

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...

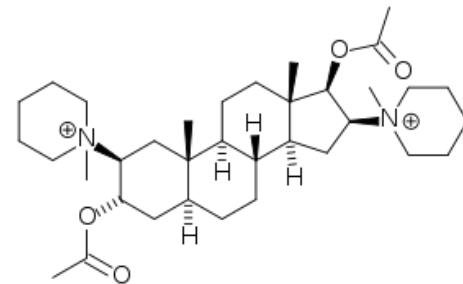
- **Reziduální neuromuskulární blok (RNB)**

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



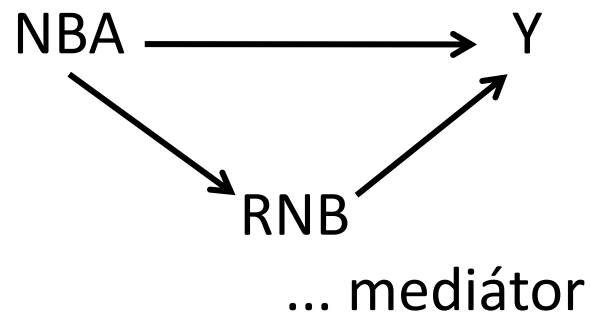
Typ studie

- 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

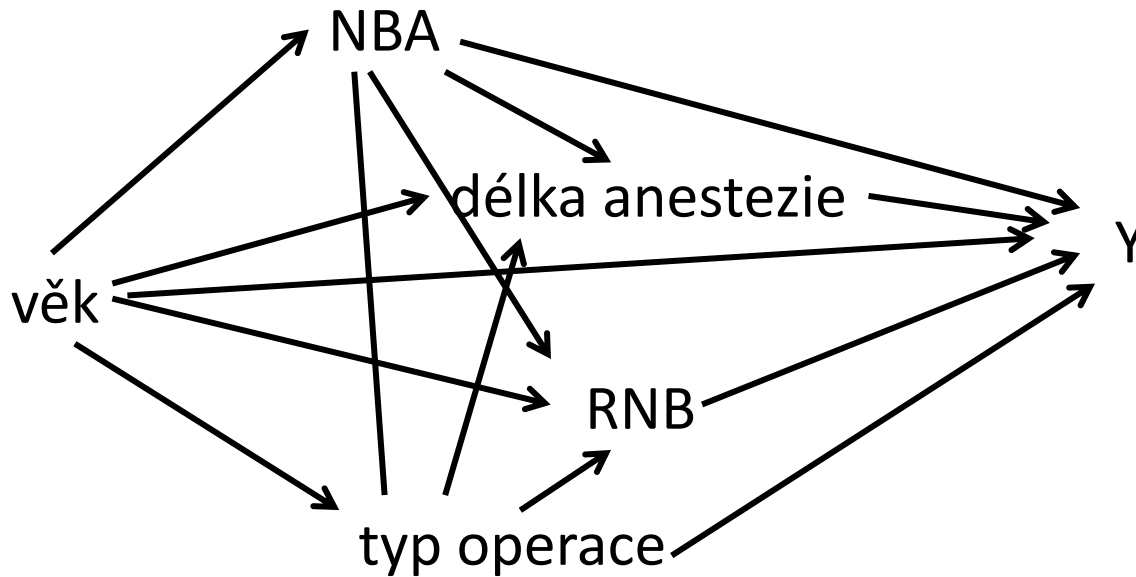
- Zadání úlohy:

NBA \longrightarrow Y ... pooperační komplikace



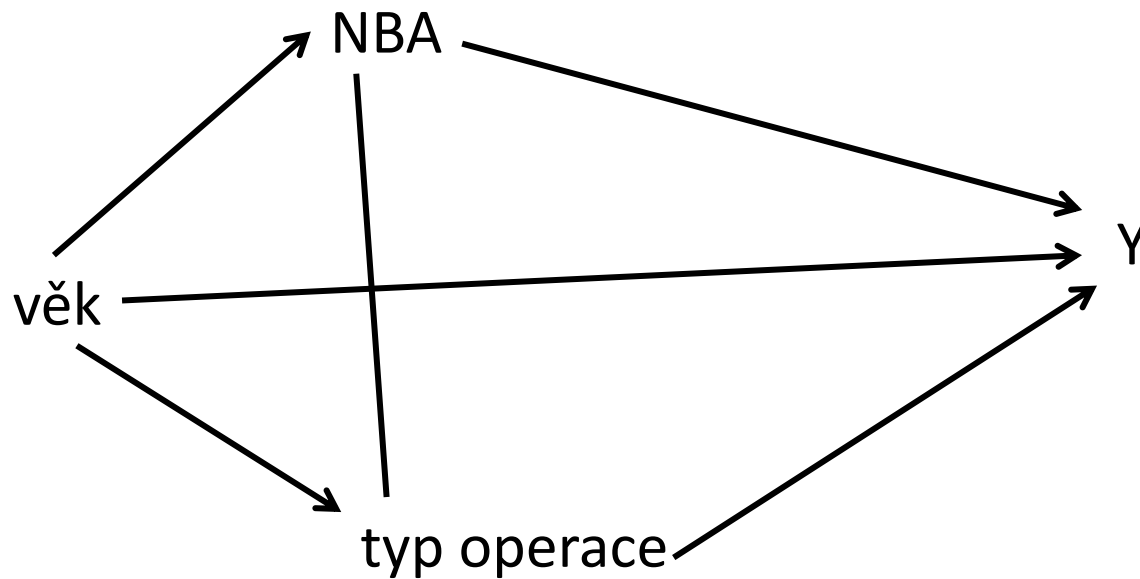
Kauzalita

- 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)

