

Příspěvek logistické regresní analýzy ke kritickému hodnocení efektivity reaktantů akutní fáze u nemocných v intenzivní péči

Jabor A.^{1,3}, Horáček M.², Kazda A.^{3,4}, Valenta, J.⁵

¹Oddělení klinické biochemie a hematologie Oblastní nemocnice Kladno, a. s.

²Colsys Automatik, a. s., Kladno

³Katedra klinické biochemie IPVZ, Praha

⁴Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky VFN a 1. LF UK Praha

⁵Klinika anesteziologie a resuscitace VFN a 1. LF UK Praha

SOUHRN

Cíl studie: Analyzovat efektivitu reaktantů akutní fáze u pacientů v intenzivní péči s využitím krokové logistické regresní analýzy.

Typ studie: Retrospektivní analýza dat nemocných v intenzivní péči.

Materiál a metodika: Stanovení procalcitoninu (PCT), C-reaktivního proteinu (CRP), orosomukoidu, leukocytů a dalších ukazatelů u osob se sepsí nebo multiorgánovým selháním na anesteziologicko-resuscitačním oddělení. Hodnotilo se 164 nálezů u 43 osob. Jako metoda zpracování byla použita logistická regresní analýza, při které se hodnotila efektivita biochemických a dalších markerů ve vztahu ke klinickým ukazatelům (Apache II, SOFA, SIRS, MODS, přežití, zjevný infekt, bakteriologický nález).

Výsledky: PCT byl v logistické regresní analýze nejčastěji vybíraným ukazatelem. Nebyl podstatný rozdíl mezi klasifikační účinností PCT a orientační metodou jeho stanovení pro účely POCT. Poněkud méně efektivní se v porovnání s PCT jevílo stanovení CRP, jako málo efektivní se naopak ukazovalo v daných souvislostech stanovení orosomukoidu, fibrinogenu, albuminu a prealbuminu jako reprezentantů pozitivních, respektive negativních reaktantů akutní fáze. Klasifikační efektivita byla v krokové variantě při použití pouze sestavy reaktantů akutní fáze (CRP, PCT a orosomukoidu) společně s leukocyty mezi 58–77 %. Zlepšení klasifikace pomocí PCT (nebo pomocí CRP) přineslo zařazení dalších proměnných (teplota, INR, leukocyty, trombocyty) a dosáhlo 71–83 % správných klasifikací.

Závěry: Procalcitonin (kvantitativní stanovení podobně jako orientační test) patří mezi ukazatele s nejlepší diskriminační efektivitou pro klinické ukazatele nemocných v intenzivní péči, jako jsou přítomnost zjevného infektu, bakteriologický nález, přežití, multiorgánové selhání a skórovací systémy Apache II, SIRS a SOFA. Samotný ukazatel však přispívá k odlišení stavů ne zcela dostatečně. Úspěšnost klasifikace klinických stavů se zlepšuje, pokud jsou současně s procalcitoninem (a/nebo s CRP) vyhodnocovány další ukazatele, z nichž mají nejvyšší diskriminující hodnotu trombocyty, leukocyty, teplota a INR, naopak nižší výpovědní hodnotu měly albumin, prealbumin, orosomukoid a fibrinogen.

Klíčová slova: procalcitonin, reakce akutní fáze, intenzivní péče, logistická regresní analýza.

SUMMARY

Jabor A., Horáček M., Kazda A., Valenta J.: Contribution of Logistic Regression Analysis to the Critical Evaluation of Acute Phase Reactants in Intensive Care Patients

Objective: To analyse the effectivity of acute phase reactants in intensive care patients with the use of step-wise logistic regression analysis.

Design: Retrospective analysis of data of intensive care patients.

Material and Methods: Examination of procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), orosomuroid, leukocytes and other variables in septic ICU patients or ICU patients with multiorgan failure. 164 examinations in 43 patients were evaluated. The used method was logistic regression analysis with the aim to evaluate the effectivity of laboratory and other markers in relation to clinical condition (Apache II, SOFA, SIRS, MODS, survival rate, apparent infection, bacteriology).

