

Peatükk 1

Metaanalüüs

Kui soovime teada, kuidas mõni ravim, toit või tegevus inimesi mõjutab, siis tasub esmalt sirvida temaatilist teaduskirjandust. Ka näiliselt absurdseid küsimusi on teadlased püstitanud ja uurinud, olulistel teemadel aga on sageli isegi mitmeid uuringuid tehtud. Näiteks seda, kas vitamiin C võiks päästa külmetushaigustesse jäämisest on uuritud enam kui viiekümnes kvaliteetses uuringus (vt näiteks Douglas and Hemilä, 2005). Seega võib meid huvitava vastuse leidmisel olla pigem probleemiks see, et vastuseid on liiga palju (ja sageli raporteeritakse erinevates teadusartiklites ka erinevat ravi mõju suurust...). Kuidas kogu selles tulemuste virrvarris jõuda ühe mõistliku vastuseni? Appi tuleb metaanalüüs (*meta-analysis*) ehk analüüside analüüsimise kunst.

Esimese asjana võiksime selekteerida uuringuid nende kvaliteedi põhjal — kas ja kui võrd on arvestatud segavate faktorite võimaliku mõjuga jne. Kui sooviks on aru saada ühe või teise tegevuse (näiteks ravimi võtmise) põhjuslikust mõjust, siis on igal juhul eelistatud randomiseeritud uuringud (ideaalis veel pimekatsed). Kui randomiseeritud uuring annab märkimisväärselt erineva tulemuse miteerandomiseeritud uuringutest (läbilõikeliste või prospektiivsete või juht-kontrolluuringute omast) siis saab ikkagi usaldada vaid randomiseeritud uuringut. Muude uuringutüüpide korral jääb lihtsalt alati alles võimalus, et kirjeldadav mõju on tekitatud mõne segava faktori poolt.

Aga ka kvaliteetseid, korrektselt läbiviidud randomiseeritud uuringuid võib huvipakkuvalt teemal olla avaldatud mitmeid. Vaatamegi alljärgnevalt võimalusi, kuidas korrektsete uuringute tulemusi mõistlikult kombineerida üheks paremaks koondtulemuseks.

1.1 Fikseeritud mõjudega metaanalüüs

Siin alampeatükis usume, et kõik vaatlusalused uuringud on üritanud kirjeldada ühte ja sedasama tegelikku mõju. Kõigis uuringutes on uuritud täpselt sama ravimit, sama toimeaine kogust (näiteks 500mg) ja ravimi mõju on võrreldud samasuguse kontrollgrupiga (näiteks platseboga). Eeldame et ka muus mõttes on uuringud võrreldavad — näiteks on kõik uuringud läbi viidud täiskasvanud patsientidel jne. Seega võime eeldada, et tegelik ravimi (või muu uuritava sekkumise mõju) on kõigis uuringutes samasugune. Seda ravimi või sekkumise tegelikku mõju tähistame edaspidi tähega μ .

Tähistame i . uuringust saadud hinnangut μ -le sümboliga Y_i :

$$Y_i = \mu + \varepsilon_i,$$

kus ε_i on i . uuringust saadud hinnangu viga. Kuna erinevad hinnangud on leitud kasutades erinevaid valimeid siis on saadud hinnangud teineteisest sõltumatud ($Y_i \perp Y_j$ kui $i \neq j$).

Hindamisvigade täpseid suuruseid me muidugi ei tea, küll aga on enamasti võimalik kirjandusest leida hinnanguid hinnangute dispersioonile või standardveale (igas väarikas artiklis on ära toodud kas hinnangu standardviga — täpsemalt standardvea hinnang — või siis 95%-usaldusintervall meid huvitavale suurusele, aga usaldusintervalli põhjal on juba võimalik arvutada standardvea väärtus. Seega on võimalik artiklist leida ka suurused

$$\sigma_i^2 = D(\varepsilon_i).$$

Muidugi on tegelikult artiklites kirjas vaid mainitud suuruste hinnangud, kuid siinkohal usume, et standardvea hinnangud on õiged.

