong YJ, Kim SJ, Lee SM, Min PK, Yoon YW, Lee BK, Kim TH. (2011) Low-dose coronary computed tomography angiography using prospective ECG-triggering compared to invasive coronary angiography. *Int J Cardiovasc Imaging*, 27: 425-431.

97. Pflugfelder PW, Boughner DR, Rudas L, Kostuk WJ. (1993) Enhanced detection of cardiac allograft arterial disease with intracoronary ultrasonographic imaging. *Am Heart J*, 125: 1583-1591.

98. Arbab-Zadeh A, Hoe J. (2011) Quantification of coronary arterial stenoses by multidetector CT angiography in comparison with conventional angiography methods, caveats, and implications. *JACC Cardiovasc Imaging*, 4: 191-202.

99. Boogers MJ, Schuijf JD, Kitslaar PH, van Werkhoven JM, de Graaf FR, Boersma E, van Velzen JE, Dijkstra J, Adame IM, Kroft LJ, de Roos A, Schreur JH, Heijnenbroek MW, Jukema JW, Reiber JH, Bax JJ. (2010) Automated quantification of stenosis severity on 64-slice CT: a comparison with quantitative coronary angiography. *JACC Cardiovasc Imaging*, 3: 699-709.

100. Lee MS, Chun EJ, Kim KJ, Kim JA, Vembar M, Choi SI. (2010) Reproducibility in the assessment of noncalcified coronary plaque with 256-slice multi-detector CT and automated plaque analysis software. *Int J Cardiovasc Imaging*, 26: 237-244.

101. Schuhbaeck A, Dey D, Otaki Y, Slomka P, Kral BG, Achenbach S, Berman DS, Fishman EK, Lai S, Lai H. (2014) Interscan reproducibility of quantitative coronary plaque volume and composition from CT coronary angiography using an automated method. *Eur Radiol*, 24: 2300-2308.

102. Rohnean A, Houyel L, Sigal-Cinqualbre A, To NT, Elfassy E, Paul JF. (2011) Heart transplant patient outcomes: 5-year mean follow-up by coronary computed tomography angiography. *Transplantation*, 91: 583-588.

103. Torres HJ, Merello L, Ramos SA, Aninat MA, Becerra LE, Mora AD, Valenzuela PT, Godoy MJ, Prieto AA. (2011) Prevalence of cardiac allograft vasculopathy assessed

with coronary angiography versus coronary vascular ultrasound and virtual histology. *Transplant Proc*, 43: 2318-2321.

104. Diamond GA, Forrester JS. (1979) Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med*, 300: 1350-1358.

105. Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhi H, Leschka S, Desbiolles L, Nieman K, Galema TW, Meijboom WB, Mollet NR, de Feyter PJ, Cademartiri F, Maffei E, Dewey M, Zimmermann E, Laule M, Pugliese F, Barbagallo R, Sinitsyn V, Bogaert J, Goetschalckx K, Schoepf UJ, Rowe GW, Schuijf JD, Bax JJ, de Graaf FR, Knuuti J, Kajander S, van Mieghem CA, Meijjs MF, Cramer MJ, Gopalan D, Feuchtner G, Friedrich G, Krestin GP, Hunink MG, Consortium CAD. (2011) A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heart J*, 32: 1316-1330.

106. Pryor DB, Shaw L, McCants CB, Lee KL, Mark DB, Harrell FE, Jr., Muhlbaier LH, Califf RM. (1993) Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease. *Ann Intern Med*, 118: 81-90.

107. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, Douglas PS, Foody JM, Gerber TC, Hinderliter AL, King SB, 3rd, Kligfield PD, Krumholz HM, Kwong RY, Lim MJ, Linderbaum JA, Mack MJ, Munger MA, Prager RL, Sabik JF, Shaw LJ, Sikkema JD, Smith CR, Jr., Smith SC, Jr., Spertus JA, Williams SV, Anderson JL, American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task F. (2012) 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*, 126: e354-471.

108. Tota-Maharaj R, McEvoy JW, Blaha MJ, Silverman MG, Nasir K, Blumenthal RS. (2012) Utility of coronary artery calcium scoring in the evaluation of patients with chest pain. *Crit Pathw Cardiol*, 11: 99-106.

109. Kwok Y, Kim C, Grady D, Segal M, Redberg R. (1999) Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. *Am J Cardiol*, 83: 660-666.

## 10. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK

### 10.1. A tézishez köthető publikációk

1. Bartykowszki A, Kolossvary M, Jermendy AL, Karady J, Szilveszter B, Karolyi M, Balogh O, Sax B, Merkely B, Maurovich-Horvat P. (2018) Image Quality of Prospectively ECG-Triggered Coronary CT Angiography in Heart Transplant Recipients. *Am J Roentgenol*, 210: 314-329. **IF: 3.125**
2. Karolyi M, Kolossváry M, Bartykowszki A, Kocsmár I, Szilveszter B, Karady J, Merkely B, Maurovich-Horvat P. (2018) Quantitative CT assessment identifies more heart transplanted patients with progressive coronary wall thickening than standard clinical read. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. doi: 10.1016/j.jcct.2018.11.006. **IF: 3.095**
3. Genders TSS , Steyerberg E , Hunink MGM , Nieman K , Galema TW , Mollet NR , de Feyter PJ , Krestin GP , Alkadhi H , Leschka S , Desbiolles L , Meijs MFL , Cramer MJ , Knuuti J , Kajander S , Bogaert J , Goetschalckx K , Cademartiri F , Maffei E , Martini C , Seitun S , Aldrovandi A , Wildermuth S , Stinn B , Fornaro J , Feuchtner G , de Zordo T , Auer T , Plank F , Friedrich G , Pugliese F , Petersen SE , Davies LC , Schoepf UJ , Rowe GW , van Mieghem CAG , van Driessche L , Sinitsyn V , Gopalan D , Nikolaou K , Bamberg F , Cury RC , Battle J , Maurovich-Horvat P , Bartykowszki A , Merkely B, Becker D, Hadamitzky M, Hausleiter J , Dewey M, Zimmermann E, Laule M. (2012) Prediction model to estimate presence of coronary artery disease: retrospective pooled analysis of existing cohorts. *British Medical Journal (BMJ)* 344:e3485. **IF: 17.215**

## 10.2. A tézishez nem köthető publikációk

1. Bartykowszki A, Tóth L, Kerecsen G, Jermendy ÁL, Kolossváry M, Karády J, Szilveszter B, Károlyi M, Suhai FI, Panajotu A, Kolozsvári R, Balázs Gy, Hüttl K, Thury A, Batthyány I, Kiss RG, Merkely B, Maurovich-Horvat P. (2017) A koronária-CT-angiográfia értelmezése és leletezése. A Magyar Kardiológusok Társasága Kardiovaszkuláris Képalkotó Munkacsoportjának ajánlása. *CARDIOLOGIA HUNGARICA* 47: 2-9.
2. Giannopoulos AA, Mitsouras D, Bartykowszki A, Merkely B, Chatzizisis YS, Buechel RR, Kaufmann PA, Gaemperli O, Maurovich-Horvat P. (2018) High-Risk Plaque Regression and Stabilization: Hybrid Noninvasive Morphological and Hemodynamic Assessment. *Circ Cardiovasc Imaging*, 11: e007888. **IF: 6.221**
3. Karady J , Panajotu A , Kolossvary M , Szilveszter B , Jermendy AL , Bartykowszki A , Karolyi M , Celeng C , Merkely B , Maurovich-Horvat P (2017) The effect of four-phasic versus three-phasic contrast media injection protocols on extravasation rate in coronary CT angiography: a randomized controlled trial. *Eur Radiol*. 27: 4538-4543. **IF:4.027**
4. Karolyi M , Szilveszter B , Kolossvary M , Takx RA , Celeng C , Bartykowszki A , Jermendy AL , Panajotu A , Karady J , Raaijmakers R , Giepmans W , Merkely B , Maurovich-Horvat P. (2017) Iterative model reconstruction reduces calcified plaque volume in coronary CT angiography. *Eur J Radiol*. 87: 83-89. **IF: 2.843**
5. Edes IF , Hajas A , Sax B , Bartykowszki A , Becker D , Merkely B. (2016) Cardiac allograft vasculopathy: optical coherence guided innovative treatment options with the bioresorbable vascular scaffold - proof of concept. *Minerva Cardioangiol*. 64: 487-493.
6. Szilveszter B , Elzomor H , Karolyi M , Kolossvary M , Raaijmakers R , Benke K , Celeng C , Bartykowszki A , Bagyura Z , Lux A , Merkely B , Maurovich-Horvat P.

(2016) The effect of iterative model reconstruction on coronary artery calcium quantification. *Int J Cardiovasc Imaging*, 32: 153-160. **IF 1.896**

7. Celeng C , Szekely L , Toth A , Denes M , Csobay-Novak C , Bartykowszki A , Karolyi M , Vago H , Szoke S , Coelho Filho OR , Andreaka P , Merkely B , Maurovich-Horvat P. (2015) Multimodality Imaging of Giant Right Coronary Aneurysm and Postsurgical Coronary Artery Inflammation. *Circulation*, 132: e1-e5. **IF: 17.202**

8. Maurovich-Horvat P , Karolyi M , Horvath T , Szilveszter B , Bartykowszki A , Jermendy AL , Panajotu A , Celeng C , Suhai FI , Major GP , Csobay-Novak C , Huttli K , Merkely B. (2015) Esmolol is noninferior to metoprolol in achieving a target heart rate of 65 beats/min in patients referred to coronary CT angiography: A randomized controlled clinical trial. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 9: 139-145. **IF: 2.472**

9. Bartykowszki A , Celeng C , Károlyi M , Maurovich-Horvat P. (2014) High Risk Plaque Features on Coronary CT Angiography. *Current Cardiovascular Imaging Reports* 7: 8

10. Maurovich-Horvath Pál , Bartykowszki Andrea , Kerecsen Gábor , Thury Attila , Károlyi Mihály , Balázs György , Várady Edit , Tóth Levente , Pintér Nándor , Szukits Sándor , Kolozsvári Rudolf , Hoffer Krisztina , Király István , Nagy Lajos , Hüttl Kálmán , Préda István , Palkó András , Kiss Róbert Gábor , Battyány István , Merkely Béla. (2013) A coronariák CT-angiográfias vizsgálatának leletezése. *MAGYAR RADIOLÓGIA ONLINE* 4:(11) Paper a\_coronariak.html. 11 p.

11. Maurovich-Horvath Pál , Bartykowszki Andrea , Kerecsen Gábor , Thury Attila , Károlyi Mihály , Balázs György , Várady Edit , Tóth Levente , Pintér Nándor , Szukits Sándor , Kolozsvári Rudolf , Hoffer Krisztina , Király István , Nagy Lajos , Hüttl Kálmán , Préda István , Palkó András , Kiss Róbert Gábor , Battyány István , Merkely Béla. (2013) 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* 43: 275-281.

12. Bartykowszki A , Maurovich-Horvat P. (2012) A szív-CT vizsgálat és indikációja. *MAGYAR CSALÁDORVOSOK LAPJA* 2012: 47-51.

## 11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

PhD téziséem több éves kutatómunka eredménye, mely nem jöhetett volna létre környezetem támogatása nélkül.

Legnagyobb köszönettel és hálával témavezetőmnek dr. Maurovich-Horvat Pálnak tartozom, aki folyamatos iránymutatásával, töretlen bizalmával, türelmével és optimizmusával segítette klinikai és tudományos munkámat. Szerencsésnek érzem magam, hogy nemzetközi elismertségű kutatócsoportjának tagjaként egyedülálló klinikai és tudományos tapasztalatra tehettem szert.

Hálásan köszönöm Merkely Béla Professzor Úrnak, hogy medikus korom óta támogatta szakmai előmeneteletemet. Szakmai és emberi segítségére munkám során mindvégig számíthattam. A Városmajori Klinikán általa létrehozott tudományos műhely és kardiológiai iskola hazánkban egyedülálló lehetőséget teremtett a kardiológia magas szintű elsajátítására.

Külön köszönöm dr. Kolossváry Márton kollégám segítségét, aki tanácsaival, tudományos szemléletével, racionális, építő kritikáival segítette kutatómunkámat. Hálával tartozom a számtalan statisztikai analízisért, és a vég nélküli türelemért.

Köszönöm továbbá dr. Jermendy Ádám fáradhatatlan, aprólékos munkáját, mely nélkül tanulmányom és publikációim nem jöhettek volna létre.

Hálás vagyok a Kardiovaszkuláris Képző Kutatócsoport további tagjainak, dr. Karády Júliának, dr. Károlyi Mihálynak, dr. Szilveszter Bálintnak, dr. Panajotu Alexisznek, továbbá valamennyi korábbi és jelenlegi TDK hallgatónak, akiknek a munkája nagyban hozzájárult kutatásom létrejöttéhez. Szeretném megköszönni továbbá dr. Apor Astrid, dr. Molnár Levente segítségét, akikre munkám során bármikor számíthattam, és a megpróbáltatást jelentő időszakokban mindig iránymutatást nyújtottak.

Végül végtelen hálával tartozom családomnak és barátaimnak, akik tanulmányaim, klinikai munkám és kutatásom során határtalan szeretettel és türelemmel segítettek át kihívásokon.

# Image Quality of Prospectively ECG-Triggered Coronary CT Angiography in Heart Transplant Recipients

Andrea Bartykowszki<sup>1</sup>  
Márton Kolossváry<sup>1</sup>  
Ádám Levente Jermendy<sup>1</sup>  
Júlia Karády<sup>1</sup>  
Bálint Szilveszter<sup>1</sup>  
Mihály Károlyi<sup>1</sup>  
Orsolya Balogh<sup>2</sup>  
Balázs Sax<sup>1</sup>  
Béla Merkely<sup>1</sup>  
Pál Maurovich-Horvat<sup>1</sup>

**Keywords:** coronary CT angiography, heart transplantation, image quality

doi.org/10.2214/AJR.17.18546

B. Merkely and P. Maurovich-Horvat contributed equally to this work.

Received May 27, 2017; accepted after revision August 16, 2017.

Based on a presentation at the European Congress of Radiology 2017 annual meeting, Vienna, Austria.

Supported by grant NVKP-16-1-2016-0017 from the National Research, Development, and Innovation Office of Hungary.

<sup>1</sup>MTA-SE Cardiovascular Imaging Research Group, Heart and Vascular Center, Semmelweis University, 68 Városmajor St, Budapest H-1122, Hungary. Address correspondence to P. Maurovich-Horvat (p.maurovich.horvat@mail.harvard.edu).

<sup>2</sup>Department of Cardiology, Gottsegen György National Cardiology Institute, Budapest, Hungary.

AJR 2018; 210:1–6

0361–803X/18/2102–1

© American Roentgen Ray Society

**OBJECTIVE.** Cardiac allograft vasculopathy (CAV) is among the top causes of death 1 year after heart transplantation (HTx). Coronary CT angiography (CTA) is a potential alternative to invasive imaging in the diagnosis of CAV. However, the higher heart rate (HR) of HTx recipients prompts the use of retrospective ECG-gating, which is associated with higher radiation dose, a major concern in this patient population. Therefore, we sought to evaluate the feasibility and image quality of low-radiation-dose prospectively ECG-triggered coronary CTA in HTx recipients.

**MATERIALS AND METHODS.** In total, 1270 coronary segments were evaluated in 50 HTx recipients and 50 matched control subjects who did not undergo HTx. The control subjects were selected from our clinical database and were matched for age, sex, body mass index, HR, and coronary dominance. Scans were performed using 256-MDCT with prospective ECG-triggering. The degree of motion artifacts was evaluated on a per-segment basis on a 4-point Likert-type scale.

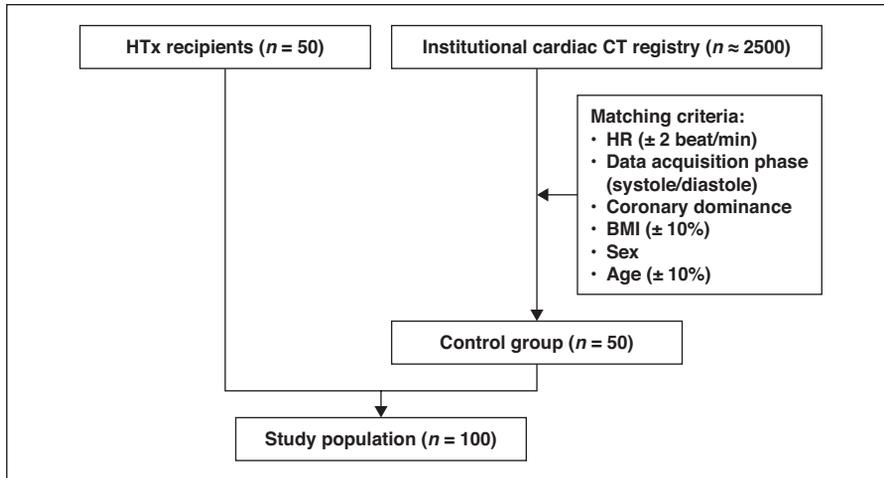
**RESULTS.** The median HR was 74.0 beats/min (interquartile range [IQR], 67.8–79.3 beats/min) in the HTx group and 73.0 beats/min (IQR, 68.5–80.0 beats/min) in the matched control group ( $p = 0.58$ ). In the HTx group, more segments had diagnostic image quality compared with the control group (624/662 [94.3%] vs 504/608 [82.9%];  $p < 0.001$ ). The mean effective radiation dose was low in both groups (3.7 mSv [IQR, 2.4–4.3 mSv] in the HTx group vs 4.3 mSv [IQR, 2.6–4.3 mSv] in the control group;  $p = 0.24$ ).

**CONCLUSION.** Prospectively ECG-triggered coronary CTA examinations of HTx recipients yielded diagnostic image quality with low radiation dose. Coronary CTA is a promising noninvasive alternative to routine catheterization during follow-up of HTx recipients to diagnose CAV.

**C**ardiac allograft vasculopathy (CAV) is the leading cause of death during the first year after heart transplantation (HTx). The overall frequency of CAV at 1, 5, and 10 years after transplantation is 8%, 30%, and 50%, respectively [1]. CAV is characterized by diffuse concentric intimal hyperplasia [2]. Because of the denervated transplanted hearts, patients do not experience symptoms related to ischemia; therefore, early diagnosis of CAV is challenging. International guidelines recommend annual or biannual invasive coronary angiography for the assessment of coronary status. However, invasive coronary angiography has limited diagnostic accuracy to detect CAV because of the diffuse and concentric manifestation of the disease. Furthermore, invasive coronary angiography does not provide information regarding the coro-

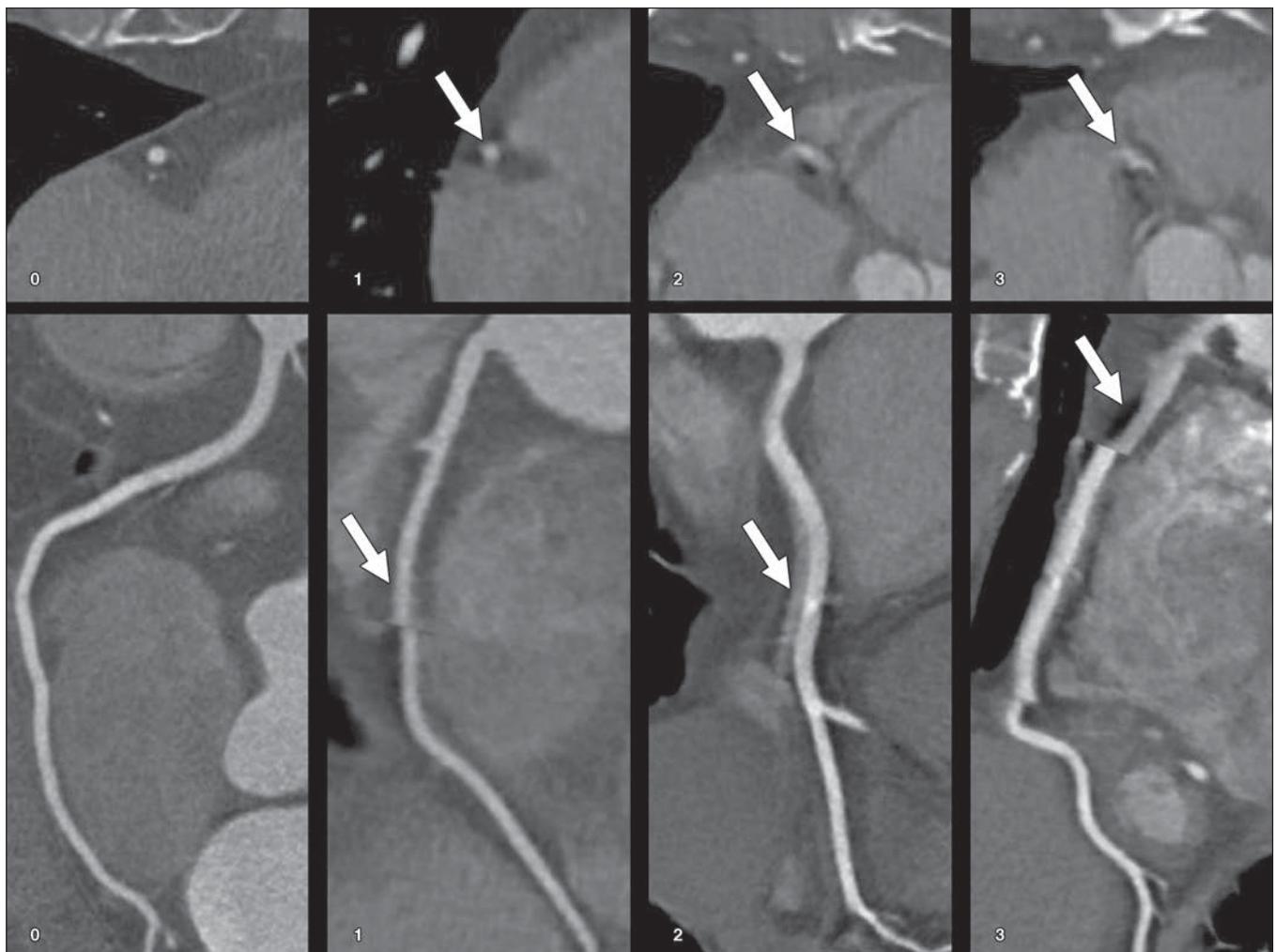
nary wall; therefore, intravascular ultrasound or optical coherence tomography is suggested as a complementary imaging test [3]. The combination of invasive coronary angiography with intravascular imaging techniques increases sensitivity, but their routine use increases costs and rates of procedural complications; therefore, it is considered optional for CAV assessment [4]. In addition, the International Society for Heart and Lung Transplantation consensus statement does not recommend the routine use of intravascular ultrasound for CAV assessment [3].

