



JYVÄSKYLÄN YLIOPISTO
MATEMATIIKAN JA TILASTO-
TIETEEN LAITOS

PRO GRADU -TUTKIELMA

Kausaalimalli läikeannostuksen aiheuttamalle kuolleisuudelle tehohoitopotilailla

Otto Tabell

21. toukokuuta 2024



Tekijä

Otto Tabell

Otsikko

Kausaalimalli lääkeannostuksen aiheuttamalle kuolleisuudelle
tehohoitopotilailla

Tutkinto-ohjelma

Tilastotieteen ja datatieteen maisteriohjelma

Päivämäärä

21. toukokuuta 2024

Sivumäärä

32+3

Tiivistelmä

Deksmedetomidiini on lääkeaine, jota käytetään erityisesti tehohoitopotilaiden rauhoittamiseen. Vuonna 2019 SPICE III -tutkimuksen yhteydessä valmisteeseen liittyen havaittiin turvallisuushuoli. Tutkimuksen mukaan deksmedetomidiiniryhmään kuuluneilla alle 65-vuotiailla tehohoitopotilailla oli suurempi riski kuolla verrokkiryhmän potilaisiin nähden. Lisäksi vuonna 2023 julkaistussa artikkelissa deksmedetomidiiniannoksen kasvun havaittiin olevan yhteydessä kasvavaan kuolleisuuteen nuoremmilla potilailla.

Tässä tutkielmassa tarkastellaan SPICE III -tutkimuksen aineistoa uudelleen toisenlaisin menetelmin. Tavoitteena on luoda kausaalimalli keskimääräisen lääkeannostuksen vaikutukselle potilaiden kuolleisuuteen. Kausaalipäätelyn soveltamisen lisäksi tutkielman tapa rajata aineisto sekä mallintaa kuolleisuutta on aiempiin tutkimuksiin nähden poikkeava.

Mallin avulla pystyttiin vastaamaan tiettyihin ongelmakohtiin, joita aiempien tutkimusten analyysien kohdalla havaittiin. Tutkielman tulokset deksmedetomidiiniin liittyen eroavat joissain määrin aiempien tutkimusten tuloksista, sillä mallin mukaan keskimääräisen annoksen nostaminen ei vaikuta kasvattavan kuolleisuutta. Sen sijaan keskimääräisen midatsolaamiannoksen kasvun todettiin olevan yhteydessä kasvavaan kuolleisuuteen.

Avainsanat: Bayes-tilastotiede, deksmedetomidiini, kausaalipäätely, logistinen regressio, lääketutkimus, tehohoito

AuthorOtto Tabell

TitleCausal model for estimating the effect of drug dosage on mortality for ICU patients

DegreeMaster's Degree Programme in Statistics and Data Science

Date

21st of May 2024

Page count32+3

Abstract

Dexmedetomidine is a sedative drug which is especially used to sedate patients in intensive care. In 2019, SPICE III researchers reported of a worrying safety signal related to the drug. According to the study, under 65-year-old patients who belonged to the dexmedetomidine group had a higher mortality risk in comparison to the control group. In 2023, an additional study showed that an increase of dexmedetomidine dose was linked to increased mortality in the case of younger patients.

The aim of this master's thesis is to reanalyse the SPICE III dataset with the intention to use causal inference to estimate the effect of a dose change on mortality. In addition to using causal inference, this thesis uses an alternative approach to patient selection, as well as statistical modeling.

The model addresses certain issues that appeared during the previous analyses. The results of the thesis regarding dexmedetomidine were partially different compared to the results of previous studies. The increase of average dose didn't appear to increase the mortality. Instead, the increase of average midazolam dose was linked to an increase in mortality.

Keywords: Bayesian statistics, causal inference, dexmedetomidine, intensive care, logistic regression, medical research

Sisällys

1	Johdanto	1
2	Aineisto	4
2.1	SPICE III -tutkimus	4
2.2	Aineiston kuvailua	6
3	Menetelmät	12
3.1	Kausaaliverkko ja rakenneyhtälö	12
3.2	D-separaatio	14
3.3	Kausaalivaikutus ja do-laskenta	15
3.4	Keskimääräisen kausaalivaikutuksen laskeminen	16
3.5	Bayesiläinen logistinen regressio	17
4	Tulokset	19
4.1	Tutkielman kausaalivaikutus	19
4.2	Tilastollinen malli	21
4.3	Mallinnuksen tulokset	22
5	Pohdinta	26
	Viitteet	32
	Liitteet	33

1 Johdanto

Deksmedetomidiini on Suomessa kehitetty rauhoittava lääkeaine, jota käytetään erityisesti tehohoitoa potilaiden rauhoittamiseen (Uustalo ja Saari, 2020). Lääkeainetta on kehitetty 1980-luvulta lähtien ja sillä on nykyisin myyntiluvat muun muassa Yhdysvalloissa, Australiassa sekä useissa Aasian maissa (Kallio ja Aantaa, 2012). Euroopassa lääkettä valmistaa ja myy suomalainen lääkeyhtiö Orion kauppanimellä Dexdor (Orion, 2011).

SPICE III -tutkimuksessa tarkasteltiin deksmedetomidiinin käyttöä tehohoitopotilaiden pääasiallisena rauhoitusmuotona (Shehabi ym., 2019). Tutkimuksen potilaat satunnaistettiin kahteen ryhmään, joista toisessa potilaita lääkittiin ensisijaisesti deksmedetomidiinilla ja toisessa jollain muulla rauhoittavalla lääkkeellä. Tutkimuksen aliryhmäanalyysissä havaittiin, että alle 65-vuotiaiden joukossa kuolleisuus oli suurempaa deksmedetomidiiniryhmässä (dex-ryhmässä) kuin toisessa vertailuryhmässä. Kuolleisuutta tarkasteltiin 90 päivää potilaan satunnaistuksen jälkeen. Myöhemmin saman aineiston pohjalta tehtiin sekundääritutkimus, joka keskittyi erityisesti arvioimaan iän ja lääkeaineen yhdysvaikutusta kuolleisuuteen Bayes-mallinnuksen avulla (Shehabi ym., 2021). Tutkimuksen posterioritodennäköisyyksien perusteella alle 65-vuotiaat deksmedetomidiiniryhmään kuuluneet kuolivat 98.5 %:a todennäköisemmin kuin he, jotka saivat toista lääkeainetta. Vuoden 2022 toukokuussa Euroopan lääkevirasto tiedotti terveydenhuollon ammattilaisia tuloksista ja kehotti punnitsemaan deksmedetomidiinin käytön hyödyllisyyttä nuorempien potilaiden kohdalla (Fimea, 2022).

Artikkeleista Shehabi ym. (2019) ja Shehabi ym. (2021) voidaan havaita, että SPICE III -tutkimuksen aineistoa on analysoitu hoitoaikaan mukaisesti (eng. *intention-to-treat*, ITT). Tämä tarkoittaa, että analyysissä selittäjänä käytetään potilaalle satunnaistettua hoitoryhmää riippumatta siitä, millaista hoitoa potilas todellisuudessa sai satunnaistuksen jälkeen (McCoy, 2017). SPICE III -tutkimuksessa satunnaistusryhmiin liittyvä hoitoprotokolla ei kuitenkaan ollut kovin tiukka johtuen potilaiden kriittisestä tilasta. Mikäli potilaalle määrätty hoito ei rauhoittanut potilasta tarpeeksi, hänelle voitiin määrätä toista lääkeainetta, mahdollisesti jopa samanaikaisesti alkuperäisen lääkeaineen kanssa (Shehabi ym., 2019). Lääkeannostelun sekoittuneisuuden vuoksi on hankalaa todeta, että dex-ryhmässä havaittu ylikuolleisuus alle 65-vuotiailla olisi selkeästi juuri deksmedetomidiinista johtuvaa.

SPICE III -tutkimusryhmän kolmannessa artikkelissa (Shehabi ym., 2023) pureuduttiin hoitoryhmän sijasta lääkeannostusten ja kuolleisuuden väliseen yhteyteen. Kiinnostuksen kohteena oli deksmedetomidiniin lisäksi toinen rauhoituksessa yleisesti käytetty lääkevalmiste, propofoli. Artikkelissa todettiin yhteys kasvavan dex-annoksen ja kasvavan kuolleisuuden välillä alle 65-vuotiailla potilailla. Vastaavasti kasvavan propofoliannostuksen todettiin laskevan kuolleisuutta.

Koska moni potilas saattoi saada hoitojaksonsa aikana alkuperäisestä suunnitelmasta poikkeavaa hoitoa, on ITT-analyysin sijaan perusteltua keskittyä tarkastelemaan, miten annoskoon muuttuminen vaikuttaa potilaiden selviytymiseen. Artikkelin Shehabi ym. (2023) analyyseissa on kuitenkin tiettyjä puutteita. Aineistoa rajattiin runsaasti, sillä tarkasteluun otettiin ainoastaan sellaiset deksmedetomidiniiryhmän potilaat, jotka olivat saaneet sekä dex-lääkettä että propofolia. Lisäksi kolmatta rauhoittavaa lääkettä, midat-solaamia, saaneet potilaat poistettiin aineistosta. Tämä tarkoitti, että alkuperäisestä, liki 4 000 potilaan aineistosta käytössä oli vain 1 177 havaintoa. Alle 65-vuotiata tässä aineistossa oli ainoastaan 598. Tämänlaista aineiston rajausta voidaan kuitenkin pitää tarpeettomana, sillä esimerkiksi regressiomallinnusta käyttäen voitaisiin huomioida potilaat, jotka eivät ole saaneet kiinnostuksen kohteena olevaa lääkehoitoa. Pahimmillaan runsas aineiston rajaaminen voi johtaa valikoitumisharhaan.

Annoskokoja tarkasteltaessa aineistoa joudutaan analysoimaan satunnaisesti kokeen sijasta havainnoivana tutkimuksena. Kausaalipäätelyä soveltamalla johtopäätöksiä syy-seuraussuhteista voidaan kuitenkin muodostaa, vaikka tutkimukseen olisikin kohdistunut odottamattomia, tutkimussuunnitelmaan kuulumattomia interventioita (Hernán ja Robins, 2020).

Tässä tutkielmassa tarkoituksena on analysoida SPICE III -tutkimuksen aineistoa kausaalipäätelyn keinoin ja luoda kausaalimalli lääkeannostuksen vaikutukselle 90 päivän kuolleisuuteen. Tutkielmassa esitellään rakennekausaalimalli (eng. *structural causal model*), jonka avulla perustellaan, miten tutkimusaineiston muuttujia käsitellään ja kuinka kiinnostuksen kohteena oleva kausaalivaikutus lasketaan.

Tutkielma on tehty työsuhteessa Orionin kanssa. Euroopan lääkevirasto on pyytänyt Orionilta lisäselvitystä deksmedetomidiniin havaittuun turvallisuus- huoleen liittyen, ja tavoitteena on, että tutkielman tuloksia ja menetelmä- osuutta voitaisiin käyttää osana Orionin vastinetta Euroopan lääkevirastolle. Orion ei osallistunut SPICE III -tutkimuksen suunnitteluun, toteutukseen

tai rahoitukseen.

Aineiston käsittelyyn on käytetty R-ohjelmistoa (R Core Team, 2023). Lisäksi LaTeX-taulukkopohjien sekä luvun 4.3 kuvien piirtämisessä käytetyn R-koodin luomisessa apuna on toiminut tekoälysovellus ChatGPT:n ilmaisversio 3.5 (OpenAI, 2024). Useimmat englanninkieliset tilastolliset käsitteet on suomennettu Tilastotieteen sanaston (Alho ym., 2023) mukaisesti.

Luvussa 2 kerrotaan tarkemmin SPICE III -tutkimuksesta sekä kuvaillaan tutkimusaineistoa. Luvussa 3 esitellään menetelmät, joita käytetään mallinnuksessa. Menetelmäosuus keskittyy erityisesti kausaalipäätelyyn. Luvussa 4 esitetään kuolleisuuden arviointiin käytetty kausaalimalli ja käydään läpi mallinnuksen tulokset. Luku 5 sisältää tutkielmaan liittyvää pohdintaa.

