

LÄÄKÄRISEURA • KUSTANNUS OY
DUODECIM



Käypä hoito

Hoitosuositusryhmien käsikirja
Suomalainen Lääkäriseura Duodecim

Julkaistu 18.12.2012

Kansi: Heljä Rasilainen

ISBN 978-952-67123-7-6 (nid.)
ISBN 978-952-67123-8-3 (HTML)

Sisällysluettelo

Käypä hoito -toimituksen yhteystiedot	3
Esipuhe	4
1. Johdanto	5
2. Erikoislääkäriyhdistysten ja Käypä hoito -toimituksen yhteistyö	7
3. Hoitosuosituksen sisältörunko	9
4. Hoitosuosituksen laatiminen	13
5. Konsensusmenettely	17
6. Potilaiden osallistuminen Käypä hoito -suositusten laadintaan	18
7. Kirjallisuushaut hoitosuositusta varten	19
8. Lausuntokierros	21
9. Hoitosuosituksen päivittäminen	22
10. Hoitosuosituksen julkaiseminen	23
11. Viittaaminen Käypä hoito -suositukseen	24
12. Viestintä hoitosuosituksen käyttöön saattamiseksi	25
13. Hoitosuosituksen kirjoittajuus	28
14. Sidonnaisuudet ja esteellisyydet	29
15. Kustannussopimus ja tekijänoikeudet	30
16. Kokouskäytännöt ja taloudellinen tuki suositustyöryhmille	31
17. Kirjoitusohjeet ja tekninen toimitus	33
18. Tutkimusasetelman ja tutkimuskysymyksen selvittäminen	36
19. Hoito- tai preventiotutkimuksen arviointi	37
20. Ei-kokeelliset (havainnoivat) asetelmat: etiologinen ja prognostinen tutkimus	43
21. Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen arviointi	46
22. Hoitosuosituksen laadun arviointi	50
23. Diagnostiikkaa koskevan tutkimuksen arviointi	52
24. Haittavaikutuksesta raportoivan tutkimuksen arviointi	57
25. Suora vertailu, epäsuora vertailu ja verkostometatyyppi	60
26. Tutkimusasetelmien vahvuuksia ja heikkouksia	61
27. Näytön asteen määrittely	62
28. Näytönastekatsauksen kirjoittaminen	64
29. Esimerkkejä näytönastekatsauksista	67
30. Keskeisiä käsitteitä ja määritelmiä tutkimusten arvioinnissa	70
31. Hoitosuositusten näytönasteen arviointi GRADE-työryhmän tapaan	72
32. Suosituksen vahvuuden arvioiminen GRADE-työryhmän tapaan	79
33. Näytönastekatsauksen rakenne GRADE-työryhmän tapaan	81

Käypä hoito -toimituksen yhteystiedot

Postiosoite: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim / Käypä hoito, PL 713, 00101 HELSINKI

Käyntiosoite: Kalevankatu 3 B, 4. krs, 00100 HELSINKI

Sähköpostiosoitteet ovat muotoa etunimi.sukunimi@duodecim.fi

Toimituksen ajankohtaiset yhteystiedot löytyvät osoitteesta www.kaypahoito.fi > Yhteystiedot > Toimitus

Julkaistut Käypä hoito -suositukset ovat luettavissa sähköisessä muodossa osoitteissa www.kaypahoito.fi ja www.terveysportti.fi > Käypä hoito. Potilasversiot löytyvät kotisivujemme lisäksi myös Terveyskirjastosta (www.terveyskirjasto.fi).

Sama aineisto sekä Lääkärin tietokantojen hoitosuositukset löytyvät myös Lääkärin tietokannoista (www.terveysportti.fi).

Esipuhe

Hyvä lukija,

Edessäsi on uudistettu Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin hoitosuosituksen laatijoille tarkoitettu käsikirja, joka korvaa edellisen Käypä hoito -työryhmille kohdistetun käsikirjan painoksen. Tämän kirjan ensimmäisessä osassa (Hoitosuosituksen laatiminen) keskitytään kuvaamaan Käypä hoito -suositusten laadintaa, mutta se soveltuu myös Lääkärin tietokantojen ja EBMG:n hoitosuosituksen laatijoille. Kirjan toisessa osassa (Tutkimustiedon kriittinen arviointi) käsitellään näyttöön perustuvan lääketieteen kirjallisuudessa kuvattuja tapoja arvioida kliinisistä tutkimuksista saatujen tulosten luotettavuutta ja sovellettavuutta sekä näytönasteen arviointiin liittyviä näkökantoja. Toisessa osassa kuvataan myös GRADE-tutkimusryhmän malli näytön asteen ja suosituksen vahvuuden arvioimiseksi, jota erityisesti Lääkärin tietokantojen ja EBMG:n toimitukset hyödyntävät. Lisäksi kuvataan lyhyesti interventiodien epäsuoraa vertailua ja verkostometanalyysiä, sekä annetaan esimerkkejä näytönastekatsauksista ja mallista tutkimusten taulukointiin niistä tehtäviä johtopäätöksiä varten.

Käsikirjan ovat toimittaneet Jorma Komulainen, Mari Honkanen, Antti Malmivaara ja Raija Sipilä.

Osan I ovat kirjoittaneet Mari Honkanen, Jorma Komulainen, Tiina Lamberg, Marjo Lepistö, Leena Lodenius, Raija Sipilä, Kirsi Tarnanen, Karin Torp ja Tuula Vainikainen.

Osan II ovat kirjoittaneet Pekka Jousilahti, Jukka Pekka Jousimaa, Jorma Komulainen, Katriina Kukkonen-Harjula, Ilkka Kunnamo ja Antti Malmivaara.

Kieliasun on tarkistanut Kirsi Tarnanen.

Käypä hoito -johtoryhmä on hyväksynyt käsikirjan kokouksessaan 11.12.2012.

Käsikirjan sähköinen versio löytyy osoitteesta www.kaypahoito.fi > Menetelmät > Käsikirja. Sivuille pääsee myös osoitteen www.terveysportti.fi > Käypä hoito kautta. Käsikirja tullaan julkaisemaan painettuna keväällä 2013. Koska sen sähköistä versiota pidetään yllä ja päivitetään tarvittaessa, suosittelemme sähköisen version käyttöä.

Kiitämme saamistamme kommentteista ja korjauksista. Toivomme myös jatkossa saavamme käyttäjiltä käsikirjaa koskevia korjaus- ja parannusehdotuksia. Tavoitteena on, että opas on avuksi ja hyödyksi suositustyössä.

Helsingissä, 18.12.2012

Jorma Komulainen

Käypä hoito -päätoimittaja

ISBN 978-952-67123-7-6 (nid.)

ISBN 978-952-67123-8-3 (HTML)

1. Johdanto

Mitä Käypä hoito -suositukset ovat?

Käypä hoito -suositukset ovat riippumattomia, tutkimusnäyttöön perustuvia kansallisia hoitosuosituksia. Niissä käsitellään tärkeitä suomalaisten terveyteen, sairauksien hoitoon ja ehkäisyyn liittyviä kysymyksiä. Suosituksia laaditaan lääkäreille, terveydenhuollon ammattihenkilöstölle ja kansalaisille hoitopäätösten pohjaksi.

Hoitosuosituksen taustaa

Kliinisessä lääketieteessä – myös Suomessa – hoitokäytännöt vaihtelevat, ja käytössä on menetelmiä, joiden hyötyä ei ole tieteellisesti osoitettu. Tämän takia kliinistä työtä palvelevien, tutkimusnäyttöön perustuvien hoitosuosituksen (clinical practice guidelines) julkaisu on nopeasti yleistynyt eri maissa. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin Käypä hoito -yksikkö tukee ja koordinoi laadukkaiden hoitosuosituksen laadintaa ja levitystä Suomessa. Työtä rahoittaa pääasiassa sosiaali- ja terveysministeriö. Laajassa yhteistyöverkostossa on Duodecimin, erikoislääkäriyhdistysten ja Suomen Hammaslääkäriseura Apollonia ry:n lisäksi mukana kansanterveys- ja potilasjärjestöjä, sairaanhoitopiirit sekä Finohta ja Fimea. Käypä hoito tekee yhteistyötä myös muissa maissa toimivien vastaavien organisaatioiden kanssa (ks. Guidelines International Network (G-I-N), www.g-i-n.net).

Hoitosuosituksen tavoitteet ja käyttö

Käypä hoito -suositusten tavoitteena on tuottaa näyttöön perustuvia, suomalaiseen terveydenhuoltoon soveltuvia hoitosuosituksia ja pitää niitä ajan tasalla. Suositusten avulla voidaan parantaa hoidon laatua ja vähentää hoitokäytäntöjen vaihtelua. Lähtökohtana on diagnostiikan, hoidon, kuntoutuksen ja seurannan kattava hoitosuositus, joka tukee terveydenhuollossa tehtävää työtä. Lääkäri ja potilas voivat käyttää hoitosuosituksia hoito-

päätösten tukena, ja hoitosuosituksiset voivat muodostaa perustan laadittaessa alueellisia hoito-ohjelmia. Sairaanhoitopiirien alueellisia ohjelmia löytyy osoitteesta www.terveysportti.fi > Lääkärin tietokannat > Hoitoketjut.

Käypä hoito -suositukset ovat asiantuntijoiden järjestelmällisesti laatimia, tieteellisesti mahdollisimman hyvin ja avoimesti perusteltuja kannanottoja. Ne eivät ole konsensuslausumia eivätkä yhden asiantuntijan mielipiteitä asiasta. Kuitenkin hoitosuosituksiset ovat päätöksenteossa vain yksi työkalu. Ne eivät ole määräyksiä tai viranomaisohjeita. Yksittäisen potilaan hoidossa potilaan kokonaistilanne ja toiveet sekä lääkärin tai muun hoidonantajan kokemus täydentävät tieteellistä tietoa. Alueellisten ohjelmien sisältöön vaikuttavat alueen erityispiirteet ja käytettävissä olevat henkilöstöresurssit ja muut voimavarat.

Hoitosuosituksen aiheen valinta

Hoitosuositusaihetta voi perustellusti ehdottaa esimerkiksi kotisivujen www.kaypahoito.fi kautta. Ehdottajana on yleensä erikoislääkäriyhdistys, joka ottaa isäntäyhdistyksenä vastuun suosituksesta. Ehdotuksen voi tehdä myös Käypä hoito -johtoryhmä, viranomaisorganisaatio, potilasjärjestö tai muu taho yksityinen kansalainen mukaan lukien.

Ehdotukset pyydetään tekemään vapaamuotoisina, kirjallisina hakemuksina. Ehdotukseen toivotaan sisältyvän perusteltu näkemys suosituksen tarpeellisuudesta PRIO-lomaketta käyttäen (lomake saatavilla www.kaypahoito.fi > Suositukset > Ehdota uutta). Käypä hoito -johtoryhmä päättää ehdotusten hyväksymisestä ja hylkäämisestä vähintään kaksi kertaa vuodessa.

Hoitosuosituksen aiheen hyväksytyksi tulemiseen vaikuttavat erityisesti seuraavat näkökoh-

dat:

- kansanterveydellisesti merkittävä ongelma
- suuri hoitokäytäntöjen vaihtelu
- uutta tietoa, jonka levittäminen on tärkeää
- kentällä todettu tiedon tarve.

Hoitosuosituksen aiheen hyväksytyksi tule-
mista tukevat myöskin

- ehdottajajärjestön oma kiinnostus aiheeseen
- valmis ulkomainen suositus, jota voidaan käyttää työn pohjana
- valmis kotimainen pohjateksti, jonka päivittäminen on aiheellista.

Aiheen tulee olla selkeästi rajattu ja kliinisesti järkevä.

Hoitosuosituksen laadinta

Käypä hoito -suositusten laadinnassa noudatetaan seuraavaa työjärjestystä:

- Erikoislääkäriyhdistys, Käypä hoito -johtoryhmä tai muu taho ehdottaa suositusaihetta.
- Päätoimittaja harkitsee esiselvityksen tarpeellisuuden ja tarvittaessa toteuttaa sen yhdessä Käypä hoito -toimituksen kanssa.
- Päätoimittaja esittelee ehdotuksen ja mahdollisen esiselvityksen tulokset Käypä hoito -johtoryhmälle. Ehdotuksia käsitellään johtoryhmässä vähintään kaksi kertaa vuodessa.
- Jos aihe hyväksytään toteutettavaksi, toimitaan seuraavasti:
 - Erikoislääkäriyhdistys nimeää yhteistyössä Käypä hoito -toimituksen kanssa työryhmän puheenjohtajan ja Käypä hoito -toimitus työryhmän Käypä hoito -toimittajan (jatkossa: KH-toimittaja).
 - KH-toimittaja suunnittelee yhteistyössä puheenjohtajan kanssa, kuinka potilasnäkökulma huomioidaan suositusta laadittaessa. KH-toimittaja huolehtii suun-

nitelman toteuttamisesta tarvittaessa yhdessä toimituksen kanssa.

- Puheenjohtaja ja KH-toimittaja sopivat tarvittaessa yhteistyössä päätoimittajan kanssa ryhmän kokoonpanon, ja päätoimittaja hyväksyy sen.
- Työryhmille tehdään aihepiiristä hoitosuositukset ja systemaattiset katsaukset käsittävä systemoitu kirjallisuushaku (Cochrane- ja MEDLINE-tietokannat).
- Työryhmä muotoilee keskeiset kysymykset (ydinkysymykset), joita suosituksessa käsitellään.
- Työryhmän jäsenet pyytävät (PICOS-periaatteen mukaisesti, jos mahdollista) tarkennetut tiedonhauut neuvotellen niistä informaattikon kanssa.
- Työryhmä kirjoittaa näytönastekatsaukset ja niiden perusteella suositustekstin sekä työstää mahdollisen muun suositusmateriaalin (sähköiset tausta-aineistot, kuvat yms.). KH-toimittaja tukee työryhmää tässä työssä.
- Päätoimittaja tai hänen nimeämänsä toimituksen jäsen tarkistaa suosituksen ja sen oheismateriaalin.
- Toimitus pyytää suosituksesta lausunnot (lausuntokierros).
- Työryhmä tarkistaa ja muokkaa suositusta lausuntojen perusteella.
- Suositus julkaistaan Käyvän hoidon kotisivuilla ja Lääkärin tietokannoissa. Suosituksesta laaditaan tiivistelmä, joka julkaistaan Käyvän hoidon kotisivuilla ja painettuna Aikakauskirja Duodecimissa. Suosituksesta laaditaan potilasversio, joka julkaistaan Käyvän hoidon kotisivuilla ja Duodecimin Terveyskirjastossa (www.terveyskirjasto.fi).
- Suosituksen ajanmukaisuus tarkistetaan, ja tarvittaessa sen päivittäminen aloitetaan pääsääntöisesti kolmen vuoden kuluttua sen julkaisemisesta.

2. Erikoislääkäriyhdistysten ja Käypä hoito -toimituksen yhteistyö

Erikoislääkäriyhdistykset vastaavat suosituksen laadinnasta ja ylläpidosta yhdessä Käypä hoito -toimituksen kanssa. Jokaisella suosituksella on vähintään yksi isäntäyhdistys. Useimmiten uudet aihe-ehdotukset tulevat erikoislääkäriyhdistyksiltä.

Duodecimin hallituksen alaisuudessa toimiva **Käypä hoito -johtoryhmä** vastaa Käypä hoito suositustyön kokonaisuudesta, rahoituksen koordinoinnista ja suositusten levittämisestä. Johtoryhmän esittelijänä ja Käypä hoito -yksikön vastuullisena operatiivisena johtajana toimii **Käypä hoito -päätoimittaja**.

Suositusaiheen tultua hyväksytyksi Käypä hoito -johtoryhmässä suosituksen isäntäyhdistys nimeää yhteistyössä Käypä hoito -toimituksen kanssa työryhmälle **puheenjohtajan**.

Käypä hoito -toimitus nimeää suositukselle **Käypä hoito -toimittajan (KH-toimittaja)**, joka toimii työryhmässä menetelmäasiantuntijana.

Puheenjohtaja ja KH-toimittaja, tarvittaessa päätoimittajaa konsultoiden, sopivat **suositustyöryhmän** kokoonpanon, jonka päätoimittaja hyväksyy. Suositeltava koko on noin 10 henkeä. Jo työryhmän kokoonpanoa suunniteltaessa kannattaa miettiä ryhmän työnjakoa. Lisäksi tulee huomioida moniammatillisuus. Suositusryhmässä on hyvä olla tarvittaessa edustus myös muista kohderyhmistä (esimerkiksi hoitohenkilökunnasta tai apteekkien henkilökunnasta). Myös potilaiden edustaja voi tulla kyseeseen työryhmän jäsenenä. Potilasyhdistykseltä tai muulla tavoin tunnistetuilta potilaiden edustajilta kysytään mielipidettä suosituksen keskeisistä kysymyksistä jo ennen suositustyöryhmän ensimmäistä kokousta. Suositustyöryhmä valitsee keskuudestaan **koovan kirjoittajan**.

Duodecimin antama tekninen apu ja muu tuki

Käypä hoito -toimitus vastaa suosituksen teknisestä toimittamisesta ja julkaisemisesta sekä avustaa työryhmiä suosituksen laadinnassa ja käytännön asioissa. Toimitus vastaa siitä, että suosituksessa esitetyn näytön aste on arvioitu ja ilmoitettu asianmukaisesti. Toimitus järjestää lausuntokierroksen ja huolehtii tiedotuksesta suosituksen valmistuttua yhteistyössä suositustyöryhmän kanssa.

Suosituksen KH-toimittaja on lääketieteen tai hammaslääketieteen ja suositustyön asiantuntija, joka ohjaa työryhmää tutkimusten kriittisessä arvioinnissa sekä näytönastekatsausten ja koko suosituksen laatimisessa. KH-toimittaja osallistuu kokouksiin ja vastaa suositusmateriaaleista suositustyön aikana sekä huolehtii aikatauluista yhdessä puheenjohtajan kanssa.

KH-toimittaja on suositustyön projektipäällikkö, työryhmän sihteeri ja menetelmäasiantuntija (tutkimusten arviointi, näytönastekatsaukset). Hän välittää tiedot työn edistymisestä ja tarvittavasta tuesta toimitukselle. Toimittajalle nimetään toimituksesta varahenkilö.

Tietopalvelupäällikkö ja informaattikko auttavat hakustrategian luomisessa ja tekevät pääsääntöisesti kirjallisuushaut.

Kirjastos sihteeri toimittaa pyydettyt artikkelit ja ylläpitää kirjastoarkistoa.

Käypä hoito -sihteeri ja kokouspalvelusih-teeri auttavat työryhmiä käytännön asioissa: varaavat kokouspaikat sekä hoitavat kulukorvausten maksamisen. Käypä hoito -sihteeri kerää työryhmien jäseniltä sidonnaisuusilmoitukset ja kustannussopimukset.

TAULUKKO 1. Työryhmän jäsenet ja heidän tehtävänsä.

Työryhmän jäsen	Tärkeää	Tehtävät
Puheenjohtaja	<ul style="list-style-type: none"> • Omaan alan asiantuntemusta • Sitoutuu tehtävään • Riittävät ajalliset resurssit käytettävissä 	<ul style="list-style-type: none"> • Johtaa puhetta työryhmän kokouksissa • Vastaa työryhmän sisäisestä työnjaosta • Sitouttaa työryhmän jäsenet suositustyöhön
Käypä hoito -toimittaja	<ul style="list-style-type: none"> • Hallitsee EBM-menetelmät • Tukee työryhmän yhteistä työskentelyä 	Toimii <ul style="list-style-type: none"> • menetelmäasiantuntijana • projektin päällikkönä • työryhmän sihteerinä
Työryhmä	<ul style="list-style-type: none"> • Käytettävissä riittävät ajalliset resurssit: kokoukset ja työskentely kokousten välillä • Moniammatillisuus, aiheen kannalta tärkeä osaaminen • Perusterveydenhuollon asiantuntija • Alueellinen edustavuus 	<ul style="list-style-type: none"> • Arvioi artikkelien laadun • Kirjoittaa näytönastekatsaukset • Kirjoittaa hoitosuosistustekstin • Kirjoittaa sähköisen tausta-aineiston sekä muun oheismateriaalin • Toimittaa kuvat ja huolehtii kuvien julkaisuluvista • Kirjoittaa tiivistelmän ja englanninkielisen abstraktin
Kokoava kirjoittaja	<ul style="list-style-type: none"> • Toimii työryhmän jäsenenä • Sitoutuu tehtävään • Riittävät ajalliset resurssit käytettävissä 	<ul style="list-style-type: none"> • Vastaa tekstien yhdistämisestä ja sisällön viimeistelystä

Tekninen toimittaja muokkaa hoitosuosituksen liittyvän materiaalin teknisesti julkaisukuntoon eri julkaisualustoja varten. Teknisellä toimittajalla ei ole lääketieteen koulutusta. Hän toimii tiiviissä yhteistyössä KH-toimittajan sekä Käypä hoito -toimituksen kanssa suositustyön eri vaiheissa.

Tiedottaja huolehtii yhdessä työryhmän puheenjohtajan ja KH-toimittajan kanssa suosituksen tiedottamisesta sen valmistuessa. Tiedottaja laatii yhteistyössä työryhmän kanssa tiedotusvälineille suunnatun tiedotteen, hoitaa kutsun ja tiedotteen jakelun sekä huolehtii erillisen tiedotustilaisuuden järjestelyistä, jos sellainen järjestetään.

Duodecim tarjoaa työryhmille **menetelmiin liittyvää koulutusta**. Kaksipäiväinen **tutkimustiedon kriittisen arvioinnin kurssi (KRAK)** järjestetään yleensä kerran vuodessa ja se on työryhmien jäsenille maksuton (ks. www.kaypahoito.fi > Opiskele ja opeta >

Koulutukset). Näytönastekatsausten laatimista ohjataan tarpeen mukaan järjestettävässä puolipäiväisessä **NAK-paja**-koulutuksessa. Myös tämä koulutus on työryhmien jäsenille maksuton. Menetelmiin liittyvää kirjallisuutta voi lainata Käypä hoito -toimistolta.

Duodecim korvaa hoitosuosituksen **laadun parantamisesta syntyneet kulut** (koulutukset, kokoukset, kirjallisuuden hankinta jne.). Suosituksen kirjoittamista varten voi anoa **Duodecim-seuralta apurahaa**. Suositustyöryhmän tulee yhdessä suunnitella tarvittavien apurahojen määrä ja jakautuminen, ja se on kirjattava kokousmuistioon. Apurahaa voidaan pääsääntöisesti myöntää 4–8 viikon verran kutakin suositustyöryhmää kohden. Apurahan suuruus on 850 euroa viikossa (v. 2013). Apurahaa anotaan Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin hallitukselle osoitetulla hakemuksella, joka postitetaan Käypä hoito -toimistoon. Anomusmalleja saa Käypä hoito -toimistosta.

3. Hoitosuosituksen sisältörunko

Käypä hoito -suositusten yhtenäinen rakenne helpottaa niiden käyttöä. Lähtökohtana on diagnostiikan, hoidon, kuntoutuksen ja seurannan kattava hoitosuositus. **Kaikkien keskeisten kannanottojen – erityisesti diagnostiikkaa, hoitoa ja kuntoutusta koskevien suosituslauseiden – taustalla tulee olla näytönastekatsaus.**

On suotavaa, että suosituslauseet, jotka siis on perusteltu näytönastekatsauksilla, ovat selvästi erotettavissa suositustekstistä, ja että ne on muotoiltu hoitosuosituksen käyttäjän kannalta mahdollisimman yksiselitteisesti.

