

Laboratorieanalyser i multivariabel modeller – kan vi ha ekstra nytte ved å bruke algoritmer?

Med eksempler på prediksjonsmodeller for innlagte pasienter med Covid-19

Erik Koldberg Amundsen

Overlege avdeling for medisinsk biokjemi OUS, Noklus spesialist, 1. amanuensis OsloMet
Noklus fagmøte for sykehus og private laboratorier, 28.9-21 Bergen

64 år gammel mann innlegges tungpust, hoste og feber. Positiv SARS-Cov-2 PCR.
Får O₂ på nese kateter, trenger ikke ytterligere
respirasjonsstøtte i akutt mottaket

B-Basofile granulocytter	P-Albumin	P-Haptoglobin
B-Eosinofile granulocytter	P-ALP	P-INR
B-EVF	P-APTT	P-Karbamid
B-Hemoglobin	P-ASAT	P-Kreatinin
B-Leukocytter	P-Bilirubin	P-LD
B-Lymfocytter	P-CK	P-NT-proBNP
B-Monocytter	P-CRP	P-Prokalsitonin
B-Nøytrofile granulocytter	P-D-dimer	P-Troponin T
B-Trombocytter	P-Ferritin	S-Glukose
P-ALAT	P-Fibrinogen	S-Kalium
		S-Natrium

- Pasient informasjon
(alder, andre sykdommer)
- Anamnese
- Klinisk undersøkelse
- Observasjoner
(blodtrykk, puls, oksygenmetning, osv.)



Multivariabel = Flere variabler

Univariat = 1 variabel

Typer prediktive modeller:

- Diagnostiske: Nåtid
- Prognostiske: Fremtid

Prediktive variabler (prediktorer)

- Pasient informasjon: alder, kjønn, røyking, vekt, komorbiditet, skrøpelighet
- Observasjoner: Blodtrykk, puls, respirasjonsfrekvens
- Resultater fra laboratorieanalyser

-> Predikerer diagnose eller prognose

Kan være dikotome som diagnose eller kontinuerlig (f. eks. risiko 0-100 %)

Eksempel:

eGFR (kreatinin CKD-EPI) – Diagnostisk prediktiv multivariabel modell

Prediktorer: Kreatinin, alder, kjønn

Prognose for: GFR (kontinuerlig skala)



Fastleger i Rogaland erstattet PSA-prøven med en ny kreftmarkør

Stavanger-regionen er den første regionen i verden der en ny blodprøve for å diagnostisere prostatakreft er testet ut i vanlig uselektert allmennpraksis. – Jeg tror Stockholm3-testen vil bidra til å revolusjonere diagnostikken av prostatakreft, sier Svein R. Kjosavik.

24. august 2020



www.legeforeningen.no besøkt 16.09.21

Multivariabel modell:

Alder

Forekomst prostata kreft i familie (ja/nei)

Tidligere biopsi (ja/nei)

Prostata volum

Proteinmarkører i blod: Total PSA, fritt PSA, kallikrein2, MSMB, MIC

101 SNP analyser (genanalyser)

External Validation of a Widely Implemented Proprietary Sepsis Prediction Model in Hospitalized Patients

Andrew Wong, MD; Erkin Otles, MEng; John P. Donnelly, PhD; Andrew Krumm, PhD; Jeffrey McCullough, PhD;

RESULTS We identified 27 697 patients who had 38 455 hospitalizations (21 904 women [57%]; median age, 56 years [interquartile range, 35-69 years]) meeting inclusion criteria, of whom sepsis occurred in 2552 (7%). The ESM had a hospitalization-level area under the receiver operating characteristic curve of 0.63 (95% CI, 0.62-0.64). The ESM identified 183 of 2552 patients with sepsis (7%) who did not receive timely administration of antibiotics, highlighting the low sensitivity of the ESM in comparison with contemporary clinical practice. The ESM also did not identify 1709 patients with sepsis (67%) despite generating alerts for an ESM score of 6 or higher for 6971 of all 38 455 hospitalized patients (18%), thus creating a large burden of alert fatigue.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE This external validation cohort study suggests that the ESM has poor discrimination and calibration in predicting the onset of sepsis. The widespread adoption of the ESM despite its poor performance raises fundamental concerns about sepsis management on a national level.

