

Uso delle curve di sopravvivenza bivarata nello studio della mortalità per morte improvvisa in pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa

Use of bivariate survival curves for analyzing mortality for heart failure and sudden death in dilated cardiomyopathy

Dario Gregori,¹ Rosalba Rosato,² Massimo Zecchin,³ Andrea Di Lenarda³

¹ Dipartimento di sanità pubblica e microbiologia, Università di Torino

² Unità di epidemiologia dei tumori, CPO Piemonte, Ospedale San Giovanni Battista, Torino

³ Struttura complessa di cardiologia, AO Ospedali Riuniti, Trieste

Corrispondenza: Dario Gregori, Dipartimento di sanità pubblica e microbiologia, Università di Torino, via Santena 5bis, 10126 Torino; e-mail: dario.gregori@unito.it

Riassunto

In questo articolo si discute l'uso degli stimatori bivariati delle curve di sopravvivenza in caso di rischi competitivi. Viene analizzata la mortalità per cardiomiopatia dilatativa a seguito di una progressiva disfunzionalità del muscolo cardiaco ovvero in maniera improvvisa, forse legata a fenomeni aritmici. La sopravvivenza bivarata, e in particolare la sua rappresentazione grafica, costituisce probabilmente il maggior contribu-

to di questa metodologia allo studio del rischio competitivo. La sopravvivenza non viene infatti mostrata secondo proiezioni lungo gli assi temporali caratterizzanti i due eventi, che costituiscono la rappresentazione consueta, ma l'informazione sul processo congiunto di mortalità viene lasciata intatta attraverso la rappresentazione di curve di iso-sopravvivenza. (*Epidemiol Prev* 2005; 29(2): 106-09)

Parole chiave: sopravvivenza multivariata, modelli marginali, scompenso cardiaco

Abstract

This paper discusses the use of bivariate survival curves estimators within the competing risk framework. Competing risks models are used for the analysis of medical data with more than one cause of death. The case of dilated cardiomyopathy is explored. Bivariate

survival curves plot the conjoint mortality processes. The different graphic representation of bivariate survival analysis is the major contribute of this methodology to the competing risks analysis. (Epidemiol Prev 2005; 29(2): 106-09)

Key words: multivariate survival, marginal models, heart failure

Introduzione

La cardiomiopatia idiopatica dilatativa idiopatica (DMC) è una malattia caratterizzata da una dilatazione cardiaca e da un danneggiamento della funzione sistolica di uno o entrambi i ventricoli, non dovuta a disturbi cardiaci di natura ischemica, valvolare, ipertensiva, infettiva, tossica o di altra natura. L'incidenza di questa forma è da 5 a 8 casi ogni 100.000 soggetti, ed è responsabile di un quarto dei casi di insufficienza cardiaca congestizia. In questi pazienti vi è un elevato rischio di morte improvvisa dovuta a un'artimia ventricolare che porta ad arresto cardiaco, oppure dovuta a improvvisa perdita del meccanismo di contrazione, soprattutto in pazienti particolarmente compromessi. Nei primi studi sulla DMC, la mortalità a un anno di questi pazienti era del 25-30%, la metà dei quali per morte improvvisa. Negli ultimi anni si è assistito a un aumento della sopravvivenza dei pazienti affetti da DMC dovuto soprattutto alla diagnosi precoce e alle migliori strategie terapeutiche, nonché all'uso dei farmaci ACE-inibitori e dei betabloccanti. Infatti negli ultimi anni il tasso di mortalità a un anno dalla diagnosi è sceso sotto il 5%. Risultati contrastanti affermano che l'aumento della sopravvivenza è dovuto principalmente

a una riduzione di mortalità per scompenso cardiaco (HF) o del muscolo cardiaco per trapianto (HT), piuttosto che per morte improvvisa (SD).¹

Da un punto di vista statistico si tratta di un problema inquadrabile nell'ampia classe dei modelli per rischi competitivi, in quanto i pazienti sono a rischio di sperimentare uno dei possibili outcome: morte improvvisa (SD), o per scompenso o trapianto (HF+HT, in seguito indicati come HF). I due eventi non possono essere considerati indipendenti, poiché il verificarsi dell'uno modifica la probabilità di verificarsi dell'altro. Nella letteratura medica precedentemente citata, per stimare la funzione azzardo o la sopravvivenza univariata causa-specifica viene utilizzato il metodo di Kaplan-Meier o il modello di regressione di Cox in cui ogni evento è preso singolarmente e indipendentemente dagli altri. L'utilizzo di questa metodologia potrebbe comportare però una potenziale fonte di errore, poiché richiede un assunto di indipendenza tra gli outcome SD e HF² che non è generalmente rispettato dai dati.