Coronary CT angiography (CTA) allows noninvasive visualization of the coronary artery wall and lumen with a high diagnostic accuracy [5, 6]. It can detect 1.5–2 times more coronary segments with coronary atherosclerotic plaques than does invasive coronary angiography [7]. Notably, the absence of para-

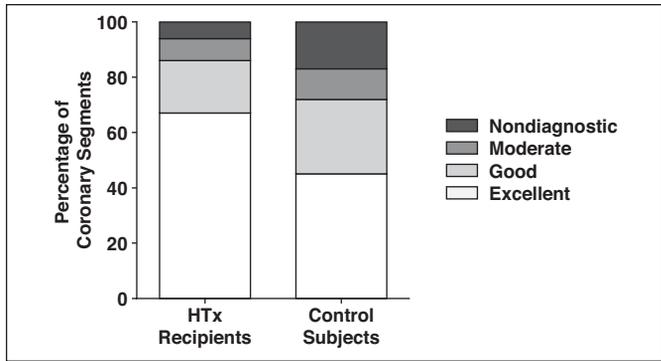


**Fig. 1**—Flowchart of study population selection. BMI = body mass index (weight in kilograms divided by the square of height in meters), HR = heart rate, HTx = heart transplantation.

sympathetic and sympathetic innervation of the transplanted hearts results in higher resting heart rates (HRs), which may compromise the diagnostic performance of coronary CTA. Moreover, because of their higher HRs, retrospective ECG-gating has been used for HTx recipients, which results in higher radiation dose. These concerns precluded the widespread use of coronary CTA in HTx recipients [8]. Prospectively ECG-triggered coronary CTA would be desirable because of its low radiation dose, but it requires a low HR (generally < 65 beats/min). The HTx recipients have higher but steady HR with minimal HR variability because of the lack of autonomic innervation. The steady HR of HTx recipients might provide a unique opportunity to scan these patients with low radiation dose and achieve good image quality. There-



**Fig. 2**—Examples of 4-point Likert scale of motion artifacts in heart transplant recipients: 0, excellent image quality with no artifacts (62-year-old man); 1, good image quality with minor artifacts (60-year-old woman); 2, moderate image quality, acceptable for routine clinical diagnosis (44-year-old woman); 3, not evaluable, with severe artifacts impairing accurate evaluation (60-year-old man). Upper panels show cross-sectional CT angiography images of right coronary arteries with different motion artifact severities. Lower panels show same vessels in curved multiplanar reconstructions. Arrows indicate motion artifacts.



**Fig. 3**—Proportions of coronary segments with nondiagnostic, moderate, good, and excellent image quality in heart transplantation (HTx) recipients and control subjects.

fore, our aim was to assess the image quality of low-dose prospectively ECG-triggered coronary CTA in HTx recipients.

### Materials and Methods

In a retrospective matched case-control cohort study, we evaluated the image quality of coronary CTA performed of HTx recipients. The institutional review board of Semmelweis University approved the study (approval number SE-TUKEB 173/2016), and because of the retrospective study design, informed consent was waived. The study was conducted in compliance with the Helsinki declaration.

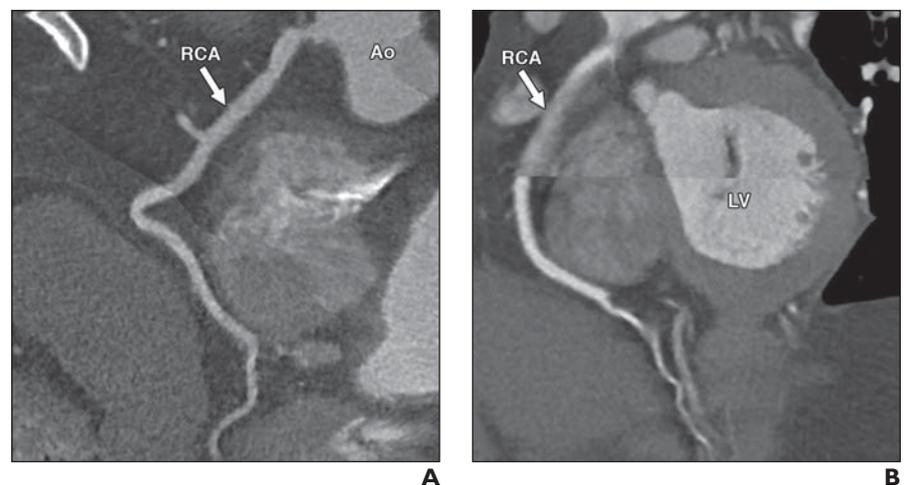
During a 4-year period, 97 coronary CTAs were performed of 57 HTx recipients to rule out CAV. If a patient underwent more than one scan, the scan obtained with the highest HR was selected. Scans with breathing artifacts ( $n = 3$ ), contrast agent extravasation ( $n = 1$ ), and high image noise or insufficient contrast opacification ( $n = 3$ ) were excluded from the study. In total, 50 HTx recipients (HTx group) were included in the study. The image quality of the scans of the HTx recipients was compared with that of scans of a control group of patients who did not undergo HTx. The control group was selected from our institutional cardiac CT registry. We selected the control group according to matching criteria that may influence image quality: age, sex, body mass index (weight in kilograms divided by the square of height in meters), HR, data acquisition phase (systole or diastole), and coronary dominance (Fig. 1). For the HR, a maximum difference of  $\pm 2$  beats/min was allowed; for body mass index and age, a maximum difference of  $\pm 10\%$  was allowed. In addition, we matched every pair for coronary dominance. Codominant coronary system was regarded as left dominant.

All patients underwent imaging with a 256-MDCT scanner (Brilliance iCT 256, Philips Healthcare). Tube voltage was 100–120 kV, and the tube current was set to 100–300 mA depending on the body mass index of the patients. Collimation was  $2 \times 128 \times 0.625$  mm, with a gantry rotation time of 270 ms. Both the HTx recipients and

the control group were scanned with a prospectively ECG-triggered acquisition mode. When the HR was over 80 beats/min, systolic triggering was used at 40% of the cardiac cycle with 3% padding (37–43% of the R-R interval); in all other cases, diastolic triggering was used at 78% of the cardiac cycle with 3% padding (75–81% of the R-R interval) [9]. We used a four-phase contrast injection protocol with iodinated contrast agent (iomprol, 400 mg I/mL; Iomeron 400, Bracco), with a flow rate of 4.5–5.5 mL/s with an extra saline bolus preceding the contrast bolus [10]. A bolus-tracking technique was used with an ROI in the left atrium. For HR control, we used 7.5–15 mg ivabradine (Procorolan, 5 mg, Les Laboratoires Servier) administered 3 hours before the scan in 90% of HTx recipients and 50–100 mg oral metoprolol and 5–20 mg IV metoprolol (Betaloc, 1 mg/mL, AstraZeneca; 5-mg ampoule) in 58% and 48% of control subjects, respectively. All patients received 0.8 mg of sublingual nitroglycerin (Nitromint, 8 mg/g, EGIS) a maximum of 1 minute

before the image acquisition. Images were reconstructed with 0.8-mm slice thickness and 0.4-mm increment using a hybrid iterative reconstruction (iDOSE<sup>4</sup>, Philips Healthcare) technique.

Reconstructed images were evaluated by two readers (with 5 and 3 years of experience in coronary CTA) using the 18-segment model of the Society of Cardiovascular CT [11]. Coronary segments with a diameter greater than 1.5 mm were assessed. We used axial images, multiplanar reformations, and maximum intensity projections to evaluate the image quality. Motion artifacts were described in every coronary segment using a 4-point Likert scale: 0, excellent image quality with no artifacts; 1, good image quality with minor artifacts; 2, moderate image quality, acceptable for routine clinical diagnosis; and 3, not evaluable, with severe artifacts impairing accurate evaluation [12, 13] (Fig. 2). To quantify the total amount of motion artifacts on a per-patient level, we defined the segment motion score, which describes how many segments had motion artifact, and the segment Likert score, which is the sum of the motion severity Likert score of the patient. Because the number of coronary segments affects the total obtainable score, we normalized the scores by dividing them by the number of segments present, which resulted in the segment motion score index and segment Likert score index. To describe how many nondiagnostic segments were present, we defined the segment nondiagnostic score and also divided it by the number of the evaluated segments, which yielded the segment nondiagnostic score index. Furthermore, to assess the effect of systolic versus diastolic triggering, we conducted a subgroup analysis among both HTx recipients and control subjects.



**Fig. 4**—Coronary CT angiograms of heart transplant recipient and age- and sex-matched control subject. **A**, 48-year-old male heart transplant recipient with heart rate of 75 beats/min. No motion artifact is visible in right coronary artery (RCA; arrow) on curved multiplanar reconstruction. Ao = aorta. **B**, 48-year-old man with heart rate of 75 beats/min who did not receive heart transplant. Motion artifact (arrow) is visible in proximal segment of RCA on curved multiplanar reconstruction. LV = left ventricle.

The Shapiro-Wilk test was used to assess normality. Because all continuous variables showed nonnormal distribution, continuous variables are expressed as median and interquartile range (IQR). Categorical variables are expressed as numbers and percentages. The Mann-Whitney *U* test was used to compare continuous data of the HTx and non-HTx groups. Categorical data were compared using the chi-square test. Intrareader and interreader reproducibility was assessed on the basis of 20 randomly selected individuals' images using Cohen kappa, interpreted as follows: 1.00–0.81, excellent; 0.80–0.61, good; 0.60–0.41, moderate; 0.40–0.21, fair; and 0.20–0.00, poor [14, 15]. All statistical calculations were done using SPSS software (version 23, IBM). A  $p < 0.05$  was considered significant.

## Results

In total, 50 HTx recipients were included in our study. Every HTx recipient had a matched control subject who did not undergo HTx; therefore, 100 subjects in total were evaluated. In the HTx group (11 women [22%]; 4.3 years after transplantation), the median age was 57.9 years (IQR, 46.7–59.9 years) and the median HR was 74.0 beats/min (IQR, 67.8–79.3 beats/min), compared with 73.0 beats/min (IQR, 68.5–80.0 beats/min) in the matched control group ( $p = 0.58$ ). We found no significant difference between the HTx and control groups regarding anthropometric data and scan characteristics (Table 1). The effective radiation dose was relatively low in both groups (3.7 mSv [IQR, 2.4–4.3 mSv] in the HTx group vs 4.3 mSv [IQR, 2.6–4.3 mSv] in the control group;  $p = 0.24$ ).

In total, 1270 coronary segments were evaluated, 662 segments in the HTx group and 608 segments in the control group. The distribution of motion scores between the two groups is shown in Figure 3. In the HTx group, more segments (624; 94.3%) had diagnostic image quality compared with the control group (504; 82.9%) ( $p < 0.001$ ) (Fig. 4). In the HTx group, more segments had excellent image quality than in the control group (442 [66.7%] vs 271 [4.5%];  $p < 0.001$ ). Furthermore, in the HTx group the number of nondiagnostic segments was approximately one-third of that of the control group (38 [5.8%] vs 104 [17.1%];  $p < 0.001$ ).

We found a significant difference between the two groups regarding the segment Likert score, the segment motion score, and the segment nondiagnostic score indexes. The segment Likert score index of the HTx group was approximately half that of the control group (0.4 [IQR, 0.1–0.9] vs 0.9

**TABLE 1: Clinical Characteristics of Study Subjects**

Parameters	Heart Transplant Recipients ( $n = 50$ )	Control Subjects ( $n = 50$ )	$p$
Age (y)	57.9 (46.7–59.9)	58.6 (48.5–62.1)	0.32
Body mass index <sup>a</sup>	25.0 (22.6–26.5)	25.0 (23.1–28.4)	0.45
Diastolic triggering, no. (%) of patients	31 (62.0)	31 (62.0)	1.00
Tube voltage (kV)	120.0 (100.0–120.0)	120.0 (100.0–120.0)	0.63
Tube current (mA)	300.0 (250.0–300.0)	300.0 (300.0–300.0)	0.14
Effective dose (mSv)	3.7 (2.4–4.3)	4.3 (2.6–4.3)	0.24
Contrast agent (mL)	90.0 (90.0–95.0)	90.0 (90.0–95.0)	0.62
Heart rate (beats/min)	74.0 (67.8–79.3)	73.0 (68.5–80.0)	0.58
Coronary dominance, no. (%) of patients			0.91
Right dominant	39 (78.0)	39 (78.0)	
Left dominant	11 (22.0)	11 (22.0)	

Note—Except where noted otherwise, data are median (interquartile range).

<sup>a</sup>Weight in kilograms divided by the square of height in meters.

[IQR, 0.3–1.6];  $p = 0.003$ ). Similarly, a nearly twofold difference was found between the HTx and control groups regarding segment motion score index (0.3 [IQR, 0.1–0.5] vs 0.6 [IQR, 0.2–0.9];  $p = 0.001$ ). The segment nondiagnostic score index was lower in the HTx group than in the control group (0.0 [IQR, 0.0–0.1] vs 0.1 [IQR, 0.0–0.3];  $p = 0.004$ ).

The image quality was better in HTx recipients than in control subjects in the subgroup with systolic triggering. This was reflected by the difference in the segment Likert score index, which was significantly lower in the HTx group than in the control group (0.5 [IQR, 0.4–0.7] vs 0.8 [IQR, 0.8–0.9];  $p < 0.001$ ). Furthermore, among scans with systolic triggering, we found significantly fewer motion artifacts and more diagnostic segments in the HTx group; their segment motion score index was almost half that of the control group (0.8 [IQR, 0.5–1.1] vs 1.5 [IQR, 1.3–2.1];  $p < 0.001$ ), whereas their segment nondiagnostic score index was almost one-fourth that of the control group (0.07 [IQR, 0.0–0.1] vs 0.3 [IQR, 0.1–0.5];  $p = 0.001$ ).

Among diastolic images, significantly better image quality was observed in the HTx scans compared with the non-HTx scans; the segment Likert score index was significantly lower in the HTx group compared with the non-HTx group (0.1 [IQR, 0.0–0.3] vs 0.4 [IQR, 0.1–0.6];  $p = 0.03$ ). However, among scans with diastolic triggering, the degree of motion and the number of nondiagnostic segments did not differ significantly between the HTx recipients and control subjects (segment motion score index, 0.1 [IQR, 0.0–0.4] vs 0.5 [IQR, 0.1–1.1],  $p = 0.05$ ; segment non-

diagnostic score index, 0.0 [IQR, 0.0–0.1] vs 0.0 [IQR, 0.0–0.1],  $p = 0.20$ ). The median HR with systolic triggering was 78.0 beats/min for HTx recipients compared with 80.0 beats/min for control subjects ( $p = 0.86$ ); the median HR with diastolic triggering was 69.0 beats/min in HTx recipients compared with 70.0 beats/min in control subjects ( $p = 0.96$ ).

Intrareader and interreader agreement for image quality scores was good ( $\kappa = 0.72$  and  $\kappa = 0.62$ , respectively). Dichotomization of image quality scores to excellent and non-excellent image quality scores resulted in excellent intrareader ( $\kappa = 0.83$ ) and good interreader ( $\kappa = 0.69$ ) reproducibility. Dichotomization to diagnostic and nondiagnostic image quality scores also showed excellent intrareader ( $\kappa = 0.82$ ) and good interreader ( $\kappa = 0.73$ ) reproducibility.

## Discussion

In this retrospective matched case-control study, we found that scans of HTx recipients had better coronary CTA image quality than did scans of a matched control group with similar HRs. Despite the relatively high HR of HTx recipients, the number of nondiagnostic segments was low (5.8%), suggesting that coronary CTA with prospective ECG-triggering is a robust diagnostic tool with low radiation dose in this patient population. The subgroup analysis comparing the image quality of the two groups among scans with systolic and diastolic triggering showed similar results. The HTx recipients had better overall image quality compared with the control subjects both with systolic and diastolic triggering. However, the segment mo-

tion score index did not show any difference between the two groups among the scans triggered in diastole, which is most probably due to the lower HR of patients undergoing coronary CTA with diastolic triggering.

CAV is among the top three causes of death 1 year after HTx. Invasive coronary angiography is considered the reference standard method to diagnose CAV. However, it has been found that diagnosis based on a single invasive coronary angiography is challenging because of the concentric intimal hyperplasia; furthermore, the interobserver variation is high [16]. Numerous studies investigated the diagnostic performance of coronary CTA to identify CAV [17–23]. von Ziegler et al. [19] studied 26 consecutive patients with a mean ( $\pm$  SD) HR of  $86 \pm 13$  beats/min using 64-MDCT. They found that 81.4% of the segments had diagnostic image quality. According to their results, coronary CTA has high negative predictive value (99.7%), and they concluded that coronary CTA is a reliable diagnostic tool to rule out CAV in HTx recipients [19]. Similar results were shown by Mittal et al. [17], who evaluated 130 HTx recipients (mean HR,  $82.7 \pm 4$  beats/min) with 64-MDCT. Most of the evaluated segments (98%) had diagnostic image quality. They concluded that coronary CTA has high sensitivity, specificity, and excellent negative predictive value for the diagnosis of CAV in HTx recipients in comparison with invasive angiography [17]. A meta-analysis published by Wever-Pinzon et al. [24] showed that the combined overall weighted mean sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value of CT for detection of CAV were 97%, 81%, 78%, and 97%, respectively. Importantly, these studies used retrospective ECG-gating, because of the higher resting HR of HTx recipients, which resulted in higher radiation dose (10.2–17.5 mSv) [17, 22, 23]. The reduction of radiation dose is of utmost importance for HTx recipients who undergo repeated scans and take immunosuppressant therapy, which substantially increases cancer risk.

We found that HTx recipients can be scanned with a prospective ECG-triggering scan mode with a low radiation dose (mean effective radiation dose, 3.7 mSv). Furthermore, we found that scans of HTx recipients with median HR of 74.0 beats/min have significantly better image quality than scans of control subjects with a similar HR (73.0 beats/min). In addition, the number of segments with excellent image quality was high-

er for HTx recipients than for control subjects. In accordance with these results, the ratio of nondiagnostic segments was lower among HTx recipients.

Our observations might be explained by the loss of autonomous neural control. The surgical denervation after heart transplantation causes chronotropic incompetence, which results in elevated resting HR and nearly absent HR variability [25–27]. According to Stolzmann et al. [28] and Brodoefel et al. [29], HR variability has a significant effect on the image quality in prospectively triggered coronary CTA. Therefore, the lack of autonomous neural control and the consequent regular and steady HR seems to be optimal for prospectively ECG-triggered coronary CTA.

Despite the excellent diagnostic accuracy and low radiation dose of modern CT scanners, the routine use of coronary CTA for follow-up of HTx recipients has not become widely accepted in daily practice. The guidelines of the International Society for Heart and Lung Transplantation [3] and the recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and Cardiovascular Imaging Department of the Brazilian Society of Cardiology [8] raise concerns regarding the higher HR (higher than the optimal 65 beats/min) of HTx recipients and the excess ionizing radiation. However, contemporary scanner technology allows coronary imaging at ever decreasing radiation doses, and, with modern scanners, the radiation dose generally does not exceed that associated with invasive coronary angiography [30, 31]. Therefore, we believe that, in experienced centers with contemporary CT scanners, coronary CTA is a promising alternative to invasive coronary angiography for follow-up of HTx recipients.

This study has some limitations that we have to acknowledge. First, coronary segments with a diameter smaller than 1.5 mm were excluded from the study because of the limited accuracy of coronary CTA in distal coronary segments and small-caliber side branches. Nevertheless, the evaluation of small coronary segments remains a challenge even with invasive techniques.

