



Interventiotutkimuksen arviointi

Raija Sipilä

LT, toimituspäällikkö

Kriittisen arvioinnin kurssi, VKTK

28.9.2015

Kiitos Käypä hoito -tiimille

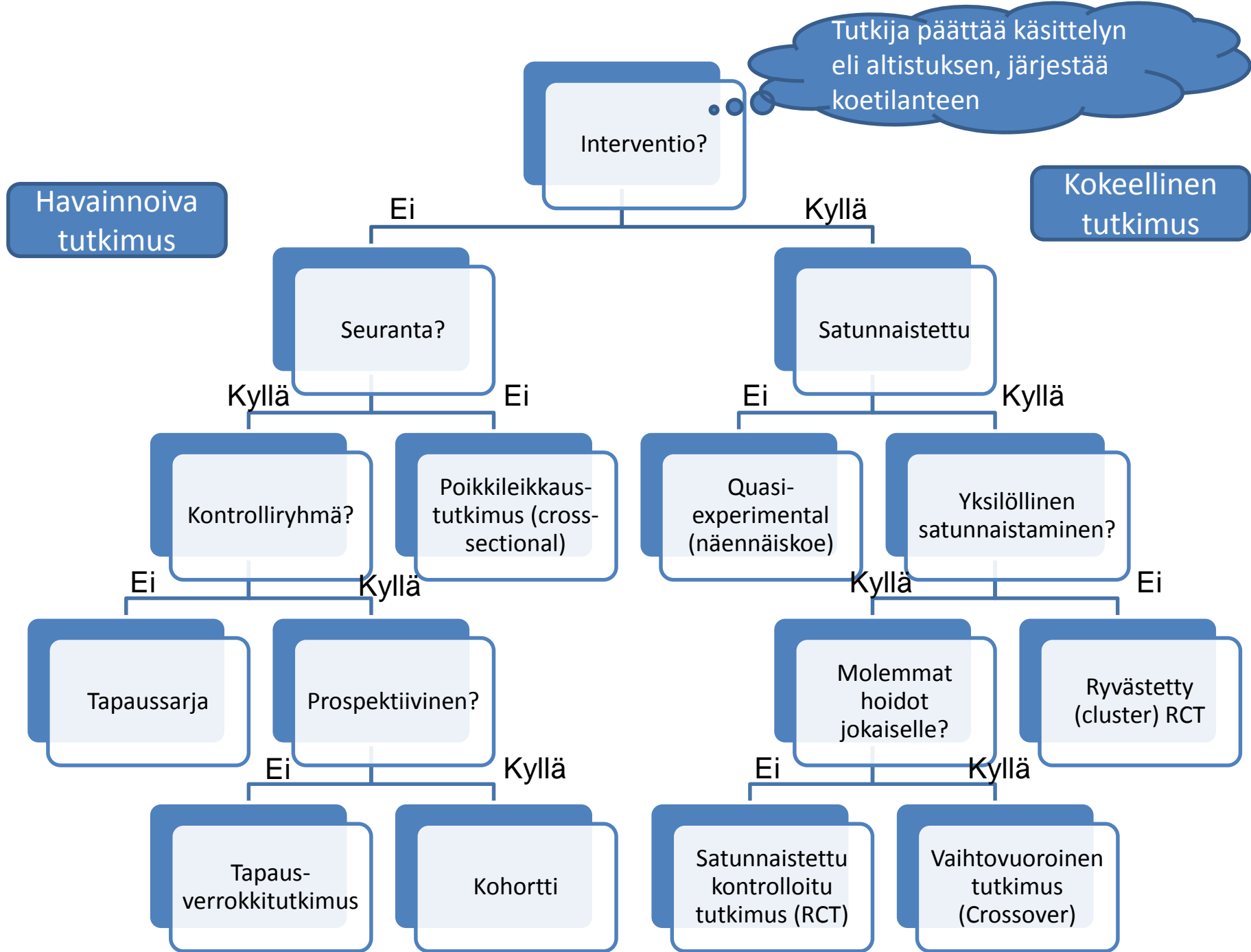


Sidonnaisuudet

- Päätyö: Duodecim, Käypä hoito
 - Työnanatajan edustajana erilaisissa työryhmissä
- Sivutyöt
 - Vastaanotto Diacorissa
- Osakeomistukset:
 - Practiconova Oy
- Luentopalkkioita
 - Lääkäriliitto, HY, THL
- Muita
 - Osallistunut työnantajan edustajana Lääketeollisuus ry:n rahoittaman tutkimushankkeen ohjausryhmään (ei palkkiota itselle tai työnantajalle)