Millist hinnangut siis ikkagi loetud k teadusartikli põhjal lõpuks suurusele μ välja pakkuda? Nähtavasti võiks sobida mingi raporteeritud hinnangute lineaarkombinatsioon, $\hat{\mu} = \sum_{i=1}^k \alpha_i Y_i$, kus suurused α_i peaksid olema mingid kavalalt valitud kordajad (kui sooviksime kasutada lihtsalt kõigi k hinnangu keskmist, siis $\alpha_i = 1/k$).

Kui esialgsed hinnangud on nihketa hinnangud, $EY_i = \mu$, siis

$$\begin{aligned} E(\hat{\mu}) &= E\left(\sum_{i=1}^k \alpha_i Y_i\right) \\ &= \sum_{i=1}^k \alpha_i E(Y_i) \\ &= \mu \sum_{i=1}^k \alpha_i. \end{aligned}$$

Kui soovime, et meie poolt väljapakutav hinnang oleks nihketa, $E\hat{\mu} = \mu$, siis peavad suurused α_i olema järelikult valitud selliselt, et $\sum_{i=1}^k \alpha_i = 1$.

Oleme saanud ühe lisatingimuse kordajate α_i määramiseks, kuid see lisatingimus ei määra veel paraku otsitavaid kordajaid üheselt (välja arvatud humoorikas erijuhtum kus $k = 1$). Selleks, et suurused α_i oleksid üheselt määratud, peame täpsustama oma soove — selgitama milliste omadustega hinnangut $\hat{\mu}$ me ikkagi otsime. Üks mõistlikuna tunduv soov oleks näiteks soov saada võimalikult täpset hinnangut. Antud juhul — kui tegemist on nihketa hinnanguga — võime näiteks soovida võimalikult väikese dispersiooniga (ehk võimalikult väikese standardveaga) hinnangut.

Vaatame milliste tulemusteni need kaks soovi (hinnang olgu nihketa ja võimalikult väikese dispersiooniga) viivad siis, kui $k = 2$.

Nihketuse nõudest tuleneb, et $\alpha_1 + \alpha_2 = 1$ ehk $\alpha_2 = 1 - \alpha_1$.

Kuna $D(\hat{\mu}) = \alpha_1^2 D(Y_1) + (1 - \alpha_1)^2 D(Y_2)$ siis

$$\frac{\partial D(\hat{\mu})}{\partial \alpha_1} = 2\alpha_1 \sigma_1^2 - 2(1 - \alpha_1) \sigma_2^2.$$

Leidmaks hinnangu dispersiooni miinimumi võrdsustame saadud tuletise nulliga:

$$\begin{aligned} 2\alpha_1 \sigma_1^2 - 2(1 - \alpha_1) \sigma_2^2 &= 0 \\ \alpha_1 (\sigma_1^2 + \sigma_2^2) &= \sigma_2^2 \\ \alpha_1 &= \frac{\sigma_2^2}{\sigma_1^2 + \sigma_2^2}. \end{aligned}$$

Saadud tulemusega ($\alpha_1 = \frac{\sigma_2^2}{\sigma_1^2 + \sigma_2^2}$; $\alpha_2 = \frac{\sigma_1^2}{\sigma_1^2 + \sigma_2^2}$) võibki jääda rahule, kuid märgime siinkohal siiski ära, et leitud tulemuse saab kirja panna ka veidi teisel kujul:

$$\begin{aligned}
\alpha_1 &= \frac{\sigma_2^2}{\sigma_1^2 + \sigma_2^2} \\
&= \frac{\sigma_1^2 \sigma_2^2}{\sigma_1^2 (\sigma_1^2 + \sigma_2^2)} \\
&= \frac{1}{\sigma_1^2} / \frac{(\sigma_1^2 + \sigma_2^2)}{\sigma_2^2 \sigma_2^2} \\
&= \frac{1}{\sigma_1^2} / \left(\frac{1}{\sigma_1^2} + \frac{1}{\sigma_2^2} \right),
\end{aligned}$$

millest saame $\alpha_2 = \frac{1}{\sigma_2^2} / \left(\frac{1}{\sigma_1^2} + \frac{1}{\sigma_2^2} \right)$. Viimatiesitatud kuju on mugavam üldistada juhule, kui uuringuid on rohkem kui 2. Nimelt k uuringu korral tuleb kordajad α_i valida järgmise eeskirja kohaselt:

$$\alpha_i = \frac{1}{\sigma_i^2} / \sum_{j=1}^k \frac{1}{\sigma_j^2}.$$

Selline valik tagab, et meie kombineeritud (metaanalüüsi) hinnang $\hat{\mu}_{fiks} = \sum_{i=1}^k \alpha_i Y_i$ oleks nihketa (kui algsed uuringud kasutasid nihketa hinnanguid) ja oleks võimalikult väikese dispersiooniga.