Results: PCT was the most frequently selected variable in step-wise method. No significant differences were found for PCT between quantitative method and qualitative POCT method. Less effective were examinations of orosomuroid, fibrinogen, albumin and prealbumin as positive, or negative acute phase reactants. Correct classification with the use of acute phase reactants (CRP, PCT, orosomuroid) and leukocytes was between 58–77%. Classification based on PCT (or CRP) improved when other variables were added (body temperature, INR, leukocytes, platelets) and reached 71–83% of correct classifications.

Conclusions: Procalcitonin (quantitative or qualitative) was the analyte with the best discriminant effectivity for clinical conditions in ICU patients (apparent infection, positive bacteriology, survival rate, multiorgan failure and scoring systems Apache II, SIRS and SOFA). However, PCT alone cannot discriminate clinical conditions sufficiently. Classification improves when PCT (or CRP) is evaluated together with other examinations, of which platelets, leukocytes, INR and body temperature are of highest value. On the other hand, less effectivity was found for albumin, prealbumin, orosomuroid and fibrinogen.

Key words: procalcitonin, acute phase reaction, intensive care, logistic regression analysis.

Úvod

Stanovení ukazatelů charakterizujících reakci akutní fáze může pomoci lékaři jak při monitorování reakce pacienta na inzult, tak při posuzování jeho prognózy.

Lékař však nikdy neposuzuje vyšetření jednotlivě, ale ve vzájemných souvislostech a v porovnání s klinickým stavem. Pokud je však pro toto hodnocení k dispozici nadbytečné množství ukazatelů a část z nich má spornou nebo malou hodnotu, interpretace nálezu se může

komplikovat. Nadbytečná nabídka laboratorních vyšetření, kdy jsou nová vyšetření snadno dostupná a starší (a neefektivní) vyšetření se ponechávají v nabídce laboratoře z různých důvodů (ekonomických, z neznalosti, ze setrvačnosti), je příznakem současné laboratorní medicíny neregulovaného typu. Význam vyšetření se zhusta hodnotí jinými měřítky, než je diagnostická efektivita a klinická užitečnost.

Z reaktantů akutní fáze, které mohou mít vztah k sepsi, septickým komplikacím, infekci a prognóze, se uplatňuje zejména prokalcitonin (PCT), C-reaktivní protein (CRP), leukocyty a orosomukoid. Analýzy změn koncentrací těchto proteinů u nemocných v intenzivní péči byly předmětem zpracování klasickými deskriptivními metodami (1) i ROC analýzou (2). Prokázalo se, že z laboratorních ukazatelů se PCT jeví jako jeden z nejlépe diskriminujících ukazatelů pro pacienty se septickými a infekčními komplikacemi a víceorgánovým selháním. Provedené analýzy ale nezahnovaly posouzení významu těchto vyšetření v komplexu s ostatními rutinně dostupnými metodami. To bylo důvodem, proč jsme se snažili využít logistickou regresní analýzu, abychom se pokusili vybrat ukazatele odrážející daný klinický stav s maximální možnou mírou věrohodnosti.

Logistická regresní analýza je matematická metoda, pomocí níž stanovujeme vazbu mezi závisle proměnnou (y) a množinou nezávisle proměnných (x , až x_n), přičemž se zohledňuje okolnost, že závisle proměnná nabývá pouze dvou hodnot. Podobně jako u běžné mnohonásobné lineární regrese mohou mít binární charakter navíc i nezávisle proměnné. Při odhadu parametrů logistického regresního modelu optimalizujeme úspěšnost klasifikace provedenou na základě skupiny nezávisle proměnných, které jsou do modelu zařazeny. V krokové variantě metody se v každém kroku doplní do skupiny již vybraných nezávisle proměnných nová proměnná x podle toho, jak silně přispívá k vylepšení prediktivní klasifikace. Proces postupného výběru se zastaví, pokud žádná z nově zařazovaných proměnných statisticky významně nezlepší klasifikaci. Cílem práce bylo doplnit již existující jednorozměrné vyhodnocení mnohorozměrnou metodou, která pomůže posoudit relativní validitu jednotlivých ukazatelů v komplexu ostatních laboratorních a klinických dat.

