

Analýza dat v neurologii

XLIII. Grafy usnadňující studium zavádějících faktorů v asociačních studiích – I. KATEGORIÁLNÍ DATA

Předchozí díly seriálu otevřely poměrně závažné téma vlivu zavádějících faktorů na vztah „expozice-účinek (jev)“, který nejčastěji analyzujeme v asociačních studiích. Zavádějící faktor ve své typické podobě ovlivňuje výskyt sledovaného jevu a při nerovnoměrném výskytu v ramenech studie tak zkresluje výsledek. Předchozí díl seriálu nově definoval jednu z nejkomplicovanějších forem takových interakcí, kdy zavádějící faktor interaguje i se samotnou expozicí. Příkladem je situace, kdy sledo-

vaná domácí léčba nějakého onemocnění (expozice) působí protektivně na výskyt komplikací u pacientů (následek, účinek) s lehkým diabetem, zatímco u těžkých diabetiků je domácí léčba z tohoto pohledu riziková, a působí tedy opačně. Diabetes zde představuje zvláštní formu zavádějícího faktoru, tzv. faktor modifikující účinek (*effect modulating factor*) – viz díl 42 seriálu. V extrémních případech způsobují různé formy zavádějících faktorů tzv. Simpsonův paradox, kdy analýzy díl-

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

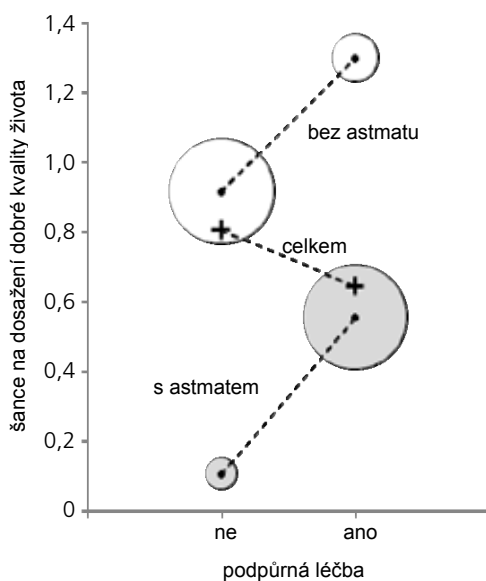
Institut biostatistiky a analýz
Masarykova univerzita, Brno



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

V retrospektivní studii zkoumáme vliv podpůrné léčby (expozice) na dosažení dobré kvality života pacientů (následek, účinek), přičemž možným zavádějícím faktorem je u tohoto onemocnění astma jako významná komorbidita. Cílem analýzy je zjistit, zda jde o faktor významně modifikující účinek podpůrné léčby na dosažení dobré kvality života pacientů.

Vizualizace interakcí mezi léčbou (osa x),
astmatem (kategorie faktoru uvnitř grafu)
a dosažením dobré kvality života pacientů (osa y).



Interpretace: Graf pro vizualizaci interakce dvou faktorů a jejího vlivu na hodnocený cílový parametr znázorňuje šanci na výskyt sledovaného jevu v jednotlivých kategoriích obou faktorů. Relativní četnost těchto kombinací je popsána poměrem ploch kruhů v grafu. Vliv léčby je zobrazen v jednotlivých kategoriích dle přítomnosti astmatu a dále celkově (šance v kategoriích dle zavádějícího faktoru jsou propojeny čárkovanou čarou). Graf ukazuje rozpor ve výsledku dílčích analýz a analýzy celého souboru dat.

Podpůrná léčba u pacientů s astmatem i bez astmatu vykazuje pozitivní účinky a zvyšuje šanci na zlepšení kvality života, avšak na spojených datech pozorujeme efekt opačný. Jde o typickou ukázkou Simpsonova paradoxu, přičemž velkou výhodou grafu je možnost usoudit na příčinu tohoto jevu. Je patrné, že pacienti s astmatem a bez něj jsou velmi nerovnoměrně distribuováni v ramenech studie, tedy v rameni bez podpůrné léčby převažují osoby bez astmatu a naopak (viz velikost kruhů v jednotlivých kategoriích v grafu).

