

Abstract

Introduction

Primary Ciliary Dyskinesia (PCD) is a rare, genetically heterogeneous disorder which results from the dysfunction of small hair-like organelles, called motile cilia. Motile cilia project from the apical side of epithelial cells that line up the upper and lower airways (respiratory cilia) and can be found in a variety of other tissues. PCD patients usually suffer from recurrent respiratory infections which lead to chronic destructive airway disease characterized by progressive loss of lung function and structural damage of the airways (bronchiectasis).

Despite the fact that many of the manifestations of PCD present early in life, diagnosis is often delayed or missed completely, primarily due to the low specificity of some symptoms (e.g. cough, rhinorrhea), lack of awareness for PCD among clinicians and difficulties in the availability and interpretation of specialised diagnostic testing. Diagnostic testing for PCD usually involves at least three laboratory procedures: (a) nasal Nitric Oxide measurement, (b) assessment of ciliary motility and (c) examination of ciliary ultrastructure. Diagnostic testing for PCD is laborious and time consuming and many centers may lack access to necessary equipment or expertise to perform all required tests. As a result, different diagnostic algorithms for PCD diagnosis may be followed by different centers and this phenomenon is further influenced by the lack of knowledge regarding the diagnostic effectiveness and average cost of each test.

Aims

Towards further illuminating the decision making process for the establishment of the most efficacious diagnostic algorithm for PCD, we aimed first to characterize the diagnostic properties of the three main tests for PCD (nNO, TEM and HSVM) and second to evaluate different diagnostic algorithms in terms of overall health benefits for PCD patients and overall costs to the healthcare systems.

Methods

In separate systematic reviews and meta-analyses, all major electronic databases were searched from inception until 2016 using appropriate terms towards identifying eligible studies that reported estimates of diagnostic accuracy for TEM, nNO and HSVM as well as estimates of the prevalence of PCD in consecutive referrals of suspect cases. Eligible studies

included diagnostic information on PCD patients or PCD referrals that underwent a combination of diagnostic tests which included nNO, TEM, HSVM and genetic testing.

For the meta-analysis of nNO diagnostic accuracy, estimates of sensitivity and specificity of nNO measurement was calculated for each included study and a two-level mixed logistic regression model conditional on the sensitivity and the specificity of each study and a bivariate normal model for the sensitivity and specificity between studies were fitted. Summary receiver operating characteristic (HSROC) curves were drawn using the parameters of the fitted models separately depending on the breathing technique, Vellum Closure (VC) or non-Vellum Closure (non-VC), used for nNO measurement. For the meta-analysis of PCD prevalence in consecutive referrals of suspect cases and for the meta-analysis of TEM detection rate, a meta-analysis of proportions using a random effects model was performed. Meta-analysis of proportions allows the calculation of the pooled proportion across studies containing binomial data while random effects allow for each study to be assigned a weight which includes the within study variance and the between studies variance. Heterogeneity was assessed with the I^2 which describes the proportion of total variation in the effect estimate that results from the between-studies heterogeneity and ranges from 0 to 100%.

The evidence regarding the diagnostic properties of nNO and TEM as well as the evidence regarding the prevalence of PCD among suspect patients were combined along with diagnostic accuracy estimates for HSVM from individual studies to develop a probabilistic decision model that allowed the calculation of net sensitivity and specificity as well as the cost-effectiveness (CE) and incremental cost effectiveness for three diagnostic algorithms that were characterized by different combinations of nNO, TEM and HSVM. The evaluated combinations were (a) nNO+TEM in sequence, (b) nNO+HSVM in sequence and (c) nNO/HSVM in parallel followed, in cases with conflicting results, by confirmatory TEM (nNO/HSVM+TEM) and the model followed a hypothetical initial population of 1000 referrals (expected 320 PCD patients). Number of PCD patients identified, CE and ICE ratios were calculated using Monte Carlo analysis in ANALYTICA.

Results

PCD prevalence among referrals was 32% (95% CI: 25–39%, $I^2 = 92\%$). TEM detection rate among PCD patients was 83% (95% CI: 75–90%, $I^2 = 90\%$). Exclusion of studies reporting isolated inner dynein arm defects as PCD, reduced TEM detection rate and explained an important fraction of observed heterogeneity (74%, 95% CI: 66–83%, $I^2 = 66\%$).

