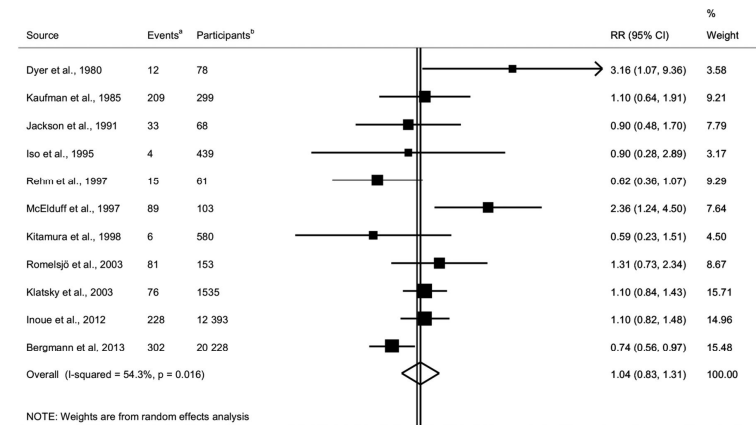


Meta-analüüs II

Metaanalüüsi tulemused esitatud nn *forest plot*-i abil



^aNumber of IHD events (fatal and non-fatal) among chronic heavy drinkers

^bNumber of participants with chronic heavy alcohol consumption

Publikatsiooninihe

(*Publication bias*)

Meta-analüüs kombineerib varasemate uuringute tulemusi. Aga kui varasemate uuringud on tendentslikud?

Miks nad peaksid olema tendentslikud?

Publikatsiooninihe

(*Publication bias*)

Farmaatsiafirma GlaxoSmithKline poolt korraldatud kliinilised katsed ravimi paroxetine (Praxil) mõju uurimiseks. Nelja teostatud ravimiuuringu tulemusi ei publitseeritud, kuna saadud tulemused ei olnud ravimifirmale meelepärased (ravimi mõju ei osutunud statistiliselt oluliseks – küll aga esines ravimit saanute seas tõestatavalt rohkem ebameeldivaid kõrvalmõjusid).

Peamine probleem: statistiliselt mitteolulisi tulemusi ei soovita avaldada (mingit avastust polnud – miks siis sellest laiemale kuulajaskonnale rääkida?)

Publikatsiooninihke tuvastamine

Lehterjoonis (*funnel plot*)

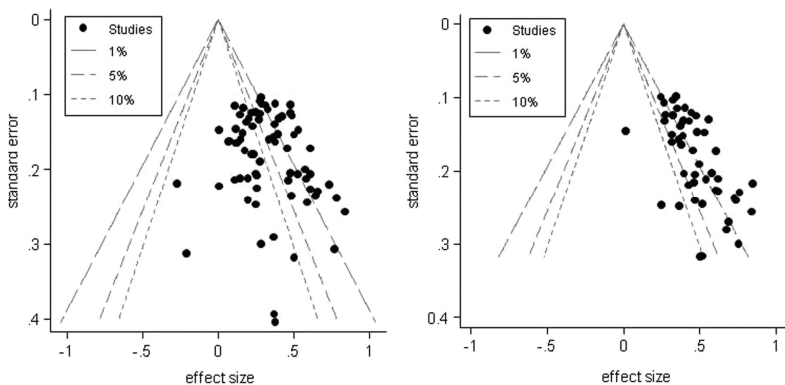
Väga suurte ja põhjalike uuringute tulemused leiavad tee teadusajakirjadesse ka siis, kui tulemused pole statistiliselt olulised. Probleemiks on pigem väikesed uuringud, mida esitatakse avaldamiseks eelkõige siis, kui jõuti mingi „avastuseni“ ehk pisikesse p-väärtuseni.

Uurimaks, kas pisikesi statistiliselt mitteolulisi (või vales suunas saadud tulemusi) on maha saladud joonistatakse graafik, kus x-teljel on hinnangud ja y-teljel hinnangute standardvead (või uuringu täpsus mõnel muul kujul esitatult).

