

Лабораторные данные: преимущества и недостатки, использование для получения RWE, кейсы

Медицинский директор Сервье, к.м.н.
Юнона Хомицкая

14/04/2023

SERVIER 
moved by you

ВОЗМОЖНОСТИ ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ РУТИННОЙ ПРАКТИКИ

- Ожидается, что клинические лабораторные данные будут востребованы как ключевой источник экосистемы RWE. Так как исследования RWD нуждаются в комбинировании различных баз данных, клинические лаборатории могут служить интеграторами данных для суммарных доказательств рутинной практики
- Лабораторные информационные системы могут объединить электронные медицинские записи с регистрами, диагностическими данными, данными из медицинских изделий и другими необходимыми данными RWD исследований
- Клинические лаборатории могут обеспечить информацией, необходимой для более быстрой диагностики, непрерывного ведения пациентов, выявление недочетов в эффективности, оплаты в режиме реального времени и, в итоге, к оказанию помощи, основанной на исходах

ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ РУТИННОЙ ПРАКТИКИ

- Лабораторные данные создают впечатление относительной объективности и исчислимости
- Лабораторные данные могут быть иногда единственным источником информации
- RWE исследования на основе лабораторных данных требуют меньших временных и финансовых ресурсов, чем проспективные исследования

ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ РУТИННОЙ ПРАКТИКИ

- У одного пациента часто имеются многочисленные лабораторные результаты. Для исследований же зачастую требуются одно значение на 1 пациента, особенно если показатель используется как ковариата в множественной регрессии. Как следствие **возникают вопросы: Как наилучшим вопросом суммировать множественные данные в одно значение?** Использовать среднее значение? Максимальное? Самое раннее или самое последнее? Каким образом при принятии решения нужно учитывать время и периодичность измерений? Для большинства лабораторных данных наилучшим решением является среднее значения, но для некоторых наилучшим является максимальное значение или первое лабораторное значение?
- В то время, как определенные разбросы индивидуальных показателей могут быть легко определены, **трудно оценить их изменения по сравнению с исходным значением.** Так же, как и многие сложности фенотипирования электронных медицинских записей, вопрос, как наилучшим образом работать с повторяющимися измерениями, не имеет простого ответа, и зависит от специфики лабораторных данных и намерения использования этих данных
- **Лабораторные значения могут вводить в заблуждение, когда они интерпретируются вне контекста.** Некоторые лабораторные исследования как биохимический анализ или общий анализ крови проводятся рутинно, в то время как, некоторые назначаются на основании жалоб пациентов и клинической картины или как мониторинг ранее изучавшихся показателей. Сам факт наличия некоторых лабораторных исследований может быть индикатором риска наличия определенного состояния даже при наличии нормальных показателей

ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ РУТИННОЙ ПРАКТИКИ

- Лабораторные исследования проводятся в разных местах: в амбулаторном звене стационаре. Лаборатории используют разные термины для обозначения нормальных значений, поэтому результаты могут отличаться от ожидаемых или отклоняться от референсных значений.**

50980-2	pH of Mixed venous blood adjusted to patient's actual temperature
39486-6	pH of Venous blood adjusted to patient's actual temperature
2745-8	pH of Capillary blood
49701-6	pH of Blood adjusted to patient's actual temperature
2753-2	pH of Serum or Plasma
33254-4	pH of Arterial blood adjusted to patient's actual temperature
2744-1	pH of Arterial blood
- Так как клинические рекомендации по лабораторным исследованиям объединяют данные из разных источников, то в них могут быть пропущены некоторые специфические данные. Например, в рекомендациях по лабораторным исследованиям не указаны значения pH в капиллярной крови, сыворотке или плазме.**
- В долголетних базах данных анализов. Так, в связи с тем, что в этих исследованиях часто встречаются тренды часты в долголетних базах данных.**
- Найти определенные лабораторные исследования затруднительно, так как существует множество вариантов кодирования, которые также могут отличаться от стандартных. Например, в Observation Identifiers Names and Codes (OID) для лабораторных исследований и включающих в себя высокую степень детализации, могут использоваться разные термины. Это усложняет поиск информации о происхождении и клинической значимости результатов. Если лаборатория не указывает происхождение и клиническую значимость результатов, то это может вызвать трудности при интерпретации данных. Кроме того, в рекомендациях по лабораторным исследованиям не указаны значения pH в капиллярной крови или плазме; поэтому в Logical Observers (LOINC) для обозначения результатов pH могут использоваться разные термины. Несмотря на то, что в рекомендациях по лабораторным исследованиям не указаны значения pH в капиллярной крови или плазме; поэтому в Logical Observers (LOINC) для обозначения результатов pH могут использоваться разные термины. Несмотря на то, что в рекомендациях по лабораторным исследованиям не указаны значения pH в капиллярной крови или плазме; поэтому в Logical Observers (LOINC) для обозначения результатов pH могут использоваться разные термины.**

