

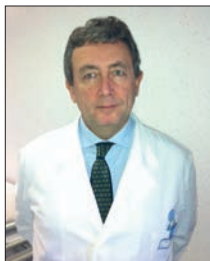
Rassegna

Considerazioni su uno studio che confronta l'utilizzo di metodi semiparametrici e parametrici nello studio della sopravvivenza degli accessi vascolari per emodialisi

L. Tazza¹, A. Di Napoli², F. Franco²

¹Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Servizio Dialisi, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

²Laziosanità-Agenzia di Sanità Pubblica, Roma



Luigi Tazza

I risultati della chirurgia per il confezionamento e il mantenimento sugli accessi vascolari per emodialisi descritti in letteratura sono gravati da importanti disomogeneità derivanti dai relativi *practice pattern* che, nel mondo, sono molto differenti (1).

Le differenze della pratica clinica sono causate da differenti organizzazioni del servizio sanitario e modalità di rimborso, ma anche da differenze nelle rappresentazioni etniche e socio-culturali. La maggiore incidenza del diabete e della conseguente arteriopatia nelle popolazioni nordamericane ad esempio, rispetto a quella italiana, condiziona negativamente i risultati degli accessi vascolari (2). A tale disomogeneità contribuisce anche la *terminologia* delle complicanze degli accessi emodialitici. Infatti quella degli arterovenosi è stata presa a prestito dalla chirurgia vascolare per il trattamento delle arteriopatie e la terminologia dei cateteri venosi dalle pubblicazioni riguardanti i cateteri usati a scopi infusionale e nutrizionale.

Il bypass in chirurgia vascolare serve per portare sangue in periferia, invece quello per emodialisi per alimentare una circolazione extracorporea. La stessa complicanza, ad esempio la trombosi del bypass, produce nelle due situazioni effetti completamente diversi e i parametri derivati (pervietà primaria, pervietà secondaria o assistita)

assurgono a significati ancora una volta differenti.

Quando i nefrologi italiani si confrontano con le esperienze dei migliori chirurghi vascolari dell'accesso per emodialisi degli Stati Uniti (3) talora lamentano che protocolli di monitoraggio e procedure di mantenimento – sviluppati in USA a partire da *graft* protesici – stentino ad adattarsi alla nostra realtà nazionale fondata sull'uso prevalente delle fistole con vasi nativi.

Un importante contributo al chiarimento di alcuni aspetti derivanti dalle citate disomogeneità è stato pubblicato recentemente da Pietro Ravani et al (4). L'originalità dello studio di Ravani e collaboratori consiste nel sollevare il problema di come l'utilizzo di modelli statistici meno comuni possa aiutare a comprendere alcuni processi patologici, come la formazione della stenosi vascolare che produrrà la trombosi del bypass emodialitico. La questione è solo apparentemente di tipo metodologico statistico, poiché Ravani et al ci mostrano come tali modelli alternativi consentano un più appropriato confronto degli esiti delle fistole con vasi nativi rispetto alle protesi arterovenose.

Ravani et al hanno comunque dimostrato come il profilo temporale del rischio istantaneo di fallimento differisca tra fistola nativa e protesica, il che riflette probabilmente differenze nella fisiopatologia sottostante. Infatti, il rischio istantaneo è più alto immediatamente dopo la collocazione dell'accesso e maggiore per le fistole native, anche se per entrambi gli accessi diminuisce nel



tempo. Tale diminuzione del rischio è più rapido nelle fistole native rispetto alle protesiche, il che si traduce in maggior probabilità di sopravvivenza a lungo termine. Per tali ragioni (maggiore rischio immediato e minor rischio dopo pochi mesi) i rapporti di rischio istantaneo non sono proporzionali nel tempo (5, 6), in altri termini le differenze dei rischi su scala logaritmica non sono costanti.

Ravani e i suoi collaboratori hanno confrontato due approcci all'analisi dei dati sull'accesso arterovenoso, la regressione semiparametrica di Cox e la modellizzazione parametrica, in considerazione del profilo del rischio istantaneo nel tempo (5-8).

Il successo e la diffusione in letteratura della regressione di Cox è legata alla facilità di interpretazione dei suoi risultati e alla mancanza di "assunti distribuzionali" dei rischi. In altre parole, i rischi istantanei possono essere confrontati durante l'intero follow-up senza dover dare per assunto di conoscerne la forma, ossia di sapere come si modificano nel tempo, purché siano "proporzionali", quindi purché il rapporto tra i rischi associati ai valori delle covariate (e.g., fistola nativa vs. protesica) sia costante nel tempo (5).

