Analýza dat v neurologii

XL. Studium vlivu zavádějících faktorů na odhad poměru šancí a relativního rizika

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

Podle slibu, který jsme dali v předchozím díle seriálu, se v následujícím textu budeme podrobně zabývat posuzováním vlivu tzv. zavádějících faktorů (chybových faktorů či kovariančních faktorů) na odhad poměru šancí (*„odds ratio“, OR*) a relativního rizika (*„relative risk“, RR*) z tabulek četností 2 × 2. Připomeňme, že zavádějící faktory mohou vážně zkreslit výsledný odhad *OR* nebo *RR* a mohou dokonce vést k zcela chybnému závěru jinak správně provedených experimentů. Příkladem může být výzkum rizikových faktorů na vznik zhoubného nádoru plic v retrospektivní studii případů a kontrol, kde při výběru probandů nekontrolujeme výskyt kuřáků v obou skupinách. Rozdíl ve výskytu kuřáctví, jako silného faktoru eskalujícího riziko plicních nádorů, mezi srovnávanými skupinami může závěry studie zcela znehodnotit. Ideální situací je, pokud o zavádějícím faktoru víme předem a můžeme jeho vlivu přizpůsobit design studie; pokud toto možné není, aplikujeme zpětně korekci (adjustaci) výsledků. Význam korekčních postupů spočívá především v tom, že zdaleka ne vždy můžeme mít všechny zavádějící faktory pod kontrolou při nabírání probandů do studie. Kromě toho může být identifikace a poznání vlivu zavádějících faktorů přímo předmětem výzkumu, jak dále v tomto díle doložíme.

V předchozím díle seriálu jsme popsali tzv. **Mantelovu-Haenszelovu metodu (MH) odhadu váženého (adjustovaného) *OR* nebo *RR*** u souborů dat, které mohou být pod vlivem zavádějícího faktoru. Ve stručnosti připomeňme základní postup; původní tabulku četností 2 × 2 rozdělíme (stratifikujeme) podle *k* úrovní zkoumaného zavádějícího faktoru (*strata*) na sadu *k* 2 × 2 tabulek. Původní výpočet *OR* nebo *RR* z tabulky 2 × 2 označujeme jako hrubý odhad (*„crude estimate“*), výpočet metodou MH nazýváme *„Mantel-Haenszel OR (RR)“* (OR_{MH}, RR_{MH}). Je-li vliv zavádějícího faktoru významný, pak se hrubý odhad od výsledného adjustovaného výpočtu podstatně liší. Příklad 1a dokládá význam adjustace odhadu *OR* metodou MH, která odhalila statisticky významnou asociaci zkoumaných jevů; původní hrubý odhad *OR* vlivem zavádějícího faktoru tento vztah nedetekoval. A naopak v příkladu 1b dokumentujeme adjustaci odhadu *OR* metodou MH, která změnila statisticky významný hrubý odhad *OR* na výslednou statisticky nevýznamnou hodnotu.

Je ovšem nutné si uvědomit, že Mantelova-Haenszelova metoda směřuje k váženému odhadu *OR*, resp. k váženému průměru dílčích odhadů *OR* vypočítaných v jednotlivých stratech. Výsledkem je společný odhad *OR*, včetně příslušného intervalu spolehlivosti, v zahraniční literatuře také nazývaný *„Mantel-Haenszel estimate of common odds ratio“*. Tento společný odhad je generován za předpokladu platnosti nulové hypotézy shody dílčích odhadů *OR*, resp. *RR* v jednotlivých stratech. Pokud prokážeme, že se dílčí odhady *OR* (*RR*) počítané v rámci strat daných zavádějícím faktorem statisticky významně liší, pak je žádoucí vedle společného adjustovaného odhadu prezentovat také dílčí odhady *OR* (*RR*) pro jednotlivá strata.