Hvorfor prediksjonsmodell for Covid-19

- Ekstrem interesse for pasientgruppen våren 2020
- Mange artikler om ulike laboratorieundersøkelser med prediktiv verdi
- Usikkerhet om behandlingen, flere nye behandlingsstudier var så vidt startet. Hvordan skal man styre behandlingen?
- Omfattende analysepakker ble opprettet
- Hvordan kunne man få mest mulig informasjon ut av alle undersøkelsene?

Tilgang til data på covid-19 pasienter

- Alle covid-19 pasienter i OUS registreres manuelt i kvalitetsregister. Relativt omfattende register med kliniske variabler, observasjoner og relevante utfall.
- Data fra registeret kan kobles til uttrekk fra laboratoriedatasystemet
- REK godkjenning og personvernombud tilråding for å forske på data innsamlet i rutinen for pasientengruppen. Dvs. kvalitetsregisteret + alle laboratorieanalyser

Prosjektgruppe

Avdeling for medisinsk biokjemi

Kristin Wickstrøm

Erik Koldberg Amundsen

Infeksjonsmedisinsk avdeling og akuttmedisinsk avdeling

Kristian Tonby

Anne Margareta Dyrhol Riise

Aleksander Rygh Holten

Oslo Center for biostatistic and epidemiologi (OCBE), UIO:

Alvaro Köhn-Luque

Valeria Vitelli

Andrew Henry Reiner

Hvordan utvikler man multivariabel modeller?

Annals of Internal Medicine RESEARCH AND REPORTING METHODS

Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis (TRIPOD): Explanation and Elaboration

2015

Karel G.M. Moons, PhD; Douglas G. Altman, DSc; Johannes B. Reitsma, MD, PhD; John P.A. Ioannidis, MD, DSc; Petra Macaskill, PhD; Ewout W. Steyerberg, PhD; Andrew J. Vickers, PhD; David F. Ransohoff, MD; and Gary S. Collins, PhD

Fremgangsmåte utvikling av prediksjonsmodeller

Finnes det aktuelle modeller?



Ja

Validere eksisterende modeller



Nei

Utvikle nye modeller

NB! Vurder om utvalg av
varibler på bakgrunn av
tidligere litteratur



Justere eksisterende modeller

**FAST TRACK**

Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19 infection: systematic review and critical appraisal

Laure Wynants,^{1,2} Ben Van Calster,^{2,3} Marc M J Bonten,^{4,5} Gary S Collins,^{6,7} Thomas P A Debray,^{4,8} Maarten De Vos,^{2,9} Maria C Haller,^{10,11} Georg Heinze,¹⁰ Karel G M Moons,^{4,8} Richard D Riley,¹² Ewoud Schuit,^{4,8} Luc J M Smits,¹ Kym I E Snell,¹² Ewout W Steyerberg,³ Christine Wallisch,^{10,13,14} Maarten van Smeden⁴

WHAT THIS STUDY ADDS

Three models were identified that predict hospital admission from pneumonia and other events (as proxy outcomes for covid-19 pneumonia) in the general population

Eighteen diagnostic models were identified for detecting covid-19 infection (13 were machine learning based on CT scans); and 10 prognostic models for predicting mortality risk, progression to severe disease, or length of hospital stay