Materiál a metodika

Vyhodnotili jsme datový soubor 43 nemocných, u kterých bylo k dispozici 164 nálezů vyšetření z plazmy. Výsledky byly popsány v publikacích (1, 2). Z laboratorních vyšetření jsme hodnotili plazmatické koncentrace prokalcitoninu (imunoluminometrická analýza LUMItest-PCT-kit B.R.A.H.M.S), CRP, orosomukoidu, albuminu, prealbuminu, fibrinogenu, INR, leukocytů a trombocytů (běžné laboratorní metody). Hodnotili jsme rovněž bed-side rychlý, semikvantitativní, imunochromatografický test B.R.A.H.M.S. PCT-Q (dále označujeme PCTPOCT). U nemocných byly k dispozici hodnoty skóre Apache II vypočítané při přijetí, dále tělesné teploty v průběhu hospitalizace, denní výpočty

SOFA, údaje o přítomnosti SIRS, pozitivitě bakteriologických vyšetření, pozitivitě hemokultury a přítomnosti zjevného infektu. Abychom co nejvíce napodobili již provedenou ROC analýzu a úvodní zpracování dat (1, 2), dichotomizovali jsme proměnné stejně jako v minulém zpracování takto: MODS (multiorgánové selhání) jsme klasifikovali na skupinu postižení do 2 orgánů (95 nálezů) a na skupinu s postižením 3 a více orgánů (69 nálezů). Pro ukazatel SOFA jsme zvolili medián, takže jsme hodnotili SOFA do 8 (včetně, celkem 94 nálezů) a nad 8 (70 nálezů). Ukazatel SIRS nabýval hodnot přítomen (121 nálezů) a nepřítomen (43 nálezů). Pro ukazatel Apache II jsme opět zvolili medián, čili hodnocení bylo do 17 (včetně, 92 nálezů) a nad 17 (72 nálezů). V souboru přežilo 28 pacientů s celkem 115 nálezy a zemřelo 15 pacientů s celkem 49 nálezy. Zjevný infekce jsme hodnotili jako přítomen (41 nálezů) a nepřítomen (123 nálezů) a podobně bakteriální lézi jako přítomnou (126 pozitivit) a nepřítomnou (38 negativit). Z hodnocení jsme proti minulým analýzám vyřadili hemokulturu vzhledem k malé četnosti pozitivních nálezů (14 pozitivit ze 164 nálezů). Jako metodu vyhodnocení jsme použili logistickou regresní analýzu v metodě Step-wise (výběr diskriminujících proměnných po krocích) i Enter (hodnocení navržené sestavy proměnných vždy současně). Výpočty jsme realizovali statistickým nástrojem SPSS. Současně jsme použili běžnou ROC analýzu pro znázornění diagnostické efektivity výsledku logistické regresní analýzy.

Výsledky

V tabulce 1 jsou uvedeny výsledky krokové logistické regresní analýzy v situaci, že jsme vybírali nejvhodněji diskriminující ukazatel z množiny zahrnující 4 proměnné – CRP, leukocyty, orosomukoid a PCT nebo PCTPOCT. V této souvislosti jsou hodnoceny Apache II, SIRS a SOFA. Procentuálně je uveden výsledek správné klasifikace pomocí vybraných proměnných.

Table 1. Reclassification by means of different subsets of variables, step-wise logistic regression

Dependent variable	Subset A		Subset B	
	selectes variables	(%)	selectes variables	(%)
Apache (*)	CRP, PCT	61.6	CRP, PCTPOCT	62.2
SIRS (*)	PCT	73.8	PCTPOCT	73.8
SOFA	PCT, leukocytes, CRP	73.2	PCTPOCT, leukocytes	67.7

(*) leukocytes excluded

Strongest predictors selected from the subset CRP, PCT, orosomucoid, leukocytes (A) or CRP, PCTPOCT, orosomucoid, leukocytes (B). Columns with percent denote correct classification of clinical condition (rows) with selected variables.