Změna interpretace společného odhadu *OR* (*RR*) po adjustaci původních výsledků není v žádném případě prohrou vědeckého bádání, naopak. Adjustace pomohla v obou příkladech 1a, b odhalit významný vliv zavádějícího faktoru. Je-li tento vliv sám o sobě klinicky zajímavý, pak jej můžeme dále kvantifikovat a studovat. Oba příklady dokládají takový následný rozbor grafickou formou pomocí tzv. forest plotu (viz díl XXXVIII seriálu), který dokumentuje dílčí odhady *OR* podle úrovní zavádějícího faktoru. Z rozdílů v zastoupení kategorií zavádějícího faktoru mezi případy a kontrolami také vidíme, jakým způsobem daný faktor statistickou významnost hrubého odhadu *OR* maskoval (příklad 1a) anebo chybně nadhodnocoval (příklad 1b). Takto publikované výsledky správně upozorní badatele na existenci a vliv zavádějícího faktoru a další studie s ním již mohou pracovat prospektivně.

Standardním testem homogenity více odhadů *OR* (*RR*) je v předchozím díle představený test **Breslowa-Daye (BD test)**. Test využívá již provedený vážený odhad *OR* (*RR*) dle Mantela-Haenszela a hodnotí odchylky dílčích odhadů v jednotlivých stratech proti hodnotě předpokládané při platnosti hypotézy o homogenitě dílčích *OR*. Kromě průkazu statisticky významných rozdílů mezi dílčími odhady *OR* (*RR*) lze BD test také využít k identifikaci podskupin strat, jejichž dílčí odhady *OR* (*RR*) jsou vzájemně homogenní (příklad 1a, b).

Metoda odhadu společného *OR* (*RR*) dle Mantela-Haenszela je univerzální a robustní, nemá téměř žádné omezující předpoklady a lze ji s úspěchem použít i za situace, kdy jsme limitováni velikostí vzorku a některá políčka dílčích tabulek četností jsou i nulová. Jedinou podmínkou je, aby souhrnný součet ve jmenovateli vztahu pro výpočet OR_{MH} (RR_{MH}) byl nenulový. Výhodou je rovněž možnost kalkulace intervalu spolehlivosti pro odhad společného *OR* (*RR*). Již víme, že podle toho, zda in-

Výpočet adjustovaného (nezkresleného) odhadu *OR* pod vlivem významného zavádějícího faktoru, jako je v níže uvedených číselných příkladech věk, provádíme Mantelovou-Haenszelovou metodou (MH).

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

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

stratifikace dle zavádějícího faktoru

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

Stratum i = 2 … s

Odhad váženého *OR* pomocí Mantelovy-Haenszelovy metody

$$OR_{\mathrm{MH}} = \frac{\sum_{i=1}^{s} \frac{a_i d_i}{n_i}}{\sum_{i=1}^{s} \frac{b_i c_i}{n_i}}$$

Číselný příklad 1a. Odhalení statisticky významné asociace zkoumaných jevů.

Zjišťujeme vztah mezi obezitou a výskytem diabetes mellitus pomocí výpočtu poměru šancí (*OR*). Vzhledem k tomu, že výskyt obezity u zařazených probandů není stejný ve všech věkových třídách, zjišťujeme nejdříve, jaký vztah je mezi obezitou a diabetes mellitus v rámci věkových tříd (strat) a následně kalkulujeme věkově adjustovaný odhad *OR* metodou MH.