FIGURE 5 A selection of LOINC terms used to specify laboratory results of pH

ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ РУТИННОЙ ПРАКТИКИ

- **Разные лаборатории используют разные единицы измерения и референсные значения, различное оборудование, различные названия показателей** (например, глутамат-пируват-трансаминаза, глутамат-пируват-трансаминаза в сыворотке, СГПТ, АЛаТ, Alanine aminotransferase, Serum glutamic-pyruvic transaminase, SGPT, Alanine transaminase)
- Для некоторых лабораторных показателей разные рекомендации дают **разные отрезные значения** (например, определение гиперкалемии), **отрезные значения могут пересматриваться из года в год, отличаться для разных популяций и клинических ситуаций** (например, разные целевые значения ЛПНП для разных категорий СС риска и иметь разную клиническую значимость, МНО для разных клинических ситуаций, уровни тропонина для разных ИМ, референтные показатели различных лабораторных показателей для мужчин и женщин, беременных, детей и т.д.)

Лабораторные данные из различных источников при их использовании как вторичных данных должны быть гомогенизированы и унифицированы, а в отчетах должны отражаться методы контроля и источники

НАПРАВЛЕНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ КАК ВТОРИЧНЫХ ДАННЫХ РУТИННОЙ ПРАКТИКИ

Лабораторные данные могут использоваться для оценки распространенности определенных состояний, а также для оценки прогностической значимости некоторых лабораторных показателей (однако в большинстве лабораторных баз данных отсутствует значимая информация, что не позволяют установить ассоциации между лабораторными данными и конкретными состояниями. В тоже время, есть исключения, при использовании электронных медицинских записей с лабораторными данными была установлена связь между данными генома, антителами и риском развития ревматоидного артрита в разных этнических популяциях)

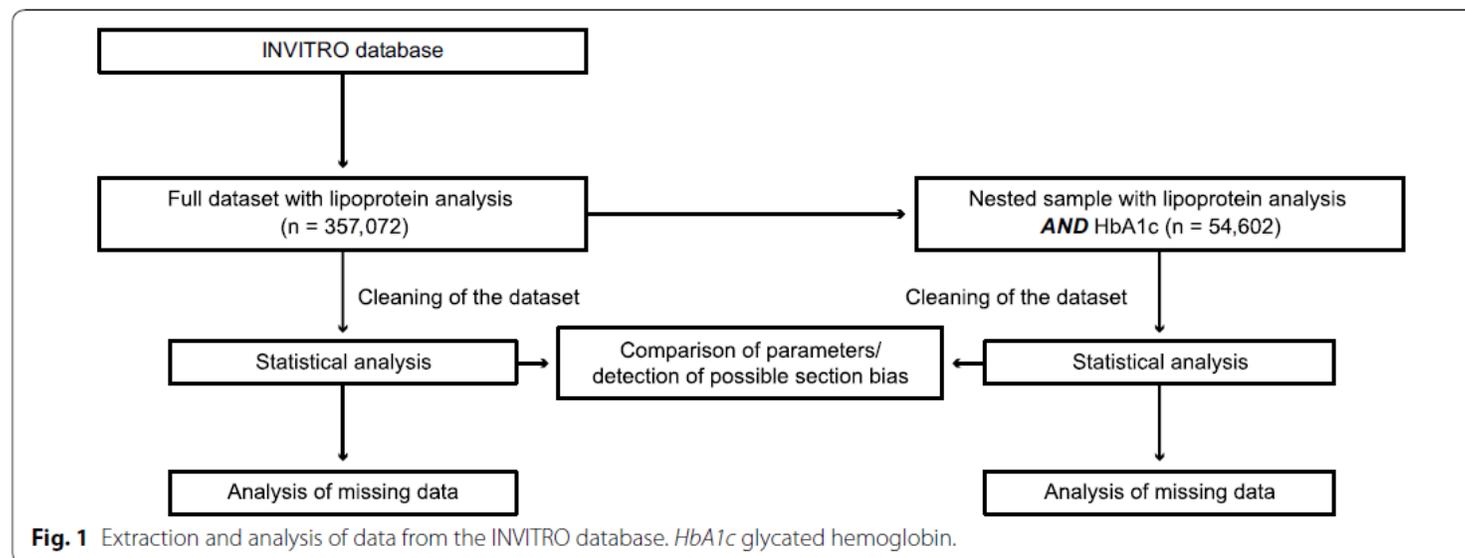
Пример адекватного исследования, основанного на лабораторных данных рутинной практики

