

Metaanalyse mit R

Seminar Forschungsevaluation, Universität Wuppertal

Stephan Holtmeier

kibit GmbH, stephan@holtmeier.de

12. + 13. Juli 2013

Vorbemerkung

Readme!

Dieser Foliensatz ist **keine** Einführung in die Metaanalyse. Die Slides ergänzen *lediglich* die Referate der Seminarteilnehmer indem sie zeigen, wie die vermittelten Inhalte mit dem freien Statistikpaket **R** berechnet werden können. Grundlage der Referate sind einzelne Kapitel aus Borenstein et al. (2009).

Literatur: Borenstein, M., Hedges, L.V., Higgins, J.P.T., Rothstein, H.R. (2009). Introduction to Meta-Analysis. Wiley.

Wir verwenden ein Zusatzpaket: *metafor*

library(metafor)

Das Paket stellt Funktionen bereit, die wir für die Durchführung einer Metaanalyse nach den **fixed-** und **random-effects Modellen** benötigen. Es erlaubt die Einbeziehung von **Moderatorvariablen** (study-level covariates) in diese Modelle. Außerdem werden unterschiedliche Plot-Funktionen bereitgestellt: u.a. forest, funnel und radial plots

Literatur:

- 1 <http://cran.r-project.org/web/views/MetaAnalysis.html>
(mehr zur Metaanalyse mit R)
- 2 <http://www.jstatsoft.org/v36/i03/paper> (Journal-Paper zu metafor)

Referat 6: Einführung in die Metaanalyse

Unvollständige Daten: Standardfehler (SE) aus p-Werten schätzen

- 1 $p/2$ macht aus zweiseitigen einseitige p-Werte
- 2 `qnorm()` ermittelt den korrespondierenden z-Wert
- 3 $SE = \log(RR)/z$ (ergibt sich aus $z = \log(RR)/SE$)

```
studies <- factor(c("Prove-it", "A to Z", "TNT", "Ideal"))
RR <- c(0.84, 0.86, 0.8, 0.89)
weight <- c(0.13, 0.19, 0.31, 0.37)
p <- c(0.106, 0.096, 0.002, 0.069)
se <- log(RR)/qnorm(p/2)
n <- (c(4162, 4497, 10001, 8888)) # aus Quelle
dat.ref6 <- data.frame(studies, RR, weight, p, se, n)
```

Referat 6: Resultierender Datensatz

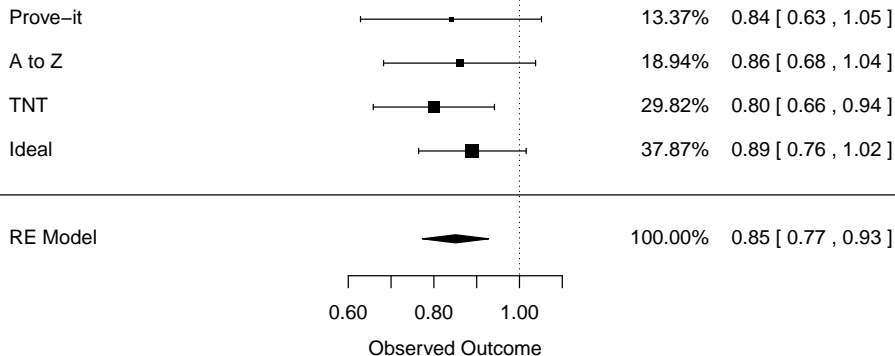
```
table.ref6 <- xtable(dat.ref6)
digits(table.ref6) <- c(0, 0, 2, 2, 3, 4, 0)
print(table.ref6)
```

	studies	RR	weight	p	se	n
1	Prove-it	0.84	0.13	0.106	0.1079	4162
2	A to Z	0.86	0.19	0.096	0.0906	4497
3	TNT	0.80	0.31	0.002	0.0722	10001
4	Ideal	0.89	0.37	0.069	0.0641	8888

Und jetzt können wir die Metaanalyse rechnen und uns den Forest-Plot anschauen...

Referat 6: Metaanalyse mit Forest-Plot

```
ma6 <- rma(yi = RR, sei = se, data = "dat.ref6")
forest(ma6, slab = studies, showweight = T, refline = 1)
```



Referat 7: Drei gebräuchliche Effektstärken I

- standardisierte Mittelwertsunterschiede (z.B. **Cohen's d** für unabh. Stichproben: $d = \frac{\bar{Y}_1 - \bar{Y}_2}{S_{within}}$ mit $S_{within} = \sqrt{\frac{(n_1-1)S_1^2 + (n_2-1)S_2^2}{n_1+n_2-2}}$ sowie der Varianz $V_d = \frac{n_1+n_2}{n_1n_2} + \frac{d^2}{2(n_1+n_2)}$ und $SE_d = \sqrt{V_d}$)
- Korrelationen (z.B. **Pearson-Korrelation** → temporär transformiert in Fischer's z, weil der Korrelationskoeffizient nicht normalverteilt ist und die Varianz von z_r dann nicht von r abhängt.)