Käypä hoito -suosituksen yleinen sisältörunko on seuraava:

Suosituksen nimi

Keskeinen sisältö

Aiheen rajaus

Tavoitteet

Kohderyhmät

Määritelmät

Esiintyvyys

- Ilmaantuvuus
- Vallitsevuus

Riskitekijät

Seulonta

Ehkäisy

Diagnostiikka

- Oireet
- Statuslöydökset mahdollisesti kuvilla selvittäen
- Kvantamistutkimukset
- Laboratoriotutkimukset
- Muut tutkimukset
- Diagnoosin keskeiset kriteerit
- Mahdolliset hälytyskriteerit
- Erotusdiagnostiikka

Hoito

- Akuuttihoito
- Hoitovaihtoehtojen indikaatiot ja kontraindikaatiot
- Komplikaatiot
- Jatkohoito ja sen ajoitus

- Pitkäaikaishoito

- Omahaito

Kuntoutus

Seuranta

- Seurantamalli
- Seurannan päättymisen kriteerit

Porrastus/työnjako

Arviointikriteerit

Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja isäntäyhdistyks(i)en asettama työryhmä

- Puheenjohtaja
- Kokoava kirjoittaja
- Jäsenet
- Asiantuntijat

Sidonnaisuudet

Taulukot

Kuvat ja kuvatekstit

Näytönastekatsaukset

Kirjallisuus

Tausta-aineisto

- Muu oheisaineisto

Suosituksen nimi (aina)

Suosituksen nimi rajaa aiheen mahdollisimman selkeästi. Kaikki Käypä hoito tekstit ovat suosituksia terveysongelman ehkäisystä, diagnostiikasta, hoidosta, kuntoutuksesta ja seurannasta, joten sanoja ”hoitosuositus” tai ”käypä” ei otsikossa tarvita. Suosituksen nimen tulee olla sellainen, että se löytyy esimerkiksi Internet-sivustoilta helposti. Esimerkkejä:

- Lihavuus (aikuiset)
- Lapsen seksuaalisen hyväksikäytön epäilyn tutkiminen
- Siedätyshoito
- Suusyöpä
- Sydäninfarktin diagnostiikka

Suosituksen keskeinen sisältö (aina)

Kappale sisältää työryhmän antamat keskeiset johtopäätökset ja suositukset korkeintaan 10–12 rivillä. Keskeinen sisältö ei tarkoita tiivistelmää koko suosituksen sisällöstä. Esimerkiksi:

- Sieninäytteet on otettava ennen hoidon aloittamista, sillä hoito on kallista ja sillä voi olla haittavaikutuksia.
- Oikea näytteenottotekniikka on diagnostiikan kulmakivi. Näyte tutkitaan sekä suoraan mikroskoipimalla että viljelemällä.
- Hoitavan lääkärin ja laboratoriotutkimuksesta vastaavan mikrobiologin on aina pyrittävä arvioimaan, onko todetulla sienikasvustolla merkitystä potilaan iho- tai kynsimuutosten aiheuttajina. Dermatofytytilöydös on yleensä merkitsevä, kun taas hiiva- ja homesienet ovat useimmiten harmittomia saprofyytteja, joita ei tarvitse hoitaa.

Aiheen rajaus (tarvittaessa)

Aihe rajataan ensisijaisesti otsikolla, toissijaisesti tavoitetta koskevassa lauseessa. Tämä luku tarvitaan, jos rajausta ei edellä mainituissa kohdissa pystytä selkeästi toteuttamaan. Esimerkiksi:

- Hoitosuositus koskee mikrobien aiheuttamaa äkillistä tai toistuvaa nielun tai nielurisojen tulehdusta. Kroonisia tulehduksia ja muita kuin mikrobien aiheuttamia tulehduksia (esim. refluksi, sieni-infektiot) ei käsitellä.
- Oireenmukaista lääkehoitoa ei käsitellä.

Tavoitteet (aina)

Luvussa kuvataan työryhmän tavoitteet, joiden tulee olla konkreettisia ja ymmärrettäviä. Tavoitteet liittyvät taudin kliiniseen diagnostiikkaan ja hoitoon. Terveyspoliittiset kysymykset eivät pääsääntöisesti kuulu näihin suosituksiin, kuten eivät myöskään kokeelliset menetelmät. Esimerkiksi:

- Tavoitteena on luoda yhtenäinen hoitokäytäntö.

Ilmaisut kuten ”antaa tukea” ja ”lisätä tietoa” ovat vältettäviä sanamuotoja.

Kohderyhmä (aina)

Kohderyhmä kertoo, kenelle suositus on tar-

koitettu ja keiden sitä toivotaan käyttävän. Kohderyhmään sisällytetään hoidon kohde, jos kohde voi itse ”määrätä” ja toteuttaa hoidon itselleen, kuten esimerkiksi itsehoidossa ja tupakasta vieroituksessa. Kohderyhmän määrittelyssä tulee ottaa huomioon, että tekstin sisältö (termit, vierasperäiset sanat) vastaa kohderyhmän käyttämää termistöä. Esimerkiksi:

- Avoterveydenhuollon ja sairaaloiden päivyty- ja naistentautiyksiköt.
- Kohderyhminä ovat
 - tulehduskipulääkkeitä määräävät ja ulkuksen hoidosta vastaavat lääkärit,
 - apteekkihenkilökunta sekä tulehduskipulääkkeitä käyttävät potilaat.
- Kaikki tupakkatuotteita käyttävät.
- Kohderyhminä ovat pääasiassa perusterveydenhuolto sekä vaikean ja sairaalloisen lihavuuden osalta myös erikoissairaanhoito.

Määritelmät (tarvittaessa)

Luku sisältää mahdolliset termit tai tekijät, jotka on yksiselitteisyyden vuoksi tarpeen määrittellä. Mikäli erikoissanastoa tai aihekohtaista termistöä on paljon, suosituksen yhteyteen voidaan tehdä myös erillinen sanasto esimerkiksi tausta-aineistoksi.

Esiintyvyys (yleensä)

Luku sisältää lyhyesti ilmaantuvuutta ja vallitsevuutta koskevaa tietoa. Käytetään kotimaista aineistoa, jos mahdollista. Tavallinen kirjallisuuteen viittaaminen ilman näytönastekatsausta riittää.

Riskitekijät (tarvittaessa)

Jos suosituksessa ehkäisy, seulonta, diagnostiikka, hoito tai kuntoutus liittyvät tietyn riskitekijän vähentämiseen, toteamiseen tms., näytön arviointi kyseisen riskitekijän yhteydestä tautiin on tärkeää.

Seulonta (tarvittaessa)

Tarkoituksena on esittää suosituksia seulon-

nasta, ei niinkään luetella kaikkia käytössä olevia vaihtoehtoja. Vaihtoehtoja laaditaan näytönastekatsaukset. Suositeltava seulontamenetelmä perustuu näytönastekatsauksissa esitettävään näyttöön. Seulontaa suositeltaessa kannattaa konsultoida STM:n seulontatyöryhmää.

Ehkäisy (tarvittaessa)

Tarkoituksena on esittää suosituksia sairauden ja sen aiheuttamien haittojen ehkäisyn suhteen, ei niinkään luetella kaikkia käytössä olevia vaihtoehtoja. Vaihtoehtoja laaditaan näytönastekatsaukset. Suositeltavat menetelmät perustuvat näytönastekatsauksissa esitettävään näyttöön.

Diagnostiikka (yleensä)

Diagnostiikka on oleellinen osa Käypä hoito -suositusta, jossa kuvataan diagnostinen kriteeristö ja miten se on validoitu sekä käsitellään erotusdiagnostiikkaa. Eri tutkimusmenetelmistä laaditaan näytönastekatsaukset. Näin toimitaan myös silloin, kun diagnoosi nojautuu kliiniseen kuvaan (oireisiin ja löydöksiin). Suositeltava menetelmä perustuu näytönastekatsauksissa esitettävään perusteluun (A–D) silloinkin, kun varsinainen tutkimusnäyttö puuttuu (konsensus = näytön aste D).

Hoito (yleensä)

Tarkoituksena on esittää suosituksia hoidon suhteen, ei niinkään luetella kaikkia käytössä olevia hoitovaihtoehtoja. Hoitovaihtoehtoja laaditaan näytönastekatsaukset. Käsitellään hoidon aiheet, vaikuttavuus ja haittavaikutukset. Mikäli hoidossa käsitellään lääkkeitä tai laitteita, tekstissä ei mainita niiden kaupallisia nimiä.

Kuntoutus (aina, kun se on aiheen kannalta perusteltua)

Tarkoituksena on esittää suosituksia kuntou-

tuksesta, ei niinkään luetella kaikkia käytössä olevia vaihtoehtoja. Vaihtoehtoja laaditaan näytönastekatsaukset. Suositeltava menetelmä perustuu näytönastekatsauksissa esitettävään näyttöön.

- Kuntoutus tulee määrittellä. Esimerkiksi:
 - kuntoutuksen optimaalinen ajankohta
 - kesto
 - arviointitavat.

Kuntoutukseen liittyen esitetään arvioitua tietoa terveysongelman vaikutuksesta työ- ja toimintakykyyn silloin, kun se on aiheen kannalta perusteltua, sekä kyseisen terveysongelman kohdalla työ- ja toimintakykyyn liittyviä muita tekijöitä (kuten liitännäissairaudet). Jos mahdollista, esitetään arvioitua tietoa myös työ- ja toimintakyvyn ennusteesta.

Toimintakyvyn mittaamiseen liittyvissä asioissa hyödynnetään TOIMIA-tietokannassa (www.toimia.fi) olevia arvioituja mittareita.

Seuranta (tarvittaessa)

Tarkoituksena on esittää suosituksia seurannasta, ei niinkään luetella kaikkia käytössä olevia vaihtoehtoja. Esitetään seurantamalli, jonka tulisi perustua näyttöön.

Porrastus/työnjako (tarvittaessa)

Suosituksissa otetaan kantaa porrastukseen ja työnjakoon vain silloin, kun siitä on selvä näyttö.

Pääsääntöisesti porrastukseen liittyvät asiat ja työnjako sovitaan voimavarojen mukaan alueellisesti tai paikallisesti ja kirjataan hoitoketjuihin tai alueellisiin hoito-ohjelmiin.

Käypä hoito -suositusta voidaan käyttää valtakunnallisten, kiireettömän hoidon perusteita koskevien ohjeistusten perusteluna. Näitä ohjeistuksia ei kuitenkaan sisällytetä itse suosituksiin. Niiden ensisijainen paikka on alueellisten hoito-ohjelmien (hoitoketjujen) osana.

Isäntäyhdistyksen asettama työryhmä (aina)

Työryhmässä tulee olla edustaja kultakin kohderyhmään kuuluvalta taholta.

Isäntäyhdistyksen tai -yhdistysten asettaman työryhmän jälkeen luetellaan puheenjohtaja, kokoava kirjoittaja, työryhmän jäsenet ja asiantuntijat. Puheenjohtaja, kokoava kirjoittaja ja jäsenet ovat varsinaisia kirjoittajia, asiantuntijat eivät. Kustakin henkilöstä tulee mainita nimen lisäksi akateeminen oppiarvo (esim. professori, dosentti, LT, LL), erikoisala (esim. anesthesiologian erikoislääkäri, epidemiologi, ravitsemustutkija, yleislääketieteen erikoislääkäri), toimi (haluttaessa), toimipaikka (esim. terveyskeskus, sairaala, valtion laitos, yliopisto, yksityinen yritys) ja paikkakunta.

Sidonnaisuudet (aina, esitetään sähköisissä versioissa)

Suosituksessa kuvataan kaikkien työryhmän jäsenten sidonnaisuudet viimeisen kolmen vuoden ajalta, ks. kappale Sidonnaisuudet ja esteellisyydet s. 29.

Taulukot ja kuvat (yleensä)

Keskeisimmät näyttöön liittyvät asiat ja suositukset voi tiivistää taulukoiksi tai kuviksi. Taulukot laaditaan Wordin taulukko-ominaisuuksia hyödyntäen. Excel-ohjelman käytöstä ja laajoista, tausta-aineistoon tulevista taulukoista on neuvoteltava erikseen.

Näyttöön liittyvinä esitetään (näytön asteen ilmaiseminen kirjainkoodilla A–D edellyttäen näytönastekatsausta)

- riskitekijät (yleisyys, näytön aste), erityises-

ti jos suosituksessa käsitellään ehkäisyä tai seulontaa ja riskitekijät vaikuttavat niiden toteuttamiseen

- diagnostiset kriteerit (yleisyys, näytön aste), erityisesti jos diagnostiikka lepää vahvasti kliinisen kuvan varassa
- erotusdiagnostiikka, eri diagnoosien vertailu diagnostisten kriteerien suhteen
- diagnostiset tutkimusmenetelmät (herkkyys, tarkkuus, todennäköisyysuhde, ensisijaisuus, näytön aste)
- hoidon aiheet (yleisyys, näytön aste)
- hoitomuodot (vaikuttavuus, haittavaikutukset, vasta-aiheet, ensisijaisuus, näytön aste)
- kuntoutus.

Suosituksen voidaan liittää ilman näytönastekatsauksia

- hoitokaavio
- seurantakaavio
- arvio vaikutuksesta työ- ja toimintakykyyn
- diagnostiikan, hoidon ja seurannan porrastus
- arviointikriteerit.

Arviointikriteerit (kun perusteltua)

Arviointikriteerien avulla arvioidaan, miten hyvin suosituksen tavoitteet toteutuvat. Nämä muodostavat pohjan onnistumisen mittaamiselle kansallisia tai alueellisia tilastoja, potilastietokantoja tai käsin tehtyä tiedonkeruuta hyödyntäen. Kriteereitä kannattaa laatia erityisesti niihin toimintapoihin, joissa käytäntö poikkeaa suosituksesta. Arviointikriteerit esitetään joko varsinaisessa suositustekstissä tai liitetään linkiksi.

4. Hoitosuosituksen laatiminen

Uuden suosituksen tekoon varataan aikaa kaksi vuotta ja päivitykseen yksi vuosi. Tavoiteaikataulu sovitaan ensimmäisessä kokouksessa ja sitä tarkennetaan työn kuluessa. Tavoiteaikataulu tarvitaan työn sujumisen organisoinniseksi sekä suositusten julkaisemisen mielekkään porrastamisen varmistamiseksi. Aikataulun tulee myös olla kohtalaisen tiukka, jotta suosituksessa käytetty tieto olisi ajankohtaista vielä julkaisuvaiheessa. Käypä hoito -toimittaja (KH-toimittaja) seuraa työn etenemistä ja aikataulusuunnitelman toteutumista raportoiden siitä toimitukselle ja päätoimittajalle.

Uuden suosituksen aiheen valinta on kuvattu käsikirjassa aiemmin kohdassa Johdanto > Hoitosuosituksen aiheen valinta (s. 5). Suositusten päivitystarve arvioidaan viimeistään kolme vuotta sen julkaisemisen jälkeen, ja päivitystyö aloitetaan arvion ja toimituksen resurssien mukaan. KH-toimitus ottaa yhteyttä työryhmän puheenjohtajaan määräaikaissäpäivityksen lähestyessä. Suppeampia, niin sanottuja kohdennettuja päivityksiä yksittäisiin suosituksen kohtiin ja näytönastekatsauksiin voidaan tehdä määräaikaissäpäivitysten välillä, kun merkittävää uutta tietoa ilmenee. Koko työryhmä hyväksyy myös kohdennetut päivitykset.

Ydinkysymykset

Suosituustyön alussa työryhmä määrittelee ydinkysymykset, joihin suosituksessa halutaan

vastata. Ydinkysymykset kirjataan ylös, ja ne käsitellään suosituksessa näytönastekatsauksien avulla. On tärkeää huomata, että keskeinen kysymys tulee kirjata ylös, vaikka oletettaisiin, että näyttöä asiasta ei ole. Kysymykset muotoillaan PICO-muotoon, ks. taulukko 2.

Vaihe I. Suositustyön valmistelu

1. Uuden suosituksen työryhmän puheenjohtaja valitaan yhteistyössä isäntäyhdistyksen kanssa. Päivityksen yhteydessä tiedustellaan aiemman puheenjohtajan halukkuutta jatkaa tehtävässä.
2. Jos puheenjohtaja ei halua enää jatkaa, KH-toimittaja tiedustelee työryhmän muiden jäsenten halukkuutta puheenjohtajuuteen tai tiedustelee isäntäyhdistykseltä ehdotuksia uudeksi puheenjohtajaksi.
3. Puheenjohtaja ja KH-toimittaja tapaavat ennen varsinaisen työn käynnistämistä. Tapaamisessa
 - käydään läpi Käypä hoito -suositusten laatiminen
 - kirjataan alustava aiheen rajaus, tavoitteet ja kohderyhmä
 - muotoillaan kysymyslunnokset (ydinkysymykset), joihin suositus ottaa kantaa
 - mietitään keinot potilasnäkökulman huomioimiseksi suositusta laadittaessa
 - kirjataan alustavat hakusanat kirjallisuushakua varten
 - tehdään alustava aikataulu suosituksen laatimiseen

TAULUKKO 2. PICO-periaatteen käyttö ydinkysymysten määrittelyssä.

Patients	Potilaat tai väestö, jota kysymys koskee	Yleensä rajautuu suositusaiheen mukaan. Ikärajaus on hyvä huomioida
Intervention	Diagnostinen testi, riskitekijä, hoito, kuntoutustoimenpide	Selkeä ja yksiselitteinen kuvaus
Control interventions	Plasebo, ei hoitoa tai toinen hoitointerventio	Aina vertailuinterventiota ei ole (esim. riskitekijät)
Outcomes	Lopputulosmuuttujat, jotka kuvaavat kuinka tehokas hoito on	Tulee kuvata jo ennen tutkimusten arviointia. Tärkeää huomioida erityisesti potilaalle tärkeät lopputulosmuuttujat. Välillisiin muuttujiin tulee suhtautua varoen.

- mietitään työryhmän kokoonpanoa.

Informaatikot tekevät ensimmäisen tietohaun (perushaku), joka sisältää aiheesta laaditut hoitosuositukset ja systemaattiset katsaukset. Perushaun tulokset tallennetaan työryhmän Asiantuntijanettiin (ekstranet).

Käypä hoito -sihteeri tiedustelee työryhmän jäseniltä halukkuutta osallistua suosituksen päivitustyöhön. Lähtökohtaisesti ryhmä pyritään uusimaan noin kolmasosaltaan.

Vaihe II. Ryhmän ensimmäinen kokous

- Työryhmän 1. kokouksessa ovat läsnä puheenjohtaja, työryhmän jäsenet, KH-toimittaja sekä informaattikko.
- KH-toimittaja esittelee
 - Käypä hoito -toiminnan tavoitteet
 - suositusprosessin etenemisen
 - suositustekstin osiot ja eri tekstityypit
 - tutkimusten arvioinnin ja näytönastekatsausten laatimisen
 - kirjoittajuuden edellytykset (päivitetty suositus on uusi julkaisu, jossa työryhmän kokoonpano ja siten kirjoittajat voivat olla eri henkilöitä kuin ensimmäisessä julkaisussa)
 - sidonnaisuusilmoituksen ja kustannus-sopimuksen
 - apurahat
 - ekstranetin ja muut tarvittavat tekniset työkalut.
- Työryhmä laatii yhteisen työsuunnitelman:
 - aikataulu
 - kokouspaikat ja yhteydenpitotavat (posti- ja sähköpostiosoitteet Käypä hoito sihteerille)
 - päivityksen yhteydessä sovitaan sen laajuus
 - ryhmän jäsenten työnjako (vastuualueet suosituksessa, näytönastekatsaukset, viitenumerot, KH-toimittajan rooli)
 - apurahasuunnitelma
 - mahdolliset palautteet.
- Työryhmä keskustelelee sidonnaisuuksista ja mahdollisista esteellisyyksistä.
- Työryhmä laatii suosituksen rungon ja te-

kee suunnitelman suosituksessa käsiteltävistä ydinkysymyksistä.

- Informaatikko esittelee kirjallisuushakukäytännöt.

Vaihe III. Työskentely kokousten välillä

- Kirjallisuushaut:
 - Työryhmän jäsen tutustuu perushakuihin.
 - Jos tarvitaan täydentäviä hakuja, työryhmän jäsen määrittelee haun (aiheet, hakusanat) ja pyytää informaattikolta kirjallisuushakuja. Tarvittaessa KH-toimittaja ja informaattikko auttavat määrittelyssä.
 - Informaatikko tekee kirjallisuushaut pyyntöjen perusteella.
 - Informaatikko toimittaa hakutulokset työryhmän jäsenille, jotka valitsevat niistä aiheeseen liittyvät laadukkaat artikkelit.
 - Työryhmän jäsen pyytää kokoartikkelit kirjastosihteeriltä.
 - Kirjastosihteerit toimittaa pyydettyt artikkelit työryhmän jäsenelle.
- Suositustyö aloitetaan näytönastekatsausten kirjoittamisella. Sen jälkeen jatketaan varsinaisen suositustekstin sekä muun oheismateriaalin työstämisellä.
- Näytönastekatsausten kirjoittaminen:
 - Näytönastekatsaukset tehdään pääosin niin, että ne vastaavat työryhmän kirjamiin ydinkysymyksiin.
 - Työryhmän jäsen arvioi aihekohtaisesti tilaamansa kokoartikkelit Käypä hoito -periaatteiden mukaisesti.
 - Työryhmän jäsen kirjoittaa arvioimiensa julkaisujen perusteella lyhennelmät kustakin yksittäiseen näytönastekatsaukseen tulevasta artikkelista ja muotoilee ehdotuksen näytönastekatsauksen väittämäksi.
- Suositusteksti:
 - Työryhmän jäsen tekee oman työn jatkonsa mukaan luonnoksen suositustekstistä.
 - Jokainen työryhmän jäsen kommentoi suositusluonnosta työn edetessä.
- Kaikki luonnokset (tekstit, taulukot ja ku-

- vat) toimitetaan yleensä kaksi viikkoa ennen kokousta KH-toimittajalle, joka siirtää tiedostot työryhmän Asiantuntijanettiin.
- Kokoava kirjoittaja yhdistää tekstit, jäsen- telee aineiston ja tarvittaessa korjaa tekstiä neuvotellen KH-toimittajan ja puheenjoh- tajan kanssa.
 - Mikäli suosituksessa käytetään jo aiemmin julkaistua materiaalia (esim. kuvia), tulee lupa kuvien käyttöön pyytää ajoissa. Luvan hankkimisesta on vastuussa KH-toimittaja. Päätoimittaja ja Käypä hoito -toimitus voi- vat tarvittaessa avustaa luvan hankinnassa.
 - KH-toimittaja tarkistaa suositusluonnok- sen, kirjallisuusviitteet, näytönastekatsa- ukset ja näytön asteen luokitukset työn edetessä. Samoin hän tarkistaa muun oheis- materiaalin (esim. kuvat, lomakkeet, tausta- aineistot jne.) niiden valmistuttua. Ennen julkaisua myös päätoimittaja tai hänen val- tuuttamansa toimittaja käy koko suositusai- neiston läpi.
 - Kokoava kirjoittaja, KH-toimittaja ja tekni- nen toimitus viimeistelevät suositusaineis- ton lausuntokierrosta varten.
 - KH-toimittaja on yhteyshenkilö työryhmän ja teknisen toimituksen välillä.

