

Miten arvioin ja hyödynnän havainnoivan tutkimuksen tuottamaa tietoa?

Havainnoivien tutkimusten vahvuutena on suurten aineistojen hyödyntäminen sairauksien riskitekijöiden ja ennusteen, hoitojen harvinaisten haittavaikutusten ja niiden arkivaikuttavuuden arvioimiseksi. Havainnoiviin tutkimuksiin liittyy kuitenkin satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia suurempi harhan riski. Yksittäisten interventioiden vaikuttavuus ihanneolosuhteissa tulee selvittää satunnaistetuissa tutkimuksissa, mutta ainoastaan havainnoivien tutkimusten avulla voidaan selvittää hoitoketjujen vaikuttavuutta terveydenhuollon rutiiniolosuhteissa.

Havainnoivassa tutkimuksessa – nimen mukaisesti – tutkija havainnoi altistumisen (syytekijän) vaikutusta päätetapahtumien suhteen, mutta ei – toisin kuin kokeellisissa tutkimuksissa – järjestä olosuhteita vaikuttavuuden selvittämiseksi. Havainnoivan tutkimuksen päätyypit ovat altistuslähtöinen eli kohorttitutkimus ja tapauslähtöinen eli tapaus-verrokkitutkimus. Altistuslähtöisessä tutkimuksessa dokumentoidaan mahdolliset syytekijät tutkittavassa väestössä, ja seurannassa selvitetään, mikä on kunkin syytekijän vaikutus päätetapahtumien syntyyn. Tapaus-verrokkitutkimuksessa lähdetään päätetapahtumasta: tapaus-ryhmän henkilöillä se on todettu, verrokkiryhmän henkilöillä sitä ei ole tai se todetaan myöhemmin. Tämän jälkeen selvitetään takautuvasti tutkittavan syytekijän ja sekoittavien tekijöiden esiintyminen tapausryhmään kuuluvilla ja verrokeilla sekä analysoidaan kunkin syytekijän yhteys päätetapahtumaan.

Havainnoivaa tutkimusasetelmaa käytetään

selvitettäessä sairauksien syitä, esimerkiksi sitä, aiheuttaako matkapuhelimen käyttö aivosyöpää tai runsas tyydyttyneen rasvan nauttiminen sydäntauteja. Havainnoivaa tutkimusasetelmaa käytetään myös sairauden ennusteen arviointiin. Tällöin voidaan seurata samaa sairautta potuvia ja arvioida taudin ennustetta yleensä sekä taudin vaikeusasteen ja muiden alkutilanteen tekijöiden merkitystä ennusteeseen.

Havainnoivasta ja kokeellisesta tutkimuksesta saatavat tiedot voivat myös täydentää toisiaan. Hoidon vaikuttavuus tulee todentaa satunnaistetulla tutkimuksella, mutta sen arkivaikuttavuus ja harvinaiset, vakavat haitat puolestaan voidaan todeta vain havainnoivan, yleensä rekistereitä hyödyntävän, tutkimuksen avulla. Suomalaisissa aineistoissa rekisteritiedot ovat yleensä kohtalaisen kattavia. Suomalaisella rekisteritutkimuksella onkin jo pitkät perinteet, ja se on kansainvälisesti korkeatasoista (1). Parhaimpienkaan rekistereiden avulla ei kuitenkaan saada tietoa esimerkiksi toimintakyvystä, kliinisistä löydöksistä, käsikauppalääkkeiden käytöstä tai sellaisista taudeista ja oireista, jotka eivät ole johtaneet yhteydenottoon terveydenhuoltoon. Tällöin rekisteritutkimuksen sijaan tai sitä täydentämään tarvitaan muita tiedonkeruumenetelmiä.

Saanko tutkimuksesta tarvittavat vastaukset kysymyksiini?

Havainnoivaa tutkimusta arvioitaessa sovelletaan samaa PICO-periaatetta (potilas, interventio, vertailuinterventio, hoidon tulos) kuin interventiotutkimuksia arvioitaessa (2).

1545

TAULUKKO 1. Havainnoivan tutkimuksen arvioinnissa huomioitavat kysymykset (16).

