



Käypä hoito ja lääketieteellinen tutkimus

TUKIJA-seminaari, 29.10.2013

Jorma Komulainen

LT, dosentti, lastentautien ja lastenendokrinologian erl



Sidonnaisuudet

- Päätyö
 - Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, Käypä hoito -suositusten päätoimittaja (aiemmin: THL, ylilääkäri)
- Palkalliset sivutoimet
 - Konsultoiva lastenendokrinologi (PKKS, EKKS)
 - Luentopalkkioita (HUS, KYS, HOTUS, Lääkäriliitto, Farmasialiitto)
- Muut toimet
 - Kustannus Oy Duodecim, EBMeDS-toimituksen jäsen
 - Guidelines International Network hallituksen jäsen
 - Erilaisia kansallisia työryhmiä (STM, THL, Kela)
- Tutkimusrahoitus ja kirjoituspalkkiot
 - Oy Audiapro Ab, TEKES, Kustannus Oy Duodecim

Näyttöön perustuva lääketiede

- Viitekehys sille, **kuinka kliinisiä tutkimuksia voitaisiin arvioida** yhdenmukaisin, teoreettisesti perustelluin, systemaattisin ja klinikon kannalta ymmärrettävin käsittein.
- Arvion perusteella tulee voida antaa käsitys kyseisen julkaisun antaman tiedon **paikkansapitävyydestä ja yleistettävyydestä.**



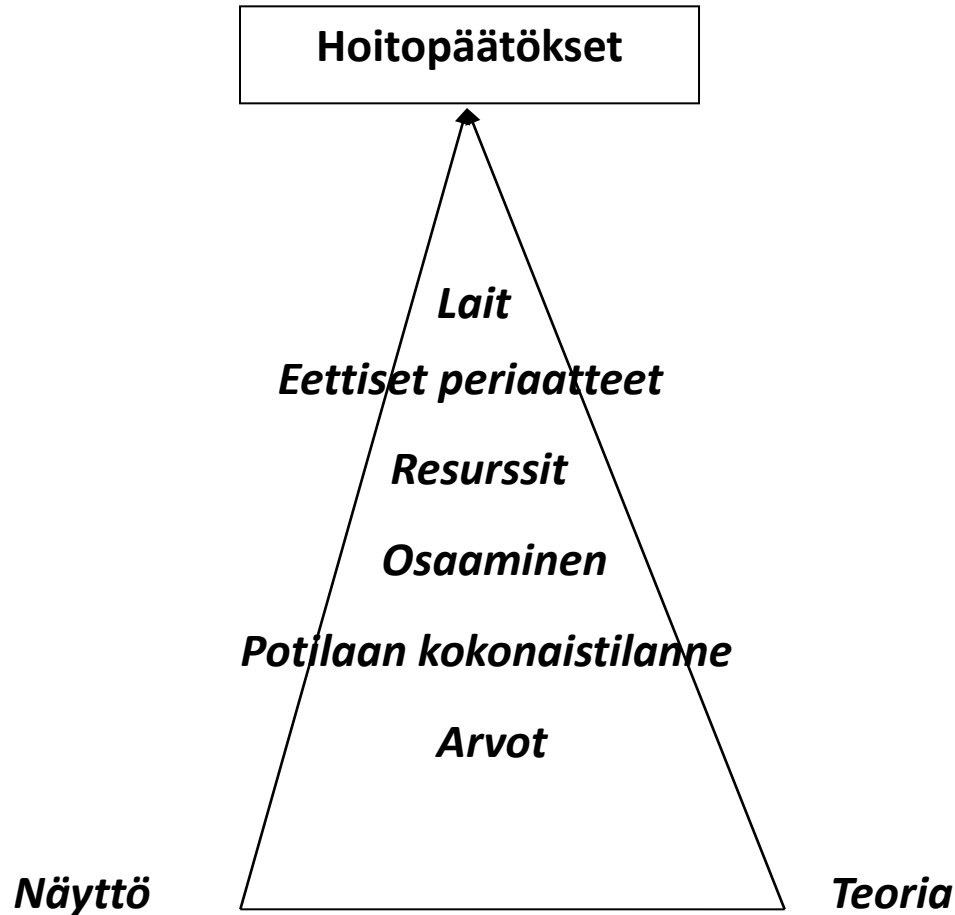
Käypä hoito -suositukset

Ovat **riippumattomia, tutkimusnäyttöön perustuvia kansallisia** hoitosuosituksia. Niissä käsitellään tärkeitä suomalaisten terveyteen ja sairauksien hoitoon ja ehkäisyyn liittyviä kysymyksiä.

