

Analýza dat v neurologii

XXXIX. Statistické nástroje pro posouzení homogenity a korekci odhadů poměru šancí a relativního rizika

V předchozím díle seriálu jsme se zabývali možnostmi grafického srovnání výstupů více asociačních studií, které jsou prováděny vzájemně nezávisle, avšak na základě stejného experimentálního plánu a se stejným cílem. Jde o studie observační (díl XXXV seriálu), uspořádané retrospektivně nebo prospektivně. Jejich nejjednodušším číselným výstupem je tabulka četností, ze které odhadujeme vliv expozice nějakým faktorem (rizikovým nebo protektivním) na výskyt sledované události („event, outcome“). Typickým způsobem hodnocení těchto dat je v díle č. XXXVI vysvětlený odhad poměru šancí („odds ratio“, *OR*) nebo relativního rizika („relative risk“, *RR*). U těchto odhadů můžeme hodnotit jejich statistickou významnost pomocí intervalů spolehlivosti nebo je můžeme vzájemně srovnávat pomocí statistických testů či grafických metod (díly č. XXXVI–XXXVIII seriálu). V předchozím díle jsme uvedli zvláštní formu grafického znázornění, která se uplatňuje především v metaanalýzách již publikovaných studií, tzv. forest plot. Nyní na tento výklad navážeme a vysvětlíme nejčastější statistické testy, jež jsou zásadní pro správnou interpretaci odhadů *OR* nebo *RR*:

- **Korekční postupy (adjustace) odhadů *OR* nebo *RR*** s ohledem na vliv faktorů, které mohou výsledky asociační analýzy ovlivnit nebo zkreslit.
- **Testy homogenity (konzistence) více odhadů *OR* nebo *RR***, které jsou výstupem analýzy vzájemně nezávislých studií nebo nezávislých výběrových souborů dat.

Nejprve krátce uvedme, jaké studie vedou badatele ke korekci nebo srovnání více odhadů poměru šancí či relativního rizika:

- Ve všech asociačních studiích je zcela zásadní vzájemná srovnatelnost případů a kontrol (retrospektivní studie)

nebo exponované a kontrolní kohorty (prospektivní studie); a to zejména ve faktorech, které mohou ovlivnit výstup analýzy. Nejsme-li schopni takovou srovnatelnost zajistit samotným náběrem probandů, je nutná zpětná korekční analýza, jež minimalizuje riziko zkreslení výsledků.

- Zpětné srovnání výstupů již publikovaných studií s cílem zjistit, zda jsou jejich dílčí odhady *OR* (*RR*) vzájemně srovnatelné (homogenní). Při potvrzení hypotézy o homogenitě více vzájemně nezávislých odhadů *OR* (*RR*) získáváme silnější důkaz o vlivu zkoumaného faktoru na sledovaný jev, což je jeden z hlavních cílů metaanalýz již publikovaných prací. Následně můžeme dílčí studie sloučit nebo souhrnně interpretovat.
- U retrospektivních studií případů a kontrol často provádíme zpětné zařazování subjektů ve více centrech (nemocnicích) nebo ve více jinak odlišených jednotkách. Je smysluplné srovnat výsledné odhady poměru šancí po jednotlivých centrech. Potvrzení hypotézy homogenity zde znamená, že data z dílčích jednotek můžeme spojit v jeden celek bez výrazného rizika zkreslení odlišným výběrem pacientů a kontrol v některých jednotkách.
- Rovněž u prospektivních studií je možné vzájemně srovnávat odhady relativního rizika mezi nějak určenými jednotkami, např. mezi nemocnicemi participujícími na studii. Analýza slouží k odhalení jednotek, které ve výstupech neodpovídají ostatním.

Všechny typy studií uvedené v předchozím odstavci spojuje jeden společný prvek. V zásadě stojíme před úkolem zjistit, zda několik vzájemně nezávislých odhadů *OR* nebo *RR* není ovlivněno (zkresleno) vlivem nějakého dalšího faktoru, který sice není