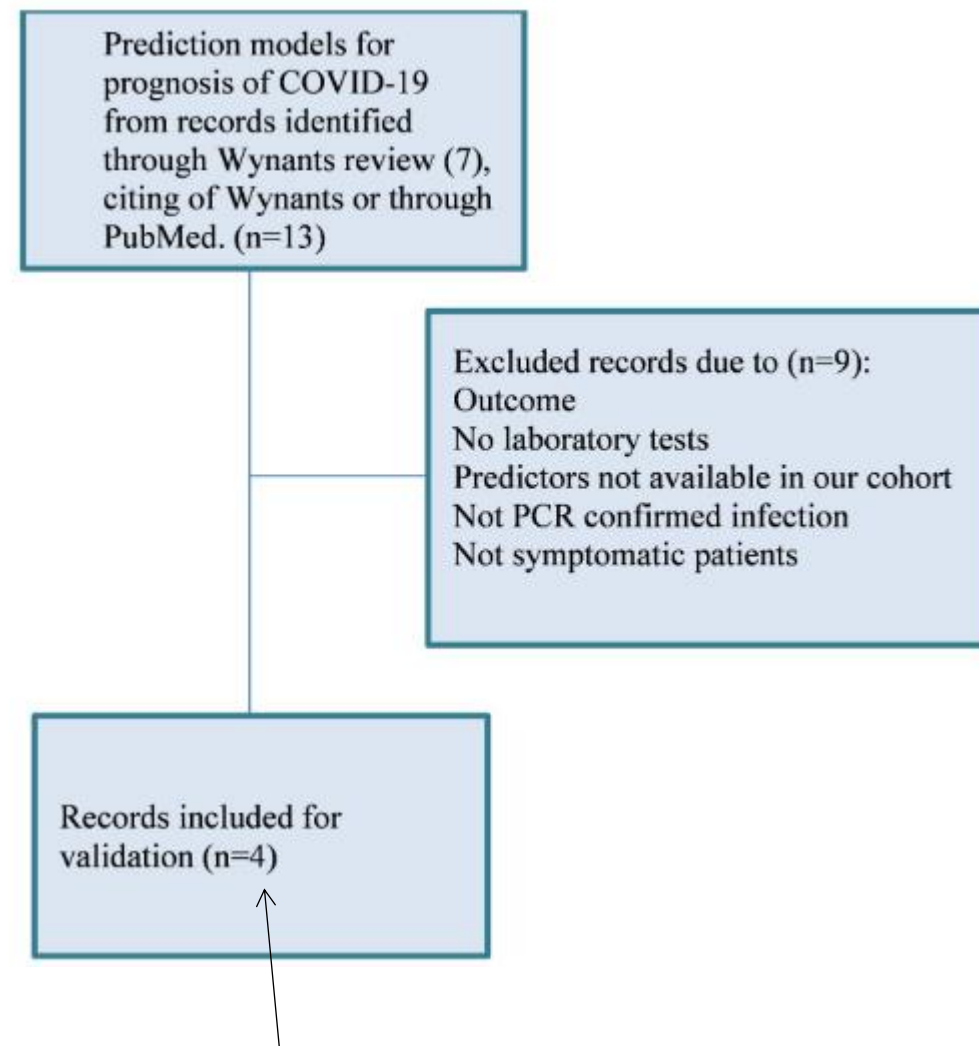
Proposed models are poorly reported and at high risk of bias, raising concern that their predictions could be unreliable when applied in daily practice

Mange publiserte prediksjonsmodeller for covid-19, vi ville validere og eventuelt justere relevante modeller

Systematisk søk etter prediksjonsmodeller

Inklusjonskriterier

- Pasienter over 18 år
- Innlagt med symptomer på PCR bekreftet Covid-19 infeksjon
- Utfall inkluderte respirasjonssvikt, intensivinnleggelse, død eller kombinasjoner av disse
- Minst en laboratorieanalyse som prediktive variabel
- Alle variabler tilgjengelig i vårt datasett og model beskrevet detaljert nok for replikering



Fant egentlig 5 modeller

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Evaluation and improvement of the National Early Warning Score (NEWS2) for COVID-19: a multi-hospital study



Ewan Carr^{1*†} , Rebecca Bendayan^{1,2†}, Daniel Bean^{1,3}, Matt Stammers^{4,5,6}, Wenjuan Wang⁷, Huayu Zhang⁸, Thomas Searle^{1,2}, Zeljko Kraljevic¹, Anthony Shek⁹, Hang T. T. Phan^{4,5}, Walter Muruet⁷, Rishi K. Gupta¹⁰, Anthony J. Shinton⁶, Mike Wyatt¹¹, Ting Shi⁸, Xin Zhang¹², Andrew Pickles^{1,2}, Daniel Stahl¹, Rosita Zakeri^{13,14}, Mahdad Noursadeghi¹⁵, Kevin O'Gallagher^{13,14}, Matt Rogers¹¹, Amos Folarin^{1,3,16,17}, Andreas Karwath^{18,19,20}, Kristin E. Wickstrøm²¹, Alvaro Köhn-Luque²², Luke Slater^{18,19,20}, Victor Roth Cardoso^{18,19,20}, Christopher Bourdeaux¹¹, Aleksander Rygh Holten²³, Simon Ball^{20,24}, Chris McWilliams²⁵, Lukasz Roguski^{3,16,19}, Florina Borca^{4,5,6}, James Batchelor⁴, Erik Koldberg Amundsen²¹, Xiaodong Wu^{26,27}, Georgios V. Gkoutos^{18,19,20,24}, Jiaxing Sun²⁶, Ashwin Pinto⁶, Bruce Guthrie⁸, Cormac Breen⁷, Abdel Douiri⁷, Honghan Wu^{3,16}, Vasa Curcin⁷, James T. Teo^{9,13†}, Ajay M. Shah^{13,14†} and Richard J. B. Dobson^{1,2,3,16,17†}

