
Εργαστηριακά δεδομένα και βιολογικοί δείκτες

Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας

Δομή μαθήματος

- Ορισμοί
 - Παραδείγματα
 - Μεγέθη και αριθμοί
 - Σημασία
 - Τιμές αναφοράς
 - Προβλήματα
 - Υποκαταστάτες δείκτες
-

Ορισμοί

- «Ένα χαρακτηριστικό που μπορεί να μετρηθεί αντικειμενικά και αποτελεί δείκτη
 - μιας φυσιολογικής βιολογικής διεργασίας,
 - μιας παθολογικής βιολογικής διεργασίας ή
 - της φαρμακολογικής απάντησης μιας θεραπευτικής παρέμβασης.»

Biomarkers Definition Working Group, NIH 1998

- Συσχέτιση με
 - Έκθεση (correlate)
 - Έκβαση (surrogate)
-

Παραδείγματα

- Επίπεδα μολύβδου στο αίμα και δηλητηρίαση από μόλυβδο
- Επίπεδα αλκοόλ στο αίμα και μέθη
- Κρεατινίνη ορού και νεφρική λειτουργία
- Οστική πυκνότητα και κατάγματα οστών
- EBV-ειδικά IgM αντισώματα και λοίμωξη από EBV
- PSA και καρκίνος του προστάτη
- Επίπεδο πρωτεϊνικής έκφρασης και πρόγνωση αιματολογικών καρκίνων
- Καρυότυπος και σύνδρομο Down
- Μονήρεις γονιδιακές μεταλλάξεις (SNP) για Μεντελιανά νοσήματα
- Σύνθετες γονιδιακές 'υπογραφές' για σύνθετα νοσήματα

Μεγέθη και αριθμοί

- Προσδιορισμός του γονότυπου 17.000 ατόμων για 500.568 πολυμορφισμούς (Affymetrix chip) σε σχέση με 7 ‘σύνθετα’ νοσήματα *Nature* 2007: (447):661-678
 - Center for Biomarkers in Imaging (Department of Radiology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School) → 348 ‘απεικονιστικοί’ βιολογικοί δείκτες
 - Χολόλιθοι και χολοκυστίτιδα (U/S)
 - Μέγεθος όγκου και καρκίνος του πνεύμονα (CT)
 - Γαλακτικό και ανταπόκριση στη θεραπεία σε νεοπλάσματα ΚΝΣ (MRS)
- <http://www.biomarkers.org/>
-

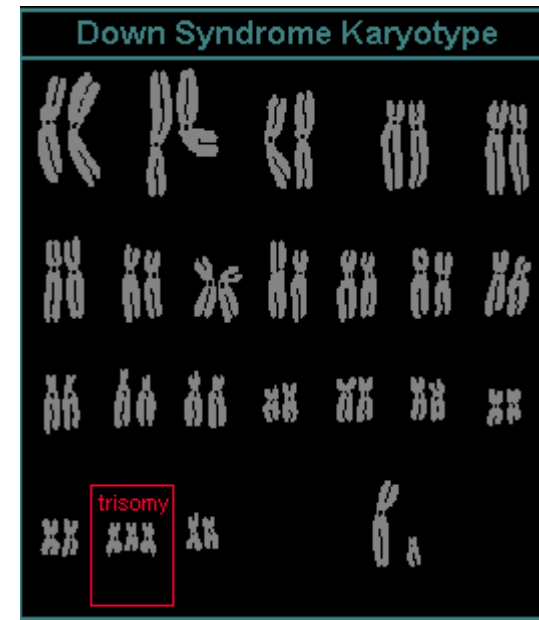
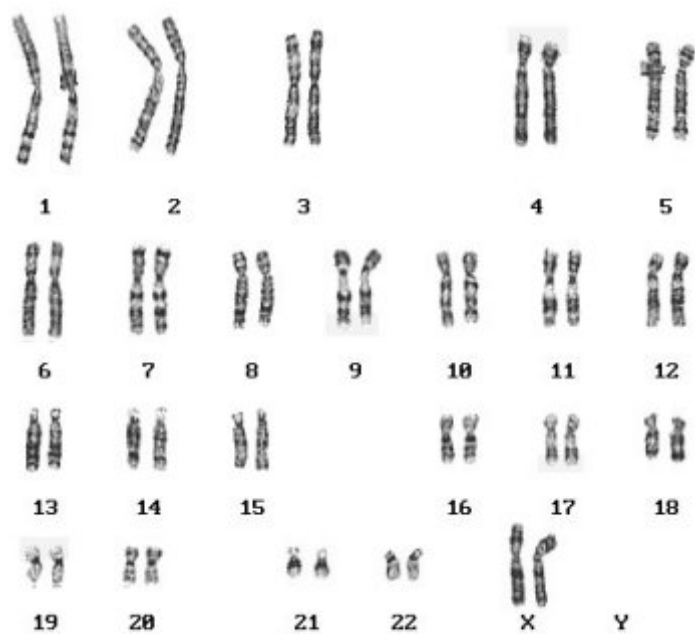
Τι μας νοιάζει;