Quando non sono costanti nel tempo i rapporti di rischio sono detti *tempo-dipendenti*. Un altro vantaggio della regressione di Cox è di poter tener conto anche di questi fenomeni come rischio relativo per "frazione di tempo" (anche se al costo di perdere efficienza dato che per descriverli si rendono necessarie molte stime). Infatti la regressione di Cox permette di effettuare il calcolo delle stime di rischio suddividendo il tempo in segmenti sempre più piccoli, entro i quali i rischi sono proporzionali e l'effetto si stima per segmento temporale (5).

Un esempio di tale accorgimento di analisi è rappresentato da uno studio pubblicato per conto del Registro Dialisi del Lazio da Luigi Tazza et al (9).

Lo studio si proponeva di valutare gli effetti dell'invecchiamento progressivo dei nuovi ingressi in dialisi cronica nel periodo 1995-2006 sulla sopravvivenza. Durante le analisi preliminari, gli Autori hanno notato che l'effetto della variabile "anno di inizio della dialisi cronica" non era proporzionale nel tempo, ma era diverso tra il primo anno di dialisi e i successivi. Pertanto, gli Autori hanno condotto due analisi separate: per i decessi avvenuti entro il primo anno e per i decessi avvenuti dopo il primo anno di dialisi fino a un massimo di tre anni di follow-up. Le analisi di sopravvivenza sono state effettuate utilizzando il metodo di Kaplan-Meier e il modello di regressione di Cox (7, 10).

Tuttavia, scrivono Ravani et al quando la distribuzione del tempo di sopravvivenza è nota (ad esempio esponenziale, Weibull) i modelli parametrici consentono un più efficien-

te uso dei dati rispetto a un modello semi-parametrico come la regressione di Cox (in cui la distribuzione non è specificata).

La maggiore efficienza deriva dall'ottenere coi parametri una precisione maggiore pur facendo uso di un minore numero di parametri. Sono disponibili diversi modelli parametrici con specifiche forme del tempo di sopravvivenza. La più semplice è il modello esponenziale, che assume che il rischio istantaneo resti costante nel tempo. Nello studio in questione Ravani et al hanno trovato come, dividendo il tempo in segmenti e usando questo modello, la forma del rischio istantaneo per il fallimento dell'accesso fosse consistente con la distribuzione di Weibull, la quale assume che il rischio istantaneo diminuisca (o cresca) monotonicamente nel tempo. Il principale vantaggio della regressione di Weibull e di altri modelli parametrici è che gli effetti possono anche essere formulati in termini di rapporti di tempo, c.d. "tempo relativo". Con la regressione di Weibull, è possibile predire *direttamente* i tempi mediani di fallimento per livelli di una covariata, indipendentemente dal tipo di effetto della covariata. Ossia predire i tempi di fallimento sulla scala del rischio/tempo relativo o sulla forma del rischio istantaneo, conoscendo come il rischio cambia nel tempo (7, 8, 11).

Nel caso specifico dello studio di Ravani et al si è verificato che quando il tipo di accesso era usato come covariata di scala, i tempi predetti di sopravvivenza mediana erano simili nei primi 3 mesi, ma cambiavano successivamente, essendo approssimativamente 10 volte più lunghi nelle fistole native. Lungo l'intero periodo di osservazione, i tempi attesi di sopravvivenza mediana delle fistole protesiche sono stati di 8,4 mesi e quelli delle native di quasi 40 mesi. Come riconosciuto dagli Autori il principale limite dell'analisi (e quindi dei suoi risultati) è rappresentato dalle limitate dimensioni della coorte, essendo poco numerosi i pazienti che hanno ricevuto una fistola protesica.