Vi ble med som valideringsted, og King's College London ble med på vårt prosjekt

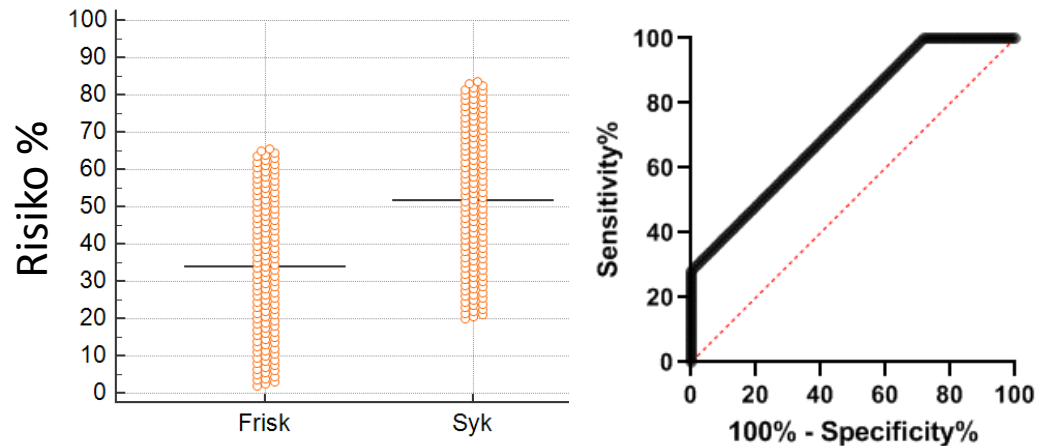
Presentasjon av resultater i multivariabel modeller

Skal presentere **diskriminasjon** og **kalibrering**

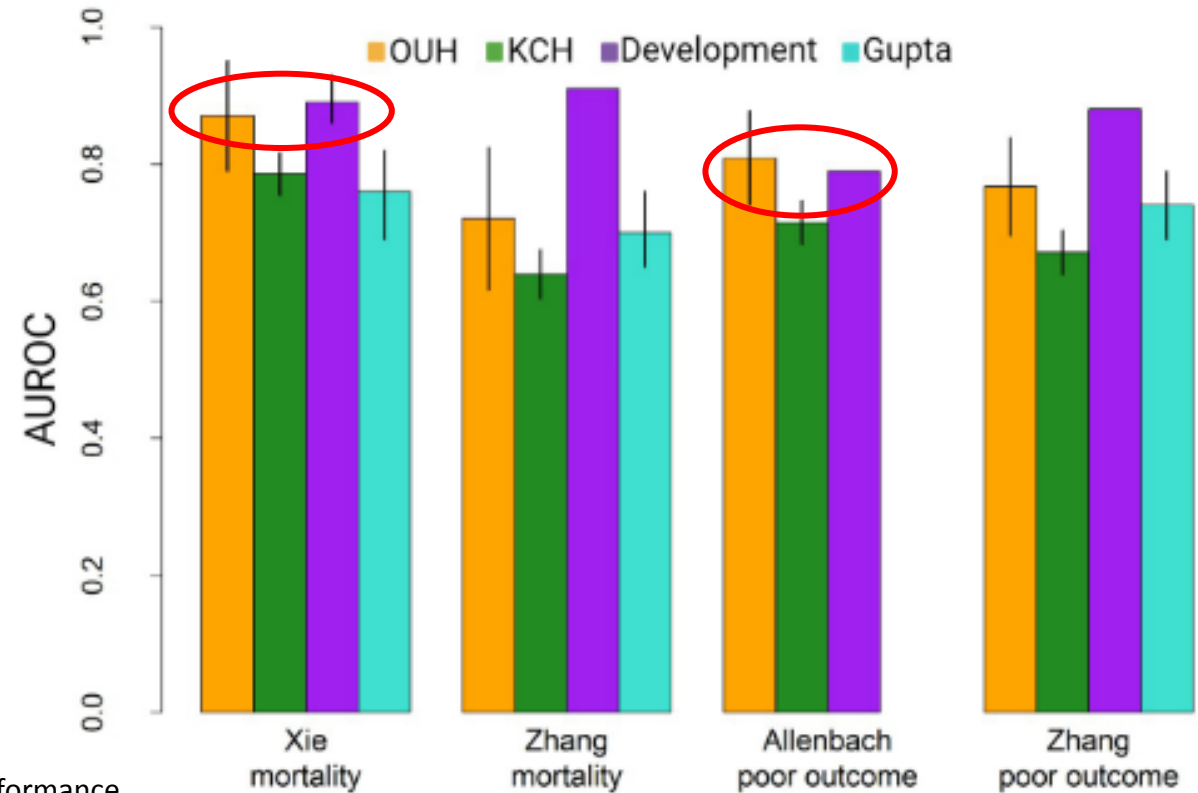
Hva er egentlig det?