Závěr:

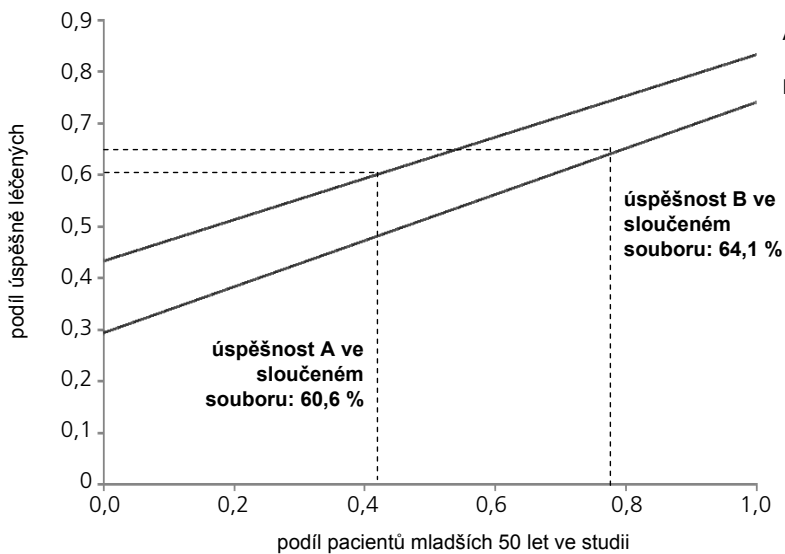
1. Analýza spojených dat zde není korektní, její výsledek je zkreslen nerovnoměrným výskytem astmatu v ramenech studie.
2. Výsledky musí být prezentovány pro pacienty s astmatem a bez astmatu odděleně.
3. Správně provedený výzkum tohoto typu by měl v příštích studiích kontrolovat a balancovat výskyt astmatu v ramenech studie (např. pomocí tzv. matching u retrospektivních studií, nebo randomizace u prospektivních plánů).

Příklad 1. Ukázkou grafického zobrazení Simpsonova paradoxu na příkladu faktoru modifikujícího účinek se dvěma kategoriemi.

Baker Kramerův graf je dalším nástrojem pro vizualizaci potenciálního Simpsonova paradoxu v případě zavádějícího faktoru s dvěma kategoriemi, který zobrazuje podíl jedné z kategorií ve studii na ose x a výsledky studie v rámci kategorií zavádějícího faktoru na ose y. V grafu je zároveň vyznačen výsledek analýzy pro sloučená data umožňující posoudit přítomnost Simpsonova paradoxu.

V příkladu analyzujeme úspěšnost léčby preparátem A a B v souvislosti s možným vlivem věku jako zavádějícího faktoru, příklad ukazuje situaci, kdy zavádějící faktor má vliv na výsledek analýzy sloučeného souboru.

| Léčba | Pod 50 let | | Nad 50 let | | Celkem | |
|-------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | neúspěch | úspěch | neúspěch | úspěch | neúspěch | úspěch |
| A | 36 (16,7 %) | 180 (83,3 %) | 160 (56,7 %) | 122 (43,3 %) | 196 (39,4 %) | 302 (60,6 %) |
| B | 140 (25,9 %) | 400 (74,1 %) | 110 (70,5 %) | 46 (29,5 %) | 250 (35,9 %) | 446 (64,1 %) |



V samostatné analýze různých věkových kategorií je léčba A úspěšnější než léčba B, v případě analýzy sloučeného souboru je tomu ale naopak. Důvodem je odlišná pravděpodobnost úspěchu léčby v jednotlivých věkových kategoriích a zároveň nevyvážená struktura souboru z pohledu jeho věkové skladby u pacientů léčených různými typy léčby.

Z grafu je jednoznačně patrné, že výsledky léčby jsou vždy lepší u mladších pacientů a vždy lepší u preparátu A. Zároveň ale pozorujeme výrazně vyšší zastoupení mladších pacientů ve skupině léčených preparátem B, což na sloučeném souboru vede k lepším výsledkům preparátu B oproti A, což je projevem Simpsonova paradoxu, který musí být v korektní analýze zohledněn.

Příklad 2. Vizualizace Simpsonova paradoxu pomocí Baker Kramerova grafu: významný vliv zavádějícího faktoru.

