

ΠΑΡΑΔΟΤΕΟ Π12.1

Σχεδιασμός και Ανάπτυξη Ευφυούς Ηλεκτρονικού Φακέλου Υγείας

Smart Electronic Health Record System

Κωδικός Πράξης	TAEDR-0539180
Τίτλος Έργου	Γεφυρώνοντας μεγάλα ομικά, γενετικά και ιατρικά δεδομένα για την ευρεία εφαρμογή της Ιατρικής Ακριβείας στην Ελλάδα
Ενότητα Εργασίας	ΕΕ12: Ανάπτυξη ολοκληρωμένου υπολογιστικού συστήματος Έξυπνου Ηλεκτρονικού Φακέλου Υγείας
Είδος Παραδοτέου	Λογισμικό
Υπεύθυνος Φορέας	Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
Συμμετέχοντες Φορείς	Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
Ημερομηνία Υποβολής	31 Δεκεμβρίου 2025
Έκδοση	2.3



Ελλάδα 2.0 - Εθνικό Σχέδιο Ανάκαμψης και Ανθεκτικότητας
Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης

Πίνακας Περιεχομένων

Περιεχόμενα

Πίνακας Περιεχομένων.....	2
Πίνακας Σχημάτων.....	8
Πίνακας Πινάκων.....	9
Περίληψη.....	10
1. Εισαγωγή.....	11
1.1 Πλαίσιο του Έργου.....	11
1.2 Σκοπός του Παραδοτέου.....	11
1.3 Ο Ρόλος του Ηλεκτρονικού Φακέλου Υγείας στην Ιατρική Ακριβείας.....	11
1.4 Η Ανάγκη Ενσωμάτωσης Γενετικών Δεδομένων.....	11
1.5 Το Ευρωπαϊκό Πλαίσιο: European Health Data Space.....	12
1.6 Η Ιατρική Ακριβείας στην Ελλάδα.....	12
1.7 Δομή του Εγγράφου.....	13
2. Κλινικά και Γενετικά Δεδομένα.....	14
2.1 Πλαίσιο Διαλειτουργικότητας.....	14
2.1.1 Εισαγωγή στη Διαλειτουργικότητα Υγείας.....	14
2.1.2 HL7 FHIR R4 και Γενετικά δεδομένα.....	14
2.1.3 Κανονισμός Ευρωπαϊκού Χώρου Δεδομένων Υγείας (EHDS).....	14
2.2 Πρωτογενής Χρήση Δεδομένων.....	15
2.2.1 Κλινική Ροή Εργασίας Γενετικής Εξέτασης.....	15
2.2.2 Φαρμακογονιδιωματική Ενσωμάτωση.....	18
2.2.3 Πολυγονιδιακοί Δείκτες Κινδύνου.....	19
2.3 Υποστήριξη Κλινικής Απόφασης.....	19
2.3.1 Αρχιτεκτονική Συστήματος Υποστήριξης Απόφασης.....	19
2.3.2 Τύποι Υποστήριξης Απόφασης (Σπάνιων παθήσεων).....	19
2.3.3 Ενσωμάτωση Κατευθυντήριων Γραμμών (Σπάνιων παθήσεων).....	20
2.4 Ποιότητα και Ασφάλεια Δεδομένων.....	20
2.4.1 Έλεγχος Ποιότητας Δεδομένων.....	20
2.4.2 Ασφάλεια και Ιδιωτικότητα.....	20
2.5 Συστήματα Κωδικοποίησης και Terminologies.....	20
2.5.1 Κλινικές Κωδικοποιήσεις.....	20
2.5.2 Γενετικές Κωδικοποιήσεις (Σπάνιων παθήσεων).....	21
3. Συμμόρφωση με το European Health Data Space (EHDS).....	22
3.1 Επισκόπηση του EHDS.....	22
3.1.1 Νομικό Πλαίσιο.....	22
3.1.2 Χρονοδιάγραμμα Εφαρμογής.....	22

3.1.3 Εθνική Εφαρμογή στην Ελλάδα.....	22
3.2 Τεχνικές Απαιτήσεις Συμμόρφωσης	22
3.2.1 HL7 FHIR Adoption	23
3.2.2 European EHR Exchange Format (EEHRxF)	23
3.2.3 Coding Systems	23
3.2.4 Απαιτήσεις Πιστοποίησης Συστημάτων ΗΦΥ	23
3.3 MyHealth@EU και Διασυνοριακή Ανταλλαγή	24
3.3.1 Υποδομή MyHealth@EU.....	24
3.3.2 Υπηρεσίες σε Λειτουργία.....	24
3.3.3 Συμμετοχή της Ελλάδας.....	24
3.3.4 Μελλοντικές Επεκτάσεις.....	25
3.4 Ασφάλεια και Προστασία Δεδομένων.....	25
3.4.1 Κανονιστικό Πλαίσιο	25
3.4.2 Τεχνικά Μέτρα Ασφαλείας	25
3.4.3 Δικαιώματα Υποκειμένων Δεδομένων.....	25
4. Αρχιτεκτονική Συστήματος	26
4.1 Επισκόπηση Αρχιτεκτονικής	26
4.2 Αιτιολόγηση Αρχιτεκτονικών Επιλογών	27
4.2.1 Επιλογή Medplum ως Πλατφόρμας FHIR.....	27
4.2.2 Επιλογή Frontend Stack.....	27
4.2.3 Επιλογή Βάσης Δεδομένων	27
4.3 Τεχνολογικό Stack	27
4.4 Επίπεδο Παρουσίασης (Frontend)	28
4.5 Επίπεδο Επιχειρησιακής Λογικής (Backend)	28
4.6 Επίπεδο Δεδομένων.....	29
4.7 Αρχιτεκτονική Ασφαλείας.....	29
4.7.1 Αυθεντικοποίηση και Εξουσιοδότηση	29
4.7.2 Έλεγχος Πρόσβασης Βάσει Ρόλων (RBAC).....	29
4.7.3 Κρυπτογράφηση Δεδομένων	30
4.7.4 Καταγραφή και Έλεγχος (Audit Logging).....	30
4.8 Επίπεδο Ολοκλήρωσης	30
4.8.1 Εξωτερικές Βάσεις Δεδομένων.....	30
4.8.2 Πρότυπα Διασύνδεσης.....	30
4.9 Συμμόρφωση EHDS - Αρχιτεκτονικές Απαιτήσεις.....	31
4.9.1 European Interoperability Software Component.....	31
4.9.2 European Logging Software Component.....	31
4.10 Αρχιτεκτονική Ανάπτυξης.....	31
4.10.1 Containerization Strategy	31
4.10.2 Επιλογές Ανάπτυξης.....	31

4.10.3 Backup και Disaster Recovery	32
4.11 Απόδοση και Κλιμάκωση	32
4.11.1 Στρατηγική Caching	32
4.11.2 Βελτιστοποίηση Queries	32
4.11.3 Horizontal Scaling	32
4.12 Δομή Καταλόγων Έργου	32
5. Μοντέλο Δεδομένων FHIR	33
5.1 Εισαγωγή στο Μοντέλο Δεδομένων	33
5.1.1 Αρχές Σχεδιασμού Μοντέλου	33
5.1.2 Επισκόπηση Αρχιτεκτονικής Δεδομένων	33
5.2 Βασικοί Πόροι FHIR (Core Resources).....	34
5.2.1 Patient Resource	35
5.2.2 ServiceRequest Resource	35
5.3 Μοντέλο Γενετικών Δεδομένων	36
5.3.1 Ιεραρχία Γενετικών Observations.....	36
5.3.2 Gene Observation	36
5.3.3 Variant Observation	37
5.3.4 Ταξινόμηση Παραλλαγών κατά ACMG.....	37
5.4 DiagnosticReport για Γενετικές Εξετάσεις	38
5.4.1 Δομή DiagnosticReport	38
5.5 Σχέσεις μεταξύ Resources	38
5.6 FHIR Bundle Transactions	39
5.6.1 Παράδειγμα Transaction Bundle	40
5.6.2 Πλεονεκτήματα Transaction Bundles	40
5.7 FHIR Extensions για Ελληνικές Απαιτήσεις	40
5.8 Συστήματα Κωδικοποίησης.....	40
5.9 Search Parameters	41
Παραδείγματα Αναζήτησης.....	41
6. Μοντέλο Δεδομένων Διαχείρισης Ασθενών με Σπάνια Νοσήματα	42
6.1 Επισκόπηση Δεδομένων.....	42
6.2 Δεδομένα που καταγράφονται	42
6.2.1 Παραγόμενοι Δείκτες από τα Πρωτογενή Δεδομένα.....	42
6.3 Προτεινόμενο Data Dictionary.....	43
6.3.1 Δείγμα ανά Περιστατικό (Sample)	44
6.3.2 Στοιχεία Ασθενούς (Patients).....	44
6.3.3 Παραπέμπων Ιατρός	45
6.3.4 Κλινικά και Φαινοτυπικά Δεδομένα	45
6.3.4 Ροή Παραγγελίας και Δείγματος	45
6.3.5 Αποτελέσματα και Αναφορές	46

6.3.6	Γενετικά Ευρήματα - Γονίδιο	46
6.3.7	Γενετικά Ευρήματα - Παραλλαγή	47
6.3.8	Διαθεσιμότητα Δεδομένων	47
6.4	Καταλληλότητα του Μοντέλου Δεδομένων για τη Διαχείριση Σπάνιων Νοσημάτων	1
6.4.1	Σύνδεση του Μοντέλου Δεδομένων με EHDS, HTA και Εθνικά Μητρώα	1
6.5	Ανάλυση Δεδομένων Μητρώου Σπανίων Νοσημάτων	2
6.5.1	Κατανομή Δειγμάτων Μητρώου	2
6.4.2	Αποτελέσματα Γενετικής Ανάλυσης.....	2
6.4.3	Χρόνος Απόκρισης (Turnaround Time – TAT)	3
6.4.4	Κατηγοριοποίηση Νοσημάτων.....	4
6.4.4	Χρονική εξέλιξη Εξετάσεων.....	5
6.4.5	Σύνοψη	7
7.	Λειτουργίες Έξυπνου Ηλεκτρονικού Φακέλου Υγείας	8
7.1	Επισκόπηση Λειτουργιών.....	8
7.2	Κλινική Ροή Εργασίας Γενετικής Εξέτασης.....	10
7.3	Διαχείριση Παραγγελιών (Orders Dashboard)	11
7.3.1	Κεντρική Οθόνη Διαχείρισης	11
7.3.2	Καταστάσεις Παραγγελιών	11
7.3.3	Δυνατότητες Φιλτραρίσματος και Αναζήτησης	11
7.4	Παραγγελία Γενετικών Εξετάσεων	12
7.4.1	Φόρμα Δημιουργίας Παραγγελίας.....	12
7.4.2	Δημογραφικά Στοιχεία Ασθενούς	12
7.4.3	Κλινικά Στοιχεία και Ένδειξη Εξέτασης	13
7.4.4	Υποστηριζόμενοι Τύποι Εξετάσεων	14
7.4.5	Στοιχεία Δείγματος.....	14
7.4.6	FHIR Resources που Δημιουργούνται	14
7.5	Παρακολούθηση Δειγμάτων (Sample Tracking)	15
7.5.1	Κύκλος Ζωής Δείγματος	15
7.5.2	Λειτουργίες Παρακολούθησης.....	15
7.5.3	Ποιοτικός Έλεγχος Δείγματος	15
7.6	Καταχώρηση Αποτελεσμάτων	15
7.6.1	Διεπαφή Καταχώρησης.....	15
7.6.2	Καταχώρηση Γονιδίων και Παραλλαγών	16
7.6.3	Ταξινόμηση κατά ACMG	16
7.6.4	Ενσωμάτωση Εξωτερικών Πηγών	17
7.7	Επισκόπηση Ασθενούς (Patient Overview).....	17
7.7.1	Ολοκληρωμένη Εικόνα Ασθενούς.....	17
7.7.2	Δομή της Οθόνης	18
7.7.3	Δυνατότητες Πλοήγησης.....	18

7.8 Analytics Dashboard.....	18
7.8.1 Στατιστικά Εργαστηρίου.....	18
7.8.2 Μετρικές Απόδοσης.....	18
7.8.3 Αναφορές Παραπεμπόντων Ιατρών.....	19
7.9 Διασύνδεση με Υπόλοιπες Λειτουργίες.....	19
8. Φαρμακογονιδιωματική Ενσωμάτωση.....	20
8.1 Επισκόπηση.....	20
8.2 Πηγές Δεδομένων.....	20
8.2.1 PharmGKB.....	20
8.2.2 CPIC Guidelines.....	20
8.2.3 FDA και EMA.....	21
8.3 Υποστηριζόμενα Γονίδια.....	21
8.4 Λειτουργικότητα Συστήματος.....	22
8.4.1 Αυτόματο Σύστημα Ανανέωσης.....	22
8.4.2 Σύστημα Ειδοποιήσεων.....	22
8.4.3 Διεπαφή Χρήστη.....	23
8.4.4 Ενσωμάτωση PharmCAT.....	24
8.4.5 Κλινική Ροή Εργασίας Συνταγογράφησης.....	24
8.4.6 Ταξινόμηση Φαινοτύπων Μεταβολισμού.....	25
8.5 Παράδειγμα Κλινικής Εφαρμογής (review).....	25
9. Polygenic Risk Scores (PRS).....	27
9.1 Επισκόπηση.....	27
9.2 Μεθοδολογία Υπολογισμού.....	27
9.3 Υποστηριζόμενα Νοσήματα.....	27
9.4 Κατηγοριοποίηση Κινδύνου.....	28
9.5 Αναλυτική Προβολή Αποτελεσμάτων.....	29
9.6 Κλινική Αξιοποίηση.....	31
9.7 Περιορισμοί και Προειδοποιήσεις.....	31
9.8 Ενσωμάτωση FHIR.....	31
10. Ανάλυση Μονογονιδιακών Νοσημάτων (InterVar).....	32
10.1 Επισκόπηση.....	32
10.2 Ενσωμάτωση InterVar.....	32
10.2.1 Μορφή Αρχείου TSV.....	32
10.3 Πεδία Ανάλυσης.....	33
10.4 Ταξινόμηση ACMG.....	34
10.4.1 Κριτήρια ACMG Evidence.....	34
10.5 Προβολή Λεπτομερειών Παραλλαγής.....	34
10.5.1 Κεφαλίδα Παραλλαγής.....	34
10.5.2 Συσχετιζόμενες Νόσοι.....	35

10.6 Εξωτερικοί Σύνδεσμοι	35
10.7 Κλινική Ροή Εργασίας	35
10.8 Ενσωμάτωση FHIR	35
10.9 Περιορισμοί και Προειδοποιήσεις	36
11. Πρόβλεψη Εκτίμησης Κινδύνου Βάσει Εργαστηριακών Εξετάσεων	37
11.1 Επισκόπηση.....	37
11.2 Αρχιτεκτονική Συστήματος	37
11.2.1 Επισκόπηση Αρχιτεκτονικής	37
11.2.2 Medplum Subscription και Bot	38
11.2.3 Εξωτερική Υπηρεσία Πρόβλεψης (External Prediction Service)	39
11.2.4 Ελάχιστες Απαιτήσεις Δεδομένων.....	39
11.3 Μοντέλο Δεδομένων FHIR.....	40
11.3.1 FHIR RiskAssessment Resource	40
11.3.2 Κατηγοριοποίηση Επιπέδου Κινδύνου	40
11.4 Υποστηριζόμενοι Εργαστηριακοί Δείκτες	41
11.5 Κλινική Ροή Εργασίας	41
11.6 Διεπαφή Χρήστη	41
11.7 Περιορισμοί και Προειδοποιήσεις	42
11.7.1 Τεχνικοί Περιορισμοί	42
11.7.2 Κλινικές Προειδοποιήσεις.....	43
12. Συμπεράσματα και Επόμενα Βήματα	44
Α) Από πλατφόρμα σε κλινική λειτουργία (pilots → παραγωγή)	44
Β) Επέκταση FHIR οικοσυστήματος και διαλειτουργικότητας	44
Γ) Κλινική υποστηρίξη απόφασης (CDS) για PGx/PRS.....	44
Δ) Data governance + EHDS «operationalization».....	44
Ε) Ποιότητα, επικύρωση, κανονιστική συμμόρφωση (ιδίως αν πάει «κλινικά»).....	45
Ζ) Ενίσχυση του «genomics core»	45
Η) Μοντέλο δεδομένων και «research-ready» αποθετήριο	45
Θ) Προϊόν, βιωσιμότητα και υιοθέτηση	45
13. Αναφορές	46
13.1 Πρότυπα και Specifications	46
13.2 Φαρμακογονιδιοματική	46
13.3 Polygenic Risk Scores.....	46
13.4 Coding Systems	46
13.5 Variant Databases.....	46
Παράρτημα Α: Συντομογραφίες.....	47
Παράρτημα Β: Στατιστικά Συστήματος	48

Πίνακας Σχημάτων

Σχήμα 1 Στάδια Εργασίας Γενετικής Εξέτασης	17
Σχήμα 2 Κλινική Ροή Γενετικής Εξέτασης	18
Σχήμα 3 Αρχιτεκτονικό Διάγραμμα Τριών Επιπέδων	26
Σχήμα 4 Διάγραμμα αρχιτεκτονικής δεδομένων με τα τέσσερα επίπεδα και τις σχέσεις μεταξύ resources	34
Σχήμα 5 Διάγραμμα ιεραρχίας γενετικών observations με τις σχέσεις hasMember και derivedFrom	36
Σχήμα 6 Entity-Relationship Diagram των FHIR Resources με τις αναφορές μεταξύ τους	39
Σχήμα 7 Κατανομή Τύπων Δειγμάτων	2
Σχήμα 8 Κατανομή Αποτελεσμάτων Γενετικής Ανάλυσης	3
Σχήμα 9 Κατανομή Turnaround Time (σε ημέρες)	4
Σχήμα 10 Κατανομή Περιστατικών ανά Κατηγορία Νοσήματος	5
Σχήμα 11 Αριθμός Εξετάσεων ανά Μήνα	6
Σχήμα 12 : Screenshot - Κεντρική οθόνη πλοήγησης με το μενού λειτουργιών του E-ΗΦΥ	10
Σχήμα 13 Πλήρης ροή εργασίας γενετικής εξέτασης με τις μεταβάσεις κατάστασης	10
Σχήμα 14 - Orders Dashboard με τις κάρτες σύνοψης και τον πίνακα παραγγελιών	11
Σχήμα 15 Φόρμα παραγγελίας γενετικής εξέτασης με τις τέσσερις καρτέλες	12
Σχήμα 16 Δημογραφικά Στοιχεία Ασθενούς	13
Σχήμα 17 Καρτέλα κλινικών στοιχείων με τον HPO term picker	14
Σχήμα 18 Οθόνη παρακολούθησης δειγμάτων με timeline κατάστασης	15
Σχήμα 19 Οθόνη καταχώρησης αποτελεσμάτων με τη φόρμα προσθήκης variant	16
Σχήμα 20 Επιλογέας ACMG classification με τα κριτήρια	17
Σχήμα 21 Σελίδα επισκόπησης ασθενούς με τα διάφορα panels	17
Σχήμα 22 Analytics Dashboard με τα κύρια γραφήματα	18
Σχήμα 23 Επισκόπηση καρτέλας Φαρμακογονιδιοματικής στο προφίλ ασθενή με σύνοψη PharmCAT αναφοράς (15 γονίδια, 82 φάρμακα, 29 STRONG και 12 MODERATE συστάσεις)	20
Σχήμα 24 Παράδειγμα Γενετικών Παραλλαγών	22
Σχήμα 25 Λίστα συστάσεων ανά φάρμακο	23
Σχήμα 26 Αναλυτική προβολή σύστασης	24
Σχήμα 27 Modal ειδοποίησης	25
Σχήμα 28 Επισκόπηση καρτέλας Πολυγονιδιακού Κινδύνου στο προφίλ ασθενή	27
Σχήμα 29 Διεπαφή εισαγωγής αρχείου PRS (.xlsx)	27
Σχήμα 30 Modal προβολής αναλυτικών αποτελεσμάτων PRS	29
Σχήμα 31 Παράδειγμα αποτελεσμάτων υψηλού κινδύνου με αναλυτικές μετρικές	30
Σχήμα 32 Παράδειγμα αποτελεσμάτων υψηλού και αυξημένου κινδύνου	30
Σχήμα 33 Παράδειγμα αποτελεσμάτων μέσου κινδύνου	30
Σχήμα 34 Επισκόπηση καρτέλας Γενετικών Μεταλλαγών στο προφίλ ασθενή	32
Σχήμα 35 Διεπαφή εισαγωγής αρχείου InterVar TSV	32
Σχήμα 36 Αναλυτική προβολή παραλλαγής με όλα τα κλινικά στοιχεία	34
Σχήμα 37 Διάγραμμα Αρχιτεκτονικής Συστήματος Πρόβλεψης Κινδύνου	38
Σχήμα 38 Διεπαφή Πρόβλεψης Εκτίμησης Κινδύνου	42

Πίνακας Πινάκων

Πίνακας 1 Χρονοδιάγραμμα Εφαρμογής EHDS.....	22
Πίνακας 2 Βασικά Coding Systems.....	23
Πίνακας 3 Παρουσίαση Τεχνολογικού Stack.....	27
Πίνακας 4 Ρόλοι και Δικαιώματα Συστήματος.....	29
Πίνακας 5 Εξωτερικές Πηγές Δεδομένων.....	30
Πίνακας 6 Αντιστοίχιση Απαιτήσεων EHDS Annex II.....	31
Πίνακας 7 Δομή και Οργάνωση Καταλόγων.....	32
Πίνακας 8 Επισκόπηση FHIR Resources.....	34
Πίνακας 9 Υποχρεωτικά Πεδία.....	35
Πίνακας 10 Κωδικοποίηση Τύπων Εξετάσεων.....	35
Πίνακας 11 Components της Variant Observation.....	37
Πίνακας 12 ACMG Classification Codes.....	37
Πίνακας 13 Καταστάσεις DiagnosticReport.....	38
Πίνακας 14 Βασικές Αναφορές (References).....	39
Πίνακας 15 Τύποι Bundle.....	40
Πίνακας 16 Καταγεγραμμένα Extensions.....	40
Πίνακας 17 Συστήματα Κωδικοποίησης.....	41
Πίνακας 18 Custom Search Parameters.....	41
Πίνακας 19 Βασικά στοιχεία δείγματος.....	44
Πίνακας 20: Δημογραφικά και ταυτοποιητικά στοιχεία ασθενούς.....	44
Πίνακας 21: Στοιχεία παραπέμποντος ιατρού.....	45
Πίνακας 22: Κλινικά και φαινοτυπικά στοιχεία.....	45
Πίνακας 23: Χρονικά στοιχεία ροής δείγματος.....	46
Πίνακας 24: Αποτελέσματα και αναφορές.....	46
Πίνακας 25: Στοιχεία γονιδίων.....	46
Πίνακας 26: Στοιχεία παραλλαγών.....	47
Πίνακας 27: Διαθεσιμότητα και αρχειοθέτηση δεδομένων.....	47
Πίνακας 28 Δείγματα και Νοσήματα.....	4
Πίνακας 29 Βασική Κλινική Ροή Εργασίας.....	9
Πίνακας 30 Υποστήριξη Κλινικής Απόφασης.....	9
Πίνακας 31 Μητρώα Ασθενών και Αναλύσεις.....	9
Πίνακας 32 Καταστάσεις Παραγγελιών.....	11
Πίνακας 33 Υποστηριζόμενοι Τύποι Εξετάσεων.....	14
Πίνακας 34 Υποστηριζόμενα φαρμακογονιδιωμικά γονίδια και σχετικά φάρμακα.....	21
Πίνακας 35 Υποστηριζόμενα νοσήματα για PRS με κωδικοποίηση SNOMED CT.....	28
Πίνακας 36 Κατηγοριοποίηση κινδύνου και κλινικές συστάσεις.....	28
Πίνακας 37 Μετρικές αναλυτικής προβολής PRS ανά νόσημα.....	29
Πίνακας 38 Βασικά πεδία παραλλαγής από InterVar TSV.....	33
Πίνακας 39 Κλινικά πεδία και πληροφορίες ταξινόμησης.....	33
Πίνακας 40 Πληθυσμιακές συχνότητες και σκορ παθογονικότητας.....	33
Πίνακας 41 Κατηγοριοποίηση παραλλαγών ACMG.....	34
Πίνακας 42 Εξωτερικές βάσεις δεδομένων και URL patterns.....	35
Πίνακας 43 FHIR resources για αποθήκευση αποτελεσμάτων InterVar.....	35
Πίνακας 44 Δομή FHIR RiskAssessment.....	40
Πίνακας 45 Κατηγοριοποίηση Επιπέδου Κινδύνου.....	40
Πίνακας 46 Υποστηριζόμενοι Εργαστηριακοί Δείκτες.....	41

Περίληψη

Το παρόν παραδοτέο (Π12.1) αποτελεί το κύριο τεχνικό αποτέλεσμα της Ενότητας Εργασίας 12 του έργου «Γεφυρώνοντας μεγάλα ομικά, γενετικά και ιατρικά δεδομένα για την ευρεία εφαρμογή της Ιατρικής Ακριβείας στην Ελλάδα». Περιγράφει τον σχεδιασμό και την ανάπτυξη ενός ολοκληρωμένου υπολογιστικού συστήματος Έξυπνου Ηλεκτρονικού Φακέλου Υγείας (E-HΦΥ) που ενσωματώνει κλινικά και γενετικά δεδομένα για την υποστήριξη της Ιατρικής Ακριβείας.

Το σύστημα που αναπτύχθηκε αποτελεί μια ολοκληρωμένη πλατφόρμα διαχείρισης εργαστηριακών πληροφοριών για γενετικές εξετάσεις, βασισμένη στο πρότυπο διαλειτουργικότητας HL7 FHIR R4. Παρέχει πλήρη ροή εργασίας από την παραγγελία εξέτασης έως την παράδοση αποτελεσμάτων, με ενσωματωμένη υποστήριξη για φαρμακογονιδιωματική (PGx), Polygenic Risk Scores (PRS), και μητρώο ελληνικών founder mutations.

Κύρια επιτεύγματα του παραδοτέου περιλαμβάνουν την υλοποίηση 12 βασικών λειτουργιών, τη διασύνδεση με 7 διεθνή συστήματα κωδικοποίησης (LOINC, SNOMED CT, OMIM, HPO, HGNC, PharmGKB, ICD-10), και την ευθυγράμμιση με τις απαιτήσεις του European Health Data Space (EHDS).

1. Εισαγωγή

1.1 Πλαίσιο του Έργου

Το έργο «Γεφυρώνοντας μεγάλα ομικά, γενετικά και ιατρικά δεδομένα για την ευρεία εφαρμογή της Ιατρικής Ακριβείας στην Ελλάδα» υλοποιείται στο πλαίσιο του Εθνικού Σχεδίου Ανάκαμψης και Ανθεκτικότητας «Ελλάδα 2.0», με συνολική διάρκεια 28 μηνών και προϋπολογισμό 2.392.436,05€.

Βασικό αντικείμενο του έργου είναι η αξιοποίηση σύγχρονων μοριακών δεδομένων υψηλής ευκρίνειας (γενετική, μεταβολομική κ.α.) με σκοπό την ένταξή τους στα μητρώα ασθενών, ώστε σε συνδυασμό με κλινικά και επιδημιολογικά δεδομένα να συντελέσουν ένα ολοκληρωμένο περιβάλλον καινοτόμου Έξυπνου Ηλεκτρονικού Φακέλου Υγείας.

Η τεχνολογική εξέλιξη στις μεθόδους αλληλούχισης υψηλής απόδοσης (high-throughput sequencing) και η παράλληλη ανάπτυξη στοχευμένων θεραπειών κατά την τελευταία δεκαετία έχουν επιτρέψει τη μετάβαση από την παραδοσιακή ιατρική στην εξατομικευμένη θεραπεία και φροντίδα (Stenzinger et al., 2023)¹. Μέσω της ολοκληρωμένης γενωμικής ανάλυσης, παρέχονται αποτελεσματικότερες θεραπείες με λιγότερες παρενέργειες σε κάθε ασθενή - αυτό που ονομάζουμε Ιατρική Ακριβείας (Precision Medicine).

1.2 Σκοπός του Παραδοτέου

Το παραδοτέο Π12.1 αποτελεί το κύριο λογισμικό αποτέλεσμα της Ενότητας Εργασίας 12 και περιλαμβάνει:

- Σχεδιασμό και ανάπτυξη ευφυούς λογισμικού Ηλεκτρονικού Φακέλου Υγείας
- Ενσωμάτωση υποσυστημάτων υποστήριξης κλινικής απόφασης και πρόβλεψης
- Διευκόλυνση διαδικασιών ορθολογικού σχεδιασμού θεραπείας
- Υποστήριξη λήψης ιατρικών αποφάσεων βάσει γενετικών δεδομένων

1.3 Ο Ρόλος του Ηλεκτρονικού Φακέλου Υγείας στην Ιατρική Ακριβείας

Ο Ηλεκτρονικός Φάκελος Υγείας (ΗΦΥ) αποτελεί διαχρονική ηλεκτρονική καταγραφή πληροφοριών για την υγεία του ασθενούς. Ωστόσο, η επιτυχής εφαρμογή της Ιατρικής Ακριβείας εξαρτάται από τη βασισμένη σε γνώση ερμηνεία γενετικών δεδομένων στο σημείο φροντίδας, οδηγώντας σε δραστική βελτίωση της διάγνωσης, πρόγνωσης και επιλογής θεραπείας (Alterovitz et al., 2020)².

Σήμερα, οι περισσότερες αναφορές γενετικών εξετάσεων που εισάγονται στον ΗΦΥ είναι σε μορφή PDF, περιορίζοντας τη δυνατότητα αξιοποίησής τους για κλινική υποστήριξη απόφασης σε πραγματικό χρόνο (Dolin et al., 2023)³. Το πρότυπο FHIR (Fast Healthcare Interoperability Resources) προσφέρει τη δυνατότητα ανάπτυξης εφαρμογών που εκκινούνται απευθείας από τον ΗΦΥ, επιτρέποντας την ενσωμάτωση γενετικών δεδομένων στην κλινική ροή εργασίας.

1.4 Η Ανάγκη Ενσωμάτωσης Γενετικών Δεδομένων

Η σύγχρονη ιατρική πρακτική απαιτεί την ολοκληρωμένη αξιοποίηση γενετικών πληροφοριών για την κατανόηση του γενετικού υποβάθρου της νόσου σε κάθε ασθενή εξατομικευμένα. Το έργο εστιάζει στον προσδιορισμό κινδύνου εμφάνισης τόσο σπάνιων όσο και κοινών νοσημάτων όπως:

- Καρδιαγγειακά νοσήματα
- Μεταβολικά νοσήματα
- Κληρονομικός καρκίνος (μαστού/ωοθηκών, παχέος εντέρου)

¹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37455247/>

² <https://www.nature.com/articles/s41525-020-0115-6>

³ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30605914/>

- Σπάνια γενετικά νοσήματα

Η ενσωμάτωση μεγάλων ομικών, γενετικών δεδομένων στον ΗΦΥ μπορεί να ενισχύσει την κλινική διάγνωση, την Ιατρική Ακριβείας και τη θεραπεία γενετικών διαταραχών. Ωστόσο, υπάρχουν σημαντικές προκλήσεις: τα ομικά, γενετικά δεδομένα είναι ογκώδη και πολύπλοκα, η αλληλούχηση επόμενης γενιάς (NGS) μπορεί να εντοπίσει χιλιάδες έως εκατομμύρια παραλλαγές, ενώ δεν υπάρχουν τυποποιημένα λεξιλόγια και ορολογίες (Dolin et al., 2023)⁴

Επιπλέον, σε αντίθεση με τις περισσότερες διαγνωστικές εξετάσεις όπου η ερμηνεία ενός αποτελέσματος είναι σταθερή διαχρονικά, η ερμηνεία των γονιδιωματικών δεδομένων εξελίσσεται συνεχώς καθώς επεκτείνεται η γνώση μας για την κλινική σημασία των παραλλαγών. Αυτό απαιτεί συστήματα που μπορούν να ενημερώνουν δυναμικά τους κανόνες υποστήριξης απόφασης ώστε να αντανακλούν την τρέχουσα γνώση.

1.5 Το Ευρωπαϊκό Πλαίσιο: European Health Data Space

Το European Health Data Space (EHDS) αποτελεί κομβική ευρωπαϊκή πρωτοβουλία που θεσπίζει κοινούς κανόνες, πρότυπα και υποδομές για την ανταλλαγή και επαναχρησιμοποίηση δεδομένων υγείας σε ολόκληρη την ΕΕ. Ο Κανονισμός EHDS, που υιοθετήθηκε το 2025, καθορίζει τόσο την πρωτογενή χρήση (παροχή φροντίδας) όσο και τη δευτερογενή χρήση (έρευνα, ΗΤΑ) των δεδομένων υγείας (European Commission, 2024).⁵

Ο Ευρωπαϊκός Χώρος Δεδομένων (ή πιο σωστά οι Κοινοί Ευρωπαϊκοί Χώροι Δεδομένων – Common European Data Spaces) είναι μια πρωτοβουλία της ΕΕ για να διευκολύνει την ασφαλή, διαλειτουργική και αξιόπιστη ανταλλαγή/χρήση δεδομένων μεταξύ επιχειρήσεων, δημόσιων φορέων, ερευνητών και πολιτών, μέσα από κοινά πρότυπα και κανόνες πρόσβασης.

Βασικά χαρακτηριστικά:

- Κοινή υποδομή και κανόνες διακυβέρνησης ώστε η πρόσβαση στα δεδομένα να είναι δίκαιη, διαφανής και μη-διακριτική.
- Προστασία ιδιωτικότητας και ασφάλεια (privacy-preserving υποδομές), με συμμετοχή πολλών διαφορετικών οργανισμών/χρηστών.
- Ανάπτυξη σε στρατηγικούς τομείς (π.χ. υγεία, ενέργεια, κινητικότητα, γεωργία, δημόσια διοίκηση κ.ά.), με στήριξη από το θεσμικό πλαίσιο της ΕΕ, όπως το Data Governance Act.

1.6 Η Ιατρική Ακριβείας στην Ελλάδα

Η Ελλάδα διαθέτει 99 γενετικά εργαστήρια που προσφέρουν κυτταρογενετικές και μοριακές εξετάσεις για τη διάγνωση καρκίνου, σπάνιων νοσημάτων και προγεννητικών γενετικών διαταραχών (U.S. Department of Commerce, 2025). Οι πρωτοβουλίες Ιατρικής Ακριβείας στη χώρα αναπτύσσονται με αυξανόμενο ρυθμό, υπό την καθοδήγηση του Ελληνικού Δικτύου Ιατρικής Ακριβείας (HNPM) και της Γενικής Γραμματείας Έρευνας και Καινοτομίας (ΓΓΕΚ).

Κύριες πρωτοβουλίες περιλαμβάνουν:

- Ογκολογία: λειτουργία 4 Μονάδων Ιατρικής Ακριβείας (Αθήνα x2, Θεσσαλονίκη, Ηράκλειο), με πανελλαδική συνεργασία ογκολογικών κλινικών.
- Καρδιολογία / πρόληψη νεανικού αιφνίδιου θανάτου: σύμπραξη νοσοκομείων και ερευνητικών φορέων, με δράσεις όπως εθνικές καταγραφές, έλεγχος οικογενειών υψηλού κινδύνου και γενετικούς ελέγχους στοχευμένα.
- Νευροεκφυλιστικά νοσήματα (π.χ. Alzheimer κ.ά.): η δράση ΕΔΙΑ-N δομείται γύρω από 3 άξονες: μητρώο ασθενών, τράπεζα βιολογικού υλικού/βιοδείκτες, και κυτταρικά/ζωικά μοντέλα για ανάπτυξη δεικτών και στοχευμένων προσεγγίσεων.

⁴ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30605914/>

⁵ <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EL/TXT/?uri=CELEX:32025R0327>

- Εθνική ερευνητική υποδομή βιοδειγμάτων & δεδομένων (βιοτράπεζες) BBMRI-GR: δίκτυο ελληνικών βιοτραπεζών (εθνικός κόμβος στο BBMRI-ERIC) για τυποποιημένη συλλογή/αποθήκευση δειγμάτων, διασύνδεση συλλογών και υποστήριξη πολυκεντρικών μελετών· συντονιστικός ρόλος έχει ανατεθεί στη Biomedical Research Foundation of the Academy of Athens (BRFAA).
- Genome of Greece (GoGreece)⁶: Μακροπρόθεσμο εθνικό γονιδιωματικό έργο που ξεκίνησε το 2010, με δείγματα από πάνω από 2.000 δείγματα έχουν συλλεχθεί και 600 γονίδια που έχουν αλληλουχηθεί.
- Συμμετοχή της Ελλάδας στην ευρωπαϊκή πρωτοβουλία “1+ Million Genomes (1+MG)” / European Genomic Data Infrastructure (GDI)⁷: διασύνδεση με πανευρωπαϊκές υποδομές/πλαίσια για ανταλλαγή και αξιοποίηση γονιδιωματικών δεδομένων σε κλινική και έρευνα.
- Hellenic Institute of Human Genomics (EIGA – FORTH): αναδύομενη εθνική ερευνητική υποδομή-κόμβος που ενισχύει το οικοσύστημα γονιδιωματικής/βιοϊατρικής έρευνας στην Ελλάδα.

1.7 Δομή του Εγγράφου

Το παρόν έγγραφο οργανώνεται στις ακόλουθες ενότητες:

- Ενότητα 2: Κλινικά και Γενετικά Δεδομένα - Διαλειτουργικότητα
- Ενότητα 3: Συμμόρφωση με το European Health Data Space (EHDS)
- Ενότητα 4: Αρχιτεκτονική Συστήματος
- Ενότητα 5: Μοντέλο Δεδομένων FHIR
- Ενότητα 6: Μοντέλο Διαχείρισης Δεδομένων Ασθενών με Σπάνια Νοσήματα
- Ενότητα 7: Λειτουργίες Έξυπνου ΗΦΥ
- Ενότητα 8: Φαρμακογονιδιωματική Ενσωμάτωση
- Ενότητα 9: Polygenic Risk Scores
- Ενότητα 10: Μητρώο Ελληνικών Μεταλλάξεων
- Ενότητα 11: Διασύνδεση με Άλλες Ενότητες Εργασίας

⁶ <https://www.gogreece.org.gr/>

⁷ <https://www.trade.gov/genomic-and-genetic-technologies-trade-mission-greece-turkiye-and-italy-may-2025>

2. Κλινικά και Γενετικά Δεδομένα

2.1 Πλαίσιο Διαλειτουργικότητας

2.1.1 Εισαγωγή στη Διαλειτουργικότητα Υγείας

Η διαλειτουργικότητα αποτελεί θεμελιώδη απαίτηση για την επιτυχή ενσωμάτωση κλινικών και γενετικών δεδομένων στην κλινική πράξη. Σύμφωνα με το πλαίσιο του Healthcare Information and Management Systems Society (HIMSS), η διαλειτουργικότητα στον τομέα της υγείας ορίζεται ως η ικανότητα διαφορετικών πληροφοριακών συστημάτων, συσκευών και εφαρμογών να έχουν πρόσβαση, να ανταλλάσσουν και να χρησιμοποιούν συνεργατικά δεδομένα με συντονισμένο τρόπο, εντός και πέραν οργανωτικών, περιφερειακών και εθνικών ορίων.

Συντακτική διαλειτουργικότητα καθορίζει τη δομή και μορφή των ανταλλασσόμενων δεδομένων. Υιοθετήθηκε το HL7 FHIR R4 (Fast Healthcare Interoperability Resources Release 4) ως το κύριο πρότυπο ανταλλαγής δεδομένων, λόγω της ευρείας αποδοχής του και της υποστήριξης για σύγχρονες τεχνολογίες web. Τα δεδομένα ανταλλάσσονται σε μορφή JSON, διευκολύνοντας την ενσωμάτωση με σύγχρονα λογισμικά και εφαρμογές.

Σημσιολογική διαλειτουργικότητα εξασφαλίζει ότι τα ανταλλασσόμενα δεδομένα έχουν κοινή ερμηνεία μεταξύ των συστημάτων. Χρησιμοποιούνται διεθνώς αναγνωρισμένα συστήματα κωδικοποίησης όπως LOINC για εργαστηριακές εξετάσεις, SNOMED CT για κλινικούς όρους, HPO (Human Phenotype Ontology) για φαινοτυπικές περιγραφές, OMIM για γενετικές διαταραχές, και HGNC για ονοματολογία γονιδίων.