Diskriminering

Oppgis som regel som «C-index » eller «C-statistics» som er det samme (c=concordance)
For binære utfall tilsvarer c-index AUC i ROC analyse



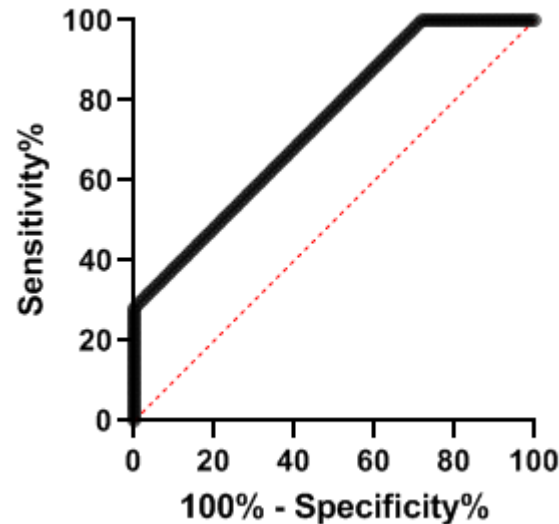
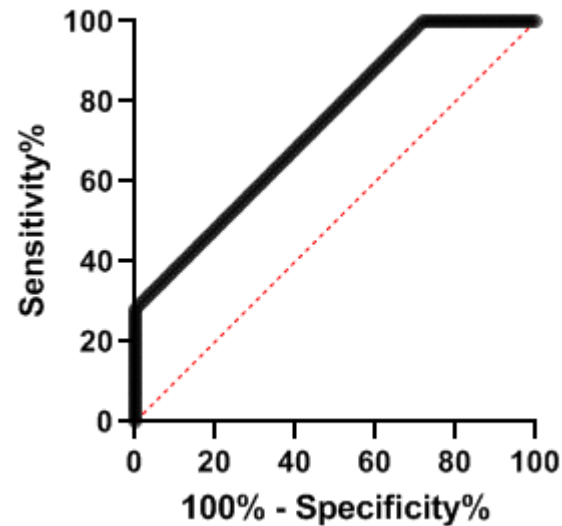
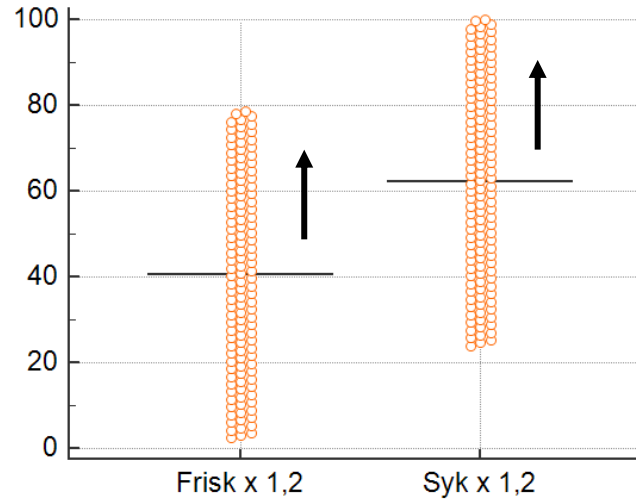
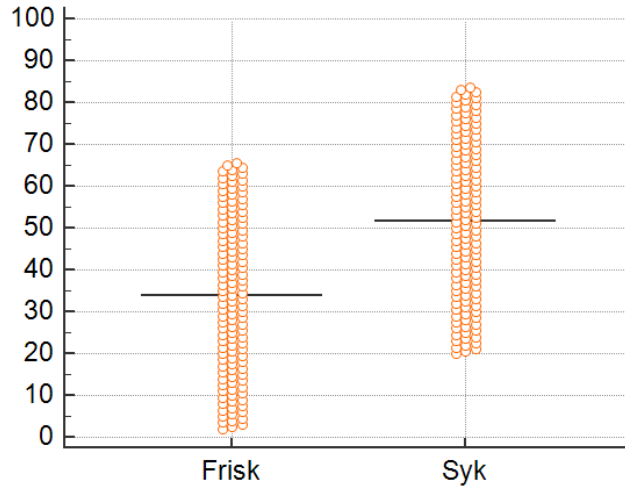
(simulerte data)



