

En fråga om liv och död!

Ursprungligen handlade förstås överlevnadsanalys om liv och död och då ofta i förbindelse med försäkringsmatematik och beräkning av försäkringsbelopp och premier. I dag tillhör statistiska metoder för överlevnadsanalys de mest använda statistiska metoderna och de effektmått som studeras handlar inte alltid om liv eller död utan kan vara tid tills en patient får ett astmaanfall eller får progress av en cancersjukdom. Eventet eller "händelsen" som studeras kan alltså vara nästan vad som helst som utgör en distinkt händelse i det kliniska förloppet.

Tid är viktigt!

För många sjukdomar är det intressant, inte bara OM man får progress av en cancersjukdom, utan även hur länge det dröjer tills det händer. Ju senare desto bättre, såklart. Det är därför förstås intressant i en klinisk studie att inte bara notera hur stor andel av patienterna som får progress utan också hur länge det dröjer för varje patient. Helt krasst kan det ju faktiskt vara så att nästan alla patienter fått progress av sin cancersjukdom inom ett år eller två (tänk lung-, lever- eller bukspottkörtelcancer). För den enskilda patienten

spelar det förstås stor roll om cancersjukdomen progredierar efter ett par månader eller först ett år senare. Därför behöver vi beakta både OM patienten får återfall och när det i sådana fall sker.

Inte alla patienter får återfall av sin sjukdom

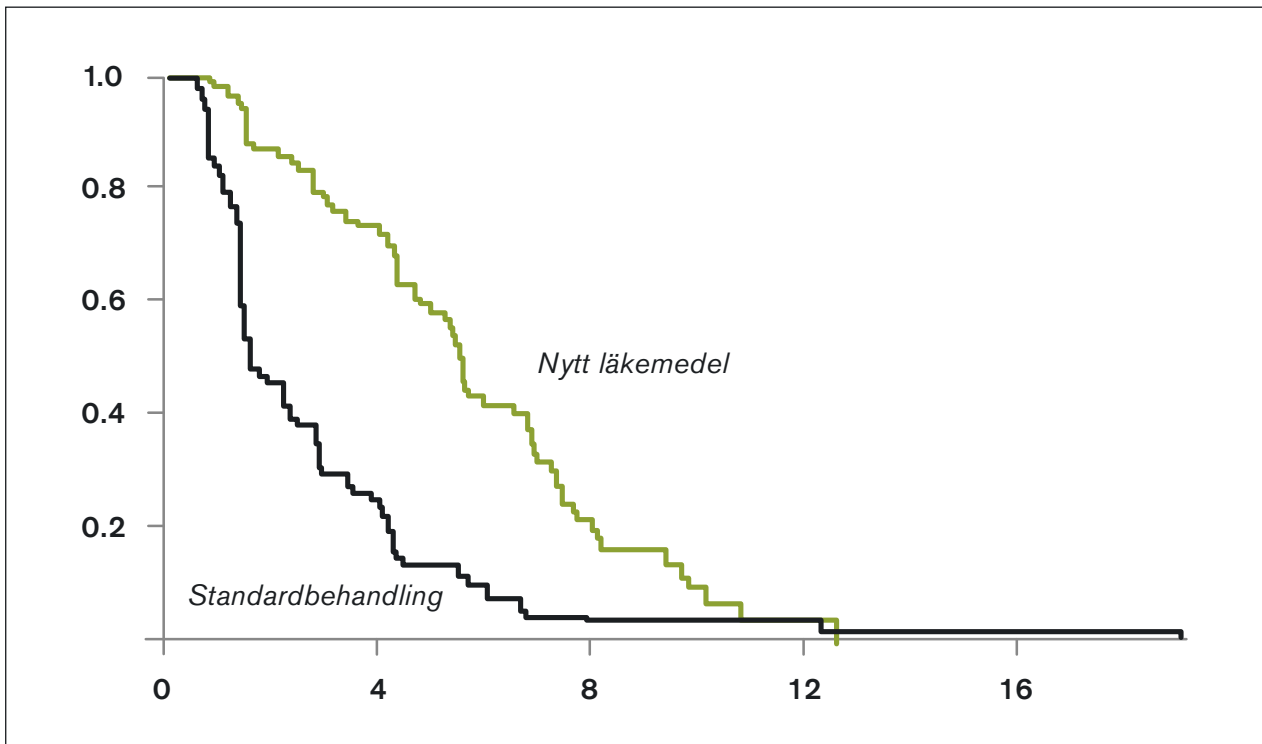
I kliniska studier upplever inte alla patienter de event vi studerar, vare sig det gäller progress av cancersjukdom eller ett nytt astmaanfall. Alla patienter har också olika uppföljningstid; en del inkluderas tidigt under studiens