Οργανωσιακή διαλειτουργικότητα αναφέρεται στην ευθυγράμμιση πολιτικών, διαδικασιών και νομικών πλαισίων. Το σύστημα ευθυγραμμίζεται με τον Κανονισμό Ευρωπαϊκού Χώρου Δεδομένων Υγείας (EHDS - European Health Data Space) και τις εθνικές πολιτικές υγείας.

2.1.2 HL7 FHIR R4 και Γενετικά δεδομένα

Το HL7 FHIR (Fast Healthcare Interoperability Resources) αποτελεί το σύγχρονο πρότυπο για την ανταλλαγή δεδομένων υγείας. Η έκδοση R4 είναι η πρώτη κανονιστική έκδοση του προτύπου και χρησιμοποιείται ως βάση για το σύστημα E-ΗΦΥ.

Η ομάδα εργασίας HL7 Clinical Genomics έχει αναπτύξει το Genomics Reporting Implementation Guide, το οποίο τυποποιεί την αναφορά γενετικών παραλλαγών, απλοτύπων, γονοτύπων και σχετικών ερμηνειών. Το Implementation Guide καλύπτει πολλαπλές πτυχές της γενωμικής αναφοράς, συμπεριλαμβανομένων:

Αναπαράσταση διακριτών παραλλαγών (discrete variants), δομικών παραλλαγών όπως παραλλαγές αριθμού αντιγράφων (CNVs), και σύνθετων παραλλαγών. Πληροφορίες Φαρμακογονιδιοματικής για πρόβλεψη απόκρισης σε φάρμακα. Διαγνωστικές και θεραπευτικές εμπλοκές (implications) που συνδέουν ευρήματα με κλινικές συστάσεις. Αποτελέσματα σωματικών (somatic) εξετάσεων για εφαρμογές ογκολογίας ακριβείας.

Το πλαίσιο FHIR Genomics έχει επικυρωθεί μέσω διεθνών πιλοτικών υλοποιήσεων, συμπεριλαμβανομένου του δικτύου eMERGE (Electronic Medical Records and Genomics) που χρηματοδοτείται από το National Human Genome Research Institute (NHGRI) των ΗΠΑ. Το δίκτυο eMERGE απέδειξε τη δυνατότητα χρήσης FHIR για την ενσωμάτωση αποτελεσμάτων γενετικών εξετάσεων στον ηλεκτρονικό φάκελο υγείας για κλινική χρήση.

2.1.3 Κανονισμός Ευρωπαϊκού Χώρου Δεδομένων Υγείας (EHDS)

Ο Κανονισμός (ΕΕ) 2025/327 για τον Ευρωπαϊκό Χώρο Δεδομένων Υγείας τέθηκε σε ισχύ τον Μάρτιο του 2025 και θέτει νέες απαιτήσεις για τα συστήματα ηλεκτρονικών φακέλων υγείας που λειτουργούν στην Ευρωπαϊκή Ένωση.

Σύμφωνα με τον Κανονισμό, τα συστήματα ΗΦΥ πρέπει να συμμορφώνονται με τις προδιαγραφές της ευρωπαϊκής μορφής ανταλλαγής ηλεκτρονικών φακέλων υγείας, εξασφαλίζοντας διαλειτουργικότητα σε επίπεδο ΕΕ. Κάθε σύστημα ΗΦΥ πρέπει να περιλαμβάνει δύο βασικά στοιχεία λογισμικού:

Ευρωπαϊκό στοιχείο λογισμικού διαλειτουργικότητας που παρέχει και λαμβάνει δεδομένα υγείας στην τυποποιημένη μορφή ανταλλαγής. Το στοιχείο αυτό πρέπει να υποστηρίζει τις κατηγορίες προτεραιότητας δεδομένων που ορίζει ο Κανονισμός, συμπεριλαμβανομένων συνόψεων ασθενούς, ηλεκτρονικών συνταγών, εργαστηριακών αποτελεσμάτων και απεικονιστικών εξετάσεων.

Ευρωπαϊκό στοιχείο λογισμικού καταγραφής που καταγράφει πληροφορίες πρόσβασης στα δεδομένα υγείας από χρήστες του συστήματος. Η καταγραφή πρέπει να περιλαμβάνει κατ' ελάχιστον την ταυτοποίηση του επαγγελματία υγείας ή άλλου ατόμου που είχε πρόσβαση και χρονική σήμανση.

Το χρονοδιάγραμμα εφαρμογής του EHDS προβλέπει ότι μέχρι τον Μάρτιο του 2027 θα εκδοθούν οι εκτελεστικές πράξεις για τις κοινές προδιαγραφές, μέχρι τον Μάρτιο του 2029 θα τεθούν σε εφαρμογή οι κανόνες για την πρώτη ομάδα κατηγοριών δεδομένων προτεραιότητας (συνόψεις ασθενών, ηλεκτρονικές συνταγές), και μέχρι τον Μάρτιο του 2031 θα καλύπτεται η δεύτερη ομάδα που περιλαμβάνει ιατρικές εικόνες, εργαστηριακά αποτελέσματα και αναφορές νοσηλείας.

Το σύστημα E-ΗΦΥ σχεδιάζεται με προοπτική πλήρους συμμόρφωσης με τις απαιτήσεις του EHDS, εξασφαλίζοντας τη μακροπρόθεσμη βιωσιμότητα και διασυνοριακή λειτουργικότητα.

2.2 Πρωτογενής Χρήση Δεδομένων

Η πρωτογενής χρήση δεδομένων υγείας αφορά την άμεση αξιοποίηση πληροφοριών για την παροχή υπηρεσιών φροντίδας υγείας. Σύμφωνα με τον Κανονισμό EHDS, η πρωτογενής χρήση περιλαμβάνει την παροχή υγειονομικής περίθαλψης, την αξιολόγηση θεραπειών, και την παροχή φαρμακευτικών προϊόντων και ιατροτεχνολογικών βοηθημάτων.

Στο πλαίσιο του συστήματος E-ΗΦΥ, η πρωτογενής χρήση εστιάζει στην υποστήριξη κλινικών αποφάσεων μέσω της ενσωμάτωσης γενετικών δεδομένων στην κλινική ροή εργασίας. Ο στόχος είναι να παρέχεται στον κλινικό ιατρό η κατάλληλη πληροφορία την κατάλληλη στιγμή, χωρίς να διαταράσσεται η κλινική ροή εργασίας.

2.2.1 Κλινική Ροή Εργασίας Γενετικής Εξέτασης

Η κλινική ροή εργασίας για γενετικές εξετάσεις αρχίζει με την εκτίμηση της κλινικής ένδειξης και καταλήγει στην παροχή κλινικής συμβουλής. Η διαδικασία αναλύεται σε διακριτά στάδια που αντιστοιχούν σε συγκεκριμένους πόρους FHIR.

Το πρώτο στάδιο αφορά τη δημιουργία παραγγελίας εξέτασης. Ο θεράπων ιατρός δημιουργεί μια παραγγελία (ServiceRequest) που περιλαμβάνει την κλινική ένδειξη εκφρασμένη με όρους HPO (Human Phenotype Ontology). Η χρήση HPO επιτρέπει την τυποποιημένη περιγραφή φαινοτυπικών χαρακτηριστικών, διευκολύνοντας τη σύνδεση με σπάνια νοσήματα μέσω της βάσης OMIM και τη διεξαγωγή αυτοματοποιημένων αναλύσεων.

Το δεύτερο στάδιο περιλαμβάνει τη συλλογή και καταγραφή δείγματος. Το δείγμα καταγράφεται ως πόρος Specimen με πληροφορίες τύπου δείγματος, χρόνου συλλογής, και συνθηκών μεταφοράς. Η σύνδεση του δείγματος με τον ασθενή και την παραγγελία εξασφαλίζει την ιχνηλασιμότητα σε όλα τα στάδια.

Το τρίτο στάδιο αφορά την εκτέλεση ανάλυσης στο εργαστήριο γενετικής. Η ανάλυση μπορεί να περιλαμβάνει στοχευμένη αλληλούχιση γονιδίων, Αλληλούχιση Πλήρους Αλληλουχίας Εξωνίων (WES), ή Αλληλούχιση Ολόκληρου του Γονιδιώματος (WGS). Τα τεχνικά χαρακτηριστικά της ανάλυσης καταγράφονται ως πόροι Procedure και Device.

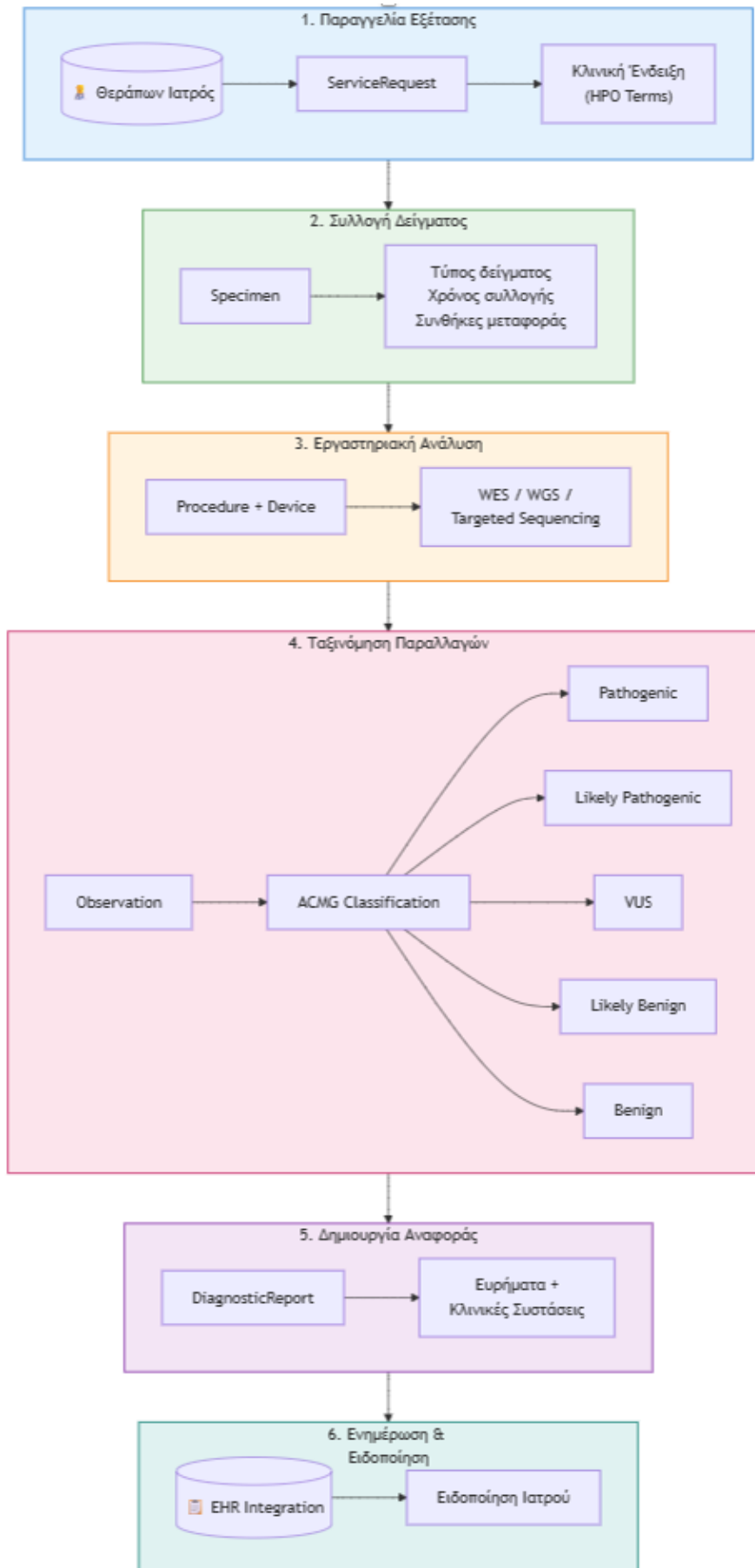
Το τέταρτο στάδιο αφορά την ταξινόμηση παραλλαγών. Οι ανιχνευόμενες παραλλαγές ταξινομούνται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές του American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) σε πέντε κατηγορίες: παθογόνος (pathogenic), πιθανώς παθογόνος (likely pathogenic), αβέβαιης σημασίας (VUS - variant of uncertain significance), πιθανώς καλοήθης (likely benign), και καλοήθης (benign). Η ταξινόμηση καταγράφεται ως Observation με κατάλληλη κωδικοποίηση.

Το πέμπτο στάδιο αφορά τη δημιουργία αναφοράς. Η αναφορά (DiagnosticReport) συγκεντρώνει όλα τα ευρήματα και περιλαμβάνει κλινικές συστάσεις. Η δομή της αναφοράς ακολουθεί το HL7 Genomics Reporting Implementation Guide⁸, εξασφαλίζοντας συμβατότητα με διεθνή συστήματα.

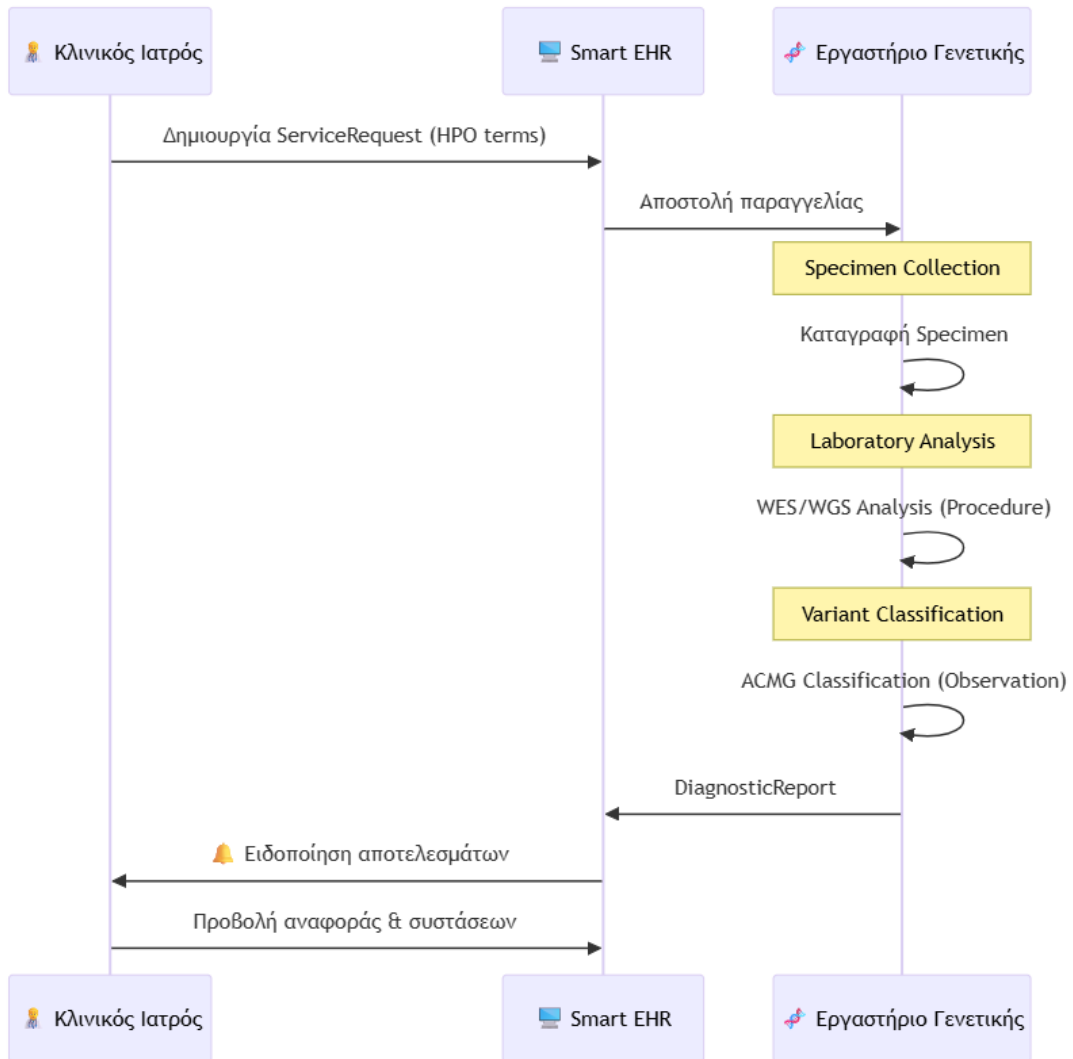
Το τελευταίο στάδιο αφορά την ενημέρωση φακέλου και ειδοποίηση. Η αναφορά ενσωματώνεται στον ηλεκτρονικό φάκελο του ασθενή και ο θεράπων ιατρός ενημερώνεται μέσω του συστήματος ειδοποιήσεων.

Στα παρακάτω Σχήματα 1 και 2 παρουσιάζονται τα στάδια που προαναφέρθηκαν.

⁸ <https://hl7.org/fhir/uv/genomics-reporting/>



Σχήμα 1 Στάδια Εργασίας Γενετικής Εξέτασης



MermaidViewer.com

Σχήμα 2 Κλινική Ροή Γενετικής Εξέτασης

2.2.2 Φαρμακογονιδιοματική Ενσωμάτωση

Η φαρμακογονιδιοματική αποτελεί βασικό στοιχείο της στρατηγικής ιατρικής ακριβείας. Το σύστημα E-ΗΦΥ ενσωματώνει Φαρμακογενετικά δεδομένα στη διαδικασία συνταγογράφησης, παρέχοντας πληροφορίες για γονιδιακούς πολυμορφισμούς που επηρεάζουν την απόκριση σε φάρμακα.

Οι πηγές φαρμακογονιδιοματικής πληροφορίας περιλαμβάνουν το PharmGKB (Pharmacogenomics Knowledge Base), το οποίο συγκεντρώνει πληροφορίες για την επίδραση γενετικής ποικιλομορφίας στην απόκριση σε φάρμακα. Το CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) παρέχει τεκμηριωμένες κατευθυντήριες γραμμές για τη μετάφραση γενετικών αποτελεσμάτων σε κλινικές συστάσεις δοσολογίας. Οι κατευθυντήριες του FDA (Food and Drug Administration) και του EMA (European Medicines Agency) παρέχουν ρυθμιστικά εγκεκριμένες πληροφορίες για φαρμακογενετικούς βιοδείκτες.

Τα γονίδια που καλύπτονται περιλαμβάνουν CYP2D6 για μεταβολισμό αντικαταθλιπτικών και οπιοειδών, CYP2C19 για μεταβολισμό αντιπηκτικών και αναστολέων αντλίας πρωτονίων, TPMT για μεταβολισμό θειοπουρινών, DPYD για μεταβολισμό φθοριοπουριμιδινών, και HLA-B*57:01 για υπερευαισθησία στην αβακαβίρη.

Το σύστημα υλοποιεί τρία υποσυστήματα για τη φαρμακογονιδιοματική υποστήριξη. Το υποσύστημα αυτόματης ανανέωσης φαρμακογονιδιοματικής πληροφορίας εξασφαλίζει ότι οι κατευθυντήριες γραμμές παραμένουν επίκαιρες μέσω τακτικής σύνδεσης με τις πηγές δεδομένων. Το υποσύστημα ειδοποιήσεων ενημερώνει τον κλινικό ιατρό κατά τη συνταγογράφηση για πιθανές αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-γονιδίου, προτείνοντας εναλλακτικές επιλογές ή τροποποιήσεις δοσολογίας. Το υποσύστημα τεκμηρίωσης καταγράφει τη φαρμακογονιδιοματική πληροφορία που ελήφθη υπόψη κατά τη λήψη της κλινικής απόφασης.

Το σύστημα παρέχει ενεργή υποστήριξη κλινικής απόφασης μέσω:

- Αυτόματων ειδοποιήσεων για φαρμακογονιδιοματικές αλληλεπιδράσεις
- Προβολής πολυγονιδιακού κινδύνου σε πραγματικό χρόνο
- Σύνδεσης ευρημάτων με κατευθυντήριες οδηγίες
- Πρότασης εναλλακτικών θεραπευτικών επιλογών

2.2.3 Πολυγονιδιακοί Δείκτες Κινδύνου

Οι πολυγονιδιακοί δείκτες κινδύνου (Polygenic Risk Scores - PRS) αποτελούν καινοτόμο εργαλείο για την εκτίμηση γενετικής προδιάθεσης σε κοινά νοσήματα. Σε αντίθεση με τις μονογονιδιακές διαταραχές, τα κοινά νοσήματα επηρεάζονται από πολλαπλές γενετικές παραλλαγές με μικρή μεμονωμένη επίδραση.

Το σύστημα υποστηρίζει PRS για καρδιαγγειακά νοσήματα, καρκίνο μαστού και ωοθηκών, καρκίνο παχέος εντέρου, και μεταβολικά νοσήματα όπως ο διαβήτης τύπου 2. Οι δείκτες υπολογίζονται με βάση δημοσιευμένα μοντέλα που έχουν επικυρωθεί σε πληθυσμούς συμβατούς με τον ελληνικό πληθυσμό.

Η παρουσίαση του PRS στον κλινικό ιατρό γίνεται με τρόπο που διευκολύνει την κλινική ερμηνεία. Ο δείκτης μετατρέπεται σε εκατοστημοριακή κατάταξη και συνοδεύεται από ερμηνευτικό κείμενο που εξηγεί τη σημασία του αποτελέσματος. Παρέχονται επίσης συνδέσεις με κατευθυντήριες γραμμές πρόληψης και παρακολούθησης.

2.3 Υποστήριξη Κλινικής Απόφασης

2.3.1 Αρχιτεκτονική Συστήματος Υποστήριξης Απόφασης

Το σύστημα υποστήριξης κλινικής απόφασης (Clinical Decision Support - CDS) αποτελεί βασικό συστατικό του E-ΗΦΥ. Η αρχιτεκτονική ακολουθεί τις αρχές του HL7 CDS Hooks, επιτρέποντας την ενσωμάτωση υπηρεσιών απόφασης σε κρίσιμα σημεία της κλινικής ροής εργασίας.

Η αρχιτεκτονική βασίζεται σε τρία επίπεδα. Το επίπεδο δεδομένων συγκεντρώνει και τυποποιεί τα διαθέσιμα κλινικά και γενετικά δεδομένα. Το επίπεδο κανόνων περιέχει τη λογική υποστήριξης απόφασης εκφρασμένη σε μορφή κανόνων ή αλγορίθμων. Το επίπεδο παρουσίασης μεταφράζει τα αποτελέσματα σε μορφή κατανοητή και χρήσιμη για τον κλινικό ιατρό.

2.3.2 Τύποι Υποστήριξης Απόφασης (Σπάνιων παθήσεων)

Το σύστημα παρέχει διάφορους τύπους υποστήριξης κλινικής απόφασης: Ενεργές ειδοποιήσεις (alerts) εμφανίζονται σε πραγματικό χρόνο όταν ανιχνεύεται κρίσιμη πληροφορία. Παραδείγματα περιλαμβάνουν ειδοποίηση για φαρμακογονιδιοματική αλληλεπίδραση κατά τη συνταγογράφηση, ειδοποίηση για παθογόνο παραλλαγή που απαιτεί άμεση κλινική δράση, και ειδοποίηση για υψηλό πολυγονιδιακό κίνδυνο που υποδεικνύει ανάγκη εντατικοποιημένης παρακολούθησης. Συνδέσεις με πηγές γνώσης (infobuttons) παρέχουν άμεση πρόσβαση σε σχετική βιβλιογραφία και κατευθυντήριες γραμμές. Όταν ο κλινικός εξετάζει μια γενετική παραλλαγή, μπορεί να προσπελάσει πληροφορίες από

τη βάση ClinVar, δημοσιεύσεις από το PubMed, και σχετικές κατευθυντήριες γραμμές. Προτάσεις θεραπευτικών επιλογών παρέχονται βάσει του γενετικού προφίλ του ασθενή. Οι προτάσεις συνδέονται με επίπεδα τεκμηρίωσης και περιλαμβάνουν πληροφορίες για διαθέσιμες κλινικές μελέτες. Υπολογισμοί κινδύνου παρουσιάζονται με γραφική απεικόνιση που διευκολύνει την επικοινωνία με τον ασθενή. Οι υπολογισμοί λαμβάνουν υπόψη τόσο γενετικούς όσο και μη-γενετικούς παράγοντες κινδύνου.

2.3.3 Ενσωμάτωση Κατευθυντήριων Γραμμών (Σπάνιων παθήσεων)

Το σύστημα ενσωματώνει κατευθυντήριες γραμμές από αναγνωρισμένους φορείς. Για την ογκολογία, ακολουθούνται οι κατευθυντήριες του National Comprehensive Cancer Network (NCCN) και της European Society for Medical Oncology (ESMO). Για τα κληρονομικά νοσήματα, ακολουθούνται οι κατευθυντήριες του American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) και της Association for Clinical Genomic Science (ACGS).

2.4 Ποιότητα και Ασφάλεια Δεδομένων

2.4.1 Έλεγχος Ποιότητας Δεδομένων

Η ποιότητα των γενετικών δεδομένων είναι κρίσιμη για την ορθή κλινική λήψη αποφάσεων. Το σύστημα υλοποιεί ελέγχους ποιότητας σε πολλαπλά επίπεδα: Σε επίπεδο τεχνικής ποιότητας, ελέγχονται παράμετροι όπως βάθος κάλυψης αλληλούχισης, ποιότητα βάσεων, και ποσοστό αποτυχίας κλήσης. Οι εξετάσεις που δεν πληρούν τα κριτήρια ποιότητας επισημαίνονται και απαιτούν επανάληψη ή ειδική αξιολόγηση. Σε επίπεδο αναλυτικής ποιότητας, ελέγχεται η συνέπεια αποτελεσμάτων μεταξύ διαφορετικών μεθοδολογιών και η αντιστοιχία με αναμενόμενα αποτελέσματα για δείγματα ελέγχου. Σε επίπεδο κλινικής ποιότητας, ελέγχεται η πληρότητα κλινικής πληροφορίας, η κατάλληλη χρήση terminologies, και η συμμόρφωση με πρότυπα αναφοράς.

2.4.2 Ασφάλεια και Ιδιωτικότητα

Τα γενετικά δεδομένα αποτελούν ειδική κατηγορία ευαίσθητων δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα. Το σύστημα υλοποιεί μέτρα ασφαλείας σύμφωνα με τον Γενικό Κανονισμό Προστασίας Δεδομένων (GDPR) και τις ειδικές απαιτήσεις του EHDS.

Η πρόσβαση στα δεδομένα ελέγχεται μέσω συστήματος ρόλων και δικαιωμάτων. Κάθε πρόσβαση καταγράφεται σε αρχείο καταγραφής (audit log) που περιλαμβάνει την ταυτότητα του χρήστη, τον χρόνο πρόσβασης, τον τύπο ενέργειας, και το πεδίο δεδομένων που προσπελάστηκε.

Η κρυπτογράφηση εφαρμόζεται τόσο κατά τη μεταφορά (TLS 1.3) όσο και κατά την αποθήκευση δεδομένων. Οι κρυπτογραφικοί αλγόριθμοι και τα μήκη κλειδιών ακολουθούν τις συστάσεις του Ευρωπαϊκού Οργανισμού για την Ασφάλεια Δικτύων και Πληροφοριών (ENISA).

2.5 Συστήματα Κωδικοποίησης και Terminologies

2.5.1 Κλινικές Κωδικοποιήσεις

Το σύστημα χρησιμοποιεί διεθνώς αναγνωρισμένα συστήματα κωδικοποίησης για την εξασφάλιση σημασιολογικής διαλειτουργικότητας:

- LOINC (Logical Observation Identifiers Names and Codes) χρησιμοποιείται για την κωδικοποίηση εργαστηριακών εξετάσεων και γενετικών αναλύσεων.
- Το σύστημα ακολουθεί τις συστάσεις του HL7 FHIR Genomics Reporting Implementation Guide για τη χρήση κωδικών LOINC σε γενετικές αναφορές.

- SNOMED CT (Systematized Nomenclature of Medicine - Clinical Terms) χρησιμοποιείται για την κωδικοποίηση κλινικών όρων, διαγνώσεων, και ευρημάτων. Η χρήση SNOMED CT επιτρέπει τη σύνδεση γενετικών ευρημάτων με κλινικές καταστάσεις.
- HPO (Human Phenotype Ontology) χρησιμοποιείται για την τυποποιημένη περιγραφή φαινοτυπικών χαρακτηριστικών. Η HPO είναι ιδιαίτερα σημαντική για τη διάγνωση σπάνιων νοσημάτων, όπου ο ακριβής φαινοτυπικός χαρακτηρισμός είναι κρίσιμος.

2.5.2 Γενετικές Κωδικοποιήσεις (Σπάνιων παθήσεων)

Για την αναπαράσταση γενετικών δεδομένων χρησιμοποιούνται εξειδικευμένα συστήματα:

- HGVS (Human Genome Variation Society) nomenclature χρησιμοποιείται για την τυποποιημένη περιγραφή παραλλαγών σε επίπεδο DNA, RNA, και πρωτεΐνης.
- HGNC (HUGO Gene Nomenclature Committee) παρέχει τα επίσημα ονόματα και σύμβολα γονιδίων. Η χρήση HGNC εξασφαλίζει συνέπεια στην αναφορά γονιδίων.
- OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) χρησιμοποιείται για την αναφορά γενετικών διαταραχών και τη σύνδεση γονιδίων με νοσήματα.
- ClinVar αποτελεί τη βάση αναφοράς για την κλινική σημασία παραλλαγών. Οι αναφορές ClinVar ενσωματώνονται στο σύστημα για την υποστήριξη της ταξινόμησης παραλλαγών.

3. Συμμόρφωση με το European Health Data Space (EHDS)

3.1 Επισκόπηση του EHDS

3.1.1 Νομικό Πλαίσιο

Ο Κανονισμός (ΕΕ) 2025/327 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου για τον Ευρωπαϊκό Χώρο Δεδομένων Υγείας (European Health Data Space - EHDS) δημοσιεύθηκε στην Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης στις 5 Μαρτίου 2025 και τέθηκε σε ισχύ στις 26 Μαρτίου 2025. Ο EHDS αποτελεί τον πρώτο τομεακό χώρο δεδομένων που θεσπίζεται στο πλαίσιο της Ευρωπαϊκής Στρατηγικής για τα Δεδομένα.

Ο Κανονισμός θεσπίζει κοινούς κανόνες, πρότυπα και υποδομές με στόχο:

Πρωτογενή χρήση: Διευκόλυνση της πρόσβασης των πολιτών στα ηλεκτρονικά δεδομένα υγείας τους και τον έλεγχο αυτών σε πλαίσιο παροχής υγειονομικής περίθαλψης.

Δευτερογενή χρήση: Δημιουργία νομικού πλαισίου για την επαναχρησιμοποίηση δεδομένων υγείας για έρευνα, καινοτομία, χάραξη πολιτικής και ρυθμιστικούς σκοπούς.

Εσωτερική αγορά: Δημιουργία ενιαίας εσωτερικής αγοράς για τα συστήματα ηλεκτρονικών μητρώων υγείας μέσω κοινών απαιτήσεων διαλειτουργικότητας και ασφάλειας.

3.1.2 Χρονοδιάγραμμα Εφαρμογής

Η εφαρμογή του Κανονισμού ακολουθεί σταδιακό χρονοδιάγραμμα:

Πίνακας 1 Χρονοδιάγραμμα Εφαρμογής EHDS

Ημερομηνία	Ορόσημο
2025	Έναρξη ισχύος του Κανονισμού EHDS
2027	Γενική εφαρμογή Κανονισμού / Ορισμός Digital Health Authorities / Προθεσμία εκτελεστικών πράξεων
2029	Πρωτογενής χρήση 1ης ομάδας (Patient Summary, ePrescription) / Συστήματα ΗΦΥ 1ης ομάδας / Δευτερογενής χρήση (γενικά)
2031	Πρωτογενής χρήση 2ης ομάδας (Lab results, Images, Discharge reports) / Συστήματα ΗΦΥ 2ης ομάδας / Genomics, -omics
2031	Διασυνδέσεις με τρίτες χώρες

3.1.3 Εθνική Εφαρμογή στην Ελλάδα

Η Ελλάδα συμμετέχει ήδη στην υποδομή MyHealth@EU για τη διασυνοριακή ανταλλαγή δεδομένων υγείας. Σύμφωνα με τον Κανονισμό, η χώρα υποχρεούται να ορίσει Εθνική Ψηφιακή Αρχή Υγείας (Digital Health Authority) για την εποπτεία της εφαρμογής του EHDS σε εθνικό επίπεδο. Η Αρχή αυτή θα είναι αρμόδια για τη διασφάλιση των δικαιωμάτων των πολιτών και την εποπτεία της αγοράς συστημάτων ΗΦΥ.

3.2 Τεχνικές Απαιτήσεις Συμμόρφωσης

Το σύστημα Ε-ΗΦΥ σχεδιάστηκε με γνώμονα την πλήρη συμμόρφωση με τις τεχνικές απαιτήσεις του EHDS.

3.2.1 HL7 FHIR Adoption

Το πρότυπο HL7 FHIR R4 αποτελεί τη βάση διαλειτουργικότητας του EHDS. Το σύστημά μας υιοθετεί πλήρως το FHIR R4, επιτρέποντας:

- RESTful API για ανταλλαγή δεδομένων
- Τυποποιημένα FHIR Resources για κλινικά και γενετικά δεδομένα
- Υποστήριξη FHIR Bundles για ατομικές συναλλαγές
- Επεκτασιμότητα μέσω FHIR Extensions και Profiles

3.2.2 European EHR Exchange Format (EHRx)F

Το σύστημα ευθυγραμμίζεται με το EHRx που καθορίζει τη μορφή ανταλλαγής δεδομένων μεταξύ κρατών-μελών. Υποστηρίζονται οι βασικές κατηγορίες δεδομένων προτεραιότητας του Άρθρου 14:

- Patient Summary (Σύνοψη Ασθενούς)
- Laboratory Results (Εργαστηριακά Αποτελέσματα)
- Medical Images and Reports (Απεικονιστικές Εξετάσεις)
- Hospital Discharge Reports (Εξιτήρια)

3.2.3 Coding Systems

Χρησιμοποιούνται τα προβλεπόμενα συστήματα κωδικοποίησης:

Πίνακας 2 Βασικά Coding Systems

Σύστημα	URI	Χρήση
LOINC	http://loinc.org	Εξετάσεις, observations
SNOMED CT	http://snomed.info/sct	Κλινικές έννοιες
ICD-10	http://hl7.org/fhir/sid/icd-10	Διαγνώσεις
HPO	http://purl.obolibrary.org/obo/hp.owl	Φαινότυποι
OMIM	http://www.omim.org	Γενετικά νοσήματα
HGNC	http://www.genenames.org	Ονοματολογία γονιδίων

3.2.4 Απαιτήσεις Πιστοποίησης Συστημάτων ΗΦΥ

Ο Κανονισμός EHDS θεσπίζει υποχρεωτικές απαιτήσεις για τα συστήματα ΗΦΥ που διατίθενται στην αγορά της ΕΕ. Οι κατασκευαστές υποχρεούνται να διασφαλίζουν τη συμμόρφωση με τις ουσιώδεις απαιτήσεις του Παραρτήματος II (Annex II) του Κανονισμού.

Ουσιώδεις Απαιτήσεις (Annex II)

Το Παράρτημα II του Κανονισμού ορίζει τρεις κατηγορίες ουσιωδών απαιτήσεων:

Γενικές απαιτήσεις: Καλύπτουν την απόδοση του συστήματος, τα δικαιώματα πρόσβασης και ελέγχου των φυσικών προσώπων, την ασφάλεια, την ακεραιότητα και τις οδηγίες εγκατάστασης και λειτουργίας.

Απαιτήσεις διαλειτουργικότητας: Καθορίζουν τις τεχνικές δυνατότητες για την ασφαλή ανταλλαγή και λήψη προσωπικών ηλεκτρονικών δεδομένων υγείας, συμπεριλαμβανομένης της δομημένης εισαγωγής δεδομένων.

Απαιτήσεις ασφάλειας και καταγραφής: Ορίζουν μηχανισμούς ταυτοποίησης και αυθεντικοποίησης επαγγελματιών υγείας, ολοκληρωμένη καταγραφή συμβάντων πρόσβασης (audit logging), και εργαλεία ανάλυσης αρχείων καταγραφής.

Εναρμονισμένα Στοιχεία Λογισμικού

Ο Κανονισμός απαιτεί από κάθε σύστημα ΗΦΥ να διαθέτει δύο εναρμονισμένα στοιχεία λογισμικού:

Ευρωπαϊκό στοιχείο διαλειτουργικότητας: Επιτρέπει την παροχή και λήψη δεδομένων υγείας στην τυποποιημένη ευρωπαϊκή μορφή ανταλλαγής. Πρέπει να υποστηρίζει τις κατηγορίες δεδομένων προτεραιότητας του Άρθρου 14.

Ευρωπαϊκό στοιχείο καταγραφής: Καταγράφει κάθε πρόσβαση σε δεδομένα υγείας από χρήστες του συστήματος. Η καταγραφή περιλαμβάνει κατ' ελάχιστον την ταυτοποίηση του χρήστη και χρονική σήμανση.

Διαδικασία Πιστοποίησης

Πριν τη διάθεση στην αγορά, οι κατασκευαστές υποχρεούνται να:

- Καταρτίσουν τεχνική τεκμηρίωση που αποδεικνύει τη συμμόρφωση με τις ουσιώδεις απαιτήσεις
- Διενεργήσουν αυτοπιστοποίηση (self-certification) για διαλειτουργικότητα και ασφάλεια
- Εκδώσουν Δήλωση Συμμόρφωσης ΕΕ
- Τοποθετήσουν τη σήμανση CE στο προϊόν
- Καταχωρίσουν το σύστημα στη βάση δεδομένων που ορίζει ο Κανονισμός

3.3 MyHealth@EU και Διασυνοριακή Ανταλλαγή

3.3.1 Υποδομή MyHealth@EU

Η MyHealth@EU αποτελεί την κεντρική ευρωπαϊκή ψηφιακή υποδομή για την πρωτογενή χρήση ηλεκτρονικών δεδομένων υγείας σε διασυνοριακό επίπεδο. Η υποδομή διαχειρίζεται από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή και διασυνδέει τα Εθνικά Σημεία Επαφής για την ηλεκτρονική Υγεία (NCPeH - National Contact Points for eHealth) των κρατών-μελών.

Σύμφωνα με τον Κανονισμό EHDS, η συμμετοχή στην υποδομή MyHealth@EU είναι υποχρεωτική για όλα τα κράτη-μέλη.

3.3.2 Υπηρεσίες σε Λειτουργία

Επί του παρόντος, η MyHealth@EU υποστηρίζει δύο βασικές υπηρεσίες:

Ηλεκτρονική Συνταγογράφηση και Διάθεση (ePrescription/eDispensation): Επιτρέπει σε πολίτες της ΕΕ να λαμβάνουν φάρμακα σε φαρμακεία άλλων κρατών-μελών μέσω ψηφιακής μεταφοράς της ηλεκτρονικής συνταγής.

Σύνοψη Ασθενούς (Patient Summary): Παρέχει στους επαγγελματίες υγείας βασικές πληροφορίες για τον ασθενή στη γλώσσα τους, διευκολύνοντας την παροχή φροντίδας σε ασθενείς από άλλα κράτη-μέλη.

3.3.3 Συμμετοχή της Ελλάδας

Η Ελλάδα συμμετέχει ήδη στην υποδομή MyHealth@EU με τουλάχιστον μία υπηρεσία σε λειτουργία. Η πλήρης ενεργοποίηση και των δύο υπηρεσιών αναμένεται να ολοκληρωθεί σύμφωνα με το χρονοδιάγραμμα του EHDS.

3.3.4 Μελλοντικές Επεκτάσεις

Σύμφωνα με τον Κανονισμό, η υποδομή MyHealth@EU θα επεκταθεί για να υποστηρίζει:

- Εργαστηριακά αποτελέσματα και αναφορές
- Ιατρικές εικόνες και αναφορές απεικονιστικών εξετάσεων
- Αναφορές νοσηλείας (εξιτήρια)
- Υπηρεσίες τηλεϊατρικής σε διασυνοριακό επίπεδο

3.4 Ασφάλεια και Προστασία Δεδομένων

3.4.1 Κανονιστικό Πλαίσιο

Η επεξεργασία ηλεκτρονικών δεδομένων υγείας υπόκειται σε πολλαπλά κανονιστικά πλαίσια:

Γενικός Κανονισμός Προστασίας Δεδομένων (GDPR): Ο Κανονισμός (ΕΕ) 2016/679 θεσπίζει τις γενικές αρχές για την επεξεργασία προσωπικών δεδομένων, συμπεριλαμβανομένων των ειδικών κατηγοριών δεδομένων όπως τα δεδομένα υγείας.