Vaihe IV. Ryhmän seuraavat kokoukset

- Kokouksia järjestetään tarvittava määrä; erityisesti suosituksen päivityksen yhtey- dessä pyritään rajalliseen määrään (2–4) kokouksia.
- Varsinainen kirjoittamistyö tehdään koko- ustun välillä. Kokouksissa käsitellään tehty työ ja hyväksytään se yhteisesti.
 - Keskeisten suosituslauseiden sisältö määritellään näytönastekatsausten pe- rusteella.
 - Sähköisen tausta-aineiston aiheet sovi- taan, ja aineistot tarkistetaan ja hyväksy- tään.
 - Taulukot ja kuvat sekä kuvien luvat tar- kistetaan ja hyväksytään.
- Kokouksissa voidaan sopia lisähauista ja mahdollisista asiantuntijakonsultaatioista.
- Työn edetessä tarkistetaan aikataulut, työn- jako ja apurahasuunnitelma tarvittaessa.

- Jos suosituksen työstämiseen tarvitaan vir- kavapaata, työryhmässä sovitaan yhteisesti apuraha-anomuksista.
 - Huom! Apuraha-anomuksen käsittelyä varten työryhmän kokousmuistiosta täy- tyy löytyä suunnitelma apurahojen käy- töstä.
- **Lausuntokierrosta edeltävässä kokouk- sessa** työryhmä sopii kaikkien materiaalien viimeistelystä, täydentää lausunnonantajien listaa (yhteystiedot, erikoisala, **sähköpos- tiosoite**), sopii viestinnästä ja keskustelee sidonnaisuuksista.
- **Lausuntokierroksen jälkeisessä (lau- suntojenpurku-) kokouksessa** käydään läpi saadut lausunnot ja palautteet, sovitaan suositusaineistoihin tarvittavista muutok- sista ja tarvittaessa käsitellään täydennys- haun (ks. alla) tulokset.
- **Täydennyshaku:** Jos perushausta on ku- lunut aikaa yli vuosi, informaattikko tekee hoitosuosituksia ja systemaattiset katsauk- set käsittävän täydennys- haun samanaikai- sesti lausuntokierrokselle valmistautumisen kanssa.
 - KH-toimittaja tarkistaa haun tulokset ja toimittaa ne tarvittaessa työryhmälle.
- Viimeistään lausuntojenpurkukokouksessa sovitaan tiivistelmän kirjoittaja sekä tiivis- telmän sisältö.

Vaihe V. Lausuntokierros

Ks. kappale Lausuntokierros s. 21.

Vaihe VI. Julkaiseminen ja viestintä

- Tekninen toimittaja viimeistelee ja lähettää varsinaisen suositustekstin taulukoineen ja kuvineen kielentarkastukseen ja sen jälkeen KH-toimittajan kautta työryhmälle hyväk- syttäväksi.
- Tarkistukseen varataan aikaa pääsääntöises- ti kaksi viikkoa.
- Koko työryhmä hyväksyy lopullisen versi- on ennen julkaisua.
- Tiedotusta on hyvä ryhtyä valmistelemaan heti, kun julkaisu- aikataulu varmistuu. Tie- dotusmuodoista sovitaan yhdessä päätöi-

mittajan ja tiedottajan kanssa (ks. kappale Viestintä hoitosuosituksen laadinnassa ja käyttöönnotossa s. 25).

- Lehdistötiedotteen laatii Käypä hoito tiedottaja. Viimeisessä kokouksessa nimetään lehdistötiedotteen vastuuhenkilöt, jotka tekevät yhteistyötä tiedottajan kanssa (tavallisimmin työryhmän puheenjohtaja ja KH-toimittaja).
- Toimitus pyytää sidonnaisuusilmoitukset. Ilmoitus tarvitaan jokaiselta työryhmän jäseneltä (ei asiantuntijoilta) ennen julkaisua.
- Kustannussopimus allekirjoitetaan.
- Kirjoittajalista yhteystietoineen ja titteli- ja työpaikkatietoineen tarkistetaan.
- Suositus julkaistaan Internet-sivuilla, kun päätoimittaja on antanut sille julkaisuluvan. Html-version lisäksi
 - Tekninen toimitus tekee suosituksesta erillisen PDF-muotoisen taitetun version. Puheenjohtaja ja KH-toimittaja tarkistavat PDF-muotoisen suosituksen oikovedoksen.
 - Suosituksesta laaditaan suomenkielinen tiivistelmä (enimmäissanamäärä 530 sanaa). Lisäksi siitä laaditaan 100-sanainen, englanninkielinen abstrakti, joka julkaistaan Medlinessa.
 - Pääsääntöisesti suosituksista laaditaan yleiskielinen potilasversio, joista osa käännetään myös ruotsiksi.
- Hoitosuositus julkaistaan Käyvän hoidon Internet-sivuilla ja Lääkärin tietokannossa. Hoitosuosituksen tiivistelmä julkaistaan Aikakauskirja Duodecimin Näytön paikka

-palstalla ja Internetissä. Potilasversiot julkaistaan Käyvän hoidon kotisivuilla ja Terveystieteiden kirjastossa.

- Tiedote julkaistaan, kun suositus on ilmestynyt jollakin yllä mainituista alustoista.

Vaihe VII. Implementaatio

- Käypä hoito -suosituksista tehdään oppimateriaaleja, joista tärkeimpiä ovat verkkokurssit sekä luentomateriaalit. Oppimateriaalit on suunnattu ensisijaisesti lääkäreille ja lääketieteen opiskelijoille, mutta ne soveltuvat hyvin myös muille terveydenhuollon ammattilaisille.
 - Suositukseen liittyviä oppimateriaaleja (www.kaypahoito.fi > Opiskele ja opeta) voi vapaasti käyttää, monistaa ja esittää ei-kaupallisissa tarkoituksissa, mutta sisältöä ei saa muokata ja lähde on mainittava (ks. tarkemmat ohjeet www.kaypahoito.fi > Copyright).
- Osasta suosituksia laaditaan laatuindikaattorit (www.kaypahoito.fi > Suositusten käyttö > Indikaattorit), joiden avulla voidaan seurata suositusten toteutumista.
- Työryhmän jäsenten omat esitykset, luennot ja kirjoitukset ovat tärkeä osa suositusten implementaatiota.
- **Käypä hoito -potilasversiot** kirjoittaa potilasversioista vastaava henkilö. Yksi tai useampi työryhmän jäsen, tavallisimmin työryhmän puheenjohtaja ja KH-toimittaja, tarkistaa potilasversion asiasisällön. Heidän nimensä mainitaan potilasversion yhteydessä.

5. Konsensusmenettely

Käypä hoito -suositustyössä käytetään yleensä epämuodollista konsensusmenettelyä. Tämä tarkoittaa sitä, että kirjoittaja esittelee asian, ja työryhmän päätös tehdään keskustelun perusteella.

Muodollista konsensusmenettelyä voidaan käyttää silloin, jos työryhmässä on ristiriitaisia näkemyksiä näytön tulkinnasta, tai kun näyttöä ei ole ja työryhmässä on asiasta erilaisia asiantuntijanäkemyksiä.

- Muodollista konsensusmenettelyä voidaan käyttää suosituslauseen tai väittämän muotoiluun tai näytön asteen määrittelyyn.
- Muodollisena konsensusmenetelmänä käytetään nominaalista ryhmäteknikkaa.
- Menettelyn käytöstä informoidaan päätösmittajaa.

Mikäli ei ole tarvetta tai mahdollisuutta päästä konsensuskseen, eriävät näkemykset voidaan kirjata suositukseen.

6. Potilaiden osallistuminen Käypä hoito -suositusten laadintaan

Tavoitteet

Ottamalla potilaat ja kansalaiset laajemminkin mukaan Käypä hoito -suositusten laatimiseen pyritään

- varmistamaan potilaille tärkeiden asioiden käsittely suosituksissa
- tukemaan sitä, että potilaiden näkökannat otetaan huomioon hoidon tavoitteissa (lopputulospotilasmittareissa)
- vahvistamaan, että potilasnäkökulma tulee huomioiduksi sairauksien hoidossa
- edistämään sitä, että potilaat sitoutuvat Käypä hoito -suoituksiin.

Keinot

Potilaiden ja muiden kansalaisten näkökulmia ja kantoja hoitosuoiituksiin haetaan aktiivisesti koko hoitosuoiituksen elinkaaren ajan.

Suosituustyön käynnistyessä (sekä uudet että päivitettävät suoiitukset)

- KH-toimittaja ja puheenjohtaja päättävät, millä keinoilla potilasnäkökulmaa suosituustyötä varten haetaan. Kyseeseen voivat tulla seuraavat alla kuvatut keinot:
- Tunnistetaan yksi tai useita potilasjärjestöjä, joilta pyydetään kommentteja suosituksessa käsiteltäviin asioihin (ydinkysymykset) ja hoidon tavoitteisiin (lopputulospotilasmittarit).
 - Kommentit pyydetään sähköisesti toteuttavalla strukturoidulla kyselyllä.
 - Jos asianosaista potilasjärjestöä ei kyetä tunnistamaan, ohjataan kysely SOSTE (Suomen sosiaali- ja terveys) ry:lle.
 - Kysely toteutetaan Käypä hoito -toimituksen toimesta automaattisesti.
- Suositusaihetta vastaavien Terveyskirjaston artikkelien yhteyteen liitetään tiedote Käypä hoito -suoiituksesta ja kysely ydinkysymyksistä ja lopputulospotilasmittareista.

- Tehdään kirjallisuushaku kyseiseen aiheeseen liittyvistä potilasnäkökulmista.
- Poikkeustapauksissa, jos kyselyjen ja kirjallisuushaun avulla ei saada suosituustyön kannalta mielekkäitä kommentteja, voidaan suosituustyöryhmän niin toivoessa toteuttaa yhteistyössä sairaanhoitopiirin kanssa 1–2 fokusryhmähaastattelua edellä mainituista teemoista.
- Perustelluissa tapauksissa suosituustyöryhmään voidaan kutsua potilasjäsen tai jäseniä.
 - Potilasjäsenet ovat tällöin samassa asemassa kuin muut suosituustyöryhmän jäsenet.
 - Potilasjäsenet nimitetään samalla tavoin kuin muut työryhmän jäsenet.
 - Ehdotuksia potilasjäseniksi voidaan pyytää esimerkiksi potilasjärjestöiltä.

Suosituustyön aikana

- Potilasjärjestöjä tai heidän osoittamia henkilöitä voidaan käyttää asiantuntijoina kommentoimassa rajoitettuja suosituksen kohtia tai vastaamassa määriteltyihin suositukseseen liittyviin kysymyksiin.
 - Suosituustyöryhmä päättää asiantuntijoiden käyttämisestä, mutta Käypä hoito -toimitus varaa oikeuden edellyttää tätä.
- Asianosaisilta potilasjärjestöiltä, SOSTE ry:ltä tai molemmilta pyydetään lausunto valmistuvasta suosituksista.

Suosituksen julkaisemisen jälkeen

- Suositusten käyttäjät voivat kommentoida sähköisesti suositusta koko sen elinkaaren ajan.
- Kommentit käsitellään Käypä hoito -toimituksessa ja välitetään harkinnan mukaan suosituustyöryhmän puheenjohtajalle.
- Kaikki kommentit arkistoidaan seuraavaa päivityskierrosta varten.

7. Kirjallisuushaut hoitosuosituksista varten

Systemaattinen kirjallisuushaku on hoitosuosituksen perusta: tästä syystä työryhmillä on apunaan Käypä hoito -toimituksen asiantuntevat **informaatikot**. Käyvän hoidon **kirjastosihteeri** toimittaa työryhmille paperikopiot tarvittavista julkaisuista.

Kirjallisuushaut

Kirjallisuushaut tehdään aina Medlinesta ja Cochrane-kirjastosta. Aiheesta riippuen hakuja täydennetään muista tietokannoista kuten Psycinfo, Cinahl, Evidence Updates (McMaster) ja Trip-database. Muiden maiden hoitosuosituksia haetaan Internetistä keskeisten tunnettujen organisaatioiden sivuilta.

Näyttöön perustuvaa lääketiedettä etsittäessä pyritään suurista aineistomassoista löytämään paras mahdollinen tietämys. Medlinessa tämä tapahtuu rajaamalla aineisto tiettyihin näytön kannalta keskeisiin tutkimustyyppisiin, kuten systemaattisiin katsauksiin, meta-analyysiin ja satunnaistettuihin kontrolloituihin tutkimuksiin. Käyvässä hoidossa tämä tutkimustyyppirajaus tehdään Scottish Intercollegiate Guidelines Networkin (SIGN) kehittämällä suodattimilla (www.sign.ac.uk/methodology/filters.html). Cochranessa aineisto on näytön suhteen valikoitua, joten erillistä seulontaa ei tarvita.

Käypä hoito -suositusten kirjallisuushaut tehdään viidessä vaiheessa:

1. Laaja **perushaku** ryhmälle.
2. Perushakua täydentävät kirjoittajakohtaiset **lisähaut**.
3. Näytönastekatsauksiin liittyvät, spesifiset **katsaushaut**.
4. Kuntoutukseen liittyvät spesifit **kuntoutushaut** (mikäli kuntoutus liittyy suositusaiheeseen)
5. Suositustyön loppuvaiheessa tehtävät **tarkistushaut**, mikäli perushausta on ehtinyt kulua aikaa enemmän kuin yksi vuosi.

Informaatikko ja työryhmän puheenjohtaja sopivat **perushaun** laajuudesta ja käytettävistä termeistä. Informaatikko lähettää perushaun tulokset hakutermeineen sähköisesti työryhmän puheenjohtajalle ja KH-toimittajalle sekä kirjastosihteerille, joka arkistoi tiedot. Työryhmälle perushaun tulokset ovat saatavilla työryhmän asiantuntijanetissä.

Tarvittaessa suositukseen liittyvistä aiheista tehdään **lisä- ja katsaushakuja** yhteistyössä toimituksen ja informaattikon kanssa. Lisähakuja tehdään ensisijaisesti silloin, kun perushaku ei riitä kattamaan tarvetta. Spesifit kuntoutushaut tehdään aina, kun kuntoutus liittyy suositusaiheeseen. Kuntoutushauissa käytettävät hakutermit sovitaan yhteistyössä informaattikon ja työryhmän kanssa.

Suosistustyön ollessa loppusuoralla (saman aikaisesti lausuntokierroksen kanssa), Käypä hoito -toimittaja pyytää informaattikkoa tekemään aiheenmukaisen **tarkistushaun**, mikäli perushausta on kulunut aikaa enemmän kuin yksi vuosi. Tällä pyritään varmistamaan, että perushaun jälkeen ilmestyneet merkittävimmät tutkimukset (systemaattiset katsaukset ja RCT:t) ovat mukana suosituksessa. Haku tehdään suositusaihetta vastaavilla termeillä Medlinesta ja Cochranesta. Hakutulokset käy läpi Käypä hoito -toimittaja, joka informoi työryhmää tuloksista tarvittaessa.

Mikäli työryhmän jäsen tekee yksittäisiä kirjallisuushakuja itse, tulee hakupolut ja strategiat aina lähettää tallennettavaksi Käyvän hoidon kirjastosihteerille.

Tutkimusjulkaisujen hankinta ja viitetietojen kirjaaminen

Suosistustyöryhmässä kunkin aihealueen vastuuhenkilö valitsee hakutuloksista keskeiset, tasoltaan parhaiksi oletetut tutkimusjulkaisut konsultoiden tarvittaessa muuta työryhmää ja KH-toimittajaa. Julkaisuja arvioitaessa voi-

daan käyttää apuna tämän käsikirjan ohjeita tutkimusten kriittisestä arvioinnista. Kaikkia hauilla löytyneitä julkaisuja ei ole tarkoitus sisällyttää suosituksiin.

Käypä hoito -työryhmien jäsenille suositustyötä varten tehtävät kopioilaukset ovat maksuttomia. Tilaukset voi lähettää suoraan Käyvän hoidon kirjastosihteerin sähköposti-osoitteeseen. Tilauksesta pitää käydä selvästi ilmi, mistä Käypä hoito -suosituksesta on kyse.

Itse hankituista tutkimusjulkaisuista lähete-tään kopio Käypä hoito -sihteerille. Julkai-suja on hyvä lähettää sitä mukaa, kun päättää niiden käytöstä suosituksessa. Suosituksen valmistuminen nopeutuu, kun julkaisut ovat

toimituksen käytettävissä suosituslauseiden näytön asteiden arviointia varten. Tekninen toimittaja tarkistaa viitetiedot ja tallentaa ne tietokantaan.

Tätä ohjetta täydentäviä neuvoja saa tarvitta-essa KH-toimittajalta ja informaattikolta.

Kirjallisuushaut ja artikkelikopiot kuuluvat Käyvän hoidon palveluihin. Kirjastosihtee-ri toimittaa tarvittavat kopiot niiden tilaa-jalle. Lukuisia kaukolainoja (yli 10) tilattaessa kirjastosihteerin pyytää luvan niiden tilaami-seen Käypä hoito -päätoimittajalta.

Käypä hoito ei korvaa muualta tilattuja artik-keleita.

8. Lausuntokierros

Tekninen toimitus valmistelee suosituksen, näytönastekatsaukset, kuvat, tausta-aineistot sekä mahdollisen muun aineiston lausuntokierrosta varten. Jotta tekninen toimittaja pääsee tekemään lausuntokierrosversiota, tulee kaiken edellä mainitun aineiston olla käsiteltävissä samaan aikaan.

Koko suosituksen tulee olla valmis ennen lausunnoille lähettämistä: jos esimerkiksi suosituksessa on mainittu tietyt kuvat, kyseisten kuvien kuvateksteineen tulee olla myös lausuntokierrosversiossa mukana. Myös kuvien lupa-asioiden tulee olla jo tässä vaiheessa kunnossa. Jos käytännöstä halutaan jostakin syystä poiketa, tulee asiasta neuvotella Käypä hoito -päätoimittajan kanssa.

Lausuntokierroksella pyritään varmistamaan, että terveydenhuollon eri toimijoiden näkökulmat tulevat huomioiduiksi Käypä hoito -suosituksissa. Lausuntokierros on tarpeellinen ja tärkeä askel suosituksen matkalla käytäntöön ja sen toivotaan sitouttavan lausunnonantajia suosituksen käyttäjiksi. Lausuntokierroksen vakiolauseita (ns. perusjakelua) täydennetään työryhmän ehdotusten perusteella (esimerkiksi erilaiset asiantuntijat).

Aluesairaalat ja terveystilat arvotaan, jotta lausuttavien suositusten määrä jakautuisi tasaisemmin eri toimipaikkoihin.

Puheenjohtaja ja KH-toimittaja toimittavat Käypä hoito -toimistoon tiedot siitä, minkä erikoisalalan ylilääkäreiltä, miltä potilasjärjestöiltä ja muilta tahoilta lausunto pyydetään sekä mahdollisuuksien mukaan asianmukaiset sähköpostiosoitteet. Käypä hoito -toimisto hoitaa lausuntokierroksen sähköisen lomakkeen teon ja lähetyksen.

Varsinainen lausuntokierros kestää pääsääntöisesti kolme viikkoa. Mikäli tästä halutaan poiketa, asiasta tulee neuvotella Käyvän hoidon päätoimittajan kanssa. Suosituksia ei lähetetä lausunnoille kesä- tai muina loma-aikoina.

Lausuntokierroksen päättyttyä lausunnoista tehdään yhteenvetoraportti, ja se lähetetään työryhmälle sähköpostilla sekä tallennetaan työryhmän asiantuntijan eteen.

Raportin valmistumisen ja työryhmän lausuntojenpurkukokouksen väliin on hyvä jättää riittävästi aikaa (esimerkiksi 1–2 viikkoa), jotta työryhmä ehtii tutustua lausuntokierroksella tulleisiin kommentteihin ennen lausuntojenpurkukokousta.

Lopuksi työryhmä pitää lausuntojenpurkukokouksen ja muokkaa suositusta (Wordin muokkausmerkinnöin) lausuntokommenttien perusteella. Lausuntojenpurkukokouksen ajankohta on hyvä kertoa mahdollisimman aikaisessa vaiheessa myös tekniseen toimitukseen ja Käypä hoito -toimistolle.

Lausuntokierroksen jälkeen Käypä hoito -toimistolta lähetetään kiitoskirjeet lausunnonantajille KH-toimittajan ja työryhmän puheenjohtajan nimissä.

Lausuntokierros päivityksen yhteydessä

Myös päivitettävät hoitosuosituksukset lähetetään lausuttavaksi, mikäli kyseessä ei ole kohdennetusti suoritettu päivitys. Työryhmä ehdottaa lausujatahoja (pääsääntöisesti 10–20 taho), joista ainakin yhden tulee olla potilaiden näkökantoja heijastava taho. Käypä hoito -toimitus voi täydentää työryhmän ehdotusta lausunnonantajiksi.

9. Hoitosuosituksen päivittäminen

Suosituksen päivittäminen

Määräaikaikäispäivityksen tarve arvioidaan kolme vuoden kuluttua suosituksen edellisestä julkaisusta. Käypä hoito -toimitus muistuttaa työryhmän puheenjohtajaa määräaikaikäispäivityksen lähestymisestä (ks. kappale Hoitosuosituksen laatiminen s. 13).

Kohdennetut päivitykset (ns. minipäivitykset)

Pienimuotoisia päivityksiä toivotaan tehtävän usein. Kukin työryhmän jäsen voi täydentää oman alueensa näytönastekatsauksia sitä mukaa, kun merkittäviä, uutta tietoa sisältäviä julkaisuja tai systemoituja katsauksia ilmestyy. Informaatikon kanssa tehdään systemaattinen päivityshaku, jonka tulokset lähetetään ryhmän puheenjohtajalle ja Käypä hoito -toimittajalle. Kohdennettuja päivityksiä on tehty esimerkiksi silloin, kun jokin lääke on vedetty pois markkinoilta.

KH-toimittaja kerää **hoitosuosituksen päivitettyt kohdat** ja lähettää ne valmiiksi tekstiksi muokattuna työryhmän jäsenille ja päätoimittajalle hyväksyttäväksi.

Mahdolliset kommentit annetaan kahden viikon kuluessa. Jos edellä mainitut tahot hyväksyvät esitetyt muutokset, suosituksesta julkaistaan päivitetty versio Internetissä ja Lääkärin tietokannoissa.

Jos itse **hoitosuositusteksti ei muutu**, vaan ainoastaan näytönastekatsaukseen tai näytönastekirjaimen tulee muutoksia, puheenjohtajan ja KH-toimittajan hyväksyntä sekä päätoimittajan informointi riittävät.

Yllä kuvattua hyväksymismenettelyä käytetään myös silloin, kun jokin muu taho kuin työryhmän tai toimituksen jäsen ehdottaa hoitosuosituksen muutosta.

10. Hoitosuosituksen julkaiseminen

Suomalainen Lääkäriseura Duodecim toimii hoitosuosituksen kustantajana ja vastaa Käypä hoito -suositusten julkaisemisesta, markkinoinnista ja levittämisestä.

