- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.250.169 Mon, 29 Apr 2024, 05:25:25

Note statistiche. Curve di rischio istantaneo di morte: il loro ruolo nella decisione clinica del cardiologo

Ettore Marubini, Paola Rebora, Giuseppe Reina

Istituto di Statistica Medica e Biometria, Università degli Studi, Milano

Key words:
Cumulative mortality curve; Hazard curve; Hazard ratio; Survival curve.

In long-term studies researchers are mainly concerned with occurrence of death during the follow-up period. This statistical note is focused on survival analysis which is the main tool to process this kind of data. Survival curve, cumulative mortality curve and hazard curve are here introduced together with an appropriate effect indicator: hazard ratio. In particular, the use of the latter is shown by resorting to the randomized controlled clinical trial TARGET.

(Ital Heart J Suppl 2005; 6 (2): 85-89)

© 2005 CEPI Srl

Questa nota è stata redatta nell'ambito di una ricerca supportata dal Consiglio Nazionale delle Ricerche (contratto n. CU02.00264.ST97).

Ricevuto il 28 ottobre 2004; nuova stesura il 21 gennaio 2005; accettato il 25 gennaio 2005.

Per la corrispondenza:

Prof. Ettore Marubini

Istituto di Statistica Medica e Biometria Università degli Studi Via Venezian, 1 20133 Milano E-mail: ettore.marubini@unimi.it

Nelle precedenti note statistiche l'attenzione fu rivolta all'analisi dei dati emergenti da studi condotti nella fase intraospedaliera ed in particolare negli studi sulla trombolisi di durata relativamente breve: per esempio, 7 giorni nella sperimentazione clinica controllata randomizzata (SCCR) ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival)[1], 15 giorni nella SCCR GISSI-2 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico)[2], 21 giorni nella SCCR GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico)[3]. Coerentemente, si introdussero misure sintetiche di effetto assolute e relative dei trattamenti (differenza assoluta, differenza relativa, rischio relativo, odds ratio).

Estendendosi la durata di osservazione di uno studio a tempi relativamente più lunghi, come negli studi di follow-up[4], l'interesse del ricercatore è rivolto soprattutto a cogliere l'andamento nel tempo dell'accadimento delle morti. I metodi dell'analisi della sopravvivenza[5] rappresentano lo strumento di elezione per l'elaborazione di dati di questo tipo. Tra tali metodi i più noti sono il metodo di Kaplan-Meier e il metodo attuariale, che permettono di tracciare la curva di sopravvivenza e quindi di apprezzare visivamente la dinamica temporale secondo la quale accadono le morti. Così per esempio, utilizzando i dati della SCCR GISSI, le due curve di sopravvivenza pertinenti rispettivamente al gruppo streptochinasi e al gruppo controllo attivo, relative ad un follow-up di 180 giorni e ottenute con il metodo attuariale, sono riportate in figura 1. Sull'asse orizzontale è indicata la durata di osservazione espressa in giorni corrispondendo, il giorno zero, all'istante in cui il paziente è ammesso all'unità coronarica (equivalente al giorno in cui è avvenuta l'attribuzione casuale, o randomizzazione, all'uno o all'altro dei due trattamenti). Sull'asse verticale è riportata la stima della probabilità che un paziente sopravviva fino ad un determinato giorno di osservazione. Ad esempio, la probabilità che un paziente sopravviva fino al 90° giorno dall'inizio dello studio è stimata essere 86.9% se trattato con streptochinasi e 84.3% se appartenente al gruppo di controllo.

Al fine di cogliere la dinamica del processo di mortalità, è più conveniente utilizzare il complemento a 100 delle curve di sopravvivenza, precisamente le curve cumulative di mortalità, come quelle riportate in figura 2. Come in precedenza, l'asse orizzontale riporta il tempo di osservazione in giorni, mentre l'asse verticale riporta la stima della probabilità che un paziente muoia entro, e incluso, un prefissato istante dall'inizio dello studio. Così la probabilità che un paziente muoia in uno qualunque dei giorni compresi tra l'inizio dello studio e il 90° giorno, incluso, è stimata essere 13.1% per il gruppo streptochinasi e 15.7% per il gruppo di controllo. Analogamente, in relazione al 180° giorno, le probabilità cumulative di morte sono stimate essere pari a 14.8 e 17.1%, rispettivamente.