Suosituksia laaditaan lääkäreille, terveydenhuollon ammattihenkilöille ja kansalaisille hoitopäätösten pohjaksi.

Vastuun raja

Käypä hoito -suositukset ovat parhaiden asiantuntijoiden laatimia yhteenvetoja yksittäisten sairauksien diagnostiikan ja hoidon vaikuttavuudesta. Ne **eivät korvaa lääkärin tai muun terveydenhuollon ammattilaisen omaa arviota** yksittäisen potilaan parhaasta mahdollisesta diagnostiikasta, hoidosta ja kuntoutuksesta hoitopäätöksiä tehtäessä.

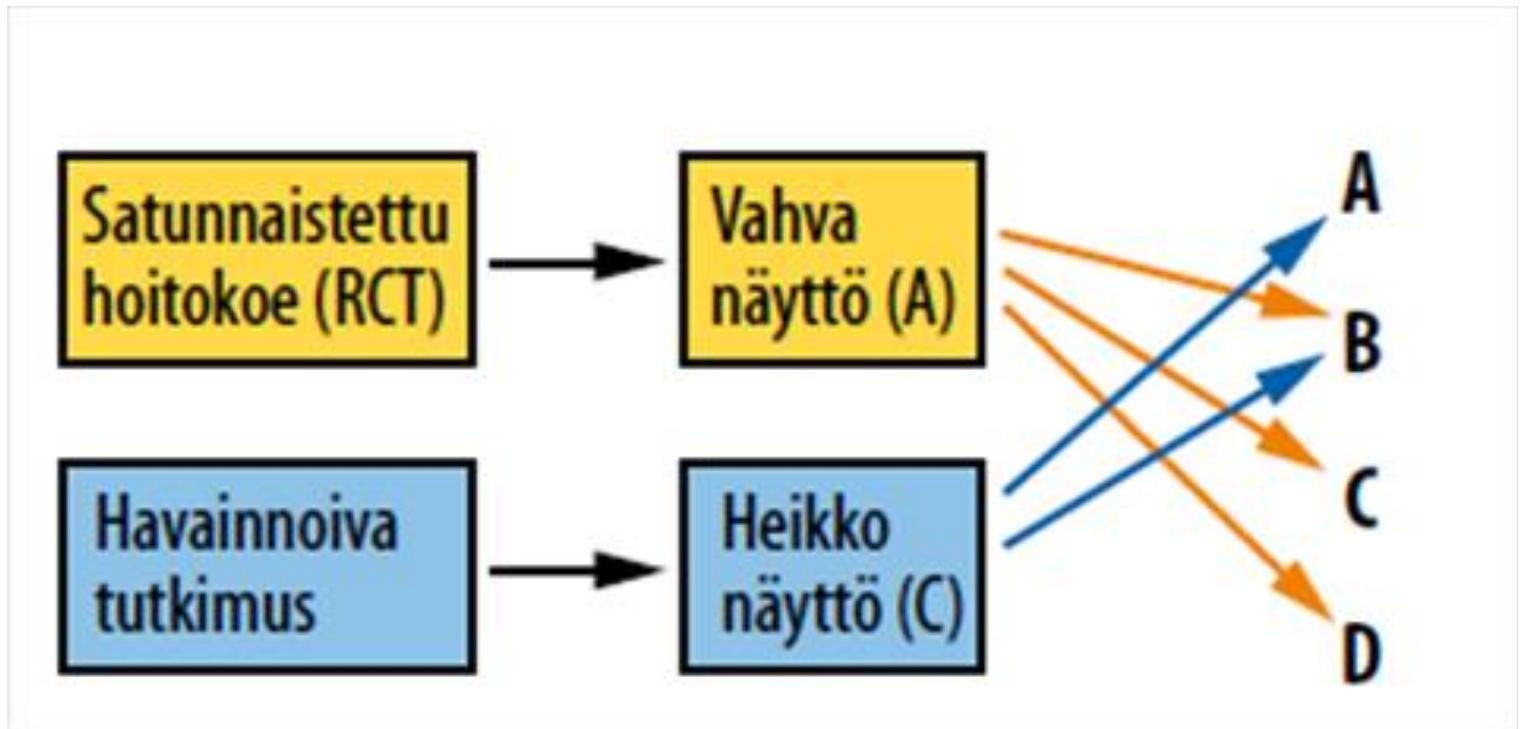


Mukaellen: Tannahill A. Beyond evidence - to ethics: a decision-making framework for health promotion, public health and health improvement. Health Promotion International 2008;23:380-390.

Millainen tutkimusasetelma?

- Satunnaistettu kontrolloitu tutkimus (RCT)
 - Intervention teho (verrattuna johonkin)
 - Vaikuttavuus ja kustannusvaikuttavuus
 - Tavalliset haittavaikutukset
- Havainnoivat tutkimusasetelmat
 - Pitkän aikavälin ennuste (hoito/altiste vs ei hoitoa/altistetta)
 - Intervention harvinaiset haittavaikutukset
 - Arkivaikuttavuus

GRADE



Jousimaa et al. Duodecim 2011

Vähentääkö hormonikorvaushoito CV-tapahtumia; havainnoivat asetelmat

Stampfer MJ, Colditz GA, Prev Med 1991;20:47-63.

- ...Of 16 prospective studies, 15 found decreased relative risks, in most instances, statistically significant. The Framingham study alone observed an elevated risk, which was not statistically significant when angina was omitted...