Second, because of the specific postoperative appearance of the extracardiac structures (e.g., sternal sutures and great vessel anastomoses) of HTx recipients, the readers could not be blinded to the compared groups (HTx recipients vs control subjects), which might represent a potential bias that affects quality

rating. Furthermore, we acknowledge that this study was a single-center single-vendor study using a 256-MDCT scanner, which might limit the generalizability of our findings.

In conclusion, coronary CTA of HTx recipients had significantly better image quality compared with a control group with similar HRs. This finding suggests that invasive coronary angiography could be replaced by coronary CTA in experienced centers to diagnose CAV. In addition, a higher optimal HR threshold might be recommended for coronary CTA among HTx recipients because of the lack of autonomous innervation of the heart and diminished HR variability. With the use of coronary CTA in the clinical routine, the burden of invasive investigations could be reduced in this vulnerable patient population.

## References

1. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first official adult heart transplant report—2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33:996–1008
2. Park KH, Kwon TG, Matsuzawa Y, et al. Association between the vasa vasorum and the atherosclerotic changes in cardiac allograft vasculopathy: volumetric analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016; 17:272–279
3. Mehra MR, Crespo-Leiro MG, Dipchand A, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy: 2010. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29:717–727
4. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29:914–956
5. Achenbach S, Raggi P. Imaging of coronary atherosclerosis by computed tomography. *Eur Heart J* 2010; 31:1442–1448
6. Maurovich-Horvat P, Ferencik M, Voros S, Merkely B, Hoffmann U. Comprehensive plaque assessment by coronary CT angiography. *Nat Rev Cardiol* 2014; 11:390–402
7. Kolossváry M, Szilveszter B, Edes IF, et al. Comparison of quantity of coronary atherosclerotic plaques detected by computed tomography versus angiography. *Am J Cardiol* 2016; 117:1863–1867
8. Badano LP, Miglioranza MH, Edvardsen T, et al. European Association of Cardiovascular Imaging/Cardiovascular Imaging Department of the Brazilian Society of Cardiology recommendations for the use of cardiac imaging to assess and follow patients after heart transplantation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16:919–948

9. Lee AM, Beaudoin J, Engel LC, et al. Assessment of image quality and radiation dose of prospectively ECG-triggered adaptive dual-source coronary computed tomography angiography (cCTA) with arrhythmia rejection algorithm in systole versus diastole: a retrospective cohort study. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013; 29:1361–1370
10. Karády J, Panajotu A, Kolossváry M, et al. The effect of four-phasic versus three-phasic contrast media injection protocols on extravasation rate in coronary CT angiography: a randomized controlled trial. *Eur Radiol* 2017; 27:4538–4543
11. Leipsic J, Abbara S, Achenbach S, et al. SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary CT angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2014; 8:342–358
12. Leschka S, Alkadhi H, Plass A, et al. Accuracy of MSCT coronary angiography with 64-slice technology: first experience. *Eur Heart J* 2005; 26:1482–1487
13. Shuman WP, Branch KR, May JM, et al. Prospective versus retrospective ECG gating for 64-detector CT of the coronary arteries: comparison of image quality and patient radiation dose. *Radiology* 2008; 248:431–437
14. Altman DG. *Practical statistics for medical research*. London, UK: Chapman and Hall, 1991
15. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33:159–174
16. Wellnhofer E, Stypmann J, Bara CL, et al. Angiographic assessment of cardiac allograft vasculopathy: results of a Consensus Conference of the Task Force for Thoracic Organ Transplantation of the German Cardiac Society. *Transpl Int* 2010; 23:1094–1104
17. Mittal TK, Panicker MG, Mitchell AG, Banner NR. Cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: electrocardiographically gated cardiac CT angiography for assessment. *Radiology* 2013; 268:374–381
18. Gregory SA, Ferencik M, Achenbach S, et al. Comparison of sixty-four-slice multidetector computed tomographic coronary angiography to coronary angiography with intravascular ultrasound for the detection of transplant vasculopathy. *Am J Cardiol* 2006; 98:877–884
19. von Ziegler F, Leber AW, Becker A, et al. Detection of significant coronary artery stenosis with 64-slice computed tomography in heart transplant recipients: a comparative study with conventional coronary angiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2009; 25:91–100
20. Nunoda S, Machida H, Sekikawa A, et al. Evaluation of cardiac allograft vasculopathy by multidetector computed tomography and whole-heart magnetic resonance coronary angiography. *Circ J* 2010; 74:946–953
21. Bastarrika G, De Cecco CN, Arraiza M, et al. Dual-source CT for visualization of the coronary arteries in heart transplant patients with high heart rates. *AJR* 2008; 191:448–454
22. Schepis T, Achenbach S, Weyand M, et al. Comparison of dual source computed tomography versus intravascular ultrasound for evaluation of coronary arteries at least one year after cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 2009; 104:1351–1356
23. Kępka C, Sobieszkańsk-Matek M, Pregowski J, et al. Usefulness of dual-source computed tomography for the evaluation of coronary arteries in heart transplant recipients. *Kardiol Pol* 2012; 70:1111–1119
24. Wever-Pinzon O, Romero J, Kelesidis I, et al. Coronary computed tomography angiography for the detection of cardiac allograft vasculopathy: a meta-analysis of prospective trials. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:1992–2004
25. Sands KE, Appel ML, Lilly LS, Schoen FJ, Judge GH Jr, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate variability in human cardiac transplant recipients. *Circulation* 1989; 79:76–82
26. Cornelissen VA, Vanhaecke J, Aubert AE, Fagard RH. Heart rate variability after heart transplantation: a 10-year longitudinal follow-up study. *J Cardiol* 2012; 59:220–224
27. Willman VL, Cooper T, Cian LG, Rollins Hanlon C. Neural responses following autotransplantation of the canine heart. *Circulation* 1963; 27:713–716
28. Stolzmann P, Leschka S, Scheffel H, et al. Dual-source CT in step-and-shoot mode: noninvasive coronary angiography with low radiation dose. *Radiology* 2008; 249:71–80
29. Brodoefel H, Burgstahler C, Tsiflikas I, et al. Dual-source CT: effect of heart rate, heart rate variability, and calcification on image quality and diagnostic accuracy. *Radiology* 2008; 247:346–355
30. Hong YJ, Kim SJ, Lee SM, et al. Low-dose coronary computed tomography angiography using prospective ECG-triggering compared to invasive coronary angiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2011; 27:425–431
31. Herzog BA, Wyss CA, Husmann L, et al. First head-to-head comparison of effective radiation dose from low-dose 64-slice CT with prospective ECG-triggering versus invasive coronary angiography. *Heart* 2009; 95:1656–1661



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

## Journal of Cardiovascular Computed Tomography

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jcct](http://www.elsevier.com/locate/jcct)

## Quantitative CT assessment identifies more heart transplanted patients with progressive coronary wall thickening than standard clinical read

Mihály Károlyi, Márton Kolossváry, Andrea Bartykowszki, Ildikó Kocsmár, Bálint Szilveszter, Júlia Karády, Béla Merkely<sup>1</sup>, Pál Maurovich-Horvat<sup>\*,1</sup>

MTA-SE Cardiovascular Imaging Research Group, Heart and Vascular Center, Semmelweis University, Budapest, Hungary

## ARTICLE INFO

## Keywords:

Cardiac allograft vasculopathy  
Coronary vessels  
Coronary artery disease  
Coronary CT angiography  
Heart transplantation

## ABSTRACT

**Background:** We sought to compare quantitative coronary CT angiography (CTA) assessment versus standard clinical reading to identify heart transplanted (HTX) patients with progressive coronary wall thickening.

**Methods:** 35 patients (23 males, age 58 [IQR: 50;61] years) underwent 256-slice coronary CTA at one year and two years after HTX to rule out cardiac allograft vasculopathy (CAV). In addition to the standard clinical read, we quantified total vessel wall volume in all coronaries up to 2-mm luminal diameter. Fixed threshold settings were used to assess calcified ( $> 350$  HU) and non-calcified vessel wall components with high- (131–350 HU), intermediate- (75–130 HU) and low-attenuation ( $< 75$  HU).

**Results:** Total lumen volume did not change between baseline and follow-up studies ( $p = 0.59$ ). Total vessel wall volume showed significant increase (464 [IQR: 338; 570] vs. 563 [IQR: 345; 717] mm<sup>3</sup>,  $p < 0.001$ ). The volume of high-, intermediate and low-attenuation non-calcified wall components showed progression (332 [IQR: 217;425] vs. 385 [IQR: 238;489], 40 [IQR: 12;48] vs. 59 [IQR: 16;83] and 18 [IQR: 4;21] vs. 46 [IQR: 6;41] mm<sup>3</sup>, respectively,  $p < 0.05$  all), while calcified volume did not change between baseline and follow-up CTAs (72 [IQR: 16;127] vs. 72 [IQR: 29;102] mm<sup>3</sup>,  $p = 0.73$ ). Quantitative analysis identified more patients with progressive coronary wall thickening ( $\geq 10\%$  cut-off) than standard clinical read (11 vs. 22,  $p = 0.01$ ).

**Conclusion:** Quantitative coronary wall assessment is feasible with coronary CTA in HTX patients. Coronary wall thickening within the first two years after HTX is mainly attributable to non-calcified lesion components and might be an early sign of CAV.

### 1. Introduction

Cardiac allograft vasculopathy (CAV) affects up to 50% of heart transplanted (HTX) patients within 10-years of transplantation.<sup>1</sup> The mortality of patients with 3-vessel CAV can be up to 90% in the first year from diagnosis.<sup>2</sup> The progression of CAV is usually asymptomatic and shows high inter-patient variations. Yearly follow-up with invasive angiography (ICA) and optional intravascular ultrasound (IVUS) is therefore recommended.<sup>3</sup> More than 0.5 mm change in the maximal intimal thickness within the first post-transplantation year is associated with increased mortality.<sup>4</sup> Coronary computed tomography angiography (CTA) has been proposed as an alternative to ICA for routine follow-up of HTX patients.<sup>5</sup> Coronary CTA has sufficient spatial resolution to measure intimal thickening  $> 0.5$  mm, similar to IVUS on clinically relevant coronary arteries.<sup>6</sup> In a recent meta-analysis the sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of CT for

detection of CAV were 97%, 81%, 78% and 97%, respectively.<sup>7</sup> Up until today, all studies evaluating CAV with coronary CTA have implemented qualitative reading.<sup>8,9</sup> Therefore, the aim of our study was to assess the feasibility of quantitative coronary wall volume change assessment in HTX patients using coronary CTA. Furthermore, we aimed to compare the performance of quantitative coronary CTA assessment versus conventional qualitative clinical reading to rule out progressive coronary vessel wall thickening, indicative for CAV.

### 2. Methods

#### 2.1. Study population

We included 35 consecutive HTX patients (age 58 [50–61] years, 66% male) who underwent coronary CTA examination at one year and at two years after HTX as part of the routine clinical work-flow at our

\* Corresponding author. Heart and Vascular Center, Semmelweis University, Hataror St. 18, 1122, Budapest, Hungary.

E-mail address: [p.maurovich.horvat@mail.harvard.edu](mailto:p.maurovich.horvat@mail.harvard.edu) (P. Maurovich-Horvat).

<sup>1</sup> BM and PMH contributed equally.

<https://doi.org/10.1016/j.jcct.2018.11.006>

Received 30 June 2018; Received in revised form 2 November 2018; Accepted 15 November 2018

1934-5925/ © 2018 Society of Cardiovascular Computed Tomography. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

**List of abbreviations**

CAV	Cardiac allograft vasculopathy
CTA	Computed tomography angiography
LCx	Left circumflex coronary artery
HU	Hounsfield units
HTX	Heart transplantation

ICA	Invasive coronary angiography
IQR	Interquartile range
IVUS	Intravascular ultrasound
LM	Left main coronary artery
RCA	Right coronary artery
SCCT	Society of Cardiovascular Computed Tomography

institution. Patients with impaired renal function (GFR < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), poor image quality and with irregular heart rates due to atrial fibrillation, or frequent premature ventricular complex were not included in the study. The first-year and second-year follow-up CTA scans were analyzed retrospectively and no data acquisition was performed in addition to routine examinations. Patients' informed consent was waived by the institutional review board due to the retrospective study design. Patient demographics are summarized in Table 1.

## 2.2. Coronary CTA scan protocol

All CTA scans were performed on a 256-slice scanner (Brilliance iCT 256, Philips Healthcare, Best, The Netherlands) with prospective ECG-triggered acquisition mode. The same coronary CTA scan protocol and settings were used for each patients' baseline and follow-up scans. Images were acquired in cranio-caudal direction during single breath-hold in inspiration. Imaging parameters were used for data acquisition as follows: 100–120 kV tube voltage with 200–300 mAs tube current, 128 × 0.625 mm detector collimation and 270 ms gantry rotation time was used. The same tube voltage settings were used for the follow-up CTA for each patient. A mid-diastolic triggering with 3% padding (75–81% of the R-R interval) was chosen in patients with a heart rate < 80 bpm, whereas in patients with ≥80 bpm systolic triggering (37–43%) was used. Using a dual-syringe system iomeprol contrast media with an iodine concentration of 400 mg/ml (Iomeron 400, Bracco Ltd, Milan, Italy) was delivered into an antecubital vein via an 18-gauge catheter. A four-phasic injection protocol was used with 85–95 ml contrast agent at a flow rate of 4.5–5.5 ml/s.<sup>10</sup> For proper scan timing bolus tracking technique was used with a region of interest (ROI) placed in the left atrium. For heart rate control 7.5–15 mg of ivabradine was used 3 h prior the CTA examination.<sup>11</sup> All patients received 0.8 mg sublingual nitroglycerin prior the CTA acquisition. All CTA datasets were reconstructed with 0.8 mm slice thickness, and 0.4 mm increment with hybrid iterative reconstruction technique (iDOSE,<sup>4</sup> Philips Healthcare, Best, The Netherlands) with a medium iteration level (level 4 of levels 1–7).<sup>12</sup>

## 2.3. Qualitative image analysis

The Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT) guidelines were used for conventional data analysis.<sup>13</sup> Coronary CTA reading was performed by a cardiologist with 6 years of experience in coronary CTA imaging. Axial images, multiplanar and curved reformations were used for data analysis. Luminal stenosis was categorized into the following classes: (0) normal – absence of any plaque, no luminal stenosis; (1) minimal – plaque causing < 25% stenosis; (2) mild – 25% to 49% stenosis; (3) moderate – 50% to 69% stenosis; (4) severe – 70% to 99% stenosis; (5) occluded. Calcified, non-calcified and partially calcified lesions were distinguished. Baseline and follow-up coronary CTA datasets were loaded side by side for comparison. Progression was defined as the appearance of any novel coronary lesion and/or the classification of a previously described coronary lesion into a higher stenosis category on the follow-up scan. An example for qualitative analysis is shown in Fig. 1.

## 2.4. Quantitative image analysis

A dedicated offline workstation (QAngioCT, version 2.1; Medis Medical Imaging Systems, Leiden, The Netherlands) was used for semi-automated lesion quantification. Two experienced observers evaluated the images in a random order, blinded to acquisition date and the results of the clinical read. Datasets were loaded separately into the workstation. First, coronary tree centerline extraction was performed. Second, the proximal and distal endpoints of the coronary tree were set manually for further vessel analysis. A screen shot from the proximal measurement point was taken, while the distal point was set to the same distance on baseline and follow-up CTs, to ensure measurement consistency. The left main (LM) and left anterior descending artery (LAD), left circumflex artery (LCx) and right coronary artery (RCA) were assessed up to 2-mm luminal diameter. A delineation of the inner and outer vessel-wall boundaries was performed along the vessel path and corrected on cross-sectional images, if necessary. Fix window settings of 1400/500 HU were used for segmentations. We used fixed threshold parameters to distinguish lesions components on different HU strata: calcified lesion volumes (> 350 HU), non-calcified lesion volumes with high attenuation (131–350 HU), non-calcified lesion volumes with intermediate attenuation (75–130 HU) and non-calcified lesion volumes with low attenuation (< 75 HU).<sup>14</sup> Lumen volume, overall lesion volume and overall lesion burden (total vessel volume minus the lumen volume, divided by the total vessel volume) were assessed on a per vessel basis. Progression was defined as more than 10% increase in overall lesion volume on the follow-up CTA, as compared to the baseline scan.<sup>15</sup> Fig. 2 shows the quantitative results of a patient with diffuse progressive coronary vessel wall thickening.

## 2.5. Statistical analysis

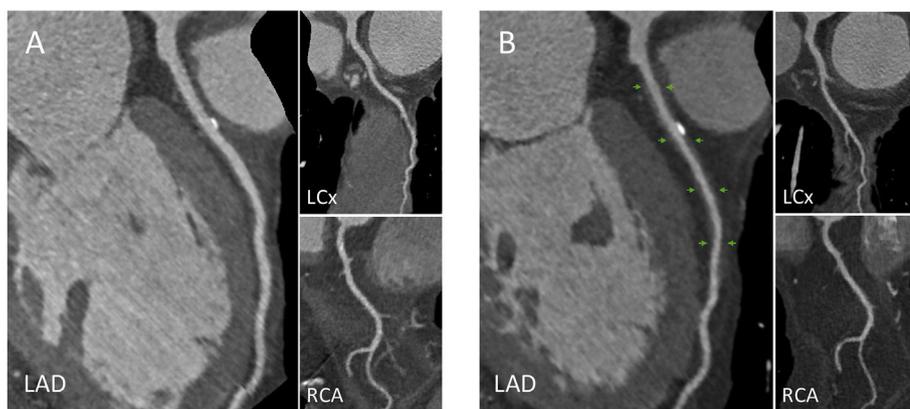
We used the Shapiro-Wilk-test to assess the normality of continuous variables. All continuous variables showed non-normal distribution,

**Table 1**  
Patients' characteristics.

Patient data	Study population (n = 35)
Recipient age (years)	58 [IQR: 50;61]
Recipient BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25 [IQR: 23;27]
Male transplant recipient, n (%)	23 (66)
Recipient eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	59 [IQR: 50;81]
Recipient cardiovascular risk factors	
Hypertension, n (%)	23 (66)
Diabetes mellitus, n (%)	18 (51)
Dyslipidemia, n (%)	13 (37)
Former smoker, n (%)	3 (9)
Cerebrovascular disease, n (%)	5 (14)
Peripheral arterial disease, n (%)	1 (3)
Family history of CAD, n (%)	2 (6)
Donor age (years)	45 [IQR: 38;50]
Male donor, n (%)	25 (71)
CT Dose Length Product (mGy x cm)	342 [IQR: 218;362]
CT Contrast agent (ml)	90 [IQR: 85;95]
Heart rate during coronary CTA (beats/min)	74 [IQR: 68;79]

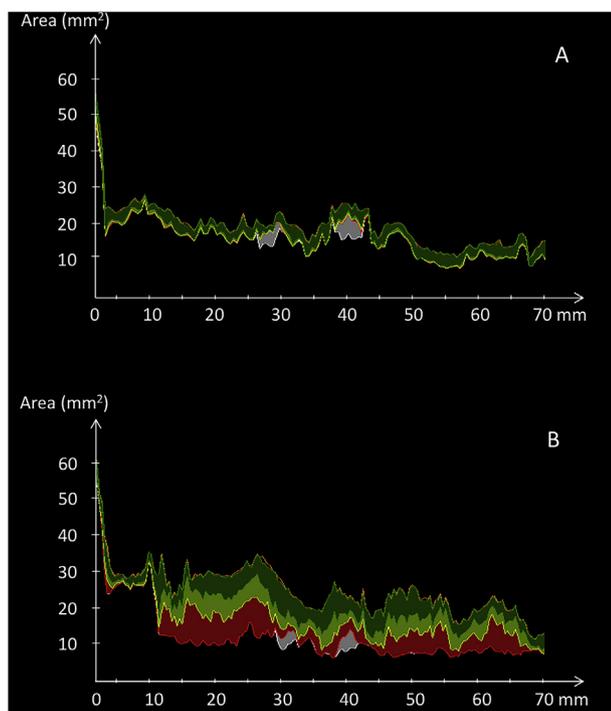
Recipient demographic data is given at the time of the first coronary CTA examination.

BMI = Body mass index, eGFR = Estimated glomerular filtration rate.



**Fig. 1.** Progressive coronary wall thickening on coronary CTA.

Curved reformatted CT images at baseline (A) showed only mild atherosclerotic disease with a focal calcified lesion, while follow-up images (B) revealed diffuse coronary wall thickening on the LAD, and LCx, while the RCA is apparently unchanged. LAD = left coronary artery, LCx = left circumflex coronary artery, RCA = right coronary artery, CAV = cardiac allograft vasculopathy.



**Fig. 2.** Quantitative coronary wall analysis.

Coronary lesion tissue volumes at baseline (A) and at follow-up (B) of the same HTX patient as seen on Fig. 2, quantified with dedicated software. The excessive lesion volume progression was mainly attributable to the increase of non-calcified lesions (from 222 mm<sup>3</sup> to 882 mm<sup>3</sup>), while calcified components remained practically unchanged (15 mm<sup>3</sup> and 20 mm<sup>3</sup>). Red: low-attenuation non-calcified tissue (necrotic core), yellow: intermediate-attenuation non-calcified (fibro-fatty) tissue, green: high-attenuation non-calcified (fibrous tissue), white: calcified tissue. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.)

therefore non-parametric tests were used and median and interquartile range [IQR] is reported. Categorical variables are expressed as numbers and percentages. Wilcoxon signed-rank test was used to compare the plaque volumes of the baseline and follow-up CTA. Categorical data was compared using the McNemar test. The inter-reader reproducibility between quantitative plaque measurements was calculated using the intra-class correlation coefficient (ICC). The following descriptive scale was used for values of the ICC: < 0.40 poor, 0.40–0.59 fair, 0.60–0.74 good and 0.75–1.00 excellent.<sup>16</sup> All statistical calculations were performed using SPSS software (SPSS version 23; SPSS, Armonk, NY). A p value less than 0.05 was considered statistically significant.