2 Aineisto

SPICE III on vuosina 2013–2018 toteutettu tehohoitotutkimus, johon osallistui lähes 4 000 tehohoitopotilasta useasta maasta. Poikkeuksellisen laajan otoskoon vuoksi tutkimuksen tuloksia voidaan pitää varsin merkittävänä. Luvussa 2.1 kerrotaan tarkemmin itse tutkimuksesta sekä esitellään tutkimuksen koeasetelma. Luvun tiedot perustuvat artikkeliin Shehabi ym. (2019) ellei toisin mainita.

Tutkielmassa analysoidaan SPICE III -tutkimuksen aikana kerättyä aineistoa. Alkuperäinen aineisto oli jaettu kahteen koosteaineistoon: potilasaineistoon sekä hoitoaineistoon. Potilaisaineistosta saatiin käyttöön tutkimuksen alussa mitatut muuttujat sekä sairaalajakson päättymisen jälkeen kerättyä tietoa kuten kuolleisuus sekä hoitajakson pituus. Hoitoaineisto kertoo, millaista hoitoa potilas oli kunakin hoitopäivänä saanut. Analyysissä käytetyt keskimääräiset annoskoot johdettiin hoitoaineiston perusteella. Luvussa 2.2 kerrotaan aineistosta ja sen käsittelystä. Tämän lisäksi esitellään ja kuvailaan tutkimuksen olennaisimpia muuttujia. Aineiston käsittelyssä käytettiin apuna R-pakettia **dplyr** (Wickham ym., 2023).

2.1 SPICE III -tutkimus

SPICE III (Sedation Practice in Intensive Care Evaluation) on australialaisen Monash-yliopiston suorittama satunnaistettu kliininen koe, jossa tarkasteltiin deksmedetomidiniin käyttöä tehohoitopotilaiden pääasiallisena rauhoittavana lääkkeenä. Tutkimusaineistoa kerättiin vuodesta 2013 vuoteen 2018 saakka ja tutkimuksessa oli mukana 74 tehohoitoyksikköä kahdeksasta maasta (Australia, Irlanti, Iso-Britannia, Italia, Malesia, Saudi-Arabia, Sveitsi ja Uusi-Seelanti).

Rauhoitus eli sedaatio on tärkeä osa hengityskoneella hoidettavien teho-osastopotilaiden hoitoa. Sedaatiota varten on kehitetty useita lääkevalmisteita, joista deksmedetomidiniin lisäksi olennaisimpia ovat propofoli sekä midatsolaami. SPICE III -tutkimuksessa potilaiden rauhoittuneisuutta mitattiin RASS-asteikolla (Richmond Agitation and Sedation Scale) (Sessler ym., 2002), joka on esitetty taulukossa 1. Potilaan vointia arvioitiin vähintään neljän tunnin välein, ja useimmissa tapauksissa lääkityksen tavoitteena oli pitää potilas tilassa, jossa hänen RASS-arvonsa pysyisivät välillä [-2, 1].

Taulukko 1: RASS-asteikko selityksineen. Taulukko perustuu artikkeliin Sessler ym. (2002), josta taulukon luokat ja selitykset on käännetty.

Arvo	Luokka	Kuvaus
4	Väkivaltainen	Väkivaltainen, vaaraksi henkilökunnalle
3	Erittäin kiihtynyt	Poistaa letkut tai katetrit, aggressiivinen
2	Kiihtynyt	Toistuvaa liikehdintää, taistelee
1	Levoton	Levoton muttei aggressiivinen
0	Valpas ja rauhallinen	
-1	Unelias	Ei täysin valpas mutta pysyy hereillä
-2	Kevyt sedaatio	Reagoi ääneen ja herää hetkeksi
-3	Kohtalainen sedaatio	Liikkuu tai avaa silmänsä, ei katsekontaktia
-4	Syvä sedaatio	Reagoi fyysiseen stimulaatioon muttei ääneen
-5	Reagoimaton	Ei reagoi ääneen tai fyysiseen stimulaatioon

Tutkimuksessa oli kaksi hoitoryhmää. Deksmetomidiniiryhmässä (dex-ryhmässä) pyrittiin käyttämään deksmedetomidiniä potilaan pääasiallisena rauhoituslääkkeenä. Lääkettä oli tavoitteena annostella suonensisäisesti 1–1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ (mikrogrammaa potilaan painoa kohden tunnissa), jotta potilas rauhoittuisi RASS-tavoitetasolle. Mikäli maksimiannostus ei riittänyt tavoitteen saavuttamiseksi, potilasta voitiin lääkittää samanaikaisesti myös propofolilla. Tavanomaisen hoidon ryhmässä potilasta hoidettiin propofolilla, midatso-laamalla tai muilla rauhoittavilla valmisteilla lääkärin harkinnan mukaisesti. Deksmetomidiniä pyrittiin käyttämään vain, jos muut hoitomuodot eivät osoittautuneet tehokkaiksi.

Tehohoitopotilas voitiin valita tutkimukseen, mikäli häntä hoidettiin hengityskoneessa intubaatioputken sekä rauhoittavan lääkityksen avulla ja hänen odotettiin tarvitsevan kyseistä hoitoa ainakin seuraavan päivän ajan. Potilasta ei voitu valita tutkimukseen, jos hän oli alle 18-vuotias, hän oli ehtinyt olla yli 12 tunnin ajan hengityskonehoidossa tai hänen epäiltiin kärsivän aivovammasta. Potilaat satunnaistettiin 1:1-suhteella joko dex-ryhmään tai tavanomaisen hoidon ryhmään. Satunnaistuksessa käytettiin lisäksi lohkoutusta terveyskeskuksen sekä epäillyn verenmyrkytyksen (kyllä/ei) mukaan.

Tutkimuksen päävasteena toimii kuolleisuus 90 päivää satunnaistuksen jälkeen. Potilaille suoritettiin myös useita mittauksia ennen satunnaistusta. Tässä tutkielmassa näitä mittauksia kutsutaan perustason (eng. *baseline*) muuttujiksi, joista kerrotaan tarkemmin seuraavassa luvussa.

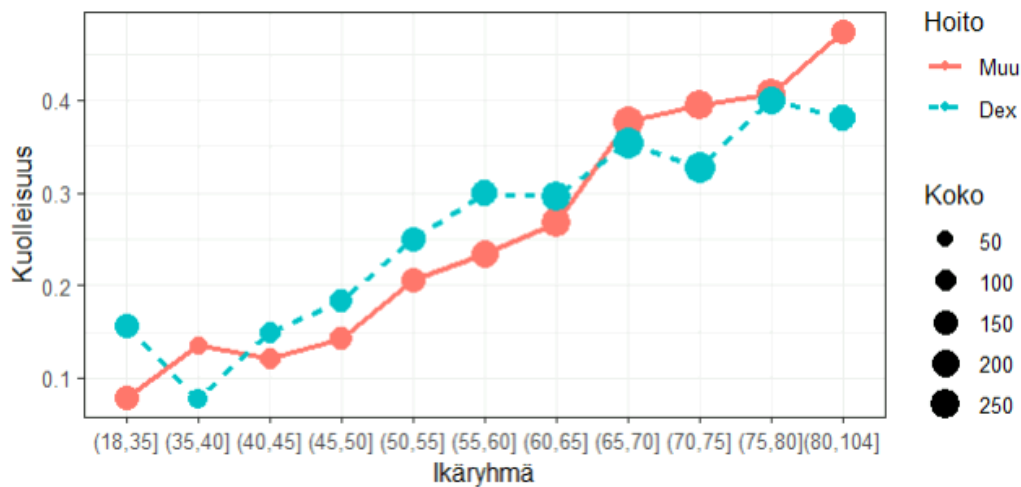
2.2 Aineiston kuvailua

Tutkimukseen valikoitui 4 000 potilasta, joista 2 001 kuului dex-ryhmään ja 1 999 muun hoidon ryhmään. 82 henkilöä ei antanut suostumusta tietojensa käyttöön tutkimuksessa, 14 potilaan kohdalla 90 päivän kuolleisuudesta ei ollut tietoa sekä 19 potilaalle ei pystytty laskemaan keskimääräisiä lääkeannostuksia hoitajaksojen osalta. Tällaiset havainnot poistettiin aineistosta. Poistettujen havaintojen osuus koko aineistosta on pieni (2.9 %), joten on epätodennäköistä, että kyseisten havaintojen poistaminen vaikuttaa olennaisesti tuloksiin.

Koko aineistossa 90 päivän kuolleisuus on 29.0 %. Vertailtaessa kuolleisuuksia hoitoryhmittäin, mitään eroa ei synny, vaan kuolleisuus kummassakin hoitoryhmässä on 29.0 %. Samanlainen tulos havaittiin artikkelissa Shehabi ym. (2019).

Kuviossa 1 on tarkasteltu potilaiden kuolleisuutta hoitoryhmittäin jaoteltuna viiden vuoden osaväleihin. Kuvioista voi helposti havaita eron alle ja yli 65-vuotiaiden välillä. Juuri 65–70-vuotiaiden ryhmä toimii aineistossa ikäryhmänä, jonka saavutettuaan dex-ryhmään kuuluneet selviävät todennäköisemmin, kun taas tätä nuoremmilla tulos on päinvastainen. Artikkeleissa Shehabi ym. (2021) ja Shehabi ym. (2023) 65 vuotta oli valikoitunut tarkastelurajaksi, koska noin puolet potilaista oli 65-vuotiaita tai nuorempia, mikä osaltaan kertoo siitä, että myös sattumalla on ollut osansa analyysien tuloksissa. Kuvion perusteella ei kuitenkaan vaikuta, että kuolleisuuseroissa olisi havaittavissa selkeää trendiä, vaan kuolleisuuserot pysyvät pitkälti vakioina kummassakin aliryhmässä.

Tämän tutkielman analyyseissä tarkastelu rajataan alle 65-vuotiasiin – ryhmään, joka oli tuottanut deksmedetomidiniin osalta kriittisimmät tulokset. Rajauksen myötä lopullinen aineisto koostuu 2 064 potilaasta. Perustason muuttujista tarkasteluun valittiin aiempien tutkimusten sekä asiantuntijatiedon perusteella sellaiset muuttujat, joiden oletetaan vaikuttavan sekä potilaan lääkeannostukseen että kuolleisuuteen. Taulukossa 2 esitellään analyyseihin valitut perustason luokkamuuttujat luokkineen. Jokaisen luokan osalta laskettiin havaintojen lukumäärät sekä niiden osuudet aineistossa.



Kuvio 1: Kuolleisuudet ikäluokittain kahdessa hoitoryhmässä. Sininen ja katkoinen viiva ilmaisee dex-ryhmää, kun taas punainen ja yhtenäinen viiva muun hoidon ryhmää. Ryhmän kokoa on havainnollistettu pisteen koon avulla.

Aineistossa lähes yhtä moni kuului dex-ryhmään kuin muun hoidon ryhmään. Tulos on odotettu, sillä potilaat satunnaistettiin ennen hoidon aloittamista, eikä ikä (yli/alle 65 vuotta) vaikuta siihen, mihin hoitoryhmään potilas satunnaistetaan.

Taulukosta voidaan myös huomata, että suurin osa potilaista on miehiä sekä heidän hoitopaikkansa on todennäköisimmin sijainnut Australiassa ja Uudessa-Seelannissa. Hoitoontulon syistä etenkin respiratoriset (hengitysteihin liittyvät) oireet nousevat esiin selvästi yleisimpinä. Sellaiset luokat, joista havaintoja oli alle 10 yhdistettiin omaksi luokaksi "Muu". Lisäksi hoitoon on saavuttu useimmiten päivystyspoliklinikalta, vuodeosastolta tai hätäleikkauksesta.

Taulukkoon 3 on koottu tutkielman jatkuvat perustason muuttujat ja muuttujien osalta on laskettu mediaanit sekä ensimmäiset ja kolmannet kvartiilit. Aineiston keskimääräinen potilas on iältään 53.3 vuotta ja painaa 80 kiloa. Terveydentilaa on teho-osastolle saapuessa mitattu APACHE II -pisteytyksellä (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) (Knaus ym., 1985), joka kuvaa potilaan terveydentilan vakavuutta ja kuoleman riskiä. Mitä suurempi potilaan APACHE II -pistemäärä on, sen kriittisemmässä tilassa hän on. Pienin mahdollinen pistemäärä on 0 ja suurin 71. Aineiston potilaiden keskimääräinen APACHE II -pisteytys on 20 kvartiilivälillä 15–25.