Olivatko tutkimuksen tulokset päteviä?
Oliko altisteen (syytekijän) ja sekoittavien tekijöiden määrittäminen kohortin seurannan alussa luotettavaa?
Oliko kohortin koko ja seuranta-aika riittävä?
Oliko kohortin seuranta kattava ja käytettiinkö lopputulosta mitattaessa puolueettomia ja harhattomia menetelmiä?
Oliko tieto mahdollisista sekoittavista tekijöistä riittävän kattavaa ja huomioitiinko se analyysissa (vakiointi)?
Mitkä olivat tulokset?
Miten suuri oli altisteen vaikutus?
Miten tarkka oli arvio altisteen vaikutuksesta?
Ovatko tulokset yleistettävissä ja onko niistä hyötyä potilastyössä?
Olivatko tutkitut henkilöt samankaltaisia kuin omat potilaani (tai väestö, johon tuloksia yleistetään)?
Onko havaittu tulos kliinisesti ja käytännön kannalta merkittävä?

Potilaiden tilalle sijoitetaan tutkimusväestö ja intervention tilalle tutkittu syytekijä, jota verrataan syytekijän puuttumiseen. Havainnoivan tutkimuksen arvioinnissa huomioitavat kysymykset on koottu TAULUKKoon 1.

Tutkimuksen luotettavuuden arviointi

Sekoittavat tekijät. Havainnoivassa tutkimuksessa sekoittavat tekijät – tekijät, joilla on yhteys lopputulosmuuttuun tutkittavan syysuhteen ulkopuolella – tulee huomioida ja dokumentoida samanaikaisesti tutkittavan syytekijän kanssa sekä käsitellä tuloksia analysoitaessa. Kaikkia mahdollisia sekoittavia tekijöitä ei kuitenkaan tunneta tai kyetä dokumentoimaan (3).

Tyypillisiä sekoittavia tekijöitä ovat elintavat, terveydentila ja sosioekonominen asema. Esimerkiksi tupakoitsijat juovat keskimääräistä enemmän kahvia. Ilman sekoittavien tekijöiden huomioimista kahvin juonti näyttäisi lisäävän sepelvaltimotaudin riskiä, mutta kun

tupakointi huomioidaan analyysissa, on kahvin vaikutus taudin riskiin neutraali tai jopa taudilta suojaava. Sekoittavat tekijät ovat siis keskeisiä havainnoivan tutkimuksen harhan lähteitä. Niitä pyritään hallitsemaan dokumentoinnilla ja tilastollisilla menetelmillä kuten monimuuttuja-analyysilla tai vakioinnilla.

Satunnaistetun kokeellisen tutkimuksen tulosten luotettavuutta on yleensä pidetty havainnoivaa tutkimusta parempana, sillä onnistunut satunnaistaminen riittävän suuressa tutkittavien joukossa takaa sen, että tutkittavat ryhmät eroavat merkittävästi vain syytekijän (hoidon, kuntoutuksen tai ehkäisevän toimenpiteen) osalta. Muut tutkimuksen tulokseen vaikuttavat alkutilanteen tekijät jakaantuvat onnistuneen satunnaistamisen jälkeen tasaisesti tutkittavien ryhmien kesken.

On kuitenkin tärkeää muistaa, että satunnaistaminen ehkäisee (minimoi) sekoittavasta tekijästä johtuvan harhaisen tuloksen vain tutkittavien koko joukossa tehdyissä analyysissa. Mikäli kokeellisessa tutkimuksessa tehdään alkuperäisestä satunnaistetusta joukosta poikkeavia alaryhmäanalyyseja – esimerkiksi iän, sukupuolen, taudin vaikeusasteen tai intervention toteutumisen mukaan – on sekoittavat tekijät huomioitava analyysissa samalla tavoin kuin havainnoivassa tutkimuksessa.

Altistumisen (syytekijän) määrittäminen. Useimmissa julkaistuissa havainnoivissa tutkimuksissa syytekijän määrittäminen on perustunut tutkittavan omaan ilmoitukseen. Pohjoismaisissa tutkimuksissa altistumistiedot voidaan usein ottaa laadukkaista rekistereistä. Määrittämisen tarkkuus vaihtelee syytekijän mukaan. Esimerkiksi liikunnan ja ravinnon raportointiin liittyy isoissa aineistoissa aina epätarkkuutta.