Fra publikasjon

- Wickstrom KE, Vitelli V, Carr E, Holten AR, Bendayan R, Reiner AH, et al. Regional performance variation in external validation of four prediction models for severity of COVID-19 at hospital admission: An observational multi-centre cohort study. PloS one. 2021;16(8):e0255748.
- Gupta RK, Marks M, Samuels THA, Luintel A, Rampling T, Chowdhury H, et al. Systematic evaluation and external validation of 22 prognostic models among hospitalised adults with COVID-19: An observational cohort study. The European respiratory journal. 2020.

Diskriminering sier ikke alt



Lik diskriminering
Ulikt nivå på
resultatet/prediksjonen
Eksempel på årsak: Ulik
dødelighet i populasjonene.
OUS: 10 %
KCH London: 27 %

Samme ROC kurve

Kalibrering

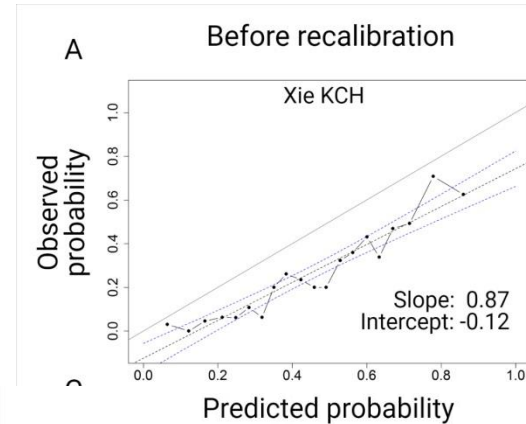
Hypotetisk eksempel:

Covid-19 pasienter med estimert mortalitetsrisiko over 20 % ved innkomst bør få medikament X.

- > God diskriminering er ikke nok, vi trenger også nøyaktig prediksjon for individene
Helt tilsvarende som vi trenger at HbA1c har samme nivå på tvers av laboratorier

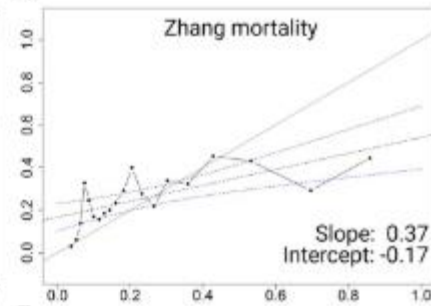
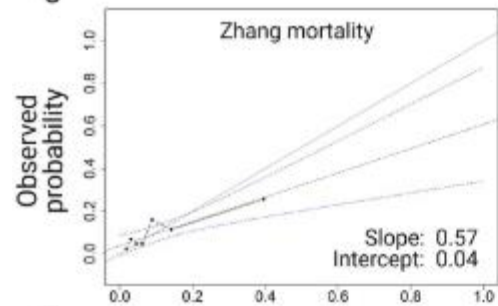
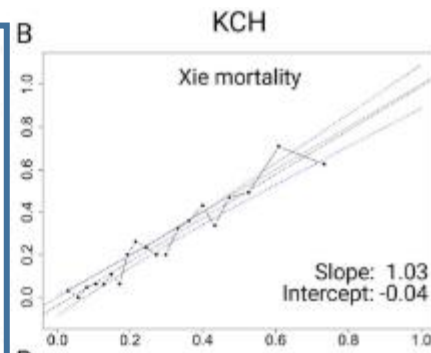
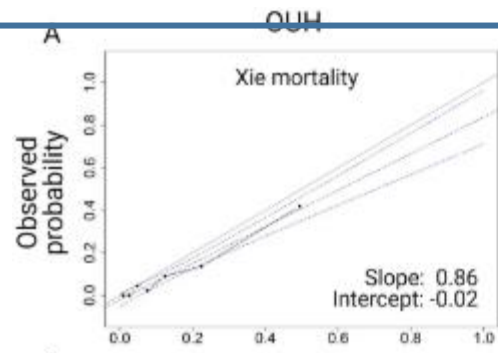
Hvordan beregne og vise kalibrering