Interventio

- Interventio tarkoittaa väliintuloa tai sekaantumista
- Interventiotutkimus
 - Tutkija vaikuttaa aktiivisesti esim. taudin ehkäisyyn, hoitoon tai kuntoutukseen
 - Tutkija allokoii tutkittavat ryhmiin



RCT soveltuu

- Intervention teho (verrattuna johonkin)
- Vaikuttavuus ja kustannusvaikuttavuus
- Tavalliset haittavaikutukset

Kliinisesti mielekäs kysymys: PICO(S)

- P Potilaat, kohderyhmä (Patients, population)
- I Interventio (Intervention)
- C Vertailuinterventio (Comparator)
- O Lopputulosmuuttujat (Outcomes)
- (S Tutkimustyyppi (Study type))

Kliininen kysymys. Esimerkki

Mikä on dapagliflotsiinin teho TIIDM potilailla?

PICO muotoilu

- Patients: TII diabeetikot
- Intervention: dapagliflotsiini
- Comparison: lume
- Outcome(s): HbA1c

Onko PICO-muotoilu mielestäsi riittävän tarkka?

Tarkennuksia

- **P:** TII diabeetikot
 - Ikä, diabeteksen kesto, sukupuoli, muut sairaudet, DM komplikaatiot...
- **I:** Dapagliflotsiini
 - Annos, annoksen muutos, lisälääkkeet
- **C:** Lume, toinen diabeteslääke
 - Toisen lääkkeen annos, antoreitti
- **O:** HbA1c
 - haittavaikutukset, elämänlaatu, komplikaatiot...

Siis

- Kuvaile
 - Potilaat selkeästi, esim. ”nuoret”, ”iäkkäät”, ”imeväisikäiset” ei ole tarkkaa
 - Interventio ja vertailuinterventio niin, että ne ovat toistettavissa
- Hahmota etukäteen potilaan kannalta tärkeinä pitämäsi lopputulosmuuttujat.
 - Suhtaudu varoen välillisiin lopputulosmuuttujiin.

Interventiotutkimusten arviointi

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

A. Tulosten pätevyys

1. Satunnaistaminen
2. Sokkouttaminen
3. Hoitoaieanalyysi (Intention to treat –analyysi)
4. Hoidettiin ryhmät samalla tavalla (lukuunottamatta tutkimuksen kohteena olevaa interventiota)?
5. Oliko hoitoon sitoutuminen riittävää kaikissa ryhmissä?
6. Oliko potilaiden seuranta riittävän pitkä ja täydellinen?

A1. Satunnaistaminen

- Hoito- ja kontrolliryhmien henkilöt tulee valita ilman, että kukaan voi vaikuttaa satunnaistamisen lopputulokseen
- Voidaan tehdä
 - Yksilöt tai lohkot (block)
 - Osittaminen (stratification)
 - Ryvästetty (cluster)
- Sekä tunnetut että tuntemattomat lopputulokseen vaikuttavat tekijät jakautuvat sattumanvaraisesti

