

## ***Riscos Competitivos***

Antonio G Pacheco

1

## ***Objetivos***

- **Descrever situações com eventos competitivos**
- **Introduzir ferramentas de análise específicas para competitivos**
- **Mostrar diferentes abordagens para análise**
- **Exemplificar a aplicação**

2

## ***Introdução***

- **Os riscos competitivos (RC) aparecem em diversas situações práticas**
  - \_ **Qualquer situação em que a ocorrência de um evento impeça a ocorrência de outro(s)**
  - \_ **Situação real**
    - **Óbito por uma causa que não está sendo estudada**
  - \_ **Situação estabelecida**
    - **Recaída ou óbito, o que vier primeiro**
    - **Sepe ou alta da UTI**

3

## ***Introdução***

- **Qualquer evento que impeça a observação do evento estudado e que não seja totalmente aleatório, pode ser considerado como competitivo**
- **Censura administrativa X censura por perda de seguimento em coortes**
  - **Na verdade é uma importante fonte de viés em estudos longitudinais**
  - **A perda geralmente está associada ao desfecho**

4

## Conceitos básicos

- Na ausência de RC, mas na presença de censuras
  - KM
  - $S(t)$
- Problema quando há eventos competitivos
  - Em relação à  $F(t) = 1-S(t)$
  - Ela não vai representar mais uma FPA
  - Vamos ver um exemplo

5

## Conceitos básicos

Tabela 1.1 - Tempos de alta ou óbito para 20 pacientes

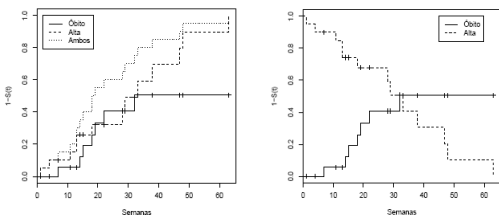
Paciente	Tempo	Evento	Paciente	Tempo	Evento
1	38	Alta	11	48	Alta
2	28	Alta	12	15	Óbito
3	7	Óbito	13	33	Alta
4	63	Alta	14	22	Óbito
5	19	Óbito	15	11	Alta
6	32	Óbito	16	18	Alta
7	13	Alta	17	13	Alta
8	1	Alta	18	18	Óbito
9	29	Alta	19	14	Óbito
10	47	Alta	20	4	Alta

- Como todos sofreram o evento, esperamos que  $F(t_{\text{alta}}) + F(t_{\text{óbito}}) = F(t_{\text{altaoóbito}})$

6

## Conceitos básicos

- Porém...



7

## Conceitos básicos

- Isso acontece, porque quando fazemos separadamente, o KM ignora o evento competitivo, tratando como censura
- Devemos então levar isso em conta
- Função de Incidência Acumulada
  - FIA – não confundir com a Federação Internacional de Automobilismo, por favor
  - Em inglês, comum chamar de CIF

8

## ***FIA***

- Como isso é feito?
- Os eventos competitivos não são censurados
- São usados para calcular o tempo até o primeiro evento (ququer um deles)
- Isso é feito multiplicando-se o risco específico do evento estudado pela probabilidade de estar livre de qualquer evento até o tempo  $t-1$

9

## ***FIA***

$$\hat{F}_i(t) = \prod_{\text{all } j, t_j \leq t} \frac{d_{ij}}{n_j} \hat{S}(t_{j-1})$$

- A conta é simples
- Um pouco mais de trabalho que o KM

Table 4.2 Injurious fall data.

Subject ID	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110
Time to the first event (days)	128	80	61	24	113	65	106	37	80	49
Type of event*	1	1	2	2	0	3	2	0	3	1

\*0 = Censored, 1 = Injurious fall, 2 = Death, 3 = Discharge from hospital.