L. Dušek, T. Pavlík,
J. Jarkovský, J. Koptíková

Institut biostatistiky a analýz
Masarykova univerzita, Brno



doc. RNDr. Ladislav Dušek, Dr.
Institut biostatistiky a analýz
MU, Brno
e-mail: dusek@cba.muni.cz

přímo předmětem studia vztahu „expozice versus účinek“, ale může podstatně ovlivnit jeho výsledek. Takovým faktorem mohou být již zmíněné nemocnice, tedy dílčí jednotky (centra) skládající celkový soubor dat. Jiným, téměř učebnicovým, příkladem je vliv věku zařazených osob na výsledek asociační analýzy, např. „vedlejší účinky chemoterapie versus nemocniční mortalita při léčbě zhoubného nádoru“. Je zřejmé, že nežádoucí účinky cytostatické léčby se mohou na mortalitě podílet u mladých a starých pacientů různě. Pokud se v analyzovaném souboru liší věk zařazených případů a kontrol, je na místě otázka, do jaké míry věk ovlivňuje závěry analýz. U studií sledujících mortalitu se v podobné pozici jako věk velmi často vyskytují i nejrůznější komorbidity, jejichž prevalence s věkem narůstá.

Faktory, které takto mohou ovlivnit výsledek asociační analýzy typu „expozice versus účinek“, nazýváme zavádějící („confounding factor“). Vedle pojmu zavádějící faktor můžeme v literatuře také nalézt méně častá označení, jako chybový faktor, kovarianční faktor nebo kovariáta. Pokud o nich víme, snažíme se mít zavádějící faktory pod kontrolou, a minimalizovat tak riziko zkreslení výstupů asociační analýzy. Toho lze principiálně dosáhnout dvěma způsoby:

Hrozí-li zkreslení odhadu poměru šancí (*OR*) vlivem nějakého (tzv. zavádějícího) faktoru, lze doporučit výpočet nezkráceného odhadu Mantelovou-Haenszelovou metodou pro odhad tzv. váženého poměru šancí napříč několika podskupinami (straty) pacientů.

Celkový soubor $OR_{hrubý} = \frac{a/b}{c/d}$

Expozice	Událost		Celkem
	ano	ne	
ano	a	b	n_1
ne	c	d	n_0
Celkem	m_1	m_0	n

Stratifikace dle zavádějícího faktoru

Expozice	Událost		Celkem
	ano	ne	
ano	a_i	b_i	n_{1i}
ne	c_i	d_i	n_{0i}
Celkem	m_{1i}	m_{0i}	n_i

Stratum $i = 2 \dots s$

Výpočet váženého odhadu *OR* pomocí Mantelovy-Haenszelovy metody

$$OR_{Mantel-Haenszel} = \frac{\sum_{i=1}^s \frac{a_i d_i}{n_i}}{\sum_{i=1}^s \frac{b_i c_i}{n_i}}$$

Příklad konkrétního výpočtu: Tripepia et al (2010) hodnotili v retrospektivní studii vztah mezi alkoholizmem a vznikem zhoubného nádoru plic, přičemž známým zavádějícím faktorem ve studii je kouření.

Závislost na alkoholu	Rakovina plic		Celkem
	ano	ne	
ano	88	68	156
ne	62	82	144
Celkem	150	150	300

$OR = \frac{88/68}{62/82} = 1,71$

$OR (95\% IS^*) = 1,71 (1,08-2,70)$

Nevážený (hrubý) odhad *OR* je statisticky významný a indikuje vztah mezi sledovanou závislostí na alkohol a nemocí. Tento závěr může být zkreslen vlivem tzv. zavádějícího faktoru, v našem případě kouřením.

Stratifikace dle kouření

Závislost na alkoholu	Rakovina plic		Celkem
	ano	ne	
ano	53	15	68
ne	10	3	13
Celkem	63	18	81

Závislost na alkoholu	Rakovina plic		Celkem
	ano	ne	
ano	35	53	88
ne	52	79	131
Celkem	87	132	219

Výpočet váženého odhadu *OR* pomocí Mantelovy-Haenszelovy metody

$$OR_{Mantel-Haenszel} = \frac{\frac{53 \cdot 3}{81} + \frac{35 \cdot 79}{219}}{\frac{15 \cdot 10}{81} + \frac{53 \cdot 52}{219}} = 1,01$$

$OR_{Mantel-Haenszel} (95\% IS^*) = 1,01 (0,60-1,69)$

Závěr: po adjustaci dat na zavádějící faktor kouření nebyl prokázán statisticky významný vztah alkoholizmu a rakoviny plic.

*Výpočet 95% intervalu spolehlivosti dle standardní metodiky pro IS poměru šancí (viz díl XXXVI seriálu)

Příklad 1. Výpočet váženého poměru šancí pomocí Mantelovy-Haenszelovy metody.

