



Q1. 위약군 대비 통계적으로 유의미한 초기 CRP정량의 감소의 의미는?

Gut, 1987, 28, 764-771

C-reactive protein (CRP) and serum phospholipase A₂ in the assessment of the severity of acute pancreatitis

PAULI PUOLAKKAINEN, VILLE VALTONEN, ANU PAANANEN, AND TOM SCHRÖDER

From the Second Department of Surgery, and the Second Department of Medicine, and the Department of Bacteriology and Immunology, University of Helsinki, Helsinki, Finland

SUMMARY The present study examines the value of C-reactive protein (CRP) determinations in the assessment of the severity of acute pancreatitis and the correlation of CRP with serum phospholipase A₂ activity and the clinical status. Fifty three patients with acute pancreatitis were studied; 17 with haemorrhagic pancreatitis and 36 with a mild form of the disease. S-phospholipase A₂ activity increased significantly ($p < 0.05$) in patients with fatal pancreatitis but not in those with mild disease. Phospholipase A₂ concentrations were below 10 nmol FFA/ml min in mild, while they rose to 20-40 nmol FFA/ml min in haemorrhagic pancreatitis. In fatal cases very high (up to 50-60 nmol FFA/ml min) serum phospholipase A₂ concentrations were recorded. The increase in CRP was greater in the patients with severe pancreatitis. One day after admission mean CRP was 280 mg/l in patients with haemorrhagic and 45 mg/l in those with the mild pancreatitis ($p < 0.001$). High CRP values also correlated with the prognostic signs indicative of severe pancreatitis. CRP and S-phospholipase A₂ determinations are valuable in the early assessment of the severity of acute pancreatitis, but the CRP assay is much easier to include in hospital routine.

급성췌장염에서 CRP의 의미를 분석한 논문

1. CRP는 췌장염의 중증도를 조기에 평가하는데 유용하다

2. CRP 정량의 측정이 일반적인 병원에서 Routine 사용하기 쉬워 편리하다



Q1. 위약군 대비 통계적으로 유의미한 초기 CRP정량의 감소의 의미는?

Observational Study

Medicine®

OPEN

The BISAP score, NLR, CRP, or BUN: Which marker best predicts the outcome of acute pancreatitis?

Greta Maria Dancu, MD^a, Alina Popescu, MD^{a,*}¹⁰, Roxana Sirli, MD^a, Mirela Danila, MD^a, Felix Bende, MD^a, Cristi Tarta, MD^b, Ioan Sporea, MD^a

Abstract

Acute pancreatitis is a common disease, and the mortality rate can be high. Thus, a risk assessment should be performed early to optimize treatment. We compared simple prognostic markers with the bedside index for severity in acute pancreatitis (BISAP) scoring system to identify the best predictors of severity and mortality.

This retrospective study stratified disease severity based on the revised Atlanta criteria. The accuracies of the markers for predicting severe AP (SAP) were assessed using receiver operating characteristic curves. The sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value were calculated for each marker. Multivariate logistic regression analyses were used to identify independent predictors of SAP and mortality.

The area under the curve (AUC) for the BISAP score was classified as fair for predicting SAP. The neutrophil-to-lymphocyte ratio at 48 hours (NLR48h) and the C-reactive protein level at 48 hours (CRP48h) had the best AUCs and were independently associated with SAP. When both criteria were met, the AUC was 0.89, sensitivity was 68%, and specificity was 92%. CRP48h and hematocrit at 48 hours were independently associated with mortality.

NLR48h and CRP48h were independently associated with SAP but not superior to the BISAP score at admission. Assessing NLR48h and CRP48h together was most suitable for predicting SAP. The CRP level was a good predictive marker for mortality.

Abbreviations: +LR = positive likelihood ratio, AP = acute pancreatitis, AUC = area under the curve, BISAP = bedside index for severity in acute pancreatitis, BUN = blood urea nitrogen, CRP = C-reactive protein, Ht = hematocrit, -LR = negative likelihood ratio, MAP = mild acute pancreatitis, MSAP = moderate severe acute pancreatitis, NLR = neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR48h = the neutrophil-to-lymphocyte ratio at 48 hours, NPV = negative predictive value, PLR = platelet-to-lymphocyte ratio, PLR48h = the platelet-to-lymphocyte ratio at 48 hours, PPV = positive predictive value, RDW = red cell distribution width, ROC = receiver operating characteristic, SAP = severe acute pancreatitis, SE = sensitivity, SP = specificity.