14/04/2023

PROMETHEUS - ИССЛЕДОВАНИЕ, ОСНОВНОЕ НА БАЗЕ ДАННЫХ

PROMETHEUS – первое российское исследование распространенности гипертриглицеридемии на базе лабораторных данных сети ИНВИТРО 357 072 человек (данные 70 регионов из 254 центров)

Оценивалась распространенность различных типов гипертриглицеридемии, а также корреляция уровня HbA1c и триглицеридов и ряда других параметров



PROMETHEUS - ИССЛЕДОВАНИЕ, ОСНОВНОЕ НА БАЗЕ ДАННЫХ (ПРЕИМУЩЕСТВА)

Огромная база данных, которая обеспечивает репрезентативность выборки и хорошую статистическую мощьность

- Данные 357 072 включены в анализ

Низкая цена

- Только стоимость базы данных и статистической обработки

Простота

- Ретроспективный анализ анонимной базы данных, не требующий включения пациентов, подписания информированного согласия, наблюдения и одобрения регуляторных структур

Быстрота исполнения

- ~3 месяца от момента подписания контракта до финального отчета. ~1 месяц на формулирование задания и переговоры



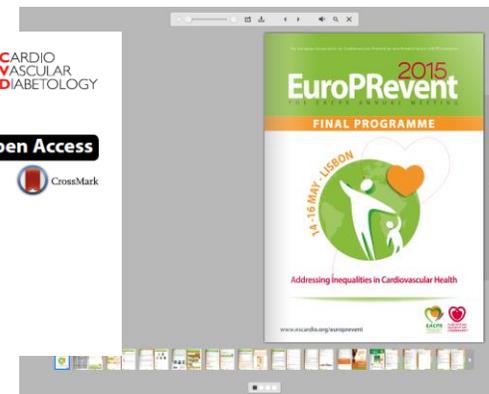
Karpov and Khomitskaya *Cardiovasc Diabetol* (2015) 14:115
DOI 10.1186/s12933-015-0268-2

ORIGINAL INVESTIGATION

Open Access

PROMETHEUS: an observational, cross-sectional, retrospective study of hypertriglyceridemia in Russia

Yuri Karpov^{1*} and Yunona Khomitskaya²



[Karpov Y, Khomitskaya Y. *Cardiovasc Diabetol*. 2015 Aug 25;14:115. doi: 10.1186/s12933-015-0268-2.](https://doi.org/10.1186/s12933-015-0268-2)

PROMETHEUS - ИССЛЕДОВАНИЕ, ОСНОВНОЕ НА БАЗЕ ДАННЫХ (ПРЕИМУЩЕСТВА)

- **Получены данные о распространенности гипертриглицеридемии в РФ**, включая разные степени ее тяжести, половое и возрастное распределение, оценены ассоциации между уровнями триглицеридов, другими показателями липидного спектра и HbA1c
- **Отсутствие данных о распространенности гипертриглицеридемии на широкой популяции в РФ** (существовали только маленькие региональные исследования) **в сочетании с оценкой взаимосвязей обеспечили актуальность исследования** (18 цитирований в международных и российских публикациях)
- **Построена карта распространенности гипертриглицеридемии в различных регионах РФ**

PROMETHEUS - ИССЛЕДОВАНИЕ, ОСНОВНОЕ НА БАЗЕ ДАННЫХ (ОГРАНИЧЕНИЯ)

