

Využití Markovských modelů a analýzy přežití při zkoumání progresu disability u pacientů s roztroušenou sklerózou

Grishko A^{1,2}, Horáková D², Uher T², Sobíšek L¹



1 Fakulta informatiky a statistiky, VŠE v Praze, Česká republika

2 Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, 1. LF UK a VFN v Praze, Česká republika

ÚVOD

- Klinická míra disability u pacientů s roztroušenou sklerózou (RS) je měřena škálou Expanded Disability Status Scale (EDSS) (0-10).
- Změny hodnot EDSS patří mezi základní klinické outcomes, sledované např. v analýze efektu léčiv, nebo při identifikaci klinických či para-klinických prediktivních markerů individuálního vývoje nemoci.
- Standardně je analýza přežití využívána na odhadování rizika progresu (a času do progresu) EDSS stupně, která může být confirmovaná za určité časové období (CSP).
- Pro komplexní analýzu vývoje EDSS lze taky využít Markovské modely (MM).

CÍLE

- Představit MM.
- Porovnat výstupy analýzy přežití a MM z reálných klinických dat.

METODY

- Observační longitudinální studie s kohortou RS pacientů:
- Kohorta časně relaps-remitentních pacientů z originální studie ASA¹ (n=180).**
- Základní charakteristiky kohorty jsou uvedeny v Tabulce 1.
- Účastníci studie byli rozděleni do skupin **CSP**, která je definována jako:
 - zhoršení EDSS o 1,5 bodu, pokud vstupní hodnota EDSS₀ je 0,
 - zhoršení o 1 bod, pro EDSS₀ = 1,0-5,5,
 - zhoršení o 0,5 bodu, pro EDSS₀ ≥ 6.

Statistická analýza:

- Statistické srovnání CSP skupin (Tab. 1a): průměrný věk skupin porovnán parametrickým testem o shodě středních hodnot; doba nemoci, analizovaná míra relapsu (ARR) a EDSS porovnány neparametrickým Wilcoxon testem. Pohlaví testováno pomocí Chí-kvadrát testu nezávislosti v kontingenční tabulce.
 - Interval spolehlivosti (95% IS) míry rizika (HR) dosažení CSP odhadnut *analýzou přežití* (Coxův model proporcionálních rizik), viz (Tab. 1b). Doba do CSP odhadnuta Kaplan-Meier křivkou (Obr. 1).
 - Maticice ročních přechodových pravděpodobností a průměrný čas setrvání v jednotlivých stavech EDSS (před jejich prvním opuštěním) odhadnut *MM se spojitým časem a diskretními stavy* (Tab. 2, Tab. 3).
- Všechny výpočty provedeny v systému R (www.r-project.org).

VÝSLEDKY

- Pacienti v CSP skupinách se statisticky signifikantně neliší zastoupením žen, věkem, délkou nemoci, EDSS a ARR.
- S přibývajícím věkem (HR = 1,01-1,05) a délkou nemoci (HR = 1,01-1,07) se zvyšuje míra rizika přechodu do CSP.