Keywords: Biomarkers, pancreatitis, prediction, severity

CRP와 BISAP score, NLR, BUN의 비교

1. 췌장염은 사망률이 높아 중증도 평가를 조기에 수행해야 한다

2. 췌장염 48시간 후 측정된 CRP는 사망률과 독립적으로 연관되어 있다

3. CRP수치는 사망률에 대한 좋은 예측 지표이다



Q1. 위약군 대비 통계적으로 유의미한 초기 CRP정량의 감소의 의미는?

ORIGINAL ARTICLE

The predictive value of C-reactive protein (CRP) in acute pancreatitis – is interval change in CRP an additional indicator of severity?

Aaron D. Stirling, Neil R. Moran, Michael E. Kelly, Paul F. Ridgway & Kevin C. Conlon

Department of Surgery, Adelaide and Meath Hospital, Tallaght, Dublin 24, Ireland

Abstract

Background: Using revised Atlanta classification defined outcomes, we compare absolute values in C-reactive protein (CRP), with interval changes in CRP, for severity stratification in acute pancreatitis (AP).

Methods: A retrospective study of all first incidence AP was conducted over a 5-year period. Interval change in CRP values from admission to day 1, 2 and 3 was compared against the absolute values. Receiver-operator characteristic (ROC) curve and likelihood ratios (LRs) were used to compare ability to predict severe and mild disease.

Results: 337 cases of first incidence AP were included in our analysis. ROC curve analysis demonstrated the second day as the most useful time for repeat CRP measurement. A CRP interval change >90 mg/dL at 48 h (+LR 2.15, -LR 0.26) was equivalent to an absolute value of >150 mg/dL within 48 h (+LR 2.32, -LR 0.25). The optimal cut-off for absolute CRP based on new, more stringent definition of severity was >190 mg/dL (+LR 2.72, -LR 0.24).

Conclusion: Interval change in CRP is a comparable measure to absolute CRP in the prognostication of AP severity. This study suggests a rise of >90 mg/dL from admission or an absolute value of >190 mg/dL at 48 h predicts severe disease with the greatest accuracy.

Received 28 December 2016; accepted 11 June 2017

CRP의 변화량이 어떤 의미인지 분석한 논문

1. CRP의 간격 변화는 췌장염의 중증도의 예후에서 절대 CRP수치와 유사한 수준의 척도이다

2. 입원 후 CRP의 90mg/dL의 증가는 중증질환을 예측하는 기준으로 제시 가능하다

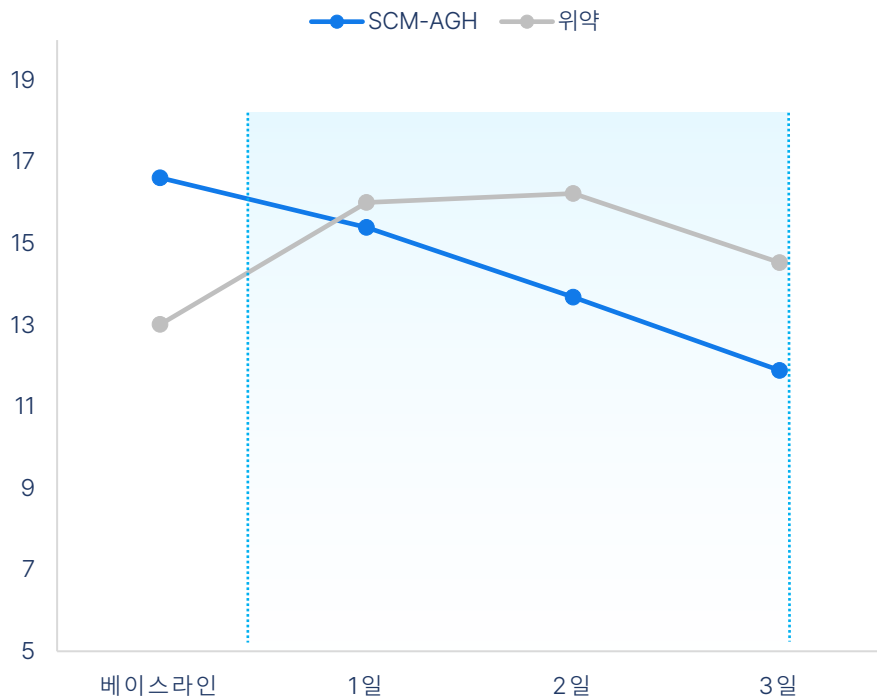
중등증-중증 급성 췌장염 1/2a상 임상시험

전문가 소견



Q1. 위약군 대비 통계적으로 유의미한 초기 CRP정량의 감소의 의미는?