čích podsouborů vedou k opačnému výsledku než analýza spojených dat (díly 41 a 42 seriálu).

Je zřejmé, že identifikace zavádějícího faktoru, ať již působí jakkoli, je komplikovaná. Nicméně chceme-li průkazně publikovat správné výsledky studií, nelze se jí vyhnout. U prospektivních randomizovaných studií je dnes již povinným krokem doložit, že účinek (jev) popisovaný na celém souboru studie platí také na dílčích podsouborech (stratifikovaných např. dle věku, pohlaví, komorbidit apod.). Dobře vedené studie tak usilují o vyvážený design u všech známých zavádějících faktorů, které mají velký potenciál zkreslit výsledky. Vyvážený design (*balanced design*) znamená, že např. pomocí randomizačního plánu zajistíme, aby se daný faktor vyskytoval se stejnou četností ve skupině experimentální i kontrolní, obecně tedy v ramenech studie. Proto jsou v literatuře zavádějící faktory označovány jako problém observačních studií, zejména retro-

spektivních, kde nemůžeme výskyt vybraných faktorů kontrolovat předem pomocí randomizace či jiného nástroje. Kontrola potenciálního zkreslení je u těchto studií velmi významná.

V tomto a v následujícím díle doplníme příklady z dílů předchozích ukázkami grafických metod, jež jsou při studiu zavádějících faktorů užitečné. Věříme, že upoutají pozornost zejména lékařů a přírodovědců, kteří často při studiu dat upřednostňují grafickou vizualizaci před výpočty. Grafy sice výpočty nenahradí, mohou ale identifikovat vážná zkreslení a navést analytika na správnou cestu uvažování. Použité příklady jsou inspirovány dvěma publikovanými pracemi, jež čtenářům rovněž doporučujeme: Paik (1985) a Baker a Kramer (2001).

Již v díle 42 jsme uvedli interakční grafy podle M. Paika (1985), které vztahují šanci výskytu sledovaného jevu k hodnotám aplikované expozice. Tento vztah je v jednom grafu vykreslen jak pro celý sou-

bor, tak pro všechny uvažované podsoubory podle daného faktoru. Velikost bodů odráží i velikost *strat* ve smyslu počtu pozorování, v jednom grafu tudíž můžeme posoudit i jejich váhu, resp. míru vlivu na celkový výsledek. To je zvláště potřebné u studií s nevyváženým designem, protože na celkový výsledek mají logicky větší vliv *strata* s větším počtem opakování. Aplikaci a interpretaci tohoto typu grafu zde připomíná příklad 1.

Graf v příkladu 1 vykresluje na ose x hodnotu expozice (v nejjednodušším záznamu kódovanou binárně, ano/ne) a na ose y velikost účinku, resp. odpověď systému (v našem příkladu šanci výskytu sledovaného jevu). Zavádějící faktor slouží jako stratifikační kritérium, podle jeho hodnot se zakreslují úsečky náležející jednotlivým stratům uvnitř grafu. Graf je velmi přehledný i při větším množství *strat*, nicméně není to jediná možnost, jak zkoumané interakce faktorů znázornit. V roce 2001 navrhli Baker a Kramer jinou formu

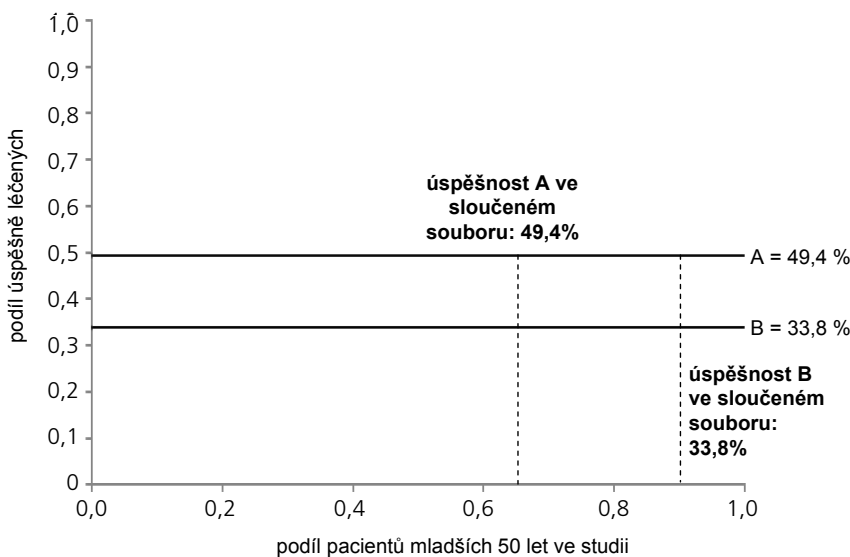
Baker Kramerův graf je dalším nástrojem pro vizualizaci potenciálního Simpsonova paradoxu v případech zavádějícího faktoru s dvěma kategoriemi, který zobrazuje podíl jedné z kategorií ve studii na ose x a výsledky studie v rámci kategorií zavádějícího faktoru na ose y. V grafu je zároveň vyznačen výsledek analýzy pro sloučená data umožňující posoudit přítomnost Simpsonova paradoxu.