- Οι βιολογικοί δείκτες (θα) εμπλέκονται σε ένα πολύ μεγάλο ποσοστό των κλινικών αποφάσεων στην καθ' ημέρα πράξη.
 - Οι αποφάσεις αυτές αφορούν
 - Την πρόληψη της νόσου
 - Τη διάγνωση της νόσου
 - Την εξέλιξη της νόσου
 - Την πρόγνωση της νόσου
 - Την ανταπόκριση στη θεραπεία
-

Τι μας νοιάζει;

- Η τεχνολογία τροφοδοτεί με αυξανόμενο ρυθμό την 'κλινική' ιατρική με νέους βιολογικούς δείκτες με όλο και ευκολότερη πρόσβαση, σε όλο και μικρότερο κόστος.
 - Συχνά, ένα φάρμακο παίρνει αποδοχή για κάποια ένδειξη ταχύτερα απ' ότι συνήθως για λόγους σοβαρότητας της νόσου ή μη-εναλλακτικής θεραπείας ή επείγουσας παρέμβασης (unmet medical need).
 - Φέρουν την υπόσχεση της εξατομικευμένης θεραπείας.
-

Παραδείγματα Σύνδρομο Down



Παραδείγματα

Γονιδιακή έκφραση καρκίνου στοματικής κοιλότητας

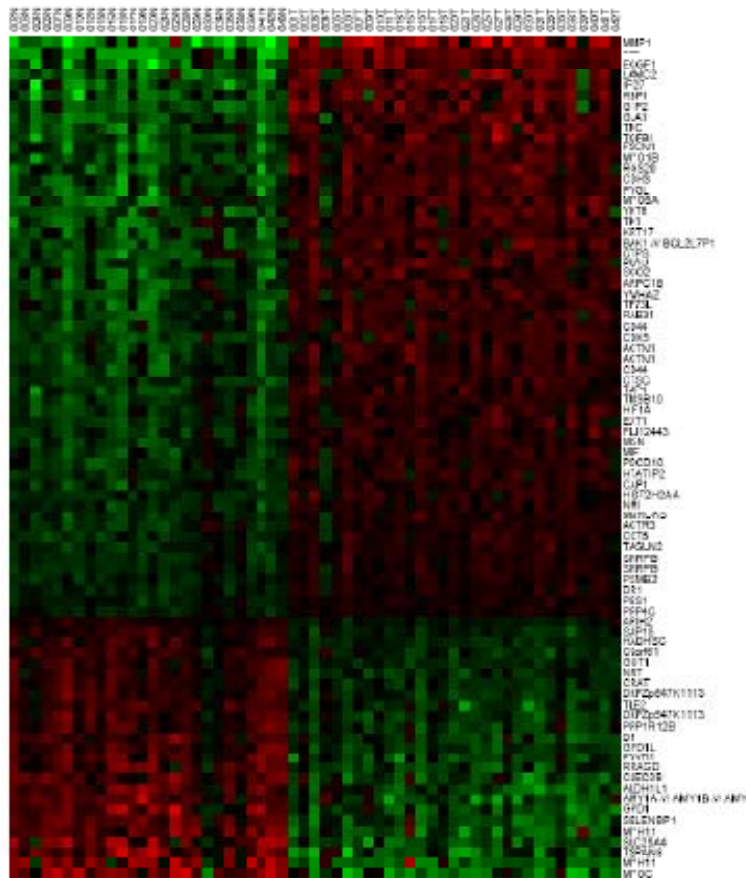
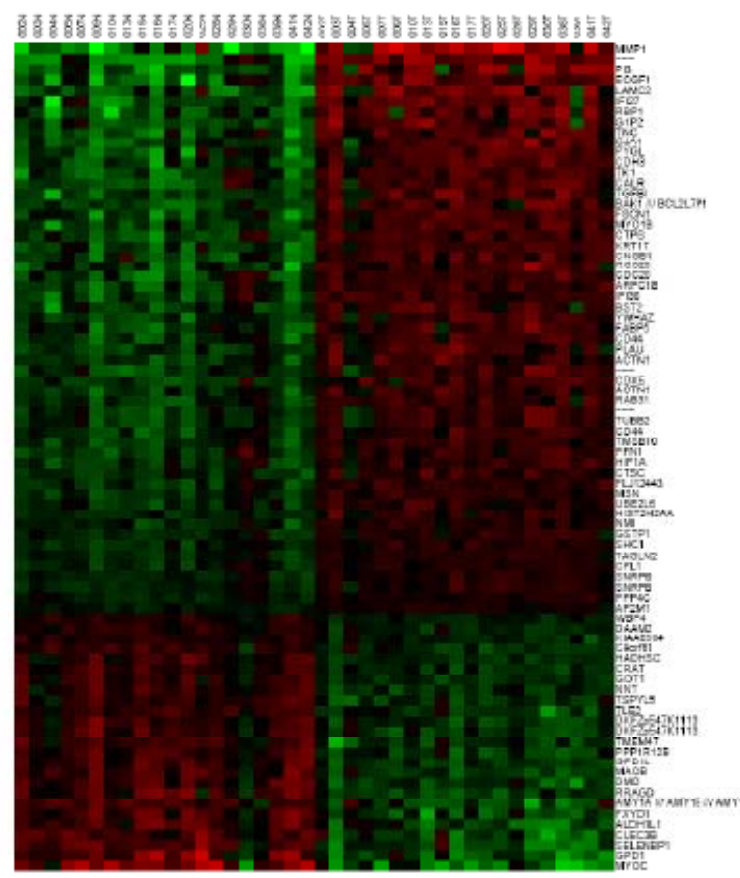