CRP 변화



	SCM-AGH (N=20)	Placebo (N=16)	p-value
Baseline			
n	20	16	
Mean±SD	16.62±10.82	13.02±9.90	
Day 1			
n	20	16	
Mean±SD	15.40±9.17	16.01±8.61	
Change from baseline to Day 1			
Mean±SD	-1.22±4.74	3.00±4.62	0.0113
p-value	0.2654	0.0203	
Day 2			
n	20	16	
Mean±SD	13.69±8.78	16.23±7.61	
Change from baseline to Day 2			
Mean±SD	-2.93±7.80	3.21±7.66	0.0240
p-value	0.1097	0.1146	
Day 3			
n	18	16	
Mean±SD	11.89±8.66	14.54±7.52	
Change from baseline to Day 3			
Mean±SD	-4.87±9.25	1.52±8.84	0.0483
p-value	0.0391*	0.5026	

* p < 0.05

1. 2a임상이고, n수가 적은 수인데도 불구하고 p-value가 일관적으로 의미있었다는 것이 **매우 의미있고 중요하다**



Q2. Modified Marshall Score 의 베이스라인 대비 7일 시점 감소의 의미는?

7일 차 Modified Marshall Score 변화

시험군(3명) / Baseline 대비 7일 차

1.33점 감소

Baseline : 4.00 ± 3.61

Day 7 : 2.67 ± 2.89

p-value(군 내): 0.5000

일차 유효성 평가

1) 베이스라인 대비 7일 시점 Modified Marshall Score 변화량

장기부전을 동반한 급성 췌장염 시험대상자 5명(시험군 3명, 대조군 2명)의 경우, 임상시험용 의약품 투여 후 7일 시점에서 베이스라인 대비 Modified Marshall Score는 시험군 시험대상자 3명은 평균(\pm SD) 1.33 ± 1.15 점 감소되었으며, 대조군 시험대상자 2명은 평균(\pm SD) 0.50 ± 0.71 점이 증가되었으나, 두 군 간 변화량의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. 임상시험용 의약품 투여 후 7일 시점에서 시험군과 대조군 간 베이스라인 대비 호흡기계, 신장계, 심혈관계의 Modified Marshall Score 변화량의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다.

1. MMS가 시험군내 감소하는 동안, 위약군에서는 비슷하거나 오히려 증가했다면 통계적 유의성이 없더라도 의미를 가질 수 있다

2. 시험군(3명) vs. 대조군(2명) -> 정규분포를 따르지 않는 두군에서 p-value가 0.05보다 높다고 의미가 없다고 말할 수 없음

2. 시험군의 MMS가 감소하는 동안 위약군의 MMS가 증가하였으므로 **의미있는 결과**



Q3. CTSI 의 베이스라인 대비 28일시점 감소의 의미는?

28일 차 CTSI 변화

시험군(17명) / Baseline 대비 28일 차

1.06점 감소

Baseline : 4.76 ± 1.20

Day 28 : 3.71 ± 1.86

p-value(군 내): **0.0078**

2) 베이스라인 대비 28일 시점에서 CTSI 변화량

CTSI 4 이상의 급성 철회염 시험대상자 31명(시험군 17명, 대조군 14명)의 경우, 임상시험용 의약품 투여 후 28일 시점에서 베이스라인 대비 CTSI는 시험군 17명에서 평균(\pm SD) 1.06 ± 1.43 , 대조군 14명에서 평균(\pm SD) 1.46 ± 1.85 감소하였으며, 두 군 간 변화량의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다.

1. 시험군과 위약군에서 모두 감소했다면 시험군의 CTSI의 감소를 임상적인 약물 효과로 의미를 두기 힘들다



Q3. CTSI 의 베이스라인 대비 28일시점 감소의 의미는?