Työryhmä voi halutessaan kirjoittaa laatimansa hoitosuosituksen vieraskielisenä ja tarjota sitä kansainväliseen tieteelliseen julkaisuun. Tästä on sovittava erikseen päätoimittajan kanssa.

TAULUKKO 3. Käypä hoito -suositusten julkaisu muodot.

Julkaisu muoto	Julkaisu alusta
Hoitosuositus (HTML, sisältää näytönastekatsaukset, tausta-aineistot ja sidonnaisuusilmoitukset)	www.kaypahoito.fi www.terveysportti.fi
Hoitosuositus (PDF, sisältää suositustekstin ja keskeisimmät taulukot ja kuvat; ei sisällä näytönastekatsauksia, tausta-aineistoja eikä sidonnaisuusilmoituksia)	www.kaypahoito.fi erillispainokset (PDF)
Tiivistelmä	www.kaypahoito.fi Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim
Suosituksen potilasversio	www.kaypahoito.fi www.terveyskirjasto.fi erillispainokset (PDF)
Suosituksen ruotsinkielinen potilasversio	www.kaypahoito.fi www.terveyskirjasto.fi erillispainokset (PDF)

11. Viittaaminen Käypä hoito -suositukseen

Käypä hoito -suositus ja logo on Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin **rekisteröity tavaramerkki**, jonka osittainenkin lainaaminen ilman lupaa on kielletty.

Käypä hoito -suositusta saa siteerata normaalien sääntöjen mukaan: lähde on ilmoitettava. Siteerattaessa pitää käyttää **viimeisintä päivitettyä versiota. Tekeillä olevaa suositusta tai sen keskeneräistä päivitystä ei saa siteerata julkisesti.** Asiantuntijayhteisössä suosituksesta voi keskustella, mutta kuitenkin siten, että suosituksen keskeneräisyys käy selkeästi ilmi.

Käypä hoito -suosituksen julkistamistilaisuudessa työryhmien jäsenet esiintyvät Käyvän hoidon nimissä, muuten työryhmien jäsenet esiintyvät oman erikoisalansa asiantuntijoina. Käypä hoito -suositusta voi käyttää kuka tahansa ja sitä voi referoida kuka tahansa, kunhan lähde mainitaan asiallisesti uudelleenjulkaisuperiaatteiden mukaisesti.

Lisätietoja käyttöoikeuksista, linkittämisestä, viittaamisesta sekä uudelleenjulkaisusta löytyy Käyvän hoidon kotisivuilta (www.kaypahoito.fi > Etusivu > Copyright).

12. Viestintä hoitosuosituksen käyttöön saattamiseksi

Yleistä

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 ammattihenkilöstölle ja kansalaisille hoitopäätösten pohjaksi.

Suosituksia laatii Suomalainen Lääkäriseura Duodecim yhdessä erikoislääkäriyhdistysten kanssa. Suositusten tuottamisesta vastaavat asiantuntijatyöryhmä ja Käypä hoito -toimitus julkisella rahoituksella.

Suosituksia laativat parhaat käytettävissä olevat asiantuntijat hiotuin menetelmin. Laadittuja suosituksia päivitetään, jotta niiden sisältö säilyy ajantasaisena.

Suositukset pidetään helposti saatavilla julkaisemalla ne eri alustoilla. Niiden käyttöominaisuuksia kehitetään hyödyntämällä informaatioteknologiaa. Valmistuneille suosituksille ja päivityksille pyritään saaman näkyvyyttä viestimällä niistä sekä suoraan tärkeille sidosryhmille että median kautta. Käypä hoito -toimituksella on käytettävissään oma tiedottaja, joka avustaa toimitusta ja työryhmiä viestintäasioissa.

Käypä hoito -suositus on Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin rekisteröity tavaramerkki.

Julkinen keskustelu

Suositusyötä kehitetään saadun palautteen pohjalta. Siksi suosituksista käytävää asiallista ja kriittistä keskustelua rohkaistaan, ja ilmenneistä näkökulmista keskustellaan avoimesti ja julkisesti. Virheellinen tai väärä julkaistu tieto oikaistaan.

Jos julkisuudessa esiintyy harhaanjohtavia, virheellisiä tai selvästi työryhmän kannanottoa vaativia kirjoituksia tai mielipiteitä Käypä hoito -suosituksen sisällöstä, työryhmän puheenjohtaja huolehtii ensisijaisesti oikaisusta, vastineista tai kannanotoista neuvoteltuaan asiasta Käypä hoito -päätöimittajan kanssa. Työryhmien jäsenet voivat luonnollisesti ottaa kantaa keskusteluun alansa asiantuntijoina ja yksityishenkilöinä. Näistä suositusten sisältöön liittyvistä kannanotoista on hyvä informoida ryhmän puheenjohtajaa, päätöimittajaa ja Käypä hoito -tiedottajaa. Käypä hoito -tiedottaja avustaa työryhmää tarvittaessa.

Mikäli keskustelu koskee laajemmin Käypä hoito -suositusten tuottamisprosessia tai Lääkäriseura Duodecimin roolia suositusten laatijana, päätöimittaja informoi Käypä hoito -johtoryhmän puheenjohtajaa sekä Duodecim-seuran puheenjohtajaa ja pääsihteeriä, jotka päättävät julkisen lausunnon tarpeesta ja tulevat julkisuuteen tarvittaessa.

Mitä viestinnällä tavoitellaan

Viestinnän tavoitteena on viestiä Käypä hoito -suosituksista lääkäreille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille niin, että he tuntevat suositukset luotettavina tiedonlähteinä ja osaavat käyttää niitä työssään heti niiden ilmestyttyä. Suositukset tehdään tunnetuiksi myös koko väestölle, jotta suomalaiset ymmärtävät suositusten merkityksen ajantasaisen terveystiedon lähteenä ja osaavat käyttää potilasversioita tiedonlähteinään.

Suunnitelmallisella viestinnällä ja yhteistöiminnalla eri sidosryhmien kanssa pyritään edistämään suositusten käyttöönottoa.

Viestinnän aikajana

Hoitosuositukseen liittyvä viestintä on avointa ja suunnitelmallista sekä työryhmän sisällä että työryhmän, isäntäyhdistyksen, toimituksen, Käypä hoito -johtoryhmän ja muiden mahdollisten sidosryhmien (mm. STM, THL, Kela, sairaanhoitopiirit, potilas- ja kansanterveysjärjestöt) kesken. Jo suositustyötä aloitettaessa mutta tarvittaessa myös työn kuluessa on tärkeää informoida asianomaisia terveydenhuollon toimijoita, tulevia käyttäjiä perusterveydenhuollossa ja erikoissairaanhoidossa sekä suositusten lausunnonantajia, terveydenhuollon päättäjiä ja kansanterveys- ja potilasjärjestöjä. Tekeillä olevien suositusten aiheet (www.kaypahoito.fi > Suositukset > Työvaiheittain) löytyvät Käyvän hoidon kotisivuilta.

Suosituksen sisältöön voi viitata ja siitä voidaan tiedottaa laajasti vasta kun suositus on julkaistu. Tämä on tärkeää siksi, että keskusteltaessa suosituksesta jokaisella keskusteluun osallistuvalla täytyy olla mahdollisuus tutustua suositukseen kokonaisuudessaan.

Keskeneräisen suosituksen sisällöstä tai yksityiskohdista ei pidä keskustella julkisuudessa. Suosituksen laatimisen tai päivityksen kestäessä työryhmän jäsenet esiintyvät julkisuudessa yksityishenkilöinä eivätkä ota kantaa valmisteilla olevan suositukseen.

Valmiit suositukset

Julkistamisen tukena kannattaa käyttää mahdollisuuksien mukaan kulloisenkin erikoisalana ja isäntäyhdistyksen kotisivuja ja lehtiä sekä muita informaatiokanavia. Myös muiden terveydenhuoltoalan ammattilaisten nettisivuja ja lehtiä kannattaa hyödyntää suositusten julkaisussa. Viittaukset ja linkitykset Käypä hoito -suositukseen ja niiden potilasversioihin ovat suositeltavia. Ohjeet suositusten linkittämisestä löytyvät Käyvän hoidon kotisivulta www.kaypahoito.fi > Copyright > Linkittäminen.

Käyvän hoidon kotisivuilta, jotka ovat kaikille avoimet ilman salasanoja, löytyy kaikki suo-

situksiin liittyvä materiaali: varsinaiset suositukset ja niiden tiivistelmät, potilasversiot, lehdistötiedotteet sekä verkkokurssit ja muut oppimateriaalit.

Jokaisesta valmistuvasta suosituksesta ja päivityksestä löytyy uutinen Käyvän hoidon kotisivulta. Laajemmat lehdistötiedotteet laatii Käypä hoito -tiedottaja yhdessä suositustyöryhmän puheenjohtajan kanssa. Muissa tapauksissa työryhmä laatii lyhyen uutisen valmistuvan suosituksen ydinasioista.

Tiedottaminen medialle

Käypä hoito -tiedottaja huolehtii suositusten mediatiedotuksesta. Hän laatii lehdistötiedotteita, järjestää tiedotustilaisuuksia, avustaa toimittajia Käypää hoitoa koskevissa tiedontarpeissa ja koordinoi toimittajien koulutusta. Työryhmät voivat kääntyä Käypä hoito -tiedottajan puoleen suositusten tiedotusta koskevissa asioissa.

Jokaisesta uudesta suosituksesta ja valikoiduista päivityksistä laaditaan lehdistötiedote. Tiedotustilaisuuksia järjestetään, kun valmistuva suositus sitä edellyttää. Päätöksen Käyvän hoidon kustantamien tiedotustilaisuuksien järjestämisestä tekee Käypä hoito -päätoimittaja.

Työryhmän rooli tiedottamisen yhteydessä: Puheenjohtaja vastaa, työryhmän jäsenet ovat mukana

Yksittäisen suosituksen tiedotuksen suunta- viivoista vastaa työryhmän puheenjohtaja. Suosituksen tunnetuksi tekemisessä tarvitaan kaikkia työryhmän jäseniä; siksi suosituksen ollessa loppusuoralla työryhmän on hyvä käydä keskustelua suosituksen julkistamiseen liittyvistä asioista yhdessä ja sopia suosituksesta esiin nostettavista asioista yhteisen viestin rakentamiseksi. Näin kaikki työryhmän jäsenet pystyvät osallistumaan suosituksen julkistamiseen eri tahoilla.

Lehdistötiedote ja tiedotustilaisuus

Jokaisesta uudesta Käypä hoito -suosituksesta ja valikoiduista päivityksistä laaditaan lehdistötiedote. Osasta suosituksia järjestetään myös tiedotustilaisuus. Tiedotteen laadinnasta, tiedotustilaisuuden järjestelyistä ja tiedotteen mediajakelusta vastaa Käypä hoito -tiedottaja. Hän laatii tiedotteen ja tiedotustilaisuuden kutsun yhdessä työryhmän puheenjohtajan ja tarvittaessa Käypä hoito -toimittajan kanssa. Tiedotustilaisuuksien ajoituksesta ja tiedotteiden jakeluaikakohdasta päätetään yhdessä Duodecim-seuran tiedotuksen kanssa, ja suositukset uutisoidaan Käyvän hoidon omien kanavien lisäksi myös Duodecim-seuran Internet-sivuilla ja Terveysportissa.

Tiedotustilaisuudessa ovat läsnä työryhmän puheenjohtaja sekä sopimuksen mukaan alustajina 1–2 työryhmän jäsentä. Alustajien valinnassa on hyvä pohtia sitä, että suositus pystytään avaamaan tiedotustilaisuuteen osallistuville toimittajille mahdollisimman monipuolisesti.

Suosituksen käyttöönoton tukeminen

Medianäkyvyys edistää suosituksen käyttöönottoa. Mediatiedotuksen lisäksi tietoa valmistuneesta suosituksesta tai päivityksestä pyritään viemään tehokkaasti käyttäjien tietoon muun muassa Lääkäripäivien, erikoisalayhdistysten koulutuspäivien ja muiden tilaisuuksien kautta.

Suosituksen käyttöönoton tukemisessa tarvitaan kaikkien työryhmän työskentelyyn osallistuneiden jäsenten aktiivista panosta. Työryhmän jäsenten taustayhteisöjen (työnantajien, kuten sairaanhoitopiirien ja erikoisalayhdistysten) julkisuuskanavia kannattaa hyödyntää mahdollisuuksien mukaan.

Työryhmän muistilista

Suosituksista, joissa on merkittäviä muutoksia aiempaan, tehdään lehdistötiedote. Mikäli laajempaa lehdistötiedotetta ei tehdä, laatii työryhmä lyhyen uutisen suosituksen tärkeimmistä asioista ja edellisen suosituksen jälkeen muuttuneista linjauksista julkaistavaksi Käyvän hoidon etusivulla. Uutisena voidaan käyttää myös suosituksen potilasversion johdantoa.

Työryhmässä sovitaan

- mitkä ovat suosituksen keskeiset, tiedotusvälineille välitettävät viestit: mitä asioita halutaan nostaa esiin suosituksen sisällöstä. Tiedottaja auttaa muokkaamaan tekstin tiiviiseen, ymmärrettävään muotoon.
- ketkä osallistuvat tiedotustilaisuuteen alustajina. Alustajien esityksistään laatimat Powerpoint-aineistot jaetaan tiedotustilaisuudessa kuulijoille, joten ne tulee toimittaa ajoissa Käypä hoito -toimistoon.
- tarvitaanko suosituksen käyttöönoton tukemiseksi muuta mahdollista aineistoa (kalvot, Powerpoint-aineistot jne.).

13. Hoitosuosituksen kirjoittajuus

Hoitosuosituksen kirjoittajuutta koskevat periaatteet perustuvat kansainvälistä tieteellistä julkaisemista koskeviin sopimuksiin ja kannanottoihin (ns. Vancouver-kriteerit; ks. www.icmje.org ja [1–4]).

Suositustyöryhmän jäsenet esiintyvät suosituksen kirjoittajina, jos he ovat antaneet suositustyöhön merkittävän panoksen:

- osallistuneet kirjoituksen suunnitteluun tai aineiston analyysiin ja tulkintaan
- osallistuneet artikkelin luonnosteluun tai sen keskeisen sisällön kriittiseen uudelleen muotoiluun
- hyväksyneet lopullisen, julkaistavan version.

Kunkin kirjoittajan tulee täyttää kaikki edellä mainitut ehdot. Pääsääntöisesti kaikki työryhmän jäsenet ovat suosituksen kirjoittajia. Jos ryhmän jäsen ei täytä kirjoittajakriteerejä, mutta hänen kuulumisensa ryhmään on esimerkiksi suosituksen isäntäyhdistyksen kannalta toivottavaa, voidaan hänet mainita **asiantuntijajäsenenä**, mutta ei varsinaisena kirjoittajana.

Kirjoittajajärjestys on kirjoittajien yhteinen sopimus. Yleensä Käypä hoito -suosituksissa kirjoittajaksi merkitään ryhmän nimi (Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja ”isäntäyhdistyksen asettama työryhmä”). Tämän jälkeen kirjataan puheenjohtaja ensimmäiseksi kirjoittajaksi, kokoava kirjoittaja toiseksi ja muut jäsenet aakkosjärjestyksessä sukunimen mukaan. Asiantuntijat on kerrottu työryhmän lopussa.

KH-toimittaja esiintyy yhtenä kirjoittajana, koska hän on toiminut suosituksen menetelmäasiantuntijana.

Osallistuminen kirjoittamiseen oikeuttaa artikkelin esittämiseen kunkin kirjoittajan **julkaisuluettelon** osana. Työryhmään kuuluminen niin, ettei täytä kirjoittajakriteerejä, esitetään ansioluettelossa osallisuutena työryhmään, mutta ei julkaisuluettelossa. Suosituksen sähköinen versio html-muodossa ja pdf-muodossa ovat rinnakkaisjulkaisuja eli ne ovat julkaisuluettelossa yksi viite.

Hoitosuositusten **päivitysten** kirjoittajuus noudattaa samoja periaatteita kuin alkuperäinen suositus. Kirjoittajien nimet voivat siis vaihtua päivityksen yhteydessä, jos ryhmän kokoonpano on muuttunut. Kuhunkin päivitykseen merkitään vain viimeisimmän version työryhmän kokoonpano. Toimitus pitää yllä tiedostoa julkaistuista versioista ja siitä, ketkä ovat osallistuneet niiden laadintaan. Suosituksen aiempien versioiden kirjoittajat julkaitaan sähköisessä versiossa nimellä ”Historiatiedot”.

KIRJALLISUUTTA

1. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication. Updated April 2010. www.icmje.org/urm_full.pdf
2. Glass RM. New information for authors and readers. Group authorship, acknowledgements, and rejected manuscripts. *JAMA* 1992;268:99
3. Huth EJ. Guidelines on authorship of medical papers. *Ann Intern Med* 1986;104:269-74
4. Lundberg GD, Glass RM. What does authorship mean in a peer-reviewed medical journal? *JAMA* 1996;276:75

14. Sidonnaisuudet ja esteellisyydet

Käypä hoito -suositus tehdään avoimesti, ja esitettyjen kannanottojen perustelut kirjataan näkyviin näytönastekatsauksissa. Sidonnaisuuden ilmoittaminen ei näin ollen automaattisesti johda jääviyteen suosituksen tai sen osan laatimisessa. Kirjoittajan toimiessa terveydenhuollon tai lääkealan yrityksen johdossa on jääviyttä harkittava. Samoin jääviyttä on harkittava, jos kirjoittajalla on merkittävä taloudellinen intressi hoitosuosituksessa käsittelevästä asiasta. Merkittävän taloudellisen intressin kohdistuessa tiettyyn suosituksen osaan, jääviyttä on harkittava sen osan laatimisessa. Osittaiset jääviydet ilmoitetaan suosituksen julkaisussa sidonnaisuuksien kohdalla. Harkinnan jääviydestä tekee työryhmä ja epäselvissä tapauksissa työryhmä yhdessä Käypä hoito -päätoimittajan kanssa.

Työryhmän jäsen ei voi osallistua sellaisen tutkimuksen kriittiseen arvioimiseen, jota hän on itse ollut laatimassa.

Käypä hoito -suositusten tekijöitä pyydetään ilmoittamaan edeltävien kolmen vuoden ajalta sellaiset taloudelliset tai muut merkittävät si-

donnaisuudet, joilla voisi olla merkitystä hoitosuosituksen sisältöön tai jotka saattaisivat vaikuttaa siihen, miten lukijat vastaanottavat ja ymmärtävät kirjoituksen.

Sidonnaisuudet kysytään kansainvälisellä The International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) lomakkeella. Suositusta ei julkaista ennen kuin sidonnaisuusilmoitukset on saatu kaikilta kirjoittajilta. Asiantuntijoilta sidonnaisuusilmoitusta ei pyydetä.

Sidonnaisuuksista ja sidonnaisuusilmoituksista keskustellaan koko työryhmän kesken jo työryhmän ensimmäisessä kokouksessa. Sidonnaisuusilmoitus pyydetään työryhmän jäseniltä sähköisesti suositustyön loppuvaiheessa.

Sidonnaisuusilmoitukset on julkaistu Käypä hoito -suositusten sähköisten versioiden yhteydessä vuodesta 2001 alkaen. KH-toimittajien sidonnaisuustiedot ilmoitetaan lisäksi kunkin toimittajan kohdalla Käypä hoito -kotisivuilla kohdassa www.kaypahoito.fi > Yhteystiedot > Toimitus > Lisätiedot.

15. Kustannussopimus ja tekijänoikeudet

Jokainen työryhmän jäsen allekirjoittaa Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin kanssa kustannussopimuksen, jossa hän luovuttaa seuralle taloudelliset oikeutensa Käypä hoito -suositukseen. Jokainen vastaa omalta osaltaan siitä, että suositus on hänen tekemänsä ja että hän on hankkinut mahdollisilta ulkopuolisilta oikeudenhaltijoilta (esimerkiksi kuvamateriaalin tms. osalta) tarvittavat oikeudet tehdä suositusta koskeva kustannussopimus.

Duodecim-seuralla on oikeus julkaista suositus eri muodoissa, päivittää sitä sekä tehdä siitä käännöksiä. Seuralla on oikeus luovuttaa

suosituksen käyttöoikeuksia kolmannelle osapuolelle mihin tahansa graafiseen tai sähköiseen käyttöön. Seuralla on myös oikeus saattaa suositus tarkoituksenmukaiseen muotoon sen säilyttämiseksi ja arkistoinniseksi ja oikeus näitä toimia palvelevan kappaleen valmistamiseen.

Hoitosuosituksen käytöstä mahdollisesti vastaisuudessa kertyvät korvaukset käytetään suositusten laatimiseen ja käytäntöön saattamiseen tai muuhun lääketieteen edistämistä tukevaan tarkoitukseen. Tekijänpalkkioita ei makseta.

16. Kokouskäytännöt ja taloudellinen tuki suositustyöryhmille

Suomalainen Lääkäriseura Duodecim korvaa hoitosuosituksen laatimisesta syntyneet kulut (koulutukset, kokouskulut, kirjallisuuden hankinta jne.) alla olevien periaatteiden mukaan.

Kokouskäytännöt

Käypä hoito -toimittaja lähettää sähköpostitse kokouskutsun noin kaksi viikkoa ennen kokousta. Esityslistan liitteenä on edellisen kokouksen muistio. Noin viikkoa ennen kokousta KH-toimittaja lähettää vielä muistutuksen kokouksesta. Mahdollisesta kokouksesta toivotaan ilmoitusta KH-toimittajalle ja kokouspalvelusihiteerille viimeistään tuolloin.

Yhteydenpito

KH-toimittaja toimii yhteyshenkilönä työryhmien ja muun Käypä hoito -toimituksen välillä. Kaikki viestit tulee lähettää hänen kauttaan.

Kokouspaikat

Työryhmät kokoontuvat tarpeen mukaan. Kokoustilat järjestää kokouspalvelusihiteeri. Kokoukset pidetään pääsääntöisesti Käypä hoito -toimistolla. Kokouksia voidaan järjestää myös Duodecim-seuran tiloissa Helsingissä, aluetoimistojen tiloissa Kuopiossa, Oulussa, Tampereella ja Turussa tai muualla tarpeen mukaan. Jos työryhmän jäsenet pitävät pieniä kokouksia, joihin ei tarvita erillistä kokoustilaa, mutta joista tulee matka- tai muita kuluja, myös niistä tulee ilmoittaa kokouspalvelusihiteerille. Myös puhelin- tai sähköpostikokouksia voidaan järjestää tarvittaessa.

Osallistumisesteestä tulee ilmoittaa hyvissä ajoin KH-toimittajalle ja kokouspalvelusihiteerille.

Matka- ja kulukorvaukset

Matkakorvaukset maksetaan Valtion matkus-

tussäännön mukaisesti. Lomakkeet laskutusta varten saa Käypä hoito -sihteeriltä ja kunkin työryhmän Asiantuntijanetistä. Kaikissa laskuissa tulee olla laskuttajan nimi ja henkilötunnus, **Käypä hoito -työryhmän nimi**, laskun aihe (esimerkiksi työryhmän kokous, kriittisen arvioinnin koulutus), pankkitilin numero ja päivämäärä. **Alkuperäinen kuitti** liitetään aina mukaan. Päivärahoja ei makseta.