- **Инвитро работает с поликлиническими пациентами, и у них с большей вероятностью встречаются отклонения, чем в популяции в целом;** в то же время, ТГ входит в стандартный набор биохимических показателей, в том числе для скрининга у здоровых, в отличие от других параметров липидного спектра, что в сочетании с большой выборкой нивелировало возможную систематическую ошибку, так что полученные данные по распространенности соотносятся с данными из других стран
- **отсутствуют важные данные** (заболевание, масса тела, наличие сахарного диабета, потребление алкоголя, прием липидснижающих препаратов и т.д.), **которые необходимы для отслеживания вмешивающихся факторов**
- **хотя оценка коэффициентов межиндивидуальной и внутрииндивидуальной вариабельности – стандартная практика лаборатории Инвитро, в данной ситуации это было невозможно,** так как использовались 3 –летние данные 5-лабораторных комплексов

Пример неудачно спланированного исследования, основанного на лабораторных данных рутинной практики

14/04/2023

НЕКАТЕ - ИССЛЕДОВАНИЕ, ОСНОВНОЕ НА БАЗЕ ДАННЫХ

НЕКАТЕ – российское исследование распространенности гиперкалемии на базе лабораторных данных сети ИНВИТРО 53 940 человек, а также оценивающее взаимосвязь между уровнями калия и возрастом, СКФ, HbA1C, NT-proBNP или BNP, натрием

В итоге, в исследовании получены результаты распространенности гиперкалемии, которые не согласуются с международными данными

При заданном размере выборки большинство анализируемых данных (за исключением альбумина мочи и NP-proBNP), были высоко статистически значимы ($p < 0,0001$). Однако это не означает клинической значимости, так как большие выборки позволяют выявить малейшие различия и ассоциации

Подгруппы с данными относительно альбумина мочи и NP-proBNP были достаточно малы в финальной выборке (0,16% и 0,40%, соответственно), что серьезно повлияло на возможности генерализации полученных результатов и достижение статистической значимости

98% калия в организме - внутриклеточный, и незначительное высвобождение калия могут значительно влиять на измеряемый калий. Наиболее частая причина повышения калия разрушение клеток крови (механическая причина: наложение жгута на более, чем 1 минуту, вызывает гемоконцентрацию, нарушение водного баланса и гемолиз). Не рекомендуется использование первой пробы крови. Травматичная венепункция, ненадлежащий диаметр иглы, интенсивное вытягивание поршня, несоответствие катетера, адаптера и иглы, дефекты при центрифугировании, попадание этанола в кровяной поток при обработке антисептиком, хранение образцов и транспортировка при низкой температуре, длительное хранение (истощение глюкозы для синтеза АТФ для натриево-калиевого канала), страх венепункции (гипервентиляция с алкалозом), тромбоцитопения, лейкоз, пост-спленэктомия, миелопролиферативный синдром, покрытие внутривенных катетеров – причины псевдокалемии. Также возможны обратимая псевдокалемия, маскированная гипокалемия

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕКТА

- Отсутствие важных переменных в базе данных, таких как информации о диагнозе и других важных для гиперкалемии состояний (сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность и хроническая почечная недостаточность), факт проведения диализа и приема ингибитора РААС. Эти переменные необходимы для контроля вмешивающиеся факторы и получения поперечной оценки всей популяции методом непрямой стандартизации на базе национальной статистики
- Доступность результатов таких данных как натрий, креатинин для расчета СКФ, HbA1C, NT-proBNP и BNP и альбумин мочи. Результаты этих исследований могут быть доступны на даты, отличающиеся от дат результатов лабораторного исследования калия, при том, что эти показатели крайне вариабельны во времени, что влияет на оценку ассоциаций между параметрами
- Уровень калия, больше, чем другие параметры, чувствительны к ошибкам забора и хранения образцов. Несмотря на попытки в данном исследовании предотвратить ошибки, например, исключение образцов с признаками гемолиза, возможно, были другие факторы, оказывающие влияние на интерпретацию результатов исследования

Таким образом, крайне важно корректно выбирать предмет для лабораторного RWD исследования и быть уверенным, что использование лабораторных RWD в данном случае является наилучшим методом для ответа на поставленный научный вопрос

ВЫВОДЫ

- Лабораторный данные из рутинной практики могут быть полезны для оценки распространенности определенных состояний (особенно онкологических и редких заболеваний), а также для оценки прогностической значимости некоторых лабораторных показателей
- RWE исследования на основе лабораторных данных требуют меньших временных и финансовых ресурсов, чем проспективные исследования
- Лабораторные RWD имеют многочисленные ограничения, поэтому необходимо тщательно относиться к планированию исследований на их базе и интерпретации результатов этих исследований