 - Z-Transformation von r : $z_r = 0.5 \cdot \ln\left(\frac{1+r}{1-r}\right)$
 - Standardfehler für z_r : $SE_{z_r} = \frac{1}{\sqrt{N-3}}$ mit N : Fallzahl
 - Rücktransformation z_r zu r : $r = \frac{e^{2 \cdot z_r} - 1}{e^{2 \cdot z_r} + 1}$

Referat 7: Drei gebräuchliche Effektstärken II

3 **Risk ratio** für binäre Daten: $RR = \frac{t_{pos}/(t_{pos}+t_{neg})}{c_{pos}/(c_{pos}+c_{neg})}$ wird analog zur Korrelation aus den gleichen Gründen temporär logarithmiert:

- $\log RR = \ln(RR)$ mit
- $SE_{\log RR} = \sqrt{\frac{1}{t_{pos}} - \frac{1}{t_{pos}+t_{neg}} + \frac{1}{c_{pos}} - \frac{1}{c_{pos}+c_{neg}}}$
- Rücktransformation: $RR = \exp(\log RR)$

	positiv (+)	negativ (-)
treated	t_{pos}	t_{neg}
control	c_{pos}	c_{neg}

Die gute Nachricht

Für unseren Anwendungszweck müssen wir die Effektstärken nicht *händisch* berechnen. Das R-Paket *metafor* stellt uns die Funktion **escalc()** zur Verfügung.

Referat 7: escalc() - Effektstärken berechnen

```

escal(
  measure, #gewünschte Effektstärke
  ai, bi, ci, di, n1i, n2i, #2*2-Tabellen
  m1i, m2i, sd1i, sd2i, n1i, n2i, #Mittelwerte
  ri, ni, #Korrelationen
  data, #Ausgangsdaten
  add, to, #add. Konstante
  vtype, #Korrektur (LS|UB)
  append = TRUE #ES + Gewichte an data anhängen
)

```

	positiv (+)	negativ (-)	n
treated	t_{pos} (ai)	t_{neg} (bi)	n1i
control	c_{pos} (ci)	c_{neg} (di)	n2i

Referat 7: Der *measure*-Parameter

1 2*2-Tabellen (dichotome Daten)

- Relative Risk RR : $\log(RR) = \log\left(\frac{ai/n1i}{ci/n2i}\right)$
- Odds Ratio OR : $\log(OR) = \log\left(\frac{ai*di}{bi*ci}\right)$
- Risk Difference RD : $\frac{ai}{n1i} - \frac{ci}{n2i}$

2 Mittelwertunterschiede

- Raw Mean Difference MD : $m1i - m2i$
- Standardized Mean Difference SMD : $\frac{m1i - m2i}{spi}$, wobei die gemeinsame Standardabweichung spi automatisch von der Funktion berechnet wird.

3 Korrelationen

- Raw Correlation Coefficient COR : entspricht schlicht ri
- Fisher's r -to- z Transformation $ZCOR$: $\frac{1}{2} * \log\left(\frac{1+ri}{1-ri}\right)$