Tabulka 1a, b. Charakteristiky vzorku – deskriptivní statistika a odhad HR

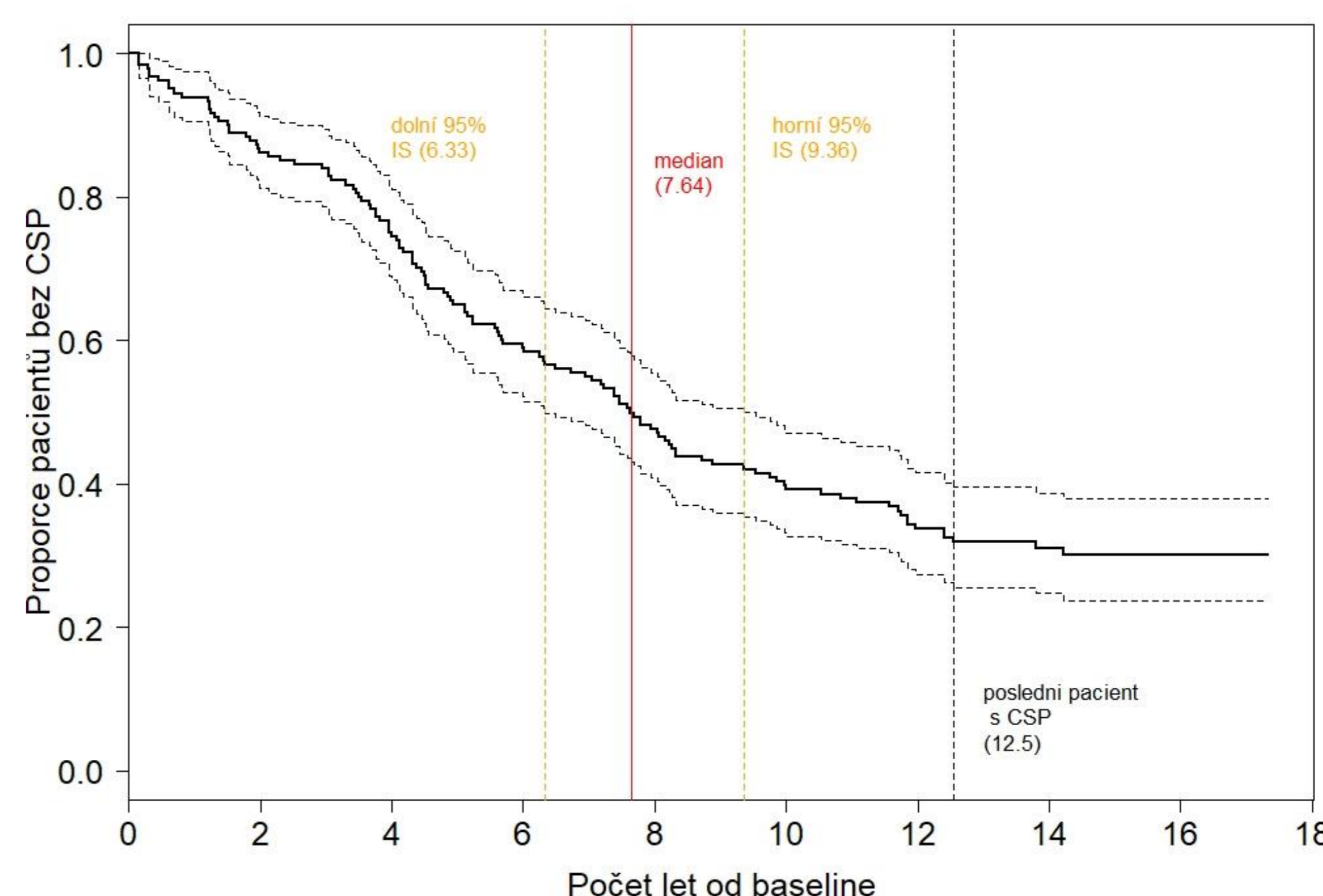
Proměnná	Tab 1a. Deskriptivní statistika a párové srovnání CSP skupin (a/n)			P hodnota	Tab 1b. Analýza přežití	
	Všichni pacienti (N = 180)	CSP			HR (95% IS)	P hodnota
		Ano (N = 123)	Ne (N = 57)			
Pohlaví = Ž (%)	141 (78,3%)	99 (80%)	42 (74%)	0,403	0,87 (0,56-1,36)	0,535
Délka nemoci před baseline	5,49±5,09 (3,97)	4,42±3,23 (3,33)	5,99±5,70 (4,34)	0,392	1,04 (1,01-1,07)	0,027
EDSS	1,90±0,92 (2,00)	1,77±0,71 (2,00)	1,96±0,99 (2,00)	0,23	1,18 (0,96-1,45)	0,124
ARR	1,26±0,79 (1,09)	1,35±0,82 (1,14)	1,22±0,77 (1,09)	0,314	0,86 (0,68-1,08)	0,197
věk	31,24±7,92 (30,69)	29,59±7,93 (27,58)	32,00±7,82 (31,99)	0,23	1,03 (1,01-1,05)	0,004

Legenda: uvedené hodnoty jsou průměr ± směrodatná odchylka; medián. Všechny P hodnoty uvedeny po Benjamin-Hochberg korektuře.