Il problema di confrontare due (o più) tempi di sopravvivenza per un soggetto che è a rischio per due (o più) cause di morte è abbastanza noto in letteratura, ed è affrontato in

Table 1. Description of the cohort of patients by year of enrollement.

	n.	1977-1982 (n. 34)	1983-1987 (n. 78)	1988-1992 (n. 123)
Time onset-diagnosis	195	5 (2-22)	5 (2-18)	6 (3-24)
età	235	50 (33-60)	49 (37-56)	48 (37-56)
gravità	235	55% (18)	32% (25)	41% (50)
ricoveri >1	199	64% (18)	45% (25)	20% (23)
eventi non fatali	235	79% (26)	35% (27)	20% (24)
HF	235	42% (14)	13% (10)	5% (6)
SD	235	30% (10)	18% (14)	7% (8)
HT	235	3% (1)	3% (2)	7% (9)

Nella sezione successiva saranno descritti i metodi usati per ottenere una funzione di sopravvivenza bivariata (per SD e HF) senza assumere indipendenza tra gli outcome e viene descritta la loro applicazione al caso della DCM.

Il Registro HMSDG (Hearth Muscle Disease Study Group) include più di 400 pazienti affetti da DMC, prospettiva-

mente studiati dalla Struttura complessa di cardiologia dell'Ospedale di Cattinara di Trieste. I pazienti sono stati studiati per un periodo di 18 anni a partire dal 1978. Sono stati inclusi nelle analisi successive un sottogruppo di 235 pazienti con DMC identificati dal Registro HMSGD. In funzione dell'anno della diagnosi i pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi: nel primo gruppo rientrano quelli diagnosticati tra il 1978-1982 (26 pazienti), nel secondo quelli tra il 1983 e il 1987 (65 pazienti), infine nel terzo gruppo quelli identificati dal 1988 al 1992 (144 pazienti). Tutti i pazienti presentavano un follow-up di 60 ± 24 mesi.