		Diabetes mellitus	
	Obezita	ano	ne
Celkem	ano	35	122
	ne	67	224
Věková strata		ano	ne
< 50 let	ano	20	80
	ne	10	100
50–70 let	ano	10	38
	ne	5	45
> 70 let	ano	5	4
	ne	52	79

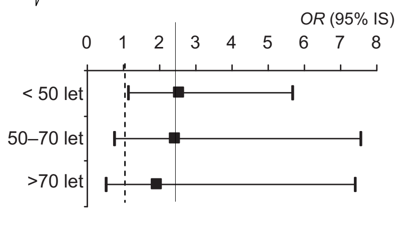
$OR_{hrubý}$ (95% IS) = 0,96 (0,60; 1,53)

$OR_{Mantel\text{-}Haenszel}$ (95% IS) = 2,34 (1,29; 4,25)

$OR_{hrubý}$ (95% IS) = 2,50 (1,11; 5,64)

$OR_{hrubý}$ (95% IS) = 2,37 (0,74; 7,53)

$OR_{hrubý}$ (95% IS) = 1,90 (0,49; 7,40)



Homogenita *OR* ve stratech: *p* = 0,943 (Breslow-Day test)

Shrnutí: Při analýze celého souboru pomocí hrubého odhadu *OR* nebyl zjištěn statisticky významný vztah mezi obezitou a diabetes mellitus. Avšak detailní analýza dle věkových strat zjistila vysoce pravděpodobný vztah mezi obezitou a diabetem, ačkoli dílčí odhady *OR* nebyly vždy statisticky významné. Celkový odhad *OR* adjustovaného na vliv věku byl proveden pomocí Mantelovy-Haenszelovy metody a výsledný odhad *OR* je 2,34 (95% interval spolehlivosti 1,29–4,25 nezahrnuje hodnotu 1). Vztah mezi oběma znaky ve zkoumané populaci je tedy statisticky významný, obezita zvyšuje riziko diabetu.

Číselný příklad 1b. Odhalení statisticky nevýznamné asociace zkoumaných jevů.

Zjišťujeme vztah mezi rekreačním sportem a četností zranění pohybového aparátu pomocí výpočtu poměru šancí (*OR*). Vzhledem k tomu, že prevalence rekreačních sportovců není ve zkoumaném souboru stejná v různých věkových třídách, zjišťujeme nejdříve, jaký vztah je mezi rekreačním sportem a zraněním v rámci věkových tříd (strat), a následně kalkulujeme věkově adjustovaný odhad *OR* metodou MH.

		Zranění pohybového aparátu	
	Rekreační sport	ano	ne
Celkem	ano	188	115
	ne	92	98
Věková strata		ano	ne
< 50 let	ano	73	21
	ne	10	3
50–70 let	ano	80	42
	ne	30	16
>70 let	ano	35	52
	ne	52	79

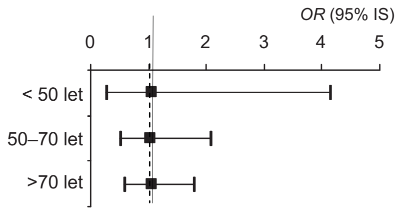
$OR_{hrubý}$ (95% IS) = 1,74 (1,21; 2,51)

$OR_{Mantel\text{-}Haenszel}$ (95% IS) = 1,02 (0,67; 1,55)

$OR_{hrubý}$ (95% IS) = 1,04 (0,26; 4,14)

$OR_{hrubý}$ (95% IS) = 1,02 (0,50; 2,07)

$OR_{hrubý}$ (95% IS) = 1,02 (0,59; 1,78)



Homogenita *OR* ve stratech: *p* = 0,999 (Breslow-Day test)

Shrnutí: Analýza celého souboru pomocí hrubého odhadu *OR* zjistila statisticky významný vztah mezi rekreačním sportem a zraněním pohybového aparátu (hrubý odhad celkového *OR*). Při detailní analýze dle věkových strat nicméně tento vztah v rámci strat zjištěn nebyl; nadto dílčí odhady *OR* jsou mezi straty homogenní. Celkový odhad *OR* adjustovaného na vliv věku byl proveden pomocí Mantelovy-Haenszelovy metody a výsledný odhad *OR* je 1,02 (95% interval spolehlivosti 0,67–1,55 zahrnuje hodnotu 1). Neadjustovaný odhad byl tedy silně zkreslen vlivem věku jako zavádějícího faktoru, ve skutečnosti rekreační sport ve zkoumané populaci statisticky významně nesouvisí se zraněním pohybového aparátu.