Altistumisen mittaamisen luokitteluvirhe voi olla satunnainen tai systemaattinen. Satunnainen virhe heikentää tutkittavan syytekijän ja päätetapahtuman välistä yhteyttä tai voi jopa johtaa siihen, että olemassa olevaa yhteyttä ei voida tutkimuksessa havaita. Systemaattinen virhe voi puolestaan aiheuttaa harhaisen tutkimustuloksen.

Kohorttitutkimuksessa, jossa altistumistiedot kerätään ennen seurannan alkua, luo-

kitteluvirhe on yleensä satunnainen. Tapaus-verrokkitutkimuksessa, jossa altistumistiedot kerätään vasta päätetapahtuman jälkeen, systemaattisen luokitteluvirheen mahdollisuus on suurempi. Tieto sairaudesta voi vaikuttaa altistumistietojen raportointiin. Syöpäpotilas miettii ja muistaa mahdollisia sairautensa liittyviä asioita eri tavalla kuin tautia sairastamaton verrokki.

Altistuminen voi myös muuttua seurannan aikana. Tiedetään esimerkiksi, että pitkässä seurannassa tutkimuksen alussa tupakoineista jopa puolet saattaa lopettaa seurannan aikana. Seurannan aikana tupakoinnin lopettaneiden luokittelu analyysissä tupakoijiksi heikentää tupakoinnin ja tutkittavan sairauden välistä yhteyttä – eli aliarvioi tupakointiin liittyvän sairauden vaaran. Ihanteellisessa tutkimuksessa altistumistietoja tulisi dokumentoida jatkuvasti ja tutkittavat tulisi analysoida todellisen altistumisen mukaisissa ryhmissä. Harvoissa tutkimuksissa tämä kuitenkin toteutuu täydellisesti.

Koska altistumisen määrittäminen on kokeellisessa tutkimuksessa tarkempaa ja luotettavampaa ja mittaustarkkuus on parempi – tutkija määrää syytekijän (esimerkiksi lääkkeen) ja seuraa tutkittavia aktiivisesti koko tutkimuksen ajan – kuin havainnoivassa tutkimuksessa, kokeellisessa tutkimuksessa voidaan todeta havainnoivaa tutkimusta paremmin pieniä (tilastollisesti merkitseviä) ryhmien välisiä eroja. Toisaalta esimerkiksi rekistereitä hyödyntävissä havainnoivissa tutkimuksissa aineiston iso koko parantaa tilastollista voimaa. Interventioiden vaikuttavuutta arvioitaessa kokeellisen tutkimuksen heikkoutena on usein puutteellinen hoitomyöntyyvyys, erityisesti interventioidissa, jotka edellyttävät tutkittavilta merkittävää käyttäytymisen muutosta.

Seurantakato. Suomalaisten kansallisten rekisterien avulla yletään pitkiin ja kattaviin seurantoihin. Meillä on kuolinsyyrekisterin lisäksi joukko muita kattavia ja laadukkaita rekistereitä, kuten hoitoilmoitusrekisteri, syöpärekisteri, munuaistautirekisteri sekä Kelan rekisterit. Muuttoliike on Suomessa yleensä maan sisäistä, ja paikkakunnalta toiselle muuttavat ovat yleensä rekisteritietojen perusteella

tavoitettavissa. Suomalaiset rekisteritutkimukset ovatkin tunnetusti tasokkaita (1). Rekisteripohjaisessa tutkimuksessa on kuitenkin aina olennaista varmistua alkutilannetiedon ja seurantatiedon luotettavuudesta. Jos seuranta toteutetaan yksilöllisesti esimerkiksi vuosittaisina kirjekyselyinä tai terveystarkastuksina, seurannasta poisjäänti voi olla valikoitunutta ja aiheuttaa harhaisen tutkimustuloksen. Seurannasta putoamista on käsitelty tämän kirjoitussarjan aiemmassa osassa (2).

Tulosten tulkinta

Miksi kaikki tutkimus ei ole kokeellista?