Κανονισμός EHDS: Συμπληρώνει τον GDPR θεσπίζοντας ειδικούς κανόνες για τα ηλεκτρονικά δεδομένα υγείας, συμπεριλαμβανομένων δικαιωμάτων πρόσβασης, φορητότητας και περιορισμού επεξεργασίας.

Εθνική νομοθεσία: Ο Ν. 4624/2019 εξειδικεύει τις απαιτήσεις σε εθνικό επίπεδο.

3.4.2 Τεχνικά Μέτρα Ασφαλείας

Το σύστημα υλοποιεί τα ακόλουθα τεχνικά μέτρα ασφαλείας:

Κρυπτογράφηση: Εφαρμόζεται κρυπτογράφηση τόσο κατά τη μεταφορά (TLS 1.3) όσο και κατά την αποθήκευση δεδομένων. Οι κρυπτογραφικοί αλγόριθμοι ακολουθούν τις συστάσεις του ENISA.

Έλεγχος Πρόσβασης: Υλοποιείται σύστημα ελέγχου πρόσβασης βασισμένο σε ρόλους (RBAC) με διαβαθμισμένα δικαιώματα ανάλογα με τον ρόλο του χρήστη.

Καταγραφή Πρόσβασης: Κάθε πρόσβαση καταγράφεται σε αρχείο καταγραφής (audit log) σύμφωνα με τις απαιτήσεις του Παραρτήματος II του EHDS.

Αυθεντικοποίηση: Υποστηρίζονται μηχανισμοί ισχυρής αυθεντικοποίησης (multi-factor authentication). Για διασυνοριακή ταυτοποίηση, το σύστημα είναι συμβατό με το πλαίσιο eIDAS.

3.4.3 Δικαιώματα Υποκειμένων Δεδομένων

Σύμφωνα με τον Κανονισμό EHDS, οι πολίτες διαθέτουν ενισχυμένα δικαιώματα:

- Δικαίωμα πρόσβασης στα ηλεκτρονικά δεδομένα υγείας μέσω υπηρεσιών που ορίζει το κράτος-μέλος
- Δικαίωμα λήψης αντιγράφου σε φορητή ηλεκτρονική μορφή (EEHRxF)
- Δικαίωμα περιορισμού της πρόσβασης επαγγελματιών υγείας σε συγκεκριμένα δεδομένα
- Δικαίωμα προσθήκης πληροφοριών στον φάκελο, με σαφή διάκριση της πηγής
- Δικαίωμα διόρθωσης εσφαλμένων δεδομένων μέσω των υπηρεσιών πρόσβασης

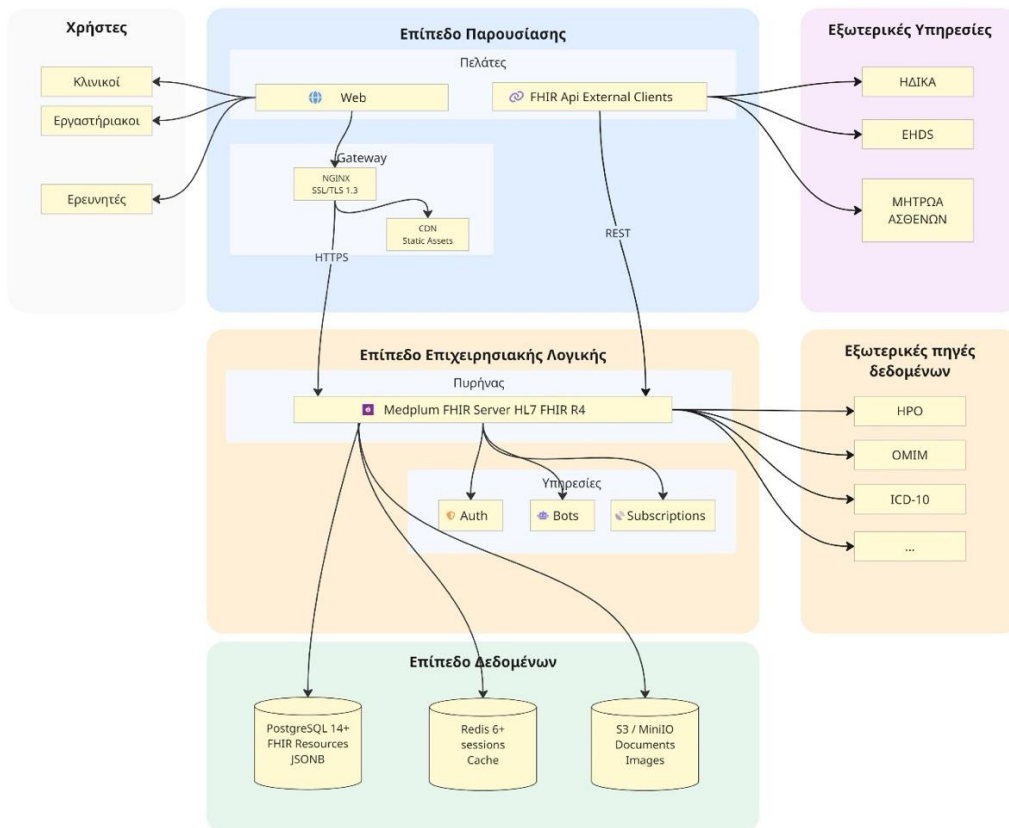
4. Αρχιτεκτονική Συστήματος

4.1 Επισκόπηση Αρχιτεκτονικής

Το σύστημα Έξυπνου Ηλεκτρονικού Φακέλου Υγείας (Ε-ΗΦΥ) υλοποιεί μια σύγχρονη αρχιτεκτονική τριών επιπέδων (three-tier architecture) που διαχωρίζει με σαφήνεια το επίπεδο παρουσίασης, το επίπεδο επιχειρησιακής λογικής και το επίπεδο δεδομένων. Η αρχιτεκτονική σχεδιάστηκε με γνώμονα τρεις θεμελιώδεις αρχές: τη διαλειτουργικότητα μέσω του προτύπου HL7 FHIR R4, την ασφάλεια των ευαίσθητων δεδομένων υγείας σύμφωνα με τον Γενικό Κανονισμό Προστασίας Δεδομένων (GDPR) και τον Κανονισμό EHDS, και την επεκτασιμότητα για υποστήριξη αυξανόμενου όγκου κλινικών και γενετικών δεδομένων.

Η επιλογή της αρχιτεκτονικής FHIR-native, αντί της παραδοσιακής προσέγγισης αποθήκευσης δεδομένων σε σχεσιακές δομές με μετέπειτα μετατροπή σε FHIR, διασφαλίζει ότι τα δεδομένα διατηρούν τη σημασιολογική τους ακεραιότητα καθόλη τη διάρκεια του κύκλου ζωής τους. Αυτή η προσέγγιση απλοποιεί σημαντικά τη διασύνδεση με εξωτερικά συστήματα και διευκολύνει τη συμμόρφωση με το European Electronic Health Record Exchange Format (EEHRxF) που καθορίζει ο Κανονισμός EHDS.

Το σύστημα αξιοποιεί τεχνολογίες υπολογιστικού νέφους και containerization μέσω Docker, επιτρέποντας τόσο την ανάπτυξη σε δημόσιο cloud όσο και την εγκατάσταση on-premise σε νοσοκομειακές υποδομές. Η modular σχεδίαση επιτρέπει την ανεξάρτητη κλιμάκωση κάθε επιπέδου ανάλογα με τις απαιτήσεις φόρτου εργασίας. Η αρχιτεκτονική παρουσιάζεται στο Σχήμα 3.



Σχήμα 3 Αρχιτεκτονικό Διάγραμμα Τριών Επιπέδων

4.2 Αιτιολόγηση Αρχιτεκτονικών Επιλογών

4.2.1 Επιλογή Medplum ως Πλατφόρμας FHIR

Η επιλογή του Medplum ⁹ ως βάσης για τον FHIR server πραγματοποιήθηκε μετά από συστηματική αξιολόγηση εναλλακτικών λύσεων, συμπεριλαμβανομένων των HAPI FHIR, IBM FHIR Server και Microsoft Azure Health Data Services. Τα κριτήρια αξιολόγησης περιελάμβαναν την πληρότητα υποστήριξης του FHIR R4 specification, τις δυνατότητες ασφαλείας και ελέγχου πρόσβασης, την ευκολία επέκτασης και προσαρμογής, καθώς και τη διαθεσιμότητα ως λογισμικό ανοικτού κώδικα.

Το Medplum διακρίνεται ως πλατφόρμα FHIR-native, δηλαδή αποθηκεύει τα δεδομένα στην πρωτογενή μορφή FHIR αντί να εκτελεί μετατροπές κατά την αποθήκευση και ανάκτηση. Αυτή η αρχιτεκτονική επιλογή εξαλείφει τα προβλήματα ασυμβατότητας που συχνά εμφανίζονται σε συστήματα που χρησιμοποιούν ενδιάμεσα σχήματα δεδομένων. Επιπλέον, το Medplum παρέχει ενσωματωμένη υποστήριξη για SMART on FHIR, το πρότυπο που επιτρέπει την ασφαλή εκκίνηση εφαρμογών τρίτων από τον ΗΦΥ, δυνατότητα κρίσιμη για τη μελλοντική διασύνδεση με το ελληνικό οικοσύστημα ψηφιακής υγείας.

4.2.2 Επιλογή Frontend Stack

Η χρήση React 18 με TypeScript αντικατοπτρίζει τη σύγχρονη βέλτιστη πρακτική για την ανάπτυξη διεπαφών χρήστη σε εφαρμογές υγείας. Ο συνδυασμός αυτός προσφέρει ισχυρό σύστημα τύπων που μειώνει τα σφάλματα κατά τον χρόνο ανάπτυξης, ενώ η component-based αρχιτεκτονική του React διευκολύνει την επαναχρησιμοποίηση κώδικα σε διαφορετικές οθόνες της εφαρμογής. Η βιβλιοθήκη Mantine UI επιλέχθηκε για τη συνέπεια του σχεδιαστικού συστήματος και την προσβασιμότητα (accessibility) που παρέχει εκ κατασκευής.

4.2.3 Επιλογή Βάσης Δεδομένων

Η PostgreSQL επιλέχθηκε ως σύστημα διαχείρισης βάσης δεδομένων λόγω της εξαιρετικής υποστήριξης JSON/JSONB, η οποία επιτρέπει την αποδοτική αποθήκευση και αναζήτηση FHIR resources χωρίς αποσύνθεση σε πολλαπλούς πίνακες. Οι δυνατότητες full-text search της PostgreSQL αξιοποιούνται για τη γρήγορη αναζήτηση ασθενών και παραλλαγών, ενώ η υποστήριξη GIN indexes βελτιστοποιεί τις ερωτήσεις σε JSONB πεδία.

4.3 Τεχνολογικό Stack

Το σύστημα υλοποιήθηκε με τις ακόλουθες τεχνολογίες που εμφανίζονται στον παρακάτω Πίνακα:

Πίνακας 3 Παρουσίαση Τεχνολογικού Stack

Επίπεδο	Τεχνολογία	Έκδοση	Ρόλος στην Αρχιτεκτονική
Frontend	React	18.x	Component-based UI framework
Frontend	TypeScript	5.x	Static type checking
Frontend	Mantine UI	7.x	Design system με accessibility
Frontend	React Query	5.x	Data fetching, caching
Backend	Medplum Server	Latest	FHIR R4 server, authentication, bots
Backend	Node.js	20 LTS	Runtime environment

⁹ <https://www.medplum.com/>

Database	PostgreSQL	14+	Primary data store με JSONB
Caching	Redis	6+	Session management, query caching
Data Model	HL7 FHIR	R4 (4.0.1)	Healthcare interoperability standard
Container	Docker	24.x	Application containerization

4.4 Επίπεδο Παρουσίασης (Frontend)

Το επίπεδο παρουσίασης υλοποιείται ως Single Page Application (SPA) με React 18 και TypeScript, παρέχοντας μια fluid και responsive διεπαφή χρήστη βελτιστοποιημένη για τη ροή εργασίας του γενετικού εργαστηρίου. Η αρχιτεκτονική βασίζεται σε επαναχρησιμοποιήσιμα components που ακολουθούν το atomic design pattern, διαχωρίζοντας τα στοιχεία διεπαφής σε atoms, molecules και organisms.

Η διαχείριση κατάστασης (state management) υλοποιείται μέσω συνδυασμού του React Context API για global state, όπως τα στοιχεία του συνδεδεμένου χρήστη και οι προτιμήσεις διεπαφής, και του React Query για server state. Το React Query αναλαμβάνει την αυτόματη εκ νέου ανάκτηση δεδομένων όταν αυτά καθίστανται stale, την αποδοτική χρήση cache για αποφυγή περιττών αιτημάτων, και τη συγχρονισμένη ενημέρωση πολλαπλών components που εξαρτώνται από τα ίδια δεδομένα.

Η διεπαφή χρήστη σχεδιάστηκε με γνώμονα την αποδοτικότητα του κλινικού προσωπικού, ελαχιστοποιώντας τον αριθμό κλικ που απαιτούνται για συχνές ενέργειες και παρέχοντας σαφείς οπτικές ενδείξεις για την κατάσταση κάθε δείγματος και παραγγελίας. Η responsive σχεδίαση διασφαλίζει τη λειτουργικότητα τόσο σε desktop σταθμούς εργασίας όσο και σε tablets που χρησιμοποιούνται εντός του εργαστηρίου.

4.5 Επίπεδο Επιχειρησιακής Λογικής (Backend)

Ο FHIR server αποτελεί τον πυρήνα του επιπέδου επιχειρησιακής λογικής και βασίζεται στην πλατφόρμα Medplum. Η πλατφόρμα παρέχει πλήρη υποστήριξη του FHIR R4 specification, συμπεριλαμβανομένων όλων των standard resource types, των search parameters και των operations. Το RESTful API ακολουθεί τη σημασιολογία του FHIR για Create, Read, Update και Delete (CRUD) operations, υποστηρίζοντας παράλληλα τις ειδικές FHIR operations όπως \$validate, \$expand και \$lookup για ValueSets.

Η δυνατότητα FHIR Search αποτελεί κρίσιμο στοιχείο για την αποδοτική ανάκτηση δεδομένων. Το σύστημα υποστηρίζει όλους τους τυπικούς search modifiers, τα chained parameters για αναζήτηση σε σχετιζόμενα resources, και τα reverse chained parameters (_revinclude) για αποδοτική ανάκτηση συσχετισμένων εγγράφων σε μία μόνο κλήση API. Οι σύνθετες αναζητήσεις γενετικών παραλλαγών αξιοποιούν custom search parameters που ορίστηκαν ειδικά για τις ανάγκες του έργου.

Τα Transaction Bundles επιτρέπουν την ατομική εκτέλεση πολλαπλών operations, διασφαλίζοντας τη συνέπεια δεδομένων σε σύνθετες ροές εργασίας όπως η δημιουργία νέας παραγγελίας γενετικής εξέτασης που περιλαμβάνει **Patient**, **ServiceRequest**, **Specimen** και πολλαπλά **Observation resources**. Οι **Subscriptions** παρέχουν real-time ειδοποιήσεις για αλλαγές σε resources, επιτρέποντας την αυτόματη ενεργοποίηση workflows.

Τα Medplum Bots αποτελούν ένα ισχυρό μηχανισμό για την εκτέλεση server-side λογικής σε απόκριση συγκεκριμένων γεγονότων. Στο πλαίσιο του έργου, τα bots χρησιμοποιούνται για την αυτόματη ταξινόμηση παραλλαγών βάσει κανόνων ACMG, την ενημέρωση φαρμακογονιδιωμάτων

ειδοποιήσεων όταν προστίθεται νέο αποτέλεσμα γονοτυπικής ανάλυσης, και τον υπολογισμό Polygenic Risk Scores.

4.6 Επίπεδο Δεδομένων

Η αποθήκευση δεδομένων βασίζεται σε PostgreSQL, αξιοποιώντας τις προηγμένες δυνατότητες JSONB για την αποδοτική διαχείριση FHIR resources. Κάθε FHIR resource αποθηκεύεται ως ολοκληρωμένο JSON document, διατηρώντας την πλήρη δομή και σημασιολογία του χωρίς απώλειες από κανονικοποίηση. Η προσέγγιση αυτή απλοποιεί σημαντικά τις λειτουργίες ανάγνωσης και εγγραφής, καθώς δεν απαιτείται αποσύνθεση και ανασύνθεση του resource.

Η PostgreSQL παρέχει ACID transactions που διασφαλίζουν την ακεραιότητα δεδομένων ακόμη και σε περιπτώσεις ταυτόχρονης πρόσβασης από πολλαπλούς χρήστες ή αστοχίας συστήματος. Η δυνατότητα Multi-Version Concurrency Control (MVCC) επιτρέπει υψηλή απόδοση ανάγνωσης χωρίς αποκλεισμό από τρέχουσες εγγραφές, χαρακτηριστικό ιδιαίτερα σημαντικό για εφαρμογές υγείας όπου η διαθεσιμότητα δεδομένων είναι κρίσιμη.

Η στρατηγική indexing περιλαμβάνει GIN indexes σε JSONB πεδία για αποδοτική αναζήτηση βάσει τιμών εντός του JSON document, B-tree indexes για συχνά χρησιμοποιούμενα πεδία αναζήτησης όπως patient identifier και sample accession number, και full-text search indexes για αναζήτηση σε ελεύθερα κείμενα. Το Redis λειτουργεί ως συμπληρωματικό επίπεδο caching, αποθηκεύοντας τα session tokens και τα αποτελέσματα συχνών queries.

4.7 Αρχιτεκτονική Ασφαλείας

4.7.1 Αυθεντικοποίηση και Εξουσιοδότηση

Η αυθεντικοποίηση χρηστών υλοποιείται μέσω της ενσωματωμένης λύσης Medplum Auth, η οποία παρέχει ασφαλή αποθήκευση διαπιστευτηρίων με password hashing χρησιμοποιώντας αλγόριθμο bcrypt, υποστήριξη για πολυπαραγοντική αυθεντικοποίηση (MFA), και διαχείριση sessions με configurable timeouts. Τα access tokens εκδίδονται ως JSON Web Tokens (JWT) με ψηφιακή υπογραφή.

4.7.2 Έλεγχος Πρόσβασης Βάσει Ρόλων (RBAC)

Το σύστημα υλοποιεί λεπτομερή έλεγχο πρόσβασης μέσω του μηχανισμού **AccessPolicy** του Medplum. Οι πολιτικές πρόσβασης ορίζονται σε επίπεδο resource type, επιτρέποντας διαφοροποίηση δικαιωμάτων ανά τύπο δεδομένων. Η δυνατότητα element-level access control επιτρέπει τον περιορισμό πρόσβασης σε συγκεκριμένα πεδία εντός ενός resource.

Πίνακας 4 Ρόλοι και Δικαιώματα Συστήματος

Ρόλος	Δικαιώματα	Περιορισμοί
Διαχειριστής	Πλήρης πρόσβαση	Καταγραφή όλων των ενεργειών
Κλινικός Ιατρός	CRUD σε Patient, ServiceRequest	Μόνο ασθενείς της μονάδας
Γενετιστής	CRUD σε Observation, DiagnosticReport	Μόνο αποτελέσματα εργαστηρίου
Τεχνολόγος	Read/Update σε Specimen, Task	Καμία πρόσβαση σε DiagnosticReport
Αναλυτής	Read-only πρόσβαση	De-identified δεδομένα

4.7.3 Κρυπτογράφηση Δεδομένων

Η προστασία δεδομένων υλοποιείται σε δύο επίπεδα. Τα δεδομένα σε μεταφορά (data in transit) προστατεύονται μέσω TLS 1.3 για όλες τις επικοινωνίες μεταξύ client και server, καθώς και μεταξύ των εσωτερικών components του συστήματος. Τα δεδομένα σε ηρεμία (data at rest) κρυπτογραφούνται στο επίπεδο της βάσης δεδομένων χρησιμοποιώντας AES-256.

4.7.4 Καταγραφή και Έλεγχος (Audit Logging)

Το σύστημα καταγραφής αποτελεί θεμελιώδες στοιχείο για τη συμμόρφωση με τον Κανονισμό EHDS, ο οποίος απαιτεί τα συστήματα ΗΦΥ να περιλαμβάνουν European logging software component (Παράρτημα II, Ενότητα 3). Κάθε πρόσβαση σε δεδομένα ασθενών καταγράφεται με χρονοσήμανση, αναγνώριση του χρήστη, τον τύπο της ενέργειας, και τα συγκεκριμένα resources που επηρεάστηκαν. Τα audit logs αποθηκεύονται σε immutable αποθήκευση με περίοδο διατήρησης τουλάχιστον πέντε ετών.

4.8 Επίπεδο Ολοκλήρωσης

4.8.1 Εξωτερικές Βάσεις Δεδομένων

Το σύστημα ενσωματώνεται με πολλαπλές διεθνείς βάσεις δεδομένων γενετικών πληροφοριών για την παροχή ενημερωμένης κλινικής γνώσης. Η ενσωμάτωση υλοποιείται μέσω scheduled jobs που ανακτούν περιοδικά τις τελευταίες εκδόσεις των δεδομένων, αποφεύγοντας την εξάρτηση από διαθεσιμότητα εξωτερικών APIs σε πραγματικό χρόνο κατά την κλινική χρήση.

Πίνακας 5 Εξωτερικές Πηγές Δεδομένων

Πηγή	URL	Τύπος Δεδομένων	Ενημέρωση
OMIM	https://omim.org/	Γενετικές Ασθένειες και Γονίδια	Σε πραγματικό χρόνο
HPO	hpo.jax.org	Οντολογία φαινοτύπων	Σε πραγματικό χρόνο
ICD-10-GrM	https://support.instdrg.gr/training/medicalCodes	ICD-10	Ανά έκδοση

4.8.2 Πρότυπα Διασύνδεσης

Η αρχιτεκτονική υποστηρίζει πολλαπλά πρότυπα διασύνδεσης για μέγιστη ευελιξία. Το FHIR REST API αποτελεί το κύριο interface για σύγχρονες εφαρμογές, ακολουθώντας πλήρως το HL7 FHIR R4 specification. Για legacy συστήματα που δεν υποστηρίζουν FHIR, προβλέπεται η δυνατότητα διασύνδεσης μέσω HL7 v2.x messaging. Η υποστήριξη Bulk FHIR API 2.0.0 επιτρέπει την αποδοτική εξαγωγή μεγάλων όγκων δεδομένων για σκοπούς δευτερογενούς χρήσης και έρευνας.

4.9 Συμμόρφωση EHDS - Αρχιτεκτονικές Απαιτήσεις

Ο Κανονισμός (ΕΕ) 2025/327 για τον Ευρωπαϊκό Χώρο Δεδομένων Υγείας (EHDS) καθορίζει συγκεκριμένες τεχνικές απαιτήσεις για τα συστήματα Ηλεκτρονικού Φακέλου Υγείας, οι οποίες αποτυπώνονται στο Παράρτημα II του Κανονισμού. Η αρχιτεκτονική του Ε-ΗΦΥ σχεδιάστηκε με γνώμονα την πλήρη συμμόρφωση με αυτές τις απαιτήσεις.

4.9.1 European Interoperability Software Component

Σύμφωνα με το Παράρτημα II, Ενότητα 2 του Κανονισμού EHDS, κάθε σύστημα ΗΦΥ πρέπει να περιλαμβάνει εναρμονισμένο λογισμικό διαλειτουργικότητας που επιτρέπει την ανταλλαγή δεδομένων στο European Electronic Health Record Exchange Format (EEHRxF). Η υλοποίηση FHIR R4 του συστήματος παρέχει τη θεμελιώδη υποδομή για αυτή τη διαλειτουργικότητα. Το σύστημα υποστηρίζει όλες τις κατηγορίες προτεραιότητας δεδομένων υγείας που ορίζει το Άρθρο 14 του Κανονισμού EHDS.

4.9.2 European Logging Software Component

Η απαίτηση για logging component (Παράρτημα II, Ενότητα 3) καλύπτεται πλήρως από το σύστημα audit logging που περιγράφηκε στην Ενότητα 4.7.4. Σύμφωνα με τον Κανονισμό, τα logs πρέπει να περιλαμβάνουν κατ'ελάχιστον την ταυτοποίηση του παρόχου υγείας που προσπέλασε τα δεδομένα, καθώς και την ταυτοποίηση του φυσικού προσώπου του οποίου τα δεδομένα προσπελάστηκαν.

Πίνακας 6 Αντιστοίχιση Απαιτήσεων EHDS Annex II

Απαίτηση EHDS	Ενότητα Annex II	Υλοποίηση στο Σύστημα
Interoperability Component	2.1-2.6	FHIR R4 API, EEHRxF-aligned resources
Logging Component	3.1-3.4	AuditEvent resources, immutable storage
Authentication	3.1	SMART on FHIR, OAuth 2.0
Access Control	3.2	RBAC via AccessPolicy
Data Portability	2.5	Bulk FHIR export, EEHRxF format
Non-restriction clause	2.6	Open API, no vendor lock-in

4.10 Αρχιτεκτονική Ανάπτυξης

4.10.1 Containerization Strategy

Η στρατηγική ανάπτυξης βασίζεται σε Docker containers, παρέχοντας απομόνωση, επαναληψιμότητα και ευκολία διαχείρισης εξαρτήσεων. Κάθε component του συστήματος εκτελείται σε ξεχωριστό container, επιτρέποντας την ανεξάρτητη ενημέρωση και κλιμάκωση. Η χρήση Docker Compose διευκολύνει την ορχήστρωση πολλαπλών containers στο αναπτυξιακό περιβάλλον, ενώ για παραγωγικά περιβάλλοντα προβλέπεται η χρήση Kubernetes.

4.10.2 Επιλογές Ανάπτυξης

Το σύστημα υποστηρίζει τρία μοντέλα ανάπτυξης. Η ανάπτυξη σε δημόσιο cloud (AWS, GCP, Azure) παρέχει μέγιστη ευελιξία κλιμάκωσης. Η on-premise ανάπτυξη απευθύνεται σε οργανισμούς με αυστηρές απαιτήσεις διατήρησης δεδομένων εντός της υποδομής τους. Η υβριδική προσέγγιση συνδυάζει τα πλεονεκτήματα αμφότερων.

4.10.3 Backup και Disaster Recovery

Η στρατηγική backup περιλαμβάνει automated daily backups της PostgreSQL βάσης δεδομένων με χρήση `pg_dump`, point-in-time recovery capability μέσω Write-Ahead Logging (WAL) archiving, και offsite backup storage για προστασία από καταστροφικά συμβάντα. Ο στόχος Recovery Point Objective (RPO) είναι 1 ώρα, ενώ ο στόχος Recovery Time Objective (RTO) είναι 4 ώρες.

4.11 Απόδοση και Κλιμάκωση

4.11.1 Στρατηγική Caching

Η απόδοση του συστήματος βελτιστοποιείται μέσω πολυεπίπεδου caching. Το Redis cache αποθηκεύει τα αποτελέσματα συχνά χρησιμοποιούμενων queries με configurable Time-To-Live (TTL) ανάλογα με τη φύση των δεδομένων. Τα reference data όπως ValueSets και CodeSystems έχουν μεγαλύτερο TTL, ενώ τα δεδομένα ασθενών έχουν μικρότερο TTL για να διασφαλίζεται η ενημερότητα.

4.11.2 Βελτιστοποίηση Queries

Οι ερωτήσεις προς τη βάση δεδομένων βελτιστοποιούνται μέσω κατάλληλου indexing, query optimization, και pagination. Για σύνθετες αναζητήσεις γενετικών παραλλαγών που περιλαμβάνουν πολλαπλά κριτήρια, χρησιμοποιούνται composite indexes και partial indexes. Η PostgreSQL EXPLAIN ANALYZE χρησιμοποιείται συστηματικά για τον εντοπισμό και τη βελτίωση αργών queries.

4.11.3 Horizontal Scaling

Η αρχιτεκτονική υποστηρίζει horizontal scaling σε όλα τα επίπεδα. Οι frontend και API servers είναι stateless και μπορούν να κλιμακωθούν ελεύθερα πίσω από load balancer. Η PostgreSQL υποστηρίζει read replicas για διανομή του φόρτου ανάγνωσης, ενώ για write-heavy workloads χρησιμοποιείται connection pooling μέσω PgBouncer.

4.12 Δομή Καταλόγων Έργου

Η οργάνωση του κώδικα ακολουθεί τη δομή:

Πίνακας 7 Δομή και Οργάνωση Καταλόγων

Κατάλογος	Περιεχόμενο
src/pages/	Page components (Orders, Results, Patient, Analytics)
src/components/	Reusable UI components (results, overview, pgx, prs, canvas)
src/services/	FHIR service functions
src/hooks/	Custom React hooks
src/types/	TypeScript interfaces
src/constants/	Application constants και options
src/sample-data/	Bundle generators και test data

5. Μοντέλο Δεδομένων FHIR

5.1 Εισαγωγή στο Μοντέλο Δεδομένων

Το μοντέλο δεδομένων του συστήματος Έξυπνου Ηλεκτρονικού Φακέλου Υγείας - Ε-ΗΦΥ βασίζεται εξ ολοκλήρου στο πρότυπο HL7 FHIR R4. Η υιοθέτηση του FHIR ως θεμελιώδους προτύπου δεδομένων εξασφαλίζει τη διαλειτουργικότητα με διεθνή συστήματα υγείας, τη συμμόρφωση με τις απαιτήσεις του EHDS, και την ευελιξία επέκτασης για μελλοντικές ανάγκες.

Η επιλογή FHIR-native αρχιτεκτονικής σημαίνει ότι τα δεδομένα αποθηκεύονται στην πρωτογενή μορφή FHIR resources, χωρίς μετατροπές ή ενδιάμεσα σχήματα. Αυτή η προσέγγιση διασφαλίζει τη σημασιολογική ακεραιότητα των δεδομένων καθόλη τη διάρκεια του κύκλου ζωής τους και απλοποιεί σημαντικά τη διασύνδεση με εξωτερικά συστήματα.

5.1.1 Αρχές Σχεδιασμού Μοντέλου

Ο σχεδιασμός του μοντέλου δεδομένων ακολουθεί τις ακόλουθες θεμελιώδεις αρχές:

- Συμμόρφωση με το HL7 FHIR R4 Specification (v4.0.1)
- Υιοθέτηση του HL7 Clinical Genomics Implementation Guide για γενετικά δεδομένα
- Χρήση διεθνώς αναγνωρισμένων συστημάτων κωδικοποίησης (LOINC, SNOMED CT, HPO, OMIM)
- Ευθυγράμμιση με το European Electronic Health Record Exchange Format (EEHRxF)
- Επεκτασιμότητα μέσω FHIR Extensions για ελληνικές απαιτήσεις

5.1.2 Επισκόπηση Αρχιτεκτονικής Δεδομένων

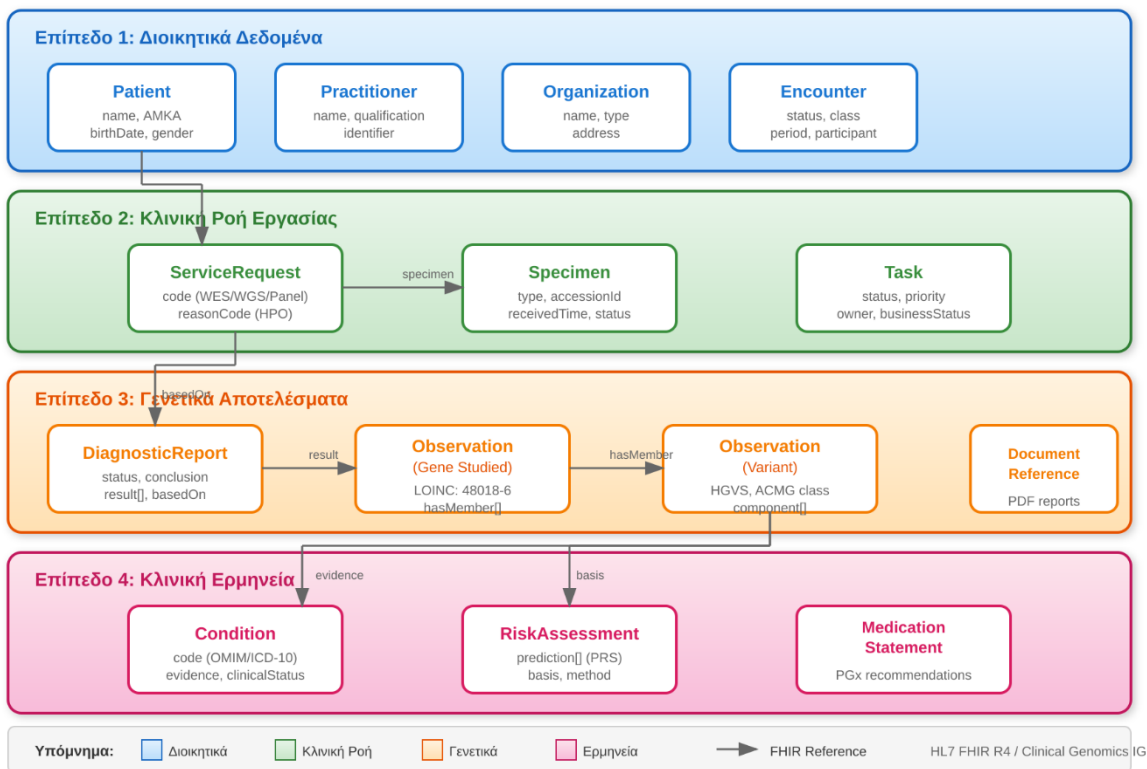
Η αρχιτεκτονική δεδομένων οργανώνεται σε τέσσερα λογικά επίπεδα που αντικατοπτρίζουν τις κλινικές ροές εργασίας του γενετικού εργαστηρίου:

- **Επίπεδο Διοικητικών Δεδομένων:** Patient, Practitioner, Organization, Encounter
- **Επίπεδο Κλινικής Ροής:** ServiceRequest, Specimen, Task
- **Επίπεδο Γενετικών Αποτελεσμάτων:** Observation (Gene, Variant), DiagnosticReport
- **Επίπεδο Κλινικής Ερμηνείας:** Condition, RiskAssessment, MedicationStatement

Το Σχήμα 4 παρουσιάζει το Διάγραμμα αρχιτεκτονικής δεδομένων με τα τέσσερα επίπεδα και τις σχέσεις μεταξύ resources.

Αρχιτεκτονική Δεδομένων FHIR - Τέσσερα Επίπεδα

Έργο TAEDR-0539180 - Έξιπυτος Ηλεκτρονικός Φάκελος Υγείας



Σχήμα 4 Διάγραμμα αρχιτεκτονικής δεδομένων με τα τέσσερα επίπεδα και τις σχέσεις μεταξύ resources

5.2 Βασικοί Πόροι FHIR (Core Resources)

Το σύστημα αξιοποιεί δώδεκα (12) βασικούς τύπους FHIR resources, καθένας από τους οποίους εξυπηρετεί συγκεκριμένο σκοπό στη ροή εργασίας του γενετικού εργαστηρίου. Ο Πίνακας 8 παρουσιάζει συνοπτικά τους πόρους και τη χρήση τους.

Πίνακας 8 Επισκόπηση FHIR Resources

Resource	Σκοπός	Βασικά Πεδία
Patient	Δημογραφικά στοιχεία ασθενή	name, birthDate, gender, identifier (AMKA)
Practitioner	Ιατροί και επαγγελματίες υγείας	name, qualification, identifier
Organization	Νοσοκομεία, εργαστήρια, κλινικές	name, identifier, type, address
ServiceRequest	Παραγγελίες γενετικών εξετάσεων	code, subject, specimen, reasonCode (HPO)
Specimen	Βιολογικά δείγματα	type, accessionIdentifier, receivedTime, status
DiagnosticReport	Αναφορές γενετικών εξετάσεων	status, conclusion, result[], basedOn
Observation	Γενετικά ευρήματα (Gene, Variant)	code, component[], hasMember[], derivedFrom
Condition	Διαγνώσεις και γενετικά νοσήματα	code (OMIM/ICD-10), evidence, clinicalStatus
RiskAssessment	Εκτίμηση γενετικού κινδύνου (PRS)	prediction[], basis, method, occurrence
Encounter	Κλινικές επισκέψεις	status, class, period, participant

Task	Διαχείριση ροής εργασίας	status, priority, focus, owner, businessStatus
DocumentReference	Συνοδευτικά έγγραφα και αρχεία	type, content, context, description

5.2.1 Patient Resource

Ο πόρος Patient αποτελεί τον πυρήνα του μοντέλου δεδομένων και περιέχει τα δημογραφικά στοιχεία του ασθενή. Για τις ανάγκες του ελληνικού συστήματος υγείας, έχει επεκταθεί με ειδικά extensions για τον ΑΜΚΑ και τη γεωγραφική καταγωγή. Ο Πίνακας 9 παρουσιάζει τα υποχρεωτικά Πεδία.

Δομή Patient Resource

```
{ "resourceType": "Patient", "id": "patient-example-001", "meta": { "profile": ["https://fhir.uth.gr/StructureDefinition/GR-Patient-PM"] }, "identifier": [ { "system": "https://www.amka.gr", "value": "12345678901" }, { "system": "https://fhir.uth.gr/patient-id", "value": "PAT-2024-00001" } ], "name": [ { "use": "official", "family": "Παπαδόπουλος", "given": ["Ιωάννης"] }, { "gender": "male", "birthDate": "1985-03-15", "address": [ { "use": "home", "city": "Αθήνα", "state": "Αττική", "country": "GR" } ], "extension": [ { "url": "https://fhir.uth.gr/StructureDefinition/geographic-origin", "valueCodeableConcept": { "coding": [ { "system": "https://fhir.uth.gr/CodeSystem/greek-regions", "code": "ATT", "display": "Αττική" } ] } } ] } ] }
```

Πίνακας 9 Υποχρεωτικά Πεδία

Πεδίο	Τύπος	Περιγραφή
identifier	Identifier[]	ΑΜΚΑ (υποχρεωτικό) και εσωτερικός κωδικός
name	HumanName[]	Ονοματεπώνυμο σε ελληνικά και λατινικά
gender	code	male female other unknown
birthDate	date	Ημερομηνία γέννησης (YYYY-MM-DD)

5.2.2 ServiceRequest Resource

Ο πόρος ServiceRequest αναπαριστά την παραγγελία γενετικής εξέτασης και αποτελεί το κεντρικό σημείο αναφοράς για τη ροή εργασίας του εργαστηρίου. Συνδέει τον ασθενή με το δείγμα, τον παραπέμποντα ιατρό, και την κλινική ένδειξη.