Taulukko 2: Aineiston perustason luokkamuuttujat luokkineen. Jokaisesta luokasta on laskettu havaintojen lukumäärät sekä niiden osuudet.

Muuttuja	Lukumäärä (osuus)
Hoitoryhmä: Dex	1 038 (50.3 %)
Hoitoryhmä: Muu	1 026 (49.7 %)
Sukupuoli: Mies	1 273 (61.7 %)
Sukupuoli: Nainen	791 (38.3 %)
Sijainti: Australia ja Uusi-Seelanti	1 310 (63.5 %)
Sijainti: Eurooppa	408 (19.8 %)
Sijainti: Malesia	242 (11.7 %)
Sijainti: Saudi-Arabia	104 (5.0 %)
Hoitoontulon syy: Gastrointestinaalinen	296 (14.3 %)
Hoitoontulon syy: Kardiovaskulaarinen	254 (12.3 %)
Hoitoontulon syy: Metabolinen	36 (1.7 %)
Hoitoontulon syy: Muskuloskeletaalinen	83 (4.0 %)
Hoitoontulon syy: Neurologinen	36 (1.7 %)
Hoitoontulon syy: Renaalinen	22 (1.1 %)
Hoitoontulon syy: Respiratorinen	821 (39.8 %)
Hoitoontulon syy: Traumaperäinen	128 (6.2 %)
Hoitoontulon syy: Verenmyrkytys	342 (16.6 %)
Hoitoontulon syy: Muu	46 (2.2 %)
Hoitoon saapuminen: Ei-kiireellinen leikkaus	159 (7.7 %)
Hoitoon saapuminen: Hätäleikkaus	400 (19.4 %)
Hoitoon saapuminen: Päivystyspoliklinikka	717 (34.7 %)
Hoitoon saapuminen: Siirto toisesta sairaalasta	166 (8.0 %)
Hoitoon saapuminen: Siirto toiselta teho-osastolta	57 (2.8 %)
Hoitoon saapuminen: Vuodeosasto	565 (27.4 %)

Taulukko 3: Aineiston jatkuvat perustason muuttujat. Ikä on ilmaistu vuosina, terveydentila APACHE II -pisteytyksen avulla ja paino kilogrammoina. Muuttujista on laskettu mediaanit sekä ensimmäiset (Q1) ja kolmannet (Q3) kvartiilit.

Muuttuja	Q1	Mediaani	Q3
Ikä	42.7	53.3	59.9
Terveydentila	15	20	25
Paino	67	80	99

Lääkityksen osalta tutkielmassa keskityttiin potilaan saamaan lääkitykseen ensimmäisen hengityskonejakson aikana, sillä kyseistä jaksoa pidetään potilaan selviytymisen kannalta kriittisimpänä. Lääkeaineista tarkasteluun valittiin deksmedetomidiinin lisäksi propofoli sekä midatsolaami. Nämä lääkeaineet olivat tutkimuksessa kolme selkeästi yleisimmin käytettyä rauhoittavaa lääkeainetta. Potilaista 53.6 % sai deksmedetomidiinia ja 39.7 % midatsolaamia hoitajaksojensa aikana. Propofolilla lääkittiin peräti 86.6 %:a potilaista.

On siis selvää, että potilas saattoi hoitonsa aikana saada useaa eri rauhoittavaa lääkettä. Taulukkoon 4 on koottu mahdolliset kolmen lääkkeen yhdistelmät ja laskettu, kuinka monta potilasta kuhunkin ryhmään kuului. Lisäksi taulukkoon on laskettu ryhmäkohtaiset kuolleisuudet. Mikäli potilas oli saanut yhtenäkin hoitopäivänä tarkasteltavaa lääkettä, lääkkeen kohdalle arvoksi tuli "Kyllä".

Taulukko 4: Deksmetomidiinin, propofolin ja midatsolaamin väliset yhdistelmät taulukoituna potilaiden hoitajaksojen osalta. Taulukkoon on laskettu jokaisen ryhmän koko sekä kuolleisuus ryhmän sisällä. Mikäli potilas oli saanut hoitonsa aikana tiettyä lääkettä, sai hän kyseisen lääkeaineen osalta arvokseen "Kyllä".

Deksmetomidiini	Propofoli	Midatsolaami	Lukumäärä	Kuolleita
Ei	Ei	Ei	17 (0.8 %)	6 (35.3 %)
Kyllä	Ei	Ei	102 (4.9 %)	25 (24.5 %)
Ei	Kyllä	Ei	465 (22.5 %)	68 (14.6 %)
Ei	Ei	Kyllä	110 (5.3 %)	34 (30.9 %)
Kyllä	Kyllä	Ei	660 (32.0 %)	120 (18.2 %)
Kyllä	Ei	Kyllä	47 (2.3 %)	19 (40.4 %)
Ei	Kyllä	Kyllä	366 (17.7 %)	75 (20.5 %)
Kyllä	Kyllä	Kyllä	297 (14.4 %)	82 (27.6 %)

Selkeästi yleisin vaihtoehto on ollut dex-lääkkeen sekä propofolin yhdistelmä. Lähes kolmannes potilaista on saanut hoitonsa aikana näitä kahta lääkettä muttei midatsolaamia. Kuolleisuus tässä ryhmässä on ollut 3.3 prosenttiyksikköä matalampi verrattaessa kokonaiskuolleisuuteen alle 65-vuotiaiden ryhmässä. Muita yleisiä kombinaatioita ovat propofoli yksinään, propofoli–midatsolaami sekä kaikkien kolmen lääkkeen yhdistelmä. Näistä kombinaatioista pelkän propofolin ryhmä erottuu joukosta matalalla kuolleisuudella. Kuolleisuuden osalta dex-lääkkeen ja midatsolaamin yhdistelmä on johtanut selkeästi korkeimpaan kuolleisuuteen, joskin ryhmän koko on myös pieni. Huomioitavaa on myös se, että pelkästään deksmedetomidiinia saaneita on aineistossa melko vähän.

Vaikka potilasta olisi hoitojakson aikana lääkitty kahdella tai useammalla lääkkeellä, ei potilas ole välttämättä saanut kyseisiä lääkkeitä yhtäaikaista, sillä eri aineiden annostukset ovat voineet jakautua eri päiville. Taulukon 4 tulokset eivät täten suoraan kerro lääkkeitä yhdistämisen annostuksen yhteydestä kuolleisuuteen.

Taulukossa 5 tarkastellaan lääkkeitä päivätasolla ensimmäisten hengityskonejaksojen osalta. Käytettävissä on yhteensä 11 982 päivätason annostusta, joiden kombinaatiot on esitetty kyseisessä taulukossa. Noin puolet hoitopäivistä olivat sellaisia, että potilas oli saanut päivän aikana vain yhtä lääkettä. Kuitenkin yli neljäsosassa tapauksista potilasta oli lääkitty yhtäaikaista sekä deksmedetomidinilla ja propofolilla muttei midatsolaamilla. Pelkästään propofolia ja midatsolaamia käytettiin noin 10 %:sta hoitopäivistä. Deksmetomidiniin ja midatsolaamin yhtäaikaista annostus oli vaihtoehdoista harvinaisin. Erot päiväkohtaisten osuuksien ja taulukon 4 hoitopäivien osuuksien välillä ovat erityisen suuret kolmen lääkkeitä yhdistämisen kohdalla (3.2 % ja 14.4 %). Vaikka 14.4 % potilasta oli saanut ensimmäisen hoitojakson aikana kaikkia kolmea lääkettä, ei kyseisillä aineilla yhtäaikaista lääkitys ollut yleistä päivätasolla.

Taulukko 5: Deksmetomidiniin, propofolin ja midatsolaamin väliset yhdistelmät taulukoituna hoitopäivien osalta. Mikäli päivän aikana potilas oli saanut tiettyä lääkettä, sai hän kyseisen lääkkeitä osalta arvokseen "Kyllä".

Deksmetomidini	Propofoli	Midatsolaami	Lukumäärä
Ei	Ei	Ei	932 (7.8 %)
Kyllä	Ei	Ei	1262 (10.5 %)
Ei	Kyllä	Ei	3816 (31.8 %)
Ei	Ei	Kyllä	985 (8.2 %)
Kyllä	Kyllä	Ei	3219 (26.9 %)
Kyllä	Ei	Kyllä	201 (1.7 %)
Ei	Kyllä	Kyllä	1185 (9.9 %)
Kyllä	Kyllä	Kyllä	382 (3.2 %)

Tarkastellaan lopuksi lääkeannosmuuttujia, jotka johdettiin päivätason lääkitysaineistosta. Lääkeannostukset johdettiin laskemalla yhteen potilaan saama lääkitys ensimmäisen hengityskonejakson ensimmäisestä päivästä viimeiseen päivään asti, ja tämä summa jaettiin potilaan painolla (kilogrammoina) ja ensimmäisen jakson pituudella (tunneissa).

Taulukossa 6 on tarkasteltu annoskoon vaihtelun yhteyttä kuolleisuuteen. Annosmuuttujat jaettiin kvartiileihin ja kuolleisuutta tutkittiin näissä kvartiileissa. Taulukon mukaan näyttää siltä, että korkeampien annostusten kohdalla kuolleisuus on pienempää jokaisen lääkeaineen kohdalla. Varsinkin propofolikvartiileissa kuolleisuuden lasku on selkeää.

Taulukko 6: Lääkeannosmuuttujat jaoteltuna kvartiileihin ja kuolleisuudet kyseisissä kvartiileissa. Kvartiilien keskimääräiset annoskoot on ilmaistu mediaanilla. Deksmetomidiniin ja midatsolaamin osalta annoskoot ovat yksikössä $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, propofolin osalta $\text{mg}/\text{kg}/\text{h}$.

Lääkeaine / kvartiili	Md-annoskoko	Potilaita	Kuolleita
Deksmetomidini / Q1	0.103	278	67 (24.1 %)
Deksmetomidini / Q2	0.382	275	60 (21.8 %)
Deksmetomidini / Q3	0.669	277	67 (24.2 %)
Deksmetomidini / Q4	0.961	276	52 (18.8 %)
Propofoli / Q1	0.137	447	109 (24.4 %)
Propofoli / Q2	0.512	448	93 (20.8 %)
Propofoli / Q3	1.03	446	79 (17.7 %)
Propofoli / Q4	1.930	447	64 (14.3 %)
Midatsolaami / Q1	0.485	206	57 (27.7 %)
Midatsolaami / Q2	3.730	204	59 (28.9 %)
Midatsolaami / Q3	12.90	205	49 (23.9 %)
Midatsolaami / Q4	42.50	205	45 (22.0 %)

Taulukon 6 perusteella on haastavaa tehdä artikkelin Shehabi ym. (2023) mukaista tulkintaa siitä, että dex-annostuksen kasvulla olisi yhteyttä kasvavaan kuolleisuuteen. Tämän luvun kuvailevat analyysit antavat syytä tarkastella lääkeannostuksen vaikutusta kuolleisuuteen tarkemmin. Kuvailevien analyysin tulokset eivät kuitenkaan yksinään kerro vielä lääkeaineiden tehokkuudesta, sillä useat taustatekijät ovat voineet vaikuttaa tuloksiin. Tämän vuoksi turvaudumme kausaalipäätelyyn.

3 Menetelmät

Kausaalipäätely tarjoaa keinoja tutkia, mitä olisi tapahtunut, jos kiinnostuksen kohteena olevaan tapahtumaan olisi puututtu intervention kautta (Pearl, 2009). Tässä tutkielmassa tavoitteena on estimoida, mitä potilaiden keskimääräiselle kuolleisuudelle tapahtuu, kun keskimääräisiä lääkeannostuksia muutetaan. Tällaisten ongelmien ratkaisemiseksi on tarjottu esimerkiksi rakennekausaalimallia (eng. *structural causal model*) (Pearl, 2009) sekä Rubinin kausaalimallia (Holland, 1986). Tässä tutkielmassa keskitytään rakennekausaalimalleihin.