V tabulce 2 jsou uvedeny výsledky krokové logistické regresní analýzy v obdobném uspořádání jako v tabulce 1, tentokrát pro zjevný infekce, přežití, bakteriologický nález a MODS. Navíc je však uveden výsledek logistické regresní analýzy, při které jsme použili

Table 2. Reclassification by means of different subsets of variables, logistic regression

Dependent variable	Subset A		Subset B		Subset C	
	selected variables	(%)	selected variables	(%)	user-defined subset of variables	(%)
Apparent infection	PCT	76.2	None	–	platelets, leukocytes, INR, CRP, body temperature	75.0
Survival	PCT, leukocytes	72.6	PCT-POCT, leukocytes	76,2	platelets, INR, PCT, body temperature (or platelets, leukocytes, INR, CRP, body temperature)	82.9 (or 81.7)
Positive bacteriology	PCT	76.8	None	–	platelets, leukocytes, INR, CRP, body temperature	79.9
MODS	PCT	66.5	PCT-POCT	57.9	platelets, leukocytes, INR, CRP or PCT, body temperature	71.3

Strongest predictors selected automatically from the subset CRP, PCT, orosomucoid, leukocytes (A), CRP, PCTPOCT, orosomucoid, leukocytes (B) or regression calculated for the subset of 5 variables (C). Step-wise method for A a B, Enter method for C. Columns with percent denote correct classification of clinical condition (rows) with selected variables.

pevnou sestavu proměnných, a to buď pěti: trombocyty, leukocyty, INR, CRP a teplota, nebo pěti: trombocyty, leukocyty, INR, PCT a teplota (tyto množiny dále označujeme jako „intuitivní“). Podobně jako v tabulce 1 je v procentech uveden výsledek správné klasifikace pomocí vybraných proměnných.

Pro demonstraci efektu jednoho z „intuitivních“ souborů jsme vybrali rovnici pro ukazatel přežití. Výsledkem logistické regresní analýzy byla lineární rovnice ve tvaru

$$y = 10,877 + 0,014 \times \text{trombocyty} + 0,009 \times \text{leukocyty} - 1,989 \times \text{INR} + 0,0001 \times \text{CRP} - 0,255 \times \text{teplota}$$

Z detailní analýzy bylo dále zřejmé, že maximální význam pro predikci přežití mají proměnné trombocyty a INR (úspěšnost klasifikace 80,5 %). Další analýzu však hodnotíme pro celou sestavu pěti proměnných (úspěšnost klasifikace 81,7 %, viz též tabulka 2). Pro každého nemocného vyšetřovaného souboru jsme vypočetli příslušnou hodnotu y a provedli ROC analýzu pro tento sumární ukazatel. Graf 1 ukazuje rozdíl klasifikační efektivity pro ukazatel přežití při použití jediného ukazatele (PCT) v porovnání s klasickou sestavou pěti proměnných (CRP, trombocyty, leukocyty, INR a teplota). Rozdíl mezi plochami pod křivkou (AUC) je významný ($p = 0,006$).

Diskuse

Využití logistické regresní analýzy má v medicíně vysoké opodstatnění, protože ji lze použít pro predikci situací s přítomností nebo nepřítomností určitého stavu. Naším cílem však v žádném případě nebylo vytvářet klasifikační rovnice, ale pouze se pokusit odhalit, které proměnné mají vyšší vypovídací hodnotu v komplexu buď laboratorních a klinických údajů, nebo pouze v kontextu reaktantů akutní fáze. Úvodní zpracování dat (1) i použití ROC analýzy (2) ukázalo, že část reaktantů akutní fáze má nižší vypovídací hodnotu. Naopak se jako ukazatel s vyšší efektivitou jeví stanovení prokalcitoninu, ať již kvantitativně, nebo pomocí orientačního testu. V detailech odkazujeme na obě publikace (1, 2).