Δομή ServiceRequest για Γενετική Εξέταση

```
{ "resourceType": "ServiceRequest", "id": "servicerequest-wes-001", "status": "active", "intent": "order", "category": [ { "coding": [ { "system": "http://snomed.info/sct", "code": "108252007", "display": "Laboratory procedure" } ] }, { "coding": [ { "system": "https://fhir.uth.gr/CodeSystem/genetic-tests", "code": "WES", "display": "Whole Exome Sequencing" } ] }, { "subject": { "reference": "Patient/patient-example-001" }, "requester": { "reference": "Practitioner/practitioner-001" }, "specimen": [ { "reference": "Specimen/specimen-001" }, { "reasonCode": [ { "coding": [ { "system": "http://purl.obolibrary.org/obo/hp.owl", "code": "HP:0001250", "display": "Seizure" } ] }, { "note": [ { "text": "Κλινική υποψία επιληπτικής εγκεφαλοπάθειας" } ] } ] }
```

Πίνακας 10 Κωδικοποίηση Τύπων Εξετάσεων

Κωδικός	Περιγραφή	LOINC Code
WES	Whole Exome Sequencing	81479-0 (Exome sequence analysis)
WGS	Whole Genome Sequencing	81425-3 (Genome sequence analysis)
PANEL	Targeted Gene Panel	94076-7 (Targeted gene mutations panel)
SANGER	Sanger Sequencing	49956-6 (Gene targeted mutation analysis)
PGX	Pharmacogenomic Panel	81247-9 (Pharmacogenomics panel)

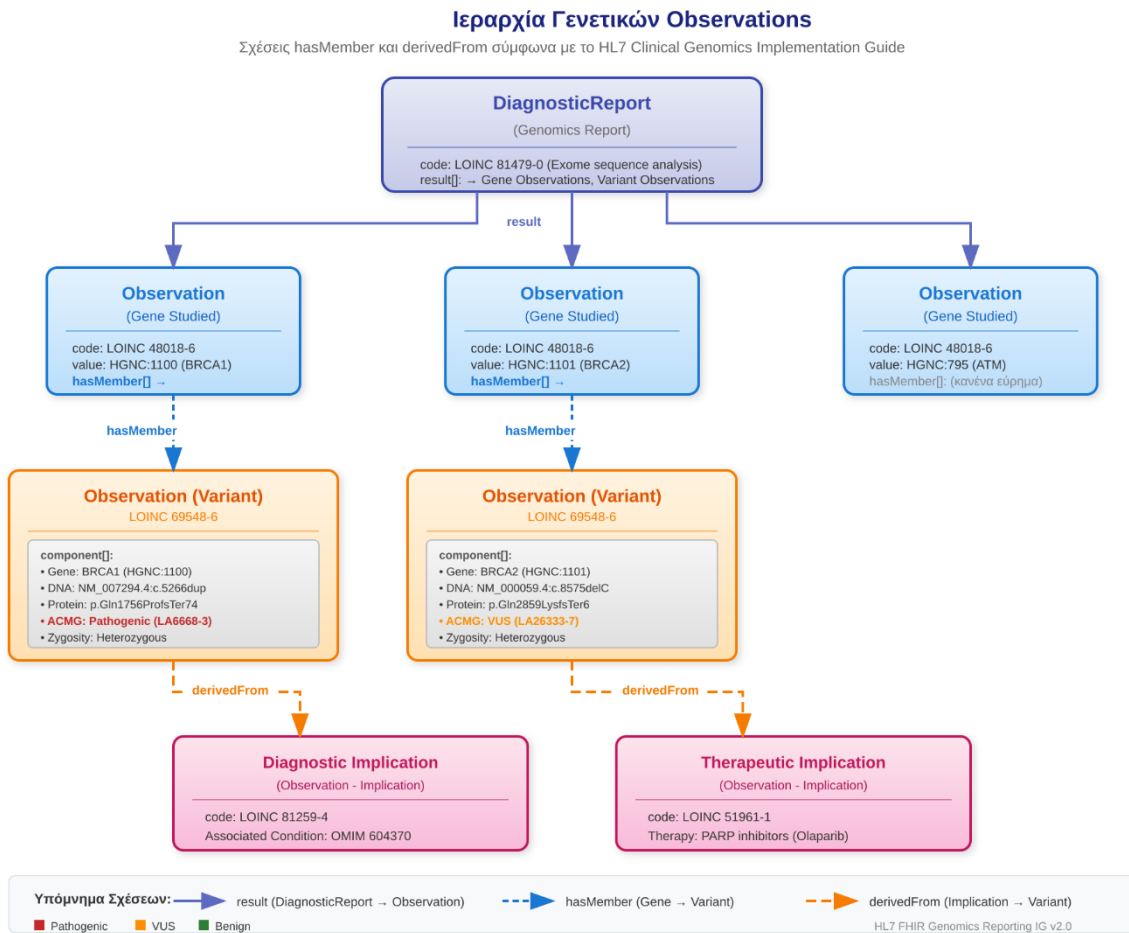
5.3 Μοντέλο Γενετικών Δεδομένων

Η αναπαράσταση γενετικών ευρημάτων ακολουθεί πιστά το HL7 Clinical Genomics Implementation Guide (v2.0.0). Το μοντέλο υποστηρίζει τόσο germline όσο και somatic ευρήματα, με ιεραρχική δομή που επιτρέπει τη σύνδεση παραλλαγών με γονίδια και νοσήματα.

5.3.1 Ιεραρχία Γενετικών Observations

Τα γενετικά ευρήματα οργανώνονται σε τριεπίπεδη ιεραρχία:

- **DiagnosticReport:** Η συνολική αναφορά της γενετικής εξέτασης
- **Gene Observation:** Κάθε γονίδιο που εξετάστηκε (hasMember → Variants)
- **Variant Observation:** Κάθε παραλλαγή με λεπτομερή χαρακτηρισμό



Σχήμα 5 Διάγραμμα ιεραρχίας γενετικών observations με τις σχέσεις hasMember και derivedFrom

5.3.2 Gene Observation

Κάθε γονίδιο που εξετάστηκε αναπαρίσταται ως Observation με κωδικό LOINC 48018-6 (Gene studied). Η τιμή του γονιδίου εκφράζεται με το επίσημο σύμβολο HGNC.

Δομή Gene Observation

```
{ "resourceType": "Observation", "id": "gene-brca1-001", "meta": { "profile": [ "http://hl7.org/fhir/uv/genomics-reporting/StructureDefinition/gene-studied" ] }, "status": "final", "category": [ { "coding": [ { "system": "http://terminology.hl7.org/CodeSystem/observation-category", "code": "laboratory" } ] }, { "coding": [ { "system": "http://loinc.org", "code": "48018-6", "display": "Gene studied [ID]" } ] }, "subject": { "reference": "Patient/patient-example-001" }, "valueCodeableConcept": { "coding": [ { "system": "http://www.genenames.org/genelid", "code": "HGNC:1100", "display": "BRCA1" } ] }, "hasMember": [ { "reference": "Observation/variant-brca1-c5266dup" } ] }
```

5.3.3 Variant Observation

Η αναπαράσταση παραλλαγών αποτελεί τον πυρήνα του γενετικού μοντέλου δεδομένων. Κάθε παραλλαγή καταγράφεται με πλήρη χαρακτηρισμό σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές ACMG/AMP και τα διεθνή πρότυπα ονοματολογίας HGVS. Τα Components της Variant Observation εμφανίζονται στον Πίνακα 11.

Πίνακας 11 Components της Variant Observation

Component	LOINC Code	Περιγραφή
Gene Symbol	48018-6	Σύμβολο γονιδίου (HGNC)
DNA Change (c.HGVS)	48004-6	Αλλαγή σε επίπεδο DNA
Protein Change (p.HGVS)	48005-3	Αλλαγή σε επίπεδο πρωτεΐνης
Transcript Reference	51958-7	RefSeq transcript ID
Genomic Reference	48013-7	Γονιδιωματική θέση (GRCh38)
Clinical Significance	53037-8	ACMG Classification
Zygoty	53034-5	Ετεροζυγωτία/Ομοζυγωτία
Allele Frequency	81258-6	Πληθυσμιακή συχνότητα (gnomAD)
Variant Type	48006-1	SNV, Insertion, Deletion, κλπ.

Παράδειγμα Variant Observation

```
{ "resourceType": "Observation", "id": "variant-bca1-c5266dup", "meta": { "profile": [ "http://hl7.org/fhir/uv/genomics-reporting/StructureDefinition/variant" ] }, "status": "final", "category": [ { "coding": [ { "system": "http://terminology.hl7.org/CodeSystem/observation-category", "code": "laboratory" } ] }, "code": { "coding": [ { "system": "http://loinc.org", "code": "69548-6", "display": "Genetic variant assessment" } ] }, "subject": { "reference": "Patient/patient-example-001", "valueCodeableConcept": { "coding": [ { "system": "http://loinc.org", "code": "LA6668-3", "display": "Pathogenic" } ] }, "component": [ { "code": { "coding": [ { "system": "http://loinc.org", "code": "48018-6" } ] }, "valueCodeableConcept": { "coding": [ { "system": "http://www.genenames.org/genelid", "code": "HGNC:1100", "display": "BRCA1" } ] }, { "code": { "coding": [ { "system": "http://loinc.org", "code": "48004-6" } ] }, "valueCodeableConcept": { "coding": [ { "system": "http://varnomen.hgvs.org", "code": "NP_009225.1:p.Gln1756ProfsTer74" } ] }, { "code": { "coding": [ { "system": "http://loinc.org", "code": "53034-5" } ] }, "valueCodeableConcept": { "coding": [ { "system": "http://loinc.org", "code": "LA6706-1", "display": "Heterozygous" } ] }, { "code": { "coding": [ { "system": "http://loinc.org", "code": "81258-6" } ] }, "valueQuantity": { "value": 0.00002, "unit": "1", "system": "http://unitsofmeasure.org" } } ] } ] }
```

5.3.4 Ταξινόμηση Παραλλαγών κατά ACMG

Η ταξινόμηση της κλινικής σημασίας των παραλλαγών ακολουθεί τις κατευθυντήριες γραμμές του American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) και της Association for Molecular Pathology (AMP). Το σύστημα υποστηρίζει πλήρως το πεντάβαθμο σύστημα ταξινόμησης, το οποίο απεικονίζεται στον Πίνακα 12.

Πίνακας 12 ACMG Classification Codes

Κατηγορία	LOINC Display	LOINC Code	Χρώμα UI
Pathogenic	Pathogenic	LA6668-3	Κόκκινο
Likely Pathogenic	Likely pathogenic	LA26332-9	Πορτοκαλί
VUS	Uncertain significance	LA26333-7	Κίτρινο
Likely Benign	Likely benign	LA26334-5	Ανοιχτό Πράσινο
Benign	Benign	LA6675-8	Πράσινο

5.4 DiagnosticReport για Γενετικές Εξετάσεις

Ο πόρος DiagnosticReport αποτελεί το κεντρικό σημείο συγκέντρωσης όλων των αποτελεσμάτων μιας γενετικής εξέτασης. Συνδέει την παραγγελία (ServiceRequest), το δείγμα (Specimen), τα επιμέρους ευρήματα (Observation), και τις κλινικές εμπλοκές (Condition).

5.4.1 Δομή DiagnosticReport

```
{ "resourceType": "DiagnosticReport", "id": "report-wes-001", "meta": { "profile": [ "http://hl7.org/fhir/uv/genomics-reporting/StructureDefinition/genomics-report" ] }, "status": "final", "category": [ { "coding": [ { "system": "http://terminology.hl7.org/CodeSystem/v2-0074", "code": "GE", "display": "Genetics" } ] }, "code": { "coding": [ { "system": "http://loinc.org", "code": "81479-0", "display": "Exome sequence analysis" } ] }, "subject": { "reference": "Patient/patient-example-001" }, "basedOn": [ { "reference": "ServiceRequest/servicerequest-wes-001" } ], "specimen": [ { "reference": "Specimen/specimen-001" } ], "result": [ { "reference": "Observation/gene-brca1-001" }, { "reference": "Observation/variant-brca1-c5266dup" } ], "conclusion": "Ανιχνεύθηκε παθολόγος παραλλαγή στο γονίδιο BRCA1", "conclusionCode": [ { "coding": [ { "system": "http://snomed.info/sct", "code": "10828004", "display": "Positive" } ] } ] }
```

Οι πιθανές καταστάσεις του Report παρουσιάζονται στον Πίνακα 13.

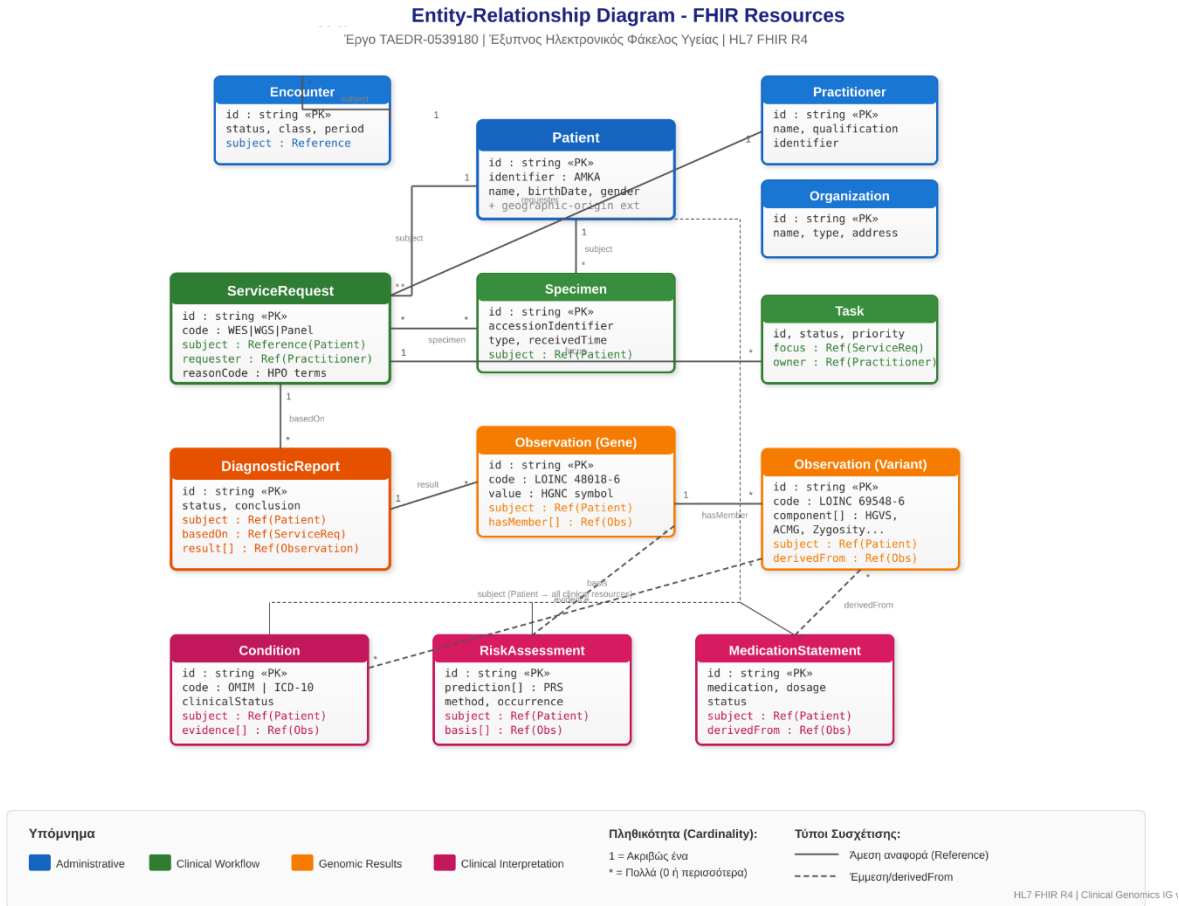
Πίνακας 13 Καταστάσεις DiagnosticReport

Status	Περιγραφή
registered	Η παραγγελία έχει καταχωρηθεί, αναμένεται δείγμα
partial	Μερικά αποτελέσματα διαθέσιμα, αναμένονται περισσότερα
preliminary	Προκαταρκτικά αποτελέσματα, υπό επιβεβαίωση
final	Τελική αναφορά, πλήρης και επικυρωμένη
amended	Τροποποιημένη αναφορά μετά από αρχική έκδοση
cancelled	Ακυρωμένη εξέταση

5.5 Σχέσεις μεταξύ Resources

Οι σχέσεις μεταξύ των FHIR resources αποτελούν θεμελιώδες στοιχείο του μοντέλου δεδομένων, εξασφαλίζοντας την πλήρη ιχνηλασιμότητα από τον ασθενή έως τα γενετικά ευρήματα και τις κλινικές συσχετίσεις.

Το διάγραμμα των Σχέσεων και των FHIR Resources με τις αναφορές μεταξύ τους απεικονίζεται στο Σχήμα 6 και οι βασικές αναφορές στον Πίνακα 14.



Σχήμα 6 Entity-Relationship Diagram των FHIR Resources με τις αναφορές μεταξύ τους

Πίνακας 14 Βασικές Αναφορές (References)

Από Resource	Προς Resource	Πεδίο	Πολλαπλότητα
ServiceRequest	Patient	subject	1..1
ServiceRequest	Specimen	specimen	0..*
ServiceRequest	Practitioner	requester	0..1
DiagnosticReport	ServiceRequest	basedOn	0..*
DiagnosticReport	Observation	result	0..*
Observation (Gene)	Observation (Variant)	hasMember	0..*
Condition	Observation	evidence	0..*
RiskAssessment	Observation	basis	0..*

5.6 FHIR Bundle Transactions

Για τη διασφάλιση ατομικότητας και συνέπειας δεδομένων, όλες οι σύνθετες λειτουργίες εκτελούνται ως FHIR Bundle transactions. Η χρήση transactions εξασφαλίζει ότι είτε όλα τα resources δημιουργούνται/ενημερώνονται επιτυχώς, είτε καμία αλλαγή δεν εφαρμόζεται (rollback).

Πίνακας 15 Τύποι Bundle

Τύπος	Χρήση στο Σύστημα
transaction	Δημιουργία νέας παραγγελίας με Patient, ServiceRequest, Specimen
transaction	Καταχώρηση αποτελεσμάτων με DiagnosticReport, Observations, Conditions
batch	Μαζική εισαγωγή δεδομένων από εξωτερικά συστήματα
searchset	Αποτελέσματα αναζήτησης με pagination

5.6.1 Παράδειγμα Transaction Bundle

Το ακόλουθο παράδειγμα δείχνει τη δημιουργία νέας παραγγελίας γενετικής εξέτασης με όλα τα συσχετισμένα resources:

```
{ "resourceType": "Bundle", "type": "transaction", "entry": [ { "fullUrl": "urn:uuid:patient-1", "resource": { "resourceType": "Patient", "identifier": [ { "system": "https://www.amka.gr", "value": "12345678901" } ], "name": [ { "family": "Παπαδόπουλος", "given": ["Ιωάννης"] } ], "gender": "male", "birthDate": "1985-03-15" }, { "method": "POST", "url": "Patient" } }, { "fullUrl": "urn:uuid:specimen-1", "resource": { "resourceType": "Specimen", "type": { "coding": [ { "system": "http://snomed.info/sct", "code": "119297000", "display": "Blood specimen" } ] }, "subject": { "reference": "urn:uuid:patient-1", "receivedTime": "2024-01-15T10:30:00Z" }, "request": { "method": "POST", "url": "Specimen" } }, { "fullUrl": "urn:uuid:service-request-1", "resource": { "resourceType": "ServiceRequest", "status": "active", "intent": "order", "code": { "coding": [ { "system": "https://fhir.uth.gr/CodeSystem/genetic-tests", "code": "WES", "display": "Whole Exome Sequencing" } ] }, "subject": { "reference": "urn:uuid:patient-1", "specimen": [ { "reference": "urn:uuid:specimen-1" } ] }, "reasonCode": [ { "coding": [ { "system": "http://purl.obolibrary.org/obo/hp.owl", "code": "HP:0001250", "display": "Seizure" } ] } ] }, "request": { "method": "POST", "url": "ServiceRequest" } } ] }
```

5.6.2 Πλεονεκτήματα Transaction Bundles

- Ατομικότητα: Αυτόματο rollback σε περίπτωση σφάλματος
- Απόδοση: Μείωση API calls κατά 50-90%
- Συνέπεια: Αυτόματη επίλυση εσωτερικών αναφορών (urn:uuid)
- Απλότητα: Ενιαίο σημείο διαχείρισης σφαλμάτων

5.7 FHIR Extensions για Ελληνικές Απαιτήσεις

Για την κάλυψη ειδικών απαιτήσεων του ελληνικού συστήματος υγείας, έχουν αναπτυχθεί custom FHIR Extensions που επεκτείνουν τα βασικά resources.

Πίνακας 16 Καταγεγραμμένα Extensions

Extension URL	Εφαρμόζεται σε	Σκοπός
fhir.uth.gr/.../geographic-origin	Patient	Γεωγραφική καταγωγή για founder mutations
fhir.uth.gr/.../founder-mutation	Observation	Ένδειξη founder mutation στον ελληνικό πληθυσμό
fhir.uth.gr/.../greek-region-frequency	Observation	Συχνότητα παραλλαγής ανά γεωγραφική περιοχή
fhir.uth.gr/.../canvas-reference	Observation	Αναφορά στο Canvas Registry

5.8 Συστήματα Κωδικοποίησης

Η σημασιολογική διαλειτουργικότητα του συστήματος βασίζεται στη συστηματική χρήση διεθνώς αναγνωρισμένων συστημάτων κωδικοποίησης. Ο Πίνακας 17 παρουσιάζει τα συστήματα που χρησιμοποιούνται και τον σκοπό τους.

Πίνακας 17 Συστήματα Κωδικοποίησης

Σύστημα	URI	Χρήση
LOINC	http://loinc.org	Εργαστηριακές εξετάσεις, observations
SNOMED CT	http://snomed.info/sct	Κλινικές έννοιες, procedures
ICD-10	http://hl7.org/fhir/sid/icd-10	Διαγνώσεις (συμβατότητα EHDS)
HPO	http://purl.obolibrary.org/obo/hp.owl	Φαινοτυπικά χαρακτηριστικά
OMIM	http://www.omim.org	Γενετικά νοσήματα και γονίδια
HGNC	http://www.genenames.org/geneId	Ονοματολογία γονιδίων
HGVS	http://varnomen.hgvs.org	Ονοματολογία παραλλαγών
PharmGKB	https://www.pharmgkb.org	Φαρμακογονιδιωματικά δεδομένα

5.9 Search Parameters

Το σύστημα υποστηρίζει τόσο τα τυπικά FHIR search parameters, Πίνακας 18, όσο και custom search parameters που έχουν οριστεί για τις ειδικές ανάγκες του γενετικού εργαστηρίου.

Πίνακας 18 Custom Search Parameters

Παράμετρος	Resource	Τύπος	Περιγραφή
gene-symbol	Observation	token	Αναζήτηση ανά γονίδιο
variant-hgvs	Observation	string	HGVS nomenclature
acmg-classification	Observation	token	ACMG κατηγορία
test-type	ServiceRequest	token	Τύπος γενετικής εξέτασης
geographic-origin	Patient	token	Γεωγραφική καταγωγή

Παραδείγματα Αναζήτησης

Αναζήτηση παθογόνων παραλλαγών στο γονίδιο BRCA1:

```
GET /Observation?gene-symbol=HGNC:1100&acmg-classification=LA6668-3
```

Αναζήτηση ασθενών από Κρήτη με γενετικά ευρήματα:

```
GET /Patient?geographic-origin=CRE&_has:Observation:subject:status=final
```

Αναζήτηση εκκρεμών παραγγελιών WES:

```
GET /ServiceRequest?test-type=WES&status=active&_include=ServiceRequest:subject
```

6. Μοντέλο Δεδομένων Διαχείρισης Ασθενών με Σπάνια Νοσήματα

6.1 Επισκόπηση Δεδομένων

Ο βασικός σκοπός του Μητρώου(Ζωή Λυγερού, σπάνια νοσήματα κυρίως μέσω δράσεων Ιατρικής Ακρίβειας στο Πανεπιστήμιο Πατρών) των δεδομένων αυτών είναι η συστηματική συλλογή και οργάνωση δεδομένων ασθενών με σπάνια νοσήματα, οι οποίοι παρέμεναν αδιάγνωστοι και έχουν υποβληθεί σε ανάλυση Whole Exome Sequencing (WES), με στόχο την επίτευξη διάγνωσης μέσω εντοπισμού του υπεύθυνου γονιδίου/παραλλαγής και τον καθορισμό του νοσήματος.

Το μητρώο περιλαμβάνει περίπου ~450 ασθενείς με ποικίλα σπάνια νοσήματα (κυρίως νευρολογικά και καρδιολογικά), διαφορετικών ηλικιών και φαινοτύπων, προερχόμενους από διαφορετικά νοσοκομεία. Η ετερογένεια του πληθυσμού επιτρέπει αναλύσεις τόσο ανά νόσημα όσο και ανά γονίδιο/παραλλαγή και κλινική πηγή παραπομπής.

6.2 Δεδομένα που καταγράφονται

Το μητρώο υλοποιείται ως δομημένο σύνολο δεδομένων (αρχικά σε μορφή Excel) και περιλαμβάνει:

- **Δημογραφικά:** ηλικία, φύλο, καταγωγή/προέλευση.
- **Κλινικά/φαινοτυπικά στοιχεία:** περιγραφή νοσήματος/φαινοτύπου, ηλικία έναρξης συμπτωμάτων, σχετικές παρατηρήσεις.
- **Γενετικά ευρήματα (WES):** γονίδιο, παραλλαγή, ταξινόμηση (Pathogenic/Likely Pathogenic/VUS), ζυγωτία.
- **Κατάσταση αποτελέσματος/διάγνωσης:** χαρακτηρισμός έκβασης (positive / inconclusive / negative) και τεκμηριωμένη διάγνωση όταν προκύπτει.
- **Χαρακτηριστικά κληρονομικότητας:** π.χ. επικρατής/υπολειπόμενη κ.λπ.
- **Συνδέσεις με εξωτερικές πηγές:** σύνδεση με OMIM όπου είναι διαθέσιμη.
- **Μεταδεδομένα προέλευσης δείγματος:** νοσοκομείο προέλευσης, παραπέμπων ιατρός.
- **Συσχετίσεις μεταξύ ασθενών:** οικογενειακές σχέσεις (π.χ. αδέρφια) και λοιπές δομές συγγένειας όπου απαιτείται.
- **Συνοδευτικά πρωτογενή δεδομένα:** σύνδεση/αναφορά στα αρχεία FASTQ και VCF που προκύπτουν από τα δεδομένα WES.

6.2.1 Παραγόμενοι Δείκτες από τα Πρωτογενή Δεδομένα

Με βάση τα καταγεγραμμένα πεδία, το σύστημα υποστηρίζει την παραγωγή δεικτών και στατιστικών όπως:

- Αριθμός ασθενών ανά νόσημα, γονίδιο ή παραλλαγή.
- Συσχέτιση φαινοτύπων με συγκεκριμένα νοσήματα ή παραλλαγές.
- Κατανομές ηλικίας έναρξης συμπτωμάτων ανά νόσημα/γονίδιο.
- Ποσοστά ζυγωτίας (ομοζυγωτία vs σύνθετη ετεροζυγωτία) σε υπολειπόμενα νοσήματα.
- Ποσοστό αποτελέσματος ανάλυσης positive / inconclusive / negative συνολικά και ανά υποομάδα (νόσημα, ιατρός, ηλικιακή ομάδα, νοσοκομείο κ.ά.).
- Εντοπισμός πιθανών διαφορών/μοτίβων στην “απόδοση διάγνωσης” σε σχέση με κλινικούς και οργανωσιακούς παράγοντες.

6.2.3 Επιθυμητή ροή κλινικού ιατρού

Οι βασικές επιθυμητές ενέργειες χρήστη (κλινικού ιατρού) περιλαμβάνουν:

1. Καταχώρηση ασθενών.
2. Προβολή αποτελεσμάτων/απαντήσεων.
3. Δυνατότητα επιβεβαίωσης ανάγνωσης αποτελέσματος (checkbox “έχει προβληθεί”).
4. Προσθήκη σχολίων.
5. Πρόσβαση σε βασικά στατιστικά (π.χ. αριθμός καταχωρήσεων).

6.2.4 Επιθυμητά λειτουργικά χαρακτηριστικά

Προτείνονται τα ακόλουθα features για διερεύνηση και τη λειτουργική ολοκλήρωση του μητρώου:

1. Διασύνδεση οικογένειας και μοντελοποίηση σχέσεων ασθενούς.
2. Πλήρη στοιχεία παραπέμποντος ιατρού.
3. Ιχνηλάτηση ροής δείγματος και απάντησης (στάδια ανάλυσης, παραλαβής, έκδοσης/παράδοσης αποτελέσματος).
4. Σημαιολογικός εμπλουτισμός: διασύνδεση πεδίων με νόσημα και αυτόματη σύνοψη σε μορφή παραγράφου με τις σημαντικότερες πληροφορίες για τον ιατρό.
5. Στατιστική επισκόπηση με έμφαση σε λειτουργικούς δείκτες ποιότητας/όγκου.

Επίσης ως γενική απαίτηση ισχύει ότι για την προβολή πεδίων τύπου **Genes – Quantity** (όταν υπάρχουν περισσότερες από μία εγγραφές/οντότητες), απαιτείται δυνατότητα **ιεραρχικής ανάπτυξης (drill-down)** ώστε να εμφανίζεται ολόκληρη η σχετική πληροφορία ανά γονίδιο/παραλλαγή, χωρίς απώλεια λεπτομέρειας.

6.3 Προτεινόμενο Data Dictionary

Το προτεινόμενο Data Dictionary έχει σχεδιαστεί ώστε να μπορεί να μεταφραστεί άμεσα σε τεχνική αρχιτεκτονική βασισμένη σε σύγχρονες αρχές διαλειτουργικότητας και ανταλλαγής δεδομένων υγείας. Κάθε λογική οντότητα του μοντέλου (ασθενής, δείγμα, ανάλυση, γενετικό εύρημα, φαινότυπος, διάγνωση) αντιστοιχίζεται σε σαφώς ορισμένα δομικά αντικείμενα, τα οποία μπορούν να υλοποιηθούν είτε ως κανονικοποιημένοι πίνακες βάσης δεδομένων είτε ως πόροι μέσω RESTful APIs.

Η δομή αυτή επιτρέπει τη σταδιακή μετάβαση από απλή αποθήκευση δεδομένων service-oriented, υποστηρίζοντας ασφαλή πρόσβαση, ελεγχόμενη ανταλλαγή και επαναχρησιμοποίηση των δεδομένων από εξωτερικά συστήματα.

Ειδικότερα, το μοντέλο είναι συμβατό με τη λογική των προτύπων **HL7 FHIR**, καθώς οι βασικές έννοιες του Data Dictionary μπορούν να χαρτογραφηθούν σε καθιερωμένους πόρους (π.χ. *Patient, Specimen, Observation, Condition, DiagnosticReport, MolecularSequence*), διατηρώντας παράλληλα την εξειδίκευση που απαιτούν τα σπάνια νοσήματα και τα γενετικά δεδομένα.

Μέσω κατάλληλων FHIR profiles και extensions, το μητρώο μπορεί να υποστηρίξει τόσο πρωτογενή χρήση (κλινική παρακολούθηση, ενημέρωση ιατρών) όσο και δευτερογενή χρήση (έρευνα, ΗΤΑ, στατιστική ανάλυση), σύμφωνα με τις απαιτήσεις του EHDS.

Με τον τρόπο αυτό, το Data Dictionary λειτουργεί ως ενδιάμεσο επίπεδο σηματολογικής και τεχνικής ευθυγράμμισης, διασφαλίζοντας ότι η μελλοντική υλοποίηση της αρχιτεκτονικής παραμένει επεκτάσιμη, διαλειτουργική και ευθυγραμμισμένη με τα ευρωπαϊκά πρότυπα ανταλλαγής δεδομένων υγείας.

Η δομή του μοντέλου οργανώνεται σε διακριτές ενότητες, οι οποίες περιγράφονται αναλυτικά στους Πίνακες 1–9 και συνδέονται μεταξύ τους μέσω μοναδικών αναγνωριστικών.

6.3.1 Δείγμα ανά Περιστατικό (Sample)

Ο πίνακας Sample αποτελεί την κεντρική οντότητα του Μητρώου και αντιπροσωπεύει ένα μοναδικό περιστατικό/δείγμα που εισάγεται στο σύστημα. Κάθε δείγμα συνδέεται με συγκεκριμένο ασθενή, παραπέμποντα ιατρό, τύπο δείγματος και κατάσταση ροής (π.χ. ολοκληρωμένο, ακυρωμένο, χωρίς δείγμα). Η οντότητα αυτή λειτουργεί ως “κόμβος” που συνδέει όλες τις υπόλοιπες πληροφορίες (κλινικές, γενετικές, χρονικές), Πίνακας 19.

Πίνακας 19 Βασικά στοιχεία δείγματος

Πεδίο	Περιγραφή	Τύπος	Τιμές	Υποχρεωτικό	Πηγή
sample_id	Εσωτερικό μοναδικό αναγνωριστικό	uuid	–	Ναι	Σύστημα
sample_code	Κωδικός δείγματος (ΜΜΓ)	text	–	Ναι	ΜΜΓ
external_sample_code	Κωδικός από κλινική/ιατρό	text	–	Όχι	Ιατρός
sample_type	Τύπος δείγματος	categorical	ολικό αίμα, ιστός, DNA, blood card	Ναι	Ιατρός
age_group	Ηλικιακή ομάδα	categorical	0–18, 19–65, 66–100	Όχι	Ιατρός
status	Κατάσταση δείγματος	categorical	Active, Completed, NO_SAMPL E, Canceled	Ναι	Σύστημα

6.3.2 Στοιχεία Ασθενούς (Patients)

Η οντότητα Patient περιλαμβάνει τα βασικά δημογραφικά και ταυτοποιητικά στοιχεία του εξεταζόμενου. Η ύπαρξη ξεχωριστής οντότητας ασθενούς επιτρέπει τη σύνδεση πολλαπλών δειγμάτων με τον ίδιο εξεταζόμενο και υποστηρίζει μελλοντικές αναλύσεις επαναλαμβανόμενων εξετάσεων, οικογενειακών σχέσεων και longitudinal παρακολούθησης, όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 20.

- Όνομα και επώνυμο εξεταζόμενου
- Ημερομηνία γέννησης
- Ηλικιακή ομάδα
- Φύλο
- ΑΜΚΑ

Πίνακας 20: Δημογραφικά και ταυτοποιητικά στοιχεία ασθενούς

Πεδίο	Περιγραφή	Τύπος	Υποχρεωτικό	Πηγή
patient_id	Εσωτερικό ID ασθενούς	uuid	Ναι	Σύστημα
first_name	Όνομα	text	Προαιρετικό*	Ιατρός
last_name	Επώνυμο	text	Προαιρετικό*	Ιατρός
date_of_birth	Ημερομηνία γέννησης	date	Προαιρετικό*	Ιατρός
amka	ΑΜΚΑ	text	Προαιρετικό*	Ιατρός

sex	Φύλο	categorical	Όχι	Ιατρός
-----	------	-------------	-----	--------

* Ανάλογα με την πολιτική ψευδωνυμοποίησης/προστασίας δεδομένων.

6.3.3 Παραπέμπων Ιατρός

Ο παραπέμπων ιατρός και ο φορέας προέλευσης του δείγματος καταγράφονται σε ξεχωριστή οντότητα, τα στοιχεία της οποίας αντλούνται αυτόματα από το προφίλ χρήστη του συστήματος, Πίνακας 21. Η προσέγγιση αυτή διασφαλίζει συνέπεια δεδομένων και επιτρέπει στατιστικές αναλύσεις ανά ιατρό και νοσοκομείο.

Πίνακας 21: Στοιχεία παραπέμποντος ιατρού

Πεδίο	Περιγραφή	Τύπος	Υποχρεωτικό	Πηγή
doctor_id	Εσωτερικό ID ιατρού	uuid	Ναι	Σύστημα
doctor_name	Όνοματεπώνυμο	text	Ναι	Αυτόματα
doctor_email	Email	text	Ναι	Αυτόματα
doctor_phone	Τηλέφωνο	text	Όχι	Αυτόματα
hospital_unit	Νοσοκομείο/Κλινική	categorical	Ναι	Αυτόματα

6.3.4 Κλινικά και Φαινοτυπικά Δεδομένα

Τα κλινικά και φαινοτυπικά δεδομένα αποτελούν βασικό στοιχείο για την ερμηνεία των γενετικών ευρημάτων, Πίνακας 22. Στο μοντέλο δίνεται έμφαση στη χρήση της οντολογίας HPO, ώστε οι περιγραφές συμπτωμάτων να είναι σημασιολογικά επεξεργάσιμες και να υποστηρίζουν αυτοματοποιημένες συσχετίσεις.

- HPO Symptoms (ελεύθερο κείμενο)
- Σύντομο ατομικό ιστορικό
- Οικογενειακό ιστορικό (Ναι/Όχι + περιγραφή)
- Εξωτερικές εξετάσεις και περιγραφές
- Οικογενειακό δέντρο (επισύναψη)

Πίνακας 22: Κλινικά και φαινοτυπικά στοιχεία

Πεδίο	Περιγραφή	Τύπος	Υποχρεωτικό	Πηγή
hpo_symptoms	Φαινότυπος (HPO / free text)	text	Ναι	Ιατρός
referral_reason	Αιτία παραπομπής	text	Όχι	Ιατρός
family_history_flag	Οικογενειακό ιστορικό	categorical	Όχι	ΜΜΓ
family_history_text	Περιγραφή οικογενειακού ιστορικού	text	Όχι	ΜΜΓ

6.3.4 Ροή Παραγγελίας και Δείγματος

Η ροή παραγγελίας και διαχείρισης δείγματος καταγράφει τις κρίσιμες χρονικές στιγμές από την παραγγελία της εξέτασης έως την έκδοση της απάντησης, Πίνακας 23. Τα δεδομένα αυτά χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό χρόνων απόκρισης (Turnaround Time – TAT) και την επιχειρησιακή αξιολόγηση της λειτουργίας του Μητρώου.

- Ημερομηνία παραγγελίας
- Ημερομηνία αποστολής
- Ημερομηνία παραλαβής
- Ημερομηνία άφιξης για αλληλούχηση

- Ημερομηνία έκδοσης απάντησης

Πίνακας 23: Χρονικά στοιχεία ροής δείγματος

Πεδίο	Περιγραφή	Τύπος	Υποχρεωτικό	Πηγή
test_type	Τύπος εξέτασης	categorical	Ναι	Ιατρός
date_order_placed	Ημ/νία παραγγελίας	date	Ναι	Ιατρός
date_sample_sent	Ημ/νία αποστολής	date	Όχι	Ιατρός
date_sample_received_mmg	Ημ/νία παραλαβής (ΜΜΓ)	date	Όχι*	ΜΜΓ
date_report_released	Ημ/νία έκδοσης απάντησης	date	Όχι*	ΜΜΓ

* Υποχρεωτικό μόνο αν το δείγμα δεν είναι NO_SAMPLE ή Canceled.

6.3.5 Αποτελέσματα και Αναφορές

Η ενότητα αποτελεσμάτων περιλαμβάνει το αρχικό αποτέλεσμα της γενετικής ανάλυσης, την κατηγορία νοσήματος (όπου υπάρχει), καθώς και την επισύναψη της αντίστοιχης αναφοράς, Πίνακας 24. Υποστηρίζεται επίσης η καταγραφή επικαιροποιημένων αναφορών (re-analysis), διατηρώντας πλήρη ιστορικότητα.

- Αρχικό αποτέλεσμα (POS / INC / NEG)
- Report (επισύναψη)
- Επικαιροποιημένες αναφορές (ημερομηνία, αποτέλεσμα, αιτιολόγηση)

Πίνακας 24: Αποτελέσματα και αναφορές

Πεδίο	Περιγραφή	Τύπος	Υποχρεωτικό	Πηγή
initial_result	Αρχικό αποτέλεσμα	categorical	Ναι*	ΜΜΓ
disease_category	Κατηγορία νοσήματος (ICD-10)	categorical	Όχι	ΜΜΓ
report_pdf	Αρχείο αναφοράς	file (pdf)	Όχι*	ΜΜΓ

* Υποχρεωτικό όταν status = Completed.

6.3.6 Γενετικά Ευρήματα - Γονίδιο

Ο πίνακας Gene αποτυπώνει τα γονίδια στα οποία εντοπίζονται κλινικά σημαντικά ευρήματα, Πίνακας 25. Η δομή είναι ιεραρχική, επιτρέποντας πολλαπλά γονίδια ανά δείγμα.

- Όνομα γονιδίου και περιγραφή
- Παραλλαγή, RS ID

Πίνακας 25: Στοιχεία γονιδίων

Πεδίο	Περιγραφή	Τύπος	Υποχρεωτικό	Πηγή
gene_name	Όνομα γονιδίου	text	Ναι*	ΜΜΓ
gene_description	Περιγραφή ρόλου	text	Όχι	ΜΜΓ
variants_in_gene_count	Πλήθος παραλλαγών	number	Όχι	ΜΜΓ

* Όταν υπάρχει τουλάχιστον ένα γενετικό εύρημα.

6.3.7 Γενετικά Ευρήματα - Παραλλαγή

Σε δεύτερο επίπεδο καταγράφονται αναλυτικά οι παραλλαγές κάθε γονιδίου, συμπεριλαμβανομένης της ταξινόμησης, της ζυγωτίας και του τρόπου κληρονομής, Πίνακας 26. Η λεπτομερής αυτή καταγραφή επιτρέπει κλινική ερμηνεία, επαναταξινόμηση και διασύνδεση με διεθνείς βάσεις γνώσης.

- Classification & Latest classification
- Ζυγωτία και τρόπος κληρονομής
- Τύπος και κατηγορία παραλλαγής
- Πληθυσμιακή συχνότητα
- In silico scores
- Εξωτερικές βάσεις (ClinVar, Varsome κ.λπ.)