1. Při samotném plánování studie, kdy očekávaný (známý) vliv zavádějícího faktoru zohledníme již ve fázi náběru subjektů do studie. To lze provést jak u prospektivních, tak u retrospektivních studií. Můžeme například omezit náběr pouze na jednu kategorii hodnot zavádějícího faktoru, a tím zabránit rozdílům v jejich výskytu ve skupině experimentální a ve skupině kontrolní. U prospektivních studií můžeme zvolit randomizační plány respektující různé úrovně zavádějícího faktoru; u retrospektivních studií obdobně zavádíme kvótami řízený tzv. *matching* (proporcionální vážení výskytu různých kategorií daného znaku ve skupinách případů a kontrol).
2. Zpětně, tedy analýzou vlivu zavádějících faktorů na výsledek studie. V takovém případě hovoříme o korekci výsledků studie neboli o tzv. *adjustaci* výsledků na vliv zavádějícího faktoru.

V mezinárodní literatuře zdomácněly pojmy „*adjustment*“ nebo „*adjusted estimate of OR (RR)*“. Je-li takto korigován například vliv věku na odhad poměru šancí, označili bychom výsledný odhad jako „*age-adjusted OR*“.

Ačkoli se přístup uvedený výše v bodě 1 může jevit jako moudřejší, zdaleka není všestranně účinný. Kontrola jednoho zavádějícího faktoru (např. vyvážení poměru pohlaví ve skupině pacientů a kontrol) totiž nezabrání problémům v jiném faktoru (např. věku). S rostoucím počtem zavádějících faktorů dříve nebo později tento přístup narazí na své limity. Nadto poměrně často zavádějící faktory dopředu neznáme nebo je jejich identifikace samotným předmětem bádání. Právě z těchto důvodů má zpětně provedená analýza homogenity odhadů *OR* nebo *RR* velký význam a testy, které dále představíme, patří v současnosti téměř do

povinné výbavy nástrojů pro analýzu biomedicínských dat.

Nejprve popíšeme obecný postup analýzy možného vlivu zavádějícího faktoru na výsledek asociační analýzy. Celkový soubor dat (tabulka četností 2×2) rozdělíme do několika podsouborů právě podle úrovní (kategorií) zavádějícího faktoru, čímž získáme sadu tabulek četností $k \times 2 \times 2$, kde k značí počet kategorií zavádějícího faktoru. Tomuto dělení souboru dat dle zvoleného kategoriálního kritéria říkáme stratifikace a výsledné podskupiny nazýváme *strata*. Logickým vyústěním třídění je analýza zkoumající, do jaké míry zavádějící faktor ovlivňuje závěry asociační analýzy.

Standardním postupem pro tento typ analýz je tzv. **Mantelův-Haenszelův (MH) odhad váženého (adjustovaného) OR nebo RR**. Vlastní výpočetní postup přibližují příklady 1 a 2, zde se pokusíme stručně popsat jeho princip.

Hrozí-li zkreslení odhadu relativního rizika (RR) vlivem nějakého (tzv. zavádějícího) faktoru, lze doporučit výpočet nezkráceného odhadu Mantelovou-Haenszelovou metodou pro odhad tzv. váženého relativního rizika napříč několika podskupinami (straty) pacientů.

Celkový soubor $RR_{hrubé} = \frac{a/n_1}{c/n_0}$

Expozice	Údátost		Celkem
	ano	ne	
ano	a	b	n_1
ne	c	d	n_0
Celkem	m_1	m_0	n

Stratifikace dle zavádějícího faktoru

Expozice	Údátost		Celkem
	ano	ne	
ano	a_i	b_i	n_{1i}
ne	c_i	d_i	n_{0i}
Celkem	m_{1i}	m_{0i}	n_i

Stratum $i = 2 \dots s$

Výpočet váženého odhadu RR pomocí Mantelovy-Haenszelovy metody

$$RR_{Mantel-Haenszel} = \frac{\sum_{i=1}^s \frac{a_i n_{0i}}{n_i}}{\sum_{i=1}^s \frac{c_i n_{1i}}{n_i}}$$

Příklad konkrétního výpočtu: Zoccali et al (2003) analyzovali vztah mezi infekcí *Chlamydia pneumoniae* a mortalitou pacientů v konečném stádiu selhání ledvin, přičemž významným zavádějícím faktorem ve studii byl věk pacientů.

