



Ευρωπαϊκή Ένωση
Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο



ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑ ΒΙΟΥ ΜΑΘΗΣΗ
επένδυση στην κοινωνία της γνώσης

ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ ΚΑΙ ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ
ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ

Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΤΑΜΕΙΟ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΔΙΑ ΒΙΟΥ ΜΑΘΗΣΗΣ ΑΕΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΠΙΚΑΙΡΟΠΟΙΗΣΗ ΓΝΩΣΕΩΝ ΑΠΟΦΟΙΤΩΝ ΑΕΙ (ΠΕΓΑ)

«Οι σύγχρονες τεχνικές βιο-ανάλυσης στην υγεία, τη γεωργία, το περιβάλλον και τη διατροφή»

ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΩΝ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΩΝ

Σταύρος Τοπούζης, Ph.D.

Επ. Καθηγητής Φαρμακολογίας-Τοξικολογίας
Εργ. Μοριακής Φαρμακολογίας
Φαρμακευτικό Τμήμα
Παν/μιο Πατρών

stto@upatras.gr

Τι είναι βιοδείκτης;

ΑΜΕΣΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Πχ

μέση αρτηριακή πίεση

ΠΟΥ; Σε ΚΙΝΔΥΝΟ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ ΚΑΙ/Η ΘΑΝΑΤΟΥ ΑΠΟ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

ΕΜΜΕΣΟΙ (Βιο)ΔΕΙΚΤΕΣ (Surrogate markers)

Πχ

Κάθαρση κρεατινίνης η ινουλίνης

ΠΟΥ; Στην ΝΕΦΡΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Ενδοφθάλμια πίεση

ΠΟΥ; Στο ΓΛΑΥΚΩΜΑ

A surrogate end point, or marker, is a laboratory measurement or physical sign that is used in therapeutic trials as a substitute for a clinically meaningful end point that is a direct measure of how a patient feels, functions, or survives and that is expected to predict the effect of the therapy.

US Food and Drug Administration¹

The essential feature of this definition is the strong association between the marker and the clinical end point or outcome. The effect of a treatment on a surrogate marker must reflect its effect on the clinical outcome.² For example, a drug which reduces intraocular pressure will reduce loss of vision in patients with glaucoma.

In this context, a surrogate may be defined as a *clinical measurement*, known to be *statistically associated with* and *believed to be pathophysiologically related* to a clinical outcome [4, 5]. In its literal sense, a surrogate can be used to replace the ultimate clinical measurement. However, for reasons which will be discussed later, such ‘surrogates’ fulfilling the literal definition of the word, are rare and particularly rare when novel therapies are being evaluated.

Surrogate markers in clinical trials Ενδιάμεσα σημεία

In phase II trials³, surrogate markers provide interim measures of interventions and thereby predict whether longer term, more extensive and costly phase III trials are worthwhile.

There is great interest in markers that allow researchers to make predictions of drug effects or disease progression by extrapolating short-term results to long-term clinical end points.

Επιτρέπουν να προβλέψουμε την επιτυχή ή όχι πορεία της μελέτης

Οι δείκτες, ιδιαίτερα οι έμμεσοι (υποκατάστατοι) δείκτες είναι εξαιρετικά σημαντικοί για να προβλέψουμε την πορεία ασθενειών, και όλως ιδιαίτέρως

για να μπορέσουμε να διαπιστώσουμε αν ένα φάρμακο μεταβάλλει την πορεία μίας ασθένειας.

Γι' αυτό τον λόγο, ένα μεγάλο μέρος των παρακάτω σχετίζεται με δείκτες που χρησιμοποιούνται σε Κλινικές Μελέτες, κατά την δοκιμή της αποτελεσματικότητας και της δραστηκότητας φαρμάκων.