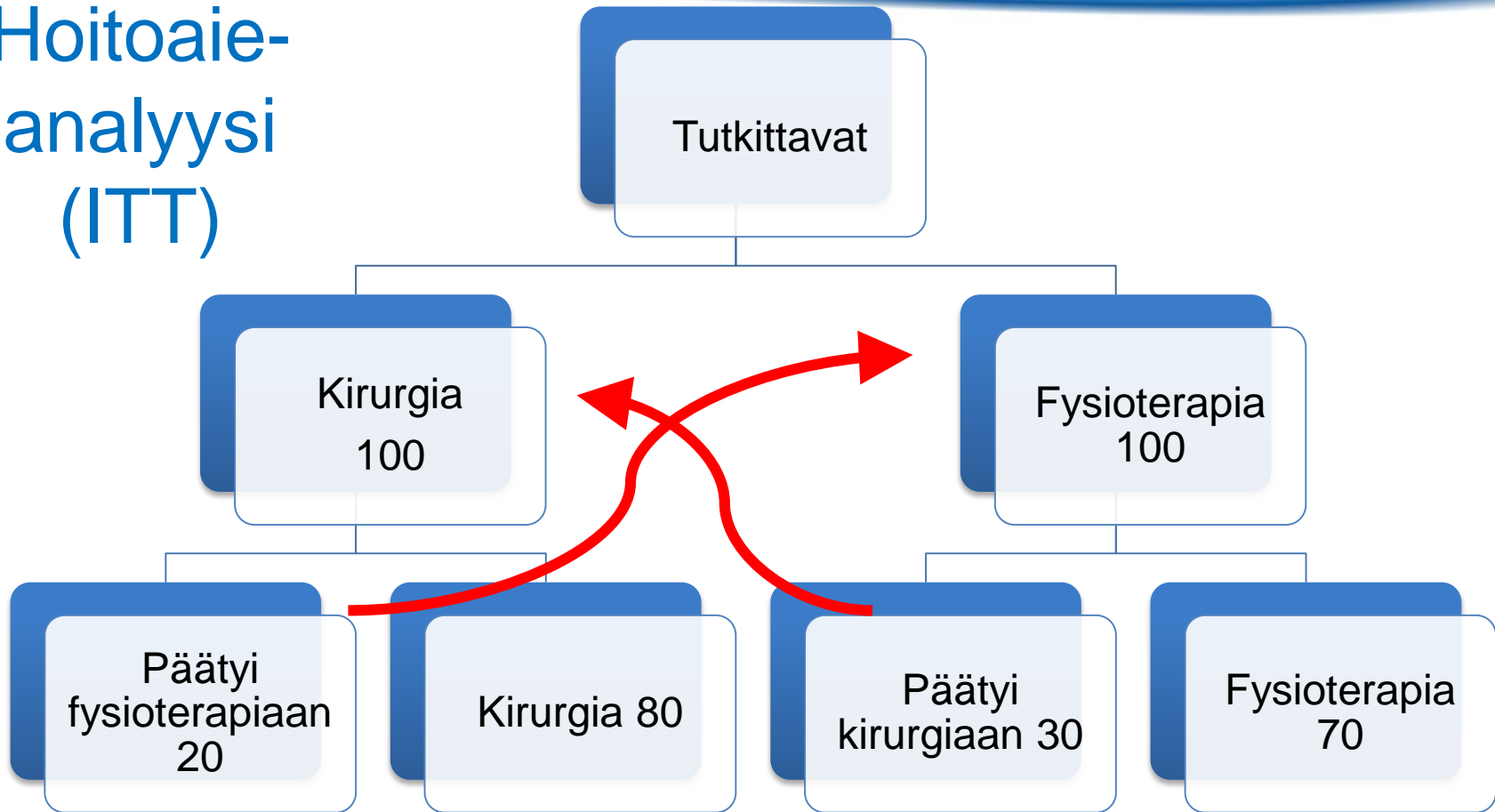
A2. Sokkouttaminen

- Sokkouttamisella pyritään estämään tutkittavan tai tutkijan ennakoasenteiden vaikutus lopputulokseen
 - Kaksoissokkoutus
- Mitä subjektiivisempi lopputulosmuuttuja, sitä tärkeämpää on sokkouttaminen

A3. Hoitoaieanalyysi (Intention to treat, ITT)

- Analysointiinko potilaat niissä ryhmissä, joihin heidät oli satunnaistettu?
 - satunnaistaminen säilytetään
- Imputaatio
 - Tutkimuksen keskeyttäneiden kohdalla puuttuvat tiedot korvataan kunkin seuranta-ajankohdan mahdollisimman todennäköisellä arvolla.
 - Esim. kaltaistetaan vastaamaan ryhmän keskiarvoa

Hoitoaie- analyysi (ITT)