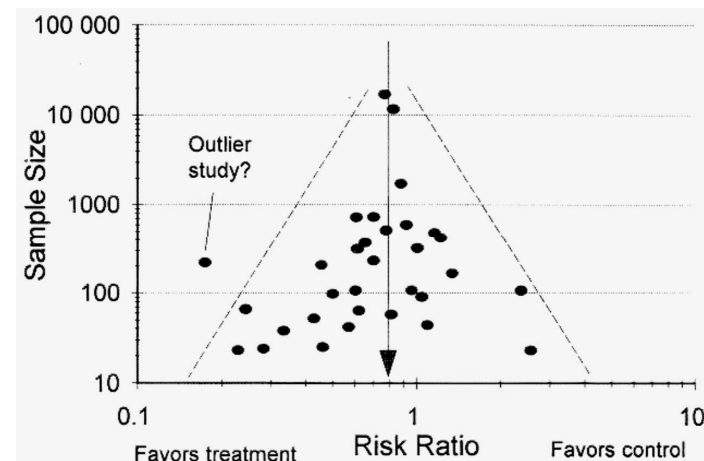


Publikatsiooninihke tuvastamine

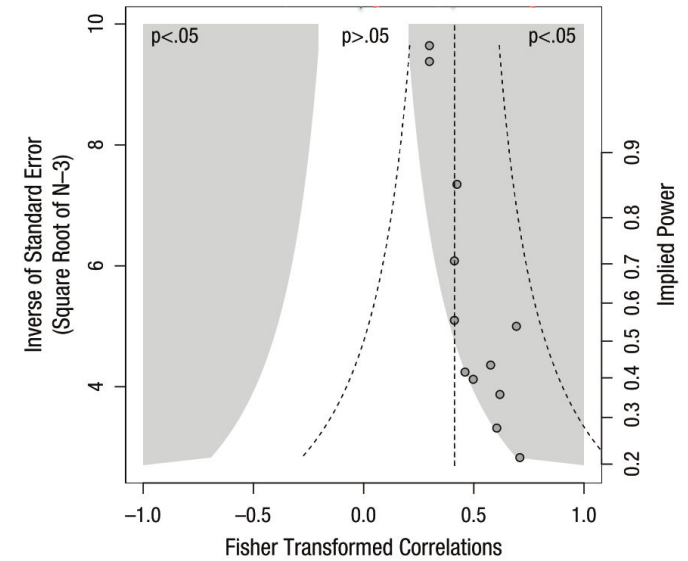
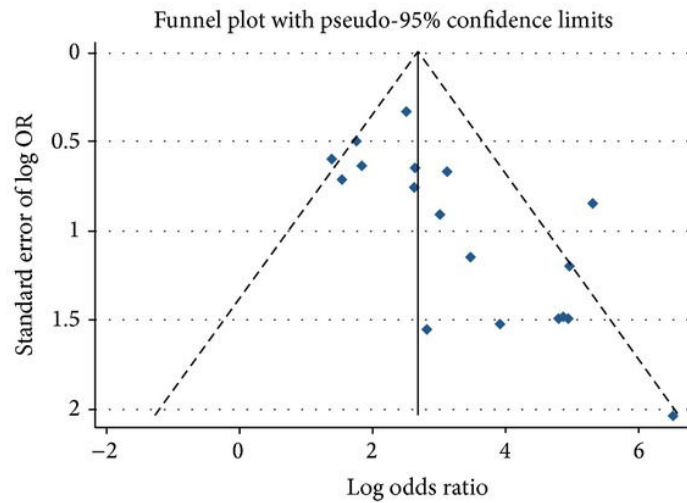
Lehterjoonis (*funnel plot*)



Näide 2 – lehterjoonis, kus lehter on positioneeritud meta-analüüsi hinnangu ümber. Joonisele kantud piirid kirjeldavad uuringutulemuste prognoosiintervalle eri suuruses uuringute jaoks.



Lehterjoonis, mis vihjab publikatsiooninihke olemasolule.



Mida teha publikatsiooninihke vältimiseks?