- Overall, the bulk of the evidence strongly supports a protective effect of estrogens that is unlikely to be explained by confounding factors.
- A quantitative overview of all studies taken together yielded a relative risk of 0.56 (95% confidence interval 0.50-0.61), and taking only the internally controlled prospective and angiographic studies, the relative risk was 0.50 (95% confidence interval 0.43-0.56).

Vähentääkö hormonikorvaushoito CV-tapahtumia; RCT-asetelmat

Hulley S et al. JAMA 1998;280:605-13.

- RCT, 2700 alle 80-vuotiasta naista, seuranta 4 vuotta, E+prog vs placebo
- Ei vaikutusta: MI, CHD kuolema

Manson JE et al. NEJM 2003;349:523-34.

- RCT, 16600 50-74-vuotiasta naista, seuranta 5 vuotta, E+prog vs placebo
- CHD riski kohonnut (RR 1,24, CI 1,00-1,54)

Anderson GL et al. JAMA 2004;291:1701-12.

- RCT, 10000 50-79-vuotiasta naista, joille tehty hysterektomia, seuranta 6 vuotta, E vs placebo
- CVD riski kohonnut (RR 1,12, CI 1,01-1,24)
- Stroke riski kohonnut (RR 1,39, CI 1,10-1,77)

Kliinisesti mielekäs kysymys: PICO(S)

- Patients
- Intervention
- Comparison
- Outcome(s)
- (Study design)

PICOS: Esimerkki

Mikä on kasvuhormonihoidon vaikuttavuus tuntemattomasta syystä lyhytkasvuisilla lapilla?