10

## ***FIA***

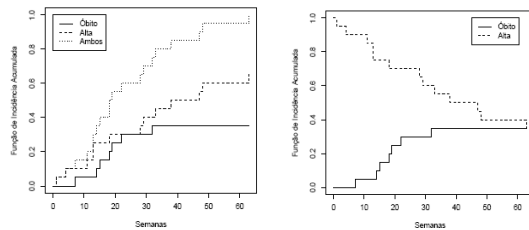
Table 4.3 Calculating the CIF

Time to event	Type of event	n at risk	$\hat{S}(t)$	$\hat{F}_1(t)$	$\hat{F}_2(t)$	$\hat{F}_3(t)$
0	-	10	1.0000	0.0000	0.0000	0.0000
24	2	10	$1 - 1/10 = 0.9000$	$1 \times 0/10 = 0.0000$	0.1000	0.0000
37	0	9	0.9000	$0 + 0.9 \times 0/9 = 0.0000$	0.1000	0.0000
49	1	8	$0.9000(1 - 1/8) = 0.7875$	$0 + 0.9 \times 1/8 = 0.1125$	0.1000	0.0000
61	2	7	$0.7875(1 - 1/7) = 0.6750$	$0.1125 + 0.7875 \times 0/7 = 0.1125$	0.2125	0.0000
65	3	6	$0.6750(1 - 1/6) = 0.5625$	$0.1125 + 0.675 \times 0/6 = 0.1125$	0.2125	0.1125
80	1	5	$0.5625(1 - 2/5) = 0.3375$	$0.1125 + 0.5625 \times 1/5 = 0.2250$	0.2125	0.2250
106	2	3	$0.3375(1 - 1/3) = 0.2250$	$0.2250 + 0.3375 \times 0/3 = 0.2250$	0.3250	0.2250
113	0	2	0.2250	$0.2250 + 0.225 \times 0/2 = 0.2250$	0.3250	0.2250
128	1	1	$0.2250(1 - 1/1) = 0.0000$	$0.2250 + 0.225 \times 1/1 = 0.4500$	0.3250	0.2250

11

## ***FIA***

- Agora, se olharmos os gráficos



### ***Modelagem da subdistribuição***

- Assim como o modelo de Cox, pode-se modelar baseado na mesma idéia da FIA
- Também é chamada de subdistribuição
- Então dá-se o nome de subdistribuição dos riscos
- É de fato muito parecido com o que já foi visto para o modelo de Cox, com algumas pequenas diferenças

13

### ***Modelagem da subdistribuição***

- Os indivíduos que sofrem o evento competitivo não são retirados (nunca) do grupo de risco (*risk set*)
- Mas a sua contribuição para a função de verossimilhança parcial é decrescida à medida que o tempo passa em relação à ocorrência do evento competitivo
- Deu uma complicada, né?
- Vamos ver...

14

### ***Modelagem da subdistribuição***

$$L(\beta_1) = \prod_{j=1}^r \frac{\exp(\beta_1 x_j)}{\sum_{\text{all } i \in R_j} \exp(\beta_1 x_i)}$$

15

### ***Modelagem da subdistribuição***

- Vejam como parece agora para a subdistribuição:

$$L(\beta_1) = \prod_{j=1}^r \frac{\exp(\beta_1 x_j)}{\sum_{\text{all } i \in R_j} w_{ji} \exp(\beta_1 x_i)}$$

- A única diferença aqui é que existe um peso no denominador
- A outra diferença é que esse denominador também tem os indivíduos que sofreram um evento qualquer diferente de  $j$

16

### ***Modelagem da subdistribuição***

- O peso, porém, garante que os indivíduos que sofreram outros eventos contribuam com um valor menor para esse denominador:

$$w_{ji} = \frac{\hat{G}(t_j)}{\hat{G}[\min(t_j, t_i)]}$$

- $\hat{G}(t)$  é a estimativa da função de sobrevivência das censuras

17

### ***Modelagem da subdistribuição***

- Quando o tempo do evento de interesse for menor que o tempo final do indivíduo (i.e. o indivíduo não sofreu eventos), o peso será 1 (é o usual do Cox)
- Quando for o contrário, o peso será tão menor quanto maior o número de censuras entre o tempo do evento competitivo e o momento do cálculo da função (um marcador do tempo decorrido)
- Lembrando que os censurados já saíram

18

### ***Análise de dados***

- O problema de análise de dados na presença de eventos competitivos não é nova
- Várias abordagens foram e continuam sendo propostas para lidar com esse tipo de problema
- Vamos olhar 3 abordagens diferentes, que são as mais usadas na prática
- A única realmente nova é a que vimos em relação à FIA e subdistribuições