Tässä luvussa kerrotaan tarkemmin tutkielman menetelmistä. Aluksi esitellään kausaalipäätelyn olennaisimpia käsitteitä, joita käytetään apuna kausaalivaikutuksen estimoinnissa. Lopuksi käydään läpi, kuinka kausaalipäätelyä käyttäen voidaan estimoida kiinnostuksen kohteena oleva keskimääräinen kausaalivaikutus käyttäen bayesiläistä logistista regressiota.

3.1 Kausaaliverkko ja rakenneyhtälö

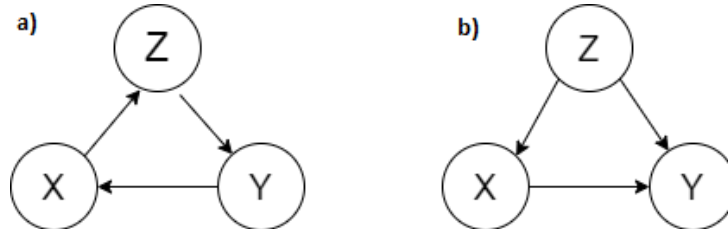
Kausaaliverkkojen määrittäminen vaatii verkkoteorian peruskäsitteiden ymmärtämistä. Seuraavat verkkoteorian käsitteet pohjautuvat teokseen Koller ja Friedman (2009).

Verkko koostuu joukosta solmuja sekä joukosta särmiä. Solmuparia A_i, A_j voi yhdistää suunnattu särmä $A_i \rightarrow A_j$ tai suuntaamaton särmä $A_i - A_j$. Oletetaan, että kahden solmun välillä ei voi olla kahta tai useampaa särmiä.

Solmujono A_1, \dots, A_k muodostaa polun, mikäli kaikille $i = 1, \dots, k - 1$ pätee, että $A_i \rightarrow A_{i+1}$, $A_i \leftarrow A_{i+1}$ tai $A_i - A_{i+1}$. Polku siis yhdistää solmujonon perättäiset solmut toisiinsa. Jos kaikki särmit kulkevat suuntaan $A_i \rightarrow A_{i+1}$, sanotaan, että solmusta A_1 kulkee suunnattu polku solmuun A_k . Mikäli suunnattu polku päättyy lähtösolmuunsa, eli $A_1 = A_k$, kyseessä on silmukka. Verkkoja, joiden kaikki särmit ovat suunnattuja ja jotka eivät sisällä silmukoita, kutsutaan suunnatuiksi silmukattomiksi verkoiksi (eng. *directed acyclic graph*, DAG).

Kuviossa 2 esitellään kaksi esimerkkiä suunnatuista verkoista, jotka sisältävät solmut X, Y ja Z. Verkoissa jokaisen solmun välillä on särmä, mikä tarkoittaa, että verkkojen jokaista solmua yhdistää polku. Kuvion 2 (a) verkko

ei ole DAG, sillä verkko sisältää suunnatun polun $X \rightarrow Z \rightarrow Y \rightarrow X$, joka johtaa takaisin lähtösolmuunsa, eli kyseessä on silmukka. Kuvion 2 (b) verkko sen sijaan on DAG, sillä verkosta ei löydy silmukoita.



Kuvio 2: Kaksi esimerkkiä suunnatuista verkoista.

Pearl (2009) kertoo kausaaliverkkojen ja rakenneyhtälöiden yhteydestä. Voidaan ajatella, että verkkojen solmut kuvastavat tutkimuksen muuttujia ja suunnatut särmät muuttujien välisiä riippuvuussuhteita, jolloin kausaalimallien rakenneyhtälöitä on mahdollista havainnollistaa verkkojen avulla. Tällaista verkkoa kutsutaan kausaaliverkoksi. Mikäli kausaaliverkko on silmukaton eikä se sisällä havaitsemattomia muuttujia, kausaalivaikutus on estimoitavissa algoritmisesti, vaikkei tutkimusasetelma olisi kokeellinen. Esimerkiksi kuvion 2 b) kausaaliverkosta voidaan havaita seuraavat rakenneyhtälöt:

$$x = f_x(z),$$

$$y = f_y(x, z).$$

Toisin sanoen muuttuja X riippuu yksinomaan muuttujasta Z , ja vastaavasti Y määräytyy muuttujien X ja Z funktiona. Tyypillisesti jokaisella muuttujalla I on oma havaitsematon virhetermiansä U_i , jolloin kyseinen muuttuja ei määräydy täysin toisen havaitun muuttujan perusteella. Tällöin rakenneyhtälöt ilmaistaan muodossa:

$$z = f_z(u_z),$$

$$x = f_x(z, u_x),$$

$$y = f_y(x, z, u_y).$$

Näin ollen esimerkiksi muuttujalla X on siis oma virhetermiansä U_x , mikä johtaa siihen, että muuttujan X arvo jää tuntemattomaksi, vaikka muuttujan Z arvo olisikin tiedossa, sillä muuttujaan X sisältyy aina oma satunnaisuutensa. Jos oletetaan, että havaittujen muuttujien kesken ei ole yhteisiä virhetermejä, voidaan virhetermit jättää tarkastelun ulkopuolelle kausaalivai-

kutusta estimoidessa. Mainitunlainen yksinkertaistus tehdään myös tämän tutkielman tapauksessa.

Kausaaliverkon solmujoukkoja on mahdollista ryvästää (eng. *cluster*) yhdeksi solmuksi tietyin ehdoin (Tikka ym., 2023). Mikäli kahteen kausaaliverkon solmuun saapuvat nuolet samasta solmujoukosta sekä näistä kahdesta solmusta lähtevät nuolet samaan solmujoukkoon, voidaan näitä kahta solmua ilmaista yhtenä solmuna. Solmujen ryvästys voi selventää kausaaliverkon esittämistä sekä helpottaa kausaalivaikutuksen laskemista.

3.2 D-separaatio

D-separoituvuuden (eng. *d-separation*) avulla voidaan tutkia, ovatko kaksi solmujoukkoa X ja Y keskenään tilastollisesti riippumattomia, kun niitä ehdollisestaan kolmannella solmujoukolla Z (Pearl, 2009). Näin on mahdollista löytää jokin ehdollistava solmujoukko, jonka avulla tutkimuksen vaste- ja interventiomuuttujat saadaan riippumattomiksi toisistaan, kun interventiomuuttujan vaikutusta vasteeseen ei huomioida. Tämän vuoksi d-separoituvuuksien tarkastelu on olennainen osa kausaalivaikutusten identifointia.

Pearl (2009) esittää teoksensa luvussa 1.2 d-separoituvuuden kriteerit. Tarkastellaan polkua p , joka sisältää solmut i , j ja m . Polku p on mielivaltaisen solmujoukon Z d-separoima, jos ja vain jos:

1. p sisältää ketjun $i \rightarrow m \rightarrow j$, ja solmu m kuuluu joukkoon Z .
2. p sisältää haarukan $i \leftarrow m \rightarrow j$, ja solmu m kuuluu joukkoon Z .
3. p sisältää käänteisen haarukan eli törmäyttimen (eng. *collider*) $i \rightarrow m \leftarrow j$, eikä Z sisällä solmua m taikka sellaisia solmuja, joihin kulkee suunnattu polku solmusta m .

Mikäli kahden solmujoukon X ja Y välillä kulkee useita polkuja, solmujoukko Z d-separoi solmujoukot X ja Y , jos ja vain jos solmujoukko Z d-separoi jokaisen polun solmujoukkojen X ja Y välillä.

Tarkastellaan kuvion 2 kausaaliverkkoa (b). Oletetaan lisäksi, että solmusta X ei suoraan kulje nuolta solmuun Y . Tällöinkään X ja Y eivät ole riippumattomia keskenään, sillä verkko sisältää haarukan $X \leftarrow Z \rightarrow Y$. Toisin sanoen X ja Y ovat riippuvia toisistaan muuttujan Z kautta. Verkossa esiintyvän

haarukan vuoksi Z on siis muuttuja, joka d -separoi muuttujat X ja Y . Tilanteesta, jossa muuttujat X ja Y ovat riippumattomia ehdolla Z , käytetään merkintää $(Y \perp\!\!\!\perp X|Z)$.

3.3 Kausaalivaikutus ja do-laskenta

Kausaalivaikutuksen laskemisen keskiössä ovat muuttujiin tehtävät interventiot. Kuvitteellista interventiota havainnollistetaan kausaalilaskennassa do-operaattorilla (eng. *do-operator*), josta käytetään usein merkintää $do(X = x)$ (Pearl, 2009), tai tässä yhteydessä lyhyemmin $do(x)$. Muuttujan X kausaalivaikutusta muuttujaan Y voidaan siis esittää lausekkeella $p(y|do(x))$. Kyseinen lauseke kuvaa muuttujan $Y = y$ jakaumaa sillä ehdolla, että muuttujaan X toteutetaan kuvitteellinen interventio $X = x$.

Do-laskennaksi (eng. *do-calculus*) kutsutaan joukkoa laskuoperaatioita, jonka avulla kausaalivaikutus saadaan selville tietyistä verkosta ja aineistosta (Pearl, 2009). Do-laskennan tavoitteena on johtaa kausaalivaikutusta kuvaava jakauma muotoon, joka sisältää ainoastaan havaittuja suureita. Tämän tutkielman tapauksessa lääkeannostuksiin tehtävät interventiot $do(dex)$, $do(prop)$ ja $do(mid)$ ovat havaitsemattomia, sillä SPICE III -tutkimuksessa interventiota ei kohdennettu lääkeannostuksiin. Jotta voidaan määrittää kausaalijakauma $p(y|do(dex), do(prop), do(mid))$, on siis päästävä eroon lausekkeessa esiintyvistä do-operaattoreista. Tämä on mahdollista do-laskennan sääntöjen avulla. Alla esitettävät säännöt ovat peräisin teoksen Pearl (2009) luvusta 3.4.

Oletetaan, että tiedossa on kausaaliverkko G ja sen solmut X , Y , Z ja W . Kuvataan merkinnällä $G_{\overline{X}}$ verkkoa G , josta on poistettu kaikki solmuun X saapuvat nuolet, ja vastaavasti merkinnällä $G_{\underline{X}}$ verkkoa, josta on poistettu kaikki solmusta X lähtevät nuolet. Kyseisten merkintöjen avulla voidaan esittää do-laskennan kolme laskusääntöä:

Sääntö 1 (Havainnon poistaminen ja lisääminen):

$$p(y|do(x), z, w) = p(y|do(x), w), \text{ jos } (Y \perp\!\!\!\perp Z|X, W) \text{ verkossa } G_{\overline{X}}.$$

Sääntö 2 (Havainnon ja toiminnon vaihtaminen):

$$p(y|do(x), do(z), w) = p(y|do(x), z, w), \text{ jos } (Y \perp\!\!\!\perp Z|X, W) \text{ verkossa } G_{\overline{XZ}}.$$

Sääntö 3 (Toiminnon poistaminen ja lisääminen):

$p(y|do(x), do(z), w) = p(y|do(x), w)$, jos $(Y \perp\!\!\!\perp Z|X, W)$ verkossa $G_{\overline{X}, \overline{Z(W)}}$, missä $Z(W)$ tarkoittaa sellaisia joukon Z solmuja, joista ei kulje suunnattua polkua solmuun W .

Sääntö 1 tarkoittaa, että todennäköisyyslausekkeesta on sallittua poistaa havainto Z , mikäli Z sekä vastemuuttuja Y ovat d -separoituneita ehdolla X ja W sellaisessa verkossa, jossa solmuun X tulevat nuolet on poistettu. Sääntö 2 tarkoittaa, että toiminnon $do(z)$ voi vaihtaa havainnoksi z , mikäli Z ja Y ovat d -separoituneita ehdolla X ja W sellaisessa verkossa, jossa solmusta X tulevat sekä solmuun Z lähtevät nuolet on poistettu. Säännön 3 mukaan toiminto $do(z)$ voidaan poistaa, mikäli Z ja Y ovat d -separoituneita ehdolla X ja W sellaisessa verkossa, josta on poistettu solmuun X saapuvat nuolet sekä solmuun Z saapuvat nuolet, mikäli solmusta Z ei kulje suunnattua polkua solmuun W .

Kaikki kolme sääntöä toimivat molempiin suuntiin. Toisin sanoen samoin oletuksin on sallittua poistaa ja lisätä havainto, vaihtaa havainto toiminnoksi ja toiminto havainnoksi sekä poistaa ja lisätä toiminto.