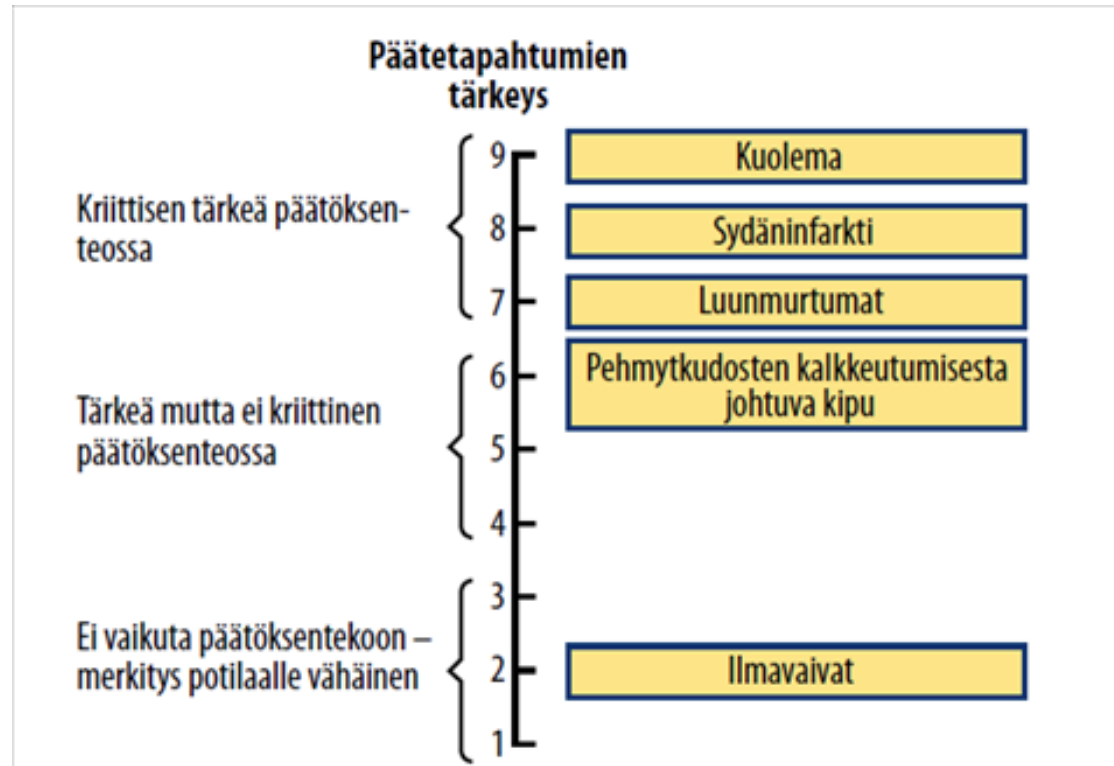
PICO(S) valinnat

- **Patients:** Lapset, idiopaattinen lyhytkasvuisuus
 - Ikä, vaikeusaste, sukupuoli, muut sairaudet
- **Intervention:** Kasvuhormonihoito
 - Annos, aloitusikä, aloitusvaiheen luustoikä ja puberteettiaste, hoidon kesto
- **Comparison:** Ei hoitoa
 - Puberteetin joudutus/jarrutushoito, aromitaasi inhibiittorit, psykososiaaliset interventiot
- **Outcome(s):** Aikuispituusenneuste
 - Aikuispituus, QoL eri iässä, haitat eri iässä
- **Study design:** RCT
 - Havainnoivat asetelmat, kvalitatiiviset tutkimukset

Outcome(s)

- Hahmota etukäteen **potilaan kannalta tärkeinä pitämäsi lopputulosmuuttujat.**
 - Suhtaudu varoen välillisiin lopputulosmuuttujiin.
- Vahva näyttö vain ensisijaisista lopputuloksista.
 - Toissijaiset lopputulokset tulisi varmistaa toisessa tutkimuksessa.

Kliinisesti merkittävät haitat ja hyödyt



Fosfaattipitoisuutta alentavien lääkkeiden vaikutus munuaisten vajaatoiminta potilailla.
Guyat et al 2008

Interventiotutkimusten arviointi

- A. Ovatko tutkimuksen tulokset päteviä (validiteetti)?
- B. Mitkä olivat tulokset (kliininen merkittävyys)?
- C. Onko tuloksista apua hoitopäätöksissäni (sovellettavuus)?