V příkladu analyzujeme úspěšnost léčby preparátem A a B v souvislosti s možným vlivem věku jako zavádějícího faktoru, příklad ukazuje situaci, kdy faktor nemá vliv na výsledek analýzy sloučeného souboru.

| Léčba | Pod 50 let | | Nad 50 let | | Celkem | |
|-------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | neúspěch | úspěch | neúspěch | úspěch | neúspěch | úspěch |
| A | 250 (50,6 %) | 244 (49,4 %) | 125 (50,6 %) | 122 (49,4 %) | 375 (50,6 %) | 366 (49,4 %) |
| B | 450 (66,2 %) | 230 (33,8 %) | 45 (66,2 %) | 23 (33,8 %) | 495 (66,2 %) | 253 (33,8 %) |

V samostatné analýze různých věkových kategorií je léčba A úspěšnější než léčba B, stejně tak i na sloučeném souboru. Důvodem je srovnatelná pravděpodobnost úspěchu léčby u mladších i starších pacientů.

Z grafu je jednoznačně patrné, že výsledky léčby jsou vždy lepší u preparátu A, věk pacientů nemá na výsledek léčby vliv a i po sloučení obou věkových kategorií vychází výsledky stejně – Simpsonův paradox není přítomen.



Příklad 3. Vizualizace Simpsonova paradoxu pomocí Baker Kramerova grafu: situace bez vlivu zavádějícího faktoru.

Tab. 1. Číselný příklad dokumentující Simpsonův paradox při porovnání účinku dvou léčebných režimů A a B (dle práce Baker a Kramer, 2001).

| Léčebný režim | Muži | | Ženy | | Celkem | |
|---------------|--------|------------|--------|------------|--------|------------|
| | úmrtní | žijící | úmrtní | žijící | úmrtní | žijící |
| A | 80 | 120 (60 %) | 5 | 95 (95 %) | 85 | 215 (72 %) |
| B | 20 | 20 (50 %) | 39 | 221 (85 %) | 59 | 241 (80 %) |

Je zřejmé, že spojená data vedou k opačnému závěru (režim A je horší) než analýza provedená v rámci oddělených pohlaví (režim A v tomto případě vychází jako lepší). Důvodem je významně rozdílný výskyt pohlaví mezi rameny studie – režim A: 33,3% žen, režim B: 86,7 % žen. Při existujících rozdílech v účinnosti léčby mezi pohlavími (výrazně nižší mortalita u žen) tak spojený soubor není objektivním srovnáním léčby A a léčby B, neboť se v něm zároveň promítá rozdílný výskyt pohlaví.

Výsledek léčby V (zde podíl žijících pacientů) je ve spojeném souboru váženým průměrem výsledků dosažených pro jednotlivá pohlaví: $V = f \times V_{\text{ženy}} + (1 - f) \times V_{\text{muži}}$, kde f je relativní četnost žen v daném ramenu studie.

Pro rameno A spojená data vykazují 72 % žijících: $V = 0,333 \times 95 \% + (1 - 0,333) \times 60 \% = 72 \%$.