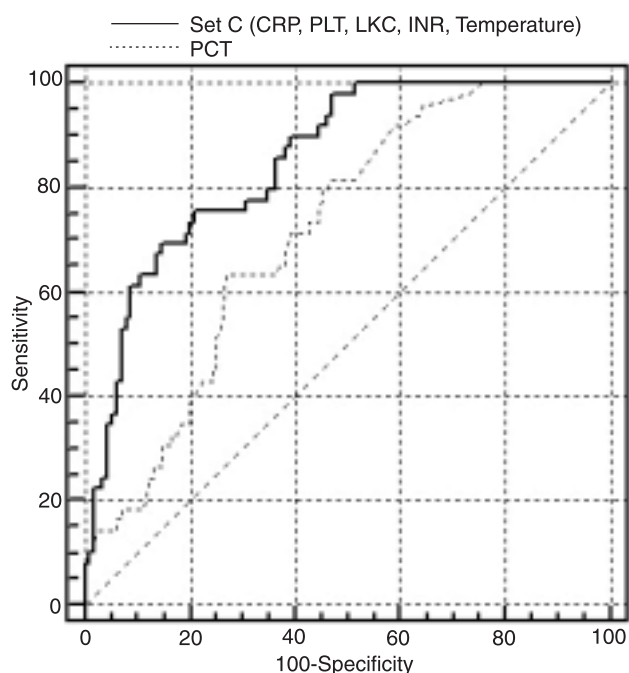


Fig. 1. Comparison of ROC curves for condition „survival“ with the use of PCT only (dashed line) and subset C of 5 user-defined variables (CRP, platelets, leukocytes, INR and body temperature) AUC for subset C: 0.851, AUC for PCT: 0.716 ($P = 0.006$).

SOFA je skórovací systém zahrnující trombocyty a bilirubin, takže je poměrně diskutabilní, jak hodnotit INR, CRP, PCT i orosomukoid (vztah k jaterní funkci a produkci proteinů). Podobně u skórovacího systému SIRS nelze zahrnout teplotu a leukocyty a u Apache II je nutné z hodnocení vyřadit teplotu, leukocyty a věk. Pro tyto klinické údaje jsme proto hodnotili pouze reaktanty akutní fáze a leukocyty. U ostatních ukazatelů (MODS, bakteriologický nález, zjevný infekt a přežití) lze bez problémů hodnotit všechny zvolené ukazatele.

V tomto zpracování se ukazují dva podstatné rysy. Na jedné straně se z reaktantů akutní fáze uplatňuje prokalcitonin jako nejčastěji automaticky vybraný diskriminující ukazatel, určitým konkurentem nebo v některých souvislostech partnerem je mu CRP (tabulky 1

a 2). Přitom je celkem lhostejné, zda je použito stanovení prokalcitoninu kvantitativní (PCT) nebo orientační (PCTPOCT). Na straně druhé je však poměrně zřejmé, že klasifikační úspěšnost ve vztahu ke sledovaným klinickým údajům se pohybuje poměrně nízko, mezi 58 až 77 % (tabulky 1 a 2). Pokusili jsme se proto vytvořit soubor 5 vyšetření, které jsme vybrali na základě řady jiných analýz, a porovnali jsme pro vybrané klinické údaje efektivitu těchto „intuitivních“ souborů s dosud provedeným rozbořem (tab. 2). Je vidět, že s výjimkou zjevného infektu došlo ke zlepšení klasifikace, v případě přežití a MODS dokonce zřetelně většímu. Sestavené „intuitivní“ soubory tak dosáhly úspěšnosti klasifikace klinických stavů mezi 71–83 % (tab. 2).

Graf 1 je výsledek ROC analýzy a charakterizuje rozdíl mezi použitím jediného ukazatele (prokalcitoninu) v porovnání s blokem ukazatelů (záměrně jsme vybrali set proměnných nezahrnující prokalcitonin). Více proměnných společně (trombocyty, leukocyty, INR, CRP a teplota) je tedy významně efektivnější než využití jediného, byť efektivního ukazatele (PCT).

Uvedený rozbor je limitován vyšetřeným souborem pacientů a použitými metodami. Nelze bez uvážení kontextu celé studie dávat do popředí ukazatele s lepší výpovědní hodnotou (leukocyty, trombocyty, INR, prokalcitonin, CRP, PCT) a označit za neperspektivní ukazatele, jejichž výpovědní hodnota se ukazovala v použité klinické situaci jako méně významná (albumin, prealbumin, orosomukoid, fibrinogen). Tato kritická analýza je však signálem, které ukazatele mohou mít vliv na rozhodování o prognóze pacienta, o aktuální odpovědi na inzult, a modifikovat tak např. pohled na monitorovací baterii testů, frekvenci vyšetření apod.

