

Bi7491 Regresní modelování

Případová studie
Neuromuskulární blokátory
(logistická regrese)

Převzato z knihy:

Andersen, P. K., Skovgaard, L. T. (2010) Regression with Linear Predictors, Springer.

Úvod

- **Neuromuskulární blokátor (NBA)**

Látka relaxující kosterní svalstvo. Používá se při anestézii při operacích. Existují různé typy...

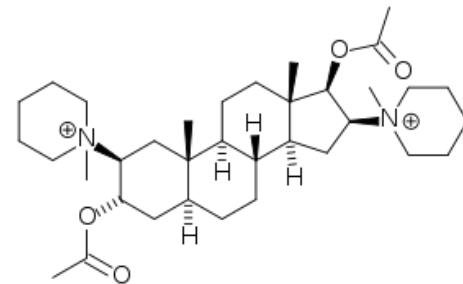
- **Reziduální neuromuskulární blok (RNB)**

Relaxace po operaci zcela neodezněla. Lze měřit neurologicky – vyšetření TOF-ratio



Cíl

- Zjistit, zda některé typy *neuromuskulárních blokátorů* (NBA) způsobují více pooperačních plicních komplikací:
 - Pancuronium (dlouze účinkující)
 - Vecuronium
 - Atracurium
- Zjistit, zda je *reziduální neuromuskulární blok* (RNB), měřený TOF-ratio, rizikovým faktorem



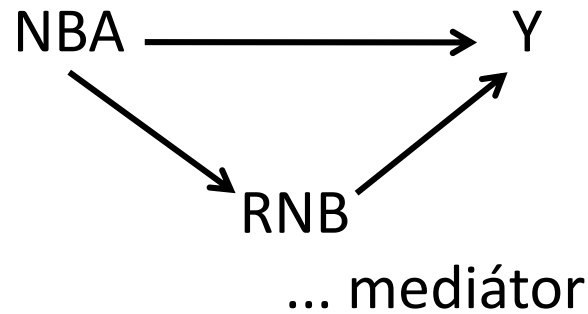
Typ studie

- Bloková randomizace
 - typ operace jako blok
- Neměl by být vztah mezi typem operace a NBA
- To by stačilo udělat test dobré shody
 - ale kvůli odchodům ze studie tam vztah být může
 - a typ operace je tak zavádějící faktor
 - a nemusí být jediný

Kauzalita

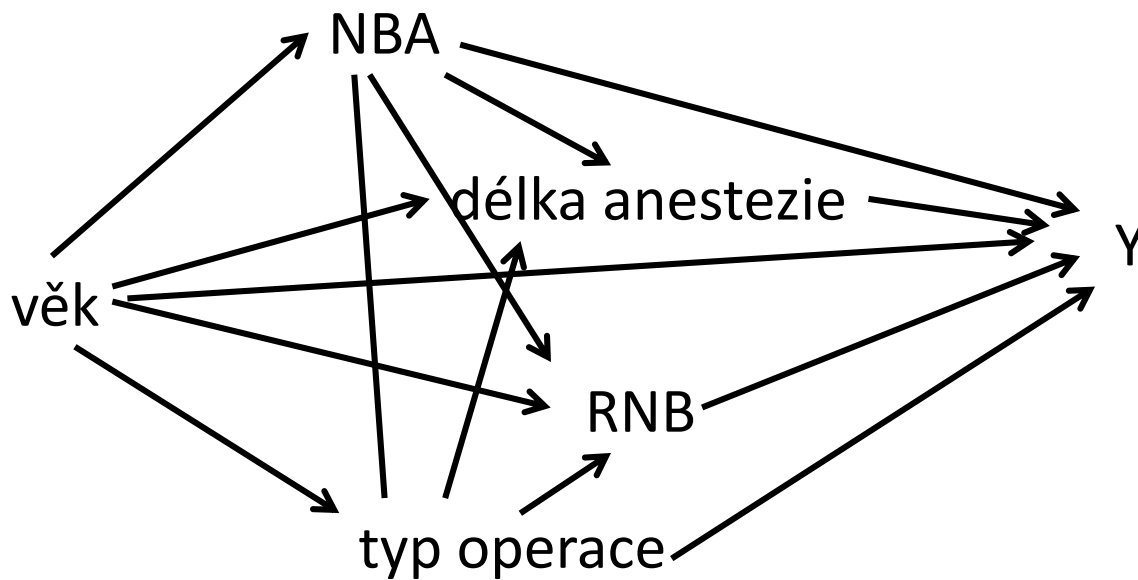
- Zadání úlohy:

NBA \longrightarrow Y ... pooperační komplikace



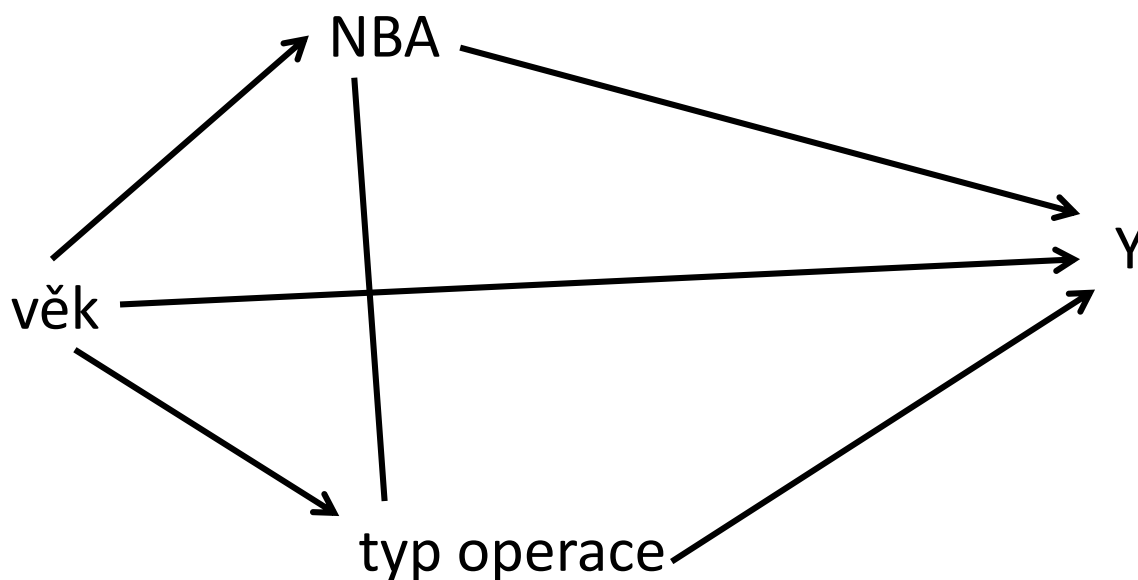
Kauzalita

- Všechny proměnné:



Iniciální model

- Bez intermediát – chceme znát celkový efekt NBA



Je vztah s věkem lineární?

zkusíme vložit jako splajn (lomená čára)

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)	
(Intercept)	-7.24493	1.27864	-5.666	1.46e-08	***
I (age/10)	0.57529	0.21982	2.617	0.00887	**
<code>ifelse(age > 60, (age - 60)/10, 0)</code>	-0.20409	0.37356	-0.546	0.58483	
surgtypeGynecological	0.21938	0.63154	0.347	0.72831	
surgtypeAbdominal	2.09321	0.47181	4.437	9.14e-06	***
blockingPancuronium	0.41365	0.38828	1.065	0.28673	
blockingAtracurium	0.02304	0.41876	0.055	0.95613	

nevypadá to na nelinearitu
(nevýznamný efekt zmenšujícího se rizika)