Ma queste curve cumulative riescono a mettere in evidenza anche piccole variazio-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.250.169 Mon, 29 Apr 2024, 05:25:25

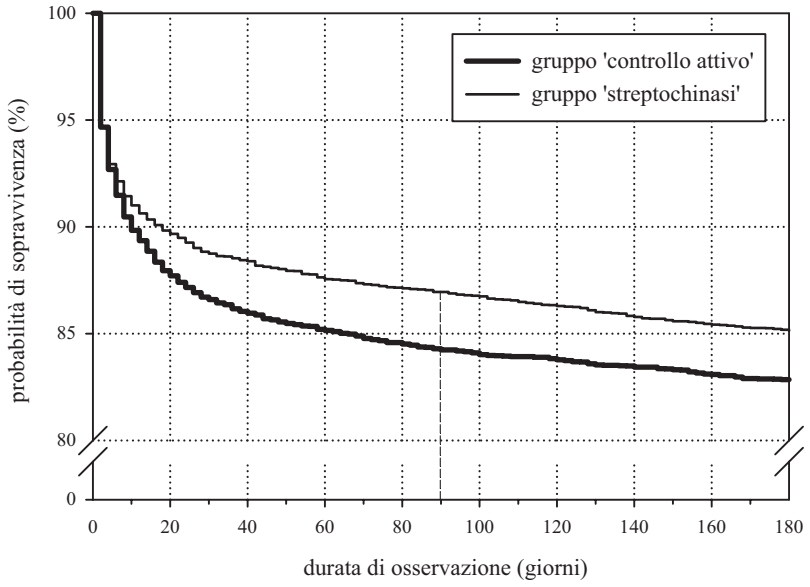

Figura 1. *Curve di sopravvivenza del gruppo trattato con streptochinasi e del gruppo trattato con controllo attivo.*

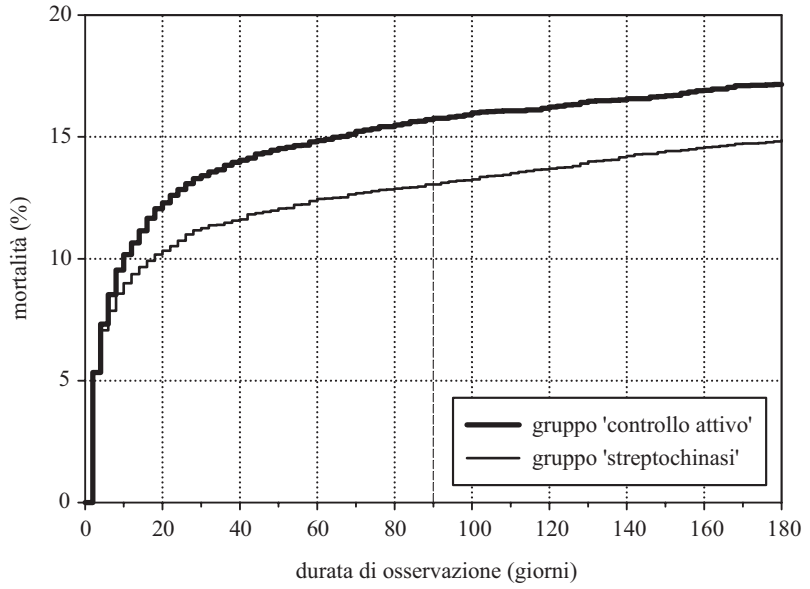

Figura 2. *Curve cumulative di mortalità del gruppo trattato con streptochinasi e del gruppo trattato con controllo attivo.*

ni nella dinamica del processo di mortalità, tali da consentire al cardiologo di intervenire tempestivamente?