Märkus: meetod sobib kasutamiseks ka siis, kui esialgsed hinnangud pole päriselt nihketa, kuid on väikese nihkega (näiteks kui kasutatakse asümptootiliselt nihketa hinnanguid).

1.1.1 Näide — suhkruasendajate kasutamise mõju kehakaalule

Antud näide baseerub artiklil (Te Morenga et al., 2013).

Soovime teada, kas suhkru asendamine toitudes/jookides suhkruasendajatega ehk kunstlike magusainetega võiks inimese kehakaalu mõjutada. Leiame teadukirjandusest kaks artiklit (Poppitt et al., 2002; Raben et al., 2002), mis seda küsimust uurivad. Nendes artiklites on hinnatud suhkru asendamise mõju kehakaalule ja saadud järgmised numbrid:

uuring	hinnang kaalulangusele	standardviga
Poppitt et al. (2002)	3,97	1,75
Raben et al. (2002)	2,60	0,57

Uuringute kaalud tulevad

$$\alpha_1 = \frac{1/1,75^2}{1/1,75^2 + 1/0,57^2} = 0,0959 \dots$$

$$\alpha_2 = \frac{1/0,57^2}{1/1,75^2 + 1/0,57^2} = 0,9041 \dots$$

ja kombineeritud metaanalüüsi hinnanguks saame seega

$$\hat{\mu}_{fiks} = 0,0959 \cdot 3,97 + 0,9041 \cdot 2,6 = 2,73 \dots$$

Võime ka hinnata metaanalüüsi hinnangu dispersiooni ja leida (ligikaudse) 95%-usaldusintervalli meid huvitava parameetri tegelikule väärtusele.

Kuna uuringud on sõltumatud (eri uuringute hinnangud on leitud erinevaid valimeid kasutades) siis

$$\begin{aligned} D(\hat{\mu}_{fiks}) &= \alpha_1^2 D(Y_1) + \alpha_2^2 D(Y_2) \\ &\approx 0,0959^2 \cdot 1,75^2 + 0,9041^2 \cdot 0,57^2 \\ &= 0,294 \dots \end{aligned}$$

Kuna aga enamikel juhtudel on hinnangute jaotuseks normaaljaotus (või vähemalt ligilähedaselt normaaljaotus — sest näiteks suurima tõepära hinnangud on tavaliselt asümptootiliselt normaaljaotusega), siis on ka nende hinnangute lineaarkombinatsioon normaaljaotusega (või ligikaudu normaaljaotusega):

$$\hat{\mu}_{fiks} \sim N(\mu; \sigma^2 = 0,294)$$

ja seega võime 95%-kindlusega väita, et tegelik hinnatava parameetri μ väärtus asub (ligikaudu) vahemikus

$$2,73 \pm 1,96\sqrt{0,294} \approx [1,67 \dots 3,79]$$

ehk inimeste kaal toidus/jookides suhkurt suhkruasendajaga asendades vähenes hinanguliselt 2,73kg (1,67...3,79) võrra võrreldes sellega, milline tema kaal oleks olnud uuringu lõpuks suhkruga tehtud jooki/sööke edasi tarbides.

Märkus: Ühe metaanalüüsiks kasutatud artikli (Poppitt et al., 2002) analüüsides näib olevat küsitavusi — näiteks pole kasutatud ravikavatsuse põhimõtet andmete analüüsimisel. Samuti väärrib märkimist, et nende autorite poolt läbiviidud katses ei piirdunud sekkumine mitte ainult suhkrute asendamisega magusainega, seega ei pruugi kahe uuringu mõjud päriselt võrrelda-
vad olla. Kuidas aga teolist metaanalüüsi tuleks kirja panna ja raporteerida, seda võid vaadata näiteks artiklist (Te Morenga et al., 2013), mis muuhulgas sisaldab ka siin näites läbitehtud metaanalüüsi tulemust (vaata joonist 4).