The overall sensitivity of nNO measured by VC techniques was 0.95 (95 % CI 0.91–0.97), while specificity was 0.94 (95 % CI 0.88–0.97). The positive likelihood ratio (LR+) of the test was 15.8 (95 % CI 8.1–30.6), whereas the negative likelihood ratio (LR-) was 0.06 (95 % CI 0.04–0.09). For non-VC techniques, the overall sensitivity of nNO measurement was 0.93 (95 % CI 0.89–0.96) whereas specificity was 0.95 (95 % CI 0.82–0.99). The LR+ of the test was 18.5 (95 % CI 4.6–73.8) whereas the LR- was 0.07 (95 % CI 0.04–0.12).

Regarding the probabilistic decision analysis model, out of 320 PCD patients, 311 were identified by nNO/HSVM+TEM, 274 with nNO+HSVM and 198 with nNO+TEM. The nNO/HSVM+TEM had the higher mean cost (€97K) followed by nNO+TEM (€56K) and nNO+HSVM (€39K). The nNO+HSVM algorithm dominated the nNO+TEM algorithm (less costly and more effective). The ICE ratio for nNO/HSVM+EM was €1600 per additional PCD patient identified.

Conclusions

Many centers for the diagnosis and treatment of PCD in the developed world follow different tests and a variety of algorithms for diagnosing PCD. In some low income countries, most likely, there is a complete lack of specialized diagnostic testing. The results of this PhD thesis suggest that diagnostic accuracy of nNO measurement both with VC and non-VC maneuvers is high and can be effectively employed in the clinical setting to detect PCD even in young children, thus potentiating early diagnosis. On the contrary, a significant percentage, at least as high as 26%, is missed by TEM and this limitation that should be accounted toward the development of an efficacious PCD diagnostic algorithm. The results of decision analysis approach employed in this study also suggest that a diagnostic algorithm which includes nNO during VC as a screening test followed by confirmatory HSVM identifies approximately 86% of PCD patients with a mean CER of 140€ per PCD case identified. The algorithm which maximizes the number of PCD patients identified involves parallel performance of nNO and HSVM as the first step, followed by TEM as a confirmatory test for the few cases where nNO and HSVM yield conflicting results, with a corresponding ICER of 1620€ per additional PCD patient identified. These findings can inform the dialogue about the development of evidence-based guidelines for PCD diagnostic testing and can illuminate discussions about how these guidelines can best be implemented across various healthcare systems.

Περίληψη

Εισαγωγή

Η Πρωτοπαθής Δυσκινησία των Κροσσών (ΠΔΚ) είναι μια σπάνια, γενετικά ετερογενής διαταραχή, η οποία προκύπτει από τη δυσλειτουργία των κινητών κροσσών. Οι κινητοί κροσοί αποτελούν μικρά τριχοειδή οργανιδία που προεκβάλουν από την κορυφαία μεμβράνη των επιθηλιακών κυττάρων που καλύπτουν τους ανώτερους και κατώτερους αεραγωγούς (αναπνευστικοί κροσοί) αλλά οι δομές αυτές μπορεί να βρεθούν και σε άλλους ιστούς. Οι ασθενείς με ΠΔΚ υποφέρουν από επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις του αναπνευστικού οι οποίες οδηγούν σε χρόνιες πνευμονοπάθειες που καταστρέφουν τους αεραγωγούς και χαρακτηρίζονται από προοδευτική απώλεια λειτουργίας του πνεύμονα και καταστροφή της δομής των αεραγωγών (βρογχιεκτασίες).