### 3. Results

#### 3.1. Qualitative image analysis

Coronary lesions were detectable in 74% (26/35) of the patients at baseline standard CT read, while on the follow-up CTs 80% (28/35) of the patients had at least one lesion present ( $p = 0.48$ ). At baseline 19% (82/427), whereas at the follow-up 27% (116/427) of the coronary segments showed any lesion ( $p < 0.001$ ). The distribution of the segments containing non-calcified, calcified and partially calcified lesions were 61% (50/82), 22% (18/82) and 17% (14/82) at the first CT, and 64% (74/116), 20% (23/116) and 16% (19/116) at the follow-up CT ( $p < 0.001$ ,  $p = 1.00$  and  $p = 0.26$ , respectively). At the baseline CT scan 55% (45/82) of the lesions caused minimal stenosis, 39% (32/82) mild and 6% (5/82) moderate luminal narrowing. No severe coronary stenosis was revealed. At the follow-up CT scan, 50% (58/116) of the coronary lesions caused minimal, 36% (42/116) mild, 10% (12/116) moderate luminal narrowing and in 4% (4/116) of the segments severe stenosis was detected ( $p < 0.001$ ,  $p = 0.14$ ,  $p = 0.08$ ,  $p = 0.25$ , respectively). Patients with severe stenosis were referred for ICA, which confirmed the severe luminal stenosis in all cases.

#### 3.2. Quantitative image analysis

The total length of analyzed coronary arteries did not differ between the baseline and follow-up CTAs, 248 [IQR: 213;295] mm versus 250

**Table 2**

Coronary wall thickness progression between baseline and follow-up coronary CTA as quantified with semi-automated software.

	Baseline CTA	Follow-up CTA	p
Lesion burden (%)	17 [IQR: 14; 19]	20 [IQR: 15; 24]	< 0.001
Total lesion volume (mm <sup>3</sup> )	464 [IQR: 338; 571]	563 [IQR: 345; 718]	< 0.001
Total lumen volume (mm <sup>3</sup> )	2227 [IQR: 1611; 2783]	2197 [IQR: 1677; 2528]	0.59
Low att. lesion vol. (mm <sup>3</sup> )	332 [IQR:217;425]	385 [IQR: 238;489]	0.01
Inter. att. lesion vol. (mm <sup>3</sup> )	40 [IQR: 12;48]	59 [IQR: 16;83]	0.01
High att. lesion vol. (mm <sup>3</sup> )	18 [IQR: 4;21]	46 [IQR: 6;41]	< 0.001
Dense calcium vol. (mm <sup>3</sup> )	72 [IQR: 16;127]	72 [IQR: 29;102]	0.73

[IQR: 213;296] mm, ( $p = 0.18$ ). Total lumen volume did not change between baseline and follow-up studies (2237 [IQR: 1610;2783] vs. 2197 [IQR: 1677;2527] mm<sup>3</sup>,  $p = 0.59$ ). Total vessel wall volume showed significant increase during the follow-up period (464 [IQR: 338; 571] vs. 563 [IQR: 345; 718] mm<sup>3</sup>,  $p < 0.001$ ). Accordingly, overall lesion burden increased from 17% [IQR: 14; 19] to 20% [IQR: 15; 24],  $p < 0.001$ .

The volume of high-, intermediate and low-attenuation non-calcified coronary vessel wall components showed significant increase (332 [IQR:217;425] vs. 385 [IQR: 238;489], 40 [IQR: 12;48] vs. 59 [IQR: 16;83] and 18 [IQR: 4;21] vs. 46 [IQR: 6;41] mm<sup>3</sup>, respectively,  $p < 0.05$  all), while calcified volume did not change between baseline and follow-up CTAs (72 [IQR: 16;127] vs. 72 [IQR: 29;102] mm<sup>3</sup>,  $p = 0.73$ ). Lesion volumes are summarized in [Table 2](#).

### 3.3. Progressive vessel wall thickening

Based on conventional coronary CTA reading, progression was present in 11 of 35 (31%) patients, whereas quantitative analysis revealed progression in twice as many patients, 22 of 35 (63%),  $p = 0.01$ . Individual lesion volumes showed very good inter-observer agreement for calcified, high-, intermediate-, and low-attenuation non-calcified volumes (ICC: 0.93 [95%CI 0.65; 0.98], 0.92 [95%CI 0.66; 0.98], 0.92 [95%CI 0.66; 0.98] and 0.88 [95%CI 0.53; 0.97], respectively). These resulted in an excellent reproducibility for overall lesion volume and overall lesion burden (ICC: 0.87 [95%CI 0.48; 0.97] and 0.85 [95%CI 0.43; 0.96], respectively.)

## 4. Discussion

In the present study, we focused on the role of quantitative coronary wall assessment in HTX patients using coronary CTA. We compared our results with standard clinical CT read. Majority of the patients showed slight increase of coronary vessel wall volume during the follow-up period, which might indicate CAV progression. This progression was mainly attributable to non-calcified lesions, while calcified volumes remained unchanged. We demonstrated that quantitative analysis of coronary CTA images identifies more patients with progressive coronary vessel wall thickening, than qualitative assessment.

CAV remains the key limiting factor of HTX patients' long-term survival and it is considered as an immune-mediated endothelial injury of the graft organ aggravated by several non-immunologic factors. It manifests as a luminal narrowing of the intramyocardial and epicardial coronary arteries with concomitant myocardial ischemia and graft function failure. In most cases CAV advances silently as ~90% of the transplanted hearts remain denervated.<sup>17</sup> Therefore, regular screening with ICA is recommended on a yearly basis.<sup>5</sup> The anatomical and histopathological characteristics of CAV differ from the atherosclerotic process. Typically, the disease affects small, distal vessels, while luminal narrowing of the larger epicardial coronaries occurs only in the advanced phase of CAV.<sup>18</sup> Unlikely the eccentric and focal lesions characteristic for atherosclerotic disease, CAV often manifests with concentric intimal hyperplasia with no positive wall remodeling, which might mimic normal coronary wall, therefore it might easily be overlooked by an unexperienced angiographer.<sup>19</sup> The addition of IVUS to ICA reveals about 19% more coronary arteries affected with CAV, than ICA alone, which makes this imaging modality the most sensitive test available to monitor CAV progression in the clinical setting.<sup>20</sup> However, it is an invasive technique with a considerable complication rate of 1–2%. In addition, due to its invasive nature and inconvenience for the patients it decreases patient's adherence to the regular invasive follow-up protocol.

Coronary CTA combines the advantages of both ICA and IVUS with its ability to visualize coronary wall and lumen in a non-invasive fashion. Despite of the relatively high heart-rate and suboptimal heart-rate control of HTX patients the image quality of the coronary CTA

exam is usually sufficient for CAV assessment, probably due to the low heart rate variability.<sup>21</sup> The excellent sensitivity and negative predictive values of 64-slice CT generations to identify wall irregularities suspicious for CAV (92–100% and 92–100%) and significant luminal narrowing  $\geq 50\%$  (94% and 99%) prompted several groups – inclusive ours – to replace conventional ICA with CT for annual screening of the HTX patients.<sup>7,18</sup> Moreover, current CT scanner generations with high temporal resolution combined with iterative image reconstruction algorithms allow for serial follow-up studies at low radiation dose in this population.<sup>22</sup> Furthermore, it is important to note that the radiation dose of invasive coronary angiography is comparable with coronary CTA acquired by current scanner generations.<sup>23</sup> Currently, there is no standard reading method available for the investigation of CAV on coronary CTA images, and the discrimination of CAV from atherosclerotic lesions might be challenging. Most groups use SCCT guidelines originally developed to grade atherosclerotic plaques by composition and the subsequent luminal narrowing. A 3-point scale derived from ICA studies was suggested to grade CAV, where grade A represents discrete proximal tubular narrowing, grade B diffuse concentric luminal stenosis, and grade C diffuse irregular concentric luminal narrowing, where occluded branches may be present.<sup>19</sup> At the same time visual assessment of coronary lesions is highly dependent on reader's experience, therefore a robust quantitative assessment seems to be essential.<sup>24</sup> Recently, quantitative software tools were introduced for assessment of stenosis severity on coronary CTA. Higher accuracy was reported in comparison with conventional visual analysis (95% vs. 87%;  $p = 0.08$ ), with an improved positive predictive value (100% vs. 78%;  $p < 0.05$ ).<sup>25</sup> Furthermore, excellent inter-observer (ICC: 0.90–0.98), and inter-scan reproducibility ( $r$ : 0.88–0.96) were reported for plaque volume assessment using dedicated quantification software, which paved the road for conducting serial follow-up studies.<sup>26,27</sup> In line with these findings, we have observed excellent inter-observer reproducibility of quantitative measurements (ICC: 0.85–0.93).

Our results demonstrate progression of coronary vessel wall volume already within the first two years after heart transplantation. This progression was mainly attributable to non-calcified lesions causing only mild luminal narrowing. When evaluating lesion characteristics, the main components of non-calcified lesions showed high-attenuation (131–350 HU) corresponding to fibrous tissue, while smaller percentage of the lesions showed intermediate attenuation (75–130 HU) consistent with fibro-fatty tissue, and low-attenuation ( $< 75$  HU) analogous with lipid-rich content.<sup>14</sup> These findings are characteristic for CAV, in which coronary lesions are rather diffuse, and focal significant luminal narrowing develops only in a small number of patients. Most non-HTX studies used semi-quantitative plaque assessment and investigated atherosclerotic plaque regression/progression under lipid lowering therapy in patients with established coronary artery disease. In addition, these studies had longer follow-up periods. Nevertheless, prior studies reported 6–13% increase in plaque burden within 2–3 years' follow-up period, generally due to non-calcified volume changes, where calcified lesions mostly remained unchanged.<sup>15</sup> Only very limited data are available concerning the follow-up of HTX patients using serial coronary CTA. The only study conducted by Rohnean et al. also reported rather slow progression of CAV after a 5-years follow-up period of HTX patients as detected with qualitative coronary CTA assessment.<sup>18</sup> According to their results, the time to significant stenosis was consistently longer than 3 years among the 62 HTX patients evaluated, and therefore they recommended to consider a 2-year interval between follow-up studies among patients with normal baseline CT. Patients were classified as having normal coronaries, any wall thickening or significant stenosis. Importantly, in our study we found twice as many patients with significant coronary vessel wall thickening when using quantitative analysis, as compared with standard clinical read. Our findings draw attention to early CAV progression. Even experienced observers might miss the correct diagnosis when concentrating only on focal luminal lesions. The detection of CAV progression in a

very early phase might create the possibility to alter immunosuppressive therapy effectively in the initial phase of the disease and avoid serious complications, such as heart failure, ventricular arrhythmias or sudden cardiac death. Further studies with longer follow-up periods are warranted to define the prognostic value of subclinical CAV progression as detected with quantitative coronary CTA analysis. We have detected predominantly non-calcified lesions. These findings are in line with serial IVUS and virtual histology studies. Torres et al. reported CAV in 55% of the patients when assessed with IVUS and in only 32% when evaluated with subjective reading of ICA ( $p = 0.01$ ). Although they evaluated only the first segment of the left anterior descending coronary with virtual histology IVUS, they demonstrated that fibrous tissue is the predominant component of CAV.<sup>28</sup> Similarly, a recent study using near-infrared spectroscopy and IVUS showed that calcification was barely present in CAV lesions, while a higher prevalence of lipid-rich lesions was observed in CAV, as compared to atherosclerotic plaques.<sup>29</sup>

Our study results are limited to patients undergoing heart transplantation. Patients with general contraindications to coronary CTA were not included in the study, however among HTX patients the most frequent contraindication is impaired renal function, which is also a contraindication for ICA. Furthermore, we did not use a reference standard measurement, however the accuracy of coronary CTA for the detection of coronary atherosclerotic plaque and luminal narrowing is well established in the literature. Moreover, the software we used for quantitative CT analysis was validated against IVUS,<sup>14</sup> and it would not be ethical to expose a patient population, which is already susceptible for malignancies, to additional invasive studies and ionizing radiation exposure. Also, we have analyzed coronary arteries only up until 2-mm luminal diameter, although CAV might affect smaller branches in the early phase of the disease. At the same time these vessels are not suitable for revascularization. Lastly, as a head-to-head comparison between the commonly accepted segment based qualitative reading and semi-automated vessel based quantitative analysis is not feasible, we compared our findings at a patient-based level. This illustrates the inherent limitations of qualitative coronary CTA interpretation in CAV follow-up.

## 5. Conclusions

Quantitative vessel wall assessment is feasible with coronary CTA in HTX patients. CAV progression within two years after HTX is mainly attributable to non-calcified lesion components, while calcified lesions remain unchanged. When using quantitative analysis with coronary CTA, CAV is detected in significantly more patients using  $\geq 10\%$  cut-off than detected with standard CT read. This may imply that CAV might be detected in an early stage when using quantitative CT analysis.

## Conflicts of interest

None.

## Disclosures

The authors of this manuscript have no conflicts of interest to disclose.

This study was supported by the National Research, Development and Innovation Office of Hungary (NKFI; NVKP-16-1-2016-0017).

## Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.jct.2018.11.006>.

## References

- Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first official adult heart transplant report—2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33:996–1008.
- Kobashigawa J. Coronary computed tomography angiography: is it time to replace the conventional coronary angiogram in heart transplant patients? *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2005–2006.
- Mehra MR, Crespo-Leiro MG, Dipchand A, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy-2010. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29:717–727.
- Kobashigawa JA, Tobis JM, Starling RC, et al. Multicenter intravascular ultrasound validation study among heart transplant recipients: outcomes after five years. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1532–1537.
- Badano LP, Miglioranza MH, Edvardsen T, et al. European Association of Cardiovascular Imaging/Cardiovascular Imaging Department of the Brazilian Society of Cardiology recommendations for the use of cardiac imaging to assess and follow patients after heart transplantation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16:919–948.
- Schepis T, Achenbach S, Weyand M, et al. Comparison of dual source computed tomography versus intravascular ultrasound for evaluation of coronary arteries at least one year after cardiac transplantation. *Am J Cardiol.* 2009;104:1351–1356.
- Wever-Pinzon O, Romero J, Kelesidis I, et al. Coronary computed tomography angiography for the detection of cardiac allograft vasculopathy: a meta-analysis of prospective trials. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1992–2004.
- Romeo G, Houyel L, Angel CY, Brenot P, Riou JY, Paul JF. Coronary stenosis detection by 16-slice computed tomography in heart transplant patients: comparison with conventional angiography and impact on clinical management. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1826–1831.
- Iyengar S, Feldman DS, Cooke GE, Leier CV, Raman SV. Detection of coronary artery disease in orthotopic heart transplant recipients with 64-detector row computed tomography angiography. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25:1363–1366.
- Karady J, Panajotu A, Kolossvary M, et al. The effect of four-phasic versus three-phasic contrast media injection protocols on extravasation rate in coronary CT angiography: a randomized controlled trial. *Eur Radiol.* 2017 Nov;27(11):4538–4543.
- Doesch AO, Celik S, Ehlermann P, et al. Heart rate reduction after heart transplantation with beta-blocker versus the selective if channel antagonist ivabradine. *Transplantation.* 2007;84:988–996.
- Takx RA, Willemink MJ, Nathoe HM, et al. The effect of iterative reconstruction on quantitative computed tomography assessment of coronary plaque composition. *Int J Cardiovasc Imag.* 2014;30:155–163.
- Leipsic J, Abbara S, Achenbach S, et al. SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary CT angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2014;8:342–358.
- de Graaf MA, Broersen A, Kitslaar PH, et al. Automatic quantification and characterization of coronary atherosclerosis with computed tomography coronary angiography: cross-correlation with intravascular ultrasound virtual histology. *Int J Cardiovasc Imag.* 2013;29:1177–1190.
- Sandfort V, Lima JA, Bluemke DA. Noninvasive imaging of atherosclerotic plaque progression: status of coronary computed tomography angiography. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015;8:e003316.
- Cicchetti DV. Guidelines, criteria, and rules of thumb for evaluating normed and standardized assessment instruments in psychology. *Psychol Assess.* 1994;6:284–290.
- Costanzo MR, Nafel DC, Pritzker MR, et al. Heart transplant coronary artery disease detected by coronary angiography: a multiinstitutional study of preoperative donor and recipient risk factors. Cardiac Transplant Research Database. *J Heart Lung Transplant.* 1998;17:744–753.
- Rohnean A, Houyel L, Sigal-Cinqualbre A, To NT, Elfassy E, Paul JF. Heart transplant patient outcomes: 5-year mean follow-up by coronary computed tomography angiography. *Transplantation.* 2011;91:583–588.
- Bogot NR, Durst R, Shaham D, Admon D. Cardiac CT of the transplanted heart: indications, technique, appearance, and complications. *Radiographics.* 2007;27:1297–1309.
- Pflugfelder PW, Boughner DR, Rudas L, Kostuk WJ. Enhanced detection of cardiac allograft arterial disease with intracoronary ultrasonographic imaging. *Am Heart J.* 1993;125:1583–1591.
- Bartykowska A, Kolossvary M, Jermendy AL, et al. Image quality of prospectively ECG-triggered coronary CT angiography in heart transplant recipients. *AJR Am J Roentgenol.* 2018;210:314–319.
- Beitzke D, Berger-Kulemann V, Schöpf V, et al. Dual-source cardiac computed tomography angiography (CCTA) in the follow-up of cardiac transplant: comparison of image quality and radiation dose using three different imaging protocols. *Eur Radiol.* 2015;25:2310–2317.
- Stocker TJ, Deseive S, Leipsic J, et al. Reduction in radiation exposure in cardiovascular computed tomography imaging: results from the prospective multicenter registry on Radiation dose estimates of cardiac CT Angiography IN daily practice in 2017 (PROTECTION VI). *Eur Heart J.* 2018; Aug 25. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy546> [Epub ahead of print].
- Arbab-Zadeh A, Hoe J. Quantification of coronary arterial stenoses by multidetector CT angiography in comparison with conventional angiography methods, caveats, and implications. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011;4:191–202.
- Boogers MJ, Schuijf JD, Kitslaar PH, et al. Automated quantification of stenosis severity on 64-slice CT: a comparison with quantitative coronary angiography. *JACC*

- Cardiovasc Imaging*. 2010;3:699–709.
26. Lee MS, Chun EJ, Kim KJ, Kim JA, Vembar M, Choi SI. Reproducibility in the assessment of noncalcified coronary plaque with 256-slice multi-detector CT and automated plaque analysis software. *Int J Cardiovasc Imag*. 2010;26:237–244.
  27. Schuhbaeck A, Dey D, Otaki Y, et al. Interscan reproducibility of quantitative coronary plaque volume and composition from CT coronary angiography using an automated method. *Eur Radiol*. 2014;24:2300–2308.
  28. Torres HJ, Merello L, Ramos SA, et al. Prevalence of cardiac allograft vasculopathy assessed with coronary angiography versus coronary vascular ultrasound and virtual histology. *Transplant Proc*. 2011;43:2318–2321.
  29. Zheng B, Maehara A, Mintz GS, et al. In vivo comparison between cardiac allograft vasculopathy and native atherosclerosis using near-infrared spectroscopy and intravascular ultrasound. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:985–991.