Πίνακας 26: Στοιχεία παραλλαγών

Πεδίο	Περιγραφή	Τύπος	Υποχρεωτικό	Πηγή
variant hgvs	Ονοματοδοσία παραλλαγής	text	Ναι*	ΜΜΓ
rs_id	RS ID	text	Όχι	ΜΜΓ
classification_initial	Αρχική ταξινόμηση	categorical	Ναι*	ΜΜΓ
classification_latest	Νεότερη ταξινόμηση	categorical	Όχι	ΜΜΓ
zygosity	Ζυγωτία	categorical	Όχι	ΜΜΓ
inheritance	Τρόπος κληρονομής	categorical	Όχι	ΜΜΓ

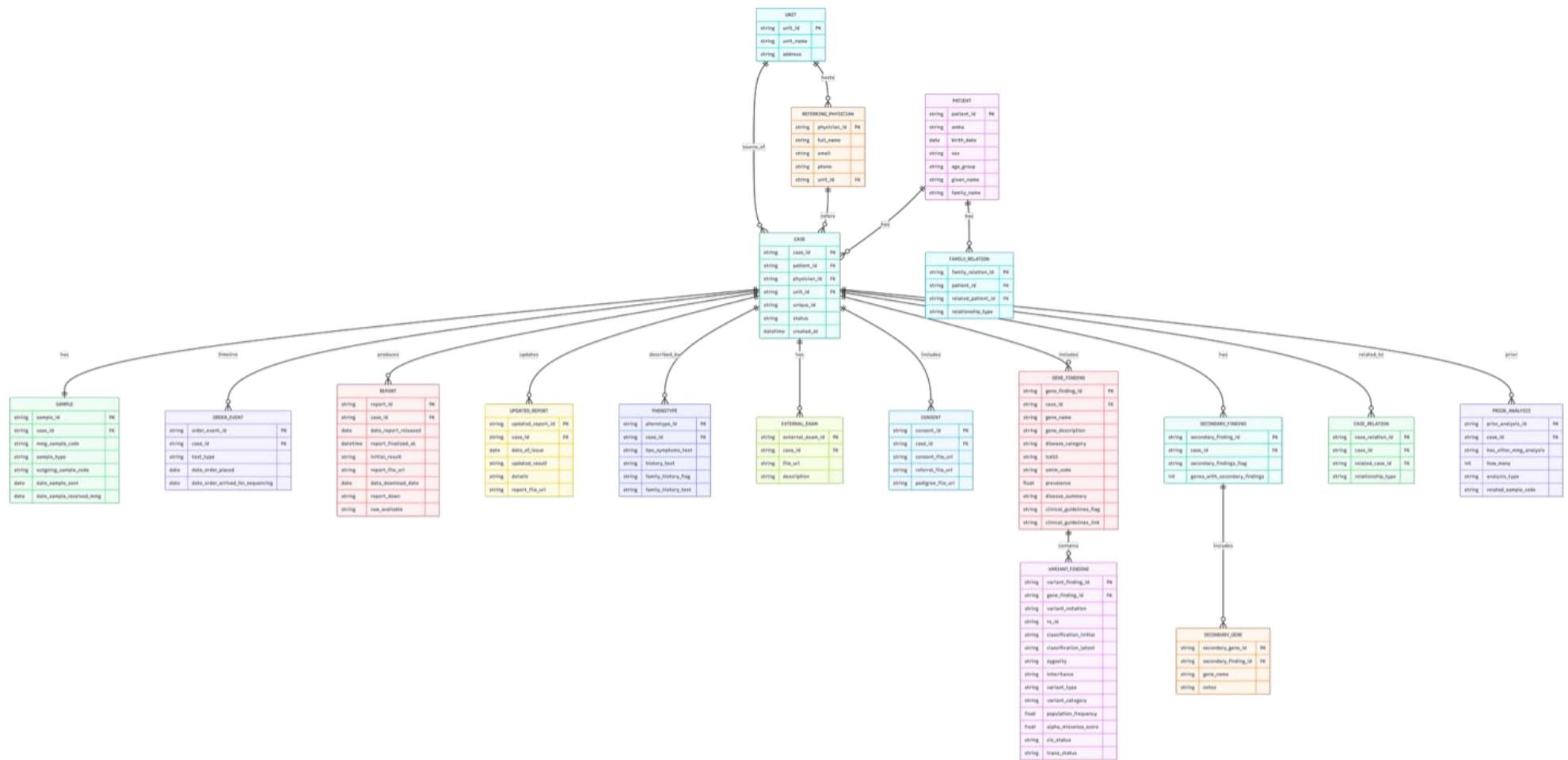
6.3.8 Διαθεσιμότητα Δεδομένων

Η τελευταία ενότητα του μοντέλου αφορά τη διαθεσιμότητα και αρχειοθέτηση πρωτογενών και παραγόμενων δεδομένων (raw δεδομένα αλληλούχισης, reports), Πίνακας 27. Τα πεδία αυτά είναι κρίσιμα για τη δυνατότητα επαναξιολόγησης και μακροχρόνιας αξιοποίησης των δεδομένων.

Πίνακας 27: Διαθεσιμότητα και αρχειοθέτηση δεδομένων

Πεδίο	Περιγραφή	Τύπος	Υποχρεωτικό	Πηγή
sequencing_data_download_date	Ημ/νία λήψης δεδομένων	date	Όχι	ΜΜΓ
report_archived_flag	Αποθήκευση report	categorical	Όχι	ΜΜΓ
raw_data_available_flag	Διαθεσιμότητα raw δεδομένων	categorical	Όχι	ΜΜΓ

Το Σχήμα 7 παρουσιάζει ένα ERD το οποίο εμφανίζει τη μοντελοποίηση των ιεραρχιών (Genes → Variants, Updated Reports, External exams multi-entries, family relations).



Σχήμα 7 ERD μοντελοποίησης ιεραρχιών

6.4 Καταλληλότητα του Μοντέλου Δεδομένων για τη Διαχείριση Σπάνιων Νοσημάτων

Το προτεινόμενο Μοντέλο Δεδομένων έχει σχεδιαστεί με γνώμονα τις ιδιαιτερότητες των σπάνιων νοσημάτων, όπου η ετερογένεια φαινοτύπων, η γενετική πολυπλοκότητα και η ανάγκη μακροχρόνιας επαναξιολόγησης αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες. Η διακριτή οργάνωση σε επίπεδα ασθενούς, δείγματος, γονιδίου και παραλλαγής επιτρέπει την ακριβή αποτύπωση της γενετικής πληροφορίας χωρίς απώλεια λεπτομέρειας, ενώ η ιεραρχική συσχέτιση των οντοτήτων υποστηρίζει πολύπλοκα σενάρια, όπως πολλαπλά ευρήματα ανά δείγμα, επαναλαμβανόμενες αναλύσεις και οικογενειακές σχέσεις. Η ενσωμάτωση τυποποιημένων οντολογιών (HPO, OMIM, ICD-10) διασφαλίζει τη σημασιολογική συνέπεια των δεδομένων και καθιστά το μητρώο κατάλληλο για συστηματική ανάλυση, σύγκριση και επαναχρησιμοποίηση.

Παράλληλα, το μοντέλο ανταποκρίνεται στις λειτουργικές και επιστημονικές απαιτήσεις της κλινικής πρακτικής στα σπάνια νοσήματα, καθώς υποστηρίζει πλήρη ιστορικότητα αποτελεσμάτων και επαναξιολογήσεων, κρίσιμη σε ένα πεδίο όπου νέα επιστημονικά δεδομένα μπορούν να αλλάξουν τη διάγνωση σε βάθος χρόνου. Η καταγραφή αναλυτικών χρονικών δεδομένων ροής επιτρέπει την αξιολόγηση της διαγνωστικής απόδοσης και της επιχειρησιακής αποτελεσματικότητας, ενώ η δυνατότητα εξαγωγής δευτερογενών δεικτών (π.χ. diagnostic yield, συσχέτιση φαινοτύπου-γονιδίου, επίδραση ηλικίας ή φορέα στην έκβαση) καθιστά το μητρώο ένα ισχυρό εργαλείο τόσο για κλινική λήψη αποφάσεων όσο και για ερευνητική και πολιτική αξιοποίηση. Ως αποτέλεσμα, το μοντέλο δεν περιορίζεται σε απλή αποθήκευση δεδομένων, αλλά λειτουργεί ως υποδομή γνώσης, πλήρως ευθυγραμμισμένη με τις σύγχρονες απαιτήσεις της Ιατρικής Ακριβείας και της διαχείρισης σπάνιων νοσημάτων.

6.4.1 Σύνδεση του Μοντέλου Δεδομένων με EHDS, HTA και Εθνικά Μητρώα

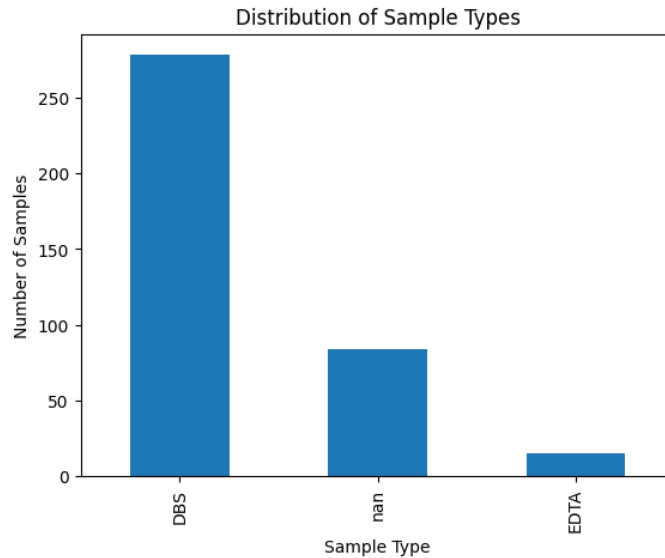
Το προτεινόμενο Μοντέλο Δεδομένων είναι πλήρως ευθυγραμμισμένο με τις αρχές και τις λειτουργικές απαιτήσεις του EHDS, καθώς διασφαλίζει δομημένη, διαλειτουργική και επαναχρησιμοποιήσιμη καταγραφή δεδομένων υγείας τόσο για πρωτογενή όσο και για δευτερογενή χρήση. Η σαφής διάκριση μεταξύ κλινικών, γενετικών και διοικητικών οντοτήτων, σε συνδυασμό με την αξιοποίηση διεθνώς αναγνωρισμένων οντολογιών (HPO για φαινότυπο, OMIM για γενετικά νοσήματα, ICD-10 για κατηγοριοποίηση νοσημάτων), καθιστά το μητρώο τεχνικά και σημασιολογικά συμβατό με τις απαιτήσεις διασύνδεσης εθνικών μητρώων στον ευρωπαϊκό χώρο. Επιπλέον, η δυνατότητα ψευδωνυμοποίησης, διατήρησης ιστορικότητας και αυστηρού διαχωρισμού ρόλων πρόσβασης υποστηρίζει τις αρχές του EHDS αναφορικά με την προστασία προσωπικών δεδομένων, τη διακυβέρνηση δεδομένων και τον έλεγχο χρήσης τους.

Παράλληλα, το μοντέλο καλύπτει κρίσιμες ανάγκες HTA και εθνικού σχεδιασμού πολιτικών υγείας, παρέχοντας αξιόπιστους δείκτες πραγματικού κόσμου Real World Evidence. Η καταγραφή της διαγνωστικής έκβασης (positive / inconclusive / negative), της ηλικίας εμφάνισης συμπτωμάτων, των γενετικών μηχανισμών (κληρονομικότητα, ζυγωτία) και της χρονικής ροής ανάλυσης επιτρέπει την αξιολόγηση της κλινικής αποτελεσματικότητας, της διαγνωστικής απόδοσης και της κατανομής πόρων σε πληθυσμούς σπάνιων νοσημάτων. Ως εθνικό μητρώο, το σύστημα μπορεί να λειτουργήσει ως κεντρικός κόμβος συγκέντρωσης και ανάλυσης δεδομένων, υποστηρίζοντας τεκμηριωμένες αποφάσεις για αποζημιώσεις, προτεραιοποίηση παρεμβάσεων και σχεδιασμό εξειδικευμένων υπηρεσιών. Κατ' αυτόν τον τρόπο, το μοντέλο δεν αποτελεί απλώς πληροφοριακή υποδομή, αλλά στρατηγικό εργαλείο εναρμονισμένο με τις ευρωπαϊκές πολιτικές για τα δεδομένα υγείας, την Ιατρική Ακριβείας και τη βιώσιμη ανάπτυξη εθνικών μητρώων σπάνιων νοσημάτων.

6.5 Ανάλυση Δεδομένων Μητρώου Σπανίων Νοσημάτων

6.5.1 Κατανομή Δειγμάτων Μητρώου

Το Σχήμα 7 παρουσιάζει την κατανομή των τύπων δειγμάτων που έχουν καταγραφεί στο μητρώο. Παρατηρείται σαφής υπεροχή των δειγμάτων τύπου DBS (Dried Blood Spot), ενώ ακολουθούν σε πολύ μικρότερο ποσοστό τα δείγματα EDTA. Υπάρχει επίσης αριθμός εγγραφών με μη συμπληρωμένο τύπο δείγματος.

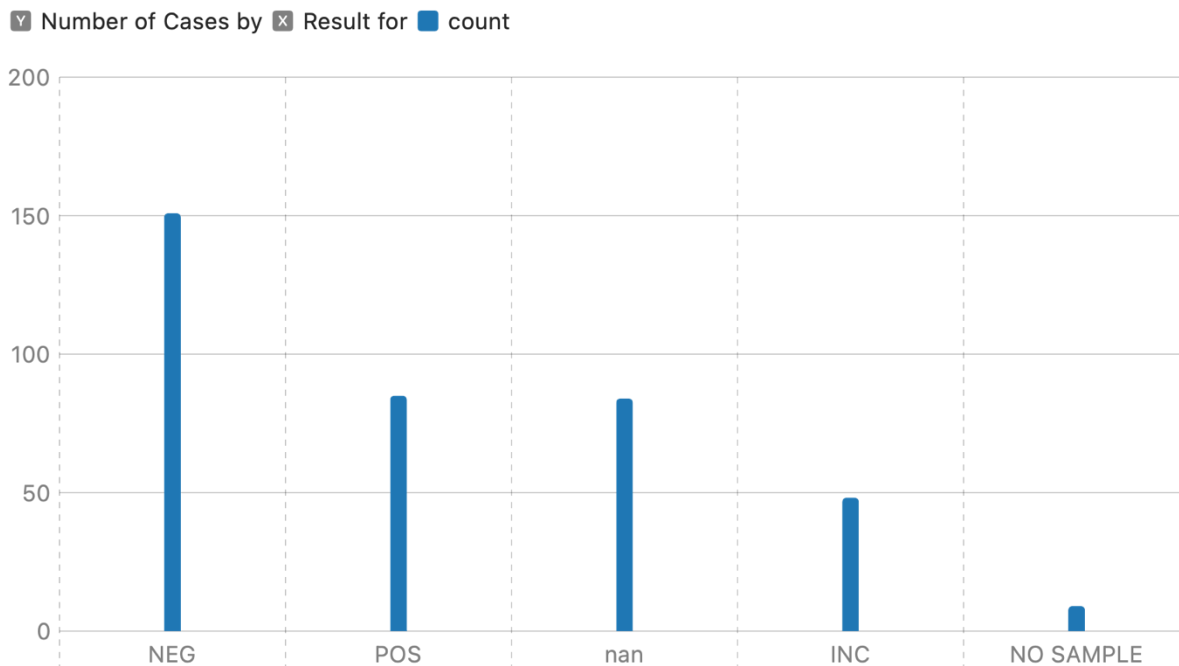


Σχήμα 8 Κατανομή Τύπων Δειγμάτων

Η επικράτηση των DBS δειγμάτων αναδεικνύει τη δυνατότητα του συστήματος να υποστηρίξει αποκεντρωμένη και χαμηλού κόστους δειγματοληψία, στοιχείο ιδιαίτερα κρίσιμο για εθνικά μητρώα σπάνιων νοσημάτων και απομακρυσμένους πληθυσμούς.

6.4.2 Αποτελέσματα Γενετικής Ανάλυσης

Το Σχήμα 8 απεικονίζει την κατανομή των αποτελεσμάτων γενετικής ανάλυσης. Οι περισσότερες περιπτώσεις καταλήγουν σε αρνητικό (NEG) αποτέλεσμα, ενώ σημαντικό ποσοστό παρουσιάζει θετικό (POS) ή αμφιλεγόμενο (INC) αποτέλεσμα. Οι περιπτώσεις *NO SAMPLE* αποτελούν μικρό αλλά κρίσιμο ποσοστό.



Σχήμα 9 Κατανομή Αποτελεσμάτων Γενετικής Ανάλυσης

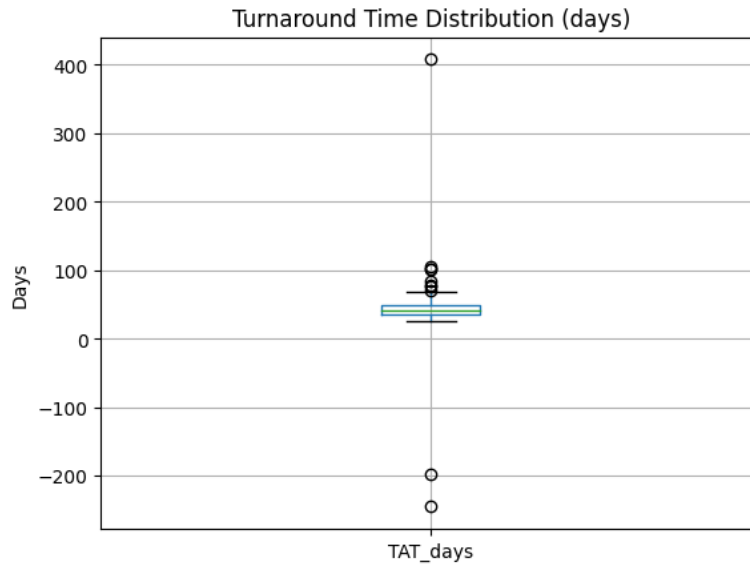
Το διάγραμμα απεικονίζει την αναλογία των τελικών αποτελεσμάτων γενετικού ελέγχου:

- **NEG (αρνητικό αποτέλεσμα): 40.1%**
- **POS (παθολογικό εύρημα): 22.5%**
- **INC (αμφιλεγόμενο αποτέλεσμα): 12.7%**
- **NO SAMPLE: 2.4%**
- Υπόλοιπες εγγραφές: μη διαθέσιμη τελική κατάταξη

Η κατανομή αυτή είναι αναμενόμενη σε πληθυσμούς σπάνιων νοσημάτων και επιβεβαιώνει τη σημασία της επαναξιολόγησης, της εμπλουτισμένης φαινοτυπικής πληροφορίας και της διαχρονικής παρακολούθησης των ασθενών.

6.4.3 Χρόνος Απόκρισης (Turnaround Time – TAT)

Το Σχήμα 9 παρουσιάζει τη διασπορά του χρόνου από την παραγγελία εξέτασης έως την έκδοση απάντησης. Η διάμεσος τιμή βρίσκεται περίπου στις **42 ημέρες**, ενώ παρατηρούνται αρκετές ακραίες τιμές (outliers), τόσο θετικές όσο και αρνητικές.



Σχήμα 10 Κατανομή Turnaround Time (σε ημέρες)

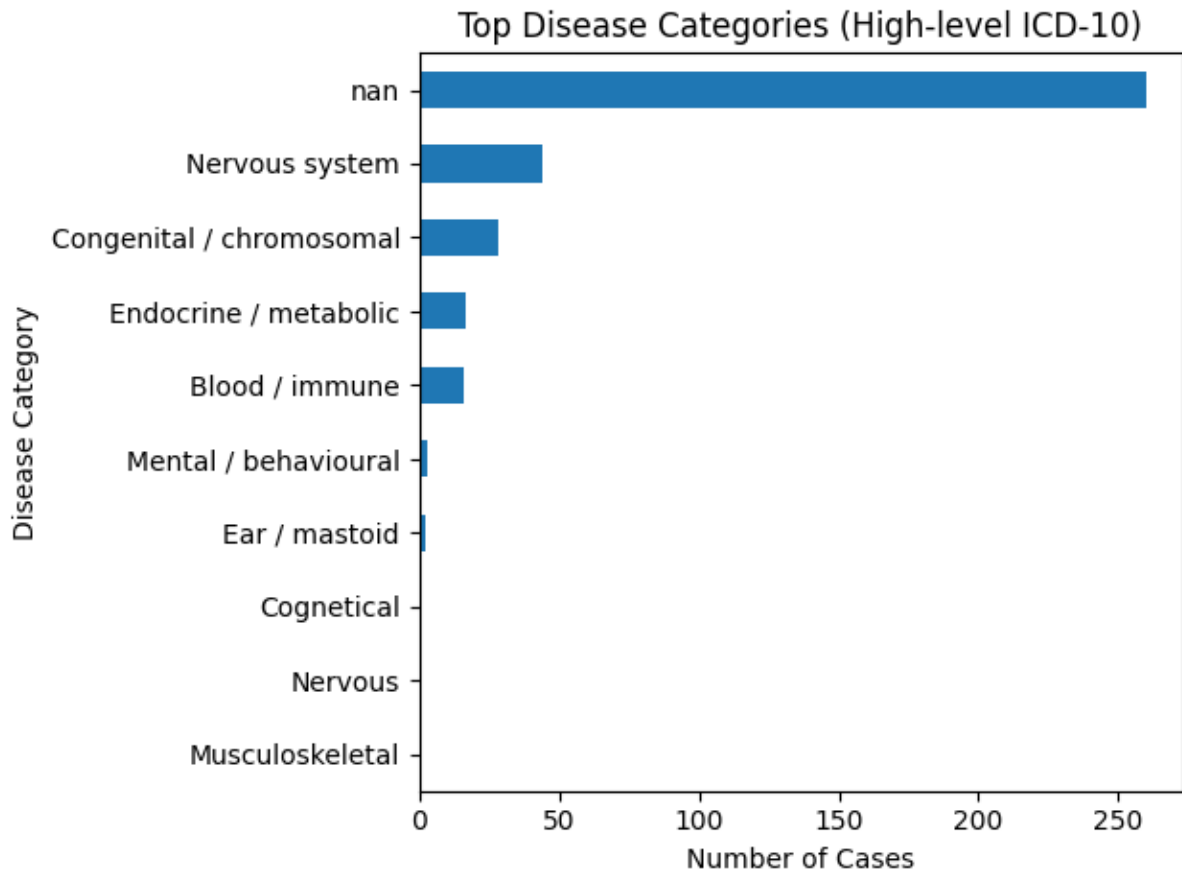
Οι ακραίες τιμές σχετίζονται με περιπτώσεις *NO SAMPLE*, καθυστερημένες επικαιροποιημένες απαντήσεις ή ασυνέπειες καταχώρησης ημερομηνιών. Το εύρημα αυτό τεκμηριώνει την ανάγκη αυτοματοποιημένων ελέγχων ποιότητας δεδομένων και σαφών κανόνων ETL.

6.4.4 Κατηγοριοποίηση Νοσημάτων

Το Σχήμα 10 απεικονίζει τις συχνότερες κατηγορίες νοσημάτων βάσει ICD-10 υψηλού επιπέδου. Κυριαρχούν τα νοσήματα του νευρικού συστήματος, ακολουθούμενα από συγγενείς ανωμαλίες, μεταβολικά νοσήματα και αιματολογικά/ανοσολογικά νοσήματα.

Πίνακας 28 Δείγματα και Νοσήματα

Disease category (ICD-10 high-level)	Number of cases
Nervous system	44
Congenital / chromosomal	28
Endocrine / metabolic	17
Blood / immune	16
Mental / behavioural	3
Ear / mastoid	2
Musculoskeletal	1
Not specified / missing	260

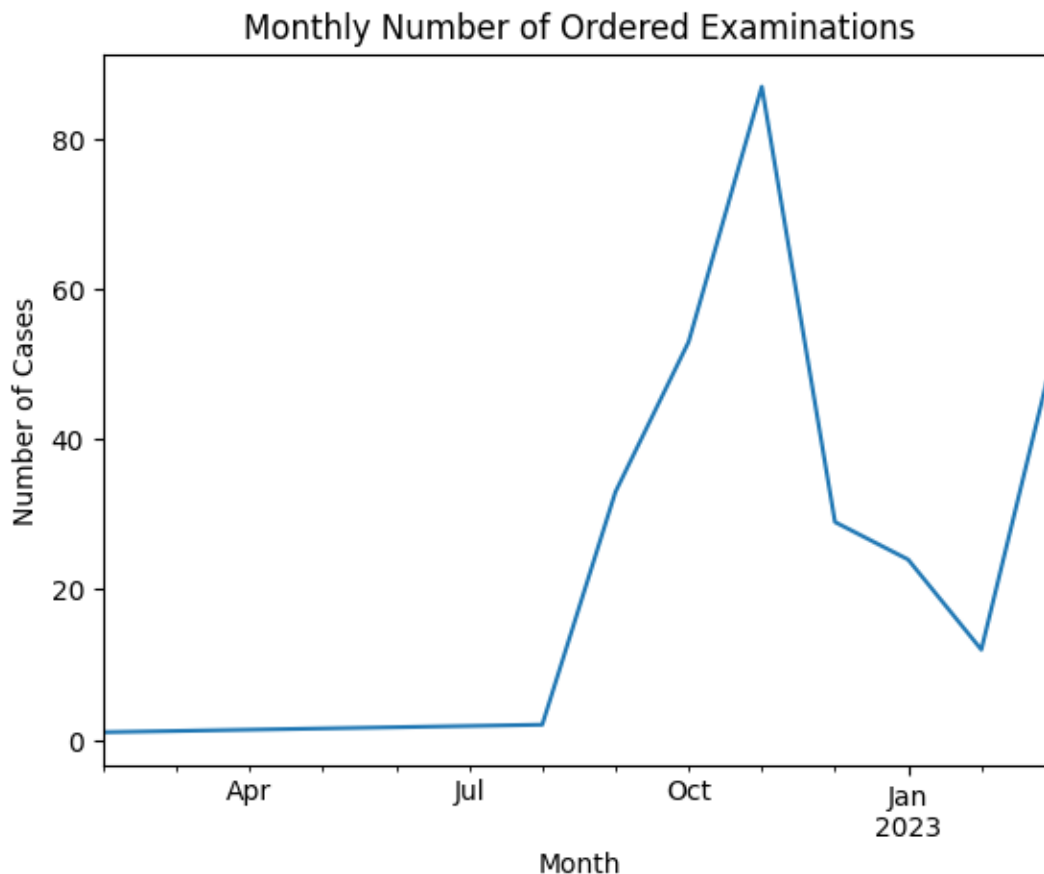


Σχήμα 11 Κατανομή Περιστατικών ανά Κατηγορία Νοσήματος

Η κατανομή αυτή ευθυγραμμίζεται με τη διεθνή επιδημιολογία των σπάνιων νοσημάτων και επιβεβαιώνει τη σκοπιμότητα της δημιουργίας εξειδικευμένων θεματικών μητρώων.

6.4.4 Χρονική εξέλιξη Εξετάσεων

Το Σχήμα 11 παρουσιάζει τη χρονική εξέλιξη του αριθμού των παραγγελιών εξετάσεων ανά μήνα. Παρατηρείται σαφής αύξηση του φόρτου εργασίας μετά την αρχική περίοδο λειτουργίας, καθώς και διακυμάνσεις που πιθανόν σχετίζονται με οργανωτικούς ή επιχειρησιακούς παράγοντες.



Σχήμα 12 Αριθμός Εξετάσεων ανά Μήνα

Η ανάλυση αυτή επιτρέπει τον προγραμματισμό πόρων και την αξιολόγηση της ωρίμανσης του μητρώου σε βάθος χρόνου.

Η παρούσα περιγραφική ανάλυση καταδεικνύει ότι το σύνολο δεδομένων αποτελεί ένα ώριμο, συνεκτικό και επιχειρησιακά αξιόπιστο πληροφοριακό σύνολο για τη διαχείριση και μελέτη σπανίων νοσημάτων. Η κατανομή των αποτελεσμάτων γενετικού ελέγχου παρουσιάζει ποσοστά παθολογικών ευρημάτων (POS) απολύτως συγκρίσιμα με τη διεθνή βιβλιογραφία για αναλύσεις whole exome sequencing σε ετερογενείς πληθυσμούς σπανίων νοσημάτων, επιβεβαιώνοντας τη διαγνωστική αξία και την κλινική χρησιμότητα του μητρώου.

Παράλληλα, το ποσοστό αμφιλεγόμενων αποτελεσμάτων (INC) αναδεικνύει τον δυναμικό χαρακτήρα της γενετικής πληροφορίας και τη σημασία της επαναξιολόγησης (reanalysis) με βάση νέες γνώσεις, ενημερωμένες βάσεις δεδομένων και εξελισσόμενα κριτήρια ταξινόμησης παραλλαγών. Το στοιχείο αυτό τεκμηριώνει την ανάγκη διατήρησης ιστορικότητας και versioning των αποτελεσμάτων, κάτι που υποστηρίζεται πλήρως από το προτεινόμενο μοντέλο δεδομένων.

Ο χρόνος ολοκλήρωσης των αναλύσεων (Turnaround Time) παρουσιάζει σταθερή και προβλέψιμη κατανομή, με τη μεγάλη πλειονότητα των περιπτώσεων να ολοκληρώνεται εντός χρονικών πλαισίων αποδεκτών για πολύπλοκες μοριακές εξετάσεις υψηλής εξειδίκευσης. Η απουσία εκτεταμένων καθυστερήσεων και ο περιορισμένος αριθμός ακραίων τιμών υποδηλώνουν ώριμες εργαστηριακές ροές, σαφείς διαδικασίες και επαρκή επιχειρησιακή ικανότητα, στοιχεία κρίσιμα για αξιολόγηση σε πλαίσια HTA και πιστοποίησης.

Ιδιαίτερα σημαντικός είναι και ο δείκτης ποιότητας που αφορά την προ-αναλυτική φάση, καθώς το εξαιρετικά χαμηλό ποσοστό περιπτώσεων χωρίς διαθέσιμο δείγμα (NO SAMPLE) καταδεικνύει αποτελεσματικό συντονισμό μεταξύ κλινικών μονάδων και εργαστηρίου, καθώς και επαρκή καθοδήγηση των παραπεμπόντων ιατρών. Το στοιχείο αυτό ενισχύει την αξιοπιστία του μητρώου ως πηγής δευτερογενούς χρήσης δεδομένων για εθνικές και ευρωπαϊκές πρωτοβουλίες.

Συνολικά, τα αποτελέσματα της ανάλυσης επιβεβαιώνουν ότι το συγκεκριμένο μητρώο πληροί βασικά ποιοτικά, λειτουργικά και επιστημονικά κριτήρια για την υποστήριξη εθνικών μηχανισμών καταγραφής σπανίων νοσημάτων, αξιολόγησης τεχνολογιών υγείας και εναρμόνισης με το Ευρωπαϊκό Πλαίσιο Δευτερογενούς Χρήσης Δεδομένων Υγείας (EHDS). Το μοντέλο δεδομένων και οι παραγόμενοι δείκτες δημιουργούν στέρεη βάση για περαιτέρω αναλυτικές, συγκριτικές και προγνωστικές μελέτες, καθώς και για τη μελλοντική διασύνδεση με διαλειτουργικά πληροφοριακά οικοσυστήματα.

6.4.5 Σύνοψη

Το παρόν κεφάλαιο παρουσιάζει τον σχεδιασμό, την τεκμηρίωση και την ανάλυση ενός ολοκληρωμένου μοντέλου δεδομένων για τη διαχείριση ασθενών με σπάνια νοσήματα, βασισμένου σε πραγματικά δεδομένα μοριακής γενετικής ανάλυσης. Το μοντέλο αναπτύχθηκε με στόχο την υποστήριξη κλινικής πρακτικής, την παραγωγή δεικτών αξιολόγησης και τη δυνατότητα διαλειτουργικής αξιοποίησης των δεδομένων σε εθνικό και ευρωπαϊκό επίπεδο.

Το προτεινόμενο data model καλύπτει ολόκληρο τον κύκλο ζωής ενός γενετικού περιστατικού, από την κλινική παραπομπή και την προ-αναλυτική φάση, έως την εργαστηριακή ανάλυση, την έκδοση αποτελέσματος, την πιθανή επαναξιολόγηση και τη σύνδεση με νοσήματα, γονίδια και φαινότυπους. Ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε στη σαφή διάκριση οντοτήτων (ασθενής, δείγμα, ανάλυση, γονίδιο, παραλλαγή, αποτέλεσμα), στη διατήρηση ιστορικότητας και στη δυνατότητα ιεραρχικής αναπαράστασης σύνθετων γενετικών ευρημάτων, στοιχείο κρίσιμο για σπάνια νοσήματα με ετερογενή γενετική αιτιολογία.

Η περιγραφική ανάλυση των δεδομένων ανέδειξε ότι το σύστημα υποστηρίζει με επάρκεια την παραγωγή βασικών κλινικών και επιχειρησιακών δεικτών. Το ποσοστό διαγνωστικής απόδοσης (positive findings) βρίσκεται εντός των αναμενόμενων διεθνών ορίων για whole exome sequencing σε πληθυσμούς σπανίων νοσημάτων, επιβεβαιώνοντας την κλινική αξία του μητρώου. Παράλληλα, η παρουσία αμφιλεγόμενων αποτελεσμάτων (variants of uncertain significance ή inconclusive cases) υπογραμμίζει την ανάγκη για δυναμικά μοντέλα δεδομένων που επιτρέπουν επαναξιολόγηση και επικαιροποίηση των αποτελεσμάτων, κάτι που υποστηρίζεται ρητά από τη δομή του συστήματος.

Από επιχειρησιακή σκοπιά, ο χρόνος ολοκλήρωσης των αναλύσεων (Turnaround Time) παρουσιάζει σταθερή και προβλέψιμη κατανομή, συμβατή με την πολυπλοκότητα των εξετάσεων και τις απαιτήσεις της κλινικής πρακτικής. Επιπλέον, ο εξαιρετικά χαμηλός δείκτης περιπτώσεων χωρίς διαθέσιμο δείγμα ή ακύρωσης παραγγελιών καταδεικνύει υψηλό επίπεδο ποιότητας στην προ-αναλυτική φάση και αποτελεσματικό συντονισμό μεταξύ κλινικών μονάδων και εργαστηρίου.

Ιδιαίτερα σημαντική είναι η ευθυγράμμιση του μοντέλου με σύγχρονα ευρωπαϊκά πλαίσια πολιτικής υγείας. Το σύστημα είναι σχεδιασμένο ώστε να υποστηρίζει δευτερογενή χρήση δεδομένων σύμφωνα με τις αρχές του EHDS, διαχωρίζοντας σαφώς τα πρωτογενή κλινικά δεδομένα από τα αναλυτικά και τα παραγόμενα στατιστικά σύνολα. Παράλληλα, η δυνατότητα εξαγωγής αξιόπιστων δεικτών αποτελεσματικότητας, ποιότητας και απόδοσης καθιστά το μητρώο κατάλληλο για χρήση σε διαδικασίες HTA, ιδίως σε τομείς όπου οι σπάνιες παθήσεις απαιτούν τεκμηρίωση με πραγματικά δεδομένα.

Σε εθνικό επίπεδο, το προτεινόμενο μοντέλο μπορεί να λειτουργήσει ως πυρήνας για την ανάπτυξη ή την ενοποίηση εθνικών μητρώων σπανίων νοσημάτων, επιτρέποντας ομογενοποιημένη συλλογή δεδομένων, συγκρισιμότητα μεταξύ κέντρων και υποστήριξη χάραξης πολιτικής υγείας. Η πρόβλεψη για διαλειτουργικότητα μέσω σύγχρονων τεχνολογιών (API, FHIR resources, κωδικοποιήσεις ICD-10 και HPO) ενισχύει περαιτέρω τη βιωσιμότητα και την επεκτασιμότητα του συστήματος.

Συνολικά, το κεφάλαιο τεκμηριώνει ένα ώριμο, επεκτάσιμο και κανονιστικά ευθυγραμμισμένο μοντέλο δεδομένων, ικανό να υποστηρίξει τόσο την κλινική φροντίδα ασθενών με σπάνια νοσήματα όσο και την αξιοποίηση των δεδομένων για έρευνα, αξιολόγηση και χάραξη πολιτικής. Το προτεινόμενο πλαίσιο συνιστά ισχυρή βάση για μελλοντικές αναλύσεις, διασύνδεση με ευρωπαϊκές υποδομές και αξιοποίηση προηγμένων αναλυτικών και τεχνητής νοημοσύνης εργαλείων.

7. Λειτουργίες Έξυπνου Ηλεκτρονικού Φακέλου Υγείας

7.1 Επισκόπηση Λειτουργιών

Ο Έξυπνος Ηλεκτρονικός Φάκελος Υγείας (Ε-ΗΦΥ) υλοποιεί ένα ολοκληρωμένο σύνολο λειτουργιών που καλύπτουν τον πλήρη κύκλο ζωής της γενετικής εξέτασης, από την αρχική παραγγελία έως την παράδοση αποτελεσμάτων και την κλινική αξιοποίησή τους. Η σχεδίαση ακολουθεί τις αρχές του user-centered design, εστιάζοντας στην απλοποίηση της ροής εργασίας του κλινικού ιατρού και του εργαστηριακού προσωπικού. Το βασικό dashboard παρουσιάζεται στο Σχήμα 12.