Pas nr	Predikert risiko	Utfall		Predikert risiko	Utfall
1	0,11	Overlevd	Pas 1-10	0,20	2 av 10 døde=0,20
2	0,15	Overlevd			
3	0,18	Overlevd			
4	0,19	Død			
5	0,19	Overlevd			
6	0,21	Død			
7	0,23	Overlevd			
8	0,23	Overlevd			
9	0,24	Overlevd			
10	0,25	Overlevd			
11	0,25	Overlevd	Pas 11-20	0,31	3 av 10 døde=0,30
12	0,27	Overlevd			
13	0,3	Overlevd			
14	0,31	Død			
15	0,31	Overlevd			
16	0,31	Død			
17	0,32	Overlevd			
18	0,34	Død			
19	0,35	Overlevd			
20	0,37	Overlevd			

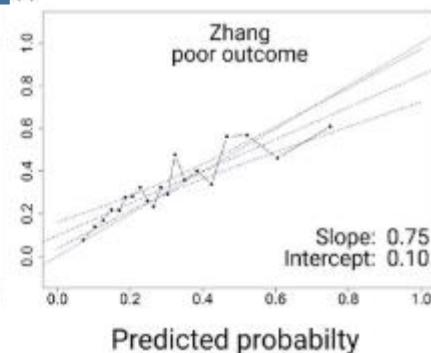
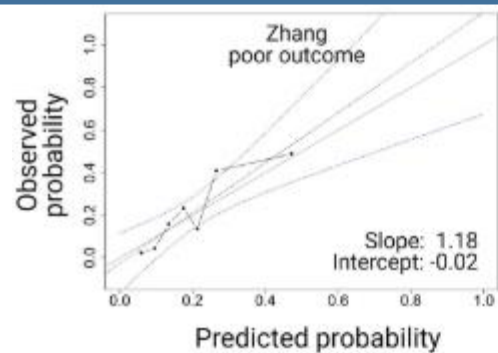
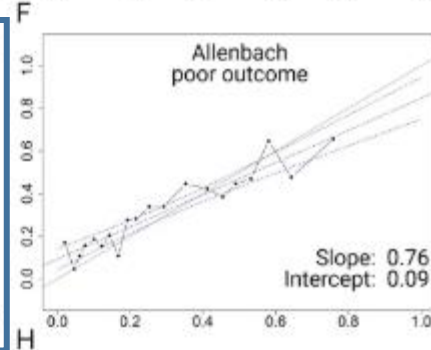
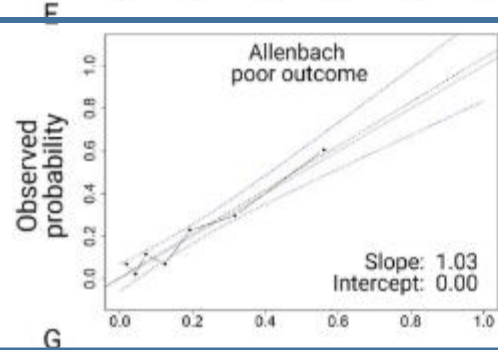


(simulerte data)