A. Tulosten pätevyys (I/II)

1. Satunnaistettiin potilaat hoitovaihtoehtoihin asianmukaisella tavalla?
2. Oliko päätös ottaa potilas mukaan tutkimukseen tehty salaamalla potilaan päätyminen hoito- tai vertailuryhmään?
3. Olivatko ryhmän samanlaisia tutkimuksen alkaessa?
4. Olivatko potilaat, hoidon antajat ja hoitotuloksen arvioijat sokkoja annettulle hoidolle?

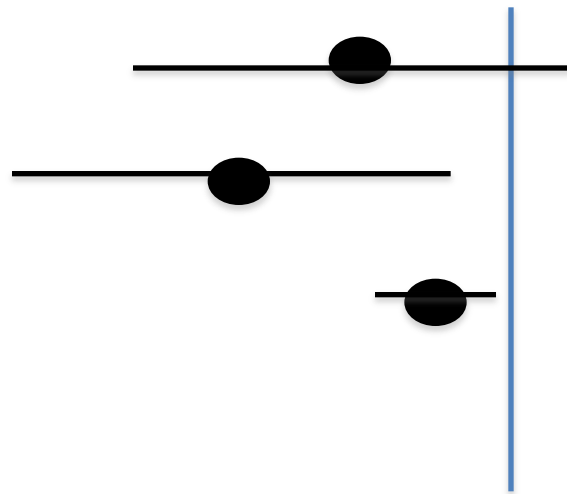
A. Tulosten pätevyys (II/II)

5. Oliko hoitoon sitoutuminen riittävää kaikissa ryhmissä?
6. Hoidettiin ryhmiä samalla tavalla lukuunottamatta tutkimuksen kohteena olevaa interventiota?
7. Oliko potilaiden seuranta riittävän pitkä ja täydellinen?
8. Analysoitiinko potilaat niissä ryhmissä, joihin heidät oli satunnaistettu?

B. Mitkä olivat tulokset?

1. Kuinka suuri oli intervention vaikutus?
 - Lopputuloksen piste-estimaatti
2. Kuinka tarkka oli arvio intervention vaikutuksesta?
 - Luottamusvälit

95% luottamusväli



Uusi hoito parempi

Vanha hoito parempi

C. Sovellettavuus

1. Voidaanko tuloksia soveltaa oman potilaani tai potilasryhmäni hoitoon?
2. Arvioitiinko kaikkia kliinisesti merkittäviä vaikutuksia?
3. Ovatko intervention todennäköiset hyödyt sen mahdollisia haittoja suurempia ja ovatko ne aiheutuvien kustannusten arvoisia?

”Silloin Daniel sanoi katsastajalle...Koettele palvelijoitasi kymmenen päivää, ja annettakoon meille vihannesruokaa syödäksemme ja vettä juodaksemme. Sitten tarkastettakoon sinun edessäsi, miltä me näytämme ja miltä näyttävät ne nuorukaiset, jotka syövät kuninkaan pöydän ruokaa; ja tee sitten palvelijoillesi sen mukaan, mitä silloin havaitset.”