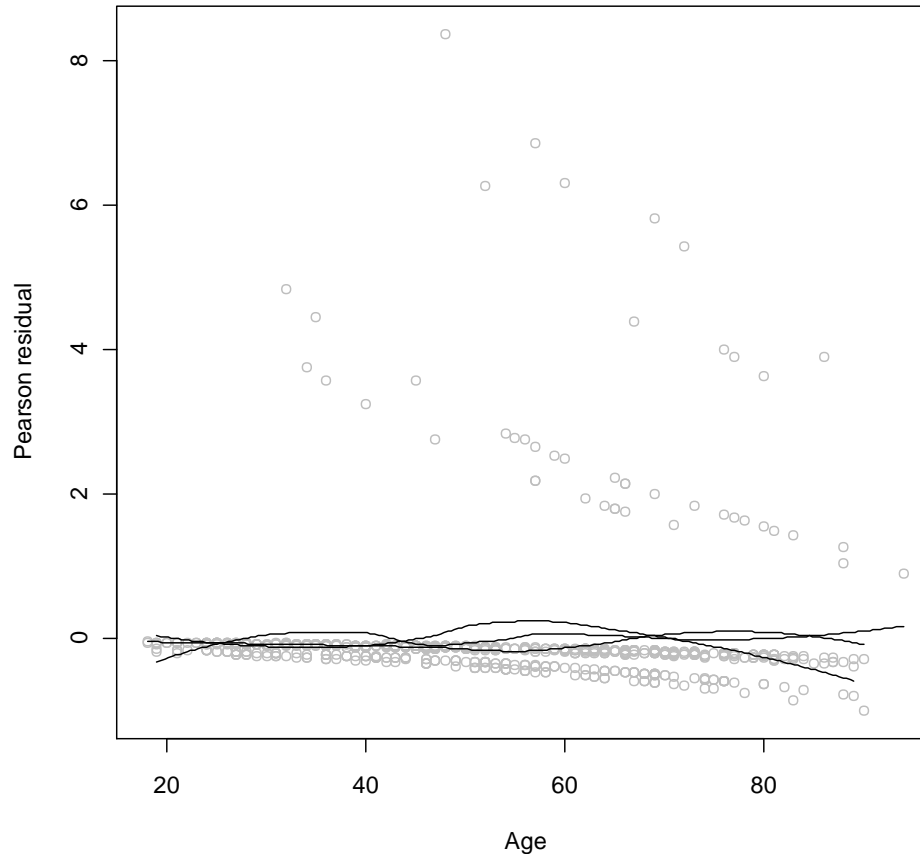
Lineární model

Estimate	Std. Error	z	value	Pr(> z)	
(Intercept)	-6.78743	0.92215	-7.360	1.83e-13	***
I(age/10)	0.47319	0.10700	4.423	9.75e-06	***
surgtypeGynecological	0.23796	0.63121	0.377	0.706	
surgtypeAbdominal	2.11888	0.47104	4.498	6.85e-06	***
blockingPancuronium	0.41929	0.38889	1.078	0.281	
blockingAtracurium	0.02839	0.41917	0.068	0.946	

← gynekologická vs. ortopedická
← břišní vs. ortopedická
← pancuronium vs. vecuronium
← atracurium vs. vecuronium

věk a typ operace jsou významné

Interakce



zvlášť vyhlazená křivka
pro typy operací

nenalezli jsme
interakci mezi
věkem a
typem
operace
(ani testem)

Závěr počáteční analýzy

- Nenalezli jsme významné rozdíly mezi molekulami
- Ovšem IS zahrnují i zajímavé hodnoty, nelze tedy vyloučit, že efekt tam skutečně je

Intermediáty

- ... pro působení NBA na riziko komplikací
- RNB, délka anestezie
- obecně by se intermediáty do modelu dávat neměly
- ale co kdyby bylo Pancuronium nebezpečné jen v **přítomnosti RNB**, přestože samo o sobě riziko RNB nezvyšuje?
- sloučíme Atracurium a Vecuronium (blokátory krátce působící)
- **RNB**: TOF-ratio – obvykle dichotomizováno - $>0,7$ příznivé