Esimerkiksi kuvion 2 (b) verkosta kausaalivaikutus $p(y|do(x))$ voidaan laskea marginalisoimalla muuttujan Z suhteen, jolloin lopulliseksi kausaalijakaumaksi saadaan $\sum_z p(y|x, z)p(z)$. Kyseistä tilannetta, jossa kausaalivaikutus estimoidaan d -separoimalla kaikki haarukat vasteen ja selittäjän välillä, kutsutaan myös takaovikriteeriksi (eng. *backdoor criterion*) (Pearl, 2009). Do-laskentaan palataan luvussa 4.1, jossa tarkasteltava kausaalivaikutus johdetaan do-laskennan avulla.

3.4 Keskimääräisen kausaalivaikutuksen laskeminen

Takaovitilanteessa keskimääräisen kausaalivaikutuksen $E[Y = y|do(X = x)]$ lauseke on siis muotoa $\sum_z E[Y = y|X = x, Z = z]p(Z = z)$, missä Z on sekoittavien tekijöiden joukko. Tällöin kausaalivaikutus saadaan laskemalla odotusarvolle $E[Y = y|X = x, Z = z]$ painotettu keskiarvo painoilla $p(Z = z)$. Hernán ja Robins (2020) osoittavat kirjansa luvussa 13, että painoja $p(Z = z)$ ei kuitenkaan tarvitse laskea, sillä takaovitilanteessa kausaalivaikutus voidaan laskea jokaisen havainnon yli keskiarvona

$$\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n E[Y|X = x, Z_i],$$

missä n on havaintojen määrä, ja Z_i ilmaisee niitä joukon Z arvoja, jotka havainto i on saanut aineistossa arvokseen. Kyseisellä tavalla laskettua keskiarvoa kutsutaan myös muuttujan X reunavaikutukseksi (eng. *marginal effect*).

Odotusarvon $E[Y|X = x, Z_i]$ laskemiseen voidaan käyttää tilastollista mallia, jossa selittäjinä ovat muuttujajoukot X ja Z . Mallin avulla voidaan laskea ennuste vasteelle Y , kun muuttuja X on asetettu arvoon x jokaiselle havainnolle.

3.5 Bayesiläinen logistinen regressio

Regressiomallin avulla kuolleisuutta voidaan selittää halutuilla muuttujilla. Kaksiarvoista vastetta on järkevää mallintaa logistisella regressiolla (Dobson ja Barnett, 2018). Logistisessa regressiossa käytetään tyypillisesti linkifunktiota muuntamaan ennusteiden arvot välille $[0, 1]$. Tässä tutkielmassa käytetään yleisintä linkifunktiota, eli logit-linkkiä $\log(\frac{\pi}{1-\pi})$. Henkilön i kuolleisuudelle saadaan näin regressiolauseke, joka on muotoa

$$\text{logit}(\pi_i) = \beta_0 + \sum_{i=1}^p \beta_p \cdot x_p + \varepsilon_i.$$

Lausekkeessa p kuvaa regressiokertoimien lukumäärää ja β_p on selittäjää x_p vastaava regressiokerroin. Kerroin β_0 on mallin vakiokerroin ja ε_i virhetermi.

Bayesiläisessä logistisessa regressiossa oletetaan, että vastemuuttuja noudattaa Bernoulli-jakaumaa todennäköisyysparametrilla π_i , joka määräytyy yllä esitetyn regressiolausekkeen mukaisesti. Jokaiselle regressiokertoimelle asetetaan oma priorijakaumansa. Kun uskottavuus- ja priorijakaumat tunnetaan, MCMC-menetelmän (Markov Chain Monte Carlo) avulla on mahdollista simuloida regressiokertoimien posteriorijakaumia. MCMC-simuloinnista kerrotaan tarkemmin esimerkiksi teoksen Gelman ym. (2013) luvussa 11.

MCMC-simulointi tuottaa simuloituja posterioriarvoja regressiokertoimille. Tämän vuoksi menetelmä soveltuu hyvin keskimääräisen kausaalivaikutuk-

sen sisältävän epävarmuuden ilmaisemiseen (Li ym., 2023). Jokaisen posteriorinäytteen kohdalla kaikille 2064 potilaalle lasketaan ennalta valittujen annoskokojen pohjalta kuolleisuusestimaatit, joista johdetaan keskiarvo. Tämä toistetaan kaikille käytössä oleville posteriorinäytteille, mikä tuottaa posteriorijakauman keskimääräiselle kuolleisuudelle tietyllä annoskoolla.

MCMC-ketjuja on suositeltavaa simuloida useaan kertaan, sillä joissain tapauksissa regressiokertoimien MCMC-ketjut saattavat supeta (eng. *converge*) eri loppuarvoihin tai ne eivät välttämättä supene lainkaan. Tämä ei ole toivottua, minkä vuoksi ketjujen suppenemistä voidaan arvioida \hat{R} -arvojen avulla (Gelman ja Rubin, 1992). Menetelmä perustuu ketjujen sisäisten sekä välisten varianssien tarkasteluun. Mikäli regressiokertoimien \hat{R} -arvot ovat lähellä ykköstä, voidaan todeta ketjujen supenneen hyvin. Muussa tapauksessa regressiomallia tai simulointia syytä tarkastella uudestaan.

Tässä tutkielmassa ei käytetä prioritietoa apuna, vaan jokaiselle regressiokertoimelle asetetaan epäaito (eng. *improper*) tai heikosti informatiivinen (eng. *weakly informative*) priorijakauma. Simulointi suoritetaan käyttäen R-pakettia **brms** (Bürkner, 2017) ja sen funktiota **brm**. Kyseinen paketti pohjautuu Stan-ohjelmointikieleen (Stan Development Team, 2024). Simuloinnissa käytetään neljää ketjua sekä 5 000 toistoa, joista ensimmäiset puolikkaat käytetään sisäänajoön (eng. *warm-up*). Sisäänajojakson aikaiset näytteet poistetaan, jotta lopullisten posteriorinäytteiden joukossa ei ole näytteitä ketjujen suppenemattomista osista (Gelman ym., 2013). Käytettävissä on siis lopulta 10 000 posteriorihavaintoa.

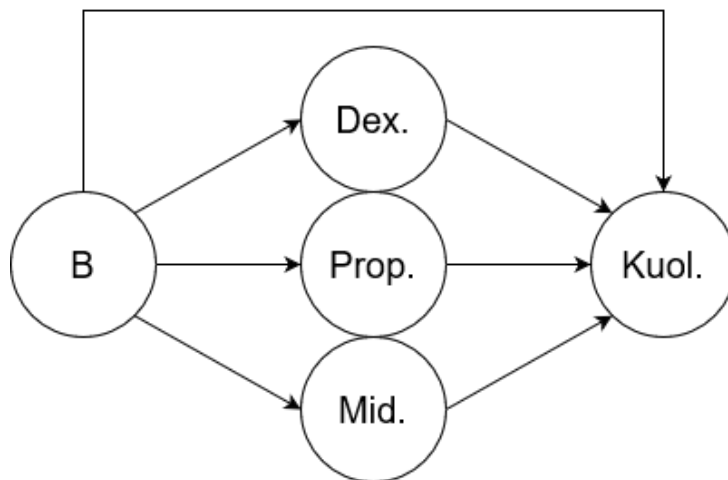
4 Tulokset

Tässä luvussa esitellään ensiksi tutkielman kausaaliverkko, minkä jälkeen johdetaan kiinnostuksen kohteena olevan kausaalivaikutuksen lauseke edellisen luvun sääntöjen pohjalta. Lisäksi kerrotaan tilastollisesta mallista, jolla kausaalivaikutus lasketaan, ja lopuksi esitellään mallinnuksen tulokset.

4.1 Tutkielman kausaalivaikutus

Tutkielman kausaaliverkko G on piirretty kuvioon 3. Verkossa solmu B kuvaa ryvästettyä perustason muuttujajoukkoa ja solmu $Kuol$ vastetta eli 90 päivän kuolleisuutta. Muuttuja $Dex.$ ilmaisee hoitojakson keskimääräistä dex-annostusta, $Prop.$ propofoliannostusta ja $Mid.$ midatsolaamiannostusta.

Verkon oletuksena on, että perustason muuttujat vaikuttavat sekä potilaan saamaan hoitoon että potilaan kuolleisuuteen. Lisäksi oletetaan, että lääkeannostuksilla on vaikutus kuolleisuuteen. Tämä vaikutus on kiinnostuksen kohteena.



Kuvio 3: Tutkielman kausaaliverkko G . Solmu B kuvastaa perustason muuttujien joukkoa. Vastaavasti solmut $Dex.$, $Prop.$ ja $Mid.$ kuvastavat potilaan keskimääräistä lääkeannostusta kunkin lääkkeen osalta. Lisäksi $Kuol.$ ilmaisee potilaan 90 päivän kuolleisuutta satunnaistushetkestä katsoen.

Verkosta on jätetty pois lääkeannostuksia lukuun ottamatta muut hoitojakson aikana mitatut muuttujat, kuten hoitojakson pituus sekä rauhoittunei-

suus. Koska tarkastelu on keskiarvotasolla, kausaalisuhteita on erittäin hankala muodostaa muiden hoidon aikaisten muuttujien välille. Näiden muuttujien pois jättämisen vaikutusta pohditaan edelleen luvussa 5.

Perustason muuttujat ovat ryvästetty verkossa yhdeksi solmuksi huolimatta siitä, että perustason muuttujien välillä on omia riippuvuussuhteita, eivätkä niiden roolit verkossa ole samanlaiset. On esimerkiksi selvää, että sukupuoli vaikuttaa ihmisen painoon. Perustason muuttujien ryvästys on kuitenkin mahdollista, sillä kun vastetta kuitenkin ehdollistetaan perustason muuttujilla, voidaan osoittaa, että kaikki takaovipolut annosmuuttujien ja vasteen välillä ovat d-separoituneita riippumatta siitä, millaisia perustason muuttujien väliset riippuvuussuhteet ovat.

Kiinnostuksen kohteena on estimoida, miten deksmedetomidiniin, propofolin sekä midatsolaamin eri annoskoot vaikuttavat 90 päivän kuolleisuuteen. Tarkastettava kausaalilauseke on siis $p(kuol|do(dex), do(prop), do(mid))$. Annosmuuttujat voidaan ryvästää yhdeksi solmuksi X , kuten luvussa 3.1 on esitetty. Kausaalivaikutus voidaan ryvästyksenkin jälkeen laskea, sillä ryvästetty solmujoukko on paljas siirtymäryvä (eng. *plain transit cluster*) (Tikka ym., 2023). Lasketaan nyt kausaalivaikutus lausekkeelle $p(kuol|do(x))$ luvun 3.3 sääntöihin pohjautuen.

Toimintoa $do(x)$ ei voi muuttaa havainnoksi, joten marginalisoidaan ensiksi perustason solmujoukon B yli:

$$p(kuol|do(x)) = \sum_b p(kuol|do(x), b)p(b|do(x)).$$

Koska $(B \perp\!\!\!\perp X)$ verkossa $G_{\overline{X(W)}}$, voidaan käyttää do-laskennan sääntöä 3:

$$p(kuol|do(x)) = \sum_b p(kuol|do(x), b)p(b).$$

Lisäksi $(Y \perp\!\!\!\perp X|B)$ verkossa $G_{\underline{X}}$, joten käytetään do-laskennan sääntöä 2:

$$p(kuol|do(x)) = \sum_b p(kuol|x, b)p(b).$$

Kausaalivaikutus saatiin johdettua muotoon, jossa do-operaattoreista on päästy eroon. Lauseke vastaa odotetusti kappaleen 3.3 lopussa esiteltyä takaovi-

kriteerillä johdettua lauseketta. Lausekkeen mukaan keskimääräisen kausaalivaikutuksen laskemiseksi jokaisen perustason muuttujan yli on marginalisoitava siten, että lääkemuuttujien arvot ovat ennalta määrättyjä.