No. Di fatto il cardiologo sembra, anche inconsciamente, essere solito ragionare in termini di rischio istantaneo di morte: quando un paziente con infarto miocardico acuto è ricoverato ed è accolto in unità coronarica, cioè nella condizione di massima sorveglianza, il momento in cui il rischio di morte è massimo è in genere passato, verificandosi nella prima ora dall'esordio. La condizione di massima sorveglianza è tuttavia giustificata in quanto permane elevata la probabilità *istantanea* di morte, cioè la probabilità che il paziente muoia in un piccolissimo intervallo di tempo immediatamente successivo a *t dato che* è sopravvissuto fino all'istante *t*, cioè, ad esempio, la probabilità che muoia in un istante di tempo compreso tra il 60 e il 61° min dalla randomizzazione dato che è sopravvissuto fino al 60° min.

È dunque l'andamento temporale del rischio istantaneo di morte (l'*hazard rate* degli anglosassoni) la curva di cui il cardiologo si avvale per le proprie decisioni terapeutiche. Senza entrare nel dettaglio su come la curva che rappresenta il rischio istantaneo di morte (*hazard curve*) possa essere costruita, la figura 3 rappresenta per la SCCR GISSI il rischio istantaneo di morte per i primi 60 giorni. La figura pone in luce come, per entrambi i gruppi, il rischio istantaneo di morte decresca rapidamente entro i primi 12 giorni per poi stabiliz-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.250.169 Mon, 29 Apr 2024, 05:25:25

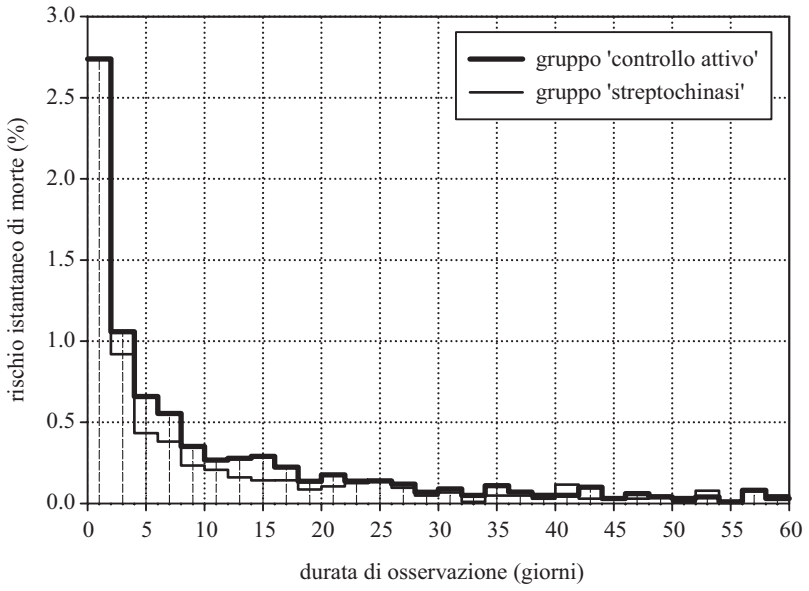

Figura 3. *Curve di rischio istantaneo di morte (hazard curve) del gruppo trattato con streptochinasi e del gruppo trattato con controllo attivo.*

zarsi gradatamente su valori pressoché costanti. In particolare, ad 1 giorno dall'ammissione all'unità coronarica, il rischio istantaneo di morte risulta pari a 2.74% sia con streptochinasi che con controllo attivo: in altri termini, per i pazienti che sono sopravvissuti per 23 ore e 59 minuti primi vi è una probabilità del 2.74% di morire alla 24ª ora. Da questo momento i due processi di mortalità istantanea si sviluppano con velocità differenti, infatti a 5 giorni la probabilità istantanea di morte per i trattati con streptochinasi risulta pari a 0.433%, mentre per i pazienti appartenenti al gruppo con controllo attivo è pari a 0.659%. A 13 giorni la probabilità istantanea di morte per i pazienti trattati con streptochinasi scende a 0.16%, mentre la corrispondente per i pazienti appartenenti al gruppo con controllo attivo si ferma a 0.278%.