Παρόλο που η ασθένεια εκδηλώνεται σε νεαρή ηλικία, η διάγνωση της καθυστερεί ή απουσιάζει πλήρως, κυρίως λόγω των μη-ειδικών συμπτωμάτων (βήχας, ρινόρροια), έλλειψης γνώσης για την ΠΔΚ μεταξύ των ιατρών αλλά και λόγω της δυσκολίας στη διαθεσιμότητα και την ερμηνεία των ειδικών διαγνωστικών μεθόδων. Ο διαγνωστικός έλεγχος για ΠΔΚ συνήθως περιλαμβάνει τουλάχιστον 3 εργαστηριακές μεθόδους: α) μέτρηση ρινικού Μονοξειδίου του Αζώτου (nasal Nitric Oxide - nNO), β) εκτίμηση της κινητικότητας των κροσσών και γ) εξέταση της δομής των κροσσών. Ο διαγνωστικός έλεγχος για ΠΔΚ είναι επίπονος και χρονοβόρος ενώ πολλά κέντρα πιθανόν να μην διαθέτουν πρόσβαση σε εξειδικευμένο εξοπλισμό ή προσωπικό για την εκτέλεση όλων των απαιτούμενων ελέγχων. Σαν αποτέλεσμα, διαφορετικοί αλγόριθμοι μπορεί να χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση της ΠΔΚ και αυτό το φαινόμενο επηρεάζεται περαιτέρω από την έλλειψη γνώσης σχετικά με την αποτελεσματικότητα και το μέσο οικονομικό κόστος της κάθε διαγνωστικής τεχνικής.

Στόχοι

Με ορίζοντα την βέλτιστη πληροφόρηση στη διαδικασία λήψης αποφάσεων για τον πιο αποτελεσματικό αλγόριθμο διάγνωσης για ΠΔΚ, ο στόχος της παρούσας εργασίας είναι, πρώτον να καθορίσουν οι ιδιότητες των τριών βασικών διαγνωστικών τεχνικών (nNO, ηλεκτρονική μικροσκοπία μετάδοσης - Transmission Electron Microscopy – TEM, βίντεομικροσκοπία υψηλής ταχύτητας – High Speed Video Microscopy - HSVM) και δεύτερον, η συνολική εκτίμηση διαφόρων διαγνωστικών αλγορίθμων ως προς το συνολικό

όφελος προς την υγεία των ασθενών με ΠΔΚ και του συνολικού οικονομικού κόστους στο σύστημα υγείας.

Μέθοδοι

Μέσω ξεχωριστών μελετών συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης (systematic review and meta-analysis), όλες οι σημαντικές ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων έχουν ερευνηθεί μέχρι το 2016, με την χρήση κατάλληλων όρων για να αναγνωρίσουμε τα άρθρα που αναφέρουν στοιχεία σχετικά με την διαγνωστική ακρίβεια των μεθόδων nNO, TEM και HSVM, καθώς και στοιχεία της εκτίμησης της συχνότητας της ΠΔΚ σε πληθυσμούς ύποπτων ασθενών που έχουν παραπεμφθεί για διαγνωστικές εξετάσεις για ΠΔΚ. Οι επιλεγμένες μελέτες περιλάμβαναν διαγνωστικές πληροφορίες για τους ασθενείς με ΠΔΚ ή ύποπτους ασθενείς που έχουν υποστεί ένα συνδυασμό διαγνωστικών μεθόδων που περιλαμβάνουν nNO, TEM και HSVM και γενετικό έλεγχο.

Για την μετα-ανάλυση της διαγνωστικής ακρίβειας του nNO, έχουν υπολογιστεί η ευαισθησία και η ειδικότητα των μετρήσεων του nNO για όλα τα άρθρα που περιλήφθηκαν στη μελέτη καθώς και προσαρμόστηκαν ένα μοντέλο μικτής λογιστικής παλινδρομησης δύο επιπέδων βασισμένο στην ευαισθησία και την ειδικότητα της κάθε μελέτης καθώς ένα διμεταβλητό μοντέλο κανονικής κατανομής για την ευαισθησία και την ειδικότητα μεταξύ των μελετών. Ιεραρχικές καμπύλες ROC (Summary receiver operating characteristic (HSROC) curves) αναπτύχθηκαν με βάση τις παραμέτρους των προσαρμοσμένων μοντέλων ξεχωριστά για την μέτρηση nNO με κλειστή την γλωττίδα (Vellum Closure - VC) και ξεχωριστά για την μέτρηση του nNO με ανοικτή την γλωττίδα (non-Vellum Closure - non-VC). Για την μετα-ανάλυση της συχνότητας της ΠΔΚ σε πληθυσμούς ύποπτων ασθενών που έχουν παραπεμφθεί για εξέταση ΠΔΚ και για την μετα-ανάλυση του ποσοστού ανίχνευσης του TEM, χρησιμοποιήθηκε η μεθοδολογία της μετα-αναλυσης ποσοστού με τυχαίες επιδράσεις. Η μετα-ανάλυση ποσοστού επιτρέπει τον υπολογισμό του συγκεντρωτικού ποσοστού από όλες τις μελέτες που παριείχαν διωνυμικά δεδομένα ενώ η χρήση τυχαίων επιδράσεων επιτρέπει σε κάθε μελέτη να προσδιοριστεί με ένα συντελεστή που συμπεριλαμβάνει την διακύμανση εντός της μελέτης αλλά και την διακύμανση μεταξύ των μελετών. Η ετερογένεια εκτιμήθηκε με την παράμετρο I^2 η οποία περιγράφει το ποσοστό της συνολικής παραλλαγής στην εκτίμηση του αποτελέσματος από την ετερογένεια μεταξύ των μελετών και το εύρος των τιμών που μπορεί να πάρει, κυμαίνεται μεταξύ 0 μέχρι 100%.