## RESEARCH

# Prediction model to estimate presence of coronary artery disease: retrospective pooled analysis of existing cohorts



OPEN ACCESS

Tessa S S Genders *clinical epidemiologist*<sup>1,2</sup>, Ewout W Steyerberg *professor of medical decision making*<sup>3</sup>, M G Myriam Hunink *professor of radiology and clinical epidemiology (Erasmus) and adjunct professor of health decision sciences (Harvard)*<sup>1,2,27</sup>, Koen Nieman *cardiologist, medical coordinator of ICCU, and assistant professor*<sup>2,4</sup>, Tjebbe W Galema *cardiologist*<sup>4</sup>, Nico R Mollet *staff radiologist*<sup>2,4</sup>, Pim J de Feyter *professor of non-invasive cardiac imaging*<sup>2,4</sup>, Gabriel P Krestin *professor and chairman of department of radiology*<sup>2</sup>, Hatem Alkadhi *senior radiologist*<sup>5</sup>, Sebastian Leschka *associate professor, senior staff radiologist, section head of computed tomography, and section head of emergency radiology*<sup>5,12</sup>, Lotus Desbiolles *staff cardiologist*<sup>5,12</sup>, Matthijs F L Meijs *resident in cardiology*<sup>6,7</sup>, Maarten J Cramer *associate professor of cardiology*<sup>6</sup>, Juhani Knuuti *professor, consultant, and director of centre*<sup>8</sup>, Sami Kajander *consultant radiologist*<sup>8</sup>, Jan Bogaert *adjunct chair of department of radiology*<sup>9</sup>, Kaatje Goetschalckx *cardiologist*<sup>9</sup>, Filippo Cademartiri *associate professor and head of cardiovascular imaging unit*<sup>2,10,11</sup>, Erica Maffei *staff radiologist*<sup>10,11</sup>, Chiara Martini *staff radiologist*<sup>10,11</sup>, Sara Seitun *radiologist*<sup>10</sup>, Annachiara Aldrovandi *staff cardiologist*<sup>10</sup>, Simon Wildermuth *professor of radiology and chairman of institute of radiology*<sup>12</sup>, Björn Stinn *staff radiologist*<sup>12</sup>, Jürgen Fornaro *staff radiologist*<sup>12</sup>, Gudrun Feuchtner *associate professor of radiology*<sup>13</sup>, Tobias De Zordo *resident in radiology*<sup>13</sup>, Thomas Auer *resident in radiology*<sup>13</sup>, Fabian Plank *research fellow*<sup>13</sup>, Guy Friedrich *professor of medicine*<sup>14</sup>, Francesca Pugliese *senior clinical lecturer and consultant*<sup>15</sup>, Steffen E Petersen *reader in advanced cardiovascular imaging and honorary consultant cardiologist*<sup>15</sup>, L Ceri Davies *reader in advanced cardiovascular imaging and honorary consultant cardiologist*<sup>15</sup>, U Joseph Schoepf *professor of radiology, medicine, and pediatrics and director of cardiovascular imaging*<sup>16</sup>, Garrett W Rowe *program coordinator*<sup>16</sup>, Carlos A G van Mieghem *staff cardiologist*<sup>17</sup>, Luc van Driessche *associate director of cardiology and consultant in interventional cardiology*<sup>18</sup>, Valentin Sinitsyn *head of radiology department*<sup>19</sup>, Deepa Gopalan *consultant cardiovascular radiologist*<sup>20</sup>, Konstantin Nikolaou *professor of radiology and vice chair of department of clinical radiology*<sup>21</sup>, Fabian Bamberg *fellow in radiology*<sup>21</sup>, Ricardo C Cury *chairman of department of radiology and director of cardiac imaging*<sup>22</sup>, Juan Battle *radiologist*<sup>22</sup>, Pál Maurovich-Horvat *chairman of department of radiology and director of cardiac imaging*<sup>23</sup>, Andrea Bartykowszki *resident in cardiology*<sup>23</sup>, Bela Merkely *professor of cardiology and director of heart centre*<sup>23</sup>, Dávid Becker *associate professor and deputy director heart centre*<sup>23</sup>, Martin Hadamitzky *director of cardiac magnetic resonance imaging*<sup>24</sup>, Jörg Hausleiter *assistant medical director*<sup>24</sup>, Marc Dewey *chief consultant radiologist*<sup>25</sup>, Elke Zimmermann *specialist in radiology*<sup>25</sup>, Michael Laule *senior physician and deputy director of cardiac catheterisation laboratory*<sup>26</sup>

<sup>1</sup>Department of Epidemiology, Erasmus University Medical Centre, Rotterdam, Netherlands; <sup>2</sup>Department of Radiology, Erasmus University Medical Centre; <sup>3</sup>Department of Public Health, Erasmus University Medical Centre; <sup>4</sup>Department of Cardiology, Erasmus University Medical Centre; <sup>5</sup>Institute of Diagnostic and Interventional Radiology, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland; <sup>6</sup>Department of Cardiology, University Medical Centre Utrecht, Utrecht, Netherlands; <sup>7</sup>Department of Radiology, University Medical Centre Utrecht; <sup>8</sup>Turku PET Centre, Turku University Hospital, Turku, Finland; <sup>9</sup>Department of Cardiovascular Diseases, University Hospital Leuven, Leuven, Belgium; <sup>10</sup>Department of Radiology and Cardiology, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Parma, Italy; <sup>11</sup>Department of Radiology, Giovanni XXIII Clinic, Monastier, Treviso, Italy; <sup>12</sup>Institute of Radiology, Kantonsspital St Gallen, St Gallen, Switzerland; <sup>13</sup>Department of Radiology, Innsbruck Medical University, Innsbruck, Austria; <sup>14</sup>Department of Cardiology, Innsbruck Medical University; <sup>15</sup>Centre for Advanced Cardiovascular Imaging, Barts and The London NIHR Cardiovascular Biomedical Research Unit, Barts and the London School of Medicine and Dentistry, Barts and the London NHS Trust, London, UK; <sup>16</sup>Department of Radiology, Medical University of South Carolina, Charleston, SC, USA; <sup>17</sup>Department of Cardiology, Onze-Lieve-Vrouwziekenhuis Hospital Aalst, Aalst, Belgium; <sup>18</sup>Department of Cardiology, St Blasius Hospital Dendermonde, Belgium; <sup>19</sup>Department of Radiology, Federal Centre of Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russia; <sup>20</sup>Department of Radiology, Papworth Hospital NHS Trust, Cambridge, UK; <sup>21</sup>Department of Clinical Radiology, University Hospitals Munich, Munich, Germany; <sup>22</sup>Department of Radiology, Baptist Hospital of Miami and Baptist Cardiac and Vascular Institute, Miami, FL, USA; <sup>23</sup>Heart Centre, Semmelweis University, Budapest, Hungary; <sup>24</sup>Department of Cardiology, German Heart Centre, Munich, Germany; <sup>25</sup>Department of Radiology, Charité, Medical School, Humboldt University, Berlin, Germany; <sup>26</sup>Department of Cardiology, Charité, Medical School; <sup>27</sup>Department of Health Policy and Management, Harvard School of Public Health, Harvard University, Boston, MA, USA

## Abstract

**Objectives** To develop prediction models that better estimate the pretest probability of coronary artery disease in low prevalence populations.

**Design** Retrospective pooled analysis of individual patient data.

**Setting** 18 hospitals in Europe and the United States.

**Participants** Patients with stable chest pain without evidence for previous coronary artery disease, if they were referred for computed tomography (CT) based coronary angiography or catheter based coronary angiography (indicated as low and high prevalence settings, respectively).

**Main outcome measures** Obstructive coronary artery disease ( $\geq 50\%$  diameter stenosis in at least one vessel found on catheter based coronary angiography). Multiple imputation accounted for missing predictors and outcomes, exploiting strong correlation between the two angiography procedures. Predictive models included a basic model (age, sex, symptoms, and setting), clinical model (basic model factors and diabetes, hypertension, dyslipidaemia, and smoking), and extended model (clinical model factors and use of the CT based coronary calcium score). We assessed discrimination (c statistic), calibration, and continuous net reclassification improvement by cross validation for the four largest low prevalence datasets separately and the smaller remaining low prevalence datasets combined.

**Results** We included 5677 patients (3283 men, 2394 women), of whom 1634 had obstructive coronary artery disease found on catheter based coronary angiography. All potential predictors were significantly associated with the presence of disease in univariable and multivariable analyses. The clinical model improved the prediction, compared with the basic model (cross validated c statistic improvement from 0.77 to 0.79, net reclassification improvement 35%); the coronary calcium score in the extended model was a major predictor (0.79 to 0.88, 102%). Calibration for low prevalence datasets was satisfactory.

**Conclusions** Updated prediction models including age, sex, symptoms, and cardiovascular risk factors allow for accurate estimation of the pretest probability of coronary artery disease in low prevalence populations. Addition of coronary calcium scores to the prediction models improves the estimates.

## Introduction

In the United States, about 10.2 million people have chest pain complaints each year,<sup>1</sup> and more than 1.1 million diagnostic

procedures of catheter based coronary angiography are performed on inpatients each year.<sup>2</sup> In a recent report based on the national cardiovascular data registry of the American College of Cardiology,<sup>3</sup> only 41% of patients undergoing elective procedures of catheter based coronary angiographies are diagnosed with obstructive coronary artery disease. The report's authors concluded that better risk stratification was needed, underlined by decision analyses showing that the choice of further diagnostic investigation in patients with chest pain depends primarily on the pretest probability of coronary artery disease.<sup>4,6</sup>

The American College of Cardiology/American Heart Association,<sup>7,8</sup> European Society of Cardiology,<sup>9</sup> and United Kingdom<sup>10</sup> currently recommend using the Diamond and Forrester model<sup>11</sup> or the Duke clinical score<sup>12,13</sup> to estimate the pretest probability of coronary artery disease in patients with chest pain. The Diamond and Forrester model tends to overestimate the probability of coronary artery disease (defined as  $\geq 50\%$  stenosis), and a revised version has recently been published.<sup>14</sup> The Duke clinical score<sup>12,13</sup> estimates the probability of coronary artery disease ( $\geq 75\%$  stenosis) which, to our knowledge, has not been validated in populations outside the US. Although the American College of Cardiology/American Heart Association and European Society of Cardiology recommend exercise electrocardiography to select patients for further diagnostic investigation, UK guidelines recommend using the computed tomography (CT) based coronary calcium score in patients with a low to intermediate pretest probability (10-29%).

We perceived a need for an updated and stepwise approach to estimate the probability of coronary artery disease in patients with new onset of chest pain in a low prevalence population as clinical information and test results become available, in particular because implementation of the guidelines needs calculation of the pretest probability. Therefore, we aimed to estimate the probability of obstructive coronary artery disease on the basis of clinical presentation and cardiovascular risk factors, and to determine the incremental diagnostic value of exercise electrocardiography and the coronary calcium score.

Correspondence to: M G M Hunink, Departments of Epidemiology and Radiology, Erasmus University Medical Centre, PO Box 2040, 3000 CA Rotterdam, Netherlands [m.hunink@erasmusmc.nl](mailto:m.hunink@erasmusmc.nl)

Extra material supplied by the author (see <http://www.bmj.com/content/344/bmj.e3485?tab=related#webextra>)

**Web appendix:** Online supplementary material

## Methods

### Design overview

Researchers from Europe and the US formed a consortium. An existing database of at least 80 eligible patients was required for participation. Participation did not involve any financial incentives. All patients had to be enrolled in single centre studies, and local approval from the institutional review board for the original research objectives was required. The consortium is part of the European network for the assessment of imaging in medicine, which is an initiative of the European Institute of Biomedical Imaging Research.<sup>15</sup> One of the network's goals was to perform pooled analyses of existing prospectively collected data, improving power and increasing generalisability of results.

### Participants

Patients were eligible for the analysis if they presented with stable chest pain and were referred for catheter based or CT based coronary angiography ( $\geq 64$  slice). Patients were not eligible if they had acute coronary syndrome or unstable chest pain, had a history of myocardial infarction or previous revascularisation (percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass graft surgery), or provided no informed consent. For the diagnosis of coronary artery disease, catheter based coronary angiography is regarded as the reference standard, which is an expensive and invasive procedure with a risk of complications. Non-invasive testing is generally recommended to select patients who might benefit from catheter based coronary angiography. CT based coronary angiography is a less invasive and less expensive test, with a high sensitivity and specificity for the detection of coronary artery disease on catheter based coronary angiography.<sup>16-18</sup> A negative result from CT based coronary angiography virtually excludes the presence of obstructive coronary artery disease, whereas a positive result might need confirmation by the catheter based test.

Fourteen datasets consisted of consecutive patients enrolled in a prospective study for other research objectives. Four datasets consisted of patients retrospectively identified as eligible via electronic radiology reporting systems. Inclusion and exclusion criteria were evaluated by experienced doctors and missing information was obtained from patient records (web appendix table 1).<sup>19-21</sup>

### Definitions

We collected data for age, sex, symptoms, cardiovascular risk factors, test results, and presence of coronary artery disease. Chest pain symptoms were classified as typical, atypical, or non-specific. Typical chest pain was defined as all of the following criteria: (1) substernal chest pain or discomfort that is (2) provoked by exertion or emotional stress and (3) relieved by rest or nitroglycerine (or both). We defined atypical chest pain as two of these criteria. If one or none of the criteria was present, symptoms were classified as non-specific.<sup>22</sup>

Definitions for hypertension, diabetes, dyslipidaemia, and smoking differed slightly across hospitals (web appendix table 1). Table 1 lists the most common definitions. We determined coronary calcium scores by the Agatston method<sup>23</sup> and used log transformation to account for its skewed distribution.

### Outcomes

Primary outcome was obstructive coronary artery disease, defined as at least one vessel with at least 50% diameter stenosis found on catheter based coronary angiography. Since we

combined existing databases from different hospitals, CT based and catheter based coronary angiographies were performed at each institution according to local protocols; we allowed both visual assessment and quantitative assessment for the interpretation of results for these procedures.

### Statistical analysis

We assumed missing data occurred at random, depending on the clinical variables and the results of CT based coronary angiography, and performed multiple imputations using chained equations.<sup>24</sup> Missing values were predicted on the basis of all other predictors considered, the results of CT based coronary angiography, as well as the outcome.<sup>25,26</sup> We created 20 datasets with identical known information, but with differences in imputed values reflecting the uncertainty associated with imputations. In total, 667 (2%) clinical data items were imputed.

In our study, only a minority of patients underwent catheter based coronary angiography. An analysis restricted to patients who underwent catheter based coronary angiography could have been influenced by verification bias.<sup>27</sup> Therefore, we imputed data for catheter based coronary angiography by using the CT based procedure as an auxiliary variable, in addition to all other predictors.<sup>28</sup> Results for the two procedures correlate well together, especially for negative results of CT based coronary angiography.<sup>16-18</sup> This strong correlation was confirmed in the 1609 patients who underwent both procedures (Pearson  $r=0.72$ ). Since its data were used for imputation, the CT based procedure was not included as a predictor in the prediction models. Our approach was similar to using the results of CT based coronary angiography as the outcome variable when the catheter based procedure was not performed (which was explored in a sensitivity analysis). However, this approach is more sophisticated because it also takes into account other predictors and the uncertainty surrounding the imputed values. We imputed 3615 (64%) outcome values for catheter based coronary angiography. Multiple imputations were performed using Stata/SE 11 (StataCorp).

### External validation of the Duke clinical score

To evaluate the performance of the Duke clinical score, we calculated the predicted probability based on published coefficients<sup>13</sup> (that is, prediction of  $\geq 75\%$  stenosis). Since patients with evidence of previous coronary artery disease were excluded, we assumed all had a normal resting electrocardiogram. If resting findings were available and taken into account, any overestimation would increase further. We used a calibration plot to compare predicted probability with the observed proportions of severe disease (that is,  $\geq 70\%$  stenosis or  $\geq 50\%$  left main stenosis) in a calibration plot.

### Development of new prediction models

We defined three prediction models: a basic model including age, sex, symptoms, and setting; a clinical model including age, sex, symptoms, setting, diabetes, hypertension, dyslipidaemia, smoking, and body mass index; and an extended model including all clinical variables and the coronary calcium score. Since all clinical variables are known to be associated with coronary artery disease,<sup>29</sup> all predictors were entered simultaneously in a multivariable, random effects, logistic regression model. We included hospital as a random effect to account for clustering of patients within hospitals. Availability of data for exercise electrocardiography was limited, and web appendix table 5 explores the variable's incremental predictive value. We omitted

non-significant predictors with small effects (that is, odds ratio <1.01).

### Setting variable

To account for differences in patient selection across datasets (based on referrals to catheter based coronary angiography v CT based coronary angiography), we created a dummy variable for setting. This variable was coded "0" (low prevalence setting) if a patient came from a database that was created by selecting patients who underwent CT based coronary angiography (of whom only a proportion underwent the catheter based procedure in addition to the CT based procedure), and coded as "1" (high prevalence setting) if a patient came from a database that was created by selecting patients who underwent catheter based coronary angiography (of whom a proportion also underwent the CT based procedure).

We intended to apply our prediction models to patients in low prevalence populations, for whom the best diagnostic management should be determined based on an estimated pretest probability.<sup>10</sup> By contrast, all patients in the high prevalence setting had a clinical indication for catheter based coronary angiography, in whom estimating the pretest probability would not be relevant to them. However, because it would be inefficient to derive a prediction model in a low prevalence population only (since most patients will not undergo the reference standard), we also included databases with patients referred for catheter based coronary angiography. These data provided valuable information on the correlations between clinical presentation, risk factors, and the two angiography procedures, which was essential for reliable imputation of covariables and outcomes in the low prevalence populations. By including the setting variable, we could derive the model using all available data, and adjust for differences in patient selection. When applying the model for new patients with chest pain, the setting variable was set to zero.

Predictor effects might differ across the low and high prevalence settings, and we tested these differences by using interaction terms between setting and all other variables. We also tested interactions between symptoms and sex, symptoms and age, and symptoms and diabetes. Linear effects of age and the log transformed coronary calcium score were tested by including a restricted cubic spline function with three knots (df=2).<sup>30 31</sup>

We quantified diagnostic performance by calculating the area under the receiver operating characteristics curve (c statistic). Reclassification was assessed by use of the continuous net reclassification improvement (web appendix table 2).<sup>32</sup> We regarded  $P < 0.05$  to be statistically significant. Analyses were performed using Stata/SE 11 (StataCorp).

### Validation

We assessed the validity of the clinical model in a cross validation procedure. The four largest low prevalence databases with sufficient numbers for reliable validation,<sup>33</sup> and the remaining low prevalence databases combined, were each in turn removed from the model development sample. We then validated each model using the database that was omitted during model development. We calculated the c statistic and validated the model according to the steps in the box (the web appendix provides more detail).<sup>26 30 31</sup>

## Results

### Data collection and study population

We retrieved databases from 18 hospitals (table 1 and web appendix table 2). The study population included 5677 patients (3283 men, 2394 women; mean age 58 and 60 years, respectively). Nearly all patients (5190, 91%) underwent CT based coronary angiography, which revealed obstructive coronary artery disease in 1634 (31%). Of these 1634 patients, 1083 (66%) underwent catheter based coronary angiography, which showed positive results in 886 (82%). Of the 3556 patients without obstructive disease on CT based coronary angiography, 526 (15%) underwent catheter based coronary angiography, which showed negative results in 498 (95%). Overall, 2062 (36%) patients underwent catheter based coronary angiography, with 1176 (57%) diagnosed with obstructive coronary artery disease. Missing values occurred in four (0.1%) patients for age, six (0.1%) for symptoms, 126 (2.2%) for hypertension, 189 (3.3%) for diabetes, 187 (3.3%) for dyslipidaemia, 155 (2.7%) for smoking, 354 (6.2%) for body mass index, and 810 (14%) for coronary calcium score.

Of the 3556 patients who did not have obstructive coronary artery disease revealed by CT based coronary angiography, 3030 (85%) did not undergo the catheter based procedure. Results for catheter based coronary angiography were imputed for these patients, and were mostly negative (range 97-98.4% across the multiple imputations), which accords with the high negative predictive value of the CT based procedure. Of the 1634 patients who had obstructive disease revealed by the CT based procedure, 551 (34%) did not undergo subsequent catheter based coronary angiography. For these patients, results for the catheter based procedure were imputed, and were mostly positive (range 65-77% across imputations), which accords with a reduced positive predictive value of the CT based procedure.

### External validation of the Duke clinical score

External validation of the Duke clinical score overestimated the probability of severe coronary artery disease, as observed in our dataset (fig 1 and web appendix table 3).

### Development of new prediction models

Table 2 summarises the results of the random effects analysis in logistic regression and the continuous net reclassification improvement (web appendix table 4 provides more detail). The prediction models are available as an online probability calculator (<http://rcc.simpal.com/NpfpV5>; web appendix fig A2). In the clinical model, all predictors except body mass index were significantly associated with obstructive coronary artery disease. The clinical model improved the prediction, compared with the basic model (cross validated c statistic improved from 0.77 to 0.79; table 2). Whereas an abnormal exercise electrocardiography had limited predictive value in the multivariable prediction model (web appendix table 5), the coronary calcium score was a major predictor, which increased the c statistic from 0.79 to 0.88 (table 2). Most predictor effects decreased after addition of the coronary calcium score; dyslipidaemia and smoking were no longer significant. We obtained similar results when using CT based coronary angiography as the outcome in patients who did not undergo catheter based coronary angiography.

### Validation

Figure 2 and web appendix table 6 show the cross validation results for the clinical model. The c statistic ranged from 0.78

**Box: Cross validation procedure***Calibration-in-the-large*

When assessing the validity of a prediction model, the first step is to check whether the average prediction approximates the average observed outcome. This concept is referred to as "calibration-in-the-large". In this study, we compared the mean observed frequency of coronary artery disease in the validation data with the mean predicted probability. A negative value would imply that the mean observed proportion in the validation data is lower than the mean predicted probability. Conversely, a positive value would indicate that the mean observed proportion in the validation data was higher than the mean predicted probability. A statistically significant result indicates significant miscalibration, whereas a non-significant result supports validity of the prediction model

*Logistic recalibration*

The second step is to test whether the overall effect of the predictors in the model is valid for the validation data. The overall predictor effects in the validation data were re-estimated and compared with the reference overall predictor effects in the prediction model (reference is set to zero). A negative value would imply that the overall effects of the predictors in the validation data were lower than those in the prediction model. Conversely, a positive value would indicate that the overall effects of the predictors in the validation data were stronger than those in the prediction model. A significant result would indicate significant miscalibration of the predictor effects, whereas a non-significant result would indicate no difference in predictor effects, supporting the validity of the model

*Re-estimation*

The third step is to re-estimate the predictor effects in the validation data and calculate the difference ( $\delta$  coefficients) with the estimated predictor effects in the prediction model (web appendix).<sup>26</sup> Non-significant differences (high P values) indicate no difference in the predictor effect, supporting the validity of the model

to 0.81. The continuous net reclassification improvement was a measure of the relative change in the observed proportion when the predicted probability changes (web appendix), which was most favourable (102%) for the extended model compared with the clinical model (table 2).

