

Viktig skillnad eller

En fråga jag får ibland när jag föreläser om statistik i kliniska studier är om hazardkvot och relativ risk är samma sak, och om inte, vad är skillnaden? Personligen tycker jag att diesel är en slags bensin och jag förhåller mig till glas som om det vore ett fast material (och ingen vätska). På samma sätt menar jag att vi kan tolka en hazardkvot som ett mått på relativ risk utan att tolkningen blir fel, även om de tekniskt sätt inte är exakt samma sak. Jag inser att jag möjligen kan reta upp någon mer principfast statistiker, samtidigt är det viktigt att kunna kommunicera runt resultat i kliniska studier på ett sätt som blir meningsfullt för icke-statistiker. Därför väljer jag personligen att beskriva ett resultat beräknat som en hazardkvot som ett mått på relativ risk.

En kvot av intensiteter

En hazardkvot räknas fram genom att använda Coxregression. Tekniskt sett är en hazardkvot (eng. Hazard Ratio) en kvot av intensiteter som man också kan kalla hazard eller momentan risk. Coxregression används ofta som statistisk modell i cancerstudier där vi jämför överlevnad eller tid till cancerprogression i två behandlingsgrupper. Överlevnaden för respektive behandlingsarm uttrycks som en intensitet, det vill säga en slags momentan risk att dö, det vi skattar är en kvot av "intensiteter" (orsäka det hemska ordet) mellan interventionsarm och kontrollarm. En hazardkvot runt 1,0 betyder att intensiteten är ungefär lika hög i bägge behandlingsarmar. En hazardkvot under 1,0 betyder att intensiteten är lägre i interventionsarmen och en hazardkvot större än 1,0 betyder att intensiteten är högre i interventionsarmen, det vill säga att den nya behandlingen försämrar överlevnaden. I varje enskilt ögonblick är intensiteten egentligen noll (eftersom tid kan delas i ett oändligt antal ögonblick) samtidigt som antalet events (dödsfall) är ändligt. Det känns lite ovant att tänka på en kvot av intensiteter, men i praktiken är skillnaden mer teoretisk än praktisk.

Relativ risk – ett utfall vi betraktar över tid

Relativ risk är ett mått vi egentligen använder ganska lite i kliniska studier. En relativ risk får vi genom att jämföra

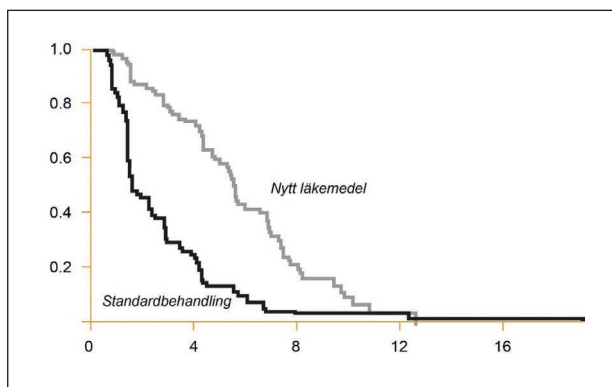
antalet dödsfall i två grupper över tid, till exempel om det inträffar 10 dödsfall per 1.000 personer i den ena gruppen och 20 dödsfall i den andra gruppen per 1.000 personer så är den relativa risken för död i den första gruppen 50 procent lägre. En vanlig situation i cancerstudier, speciellt för allvarliga diagnoser till exempel lungcancer, är att inom ett ganska kort tidsrum har de flesta patienter avlidit av sin sjukdom. Betraktar man då den relativa risken under ett tidsrum på säg ett år så kan man missa viktiga skillnader, till exempel att visserligen är diagnosen en dålig prognos i ett lite längre perspektiv, men i ett kortare perspektiv har patienter i den ena behandlingsarmen en betydligt lägre risk. Se bilden nedan!