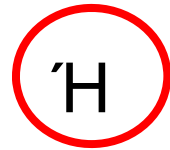
Figure 1 A



B

Προβλήματα

- Αληθής διαφορά;



- Βιολογική μεταβλητότητα
 - Ακρίβεια
 - Αναλυτική μεταβλητότητα
 - Συγκρίσεις μεταξύ διαφορετικών μεθόδων μέτρησης
 - Συγκρίσεις παλιών και νέων δειγμάτων
-

Βιολογικοί δείκτες

Τιμές αναφοράς

- Η τιμή ενός βιολογικού δείκτη (το αποτέλεσμα ενός τεστ) για έναν ασθενή (ή υγιή) συγκρίνεται με τις προκαθορισμένες τιμές αναφοράς ('φυσιολογικές' τιμές) και βοηθά στο να ληφθεί μια κλινική απόφαση (διάγνωση ή θεραπεία)
 - Πρώτη χρήση: 1969
 - Οι τιμές αναφοράς ('φυσιολογικές' τιμές) πρέπει να λάβουν υπ' όψιν
 - Τον υπό εξέταση πληθυσμό
 - Το υπό εξέταση νόσημα
 - Την εργαστηριακή μέθοδο (κατασκευαστής, εργαστήριο)
-

Βιολογικοί δείκτες

Τιμές αναφοράς

- Σχετιζόμενες με την υγεία (health associated)
 - Το 95% των υγιών ατόμων που έχουν εξεταστεί από διάφορα εργαστήρια έχουν τιμές καλίου μεταξύ 3.5 και 5.1 mEq/L,
- Σχετιζόμενες με κλινικές αποφάσεις (decision based)
 - Χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας(LDL) > 160 mg/dL αποτελεί το όριο έναρξης παρέμβασης τροποποίησης του τρόπου ζωής σε υγιής ενήλικες χαμηλού κινδύνου.
 - Συνήθως βασίζονται σε αποτελέσματα κλινικών δοκιμών.