Pro rameno B spojená data vykazují 80 % žijících: $V = 0,867 \times 85 \% + (1 - 0,867) \times 50 \% = 80 \%$.

zobrazení, která kvantitativněji pracuje s hodnotami zavádějícího faktoru. Tento typ grafu byl po nich nazván „Baker – Kramer Plot, BK Plot“. V tomto grafu zůstává na ose y velikost účinku sledované expo-

zice, ale na ose x jsou vyneseny relativní četnosti zkoumaného zavádějícího faktoru, který pro tento typ zobrazení musí být kategorizován do dvou skupin. V původní práci autorů bylo takto použito po-

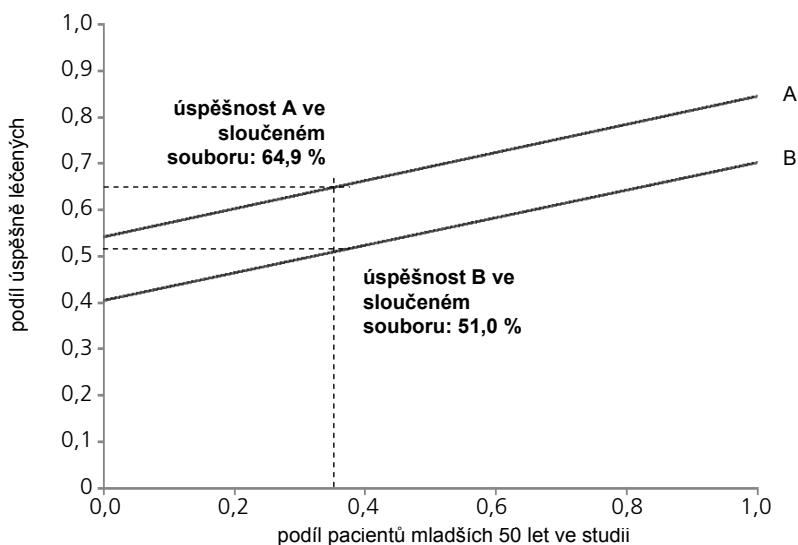
hlaví pacientů. Třídícím faktorem úseček uvnitř grafu jsou hodnoty expozice, tedy např. ramena studie s různou léčbou apod.

Přidaná hodnota BK grafů je možnost přímo sledovat vliv hodnot zavádějícího

Baker Kramerův graf je dalším nástrojem pro vizualizaci potenciálního Simpsonova paradoxu v případě zavádějícího faktoru s dvěma kategoriemi, který zobrazuje podíl jedné z kategorií ve studii na ose x a výsledky studie v rámci kategorií zavádějícího faktoru na ose y. V grafu je zároveň vyznačen výsledek analýzy pro sloučená data umožňující posoudit přítomnost Simpsonova paradoxu.

V příkladu analyzujeme úspěšnost léčby preparátem A a B v souvislosti s možným vlivem věku jako zavádějícího faktoru, příklad ukazuje situaci, kdy se zavádějící faktor neprojeví díky vyrovnané struktuře souboru.

| Léčba | Pod 50 let | | Nad 50 let | | Celkem | |
|-------|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | neúspěch | úspěch | neúspěch | úspěch | neúspěch | úspěch |
| A | 20 (15,4 %) | 110 (84,6 %) | 110 (45,8 %) | 130 (54,2 %) | 130 (35,1 %) | 240 (64,9 %) |
| B | 27 (29,7 %) | 64 (70,3 %) | 100 (59,5 %) | 68 (40,5 %) | 127 (49,0 %) | 132 (51,0 %) |



V samostatné analýze různých věkových kategorií je léčba A úspěšnější než léčba B, stejně tak i v případě analýzy sloučeného souboru. Důvodem je vyvážená struktura souboru z pohledu jeho věkové skladby u pacientů léčených různými typy léčby, která i přes odlišnou pravděpodobnost úspěchu v jednotlivých věkových kategoriích vede ke srovnatelným výsledkům.

Z grafu je jednoznačně patrné, že výsledky léčby jsou vždy lepší u mladších pacientů a vždy lepší u preparátu A. Vzhledem k vyrovnané věkové struktuře pacientů u preparátů A i B jsou nicméně výsledky preparátů na sloučeném souboru srovnatelné a Simpsonův paradox se neprojeví, i když je v datech potenciálně přítomen.