Table 1

Καλά, κλασσικά παραδείγματα βιοδεικτών

Surrogate markers often used in clinical practice

Generally accepted as valid		Doubt still exists about validity	
Surrogate marker	Predicts	Surrogate marker	Predicts
HbA1c	Diabetic microvascular complications	HbA1c	Diabetic macrovascular complications
FEV ₁	Mortality in chronic obstructive pulmonary disease	Bone mineral density	Fracture risk
Blood pressure	Primary and secondary cardiovascular events	Prostate specific antigen	Prognosis of prostate cancer
Viral load	Survival in HIV infection	Suppression of arrhythmia	Long-term survival
Cholesterol concentration	Primary and secondary cardiovascular events	Carotid intima-media thickness	Coronary artery disease
Intraocular pressure	Visual loss in glaucoma	Albuminuria	Cardiovascular events

HbA1c glycated haemoglobin

FEV₁ forced expiratory volume in one second

Τα πλεονεκτήματα των έμμεσων δεικτών, που λέγονται και υποκατάστατοι δείκτες, είναι οτι:

A) μπορούμε να τους ανιχνεύσουμε μη-επεμβατικά (πχ στο αίμα)

B) συνήθως είναι πολύ πιο εύκολα προσδιορίσιμοι απ'οτι η παθολογική κατάσταση με την οποία συνδέονται (πχ γλυκοσυλιωμένη αιμοσφαιρίνη vs αρτηριοπάθεια), και

Γ) έχουν προγνωστικό η/και διαγνωστικό χαρακτήρα (άρα είναι χρονο-ευαίσθητη πληροφορία)

Τα μειονεκτήματά τους είναι οτι:

A) δεν είναι 100% συνδεδεμένοι με την συγκεκριμένη παθολογική κατάσταση, αλλά μεταβάλλονται απο άλλες, σύγχρονες παθολογικές καταστάσεις, πχ CRP σε καρδιαγγειακά νοσήματα, και

B) όταν χρησιμοποιούνται διαφορετικοί δείκτες σε διαφορετικές μελέτες, τα αποτελέσματα μεταξύ μελετών δεν είναι συγκρίσιμα πχ επίπεδα γλυκόζης στο αίμα vs HbA1c

Καταλληλότητα του βιοδείκτη

Η ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΤΗΤΑ ενός δείκτη για μία παθολογική κατάσταση καταδεικνύεται σε **META-ανάλυση**, δηλ μετά το πέρας της Κλινικής Φάσης III.

Τα κλινικά πορίσματα, μετά χρόνια μελέτης σε ΔΙΑΦΟΡΕΣ κλινικές μελέτες συγκρίνονται και συμψηφίζονται → ο δείκτης αποτελεί καλό υποκατάστατο (έμμεσο) δείκτη για την βαρύτητα και πρόοδο μίας συγκεκριμένης ασθένειας.

Πότε η συσχέτιση είναι πιά καλή;

Η συσχέτιση είναι καλύτερη και πιά εμπιστεύσιμη όταν ο έμμεσος δείκτης είναι μέρος των αλλαγών που οδηγούν στην παθολογία, δηλ αποτελεί τμήμα του μηχανισμού που προκαλεί την ασθένεια, και επομένως η μεταβολή του συνδέεται **ΑΜΕΣΑ** με την ασθένεια.

Λόγοι για τους οποίους ένας δείκτης ΔΕΝ αποτελεί καλό προγνωστικό σημείο

Σχηματικά, αυτό μπορεί να οφείλεται στα εξής:

- 1) Ο δείκτης **δεν είναι ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΑ** συνδεδεμένος με την παθολογία, πχ τα επίπεδα της HbA1c σε σχέση με την περιφερική αρτηριοπάθεια που εμφανίζεται στον διαβήτη
- 2) Όταν ο δείκτης **αντανακλά ΕΝΑ** από τους πολλούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην πρόκληση και πρόοδος της ασθένειας, πχ για διφωσφωνικά, η μειωμένη οστική πυκνότητα είναι μέρος της παθολογίας της οστεοπόρωσης
- 3) Όταν ο βιοδείκτης αποτελεί μόν αιτιολογικά μέρος της παθολογίας, αλλά **ΔΕΝ** μεταβάλλεται μετά από φαρμακευτική αγωγή, πχ η μεταβολή στην συχνότητα ευκαιριακών λοιμώξεων σε ασθενείς με HIV-AIDS είναι ανεξάρτητη από την μείωση τίτλων του ιού από το φάρμακο και την θετική πρόγνωση σε σχέση με κίνδυνο από τον αρχικό ιό
- 4) Όταν ο βιοδείκτης **δεν αποτελεί μεταβλητή που επηρεάζεται ΑΜΕΣΑ** από την επέμβαση (φαρμακολογική επέμβαση ή χειρουργική), πχ ο δείκτης PSA δεν αποτελεί καλό προγνωστικό σημείο για την επιτυχία χειρουργικής αφαίρεση μέρους του προστάτη, και κατ'επέκταση με την τελική πορεία του ασθενούς (απουσία μετάστασης)