Matkakulut

Matkakulut korvataan julkisten kulkuneuvojen 2. luokan taksan mukaan. Jos julkisen kulkuneuvon käyttö on mahdotonta tai hankalaa, annetaan oman auton käytöstä verohallituksen päätöksen suuruinen kilometrikorvaus. Lentoyhteyksien päästä tuleville oman auton käyttökustannukset korvataan korkeintaan lentolipun hintaan asti. Matkalaskuun on liitettävä tositteet ja kuitit, joista korvausta halutaan. Taksimatkat, lentoaseman pysäköintimaksut ym. korvataan vain kuittia vastaan.

Lentomatkat varataan keskitetysti Kaleva Travelin (www.kalevatravel.fi) kautta (puh. 0205 615 552, sähköposti team3.fi@contactcwt.com). Juna- ja bussiliput varataan suoraan VR:ltä tai Matkahuollosta.

Muuta matkatoimistoa käytettäessä lentolaskut voidaan pyytää lähettämään suoraan Duodecim-seuralle. Laskuissa tulee olla matkustajan ja Käypä hoito -työryhmän nimi, matkapäivämäärä sekä paikkakunta, jonne on matkustettu.

Paikoitus

Helsingin keskustaan kokouksiin autolla saapuvat voivat pysäköidä Forumin pysäköintihalliin. Toimistolta on saatavana lipukkeita pysäköintimaksua varten. Kuitenkin pysäköintikuluista voi liittää myös matkalaskuun.

Kirjallisuuden hankinta

Tarvittavat **artikkelit tilataan ensisijaisesti** Käypä hoito -kirjastosihteeriltä. Tilauksessa pitää mainita kyseisen Käypä hoito -suosituk- sen nimi. Eri sopimuksesta voidaan hankitusta kirjallisuudesta korvata hankintakulut kuitteja vastaan.

Apuraha suosituksen kirjoittamista varten

Suosituksen kirjoittamista varten voi Duodecim-seuralta anoa apurahaa, pääsääntöisesti 4–8 viikkoa työryhmää kohden. Apuraha on **verotonta tuloa** ja sitä on yleensä myönnetty 850 euroa/viikko (v. 2013). Apuraha voidaan myöntää vain, jos kirjoittaja on kyseisen ajan poissa päätyöstään. Työn voi hajauttaa useampaan jaksoon ja useammalle kirjoittajalle. Apuraha-anomuksista tulee keskustella työ-

ryhmän kokouksessa, ja suunnitelma tulee kirjata työryhmän kokousmuistioon.

Apurahat julistetaan haettavaksi Aikakauskirja Duodecimissa. Hakuaika on jatkuva. Päätoimittaja arvioi alustavasti apurahan myöntämisen perusteet, ja vie anomuksen johtoryhmän käsiteltäväksi. Apurahat myöntää Duodecim-seuran hallitus. Myönnettyistä apurahoista informoidaan johtoryhmää. Hakemus pitää toimittaa **hyvissä ajoin** ennen suunniteltua virkavapausaikaa, ja sen tulee kaikissa tapauksissa olla päätoimittajan arvioitavissa ennen anotun apurahakauden alkua. Jälkikäteen anottuja apurahoja ei myönnetä.

Malli apuraha-anomuksesta on tulostettavissa Asiantuntijanetistä tai sen voi pyytää Käypä hoito -sihteeriltä.

17. Kirjoitusohjeet ja tekninen toimitus

Tekninen toimittaja on Käypä hoito -toimituksen jäsen, joka auttaa Käypä hoito -toimittajaa ja suositustyöryhmää muokkaamaan suositukseen liittyvän aineiston Käypä hoito -suosituksen muotoon ja viimeistelee materiaalin lausuntokierrosta, kielentarkastusta ja julkaisua varten. Teknisen toimittajan tehtäviin kuuluvat muun muassa kirjallisuusviitteiden ja tekstin sisäisten viittausten tarkastaminen sekä tausta-aineistojen kielentarkastus ja -huolto.

Suosituustyön helpottamiseksi tekninen toimitus on tehnyt Kirjoittajan tekniset ohjeet (2.20) ja Kokoavan kirjoittajan tekniset ohjeet (2.21). Kokoavan kirjoittajan tekniset ohjeet ovat tarkempia, ja niissä annetaan seikkaperäisemmät ohjeet suosituksen tekniseen työstämiseen. Ne löytyvät Hoitosuosituustyöryhmien käsikirjan sähköisestä versiosta osoitteesta www.kaypahoito.fi.

Kirjoittajan tekniset ohjeet

Tiedostojen hallinta

Koska suosituksella on useita kirjoittajia ja se koostuu useista osista, sekä kirjoittajien että toimituksen työn helpottamiseksi tausta-aineistot ja viitteet **numeroidaan systemaattisesti**. Jokaiselle työryhmän jäsenelle annetaan oma viitenumeroalue (esimerkiksi 100–199). Näillä numeroilla kirjoittaja numeroi käyttämänsä kirjallisuusviitteet [B100–B199], näytönastekatsaukset [E100–E199] ja sähköiset tausta-aineistot [Y100–Y199].

Päivityksissä vanhojen aineistojen osalta on käytössä suosituksen aiemman version numerointi ja tietokantatunnukset (esim. näytönastekatsauksilla NAK-alkuiset tunnukset, kirjallisuusviitteillä R-tunnukset). Uudet näytönastekatsaukset ja sähköiset tausta-aineistot numeroidaan myös päivityksissä E- ja Y-tunnuksin. Uudet kirjallisuusviitteet voidaan päivityksessä numeroida B-tunnuksin.

Suositus

Suosituksessa on käytössä neljä otsikkotasoa: PÄÄOTSIKKO (= SUOSITUKSEN NIMI) ja kolme väliotsikkotasoa. Väliotsikot muodostavat suosituksen selkärangan; ensimmäinen ja toinen väliotsikkotaso toimivat suosituksen sähköisessä versiossa sisällysluettelona, jonka avulla lukija löytää suosituksesta haluamansa kohdan. Sisällysluettelorunko on kuvattu käsikirjan kohdassa Hoitosuosituksen sisältörunko s. 9.

Kukin Käypä hoito -suositus alkaa väliotsikolla Keskeinen sisältö (ks. ohje Keskeinen sisältö käsikirjan sähköisestä versiosta).

Varsinainen suositusteksti kirjoitetaan luettelamuotoon. Luettelmasisennystasoja on käytössä kolme.

- Tämän kirjoitustavan etuna on
 - nasevuus,
 - selkeys ja
 - päivityksen helppous, ja
 - * yksittäinen luettelmalause on helpompi muokata kuin suorasanaisten tekstin keskeltä poimittava teksti.

Suositustekstin työversio kirjoitetaan Word-tekstinkäsittelyohjelmalla. Tekstin tavoitepituus on Word-muodossa 15–20 sivua (sana-määrä noin 6 000–8 000) ilman taulukoita, näytönastekatsauksia, kirjallisuusviitteitä ja kuvia. Valmis suositus julkaistaan Duodecimin tietokannasta HTML- ja PDF-versioina, jolloin sen ulkoasu eroaa Word-versiosta.

Taulukot

Taulukoihin viitataan suositustekstissä numeroin (taulukko [T1], taulukko [T2] jne.). Taulukot tulee tehdä tekstinkäsittelyohjelman Taulukko-toiminnolla (esimerkiksi Wordissä Lisää > Taulukko).

Näytönastekatsaukset

Näytönastekatsausten kirjoittamisesta löytyy omat tarkemmat ohjeensa (s. 64). Pääsääntö on, että kullakin näytönastekatsauksella tulee olla seuraavat tiedot:

- kirjoittaja(t)
- päivämäärä (milloin kirjoitettu tai päivitetty)
- yksilöivä numero (esimerkiksi [E101])
- yksilöivä otsikko
- **väittäjä**
- näytön aste: joko A, B, C **tai** D
- jokaisen tutkimuksen lyhennelmä
- kullekin tutkimukselle määriteltynä
 - tutkimuksen laatu: tasokas, kelvollinen **tai** heikko
 - sovellettavuus suomalaisen väestöön: hyvä, kohtalainen **tai** heikko
 - lisäksi kommentti-kenttään voi kirjata laatuun tai sovellettavuuteen liittyvää tietoa
- näytönastekatsauksessa mainitut kirjallisuusviitteet.

Sähköinen tausta-aineisto

Käytettäessä sähköisiä tausta-aineistoja suositustekstistä saadaan tiiviimpi; varsinaisessa suosituksessa on keskeinen asia, mutta yksityiskohtaisempaa tietoa kaivatessaan lukija voi linkin kautta ”porautua” eri aihealueisiin syvemmälle sähköisten tausta-aineistojen kautta.

Sähköiset tausta-aineistot julkaistaan vain suosituksen nettiversiossa www.kaypahoito.fi ja Terveystietokannassa Lääkärin tietokannoissa.

Kirjallisuusviitteet

Suosituksessa, taulukoissa ja näytönastekatsauksissa mainittujen kirjallisuusviitteiden tulee löytyä suosituksen viiteluettelosta ja sähköisten tausta-aineistojen kirjallisuusviitteiden kyseisten tekstien yhteydestä.

Kirjallisuusviitteet kirjataan Vancouver-järjestelmän mukaisesti (esim. [R1]=Beck AL, Otto ME, D’Avila LB, Netto FM, Armendaris MK,

Sposito AC. Diastolic function parameters are improved by the addition of simvastatin to enalapril-based treatment in hypertensive individuals. *Atherosclerosis* 2012;222:444-8).

Kuvat, interaktiiviset kaaviot ja videot

Kuviin viitataan suositustekstissä numeroin (kuva 1, kuva 2 jne.). Kuvat voivat olla piirroksia, valokuvia tai dioja.

Kaikilla kuvilla tulee olla lyhyt ja ytimekäs otsikko ja kuvaa selventävä kuvateksti. Kuvan alkuperän tulee olla tiedossa ja tekijä tulee mainita.

Mikäli kuva on lainattu muualta, on kuvan käyttöön oltava kirjallinen lupa kuvan copyrightin haltijalta. Muussa tapauksessa kuvia ei voida julkaista. Suosimme kotimaisia kuvia, sillä niiden osalta lupa-asiat on helpompi ja nopeampi hoitaa (kuvalupalomake).

Itsepiirretyt kuvat voidaan piirittää puhtaaksi Käyvän hoidon kuvatoimittajalla.

Interaktiivisten kaavioiden työversiot tehdään Powerpoint- tai Word-ohjelmalla. Julkaisualustalle kaavio viedään vasta, kun kaavio on koko työryhmän hyväksymä. Yhteyshenkilönä toimii Käyvän hoidon kuvatoimittaja.

Joissakin suosituksissa on ollut mukana myös videomateriaalia. Myös näiden osalta lupa-asioiden tulee olla kunnossa. Jotta video latautuisi nettisivujen kautta nopeasti, sen tulee olla työstetty niin, ettei tiedostokokoa kasva kovin suureksi.

Muut materiaalit (lomakkeet yms.)

Suositukseseen voidaan liittää myös erilaisia lomakkeita (esim. haittapistelomake, yskäisytesti yms.). Erilaiset lomakkeet liitetään suositukseen yleensä PDF-muodossa, jolloin ne on helppo myös tulostaa.

Kielentarkastus ja työryhmän hyväksyntä

Varsinainen suositus, taulukot ja PDF-versioon mukaan otettavat kuvat kielentarkastetaan suositustyön loppuvaiheessa. Kielentarkastaja suosii suomenkielisiä termejä. Tekninen toimittaja kielentarkastaa näytönastekatsaukset ja sähköisen tausta-aineiston.

Suosituksen valmistuessa lopulliseen muotoonsa tekninen toimittaja lähettää työryhmälle linkin, jonka kautta työryhmä pääsee tarkastelemaan vielä julkaisematonta suositusta. Kunkin työryhmän jäsenen tulee hyväksyä suositus ennen kuin se voidaan julkaista.

18. Tutkimusasetelman ja tutkimuskysymyksen selvittäminen

Ennen tutkimuksen pätevyden arviointia on syytä selvittää 1) tutkimusasetelman asianmukaisuus ja 2) tutkimuksen tavoite = tutkimuskysymys:

1. Soveltuuko valittu tutkimusasetelma vastamaan tutkimuskysymykseen (alkuperäistutkimus tai järjestelmällinen katsaus)?

- diagnostiikkaa käsittelevä tutkimus: kysymyksenasettelun kannalta edustava otos potilaita, yleensä poikkileikkausasetelma
- vaikuttavuuden selvittäminen (preven-tio, hoito vai kuntoutus): satunnaistettu kontrolloitu koe

- ennustetutkimus (mitkä tekijät ennustavat taudin kulkua): seurantatutkimus.

2. Mikä on tutkimuskysymys? Vaikuttavuutta arvioitaessa tutkimuskysymys sisältää seuraavat osat (englanniksi PICO = patient, intervention, control intervention, outcome):

- minkälaisia potilaita tutkimukseen otettiin (P)
- mikä oli intervention (interventioiden) sisältö (I)
- mikä oli vertailuintervention sisältö (C)
- millä mittareilla vaikuttavuutta mitattiin (mitä tulosmuuttujia käytettiin) (O)

19. Hoito- tai preventiotutkimuksen arviointi

Hoito- tai preventiotutkimuksen arvioinnissa aloitetaan tutkimuksen pätevyyden selvittämisestä. Mikäli tutkimus todetaan vähintään kelvolliseksi, siirrytään seuraavaan vaiheeseen eli tutkimustulosten arviointiin. Kolmanneksi arvioidaan tutkimuksen sovellettavuus arjen tilanteisiin eli onko tuloksista apua omassa hoitopäätöksissäni.

1) Ovatko tutkimuksen tulokset päteviä (valideja)?

Tulosten pätevyys kertoo, kuvaavatko artikkeleissa esitetyt tulokset hoidon vaikutuksen todellista suuntaa ja voimakkuutta.

1) Satunnaistettiin potilaat hoitovaihtoehtoihin asianmukaisella tavalla?

Potilaiden päättymisen hoitoryhmiin tulee olla sattumanvaraista (random). Asianmukaisia satunnaistamismenetelmiä ovat esimerkiksi tietokoneen tuottamat satunnaislukulistat, joiden perusteella tieto eri ryhmiin päättämisestä suljetaan läpinäkymättömiin numeroituihin kirjekuoriin, tai puhelinoitto tutkimusta hallinnoivaan keskukseseen, josta potilaan tunnuksia vastaan annetaan tieto hoitoryhmästä.

Satunnaistaminen jakaa sekä tunnetut että tuntemattomat lopputulokseen vaikuttavat tekijät sattumanvaraisesti hoito- ja vertailuryhmien kesken. Jos tutkittavien lukumäärä on kyllin iso, jakauma on tasainen. Karkeatakaan yleissääntöä riittävästä otoskoosta ei voi antaa, koska siihen vaikuttavat suuresti valittu ensisijainen tulostuuttaja, tutkimuksella haettavan kliinisesti merkittävän vaikutuksen suuruus sekä tulostuuttajan hajonta.

2) Oliko päätös ottaa potilas tutkimukseen mukaan tehty salaamalla potilaan päättymisen hoito- tai vertailuryhmään?

Potilaan valitseminen hoitoryhmiin tulee tehdä siten, että potilaan tutkimukseen soveltu-

vuuden päättävä ja tutkimukseen hyväksyvä henkilö ei voi tietää, mihin ryhmään potilas tulee joutumaan eli potilaan valikoituminen ryhmään on salattu (concealment of allocation). Satunnaistamisen tekevä henkilö ei saa olla mukana tekemässä päätöksiä siitä, kuka potilaista täyttää tutkimuksen sisäänottokriteerit. Näin turvataan satunnaistamisen riippumattomuus potilasvalinnasta. Tieto potilaan päättämisestä hoito- tai vertailuryhmään on esimerkiksi suljettu läpinäkymättömään kirjekuoreen.

3) Olivatko ryhmät samanlaisia tutkimuksen alkaessa?

Pienissä aineistoissa satunnaistaminen voi johtaa hyvinkin erilaisiin vertailtaviin ryhmiin. Jos satunnaistamisesta huolimatta tutkimusryhmät ovat jonkin muuttujan osalta erilaisia kokeen alussa, voidaan tilastollisella vakioinnilla (ikä, sukupuoli ja ennusteeseen vaikuttavat taustamuuttajat) pyrkiä saamaan ryhmät vertailukelpoisiksi.

4) Olivatko potilaat, hoidon antajat sekä hoitotulosten arvioijat sokkoja annetulle hoidolle?

Jos hoito annetaan ilman sokkoutusta (hoitoa antava henkilö ja potilas ovat tietoisia siitä, mitä hoitoa potilas saa) ja vastemuuttujana käytetään potilaiden tai hoitavien henkilöiden omia arviointeja hoidon vaikuttavuudesta, voivat potilaiden ja hoitavien ammattilaisten odotukset ja asenteet vääristää lopputulosarviota. Mikäli lopputulosmuuttujana on esimerkiksi kuolema, ei arvioinnin sokkouttamisella välttämättä ole merkitystä.

Sokkouttaminen on helpointa lääketutkimuksissa, joissa hoitavien henkilöiden ja potilaiden (kaksois)sokkouttaminen on tavallista. Joidenkin hoitojen kohdalla potilaat ja hoitavat henkilöt eivät voi toimia sokkoina – esimerkiksi kuntoutuksessa. Toisaalta kekseli-

äällä tutkimusasetelmalla sokkoutus on usein mahdollista – jopa kirurgian vaikuttavuutta selvittävissä tutkimuksissa. Hoitotuloksen arviointi sokkoutetaan hoitoon osallistumattomien henkilöiden tekemillä arvioinneilla ja mittauksilla.

5) Oliko hoitoon sitoutuminen riittävää kaikissa hoitoryhmissä?

Potilaiden hyvä, tutkimussuunnitelman mukainen sitoutuminen hoito- ja vertailuryhmään tuottaa luotettavimman tiedon vaikuttavuudesta. Mikäli esimerkiksi kirurgiseen hoitoon satunnaistetuista suuri osa ei tule leikatuiksi ja vertailuryhmään osallistuneista suuri osa leikataan, voidaan päätyä harhaiseen tulokseen hoidon vaikuttamattomuudesta. Mikäli hoidon vaikutus on riippuvainen siitä, kuinka intensiivisesti, toistuvasti ja pitkäkestoisesti hoito on annettu, tulee arvioida, onko tämä toteutunut tutkimussuunnitelman mukaisesti. Mikäli sitoutuminen hoitoon on ollut hyvä, vastaavat tutkimuksen tulokset luotettavimmin tutkimuksella esitettyyn kysymykseen. Toisaalta tavanomaisessa terveydenhuollon arjessa hoidon toteutuvaus on harvoin täydellistä, ja osittain toteutunut hoito voi kuvata arjen vaikuttavuutta.

6) Hoidettiin ryhmä samalla tavalla lukuun ottamatta tutkimuksen kohteena olevaa interventiota?

Muut kuin tutkimuksen kohteena olevat, tutkimuksen aikana potilaisiin kohdistetut hoidot ovat lisäinterventioita, jotka voivat pahimmillaan sotkea koeasetelman. Ne ovat pulmallisia esimerkiksi silloin, kun vertailuryhmän potilaat hakeutuvat johonkin ”korvaavaan” hoitoon.

7) Oliko potilaiden seuranta riittävän pitkä ja täydellinen?

Tutkimusta arvioitaessa selvitetään, jäikö potilaita pois lopullisesta analyysistä vai oliko seuranta täydellinen. Seurannasta putoamisen syyt tulisi ilmoittaa kaikissa hoitoryhmissä

erikseen ja kuvata, minkälaisia seurannasta poisjääneiden potilaiden ominaisuudet kuskakin ryhmässä olivat. Seurannasta poisjäämisen mahdollista vaikutusta tulokseen voidaan arvioida laskemalla, miten tulos muuttuisi, jos hoidon tulos kaikilla poisjääneillä olisi ollut epäedullinen.

8) Analysoitiinko potilaat niissä ryhmissä, joihin heidät oli satunnaistettu?

Satunnaistetun tutkimuksen pääanalyysi tehdään ns. hoitoaikomukseen (intention to treatment, ITT) perustuen. Toisin sanoen potilaat analysoidaan niissä ryhmissä, joihin heidät satunnaistettiin riippumatta siitä, kuinka hyvin he ovat hoitoon sitoutuneet. Näin menetellen ryhmät ovat alkutilanteessa satunnaistamisen ansiosta vertailukelpoiset, eikä tutkimuksen alettua ole enää mahdollista vaikuttaa tulosten analysointitapaan esimerkiksi puutteelliseen hoitoon sitoutumiseen vedoten. Tutkimuksen keskeyttäneiden kohdalla pyritään puuttuvat tiedot korvaamaan tilastollisia menetelmiä käyttäen kunkin seuranta-ajankohdan mahdollisimman todennäköisellä arvolla (imputaatio). Mikäli satunnaistamisen jälkeen osa vertailuryhmän potilaista on ryhtynyt käyttämään interventioyhmän saamaa hoitoa ja osa interventioyhmän potilaista ei ole tätä hoitoa käyttänyt, voidaan päätyä tilanteeseen, jossa hoitoaikomukseen perustuvalla analyysillä ryhmien välillä ei ole eroa. Tämä tulos ei kuitenkaan anna vastausta tilanteeseen, jossa potilas sitoutuu samaansa interventioon. Näissä tapauksissa tehdään joskus ns. on-treatment-analyysi, jossa verrataan hoitoon sitoutuneita niihin, jotka eivät ole hoitoa ottaneet. Tällöin virheellisten tulosten riski kuitenkin suurenee, koska satunnaistamiseen perustuva alkutilanteen vertailukelpoisuus menetetään. On-treatment-analyysi on tärkeä niissä tutkimusasetelmissä, joissa pyritään osoittamaan, että tutkittu interventio ei ollut huonompi kuin vertailuinterventio (non-inferiority trials).

II) Mitkä olivat tulokset?

Jos tutkimus täyttää riittävissä määrin edellä

TAULUKKO 4. Hoidon vaikutus voidaan esittää useilla eri tavoilla. Esimerkkinä on tutkimus, jossa vertailuryhmän potilaista kuoli 20 %, ja uutta hoitoa saamaan satunnaistetuista potilaista kuoli 15 %, mutta merkittävä haittavaikutus (haitta) ilmaantui 10 %:lla uutta hoitoa saaneista.