Un'analogia mutuata dalla chimica permette di approfondire la relazione tra le curve cumulative di mortalità della figura 2 e le curve di rischio istantaneo di morte della figura 3. L'analogia concerne la trasformazione di una sostanza A in una sostanza B nell'unità di tempo e la velocità con la quale questa trasformazione avviene. La figura 2 è l'analogo dell'aumento della quantità (numero di molecole) di sostanza B prodotta e la figura 3 è l'analogo della diminuzione, nell'unità di tempo, della sostanza A relativamente alla quantità della sostanza A stessa presente in un certo istante di tempo (velocità relativa di trasformazione). L'analogia si completa considerando che, nell'attuale contesto, B rappresenta il numero di morti osservate tra l'istante iniziale ed un determinato giorno di osservazione, per esempio il primo giorno, ed A il numero di pazienti ancora vivi nello stesso istante.

A completamento di quanto esposto nella prima nota statistica[6] riguardo alle misure relative di effetto (rischio relativo, odds ratio) si è ora in grado di introdurre un ulteriore indicatore di effetto relativo costituito dal rapporto tra i rischi istantanei di morte pertinenti ai due trattamenti. Nel caso della SCCR GISSI si tratta del rapporto tra il rischio istantaneo di morte del gruppo trattato con streptochinasi e quello del gruppo con controllo attivo. Tale rapporto è definito come rapporto dei rischi istantanei di morte o più comunemente con il termine anglosassone *hazard ratio*. Qualora i due trattamenti siano egualmente efficaci questo rapporto assume il valore 1, in alternativa alla equiefficacia si possono avere le due situazioni illustrate nella figura 4.

Con riferimento al 13° giorno dai dati della SCCR GISSI si ha:

$$\textit{Hazard ratio} = \frac{hazard_{STREPTOCHINASI}}{hazard_{CONTROLLO\ ATTIVO}} = \frac{0.16\%}{0.278\%} = 0.57$$

L'analisi qualitativa della figura 3 in termini di *hazard ratio* porta a constatare che l'*hazard ratio* è pressoché 1 in prima giornata dalla randomizzazione e diminuisce fino ad un valore di 0.57 a 13 giorni, mettendo in luce il vantaggio del trattamento con streptochinasi. A partire da questo momento si ha un graduale aumento del rapporto verso l'unità e praticamente ritorna ad 1 a partire dal 50° giorno e tale approssimativamente si mantiene.

Un utilizzo dell'*hazard ratio* nel breve periodo è illustrato nella SCCR TARGET (Do Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Trial)[7], che *"… was designed to test whether the small-molecule inhibitor tirofiban (Aggrastat, Merck, West Point, PA, USA) was not inferior to the monoclonal antibody abciximab (ReoPro, Johnson and Johnson, Malvern, PA, USA) in patients who were expected to undergo coronary stenting" …*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.250.169 Mon, 29 Apr 2024, 05:25:25

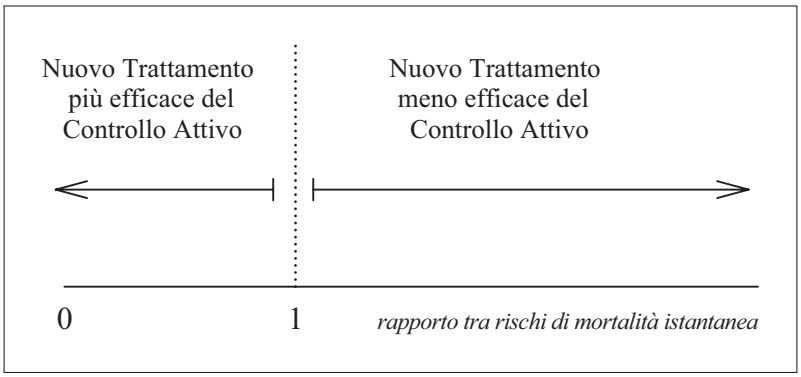

Figura 4. *Possibili valori assunti dal rapporto tra i rischi di mortalità istantanea (hazard ratio).*

"The primary endpoint was a composite of death, non-fatal myocardial infarction, or urgent target-vessel revascularization at 30 days".