Model

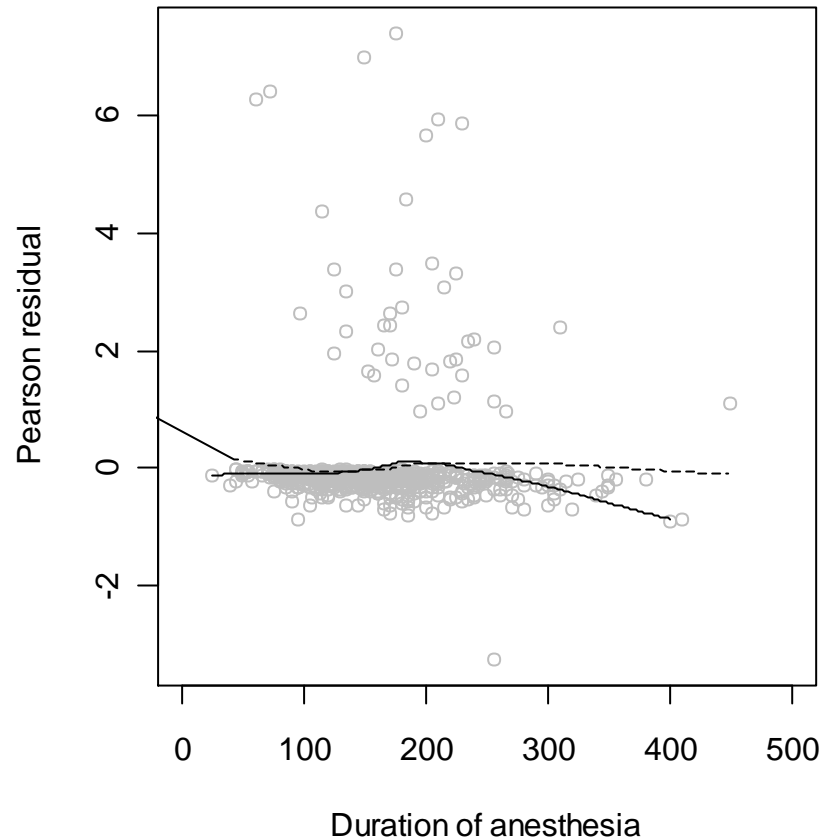
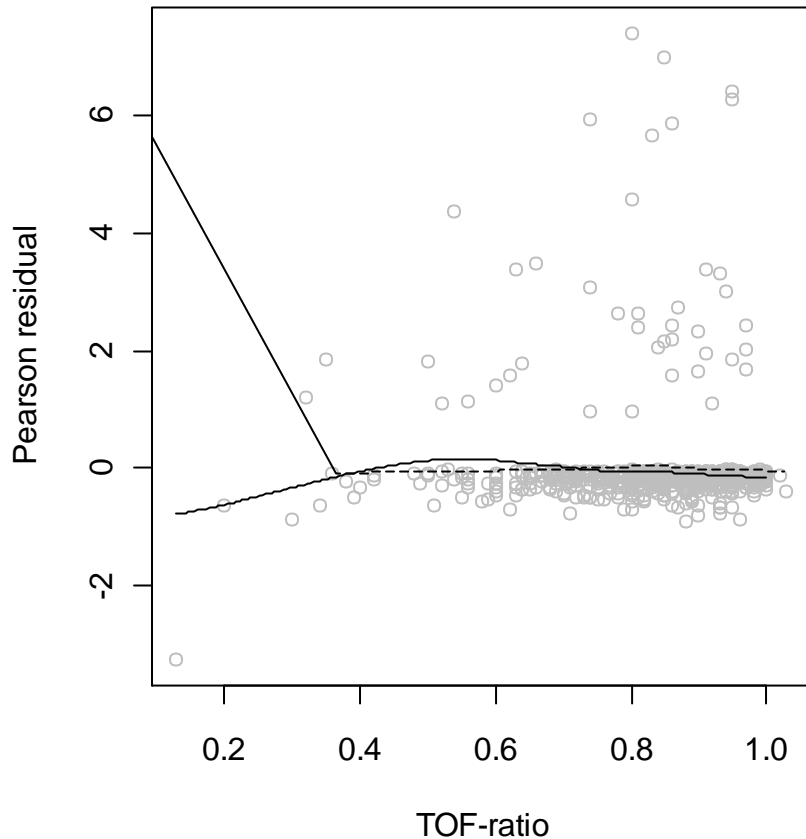
	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)	
(Intercept)	-5.6650	0.8515	-6.653	2.87e-11	***
surgtypeGynecological	0.7885	0.6711	1.175	0.24006	
surgtypeAbdominal	2.2736	0.5058	4.495	6.96e-06	***
I((age - 60)/10)	0.4585	0.1158	3.960	7.49e-05	***
I(duration/60 - 1)	0.4699	0.1597	2.943	0.00325	**
longact1	1.0546	0.5713	1.846	0.06487	.
longact0:I((tofratio - 0.7) * 10)	0.3438	0.2567	1.340	0.18037	
longact1:I((tofratio - 0.7) * 10)	-0.5009	0.1629	-3.074	0.00211	**

Odds ratios...