Vaara ilman hoitoa (vertailuryhmä)	Y	$20/100 = 0,20 = 20 \%$
Vaara hoidettaessa (hoitoryhmä)	X	$15/100 = 0,15 = 15 \%$
Absoluuttinen vaaran vähenemä (absolute risk reduction, ARR)	X-Y	$0,15-0,20 = -0,05 = 5 \%$
Ryhmien välinen suhteellinen vaara (relative risk, RR)	X/Y	$0,15/0,20 = 0,75$
Suhteellinen vaaran vähenemä (relative risk reduction, RRR)	$[(X/Y)-1] \times 100 \%$ $= [(X-Y)/Y] \times 100 \%$	$[0,75-1] \times 100 \% = 25 \%$ $[-0,05/0,20] \times 100 \% = 25 \%$
95 %:n luottamusväli suhteellisen vaaran vähenemälle	Kun otoskoko on 100 potilasta/ryhmä	-78,5 % +28,5 %
NNT (number needed to treat) (Kuinka monta potilasta pitää hoitaa esimerkiksi kuoleman tai tautitapahtuman estämiseksi)	$1/ARR = 1/(X-Y)$	$1/0,05 = 20$ potilasta
Haittavaikutuksen vaara hoidetulla potilaalla	Z	0,10
NNH (number needed to harm) (Kuinka monta potilasta pitää hoitaa yhtä hoidosta aiheutuvaa haittaa kohti)	1/Z	$1/0,10 = 10$ potilasta
Haittavaikutuksen kokeneiden potilaiden määrä yhtä hoidosta hyötynyttä potilasta kohti	$Z \times (1/ARR) = Z \times [1/(X-Y)]$	$0,10 \times 20 = 2$

kuvatut pätevyyskriteerit, tarkastellaan seuraavaksi **hoidon vaikutuksen suuruutta ja tuloksen tarkkuutta.**

1) Kuinka suuri oli hoidon vaikutus?

Miten tehokkaasti hoito estää epäsuotuisan lopputuloksen (kuoleman, sairauden pahentumisen) tai kuinka paljon suurempi oli esimerkiksi kivun väheneminen interventio-ryhmässä vertailuryhmään verrattuna? Hyvin suunniteltu ja toteutettu tutkimus antaa hoidon todellisesta vaikutuksesta arvion, joka on lähellä ”totuutta”, vaikkei koskaan aivan tarkka. Tätä lopputulosta kuvaavaa lukuarvoa kutsutaan piste-estimaatiksi. Piste-estimaatti on se numeerinen arvo, joka saadaan tutkimusaineistosta valituille tulossuureille. Se voi olla esimerkiksi riskisuhde 1,50 tai systolisen verenpaineen ero 2,4 mmHg interventio- ja vertailuryhmän välillä. Esimerkkejä piste-estimaatista löytyy taulukosta 4.

2) Kuinka tarkka oli arvio hoidon vaikutuksesta?

Mitä suurempi tutkimukseen osallistuneiden potilaiden määrä on, sitä tarkempi on lopputuloksen arvio, koska pienemmässä otoksessa epätarkkuus on hajonnan vuoksi suurempi. Tuloksen (piste-estimaatin) tarkkuutta kuvaa sen 95 %:n luottamusväli (CI = confidence interval). Jos sama tutkimus tehtäisiin sata kertaa, niin 95 kertaa tulos osuisi luottamusvälin osoittamalle alueelle. Todellinen vaikutus osuu siis luottamusvälin alueelle 95 %:ssa tutkimuksista. Hoidon teho on parhaimmillaan 95 %:n luottamusvälin ylärajalla ja vähimmillään sen alarajan suuruisen. On todennäköisempää, että todellinen vaikuttavuus on luottamusvälin keskellä, kuin että se olisi luottamusvälin reunoilla. Lisäksi on epätodennäköistä (alle 5 %:n todennäköisyys), että todellinen vaikuttavuus onkin luottamusvälin ulkopuolella.

Luottamusväliä voidaan käyttää myös tuloksetaan negatiivisen tutkimuksen arvioinnissa, jossa tutkimuksen kohteena oleva hoito ei ole tehokkaampi kuin kontrollihoito. Tutkimus ei sulje pois kliinisesti merkittävää vaikutusta, jos luottamusvälin yläraja ulottuu merkittävän vaikutuksen alueelle.

III) Onko tuloksista apua omissa hoitopäätöksissäni?

Kun käytettävissä on riittävän pätevää tutkimustietoa hoidon vaikuttavuudesta, arvioidaan omien potilaiden mahdollisuutta hyötyä hoidosta seuraavien kysymysten avulla.

1) Voidaanko tuloksia soveltaa oman potilaani tai potilasryhmäni hoitoon?

Tulosta voidaan yleensä soveltaa potilaan hoitoon, jos hän olisi tullut otetuksi tutkimukseen (täyttää tutkimuksen sisäänottokriteerit, mutta ei poissulkukriteereitä). Käytännössä hyödyllisempää on usein kysyä, onko jokin tärkeä syy, miksi tuloksia ei voitaisi soveltaa juuri tähän potilaaseen tai ryhmään. Jos tutkimuksessa hoidolla saavutettu tulos ei potilaan mielestä ole kovin tärkeä, tulee hoitoon ryhtymistä harkita tarkkaan yhdessä potilaan kanssa. Esimerkiksi astman hoitotutkimuksessa käytetään usein vastemuuttujana keuhkojen toimintakokeissa havaittua muutosta, vaikka potilaan näkökulmasta oireiden väheneminen on olennaisempaa.

Jos hoito on ollut tehokas vain jossakin tutkimusaineiston alaryhmässä, on hyöty vastaavalle potilasryhmälle epävarma. Todennäköisempää se on silloin, kun erot alaryhmien välillä ovat suuria, jo tutkimushypoteesissa esitettyjä ja sattuman riski on pieni (eli alaryhmäaineisto on kyllin suuri). Alaryhmäanalyysin tulos pitää kuitenkin todentaa muissa tutkimuksissa ennen kuin siihen voi kunnolla luottaa.

2) Arvioitiinko kaikkia kliinisesti merkittäviä vaikutuksia (hoidon tuloksia)?

Kun tutkimuksen tuloksia tarkastellaan, tulee

selvittää, vastaavatko käytetyt mittarit luotettavasti kliinisen ongelman hoitotuloksen arviointiin. Hoidon vaikutus voidaan isolla aineistolla osoittaa tilastollisesti merkitseväksi, mutta sen kliininen merkitys voi olla vähäinen (esimerkiksi pieni keuhkojen toimintakokeen positiivinen muutos mitattuna FEV₁-muutoksena pitkäaikaista keuhkoastumatautia potevilla). Usein käytetty tilastollisesti hyväksyttävä virhetason raja on 5 %. Jos siis P-arvo on alle 0,05, katsotaan tuloksen olevan ”tilastollisesti merkitsevä”. Sama asia luottamusvälillä: jos luottamusväli ei sisällä nol্লাvaikutuksen pistettä, on tulos tilastollisesti merkitsevä. Käyttöön on vakiintunut 95 %:n luottamusväli, mutta yhtä hyvin voitaisiin tarkastella 90 %:n tai 99 %:n luottamusväliä. Hyvän tutkimuksen tuloksen kliinistä arvoa lisää se, että tulos on sekä kliinisesti merkittävä että tilastollisesti merkitsevä.

Minkä suuruinen muutos olisi potilaalle tärkeä? Useiden tautien kohdalla on tutkimuksin selvitetty, kuinka suuri koetun haitan väheneminen on potilaan arvion mukaan merkittävä. Esimerkiksi selkäpotilailla 20 prosenttiyksikön vähenemä kipujanalla saattaa olla merkittävä, mutta tähän vaikuttavat muun muassa taudin kesto ja vaikeusaste. Kliinisellä asiantuntijalla voi myös olla tuntuma siihen, kuinka suuri ryhmien välinen ero on potilaalle merkittävä. Mikäli interventio tuottaa kliinisesti merkittävän eron, on tämän hoidon valintaan vahvemmat perusteet. Ryhmien välisen keskiarvojen erotuksen lisäksi olisi hyvä saada tieto siitä, kuinka suuri osa interventioryhmän potilasta saa merkittävän hyödyn vertailuryhmään verrattuna tai kuinka monen potilaan kohdalla taudista aiheutuvat oireet ja haitat pienenevät vähämerkityksellisiksi. Taudin vakavuus, hoitovaihtoehtojen hyödyt sekä toisaalta taudista ja hoidoista aiheutuva koettu haitta vaikuttavat kokonaisarvioon kliinisestä merkittävydestä.

Tulosten tulkinta ns. korvaaviin lopputulosmuuttujiin (surrogate end points) perustuen voi olla harhaan johtavaa. Sydäninfarktipotilaille pidettiin kauan hyödyllisenä antaa lääk-

TAULUKKO 5. Hoidon tehoon, vaikuttavuuteen ja kustannusvaikuttavuuteen liittyviä termejä.

Englanniksi	Suomeksi
Efficacy – can it work?	Teho: voiko hoito ylipäättään tehota? Hoidon vaikuttavuus optimioloissa (yleensä satunnaistetussa kokeessa)
Effectiveness – does it work?	Vaikuttavuus: vaikuttaako hoito arjessa? Hoidon tai toimenpiteen vaikuttavuus terveydenhuollon tavanomaisissa olosuhteissa
Efficiency – is it worth it?	Kustannusvaikuttavuus: kannattaako hoito? Hoidon vaikuttavuus suhteessa sen edellyttämiin terveydenhuollon voimavaroihin

keitä, jotka vähensivät kammiooperäisiä rytmihäiriöitä (= korvaava lopputulos). Kuitenkin myöhemmissä tutkimuksissa osoittautui, että nämä lääkkeet lisäävät kuolleisuutta. Onkin arvioitava, heijastaako korvaava lopputulos luotettavasti todellista, potilaille merkittävää lopputulosta.

3) Ovatko hoidon todennäköiset hyödyt sen mahdollisia haittoja suurempia ja ovatko ne hoidosta aiheutuvien kustannusten arvoisia?

Jos tutkimuksen tulosta voi soveltaa oman potilaan tai potilasryhmän hoitoon ja tulokset ovat kliinisesti merkittäviä, on huomioitava myös mahdolliset muut vaikutukset. Hoidolla voi havaitun hyödyn lisäksi olla muita merkittäviä (myös haitallisia) vaikutuksia.

Number needed to treat (NNT; ks. taulukko 4) on hyödyllinen käsite, kun arvioidaan, kannattaako hoitoa antaa. Sen laskemiseksi on tunnettava tai arvioitava oman potilaan tai potilasryhmän hoidolla estettävän tapahtuman vaara (baseline risk). Mitä suurempi tämä riski on, sitä pienempi määrä potilaita pitää hoitaa yhden tapahtuman estämiseksi. NNT-luvulle lasketaan luottamusväli absoluuttisen riskin vähenemän (ARR) luottamusvälien avulla [1]. NNT ei voi saada negatiivista arvoa, joten sen luottamusväli kulkee äärettömän kautta silloin, kun ryhmien välinen ero ei ole tilastollisesti merkitsevä. Samalla tulkintakin monimutkaistuu: äärettömän tuolla puolen oleva

luku ilmoittaa, montako potilasta hoidettaessa yksi hyötyisikin vertailuhoidosta enemmän kuin tutkittavasta hoidosta.

Tehokastakaan hoitoa ei kannata antaa, jos potilaan ennuste on hyvä ilman hoitoakin – erityisesti, jos hoitoon liittyy vakavia ennakkoimattomia haittavaikutuksia.

Hoidon vaikuttavuus ja kustannusvaikuttavuus terveydenhuollon arjessa – arkivaikuttavuus – on usein pienempi kuin satunnaistetussa kokeessa (ks. taulukko 5).

Hoito- tai preventiotutkimuksen raportointia varten on luotu kansainväliset ns. CONSORT-suositukset, joiden noudattamista useat lääketieteelliset lehdet edellyttävät [2]. CONSORT-suositukset tarkistuslistoineen löytyvät esimerkiksi British Medical Journal -lehden kirjoittajille tarkoitetuista ohjeista. Suositukset kannattaa kohtaa kohdalta huomioida jo tutkimuksen suunnitteluvaiheessa. Niistä on hyötyä myös tutkimuksia arvioitaessa.

KIRJALLISUUTTA

1. Uhari M. NNT-luku ja sen luottamusväli. Suom Lääkäril 2001;56:702-3
2. Schulz KF, Altman DG, Moher D ym. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010;340:c332
3. Straus SE, Richardson WS, Glasziou P, Haynes RB. Evidence-based Medicine: How to Practice and Teach EBM. 4. painos. Churchill Livingstone: Edinburgh, 2010
4. Furlan AD, Pennick V, Bombardier C ym. 2009 updated method guidelines for systematic reviews in the Cochrane Back Review Group. Spine (Phila Pa 1976) 2009;34:1929-41

TAULUKKO 6. Hoito- tai preventiotutkimuksen arviointi.

I) Ovatko tutkimuksen tulokset päteviä (valideja)?

- 1) Satunnaistettiin potilaat hoitovaihtoehtoihin asianmukaisella tavalla? (Random allocation)
- 2) Oliko potilaan valitseminen hoitoryhmiin tehty siten, että potilaan tutkimukseen soveltuvuuden päättävä ja tutkimukseen hyväksyvä henkilö ei voinut tietää, mihin ryhmään potilas joutuu eli valinta salattiin? (Concealment of allocation)
- 3) Olivatko ryhmät samanlaisia tutkimuksen alkaessa? (Baseline comparability)
- 4) Olivatko potilaat, hoidon antajat sekä hoitotulosten arvioijat sokkoja annetulle hoidolle? (Blinding of patients, therapists and outcome assessors)
- 5) Oliko hoitoon sitoutuminen riittävää kaikissa hoitoryhmissä? (Adherence/compliance with treatment)
- 6) Hoidettiin ryhmä samalla tavalla lukuun ottamatta tutkimuksen kohteena olevaa interventiota? (Existence of co-interventions)
- 7) Oliko potilaiden seuranta riittävän pitkä ja täydellinen? (Appropriate and complete follow-up)
- 8) Analysoitiinko potilaat niissä ryhmissä, joihin heidät oli satunnaistettu? (Intention-to-treat analysis)

II) Mitkä olivat tulokset?

- 1) Kuinka suuri oli hoidon vaikutus?
- 2) Kuinka tarkka oli arvio hoidon vaikutuksesta?

III) Onko tuloksista apua hoitopäätöksissä?

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

Lähteet [3], [4]

20. Ei-kokeelliset (havainnoivat) asetelmat: etiologisen ja prognostinen tutkimus

Havainnoivan tutkimuksen päätyypit ovat altistuslähtöinen eli kohorttitutkimus ja tapauslähtöinen eli tapaus-verrokkitutkimus. Havainnoivaa tutkimusasetelmaa käytetään ennen kaikkea etiologisessa tutkimuksessa, jossa pyritään selvittämään sairauksien syitä, kuten aiheuttaako matkapuhelimen käyttö aivosyöpää tai runsas tyydyttyneen rasvan syönti sydäntauteja. Sairauksien syiden lisäksi havainnoivaa tutkimusasetelmaa voidaan käyttää myös sairauden ennusteen arviointiin: seurataan potilaita, jotka ovat saaneet erilaisia hoitoja tai joiden muut sairauteen vaikuttavat tekijät ovat poikkeavia, ja tehdään sen perusteella johtopäätöksiä sairauksien ennusteeseen vaikuttavista tekijöistä. Kokeellisessa tutkimuksessa tutkija vaikuttaa aktiivisesti tutkittavan altistumiseen tutkittavalle lääkkeelle tai toimenpiteelle ja allokoi tutkittavat eri hoitoryhmiin. Havainnoivassa tutkimuksessa – nimensä mukaisesti – tutkija havainnoi altistumisen vaikutusta kiinnostuksen kohteena olevan päätetapahtuman suhteen, mutta ei vaikuta aktiivisesti tutkittavien altistumiseen.

Kohorttitutkimus: prospektiivinen asetelma, analyysi altistuksesta tautiin

Altistus tutkittavalle seikalle tai ennusteellinen tekijä ei ole tutkijan kontrolloitavissa eikä intervention kohde, vaan tutkija havainnoi tutkittavia ja kerää kohortin jäsenistä tietoja esim. kyselylomakkeelle ja haastattelemalla (tupakointi, ravinto, liikunta ym. elintavat), kliinisillä mittauksilla (verenpaine, painoindeksi, jne.) ja laboratoriokokeilla (kolesteroli- ym. veriarvot, genomien kartoitus ym.).

Altistustietojen keräämisen jälkeen tutkittavia (kohorttia) seurataan tutkimuksen kohteena olevan tapahtuman (sydäninfarkti, syöpä, kuolema jne.) suhteen. Seuranta voi olla henkilökohtaista tai perustua rekisteritietoihin tai niiden yhdistelmään. Suomessa on poikkeuksellisen hyvät edellytykset rekisteripohjaiseen

seurantaan. Tutkittavan altisteen lisäksi tutkijan tulee kerätä tiedot myös päätetapahtuman kannalta merkittävistä sekoittavista tekijöistä. Tämä on havainnoivan tutkimuksen keskeinen ongelma, koska kaikkia mahdollisia sekoittavia tekijöitä ei tiedetä eikä voida huomioida.

Kohorttitutkimuksen seuranta-ajat ovat yleensä pitkiä, vuosia tai jopa vuosikymmeniä. Seuranta-aika riippuu kohortin suuruudesta ja päätetapahtuman ilmaantuvuudesta tutkimuskohortissa. Päätetapahtuman ilmaantuvuutta voidaan kasvattaa ja seuranta-aikaa lyhentää valitsemalla tutkimukseen päätetapahtuman suhteen korkeariskinen ryhmä, esimerkiksi syöpätutkimuksessa iäkkäämmät henkilöt. Joskus altistustiedot voidaan kerätä kalenteriajassa taannehtivasti rekisteritietojen tai muiden dokumenttien perusteella. Esimerkiksi teollisuuskemikaaleille altistumisesta voidaan saada tietoa työpaikkatietojen tietojen perusteella ja suurjännitejohtojen sähkömagneettiselle säteilylle altistumisesta asuinpaikkatietojen perusteella. Tässä tapauksessa tiedot mahdollisista sekoittavista tekijöistä ovat yleensä kuitenkin puutteelliset.

Sairauden ennustetta tutkiessaan tutkija seuraa potilaita, jotka ovat saaneet erilaisia (jo vakiintuneita) hoitoja tai jotka eroavat jonkun muun sairauden kulkuun mahdollisesti vaikuttavan tekijän suhteen. Voidaan esimerkiksi seurata eri menetelmin leikattuja tai erityyppisen proteesin saaneita lonkkamurtumapotilaita ja verrata heidän pitkäaikaisennustetta toisiinsa, tai selvittää tupakoinnin vaikutusta keuhkosyöpäpotilaan ennusteeseen.

Hyödyt

1. Mahdollistaa myös sellaisten altisteiden tai ennusteellisten tekijöiden tutkimisen, mikä ei olisi mahdollista kokeellisessa tutkimusasetelmassa eettisistä tai muista syistä (esim. tupakointi).
2. Soveltuu hyvin elintapojen (liikunta, ravin-

to, alkoholin käyttö) ja sairauksien välisen yhteyden tutkimiseen. Elintapainterventiot ovat mahdollisia, mutta vaikeita toteuttaa riittävän pitkäaikaisina ja suurella osallistujamäärällä.

3. Ketään ei altisteta millekään riskeille aktiivisesti (lukuun ottamatta verinäytteen yms. ottoa).
4. Altistumisen ja päätetapahtuman aikajärjestys on selvä: altistuminen on tapahtunut ennen päätetapahtumaa eikä tieto päätetapahtumasta vaikuta altistumistietoon.
5. Altistumisen ja päätetapahtuman annos-vas-tesuhteen arviointi on mahdollista (esim. verenpainetaso ja aivohalvauksen riski).
6. Rekisteripohjainen seuranta on yleensä kat-tava.
7. Havainnoiva tutkimus on yleensä hallinnol-lisesti helpompi ja halvempi kuin kokeelli-nen tutkimus.

Haitat

1. Koska kaikkia sekoittavia tekijöitä ei voida koskaan varmuudella hallita, sekoittavan tekijän aiheuttama harhainen tulos on mah-dollinen (onnistuneessa satunnaistuksessa sekoittavat tekijät jakaantuvat samoin eri hoitoryhmiin).
2. Altistumisen mittaamisessa on aina jonkin verran virheellisyyttä. Satunnainen mittausvirhe heikentää tutkimuksen voimaa osoit-taa altistumisen ja sairauden välinen yhteys. Systemaattinen mittausvirhe voi aiheuttaa harhaisen tuloksen.
3. Jos päätetapahtuma on harvinainen, tarvit-tavan kohortin koko on suuri ja seuranta-aika pitkä. Tällöin myös havainnoiva tutki-mus voi olla kallista.

Mikäli tutkittava altiste on elintapa – kuten tu-pakointi, ravinto, liikunta yms. – hyvin suunniteltu ja toteutettu kohorttitutkimus on yleensä paras tutkimusasetelma.

Mikäli tutkittava altiste on farmakologinen interventio, kohorttitutkimus voi antaa vain alustavaa informaatiota, ja tulos pitää todentaa satunnaistetulla kliinisellä tutkimuksella.

Tapaus-verrokkitutkimus: retrospektiivinen asetelma – analyysi taudista altistukseen

Tapaus-verrokkitutkimuksessa kerätään joukko tutkittavaa tautia sairastavia potilaita ja heille verrokkit (henkilöitä, jotka eivät sairasta tutkittavaa tautia). Tapausten ja verrokkien altistumistiedot ja tiedot sekoittavista tekijöistä kerätään jälkikäteen useimmiten lomakkeel-la tai haastatteleamalla. Joskus voidaan myös tehdä kliinisiä mittauksia ja ottaa verinäytteitä sekä kerätä altistumistietoa rekistereistä (esim. sairaskertomukset). Verrokkit voivat olla joko sairaala- tai väestöverrokkeja. Esimerkiksi syöpäpotilaiden verrokkeina voidaan käyttää saman sairaalan tapaturmapoliklinikan po-tilaita. Väestöverrokkit rekrytoidaan samasta väestöstä, josta potilaatkin tulevat (esim. sairaanhoitopiiri). Sairaalaverrokkien tauti ei saa olla yhteydessä tutkittavaan altistumiseen, mutta tästä ei voida käytännössä olla koskaan varmoja. Tutkimuksen kannalta väestöverrokkit ovat sairaalaverrokkeja parempia, mutta heidän rekrytoimisensa on usein vaikeaa. Jos vain pieni osa valituista verrokeista suostuu tulemaan mukaan tutkimukseen, syntyy vali-koitumisharhan vaara. Joskus altistumistietoa voidaan kerätä myös potilaan omaisilta (menehtyneet ja huonokuntoiset potilaat, lapsi-potilaat), mutta tällöin kerätty tieto voi olla epäluotettavaa.

Hyödyt

1. Tutkimus voidaan usein tehdä melko nope-asti ja halvalla.
2. Sopii hyvin harvinaisten tautien etiologian tutkimiseen.
3. Sopii parhaiten sellaisten tautien tutkimi-seen, joissa välitön tapauskuolleisuus on pieni (esim. syövät) ja altistuminen voidaan määrittää jälkikäteen luotettavasti (esim. työperäinen altistus).

Haitat

1. Altistuksen määrittely perustuu muistiin tai potilasasiakirjoihin. Muistiharha voi aiheut-taa systemaattisen virheen. Potilaat muista-

vat yleensä mahdollisen altistuksen tarkemmin kuin terveet verrokkit. Tauti voi vaikuttaa myös mittaus- ja biologisiin arvoihin. Potilasasiakirjojen merkinnät ovat usein puutteellisia ja muodoltaan vaihtelevia.

2. Sekoittavien tekijöiden hallinta on erityisen vaikeaa; tiedot kerätään jälkikäteen, ja verrokkit voivat olla valikoituneita.
3. Sopii huonosti sellaisten sairauksien tutkimiseen, missä välitön menehtyminen on yleistä (esim. sydäninfarkti ja aivohalvaus), koska menehtyneiden potilaiden altistumistiedot on kerättävä omaisilta ja asiakirjoista.