19

### ***Tempo até o primeiro evento***

- A abordagem mais simples é a do tempo até o primeiro evento
  - Comumente chamada de *event-free survival*
- Trata-se na verdade de um evento composto
- *Qualquer* um dos eventos (o que acontecer primeiro) será considerado o evento
- Não há então censura de qualquer evento
- Só faz sentido se os eventos estão na mesma direção

20

### ***Risco específico por causa***

- Nessa abordagem, cada evento é modelado separadamente, e os demais eventos são considerados como censura
- Tem os problemas que já discutimos
- Porém, é uma abordagem válida, pois mediria o efeito “bruto” de uma covariável, num mundo (“ideal”) onde os eventos competitivos não existem
- Muitos autores recomendam fazer sempre essa abordagem, junto com outras

21

### ***Subdistribuições de risco***

- Essa é a abordagem nova que vimos anteriormente
- As outras abordagens utilizam somente os modelos que já foram vistos (clássicos) e portanto veremos apenas na prática
- Usaremos o pacote ‘cmprsk’ do R
- Aí teremos que ver com calma, pois a sintaxe também é diferente da usual

22

### ***Prática***

- Vamos usar o banco de exemplo do livro
- Entre os pacientes com insuficiência renal, cria-se uma fila aguardando potencial doador
- O paciente na fila de espera está em risco para três eventos que competem: transplante, óbito por insuficiência renal, óbito por causa não relacionada à insuficiência renal

23

### ***Prática***

```
id idade doenca motivo tempo status
1 1 50 outr obrenal 27 1
4 2 51 hiper censura 28 0
7 3 30 diab transpl 18 1
10 4 33 diab oboutra 14 1
13 5 35 diab obrenal 1 1
```

24

## Prática

- *id* - identificação do indivíduo;
- *idade* - no início da diálise;
- *doença* - causa da insuficiência renal;
- *motivo* - é um dos possíveis desfechos, incluindo a censura;
- *tempo* - até a ocorrência de um dos possíveis eventos ou censura;
- *status* - é o desfecho codificado numericamente - no caso do tempo para o primeiro evento, ela é 1 para qualquer evento e 0 para censura.

## Prática – tempo até o primeiro evento

```
> coxph(Surv(tempo, status) ~ idade + doenca,
data = competeunIQUE)

[...]
```

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	p
idade	0.0113	1.011	0.00285	3.976	0.00007
doencacong	0.1626	1.177	0.23711	0.686	0.49000
doencadiab	0.5121	1.669	0.11608	4.411	0.00001
doencaoutr	-0.0602	0.942	0.12731	-0.473	0.64000
doencarim	-0.1350	0.874	0.09478	-1.424	0.15000

```
[...]
```

26

## Prática – risco específico

```
> coxph(Surv(tempo, motivo == "obrenal") ~ idade + I(doenca ==
+ "diab"), data = competeunIQUE)
> coxph(Surv(tempo, motivo == "oboutra") ~ idade + I(doenca ==
+ "diab"), data = competeunIQUE)
> coxph(Surv(tempo, motivo == "transpl") ~ idade + I(doenca ==
+ "diab"), data = competeunIQUE)
```

27

## Prática – subdistribuição

```
> library(cmprsk)
> competeunIQUE$status1 <- as.numeric(competunIQUE$motivo) - 1
> incid_acum <- cuminc(competunIQUE$tempo,
competunIQUE$status1)

> cong <- ifelse(competunIQUE$doenca == "cong", 1, 0)
> diab <- ifelse(competunIQUE$doenca == "diab", 1, 0)
> outr <- ifelse(competunIQUE$doenca == "outr", 1, 0)
> rim <- ifelse(competunIQUE$doenca == "rim", 1, 0)
> competedummies <- cbind(idade = competunIQUE$idade,
cong, diab, outr, rim)

> hr.crr(crr(competunIQUE$tempo, competeunIQUE$status1,
competedummies, failcode = 1))
```