Παράδειγμα βιοδείκτη που χρήζει επανεξέτασης

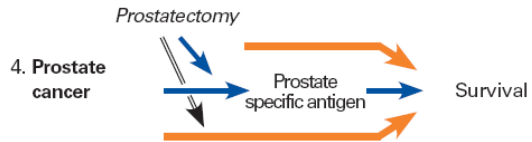
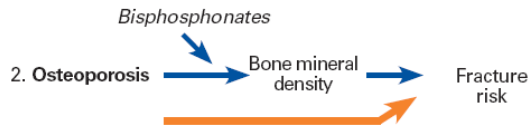
KEY CLINICAL POINTS

PROSTATE-CANCER SCREENING

- The introduction of prostate-specific antigen (PSA) testing has nearly doubled the lifetime risk of receiving a diagnosis of prostate cancer.
- A substantial proportion of PSA-detected cancers are considered overdiagnosed because they would not cause clinical problems during a man's lifetime.
- Early results from two large, randomized, controlled trials of screening were inconsistent; a European study showed a modest decrease in prostate-cancer mortality, whereas a U.S. study showed no decrease in prostate-cancer mortality.
- Treatments for prostate cancer can lead to complications, including urinary, sexual, and bowel dysfunction.
- Men considering prostate-cancer screening should be informed about the potential benefits and harms of screening and treatment.

Fig. 1

Examples of failure of surrogate end points to reliably predict true clinical outcomes ²



- pathways involving surrogate markers
- causal disease pathways
- other potential mechanisms of action

1. Glycated haemoglobin (HbA1c) may not be in the causal pathway of macrovascular disease.
2. Bisphosphonates affect only the bone mineral density but there may be other causal pathways.
3. Antiretroviral drugs alter survival by effects independent of the number of opportunistic infections.
4. Prostatectomy for prostate cancer has mechanisms of action including but also in addition to the pathway affecting prostate specific antigen.

Σχηματική αναπαράσταση σχέσης βιοδεικτών με την πορεία της ασθένειας

Βιοδείκτες παθολογιών και ασφάλεια στην χρήση φαρμάκων

Πολλές φορές, βιοδείκτες που φαίνονται απόλυτα προσαρμοσμένοι στην παθολογία υπό εξέταση,

ΔΕΝ είναι ικανοποιητικοί,

και μάλιστα είναι **ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΟΙ** της επιβίωσης η/και καλυτέρευσης.

Δύο πολύ σημαντικά **παραδείγματα** (που κοστίζουν ζωές) αποτελούν:

A) ένας νέος τύπος αντι-υπερλιπιδαιμικού φαρμάκου, που δρούσε με νέο τρόπο: παρόλο που χαμήλωνε την «κακή» λιποπρωτεΐνη (LDL) και ανέβαζε τα επίπεδα της «καλής» λιποπρωτεΐνης (HDL), η θνησιμότητα στην ομάδα που πήρε φάρμακο ήταν μεγαλύτερη!

B) μία ολόκληρη ομάδα φαρμάκων για τον διαβήτη, οι «γλιταζόνες», λόγω παρόμοιας «ασυνδετότητας» της μείωσης του υποκατάστατου βιοδείκτη HbA1c με την πορεία της υγείας των ασθενών, προκάλεσαν την επέμβαση του FDA, ώστε η επιτυχία των αντιδιαβητικών φαρμάκων να αρχίζει να μην ορίζεται με βάση τον βιοδείκτη HbA1c, αλλά με την μεσο- και μακρο-πρόθεσμη κλινική εικόνα, δηλ το άμεσο σημείο

Heart-smart diabetes drugs: Pipe dream or possibility?