Příklad 1. Korekce odhadu poměru šancí (*OR*) metodou dle Mantela-Haenszela.

Výpočet adjustovaného odhadu poměru šancí (*OR*) pomocí Mantelovy-Haenszelovy metody a testování jeho statistické významnosti pomocí Cochranova-Mantelova-Haenszelova (CMH) testu doložíme na číselném výstupu příkladu 1 v tomto díle seriálu. V příkladech 1a a 1b jsme provedli věkově adjustovaný odhad *OR* Mantelovou-Haenszelovou metodou. Výsledný odhad OR_{MH} jsme doplnili 95% intervalem spolehlivosti. V tomto příkladu otestujeme statistickou významnost těchto odhadů CMH testem.

Výpočet Cochran-Mantel-Haenszelova testu:

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

Stratum i = 2 … s

$$\chi^2_{CMH} = \frac{\sum_{i=1}^{s}\left(a_i - \frac{(a_i+b_i)(a_i+c_i)}{n_i}\right)^2}{\sum_{i=1}^{s}\frac{(a_i+b_i)(a_i+c_i)(b_i+d_i)(c_i+d_i)}{n_i^3 - n_i^2}}$$

Testová statistika má Pearsonovo (chí-kvadrát) rozdělení s jedním stupněm volnosti.

Výpočet z úkolu řešeného v příkladu 1a:

OR_{MH} (95% IS) = 2,34 (1,29; 4,25)

$\chi^2_{CMH} = 8{,}101 \qquad \nu = 1$

p_{CMH} = 0,004

Závěr: Věkově adjustovaný odhad OR_{MH} nabyl hodnoty 2,34 a jeho 95% interval spolehlivosti nezahrnul hodnotu 1 (1,29; 4,25), což indikuje statistickou významnost. CMH test tento výsledek potvrdil: *p* = 0,004.

Výpočet z úkolu řešeného v příkladu 1b:

OR_{MH} (95% IS) = 1,02 (0,67; 1,55)

$\chi^2_{CMH} = 0{,}011 \qquad \nu = 1$

p_{CMH} = 0,918

Závěr: Věkově adjustovaný odhad OR_{MH} nabyl hodnoty 1,02 a jeho 95% interval spolehlivosti zahrnul hodnotu 1 (0,67; 1,55), což indikuje statisticky nevýznamný výsledek. CMH test tento závěr potvrdil: *p* = 0,918.

Příklad 2. Cochran-Mantel-Haenszelův test (CMH) statistické významnosti adjustovaného odhadu poměru šancí.

terval spolehlivosti zahrnuje referenční hodnotu 1, můžeme posuzovat statistickou významnost odhadu *OR* (*RR*); pokud je hodnota 1 zahrnuta, pak jde o statisticky nevýznamný vztah a naopak. Tento přístup ale bývá kritizován, neboť neposkytuje přímo odhad dosažené hladiny statistické významnosti (*„p value"*). Hodnotitelé zahraničních odborných časopisů se často nespokojí s konstatováním statistické významnosti dle 95% intervalu spolehlivosti a chtějí přímo vyčíslit hodnotu *p*, které daný odhad *OR* (*RR*) dosáhnul.

Naštěstí i tento požadavek lze relativně lehce splnit, a sice testem dle **Cochrana-Mantela-Haenszela (CMH test)**, který hodnotí platnost nulové hypotézy: OR_{MH} = 1, resp. RR_{MH} = 1. Tuto hypotézu lze také formulovat tak, že v žádné z *k* podskupin daných úrovněmi zavádějícího faktoru neexistuje vztah mezi zkoumanými znaky, tedy mezi expozicí a sledovanou událostí. Výpočet CMH testu přibližuje příklad 2. Testová statistika má chí-kvadrát rozdělení s jedním stupněm volnosti. Výpočet celkem logicky srovnává reálnou hodnotu četností v *k* dílčích tabulkách četností (*k* strat pro výpočet OR_{MH}) s hodnotou očekávanou při platnosti nulové hypotézy. Výsledkem je závěr o statistické významnosti váženého (adjustovaného) odhadu OR_{MH} (RR_{MH}), včetně kvantifikované hladiny statistické významnosti (*p*).