28

## ***Pressuposições dos modelos***

- São as mesmas dos modelos de Cox
  - Riscos Proporcionais
    - Pode testar com uma variável tempo-dependente
    - Resíduos de Schoenfeld escalonados
  - Linearidade (para variáveis contínuas)
    - Não está implementado
    - Pode-se usar os resíduos martingale para o modelo nulo por variável (o método usual)
    - Notar o problema do excesso de censura (heavy censoring)
  - Influência
    - Não está implementado
    - Overall – martingale for the full model against index (Cox)
    - Specific – score residuals (Cox)

29

## ***Aplicação dos métodos***

### Temporal Changes in Causes of Death Among HIV-Infected Patients in the HAART Era in Rio de Janeiro, Brazil

*Antonio G. Pacheco, MD, PhD,\*†, Suelly H. Tuboi, MD, PhD,†‡, Sílvia B. May, MD,§  
Luiz F. S. Moreira, MD,§ Luciana Ramadas, MD,§ Estevão P. Nunes, MD,‡ Mônica Mergon, MD,‡  
José C. Faulhaber, PhD,‡ Lee H. Harrison, MD,† and Mauro Schechter, MD, PhD,‡*

30

J Acquir Immune Defic Syndr.

## ***Methods***

- **Data source**
  - Cohort of HIV-infected patients (~2,600)
  - Follow-up between 1997 and 2006
- **Outcomes**
  - AIDS-related vs. non-AIDS-related
  - CVD

31

## ***Methods***

- **Inclusion criteria**
  - 16 years of age or older
  - At least one follow-up visit
- **Exclusion criterion**
  - Followed only during pregnancy

32



## Methods

- Variables
  - Demographic:
    - Age
    - Gender
    - Risk category
  - CD4<sup>+</sup> cell counts
  - Use of HAART
  - PI-containing HAART regimen
  - Time under observation
  - Cause of death

33

## Methods

- Ascertainment of CODs

 American Journal of Epidemiology  
© 2008 The Authors  
DOI: 10.1093/aje/kwn049  
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. Advance Access publication October 9, 2008

### Practice of Epidemiology

#### Validation of a Hierarchical Deterministic Record-Linkage Algorithm Using Data From 2 Different Cohorts of Human Immunodeficiency Virus-Infected Persons and Mortality Databases in Brazil

Antonio G. Pacheco, Valeria Saraceni, Suely H. Tuboi, Lawrence H. Moulton, Richard E. Chaisson, Solange C. Cavalcante, Betina Durovni, José C. Faulhaber, Jonathan E. Golub, Bonnie King, Mauro Schechter, and Lee H. Harrison

Initially submitted March 11, 2008; accepted for publication July 21, 2008.

4

## Methods

- CoDe
  - Two step algorithm
- Information collected from several sources
  - Death certificate
  - Medical chart
  - Lab results
- Review of the main form by independent committee

35

## Methods

- CoDe
  - Possibility to classify deaths in different ways

### Section 2 ♦ Death related to immunodeficiency?

Was the underlying or contributing cause of death a CDC C disease or Hodgkin's Lymphoma?

Yes  No  Unknown

If No,

by applying the CoDe guidelines on the next page, do you consider the death to be related to immunodeficiency?  
(Please refer to the algorithm on page 2)

Yes, definitively

Yes, likely

Yes, possibly

No, assumed not

No, definitely not

Comments

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## CoDe classification

### Section 2 Instructions:

<sup>2</sup>Please evaluate the relatedness of the death with immunodeficiency by using the below algorithm. The CD4 counts that should be taken into consideration are the CD4 count prior to last stopping ART, and the most recent prior to death. The former (CD4 count at last stopping ART) should be weighed the highest.

CD4 counts prior to death	CD4 < 50 cells/ $\mu$ L	CD4 50-199 cells/ $\mu$ L	CD4 $\geq$ 200 cells/ $\mu$ L
Sudden	Possibly immunodeficiency-related	Assumed not immunodeficiency-related	Assumed not immunodeficiency-related
Not sudden	Likely immunodeficiency-related	Possibly immunodeficiency-related	Assumed not immunodeficiency-related

'Yes, definitely': underlying or contributing cause of death a CDC C disease or Hodgkin's lymphoma  
 'Yes, likely', 'Yes, possibly' or 'Assumed not': see table above  
 'No, definitely not': the underlying, contributing and immediate causes of death is of such a nature that it is inconceivable that the person died of causes related to immunodeficiency.