Příklad 4. Vizualizace Simpsonova paradoxu pomocí Baker Kramerova grafu: vliv zavádějícího faktoru se neprojeví díky vyrovnané struktuře souboru.

faktoru (osa x) na účinek expozice (osa y). Uvnitř BK grafů pak lze vykreslit i více ramen studie nebo více experimentů dle hodnot expozice. Aplikaci těchto grafů v různých situacích zde přibližují příklady 2–4.

Příklad 2 je ukázkou situace, kdy spojená data dílčích podsouborů ukazují opačný výsledek než dílčí analýzy. Spojení dat je zde nicméně chybné, neboť zanedbává vliv významného stratifikačního faktoru (zde věku), který není v dílčích souborech rovnoměrně rozložen. Při takto nevyváženém designu studie, jenž je příčinou výrazné heterogenity mezi rameny studie, nelze jednoduše tyto podsoubory spojovat. Tato víceméně klasická ukáзка Simpsonova paradoxu byla v původní práci Bakera a Kramera vysvětlena pomocí velmi instruktivního číselného příkladu (tab. 1).

Přiložený příklad 2 dokumentuje podobnou situaci prostřednictvím jiného čí-

selného příkladu a doplňuje výpočet grafem podle metodiky navržené Bakerem a Kramerem.

Příklad 3 doplňuje výklad s pomocí stejné grafické techniky o situaci, kdy zkoumaný zavádějící faktor nemá žádný vliv na účinek léčby, a tudíž jeho různý výskyt ve srovnávaných skupinách pacientů nijak neovlivňuje výsledek. Podsoubory vytvořené na základě úrovně tohoto faktoru lze tak spojit bez rizika zkresení výsledku. Vraťme se opět k práci Bakera a Kramera, kde autoři tuto situaci opět vysvětlili pomocí číselného příkladu. Tento příklad zde uvádíme v tab. 2.

Poslední příklad 4 ukazuje situaci podobnou příkladu 2, kdy zkoumaný zavádějící faktor ovlivňuje výsledek léčby, a tudíž je nutné kontrolovat jeho výskyt v ramenech studie. Na rozdíl od příkladu 2 na tomto místě ale analyzujeme data pořízená z plánované prospektivní studie, která kontro-

lovala zastoupení jednotlivých úrovní zavádějícího faktoru, a vedla tak k vyváženému designu a plné srovnatelnosti ramen studie. Baker a Kramer ve své práci tuto situaci dokládají pomocí číselného příkladu, který zde přinášíme v tab. 3.

Z grafických zobrazení v příkladech 2–4 jsou patrné hlavní výhody grafů Bakera a Kramera:

- vnesení hodnot zavádějícího faktoru na osu x nám dává možnost přímo kvantifikovat výsledek expozice pro různé podsoubory (kohorty); nejde tedy jen o doplňující analytické grafy – zároveň je lze využít i pro srovnání kvantitativních výsledků studie,
- v grafu přímo srovnáváme ramena studie, resp. kohorty ovlivněné různou expozicí; tyto grafy tedy mohou sloužit i jako přímá dokumentace výsledků komparativních studií,

Tab. 2. Číselný příklad dokumentující rozbor vlivu potenciálního zavádějícího faktoru (pohlaví), u kterého nebyl prokázán žádný vliv na hodnocený vztah „léčba-výsledek“ (dle práce Baker a Kramer, 2001).

| Léčebný režim | Muži | | Ženy | | Celkem | |
|---------------|--------|------------|--------|------------|--------|------------|
| | úmrtní | žijící | úmrtní | žijící | úmrtní | žijící |
| A | 80 | 120 (60 %) | 40 | 60 (60 %) | 120 | 180 (60 %) |
| B | 20 | 20 (50 %) | 130 | 130 (50 %) | 150 | 150 (50 %) |

Dosahovaný výsledek léčby je v obou léčebných režimech pro muže i ženy stejný, z čehož lze usoudit, že pohlaví nemá na výsledek léčby významný vliv. Za těchto okolností rovněž nijak nevede rozdílný výskyt pohlaví v ramenech studie a analýza spojených dat vede ke stejnému závěru jako dílčí analýzy.