Z výpočtů v příkladu 2 je zřejmé, že testová statistika dle Cochrana-Mantela-Haenszela je zobecněním „běžné" statistiky χ^2 pro tabulku četností 2 × 2. Tímto testem hodnotíme hypotézu nezávislosti výskytu dvou jevů. CMH test posuzuje nezávislost expozice faktorem a výskytu sledované události, avšak při současné kontrole vlivu zavádějícího faktoru. Jde tedy o hodnocení podmíněné vzhledem k podskupinám vytvořeným kategoriemi zavádějícího faktoru. Proto se také v zahraničních článcích často objevuje termín *„test of common conditional odds ratio"*.

- Výklad výpočtu CMH testu zde doplníme technickou poznámkou o tzv. korekci na kontinuitu (také **Yatesova korekce**). Tato bývá využívána při výpočtech chí-kvadrát statistiky s jedním stupněm volnosti, typicky tedy u 2 × 2 tabulek četností. Její aplikace se projeví jako odečítaná hodnota 0,5 v čitateli zlomku pro výpočet hodnoty χ^2. Smysl této korekce je ve zlepšení aproximace vypočítané statistiky χ^2 na teoretické rozdělení, a to zejména v případě, kdy je v některé buňce tabulky četností menší počet pozorování než 5. Příklad výpočtu této korekce uvádíme v příkladu 3. Korekci jsme zmínili zejména proto, že její použití v CMH testu musí být při publikování výsledků explicitně uvedeno. Nicméně nejlepším řešením je zajistit dostatečnou velikost vzorku, tedy v každém poli souhrnné tabulky četností alespoň hodnotu 5 (Mantel a Fleiss, 1980).

Vraťme se nyní ve výkladu k zavádějícím faktorům v asociačních studiích. Mantelova-Haenszelova metoda pro odhad adjustovaného *OR* (*RR*) umožňuje identifikovat vliv zavádějícího faktoru srovnáním adjustovaného odhadu s hrubým odhadem z původní tabulky četností. Pokud se oba odhady mezi sebou neliší, je vliv zavá-

Při použití Pearsonova (chí-kvadrát) rozdělení předpokládáme, že pravděpodobnosti pozorovaných hodnot v kontingenční tabulce mohou být aproximovány spojitým Pearsonovým (chí-kvadrát) rozdělením. Tento předpoklad ale nemusí být vždy naplněn. Jedním z používaných řešení je tzv. Yatesova korekce na kontinuitu, která odečítá hodnotu 0,5 od rozdílu mezi pozorovanou a očekávanou hodnotou v kontingenční tabulce. Cílem je zabránit nadhodnocení statistické významnosti v případě malé velikosti vzorku. Její použití je doporučeno v případě, kdy očekávané četnosti v alespoň jedné buňce tabulky jsou menší než 5.

Výpočet Cochranova-Mantelova-Haenszelova (CMH) testu

$$\chi^2_{CMH} = \frac{\sum_{i=1}^{s}\left(a_i - \frac{(a_i+b_i)(a_i+c_i)}{n_i}\right)^2}{\sum_{i=1}^{s}\frac{(a_i+b_i)(a_i+c_i)(b_i+d_i)(c_i+d_i)}{n_i^3-n_i^2}}$$

Výpočet Cochranova-Mantelova-Haenszelova (CMH) testu s Yatesovou korekcí

$$\chi^2_{CMH} = \frac{\sum_{i=1}^{s}\left(\left|a_i - \frac{(a_i+b_i)(a_i+c_i)}{n_i}\right| - 0{,}5\right)^2}{\sum_{i=1}^{s}\frac{(a_i+b_i)(a_i+c_i)(b_i+d_i)(c_i+d_i)}{n_i^3-n_i^2}}$$

Pozorovaná tabulka četností

	Alergie	
Kojení	**ano**	**ne**
ano	6	7
ne	11	2

Očekávaná tabulka četností

	Alergie	
Kojení	**ano**	**ne**
ano	8,5	8,5
ne	***4,5***	***4,5***

Očekávané četnosti ve dvou buňkách tabulky jsou menší než 5.