Elintapoihin liittyvien altisteiden vaikutuksia selvittäessä satunnaistaminen ja pitkäaikainen seuranta onnistuvat vain harvoin. Suomalainen diabeteksen ehkäisy tutkimus on harvinainen poikkeus tästä säännöstä (4, 5). Tutkimuksessa selvitettiin menestyksekkäästi elintapaintervention vaikutusta tyyppin 2 diabeteksen puhkeamiseen suuririskisillä henkilöillä neljän vuoden seurannassa. Tutkimuksen onnistumiseen vaikutti osaltaan se, että tutkittavat tiesivät sairastumisriskinsä olevan suuri ja olivat poikkeuksellisen motivoituneita osallistumaan tutkimukseen.

Satunnaistaminen ei ole eettisistä syistä aina mahdollista, mutta luotettavaa tietoa voidaan silti saada. Esimerkiksi tupakoinnin haitallinen vaikutus terveyteen (muun muassa keuhkosityöpä ja kuolleisuus) on havainnoivien tutkimusten myötä jo pitävästi osoitettu useissa suurissa kohorteissa, joissa sekä ajallinen yhteys terveyshaitan ja tupakoinnin välillä että annos-vastesuhteen olemassaolo on toistuvasti osoitettu eri väestöissä (6).

Havainnoivan tutkimuksen tuloksiin liittyy epävarmuutta. Havainnoivan tutkimuksen kyky osoittaa syy-yhteyttä on heikompi kuin tasokkaan kokeellisen tutkimuksen. Tunnettu esimerkki siitä, miten syy-yhteyden päättely muuttui siirryttäessä havainnoivan tutkimuksen tarjoamasta tiedosta kokeellisen tutkimuksen tietoon, on estrogeenikorvaushoidon yhteys naisten sepelvaltimosairastavuuteen. Yhdysvaltalaisen havainnoivan tutkimuksen perusteella ajatel-

YDINASIAIAT

- ▶ Havainnoivat tutkimukset ovat ensisijaisia sairauksien riskitekijöitä ja ennusteita selvitettyinä.
- ▶ Lääkehoitojen ja muiden interventioiden teho tulee tutkia satunnaistetuissa kontrolloiduissa tutkimusasetelmissä.
- ▶ Havainnoivilla tutkimusasetelmissä voidaan saada arvokasta tietoa interventioiden harvinaisista haittavaikutuksista ja vaikuttavuudesta terveydenhuollon arjessa.
- ▶ Palvelujärjestelmän toiminnan vaikuttavuuden seuraaminen edellyttää laadukasta rekisteritietoa.

tiin hormonikorvaushoidon suojaavan naisia sepelvaltimotaudilta (7). Tämän jälkeen tehdyn satunnaistetun kokeellisen tutkimuksen tulosten mukaan hormonikorvaushoidon sepelvaltimotaudilta suojaavaa vaikutusta ei kuitenkaan voitu osoittaa (8, 9, 10, 11). Ristiriitaiset tulokset selittyivät sillä, että hormoneja käyttäneet ja käyttämättömät naiset poikkesivat monien muidenkin tekijöiden suhteen toisistaan. Hormoneja käyttäneiden naisten elintavat olivat terveellisemmät ja heidän sosiaalinen asemansa oli parempi kuin hormoneja käyttämättömien, eikä alkutilanteen tekijöiden dokumentoiminen ja tilastollinen kontrollointi kyennyt poistamaan asetelmaan liittyvää harhaa. Tapaus-verrokkitutkimuksessa myös syysuhteen ja kausaalisuuden suunnan osoittaminen voi olla ongelmallista.

Ehkäisyn kultainen sääntö onkin: jos ehkäisy liittyy tavallisiin elintapoihin, kuten ravintoon, liikuntaan, tupakointiin, alkoholin käyttöön tai uneen, laadukkaat havainnoivat kohorttitutkimukset ovat usein riittävä keino näytön saamiseksi, sillä niistä saadaan tietoa altisteen merkityksestä sairauden riskitekijänä. Jos ehkäisy toteutetaan lääkkeillä (mukaan lukien vitamiini- ja hivenainevalmisteet ja luontaistuotteet), vahvan näytön saamiseksi vaaditaan satunnaistettu interventiotutkimus, jolloin saadaan tietoa lääkkeen vaikuttavuudesta.