Tab. 3. Číselný příklad dokumentující výsledky prospektivní studie kontrolující srovnatelnost jejich ramen v četnosti pohlaví pacientů (dle práce Baker a Kramer, 2001).

| Léčebný režim | Muži | | Ženy | | Celkem | |
|---------------|--------|-----------|--------|------------|--------|------------|
| | úmrtní | žijící | úmrtní | žijící | úmrtní | žijící |
| A | 40 | 60 (60 %) | 10 | 190 (95 %) | 60 | 240 (83 %) |
| B | 50 | 50 (50 %) | 30 | 170 (85 %) | 80 | 220 (73 %) |

Pohlaví silně ovlivňuje výsledky léčby, avšak bez rizika zkreslení na spojených datech, které jsme dokumentovali v příkladu 2 a v tab. 1. Výstupy této studie jsou výsledkem randomizačního plánu, který vyrovnal zastoupení pohlaví mezi oběma rameny (režim A: 66,7 % žen, režim B: 66,7 % žen). V tomto případě nejsou spojená data zatížena chybou v důsledku heterogenity dílčích souborů a výsledek jejich analýzy vede ke stejnému závěru jako dílčí podsoubory (režim A dosahuje lepších výsledků než režim B).

- z průběhu úseček v grafu okamžitě odvodíme, zda analyzujeme zavádějící faktor skutečně ovlivňující výsledek studie anebo faktor, jehož vliv je zanedbatelný; různý sklon úseček navíc identifikuje faktor modifikující účinek expozice.

Výhodou grafů dle Bakera a Kramera je snadné využití pro všechny typy asociačních studií a také přehlednost. Na jedné

tiskové straně publikace lze takto graficky znázornit vliv mnoha potenciálně zavádějících faktorů formou, která bude pro čtenáře snadno srozumitelná a přehledná. Jediný omezující prvek této techniky je požadavek, aby zkoumaný zavádějící faktor byl binární, dichotomický. Pokud tento požadavek nelze splnit, pak musíme sáhnout po jiných typech grafů – a těmi se budeme zabývat v dalších dílech seriálu.

Literatura

1. Baker SG, Kramer BS. Good for women, good for men, bad for people: Simpson's paradox and the importance of sex-specific analysis in observational studies. *J Womens Health Genet Based Med* 2001; 10(9): 867–872.
2. Paik M. A Graphic Representation of a Three-Way Contingency Table: Simpson's Paradox and Correlation. *Am Stat* 1985; 39(1): 53–54.
3. Rücker G, Schumacher M. Simpson's paradox visualized: the example of the rosiglitazone meta-analysis. *BMC Med Res Methodol* 2008; 8: 34–42.
4. Simpson EH. The interpretation of interaction in contingency tables. *J Roy Stat Soc B* 1951; 13: 238–241.

Nabídka pro partnery

Česká neurologická společnost nabízí farmaceutickým firmám, výrobcům lékařské techniky i dalším subjektům partnerství založené na dlouhodobém vztahu mezi lékaři, odborníky v oblasti neurologie tak, aby byla zajištěna kontinuita spolupráce v dlouhodobém horizontu. Nabízíme tak možnost oslovit cílovou skupinu odborníků pro vybudování trvalého vztahu mezi lékaři a farmaceutickými firmami vedoucí k zlepšení péče o naše pacienty.

Co Vám můžeme nabídnout?

- Uveřejnění loga partnera na webové stránce České neurologické společnosti s prolinkem na vlastní webové stránky (možno včetně profilu partnera).
- Uveřejnění loga partnera v tiskovinách vydávaných ČNS ČLS JEP – časopis Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie.
- Uveřejnění loga partnera v elektronickém Zpravodaji ČNS (4x v průběhu 12 měsíců) rozeseřlaném členům společnosti (cca 1000 kontaktů).
 - Vlastní článek/reklama v elektronickém Zpravodaji ČNS (4x v průběhu 12 měsíců) v rozsahu 1800 znaků.
 - Vlastní článek/reklama na webových stránkách společnosti po dobu jednoho měsíce.

V případě zájmu, prosíme, kontaktujte sekretariát neurologické společnosti, slečnu Denisu Hejdukovou, sekretariat@czech-neuro.cz.