Výpočet Cochranova-Mantelova-Haenszelova (CMH) testu

$\chi^2_{CMH} = 4{,}085 \quad \nu = 1 \longrightarrow$ p_{CMH} = 0,043 -> nadhodnocení statistické významnosti

Výpočet Cochranova-Mantelova-Haenszelova (CMH) testu s Yatesovou korekcí

$\chi^2_{CMH} = 2{,}614 \quad \nu = 1 \longrightarrow$ $p_{CMH,\ \text{Yatesova korekce}}$ = 0,106 -> korektní zhodnocení statistické významnosti

Shrnutí: Při porušení předpokladu spojitého Pearsonova chí-kvadrát rozdělení v hodnocení kontingenční tabulky může dojít k nadhodnocení statistické významnosti Cochranova-Mantelova-Haenszelova (CMH) testu. Doporučeným řešením je použití Yatesovy korekce.

Příklad 3. Výpočet Cochranova-Mantelova-Haenszelova (CMH) testu s korekcí na kontinuitu.

dějícího faktoru zanedbatelný, a naopak. Následný CMH test může rovněž přispět k odhalení vlivu zavádějícího faktoru na asociaci mezi zkoumanými jevy. CMH test vyjde jako statisticky nevýznamný v zásadě ve dvou modelových situacích:

- Výsledný adjustovaný odhad OR_{MH} nebo RR_{MH} je skutečně statisticky nevýznamný a neliší se od hodnoty 1; zde uzavíráme, že asociace zkoumaných jevů neexistuje.
- Při velkých rozdílech mezi dílčími hodnotami *OR* (*RR*) v rámci jednotlivých strat, tzn. za situace, kdy zavádějící faktor způsobuje heterogenitu dílčích odhadů v rámci strat.

První výše uvedenou modelovou situaci přiblížil příklad 1b. Pokud nastane druhá ze zmíněných variant, můžeme objevit velmi překvapující skutečnosti. Statisticky nevýznamné hodnoty $\chi^2_{(CMH)}$ totiž získáme i v situaci, kdy v některých stratech pozorujeme asociaci v jednom směru a v jiných přesně opačnou. Jakoby zkoumaná expozice byla při některých hodnotách zavádějícího faktoru riziková a při jiných protektivní. Výsledek tedy indikuje možnou interakci zavádějícího faktoru a samotného účinku expozice. Takový zavádějící faktor nazýváme **faktorem modifikujícím účinek** („*effect modifier*“). Čtenáři budou jistě souhlasit, že za této situace má studium vlivu zavádějícího faktoru na účinek expozice největší prioritu a odhad společného (adjustovaného) *OR* (*RR*) pomocí Mantelovy-Haenszelovy metody postrádá smysl, neboť by kombinoval protichůdné dílčí odhady v různých stratech. Dále tedy postupujeme aplikací Breslowova-Dayova testu a hledáme vzájemně shodná (homogenní) strata, jejichž dílčí odhady *OR* (*RR*) se neliší. K prezentaci výsledků lze rovněž použít forest plot. Tento typ analýz je doložen v příkladu 4.