Kausaalivaikutuksen voi myös laskea käyttäen ID-algoritmia (Shpitser ja Pearl, 2008). Tämä on toteutettu esimerkiksi R-paketissa `cfid` (Tikka, 2022). Kausaalivaikutus laskettiin myös käyttäen kyseistä pakettia ja tulos oli sama kuin yllä. Ohjelmakoodi tälle on nähtävillä osoitteessa <https://github.com/ottotabe/spiceR/tree/main/causaleffect>.

4.2 Tilastollinen malli

Aineistoon sovitetaan bayesiläinen logistinen regressiomalli, jossa vasteena on potilaan 90 päivän kuolleisuus ja selittäjinä taulukoissa 2 ja 3 esitetyt perustason muuttujat sekä keskimääräisiä deksmedetomidiini-, propofoli- ja midatsolaamiannoksia kuvaavat muuttujat. Lisäksi annosmuuttujien välille oletetaan ensimmäisen asteen yhdysvaikutukset. Luokkamuuttujien referenssiluokiksi on asetettu dex-hoitoryhmä, nainen, kardiovaskulaarinen hoitotulon syy sekä hoitoon saapuminen päivystyspoliklinikalta. Käyttäen luvussa 3.5 esiteltyä logistisen regressiomallin kaavaa henkilön i kuolleisuudelle π_i saadaan seuraavanlainen malli:

$$\begin{aligned} \text{logit}(\pi_i) = & \beta_0 + \beta_1 \cdot \text{dex_ann}_i + \beta_2 \cdot \text{prop_ann}_i + \beta_3 \cdot \text{mid_ann}_i \\ & + \beta_4 \cdot \text{hoito_muu}_i + \dots + \beta_{25} \cdot \text{paino}_i \\ & + \beta_{26} \cdot \text{dex_ann}_i \cdot \text{prop_ann}_i + \beta_{27} \cdot \text{dex_ann}_i \cdot \text{mid_ann}_i \\ & + \beta_{28} \cdot \text{prop_ann}_i \cdot \text{mid_ann}_i + \varepsilon_i. \end{aligned}$$

Kutsutaan yllä esitettyä mallia malliksi 1. Mallin kaikki kertoimet $\beta_0, \dots, \beta_{28}$ ja niitä vastaavat selitteet on esitetty liitteen A taulukossa A.1. Regressio-kertoimille on asetettu funktion `brm` automaattisesti valitsemat priorit. Vakiotermin priorin on heikosti informatiivinen ja se noudattaa t-jakaumaa vapausasteella 3, sijaintiparametrilla 0 sekä hajontaparametrilla 2.5, toisin sanoen $\beta_0 \sim t(3, 0, 2.5)$. Muille regressio-kertoimille on määrätty epäaito tasajakaumapriori, eli $\beta_i \sim \text{Tas}(-\infty, \infty)$, $i = 1, \dots, 28$.

Regressiomallinnuksen avulla voidaan myös tarkastella iän sekä lääkeannostuksen välistä interaktiota. Tätä varten luodaan uusi malli 2, johon mal-

liin 1 verrattuna on lisätty ensimmäisen asteen interaktiotermit lääkeannosten ja iän välillä. Mallin priorit määrätään samaan tapaan kuin yllä on esitetty. Malli 2 sovitetaan erillään mallista 1, sillä interaktiitermien lisäys kasvattaa annosmuuttujien regressiokertoimien estimaattien keskivirheitä huomattavasti. Mallin 2 regressiokertoimien selitteet on esitetty taulukossa A.2. Ohjelmakoodi kummankin mallin sovitukselle on nähtävillä osoitteessa <https://github.com/ottotabe/spiceR/tree/main/fit>.

4.3 Mallinnuksen tulokset

Mallien regressiokertoimien suppenemista tarkasteltiin \hat{R} -arvojen avulla (Gelman ja Rubin, 1992). Molempien mallien kohdalla jokaista regressiokerrointa vastaava \hat{R} -arvo alitti luvun 1.01, mikä kertoo siitä, että regressiokertoimet suppenivat hyvin. Liitteessä A on nähtävillä regressiokertoimien estimaatit 95 %:n posterioriväleineen.

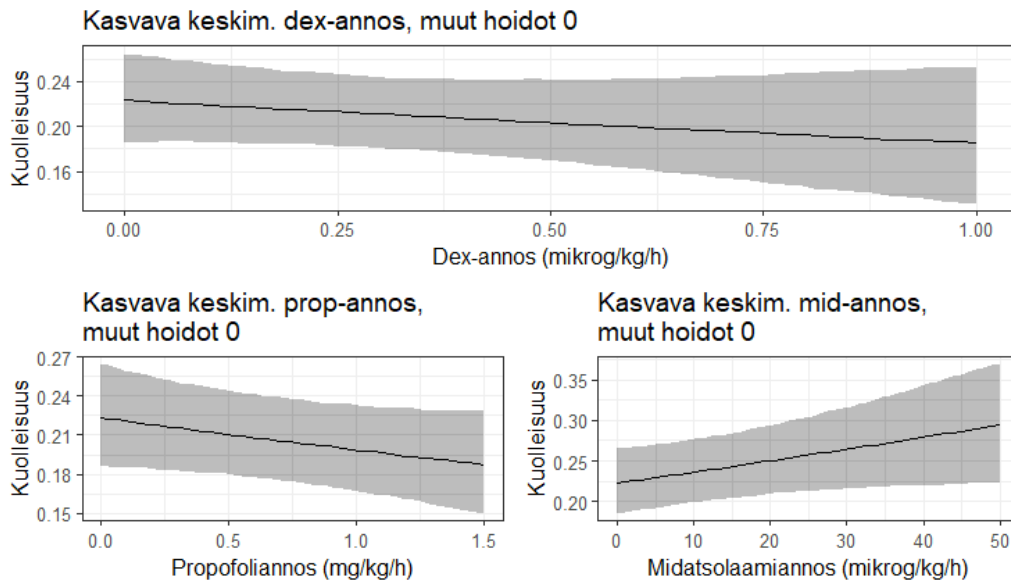
Aluksi tarkastellaan yhden lääkeaineen annostuksen kasvattamisen vaikutusta kuolleisuuteen käyttäen mallia 1, joka ei sisällä iän ja lääkeannostusten välistä yhdysvaikutusta. Tämä on toteutettu pitämällä annostus nollassa muiden lääkeaineiden osalta, kun taas mielenkiinnon kohteena olevan lääkeaineen annostusta kasvatettiin asteittain. Lääkeaineiden tarkasteluvälien päätepisteet valittiin siten, että annoskoot pysyivät realistisina. Jokaiselle lääkeaineelle alarajana on 0 ja deksmedetomidinille ylärajaksi valikoitui $1.0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, propofolille $1.5 \text{ mg}/\text{kg}/\text{h}$, midatsolaamille $50 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. Nämä tarkasteluvälit jaettiin tasavälein 50 jakopisteeseen, minkä jälkeen jokaiselle pisteelle laskettiin posteriorinäytteiden pohjalta kuolleisuuden estimaatit ja niiden 95 %:n posteriorivälit. Lopuksi pisteet yhdistettiin yhtenäiseksi suoraksi.

Kuolleisuusestimaatit laskettiin luvuissa 3.4 ja 3.5 esiteltyin keinoin käyttämällä **brms**-paketin funktiota `posterior_predict`. Lisäksi kuvioden piirtämisessä käytettiin R-paketteja **ggplot2** (Wickham, 2016) ja **patchwork** (Pedersen, 2022). Ohjelmakoodi keskimääräisten estimaattien laskemiseksi sekä kuvien piirtämiseksi on nähtävillä osoitteessa <https://github.com/ottotabe/spiceR/tree/main/plot>.

Kuvion 4 perusteella vaikuttaa siltä, että keskimääräisten dex- ja propofoliannosten kasvaessa myös kuolleisuudessa on havaittavissa laskeva trendi. Kun potilas ei ole saanut ainuttakaan kolmesta lääkeaineesta, potilaan keskimääräinen kuolleisuus on mallin mukaan ollut noin 22.5 %. Kun keskimää-

räistä annostusta deksmedetomidiinin osalta nostetaan arvoon $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ tai propofolin osalta arvoon $1.5 \text{ mg}/\text{kg}/\text{h}$, keskimääräinen kuolleisuus laskee molemmissa tapauksissa noin 18 %:iin.

Sen sijaan midatsolaamiannoksen kasvaessa kuolleisuus näyttäisi hieman nousevan. Kun keskimääräinen midatsolaamiannos on $50 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, mallin mukainen kuolleisuuden todennäköisyys on kasvanut jo 30 %:iin.

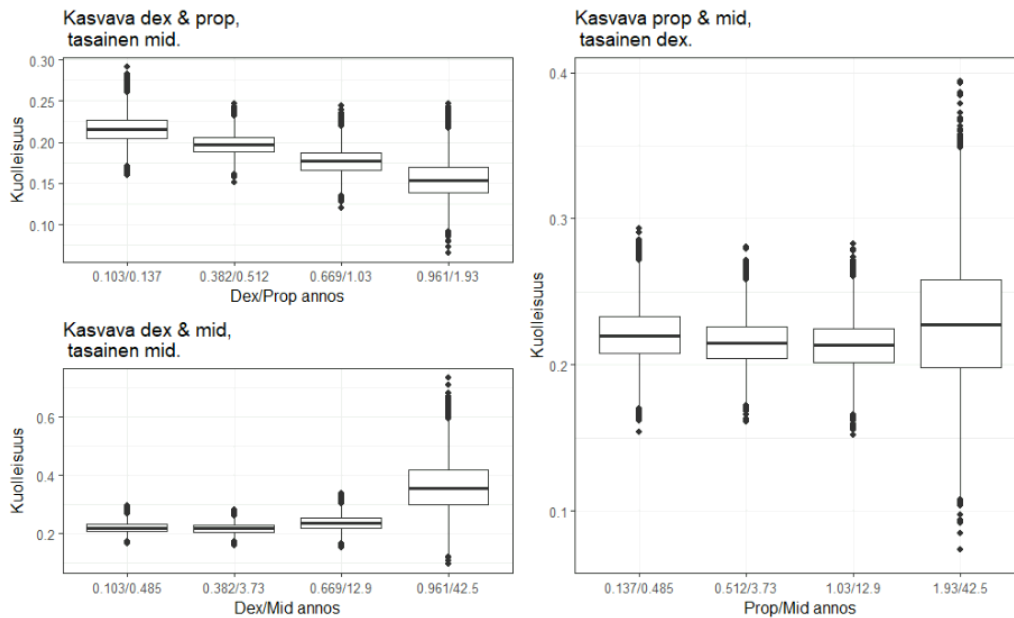


Kuvio 4: Kuvaajat keskimääräisten dex-, propofoli- ja midatsolaamiannosten kasvattamisen vaikutuksesta kuolleisuuteen, kun kahden muun lääkkeen annostus pidetään nollassa.

Kuviossa 5 tutkitaan kahden lääkeaineen annosmäärän yhtäaikaisen kasvattamisen vaikutusta kuolleisuuteen käyttäen edelleen mallia 1. Kullekin lääkeaineelle määrättiin neljä annoskokoa, jotka valikoituivat taulukon 6 kvartiilien mukaan. Tämän jälkeen laskettiin kuolleisuusestimaatit annosten yhdistelmälle lääkeainepareittain ja niistä piirrettiin laatikkokuviot.