Trattandosi di uno studio di non inferiorità nella sezione "statistical analysis" si afferma: "*In order to meet the preset definition of equivalence, the upper bound of the 95 percent confidence interval of the hazard ratio for the comparison of tirofiban with abciximab had to be less than 1.47"*. Il valore di 1.47 definisce quindi, in termini di *hazard ratio*, il margine di tolleranza clinica[8] per poter dichiarare che il nuovo trattamento (tirofiban) è non inferiore al trattamento standard (abciximab). Implicita nell'affermazione della SCCR TARGET è l'ipotesi che l'*hazard ratio* si mantenga costante, almeno per i 30 giorni di durata della SCCR. Ciò significa che le due curve di mortalità istantanea pertinenti rispettivamente a tirofiban ed abciximab devono procedere in modo "parallelo" nel tempo, cosicché il loro rapporto calcolato in un qualunque istante di osservazione sia sempre pari a 1.47. Ciò potrebbe rappresentare un punto critico nell'utilizzo di questo indicatore nella fase di programmazione di uno studio.

Riassunto

Negli studi di lunga durata (follow-up) l'interesse del ricercatore è volto soprattutto a cogliere l'andamento nel tempo dell'accadimento delle morti. Questa nota statistica ha come oggetto i metodi dell'analisi della sopravvivenza, strumento di elezione per trattare questo tipo di dati. Si introducono qui la curva di sopravvivenza, la curva cumulativa di mortalità, la curva del rischio istantaneo di morte ed un pertinente indicatore di rischio relativo: l'*hazard ratio*. L'utilizzo di quest'ultimo è illustrato per mezzo della sperimentazione clinica controllata randomizzata TARGET.

Parole chiave: Curva cumulativa di mortalità; Curva di rischio istantaneo di morte; Curva di sopravvivenza; Rapporto tra i rischi istantanei di morte.

Ringraziamenti

Un ringraziamento particolare è dovuto alla Dr.ssa Maria Grazia Franzosi dell'Istituto Mario Negri di Milano per averci fornito i dati con cui sono state costruite le figure 1, 2 e 3.

Glossario

- *Rischio istantaneo di morte (hazard rate)*. La probabilità che il paziente muoia in un piccolissimo intervallo di tempo immediatamente successivo a *t dato che* è sopravvissuto fino all'istante *t*, cioè, ad esempio, la probabilità che muoia in un istante di tempo compreso tra il 60 e il 61° min dalla randomizzazione *dato che* è sopravvissuto fino al 60° min.
- *Rapporto tra i rischi istantanei di morte (hazard ratio)*. Indicatore di effetto relativo costituito dal rapporto tra i rischi istantanei di morte pertinenti ai due trattamenti in studio:

$$Hazard\ ratio = \frac{hazard_{NUOVO\ TRATTAMENTO}}{hazard_{CONTROLLO\ ATTIVO}}$$

Qualora i due trattamenti siano egualmente efficaci questo rapporto assume il valore 1; se il nuovo trattamento è più efficace del controllo attivo, l'*hazard ratio* assume valori compresi tra 0 e 1; infine, se il nuovo trattamento è meno efficace del controllo attivo, l'*hazard ratio* assume valori > 1.

Bibliografia

1. ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. Lancet 1986; 2: 57-66.
2. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-2: a factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12 490 patients with acute myocardial infarction. Lancet 1990; 336: 65-71.
3. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Lancet 1986; 1: 397-402.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.250.169 Mon, 29 Apr 2024, 05:25:25

4. Zanolla L, Marubini E. Misure di sopravvivenza per valutare l'effetto di un trattamento. Il cardiologo di fronte alle grandi sperimentazioni cliniche sulla trombolisi coronarica. G Ital Cardiol 1994; 24: 1011-26.
5. Marubini E, Valsecchi MG. Analysing survival data from clinical trials and observational studies. Chichester: John Wiley & Sons, 1995.
6. Marubini E, Reina G. Note statistiche. Misure di effetto assolute e relative. Ital Heart J Suppl 2004; 5: 466-71.
7. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, et al, for the TARGET Investigators. Do Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Trial. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. N Engl J Med 2001; 344: 1888-93.
8. Marubini E, Rebora P, Reina G. Dalle sperimentazioni cliniche di superiorità alle sperimentazioni cliniche di non inferiorità: un salto nel vuoto? Ital Heart J Suppl 2004; 5: 712-9.