Infekce <i>C. pneumoniae</i>	Úmrtí		Celkem
	ano	ne	
ano	38	51	89
ne	40	98	138
Celkem	78	149	227

$RR = \frac{38/89}{40/138} = 1,47$

$RR (95\% IS^*) = 1,47 (1,03-2,10)$

Nevážený (hrubý) odhad RR je statisticky významný a indikuje vztah mezi sledovanou infekcí a mortalitou. Tento závěr může být zkreslen vlivem tzv. zavádějícího faktoru, v našem případě věku.

Stratifikace dle věku

Věk < 62 let	Úmrtí		Celkem
	ano	ne	
Infekce <i>C. pneumoniae</i>			
ano	7	25	32
ne	17	67	84
Celkem	24	92	116

Věk ≥ 62 let	Úmrtí		Celkem
	ano	ne	
Infekce <i>C. pneumoniae</i>			
ano	31	26	57
ne	23	31	54
Celkem	54	57	111

Výpočet váženého odhadu RR pomocí Mantelovy-Haenszelovy metody

$$RR_{Mantel-Haenszel} = \frac{\frac{7 \cdot 84}{116} + \frac{31 \cdot 54}{111}}{\frac{17 \cdot 32}{116} + \frac{23 \cdot 57}{111}} = 1,22$$

$RR_{Mantel-Haenszel} (95\% IS^*) = 1,22 (0,78-1,92)$

Závěr: po adjustaci dat na zavádějící vliv věku nebyl prokázán statisticky významný vztah infekce a mortality pacientů.

*Výpočet 95% intervalu spolehlivosti dle standardní metodiky pro IS relativního rizika (viz díl XXXVI seriálu)

Příklad 2. Výpočet váženého relativního rizika pomocí Mantelovy-Haenszelovy metody.

Představme si celkovou vstupní tabulku četností 2 x 2, ve které zkoumáme při retrospektivním náběru exponovaných a neexponovaných jedinců vztah mezi alkoholizmem a vznikem zhoubného nádoru plic (příklad 1). Přímý výpočet poměru šancí ze získaných dat někdy označujeme jako „hrubý“ odhad OR, v mezinárodní literatuře „*crude OR*“. V příkladu 1 tento odhad vede prvoplánově ke kvantifikaci statisticky významného vztahu zkoumaných jevů. Avšak tento závěr může být zkreslen vlivem nerovnoměrného rozdělení kuřáků ve skupinách případů a kontrol; kouření jako zavádějící faktor může samozřejmě silně ovlivnit jak vznik tohoto onemocnění, tak i vlastní efekt alkoholizmu. Jelikož ve studii nebyl výskyt kuřáků při náběru probandů zohledněn, musíme výsledek v tomto ohledu korigovat (adjustovat). Východiskem Mantelova-Haenszelova výpočtu je předpoklad, že v celkovém výběrovém souboru (a tedy

i v cílové populaci) je asociace ve všech stratech stejná, a tudíž v našem případě nezávislá na parametru kouření. Pokud by tomu tak bylo, pak korekce závěr studie nezmění, neboť odchylky v dílčích výpočtech poměrů šancí mezi jednotlivými straty budou způsobeny pouze náhodnými vlivy. Výsledný výpočet vede k váženému odhadu OR, který anglicky nazýváme „*Mantel-Haenszel OR*“ nebo „*Mantel-Haenszel estimate of common odds ratio*“ (OR_{MH}), a můžeme pro něj odhadnout i příslušný 95% interval spolehlivosti. Z výpočtu v příkladu 1 je patrné, že Mantelův-Haenszelův odhad poměru šancí je váženým průměrem dílčích odhadů OR vypočítaných v jednotlivých stratech.

V diskutovaném příkladu 1 se vážený odhad OR_{MH} velmi podstatně liší od původního hrubého odhadu, a to v důsledku nehomogenity vztahu mezi abúzem alkoholu a vznikem rakoviny plic v podskupi-

nách daných kouřením. Vážený (adjustovaný) odhad OR_{MH} tak zabránil vážnému zkreslení závěru studie a nadto nás upozornil, že daný vztah nelze studovat bez znalosti o kuřáctví probandů. Obdobný závěr vyplývá rovněž z příkladu 2, jenž demonstuje použití MH výpočtu v prospektivní studii odhadující vážené relativní riziko. Je zřejmé, že odhad OR_{MH} a RR_{MH} je silný nástroj, který umožňuje cennou korekci výstupů asociačních studií. Tím jednak zabraňuje zkreslení, ale také umožňuje samotnou identifikaci zavádějících faktorů a jejich případné další studium. Tomuto diagnostickému potenciálu MH odhadů se budeme věnovat i v příštím díle našeho seriálu.