Το σύστημα περιλαμβάνει 13 βασικές λειτουργικές ενότητες, οργανωμένες σε τρεις κύριες κατηγορίες:

Κατηγορία Α: Βασική Κλινική Ροή Εργασίας

Πίνακας 29 Βασική Κλινική Ροή Εργασίας

#	Λειτουργία	Περιγραφή
1	Orders Dashboard	Κεντρική διαχείριση και παρακολούθηση παραγγελιών
2	Genetic Test Ordering	Δημιουργία νέων παραγγελιών γενετικών εξετάσεων
3	Sample Tracking	Παρακολούθηση κύκλου ζωής δειγμάτων
4	Results Entry	Καταχώρηση και επικύρωση αποτελεσμάτων
5	Patient Overview	Ολοκληρωμένη επισκόπηση ασθενούς

Κατηγορία Β: Υποστήριξη Κλινικής Απόφασης

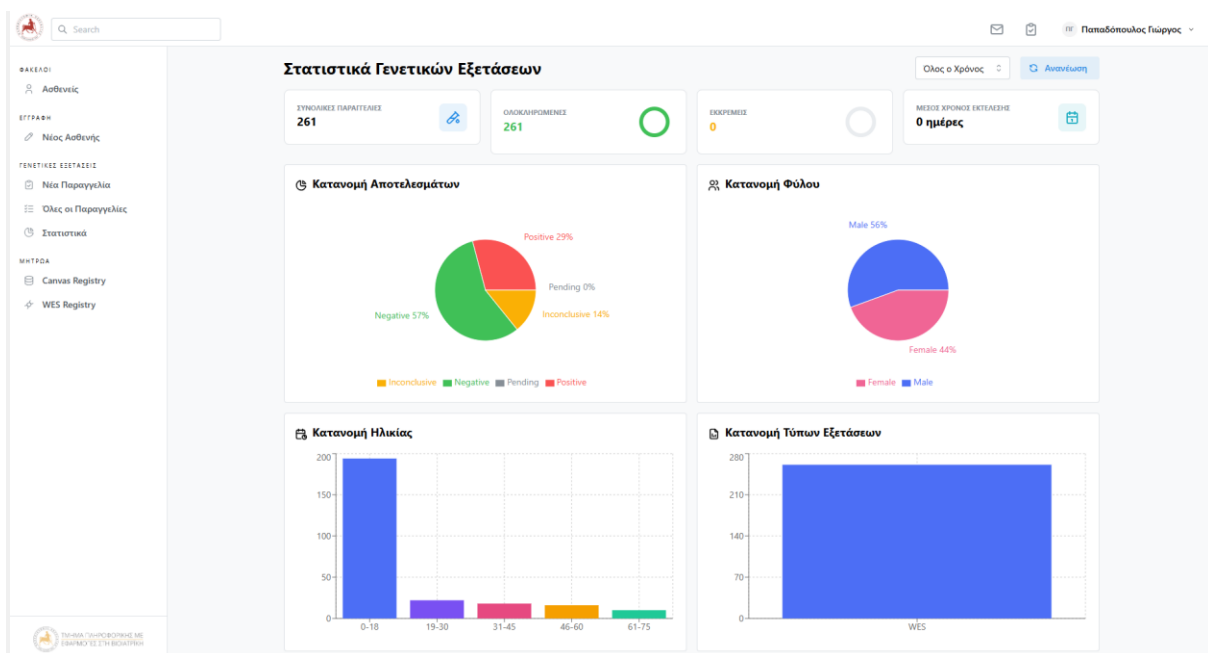
Πίνακας 30 Υποστήριξη Κλινικής Απόφασης

#	Λειτουργία	Περιγραφή
6	Pharmacogenomics (PGx)	Φαρμακογονιδιωματική ανάλυση
7	Polygenic Risk Scores	Υπολογισμός πολυγονιδιακού κινδύνου
8	Monogenic Analysis	Ανάλυση μονογονιδιακών νοσημάτων (InterVar)
9	Blood Exams & Risk	Αιματολογικές εξετάσεις και εκτίμηση κινδύνου

Κατηγορία Γ: Μητρώα Ασθενών και Αναλύσεις

Πίνακας 31 Μητρώα Ασθενών και Αναλύσεις

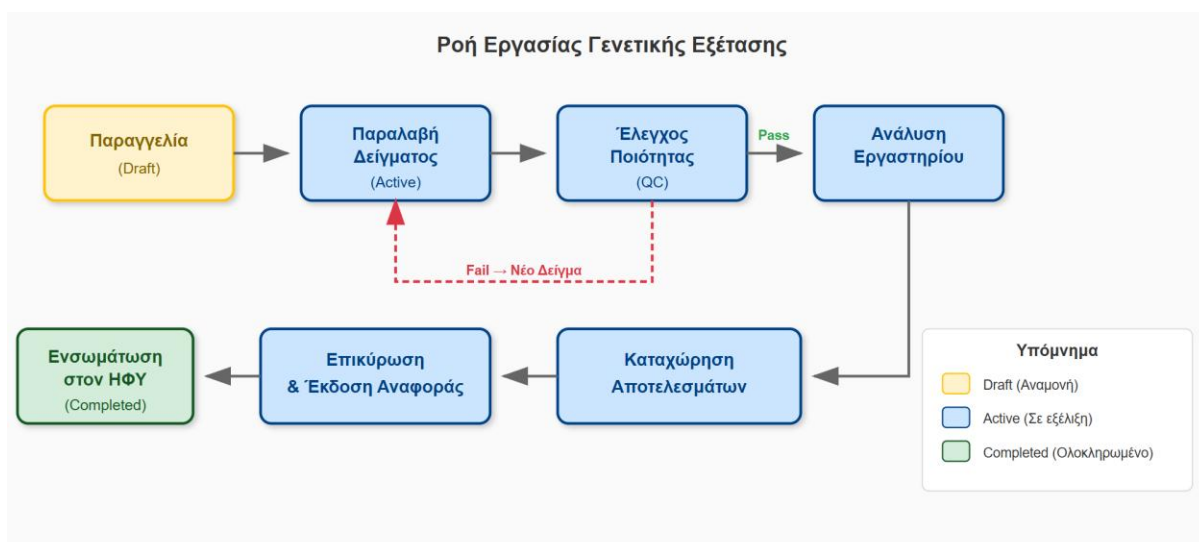
#	Λειτουργία	Περιγραφή
10	Canvas Registry	Μητρώο ελληνικών μεταλλάξεων
11	WES Registry	Μητρώο Αλληλούχησης Ολόκληρου του Εξώματος
12	Analytics Dashboard	Στατιστικά και αναφορές εργαστηρίου



Σχήμα 13 : Screenshot - Κεντρική οθόνη πλοήγησης με το μενού λειτουργιών του E-ΗΦΥ

7.2 Κλινική Ροή Εργασίας Γενετικής Εξέτασης

Η κλινική ροή εργασίας ακολουθεί μια σαφώς καθορισμένη διαδρομή που διασφαλίζει την ιχνηλασιμότητα και την ποιότητα σε κάθε στάδιο. Η διαδικασία ξεκινά με τη δημιουργία παραγγελίας (Draft), συνεχίζει με την παραλαβή δείγματος (Active), προχωρά στην ανάλυση εργαστηρίου, ακολουθεί η καταχώρηση αποτελεσμάτων, και ολοκληρώνεται με την ενσωμάτωση στον ΗΦΥ (Completed), Σχήμα 13.



Σχήμα 14 Πλήρης ροή εργασίας γενετικής εξέτασης με τις μεταβάσεις κατάστασης

7.3 Διαχείριση Παραγγελιών (Orders Dashboard)

7.3.1 Κεντρική Οθόνη Διαχείρισης

Το Orders Dashboard αποτελεί το κεντρικό σημείο ελέγχου για όλες τις παραγγελίες γενετικών εξετάσεων. Η διεπαφή σχεδιάστηκε για να παρέχει άμεση επισκόπηση της κατάστασης του εργαστηρίου, με έμφαση στις εκκρεμότητες και τις προτεραιότητες.

Η οθόνη χωρίζεται σε δύο κύριες περιοχές. Στο αριστερό τμήμα εμφανίζονται συγκεντρωτικά στατιστικά (summary cards) που παρουσιάζουν τον αριθμό παραγγελιών ανά κατάσταση, ενώ στο κεντρικό τμήμα εμφανίζεται ο πίνακας με τις αναλυτικές εγγραφές, Σχήμα 14.

Πίνακας Παραγγελιών Γενετικών Εξετάσεων

Φίλτρα: Αναζήτηση με Κωδικό Δείγματος, Ασθενή ή Ιατρό, Όλες οι Καταστάσεις, Όλα τα Αποτελέσματα, Όλοι οι Τύποι Εξετάσεων, Όλοι οι Ιατροί

Εμφάνιση 261 από 261 παραγγελίες

Κωδικός Παραγγελίας	Όνομα Ασθενή	Παραπέμπων Ιατρός	Τύπος Εξέτασης	Ημερομηνία Παραγγελίας	Ημερομηνία Παραλαβής Δείγματος	Κατάσταση Αποτελέσματος	Ημέρες από Παραγγελία	Ενέργειες
ZN	Katerina WES-266	Αγκωστος Ιατρός	WES	07/03/2023	14/03/2023	NEG	1048	
ABN111	George WES-289	Αγκωστος Ιατρός	WES	16/03/2023	26/03/2023	NEG	1039	
ABK702	George WES-259	Αγκωστος Ιατρός	WES	05/03/2023	14/03/2023	NEG	1050	
ABK701	Petros WES-252	Αγκωστος Ιατρός	WES	28/02/2023	14/03/2023	NEG	1055	
ABI891	George WES-199	Αγκωστος Ιατρός	WES	26/12/2022	08/01/2023	NEG	1119	
krm40-wes	Kostas WES-265	Αγκωστος Ιατρός	WES	06/03/2023	14/03/2023	POS	1049	
krm39-wes	Elena WES-258	Αγκωστος Ιατρός	WES	01/03/2023	14/03/2023	POS	1054	
krm38-wes	Alex WES-257	Αγκωστος Ιατρός	WES	01/03/2023	14/03/2023	NEG	1054	
krm37-wes	John WES-256	Αγκωστος Ιατρός	WES	01/03/2023	14/03/2023	POS	1054	
krm36-wes	Maria WES-255	Αγκωστος Ιατρός	WES	01/03/2023	14/03/2023	NEG	1054	
krm35-wes	Andreas WES-254	Αγκωστος Ιατρός	WES	01/03/2023	14/03/2023	NEG	1054	
krm34-wes	Eleni WES-253	Αγκωστος Ιατρός	WES	01/03/2023	14/03/2023	POS	1054	
krm33-wes	Maria WES-240	Αγκωστος Ιατρός	WES	21/02/2023	01/03/2023	POS	1062	

Σχήμα 15 - Orders Dashboard με τις κάρτες σύνοψης και τον πίνακα παραγγελιών

7.3.2 Καταστάσεις Παραγγελιών

Το σύστημα διαχειρίζεται τέσσερις διακριτές καταστάσεις παραγγελιών, κάθε μία αντιστοιχισμένη σε συγκεκριμένο χρώμα για άμεση οπτική αναγνώριση:

Πίνακας 32 Καταστάσεις Παραγγελιών

Κατάσταση	Χρώμα	Περιγραφή	FHIR Status
Draft	Κίτρινο	Νέες παραγγελίες που αναμένουν δείγμα	draft
Active	Μπλε	Δείγμα παρελήφθη, ανάλυση σε εξέλιξη	active
Completed	Πράσινο	Ολοκληρωμένες με διαθέσιμα αποτελέσματα	completed
Cancelled	Κόκκινο	Ακυρωμένες παραγγελίες	revoked

7.3.3 Δυνατότητες Φιλτραρίσματος και Αναζήτησης

Το σύστημα παρέχει πολλαπλές δυνατότητες φιλτραρίσματος για τον εντοπισμό συγκεκριμένων παραγγελιών. Οι χρήστες μπορούν να φιλτράρουν ανά χρονικό διάστημα (ημερομηνία δημιουργίας ή αναμενόμενης ολοκλήρωσης), τύπο γενετικής εξέτασης (WES, WGS, Panel, Sanger), παραπέμποντα

ιατρό ή κλινική, και κατάσταση παραγγελίας. Επιπλέον, υποστηρίζεται ελεύθερη αναζήτηση κειμένου για ΑΜΚΑ, όνομα ασθενούς ή αριθμό παραγγελίας.

7.4 Παραγγελία Γενετικών Εξετάσεων

7.4.1 Φόρμα Δημιουργίας Παραγγελίας

Η δημιουργία νέας παραγγελίας γίνεται μέσω μιας δομημένης φόρμας που διασφαλίζει τη συλλογή όλων των απαραίτητων πληροφοριών, Σχήμα 15.

The screenshot displays a web-based form for creating a genetic test order. The interface is divided into four main sections, each with a title and a list of input fields:

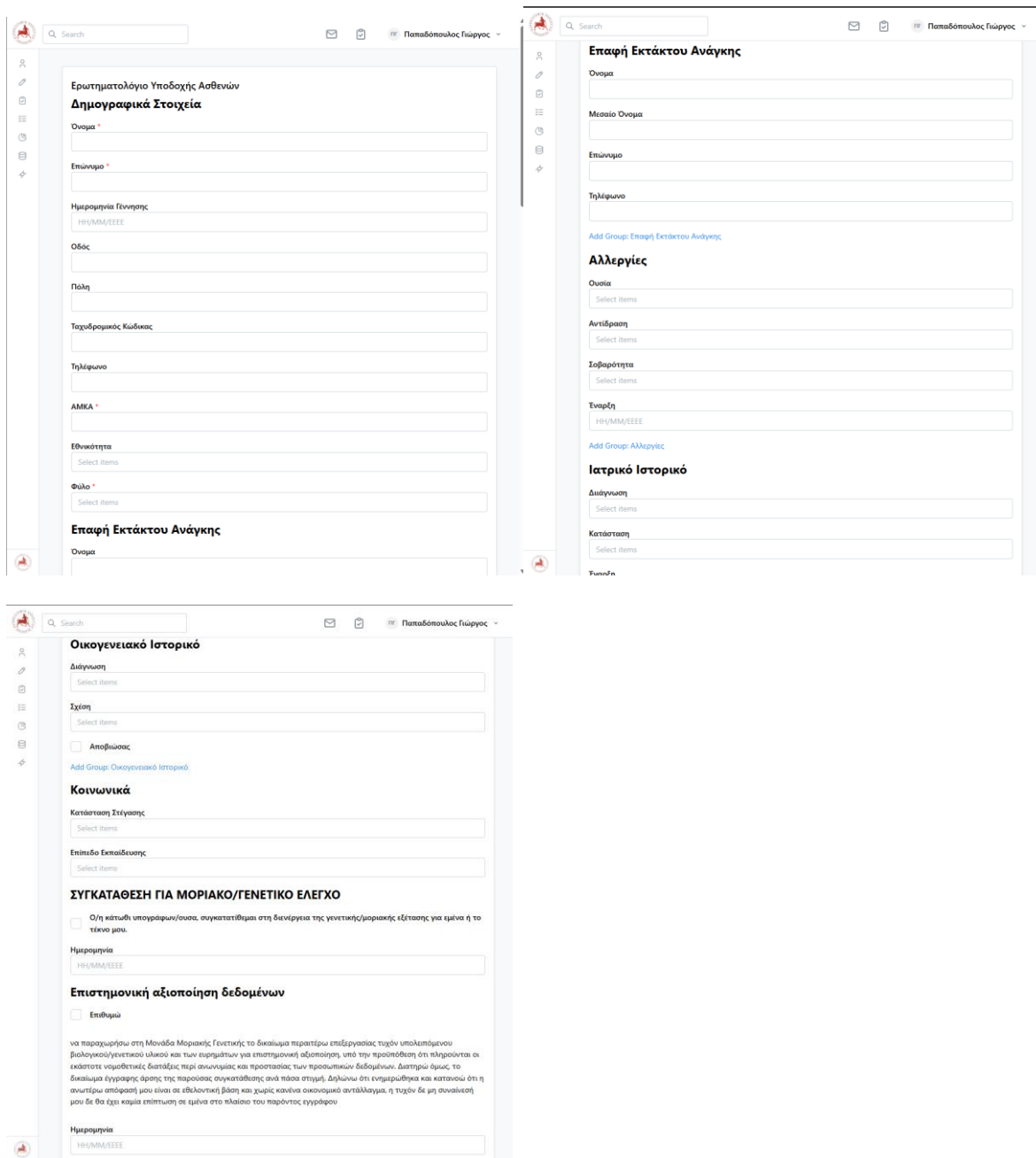
- Παραγγελία Γενετικής Εξέτασης (Genetic Test Order):**
 - Στοιχεία Παραγγελίας (Order Details):** Includes fields for 'Παραπέμπων Ιατρός' (Referring Doctor) and 'Ασθενής' (Patient), both with search icons.
 - Στοιχεία Εξέτασης (Test Details):** Includes 'Τύπος Εξέτασης' (Test Type) with a dropdown menu set to 'Whole Exome Sequencing'.
 - Κλινικές Πληροφορίες (Clinical Information):**
 - HPO Symptoms:** A search bar for symptoms, with 'Adrenocortical carcinoma' selected.
 - Selected HPO Terms:** A list showing 'Adrenocortical carcinoma' with its HPO ID (HP:0006744).
 - Ατομικό Ιστορικό (Personal History):** A text area for entering patient history.
 - Λόγος Παραπομπής (Referral Reason):** A text area for the reason for the referral.
 - Στοιχεία Δείγματος (Sample Information):**
 - Τύπος Δείγματος (Sample Type):** A dropdown menu set to 'Επιλέξτε τύπο δείγματος'.
 - Εξωτερικός Κωδικός Δείγματος (External Sample Code):** A text area for the sample code.
 - Προγραμματισμένη Ημερομηνία Αποστολής (Scheduled Submission Date):** A text area with the date '11/11/2022'.
- Εγγραφή (Billing/Ordering):**
 - Φόρμα Παραπομπής (Referral Form):** A checkbox for 'Ανέβασμα φόρμας παραπομπής (PDF)'.
 - Φόρμα Συναινήσεως (Consent Form):** A checkbox for 'Ανέβασμα φόρμας συναίνεσης (PDF) - Απαιτείται'.
 - Οικογενειακό Δέντρο/Pedigree (Family Tree/Pedigree):** A checkbox for 'Ανέβασμα οικογενειακού δέντρου ή pedigree (αν εφαρμόζεται)'.
 - Εξωτερικά Αποτελέσματα Εξετάσεων (External Test Results):** A checkbox for 'Ανέβασμα προηγούμενων αποτελεσμάτων εξετάσεων (αν εφαρμόζεται)'.

At the bottom right, there are two buttons: 'Αποθήκευση ως Πρόχειρο' (Save as Draft) and 'Υποβολή Παραγγελίας' (Submit Order).

Σχήμα 16 Φόρμα παραγγελίας γενετικής εξέτασης με τις τέσσερις καρτέλες

7.4.2 Δημογραφικά Στοιχεία Ασθενούς

Η πρώτη καρτέλα συλλέγει τα δημογραφικά στοιχεία του ασθενούς. Τα υποχρεωτικά πεδία περιλαμβάνουν το πλήρες ονοματεπώνυμο, την ημερομηνία γέννησης, το φύλο (σύμφωνα με τον κωδικοποιημένο κατάλογο HL7 AdministrativeGender), και τον ΑΜΚΑ ή εναλλακτικό μοναδικό αναγνωριστικό. Τα προαιρετικά πεδία περιλαμβάνουν στοιχεία επικοινωνίας (τηλέφωνο, email, διεύθυνση), εθνικότητα και μητρική γλώσσα, και στοιχεία ασφαλιστικής κάλυψης, Σχήμα 16.



Σχήμα 17 Δημογραφικά Στοιχεία Ασθενούς

7.4.3 Κλινικά Στοιχεία και Ένδειξη Εξέτασης

Η δεύτερη καρτέλα περιλαμβάνει τα κλινικά στοιχεία που αιτιολογούν την εξέταση. Η κλινική ένδειξη καταχωρείται με χρήση του Human Phenotype Ontology (HPO), επιτρέποντας ακριβή φαινοτυπική περιγραφή. Το σύστημα παρέχει autocomplete αναζήτηση στους HPO terms, με δυνατότητα επιλογής πολλαπλών όρων και ιεραρχική πλοήγηση, Σχήμα 17.

Επιπλέον στοιχεία που καταγράφονται περιλαμβάνουν την ιατρική διάγνωση (κωδικοποιημένη με ICD-10), το οικογενειακό ιστορικό σχετικών νοσημάτων, προηγούμενες γενετικές εξετάσεις και τα αποτελέσματά τους, και σημειώσεις του παραπέμποντος ιατρού.

Κλινικές Πληροφορίες

HPO Symptoms *
Όροι Human Phenotype Ontology που περιγράφουν τα συμπτώματα του ασθενή

ad

Acellular urinary casts HP:0031199
A type of urinary cast composed of a proteinaceous matrix without a substantial number of cells.

Accessory oral frenulum HP:0000191
Extra fold of tissue extending from the alveolar ridge to the inner surface of the upper or lower lip.

Acute lymphoblastic leukemia HP:0006721
A form of acute leukemia characterized by excess lymphoblasts.

Acute myeloid leukemia HP:0004808
A form of leukemia characterized by overproduction of an early myeloid cell.

Acute hepatic failure HP:0006554
Hepatic failure refers to the inability of the liver to perform its normal synthetic and metabolic functions, which can result in coagulopathy and alteration in the mental status of a previously healthy individual. Hepatic failure is...

Acute hepatic steatosis HP:0006573
An acute form of hepatic steatosis

Σχήμα 18 Καρτέλα κλινικών στοιχείων με τον HPO term picker

7.4.4 Υποστηριζόμενοι Τύποι Εξετάσεων

Το σύστημα υποστηρίζει πέντε τύπους γενετικών εξετάσεων, κάθε ένας με διαφορετικές κλινικές ενδείξεις και απαιτήσεις:

Πίνακας 33 Υποστηριζόμενοι Τύποι Εξετάσεων

Κωδικός	Τύπος Εξέτασης	Κλινική Ένδειξη
WES	Whole Exome Sequencing	Σπάνια μονογονιδιακά νοσήματα, αδιάγνωστες περιπτώσεις
WGS	Whole Genome Sequencing	Πλήρης γενετική ανάλυση, ανίχνευση CNVs
Panel	Gene Panel Testing	Στοχευμένη ανάλυση γνωστών γονιδίων
Sanger	Sanger Sequencing	Επιβεβαίωση συγκεκριμένων μεταλλάξεων
HRR	Homologous Recomb. Repair	Ογκολογικές ενδείξεις (BRCA1/2, κ.ά.)

7.4.5 Στοιχεία Δείγματος

Η τρίτη καρτέλα καταγράφει τα στοιχεία του βιολογικού δείγματος. Ο τύπος δείγματος επιλέγεται από προκαθορισμένη λίστα που περιλαμβάνει αίμα EDTA (προτιμώμενο για DNA extraction), DBS (Dried Blood Spot) για νεογνικό screening, ιστό για ογκολογικές εξετάσεις, και προ-εξαχθέν DNA. Επιπλέον καταγράφονται η ημερομηνία και ώρα συλλογής, ο τόπος συλλογής (κλινική/νοσοκομείο), και ο αριθμός barcode του δείγματος.

7.4.6 FHIR Resources που Δημιουργούνται

Κατά την υποβολή της παραγγελίας, το σύστημα δημιουργεί αυτόματα τα ακόλουθα FHIR resources ως μέρος ενός transaction bundle: Patient resource με τα δημογραφικά στοιχεία, Practitioner resource για τον παραπέμποντα ιατρό, ServiceRequest με τα στοιχεία της παραγγελίας, Specimen με τα στοιχεία του δείγματος, και Condition resources για τις κλινικές ενδείξεις.

7.5 Παρακολούθηση Δειγμάτων (Sample Tracking)

7.5.1 Κύκλος Ζωής Δείγματος

Το υποσύστημα παρακολούθησης δειγμάτων καλύπτει τον πλήρη κύκλο ζωής από τη συλλογή έως την αρχειοθέτηση ή την καταστροφή. Κάθε μετάβαση κατάστασης καταγράφεται με χρονοσφραγίδα και στοιχεία του χρήστη που την πραγματοποίησε.

Η διαδρομή του δείγματος περιλαμβάνει τα εξής στάδια: Συλλογή, Μεταφορά, Παραλαβή, Επεξεργασία, Αποθήκευση, και τελικά Αρχειοθέτηση. Σε κάθε στάδιο πραγματοποιείται καταγραφή για πλήρη ιχνηλασιμότητα, Σχήμα 18.

Σχήμα 19 Οθόνη παρακολούθησης δειγμάτων με timeline κατάστασης

7.5.2 Λειτουργίες Παρακολούθησης

Οι βασικές λειτουργίες περιλαμβάνουν την καταχώρηση παραλαβής δείγματος με σάρωση barcode, την επαλήθευση ταυτότητας δείγματος-παραγγελίας, τον έλεγχο ποιότητας (ποσότητα, αιμόλυση, ακεραιότητα DNA), την ανάθεση σε τεχνολόγο ή αναλυτή, και την παρακολούθηση προόδου ανάλυσης με ενημερώσεις κατάστασης.

7.5.3 Ποιοτικός Έλεγχος Δείγματος

Το σύστημα καταγράφει παραμέτρους ποιοτικού ελέγχου ανάλογα με τον τύπο δείγματος. Για αίμα EDTA καταγράφεται ο όγκος (ελάχιστος 3ml για WES), η αιμόλυση, η θερμοκρασία μεταφοράς, και ο χρόνος από τη συλλογή. Για DNA καταγράφεται η συγκέντρωση (ng/ml), η καθαρότητα (260/280 ratio), η ακεραιότητα (gel electrophoresis), και η ποσότητα (ελάχιστο 1μg για WES).

7.6 Καταχώρηση Αποτελεσμάτων

7.6.1 Διεπαφή Καταχώρησης

Η οθόνη καταχώρησης αποτελεσμάτων αποτελεί κεντρικό εργαλείο για τον γενετιστή και τον εργαστηριακό βιολόγο. Σχεδιάστηκε για να υποστηρίξει τη δομημένη καταχώρηση γενετικών ευρημάτων σύμφωνα με τα διεθνή πρότυπα ταξινόμησης, Σχήμα 19.

The screenshot shows a web interface for entering variant data. The main section is titled "Affected Genes" and contains a form for "Gene #1". The gene name is "NF1". Below this, there is a "Variants" section with "1 VARIANT(S)". The first variant is detailed with the following information:

- Variant #1
- Variant Nomenclature: c.variant-0
- RS ID (Optional): rs80357906
- Classification: P - Pathogenic
- Latest Classification (if different): Only if different from above
- Zygosity: Heterozygous
- Inheritance: A Dom - Autosomal Dominant
- Type of Variant: SNV - Single Nucleotide Variant
- Variant Category: non-coding intron
- Population Frequency (Optional): e.g., 0.001

Below the variant details, there are sections for "External Classifications" (No external classifications added) and "Disease Associations" (1 DISEASE(S)). One disease association is listed:

- Disease Association #1
- Disease Category (Κατηγορία νοσήματος): Q00-Q99 - Congenital malformations, deformations and chromosomal abnormalities
- Disease Description (Σύντομη περιγραφή νοσήματος):

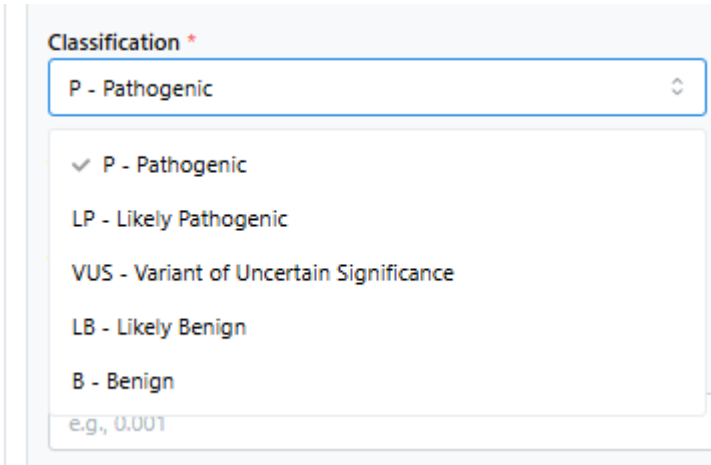
Σχήμα 20 Οθόνη καταχώρησης αποτελεσμάτων με τη φόρμα προσθήκης variant

7.6.2 Καταχώρηση Γονιδίων και Παραλλαγών

Για κάθε variant που ανιχνεύεται, καταχωρούνται δομημένα στοιχεία. Η ταυτοποίηση γονιδίου γίνεται με χρήση HGNC symbol και ID, με autocomplete από τη βάση HGNC. Η HGVS ονοματολογία καταγράφεται τόσο σε επίπεδο cDNA (c.) όσο και πρωτεΐνης (p.), όταν εφαρμόζεται. Το transcript reference καταγράφεται ως RefSeq ή Ensembl ID (π.χ. NM_000546.6). Ο τύπος variant ταξινομείται ως missense, nonsense, frameshift, splice site, ή άλλο. Το zygosity καταγράφεται ως heterozygous, homozygous, ή hemizygous.

7.6.3 Ταξινόμηση κατά ACMG

Το σύστημα υποστηρίζει πλήρη ταξινόμηση κατά ACMG/AMP με τις πέντε κατηγορίες: Pathogenic, Likely Pathogenic, Uncertain Significance (VUS), Likely Benign, και Benign. Για κάθε ταξινόμηση καταγράφονται τα κριτήρια που τη στηρίζουν (PVS1, PS1-4, PM1-6, PP1-5, κ.λπ.) και ελεύθερο κείμενο τεκμηρίωσης, Σχήμα 20.



Σχήμα 21 Επιλογέας ACMG classification με τα κριτήρια

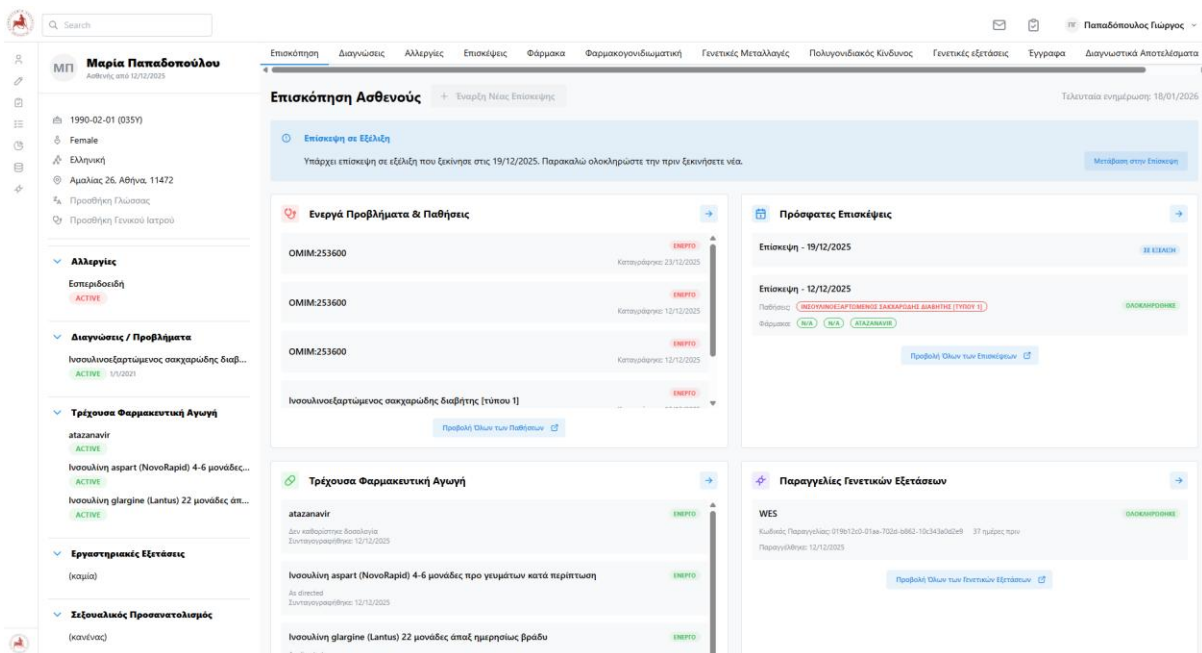
7.6.4 Ενσωμάτωση Εξωτερικών Πηγών

Η διεπαφή παρέχει άμεση πρόσβαση σε εξωτερικές πηγές για την υποστήριξη της ερμηνείας. Η ενσωμάτωση με ClinVar επιτρέπει αυτόματη ανάκτηση υπάρχουσας ταξινόμησης και υποβολή νέων entries. Η σύνδεση με OMIM παρέχει πληροφορίες για συνδεδεμένα νοσήματα, τύπο κληρονομικότητας, και φαινότυπο. Η πρόσβαση σε gnomAD παρέχει δεδομένα συχνότητας στον γενικό πληθυσμό και ανά πληθυσμιακή ομάδα.

7.7 Επισκόπηση Ασθενούς (Patient Overview)

7.7.1 Ολοκληρωμένη Εικόνα Ασθενούς

Η σελίδα επισκόπησης ασθενούς συγκεντρώνει όλες τις διαθέσιμες πληροφορίες σε μια ενιαία οθόνη. Σχεδιάστηκε με γνώμονα την ταχεία πρόσβαση σε κρίσιμες πληροφορίες κατά την κλινική επίσκεψη, Σχήμα 21.



Σχήμα 22 Σελίδα επισκόπησης ασθενούς με τα διάφορα panels

7.7.2 Δομή της Οθόνης

Η οθόνη οργανώνεται σε έξι panels. Το panel δημογραφικών στοιχείων εμφανίζει βασικά στοιχεία ταυτότητας, ηλικία, φύλο, και στοιχεία επικοινωνίας. Το panel ιστορικού εξετάσεων εμφανίζει χρονολογική λίστα όλων των γενετικών εξετάσεων με κατάσταση και αποτελέσματα. Το panel τρεχόντων ευρημάτων εμφανίζει παθολόνες και πιθανώς παθολόνες μεταλλάξεις. Το panel φαρμακογονιδιωματικού προφίλ εμφανίζει PGx genotypes και φαρμακευτικές συστάσεις. Το panel κινδύνου νοσημάτων εμφανίζει τα Polygenic Risk Scores. Τέλος, το panel κλινικών επισκέψεων εμφανίζει πρόσφατες επαφές με σημειώσεις.

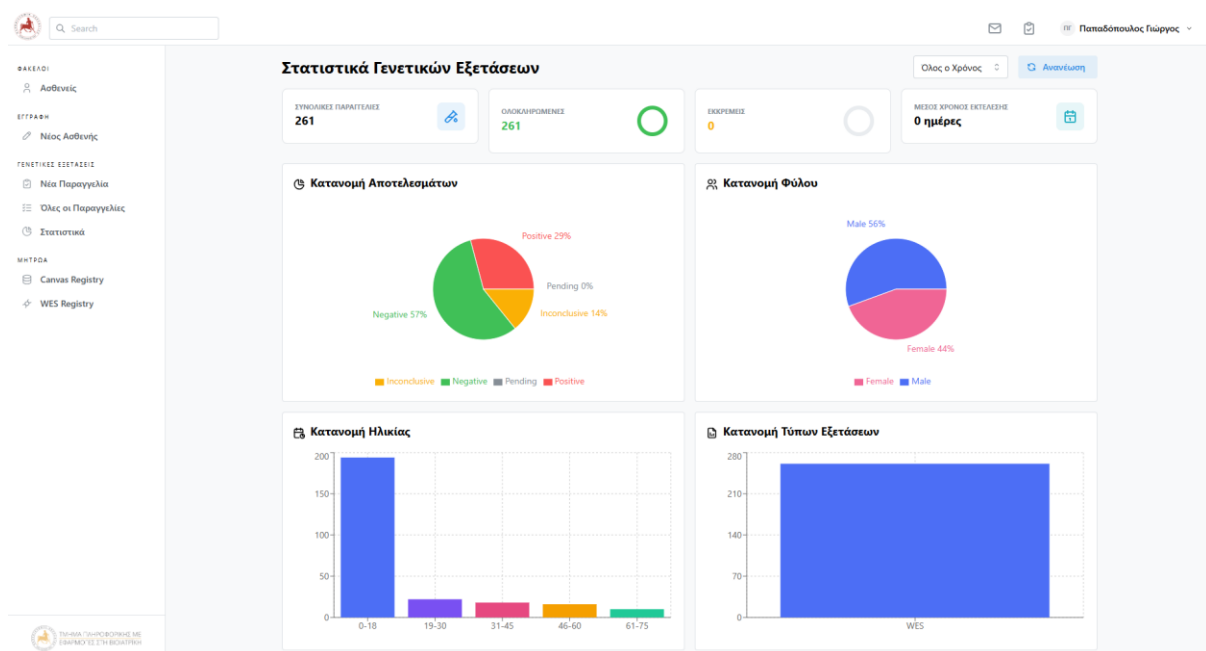
7.7.3 Δυνατότητες Πλοήγησης

Από τη σελίδα επισκόπησης, ο χρήστης μπορεί να μεταβεί άμεσα σε λεπτομερή προβολή κάθε εξέτασης, να δημιουργήσει νέα παραγγελία για τον ασθενή, να καταχωρήσει νέα κλινική επίσκεψη, να εξαγάγει αναφορά σε PDF, και να δει το πλήρες οικογενειακό ιστορικό.

7.8 Analytics Dashboard

7.8.1 Στατιστικά Εργαστηρίου

Το Analytics Dashboard παρέχει ολοκληρωμένη εικόνα της λειτουργίας του εργαστηρίου μέσω διαδραστικών γραφημάτων και πινάκων. Τα στατιστικά ενημερώνονται σε πραγματικό χρόνο και μπορούν να φιλτραριστούν ανά χρονική περίοδο, Σχήμα 22.



Σχήμα 23 Analytics Dashboard με τα κύρια γραφήματα

7.8.2 Μετρικές Απόδοσης

Οι βασικές μετρικές απόδοσης περιλαμβάνουν τον όγκο παραγγελιών (ημερήσια/εβδομαδιαία/μηνιαία trends), τον μέσο χρόνο ολοκλήρωσης (Turnaround Time - TAT) ανά τύπο εξέτασης, και ποσοστά αποτελεσμάτων κατανεμημένα σε Positive (παθολόνες/πιθανώς παθολόνες), Negative (καμία παθολόνος), VUS only, και Inconclusive.

7.8.3 Αναφορές Παραπεμπόντων Ιατρών

Το σύστημα παρέχει αναλυτικά στοιχεία για τους παραπέμποντες ιατρούς, συμπεριλαμβανομένου του αριθμού παραγγελιών ανά ιατρό/κλινική, της κατανομής τύπων εξετάσεων, και του ποσοστού θετικών αποτελεσμάτων (diagnostic yield).

7.9 Διασύνδεση με Υπόλοιπες Λειτουργίες

Οι λειτουργίες που περιγράφονται σε αυτήν την ενότητα αποτελούν τον πυρήνα του Ε-ΗΦΥ και διασυνδέονται στενά με τις εξειδικευμένες λειτουργίες που αναλύονται στις επόμενες ενότητες.

Η Ενότητα 8 (Φαρμακογονιδιωματική Ενσωμάτωση) επεκτείνει τις δυνατότητες υποστήριξης κλινικής απόφασης με ειδοποιήσεις για αλληλεπιδράσεις φαρμάκων-γονιδίων. Η Ενότητα 9 (Polygenic Risk Scores) παρέχει εκτίμηση κινδύνου για κοινά πολυπαραγοντικά νοσήματα. Η Ενότητα 10 (Μητρώο Ελληνικών Μεταλλάξεων - Canvas Registry) ενσωματώνει δεδομένα του ελληνικού πληθυσμού για καλύτερη ερμηνεία αποτελεσμάτων.

8. Φαρμακογονιδιοματική Ενσωμάτωση

8.1 Επισκόπηση

Η φαρμακογονιδιοματική (Pharmacogenomics – PGx) αποτελεί κρίσιμο στοιχείο του Ε-ΗΦΥ, επιτρέποντας την εξατομίκευση της φαρμακευτικής αγωγής βάσει του γενετικού προφίλ του ασθενούς. Το σύστημα ενσωματώνει φαρμακογονιδιοματικούς δείκτες στη διαδικασία συνταγογράφησης, παρέχοντας real-time alerts για πιθανές αλληλεπιδράσεις γονιδίων-φαρμάκων.

Η ενσωμάτωση βασίζεται στο εργαλείο PharmCAT (Pharmacogenomics Clinical Annotation Tool), το οποίο αναπτύχθηκε από το Pharmacogene Variation Consortium (PharmVar) σε συνεργασία με το CPIC. Το PharmCAT επιτρέπει την αυτοματοποιημένη ερμηνεία γενετικών δεδομένων με βάση τις τρέχουσες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες. Οι αναφορές φαρμακογενωμικής περιέχουν πληροφορίες για τον τρόπο που τα γονίδια του ασθενούς επηρεάζουν την ανταπόκριση σε φάρμακα – όταν συνταγογραφείτε ένα φάρμακο με γνωστές γενετικές αλληλεπιδράσεις, θα λαμβάνετε αυτόματη ειδοποίηση.

The screenshot displays a patient profile for Maria Papadopoulou. The 'Pharmacogenomics' section is active, showing a 'PharmCAT Report' dated 07/10/2025. The report summary indicates 15 genes and 82 drugs, with 29 strong and 12 moderate associations. The interface includes a search bar, navigation tabs, and a detailed report view.