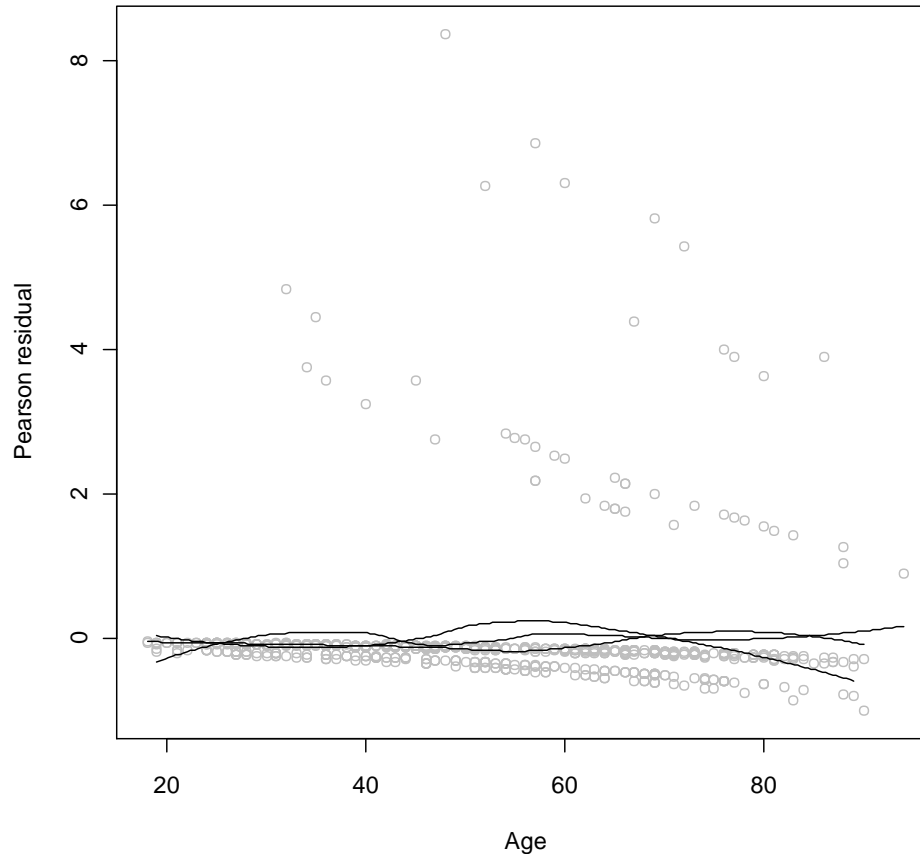
Lineární model

| 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

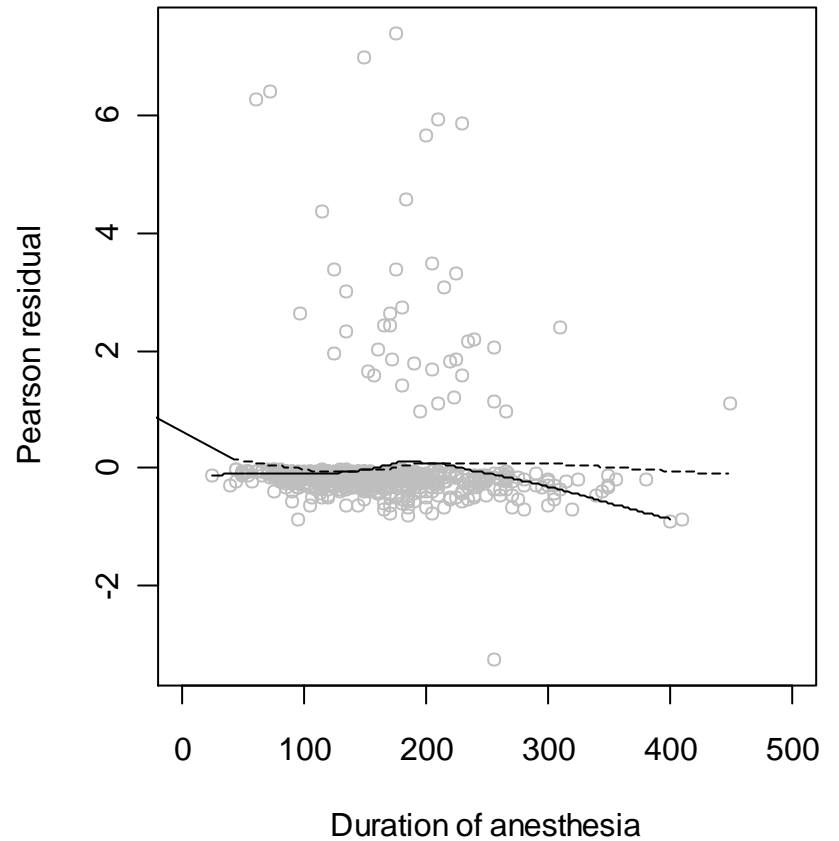
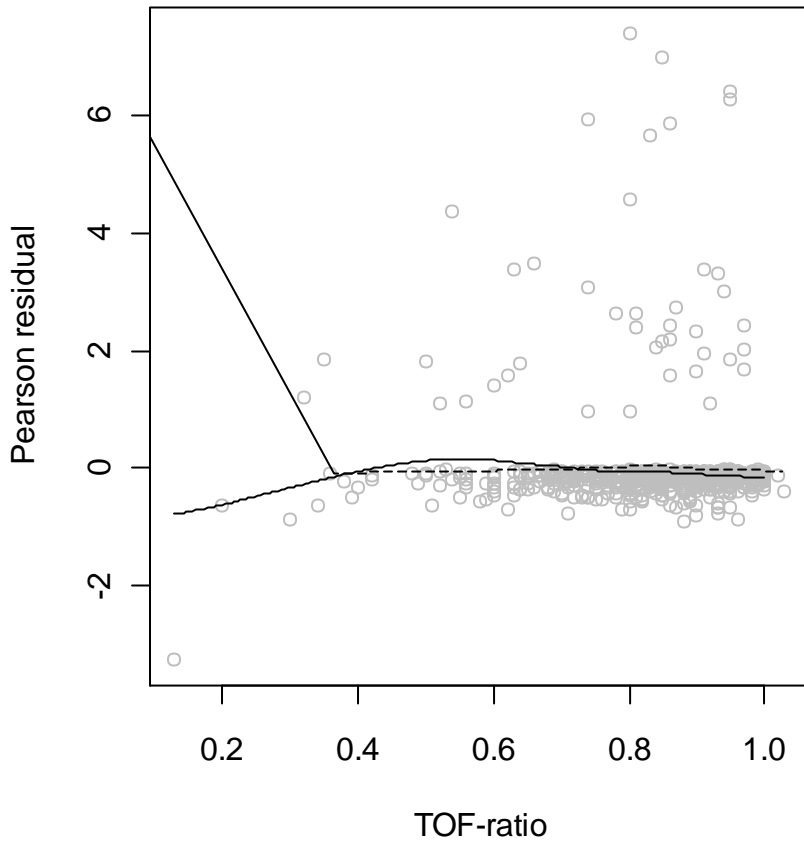
| | Estimate | Std. Error | z value | Pr(> z) | |
|-----------------------------------|----------|------------|---------|----------|-----|
| (Intercept) | -5.6650 | 0.8515 | -6.653 | 2.87e-11 | *** |
| surgtypeGynecological | 0.7885 | 0.6711 | 1.175 | 0.24006 | |
| surgtypeAbdominal | 2.2736 | 0.5058 | 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)