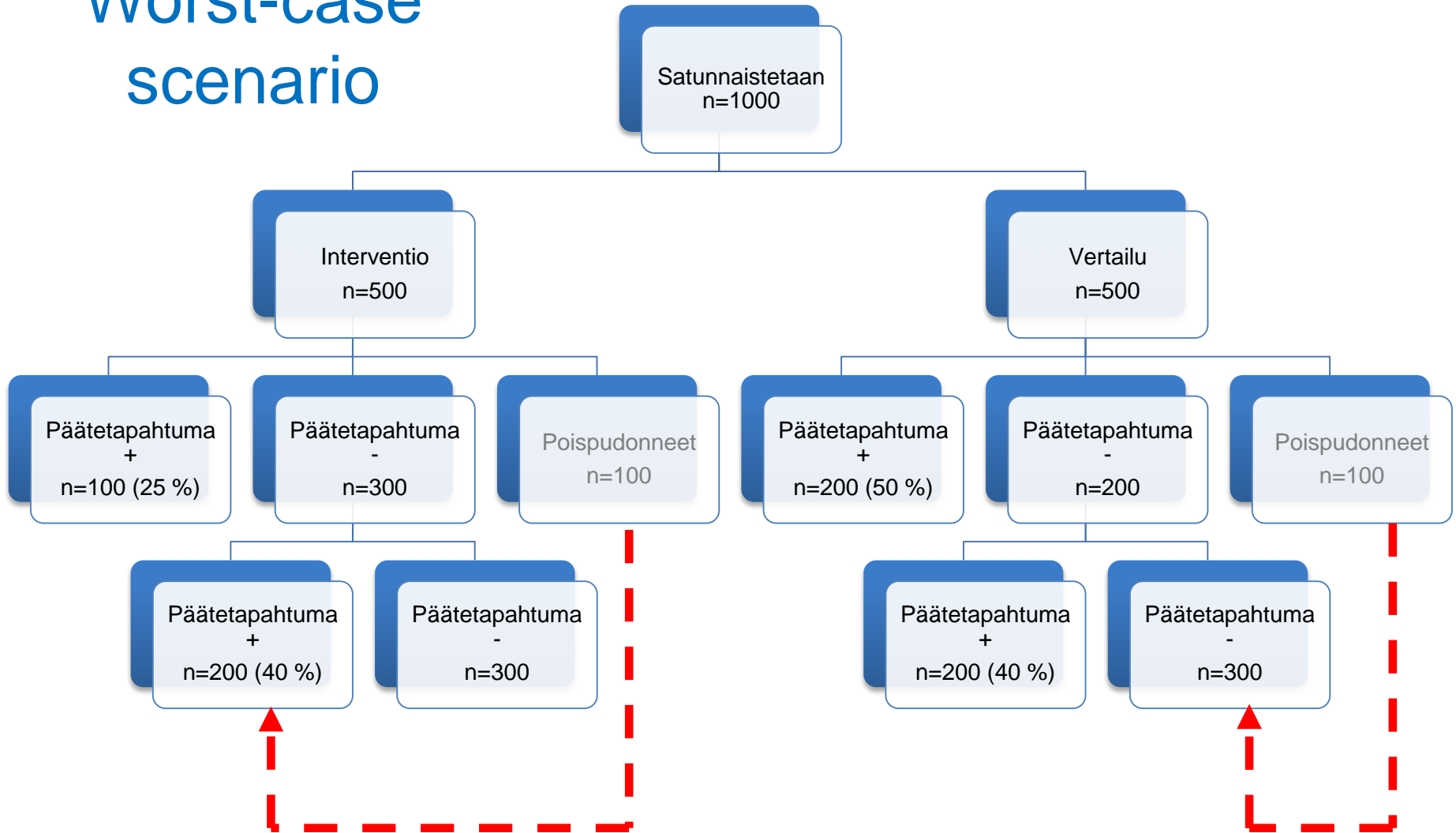


Analysoidaan: Kirurgia 100, Fysioterapia 100.

A6. Oliko potilaiden seuranta riittävän pitkä ja täydellinen?