1.2 Juhuslike mõjudega metaanalüüs

Juhuslike mõjudega metaanalüüsi mudelit kasutatakse siis, kui arvatakse, et tegelik uuritav mõju võib erinevates uuringutes olla erinev. Näiteks tänu sellele, et erinevates uuringutes kasutatakse uuritavat töötlust erinevalt (ühes uuringus tähendab suhkrusendamine suhkruasendajatega tavalise cola asemel dieetkoola joomist, teises uuringus tähendab see lisaks suhkrusendamist ka kõigis teistes toitudes — nagu näiteks küpsistes, koogides, vorstides jne. Tänu mõnevõrra erinevatele sekkumistele on ka uuritav mõju — näiteks kaalu langus — erinev). Isegi täpselt samadele töötlusele (500mg toimeainet vs platseebo) võib uuritav tegelik mõju olla erinev kuna uurimiskeskkonnad populatsioonid on erinevad (kui laps sööb 500mg ravimit siis ravimi mõju võib olla teistsugune, kui täiskasvanud inimene sööb 500mg ravimit).

Oletame, et i . uuringus hinnatava mõju tegelik väärtus on μ_i . Niipalju kui on uuringuid, niipalju on ka võimalikke erinevaid interpretatsioone, kuidas (või kellel) võiks antud ravi või töötlust kasutada. Kui kõik uuringud käsitlevad siiski sama sekkumist (ravi, töötlust, dieeti, ...) siis võime rääkida keskmisest mõjust üle erinevate interpretatsioonide/populatsioonide (igaühele tähendab küüslaugu tarvitamine erinevat asja — üks sööb küüslauguküüne niisama ära, teine teeb võileiva, kolmas topib küüslauguküüned hoopis oma ninna. Kõigil neil raviviisidel võib olla erinev mõju inimest vaevavale nohule. Siiski saame rääkida keskmisest mõjust — kui ütleme, et tarvitage küüslauku, ja siis iga inimene teeb seda omal moel, siis milline on lõpptulemus üle erinevate interpretatsioonide, mis juhtub suures populatsioonis tervikuna?). Tähistame erinevate uuringute tegelike mõjude keskvärtust (keskmist üle erinevate ravimeetodi rakenduste/interpretatsioonide ja üle erinevate populatsioonide) tähega μ . Siis

$$\mu_i = \mu + \tau_i,$$

kus τ_i tähistab i . uuringu tegeliku mõju erinevust tegelike mõjude keskvärtusest ($E\tau_i = 0$).

Sellisel juhul on i . uuringust saadud hinnang Y_i kirja pandav kui

$$\begin{aligned} Y_i &= \mu_i + \varepsilon_i, \\ &= \mu + \tau_i + \varepsilon_i, \end{aligned}$$

kus ε_i tähistab i . uuringu hindamisviga, τ_i aga i . uuringu tegeliku efektisuuruse eripära.

Metaanalüüsi ülesandeks oleks sellisel juhul hinnata võimalikult täpselt mõjude keskvärtust μ . Eeldame, et avaldatud artiklitest on võimalik leida

ka informatsiooni hinnanguviguade ε_i dispersioonide ($D\varepsilon_i$) kohta. Mida aga avaldatud artiklites kirjas pole ja mida peame ise hindama on suuruste τ_i dispersioon. Dispersiooni $\sigma_\tau^2 := D(\tau_i)$ võib hinnata mitmel moel. Kuna hinnangud Y_i on normaaljaotusega või ligilähedasel normaaljaotusega (näiteks suurima tõepära hinnangud on enamasti asümptootiliselt normaaljaotusega juhuslikud suurused), siis võib näiteks kasutada suurima tõepära hinnangut — mis paraku, nagu suurima tõepära hinnangud dispersioonile ikka kipuvad olema, on nihkega hinnang.