gång andra inkluderas kanske sent och har kort uppföljningstid. För vissa studier kan rekryteringen fortgå under flera år. Alternativen är då att bara använda samma uppföljningstid för alla patienter (som motsvarar den kortaste) eller använda statistiska metoder som hanterar olika längd på uppföljningen och patienter som både får det event vi studerar och inte. Valet blir lätt eftersom vi alltid vill ha så mycket information (=data) som möjligt. Statistiska metoder för överlevnadsanalys är gjorda för att hantera just olika uppföljningstider så att all information utnyttjas maximalt!

” För den enskilda patienten spelar det förstås stor roll om cancersjukdomen progredierar efter ett par månader eller först ett år senare.





Grafen visar en Kaplan-Meier-graf, kanske den mest kända grafen i förbindelse med kliniska studier, speciellt för cancerläkemedel. På y-axeln andel patienter som ännu ej upplevt det event som studeras (ofta död eller progress av sjukdom), på x-axeln tid. Även om slutresultatet är det samma för de flesta patienter – progress/död inom 12 månader så har patienterna som fick det nya läkemedlet fått sina progresser betydligt senare, det ser man eftersom kurvan ligger högre upp. Enkelt uttryckt kan man säga att area mellan kurvorna symboliserar tid som patienterna i den övre behandlingsarmen fick, men inte patienterna i den undre kurvan, även om det inte är direkt proportionalitet mellan area och tid.

” Statistiska metoder för överlevnadsanalys är gjorda för att hantera just olika uppföljningstider så att all information utnyttjas maximalt!

Censurerade data

Ja, det låter lite mystiskt, men det betyder helt enkelt att för patienter som inte fått det event vi studerar använder vi observationstiden de har i den kliniska studien och efter att observationstiden avslutats vet vi inget – de är censurerade observationer.

I en överlevnadsanalys bär alla patienter information, både de som upplever det event vi studerar och de som följs i studien under kort eller lång tid och inte upplever progress (eller annat event) av sin sjukdom. Alla får vara med i den statistiska analysen! För att komplicera situationen ytterligare kan vi nämna att de flesta metoder för överlevnadsanalys fokuserar på tid till det första eventet, även för sjukdomar, till exempel astma, där patienterna kan uppleva flera events under en studie. Hur funkar det för sjukdomar där patienterna kan uppleva flera events, som just astmaanfäll? Alldeles utmärkt! Man tänker sig då att det första eventet fungerar som ”proxy” för risken för påföljande event och använder endast detta i analysen.

Kaplan-Meier och Coxregression

De två mest kända metoderna för analys av ”överlevnadsdata” är Kaplan-Meier (KM) och Coxregression (Cox). Metoderna kompletterar varandra eftersom KM ger överskådliga grafer och absoluta riskmått som till exempel medianöverlevnad. Cox ger skattade hazardkvoter och därmed uppskattningar av relativ riskreduktion för en ny behandling med avseende på det event vi studerar.