- Paljonko poispudonneita on liikaa?
- Merkityksellistä, jos
 - poispudonneiden määrä on erilaista eri ryhmissä
 - poispudonneet ovat erilaisia kuin tutkimuksessa jatkaneet
- Poispudonneiden osuus lasketaan tiettyyn ryhmään satunnaistettujen määrästä
- Worst-case scenario auttaa hahmottamaan, onko poispudonneiden määrä mahdollinen harhan lähde

Worst-case scenario



B. Mitkä olivat tulokset?

1. Kuinka suuri oli intervention vaikutus?
2. Kuinka tarkka oli arvio intervention vaikutuksesta?

B1. Vaikutuksen suuruus

- Tilastollinen merkitsevyys \neq kliininen merkittävyys
- Ei-merkittävä tulos = eroa ei ole tai eroa ei ole havaittu **tässä tutkimuksessa**
- Vaikutusta ei ole osoitettu \neq vaikutusta ei ole

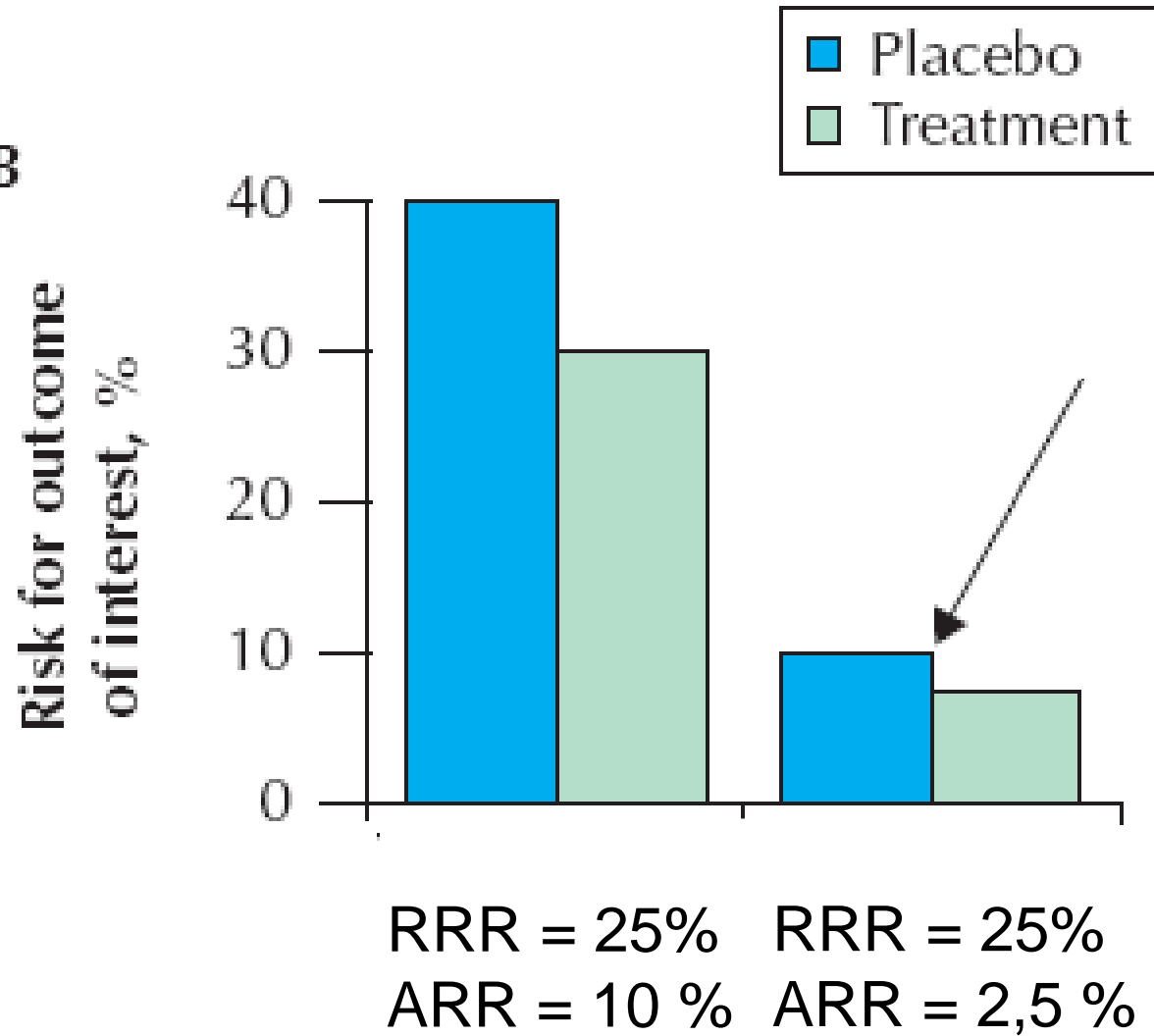
B2. Arvion tarkkuus

- Piste-estimaatti = numeerinen, mitattu tulos
- Luottamusväli (CI, confidence interval)
 - kapea = luotettavampi tulos
 - leveä = epäluotettavampi tulos
- Lopputuloksen piste-estimaatin luottamusväli kertoo arvion tarkkuudesta