1548 **Tulosten tilastollinen esittäminen.** Kohort-

titutkimusten tulosten ilmoittamisessa käytetään suhteellista ja absoluuttista riskiä sekä niiden luottamusvälejä samalla tavoin kuin kokeellisessa tutkimuksessa (2). Tapaus-verrokkitutkimuksessa käytetään suhteellisen riskin estimaattina kerroinsuhdetta (odds ratio).

Julkaisuharha

On esitetty, että julkaisuharha saattaa olla havainnoivissa tutkimuksissa jopa suurempi huolenaihe kuin interventiotutkimuksissa (3). Interventiotutkimusten julkaisuharhaa on yritetty hillitä kliinisten tutkimusten pakollisella rekisteröinnillä (www.clinicaltrials.gov), mutta havainnoiville tutkimuksille ei tällaista käytäntöä ole. Lukija ei voi näin ollen tietää, mitä alun perin suunniteltiin tutkittavaksi ja onko tulokset julkaistu vai jätetty julkaisematta. Isoissa, koollaan luottamusta herättävissä rekisteriaineistoissakin on voitu julkaista vain osa löydöksistä.

Turvallisuus, tietosuojat ja eettinen arviointi

Havainnoivassa tutkimuksessa tutkija tarkkailee ja dokumentoi löydöksiä, mutta ei aktiivisesti vaikuta osallistujien altistumiseen. Siksi havainnoiva tutkimus ei sinänsä aiheuta tutkittaville vaaraa. Vaikka havainnoivaankin tutkimukseen sisältyy usein ”mini-interventiot”, esimerkiksi verinäytteen otto, on todellisen vaaran mahdollisuus vähäinen. Kokeellisen tutkimuksen eettisessä arvioinnissa turvallisuus on ensisijaisen tärkeää. Havainnoivassa tutkimuksessa korostuu erityisesti tietosuojat.

Tapauselostukset ja -sarjat

Kun hoidon vaikutus on välitön ja potilaalle merkittävä – kuten esimerkiksi tyypin 1 diabetekseen sairastuneen kuoleman välttäminen insuliinihoidolla – voidaan jo yksittäisistä havainnoista saatavaa tietoa pitää luotettavana. Myöskään penisilliinin tehoa pneumokokin aiheuttamaan keuhkokuumeeseen ei ole todennettu satunnaistetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa.

Tapausselostukset ja -sarjat voivat tarjota mielenkiintoista tietoa esimerkiksi haittavai-
kutuksista tai muutoin poikkeavista tapauk-
sista. Koska ne ovat vain yksittäisiä havain-
toja eivätkä varsinaista havainnoivaa tutkimusta, ei
niiden perusteella kuitenkaan voi tehdä päätel-
miä esimerkiksi hoidon tai haitan vaikutuksen
suuruudesta. Ne saattavat tarjota kimmokkeen
selvittää aihetta laajemmin asiaan kuuluvia
tutkimusmenetelmiä käyttämällä.

Lopuksi

Havainnoivia tutkimuksia käytetään erityi-
sesti sairauksien syiden ja ennusteen selvit-
tämiseen. Tavoiteltaessa vaikuttavuustietoa
havainnoivissa tutkimusasetelmissa saadaan
harhattominta tietoa silloin, kun potilaiden
valikoituminen hoitoihin ei ole yhteydessä
taudin ennusteeseen (12).

Rekisteritutkimukset voivat tuoda merkit-
tävää lisätietoa terveydenhuollon interven-
tioiden arkivaikuttavuudesta ja niiden harvi-
naisista haitoista (13). Tekeillä oleva kansalli-
nen potilastietoarkisto (KanTa) sekä e-resepti
ja sairaanhoitopiirien omat tietokannat voivat
tarjota arvokkaan tietolähteen (14). KanTa:n
merkitys tutkimuskäytössä lisääntyy merkit-
tävästi, jos siinä käytettävät luokitukset ovat
mahdollisimman yhteneväisiä kansainvälisten
käytäntöjen kanssa.