Circulation. 2004;110:227-239

- Δεν υπάρχουν τιμές αναφοράς.
-

Βιολογικοί δείκτες

Τιμές αναφοράς

- Η πλειοψηφία των κλινικών ιατρών αποδέχονται τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων αναντίρρητα.
 - Στην συντριπτική τους πλειοψηφία, οι τιμές αναφοράς είναι πλημμελώς τεκμηριωμένες.
 - Τα περισσότερα εργαστήρια δεν καθορίζουν μόνα τους τις τιμές αναφοράς, αλλά αποδέχονται τιμές αναφοράς, όπως προτείνονται από
 - Τον κατασκευαστή
 - Άλλα εργαστήρια (συγκρίσιμες τιμές;)
 - Επιστημονικούς οργανισμούς (τεκμηρίωση;)
 - Βιβλιογραφία (παλιά, καινούργια, συστηματικό σφάλμα;)
-

Τιμές αναφοράς

Παράδειγμα I

- 163 εργαστήρια (κυρίως USA) έδωσαν πληροφορίες για τις τιμές αναφοράς (health-associated) που χρησιμοποιούσαν σε 7 βιολογικούς δείκτες εκτεταμένης χρήσης (K, Ca, Mg, TSH, Hb, Plt, aPTT)
- Τα μισά δεν είχαν κάνει δική τους επικύρωση των τιμών αναφοράς.
- Η συντριπτική πλειοψηφία χρησιμοποιούσαν εξωτερικές πηγές για τιμές αναφοράς σε παιδιά.
- 20% των εργαστηρίων είχαν μια ανώτερη ή κατώτερη φυσιολογική τιμή, που ήταν σημαντικά υψηλότερη ή χαμηλότερη από τις τιμές που χρησιμοποιούσε το υπόλοιπο 80% των εργαστηρίων.

Τιμές αναφοράς

Παράδειγμα II

- Η ραβδομυόλυση είναι μια παρενέργεια των στατινών (φάρμακο για την δυσλιπιδαιμία).
 - Η κινάση της κρεατινίνης (CK) είναι ένα ένζυμο 'ενδεικτικό' μυϊκής προσβολής.
 - Η κινάση της κρεατινίνης χρησιμοποιείται ως βιολογικός δείκτης έναρξης ή διακοπής θεραπείας με στατίνη.
 - Η ανώτερη 'φυσιολογική' τιμή αναφοράς είναι
 - Κατασκευαστής 140IU/l (Θ), 174 IU/l (α)
 - ΠΠΓΝΙ 190 IU/l
-

Τιμές αναφοράς

Παράδειγμα II

- Προσπάθεια καθορισμού τιμών αναφοράς σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του National Committee on Clinical Laboratory Standards/Nordic Reference Interval Project σε πληθυσμό 1444 υγιών ατόμων.
- Το ανώτερο 'φυσιολογικό' όριο των τιμών αναφοράς ήταν 2 έως 5 φορές υψηλότερο από αυτό που προτείνεται από τον κατασκευαστή.
- 13% των ατόμων Ευρωπαϊκής καταγωγής, 23% των ατόμων Ασιατικής καταγωγής και 49% των ατόμων Αφρικανικής καταγωγής είχαν παθολογική CK.

Μεθοδολογικά προβλήματα

Εγκυρότητα

- Οι βιολογικοί δείκτες δεν μετρούν άμεσα το φαινόμενο που μας ενδιαφέρει, αλλά το εκπροσωπούν → εγκυρότητα μέτρησης
 - Εγκυρότητα περιεχομένου
 - Κατασκευαστική εγκυρότητα
 - Εγκυρότητα κριτηρίου
-

Εγκυρότητα περιεχομένου

- Αντιπροσωπεύει ο βιολογικός δείκτης το φαινόμενο που μας ενδιαφέρει;
 - Έκθεση (συνολική ενεργή δόση της έκθεσης)
 - Νόσος
 - Ερμηνεία ευρημάτων βασικής έρευνας
 - Παράδειγμα:
 - Γονιδιακή μετάλλαξη → αντικατάσταση του γλουταμινικού οξέος από βαλίνη στο μόριο της αιμοσφαιρίνης (β αλυσίδα)
→ HbS → κλινικός φαινότυπος δρεπανοκυτταρικής αναιμίας
 - Ανίχνευση HbS → δρεπανοκυτταρική αναιμία
-

Κατασκευαστική εγκυρότητα

- Αντιστοιχεί ο βιολογικός δείκτης με άλλες παραμέτρους του φαινομένου που μας ενδιαφέρει;
 - Παράδειγμα: Η συσχέτιση της τιμής του PSA με το μέγεθος του όγκου στον καρκίνο του προστάτη
-