Daniel 1:1-16, n 600 eKr

דניאל

א בשנת שלוש למלכות יהויקים מלך יהודה בא נבוכדנאצר א
 ב מלך בבל ירושלם ויצר עליה: ויתן אדני בידו את יהויקים
 ג מלך יהודה ומקצת כלי בית האלהים וכיבאם ארץ שנער
 ד בית אלהיו ואת הכלים הביא בית אוצר אלהיו: ויאמר
 ה המלך לאשפנז רב סריסיו להביא מבני ישראל ומדע
 ו המלוכה ומן הפרתמים: ילדים אשר אין בהם פלמאום
 ז וטובי מראה ומשכלים בכל חכמה וידעי דעת ומביני מדע
 ח ואשר פח בהם לעמוד בהיכל המלך וללמדם ספר ולשון
 ט כשרים: וימן להם המלך דברי יום ביומו מפת בג המלך
 י ומיין משתיו ולגדלם שנים שלוש ומקצתם יעמדו לפני
 יא המלך: ויהי בהם מבני יהודה דניאל חנניה מישאל ועזריה:
 יב וישם להם שר הסריסים שמות וישם לדניאל בלטשאצר
 יג ולחנניה שדרך ולמישאל מישך ולעזריה עבד נגו: וישם
 יד דניאל על לבו אשר לא יתגאל בפת בג המלך וביין משתיו
 טו ויבקש משר הסריסים אשר לא יתגאל: ויתן האלהים את
 יז דניאל לחסד ולרחמים לפני שר הסריסים: ויאמר שר
 יח הסריסים לדניאל ירא אני את אדני המלך אשר מנה את
 יט מאכלכם ואת משתיכם אשר למה יראה את פניכם זעפים
 כא מן הילדים אשר כגילכם וחיבתם את ראשי למלך: ויאמר
 כב דניאל אל המלצר אשר מנה שר הסריסים על דניאל
 כג חנניה מישאל ועזריה: נסנא את עבדיך ימים עשרה ויתגר
 כד לנו מן הארעים ונאכלה ומים ונשתה: ויראו לפניך מראינו
 כה ומראה הילדים האכלים את פת בג המלך וכאשר תראה
 כו עשה עם עבדיך: וישמע להם לדבר הזה וינסם ימים עשרה:
 כז ומקצת ימים עשרה נראה מראיהם טוב ובריאי בשר מן
 כח כל הילדים האכלים את פת בג המלך: ויהי המלצר נשא את
 כט פת בגם ויין משתיהם ונתן להם זרענים: והילדים האלה

ג

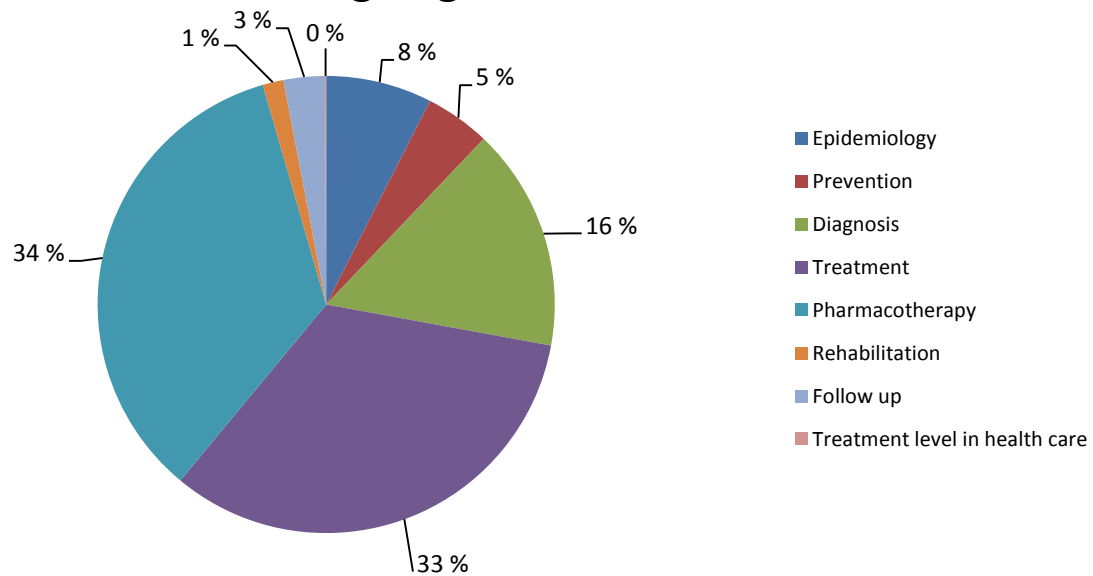
Näytönastekatsaus (NAK)

- Hoitosuosituksen yhden keskeisen väittämän sisältämä lause, jonka takana on näytön tason määrittelevä katsaus.
- Näytönastekatsaus on parhaasta saatavilla olevasta kirjallisuudesta tiivistetty kokonaisuus, jonka avulla näytön aste (A, B, C tai D) kuvataan.