		2.5 %	97.5 %
(Intercept)	0.00	0.00	0.02
surgtypeGynecological	2.20	0.57	8.36
surgtypeAbdominal	9.71	3.87	28.83
I((age - 60)/10)	1.58	1.27	2.00
I(duration/60 - 1)	1.60	1.17	2.19
longact1	2.87	1.00	9.59
longact0:I((tofratio - 0.7) * 10)	1.41	0.88	2.42
longact1:I((tofratio - 0.7) * 10)	0.61	0.44	0.83

Rezidua

Plná čára – dlouze působící (Pancuronium)



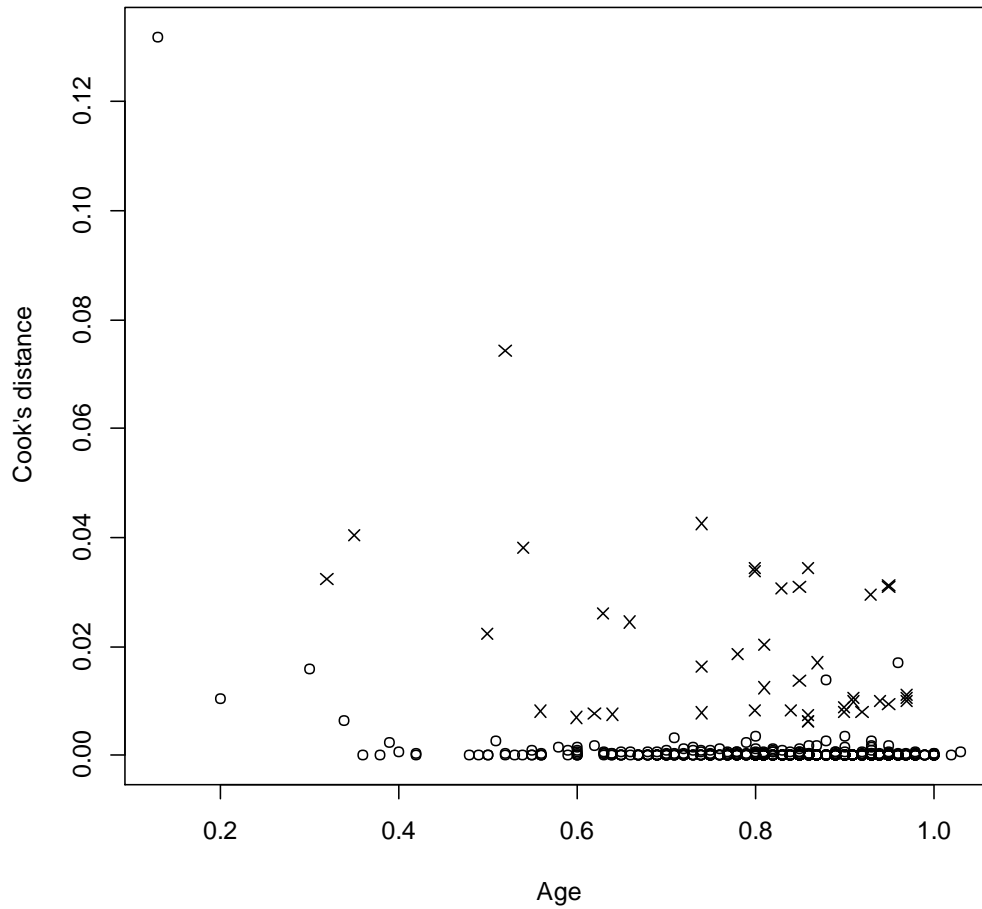
Kalibrace

Decil rizika	Počet pacientů	Počet komplikací		$\frac{(P-O)^2}{O}$
		Pozorovaný (P)	Očekávaný (O)	
1	67	0	0.208	0.208
2	68	0	0.458	0.458
3	68	0	0.779	0.779
4	67	1	1.093	0.008
5	68	3	1.571	1.299
6	68	3	2.189	0.301
7	67	2	3.118	0.401
8	68	4	4.895	0.164
9	68	10	8.517	0.258
10	67	19	19.171	0.002
Celkem	676	42	42.000	3.877

$$X^2 = 3.877 \quad \longrightarrow \quad X^2 \sim \chi^2(8) \quad \longrightarrow \quad p = 0.87$$

Data nesvědčí o rozporu mezi modelem a daty.

