

Biostatistika praktikum

Metaanalüüs R-is.

Esmalt paigaldage ja võtke kasutusele lisamoodul metafor:

```
install.packages("metafor")  
library(metafor)
```

Metaanalüüsi tegemiseks on tarvis erinevatest uuringutest pärit hinnanguid ja nende hinnangute täpsust (standardviga või dispersiooni).

Näide 1 (eelmise praktikumi näide):

Erinevatest uuringutest kogutud hinnangud ja nende standardvead:

```
hinnangud=c(-0.04, -0.07, -0.76, -0.54)  
se=c( 0.140, 0.180, 0.295, 0.285)
```

Fikseeritud mõjudega metaanalüüs:

```
model_1=rma(hinnangud, sei=se, method="FE")
```

Metaanalüüsi kaasatud uuringute arv

```
> model_1  
Fixed-Effects Model (k = 4)  
  
Test for Heterogeneity:  
Q(df = 3) = 6.8316, p-val = 0.0775  
  
Model Results:  
  
estimate      se      zval      pval      ci.lb      ci.ub      .  
-0.1853  0.0973  -1.9048  0.0568  -0.3759  0.0054  .
```

Cochrani Q-test. Kontrollib kas erinevates uuringutes võiks tegelik uuritav mõju olla sama (H_0 : tegelik mõju on sama). Kui tegelik mõju võiks olla sama, siis võime kasutada fikseeritud mõjudega metaanalüüsi mudelit, kui tegelikud mõjud on eri uuringutes erinevad (väike p-väärtus) siis peame kasutama juhuslike mõjudega metaanalüüsi mudelit.

Metaanalüüsi hinnangu standardviga

Usalduspiirid tegelikule ravimi (töötuse) mõjule.

Metaanalüüsi hinnang tsingi mõjule (negatiivne hinnang näitab, et tsinki saavatel patsientidel on haigussümptomid keskmiselt kergemad, vt. ka eelmise praktikumi materjali)

Kas tegelikult on uuritaval ravil mõju (H_0 : mõju pole). Antud juhul me ei saa tõestada, et tsink tõepoolest aitaks sümptomeid leevendada.

```
# Juhuslike mõjudega metanalüüs (kasutab DerSimonian-Laird'i hinnangut
# tegelike efektiivsuste dispersioonile):
```

```
model_2=rma(hinnangud, sei=se, method="DL")
```

Hinnang ravimi tegelike mõjude
dispersioonile

```
Random-Effects Model (k = 4; tau^2 estimator: DL)

tau^2 (estimated amount of total heterogeneity): 0.0552 (SE = 0.0837)
tau (square root of estimated tau^2 value):      0.2350
I^2 (total heterogeneity / total variability):   56.09%
H^2 (total variability / sampling variability):  2.28

Test for Heterogeneity:
Q(df = 3) = 6.8316, p-val = 0.0775

Model Results:

estimate      se      zval      pval      ci.lb      ci.ub      .
-0.2717      0.1599   -1.6997   0.0892   -0.5851   0.0416
```

Juhuslike mõjudega metaanalüüsi
mudeli hinnang ravimi keskmisele
mõjule (keskmine ravimi mõju üle
erinevate populatsioonide)

Kui suur osa eri uuringutest saadud hinnangute
dispersioonist on tingitud tegelike ravieffektide
dispersioonist (ülejäanud osa varieeruvusest on
tingitud hinnanguvigadest)

```
# Klassikaline graafik metaanalüüsi tulemuste esitamiseks
```

```
# Forest plot:
```

```
forest(model_2)
```

Kas teatud tüüpi tulemustega uuringuid pole publitseeritud (pole antud metaanalüüsi tegijate vaatevälja sattunud)? Kas esineb publikatsiooninihe? Seda saab kontrollida lehterjoonise abil või testida sümmeetriatesti kasutades. Lehterjooniste interpreteerimise kohta leiad lisainformatsiooni näiteks siit: <https://www.bmj.com/content/343/bmj.d4002>

```
# Lehterjoonis:
```

```
funnel(model_2)
```

```
# Sümmeetria test:
```

```
regtest(model_2, model="lm")
```

Antud näites ei ole tulemuste sümmeetria rikutud mitte sedavõrd uuringute väljajäämise tõttu vaid põhjuseks on pigem kaasatud uuringute omavaheline sõltuvus – meil on kaks uuringut tehtud ühe teadlase poolt (ühes populatsioonis) ja kaks uuringut teise teadlase poolt (teises populatsioonis). Sümmeetriatest (nagu ka juhuslike mõjudega metaanalüüsi mudel) eeldab tegelikult uuringute sõltumatust (iga uuring on pärit erinevast populatsioonist).