Upotettu tapaus-verokkitutkimus

Upotetussa tapaus-verokkitutkimuksessa tapaukset ja verrokkit poimitaan olemassa olevan kohortin jäsenistä. Yleensä mukaan valitaan kaikki kohortin seurannan aikana kertyneet tapaukset, mutta vain 1–4 verokkia kullekin tapaukselle. Tutkittava altiste on joku biologinen tekijä, jonka määrittämien on vaikeaa tai kallista. Tutkimuksen edellytyksenä on, että kaikista tutkittavista on kerätty tarvittava biologinen näyte (esim. seerumi- tai DNA-näyte) kohortin seurannan alussa ja sitä on säilytetty asianmukaisesti (syväjää).

Tutkittava biologinen tekijä määritetään kaikilta tapauksilta ja verrokeilta, mutta ei muilta kohortin jäseniltä. Upotetussa tapaus-verokkitutkimuksessa yhdistyvät kohorttitutkimuksen edut ja tapaus-verokkitutkimuksen edullisuus. Nimestään huolimatta upotettu tapaus-verokkitutkimus on menetelmällisesti lähempänä kohortti- kuin tapaus-verokkitutkimusta.

Ekologinen tutkimus

Ekologisessa tutkimuksessa altistumisesta ja sairauden ilmaantuvuudesta kerätään ryhmätason tiedot, esimerkiksi lihan kulutus ja suolistosyöväen ilmaantuvuus eri maissa. Ryhmätasolla todettu altistumisen ja sairauden ilmaantuvuuden välinen yhteys ei kuitenkaan välttämättä toteudu yksilötasolla, koska altistuminen vaihtelee sekä populaatioiden välillä että niiden sisällä, ja väestöjen väliset jakaumakäyrät menevät pitkälti päällekkäin. Sekoittavien tekijöiden hallinta on myös vaikeaa tai lähes mahdotonta. Ekologinen tutkimus soveltuu hypoteesien tuottamiseen, mutta syy-yhteys on todennettava yksilötason koeasetelmassa. Tiedot on useimmiten valmiiksi koottu, joten tutkimus on halpaa.

TAULUKKO 7. Kohorttitutkimuksen arviointi.

I) Ovatko tutkimuksen tulokset päteviä (valideja)?

1. Oliko altisteen tai taudin ennusteellisten tekijöiden ja sekoittavien tekijöiden määrittäminen kohortin seurannan alussa luotettavaa?
2. Oliko kohortin koko ja seuranta-aika riittävä?
3. Oliko kohortin seuranta kattava ja käytettiinkö lopputulosta mitattaessa puolueettomia ja harhattomia menetelmiä?
4. Oliko tieto mahdollisista sekoittavista tekijöistä riittävän kattavaa ja huomioitiinko se analyyseissa (vakiointi)?

II) Mitkä olivat tulokset?

1. Miten suuri oli altisteen vaikutus?
2. Miten tarkka oli arvio altisteen vaikutuksesta?

III) Ovatko tulokset yleistettävissä ja onko siitä hyötyä potilastyössä?

1. Olivatko tutkitut henkilöt samankaltaisia kuin omat potilaani (väestö)?
2. Onko havaittu tulos kliinisesti ja käytännöllisesti merkittävä?

21. Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen arviointi

Katsaukseksi kutsutaan mitä tahansa tiivistelmää lääketieteellisestä kirjallisuudesta. Kaikki katsaukset eivät ole helposti toistettavissa eivätkä päivitettävissä, koska tiedonhakuja ja mukaan otettujen julkaisujen valintakriteerejä ei kuvata. Järjestelmällisessä (systemoidussa) katsauksessa kuvataan, miten kirjallisuus haettiin kattavasti ja kerrotaan kriteerit, joiden perusteella julkaisu valittiin katsaukseen. Katsaukseen valittujen julkaisujen menetelmällinen laatu (pätevyys) arvioidaan ja kuvataan yksityiskohtaisesti. Yksittäisten tutkimusten tulokset yhdistetään laadullisesti tai määrällisesti – jälkimmäisessä tapauksessa puhutaan meta-analyysistä.

Meta-analyysi on systemoitu katsaus, jonka tuloksia on yhdistetty ja analysoitu kvantitatiivisin menetelmin. Meta-analyysi on mahdollinen silloin, kun käytettävissä on tutkimuksia, joissa potilasryhmät, interventiot (tai muut syytekijät) ja tulosmuuttujat ovat riittävän yhtenevät. Meta-analyysiin otettavien tutkimusten tuloksiin tulisi myös olla menetelmällisesti laadukkaita ja tutkimusten tuottamien (vaikuttavuus)estimaattien välillä ei saisi olla tilastollisesti merkitsevää heterogeenisyyttä, jotta tulos olisi uskottava.

Järjestelmällisen katsauksen arviointi aloitetaan tutkimuksen pätevyyden selvittämisestä. Mikäli tutkimus todetaan vähintään kelvolliseksi, arvioidaan esitettyjen tutkimustulosten suuruutta ja tarkkuutta. Kolmanneksi arvioidaan, mitä apua tuloksista on omiin hoitopäätöksiini.

1) Ovatko katsauksen tulokset päteviä (valideja)?

1) Esitettiinkö katsauksessa rajattu kliininen kysymys?

Useimmat kliiniset kysymykset voidaan pelkistää potilaan, intervention, diagnostisen testin tai haittatekijän ja lopputuloksen suh-

teen. Vaikuttavuustutkimusten kohdalla edellytetään tutkimuskysymysten määrittelyä ns. PICO-termin pohjalta (englanniksi **p**atient, **i**ntervention, **c**ontrol intervention, **o**utcome). Tämän määrittelyn tulee olla riittävän yksityiskohtainen, mutta toisaalta niin väljä, että samaa ilmiötä kuvaavat kliinisesti yhtenäisinä (homogeenisina) pidettävät tutkimukset pääsevät katsauksen piiriin.

2) Valittiinko katsaukseen tutkimusasetelmaltaan kuhunkin kysymykseen luotettavimmin vastaukset antavat julkaisut?

Kriteerit perustuvat tässä luvussa hoidon ja prevention vaikuttavuutta, diagnoosia, haittaa ja ennustetta koskevien tutkimusjulkaisujen sisäaottokriteereihin. Esimerkiksi hoidon vaikuttavuutta arvioitaessa katsaukseen valitaan ensisijaisesti satunnaistettuja kokeellisia tutkimuksia (RCT, randomised controlled trial).

3) Onko todennäköistä, että kaikki tärkeät tutkimukset ovat mukana katsauksessa?

Tämän arvioiminen edellyttää hyvää aiheen tuntemusta. Huolelliseen tutkimusten etsintään kuuluu laaja kirjallisuushaku tärkeimmistä sähköisistä tietokannoista, joista MEDLINE-tietokanta on tavallisin. Sähköisten tietokantojen kattavuus riippuu aiheesta. Niiden ulkopuolelle saattaa jäädä tutkimuksia, jotka kuuluvat katsauksen piiriin. Myös julkaisuharha (publication bias) antaa usein etulyöntiaseman niille tutkimuksille, joista löytyy tilastollinen merkitsevyys hoito- ja vertailuryhmien välillä. Tutkimukset, jotka eivät osoita hoidon vaikuttavuutta, saattavat jäädä jopa kokonaan julkaisematta. Katsaukseen sisällytettyjen artikkeleiden kirjallisuusviitteet tulee tutkia ja tarvittaessa ottaa yhteyttä alan asiantuntijoihin ja tutkijoihin. Viimeksi mainittu on välttämätöntä, jos katsaukseen halutaan sisällyttää julkaisematonta tutkimustietoa. Kirjallisuushaussa käytetyt lähteet ja

hakusanat tulee ilmoittaa. Nykyään vaatimuksena on rekisteröidä kaikki aloitetut satunnaisesti hoitotutkimukset julkisiin tutkimustietokantoihin (esim. www.clinicaltrials.gov). Näitä tietokantoja voi hyödyntää ”negatiivisten” tulosten omaavien tutkimusten löytämiseksi. Julkaisuharhan vaikutusta voidaan analysoida ns. suppiloanalyysillä (funnel plot), jossa jo silmämääräisesti voidaan arvioida mahdollisen julkaisuharhan olemassaoloa.

4) Arvioitiinko mukaan otettujen tutkimusten pätevyys?

Mukaan otettujen julkaisujen menetelmällisen laadun (pätevyys, validiteetti) arviointikriteerit pitää olla kuvattuna, ja kaikkien katsaukseen sisällytettyjen julkaisujen laatu tulee arvioida yksityiskohtaisin kriteerein. Pätevyyden arviointikriteerit ovat samat kuin tässä luvussa esitetyt hoidon ja prevention vaikuttavuutta, diagnoosia, haittaa ja ennustetta koskevien julkaisujen laatuksikriteerit.

5) Onko tutkimusten arviointi toistettavissa?

Alkuperäistutkimusten valinnan, katsaukseen sisällytettävien tutkimusten sisällön kuvaamisen sekä laadun arvioinnin tulee perustua ennalta määriteltyihin ja riittävän yksiselitteisiin kriteereihin. Ainakin päätös alkuperäistutkimuksen mukaan ottamisesta tai hylkäämisestä ja tutkimusten laadun arvioinnista tulee olla tehty vähintään kahden tutkijan toisistaan riippumattoman arvioinnin perusteella risti-riitatilanteissa keskustelua ja konsensusmenetelyä käyttäen. Tarvittaessa ratkaisevassa päätöksenteossa voi mukana olla kolmas kokenut arvioija.

6) Käytettiinkö meta-analyysissa yksilö- vai tutkimusjulkaisutason dataa?

Useimmiten meta-analyysissa hyödynnetään julkaistuista alkuperäisartikkeleista saatavaa informaatiota eikä kuhunkin tutkimukseen sisältyvien yksittäisten potilaiden tietoja ole analyysia varten käytettävissä. Yksittäisten

potilaiden tietoihin (IPD = individual patient data) perustuvalla meta-analyysillä on useita etuja. Meta-analyysiin voidaan sisällyttää juuri tietyt kriteerit täyttävät potilaat, mikä mahdollistaa luotettavampien alaryhmäanalyysin tekemisen. Yksittäisten potilaiden tietojen perusteella analyysi on myös luotettavampaa tilanteissa, joissa tieto tulostapahtumaan kuluva ajasta on tärkeää.

II) Mitkä olivat tulokset?

1) Olivatko tulokset samankaltaisia eri tutkimuksissa?

Yksittäisten tutkimusten potilaiden ja vertailtavien interventioiden sekä käytettyjen tulosmittarien kuvaus pitää olla riittävän yksityiskohtaista, jotta lukija voi arvioida, onko tutkimusten yhdistäminen järkevää. Vain samaa ilmiötä kuvaavia tutkimuksia on järkevää yhdistää matemaattisesti eli tehdä meta-analyysi. Jos tulosten suuruus tai suunta vaihtelee, kuvaavat tutkimukset mahdollisesti eri ilmiötä (erilaisia potilaita, interventioita tms.) eli tutkimukset ovat kliinisesti heterogeenisiä. Vain kliinisesti riittävän samankaltaisia tutkimusasetelmia on järkevää yhdistää meta-analyysiin. Tällöin vahvin näyttö saadaan yhdistämällä tulokset laadukkaimmista (validiteetiltaan parhaista) tutkimuksista. Kliinisesti yhtenäisten ja laadukkaiden tutkimusten tulokset voivat kuitenkin poiketa toisistaan siten, että vaikuttavuuksien erot osoittautuvat tilastollisessa testissä merkitseviksi eli tutkimukset ovat tilastollisesti heterogeenisiä. Tällöin luottamus katsauksen osoittamaan tulokseen luonnollisesti pienenee, ja näytön astetta joudutaan pienentämään.

2) Mitkä olivat kokonaistulokset?

Meta-analyysissa tutkimukset saavat niiden koon mukaisen painoarvon. Painoarvoon vaikuttavat sekä tutkimuksen potilasmäärät että tulostapahtumien lukumäärä. Monet pienet tutkimukset, joiden tulokset eivät yksittäisinä ole merkitseviä, voivat meta-analyysissa yhdistettyinä antaa tilastollisesti merkitsevän

tuloksen. Laadultaan tasokkaat ja heikkotasoiset tutkimukset on yleensä syytä arvioida erikseen ja perustaa johtopäätökset laadukkaiden tutkimusten tuottamiin meta-analyysin tuloksiin. Tulosten merkitystä arvioidaan kuten alkuperäistutkimusten tuloksia. Tilastollinen merkitsevyys on perusedellytys vaikuttavuudelle, mutta tuloksen kliininen merkittävyys tulisi myös arvioida. Tulos pitää esittää helposti ymmärrettävässä muodossa, jotta se olisi käyttökelpoinen kliinistä työtä varten. Tällainen on esimerkiksi vaikuttavuustutkimuksessa hoitoryhmien välinen ero kivun voimakkuudessa (jatkuva muuttuja) tai NNT-luku (number needed to treat), kun kyse on esimerkiksi sydäninfarktin ilmaantumisesta (dikotominen muuttuja). Jatkuvan muuttujan kohdalla voidaan myös käyttää NNT-lukuja: kuinka monta prosenttia hoito- ja vertailuryhmässä sai kliinisesti merkittävän hyödyn, ja kuinka monella tila parani vähämerkitykselliseksi.

3) Kuinka tarkkoja tulokset olivat?

Tuloksen tarkkuus kuvataan kuten alkuperäistutkimuksissa 95 %:n luottamusvälillä.

III) Onko tuloksista apua hoitopäätöksissä?

1) Voidaanko tuloksia soveltaa omiin potilaisiin?

Vastausta tähän kysymykseen voidaan hakea arvioimalla tutkimuspotilaiden, interventioiden, diagnostisen testin tai haittatekijän sekä käytetyn tulostittimen merkitystä omassa potilastyössä. Onko hoidossani samanlaisia potilaita, joiden hoitovaihtoehdot ovat samankaltaiset kuin meta-analyysissä tutkittujen? Kysymyksen voi esittää myös toisin päin: eroavatko potilaani niin paljon meta-analyysin potilaista, että tulokset eivät ole omiin potilaisiin sovellettavissa?

2) Onko tämä hoito toteutettavissa omassa hoitoyksikössäni?

Onko meillä riittävät välineet, kokemus ja osaaminen tämän hoidon käyttöönottoon?

3) Otettiin kaikki potilaani kannalta tärkeät hyödyt ja haitat huomioon?

Vaikka katsausartikkelin tulokset ovat usein pätevämpiä kuin yksittäisten tutkimusten, voi katsauksista puuttua kokonaan tärkeitä hyötyjä tai haittoja, jolloin tulosten soveltaminen voi olla epävarmaa.

4) Mitkä ovat potilaani arvot ja odotukset hoidon hyödyistä ja haitoista?

Myös katsauksen tuloksia hyödynnettäessä hoitopäätös tehdään kokonaisuus huomioon. Hyötyjä ja haittoja koskevan näytön lisäksi olennaista on potilaan oma käsitys lopputulosten merkityksestä hänelle itselleen.

Järjestelmällisten katsauksen raportointia varten on luotu kansainväliset ns. PRISMA-suositukset, joiden noudattamista useat lääketieteelliset lehdet edellyttävät [1]. PRISMA-suositukset tarkistuslistoineen löytyvät esimerkiksi British Medical Journal -lehden kirjoittajille tarkoitetuista ohjeista. Suositukset kannattaa kohtaa kohdalta huomioida jo järjestelmällisen katsauksen suunnitteluvaiheessa. Niistä on myös hyötyä katsauksia arvioitaessa.

KIRJALLISUUTTA

1. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J ym. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009;339:b2535
2. Straus SE, Richardson WS, Glasziou P, Haynes RB. Evidence-based Medicine: How to Practice and Teach EBM. 4. painos. Churchill Livingstone: Edinburgh, 2010
3. Furlan AD, Pennick V, Bombardier C ym. 2009 updated method guidelines for systematic reviews in the Cochrane Back Review Group. *Spine (Phila Pa 1976)* 2009;34:1929-41
4. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J ym. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009;339:b2700
5. Schulz KF, Altman DG, Moher D ym. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010;340:c332

TAULUKKO 8. Katsausartikkelin arviointi.

I) Ovatko katsauksen tulokset päteviä (valideja)?

- 1) Esitettiinkö katsauksessa rajattu kliininen kysymys?
- 2) Valittiinko katsaukseen tutkimusasetelmaltaan kysymykseen luotettavimmin vastaukset antavat alkuperäisjulkaisut?
- 3) Onko todennäköistä, että kaikki tärkeät tutkimukset ovat mukana katsauksessa?
- 4) Arvioitiinko mukaan otettujen tutkimusten pätevyys?
- 5) Onko tutkimusten arviointi toistettavissa?
- 6) Käytettiinkö meta-analyysissa yksilö- vai julkaisutason dataa?

II) Mitkä olivat tulokset?

- 1) Olivatko tulokset samankaltaisia eri tutkimuksissa?
- 2) Mitkä olivat kokonaistulokset?
- 3) Kuinka tarkkoja tulokset olivat?

III) Onko tuloksista apua hoitopäätöksissä?

- 1) Voidaanko tuloksia soveltaa omiin potilaisiin?
- 2) Onko tämä hoito toteutettavissa omassa hoitoyksikössäni?
- 3) Otettiinkö kaikki potilaani kannalta tärkeät hyödyt ja haitat huomioon?
- 4) Mitkä ovat potilaani arvot ja odotukset hoidon hyödyistä ja haitoista?

Lähde [2]

22. Hoitosuosituksen laadun arviointi

Hoitosuosituksen sisältöä ja laatimista voidaan arvioida. Hoitosuositusten laatimisessa ja niiden laadun arvioinnissa tehdään tiiviisti kansainvälistä yhteistyötä. Yhteistyötahoja ovat AGREE (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation; www.agreetrust.org), G-I-N (Guidelines International Network, www.g-i-n.net) ja GRADE (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group, www.grade-workinggroup.org).

AGREE-hanke on kehittänyt arviointilomakkeen hoitosuosituksien laadun arvioimiseksi. G-I-N-verkosto muun muassa tallentaa eri maiden hoitosuosituksia ja on laatinut tuoreen yhteenvedon siitä, mitä hoitosuosituksen pitäisi sisältää, ja miten ne laaditaan näyttöön perustuen. GRADE-työryhmä keskittyy erityisesti menetelmiin, joilla tutkimustietoa voidaan kriittisesti arvioida ja käyttää näyttöön perustuvien hoitosuosituksien pohjana. Yhdysvaltalainen Institute of Medicine -järjestö (IOM) on julkaissut omat laatuvaatimuksensa hoitosuosituksien laatimiseksi.

AGREE-yhteistyö kehitti ensimmäisen arviointilomakkeen vuonna 2003 hoitosuosituksen laadun arvioimiseksi. Vuonna 2009 ilmestyi muokattu AGREE II -lomake. Arviointilomake on työkalu, joka käsittää yhteensä 23 kysymystä jaettuna kuuteen arvioinnin osaluokkaan. AGREE II -lomake käyttöohjeineen on saatavissa osoitteesta www.agreetrust.org.

AGREE II -lomakkeen osa-alueet ja hoitosuosituksen arviointi niiden avulla

Soveltamisalue ja tarkoitus (kysymykset 1–3). Hoitosuosituksen yleiset tavoitteet tulee kuvata yksityiskohtaisesti, ja suosituksesta odotettujen hyötyjen tulee olla kliiniselle käytännölle läheisiä. Keskeisiin suositukseen liittyvät kliiniset kysymykset pitää kuvata yksityiskohtaisesti ja kohteena oleva väestö täsmällisesti.

Asianosaisten mukaan ottaminen (kysymykset 4–6). Hoitosuositusta tulee olla laatimassa kaikkien asiaankuuluvien ammattiryhmien edustaja eli niiden, joiden pitäisi soveltaa suosituksen ohjeita käytännössä. Potilaiden toiveet ja näkökulma tulisi olla huomioitu niin, että potilaiden edustaja on mukana laatimassa suositusta tai asianomaiselta potilasyhdistykseltä on pyydetty lausunto. Hoitosuosituksen käyttökelpoisuutta tulee kokeilla ennen suosituksen julkaisua.

Työtapojen tinkimättömyys (kysymykset 7–14). Tämä on arvioinnin keskeinen osa. Näytön etsimistapa tulee kuvata: miten ja mistä kirjallisuus on haettu ja mitkä olivat kriteerit alkuperäistutkimusten ja systemoitujen katsausten mukaan ottamiseen ja hylkäämiseen. Tutkimusnäytön vahvuudet ja heikkoudet kuvataan selkeästi.

Suosituslauseiden muotoiluun liittyvät menetelmät tulee kuvata, esimerkiksi äänestäminen tai konsensus. Tulisi myös kuvata ne aiheet, joista oltiin eri mieltä, ja miten erimielisyydet ratkaistiin. Kaikki olennaiset hoitotoimenpiteeseen liittyvät hyödyt ja haitat tulee ottaa huomioon. Annettujen suositusten taustalla oleva tieteellinen näyttö tulee olla arvioituna. Hoitosuosituksen arvioivat ulkopuoliset tahot riittävän laajasti ennen julkaisemista, esimerkiksi lausuntokierroksella. Suositusten päivitysmenettely tulee kuvata.

Selkeys ja ulkoasu (kysymykset 15–17). Eri hoitovaihtoehdot pitää esittää selvästi, ja keskeiset suositukset tulee löytää helposti. Jos hoitosuosituksen käyttöönoton edistämiseksi on valmistettu muuta materiaalia, esimerkiksi koulutusmateriaali, tiivistelmä tai potilasohje, niiden tulee olla saatavilla suosituksen mukana.

Käyttökelpoisuus (kysymykset 18–21). Jos hoitosuosituksen käyttöönotto edellyttää hallinnollisia muutoksia, esimerkiksi muutoksia hoitopaikkaan, nämä tulisi huomioida. Mah-

dollisia kustannusvaikutuksia tulisi pohtia. Hoitosuosituksen toteutumisen mittaamiseen tarkoitettuja arviointikriteerejä (indikaattorit) tulee esittää. Hoitosuosituksessa kuvaillaan sen jalkauttamista edistäviä ja hankaloittavia tekijöitä.

Toimituksen riippumattomuus (kysymykset 22–23). On ilmaistava yksiselitteisesti, että rahoittajan näkemykset eivät ole vaikuttaneet suositukseen. Rahoittajat ilmoitetaan läpinäkyvästi. Suositustyöryhmän jäsenten tulee ilmoittaa sidonnaisuutensa.

AGREE II -lomakkeen kysymyksiä käytetään Käypä hoito -suositusten lausuntokierroksella. Saadun palautteen perusteella tehdään suositustekstiin tarvittavia muokkauksia ennen sen julkaisua.