Εγκυρότητα κριτηρίου

- Σε τι βαθμό συσχετίζεται ο βιολογικός δείκτης με το φαινόμενο που μας ενδιαφέρει;
 - Σύγκριση με χρυσό κανόνα (gold standard)
→ μεθοδολογία διαγνωστικών δοκιμασιών
 - Συνήθως δεν υπάρχει χρυσός κανόνας
-

Υποκαταστάτης δείκτης

Βιολογικοί δείκτες

Κλινικές εκβάσεις

Υποκαταστάτες δείκτες

Υποκαταστάτες δείκτες

Βιολογικές ή κλινικές παράμετροι που σχετίζονται με μια κλινική έκβαση και μπορούν να εξηγήσουν τα αποτελέσματα μιας κλινικής δοκιμής ως προς την έκβαση.

Τι χρειάζεται για να μετατραπεί ένας βιολογικός δείκτης σε υποκαταστάτη δείκτη;

- Βιολογική συνάφεια με τη νόσο
 - Επιδημιολογικά τεκμήρια
 - Προγνωστικός δείκτης
 - Παρουσία στο βιολογικό μονοπάτι της παρέμβασης
 - Μεταβολές στον βιολογικό δείκτη → μεταβολές στην πρόγνωση
 - Επίδραση της θεραπείας στον βιολογικό δείκτη → επίδραση της θεραπείας στην κλινική έκβαση
 - Φαινόμενο τάξης φαρμάκου
 - Θεραπεία με διάφορες παρεμβάσεις → μεταβολή του βιολογικού δείκτη
-

Τι χρειάζεται για να μετατραπεί ένας
βιολογικός δείκτης σε υποκαταστάτη δείκτη;

Αλλά κυρίως.....

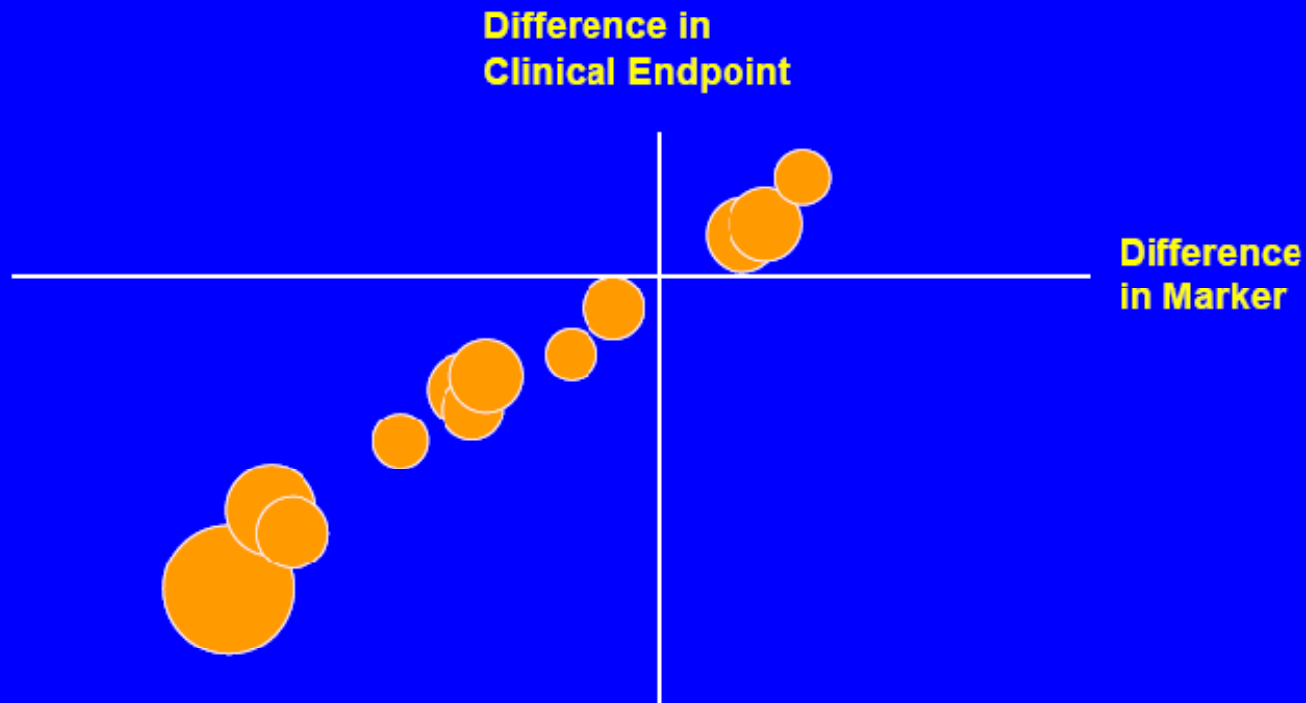
Τι χρειάζεται για να μετατραπεί ένας βιολογικός δείκτης σε υποκαταστάτη δείκτη;