Assessment of calibration-in-the-large showed a significant difference between the mean observed outcome and the predicted probability (clinical model), for Azienda Ospedaliero Universitaria Parma, Rotterdam, and the combined low prevalence hospitals (fig 2). Logistic recalibration showed no significant differences between the overall hospital specific effects of the predictors compared with the overall effects of the predictors in the clinical model (fig 2). When re-estimated in specific datasets, the predictor effects were not significantly different from the predictor effects in the clinical model, except for the effect of typical chest pain for Azienda Ospedaliero Universitaria Parma. The results indicated that predictor effects were similar across datasets (web appendix table 6).

## Discussion

### Summary of key findings

With recently collected data and modern statistical methods, we developed a prediction model that performed well in estimating the probability of coronary artery disease. The need for an updated model was evident by our results showing that the Duke clinical score significantly overestimated the probability of coronary artery disease. Age, sex, symptoms, and coronary calcium score were strong predictors for disease. The clinical model predicted probabilities between 2% for a 50 year old woman with non-specific chest pain without any risk factors, and 91% for an 80 year old man with typical chest pain and multiple risk factors.

### Previous publications

In 1979, Diamond and Forrester<sup>11</sup> showed the importance of age, sex, and symptoms in the prediction of coronary artery disease. Despite its limitations, current guidelines still recommend the use of Diamond and Forrester's model.<sup>7-8</sup> As previously shown, the model tends to overestimate the probability of coronary artery disease, mainly in women,<sup>14</sup> and does not take into account cardiovascular risk factors associated with the presence of the disease.

In 1993, Pryor and colleagues<sup>12-13</sup> developed the Duke clinical score in a large cohort of patients who underwent catheter based coronary angiography. The model predicted the presence of at

least 75% stenosis, on the basis of age, sex, symptoms, history of myocardial infarction, smoking, dyslipidaemia, diabetes, and resting electrocardiography findings. In our study, we showed that the Duke clinical score also overestimated the probability of coronary artery disease.

### Limitations of the study

The study population was derived from existing databases, some of which were designed for other research objectives (such as to investigate the diagnostic accuracy of CT based coronary angiography for coronary artery disease). In some studies, all patients underwent the reference standard test, whereas other studies selected patients for catheter based coronary angiography on the basis of results from the CT based procedure. When evaluating the diagnostic performance of CT based coronary angiography, selection on the basis of the test results could lead to verification bias or selective referral bias, which could affect the sensitivity and specificity estimates of such a test. However, in the current study, we did not assess the diagnostic value of the CT based procedure, thus making bias less likely. We also considered patients who underwent the CT based procedure only and not the catheter based procedure. We selected patients who underwent either angiography, or both procedures. However, not all patients presenting with chest pain will be referred for one procedure or the other, which limits the generalisability of our results.

To also consider patients who did not undergo catheter based coronary angiography, we multiply imputed these results on the basis of results from the CT based procedure and all other covariables. Although data for the catheter based procedure were imputed for a large proportion of patients, we believe that the high sensitivity and specificity of the CT based procedure justifies the imputation; we also did not consider the CT based procedure as an explanatory variable in the prediction models. However, the CT based procedure could overestimate the severity of disease, which in turn could have overestimated the imputed severity of disease from the catheter based procedure. If bias was present in our models, it would tend to advocate further diagnostic investigation rather than missing the diagnosis. We combined existing data from several different hospitals. Since the current analysis was not the main purpose of the data collection, the selection of patients, availability of data, and predictor definitions differed across hospitals (web appendix table 1). Furthermore, some hospitals used quantitative coronary angiography to determine the degree of stenosis, whereas others used visual assessment. Overall, heterogeneity due to differences

between protocols, level of physician experience, and guideline adherence across hospitals could have influenced our results. Despite these limitations, the models presented had generally good discrimination (via the c statistic) and calibration.

Because we intended to use our model in low prevalence populations, cross validation was performed using only the low prevalence datasets. The cross validation results in the data from Parma, Rotterdam, and the smaller hospitals combined, were less favourable in terms of calibration-in-the-large, possibly explained by heterogeneity. However, in general, calibration assessed graphically (fig 2) could be considered satisfactory, suggesting that the model is generalisable to other settings. Further external validation of our model in other populations is still needed.

Our study focused on the prediction of obstructive coronary artery disease according to age, sex, type of chest pain, cardiovascular risk factors, setting, and coronary calcium score. Unfortunately, no data were available to assess the predictive value of findings based on other imaging tests (such as nuclear perfusion imaging, perfusion magnetic resonance imaging, and echocardiography). Furthermore, we were unable to show incremental predictive value of exercise electrocardiography, which may be explained by the limited availability of data.

Finally, our analysis focused on the diagnostic prediction of the presence of coronary artery disease, defined as at least 50% diameter stenosis in at least one vessel, shown on catheter based coronary angiography. Predicting severe disease (for example,  $\geq 70\%$  stenosis in the left anterior descending coronary artery, three vessel disease, or left main coronary artery disease) would be helpful as a tool to select patients for revascularisation. However, the main purpose of the current analysis was the development of prediction models to help physicians select patients who would benefit from further testing.

## Future directions

Other non-invasive imaging tests for the evaluation of patients with chest pain should also be considered as predictors for the presence of coronary artery disease. Furthermore, cost effectiveness analyses should be performed to establish appropriate thresholds for diagnostic testing, taking into account the long term benefits and harms.<sup>4 34</sup>

## Clinical implications

We showed that the Duke clinical score overestimates the likelihood of coronary artery disease, and we believe that our model improves the estimate of the pretest probability. By contrast with the Duke clinical score, we developed and validated our model using data from different hospitals, settings, countries, and included hypertension as a predictor. Finally, our model does not need inclusion of resting electrocardiography findings, which could be convenient in primary practice.

A refined estimate of the probability of coronary artery disease allows doctors to make better decisions as to which diagnostic test is best in a particular patient, according to NICE guidelines, and to decide on further management based on the results of such tests. Our stepwise models can be used to evaluate the added value of performing coronary calcium score either before performing the test or after obtaining the calcium score. Our analysis shows that the coronary calcium score significantly improves the estimate of the probability of coronary artery disease, suggesting that the score should be considered for patients with chest pain. Use of the coronary calcium score is not routinely recommended by the guidelines from the American College of Cardiology/American Heart Association<sup>35</sup> or the

European Society of Cardiology,<sup>9</sup> whereas the UK guidelines recommend use of the score if the pretest probability is 10–29%.<sup>10</sup> However, triage strategies using the coronary calcium score have been proposed<sup>35</sup> and are implemented in several centres. In this context, our prediction calculator could be used both to determine whether using the coronary calcium score is clinically useful (by checking whether the score alters the probability of coronary artery disease such that clinical management would change) and to determine the revised probability of coronary artery disease, based on the score's result.

Our findings also suggest that the diagnostic value of exercise electrocardiography is limited (web appendix), which accords with its low sensitivity and specificity for detecting coronary artery disease,<sup>36</sup> and with explicit recommendations in the UK not to use the test to diagnose or exclude disease in patients with chest pain.<sup>10</sup> However, many physicians argue that the prognostic information obtained by exercise electrocardiography remains important for clinical practice. Alternatively, coronary calcium scores provide both diagnostic<sup>37–39</sup> and prognostic information.<sup>40–43</sup>

Prediction tools are useful only when they are easily accessible at the point of care, which is why we designed an online calculator (web appendix fig A2). The calculator could be implemented in electronic patient records, electronic order entry systems, or smartphone or tablet applications. Overall, prediction models that include age, sex, symptoms, and risk factors allow for accurate estimation of the probability of coronary artery disease in low prevalence populations. The addition of using the coronary calcium score improved the prediction of the disease. Implementation of these models could improve clinical outcomes, but would need further evaluation.

We thank C Greg Hagerty and Michael W Kattan from the Cleveland Clinic Lerner Research Institute (Cleveland, OH, USA) for developing, customising, and improving the Cleveland clinic risk calculator constructor (<http://rcc.simpal.com/>).

Funding: This research was supported by a healthcare efficiency grant from the Erasmus University Medical Centre. The authors' work was independent of the funding sources. The funding organisations had no involvement in design and conduct of the study; collection, management, analysis and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and in the decision to publish the manuscript.

Competing interests: All authors have completed the Unified Competing Interest form at [www.icmje.org/coi\\_disclosure.pdf](http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf) (available on request from the corresponding author) and declare: support from the Erasmus University Medical Centre; FP, SEP, and LCD's work contributes to the translational research portfolio of Barts and the London Cardiovascular Biomedical Research Unit, which is supported and funded by the National Institute for Health Research; UJS is a consultant for Bayer and Siemens and provides research support to Bayer, Bracco, General Electric, and Siemens; MD holds research grants (European Regional Development Fund, German Heart Foundation/German Foundation of Heart Research, GE Healthcare (Amersham), Bracco, Guerbet, and Toshiba Medical Systems), receives speaker fees (Toshiba Medical Systems, Guerbet, and Bayer-Schering), runs cardiac CT workshops at Charité ([www.ct-kurs.de](http://www.ct-kurs.de)), has written the book *Coronary CT Angiography* (Springer, 2008), and is involved in institutional research collaborations (Siemens Medical Solutions, Philips Medical Systems, and Toshiba Medical Systems); FC is a consultant for Servier, received speaker fees (Bracco Imaging), and holds a research grant with HE Healthcare; EM is a consultant for Servier and holds a research grants with HE Healthcare; FB has received speakers fees from Siemens Healthcare; all other authors have no financial relationships with any organisations that might have an interest in the submitted work in the

**What is already known on this topic**

Current guidelines recommend use of the Diamond and Forrester model or Duke clinical score to estimate the pretest probability of coronary artery disease in patients presenting with stable chest pain

The pretest probability of disease helps physicians identify which patients are most likely to benefit from further testing

**What this study adds**

The Duke clinical score overestimates the probability of coronary artery disease

An updated prediction model for low prevalence populations was developed and validated using individual patient data from 18 different hospitals

Use of the CT based coronary calcium score in the updated model improved the predicted probability of disease

previous 3 years and no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

Ethical approval: Not required.

Contributors: MGMH, EWS, and TSSG participated in the study concept and design, analysis and interpretation of data, and drafting of the manuscript. All authors apart from MGMH, EWS, and TSSG were involved in the acquisition of data. All authors contributed to the critical revision of the manuscript for important intellectual content and final approval of the published version. MGMH, the principal investigator and guarantor, had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and accuracy of the data analysis, and was responsible for manuscript preparation and decision to submit the manuscript for publication.

Data sharing: No additional data available.

- American Heart Association. Heart disease and stroke statistics—2010 update. 2010.
- DeFrances CJ, Lucas CA, Buie VC, Golosinskiy A. 2006 national hospital discharge survey. *Natl Health Stat Report* 2008;1:20.
- Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med* 2010;362:886-95.
- Genders TS, Meijboom WB, Meijns MF, Schuijff JD, Mollet NR, Weustink AC, et al. CT coronary angiography in patients suspected of having coronary artery disease: decision making from various perspectives in the face of uncertainty. *Radiology* 2009;253:734-44.
- Ladapo JA, Jaffer FA, Hoffmann U, Thomson CC, Bamberg F, Dec W, et al. Clinical outcomes and cost-effectiveness of coronary computed tomography angiography in the evaluation of patients with chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2409-22.
- Min JK, Gilmore A, Budoff MJ, Berman DS, O'Day K. Cost-effectiveness of coronary CT angiography versus myocardial perfusion SPECT for evaluation of patients with chest pain and no known coronary artery disease. *Radiology* 2010;254:801-8.
- Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee to update the 1997 exercise testing guidelines). *Circulation* 2002;106:1883-92.
- Fraker TD Jr, Fihn SD, Chronic Stable Angina writing committee, American College of Cardiology, American Heart Association, Gibbons RJ, et al. 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines writing group to develop the focused update of the 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2264-74.
- Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary—the task force on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27:1341-81.
- Cooper A, Calvert N, Skinner J, Sawyer L, Sparrow K, Timmis A, et al. Chest pain of recent onset: assessment and diagnosis of recent onset chest pain or discomfort of suspected cardiac origin. National Clinical Guideline Centre for Acute and Chronic Conditions, 2010.
- Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med* 1979;300:1350-8.
- Pryor DB, Harrell FE Jr, Lee KL, Califf RM, Rosati RA. Estimating the likelihood of significant coronary artery disease. *Am J Med* 1983;75:771-80.
- Pryor DB, Shaw L, McCants CB, Lee KL, Mark DB, Harrell FE Jr, et al. Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1993;118:81-90.
- Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhi H, Leschka S, Desbiolles L, Nieman K, et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heart J* 2011;32:1316-30.
- European Institute for Biomedical Imaging Research. Homepage. 2011. [www.eibr.org/cms/website.php](http://www.eibr.org/cms/website.php).
- Schuetz GM, Zacharopoulou NM, Schlattmann P, Dewey M. Meta-analysis: noninvasive coronary angiography using computed tomography versus magnetic resonance imaging. *Ann Intern Med* 2010;152:167-77.
- Mowatt G, Cook JA, Hillis GS, Walker S, Fraser C, Jia X, et al. 64-slice computed tomography angiography in the diagnosis and assessment of coronary artery disease: systematic review and meta-analysis. *Heart* 2008;94:1386-93.
- von Ballmoos MW, Haring B, Juillerat P, Alkadhi H. Meta-analysis: diagnostic performance of low-radiation-dose coronary computed tomography angiography. *Ann Intern Med* 2011;154:413-20.
- Expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26(suppl):S5-20.
- European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
- Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA* 2001;285:2486-97.
- Diamond GA. A clinically relevant classification of chest discomfort. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:574-5.
- Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:827-32.
- van Buuren S, Boshuizen HC, Knook DL. Multiple imputation of missing blood pressure covariates in survival analysis. *Stat Med* 1999;18:681-94.
- Rubin DB, Schenker N. Multiple imputation in health-care databases: an overview and some applications. *Stat Med* 1991;10:585-98.
- Steyerberg EW, Borsboom GJ, van Houwelingen HC, Eijkemans MJ, Habbema JD. Validation and updating of predictive logistic regression models: a study on sample size and shrinkage. *Stat Med* 2004;23:2567-86.
- Begg CB, Greenes RA. Assessment of diagnostic tests when disease verification is subject to selection bias. *Biometrics* 1983;39:207-15.
- de Groot JA, Bossuyt PM, Reitsma JB, Rutjes AW, Dendukuri N, Janssens KJ, et al. Verification problems in diagnostic accuracy studies: consequences and solutions. *BMJ* 2011;343:d4770.
- Yamada H, Do D, Morise A, Atwood JE, Froelicher V. Review of studies using multivariable analysis of clinical and exercise test data to predict angiographic coronary artery disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1997;39:457-81.
- Harrell FE. Regression modeling strategies: with applications to linear models, logistic regression, and survival analysis. Springer, 2001.
- Steyerberg EW. Clinical prediction models: a practical approach to development, validation and updating. Springer, 2008.
- Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, Steyerberg EW. Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers. *Stat Med* 2011;30:11-21.
- Vergouwe Y, Steyerberg EW, Eijkemans MJ, Habbema JD. Substantial effective sample sizes were required for external validation studies of predictive logistic regression models. *J Clin Epidemiol* 2005;58:475-83.
- Hunink MGM, Glasziou PP, Siegel JE, Weeks J, Pliskin J, Elstein A, et al. Decision making in health and medicine: Integrating evidence and values. Cambridge University Press, 2001.
- Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, Grundy SM, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation clinical expert consensus task force (ACCF/AHA writing committee to update the 2000 expert consensus document on electron beam computed tomography) developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:378-402.
- Kwok Y, Kim C, Grady D, Segal M, Redberg R. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. *Am J Cardiol* 1999;83:660-6.
- Budoff MJ, Diamond GA, Raggi P, Arad Y, Guerci AD, Callister TQ, et al. Continuous probabilistic prediction of angiographically significant coronary artery disease using electron beam tomography. *Circulation* 2002;105:1791-6.
- Haberl R, Becker A, Leber A, Knez A, Becker C, Lang C, et al. Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: results of 1,764 patients. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:451-7.
- Knez A, Becker A, Leber A, White C, Becker CR, Reiser MF, et al. Relation of coronary calcium scores by electron beam tomography to obstructive disease in 2,115 symptomatic patients. *Am J Cardiol* 2004;93:1150-2.
- Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, Weinstein SR, Mosler TP, Tseng PH, et al. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1860-70.
- Dedic A, Genders TS, Ferket BS, Galema TW, Mollet NR, Moelker A, et al. Stable angina pectoris: head-to-head comparison of prognostic value of cardiac CT and exercise testing. *Radiology* 2011;261:428-36.
- Elias-Smale SE, Proenca RV, Koller MT, Kavousi M, van Rooij FJ, Hunink MG, et al. Coronary calcium score improves classification of coronary heart disease risk in the elderly: the Rotterdam study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1407-14.
- Hadamitzky M, Distler R, Meyer T, Hein F, Kastrati A, Martinoff S, et al. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography in comparison with calcium scoring and clinical risk scores. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4:16-23.

Accepted: 14 April 2012

Cite this as: *BMJ* 2012;344:e3485

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and

is otherwise in compliance with the license. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.0/> and <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.0/legalcode>.

## Tables

**Table 1 | Patient characteristics. Most commonly used risk factor definitions provided; characteristics data are no (%) of patients unless stated otherwise**

Characteristic	Low prevalence setting (10 hospitals)		High prevalence setting (8 hospitals)	
	Value	No (%) of patients with available data	Value	No (%) of patients with available data
<b>No of patients per hospital</b>				
Mean (range)	443 (80-1241)	4426 (100)	156 (85-549)	1251 (100)
<b>Age (years)</b>				
Mean (standard deviation)	57.2 (12)	4422 (99.9)	63.6 (10)	1251 (100)
Interquartile range	49-66		57-70	
Range	18-92		18-93	
<b>Sex</b>				
Male	2406 (54)	4426 (100)	877 (46)	1251 (100)
<b>Chest pain*</b>				
Typical	759 (17)	4424 (99.9)	656 (53)	1247 (99.7)
Atypical	2699 (61)		278 (22)	
Non-specific	966 (22)		313 (25)	
<b>Other clinical characteristics</b>				
Diabetes†	622 (15)	4238 (96)	229 (18)	1250 (99.9)
Hypertension‡	2475 (58)	4300 (97)	840 (67)	1251 (100)
Dyslipidaemia§	2194 (52)	4255 (96)	801 (65)	1235 (99)
Smoking¶	1231 (29)	4273 (97)	454 (36)	1249 (99.8)
Body mass index (mean (median)**)	28 (27)	4117 (93)	28 (27)	1206 (96)
<b>History</b>				
Family history of coronary artery disease††	1720 (44)	3938 (89)	136 (51)	265 (21)
Previous cerebrovascular disease‡‡	78 (3)	2531 (57)	25 (9)	269 (22)
Previous renal artery disease	43 (1)	3351 (76)	2 (1)	316 (25)
Previous peripheral arterial disease	79 (2)	3356 (76)	10 (3)	369 (29)
<b>Exercise electrocardiography</b>				
Normal	671 (42)	1612 (36)	166 (30)	547 (44)
Abnormal	443 (27)		336 (61)	
Non-diagnostic	498 (31)		45 (8)	
<b>Coronary calcium score§§</b>				
Mean (standard deviation), median	160 (399), 4	4009 (91)	442 (643), 182	858 (69)
0	1777 (44)		155 (18)	
0-<10	402 (10)		44 (5)	
10-<100	749 (19)		154 (18)	
100-<400	606 (15)		208 (24)	
≥400	475 (12)		297 (35)	
<b>Results from CT based coronary angiography¶¶</b>				
No obstructive CAD	3232 (75)	4287 (97)	324 (36)	903 (72)
Moderate CAD	505 (12)		501 (55)	
Severe CAD	550 (13)		78 (9)	
<b>Results from catheter based coronary angiography***</b>				
No obstructive CAD	406 (48)	848 (19)	480 (40)	1214 (97)

Table 1 (continued)

Characteristic	Low prevalence setting (10 hospitals)		High prevalence setting (8 hospitals)	
	Value	No (%) of patients with available data	Value	No (%) of patients with available data
Moderate CAD	177 (21)		541 (45)	
Severe CAD	265 (31)		193 (16)	
<b>Patients who underwent both CT based coronary angiography and catheter based coronary angiography</b>				
Results from CT based coronary angiography¶¶				
No obstructive CAD	230 (31)	742 (17)	296 (34)	867 (69)
Moderate CAD	277 (37)		495 (57)	
Severe CAD	235 (32)		76 (9)	
Results from catheter based coronary angiography***				
No obstructive CAD	356 (48)	742 (17)	339 (39)	867 (69)
Moderate CAD	172 (23)		436 (50)	
Severe CAD	214 (29)		92 (11)	

CAD=coronary artery disease; moderate CAD=50-70% stenosis; severe CAD= $\geq$ 70% stenosis or  $\geq$ 50% left main stenosis.