Alternatiivina tutvustame sageli kasutatavat DerSimonian ja Laird'i nihketa hinnangut dispersioonile σ_τ^2 . Selle hinnangu saamiseks:

1. leia fikseeritud mõjudega metaanalüüsi hinnang $\hat{\mu}_{fix}$;
2. leia Cochran Q nimeline statistik:

$$Q = \sum_{i=1}^k \frac{1}{\sigma_i^2} (Y_i - \hat{\mu}_{fix})^2,$$

mida sageli kasutatakse ka selle testimiseks, kas tegelikud mõjud μ_i on ikka teineteisest erinevad või mitte. Kui tegelikult sobib ka fikseeritud mõjudega metaanalüüsi mudel (kõikides uuringutes on hinnatud täpselt sama suurusega mõju), siis

$$Q \sim \chi_{df=k-1}^2.$$

3. Kasutades Cochran Q -statistikut saab leida DerSimonian ja Laird'i hinnangu tegelike mõjude dispersioonile (mis juhul, kui Cochran Q -statistik osutub statistiliselt mitteoluliseks võib paraku tulla ka negatiivne):

$$\hat{\sigma}_\tau^2 = \frac{Q - (k - 1)}{\sum_{i=1}^k (1/\sigma_i^2) - \sum_{i=1}^k (1/(\sigma_i^2)^2) / \sum_{i=1}^k (1/\sigma_i^2)}.$$

Täpsemat kirjeldust koos valemi tuletuskäiguga võid lugeda veebist Pille Kooli magistritööst (Kool, 2010).

Meid huvitava suuruse μ hindamiseks võime kasutada samasugust lähenemist (ja argumentatsiooni) kui eelmises alapeatükis. Tuleb ainult tähele panna, et kuna nüüd on $D(Y_i) = \sigma_\tau^2 + \sigma_i^2$, siis peame arutus/tuletuskäikudes asendama suurused σ_i^2 suurustega $\sigma_\tau^2 + \sigma_i^2$. Analoogse arutluskäigu tulemusena saame, et kõige väiksem on kombineeritud hinnangu dispersioon siis,

kui kasutame hinnangut kujul $\hat{\mu}_{juhus} = \alpha_i^* Y_i$, kus uuringute kaalud leitakse valemiga:

$$\alpha_i^* = \frac{1}{\sigma_\tau^2 + \sigma_i^2} / \sum_{i=1}^k \frac{1}{\sigma_\tau^2 + \sigma_i^2}.$$

Tegelikke dispersioone me muidugi ei tea, küll aga saame suuruste σ_i^2 asemel kasutada algsetes uuringutes leitud hinnanguid hinnangu dispersioonile ja suuruse σ_τ^2 võime asendada enda poolt arvatud hinnanguga (näiteks DerSimonian ja Laird hinnanguga).

Kirjandus

- Douglas, R. M. and Hemilä, H. (2005). Vitamin c for preventing and treating the common cold. *PLoS Med*, 2(6):e168.
- Kool, P. (2010). Sõltuvate uuringute meta-analüüs. Master's thesis, Tartu Ülikool, Matemaatilise Statistika Instituut, http://dspace.ut.ee/bitstream/handle/10062/15090/Kool_Pille.pdf.
- Poppitt, S. D., Keogh, G. F., Prentice, A. M., Williams, D. E., Sonnemans, H. M., Valk, E. E., Robinson, E., and Wareham, N. J. (2002). Long-term effects of ad libitum low-fat, high-carbohydrate diets on body weight and serum lipids in overweight subjects with metabolic syndrome. *The American journal of clinical nutrition*, 75(1):11–20.
- Raben, A., Vasilaras, T. H., Møller, A. C., and Astrup, A. (2002). Sucrose compared with artificial sweeteners: different effects on ad libitum food intake and body weight after 10 wk of supplementation in overweight subjects. *The American journal of clinical nutrition*, 76(4):721–729.
- Te Morenga, L., Mallard, S., and Mann, J. (2013). Dietary sugars and body weight: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials and cohort studies. *BMJ*, 346, <http://www.bmj.com/content/346/bmj.e7492.full.pdf>.