©Krishnacreation/Dreamstime.com

London, UK - Everyone remembers [rosiglitazone](#) (*Avandia*, GlaxoSmithKline), a diabetes drug finally [withdrawn in Europe](#) and [severely restricted in the US](#) in 2010 after it emerged that it could increase the risk of heart attack and cardiovascular death.

Debate about rosiglitazone had rumbled on for years, and prior to its demise, the US **Food and Drug Administration** (FDA) had already decreed in 2008 that, going forward, new type 2 diabetes drugs should be subject to more stringent clinical trials, to [rule out cardiovascular toxicity](#) rather than being approved on the basis of studies that simply showed that an agent lowered blood sugar. Last year, the **European Medicines Agency** (EMA) followed suit.

Given that CVD is the biggest cause of morbidity and mortality among those with diabetes, most diabetologists seem to agree that this decision is a "no brainer." But some had concerns that these regulatory requirements might have drawbacks. These included curtailment of drug development—deterring all but the biggest pharmaceutical companies from investing in diabetes programs—increasing cost of medicines to patients and the concern that focusing overly on cardiovascular risk might detract from other outcomes of interest in patients with diabetes.

Βιοδείκτες καρδιαγγειακής νόσου (χρόνιας φλεγμονής)

CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease

Application to Clinical and Public Health Practice

Report From the Laboratory Science Discussion Group

Gary L. Myers, PhD; Nader Rifai, PhD; Russell P. Tracy, PhD; William L. Roberts, MD, PhD;
R. Wayne Alexander, MD, PhD; Luigi M. Biasucci, MD; John D. Catravas, PhD;
Thomas G. Cole, PhD; Gerald R. Cooper, MD; Bobby V. Khan, MD, PhD;
Mary M. Kimberly, PhD; Evan A. Stein, MD, PhD; Kathryn A. Taubert, PhD;
G. Russell Warnick, MS, MBA; Parvin P. Waymack, PhD

**Καθορισμός καταλληλότητας απο ομάδες ειδικών,
και επανεξέταση περιοδικά**

Recommendations for Clinical Practice

1. Of the inflammatory markers identified, C-reactive protein (CRP) has the analyte and assay characteristics that are the most conducive for use in practice.
2. To obtain a CRP concentration in metabolically stable patients, 2 measurements, fasting or nonfasting, should be made (optimally 2 weeks apart) and the results averaged. If the CRP level is >10 mg/L, then the test should be repeated and the patient examined for sources of infection or inflammation.
3. CRP results should be expressed only as milligrams per liter and expressed to 1 decimal point.
4. Risk assessment should be modeled after the lipids approach via 3 risk categories: low risk, average risk, and high risk. On the basis of the CRP population distributions the following tertiles are recommended for categorizing patients: low risk, <1.0 mg/L; average risk, 1.0 to 3.0 mg/L; and high risk, >3.0 mg/L. It should be recognized that other acute inflammatory conditions may result in mildly to moderately increased CRP levels, such as inflammatory bowel disease,² rheumatoid arthritis,³ and long-term alcoholism.⁴
5. Performance goals for CRP measurement, similar to those developed for total cholesterol, HDL and LDL cholesterol, and triglycerides, need to be developed with a view toward better characterization of the total allowable error required to measure CRP reliably.

Ο δείκτης CRP μεταβάλλεται

με το φύλο, ηλικία, τρόπο ζωής, φυλή (διαφορετικό σε λευκούς και μαύρους), κλπ

Πολλές φορές, για την πορεία ΚΑ νόσου, χρησιμοποιείται ο δείκτης του πάχους της εσω προς την μέση στιβάδα της καρωτιδικής αρτηρίας (intimal/medial index),

αλλά αυτός δεν αντικατοπτρίζει απαραίτητα

τον κίνδυνο απόφραξης ή εμβολής ΑΛΛΩΝ αρτηριών.

