

Detaljerte forklaringer av begreper og metoder.

Prognostisk versus etiologisk studie.

Denne artikkelen omhandler utelukkende en prognostisk studie, dvs en studie som estimerer sannsynligheter for død per person med gitte risikofaktor nivåer. I en etiologisk studie er man interessert i mer kausale sammenhenger mellom faktorer og død og det essensielle estimat er forskjellen på størrelsen til regresjonskoeffisienten for en faktor når analysen kjøres med den alene sammenlignet med den en får når det justeres for alle andre faktorer i modellen.

Signifikansen til faktoren er således underordnet: det er den prosentvise endring i regresjonskoeffisienten som finner sted ved justering som er av vital interesse. Hvis denne overstiger 20 % , anses vesentlig konfundering å ha funnet sted og kausalitet må vurderes med forsiktighet. Graden av målefeil i risikofaktorene komme også inn i vurderingene her, som ofte blir mer kvalitative. I mange studier blandes begrepene og det er uklart om det er prognostisk, etiologisk eller begge formål som skal besvares.

Cox regresjons analyse.

En Cox regresjons analyse bruker tid fra screenings dato til døds dato eventuelt slutt dato for oppfølging (31.12.2006) som avhengig variabel. Det følger dessuten med en dikotom sensurerings variabel som her er lik 1 ved dødsfall og 0 hvis person lever til slutt dato.

Uavhengige variable kan være alder, antall sigaretter, kolesterol, etc. og kan være kategoriske eller kontinuerlige. Modellen, som styrer analysen og bærer den fullstendige statistiske informasjon om sammenhengene mellom faktorer og død, består essensielt av et ledd som er lik produkt summen av regresjonskoeffisient og faktor og hver faktor antas å virke proporsjonalt på døds sannsynligheten per tidsenhet. Modellen kalles da også ”Cox proportional hazards model”. Et viktig statistisk mål er å estimere den relative døds

sannsynlighet mellom to personer eller grupper som har en gitt forskjell ved screening. Denne kalles gjerne hasard ratio (HR). Hvis f.eks HR=2 mellom røykere og ikke-røykere, har røykerne hatt dobbelt så høy risiko som ikke-røykerne. Vanlig er å angi HR per standard deviasjons forskjell av en faktor mellom grupper. Dette gjøres for at man skal kunne sammenlikne HR mellom ulike faktorer med samme måleenhet.

Trinnvis Cox regresjons analyse.

I artikkelen ble det oppgitt at trinnvis regresjon var gjort for å finne de vesentlige risiko faktorer for død. Metoden består i først å velge ut (fra kunnskap eller univariate Cox regresjoner per potensiell faktor) mulige faktorer som så brukes som utgangspunkt i modellen. Deretter begynner programmet å teste hvorvidt den faktor som er minst assosiert til død er signifikant. Hvis ikke, elimineres faktoren og modellen tilpasses på nytt uten denne faktor. Igjen testes den svakest assosierte og prosessen stopper når det bare er signifikante (ofte brukt er $P < 0.05$) variable gjenstår. Et P-verdi valg på 0.05 i en slik prosedyre er ofte noe svakt fordi prosedyren har en tendens til å inkludere for mange falske positive risiko faktorer (grunnet tilfeldig noe sterkere assosiasjon i det spesielle utvalget). Et råd er å velge skarpere inklusjons/eksklusjons kriterier, så som $P < 0.01$ eller $P < 0.001$.

Konstruksjon av risiko skårer.

I artikkelen beskrives konstruksjon av risiko skårer som er nokså allmenngyldige. Som nevnt ovenfor er all informasjon om relativ risiko mellom risikofaktor nivåer inneholdt i produkt summen av estimert regresjons koeffisient og variabel verdi per person og denne beregnes av Cox regresjons programmet. Denne skåren sammen med alder ble så benyttet som uavhengige variable i en logistisk regresjons analyse med død/overlevende som avhengig variabel. I denne modellen kan man beregne sannsynligheten (p) for død per person via den logistiske funksjon ($p = \frac{\exp(\text{sum})}{1 + \exp(\text{sum})}$), der sum= produktsum av logistisk regresjons koeffisient

og faktor verdi og \exp er lik eksponential funksjon). Dette er også en skåre som benyttes både i kalibrerings og diskriminant analyser.

Kalibrerings analyse.