Tali risultati, tuttavia, non sorprendono il clinico. Questo sa bene come proprio l'immediato periodo postoperatorio rappresenti il momento di maggior rischio di complicanze (ematomi, trombosi ecc. dovuti a danno endoteliale da manipolazione vascolare, attivazione della coagulazione, ipodinamismo circolatorio al momento dell'intervento) che possono determinare la perdita dell'accesso. Se tale periodo scorre indenne l'accesso resta pervio, almeno fino a quando compaiono altri eventi fisiopatologici (ad esempio, la stenosi venosa da venipuntura ripetuta, oppure la stasi ematica da ipotensione arteriosa a fine dialisi) capaci di provocare trombosi e perdita dell'accesso (12). Sa inoltre che, mentre nelle fistole arterovenose con *graft* protesico la stenosi più frequente è causata dal flusso ematico turbolento e si localizza sull'anastomosi protesivena, invece in quella con vasi nativi la stenosi più fre-

quente è causata dal trauma della puntura e si trova sulla vena sede di applicazione dell'ago (13).

Un altro aspetto evidenziato da Ravani et al come potenziale vantaggio dei modelli parametrici è la possibilità di analizzare meglio gli eventi ripetuti per lo stesso soggetto. Bisogna considerare che i dati di rischio sono eterogenei, sia perché i pazienti differiscono per motivi che non sono spiegati dalle informazioni disponibili (fragilità tra soggetti - non condivisa), sia perché le osservazioni intra-paziente sono correlate (fragilità intra soggetti - condivisa). È intuitivo che le osservazioni dello stesso individuo siano - con maggiore probabilità - simili, rispetto a osservazioni riferite a individui diversi. Un modo per tener conto di tale assenza di indipendenza è incorporare la fragilità condivisa nel modello di analisi (possibile anche con la regressione di Cox) e contrastarla con quella non condivisa (possibile solo con i modelli parametrici). Questo aiuta a comprendere un fenomeno noto come *effetto fragilità*, cioè a distinguere tra fragilità individuale e fragilità di popolazione. In qualsiasi studio di rischio, la fragilità di popolazione diminuisce nel tempo poiché gli individui più fragili soccombono alla malattia più precocemente. Al contrario la fragilità individuale può avere un diverso profilo. Nel caso specifico dello studio sugli accessi vascolari, Ravani et al hanno osservato come il rischio istantaneo declina nel tempo sia a livello di popolazione che a livello individuale ma rimane più elevato per le fistole protesiche a livello individuale. In particolare, si fa notare come cambiamenti nella fragilità individuale possono essere importanti da valutare per interventi che favoriscono la maturazione della fistola nativa o che riducono il rischio di stenosi della protesica (7, 8, 14).

I risultati di Ravani et al sono supportati dall'esperienza del nefrologo, il quale sa bene che le complicanze dell'accesso emodialitico non colpiscono allo stesso modo tutti i pazienti. Alcuni soggetti possono essere portatori di catetere venoso tunnellizzato da anni senza mai aver provato una batteriemia da catetere venoso, altri presentano una media di 2 batteriemie/anno a scadenze quasi regolari. Così alcuni presentano dopo 10 anni dall'inizio della dialisi la stessa fistola con vasi nativi sempre funzionante (15, 16), mentre altri - a scadenza periodica - hanno trombosi ripetute della stessa fistola, che viene corretta radiologicamente o chirurgicamente. Quando gli eventi si ripetono nello stesso soggetto (ad esempio, le trombosi degli accessi), i modelli che tengono conto della forma temporale del rischio (modelli parametrici) possono aiutare i ricercatori a studiare la propensione individuale all'evento (non direttamente misurabile) e come tale *fragilità individuale* condizioni la fragilità della popolazione studiata, "effetto fragilità" (14).

In conclusione gli studi epidemiologici riguardanti la tera-

pia sostitutiva dell'uremia (emodialisi cronica, dialisi peritoneale e trapianto renale) ancora una volta confermano evidenti differenze temporali legate a sottostanti aspetti fisiopatologici che si modificano nel tempo. L'articolo presentato ha ampiamente mostrato come, sebbene i modelli di Cox siano stati tradizionalmente usati e siano relativamente semplici da interpretare, i modelli parametrici possono fornire informazioni complementari ai clinici e ai ricercatori su come i rischi variano nel tempo. Tali informazioni possono aiutare nella comprensione della fisiopatologia della disfunzione dell'accesso per emodialisi e nel disegnare studi di intervento degli esiti dell'accesso. Probabilmente in ultima analisi, come suggerito dallo stesso Ravani et al, la decisione di usare un approccio semiparametrico o parametrico può essere presa a partire dall'obiettivo dell'analisi e dal tipo di informazioni di cui si dispone.