Για τον κίνδυνο εμφράγματος και θρομβοεμβολικού επεισοδίου,

υπάρχει και ένας αλγόριθμος που βρίσκεται στο site:

https://www.heart.org/gglRisk/main_en_US.html

Πολλές φορές, **αλγόριθμος βασισμένος σε προσδιορισμό >2-3 μεταβλητών**

μπορεί να έχει πολύ καλύτερη συσχέτιση και προβλεψιμότητα

με την πορεία μίας παθολογίας / νόσου

Ουσιαστικά, ο δείκτης πρέπει να συσχετίζεται όσο το δυνατόν πιο στενά με την κλινική παθολογική κατάσταση.
Για παράδειγμα **καλών** ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΤΩΝ (εμμέσων) δεικτών:

Table 1 Examples of well-validated surrogates.

<i>Drug/class</i>	<i>Clinical endpoint</i>	<i>Surrogate</i>
Antihypertensive	Cardiovascular disease	Blood pressure [6]
Glaucoma	Visual acuity	Intraocular pressure
H ₁ -receptor antagonist	Allergic rhinitis, dermatitis	Suppression of histamine-induced cutaneous weal and flare [33]
H ₂ -receptor antagonist	Peptic ulcer	24 h suppression of gastric acid [13]

Δείκτες αμφίβολης αξιοπιστίας:

Table 2 Examples of incompletely-validated surrogates and models which may be useful in drug development.

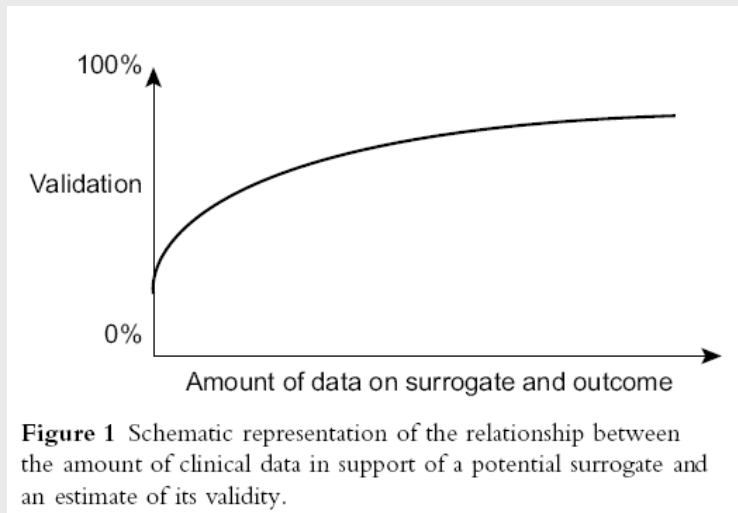
<i>Drug/class</i>	<i>Clinical endpoint</i>	<i>Surrogate/Model</i>
5HT ₃ -receptor antagonists	Chemotherapy emesis	Ipecacuanha emesis [34]
Lipoxygenase inhibitors	Asthma	Lipoxygenase inhibition in neutrophils [12]; allergen challenge [12]
Leukotriene antagonists	Asthma	Bronchial challenge with leukotriene [35]
MAO-B inhibitor antiparkinsonian	Depression	MAO-B inhibition in platelets [24]; MAO-B receptor occupancy <i>in vivo</i> [24]
Anxiety	Symptoms	Conditioned aversive anxiety [25]
Panic disorder	Symptoms	Simulated public speaking [25]
Dementia	Social function	Psychometric tests [36]; scopolamine model in volunteers [37]
Antiinfectives	Infection	Infective challenge, e.g. malaria [38]
Analgesic	Pain	Pain models [39]

Πρέπει και το πειραματικό πρότυπο στο οποίο στηρίζεται η εύρεσή τους να είναι όσο το δυνατόν πιο **πιστή «αντιγραφή»** της ανθρώπινης παθολογίας.

Βασικό επίσης είναι να **ΠΙΣΤΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ** (validation) μέσα απο **ποικίλες ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ**.

Μόνο τότε μπορούν να χρησιμοποιηθούν αξιόπιστα.

Όσο περισσότερα δεδομένα υπάρχουν, τόσο ανεβαίνει η αξιοπιστία.