En slik analyse gjøres for å se hvor god modellen er til å estimere døds sannsynligheter i et nytt materiale. Her hentes ut et tilfeldig (eller på annen måte) prøve utvalg (her 69 % av alle) som brukes til å finne de estimerte logistiske regresjons estimater slik det er forklart ovenfor. Logistiske skårer basert på disse koeffisienter beregnes (se formel ovenfor) per person blant de 31 % i test utvalget. Deretter kjøres separat logistisk regresjon i test utvalget og egne sannsynlighets skårer beregnes. Hvis kalibrering er god, burde disse to skårer være høyt korrelerte. Ofte inndeler man de fra test utvalget estimerte skårer i desiler og teller opp det faktiske antall døde i disse desiler og sammenlikner det kalkulerte antall døde ved å bruke skårene fra prøve utvalget (summen av skårene per desil gir det kalkulerte antall døde). Et X-Y plott av observerte og kalkulerte antall døde lages gjerne og tester for forskjell skjer ved en egen kji-kvadrat test (E Figur 1 i artikkel, Hosmer-Lemeshow test).

Diskriminant analyse

ROC (Receiver Operating Characteristics)

Dette er en analyse som skal vise hvor god en modell er til å skille de som dør fra de som overlever. Tradisjonelt har den såkalt ROC analyse blitt brukt for dette formål. En lager gjerne et plott som viser forholdet mellom sensitivitet (evnen til å predikere død når død har funnet sted) og det inverse av spesifisitet (evnen til å forutsi overlevelse når personen overlever). Arealet under kurven bør være så høyt som mulig. Det viser seg at dette målet er relativt lite sensitivt. Flere materialer har vist at en faktor som LDL-kolesterol ikke fanges opp med ROC analyse når den legges til øvrige normale risiko faktorer, til tross for at denne i andre typer analyser er høygradig signifikant. Vurderingen av endringer i ROC arealer har

også vært vanskelig å sette inn i en klinisk sammenheng, selv om det anbefales at areal forskjeller under 0.02 enheter ikke bør vektlegges klinisk.

NRI (Net Reclassification Improvement)

NRI beregninger er blitt populært etter at Pencina et al i 2007 beskrev slike teknikker (Referanse 12 i artikkel). Her beregner man hvor mange som blir reklassifisert til riktigere kategorier av døds sannsynlighet når mer informasjon oppnås. Denne tankegangen er nyttig for kliniker. Hvis innhenting av informasjon om en ekstra risikofaktor viser at mange personer blir riktigere risiko klassifisert, tyder dette på at faktoren er viktig å bruke når kliniker skal beslutte om behandlingsstrategi. Metoden går ut på å beregne hvor mange av de døde som netto øker i risiko kategori når en (eller flere) faktor (er) legges til et gitt sett (øket sensitivitet) og hvor mange av de overlevende som netto nedgraderes i risiko (øket spesifisitet). NRI er lik summen av disse andeler. Modeller som kan sammenliknes er f. eks en modell med bare kolesterol og systolisk blodtrykk med en modell hvor også antall sigaretter legges til. Metodisk inndeler man de individuelle dødsrisikoene for hver modell i et gitt sett av kategorier, f.eks 4 stk som har klinisk relevans (lav , middels, middels høy, høy risiko). Så lages en 4X4 kryss tabell for de døde og de overlevende separat og hvor de to modellens døds sannsynligheter kategoriseres (Se e-tabell 6 i artikkel som eksempel). Andel døde som ligger over hoved diagonalen minus andel som ligger under er netto andel døde som har fått riktigere risiko kategori plassering, dvs økt sensitivitet. Tilsvarende gjelder for de overlevende: Der beregner man andel under minus andel over hoved diagonalen som angir økt spesifisitet og NRI er altså summen av de to andeler.

Disse tabellene har egentlig enda større klinisk nytte enn total tallet NRI. Ofte er det uinteressant for kliniker om risikoen øker for de døde fra lav til middels risiko, da dette ikke får noen klinisk konsekvens. Derimot, reklassifiseres mange netto fra kategori 3 til kategori 4, kan dette være viktigere for kliniker å vite fordi faktoren da kan ha betydning for behandlings

beslutninger i forhold til retningslinjer etc. Omvendt vil en reklassifisering fra 4 til 3 eller lavere for de overlevende også kunne være viktig å vite, fordi noen kan da bli tatt av medisin eller ellers få endret behandling til et lettere regime.