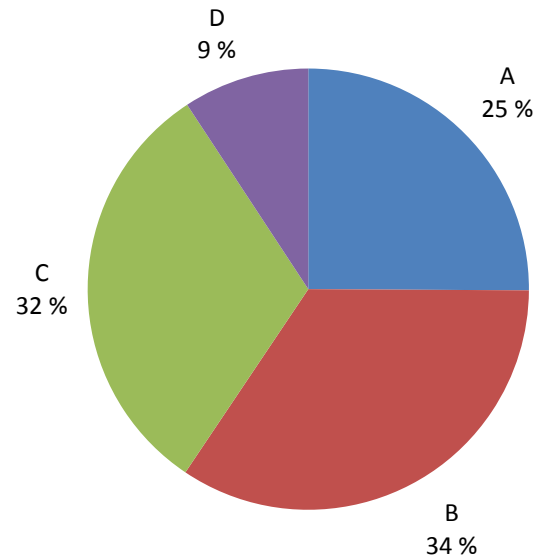
Näytönasteen arviointi

A	Vahva näyttö	Vähintään kaksi tasokasta tutkimusta, joiden tulokset ovat samansuuntaiset. Lopputulosuuttuja on potilaalle merkityksellinen.
B	Kohtalainen näyttö	Yksi tasokas tai useita kelpollisia tutkimuksia (tai tasokkaita tutkimuksia, joiden tuloksissa vähäistä ristiriitaa). Lopputulosuuttuja on potilaalle merkityksellinen.
C	Niukka näyttö	Ainakin yksi kelpollinen tutkimus (tai tasokkaita tuloksiltaan merkittävästi ristiriitaisia tutkimuksia). Lopputulosuuttujalla ei ole arvioitu suoraan potilaalle merkityksellistä hyötyä tai haittaa.
D	Puuttuva näyttö	Asiantuntijoiden tulkinta olevassa olevasta tiedosta ja/tai käytännöistä. Kliinisiä tutkimuksia ei ole tai ne ovat menetelmällisesti heikkoja.

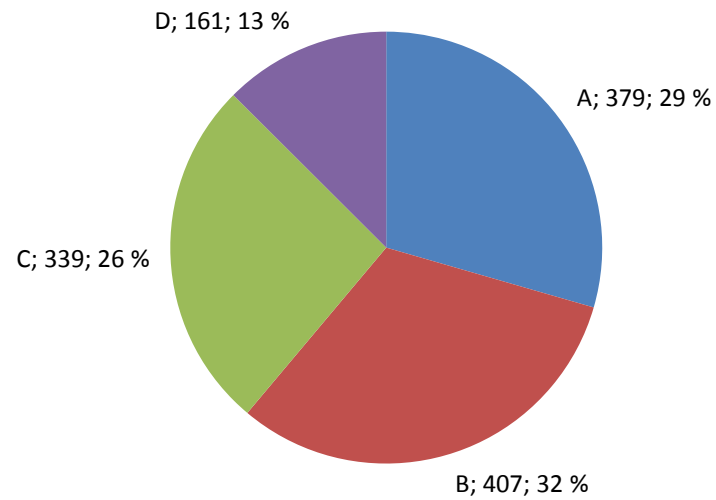
Proportions of evidence summaries (n=3 727) according to guideline subtitles



Percentages of evidence summaries falling into levels A to D in 98 Current Care Guidelines (n=3727; December 31, 2010)



**Percentages of pharmacotherapy evidence summaries
falling into levels A to D in 98 Current Care Guidelines
(n=3 727; December 31, 2010)**



Pohdintaa

- Hoitosuosituksilla pyritään vaikuttavaan terveydenhuoltoon.
- Vahvan suosituksen voi antaa vain luotettavan tutkimusnäytön pohjalta.
- Terveysongelmien ehkäisyyn, hoitoon ja kuntoutukseen liittyvät suositukset tarvitsevat perustakseen riittävän suuria satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia.

Kiitos mielenkiinnostanne!



“The temptation to form premature theories upon insufficient data is the bane of our profession”

Sherlock Holmes in The Tragedy of Birlstone