\*According to traditional chest pain classification.<sup>19</sup>

†Defined as fasting glucose levels of  $\geq$ 7 mmol/L or treatment with diet intervention, oral glucose lowering agent, or insulin.

‡Defined as blood pressure of  $\geq$ 140/90 mm Hg or the use of antihypertensive drugs.

§Defined as total cholesterol concentration of  $\geq$ 5.2 mmol/L or treatment with lipid lowering drugs.

¶Includes current or past smoking.

\*\*Defined as weight (kg) divided by height (m<sup>2</sup>).

††Presence of CAD in a first degree female relative (age <65 years) or male relative (age <55 years).

‡‡History of carotid artery disease, stroke, or transient ischaemic attack.

§§Agatston score as measured by computed tomography.<sup>20</sup>

¶¶Some hospitals only compared obstructive CAD ( $\geq$ 50% stenosis) with no obstructive CAD (hospital numbers 2, 3, and 18 in web appendix table 1; for example, they did not consider the severe category for coronary computed tomography angiography). One hospital did not categorise patients with  $\geq$ 50% left main stenosis in the severe CAD category (hospital number 6 in web appendix table 1).

\*\*\*Two hospitals only compared obstructive CAD ( $\geq$ 50% stenosis) with no obstructive CAD (hospital numbers 2 and 18 in web appendix table 1; for example, they did not consider the severe category for catheter based coronary angiography).

Table 2| Random effects logistic regression analysis\* and cross validation, in the low prevalence setting

	Prediction model		
	Basic	Clinical	Extended
Age (per 10 years)	1.89 (1.74 to 2.04)	1.85 (1.70 to 2.02)	1.11 (0.99 to 1.25)
Male sex	3.89 (3.24 to 4.66)	3.79 (3.13 to 4.58)	2.19 (1.75 to 2.75)
Chest pain (v non-specific chest pain)			
Atypical	1.93 (1.48 to 2.52)	1.88 (1.44 to 2.46)	2.05 (1.50 to 2.80)
Typical, if diabetes is absent	7.21 (5.64 to 9.22)†	7.36 (5.64 to 9.61)	7.57 (5.56 to 10.3)
Typical, if diabetes is present	—	4.91 (3.16 to 7.63)	3.46 (2.12 to 5.63)
Diabetes	—	2.29 (1.72 to 3.04)	1.93 (1.41 to 2.65)
Hypertension	—	1.40 (1.18 to 1.67)	1.26 (1.04 to 1.54)
Dyslipidaemia	—	1.53 (1.25 to 1.86)	1.20 (0.95 to 1.53)
Smoking	—	1.59 (1.30 to 1.93)	1.23 (0.97 to 1.55)
Coronary calcium score			
Log transformed (per standard deviation)	—	—	4.69 (3.76 to 5.84)
0-<10‡	—	—	2.23 (1.34 to 3.74)
≥10-<100‡	—	—	5.04 (3.38 to 7.52)
≥100-<400‡	—	—	15.3 (9.96 to 23.5)
≥400‡	—	—	35.9 (22.6 to 56.9)
Cross validation (mean§)			
C statistic	0.77	0.79	0.88
Net reclassification improvement (%)¶	—	35	102

Data are odds ratio (95% confidence interval) unless stated otherwise. All odds ratios showed significant associations ( $P<0.05$ ) apart from age, dyslipidaemia, and smoking in the extended model.

\*Random effect for hospital included to account for clustering of patients within hospitals. Body mass index omitted from all analyses because odds ratio was less than 1.01 and was non-significant. Setting and the interaction between diabetes and typical chest pain, and between setting and coronary calcium score were predictive and were included in all models. All other interactions were not significant. Test for a non-linear effect of age was not significant. Evidence indicated additional non-linear effect of coronary calcium score beyond the log transformation, which was considered not clinically important, and omitted for simplicity.

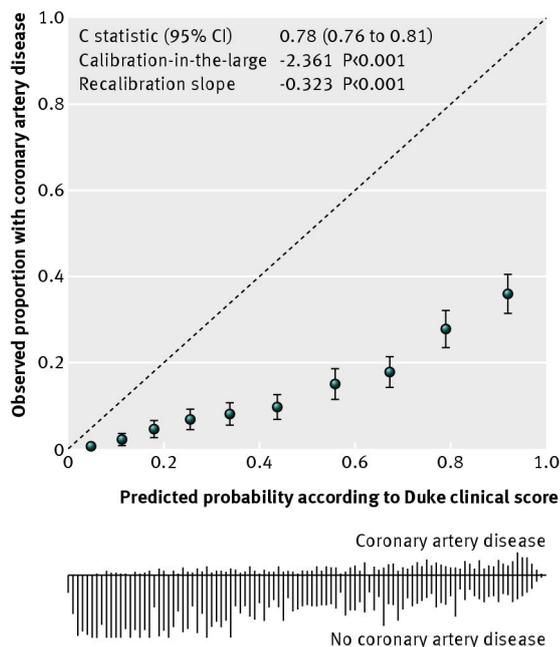
†Irrespective of diabetic status, since basic model does not include diabetes.

‡Separate analysis using coronary calcium score as a categorical variable, adjusted for all other predictors in the model, reference category is score 0.

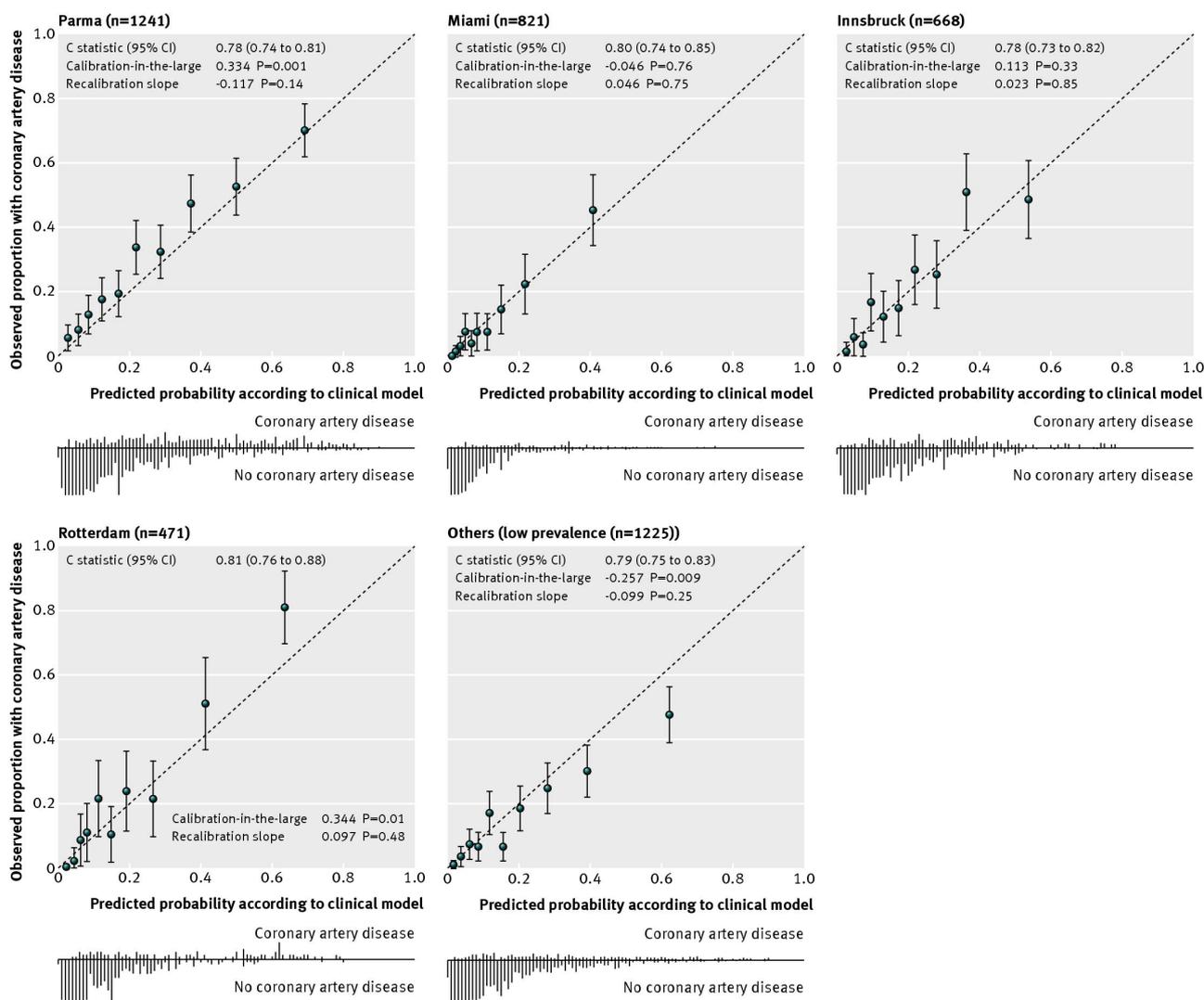
§Mean of the cross validation procedures calculated using the four largest low prevalence datasets and remaining low prevalence datasets combined.

¶Calculated by comparison with the next model on the left; defined as weighted sum of the increase in observed proportion among patients whose predicted probability goes up, and decrease in observed proportion among those whose predicted probability goes down (web appendix).<sup>29</sup>

## Figures



**Fig 1** Calibration plot of the Duke clinical score, in low prevalence datasets (n=4426). Distribution of predicted probabilities shown separately for patients with and without severe coronary artery disease. Triangles indicate observed proportions of severe disease, by tenths of predicted probability; 95% CI=confidence interval



**Fig 2** Validity of clinical model using the four largest low prevalence datasets and the smaller remaining low prevalence databases combined. Distribution of predicted probabilities shown separately for patients with and without obstructive coronary artery disease. Triangles indicate observed proportion of disease, by tenths of the predicted probability; 95% CI=95% confidence interval

BMJ: first published as 10.1136/bmj.e3485 on 12 June 2012. Downloaded from <http://www.bmj.com/> on 16 October 2018 by guest. Protected by copyright.

## **Web appendix: Online supplementary material**

---

### **Validation methods**

#### **Reclassification**

#### **Predictive value of exercise tolerance testing**

**Appendix Table 1.** Details on data collection and risk factor definitions according to hospital

**Appendix Table 2.** Patient characteristics by hospital

**Appendix Table 3.** External validation of the Duke Clinical Score

**Appendix Table 4.** Random-effects logistic regression analysis reporting coefficients

**Appendix Table 5.** Predictive value of exercise tolerance testing

**Appendix Table 6.** Cross-validation of the clinical model

**Appendix Figure A1.** Equations

**Appendix Figure A2.** Online probability calculator

## Validation methods

Validation was performed using state-of-the-art methods.<sup>23 27-28</sup>

### 1. Calibration-in-the-large

For each patient in the validation dataset, the predicted probability according to the clinical model was calculated. A logit transformation (natural logarithm of the odds) was performed to obtain the “linear prediction”. A validation model (Equation 1 in Figure A1) was fitted to calculate the log odds of obstructive CAD as observed in the validation data. The linear predictor of the clinical model was included in the validation model and its coefficient was fixed at unity. In this way, the absolute and relative effects of the clinical model are maintained. The intercept ( $\alpha_{new}$ ) is the only free parameter in the model, which allows us to quantify the “calibration-in-the-large” and adjust for a difference in disease prevalence. The intercept ( $\alpha_{new}$ ) can be interpreted as the difference in log odds between the mean observed outcome in the validation data and the mean predicted probability according to the clinical model.<sup>28</sup> In other words, we assessed calibration-in-the-large by comparing the mean observed frequency of CAD in the validation data with the mean of the predicted probabilities according the clinical model in a logistic regression model (validation model). We tested whether the difference (i.e. the intercept) was significantly different from zero.

### 2. Recalibration

Next, we recalibrated the model by comparing the average regression slope of the clinical model with the average regression slope in the validation data. A second linear predictor variable was added to the model (while maintaining both the previous linear predictor as offset variable and the new intercept) and its coefficient, the  $\beta_{miscalibration}$  (Equation 2 in Figure A1) was estimated. This coefficient reflects the miscalibration of the predictor effects in the clinical model when compared to the predictor effects in the validation data.<sup>28</sup> We tested whether  $\beta_{miscalibration} = 0$ , corresponding to the hypothesis that the prediction of the clinical model (adjusted for calibration-in-the-large) fits the data well. If significant, we conclude that the overall effects of all predictors together are different in the validation data and that the model should be revised.

### 3. Re-estimation

Finally, we re-estimated the predictor effects in a validation model including the linear predictor of the clinical model as offset and the new intercept (Equation 3 in Figure A1). The coefficients from this analysis refer to the difference between the re-estimated (validation coefficients) and the coefficients from the clinical model (i.e.  $\delta$ -coefficients). We tested whether these differences were significantly different from zero. From these analyses we can judge which predictor effects are different in the validation data as compared to the clinical model which was based on the total cohort.

## Reclassification

To quantify the clinical impact of adding risk factors and CCS to the model, we calculated the Net Reclassification Improvement (NRI), which is a measure of correctly reclassified subjects penalized for those incorrectly classified. Clinically relevant cut-off values for the probability of CAD (i.e. the thresholds of probability where reclassification to another category would influence clinical management) are absent. Thus we used an extension to the traditional NRI which was recently introduced by Pencina *et al.*<sup>29</sup> The so-called ‘continuous NRI’ (or category-free NRI) does not depend on the existence of probability categories. The continuous NRI is the weighted sum of the observed proportion increase among the individuals for whom the predicted probability goes up and observed proportion decrease among those for whom the predicted probability goes down. The weights are proportional to the probability of an increase, respectively decrease, in predicted probability.

## **Predictive value of exercise electrocardiography (exercise tolerance testing, ETT)**

ETT results were classified in four categories: 1) not performed or missing, 2) normal, 3) abnormal, and 4) non-diagnostic. Unfortunately, ETT was not performed or missing in 62% of patients. To assess its incremental diagnostic value, ETT was added to the clinical model using three approaches: i) using data from patients with ETT results available (n=2159), ii) assuming all missing ETT results were equivalent to a non-diagnostic ETT, and iii) using the imputed values for ETT (See Appendix Table 5). The three methods yielded similar results. Although in univariable analysis the ETT result was significantly associated with the presence of CAD, in the multivariable prediction model ETT did not significantly improve the cross-validated c-statistic, and the cross-validated NRI was relatively small. Moreover, details on the type of exercise test, test protocols, and criteria for abnormality are likely to be different across hospitals (data which is not available), which further limits the generalizability. We therefore omitted ETT as a predictor from our main analysis.

**Appendix Table 1.** Details on data collection and risk factor definitions according to hospital

Country	Hospital	Patients presenting to	Cohort	Data collection	Definition of diabetes	Definition of hypertension	Definition of dyslipidaemia	Definition of smoking
The Netherlands	Erasmus University Medical Centre, Rotterdam	Cardiologist	Consecutive patients presenting with chest pain and a pre-test probability >5% according to Diamond & Forrester	Prospective	Fasting glucose levels over 7 mmol/l or treatment currently with either diet, oral glucose lowering agents or insulin. <sup>41</sup>	Blood pressure of $\geq 140/90$ mmHg or the use of anti hypertension medication. <sup>42</sup>	Total cholesterol level of $\geq 5$ mmol/l	Current or past smoking
Switzerland	University Hospital Zurich	Cardiologist: 38% Cardiologist after referral by general practitioner: 23%, Cardiovascular surgery: 41%	Consecutive patients during weekdays from 8 AM-6 PM	Prospective	Self reported; impaired fasting glucose in the medical records; drug treatment for elevated glucose.	Self reported; known hypertensive with blood pressure of > 130/85 on the medical records; undergoing drug treatment for hypertension.	Self reported; increased serum triglycerides, total cholesterol and LDL cholesterol levels; undergoing lipid lowering therapy	Current or active smoker, smoking at least 1 cigarette/day in the past year
The Netherlands	University Medical Centre Utrecht	Cardiologist, after referral by general practitioner	Consecutive series of patients with stable and unstable anginal symptoms who underwent CCA. Patients with unstable angina were excluded.	Prospective	Treatment with oral antidiabetic medication or insulin.	Blood pressure $\geq 140/90$ or use of blood pressure lowering medication for the purpose of blood pressure control. <sup>42</sup>	Total cholesterol of $\geq 180$ mg/dl or treatment for hypercholesterolemia.	Current smoking or smoking in past 6 months
Finland	Turku University Hospital	Cardiologist, after referral by general practitioner	Consecutive series of patients with stable angina and a pre-test probability between 30% and 70% according to clinical presentation and exercise tests <sup>11</sup>	Prospective	Fasting glucose levels over 7 mmol/l or oral glucose tolerance test $\geq 11$ mmol/l (= measurement at 2 hours)	Systolic blood pressure $\geq 140$ and/or diastolic blood pressure $\geq 90$	Total cholesterol level of $\geq 5$ mmol/l	Current or past smoking during the last year
Belgium	University Hospital Leuven	Cardiologist	Consecutive patients	Retrospective	Current treatment with diet intervention, oral glucose-lowering agent or insulin.	Blood pressure of $\geq 140/90$ mmHg or the use of anti hypertension medication. <sup>42</sup>	Total cholesterol level of $\geq 190$ mg/dL or treatment with lipid-lowering drugs	Current or past smoking
Italy	Azienda Ospedaliero-Universitaria, Parma	Cardiologist	Consecutive patients	Prospective	Fasting plasma glucose level of $\geq 126$ mg/dL treated currently with either diet intervention, oral glucose-lowering agent or	Blood pressure of $\geq 140/90$ mmHg or the use of anti hypertension medication. <sup>42</sup>	Total cholesterol level of $\geq 200$ mg/dL or treatment with lipid-lowering drugs. <sup>43</sup>	Current or past smoking

Switzerland	Kantonsspital St.Gallen	Cardiologist or specialist in internal medicine	Consecutive patients	Prospective, but missing data was retrospectively obtained	Self reported; impaired fasting glucose in the medical records; drug treatment for elevated glucose	Self reported; known hypertensive with blood pressure of > 130/85 mm Hg on the medical records; undergoing drug treatment for hypertension.	Self reported; increased serum triglycerides, total cholesterol and LDL cholesterol levels; undergoing lipid lowering therapy	Current or active smoker, smoking at least 1 cigarette/day in the past year
Austria	Innsbruck Medical University	Cardiologist	Consecutive patients	Prospective	Fasting plasma glucose level of $\geq 126$ mg/dL treated currently with diet intervention, oral glucose-lowering agent or insulin. <sup>41</sup>	Blood pressure of $\geq 140/90$ mmHg or the use of anti hypertension medication. <sup>42</sup>	Total cholesterol level of $\geq 200$ mg/dL or treatment with lipid-lowering drugs. <sup>43</sup>	Current or past smoking
United Kingdom	Barts and The London NHS Trust / London Chest Hospital	Cardiologist	Consecutive patients that underwent CCTA	Retrospective	Fasting plasma glucose level of $\geq 126$ mg/dL treated currently with either diet intervention, oral glucose-lowering agent or insulin. <sup>41</sup>	Blood pressure of $\geq 140/90$ mmHg or the use of anti hypertension medication. <sup>42</sup>	Total cholesterol level of $\geq 200$ mg/dL or treatment with lipid-lowering drugs. <sup>43</sup>	Current or past smoking
United States	Medical University of South Carolina, Charleston	Cardiologist	Not consecutive, patients were enrolled when study associates were available.	Prospective, but missing data was retrospectively obtained	Fasting glucose levels of $\geq 126$ mg/dL	Blood pressure of $\geq 140/90$ or use of blood pressure medication.	Total cholesterol level of $\geq 200$ mg/dL	Current or past smoking
Belgium	OLV Hospital Aalst	Cardiologist	Consecutive patients that underwent CCTA	Prospective	Fasting plasma glucose level of $\geq 126$ mg/dL treated currently with either diet intervention, oral glucose-lowering agent or insulin. <sup>41</sup>	Blood pressure of $\geq 140/90$ mmHg or the use of anti hypertension medication. <sup>42</sup>	Total cholesterol level of $\geq 200$ mg/dL or treatment with lipid-lowering drugs. <sup>43</sup>	Current smoking or smoking in past 6 months
Russia	Federal Center of Medicine and Rehabilitation, Moscow	Cardiologist	Consecutive patients	Retrospective	Fasting glucose $\geq 7$ mmol/L in repeated blood tests	Blood pressure of $\geq 140/90$ mmHg	Total cholesterol level of $\geq 5.5$ mmol/l	Current smoking ( $\geq 1$ year)