Referat 7: Rechenbeispiel mit Risk Ratios I

Bacillus Calmette-Guerin (BCG): Tuberkulose-Impfstoff

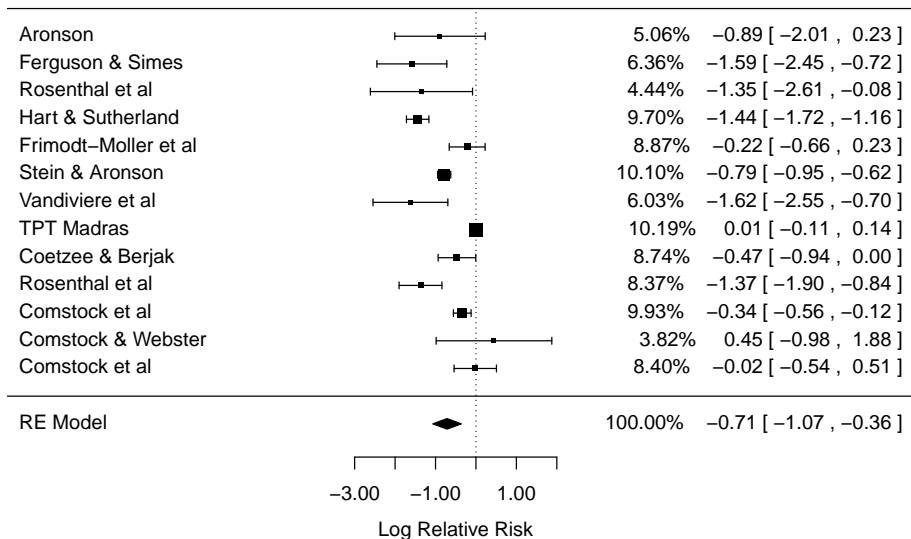
	author	year	tpos	tneg	cpos	cneg
1	Aronson	1948	4	119	11	128
2	Ferguson & Simes	1949	6	300	29	274
3	Rosenthal et al	1960	3	228	11	209
4	Hart & Sutherland	1977	62	13536	248	12619
5	Frimodt-Moller et al	1973	33	5036	47	5761
6	Stein & Aronson	1953	180	1361	372	1079
7	Vandiviere et al	1973	8	2537	10	619
8	TPT Madras	1980	505	87886	499	87892
9	Coetzee & Berjak	1968	29	7470	45	7232
10	Rosenthal et al	1961	17	1699	65	1600
11	Comstock et al	1974	186	50448	141	27197
12	Comstock & Webster	1969	5	2493	3	2338
13	Comstock et al	1976	27	16886	29	17825

Referat 7: Rechenbeispiel mit Risk Ratios II

```
es.bcg <- escalc(measure='RR', #!log()  
  ai=tpos, bi=tneg, ci=cpos, di=cneg,  
  data=dat.bcg)  
head(xtable(es.bcg[, c(2,3,10,11)]), n=8)
```

	author	year	yi	vi
1	Aronson	1948	-0.89	0.33
2	Ferguson & Simes	1949	-1.59	0.19
3	Rosenthal et al	1960	-1.35	0.42
4	Hart & Sutherland	1977	-1.44	0.02
5	Frimodt-Moller et al	1973	-0.22	0.05
6	Stein & Aronson	1953	-0.79	0.01
7	Vandiviere et al	1973	-1.62	0.22
8	TPT Madras	1980	0.01	0.00

Referat 7: Rechenbeispiel mit Risk Ratios III



Referat 7: Effektstärkenkonvertierung

Noch eine gute Nachricht

Univariate Teststatistiken sowie Mittelwertsmaße zusammen mit Standardabweichungen können mit Hilfe einfacher Formeln überführt werden. Zum Beispiel d in r ...

$$d = \frac{2r}{\sqrt{1 - r^2}} \quad (1)$$

$$V_d = \frac{4V_r}{(1 - r^2)^3} \quad (2)$$

Aber:

Der Meta-Analytiker muss inhaltlich entscheiden, wann eine Transformation sinnvoll ist. Darin liegt die Kunst!

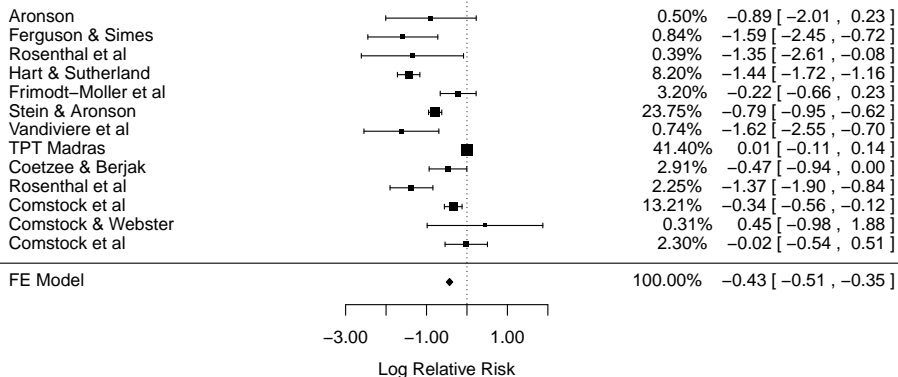
Referat 8: Schätzmethoden für die Heterogenität I