Výklad doplníme ještě jedním testem, opět nazvaným dle jeho autorů, **test dle Breslowa-Daye** (značený také jako BD test), jehož aplikaci pro hodnocení homogenity dílčích odhadů OR dokládáme v příkladu 3. Z výpočtu je patrné, že test

několika základními pravidly, o nichž stojí za to se zmínit:

- Velikost souboru dat zcela zásadně determinuje, co si můžeme při analýze dat dovolit. S počtem potřebných *strat* logicky roste i požadavek na velikost souboru. Malé soubory dat detailní studium zavádějících faktorů vůbec neumožní, a nesou s sebou tedy značné riziko zkreslení výsledků.
- Vnitřní homogenita *strat* je základní smysl stratifikace. Vždy chceme vytvořit takové podskupiny celkového souboru, v rámci kterých budou hodnoty zavádějícího faktoru homogenní nebo neměnné.
- Klíčový je i adekvátní počet *strat*, tedy počet použitých úrovní třídění zavádějícího faktoru. Kategorizace by měla být optimalizována co nejvíce s ohledem na již dosažené poznání. Je-li např. u daného faktoru známo, že je klinicky relevantní jej třídit na tři kategorie podle určitého klíče, nemá smysl při analýze vytvářet kategorie jiné.
- Výsledkům analýzy škodí jak příliš velký počet *strat* (malá velikost takto vznik-

lých dílčích souborů dat), tak neadekvátně malý počet *strat* (*strata* zůstávají uvnitř v daném faktoru heterogenní).

Dobrá zpráva na závěr tohoto dílu zní, že pokud je stratifikace dobře nastavena, pak výpočet vážených odhadů *OR* nebo *RR* dle Mantela-Haenszela zvyšuje statistickou sílu detekce asociace mezi zkoumanými jevy (Wallenstein a Wittes, 1993). I proto velmi často najdeme v popisu statistické analýzy klinických studií například níže uvedený text, který zde citujeme v originále pro jeho instruktivnost. Představme si hypotetickou studii, kde zpětně stratifikaci zkoumáme vliv zavádějícího faktoru *X* na vztah mezi pohlavím probandů a výskytem určité události, „*event*“: „A Mantel-Haenszel estimate with stratification according to categories of factor *X* was performed and common odds ratios (*ORs*) with 95% confidence intervals (*CI*s) were calculated for between-group comparisons in the gender \times event frequencies. Breslow-Day tests were applied for homogeneity of the odds estimates.“

Příští díl seriálu budeme věnovat dalším příkladům odhadů *OR* nebo *RR* a jejich využití pro diagnostiku různých zavádějících faktorů v asociačních studiích.

Literatura

1. Breslow N, Day NE. Classical methods of analysis of grouped data. In: Statistical Methods in Cancer Research. Volume 1 – The analysis of case-control studies. Lyon: International Agency for Research on Cancer 1980: 122–159.
2. Fleiss JL, Levin B, Paik MC. Combining Evidence from Fourfold Tables, In: Statistical Methods for Rates and Proportions. 3rd ed. New Jersey: Wiley & Sons: 234–283.
3. Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. J Natl Cancer Inst 1959; 22(4): 719–748.
4. Tripepi G, Jagerb KJ, Dekkerb FW, Zoccalia C. Stratification for confounding – part 1: the Mantel-Haenszel formula. Nephron Clin Pract 2010; 116(4): c317–c321.
5. Wallenstein S, Wittes J. The power of the Mantel-Haenszel test for grouped failure time data. Biometrics 1993; 49(4): 1077–1087.
6. Zoccali C, Mallamac F, Tripepi G, Parlongo S, Cutrupi S, Benedetto FA, Bonanno G, Seminara G, Fattuzzo P, Rapisarda F, Malatino LS. Chlamydia pneumoniae, overall and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. Kidney Int 2003; 64(2): 579–584.

www.eOnkologie.cz
www.klinickaonkologie.cz
www.linkos.cz