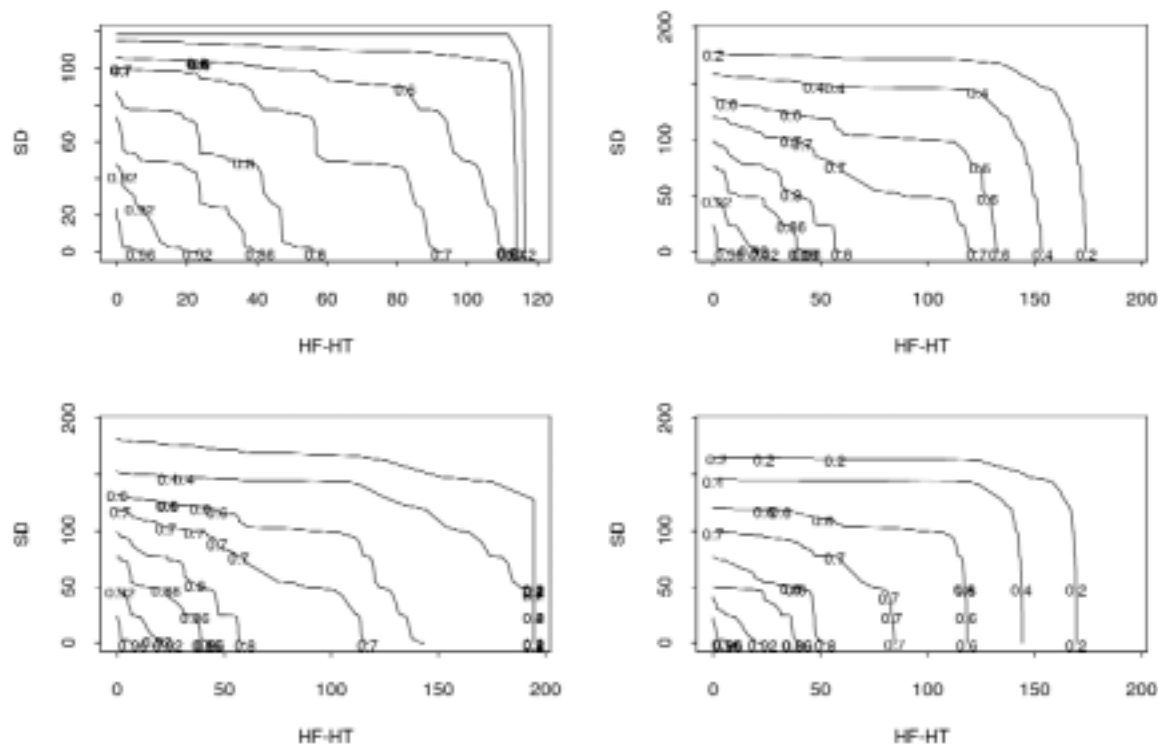


Figure 1. From the left upper corner on, the Dabrowska, Prentice, Pruitt, GLME.

Metodi Statistici

Per valutare i risultati di uno studio clinico prognostico si ha bisogno di presentare la funzione di sopravvivenza e quindi eventualmente di stimare l'effetto delle covariate cliniche rilevanti sull'azzardo dell'outcome di interesse; quest'ultimo punto non è di nostro interesse diretto per questo lavoro.

Stima delle curve di sopravvivenza uni e bivariate

Lo stimatore di Kaplan-Meier (KM),³ il più diffuso metodo per stimare la distribuzione di sopravvivenza, è un prodotto delle probabilità di morte individuali derivate da una funzione del numero di pazienti a rischio e del numero di morti in ogni istante nel follow-up.

Nel caso bivariato esiste una coppia di tempi all'evento $[T_{ij} = (T_{i1}, T_{i2})]$, dove $j=1$ nel caso di morte improvvisa (SD), oppure $j=2$ nel caso di morte dovuta a scompenso cardiaco o a trapianto (HF). In alcuni casi i tempi all'evento possono non essere osservabili a causa di un meccanismo di censura casuale. Le quantità osservabili nel caso bivariato risultano quindi essere pari a

$$Y_i = (Y_{i1}, T_{i2}) = (T_{i1} \cap C_i, T_{i2} \cap C_i)$$

mentre la variabile indicatrice di censura è

$$\delta = (\delta_{i1}, \delta_{i2}) = [I(T_{i1} \leq C_i), I(T_{i2} \leq C_i)]$$

Muñoz ha dimostrato come calcolare lo stimatore di Kaplan-Meier generalizzato al caso bivariato, evidenziando come questo sia uno stimatore di massima verosimiglianza generalizzato della funzione di distribuzione bivariata e come esso sia anche consistente

$$F(t_1, t_2) = P\{T_{i1} \leq t_1, T_{i2} \leq t_2\}$$

Negli ultimi anni sono stati proposti diversi altri stimatori di sopravvivenza bivariati: (i) Pruitt⁴ (ii) Dabrowska⁵ (iii) smoothed GMLE⁶ (iv) GMLE⁷ (v) Campbell-Foldes⁸ *pathwise* estimator (vi) Tsai, Leurgans, and Crowley⁹ (vii) Prentice and Cai¹⁰, tutti basati sull'idea dello stimatore delle curve di sopravvivenza bivariate di Campbell e Foldes.⁸

In questo caso lo stimatore è derivato dalla mistura $\alpha * S_1 + (1 - \alpha) * S_2$ dove S_1 è ottenuto dalla scomposizione