Τα στοιχεία σχετικά με τις διαγνωστικές ιδιότητες του nNO και TEM και τα στοιχεία σχετικά με την επικράτηση της ΠΔΚ μεταξύ ύποπτων ασθενών συνδυάστηκαν με τις εκτιμήσεις για την διαγνωστική ακρίβεια του HSVM από μεμονωμένες μελέτες κατά την ανάπτυξη ενός πιθανολογικού μοντέλου ανάλυσης το οποίο επιτρέπει να υπολογιστεί η συνολική ευαισθησία και ειδικότητα του εκάστοτε διαγνωστικού αλγορίθμου, καθώς και η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας και η αυξανόμενη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας για τους τρεις διαγνωστικούς αλγόριθμους οι οποίοι χαρακτηρίζονται από διάφορους συνδυασμούς του nNO, TEM και HSVM. Οι αξιολογούμενοι συνδυασμοί ήταν α) nNO+TEM σε ακολουθία, β) nNO+ HSVM σε ακολουθία και γ) παράλληλη διενέργεια nNO/HSVM ακολουθούμενο από TEM ως επιβεβαιωτική εξέταση στις περιπτώσεις αλληλοσυγκρουόμενων αποτελεσμάτων (nNO/HSVM+TEM). Το πιθανολογικό μοντέλο υπολογίζονταν με αρχικό υποθετικό πληθυσμό 1000 παραπομπών ύποπτων ασθενών με αναμενόμενη μέση συχνότητα ΠΔΚ ίση με 320 ασθενείς στις 1000 παραπομπές). Τα αποτελέσματα του μοντέλου περιλάμβαναν τον εκτιμώμενο αριθμό των ασθενών με ΠΔΚ από κάθε διαγνωστικό αλγόριθμο, τον λόγο κόστους-αποτελεσματικότητας (Cost-Effectiveness Ratio – CER) και τον λόγο αυξανόμενου κόστους-αποτελεσματικότητας (incremental Cost-Effectiveness Ratio - ICER) για κάθε διαγνωστικό αλγόριθμο. Τα αποτελέσματα υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας τη προσομοίωση Monte Carlo στο πρόγραμμα ANALYTICA.

Αποτελέσματα

Η μέση συχνότητα της ΠΔΚ μεταξύ των παραπομπών ήταν 32% (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης (ΔΕ): 25–39%, $I^2 = 92\%$). Το ποσοστό ανίχνευσης με TEM μεταξύ των ασθενών με ΠΔΚ ήταν 83% (95% ΔΕ: 75–90%, $I^2 = 90\%$). Η εξαίρεση των μελετών που αναφέρουν μεμονωμένους ελαττωματικούς βραχίονες δυνείνης ως ΠΔΚ, μείωσε το ποσοστό ανίχνευσης με TEM και εξηγεί το ποσοστό της παρατηρούμενης ετερογένειας (74%, 95% ΔΕ: 66–83%, $I^2 = 66\%$).

Η συνολική ευαισθησία του nNO κατά την μέτρηση με VC ήταν 0.95 (95 % ΔΕ: 0.91–0.97), ενώ η ειδικότητα ήταν 0.94 (95 % ΔΕ: 0.88–0.97). Ο θετικός λόγος πρόβλεψης (Positive Likelihood Ratio - LR+) ήταν 15.8 (95 % ΔΕ: 8.1–30.6), ενώ ο αρνητικός λόγος πρόβλεψης (Negative Likelihood Ratio - LR-) ήταν 0.06 (95 % ΔΕ: 0.04–0.09). Για τις μετρήσεις non-VC, η συνολική ευαισθησία του nNO ήταν 0.93 (95 % CI 0.89–0.96), ενώ η ειδικότητα ήταν

0.95 (95 % CI 0.82–0.99). Ο θετικός λόγος LR+ ήταν 18.5 (95 % CI 4.6–73.8), ενώ ο αρνητικός λόγος LR- ήταν 0.07 (95 % CI 0.04–0.12).