Riassunto

Ravani et al hanno recentemente confrontato la sopravvivenza degli accessi arterovenosi con vasi nativi vs. protesici utilizzando metodi statistici differenti da quelli comunemente usati in letteratura. Quando il fenomeno sotto osservazione (nel caso specifico "il rischio istantaneo di fallimento dell'accesso") non rimane costante nel tempo ma segue un andamento noto, l'uso dei modelli statistici parametrici può essere in grado di offrire maggiori e più accurate informazioni rispetto ai semiparametrici (regressione di Cox). Le diverse cause di fallimento degli accessi vascolari sono sensibilmente tempo-dipendenti. Inoltre i metodi parametrici consentono di analizzare meglio gli eventi ripetuti per lo stesso soggetto. È il caso del paziente che per fare l'emodialisi richiede un nuovo intervento quando fallisce il precedente. I modelli parametrici permettono una più accurata valutazione dell'effetto fragilità.

Parole chiave: Scala del Rischio, Effetti Tempo Dipendenti, Modello semiparametrico di Cox, Regressione di Weibull, Accesso vascolare, Fistola artero-venosa

Indirizzo degli Autori:

Luigi Tazza, MD
Dipartimento di Scienze Chirurgiche
Servizio Dialisi
Università Cattolica del Sacro Cuore
Largo A. Gemelli 8
00168 Roma
luigi.tazza@fastwebnet.it



Bibliografia

1. Pisoni RL, Young EW, Dykstra DM, et al. Vascular access use in Europe and the United States: Results from the DOPPS. *Kidney Int* 2002; 61: 305-16.
2. Pisoni RL, Arrington CJ, Albert JM, et al. Facility hemodialysis vascular access use and mortality in countries participating in DOPPS: an instrumental variable analysis. *Am J Kidney Dis* 2009; 53(3): 475-91.
3. Schild AF, Perez E, Gillaspie E, Seaver C, Livingstone J, Thibonnier A. Arteriovenous fistulae vs. arteriovenous grafts: a retrospective review of 1,700 consecutive vascular access cases. *J Vasc Access* 2008; 9(4): 231-5.
4. Ravani P, Parfrey P, MacRae J, James M, Quinn R, Malberti F, Brunori G, Mandolfo S, Tonelli M, Hemmelgarn B, Manns B, Barrett B. Modeling survival of arteriovenous accesses for hemodialysis: Semiparametric versus parametric methods. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1243-8.
5. Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc B* 1972; 34: 187-220.
6. Therneau T, Grambsch P. Modeling Survival Data: Extending the Cox Model. New York: Springer, 2000; 127-152.
7. Collett D. Modelling Survival Data in Medical Research (2nd ed.). Boca Raton, Chapman & Hall/CRC, 2003; 320-323.
8. Kleinbaum DG, Klein M. Survival analysis: a self-learning text (2nd ed.). New York: Springer, 2005; 257-359.
9. Tazza L, Di Napoli A, Bossola M, Valle S, Pezzotti P, Luciani G, Di Lallo D. Ageing of patients on chronic dialysis: effects on mortality: a 12-year study. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(3): 940-7.
10. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Ass* 1958; 53: 457-81.
11. Wei LJ. The accelerated failure time model: a useful alternative to the Cox regression model in survival analysis. *Stat Med* 1992; 11(14-15): 1871-9.
12. Ronco C, Levin NW. Hemodialysis vascular access and peritoneal dialysis access. *Karger* 2004, 193-215.
13. Tonelli M, Hirsch D, Clark TW, Wile C, Mossop P, Marryatt J, Jindal K. Access flow monitoring of patients with native vessel arteriovenous fistulae and previous angioplasty. *Am Soc Nephrol* 2002; 13(12): 2969-73.
14. Hougaard P. Frailty models for survival data. *Lifetime Data Anal* 1995; 1(3): 255-73.
15. Di Napoli A, Salvatori MF, Chicca S, Franco F, Bellomo E, Mantini V, Di Lallo D, Guasticchi G. Rapporto Dialisi e Trapianti Lazio: Rapporto anno 2009. Roma: Laziosanità - Agenzia di Sanità Pubblica; 2010 dicembre, pag. 55-56.
16. Disponibile all'indirizzo web: http://www.asplazio.it/asp_online/tut_soggetti_deb/files/files_dialisi/RDL2009.zip