$$P(X_1 > x_1, X_2 > x_2) = P(X_1 > x_1 | X_2 > x_2) P(X_2 > x_2)$$

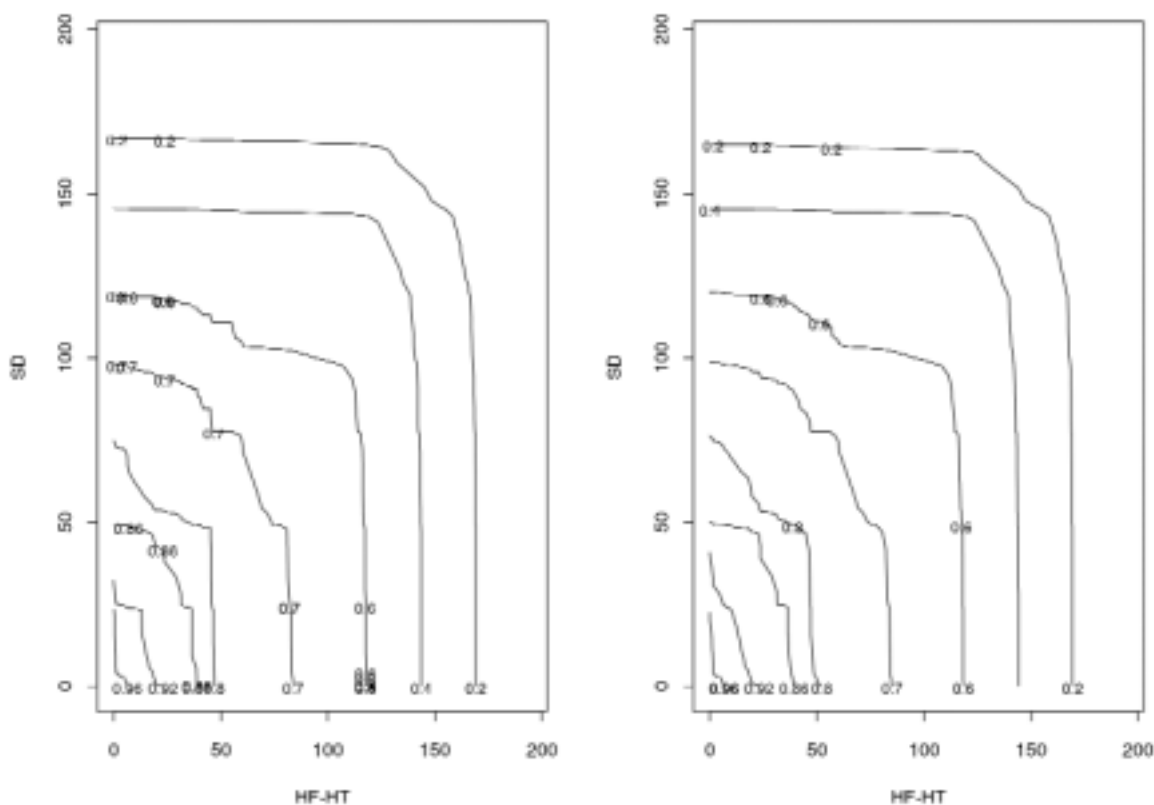


Figura 2. GLME con due specificazioni del kernel: riquadro di sinistra kernel=1.4, destra kernel=0.2.

Figure 2. GLME with two kernel specification: left kernel=1.4, right kernel=0.2.

e xS_2 è ottenuto dall'altro ordine, α essendo un parametro misturante che riflette la prevalenza dei tipi di eventi. L'efficienza dello stimatore, che converge debolmente (ordine $\sqrt{n}$) a un processo gaussiano, permettendo quindi l'utilizzo di tecniche *bootstrap* standard per il miglioramento dell'efficienza. La rappresentazione grafica delle curve di sopravvivenza bivariate è quindi generalmente basata sui profili della distribuzione di sopravvivenza congiunta e rappresenta probabilmente il maggior contributo di questa metodologia allo studio del rischio competitivo. La sopravvivenza non viene infatti mostrata secondo proiezioni lungo gli assi temporali caratterizzanti i due eventi, che costituiscono la rappresentazione consueta, ma l'informazione sul processo congiunto di mortalità viene lasciata intatta, attraverso la rappresentazione di curve di iso-sopravvivenza.

Software

Software per l'analisi dei rischi competitivi è disponibile in SAS (PHREG),¹¹ STATA,¹² R¹³ e S-plus.¹⁴

Gli stimatori di sopravvivenza bivariati sono disponibili sia in R sia in S-plus.¹⁵

Risultati

Come evidenziato nella tabella 1, esiste una elevata correlazione tra tempo e trattamento. L'uso dei betabloccanti dal 1977 al 1988 è passato dal 9% all'88%, e circa lo stesso è accaduto per gli ACE-inibitori. Nonostante il fatto che i tre periodi siano numericamente sbilanciati, c'è una discreta omogeneità rispetto all'età e alla severità della malattia (tabella 1). Inoltre il tempo dall'inizio di malattia e dalla prima diagnosi è lo stesso fra i gruppi dei pazienti.