Σχετικά με τα αποτελέσματα του πιθανολογικού μοντέλου, από τους 320 αναμενόμενους ασθενείς με ΠΔΚ, 311 ανιχνεύτηκαν με nNO/HSVM+TEM, 274 με nNO+HSVM και 198 με nNO+TEM. Ο συνδυασμός nNO/HSVM+TEM είχε το πιο ψηλό μέσο κόστος (€97K) ακολουθούμενο από το συνδυασμό nNO+TEM (€56K) και τον συνδυασμό nNO+HSVM (€39K). Ο αλγόριθμος nNO+HSVM επικράτησε του αλγόριθμου nNO+TEM (χαμηλότερο κόστος και πιο αποτελεσματικό). Ο λόγος ICER για το nNO/HSVM+EM ήταν €1620 για κάθε επιπλέον διαγνωσμένο ασθενή με ΠΔΚ.

Συμπεράσματα

Πολλά από τα κέντρα που ασχολούνται με τη διάγνωση και τη θεραπεία της ΠΔΚ στις ανεπτυγμένες χώρες, ακολουθούν διαφορετικές τεχνικές και ποικίλους αλγόριθμους για τη διάγνωση της ασθένειας. Σε χώρες με χαμηλό εισόδημα, πολύ πιθανό να υπάρχει πλήρης έλλειψη ειδικών διαγνωστικών μέσων. Τα αποτελέσματα αυτής της διδακτορικής διατριβής εισηγούνται ότι η διαγνωστική ακρίβεια των μετρήσεων nNO και με τους δύο δυνατούς αναπνευστικούς ελιγμούς (κλειστή/ανοικτή γλωττίδα) είναι υψηλή και μπορεί να υιοθετηθεί αποτελεσματικά στην διαδικασία κλινικού εντοπισμού της ΠΔΚ ακόμα και σε παιδιά, με στόχο την πρόιμη διάγνωση. Αντίθετα, ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών, τουλάχιστον της τάξης του 26% δεν μπορεί να διαγνωστεί με TEM και αυτός ο περιορισμός θα πρέπει να αποτελέσει βάση για την ανάπτυξη αποτελεσματικών διαγνωστικών αλγόριθμων για ΠΔΚ. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης εισηγούνται επίσης πως ο διαγνωστικός αλγόριθμος ο οποίος περιλαμβάνει το nNO με VC ως πρώτο βήμα ακολουθούμενο από HSVM για επιβεβαίωση, ανιχνεύει περίπου το 86% των ασθενών με ΠΔΚ με μέση τιμή λόγου κόστους-αποτελεσματικότητας (CER) 140€ για κάθε διαγνωσμένο ασθενή με ΠΔΚ. Ο αλγόριθμος που μεγιστοποιεί τον αριθμό των ασθενών με ΠΔΚ περιλαμβάνει παράλληλη εξέταση με nNO και HSVM ως πρώτο βήμα, ακολουθούμενο από TEM ως επιβεβαιωτικό διαγνωστικό τεστ για τις λίγες περιπτώσεις όπου το nNO και το HSVM παρουσιάζουν αντικρουόμενα αποτελέσματα, με αντίστοιχο λόγο αυξανόμενου κόστους-αποτελεσματικότητας (ICER) ίσο με 1620€ για κάθε επιπλέον ασθενή διαγνωσμένο με ΠΔΚ. Τα ευρήματα αυτά επισημάνουν την ανάγκη για ανάπτυξη οδηγιών για τον διαγνωστικό έλεγχο των ασθενών με ΠΔΚ βασισμένες σε επιστημονικά τεκμήρια και παρέχουν νέες πληροφορίες στον εν εξελίξει

διάλογο για το πως οι οδηγίες αυτές μπορούν να εκτελεστούν από τα διάφορα συστήματα υγείας.