Kuvion 5 perusteella dex- sekä propofoliannostusten yhtäaikainen nostaminen näyttäisi edelleen laskevan menehtymisen todennäköisyyttä. Midatsolaamiannostusten kohdalla kuolleisuuden muutos näyttää pysyvän melko tasaisena lukuun ottamatta suurimpia midatsolaamiannoksia. Suurimpien annosten kohdalla kuolleisuus näyttää kääntyvän nousevaksi. Etenkin deksmedetomidiini-midatsolaamiyhdistelmän tapauksessa voidaan havaita keskimääräisen kuolleisuuden nousu lähes 35 %:iin, joskin kyseisen yhdistelmän

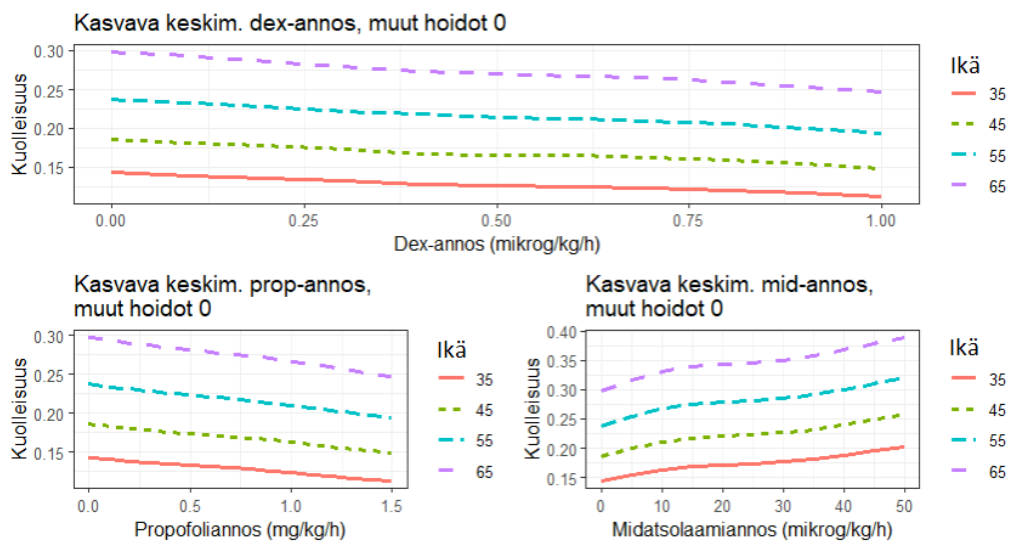
kohdalla myös hajonta on suurta.



Kuvio 5: Laatikkokuviot kahden lääkeaineen annostuksen yhtäaikaisen kasvattamisen vaikutukselle kuolleisuuteen.

Lopuksi tarkastellaan iän ja lääkeannosten interaktion sisältämän mallin 2 tuottamia tuloksia. Tämä toteutettiin kuvion 4 tapaan, mutta neljälle eri iälle erikseen sekä vain kymmenellä jakopisteellä. Posteriorivälejä ei myöskään piirretty kuviin, koska neljän posteriorivälin piirtäminen samaan kuvaan olisi tuottanut kuvasta hankalasti tulkittavan. Posteriorivälit olivat myös varsin leveitä johtuen useasta mallissa käytetystä yhdysvaikutustermistä.

Kuvion 6 mukaan ei näytä siltä, että ikä vaikuttaisi suuresti kuolleisuuden muuttumiseen. Kaikkien lääkeaineiden kohdalla muutos kuolleisuudessa on likimain samanlaista jokaisen valitun ikävuoden kohdalla. Kuvion perusteella voidaan pitää perusteltuna sitä, että tulosten tulkinnoissa keskitytään mallin 1 tuottamiin estimaatteihin, sillä iän ja lääkeannoksen yhdysvaikutus ei vaikuta tuovan suurta lisäarvoa analyysiin.



Kuvio 6: Kuvaajat lääkeaineiden keskimääräisten annostusten kasvattamisen vaikutukselle kuolleisuuteen vakioituna eri ikävuosilla.

5 Pohdinta

Tutkielman tuloksia voidaan pitää jossain määrin yllättävinä ottaen huomioon aikaisemmat tutkimustulokset. Artikkeleissa Shehabi ym. (2019) ja Shehabi ym. (2021) esitettyihin tuloksiin liittyen dex-ryhmän suurempaan kuolleisuuteen malli ei ota kantaa, mutta kausaalimallinnuksen tulokset eivät puolla artikkelin Shehabi ym. (2023) väitettä siitä, että kasvava dex-annos kasvattaisi myös kuolleisuutta alle 65-vuotiaiden joukossa. Toisaalta suuremman propofoliannostuksen ja laskevan kuolleisuuden yhteyden osalta mallinnusten tulokset ovat yhteneväisiä. Aiemmissa artikkeleissa ei otettu kantaa midatsolaamiannostuksen vaikutukselle kuolleisuuteen, joten tutkielman tuloksia midatsolaamiin liittyen voidaan pitää uusina. Mallinnuksen perusteella midatsolaamiannostuksen ja kuolleisuuden yhteyttä voisi olla syytä tutkia tarkemmin.

Tutkielman mallia voidaan pitää uutena vaihtoehtoisena tapana analysoida lääkeannoksen aiheuttamaa kuolleisuutta. Tutkielman analyysit tarjoavat ratkaisun tiettyihin ongelmiin, joita artikkelia Shehabi ym. (2023) tarkastellessa havaittiin. Kyseisen artikkelin analyyseissa poistettiin potilaat, jotka eivät olleet saaneet deksmedetomidiniä sekä propofolia. Lisäksi tarkastelun ulkopuolelle jätettiin potilaat, jotka olivat saaneet midatsolaamia, koska kyseisen lääkeaineen pelättiin olevan sekoittava tekijä. Tutkielman mallin avulla kyseistä vaikutusta voidaan kuitenkin kontrolloida ottamalla midatsolaamiannos tarkasteluun mukaan. Malli ottaa myös huomioon potilaat, jotka eivät ole saaneet lainkaan tiettyä lääkeainetta, eikä tällaisiakaan potilaita tarvinnut poistaa aineistosta. Lisäksi reunavaikutusten avulla kuolleisuutta pystyttiin tarkastelemaan ennalta määrättyllä annosvälillä verrattaessa artikkelin Shehabi ym. (2023) mukaiseen tulkintaan, jossa kuolleisuutta tarkasteltiin ainoastaan uhkasuhde-estimaatteihin pohjautuen.

Artikkelissa Shehabi ym. (2023) esitetyn kaksoisositusanalyysin vahvuutena voidaan kuitenkin pitää sitä, että tulososiossa käytettyjen potilaiden lääkeannokset olivat todellisia verrattaessa tutkielman mallin kuvitteellisiin interventioihin. Interaktiokuviossa oikeanpuolimmaisiiin laatikkokuvioihin valitut annoskoot ovat aineistossa epärealistisen suuria yhdessä annettuina. Tämän voi myös havainta laajempien kvartiili- ja vaihteluvälien muodossa.

Tutkielman kausaalimalli jättää huomioimatta tiettyjä lääkeannokseen vaikuttavia hoidon aikaisia tekijöitä, kuten potilaan rauhoittuneisuuden sekä hoitojakson pituuden. Näiden muuttujien huomioiminen olisi ollut ongelmal-

lista, sillä esimerkiksi potilaan rauhoittuneisuus vaikuttaa tulevaan lääkeannostukseen, mutta se on samalla myös seurausta aikaisemmasta lääkityksestä. Ongelman olisi voinut kiertää, mikäli käytettävissä olisi ollut tuntitason havaintoja. Muuttujien huomiotta jättäminen avaa mahdollisuuden sille, että tutkielman tulokset olisivat seurausta jostakin hoidon aikaisesta tapahtumasta.

Mallin pohjalta on lisäksi vaikeaa tarkastella juurisyytä sille, mistä dex-ryhmän suurempi kuolleisuus nuorempien potilaiden kohdalla johtuu, eikä se myöskään perustele syytä midatsolaamiannostuksen kasvattamisen yhteydelle kasvavaan kuolleisuuteen. Perustason muuttujista erityiseen tarkasteluun otettiin ainoastaan ikä ja sen yhdysvaikutus annostusten kanssa. Myös muita mielenkiintoisia perustason muuttujia olisi voitu analysoida tarkemmin, jolloin kuolleisuuserojen juurisyyihin olisi ollut mahdollista pureutua paremmin. Tulostulosiossa tarkasteltiin lisäksi ainoastaan kuolleisuusestimaattien kuvauksia, vaikka malli olisi soveltunut myös tarkempiin tarkasteluihin. Mallin pohjalta olisi voitu estimoida esimerkiksi todennäköisyyksiä kuolleisuuden kasvulle kahden eri annoskoon välillä. Toisaalta tässä lähestymistavassa tiettyjen annoskokojen valinta sekä niiden käyttämisen perustelu olisi saattanut osoittautua hankalaksi.

Malli olettaa kuolleisuuden ja lääkeannoksen välille lineaarisen yhteyden logitlinkin kautta, mikä ei välttämättä ole realistista. Esimerkiksi useamman asteen mallit tai yleistetyt additiiviset mallit voisivat ottaa nykyistä mallia paremmin huomioon selittäjien epälineaarisuuden (Venables ja Ripley, 2002). Bayes-malli olisi myös voitu sovittaa hierarkkisena (McGlothlin ja Viele, 2018), jolloin terveystieteiden olisi voinut ottaa malliin selittäjäksi.

Nykyisen tason analyysia voidaan kuitenkin tämän tutkielman puitteissa pitää tyydyttävänä vaihtoehtona, sillä aineistoa tarkastellessa havaittiin useita ongelmia, jotka estivät vaativamman analyysin toteuttamisen. Aineistoa ei mitattu tarvittavalla tarkkuudella, jotta kausaaliverkko olisi voitu muodostaa oikein spesifioituna. Tuntitason rauhoittuneisuusmittaukset vaikuttivat päivätason keskimääräisiin annostuksiin, joten keskiarvoistukselta ei olisi voinut välttyä päivätasonkaan analyysissä. Tutkimuksen vastemuuttuja ei myöskään ole ajasta riippuva, minkä vuoksi se soveltuu huonosti analyysiin, jossa tarkastellaan tutkimusjakson aikana tapahtuvien muutoksien vaikutusta vasteeseen. Vaikka malli olisi lopulta sovitettu päivätason aineistoon, sopivien päiväkohtaisten kontrafaktuaalisten hoitojen määrittäminen olisi ollut tutkielmassa työlästä.

Satunnaistetut kliiniset kokeet ovat lääketutkimuksessa vakiintunut tapa arvioida syy-seuraussuhteita. Kasvava osa lääketutkimuksista on kuitenkin nykyään havainnoivia tutkimuksia, mikä on johtanut tilastollisten harhojen lisääntymisiin tutkimuksissa (Etminan ym., 2020). Tutkielmassa esitellyin menetelmin harhan syntymistä on mahdollista minimoida ja johtopäätöksiä pysyttään muodostamaan myös havainnoivien tutkimusasetelmien tapauksessa. Vaikka kausaalipäätely tilastotieteen alalla on kehittynyt nopeasti viimeisten vuosikymmenten aikana (Mitra ym., 2022), on kausaalipäätelyn käyttö osana mallinnusta silti melko uutta lääketutkimuksessa (Etminan ym., 2020). Tästä syystä myös tutkielman menetelmiä voidaan pitää lääketutkimuksiin liittyvien analyysien osalta valtavirrasta poikkeavina.

Viitteet

- J. Alho, E. Arjas, J. Karvanen, L. Leskelä, E. Läärä ja P. Pere. Tilastotieteen sanasto. Verkkoversio 9.4.2023, 2023. URL <https://sanasto.tilastoseura.fi/>.
- P.-C. Bürkner. brms: An R package for Bayesian multilevel models using Stan. *Journal of Statistical Software*, 80(1):1–28, 2017. doi: 10.18637/jss.v080.i01.
- A. J. Dobson ja A. G. Barnett. *An Introduction to Generalized Linear Models*. Boca Raton: CRC Press, 2018. ISBN 9781138741515. Neljäs painos.
- M. Etminan, G. S. Collins ja M. A. Mansournia. Using causal diagrams to improve the design and interpretation of medical research. *Chest*, 158(1, Supplement):S21–S28, 2020. ISSN 0012-3692. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.011>. URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369220304608>.
- Fimea. Deksmedetomidiini: Lisääntynyt kuolleisuusriski alle 65-vuotiailla tehohoitopotilailla, 2022. URL <https://fimea.fi/documents/147152901/159465457/Dexmedetomidine+DHPC+Final-FI+2022-06-16.pdf>.
- A. Gelman ja D. B. Rubin. Inference from Iterative Simulation Using Multiple Sequences. *Statistical Science*, 7(4):457 – 472, 1992. doi: 10.1214/ss/1177011136. URL <https://doi.org/10.1214/ss/1177011136>.
- A. Gelman, J. Carlin, H. Stern, D. Dunson, A. Vehtari ja D. Rubin. *Bayesian Data Analysis, kolmas painos*. Chapman & Hall/CRC Texts in Statistical Science. Taylor & Francis, 2013. ISBN 9781439840955. URL <https://books.google.fi/books?id=ZXL6AQAQBAJ>.
- M. Hernán ja J. Robins. *Causal Inference: What If*. Chapman & Hall/CRC Monographs on Statistics & Applied Probab. CRC Press, 2020. ISBN 9781420076165. URL <https://www.hsph.harvard.edu/miguel-hernan/causal-inference-book/>.
- P. W. Holland. Statistics and causal inference. *Journal of the American Statistical Association*, 81(396):945–960, 1986. ISSN 01621459. URL <http://www.jstor.org/stable/2289064>.
- A. Kallio ja R. Aantaa. Deksmedetomidiinin synty - molekyylistä apteekkiin. *Finnanest*, 45(2), 2012. URL https://say.fi/files/aantaa_ym_dex.pdf.