Σχήμα 24 Επισκόπηση καρτέλας Φαρμακογονιδιοματικής στο προφίλ ασθενή με σύνοψη PharmCAT αναφοράς (15 γονίδια, 82 φάρμακα, 29 STRONG και 12 MODERATE συστάσεις)

8.2 Πηγές Δεδομένων

Το σύστημα ενσωματώνει δεδομένα από τις ακόλουθες αξιόπιστες πηγές:

8.2.1 PharmGKB

Η PharmGKB (<https://www.pharmgkb.org>) αποτελεί τη βασική πηγή για:

- Gene-drug associations
- Clinical annotations
- Variant annotations
- Drug labels

8.2.2 CPIC Guidelines

Οι κατευθυντήριες οδηγίες CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium - <https://cpicpgx.org>) παρέχουν:

- Evidence-based dosing recommendations
- Alternative drug suggestions

- Clinical implementation guidance

8.2.3 FDA και EMA

Επίσημες κατευθυντήριες γραμμές από FDA και EMA για:

- Required genetic testing before prescription
- Drug label warnings
- Contraindications based on genotype

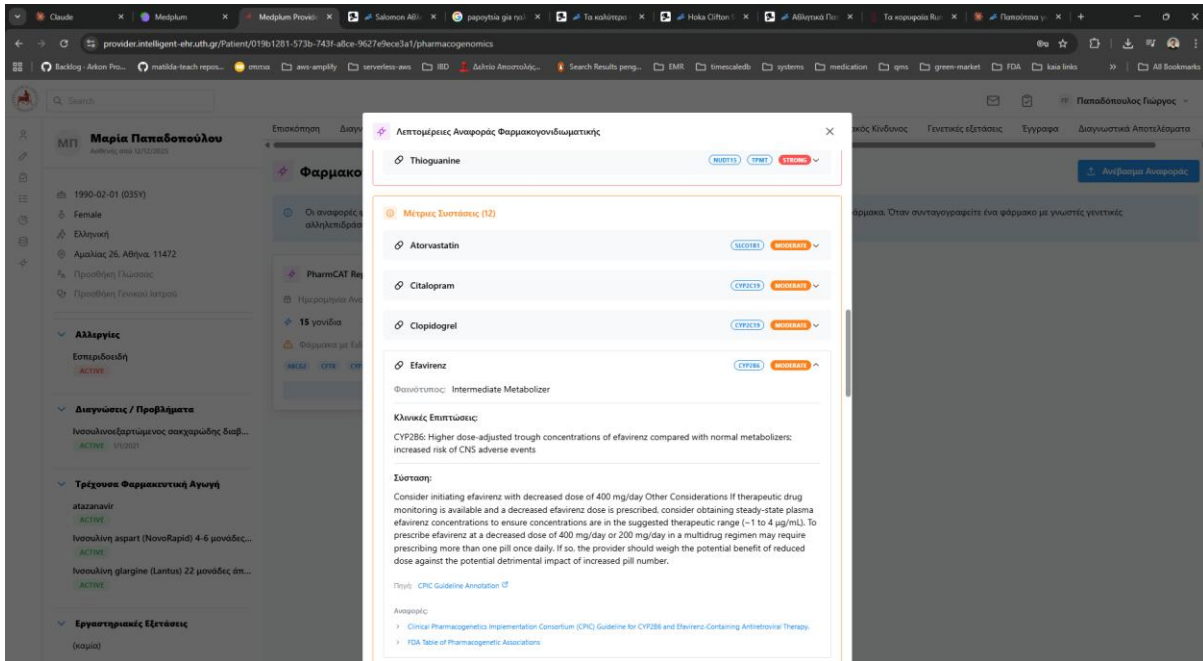
8.3 Υποστηριζόμενα Γονίδια

Το σύστημα υποστηρίζει 15 βασικά φαρμακογονιδιωματικά γονίδια, τα οποία καλύπτουν τις σημαντικότερες αλληλεπιδράσεις γονιδίων-φαρμάκων με κλινική σημασία. Η επιλογή βασίζεται στις κατευθυντήριες οδηγίες του CPIC και καλύπτει περισσότερα από 80 φάρμακα με τεκμηριωμένες φαρμακογενετικές αλληλεπιδράσεις όπως παρουσιάζονται στον Πίνακα 34:

Πίνακας 34 Υποστηριζόμενα φαρμακογονιδιωματικά γονίδια και σχετικά φάρμακα

Γονίδιο	Κατηγορία Φαρμάκων	Παραδείγματα
CYP2D6	Αντικαταθλιπτικά, Αναλγητικά	Codeine, Tramadol, Fluoxetine
CYP2C19	Αντιαμοπεταλιακά, PPIs	Clopidogrel, Omeprazole
CYP2C9	Αντιπηκτικά, NSAIDs	Warfarin, Celecoxib
CYP3A5	Ανοσοκατασταλτικά	Tacrolimus
CYP2B6	Αντιρετροϊκά, Αντικαταθλιπτικά	Efavirenz, Bupropion
VKORC1	Αντιπηκτικά	Warfarin
DPYD	Χημειοθεραπευτικά	5-Fluorouracil, Capecitabine
TPMT	Ανοσοκατασταλτικά	Azathioprine, Mercaptopurine
SLCO1B1	Στατίνες	Simvastatin, Atorvastatin
HLA-B	Αντιεπιληπτικά, Αλλοπουρινόλη	Carbamazepine, Allopurinol
G6PD	Αντιμικροβιακά, Αντιελονοσιακά	Primaquine, Dapsone
UGT1A1	Χημειοθεραπευτικά, Αντιρετροϊκά	Irinotecan, Atazanavir
NUDT15	Θειοπουρίνες	Azathioprine, Mercaptopurine
IFNL3	Αντιικά	Peginterferon alfa-2a
RYR1	Αναισθητικά	Volatile anesthetics, Succinylcholine

Το Σχήμα 24 παρουσιάζει την οθόνη του συστήματος με ένα παράδειγμα γενετικών παραλλαγών μεγονότυπο και φαινότυπο ανά γονίδιο (π.χ. CYP2B6 *1/*6 - Intermediate Metabolizer)



Σχήμα 25 Παράδειγμα Γενετικών Παραλλαγών

8.4 Λειτουργικότητα Συστήματος

8.4.1 Αυτόματο Σύστημα Ανανέωσης

Το σύστημα περιλαμβάνει μηχανισμό αυτόματης ανανέωσης της φαρμακογονιδιοματικής πληροφορίας:

- Περιοδικός έλεγχος για νέες CPIC guidelines
- Ενημέρωση PharmGKB annotations
- Αυτόματη ενσωμάτωση νέων FDA/EMA warnings
- Version control για ιχνηλασιμότητα αλλαγών

8.4.2 Σύστημα Ειδοποιήσεων

Κατά τη συνταγογράφηση, το σύστημα παρέχει real-time ειδοποιήσεις βασισμένες στις κατευθυντήριες οδηγίες CPIC. Οι ειδοποιήσεις κατηγοριοποιούνται σε δύο επίπεδα ισχύος σύστασης:

- **STRONG (Ισχυρή Σύσταση – Κόκκινο):** Υψηλής εμπιστοσύνης σύσταση βασισμένη σε ισχυρά επιστημονικά δεδομένα. Απαιτείται δράση (αποφυγή φαρμάκου, εναλλακτική θεραπεία ή προσαρμογή δόσης).
- **MODERATE (Μέτρια Σύσταση – Πορτοκαλί):** Σύσταση μέτριας εμπιστοσύνης. Συνιστάται προσοχή και ενδεχομένως παρακολούθηση ή προσαρμογή δόσης.

Κάθε σύσταση συνοδεύεται από απευθείας σύνδεσμο στην αντίστοιχη CPIC Guideline Annotation για πλήρη τεκμηρίωση. Το Σχήμα 25 παρουσιάζει τη λίστα συστάσεων ανά φάρμακο με ένδειξη **STRONG** (κόκκινο) και **MODERATE** (πορτοκαλί) και σύνδεσμο σε CPIC Guideline.

Λεπτομέρειες Αναφοράς Φαρμακογονιδιοματικής

Φάρμακο	Κατηγορία	Συστάσεις
Sevoflurane	STRONG	RYR1
Simvastatin	STRONG	SLCO1B1
Succinylcholine	STRONG	RYR1
Tacrolimus	STRONG	CYP3A5
Tenoxicam	STRONG	CYP2C9
Thioguanine	STRONG	NUDT15, TPMT
Μέτριες Συστάσεις (12)		
Atorvastatin	MODERATE	SLCO1B1
Citalopram	MODERATE	CYP2C19
Clopidogrel	MODERATE	CYP2C19
Efavirenz	MODERATE	CYP2B6
Escitalopram	MODERATE	CYP2C19
Fluvastatin	MODERATE	CYP2C9, SLCO1B1

Σχήμα 26 Λίστα συστάσεων ανά φάρμακο

8.4.3 Διεπαφή Χρήστη

Η καρτέλα Φαρμακογονιδιοματική στο προφίλ ασθενή παρέχει ολοκληρωμένη πρόσβαση στα φαρμακογενετικά δεδομένα. Η διεπαφή οργανώνεται σε τρία κύρια επίπεδα πληροφοριών:

Επίπεδο 1 – Σύνοψη Αναφοράς PharmCAT: Εμφανίζει τον αριθμό γονιδίων που εξετάστηκαν (15 γονίδια), τον συνολικό αριθμό φαρμάκων με διαθέσιμες συστάσεις (82 φάρμακα), και την κατηγοριοποίηση των συστάσεων σε STRONG (29 ισχυρές συστάσεις) και MODERATE (12 μέτριες συστάσεις). Η ημερομηνία της αναφοράς καταγράφεται για ιχνηλασιμότητα.

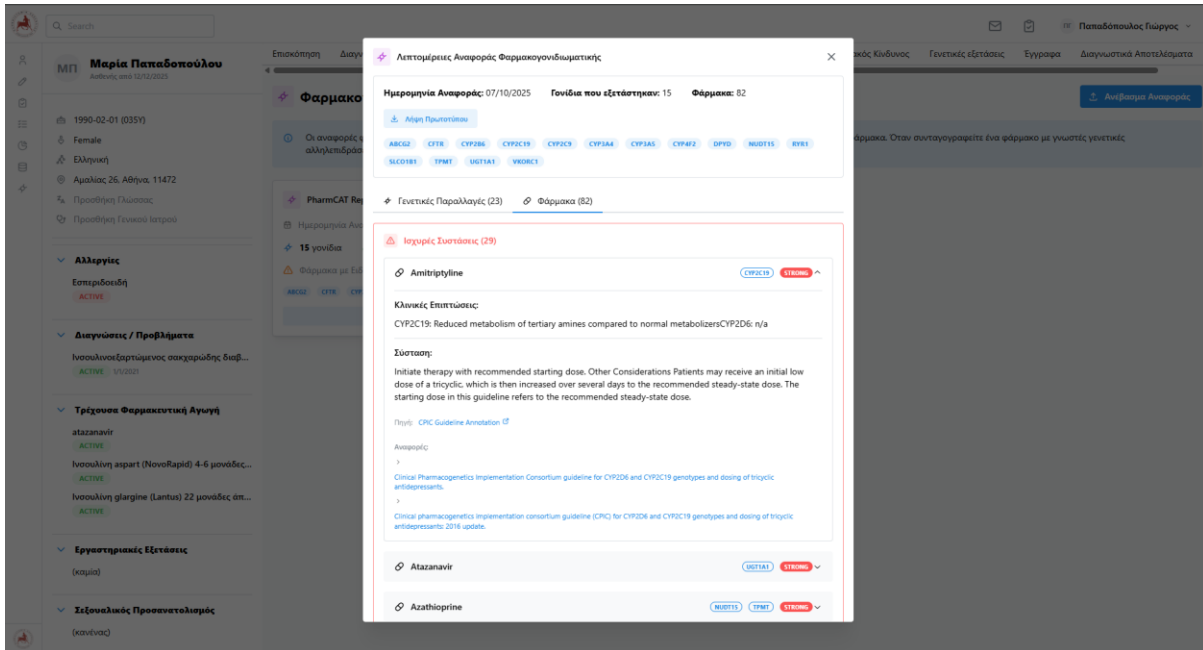
Επίπεδο 2 – Γενετικές Παραλλαγές: Αναλυτικός πίνακας με τα εξετασθέντα γονίδια, τον γονότυπο (π.χ. *1/*6, *1/*80) και τον αντίστοιχο φαινότυπο (Normal Function, Intermediate Metabolizer, Poor Metabolizer κ.λπ.). Τα γονίδια επισημαίνονται με χρωματική κωδικοποίηση για άμεση αναγνώριση.

Επίπεδο 3 – Συστάσεις ανά Φάρμακο: Για κάθε φάρμακο με γνωστή αλληλεπίδραση εμφανίζονται: το σχετικό γονίδιο, ο φαινότυπος του ασθενούς, οι κλινικές επιπτώσεις (Clinical Implications), η σύσταση δοσολογίας ή θεραπείας, και απευθείας σύνδεσμος στην τεκμηρίωση CPIC Guideline Annotation.

Η καρτέλα PGx στο προφίλ ασθενή εμφανίζει αναλυτικά:

- Γενότυπο και φαινότυπο για κάθε γονίδιο
- Metabolizer status (Poor, Intermediate, Normal, Rapid, Ultra-rapid)
- Λίστα φαρμάκων με γνωστές αλληλεπιδράσεις
- CPIC recommendations
- Links σε πρωτότυπη βιβλιογραφία

Το Σχήμα 26 εμφανίζει την αναλυτική προβολή σύστασης για συγκεκριμένο φάρμακο (*Atazanavir*) με γονίδιο, γονότυπο, φαινότυπο, κλινικές επιπτώσεις και σύσταση.



Σχήμα 27 Αναλυτική προβολή σύστασης

8.4.4 Ενσωμάτωση PharmCAT

Το σύστημα επιτρέπει την εισαγωγή αναφορών PharmCAT σε μορφή HTML μέσω ειδικής διεπαφής. Η διαδικασία ενσωμάτωσης περιλαμβάνει τα εξής βήματα:

- Ανέβασμα αρχείου HTML αναφοράς PharmCAT μέσω της λειτουργίας "Ανέβασμα Αναφοράς"
- Αυτόματη ανάλυση και εξαγωγή δεδομένων γονοτύπου-φαινοτύπου
- Δημιουργία FHIR resources (DiagnosticReport, Observation) για αποθήκευση στον ΗΦΥ
- Σύνδεση με το γενετικό προφίλ του ασθενούς για ολοκληρωμένη παρουσίαση
- Ενεργοποίηση συστήματος ειδοποιήσεων για μελλοντικές συνταγογραφήσεις

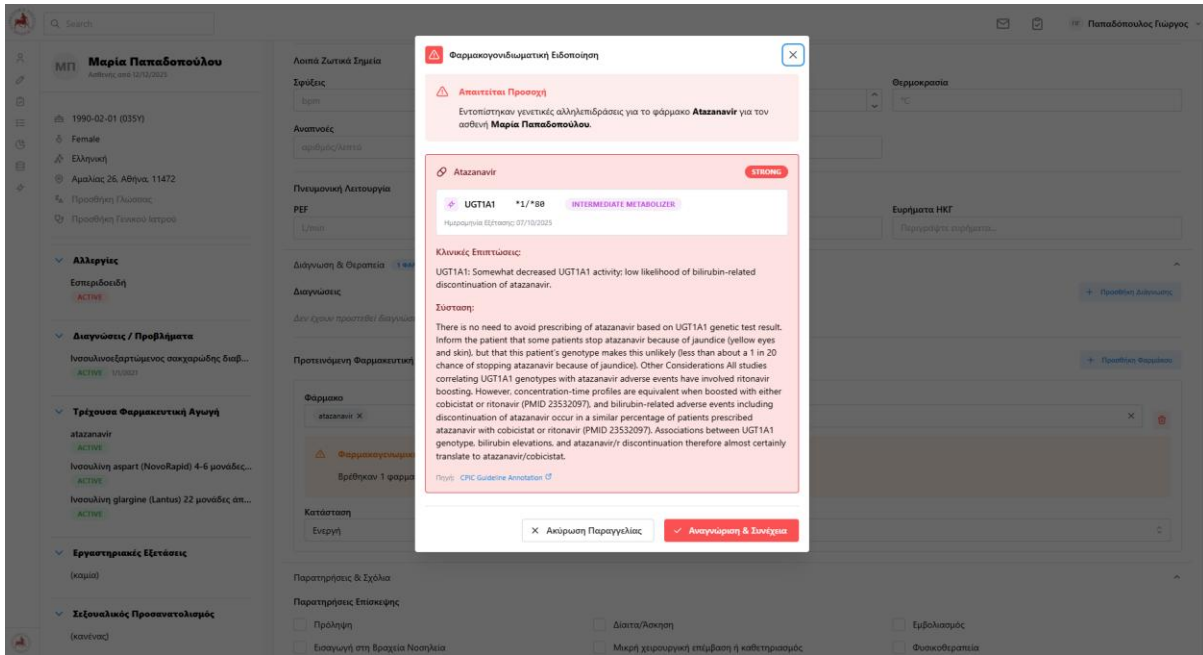
8.4.5 Κλινική Ροή Εργασίας Συνταγογράφησης

Κατά τη διαδικασία συνταγογράφησης, το σύστημα εκτελεί αυτόματο έλεγχο για γνωστές αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-γονιδίου. Η ροή εργασίας περιγράφεται ως εξής:

Βήμα 1 – Εντοπισμός Αλληλεπίδρασης: Όταν ο κλινικός επιλέγει φάρμακο για συνταγογράφηση, το σύστημα ελέγχει αν υπάρχουν φαρμακογενετικά δεδομένα για τον ασθενή και αν το συγκεκριμένο φάρμακο έχει γνωστές αλληλεπιδράσεις.

Βήμα 2 – Εμφάνιση Ειδοποίησης: Σε περίπτωση εντοπισμού αλληλεπίδρασης, εμφανίζεται modal παράθυρο "Φαρμακογονιδιομηχανική Ειδοποίηση" με την ένδειξη "Απαιτείται Προσοχή" σε κόκκινο χρώμα. Παρουσιάζεται το όνομα του φαρμάκου, το σχετικό γονίδιο, ο γονότυπος και ο φαινότυπος του ασθενούς.

Στο Σχήμα 27 εμφανίζεται το Modal ειδοποίησης "Φαρμακογονιδιομηχανική Ειδοποίηση" με ένδειξη "Απαιτείται Προσοχή" και κουμπιά "Ακύρωση Παραγγελίας" / "Αναγνώριση & Συνέχεια".



Σχήμα 28 Modal ειδοποίησης

Βήμα 3 – Παροχή Κλινικής Πληροφορίας: Η ειδοποίηση περιλαμβάνει τις κλινικές επιπτώσεις (π.χ. "Somewhat decreased UGT1A1 activity; low likelihood of bilirubin-related discontinuation") και τη σύσταση (π.χ. "There is no need to avoid prescribing based on genetic test result. Inform the patient...").

Βήμα 4 – Απόφαση Κλινικού: Ο κλινικός έχει δύο επιλογές: "Ακύρωση Παραγγελίας" αν κρίνει ότι πρέπει να αναζητήσει εναλλακτικό φάρμακο, ή "Αναγνώριση & Συνέχεια" αν αποφασίσει να προχωρήσει με τη συνταγογράφηση αφού έλαβε υπόψη την πληροφορία.

8.4.6 Ταξινόμηση Φαινοτύπων Μεταβολισμού

Το σύστημα χρησιμοποιεί την τυποποιημένη ταξινόμηση φαινοτύπων μεταβολισμού σύμφωνα με τις οδηγίες CPIC:

- **Ultra-rapid Metabolizer:** Αυξημένη ενζυμική δραστηριότητα – ενδέχεται να απαιτείται υψηλότερη δόση
- **Rapid Metabolizer:** Ελαφρώς αυξημένη δραστηριότητα
- **Normal Metabolizer / Normal Function:** Τυπική ενζυμική δραστηριότητα – συνήθης δοσολογία
- **Intermediate Metabolizer:** Μειωμένη ενζυμική δραστηριότητα – πιθανή ανάγκη μείωσης δόσης ή εναλλακτικού φαρμάκου
- **Poor Metabolizer:** Σημαντικά μειωμένη ή απύσα δραστηριότητα – συνήθως απαιτείται εναλλακτικό φάρμακο ή σημαντική μείωση δόσης

Για κάθε γονίδιο, η ταξινόμηση βασίζεται στον συνδυασμό των αλληλομόρφων (star alleles) που φέρει ο ασθενής. Για παράδειγμα, γονότυπος CYP2B6 *1/*6 αντιστοιχεί σε Intermediate Metabolizer, ενώ UGT1A1 *1/*80 επίσης αντιστοιχεί σε Intermediate Metabolizer με ελαφρώς μειωμένη δραστηριότητα γλυκουρονιδίωσης.

8.5 Παράδειγμα Κλινικής Εφαρμογής (review)

Για την καλύτερη κατανόηση της λειτουργικότητας, παρουσιάζεται παράδειγμα κλινικής εφαρμογής:

Σενάριο: Ασθενής με HIV λαμβάνει θεραπεία με Atazanavir. Η φαρμακογενετική ανάλυση δείχνει γονότυπο UGT1A1 *1/*80 (Intermediate Metabolizer).

Κλινικές Επιπτώσεις: Ελαφρώς μειωμένη δραστηριότητα UGT1A1. Χαμηλή πιθανότητα διακοπής atazanavir λόγω υπερχολερυθριναιμίας.

Σύσταση Συστήματος: Δεν απαιτείται αποφυγή συνταγογράφησης atazanavir βάσει του γενετικού αποτελέσματος. Ενημερώστε τον ασθενή ότι ορισμένοι ασθενείς διακόπτουν το atazanavir λόγω ίκτερου (κίτρινα μάτια και δέρμα), αλλά ο γονότυπος αυτός καθιστά αυτό απίθανο (λιγότερο από 1 στις 20 πιθανότητες).

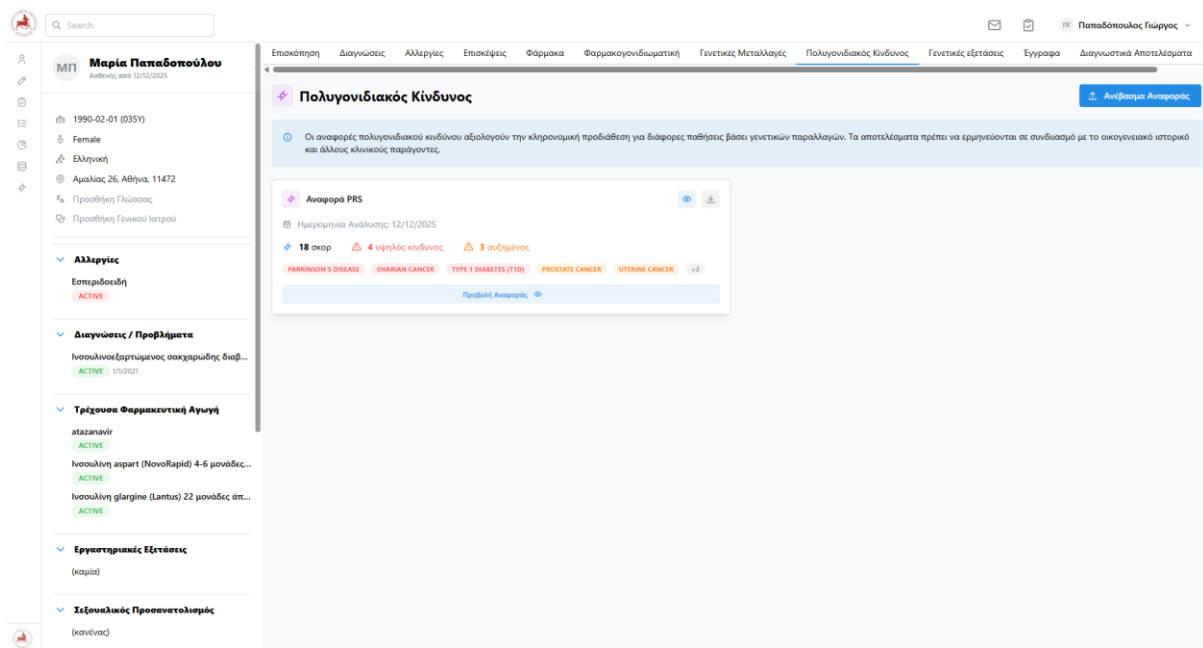
Πηγή Τεκμηρίωσης: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for UGT1A1 and Atazanavir Prescribing (PMID: 23532097).

9. Polygenic Risk Scores (PRS)

9.1 Επισκόπηση

Τα Polygenic Risk Scores (PRS) αποτελούν μέτρα εκτίμησης του γενετικού κινδύνου για κοινά πολυπαραγοντικά νοσήματα. Υπολογίζονται από το σωρευτικό αποτέλεσμα πολλών γενετικών παραλλαγών (SNPs), καθεμία με μικρή επίδραση, που συνδυαστικά καθορίζουν την προδιάθεση για μια νόσο.

Οι αναφορές πολυγονιδιακού κινδύνου αξιολογούν την κληρονομική προδιάθεση για διάφορες παθήσεις βάσει γενετικών παραλλαγών. Τα αποτελέσματα πρέπει να ερμηνεύονται σε συνδυασμό με το οικογενειακό ιστορικό και άλλους κλινικούς παράγοντες, Σχήμα 28.

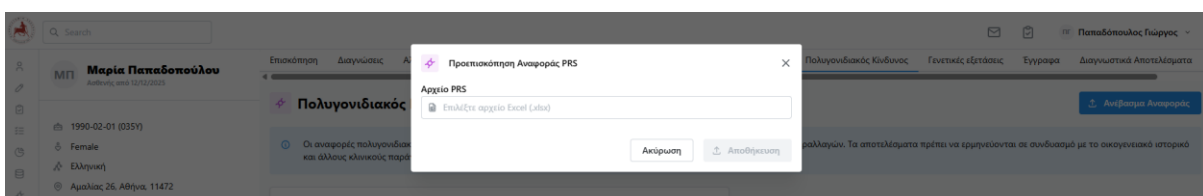


Σχήμα 29 Επισκόπηση καρτέλας Πολυγονιδιακού Κινδύνου στο προφίλ ασθενή

9.2 Μεθοδολογία Υπολογισμού

Ο υπολογισμός PRS στο σύστημα ακολουθεί την ακόλουθη μεθοδολογία:

- Επιλογή validated SNP weights από δημοσιευμένες GWAS μελέτες και τον PGS Catalog
- Γενοτύπηση του ασθενή για τα επιλεγμένα SNPs μέσω εισαγωγής αρχείου Excel
- Υπολογισμός weighted sum βάσει effect sizes
- Κανονικοποίηση με βάση reference population
- Μετατροπή σε percentile ranking και Z-Score για κλινική ερμηνεία



Σχήμα 30 Διεπαφή εισαγωγής αρχείου PRS (.xlsx)

9.3 Υποστηριζόμενα Νοσήματα

Το σύστημα υπολογίζει PRS για 9 νοσήματα που καλύπτουν τις κύριες κατηγορίες κλινικού ενδιαφέροντος στην Ιατρική Ακριβείας:

Πίνακας 35 Υποστηριζόμενα νοσήματα για PRS με κωδικοποίηση SNOMED CT

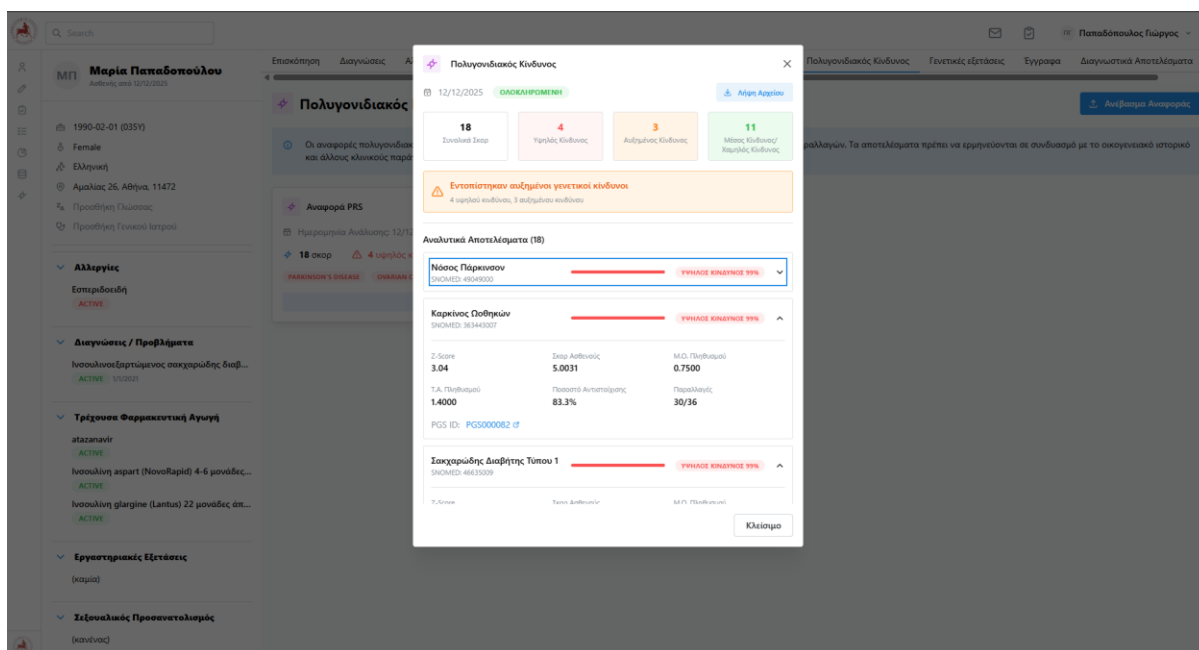
Νόσημα	SNOMED CT Code	PGS Catalog ID	Κλινική Σημασία
Νόσος Πάρκινσον	49049000	PGS000056	Νευροεκφυλιστικά
Καρκίνος Ωοθηκών	363443007	PGS000xxx	Γυναικολογική ογκολογία
Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1	46635009	PGS001795	Αυτοάνοσα/Μεταβολικά
Καρκίνος Προστάτη	399068003	PGS000xxx	Ουρολογική ογκολογία
Καρκίνος Μήτρας	371973000	PGS000xxx	Γυναικολογική ογκολογία
Ρευματοειδής Αρθρίτιδα	69896004	PGS000xxx	Αυτοάνοσα νοσήματα
Καρκίνος Μαστού	254837009	PGS004579	Γυναικολογική ογκολογία
Καρκίνος Παχέος Εντέρου	363406005	PGS000xxx	Γαστρεντερική ογκολογία
Νόσος Αλτσχάιμερ	26929004	PGS000xxx	Νευροεκφυλιστικά

9.4 Κατηγοριοποίηση Κινδύνου

Τα PRS κατηγοριοποιούνται σε τέσσερις ζώνες κινδύνου με βάση το percentile ranking, χρησιμοποιώντας χρωματική κωδικοποίηση για άμεση οπτική αναγνώριση:

Πίνακας 36 Κατηγοριοποίηση κινδύνου και κλινικές συστάσεις

Κατηγορία	Percentile	Χρώμα UI	Κλινική Σύσταση
ΥΨΗΛΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ	≥95%	Κόκκινο	Εντατικοποιημένη παρακολούθηση, πρώιμος έλεγχος
ΑΥΞΗΜΕΝΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ	80-94%	Πορτοκαλί	Ενισχυμένο screening, lifestyle modifications
ΜΕΣΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ	20-79%	Κίτρινο/Γκρι	Τυπική φροντίδα σύμφωνα με κατευθυντήριες
ΧΑΜΗΛΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ	<20%	Πράσινο	Standard screening protocols



Σχήμα 31 Modal προβολής αναλυτικών αποτελεσμάτων PRS

9.5 Αναλυτική Προβολή Αποτελεσμάτων

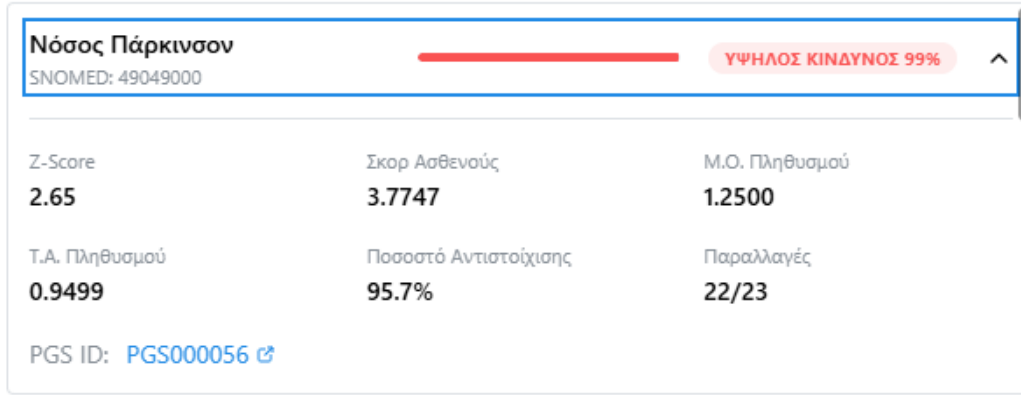
Για κάθε νόσημα, το σύστημα παρουσιάζει αναλυτικά στοιχεία που επιτρέπουν την πλήρη κλινική ερμηνεία:

Πίνακας 37 Μετρικές αναλυτικής προβολής PRS ανά νόσημα

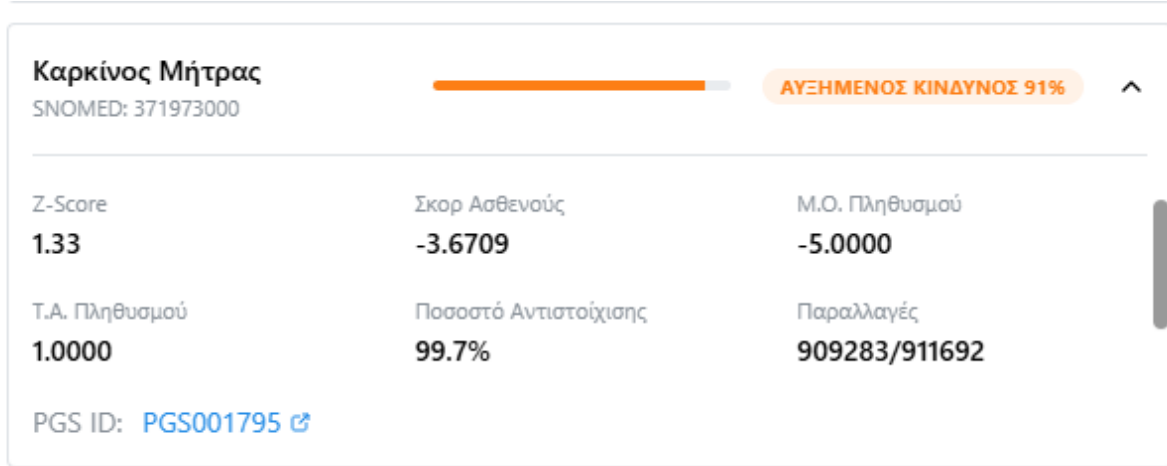
Μετρική	Περιγραφή
Z-Score	Τυποποιημένη απόκλιση από τον μέσο όρο του πληθυσμού αναφοράς
Σκορ Ασθενούς	Απόλυτη τιμή PRS υπολογισμένη από τις παραλλαγές του ασθενή
M.O. Πληθυσμού	Μέσος όρος PRS στον πληθυσμό αναφοράς
T.A. Πληθυσμού	Τυπική απόκλιση PRS στον πληθυσμό αναφοράς
Ποσοστό Αντιστοίχισης	Ποσοστό των SNPs του μοντέλου που ταιριάστηκαν με τα δεδομένα του ασθενή
Παραλλαγές	Αριθμός παραλλαγών που χρησιμοποιήθηκαν / συνολικές στο μοντέλο
PGS ID	Αναγνωριστικό από τον PGS Catalog με σύνδεσμο προς την πηγή

Τα Σχήματα 31, 32 και 33 παρουσιάζουν αναλυτικά αποτελέσματα και παραδείγματα υψηλού, αυξημένου και μέσου κινδύνου.

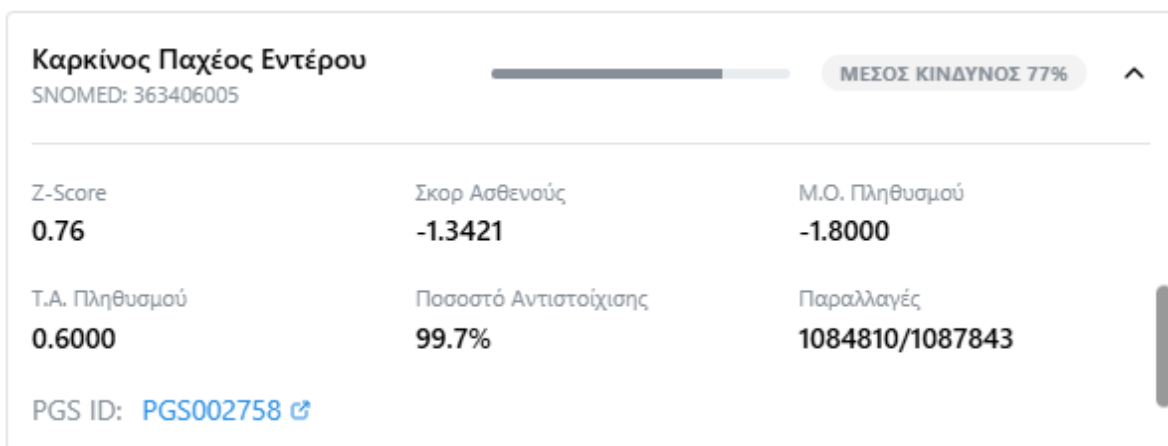
Αναλυτικά Αποτελέσματα (18)



Σχήμα 32 Παράδειγμα αποτελεσμάτων υψηλού κινδύνου με αναλυτικές μετρικές



Σχήμα 33 Παράδειγμα αποτελεσμάτων υψηλού και αυξημένου κινδύνου



Σχήμα 34 Παράδειγμα αποτελεσμάτων μέσου κινδύνου

9.6 Κλινική Αξιοποίηση

Η κλινική αξιοποίηση των PRS περιλαμβάνει:

- Στρωματοποίηση πληθυσμού για προληπτικό έλεγχο βάσει γενετικού κινδύνου
- Εξατομίκευση screening protocols (ηλικία έναρξης, συχνότητα ελέγχων)
- Risk communication με τον ασθενή με χρήση οπτικών αναπαραστάσεων
- Ενσωμάτωση με κλασικούς παράγοντες κινδύνου (ηλικία, οικογενειακό ιστορικό, lifestyle)
- Υποστήριξη αποφάσεων για προληπτικές παρεμβάσεις και συμβουλευτική

9.7 Περιορισμοί και Προειδοποιήσεις

Το σύστημα ενημερώνει τους χρήστες για τους περιορισμούς των PRS μέσω ενημερωτικού μηνύματος στη διεπαφή:

- Τα μοντέλα βασίζονται κυρίως σε ευρωπαϊκούς πληθυσμούς αναφοράς (UK Biobank, European ancestry)
- Δεν λαμβάνουν υπόψη περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου (διατροφή, κάπνισμα, έκθεση)
- Δεν αντικαθιστούν γενετικές εξετάσεις για μονογονιδιακές παθήσεις (π.χ. BRCA1/2 testing)
- Τα αποτελέσματα πρέπει να ερμηνεύονται σε συνδυασμό με το οικογενειακό ιστορικό
- Απαιτούν ερμηνεία από εξειδικευμένο επαγγελματία υγείας
- Το ποσοστό αντιστοίχισης παραλλαγών επηρεάζει την αξιοπιστία του σκορ

9.8 Ενσωμάτωση FHIR

Τα αποτελέσματα PRS αποθηκεύονται στο σύστημα ως FHIR RiskAssessment resources, επιτρέποντας την ολοκληρωμένη διαχείριση και διαλειτουργικότητα με άλλα συστήματα υγείας. Κάθε εγγραφή περιλαμβάνει αναφορές στον ασθενή, τη μέθοδο υπολογισμού (PGS ID), και τις προβλέψεις ανά νόσημα με τις αντίστοιχες κατηγοριοποιήσεις κινδύνου.

10. Ανάλυση Μονογονιδιακών Νοσημάτων (InterVar)

10.1 Επισκόπηση

Η λειτουργία Ανάλυσης Μονογονιδιακών Νοσημάτων επιτρέπει στους κλινικούς να εισάγουν αποτελέσματα ανάλυσης InterVar (αρχεία TSV) για την αναγνώριση παθογόνων γενετικών παραλλαγών που σχετίζονται με σπάνια νοσήματα. Το module αναλύει, αποθηκεύει και εμφανίζει αξιοποιήσιμες πληροφορίες παραλλαγών συνδεδεμένες με κωδικούς νοσημάτων OMIM και Orphanet.

Οι γενετικές μεταλλάξεις ταξινομούνται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics). Παθογόνες και πιθανά παθογόνες μεταλλάξεις απαιτούν κλινική αξιολόγηση και ενδεχομένως περαιτέρω διερεύνηση ή παραπομπή σε εξειδικευμένο κέντρο, Σχήμα 34.

The screenshot displays the 'Genetic Variants' (Γενετικές Μεταλλάξεις) section for a patient named Maria Papadopoulou. The interface includes a search bar, a navigation menu, and a list of variants. The 'TSPEAR' variant is highlighted, showing details such as the gene (p. R518K), position (chr21:44521921), and clinical significance (Autosomal recessive isolated...). The 'FLG' variant is also visible, with a note that it is associated with a disease.

Σχήμα 35 Επισκόπηση καρτέλας Γενετικών Μεταλλαγών στο προφίλ ασθενή

10.2 Ενσωμάτωση InterVar

Το InterVar είναι ένα εργαλείο βιοπληροφορικής για την αυτόματη ερμηνεία γενετικών παραλλαγών σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές ACMG/AMP 2015. Το σύστημα υποστηρίζει την εισαγωγή αρχείων TSV που παράγονται από το InterVar pipeline, τα οποία περιέχουν πλήρη annotation των παραλλαγών.

10.2.1 Μορφή Αρχείων TSV

Το αρχείο InterVar TSV περιέχει 36 στήλες με πληροφορίες για κάθε παραλλαγή. Το σύστημα αναλύει αυτόματα το αρχείο και εξάγει τα κλινικά σημαντικά πεδία για εμφάνιση και αποθήκευση, Σχήμα 35.

The screenshot shows the 'Import InterVar File' (Εισαγωγή Αρχείου InterVar) dialog box. The dialog box has a title bar, a close button, and a text input field labeled 'Επιλέξτε αρχείο TSV'. Below the input field are two buttons: 'Ακύρωση' (Cancel) and 'Αποθήκευση' (Save).