- **REML**: Restricted maximum-likelihood estimator (*default*)
- **HS**: Hunter-Schmidt estimator
- **HE**: Hedges estimator
- **DL**: DerSimonian-Laird estimator
- **ML**: Maximum-likelihood estimator
- **EB**: Empirical Bayes estimator

```
fixed_effect <- rma(yi=yi, vi=vi, #FE !!!  
  data=es.bcg, method="FE")  
HS_random_effects <- rma(yi=yi, vi=vi, #HS  
  data=es.bcg, method="HS")  
REML_random_effects <- rma(yi=yi, vi=vi, #REML  
  data=es.bcg, method="REML")
```

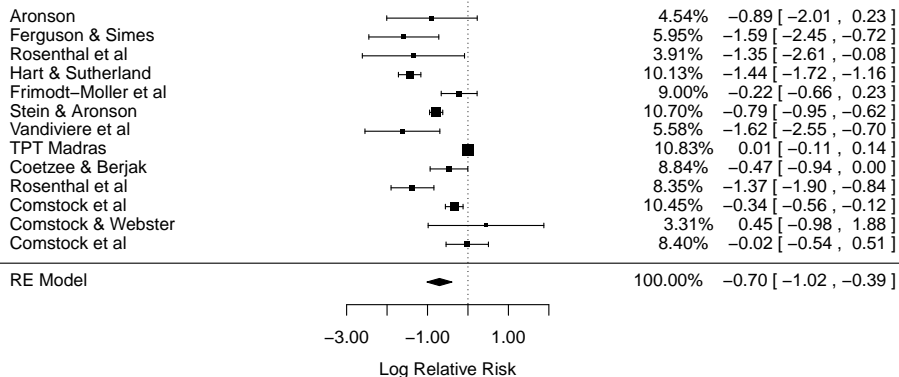
Referat 8: Schätzmethoden für die Heterogenität II

```
forest(fixed_effect, slab=es.bcg$author, #FE
       showweight=T, refline=0)
```



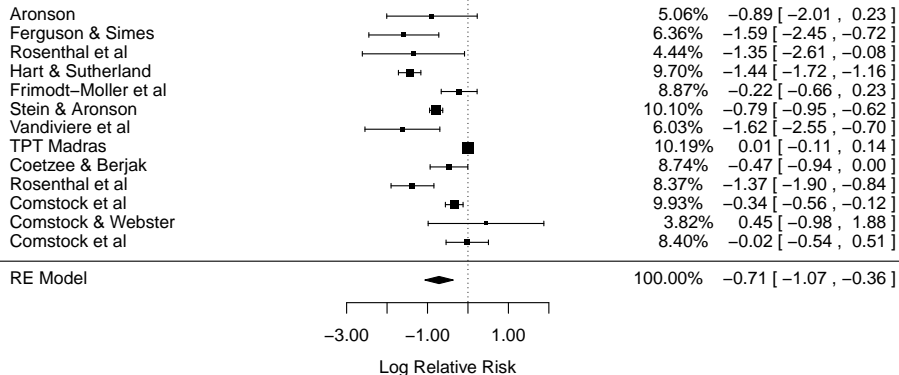
Referat 8: Schätzmethoden für die Heterogenität III

```
forest(HS_random_effects, slab=es.bcg$author, #HS
       showweight=T, refline=0)
```



Referat 8: Schätzmethoden für die Heterogenität IV

```
forest(REML_random_effects, slab=es.bcg$author, #REML
       showweight=T, refline=0)
```



Referat 9: Heterogenität abschätzen

```
print(REML_random_effects)
```

```
##
## Random-Effects Model (k = 13; tau^2 estimator: REML)
##
## tau^2 (estimated amount of total heterogeneity): 0.3132 (SE = 0.1664)
## tau (square root of estimated tau^2 value):      0.5597
## I^2 (total heterogeneity / total variability):   92.22%
## H^2 (total variability / sampling variability):  12.86
##
## Test for Heterogeneity:
## Q(df = 12) = 152.2330, p-val < .0001
##
## Model Results:
##
## estimate      se      zval      pval      ci.lb      ci.ub
## -0.7145    0.1798   -3.9744   <.0001   -1.0669   -0.3622
##
##      ***
##
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

Exkurs: Moderatoren / Mixed-Effects Modells I

Die Metaanalyse der BCG-Daten zeigt nicht nur, dass die Impfung zu ca. 50 Prozent weniger Tuberkuloseerkrankungen führt. Auch der Q-Test wird signifikant und der τ^2 -Schätzer liegt bei 0.3132. Es existiert also ordentlich Heterogenität zwischen den Studien. Wir werden nun versuchen, Moderatoren ausfindig zu machen, die möglicherweise die unterschiedliche Wirksamkeit des BCG-Impfstoffes erklären können.