Vlivnost



Většina vlivných pozorování jsou komplikace (x)

Centrování, škálování

Věk při operaci – střed 60 let, po 10 letech

Trvání operace – střed 60 minut, po jedné hodině

TOF – střed 0,7, po 0,1

rozhoduje o interpretaci efektu *longact1*

Odhad rizika pro jednotlivé operace a léky

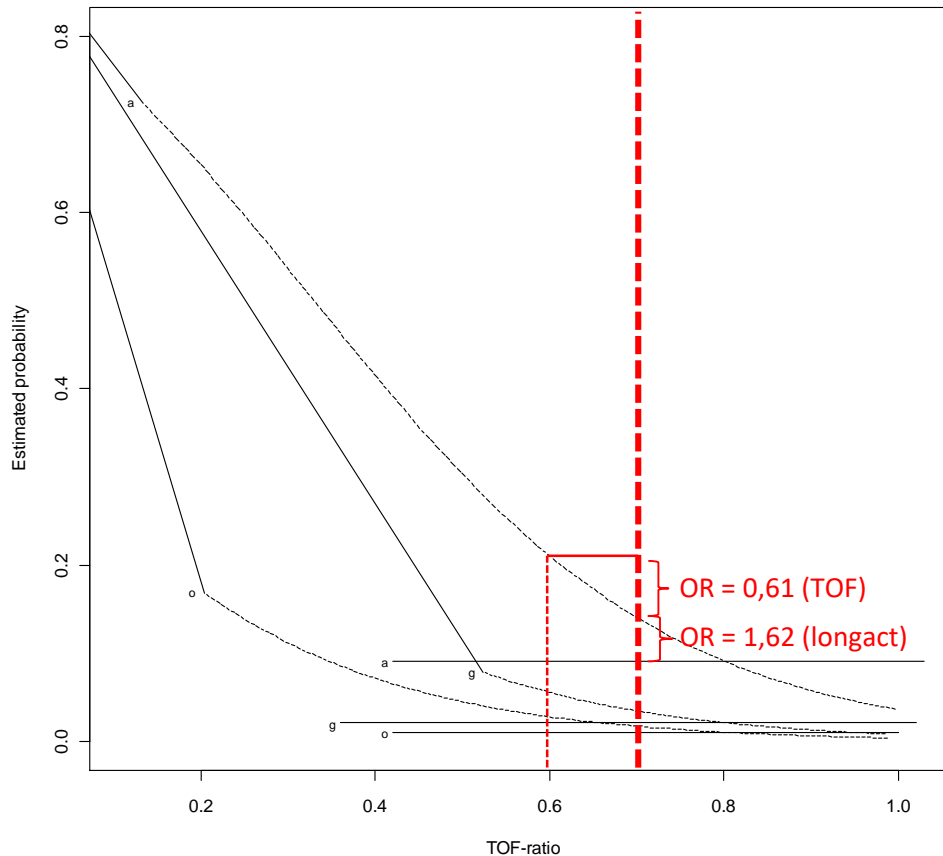
Finální model

	Estimate	Std. Error	z	value	Pr(> z)	
(Intercept)	-4.9242	0.6216	-7.922	2.34e-15	***	
surgtypeGynecological	0.7012	0.6671	1.051	0.293244		
surgtypeAbdominal	2.2143	0.5018	4.413	1.02e-05	***	
age60	0.4395	0.1145	3.839	0.000124	***	
dur60	0.4167	0.1551	2.687	0.007200	**	
longact1	0.4843	0.3510	1.380	0.167649		
I((as.numeric(longact) - 1) * tof07)	-0.4891	0.1611	-3.036	0.002398	**	

(tento už nepřipouští závislost na TOF pro krátce působící – není hlavní efekt pro tof07)

ODDS RATIOS		2.5 %	97.5 %
(Intercept)	0.007268533	0.001949547	0.02267282
surgtypeGynecological	2.016102247	0.524953831	7.60572316
surgtypeAbdominal	9.154628800	3.674763304	26.97739301
age60	1.551882423	1.248855243	1.95974383
dur60	1.516992295	1.117327162	2.06104482
longact1	1.622961482	0.805471785	3.21690645
I((as.numeric(longact) - 1) * tof07)	0.613153145	0.443422914	0.83831490

Odhad rizika pro jednotlivé operace a léky



Dlouze působící
přerušovaná čára

Operace

a...abdominální
g...gynekologická
o...ortopedická

(pacient ve věku 60 let,
dvouhodinová operace)

Vysoké riziko komplikací u abdominálních operací s dlouze působícím neuromuskulárním blokátorem (Pancuroniem), pokud je přítomen reziduální neuromuskulární blok (nízká hodnota TOF)