- Výsledek příkladu 4 dokumentuje, že pokud začneme studovat vliv zavádějícího faktoru na expozici rizikovým či protektivním faktorem, původní úloha se rozpadne do analýzy dílčích frekvenčních tabulek a obecný odhad *OR* (*RR*) víceméně ztratí smysl.
- Stratifikace podle zavádějícího faktoru velmi často vede k ordinálně seřazeným kategoriím (např. nekuřák → bývalý kuřák → aktivní kuřák nebo nízký věk → střední věk → vysoký věk). Při takovém zadání má smysl analyzovat nejen celkovou asociaci zavádějícího faktoru s jinými znaky, ale i její trendovou složku. Těmto metodám se budeme věnovat v některém z dalších dílů seriálu.

Doufáme, že se nám podařilo přesvědčit čtenáře o potřebnosti a významu Mantelovy-Haenszelovy metody, a také o její jednoduché aplikovatelnosti. O významu této metodiky svědčí i fakt, že její původní publikace patří k jedné z nejcitovanějších vědeckých prací světa. Původní koncept byl v 50. letech minulého století představen na retrospektivním modelu studie případů a kontrol, následně již další autoři rozpracovali metodu i pro prospektivní kohortové studie, a tedy pro odhad Mantelova-Haenszelova relativního rizika. Pro jednoduchost jsme při výkladu využívali příklady s nejjednoduššími čtyřpolními tabulkami četností, Zjišťujeme vztah mezi podáním určité léčby pacientovi a výskytem komplikací. Vzhledem k tomu, že tento vztah může být ovlivněn diabetem a jeho tíží, musíme ověřit, jaký vztah je mezi léčbou a komplikacemi v rámci podsouborů (strat) daných tíží diabetu. Následně bude nutné odhadnout poměr šancí adjustovaný na tíži diabetu metodou Mantela-Haenszela (OR_{MH}).

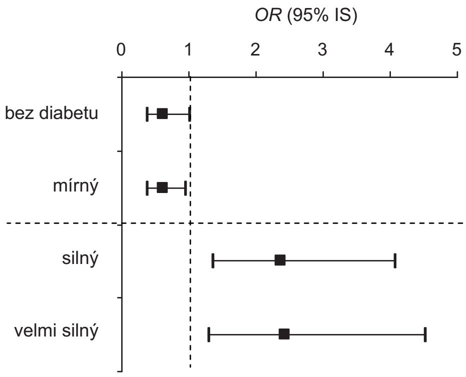
Léčba		Výskyt komplikace ano	Výskyt komplikace ne	
	ano	142	819	$OR_{hrubý}$ (95% IS) = 0,67 (0,53; 0,84)
	ne	242	929	
Strata dle diabetu		ano	ne	
bez diabetu	ano	24	400	$OR_{hrubý}$ (95% IS) = 0,60 (0,36; 0,99)
	ne	50	500	
DM mírný	ano	40	370	$OR_{hrubý}$ (95% IS) = 0,59 (0,36; 0,95)
	ne	36	195	
DM silný	ano	40	26	$OR_{hrubý}$ (95% IS) = 2,34 (1,35; 4,06)
	ne	104	158	
DM velmi silný	ano	38	23	$OR_{hrubý}$ (95% IS) = 2,41 (1,29; 4,52)
	ne	52	76	

OR_{MH} (95% IS) = 1,06 (0,82; 1,37)

Cochranův-Mantelův-Haenszelův (CMH) test

$\chi^2_{CMH} = 0{,}179 \quad \nu = 1 \quad p_{CMH} = 0{,}672$

Homogenita dílčích odhadů *OR* ve stratech: p < 0,001 (Breslow-Day test). Vzhledem k nehomogenitě vztahu mezi podpůrnou léčbou a výskytem komplikací mezi různými straty je nezbytná detailní analýza příčin této nehomogenity.