När hazardkvot och relativ risk inte är samma sak

I exemplet ovan hade vi fått olika svar beroende på om vi betraktar en hazardkvot eller presenterar resultatet som en relativ risk. I ett 1-årsperspektiv är risken för att avlida i sin cancerdiagnos ungefär lika stor i bägge behandlingsarmarna. Presenterar vi resultatet som en hazardkvot är risken för död, eller om vi studerar något annat event, till exempel PFS (progression-free survival), halverad. Vad är då rätt svar? För mig personligen känns det rätt att säga att risken för död är halverad i behandlingsarmen som får det nya läkemedlet. Patienterna där har visserligen samma prognos på längre sikt, men har förmånen att få dubbelt så

petitess?

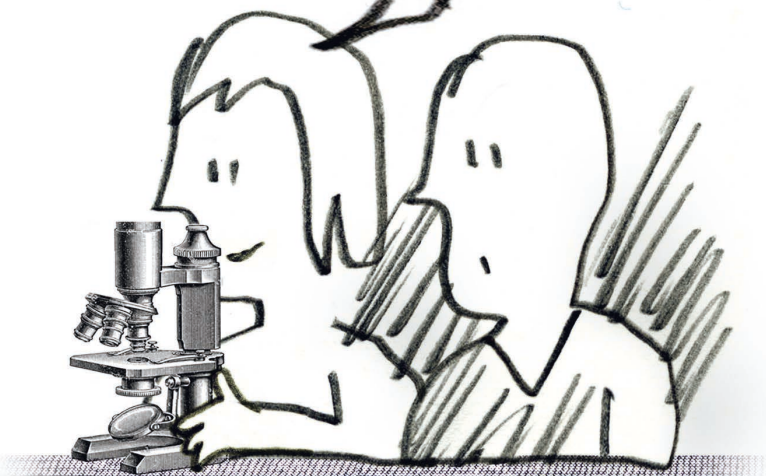
” Coxregression används ofta som statistisk modell i cancerstudier där vi jämför överlevnad eller tid till cancerprogression i två behandlingsgrupper.



Bilden visar överlevnadskurvor för en svår cancerdiagnos. Efter cirka 12 månader har de flesta patienter avlidit i bägge grupper. Den beräknade hazardkvoten är däremot ganska exakt 0,5 – det vill säga patienter som får det nya läkemedlet har 50 procent lägre risk att dö jämfört med patienter i kontrollarmen, om vi accepterar att hazardkvot kan tolkas som relativ risk. Förklaringen ligger i separationen av kurvorna. Patienterna som får den nya behandlingen klarar sig längre och de dödsfall vi observerar är utspridda över dubbelt så mycket tid, det vill säga intensiteten är halverad och hazardkvoten landar på runt 0,5.

mycket tid som patienterna på standardbehandling. För mig fångar hazardkvoten det vi egentligen vill säga, risken för de events vi observerar dividerad med hur mycket tid pa-

Eureka! Det är en hazardkvot och inte en relativ risk!



Matematiskt är hazardkvot och relativ risk inte samma sak. Tolkningsmässigt är skillnaden härfin och de flesta av oss kan förstå relativ risk men har en sämre förståelse av vad en kvot av intensiteter innebär. Illustration: Anders Gunér.

tienterna får. Ytan mellan de båda kurvorna i Kaplan-Meier grafen representerar tid, ju större yta, desto mer tid. Det går inte att räkna fram exakt hur mycket tid direkt ur grafen och det beror på att man oftast i Kaplan-Meier grafer har något vi kallar censurerade observationer, det vill säga vi har inte följt alla patienter fullt ut till död eller annat event inträffar, utan tvingas ibland av praktiska orsaker analysera data innan alla patienter avlidit. Dock gäller sambandet; ju mer yta – desto mer tid; på ett ungefär.

Relativ risk, hazardkvot, oddskvot och Standardized Incidence Ratio (SIR)

Inom medicinsk forskning används många olika mått på relativ riskreduktion. En huvudorsak till att relativ risk uttrycks på så många olika sätt är att, beroende på hur data ser ut krävs olika metoder för att beräkna relativa riskreduktioner, även om den slutgiltiga tolkningen är ungefärensamma. Ur ett mer pragmatiskt perspektiv är tolkningen inte så olika utan ofta kan både en hazardkvot och en oddskvot tolkas som en relativ risk.

ANNA TÖRNER
Statistiker och Principal Advisor Regulatory Affairs,
SDS Life Science