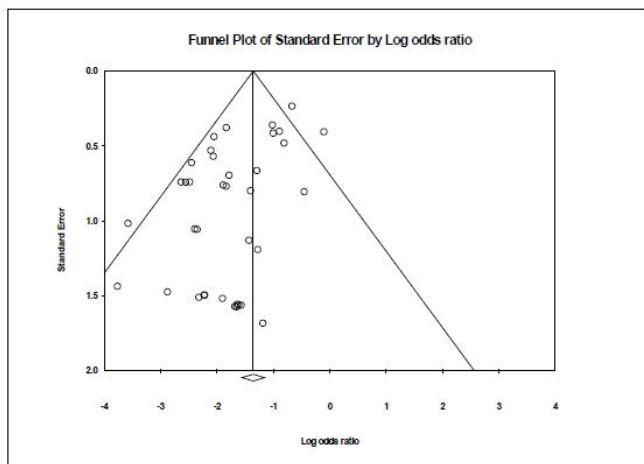
- Proovige kätte saada andmeid ka mitteavaldatud uuringute kohta. Näiteks kõigi inimestel tehtavate kliiniliste uuringute jaoks tuleb taotleda luba – ja lubade (ning nende lubade alusel teostatud uuringute) andmebaas on kõigile kättesaadav:

vanemad uuringud:

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>

uus baas:

<https://euclinicaltrials.eu/>



Funnel plot for RCTs of cough in trials studying blood pressure control

Eestis tavaliselt käimas ~200
kliinilist katset; enamik neist
välisfirmade suured
rahvusvahelised katsed, mõned
Eesti enda omad ka

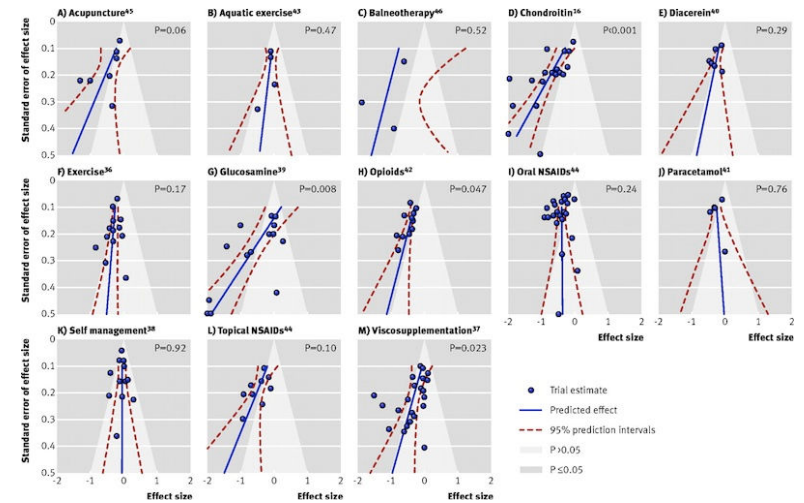
2023-509003-32-00 - Ongoing, not yet recruiting - Vancomycin treatment in critically ill adults using mode clinical trial. (ProVanc)

Overall start date of the trial (in the EU): 01/03/2024 | Overall end date of the trial (in the EU): N
physician's decision treatment with intravenous vancomycin is needed. | Countries where the trial is ta
Decision date: EE:12/01/2024

2023-505711-20-00 - Ended - Treatment of non-type 2 CRSwNP with anti-IL-17 antibody (secukinumab)

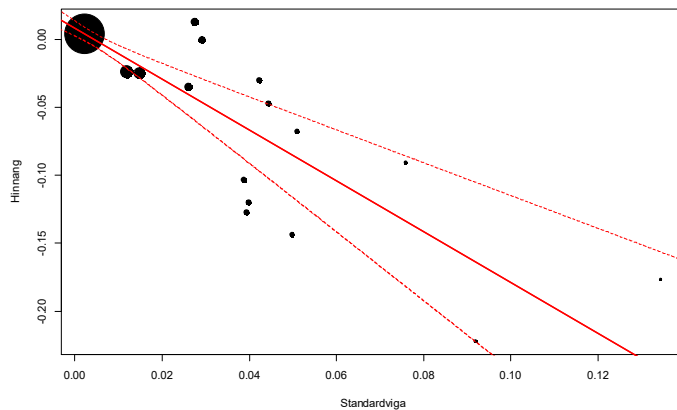
Overall start date of the trial (in the EU): 13/08/2023 | Overall end date of the trial (in the EU): 2
Countries where the trial is taking place (EU country code): EE:Ended | Decision date: EE:11/08/2