Kui suureks probleemiks võik olla publikatsiooninihe?

Seda saab kirjeldada näiteks Fail-safe N abil (mitu ilma mõjuta uuringut võinuks me metaanalüüsist välja jätta ilma et metaanalüüsi tulemus (statistiline olulisus) oleks muutunud:

```
# Fail-safe N
fsn(hinnangud, vi=se**2, type="Rosenberg")
```

Antud juhul on meil tulemus juba statistiliselt mitteoluline, seega isegi 0 uuringu väljajäämise korral oleks tulemus statistiliselt mitteoluline.

Võime proovida ka lisada analüüsi oletuslikult analüüsist väljajäänud uuringud (Duvali ja Tweedi kärbi ja täienda meetod):

```
# Võib-olla „puuduvate“ uuringute lisamine
summary(trimfill(mudel_2))

funnel(trimfill(mudel_2))
```

Näide 2

Haigetele kes vajavad pidevat ravimite või toiteainete manustamist otse veeni pannakse veenikateetrid. Paraku kaasneb veenikateetritega ka risk saada infektsioon. Erinevates uuringutes on katsetatud spetsiaalsetest antibakteriaalsetest materjalidest valmistatud kateetreid – kas need aitaksid vähendada infektsiooniriski võrreldes tavaliste kateetritega.

```
print(load(url("http://www.ms.ut.ee/mart/biostat2020/meta.RData"))
andmed1
```

Tunnused:

```
study - uuringu nr
author – teadlase nimi
ai – infektsioonide arv antibakteriaalseid kateetreid kasutavate patsientide seas
n1i – antibakteriaalseid kateetreid kasutanud patsientide üldarv
ci – infektsioonide arv tavaliselt kateetreid kasutavate patsientide seas
n2i - antibakteriaalseid kateetreid kasutanud patsientide üldarv
```

Teeme vajalikud arvutused (leiame hinnangud ja nende dispersioonid – kas mäletad veel, miks me neid dispersioone sellisel viisil arvutame?):

```
attach(andmed1)
OR = ai/(n1i-ai) / ( ci/(n2i-ci) )
logOR = log(OR)
dispersioon_logOR = 1/ai+ 1/ci + 1/(n1i-ai) + 1/(n2i-ci)

mudel=rma(logOR, vi=dispersioon_logOR, method="FE")
```

Muuseas, sama mudeli saab hinnata ka otse rma-käsu abil, hinnangut /hinnangu dispersiooni eelnevalt mitte välja arvutades:

```
rma(measure="OR", ai=ai, n1i=n1i, ci=ci, n2i=n2i, data=andmed1,  
    method="FE")
```

Ülesanne 1

Kas antud juhul oleks vajalik kasutada juhuslike mõjudega mudelit või võib leppida fikseeritud mõjudega mudeliga?

Ülesanne 2

Kas mõni joonis või test osutab publikatsiooninihke olemasolule? Avalda arvamust, kui suureks probleemiks võib praegu olla publikatsiooninihe?

Ülesanne 3

Erinevates randomiseeritud katsetes on uuritud veeni kaudu manustatud magneesiumi mõju infarktjärgsele suremusele. Andmed:

```
data(dat.egger2001)  
dat.egger2001
```

Tunnused:

id	numeric	Uuringu ID
study	character	Uuringu teostanud teadlane
year	numeric	Uuringu tulemuste avaldamise aasta
ai	numeric	Surmade arv täiendavalt magneesiumi saanute grupis
n1i	numeric	Patsientide arv kes said lisamagneesiumi
ci	numeric	Surmade arv kontrollgrupis (kellele ei antud lisaks magneesiumi)
n2i	numeric	Patsientide arv kontrollgrupis

Teosta järgmise andmestiku jaoks metanalüüs.

Milline on sinu hinnang magneesiumi mõjule. Kas vähendab suremust/ei vähenda suremust? Kui arvad, et vähendab suremust, siis kui palju (milline on sinu hinnang ravi mõjule). Põhjenda ka oma otsuseid (miks kasutasid just sellist mudelit, kuidas on lood eeldustega jne).

Paluks saata ülesannete 1-3 lahendused/vastused mulle nädala jooksul e-mailile. Kui tekib töö käigus küsimusi/probleeme siis küsi julgelt (e-maili teel)!