CTSI (CT Severity Index)

CT grade & necrosis		Score
Balthazar grade		
A	Normal pancreas	0
B	Focal or diffuse pancreatic enlargement	1
C	Pancreatic alterations associated with peripancreatic inflammation	2
D	Single fluid collection	3
E	Two or more fluid collections and/or presence of gas within the pancreas or within peripancreatic inflammation	4
Necrosis		
	None	0
	<30%	2
	30%-50%	4
	>50%	6

CTSI = Balthazar grade + necrosis score

1. CTSI는 췌장염의 예후를 판단하는 매우 좋은 지표

2. **Necrosis**의 비중이 커, CTSI점수의 변화량이 어떤 정도 크기의 임상적 의미를 가지는지 연구가 필요

중등증-중증 급성 췌장염 1/2a상 임상시험 전문가 소견

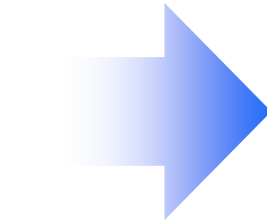
+

Q3. CTSI 의 베이스라인 대비 28일시점 감소의 의미는?

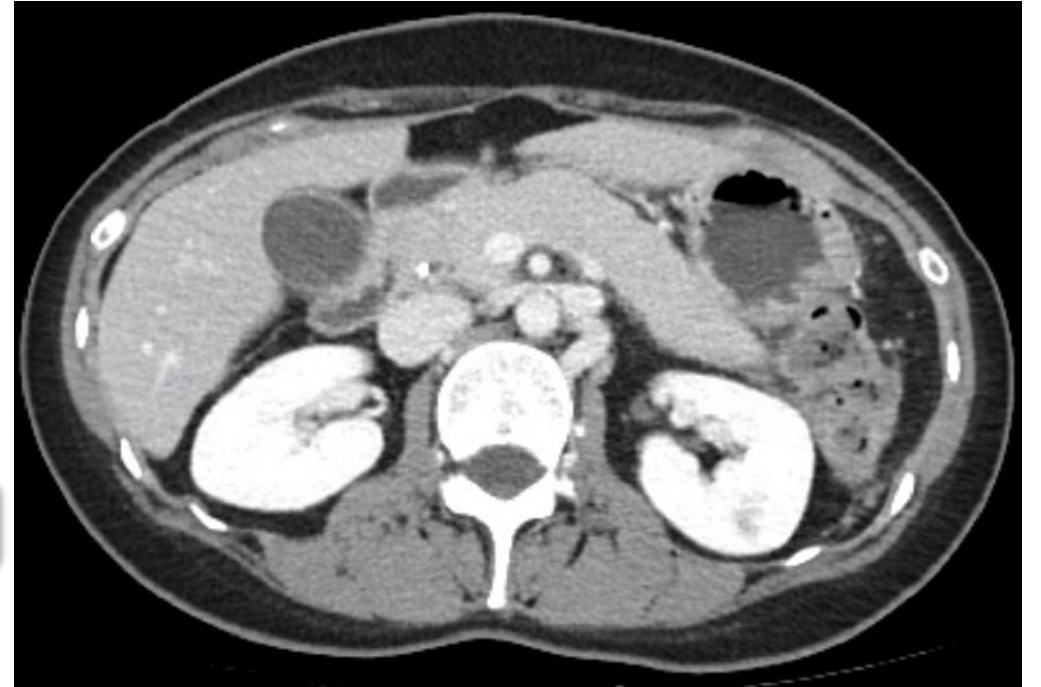
29세/여자, 심한 복통과 구토로 내원하여 시험군 치료 후 증상과 복부 염증이 완전히 회복되었음에도 -2만 감소됨



Balthazar: 4점, Necrosis:0점



줄기세포 치료



Balthazar: 2점, Necrosis:0점

감소 : -2



Q3. CTSI 의 베이스라인 대비 28일시점 감소의 의미는?

CTSI의 변화량이 위약군에 비해 통계적으로 유의한 정도로 감소하지는 않았으나, 약물의 효과에 대한 절대적 지표로 보기 힘들어 **추가적인 검증**이 필요하다

+ 중등증-중증 급성 췌장염 제 1/2a상 임상시험

전문가의 소견



결론

본 연구를 통해 **추가적인 SCM-AGH의 안전성**이 확립

1/2a 상은 본래 통계적 검정이 필요 없음에도, 전향적 환자 대조군 연구를 하였고 통계적으로 **유의미한 초기 CRP정량의 감소**를 확인

비교적 적은 n수로 진행된 본 연구에서 통계적인 유의성은 없었지만 CTSI, Modified Marshall Score 등 **여러가지 평가 변수에서 췌장염 호전의 경향성**이 관찰됨

적절한 대상환자와 유효성 평가변수를 잘 설정한다면 **앞으로의 연구 결과가 기대됨**