Zdroje: 1. Havrdova E, Zivadinov R, Krasensky J, Dwyer MG, Novakova I, Dolezal O, et al. Randomized study of interferon beta-1a, low-dose azathioprine, and low-dose corticosteroids in multiple sclerosis. Multiple sclerosis. 2009;15(8):965-76.

Poděkování: Projekt byl podpořen projekty Progres Q27/LF1 a VŠE IG 44/2017. Biostatistické analýzy byly provedeny za finanční podpory Novartis.

Obrázek 1. Kaplan-Meier odhad dosažení confirmované progresu (CSP)



- Maticice (Tab. 2) zobrazuje pravděpodobnosti přechodu mezi EDSS stavy během jednoho roku pro pacienta ze studie ASA, např.:
 - Největší pravděpodobnost (88,54%) setrvání ve svém stavu během jednoho roku mají pacienti s EDSS 6,0-6,5.
 - Největší pravděpodobnost zlepšení (23,96%) mají pacienti s EDSS 5,0-5,5.
 - Největší pravděpodobnost zhoršení (32,54%) mají pacienti s EDSS 0,0.

Tabulka 2. Roční přechodové pravděpodobnosti

Do EDSS/ Z EDSS	0	1,0 - 1,5	2,0 - 2,5	3,0 - 3,5	4,0 - 4,5	5,0 - 5,5	6,0 - 6,5
0	45,45%	32,54%	15,44%	5,35%	1,13%	0,08%	0,01%
1,0 - 1,5	2,97%	71,26%	20,16%	4,37%	1,12%	0,08%	0,02%
2,0 - 2,5	1,12%	18,07%	58,63%	16,90%	4,79%	0,40%	0,09%
3,0 - 3,5	0,41%	4,79%	20,74%	50,53%	20,72%	2,24%	0,56%
4,0 - 4,5	0,06%	1,07%	3,59%	13,24%	65,14%	12,70%	4,20%
5,0 - 5,5	0,01%	0,16%	0,55%	2,70%	23,96%	50,39%	22,22%
6,0 - 6,5	0,00%	0,01%	0,05%	0,25%	2,94%	8,12%	88,54%

Nejdelší dobu zůstanou pacienti ve stavu 6,0-6,5 EDSS (4,6-11,3 let). Další stabilní stav je EDSS 1,0-1,5, ve kterém zůstane pacient v průměru 2,5 roku, než tento stav poprvé opustí. S 95 % pravděpodobností v tomto stavu setrvá 2,3 až 2,9 let, více Tab. 3.

Tabulka 3. Průměrný počet let, který pacient stráví ve stavech EDSS před jeho prvním opuštěním

Stav EDSS	Odhad	Dolní 95% IS	Horní 95% IS
0	1,24	0,95	1,61
1,0 - 1,5	2,54	2,25	2,88
2,0 - 2,5	1,55	1,41	1,71
3,0 - 3,5	1,25	1,12	1,41
4,0 - 4,5	1,94	1,68	2,25
5,0 - 5,5	1,31	1,05	1,63
6,0 - 6,5	7,21	4,59	11,32

ZÁVĚR

- Analýza přežití odhaduje míru rizika a čas do nastání události (outcome). Markovské modely komplexně popisují pravděpodobnost přechodů mezi jednotlivými hladinami EDSS a čas strávený v jednotlivých hladinách EDSS.
- Pacienti s vyšší mírou klinické disability (6-6,5) setrvávají delší dobu na identickém (nezměněném) stupni EDSS.
- Proto je nutný další výzkum ke zhodnocení nutnosti komplexnější klinické monitorace u pacientů s vysokou hladinou EDSS.