Μεγάλες κλινικές δοκιμές

- ❑ Αυτό δεν προσπαθούμε να αποφύγουμε;
 - ❑ Μήπως η επικύρωση της υποκατάστασης (surrogacy) θα πάρει περισσότερο χρόνο από την εκτίμηση 'σκληρών' κλινικών εκβάσεων;
 - ❑ Ποιο θα είναι το κριτήριο(α) της επικύρωσης;
-

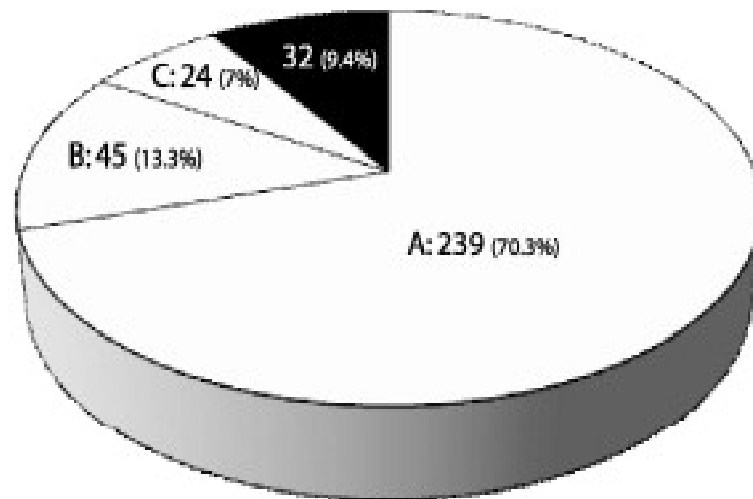
Τι χρειάζεται για να μετατραπεί ένας βιολογικός δείκτης σε υποκαταστάτη δείκτη;

Schematic of a Good Surrogate

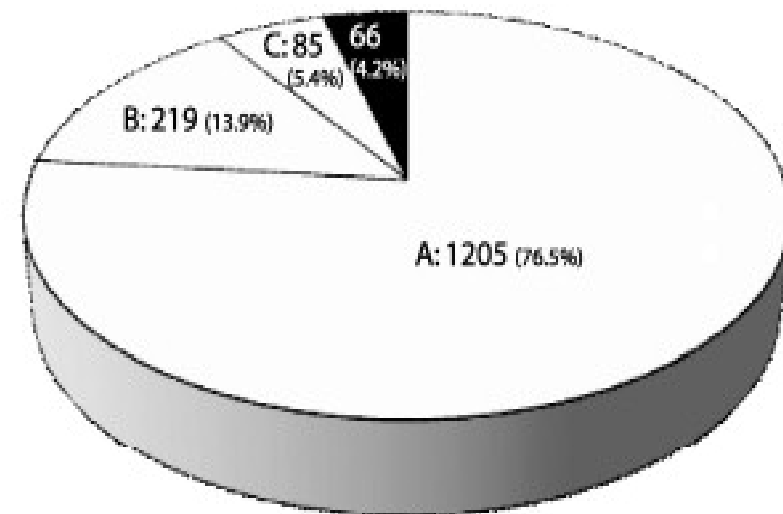


Συστηματικό σφάλμα επιλεκτικής αναφοράς

Articles included in prognostic marker meta-analyses
(Database 1, N=340)