Οι βιοδείκτες που ταυτοποιούμε και χρησιμοποιούμε, πρέπει να έχουν τα εξής **κοινά χαρακτηριστικά**:

1. Εγγύτητα με το τελικό κλινικό σημείο

πχ οι αναστολείς λιπο-οξυγενάσης που χορηγούνται στο άσθμα, μπορεί να αξιολογηθούν είτε χρησιμοποιώντας
α) αναστολή λιποοξυγενάσης (βιοχημικός δείκτης), είτε
β) απόκριση σε αλλεργικό ερέθισμα (κλινικός δείκτης).

Ποιός είναι καλύτερος δείκτης;

2. Εκλεκτικότητα σε σχέση με τον μηχανισμό

που εμπλέκεται στην πρόκληση της ασθένειας,
πχ ο δείκτης CRP είναι ΓΕΝΙΚΟΣ δείκτης φλεγμονής, άρα μέτρησή του μπορεί να υποδεικνύει όχι μόνο κίνδυνο καρδιαγγειακών, αλλά απλώς παρουσία φλεγμονώδους νόσου

3. Πρακτικότητα στην λήψη

πχ μία βιοψία για να εξετάσουμε την παθολογο-ανατομία του νεφρού είναι εξαιρετικός, αλλά εξαιρετικά δύσκολος βιοδείκτης, σε σχέση πχ με την κάθαρση κρεατινίνης

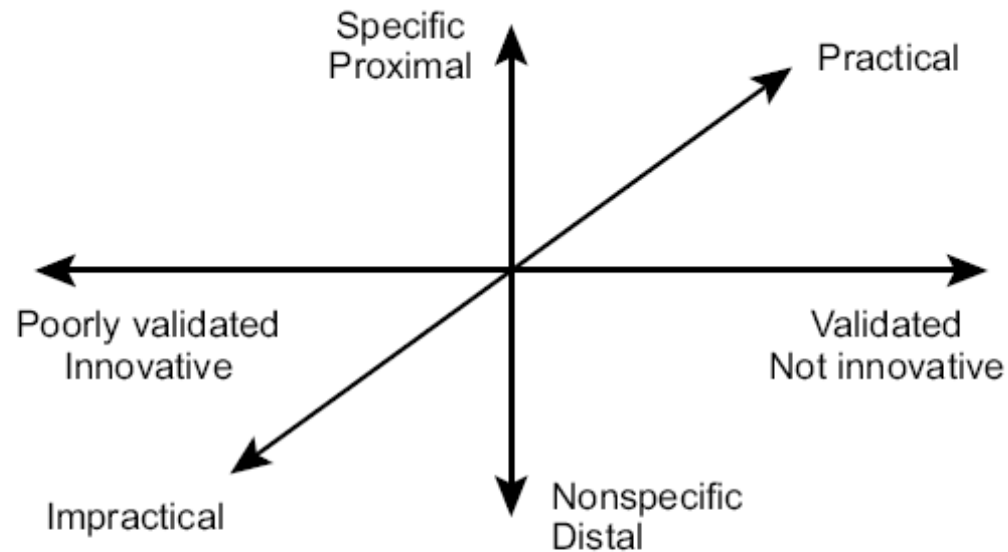


Figure 2 The dimensions of surrogates plotted as three orthogonal axes. Due to the likely inverse relationship between validity and innovation, these have been collapsed to one axis. Similarly, because of the likely covariance of specificity and proximity, these have also been collapsed to one axis. Any potential surrogate can be plotted in this space to estimate its likely utility.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Twaddell, Austr Prescr 2009, 32:47-50

Myers et al., Circulation 2004, 110:e545-9

Hoffmann NEJM 2011, 365:2013-9

Rolan, Br J Clin Pharmacol 1997, 44: 219-25

ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΩΝ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΩΝ

Σταύρος Τοπούζης, Ph.D.

Επ. Καθηγητής Φαρμακολογίας-Τοξικολογίας
Εργ. Μοριακής Φαρμακολογίας
Φαρμακευτικό Τμήμα
Παν/μιο Πατρών

stto@upatras.gr