Jotta hoitojen arkivaikuttavuutta voitaisiin
näiden välineiden avulla selvittää, tulisi po-
tilas-, toimenpide- ja tulosmittareille luoda
tautiryhmittäiset määrittelyt (15). Määrittelyt
on tehtävä valtakunnallisesti yhdenmukaisella
tavalla, mikä edellyttää klinikkosten osallis-
tumista kehittämistyöhön. Ainoastaan näin
toimien voidaan havainnoivan tutkimuksen
menetelmillä arvioida ja edistää palvelujärjes-
telmän toiminnan kustannusvaikuttavuutta ja
potilasturvallisuutta. ■

**PIIA VUORELA, dosentti, koulutusvastaava,
Käypä hoito -toimittaja**
Suomalainen Lääkäriseura Duodecim
Käypä hoito -yksikkö

ANTTI MALMIVAARA, dosentti, ylilääkäri
Terveyden ja hyvinvoinnin laitos
Terveys- ja sosiaalitalouden yksikkö

JORMA KOMULAINEN, dosentti, päätoimittaja
Suomalainen Lääkäriseura Duodecim
Käypä hoito -yksikkö

**PEKKA JOUSILAHTI, tutkimusprofessori,
Käypä hoito -toimittaja**
Terveyden ja hyvinvoinnin laitos
Kansantautien ja epidemiologian yksikkö

SIDONNAISUUDET

Piia Vuorela: Ei sidonnaisuuksia

Antti Malmivaara: Ei sidonnaisuuksia

Jorma Komulainen: Asiantuntijapalkkio (EKSSHP, PKSHP, THL,
TUOTA-tutkimushanke), luentopalkkio (Lääkäriliitto)

Pekka Jousilahti: Ei sidonnaisuuksia

Summary

How do I evaluate and utilize information provided by observational study

The strength of observational study is the utilization of large materials in order to evaluate the risk factors and prognosis of disease, rare adverse effects of treatments and their everyday effectiveness. Observational studies are, however, associated with a higher risk of bias as compared with randomized controlled studies. Whereas the effectiveness of individual interventions under ideal conditions must be resolved in randomized studies, the effectiveness of treatment chains under routine healthcare conditions can be assessed only through observational studies.

KIRJALLISUUTTA

1. Pukkala E. Biobanks and registers in epidemiological research on cancer. Kirjassa: Dillner J, toim. *Methods in Biobanking: Methods in Molecular Biology*, nide 675. Totowa: Humana Press 2011, s. 127–66.
2. Komulainen J, Vuorela P, Malmivaara A. Tutkimustiedon kriittinen arviointi 1: Satunnaistetun kontrolloidun tutkimuksen periaatteita ja sudenkuoppia. *Duodecim* 2014 (julkaistu 5.8.2014).
3. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, ym. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence – publication bias. *J Clin Epidemiol* 2011;64:1277–82.
4. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, ym. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343–50.
5. Lindström J, Peltonen M, Eriksson JG, ym. Improved lifestyle and decreased diabetes risk over 13 years: long-term follow-up of the randomised Finnish Diabetes Prevention Study (DPS). *Diabetologia* 2013;56:284–93.
6. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004;328:1519.
7. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, ym. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: ten-year follow-up from the nurses' health study. *N Engl J Med* 1991;325:756–62.
8. Hulley S, Grady D, Bush T, ym. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605–13.
9. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, ym. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523–34.
10. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, ym. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701–12.
11. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, ym. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321–33.
12. Vandembroucke JP. When are observational studies as credible as randomised trials? *Lancet* 2004;363:1728–31.
13. Malmivaara A. Real-effectiveness medicine: pursuing the best effectiveness in the ordinary care of patients. *Ann Med* 2013;45:103–6.
14. Tietojärjestelmähankkeet: sähköinen potilastietoarkisto ja sosiaalialan tiedonhallinta [verkkodokumentti]. Sosiaali- ja terveysministeriö 2013. http://www.stm.fi/vireilla/kehittamisohjelmat_ja_hankkeet/tietojarjestelmahankkeet.
15. Häkkinen U, Malmivaara A, Sund R. PERFECT- conclusions and future developments. *Ann Med* 2011;43:554–7.
16. Jousilahti P, Jousimaa J, Komulainen J, Kukkonen-Harjula K, Kunnamo I, Malmivaara A. Tutkimustiedon kriittinen arviointi. Julkaisussa: Komulainen J, Honkanen M, Malmivaara A, Sipilä R, toim. *Hoitosuositusryhmien käsikirja* [verkkodokumentti]. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2012. <http://www.terveysportti.fi/dtk/khk/koti>.