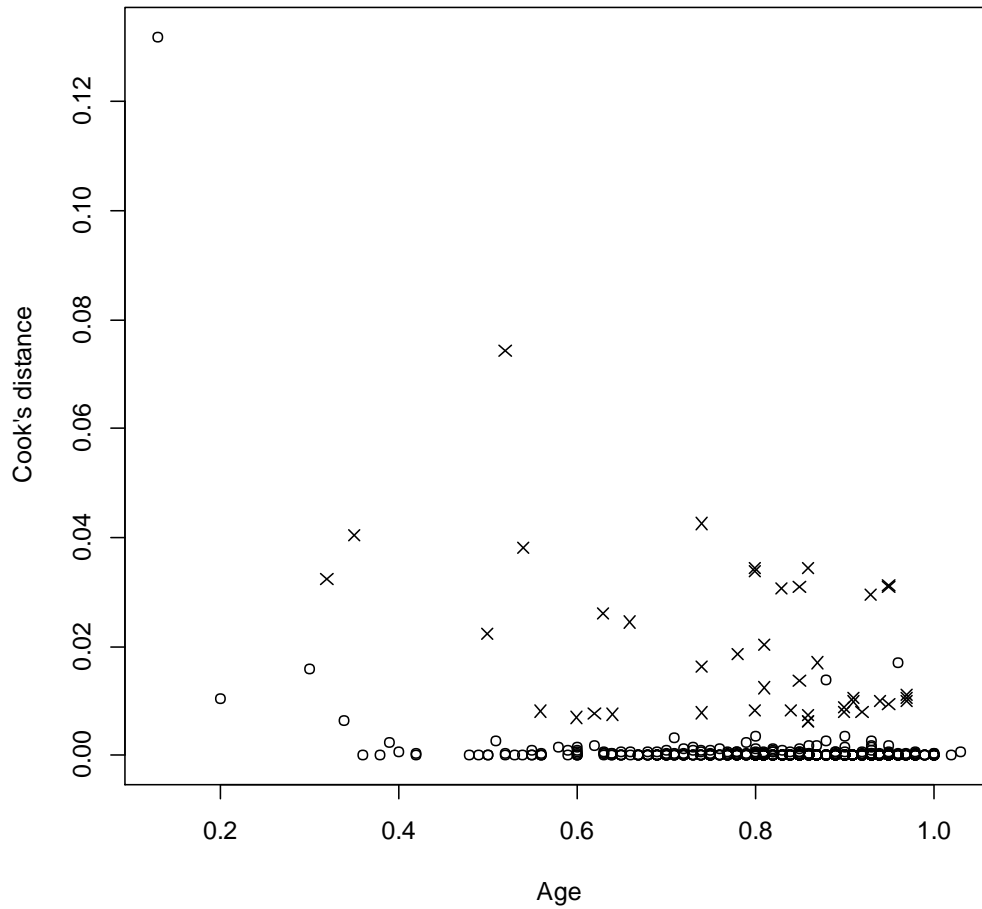
Kalibrace

| 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

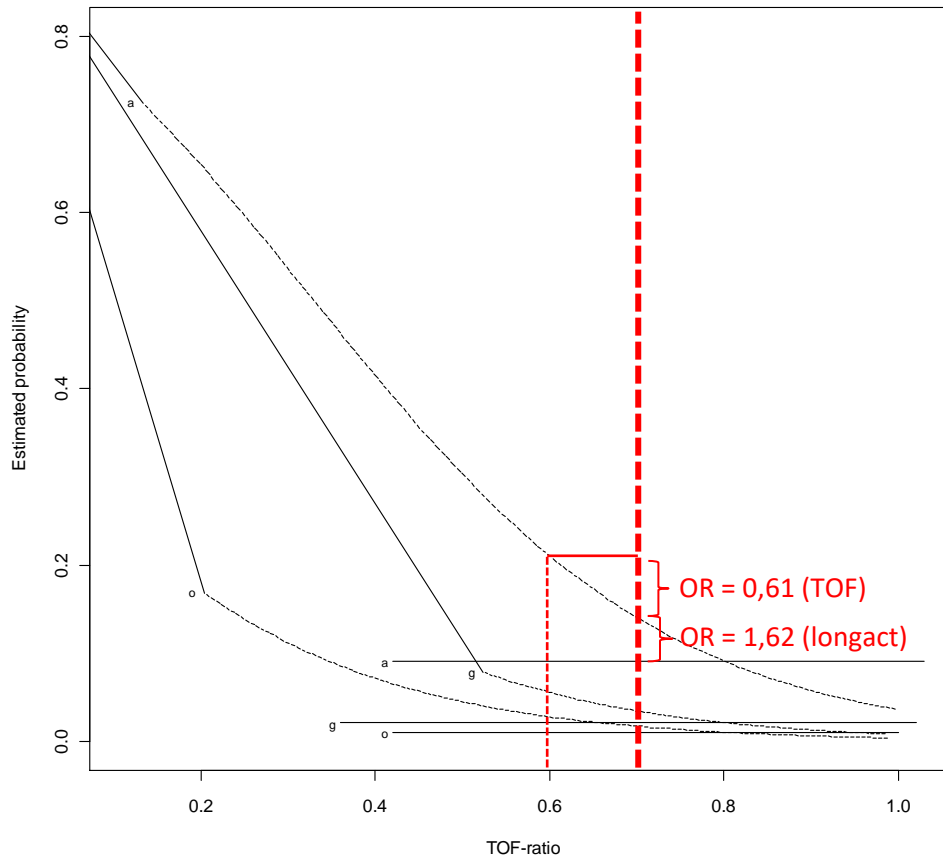
Finální model

| | 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)