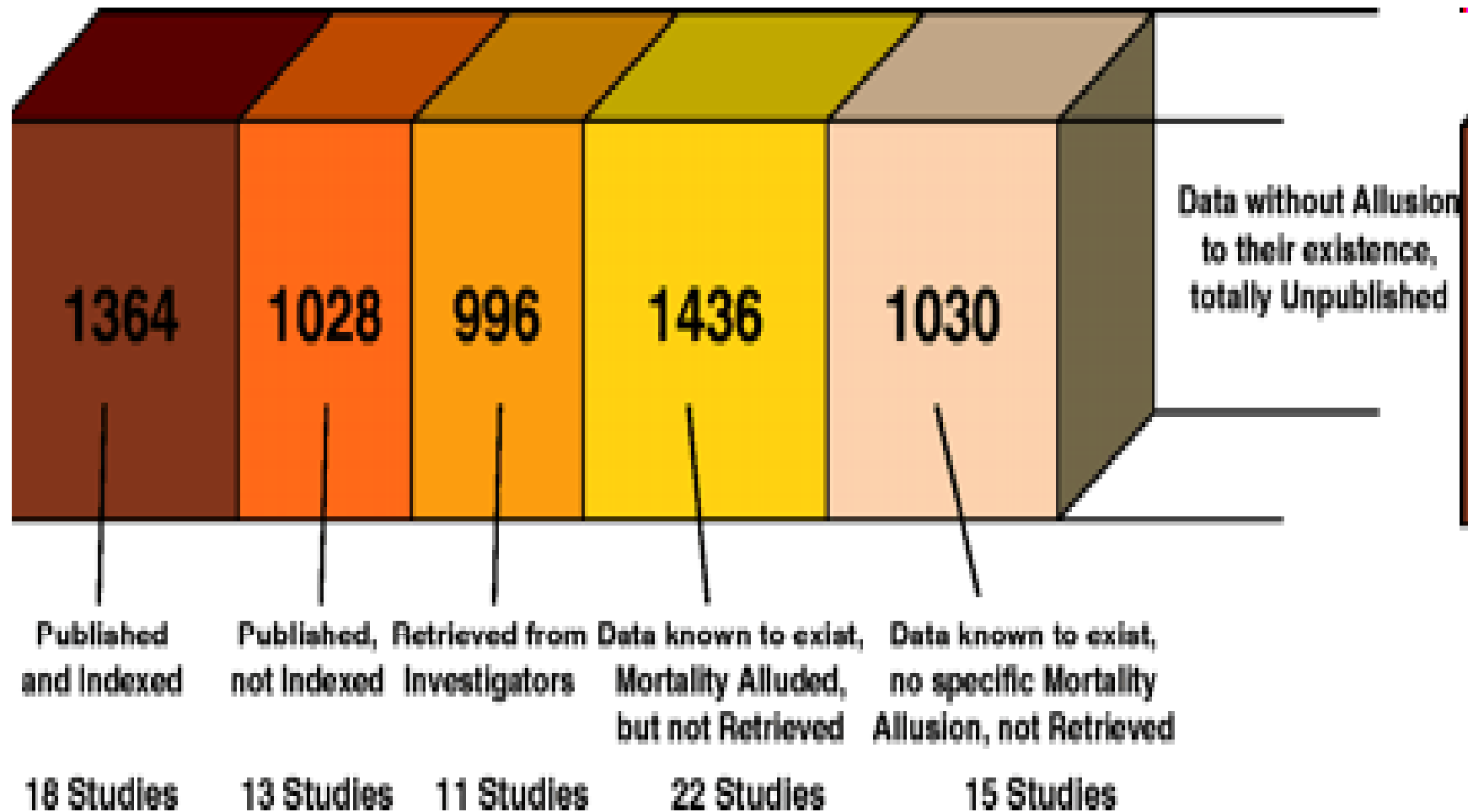


Articles on cancer prognostic markers published in 2005
(Database 2, N=1575)