```
str(es.bcg) # finde Studienjahr & Breitengrad...
REML_mixed_effects <- rma(yi=yi, vi=vi, #REML
  mods = cbind(ablat, year), # Moderatoren definieren
  data=es.bcg, method="REML")
```

Bitte ausprobieren!

Exkurs: Moderatoren / Mixed-Effects Modells II

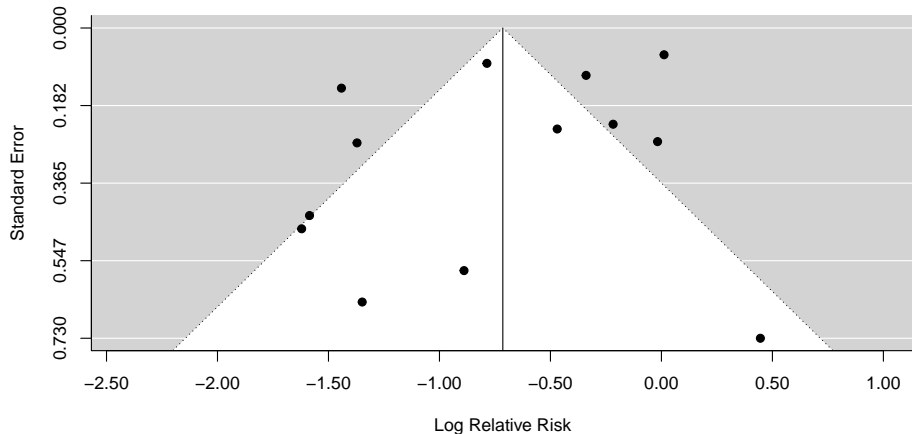
```
##
## Mixed-Effects Model (k = 13; tau^2 estimator: REML)
##
## tau^2 (estimated amount of residual heterogeneity):      0.1108 (SE = 0.0845)
## tau (square root of estimated tau^2 value):             0.3328
## I^2 (residual heterogeneity / unaccounted variability): 71.98%
## H^2 (unaccounted variability / sampling variability):    3.57
## R^2 (amount of heterogeneity accounted for):             64.63%
##
## Test for Residual Heterogeneity:
## QE(df = 10) = 28.3251, p-val = 0.0016
##
## Test of Moderators (coefficient(s) 2,3):
## QM(df = 2) = 12.2043, p-val = 0.0022
##
## Model Results:
##
##              estimate      se      zval      pval      ci.lb
## intrcpt    -3.5455   29.0959  -0.1219   0.9030  -60.5724
## ablat      -0.0280    0.0102  -2.7371   0.0062  -0.0481
## year        0.0019    0.0147   0.1299   0.8966  -0.0269
##              ci.ub
## intrcpt    53.4814
## ablat      -0.0080  **
## year        0.0307
##
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

Exkurs: Mixed-Effects Modells III

- Der τ^2 -Schätzer beträgt also **0.1108**, ist damit kleiner als im Modell ohne Moderatoren. Das hinzunehmen der zwei Moderatoren kann **64.63** Prozent der ursprünglichen Heterogenität erklären. Berechnet als $\frac{0.3132-0.1108}{0.3132}$.
- Der Test für Residual Heterogeneity $QE(df = 10) = 28.3251$, $p\text{-val} = 0.0016$ deutet zwar darauf hin, dass evtl. noch weitere Moderatoren einen Einfluss haben, aber die beiden gewählten Moderatoren haben diesen anscheinend auch. Der Omnibus-Test $QM(df = 2) = 12.2043$, $p\text{-val} = 0.0022$ wird signifikant.
- Tatsächlich kann jedoch nur der Breitengrad die Heterogenität erklären. Für eine Verbesserung des Impfstoffes über die Zeit hinweg finden wir keine Hinweise.

Referat 10: funnel und co.

```
funnel(REML_random_effects)
```



Referat 10: Fail-Safe N (File Drawer Analysis)

```
fsn(yi = yi, vi = vi, data = es.bcg, type = "Rosenthal")

##
## Fail-safe N Calculation Using the Rosenthal Approach
##
## Observed Significance Level: <.0001
## Target Significance Level: 0.05
##
## Fail-safe N: 598

fsn(yi = yi, vi = vi, data = es.bcg, type = "Orwin") #target-Parameter

##
## Fail-safe N Calculation Using the Orwin Approach
##
## Average Effect Size: -0.7407
## Target Effect Size: -0.3703
##
## Fail-safe N: 14
```


Referat 10: Trim and Fill-Analyse (Duval und Tweedie)

```
taf <- trimfill(REML_random_effects)
funnel(taf)
```