Publikatsiooninihke tuvastamine: hinnangute
paiknemise sümmeetrilisuse testimine



Testi, kas sirge tõus on tõestatavalt erinev nullist
(ära sealjuures unusta, et vaatluste hajuvus pole konstantne!)

```
summary(lm(hinnang~sviga, weights=1/sviga^2))
```



Teine lähenemine:

Mitut uuringut võime ignoreerida,
enne kui meta-analüüsi järeldus
muutub? (*Fail-safe N*)

Proovitakse välja arvutada (teatud eeldustel,
muidugi) kui palju statistiliselt mitteolulisi uuringuid
peaks meta-analüüsi lisama, selleks et metanalüüsi
järeldused muutuksid...

FSN- numbri arvutamine (Rosenberg, 2005)

Algne hinnang:

$$\bar{E} = \frac{\sum_{i=1}^k w_i Y_i}{\sum_{i=1}^k w_i} \quad w_i = 1/D(Y_i)$$

$$a_i = \frac{1/D(Y_i)}{\sum 1/D(Y_i)}$$

$$D(\bar{E}) = \frac{\sum w_i^2 D(Y_i)}{(\sum_{i=1}^k w_i)^2} = \frac{\sum w_i}{(\sum_{i=1}^k w_i)^2} = \frac{1}{\sum_{i=1}^k w_i}$$

$$H_0: m\ddot{o}ju=0 \quad \frac{\bar{E}}{\sqrt{D(\bar{E})}} \underset{H_0}{\sim} N$$

$$t^2 = \frac{\bar{E}^2}{D(\bar{E})} = \frac{(\sum w_i Y_i)^2 / (\sum w_i)^2}{\frac{1}{\sum w_i}} = \frac{(\sum w_i Y_i)^2}{\sum w_i} \underset{H_0}{\sim} \chi_1^2$$

FSN- numbri arvutamine (Rosenberg, 2005)

$$t^2 = \frac{\bar{E}^2}{D(\bar{E})} = \frac{(\sum w_i Y_i)^2 / (\sum w_i)^2}{\frac{1}{\sum w_i}} = \frac{(\sum w_i Y_i)^2}{\sum w_i} \underset{H_0}{\sim} \chi_1^2$$

FSN- numbri arvutamine (Rosenberg, 2005)

Eeldame, et väljajäänud uuringute hinnangud on (keskmiselt) nullid:

lahendame, kui suur peaks olema lisandunud „kaal“ tulemuste ebaoluliseks muutmiseks...

$$t_{teg}^2 = \frac{(\sum w_i Y_i)^2}{W' + \sum w_i} \quad \frac{(\sum w_i Y_i)^2}{W' + \sum w_i} < \chi_{1-\alpha}^2$$

$$\frac{(\sum w_i Y_i)^2}{\chi_{1-\alpha}^2} - \sum w_i < W'$$

Väljajäänud uuringute arvu leidmiseks jagame uuringu keskmise kaaluga:

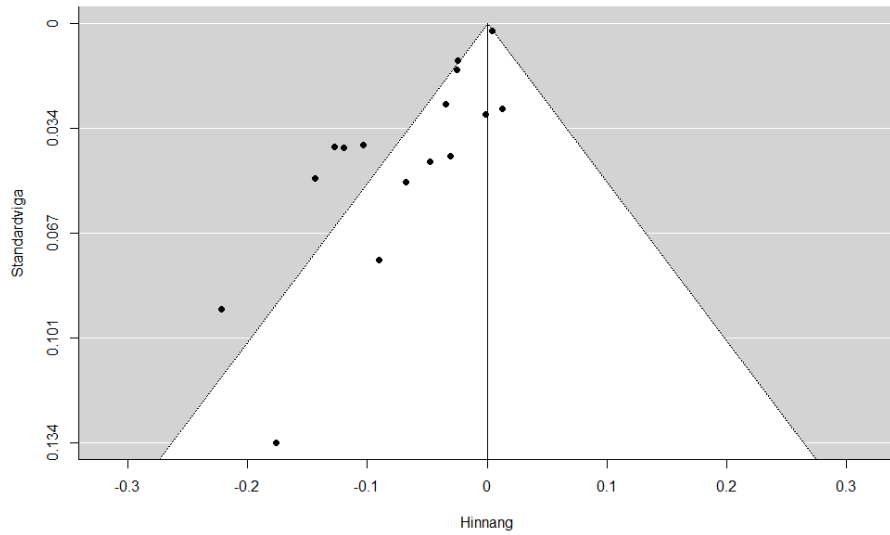
$$N = \frac{nW'}{\sum w_i}$$

$$t^2 = \frac{\bar{E}^2}{D(\bar{E})} = \frac{(\sum w_i Y_i)^2 / (\sum w_i)^2}{\frac{1}{\sum w_i}} = \frac{(\sum w_i Y_i)^2}{\sum w_i} \underset{H_0}{\sim} \chi_1^2$$

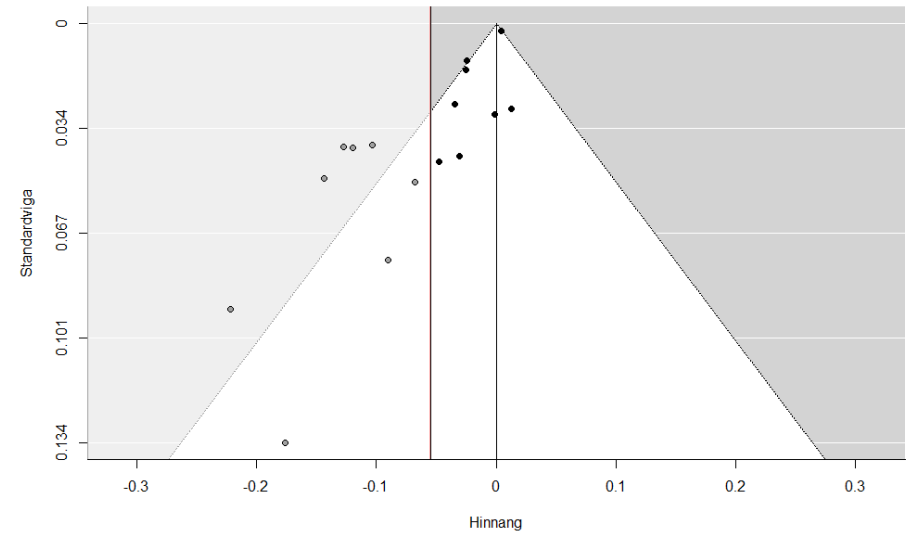
Mida teha, kui avaldamisest tingitud nihe on olemas, aga küsimused vajavad siiski vastuseid?

Duvali ja Tweedi trimmi ja täienda meetod...

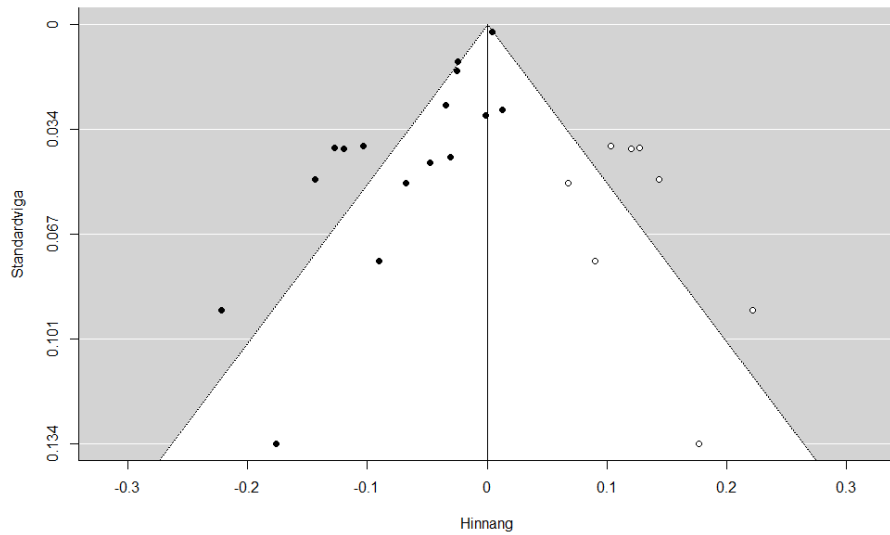
Ebasümmeetriline!!!