 - Jos tulos on tilastollisesti merkitsevä, otoskoko on ollut riittävä vaikutuksen osoittamiseksi
- P-arvo
 - on se todennäköisyys, jolla vastaava tulos olisi voitu saada aikaan myös täysin sattumalta

Absoluuttinen ja suhteellinen riskin vähenemä

- ARR = Absolute Risk Reduction, Absoluuttinen riskivähennemä
- RRR = Relative Risk Reduction, Suhteellinen riskin vähenemä

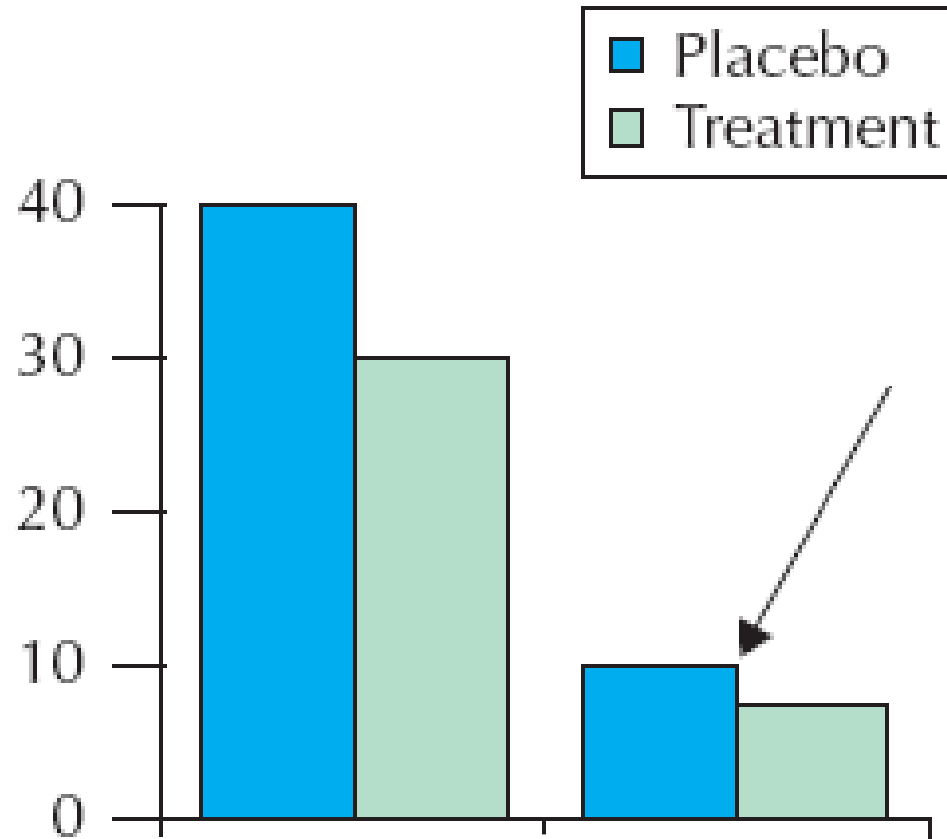
B



NNT

= Number Needed to Treat

- Se määrä potilaita, joka pitää hoitaa, jotta yksi potilas hyötyisi hoidosta
- ARR:n käänteisluku
 - Prosenttiluvulle $100/ARR$
 - Osuudelle $1/ARR$

BRisk for outcome
of interest, %

RRR = 25%

ARR = 10 %

NNT = 10

RRR = 25%

ARR = 2,5 %

NNT = 40

Barrat et al CAMJ 2004

C. Sovellettavuus

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

Alaryhmäanalyysit

- Sattuman osuus eroja selittävänä tekijänä lisääntyy alaryhmiä analysoitaessa
- Lähtökohtaisesti alaryhmäanalyysistä saatu tulos tulisi toistaa toisessa tutkimusasetelmassa