- A. Knaus, W. A. Draper, E ja P. Wagner, D. APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical care medicine*, 13(10):818–829, 1985. URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3928249/>.
- D. Koller ja N. Friedman. *Probabilistic Graphical Models: Principles and Techniques*. Adaptive computation and machine learning. MIT Press, 2009. ISBN 9780262013192. URL <https://books.google.co.in/books?id=7dzpHCHzNQ4C>.
- F. Li, P. Ding ja F. Mealli. Bayesian causal inference: a critical review. *Philosophical Transactions of the Royal Society A*, 381(2247):20220153, 2023.
- C. E. McCoy. Understanding the intention-to-treat principle in randomized controlled trials. *The Western Journal of Emergency Medicine*, 18(6):1075–1078, 2017. doi: 10.5811/westjem.2017.8.35985. URL <https://doi.org/10.5811/westjem.2017.8.35985>.
- A. E. McGlothlin ja K. Viele. Bayesian Hierarchical Models. *JAMA*, 320(22):2365–2366, 12 2018. ISSN 0098-7484. doi: 10.1001/jama.2018.17977. URL <https://doi.org/10.1001/jama.2018.17977>.
- N. Mitra, J. Roy ja D. Small. The Future of Causal Inference. *American Journal of Epidemiology*, 191(10):1671–1676, 06 2022. ISSN 0002-9262. doi: 10.1093/aje/kwac108. URL <https://doi.org/10.1093/aje/kwac108>.
- OpenAI. ChatGPT, 2024. URL chat.openai.com.
- Orion. Orion tuo markkinoille uuden dexdor®-tehohoitorauhoitteen, 2011. URL <https://www.orion.fi/uutishuone/uutishuone-listaus/tiedotteet/lehdistotiedotteet/2011/orion-tuo-markkinoille-uuden-dexdor-tehohoitorauhoitteen/>. Lehdistötiedote. Luettu 3.10.2023.
- J. Pearl. *Causality*. Cambridge University Press, 2009.
- T. L. Pedersen. *patchwork: The composer of plots*, 2022. URL <https://CRAN.R-project.org/package=patchwork>. R-paketin versio 1.1.2.
- R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Wien, Itävalta, 2023. URL <https://www.R-project.org/>.

- C. N. Sessler, M. S. Gosnell, M. J. Grap, G. M. Brophy, P. V. O’Neal, K. A. Keane, E. P. Tesoro ja R. K. Elswick. The Richmond Agitation–Sedation Scale. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 166(10):1338–1344, 2002. doi: 10.1164/rccm.2107138. URL <https://doi.org/10.1164/rccm.2107138>. PMID: 12421743.
- Y. Shehabi, B. D. Howe, R. Bellomo, Y. M. Arabi, M. Bailey, F. E. Bass, S. Bin Kadiman, C. J. McArthur, L. Murray, M. C. Reade, I. M. Seppelt, J. Takala, M. P. Wise ja S. A. Webb. Early sedation with dexmedetomidine in critically ill patients. *New England Journal of Medicine*, 380(26):2506–2517, 2019. doi: 10.1056/NEJMoa1904710. URL <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1904710>. PMID: 31112380.
- Y. Shehabi, A. S. Neto, B. D. Howe, R. Bellomo, Y. M. Arabi, M. Bailey, F. E. Bass, S. B. Kadiman, C. J. McArthur, M. C. Reade, I. M. Seppelt, J. Takala, M. P. Wise ja S. A. Webb. Early sedation with dexmedetomidine in ventilated critically ill patients and heterogeneity of treatment effect in the SPICE III randomised controlled Trial. *Intensive Care Medicine*, 47(4):455–466, 2021. doi: 10.1007/s00134-021-06356-8. URL <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06356-8>.
- Y. Shehabi, A. Serpa Neto, R. Bellomo, B. D. Howe, Y. M. Arabi, M. Bailey, F. E. Bass, S. Bin Kadiman, C. J. McArthur, M. C. Reade ym. Dexmedetomidine and propofol sedation in critically ill patients and dose-associated 90-day mortality: a secondary cohort analysis of a randomized controlled trial (SPICE III). *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 207(7):876–886, 2023.
- I. Shpitser ja J. Pearl. Complete identification methods for the causal hierarchy. *Journal of Machine Learning Research*, 9:1941–1979, 2008.
- Stan Development Team. *Stan Modeling Language Users Guide and Reference Manual*, 2024. URL <https://mc-stan.org>. Versio 2.34.
- S. Tikka. *cfid: Identification of counterfactual queries in causal models*, 2022. URL <https://CRAN.R-project.org/package=cfid>. R-paketin versio 0.1.4.
- S. Tikka, J. Helske ja J. Karvanen. Clustering and structural robustness in causal diagrams. *Journal of Machine Learning Research*, 24(195):1–32, 2023.

- P. Uustalo ja T. Saari. Deksmetomidiniin uudet antamistavat laajentavat käyttöaiheita tehohoitosedaatation ulkopuolelle. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim*, 136(21):2385–2391, 2020. URL <https://www.duodecimlehti.fi/duo15875>.
- W. N. Venables ja B. D. Ripley. *Modern Applied Statistics with S-PLUS*. Springer Science & Business Media, 2002.
- H. Wickham. *ggplot2: Elegant graphics for data analysis*. Springer-Verlag New York, 2016. ISBN 978-3-319-24277-4. URL <https://ggplot2.tidyverse.org>.
- H. Wickham, R. François, L. Henry, K. Müller ja D. Vaughan. *dplyr: A grammar of data manipulation*, 2023. URL <https://CRAN.R-project.org/package=dplyr>. R-paketin versio 1.1.1.

Liitteet

Liite A: Regressiokertoimet ja mallinnuksen
estimaatit

Taulukko A.1: Mallin 1 regressiokertoimet sekä niitä vastaavat selitteet. Taulukko sisältää myös mallinnuksen tuottamat estimaatit regressiokertoimille. Kertoimet kuvastavat vetosuhteen (eng. odds ratio) logaritmia. Estimaateille on posteriorinäytteiden pohjalta laskettu 95 %:n posterioriväli.

Kerroin	Selite	Estimaatti	2.5 %	97.5 %
β_0	Vakiotermi	-4.57	-5.65	-3.54
β_1	Dex-annos	-0.30	-0.95	0.34
β_2	Prop-annos	-0.28	-0.52	-0.04
β_3	Mid-annos	0.01	-0.00	0.02
β_4	Hoitoryhmä: Muu	0.21	-0.15	0.57
β_5	Sukupuoli: Mies	0.15	-0.10	0.40
β_6	Hoitoontulon syy: Muu	-0.46	-1.34	0.37
β_7	Hoitoontulon syy: Gastrointestinaalinen	-0.18	-0.64	0.28
β_8	Hoitoontulon syy: Metabolinen	-0.43	-1.38	0.46
β_9	Hoitoontulon syy: Muskuloskeletaalinen	-1.10	-2.17	-0.14
β_{10}	Hoitoontulon syy: Neurologinen	-0.94	-2.29	0.18
β_{11}	Hoitoontulon syy: Renaalinen	-0.34	-1.60	0.78
β_{12}	Hoitoontulon syy: Respiratorinen	-0.36	-0.75	0.04
β_{13}	Hoitoontulon syy: Traumaperäinen	-1.64	-2.75	-0.68
β_{14}	Hoitoontulon syy: Verenmyrkytys	0.15	-0.28	0.58
β_{15}	Hoitoon saapuminen: Ei-kiireellinen leikkaus	0.37	-0.19	0.92
β_{16}	Hoitoon saapuminen: Hätäleikkaus	0.12	-0.36	0.59
β_{17}	Hoitoon saapuminen: Siirto toisesta sairaalasta	-0.02	-0.55	0.48
β_{18}	Hoitoon saapuminen: Siirto toiselta teholta	-0.05	-0.89	0.69
β_{19}	Hoitoon saapuminen: Vuodeosasto	0.80	0.52	1.08
β_{20}	Sijainti: Eurooppa	0.28	-0.03	0.58
β_{21}	Sijainti: Malesia	0.42	0.01	0.83
β_{22}	Sijainti: Saudi-Arabia	0.57	0.06	1.07
β_{23}	Ikä	0.04	0.02	0.05
β_{24}	Terveydentila	0.07	0.05	0.08
β_{25}	Paino (kg)	-0.00	-0.01	0.00
β_{26}	Dex-annos \times Prop-annos	0.32	-0.07	0.69
β_{27}	Dex-annos \times Mid-annos	0.01	-0.01	0.04
β_{28}	Prop-annos \times Mid-annos	0.00	-0.01	0.01

Taulukko A.2: Mallin 2 regressiokertoimet sekä niitä vastaavat selitteet ja estimaatit posterioriväleineen.

Kerroin	Selite	Estimaatti	2.5 %	97.5 %
β_0	Vakiotermi	-4.99	-6.33	-3.67
β_1	Dex-annos	0.40	-1.25	2.00
β_2	Prop-annos	-0.13	-1.01	0.67
β_3	Mid-annos	0.01	-0.01	0.04
β_4	Hoitoryhmä: Muu	0.23	-0.13	0.59
β_5	Sukupuoli: Mies	0.15	-0.10	0.40
β_6	Hoitoontulon syy: Muu	-0.44	-1.33	0.38
β_7	Hoitoontulon syy: Gastrointestinaalinen	-0.18	-0.66	0.28
β_8	Hoitoontulon syy: Metabolinen	-0.40	-1.33	0.49
β_9	Hoitoontulon syy: Muskuloskeletaalinen	-1.10	-2.15	-0.15
β_{10}	Hoitoontulon syy: Neurologinen	-0.94	-2.25	0.18
β_{11}	Hoitoontulon syy: Renaalinen	-0.33	-1.57	0.77
β_{12}	Hoitoontulon syy: Respiratorinen	-0.34	-0.74	0.06
β_{13}	Hoitoontulon syy: Traumaperäinen	-1.63	-2.73	-0.67
β_{14}	Hoitoontulon syy: Verenmyrkytys	0.17	-0.26	0.61
β_{15}	Hoitoon saapuminen: Ei-kiireellinen leikkaus	0.38	-0.20	0.94
β_{16}	Hoitoon saapuminen: Häätäleikkaus	0.14	-0.34	0.62
β_{17}	Hoitoon saapuminen: Siirto toisesta sairaalasta	-0.02	-0.54	0.48
β_{18}	Hoitoon saapuminen: Siirto toiselta teholta	-0.06	-0.89	0.71
β_{19}	Hoitoon saapuminen: Vuodeosasto	0.81	0.53	1.10
β_{20}	Sijainti: Eurooppa	0.28	-0.03	0.57
β_{21}	Sijainti: Malesia	0.42	0.01	0.83
β_{22}	Sijainti: Saudi-Arabia	0.57	0.05	1.07
β_{23}	Ikä	0.04	0.02	0.06
β_{24}	Terveydentila	0.07	0.05	0.08
β_{25}	Paino (kg)	-0.00	-0.01	0.00
β_{26}	Dex-annos \times Prop-annos	0.25	-0.18	0.65
β_{27}	Dex-annos \times Mid-annos	0.02	-0.01	0.04
β_{28}	Prop-annos \times Mid-annos	0.00	-0.01	0.01
β_{29}	Dex-annos \times Ikä	-0.01	-0.04	0.01
β_{30}	Prop-annos \times Ikä	-0.00	-0.02	0.01
β_{31}	Mid-annos \times Ikä	-0.00	-0.00	0.00