Orsaken till att man oftast (alltid) talar om medianöverlevnad istället för medelöverlevnad är just det som nämns tidigare ovan; många patienter har inte upplevt det event vi studerar och vi har därför en ”trunkerad” överlevnadstid. Vi vet att de var med i studien i x månader utan att uppleva det event vi studerade, men vi vet inte hur lång tid det faktiskt skulle dröja innan de fick till exempel sjukdomsprogress. En medianöverlevnadstid kan man beräkna även om många observationer är ofullständiga, så länge åtminstone omkring hälften av patienterna upplevt det event som studerats.

Är hazardkvot och relativ risk samma sak?

Tekniskt nja, men jag menar att tolkningen är ungefär den samma, en hazardkvot på 0,5 kan tolkas som att risken per tidsenhet att få ett event, till exempel cancerprogress, är halverad för patienter som får den explorativa behandlingen jämfört med standardbehandling. På motsvarande sätt betyder en hazardkvot på 0,7 en 30 procents reducerad risk. Hazardkvoter över 1,0 betyder att den explorativa behandlingen ökar risken för event. Eftersom hazardkvot är



Ibland kan terminologin vara förvirrande. Överlevnadsanalys är egentligen ganska enkel och kärnan i metoderna är att använda så mycket information vi har om varje patient, oavsett om vi kunnat följa dem en kort stund eller flera år i den kliniska studien.

ett relativt riskmått som utvärderas som en kvot betyder 1,0 att bägge behandlingarna ger samma risk för eventet vi studerar. Coxregression är en av de allra mest använda statistiska metoderna inom medicinsk statistik. Sir David Cox har adlats för sina insatser och det är många egenskaper knutna till Coxregression som gör metoden unikt an-

” Eftersom hazardkvot är ett relativt riskmått som utvärderas som en kvot betyder 1,0 att bägge behandlingarna ger samma risk för eventet vi studerar.

vändningsbar, exempelvis att vi får en relativ riskreduktion (hazardkvot) som gäller hela studien, att vi kan utvärdera betydelsen av olika kovarianter (prognostiska faktorer) och enkelheten kopplat med flexibilitet. Jag brukar tänka att man behöver inte göra något riktigt viktigt, som att skapa popmusik eller leda ett fotbollslag (Paul McCartney och Alex Fergusson) för att adlas för sina insatser, det räcker att vara banbrytande inom medicinsk statistik.



ANNA TÖRNER

Statistiker och verkställande direktör
Scandinavian Development Services

Läs mer på LIFe-time.se

Globala IT-jättar lovar enklare dataöverföring

Svårigheter med att överföra hälsodata mellan olika vårdgivare och tekniklösningar är ett växande problem i vården. Nu har sex av världens IT-jättar formulerat ett gemensamt löfte om att minska hindren genom att arbeta med öppna, standardiserade lösningar i sina produkter.

VÅRDKVALITET

FDA-chef: Genterapi kan bli hörnsten

Ett paradigmskifte! Så beskriver Johan Brun, LIF, vad det innebär att de högsta cheferna för de amerikanska medicinska myndigheterna NIH och FDA skriver att genterapi kan bli en hörnsten i behandlingen av många sjukdomar.

FRAMTIDENS MEDICIN

Ledare

”Life Science är en av de viktigaste framtidsbranscherna för Sverige. Samtidigt är den internationella konkurrensen stenhård, och de initiativ som tagits måste fortsätta och förstärkas under nästa mandatperiod. LIFs Valmanifest ger därför tio förslag till nästa regering och till kommande landstingsledningar.”



Jonas Vikman
sambällspolitisk chef, LIF



LIFe-time.se är en mediekanal för nyheter, fördjupning och omvärldsbevakning inom läkemedelsrelaterade hälso- och sjukvårdsfrågor. Varje dag utkommer webbtidningen med nya artiklar och notiser som håller dig uppdaterad på nyheter, fakta och perspektiv. Du kan även välja att kostnadsfritt prenumerera på vårt nyhetsbrev eller läsa vårt magasin som utkommer några gånger per år.

Vad du tycker att vi ska skriva om på LIFe-time.se?

Tipsa oss på info@life-time.se!



LIFe-time.se ges ut av LIF - de forskande läkemedelsföretagen.