Le curve di iso-sopravvivenza indicano i tempi sui due assi (uno per ogni tipo di evento) in cui la sopravvivenza è costante, fissata a vari livelli. In questo modo si vede chiaramente che la sopravvivenza bivariata per entrambi gli eventi si comporta in maniera simile fino a circa 40 mesi di follow-up. Dopo i 40 mesi le curve divergono, nel senso che la funzione di sopravvivenza per scompenso (HF) rallenta, mentre quella per la morte istantanea (SD) continua mantenendo un incremento costante. Questo effetto è rappresentato in maniera piuttosto chiara nella figura 1 e rimane lo stesso anche dopo alcuni aggiustamenti usati per calibrare la stima della sopravvivenza con l'utilizzo di *splines* (figura 2).

Discussione

L'evidenza che il rischio di morte per scompenso si riduce in 10 anni di circa il 50% è interpretabile principalmente come un effetto del miglioramento della terapia sia clinica sia farmacologica. Ovviamente, questa è una valutazione approssimativa dell'effetto, poiché la valutazione dell'efficacia sulle basi del confronto storico è influenzata da parecchi fat-

tori, come per esempio il cambiamento delle caratteristiche dei pazienti durante il follow-up. Tuttavia l'uso di registri prospettici di lungo periodo è di grande utilità per studiare l'evoluzione della malattia e l'efficacia delle terapie in un contesto clinico reale. In questo contesto, un'analisi dettagliata dei dati dovrebbe essere basata su strumenti statistici appropriati ed efficienti. Nell'esempio presentato in questo articolo, è stato utilizzato l'approccio bivariato allo studio delle morti improvvise o per scompenso cardiaco, nel contesto dei rischi competitivi, metodologia che non è molto diffusa nella letteratura medica.

I diversi metodi non parametrici per stimare la funzione di sopravvivenza bivariata mostrano un elevato grado di accordo, rendendo quindi realmente applicabile questa metodologia, che permette di visualizzare in maniera immediata l'andamento dei pazienti rispetto a due sorgenti di rischio di evento operanti contemporaneamente, superando l'informazione consueta basata su proiezioni della funzione di sopravvivenza bivariata.

Bibliografia

1. Zecchin M, Di Lenarda A, Bonin M *et al.* Incidence and predictors of sudden cardiac death during long-term follow-up in patients with dilated cardiomyopathy on optimal medical therapy. *Ital Heart J* 2001; 2: 213–21.
2. Callegaro A, Valsecchi MG. Una nota sui problemi metodologici nell'analisi dei rischi competitivi. *Epidemiol Prev* 2001; 26: 206–10.
3. Clayton D, Hill M. *Statistical methods in Epidemiology*. Oxford University Press, 1993.
4. Pruitt R. *Strong consistency of self-consistent estimators: general theory and an application to bivariate survival analysis*. Technical Report 543, University of Minnesota, 1991.
5. Dabrowska DM. Kaplan-Meier estimate on the plane. *Ann Stat* 1988; 16: 1475–89.
6. Pruitt R. Small sample comparison of six bivariate survival curve estimators. *J Stat Comput Sim* 1993; 45: 147–67.
7. Munoz A. *Nonparametric estimation from censored bivariate observations*. Stanford University, 1980.
8. Campbell G, Foldes A. Large sample properties of nonparametric bivariate estimators with censored data. In: Gnedenko BV, Puri ML, and Vincze I, eds, *Nonparametric Statistical Inference*. Amsterdam, Colloquia Mathematica-Societatis Janos Bolyai, 1982.
9. Tsai WY, Leurgans S, Crowley J. Nonparametric estimation of a bivariate survival function in the presence of censoring. *Ann Stat* 1986; 14: 1351–65.
10. Prentice RL, Smythe RT, Krewski D, Mason M. On the use of historical control data to estimate dose-response trends in quantal bioassay. *Biometrics* 1992; 48: 459–78.
11. Allison PD. *Survival Analysis using the SAS System. A practical Guide*. SAS Institute Inc, Cary, NC, 1995.
12. Stata Corp 2003. *Stata Statistical Software: Release 8.0*. Stata Corporation, College Station, TX, 2003.
13. R Development Core Team. *The R Environment for Statistical Computing and Graphics*. R Development Core Team, 2003.
14. Data Analysis Products Division. *S-plus: a user's guide*. Seattle, WA, 2000.
15. Scherl G, Gregori D. Bivsurv: functions for nonparametric bivariate survival curve analysis. lib.stat.cmu.edu, 1997.