Závěry

1. Prokalcitonin (kvantitativní stanovení podobně jako orientační test) patří mezi ukazatele s nejlepší dis-

kriminální efektivitou pro klinické ukazatele nemocných v intenzivní péči, jako jsou přítomnost zjevného infektu, bakteriální léze, přežití, multiorganové selhání a skórovací systémy Apache, SIRS a SOFA.

2. V provedených analýzách se jako málo efektivní jevílo stanovení orosomukoidu, fibrinogenu, albuminu a prealbuminu jako reprezentantů pozitivních, respektive negativních reaktantů akutní fáze.
3. Úspěšnost klasifikace klinických stavů se zlepšší, pokud jsou současně s prokalcitoninem (a/nebo s CRP) vyhodnocovány další ukazatele, z nichž mají nejvyšší diskriminující hodnotu trombocyty, leukocyty, teplota a INR.

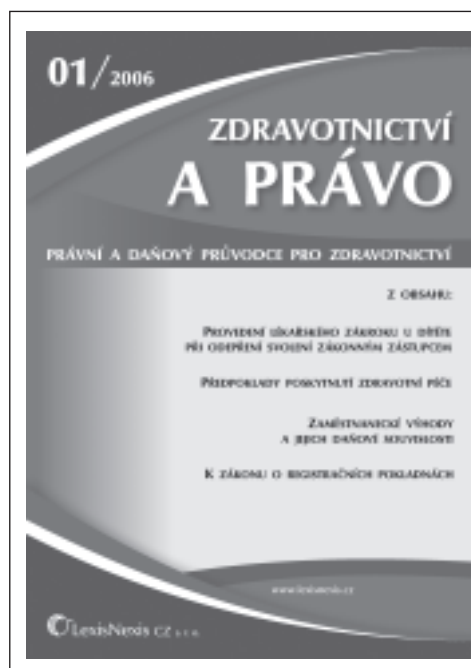
Autoři děkují doc. RNDr. Janu Hendlovi, CSc., za cenné připomínky k textu.

Literatura

1. Kazda, A., Valenta, J., Brodská, H., Stach, Z., Hendl, J., Stříteský, M. Prokalcitonin u kriticky nemocných. *Klin. Biochem. Metab.*, 13 (34), 2005, č. 1, s. 4–9.
2. Valenta, J., Jabor, A., Brodská, H., Stach, Z., Kazda, A., Stříteský, M. Analýza diagnostické efektivity reaktantů akutní fáze u kriticky nemocných. *Anest. intenziv. Med.*, přijato k publikaci.

Do redakce došlo 21. 9. 2005.

Adresa pro korespondenci
 Doc. MUDr. Antonín Jabor, CSc.
 Katedra klinické biochemie IPVZ Praha
 Oddělení klinické biochemie a hematologie
 Oblastní nemocnice Kladno, a. s.
 Vančurova 1548
 272 59 Kladno
 e-mail: jabor@nextra.cz



Praktický rádce lékařů, lékárníků a zdravotnických zařízení přináší aktuální informace o systémových, finančních, právních, daňových a dalších otázkách zdravotnictví. Důraz je kladen na vývoj legislativy v této oblasti, řada problémů je řešena prakticky formou otázek a odpovědí. Měsíčník se zabývá i vztahy a vzájemným postavením poskytovatelů zdravotní péče, zdravotních pojišťoven, farmaceutických firem, státních institucí a pacientů. Rozšíření časopisu od roku 2006 spočívá v zařazení sbírky rozhodnutí českých soudů ve věcech zdravotnických.

Určeno privátním lékařům, lékárníkům a stomatologům, managementu zdravotnických zařízení, zdravotním pojišťovnám, státní správě a samosprávě.

 LexisNexis CZ s. r. o.

LexisNexis CZ s. r. o., Limuzská 2110/8, 100 00 Praha 10
 tel.: 274 013 268, fax: 274 013 256, e-mail: obchod@lexisnexus.cz
 www.lexisnexus.cz