Σχήμα 36 Διεπαφή εισαγωγής αρχείου InterVar TSV

10.3 Πεδία Ανάλυσης

Το σύστημα εξάγει και εμφανίζει τα ακόλουθα πεδία από κάθε παραλλαγή:

Βασικά Πεδία Παραλλαγής

Πίνακας 38 Βασικά πεδία παραλλαγής από InterVar TSV

Πεδίο	Στήλη TSV	Περιγραφή
Θέση	Chr, Start	Χρωμόσωμα και γενωμική θέση (π.χ. chr21:44521921)
Αλλαγή	Ref, Alt	Αλλαγή νουκλεοτιδίου (π.χ. G → A)
Γονίδιο	Ref.Gene	Σύμβολο γονιδίου HGNC (π.χ. TSPEAR, FLG)
Τύπος	ExonicFunc.refGene	Τύπος παραλλαγής (stopgain, missense, frameshift κ.λπ.)
Αλλαγή Κωδικοποίησης	AACChange.refGene	HGVS coding notation (π.χ. c.C1528T)
Πρωτεϊνική Αλλαγή	AACChange.refGene	HGVS protein notation (π.χ. p.R510X)
Μεταγράφημα	AACChange.refGene	RefSeq transcript ID (π.χ. NM_144991)
rsID	avsnp147	dbSNP identifier (π.χ. rs201663789)

Κλινικά Πεδία και Ταξινόμηση

Πίνακας 39 Κλινικά πεδία και πληροφορίες ταξινόμησης

Πεδίο	Στήλη TSV	Περιγραφή
Ταξινόμηση InterVar	InterVar	ACMG classification (Pathogenic/Likely pathogenic)
Κριτήρια ACMG	InterVar	Evidence codes (PVS1, PM2, PP3 κ.λπ.)
Κατάσταση ClinVar	clinvar: Clinvar	Ταξινόμηση από ClinVar database
OMIM Phenotype	Phenotype_MIM	OMIM disease ID(s) (π.χ. 614861)
Orphanet	OrphaNumber, Orpha	Orphanet ID και πληροφορίες νοσήματος

Πληθυσμιακές Συχνότητες και Σκορ Παθογονικότητας

Πίνακας 40 Πληθυσμιακές συχνότητες και σκορ παθογονικότητας

Πεδίο	Στήλη TSV	Περιγραφή
gnomAD Συχνότητα	Freq_gnomAD_genome_ALL	Συχνότητα στο gnomAD database
ESP Συχνότητα	Freq_esp6500siv2_all	Συχνότητα στο ESP database
1000G Συχνότητα	Freq_1000g2015aug_all	Συχνότητα στο 1000 Genomes
CADD Score	CADD_phred	Phred-scaled CADD score (>20 υποδηλώνει παθογονικότητα)
GERP++ Score	GERP++_RS	Σκορ εξελικτικής συντήρησης

SIFT Score	SIFT_score	Πρόβλεψη επίδρασης στη λειτουργία πρωτεΐνης
-------------------	------------	---

10.4 Ταξινόμηση ACMG

Το σύστημα εμφανίζει τις παραλλαγές που ταξινομούνται ως Παθογόνες (Pathogenic) ή Πιθανά Παθογόνες (Likely Pathogenic) σύμφωνα με τις κατευθυντήριες ACMG/AMP. Οι παραλλαγές με χαμηλότερη κλινική σημασία (VUS, Likely Benign, Benign) δεν εμφανίζονται στην κλινική διεπαφή, Πίνακας 41.

Πίνακας 41 Κατηγοριοποίηση παραλλαγών ACMG

Ταξινόμηση	Ετικέτα UI	Χρώμα	Κλινική Δράση
Pathogenic	ΠΑΘΟΓΟΝΟΣ	Κόκκινο	Άμεση κλινική αξιολόγηση
Likely Pathogenic	ΠΙΘΑΝΑ ΠΑΘΟΓΟΝΟΣ	Πορτοκαλί	Κλινική αξιολόγηση, πιθανή επιβεβαίωση

10.4.1 Κριτήρια ACMG Evidence

Κάθε παραλλαγή συνοδεύεται από τα κριτήρια τεκμηρίωσης ACMG που υποστηρίζουν την ταξινόμησή της. Τα κριτήρια εμφανίζονται ως badges στη διεπαφή:

- PVS1: Very Strong pathogenic - Null variant σε γονίδιο με γνωστό μηχανισμό loss-of-function
- PS1-PS4: Strong pathogenic - π.χ. ίδια αλλαγή αμινοξέος όπως γνωστή παθογόνος
- PM1-PM6: Moderate pathogenic - π.χ. απουσία σε population databases (PM2)
- PP1-PP5: Supporting pathogenic - π.χ. computational evidence (PP3)

10.5 Προβολή Λεπτομερειών Παραλλαγής

Κάθε παραλλαγή εμφανίζεται ως αναπτυσσόμενη κάρτα (expandable card) που περιέχει όλες τις διαθέσιμες πληροφορίες οργανωμένες σε λογικές ενότητες:

TSPEAR ΠΙΘΑΝΑ ΠΑΘΟΓΟΝΟΣ p.R510X Autosomal recessive isolated...

Θέση chr21:44521921 Αλλαγή G → A Τύπος Stopgain Πρωτεϊνική Αλλαγή p.R510X

Αλλαγή Κωδικοποίησης c.C1528T Μεταγράφημα NM_144991 rsID rs281663789

gnomAD Συχνότητα 0.0002 CADD Score 37.0 GERP++ Score -0.21

Κατάσταση ClinVar Uncertain significance

Κριτήρια ACMG PVS1 PM2

Συσχετιζόμενες Νόσοι Autosomal recessive isolated neurosensory deafness type DFNB, Autosomal recessive isolated sensorineural deafness type DFNB, Autosomal recessive non-syndromic neurosensory deafness type DFNB

Κληρονομικότητα: Autosomal recessive Ηλικία Έναρξης: Infancy, Neonatal Επιπολασμός: Unknown

OMIM:614861 ORPHA:90636

Εξωτερικοί Σύνδεσμοι gnomAD rs201663789 ClinVar OMIM:612920 ORPHA:90636

Σχήμα 37 Αναλυτική προβολή παραλλαγής με όλα τα κλινικά στοιχεία

10.5.1 Κεφαλίδα Παραλλαγής

Η κεφαλίδα κάθε κάρτας εμφανίζει συνοπτικά:

- Σύμβολο γονιδίου (π.χ. TSPEAR, FLG)
- Badge ταξινόμησης με χρωματική κωδικοποίηση
- Πρωτεϊνική αλλαγή (π.χ. p.R510X)

- Τρόπος κληρονομικότητας (π.χ. Autosomal recessive isolated...)

10.5.2 Συσχετιζόμενες Νόσοι

Η ενότητα «Συσχετιζόμενες Νόσοι» εμφανίζει τα νοσήματα που συνδέονται με την παραλλαγή, περιλαμβάνοντας την ονομασία του νοσήματος, τον τρόπο κληρονομικότητας (Autosomal recessive, dominant κ.λπ.), την ηλικία έναρξης (Infancy, Neonatal κ.λπ.), την επιπολασμό (αν διατίθεται), καθώς και συνδέσμους σε OMIM και Orphanet databases.

10.6 Εξωτερικοί Σύνδεσμοι

Η διεπαφή παρέχει άμεσους συνδέσμους σε διεθνείς βάσεις δεδομένων για περαιτέρω διερεύνηση κάθε παραλλαγής:

Πίνακας 42 Εξωτερικές βάσεις δεδομένων και URL patterns

Database	URL Pattern	Πληροφορία
gnomAD	gnomad.broadinstitute.org/variant/{chr}-{pos}-{ref}-{alt}	Πληθυσμιακές συχνότητες
ClinVar	ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term={rsid}	Κλινικές υποβολές
OMIM	omim.org/entry/{omimId}	Γονίδια και νοσήματα
Orphanet	orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert={orphaNumber}	Σπάνια νοσήματα

10.7 Κλινική Ροή Εργασίας

Η διαδικασία ενσωμάτωσης αποτελεσμάτων InterVar ακολουθεί τα εξής βήματα:

Βήμα 1 - Εισαγωγή Αρχείου: Ο κλινικός επιλέγει «Ανέβασμα Αρχείου TSV» από την καρτέλα Γενετικές Μεταλλαγές και επιλέγει το αρχείο InterVar TSV.

Βήμα 2 - Προεπισκόπηση: Το σύστημα αναλύει το αρχείο και εμφανίζει σύνοψη των παραλλαγών (αριθμός, γονίδια, ταξινομήσεις) για επιβεβαίωση.

Βήμα 3 - Αποθήκευση: Με επιβεβαίωση, τα δεδομένα αποθηκεύονται ως FHIR resources στον φάκελο του ασθενή.

Βήμα 4 - Κλινική Αξιολόγηση: Ο κλινικός εξετάζει τις παραλλαγές, συμβουλευεται τις εξωτερικές βάσεις, και αποφασίζει για περαιτέρω δράση.

10.8 Ενσωμάτωση FHIR

Τα αποτελέσματα InterVar αποθηκεύονται στο σύστημα χρησιμοποιώντας τους ακόλουθους FHIR resources σύμφωνα με το HL7 Clinical Genomics Implementation Guide:

Πίνακας 43 FHIR resources για αποθήκευση αποτελεσμάτων InterVar

FHIR Resource	LOINC Code	Περιεχόμενο
DiagnosticReport	81247-9	Container για την ανάλυση, status, uploaded date
Observation (Variant)	69548-6	Κάθε παραλλαγή με components για gene, position, classification
Binary	-	Αρχικό TSV αρχείο για reference

Πίνακας 10.6: FHIR resources για αποθήκευση αποτελεσμάτων InterVar

10.9 Περιορισμοί και Προειδοποιήσεις

Το σύστημα ενημερώνει τους χρήστες για τους περιορισμούς της ανάλυσης InterVar:

- Η αυτόματη ταξινόμηση InterVar αποτελεί υποστηρικτικό εργαλείο και δεν αντικαθιστά την κλινική κρίση
- Η ταξινόμηση ClinVar μπορεί να διαφέρει από την InterVar - απαιτείται εξέταση και των δύο
- Παραλλαγές VUS (Uncertain Significance) δεν εμφανίζονται αλλά μπορεί να έχουν κλινική σημασία
- Τα αποτελέσματα πρέπει να ερμηνεύονται σε συνδυασμό με τον φαινότυπο του ασθενή
- Συνιστάται επιβεβαίωση με Sanger sequencing για κλινικά σημαντικές παραλλαγές
- Η γενετική συμβουλευτική συνιστάται για ασθενείς με παθολόνα ευρήματα

11. Πρόβλεψη Εκτίμησης Κινδύνου Βάσει Εργαστηριακών Εξετάσεων

11.1 Επισκόπηση

Το σύστημα E-ΗΦΥ ενσωματώνει λειτουργικότητα πρόβλεψης εκτίμησης κινδύνου (Risk Assessment Prediction) που αξιοποιεί ιστορικά δεδομένα εργαστηριακών εξετάσεων για την εκτίμηση της πιθανότητας μελλοντικών παθολογικών τιμών. Η λειτουργία αυτή αποτελεί βασικό στοιχείο της προληπτικής ιατρικής ακριβείας, παρέχοντας στον κλινικό ιατρό πληροφορίες για τον πιθανό κίνδυνο εμφάνισης παθολογικών τιμών σε συγκεκριμένες εργαστηριακές παραμέτρους.

Η πρόβλεψη κινδύνου βασίζεται σε ανάλυση χρονοσειρών (time series analysis) εργαστηριακών τιμών με χρήση μοντέλων μηχανικής μάθησης. Το σύστημα επικοινωνεί με εξωτερική υπηρεσία πρόβλεψης (External Prediction Service) η οποία εκτελεί τους υπολογισμούς και επιστρέφει τα αποτελέσματα. Η υπηρεσία υπολογίζει την πιθανότητα εμφάνισης παθολογικών τιμών εντός καθορισμένου χρονικού διαστήματος (τυπικά 3 μήνες), επιτρέποντας την έγκαιρη παρέμβαση και τροποποίηση θεραπευτικών σχημάτων.

11.2 Αρχιτεκτονική Συστήματος

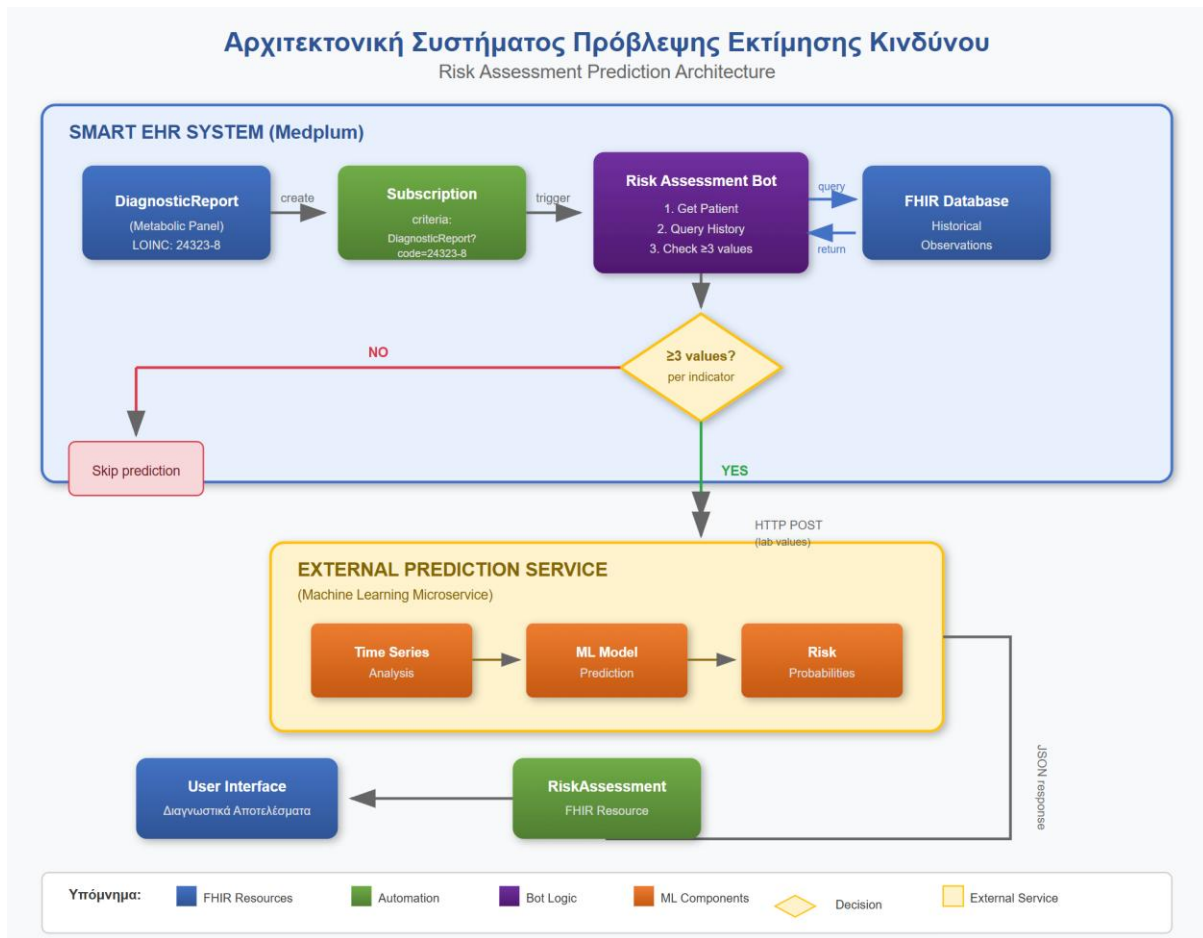
11.2.1 Επισκόπηση Αρχιτεκτονικής

Η αρχιτεκτονική της λειτουργίας πρόβλεψης κινδύνου βασίζεται σε event-driven σχεδιασμό με χρήση του μηχανισμού Medplum Subscriptions. Ένα Bot (αυτοματοποιημένη διεργασία) παρακολουθεί τη δημιουργία νέων DiagnosticReport resources και ενεργοποιείται αυτόματα όταν εντοπίσει αναφορά συγκεκριμένου τύπου (Comprehensive Metabolic Panel).

Βασικά Στοιχεία Αρχιτεκτονικής:

- Medplum Subscription: Παρακολουθεί τη δημιουργία DiagnosticReport resources
- Risk Assessment Bot: Ενεργοποιείται από το subscription και διαχειρίζεται τη ροή εργασίας
- External Prediction Service: Εξωτερική υπηρεσία μηχανικής μάθησης για υπολογισμό προβλέψεων
- FHIR RiskAssessment Resource: Αποθήκευση αποτελεσμάτων σε τυποποιημένη μορφή

Το Σχήμα 37 παρουσιάζει το Διάγραμμα Αρχιτεκτονικής Συστήματος Πρόβλεψης Κινδύνου.



Σχήμα 38 Διάγραμμα Αρχιτεκτονικής Συστήματος Πρόβλεψης Κινδύνου

11.2.2 Medplum Subscription και Bot

Η αυτοματοποίηση της διαδικασίας πρόβλεψης κινδύνου επιτυγχάνεται μέσω του μηχανισμού Medplum Subscriptions. Δημιουργείται ένα Subscription resource που παρακολουθεί τη δημιουργία DiagnosticReport resources με συγκεκριμένα κριτήρια.

Subscription Configuration:

```
{
  "resourceType": "Subscription",
  "status": "active",
  "reason": "Trigger risk assessment on new lab results",
  "criteria": "DiagnosticReport?category=LAB&code=24323-8",
  "channel": {
    "type": "rest-hook",
    "endpoint": "[Bot endpoint URL]"
  }
}
```

Το Bot ενεργοποιείται κάθε φορά που δημιουργείται ένα νέο DiagnosticReport τύπου Comprehensive Metabolic Panel (LOINC code: 24323-8). Κατά την ενεργοποίηση, το Bot εκτελεί τα ακόλουθα βήματα:

1. Ανάκτηση του Patient reference από το DiagnosticReport
2. Αναζήτηση ιστορικών Observation resources για τον ασθενή

3. Έλεγχος αν υπάρχουν τουλάχιστον 3 τιμές για κάθε εργαστηριακό δείκτη
4. Κλήση της εξωτερικής υπηρεσίας πρόβλεψης (αν πληρούνται τα κριτήρια)
5. Δημιουργία FHIR RiskAssessment resource με τα αποτελέσματα

11.2.3 Εξωτερική Υπηρεσία Πρόβλεψης (External Prediction Service)

Η εξωτερική υπηρεσία πρόβλεψης αποτελεί ανεξάρτητο microservice που φιλοξενεί τα μοντέλα μηχανικής μάθησης για την εκτίμηση κινδύνου. Η επικοινωνία γίνεται μέσω REST API με ασφαλή σύνδεση HTTPS.

API Endpoint:

```
POST /api/v1/predict-risk
Content-Type: application/json
Authorization: Bearer {api_key}

{
  "patient_id": "patient-123",
  "observations": [
    {
      "code": "2085-9",
      "display": "HDL Cholesterol",
      "values": [
        {"date": "2025-06-15", "value": 52.3, "unit": "mg/dL"},
        {"date": "2025-09-20", "value": 48.7, "unit": "mg/dL"},
        {"date": "2025-12-30", "value": 45.2, "unit": "mg/dL"}
      ],
      "reference_range": {"low": 35, "high": 60}
    }
  ],
  "prediction_horizon_months": 3
}
```

API Response:

```
{
  "predictions": [
    {
      "code": "2085-9",
      "display": "HDL Cholesterol",
      "probability": 0.03,
      "risk_level": "low",
      "rationale": "Stable trend within normal range"
    }
  ],
  "model_version": "1.2.0",
  "prediction_date": "2025-12-30T15:29:19Z"
}
```

11.2.4 Ελάχιστες Απαιτήσεις Δεδομένων

Για την παραγωγή αξιόπιστων προβλέψεων, το σύστημα απαιτεί ελάχιστο αριθμό ιστορικών τιμών για κάθε εργαστηριακό δείκτη. Η απαίτηση αυτή εξασφαλίζει ότι τα μοντέλα μηχανικής μάθησης έχουν επαρκή δεδομένα για την εξαγωγή τάσεων.

Κανόνας Ελάχιστων Τιμών:

- Απαιτούνται τουλάχιστον 3 διαδοχικές μετρήσεις για κάθε εργαστηριακό δείκτη
- Αν ένας δείκτης έχει λιγότερες από 3 τιμές, παραλείπεται από την πρόβλεψη

- Αν κανένας δείκτης δεν πληροί το κριτήριο, δεν δημιουργείται RiskAssessment
- Οι τιμές πρέπει να προέρχονται από διαφορετικές ημερομηνίες (όχι replicas)

Λογική Ελέγχου:

```
function checkMinimumDataRequirements(observations) {
  const validIndicators = [];

  for (const indicator of observations) {
    const uniqueDates = new Set(indicator.values.map(v => v.date));
    if (uniqueDates.size >= 3) {
      validIndicators.push(indicator);
    }
  }

  return validIndicators.length > 0 ? validIndicators : null;
}
```

11.3 Μοντέλο Δεδομένων FHIR

11.3.1 FHIR RiskAssessment Resource

Η λειτουργία πρόβλεψης κινδύνου υλοποιείται με χρήση του FHIR RiskAssessment resource, το οποίο παρέχει τυποποιημένη δομή για την αναπαράσταση εκτιμήσεων κινδύνου. Το RiskAssessment συνδέεται με τα αντίστοιχα DiagnosticReport και Observation resources.

Πίνακας X.1: Δομή FHIR RiskAssessment

Πίνακας 44 Δομή FHIR RiskAssessment

Στοιχείο	Περιγραφή	Τύπος
status	Κατάσταση εκτίμησης (final, preliminary)	code
method	Μεθοδολογία υπολογισμού	CodeableConcept
subject	Αναφορά στον ασθενή	Reference(Patient)
basis	Αναφορές στα Observations βάσης	Reference[]
prediction.outcome	Προβλεπόμενη έκβαση	CodeableConcept
prediction.probabilityDecimal	Πιθανότητα (0.0-1.0)	decimal
prediction.qualitativeRisk	Ποιοτική κατηγορία κινδύνου	CodeableConcept
prediction.whenRange	Χρονικό διάστημα πρόβλεψης	Range

11.3.2 Κατηγοριοποίηση Επιπέδου Κινδύνου

Η πιθανότητα κινδύνου μετατρέπεται σε ποιοτική κατηγορία σύμφωνα με τους ακόλουθους κανόνες:

Πίνακας 45 Κατηγοριοποίηση Επιπέδου Κινδύνου

Επίπεδο	Πιθανότητα	Χρώμα	Περιγραφή
Υψηλός (High)	≥ 70%	Κόκκινο	Σημαντικός κίνδυνος - απαιτεί παρέμβαση

Μέτριος (Moderate)	30% - 69%	Κίτρινο	Αυξημένος κίνδυνος - απαιτεί παρακολούθηση
Χαμηλός (Low)	< 30%	Πράσινο	Φυσιολογικό επίπεδο κινδύνου

11.4 Υποστηριζόμενοι Εργαστηριακοί Δείκτες

Το σύστημα υποστηρίζει πρόβλεψη κινδύνου για τις ακόλουθες κατηγορίες εργαστηριακών εξετάσεων:

Πίνακας 46 Υποστηριζόμενοι Εργαστηριακοί Δείκτες

Κατηγορία	Δείκτες	Συσχετιζόμενος Κίνδυνος
Λιπιδαιμικό Προφίλ	HDL, LDL, Χοληστερόλη Ολική, Τριγλυκερίδια, Λιποπρωτεΐνη(a)	Καρδιαγγειακά νοσήματα
Νεφρική Λειτουργία	Κρεατινίνη	Χρόνια νεφρική νόσος
Γλυκαιμικός Έλεγχος	Σάκχαρο, HbA1c	Σακχαρώδης διαβήτης
Θυρεοειδική Λειτουργία	TSH	Θυρεοειδοπάθεια
Ηπατική Λειτουργία	ALT, AST	Ηπατική νόσος
Φλεγμονώδεις Δείκτες	C-Reactive Protein	Φλεγμονή / Καρδιαγγειακός κίνδυνος
Μυϊκοί Δείκτες	Creatine Kinase	Μυϊκή βλάβη
Βιταμίνες	25-hydroxyvitamin D	Ανεπάρκεια βιταμίνης D

11.5 Κλινική Ροή Εργασίας

Η ενσωμάτωση της πρόβλεψης κινδύνου στην κλινική ροή εργασίας είναι πλήρως αυτοματοποιημένη:

Ροή Εργασίας:

- Καταχώρηση Αποτελεσμάτων:** Ο τεχνολόγος καταχωρεί τα αποτελέσματα της εργαστηριακής εξέτασης και δημιουργείται DiagnosticReport.
- Ενεργοποίηση Bot:** Το Medplum Subscription ανιχνεύει το νέο DiagnosticReport και ενεργοποιεί το Risk Assessment Bot.
- Έλεγχος Δεδομένων:** Το Bot ανακτά τα ιστορικά Observations και ελέγχει αν υπάρχουν ≥ 3 τιμές ανά δείκτη.
- Κλήση Εξωτερικής Υπηρεσίας:** Αν πληρούνται τα κριτήρια, αποστέλλονται τα δεδομένα στην External Prediction Service.
- Δημιουργία RiskAssessment:** Τα αποτελέσματα της πρόβλεψης αποθηκεύονται ως FHIR RiskAssessment resource.
- Προβολή στον Κλινικό:** Οι εκτιμήσεις κινδύνου εμφανίζονται στη σελίδα Διαγνωστικών Αποτελεσμάτων του ασθενούς.

11.6 Διεπαφή Χρήστη

Οι εκτιμήσεις κινδύνου εμφανίζονται στην καρτέλα "Διαγνωστικά Αποτελέσματα" του ασθενούς, κάτω από τον πίνακα εργαστηριακών αποτελεσμάτων. Η διεπαφή περιλαμβάνει:

Επικεφαλίδα Ενότητας:

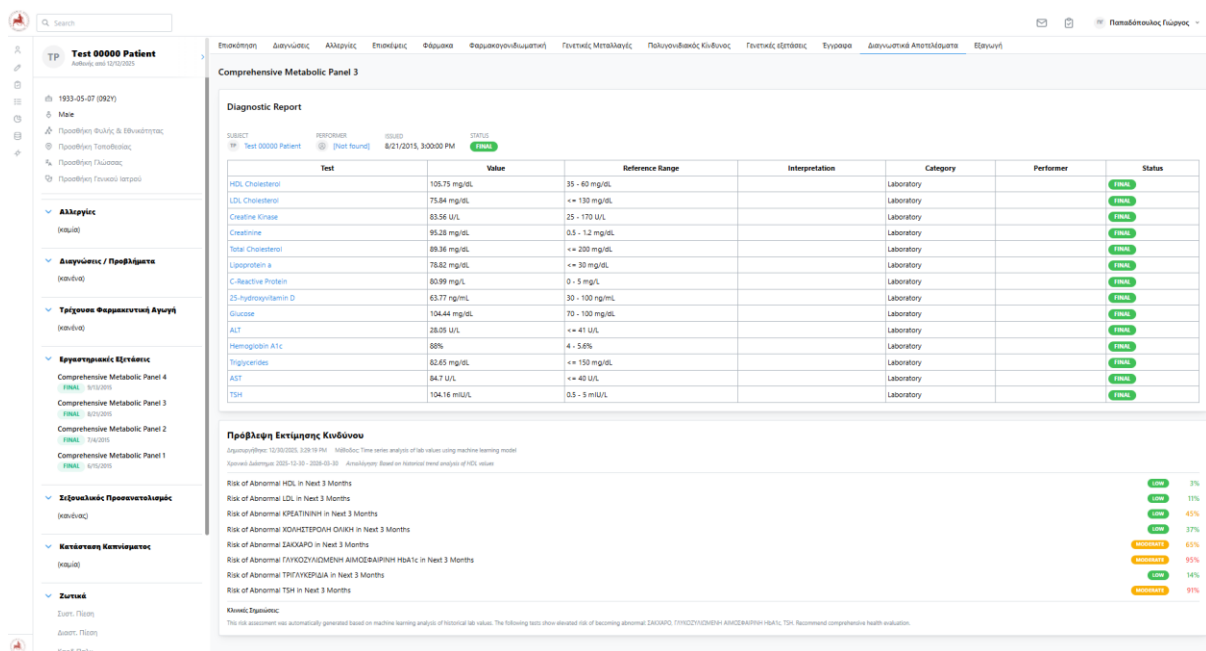
- Τίτλος: "Πρόβλεψη Εκτίμησης Κινδύνου"
- Ημερομηνία και ώρα δημιουργίας της εκτίμησης
- Μεθοδολογία: "Time series analysis of lab values using machine learning model"
- Χρονικό διάστημα πρόβλεψης (π.χ. "2025-12-30 - 2026-03-30")

Λίστα Προβλέψεων:

Για κάθε εργαστηριακή παράμετρο εμφανίζεται η περιγραφή της πρόβλεψης (π.χ. "Risk of Abnormal HDL in Next 3 Months"), η ένδειξη επιπέδου κινδύνου με χρωματική κωδικοποίηση (LOW σε πράσινο, MODERATE σε κίτρινο, HIGH σε κόκκινο), και το ποσοστό πιθανότητας, Σχήμα 38.

Κλινικές Σημειώσεις:

Αυτόματα παραγόμενη κλινική σημείωση που περιγράφει τα κύρια ευρήματα: "This risk assessment was automatically generated based on machine learning analysis of historical lab values. The following tests show elevated risk of becoming abnormal: [λίστα δεικτών]. Recommend comprehensive health evaluation."



Σχήμα 39 Διεπαφή Πρόβλεψης Εκτίμησης Κινδύνου

11.7 Περιορισμοί και Προειδοποιήσεις

11.7.1 Τεχνικοί Περιορισμοί

- **Ελάχιστα Ιστορικά Δεδομένα:** Απαιτούνται τουλάχιστον 3 διαδοχικές μετρήσεις. Για νέους ασθενείς, οι προβλέψεις δεν είναι διαθέσιμες.
- **Χρονικό Παράθυρο:** Οι προβλέψεις αφορούν σταθερό διάστημα 3 μηνών και δεν αντικατοπτρίζουν μακροπρόθεσμο κίνδυνο.

- **Εξωτερικοί Παράγοντες:** Δεν λαμβάνονται υπόψη αλλαγές τρόπου ζωής, νέες φαρμακευτικές αγωγές ή οξείες παθήσεις.
- **Διαθεσιμότητα Υπηρεσίας:** Η λειτουργία εξαρτάται από τη διαθεσιμότητα της εξωτερικής υπηρεσίας πρόβλεψης.

11.7.2 Κλινικές Προειδοποιήσεις

- **Συμπληρωματικό Εργαλείο:** Η πρόβλεψη κινδύνου δεν υποκαθιστά την κλινική κρίση του θεράποντος ιατρού.
- **Πληθυσμιακοί Περιορισμοί:** Η απόδοση μπορεί να διαφέρει σε διαφορετικές δημογραφικές ομάδες.
- **Ενημέρωση Ασθενούς:** Η κοινοποίηση στον ασθενή απαιτεί κατάλληλη ερμηνεία για αποφυγή άσκοπου άγχους.

12. Συμπεράσματα και Επόμενα Βήματα

Το παρόν παραδοτέο (Π12.1) αποτελεί το κύριο τεχνικό αποτέλεσμα της Ενότητας Εργασίας 12 του έργου «Γεφυρώνοντας μεγάλα ομικά, γενετικά και ιατρικά δεδομένα για την ευρεία εφαρμογή της Ιατρικής Ακριβείας στην Ελλάδα». Περιγράφει τον σχεδιασμό και την ανάπτυξη ενός ολοκληρωμένου υπολογιστικού συστήματος Έξυπνου Ηλεκτρονικού Φακέλου Υγείας (E-ΗΦΥ) που ενσωματώνει κλινικά και γενετικά δεδομένα για την υποστήριξη της Ιατρικής Ακριβείας.

Το σύστημα που αναπτύχθηκε αποτελεί μια ολοκληρωμένη πλατφόρμα διαχείρισης εργαστηριακών πληροφοριών για γενετικές εξετάσεις, βασισμένη στο πρότυπο διαλειτουργικότητας HL7 FHIR R4. Παρέχει πλήρη ροή εργασίας από την παραγγελία εξέτασης έως την παράδοση αποτελεσμάτων, με ενσωματωμένη υποστήριξη για φαρμακογονιδιοματική (PGx), Polygenic Risk Scores (PRS), και μητρώο ελληνικών founder mutations.

Κύρια επιτεύγματα του συστήματος περιλαμβάνουν την υλοποίηση 12 βασικών λειτουργιών, τη διασύνδεση με 7 διεθνή συστήματα κωδικοποίησης (LOINC, SNOMED CT, OMIM, HPO, HGNC, PharmGKB, ICD-10), και την ευθυγράμμιση με τις απαιτήσεις του European Health Data Space (EHDS).

Τα «επόμενα βήματα» συνήθως πέφτουν σε 6 άξονες: κλιμάκωση, ποιότητα/κανονιστική συμμόρφωση, ασφάλεια, κλινική απόφαση, δεδομένα/μοντέλα, και διασύνδεση με το EHDS στην πράξη.

A) Από πλατφόρμα σε κλινική λειτουργία (pilots → παραγωγή)

- Πιλοτική εφαρμογή σε 1–2 νοσοκομεία/εργαστήρια με πραγματικές ροές (παραγγελία–εκτέλεση–αποτέλεσμα).
- Ορισμός KPIs: χρόνος ολοκλήρωσης (TAT), πληρότητα FHIR πόρων, ποσοστό σφαλμάτων κωδικοποίησης, υιοθέτηση από χρήστες, impact σε κλινικές αποφάσεις.
- Onboarding διαδικασίες για νέα εργαστήρια/κλινικές (templates εξετάσεων, panels, αναλυτές).

B) Επέκταση FHIR οικοσυστήματος και διαλειτουργικότητας

- Υιοθέτηση/συμμόρφωση με IHE προφίλ (π.χ. XDS/MHD όπου χρειάζεται) και πιο «πλήρη» FHIR ροή:
 - Genomics Reporting (π.χ. Observation, DiagnosticReport, ServiceRequest, Specimen) με σαφείς περιορισμούς/profiles.
- SMART on FHIR εφαρμογές για ενσωμάτωση σε HIS/EMR (ώστε να «κάθεται» πάνω από υπάρχοντα συστήματα).
- Διασύνδεση με LIS/αναλυτές μέσω HL7 v2/LIS connectors όπου υπάρχουν legacy συστήματα.

Γ) Κλινική υποστήριξη απόφασης (CDS) για PGx/PRS

- CDS Hooks/κανόνες: π.χ. όταν συνταγογραφείται φάρμακο → έλεγχος PGx genotype/phenotype → προτάσεις δοσολογίας/εναλλακτικών.
- Κατευθυντήριες: ενσωμάτωση κανόνων από CPIC/DPWG (με versioning και audit trail).
- Για PRS: συμφωνία σε reporting standard (π.χ. κατηγορίες κινδύνου, confidence, πληθυσμιακές διορθώσεις, clinical actionability).

Δ) Data governance + EHDS «operationalization»

- Καθιέρωση μηχανισμών συγκατάθεσης/νομιμότητας (consent & lawful basis) και πολιτικών πρόσβασης για πρωτογενή/δευτερογενή χρήση.
- Μοντέλο ψευδωνυμοποίησης/κρυπτογράφησης και fine-grained access control (role/attribute-based).

- Προετοιμασία για ροές EHDS:
 - Δευτερογενής χρήση: εξαγωγές/πακέτα δεδομένων με τεκμηριωμένη ποιότητα, provenance, και διαλειτουργικά datasets.
 - Καταγραφή & audit για αιτήματα/παραχωρήσεις δεδομένων.

E) Ποιότητα, επικύρωση, κανονιστική συμμόρφωση (ιδίως αν πάει «κλινικά»)

- ISO 27001 (ασφάλεια) και όπου χρειάζεται ISO 13485 (εάν θεωρηθεί ιατροτεχνολογικό λογισμικό).
- Αν το σύστημα δίνει *recommendations* ή επηρεάζει κλινικές αποφάσεις, κάντε αξιολόγηση για MDR/IVDR και πιθανή ταξινόμηση ως Software as a Medical Device (SaMD).
- Clinical validation plan: μελέτη ακρίβειας αναφορών (π.χ. concordance με gold standard), usability testing, και risk management (ISO 14971).

Z) Ενίσχυση του «genomics core»

- Υποστήριξη για CNVs, SVs, mitochondrial variants, όχι μόνο SNVs/indels.
- Διασύνδεση με εργαλεία annotation/interpretation (π.χ. pipelines για ACMG classification) με versioning των βάσεων/αλγορίθμων.
- Σύνδεση με ClinVar / gnomAD (ή ισοδύναμα) με caching και provenance.
- Για το μητρώο ελληνικών founder mutations: governance, διαδικασία εισαγωγής/επιμέλειας (curation), και σύνδεση με phenotypes (HPO).

H) Μοντέλο δεδομένων και «research-ready» αποθετήριο

- Δημιουργία OMOP CDM ή άλλο research model παράλληλα με FHIR (FHIR για ανταλλαγή, OMOP για αναλύσεις).
- Federated analytics (ώστε τα δεδομένα να «μην φεύγουν») και reproducible pipelines.

Θ) Προϊόν, βιωσιμότητα και υιοθέτηση

- Ρόλοι/δικαιώματα και UX για διαφορετικούς χρήστες (κλινικός, γενετιστής, βιοπληροφορικός, data steward).
- Μοντέλο λειτουργίας: SLA, υποστήριξη, αναβαθμίσεις, change management.
- Εκπαίδευση χρηστών + οδηγίες αναφοράς αποτελεσμάτων (structured + human-readable).

13. Αναφορές

13.1 Πρότυπα και Specifications

1. HL7 FHIR R4 Specification. <https://hl7.org/fhir/R4/>
2. HL7 Clinical Genomics Implementation Guide. <https://hl7.org/fhir/uv/genomics-reporting/>
3. European Health Data Space (EHDS) Regulation. European Commission, 2022.
4. European EHR Exchange Format (EEHRxF). <https://health.ec.europa.eu/>

13.2 Φαρμακογονιδιοματική

5. PharmGKB. <https://www.pharmgkb.org/>
6. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). <https://cpicpgx.org/>
7. Relling MV, Klein TE. CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clin Pharmacol Ther. 2011.

13.3 Polygenic Risk Scores

8. UK Biobank. <https://www.ukbiobank.ac.uk/>
9. Khera AV, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases. Nat Genet. 2018.
10. Polygenic Score (PGS) Catalog. <https://www.pgscatalog.org/>

13.4 Coding Systems

11. LOINC. <https://loinc.org/>
12. SNOMED CT. <https://www.snomed.org/>
13. Human Phenotype Ontology (HPO). <https://hpo.jax.org/>
14. OMIM - Online Mendelian Inheritance in Man. <https://www.omim.org/>
15. HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC). <https://www.genenames.org/>

13.5 Variant Databases

16. ClinVar. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>
17. gnomAD. <https://gnomad.broadinstitute.org/>
18. Leiden Open Variation Database (LOVD). <https://www.lovd.nl/>

Παράρτημα Α: Συντομογραφίες

Συντομογραφία	Επεξήγηση
ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
API	Application Programming Interface
CAD	Coronary Artery Disease
CDM	Common Data Model
CPIC	Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium
EHDS	European Health Data Space
EHR	Electronic Health Record
FHIR	Fast Healthcare Interoperability Resources
GWAS	Genome-Wide Association Study
HGNC	HUGO Gene Nomenclature Committee
HL7	Health Level Seven International
HPO	Human Phenotype Ontology
HTA	Health Technology Assessment
LIMS	Laboratory Information Management System
LOINC	Logical Observation Identifiers Names and Codes
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
OMOP	Observational Medical Outcomes Partnership
PGx	Pharmacogenomics
PRS	Polygenic Risk Score
REST	Representational State Transfer
RWD	Real World Data
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
VUS	Variant of Uncertain Significance
WES	Whole Exome Sequencing
WGS	Whole Genome Sequencing
EE	Ενότητα Εργασίας (Work Package)
Ε-ΗΦΥ	Έξυπνος Ηλεκτρονικός Φάκελος Υγείας
ΗΦΥ	Ηλεκτρονικός Φάκελος Υγείας

Παράρτημα Β: Στατιστικά Συστήματος

Μετρική	Τιμή
Συνολικές Λειτουργίες	13 (12 υλοποιημένες, 1 σε εξέλιξη)
React Components	50+
FHIR Resources Used	12 τύποι
Coding Systems	7
Sample Bundles (Test Data)	140+
Τύποι Γενετικών Εξετάσεων	5
PGx Γονίδια	12
PRS Νοσήματα	8+
Ελληνικές Γεωγραφικές Περιοχές	9
Διασυνδέσεις με ΕΕ	10