OR_{MH} (95% IS) = 0,59 (0,42; 0,84)

Cochranův-Mantelův-Haenszelův (CMH) test

$\chi^2_{CMH} = 8{,}778 \quad \nu = 1 \quad p_{CMH} = 0{,}003$

Homogenita OR: p = 0,945 (Breslow-Day test)

OR_{MH} (95% IS) = 2,37 (1,57; 3,59)

Cochranův-Mantelův-Haenszelův (CMH) test

$\chi^2_{CMH} = 17{,}136 \quad \nu = 1 \quad p_{CMH} < 0{,}001$

Homogenita *OR*: *p* = 0,939 (Breslow-Day test)

Shrnutí: Při analýze souboru byla zjištěna nehomogenita vztahu mezi léčbou a výskytem komplikací mezi různými straty danými tíží diabetu u léčených pacientů. Soubor byl tedy rozdělen na pacienty bez diabetu/s lehkým diabetem, kde daná léčba působí jako ochranný faktor komplikací (OR_{MH} (95% IS) = 0,59 (0,42; 0,84), p = 0,003), a na pacienty s těžkým diabetem, kde je daná léčba naopak rizikovým faktorem (OR_{MH} (95% IS) = 2,37 (1,57; 3,59); p < 0,001).

Příklad 4. Analýza vztahu rizikového faktoru a výskytu události za přítomnosti zavádějícího faktoru s modifikujícím účinkem.

avšak metodika hodnocení adjustovaných odhadů *OR* (*RR*) je rozpracována i pro složitější asociační tabulky s více řádky a sloupci. Tento výklad by překročil možný rozsah našeho článku, proto čtenáře odkazujeme na relevantní literaturu, např. Kuritz et al (1988) nebo Agresti (1990). Dalším omezením našeho výkladu je jeho zaměření pouze na jednorozměrné problémy (expoziční faktor je pro tabulku četností 2 × 2 vždy pouze jeden) a na kategoriální zavádějící faktory. Pokud bychom chtěli studovat současný vliv více expozičních faktorů na výskyt nějaké klinické události nebo zavádějící faktor zařadit jako spojitou proměnnou (např. věk), pak bychom s výpočty dle Mantela-Haenszela již nevystačili. Pro tyto komplexnější problémy lze doporučit metodu logistické regrese, které se budeme věnovat v některém z příštích dílů seriálu.

Na závěr alespoň stručně zmiňme něco z historie probíraného testu dle Cochrana-Mantela-Haenszela. Tento postup byl nejprve v roce 1954 navržen Cochranem a následně modifikován Mantelem a Haenszelem. I z toho důvodu v literatuře najdeme i zkrácený název Mantelův-Haenszelův test. Název testu bychom ale neměli zaměňovat s Mantelovou-Haenszelovou metodou, neboť ta jako metodický koncept odhaduje adjustované hodnoty OR_{MH}, zatímco test pomocí statistiky $\chi^2_{(CMH)}$ ověřuje platnost hypotézy OR_{MH} = 1. Všechny tři vědce, kteří se na vývoji této metodiky podíleli, lze označit za jedny z nejvýznamnějších osobností biostatistiky a aplikované matematiky minulého století:

- William G. Cochran (1909–1980), původem Skot, významný matematik a statistik působící v USA,
- Nathan Mantel (1919–2002), významný matematik a biostatistik pracující převážnou část své kariéry pro National Cancer Institute, USA,
- William M. Haenszel (1910–1998), biostatistik a epidemiolog, který mimo jiné v USA založil jeden z nejvýznamnějších onkologických registrů světa (tzv. SEER: Surveillance Epidemiology and End Results).

Literatura

1. Agresti A. Categorical Data Analysis. New York: Wiley 1990.
2. Cochran WG. Some methods for strengthening the common χ^2 tests. Biometrics 1954; 10: 417–451.
3. Kuritz SJ, Landis JR, Koch GG. A general overwiew of Mantel-Haenszel methods: application and recent developments. Ann Rev Pub Health 1988; 9: 123–160.
4. Mantel N, Fleiss JL. Minimum expected cell requirements for the Mantel-Haenszel one degree of freedom chi-square test and a related rapid procedure. Am J Epidem 1980; 112: 129–134.
5. 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.