Trimmine:
Viskame piisavalt uuringuid välja, et muutuks sümmeetriliseks!



Täiendame:
Lisame puuduolevad uuringud ka lehterjoonise paremale poolele...



Metaanalüüs R-i abil

```
hinnangud=c(-0.04, -0.07, -0.76, -0.54)
```

```
se=c( 0.140, 0.180, 0.295, 0.285)
```

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

```
library(metafor)
```

Metaanalüüs R-i abil

Fikseeritud mõjudega metaanalüüs:

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

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

Metaanalüüs R-i abil

Juhuslike mõjudega metaanalüüs;

DerSimonian ja Laird'i hinnang juhuslike mõjude dispersioonile:

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

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

Metaanalüüs R-i abil

Juhuslike mõjudega metaanalüüs;

Suurima tõepära hinnang juhuslike mõjude dispersioonile:

```
> rma(hinnangud, sei=se, method="ML")
```

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

tau^2 (estimated amount of total heterogeneity): 0.0255 (SE = 0.0458)

tau (square root of estimated tau^2 value): 0.1598

I^2 (total heterogeneity / total variability): 37.13%

H^2 (total variability / sampling variability): 1.59

Test for Heterogeneity:

Q(df = 3) = 6.8316, p-val = 0.0775

Model Results:

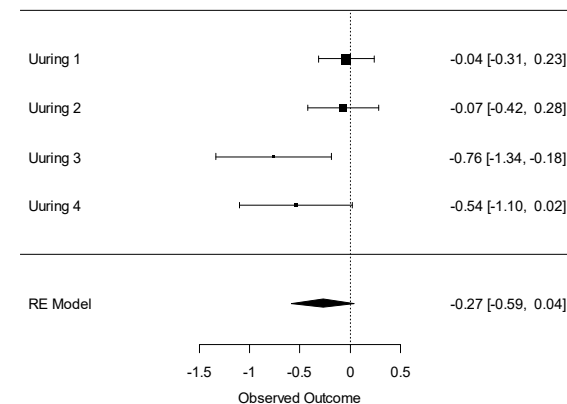
estimate	se	zval	pval	ci.lb	ci.ub
-0.2411	0.1317	-1.8310	0.0671	-0.4992	0.0170

Metaanalüüs R-i abil

Forest plot

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

```
> forest(metamudel, slab=c("Uuring 1", "Uuring 2",  
"Uuring 3", "Uuring 4"))
```



Metaanalüüs R-i abil Hinnangute sümmeetria test

```
> regtest(metamodel, model="lm")
Regression Test for Funnel Plot Asymmetry
test for funnel plot asymmetry: t=-4.6941, df=2, p=0.0425
```

```
> mudel=lm(hinnangud~se, weights=1/se**2)
> summary(mudel)
```

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)
(Intercept)	0.5815	0.1714	3.393	0.0770 .
se	-4.1355	0.8810	-4.694	0.0425 *

Metaanalüüs R-i abil Fail-Safe N leidmine

```
> fsn(hinnangud, vi=se**2, type="Rosenberg")
```

Fail-safe N Calculation Using the Rosenberg Approach

```
Average Effect Size:      -0.1853
Observed Significance Level: 0.0568
Target Significance Level:  0.05
```

Fail-safe N: 0

Metaanalüüs R-i abil „Puuduvate“ uuringute lisamine metaanalüüsi:

```
> summary(trimfill(metamodel))
Estimated number of missing studies on the right side: 1 (SE = 1.5779)
```

Random-Effects Model (k = 5; tau² estimator: DL)

```
tau^2 (estimated amount of total heterogeneity): 0.0920 (SE = 0.1054)
tau (square root of estimated tau^2 value):      0.3034
I^2 (total heterogeneity / total variability):    65.71%
H^2 (total variability / sampling variability):    2.92
```

Test for Heterogeneity:

```
Q(df = 4) = 11.6663, p-val = 0.0200
```

Model Results:

estimate	se	zval	pval	ci.lb	ci.ub
-0.1621	0.1717	-0.9445	0.3449	-0.4986	0.1743

Metaanalüüs R-i abil Lehterjoonis (*Funnel plot*)

```
> funnel(metamodel)
```