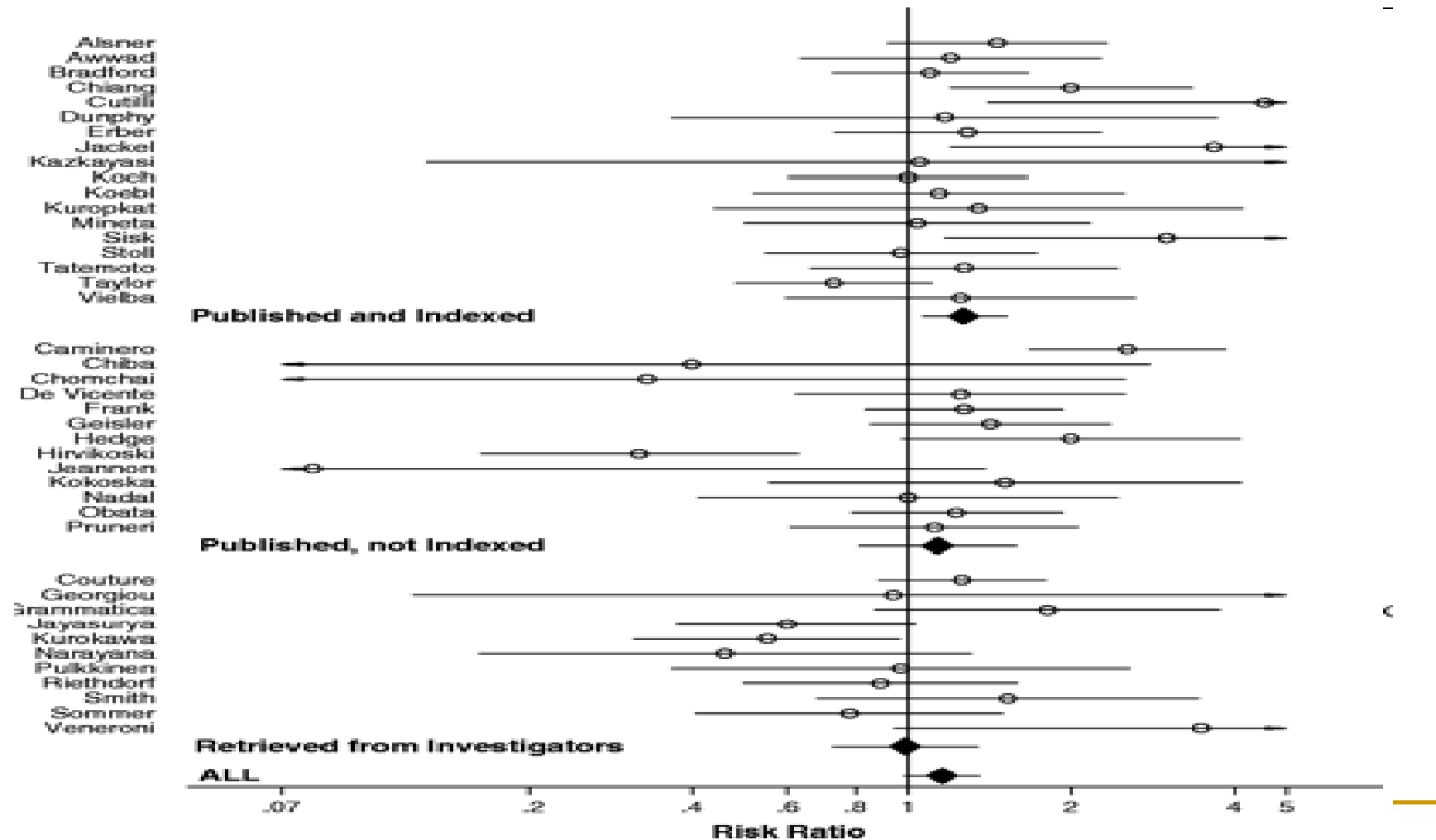


- Positive articles on prognostic markers
 - A: Based on presented p-value or CI
 - B: Based on "statistical(ly)" and/or "significantly"
 - C: Based on other language (confirmed in full text)
- Negative articles on prognostic markers

Συστηματικό σφάλμα επιλεκτικής αναφοράς



Συστηματικό σφάλμα επιλεκτικής αναφοράς



Take home message

- Οι βιολογικοί δείκτες δεν μετρούν άμεσα το φαινόμενο που μας ενδιαφέρει, αλλά το εκπροσωπούν.
 - Κάθε αποτέλεσμα μιας εργαστηριακής εξέτασης εμπεριέχει ένα βαθμό αβεβαιότητας.
 - Στην συντριπτική τους πλειοψηφία, οι τιμές αναφοράς είναι πλημμελώς τεκμηριωμένες.
-

Take home message

- Οι βιολογικοί δείκτες (θα) εμπλέκονται σε ένα πολύ μεγάλο ποσοστό των κλινικών αποφάσεων στην καθ' ημέρα πράξη.
 - Η τεχνολογία τροφοδοτεί με αυξανόμενο ρυθμό την 'κλινική' ιατρική με νέους βιολογικούς δείκτες με όλο και ευκολότερη πρόσβαση, σε όλο και μικρότερο κόστος.
 - Η επικύρωσή τους ως υποκαταστάτες δείκτες απαιτεί αυστηρά κριτήρια και μεθοδολογική ετοιμότητα.
-