37

## Methods

- Specific mortality rates over time
  - Two-year rates over time
  - Poisson models
  - Quasi-Poisson correction
- Survival analysis models with competing risks
  - Non-AIDS-related outcomes vs. AIDS-related
  - CIFs
  - Subdistribution hazards

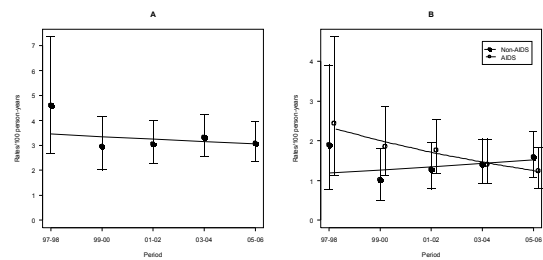
38

## Results

- 1,538 eligible patients
  - 7,037 PY
  - Death rate of 3.2/100 PY
- Linkage algorithm increased death rate
  - Difference = 1.2/100 PY (0.9-1.4)
- AIDS-related
  - 1.58/100 PY (49.1%)
- Non-AIDS-related
  - 1.39/100 PY (43.4%)

39

## Results



40

## Results

- Significant decrease in AIDS-related causes of death
- Clear increase (though not significant) in non-AIDS-related causes of death
- Non-AIDS higher than AIDS causes

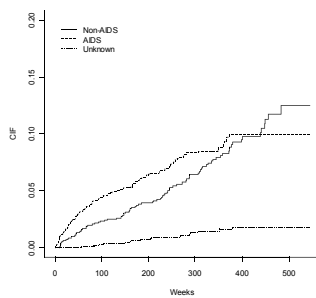
41

## Results

Groups	N	%
<b>AIDS-related</b>	<b>111</b>	<b>49.1</b>
Opportunistic	85	37.6
Cancer	17	7.5
Both	2	0.9
Other	7	3.1
<b>Non-AIDS-related</b>	<b>98</b>	<b>43.4</b>
Hepatitis/Liver	8	3.5
Infectious	19	8.4
Cancer	8	3.5
External	11	4.9
CVD	9	4.0
Other	43	19.0
Unknown	17	7.5

42

## Results



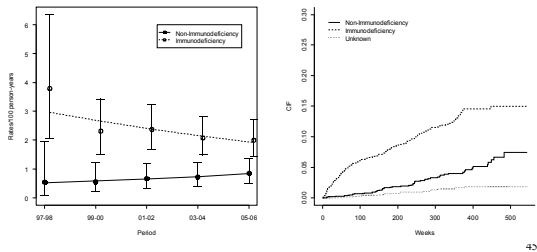
43

## Results

- Age at entry
  - Significant for AIDS-related with negative interaction with time
  - Non-significant with non-AIDS, non-significant interaction
  - Both linear and log
  - For AIDS-related – age effect decreases as patients survive longer

44

## Results



## Limitations

- **Losses to follow-up**
  - Recovered with linkage algorithm
  - Decreased loss to follow-up rate to 2.4/100 py (from > 3.0)
- **COD ascertainment**
  - CoDe
  - Some deaths did not have enough information
  - Mainly from death certificates
  - Unknown causes
- **Relatively small numbers**
  - 226 deaths only
  - Low death rates
  - Compatible with other cohorts

46

## Limitations

- **Other risk factors**
  - **Smoking**
    - It is not a standard question in the study
    - Would have to design a separate study
    - Prospective – not enough time
- **Cohort**
  - **Seroprevalent**
    - Possible bias due to delayed entry
  - **Retrospective and prospective**
    - Comparability issues
    - Only information that was present in both was used

47

## Implications

- **Public Health**
  - **Clinical management**
    - Prevention, diagnosis and treatment of chronic conditions
  - Need to integrate HIV/AIDS program with other health programs
  - Other countries scaling up HAART use
    - Help prepare for changes in morbidity/mortality profiles
- **Need to account for aging of HIV-infected population**
  - Longer survival
  - Delayed diagnosis

48