OUS AUC 0,87



OUS AUC 0,81



Presentasjon av resultater i multivariabel modeller

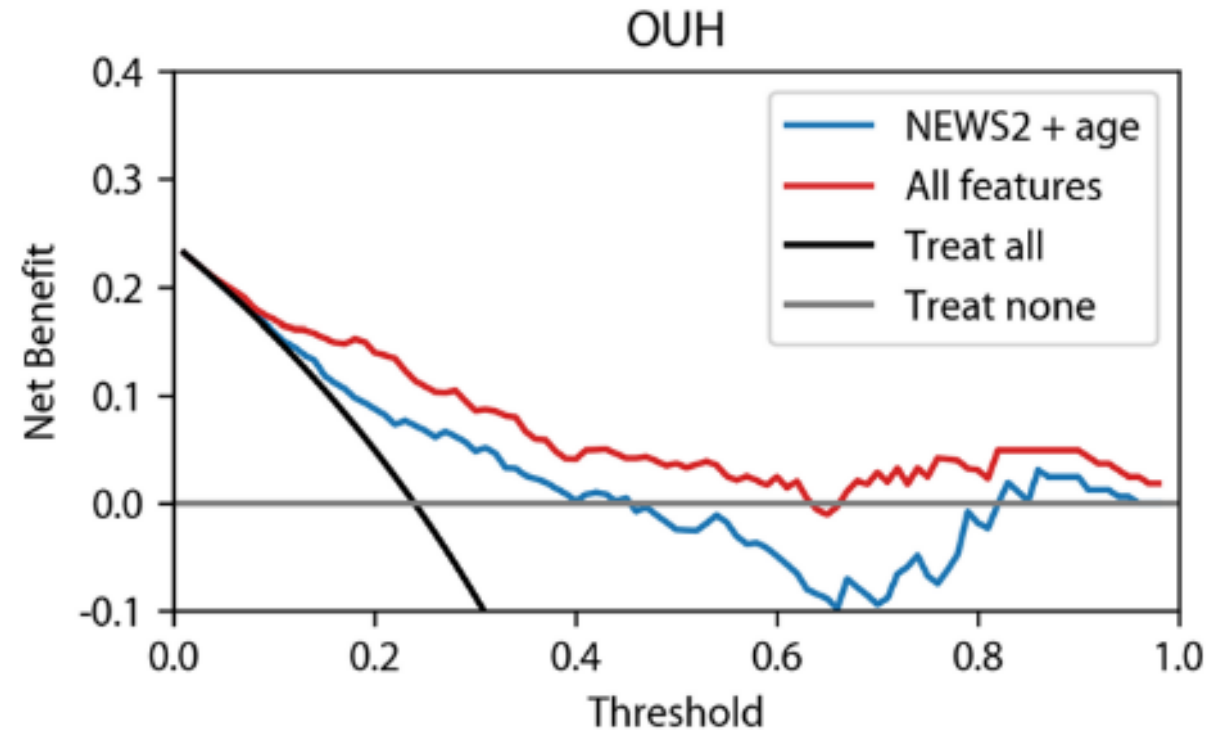
Skal presentere diskriminasjon og kalibrering

I tillegg presenteres ofte plot for å illustrere klinisk nytteverdi

- > **Decision curve analysis (DCA)**
- > Det finnes også andre typer analyser

Decision curve analysis

Hva betyr dette?



“... a well-respected epidemiologist claimed that he had yet to find more than a couple of people in the world who could explain what decision curves meant and that he himself was not clear on their interpretation.”

Vickers, A. J., et al. (2019). "A simple, step-by-step guide to interpreting decision curve analysis." *Diagn Progn Res* 3: 18.

Decision curve analysis

Setter modellens egenskaper inn i et klinisk beslutningsbilde

Kan også brukes ved univariat analyse, for eksempel for å supplere ROC analyse

Kan gjøres i R

Script og forklaring kan lastes ned:

<https://www.mskcc.org/departments/epidemiology-biostatistics/biostatistics/decision-curve-analysis>

64 år gammel mann innlegges tungpust, hoste og feber. Positiv SARS-Cov-2 PCR.
Får O₂ på nese kateter, trenger ikke ytterligere respirasjonsstøtte i akutt mottaket

Alder	64 år
LD	235 U/L (105-205)
Lymfocytter	$1,0 \times 10^9/L$ ($1,1-3,3 \times 10^9/L$)
SaO ₂	98 %

-> Xie modell

Mortalitetsrisiko ca. 8 % (ikke rekalibrert)

Andel som døde i kohorten var 10 %

Usikkerhet i den individuelle prediksjonen er ukjent

Metodestandarder som TRIPOD beskriver ikke beregning av usikkerhet for prediksjonen for enkelt individer

Ingen av modellene er i bruk i OUS



Utfordringer med multivariabel modeller

- Mange studier anvender ikke anerkjent metodologi
- Må valideres før bruk, studier lar seg ofte ikke replikere
- Resultater blir ikke bedre enn data man putter inn
- Avhengig av presis definisjon av variabler
 - > Viktig med standardiseringsarbeid som bruk av NPU terminologi (NLK) og arbeid med sporbarhet
- Vi mangler verktøy for å benytte modeller som beslutningsstøtte i kliniske systemer

Oppsummering

- Multivariabel modeller kan gi bedre bruk av allerede tilgjengelig informasjon
- I praksis i relativt lite bruk i den kliniske hverdagen
- En type studier der det er godt egnet at laboratoriet kan bidra
- Viktig med samarbeid på tvers av sykehus for å kunne validere og utvikle modeller på en bedre måte bedre
- Vi identifiserte to Covid-19 modeller som var forholdsvis gode i OUS kohorten, men de har foreløpig ingen klar nytteverdi.
(og er de egentlig lenger gyldige når viruset har mutert?)