United Kingdom	Papworth Hospital NHS Foundation Trust, Cambridge	Cardiologist	Not consecutive, patients were identified by going through the Radiology reporting system over a period of 6 months	Retrospective	Treated currently with oral glucose-lowering agent or insulin.	Hypertension in medical records, using antihypertensive drugs.	Treated currently with lipid-lowering drugs.	Current or past smoking
Germany	University Hospitals Munich, Grosshadern Campus	Cardiologist ( $\pm 2/3^{\text{rd}}$ ), other from within the hospital ( $\pm 1/3^{\text{rd}}$ )	Consecutive patients	Prospective	Fasting plasma glucose level of $\geq 126$ mg/dL or treatment with oral glucose-lowering agent or insulin. <sup>41</sup>	Blood pressure of $\geq 140/90$ mmHg or the use of anti hypertension medication. <sup>42</sup>	Total cholesterol level of $\geq 200$ mg/dL or treatment with lipid-lowering drugs. <sup>43</sup>	At least one cigarette per day in the year prior study.
United States	Baptist Hospital of Miami and Baptist Cardiac and Vascular Institute, Miami, Florida	Cardiologist	Patients were enrolled during times the investigators or study associates were available	Prospective, but missing data was retrospectively obtained	Self-reported.	Self-reported.	Self-reported.	Self-reported.
Hungary	Heart Centre, Semmelweis University, Budapest	Cardiologist	Consecutive patients	Prospective, but missing data was retrospectively obtained	Fasting plasma glucose level of $\geq 7.0$ mmol/L; 2-hour plasma glucose of $\geq 11.1$ mmol/L or treatment with oral glucose-lowering agent or insulin. <sup>41</sup>	Blood pressure of $\geq 140/90$ mmHg or the use of anti hypertension medication. <sup>42</sup>	Total cholesterol level of $\geq 5.2$ mmol/L; LDL-cholesterol $\geq 3.5$ mmol/L or treatment with lipid-lowering drugs.	Current or past smoking
Germany	German Heart Centre, Munich	Cardiologist	Consecutive patients	Prospective	Fasting blood glucose level $>7$ mmol/l or treatment with oral glucose-lowering agent or insulin. <sup>41</sup>	Systolic blood pressure $>140$ mmHg regardless of antihypertensive therapy.	Total cholesterol level $>380$ mg/dL or treatment with lipid-lowering drugs.	Current or past smoking
Germany	Charité Medical School, Humboldt University, Berlin	Cardiologist, after referral by general practitioner	Consecutive patients	Prospective	Fasting plasma glucose level of $\geq 126$ mg/dL or treated currently with either diet intervention, oral glucose-lowering agent or insulin. <sup>41</sup>	Blood pressure of $\geq 140/90$ mmHg or the use of anti hypertension medication. <sup>42</sup>	Total cholesterol level of $\geq 200$ mg/dL or treatment with lipid-lowering drugs. <sup>43</sup>	Current or past smoking

**Appendix Table 2. Patient characteristics by hospital** \* DOI:10.14753/SE.2019.2287

Country	The Netherlands	Switzerland	The Netherlands	Finland	Belgium	Italy	Switzerland	Austria	United Kingdom
Hospital	1. Erasmus University Medical Centre, Rotterdam	2. University Hospital Zurich	3. University Medical Centre Utrecht	4. Turku University Hospital	5. University Hospital Leuven	6. Azienda Ospedaliero Universitaria, Parma	7. Kantonsspital St.Gallen	8. Innsbruck Medical University	9. Barts and The London NHS Trust / London Chest Hospital
<b>Setting</b>	Low	High	High	High	High	Low	Low	Low	Low
<b>N</b>	<b>471</b>	<b>549</b>	<b>85</b>	<b>85</b>	<b>100</b>	<b>1241</b>	<b>294</b>	<b>668</b>	<b>185</b>
<b>Mean age (SD)</b>	56 (10)	66 (11)	61 (5)	64 (7)	64 (10)	61 (11)	55 (11)	58 (11)	51 (11)
<b>Male sex (%)</b>	52	74	67	62	57	57	57	56	55
<b>Diabetes (%)</b>	14	17	24	18	13	12	12	16	21
<b>Hypertension (%)</b>	50	66	62	44	63	57	42	67	46
<b>Dyslipidaemia (%)</b>	59	63	64	31	73	47	28	71	65
<b>Smoking (%)</b>	29	41	25	23	47	27	26	46	37
<b>Body mass index †</b>	27	26	27	27	27	26	28	26	N/A
<b>Family history (%)</b>	45	N/A	N/A	N/A	N/A	44	N/A	39	35
<b>Chest pain type</b>									
Typical CP (%)	31	53	55	52	56	31	12	6	11
Atypical CP (%)	53	11	19	44	31	49	49	84	49
Non-specific CP (%)	16	36	26	4	13	20	39	10	40
<b>Exercise electrocardiography available (%)</b>									
Normal (%)	45	36	20	13	32	44	38	27	35
Non-diagnostic (%)	33	0	16	0	30	30	45	33	22
Abnormal (%)	22	64	64	87	38	26	17	40	43
<b>CCTA available (%)</b>									
No obstructive CAD (%)	69	32	21	52	N/A	65	90	70	78
Moderate CAD (%)	26	68 ‡	79 ‡	27	N/A	15	10	6	12
Severe CAD (%)	5	N/A	N/A	21	N/A	20	0	24	10
<b>CCS available (%)</b>									
Mean / median	206 (15)	492 (263)	462 (216)	385 (136)	N/A	212 (15)	117 (3)	143 (4)	95 (0)
<b>CCA available (%)</b>									
No obstructive CAD (%)	41	32	42	52	39	51	53	52	79
Moderate CAD (%)	27	68 ‡	39	13	6	28	47	12	12
Severe CAD (%)	32	N/A	19	35	55	21	0	36	9

DOI:10.1177/0954679619872287

Country	United States	Belgium	Russia	United Kingdom	Germany	United States	Hungary	Germany	Germany
Hospital	10. Medical University of South Carolina	11. OLV Hospital Aalst	12. Federal Centre of Medicine and Rehabilitation	13. Papworth Hospital NHS Foundation Trust, Cambridge	14. University Hospitals Munich, Grosshadern Campus	15. Baptist Hospital of Miami	16. Heart Centre, Semmelweis University, Budapest	17. German Heart Center, Munich	18. Charité Medical School, Berlin
Setting	High	Low	High	Low	High	Low	Low	Low	High
<b>N</b>	<b>95</b>	<b>91</b>	<b>90</b>	<b>107</b>	<b>80</b>	<b>821</b>	<b>297</b>	<b>251</b>	<b>167</b>
<b>Mean age (SD)</b>	59 (10)	59 (10)	60 (8)	58 (12)	63 (13)	52 (12)	59 (13)	60 (12)	63 (9)
<b>Male sex (%)</b>	77	42	64	52	48	49	56	57	70
<b>Diabetes (%)</b>	40	13	6	15	18	18	21	6	17
<b>Hypertension (%)</b>	77	45	81	61	71	53	78	74	73
<b>Dyslipidaemia (%)</b>	82	58	89	50	58	38	70	57	62
<b>Smoking (%)</b>	46	21	49	63	23	19	27	22	20
<b>Body mass index †</b>	32	27	29	29	27	29	28	26	26
<b>Family history (%)</b>	58	27	69	60	24	50	36	38	N/A
<b>Chest pain type</b>									
Typical CP (%)	63	8	64	37	1	4	17	3	59
Atypical CP (%)	36	42	27	54	43	77	24	96	26
Non-specific CP (%)	1	50	9	9	56	19	59	1	15
<b>Exercise electrocardiography available (%)</b>	0	71	<10 §	56	0 §	<10 §	74	56	68
Normal (%)	N/A	63	N/A	18	N/A	N/A	45	66	35
Non-diagnostic (%)	N/A	32	N/A	40	N/A	N/A	16	28	22
Abnormal (%)	N/A	5	N/A	42	N/A	N/A	39	6	42
<b>CCTA available (%)</b>	100	95	<10 §	100	100	100	68	95	0
No obstructive CAD (%)	52	78	N/A	80	41	88	83	83	N/A
Moderate CAD (%)	14	16	N/A	7	25	6	7	14	N/A
Severe CAD (%)	34	6	N/A	13	34	6	10	3	N/A
<b>CCS available (%)</b>	95	96	<10 §	100	59	92	0	96	0
Mean / median	371 (45)	200 (21)	N/A	254 (4)	68 (0)	94 (0)	N/A	94 (4)	N/A
<b>CCA available (%)</b>	<b>98</b>	<b>25</b>	<b>92</b>	<b>9</b>	<b>68</b>	<b>5</b>	<b>34</b>	<b>13</b>	<b>100</b>
No obstructive CAD (%)	77	44	32	30	24	12	48	44	45
Moderate CAD (%)	5	39	10	10	24	11	5	9	54 ‡
Severe CAD (%)	18	17	58	60	52	77	47	47	N/A

SD = standard deviation; CP = chest pain; CCTA = coronary computed tomography angiography; CAD = coronary artery disease; CCS = coronary calcium score; CCA = conventional coronary angiography; N/A = not available

\* Means, medians and proportions were calculated amongst individuals with non-missing variable

† Median body mass Index, defined as Weight (kg) / Height (meters)<sup>2</sup>

‡ No distinction between ≥50% and ≥70% stenosis was made, includes any obstructive CAD

§ Variable was recorded in less than 10% of patients, estimates not shown.

**Appendix Table 3.** External validation of the Duke Clinical Score (DCS)\*<sup>12-13</sup>, using low-prevalence datasets only.

	Hospitals (n=10) with data on severe CAD† n=4426	
c-statistic (95%CI)	0.78 (0.76-0.81)	
Validation step:‡	Coefficient	p-value
<b>1. Calibration-in-the-large</b> ∂ Intercept	-2.361	<0.001
<b>2. Logistic recalibration</b> βmiscalibration	-0.323	<0.001
<b>3. Re-estimation</b>		
∂ Intercept	-1.341	0.006
∂ Age (per year)	-0.013	0.06
∂ Female sex	0.822	<0.001
∂ Atypical chest pain†	-0.655	0.001
∂ Typical chest pain†	-1.103	<0.001
∂ Diabetes	0.344	0.03
∂ Hypertension	Not considered by the DCS	
∂ Dyslipidaemia	0.298	0.02
∂ Smoking	0.045	0.73

\* Assuming normal resting ECG findings for all patients since patients with prior CAD were excluded. Including potential resting ECG abnormalities would increase the predicted probability according to the DCS and increase the observed overestimation.

† Severe CAD was defined as ≥70% stenosis or ≥50% left main stenosis. One hospital (no. 6 [see Appendix Table 1]) did not categorize patients with ≥50% left main stenosis in the severe CAD category.

‡ See Appendix

**Appendix Table 4.** Random-effects logistic regression results reporting beta-coefficients. Hospital was included as a random effect to account for clustering of patients within hospitals.

	Basic			Clinical			Clinical + CCS		
	Coef.	OR	95% CI	Coef.	OR	95% CI	Coef.	OR	95% CI
Intercept	-6.917	-	-	-7.539	-	-	-5.975	-	-
Age	0.063	<b>1.07</b>	1.06-1.07	0.062	<b>1.06</b>	1.06-1.07	0.011	1.01	1.00-1.02
Male sex	1.358	<b>3.89</b>	3.24-4.66	1.332	<b>3.79</b>	3.13-4.58	0.786	<b>2.19</b>	1.75-2.75
Atypical chest pain*	0.658	<b>1.93</b>	1.48-2.52	0.633	<b>1.88</b>	1.44-2.46	0.718	<b>2.05</b>	1.50-2.80
Typical chest pain*	1.975	<b>7.21</b>	5.64-9.22	1.998	<b>7.37</b>	5.64-9.63	2.024	<b>7.57</b>	5.56-10.3
Diabetes				0.828	<b>2.29</b>	1.73-3.04	0.658	<b>1.93</b>	1.41-2.64
Hypertension				0.338	<b>1.40</b>	1.18-1.67	0.235	<b>1.26</b>	1.04-1.54
Dyslipidaemia				0.422	<b>1.53</b>	1.25-1.86	0.185	1.20	0.95-1.53
Smoking				0.461	<b>1.59</b>	1.30-1.94	0.207	1.23	0.97-1.55
Log transformed CCS †							0.577	<b>1.78</b>	1.64-1.93
Setting ‡	1.065	<b>2.90</b>	1.69-4.99	1.049	<b>2.85</b>	1.60-5.10	1.566	<b>4.79</b>	2.19-10.5
Setting x log transformed CCS							-0.157	<b>0.86</b>	0.77-0.95
Diabetes x typical chest pain				-0.402	<b>0.67</b>	0.42-1.06	-0.780	<b>0.46</b>	0.27-0.77

Bold odds ratios indicate significant association (p-value < 0.05).

Coef. = beta-coefficient; OR = odds ratio; SE = standard error; CCS = coronary calcium score

\* Reference category is 'Non specific chest pain'

† Natural logarithm of CCS+1.

‡ High-prevalence vs. low-prevalence (reference)

**Appendix Table 5.** Predictive value of exercise electrocardiography (exercise tolerance testing, ETT).

	Method i (complete cases) n=2159			Method ii (missing = non-diagnostic) n=5677			Method iii (imputed ETT values) n=5677		
	Coef.	OR	95% CI	Coef.	OR	95% CI	Coef.	OR	95% CI
Intercept	-8.511	-	-	-8.021	-	-	-8.031	-	-
Age	0.065	<b>1.07</b>	1.05-1.08	0.062	<b>1.06</b>	1.06-1.07	0.064	<b>1.07</b>	1.06-1.08
Male sex	1.511	<b>4.53</b>	3.40-6.04	1.349	<b>3.85</b>	3.18-4.67	1.391	<b>4.02</b>	3.28-4.92
Atypical chest pain*	0.700	<b>2.01</b>	1.29-3.14	0.612	<b>1.84</b>	1.41-2.42	0.588	<b>1.80</b>	1.36-2.39
Typical chest pain*	1.800	<b>6.05</b>	3.88-9.44	1.953	<b>7.05</b>	5.37-9.24	1.895	<b>6.66</b>	5.02-8.82
Diabetes	0.984	<b>2.68</b>	1.76-4.07	0.823	<b>2.28</b>	1.72-3.03	0.796	<b>2.22</b>	1.67-2.94
Hypertension	0.555	<b>1.74</b>	1.31-2.32	0.339	<b>1.40</b>	1.18-1.67	0.332	<b>1.39</b>	1.17-1.66
Dyslipidaemia	0.372	<b>1.45</b>	1.06-1.98	0.423	<b>1.53</b>	1.25-1.86	0.410	<b>1.51</b>	1.22-1.86
Smoking	0.552	<b>1.74</b>	1.30-2.33	0.457	<b>1.58</b>	1.29-1.93	0.437	<b>1.55</b>	1.25-1.92
ETT non-diagnostic ‡	0.485	<b>1.62</b>	1.08-2.44	0.473	<b>1.61</b>	1.21-2.13	0.389	1.48	0.98-2.23
ETT abnormal ‡	0.979	<b>2.66</b>	1.88-3.77	0.946	<b>2.58</b>	1.84-3.61	0.965	<b>2.63</b>	1.76-3.91
Setting §	1.221	<b>3.39</b>	1.93-5.97	0.971	<b>2.64</b>	1.47-4.75	0.859	<b>2.36</b>	1.30-4.28
Diabetes x typical chest pain	-0.479	0.62	0.30-1.26	-0.397	0.67	0.42-1.07	-0.401	0.67	0.42-1.07
Cross-validated c-statistic (mean   )	N/A			0.79			0.80		
Cross-validated NRI ¶ (mean   )	N/A			18%			33%		

Bold odds ratios indicate significant association (p-value < 0.05).

Coef. = beta-coefficient; OR = odds ratio; SE = standard error; ETT = exercise electrocardiography; N/A = not available

\* Reference category is 'Non specific chest pain'

† Natural logarithm of CCS+1.

‡ Reference category is 'ETT normal'

§ High-prevalence vs. low-prevalence (reference)

|| Mean of the cross-validation procedures using the five largest datasets and the remaining hospitals combined.

¶ The continuous net reclassification improvement<sup>29</sup> was calculated compared to the 'Clinical Model' and is defined as the weighted sum of the observed proportion increase among the individuals for whom the predicted probability goes up and observed proportion decrease among those for whom the predicted probability goes down (Appendix).

**Appendix Table 6.** Validation of the clinical model in a cross-validation procedure, using low-prevalence datasets only.

	Parma n=1241		Miami n=821		Innsbruck n=668		Rotterdam n=471		Others combined n=1225	
<b>c-statistic (95%CI)</b>	0.78 (0.74-0.81)		0.80 (0.74-0.85)		0.78 (0.73-0.82)		0.81 (0.76-0.88)		0.79 (0.75-0.83)	
Validation step*:	<b>Coefficient</b>	<b>p-value</b>	<b>Coefficient</b>	<b>p-value</b>	<b>Coefficient</b>	<b>p-value</b>	<b>Coefficient</b>	<b>p-value</b>	<b>Coefficient</b>	<b>p-value</b>
<b>1. Calibration-in-the-large</b>										
$\partial$ Intercept	<b>0.334</b>	0.001	-0.046	0.76	0.113	0.33	<b>0.344</b>	0.01	<b>-0.257</b>	0.009
<b>2. Logistic recalibration</b>										
$\beta$ misalignment	-0.117	0.14	0.046	0.75	0.023	0.85	0.097	0.48	-0.099	0.25
<b>3. Re-estimation</b>										
$\partial$ Intercept	1.010	0.14	-0.292	0.77	-0.355	0.72	-0.420	0.72	0.044	0.95
$\partial$ Age (per year)	-0.003	0.72	0.015	0.29	0.018	0.18	0.013	0.43	-0.000	0.97
$\partial$ Male sex	-0.015	0.94	0.199	0.56	0.184	0.50	0.161	0.59	-0.405	0.05
$\partial$ Atypical chest pain †	-0.470	0.06	-0.782	0.05	-0.569	0.17	-0.311	0.53	-0.050	0.84
$\partial$ Typical chest pain †	<b>-0.615</b>	0.01	-0.485	0.44	-0.839	0.14	-0.194	0.70	-0.148	0.61
$\partial$ Diabetes	0.241	0.32	0.088	0.79	-0.043	0.88	0.038	0.92	0.214	0.37
$\partial$ Hypertension	0.096	0.59	-0.433	0.18	-0.274	0.30	0.219	0.45	0.321	0.20
$\partial$ Dyslipidaemia	-0.131	0.43	0.008	0.98	-0.042	0.89	-0.117	0.70	-0.166	0.46
$\partial$ Smoking	-0.121	0.57	0.449	0.77	0.022	0.93	0.222	0.50	-0.386	0.08

Reported  $\partial$ -coefficients denote the difference between the hospital-specific predictor effects and the predictor effects as estimated in the development data (see Methods). Insignificant differences (high p-values) indicate no difference, supporting the validity of the model.

OR = odds ratio; SE = standard error

\* See Appendix

† Reference category is 'Non specific chest pain'

**Figure A1. Equations**

Logit = natural log odds of the probability; pCAD = probability of obstructive coronary artery disease;  $\alpha$  = intercept of logistic regression model; offset = regression coefficient fixed at unity;  $\beta$  = regression coefficient;  $\delta$  = difference between  $\beta_{\text{validation}}$  and  $\beta_{\text{development}}$ ;  $lp$  = linear predictor of the clinical model

- 1  $\text{Logit}(p\text{CAD})_{\text{validation}} = \alpha_{\text{new}} + \text{offset}(lp)$
- 2  $\text{Logit}(p\text{CAD})_{\text{validation}} = \alpha_{\text{new}} + \beta_{\text{miscalibration}} \cdot lp + \text{offset}(lp)$
- 3  $\text{Logit}(p\text{CAD})_{\text{validation}} = \alpha_{\text{new}} + \delta_{\text{age}} \cdot X_{\text{age}} + \delta_{\text{sex}} \cdot X_{\text{sex}} + \delta_{\text{typical}} \cdot X_{\text{typical}} + \delta_{\text{atypical}} \cdot X_{\text{atypical}} + \text{offset}(lp)$

**Figure A2. Online probability calculator (<http://rcc.simpal.com/NpfpV5>)**



### A Prediction Model for the Presence of Coronary Artery Disease

The CAD consortium

Age	<input type="text" value="50"/>	?
Sex	<input type="text" value="Male"/>	?
Chest pain	<input type="text" value="Atypical"/>	?
Diabetes	<input type="text" value="Yes"/>	?
Hypertension	<input type="text" value="Yes"/>	?
Dyslipidaemia	<input type="text" value="Yes"/>	?
Past or current smoking	<input type="text" value="Yes"/>	?
Coronary calcium scoring performed?	<input checked="" type="checkbox"/>	?
Coronary calcium score	<input type="text" value="0"/>	?

?

**Basic model**

**15%**

---

**Clinical model**

**40%**

---

**Clinical model + coronary calcium score**

**7%**

<sup>1</sup> All models predict the probability of obstructive coronary artery disease, defined as  $\geq 50\%$  lumen diameter stenosis in  $\geq 1$  vessel

 Risk Calculator hosted by The Cleveland Clinic

This information is provided by Cleveland Clinic as a convenience service only to physicians and is not intended to replace the physicians' medical advice. Please remember that this information, in the absence of a visit with a physician's patient, must always be considered as an educational service only and are not designed to replace a physician's independent judgment about the appropriateness or risks of a procedure or recommendations for a given patient. CCF makes no representation or warranty concerning the accuracy or reliability of this information and does not warrant the results of using this tool. In no event shall CCF be liable for any damages, direct, indirect, consequential or otherwise, relating to the use of this information or this tool. [\[License\]](#)  
 For more information, please contact Tessa S.S. Genders <cgreg@simpal.com>