KIRJALLISUUTTA

1. AGREE. User's manual. www.agreetrust.org/about-agree/introduction0/agree-ii-users-manual
2. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP ym. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* 2010;182:E839-42
3. Mäkelä M, Kaila M. Tunnista hyvä hoitosuositus AGREE-lomakkeen avulla. *Suom Lääkäril* 2005;60:423-5
4. Institute of Medicine (USA). Clinical Practice Guidelines We Can Trust. Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines (CPGs). Standards, March 2011. www.iom.edu/~media/Files/Report%20Files/2011/Clinical-Practice-Guidelines-We-Can-Trust/Clinical%20Practice%20Guidelines%202011%20Insert.pdf (8 s.)
5. Qaseem A, Forland F, Macbeth F ym. Guidelines International Network: toward international standards for clinical practice guidelines. *Ann Intern Med* 2012;156:525-31
6. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. Online Appendix. www.cmaj.ca/content/suppl/2010/07/05/cmaj.090449. DC1

23. Diagnostiikkaa koskevan tutkimuksen arviointi

Diagnostisina testeinä voivat toimia potilaan löydökset, oireet, erilaiset kuvantamismenetelmät sekä biokemialliset, kliinisyfysiologiset tai toimintakyvyn testaamiseen kehitetyt menetelmät ja näiden yhdistelmät (diagnostiset strategiat eli algoritmit). Diagnostista testiä (testin kehittäminen, vertailu toisiin testihin) koskevien tutkimusjulkaisujen kriittinen arviointi on erilaista kuin vaikuttavuustutkimusten, sillä arvioinnissa täytyy tuntea diagnostisten testien ominaisuudet ja niiden tunnusluvut. Lisäksi arvioidaan, parantaako testin tekeminen lääkärin diagnostista strategiaa ja potilaan terveyttä.

Diagnostisen testin tarkkuus (accuracy, discriminatory power) tarkoittaa testin ominaisuutta tunnistaa oikein henkilöt, joilla on tutkittava tauti, ja toisaalta ne, joilla tautia ei ole. Diagnostisten testien toimivuuteen vaikuttaa potilasaineisto, missä testiä on tutkittu. Yleensä selvitys aloitetaan aineistoissa, joissa verrataan selvästi sairaita varmasti terveisiin. Jos diagnostinen testi toimii tällaisessa aineistossa, selvitystä jatketaan aineistoissa, joissa on erilaisia testituloksia saaneita, ja arvioidaan, miten testi luokittelee tutkittavat sairiksi ja terveiksi. Lopullinen luotettava näyttö diagnostisen testin toimivuudesta saadaan vasta tutkimuksessa, jossa testiä käytetään todellisissa olosuhteissa valikoitumattomassa potilasaineistossa.

1) Onko näyttö tutkittavan testin tarkkuudesta pätevää (validia)?

Tulosten pätevyys kertoo, miten diagnostista testiä koskevassa tutkimusjulkaisussa esitetyt tulokset testin ominaisuuksista kuvaavat testin todellista käyttökelpoisuutta.

1) Sisälsikö tutkittu potilasaineisto riittävän kirjon samantyyppisiä potilaita, joihin diagnostista testiä käytännössä sovelletaan?

Pätevän testin avulla voidaan erotella tautia todella sairastavat siitä joukosta, josta heitä tavallisesti etsitään. Tutkimuspotilaiden joukossa tulisi olla taudin eri vaiheissa olevia potilaita, heillä tulisi olla erotusdiagnostisesti tärkeitä tauteja sekä muita tauteja, joissa testin tulos voi olla poikkeava. Tarvitaan siis riittävän laaja tautikirjo (spektri). Soveltamisen kannalta on olennaista tietää, onko tutkimuksen potilasaineisto seulomaton (esim. väestötutkimus tai yleislääkärin vastaanotolle tulevat potilaat) vai ennalta valikoitunut (esim. lähetepotilaat erikoissairaanhoidossa).

2) Tehtiinkö vertailutesti kaikille potilaille riippumatta tutkittavan testin tuloksista?

On tavallista, että diagnoosin perustana oleva vertailutesti (esimerkiksi ruoka-ainealtistus) tehdään useammin niille potilaille, joilla arvioitavan testin (esimerkiksi ihopistokoe) löydös oli positiivinen, kuin niille, joilla se oli negatiivinen. Vertailutestin valikoituun tekemiseen saattaa vaikuttaa muun muassa sen invasiivisuus. Jos tutkittavan testin tulos vaikutti tähän päätökseen (tapahtui valikoitumisharha), on selvitettävä, käytettiinkö edes jotakin toista vertailustandardia (esim. pitkää seuranta) niiden potilaiden kohdalla, joille ei tehty vertailutestiä.

3) Verrattiinko tutkittavaa diagnostista testiä riippumattomasti sopivaan itsenäiseen vertailutestiin (gold standard)? Olivatko ne, jotka tulkitsivat tutkittavan testin ja vertailutestin tuloksia, sokkoutettuja potilaiden muiden tutkimustulosten osalta?

Jokaiselle tutkitulle potilaalle pitää tehdä sekä tutkittava testi että paras mahdollinen vertailutesti. Hyviä vertailustandardeja ovat esim. biopsia, leikkauslöydös tai obduktio. Usein ainoa mahdollisuus on pitkäaikainen seuranta, jonka kuluessa diagnoosi selkiintyy. Sokkoutus tarkoittaa, että kummankaan testin tulkitsija ei tulkitsessaan tulosta tiedä toisen testin tulosta.

II) Pystyykö tutkittava diagnostinen testi tarkasti erottelemaan sairast terveistä – millaisia tulokset ovat?

Jos tutkimus täyttää edellä esitetyt validiteettikriteerit, seuraavaksi tarkastellaan, miten suurta ja luotettavaa hyötyä testi tarjoaa diagnostiikassa. Testin hyödyllisyyttä diagnoosin varmentamiseen ja hoidon lopputulokseen arvioidaan seuraavien kysymysten avulla.

1) Minkälainen on testin erottelukyky?

Testin luokittelukykyä (terveet vs. sairast) kuvataan **sensitiivisyyden** eli herkkyuden (positiivisen testituloksen saaneiden sairaiden osuus kaikista sairaista) ja **spesifisyyden** (negatiivisen testituloksen saaneiden terveiden osuus kaikista terveistä) avulla. Nämä suureet voidaan laskea, jos testin tulos on dikotominen eli normaali tai epänormaali (kyllä tai ei). Herkkyyttä ja spesifisyyttä laskettaessa testitulokset ilmoitetaan nelikenttänä (ks. taulukko 9).

Jos testitulos ei ole dikotominen, vaan tulosmuuttuja on jatkuva, herkkyys ja spesifisyys riippuvat siitä, mihin kohtaan positiivisen ja negatiivisen tuloksen raja asetetaan. Jatkuvan muuttujan käyttökelpoiset raja-arvot voidaan selvittää ns. ROC-käyrien (receiver operating characteristics) analyysillä.

Muistisääntöinä käyvät SpPIn (Specificity ru-

les Positives In) ja SnNOut (Sensitivity rules Negatives Out). Spesifistä testiä käytettäessä testiposiitiiviset ovat siis todella sairaita (väärä positiivisia on vähän, mutta väärä negatiivisia voi olla paljon). Herkän testin negatiivinen vastaus tarkoittaa, ettei testatulla ole tautia (mutta väärä positiivisia voi olla paljon).

Käytännön työssä diagnostisen testin tuloksen perusteella tehdään päätelmiä potilaan todennäköisyydestä olla sairas tai terve. Tätä testin ominaisuutta kuvataan positiivisen ja negatiivisen ennustearvon avulla. **Positiivinen ennustearvo** (sairaksi oikein todettujen osuus kaikista testiposiitiivisista) lasketaan nelikenttäästä: $a/(a+b)$. **Negatiivinen ennustearvo** on testillä oikein terveiksi todettujen osuus kaikista testinegatiivisista: $d/(c+d)$. Nämä suureet riippuvat taudin yleisyydestä (prevalenssista) eivätkä ole yleistettäviä arvoja.

2) Ilmoitettiinko testitulosten uskottavuusosamäärä (likelihood ratio, LR) tai riittävät tiedot sen laskemiseen? Miten LR oli yhteydessä testitulosten kirjoon?

Uskottavuusosamäärän (likelihood ratio, LR) avulla testiä voidaan kuvata luvulla, jota käytetään arvioitaessa testituloksen vaikutusta potilaan todennäköisyyteen olla sairas tai terve.

TAULUKKO 9. Diagnostisen testin tunnuslukujen laskeminen nelikentässä.

+ tarkoittaa positiivista tulosta ja – negatiivista tulosta.

Arvioitavan testin tulos	Vertailutestin tulos (gold standard)	
	+	–
+	a	b
–	c	d

a = oikeat positiiviset
b = väärät positiiviset
c = väärät negatiiviset
d = oikeat negatiiviset
Arvioitavan testin sensitiivisyys = $a/(a+c)$ (testiposiitiivisten osuus sairaista)
Testin spesifisyys = $d/(b+d)$ (testinegatiivisten osuus terveistä)

Harva testi osoittaa suoraan, että potilaalla on tai ei ole etsittävää tautia. Useimmiten testitulosta lisää tai vähentää diagnosoitavan taudin todennäköisyyttä verrattuna siihen, joka valitsee ennen testiä (**ennakkotodennäköisyys**, pretest probability). Ennakkotodennäköisyys saadaan sairauden yleisyyden avulla esim. epidemiologisista tai kliinisistä tutkimuksista tai arvioidaan omasta aiemmasta potilasaineistosta. Kun tiettyä sairautta esiintyy 5 %:lla väestöstä, sen todennäköisyys yksilöllä on 5/100 ja odds (veto, ilmaantuvuuden suhde ilmaantumattomuuteen) 5/95.

LR ilmoittaa, kuinka paljon havaittu testitulos suurentaa tai pienentää ennakkotodennäköisyyttä.

LR = positiivisen testituloksen todennäköisyys sairalla tai positiivisen testituloksen todennäköisyys terveillä.

LR ei riipu prevalenssista, joten sitä voidaan käyttää kaikissa väestöissä, kunhan tunnetaan ennakkotodennäköisyys.

LR voidaan laskea sensitiivisyydestä ja spesifisyydestä. LR voidaan laskea useilla tavoilla, muun muassa testin ja parhaan vertailustandardin ristiintaulukoiduista tuloksista.

Positiivisen tuloksen

$$\text{LR eli LR+} = a / (a+c) / b / (b+d)$$

$$\text{tai LR+} = \text{herkkyys} / (1 - \text{spesifisyys}) = [a / (a+c)] / \{1 - [d / (b+d)]\}$$

Negatiivisen tuloksen

$$\text{LR eli LR-} = c / (a+c) / d / (b+d)$$

$$\text{tai LR-} = (1 - \text{herkkyys}) / \text{spesifisyys} = \{1 - [a / (a+c)]\} / [d / (b+d)]$$

Esimerkkinä Seerumin ferritiinipitoisuuden määrittäminen raudanpuuteanemian diagnostisena testinä (taulukko 10).

Jos raudanpuuteanemian todennäköisyys on potilaalla ennen testiä 20 % ja veto 20/80 = 0,25, positiivinen testi muuttaa potilaan vedon (odds) olla sairas arvoon $6 \times 0,25 = 1,5$. Potilaan todennäköisyys sairastaa raudanpuuteanemiaa on siis $1,5 / (1,5 + 1) = 0,6$ eli 60 %. Jos testi on negatiivinen, pienenee potilaan veto sairastaa raudanpuuteanemiaa arvoon $0,12 \times 0,25 = 0,03$ ja todennäköisyys arvoon $0,03 / (0,03 + 1) = 0,029$ eli noin kolmeen prosenttiin.

Samat asiat voi selvittää myös diagnostiikkalaskurilla (ks. www.terveysportti.fi > Lääkärin tietokannat, Diagnostiikkalaskuri) tai Faganin (1975) tutkimuksesta muokatulla nomogramilla (ks. Centre for Evidence-based Medicine, University of Oxford, Iso-Britannia www.cebm.net/index.aspx?o=1043).

III) Voiko diagnostista testiä koskevaa tutkimusnäyttöä soveltaa omiin potilaisiin?

Tutkittavan testin ominaisuudet voivat muuttua, jos etsittävän taudin vaikeusasteiden kir-

TAULUKKO 10. Seerumin ferritiini diagnostisena testinä raudanpuuteanemiassa.

Seerumin ferritiini	Anemia	Ei anemiaa	Yhteensä
+ (< 65 mmol/l)	a 731	b 270	a+b 1 001
- (≥ 65 mmol/l)	c 78	d 1500	c+d 1 578
Yhteensä	a+c 809	b+d 1 770	a+b+c+d 2 579
Herkkyys = $a / (a+c) = 731 / 809 = 90\%$ Spesifisyys = $d / (b+d) = 1500 / 1770 = 85\%$ $\text{LR+} = \text{herkkyys} / (1 - \text{spesifisyys}) = 90\% / 15\% = 6$ $\text{LR-} = (1 - \text{herkkyys}) / \text{spesifisyys} = 10\% / 85\% = 0,12$ Todennäköisyys = veto / (veto + 1) ja Veto = todennäköisyys / (1 - todennäköisyys)			

jo tai tuloksen tulkintaa sekoittavien tautien kirjo testattavassa väestössä on erilainen kuin siinä, jossa testiä on ensin tutkittu. Taudin yleisyyden vaihtelu ei vaikuta uskottavuusosamäärään (LR), jos tautikirjo pysyy samana. Tuloksen sovellettavuus on yleensä hyvä, jos tutkittava potilas täyttää testiä arvioineen tutkimuksen mukaanottokriteerit eikä täytä pois-sulkukriteereitä.

1) Ovatko testituloksen toistettavuus ja tulkittavuus riittäviä omassa kliinisessä toiminnassani?

Testin toistettavuus riippuu sekä testin teknisistä ominaisuuksista että sen tulkitsijoista. Sairaalan laboratoriossa erityislaittein tehty testi ei ehkä onnistu yhtä hyvin terveystestien pienessä laboratoriossa vähemmän koulutetun tulkitsijan toisenlaisilla laitteilla tekemänä.

2) Vaikuttavatko testitulokset hoitovalintaan?

Kliinikko päättää testin käytöstä sen perusteella, miten todennäköisenä hän pitää etsittävän taudin löytymistä potilaalta. Jos todennäköisyys on vähäinen, kliinikko hylkää diagnoosin eikä määrää lisää kyseiseen sairauteen liittyviä testejä (**testikynnys** alittuu). Jos taas taudin olemassaolo on riittävän todennäköistä, hoito kannattaa aloittaa (**hoitokynnys** ylittyy) ilman lisätestejä.

Kun etsittävän taudin todennäköisyys on testi- ja hoitokynnyksen välissä, on aiheellista tehdä diagnostisia lisätestejä. Kynnys on yleensä matala, jos tauti on vakava ja diagnoosiin pääsyn jälkeen hoidettavissa. Hoitokynnys on yleensä korkealla, jos hoitoon liittyy vakavia riskejä.

Arvioitava diagnostinen testi on parhaimmillaan, kun potilasaineistossa on paljon potilaita, joiden testituloksen LR on joko hyvin suuri tai hyvin pieni. Kun $LR > 10$ tai $< 0,1$, muuttuu ennakkotodennäköisyys testin avulla usein ratkaisevasti. LR:n arvot 0,5–2 muuttavat to-

dennäköisyyttä hyvin harvoin hoitoon vaikuttavassa määrin.

3) Onko testistä hyötyä potilaalle? Muuttavatko testitulokset diagnostiikka- ja hoitokäytäntöäni?

Hyödyllisyys riippuu siitä, antaako se tietoa, jota muuten ei saataisi, ja vaikuttaako tämä tieto hoitopäätöksiin. Tarkasta testistä saatava hyöty on selvä, kun sen osoittama tauti olisi vaarallinen ilman hoitoa, kun tehokas hoito on olemassa ja kun testaukseen liittyvät riskit ovat pienet. On kuitenkin mahdollista, että testi on tarkka ja sen tulos muuttaa hoitoa, mutta tarjolla olevan hoidon vaikutus potilaan kannalta tärkeisiin lopputuloksiin on epävarma tai vähäinen.

Diagnostiikkaa koskevien alkuperäistutkimuksien suorittamiselle ja raportoinnille on esitetty STARD-laatuksiteerit, ks. www.stard-statement.org. Vastaavasti on esitetty QADAS-2-kriteerit diagnostisia testejä koskeville systemoimuille katsauksille [2].

KIRJALLISUUTTA

1. Straus SE, Glasziou P, Richardson WS, Haynes RB. Diagnosis and screening. Kirjassa: Evidence-based medicine: How to practice and teach it. 4. painos. Churchill Livingstone Elsevier 2011, s.137-67
2. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME ym. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011;155:529-36
3. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE ym. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *BMJ* 2003;326:41-4
4. Ferrante di Ruffano L, Hyde CJ, McCaffery KJ ym. Assessing the value of diagnostic tests: a framework for designing and evaluating trials. *BMJ* 2012;344:e686
5. Richardson WS, Wilson MC. The process of diagnosis. Kirjassa: Guyatt G, Rennie D, Meade MO, Cook DJ (toim.) Users' Guides to the Medical Literature. A Manual for Evidence-Based Clinical Practice. 2. painos. McGraw-Hill Medical, New York, 2008, s. 399-505
6. Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J ym. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 2008;336:1106-10
7. Uhari M, Nieminen P. Kliinisen päätöksenteon työkaluja. Kirjassa: Epidemiologia ja biostatistiikka. 2. uudistettu painos. Kustannus Oy Duodecim. Otavan Kirjapaino Oy, Keuruu 2012, s. 47-50

TAULUKKO 11. Diagnostiikkaa koskevan tutkimuksen arviointi (taulukko tulostettavassa muodossa).

I) Onko näyttö tutkittavan testin tarkkuudesta pätevää (validia)?

1) Sisälsikö tutkittu potilasaineisto riittävän kirjon samantyyppisiä potilaita, joihin diagnostista testiä käytännössä sovelletaan?

2) Tehtiinkö vertailutesti kaikille potilaille riippumatta tutkittavan testin tuloksista?

3) Verrattiinko tutkittavaa diagnostista testiä riippumattomasti sopivaan itsenäiseen vertailutestiin (gold standard)? Olivatko ne, jotka tulkitivat tutkittavan testin ja vertailutestin tuloksia, sokkoutettuja potilaiden muiden tutkimustulosten osalta?

II) Pystyykö tutkittava diagnostinen testi tarkasti erottelemaan sairaat terveistä – millaisia tulokset ovat?

1) Minkälainen on testin erottelukyky?

2) Ilmoitettiin testitulosten uskottavuusosamäärä (likelihood ratio, LR) tai riittävät tiedot sen laskemiseen? Miten LR oli yhteydessä testitulosten kirjoon?

III) Voiko diagnostista testiä koskevaa tutkimusnäyttöä soveltaa omiin potilaisiin?

1) Ovatko testituloksen toistettavuus ja tulkittavuus riittäviä omassa kliinisessä toiminnassani?

2) Vaikuttavatko testitulokset hoitovalintaan?

3) Onko testistä hyötyä potilaalle? Muuttavatko testitulokset diagnostiikka- ja hoitokäytäntöäni?

Lähde [1]

24. Haittavaikutuksesta raportoivan tutkimuksen arviointi

Haittavaikutusta raportoiva tutkimus arvioidaan samaan tapaan kuin hoitotutkimus, mutta vastemuuttujana vain on kielteinen asia – haitta – eikä (hyvä) hoitotulos. Haittavaikutustutkimuksissa keskeinen kriteeri on tutkittavien lukumäärä. Tutkittavia pitäisi olla aina vähintään sellainen määrä, että tutkimuksen kohteena olevaa haittavaikutusta pitäisi aineistossa ilmaantua vähintään 3 kappaletta. Eli jos halutaan osoittaa, että lääke ei aiheuta sellaista haittavaikutusta, jota ilmaantuisi 1/1 000, pitäisi tutkittavia olla aineistossa 3 000.

Haittatutkimuksen arviointi aloitetaan tutkimuksen pätevyyden selvittämisestä. Mikäli tutkimus todetaan vähintään kelvolliseksi, siirrytään tutkimustulosten arviointiin. Kolmanneksi arvioidaan tutkimuksen sovellettavuus eli haetaan vastausta kysymykseen, onko tuloksista apua omissa hoitopäätöksissäni.

1) Ovatko tutkimuksen tulokset päteviä (valideja)?

Tulosten pätevyys kertoo, kuvaavatko artikkelissa esitetyt tulokset hoidon tai altistuksen aiheuttaman haitan todellista voimakkuutta.

1) Oliko tutkimuksessa selkeästi määritellyt vertailuryhmät, jotka olivat alkutilanteessa riittävän samanlaiset?

Satunnaistettu, kontrolloitu tutkimus (RCT) on luotettavin, koska satunnaistaminen takaa ryhmien vertailukelpoisuuden sekä tunnettujen että tuntemattomien lopputulokseen vaikuttavien tekijöiden suhteen. RCT ei aina kuitenkaan ole eettisistä tai kustannussyistä mahdollinen, sillä merkittävät haittavaikutukset saattavat ilmaantua hyvin harvoin.

Kohorttiasetelma ei takaa vertailtavien ryhmien vertailukelpoisuutta; ryhmien ominaisuudet on kuvattava tarkoin ja sekoittavat tekijät vakioitava. Vakiointi on mahdollista

tehdä vain sellaisten sekoittavien tekijöiden osalta, jotka on tutkimuksessa dokumentoitu. Sellaisia sekoittavia tekijöitä, joista ei ole tietoa tai joita ei edes ole tultu ajatelleeksi, ei voi vakioida. Siten vakioidunkin kohorttitutkimuksen antama näyttö on heikompi kuin hyvän RCT:n. Kohorttiasetelma voi kuitenkin tunnistaa harvinaisiakin haittoja, joita RCT:n avulla ei voida tutkia. Hyvin toteutettuna myös kohorttitutkimus on kallis.

Tapaus-verrokkitutkimusta käytetään, kun tutkittava tapahtuma on hyvin harvinainen tai sen tapahtumiseen kuluu pitkä aika. Kohorttitutkimuksiin liittyvien harhojen lisäksi tapaus-verrokkitutkimuksessa muun muassa muistiharha voi vääristää tuloksia. Tapausselostukset ja -sarjat eivät sisällä vertailuryhmää, mutta tällaiset julkaisut voivat silti kiinnittää huomion vakavan haitan mahdollisuuteen, joka tulee selvittää tarkemmin muilla asetelmilla.

2) Mitattiinko altistukset ja lopputulokset vertailtavissa ryhmissä samalla tavalla?

RCT- ja kohorttitutkimuksissa lopputuloksen havaitsemis- ja varmistamistapa on avainasemassa. Haittavaikutusta saatetaan etsiä huolellisemmin tai havaita helpommin altistuneeseen ryhmään kuuluvilta. Tapaus-verrokkitutkimuksessa altistuksen tai sen puutteen varmistaminen on tärkeintä. Sairastuneet saattavat muistaa altistuksen (tai tulkita altistuneensa) terveitä useammin. Tapaus-verrokkitutkimuksessa valitaan tutkimukseen ensin ne, joilla on tauti. Sitten näille tapauksille valitaan verrokki, joilla tautia ei ole. Verrokki tulisi valita siitä populaatiosta, johon tuloksia tullaan soveltamaan.

3) Oliko seuranta riittävän pitkä ja täydellinen?

Tätä on pohdittu hoito- ja preventiotutkimusten pätevyyskriteerinä.

Potilas	Haitta ilmenee (tapaus)	Haitta ei ilmene (verrokki)
Altistunut	a	b
Ei altistusta	c	d

Suhteellinen riski (RR) = $[a/(a+b)] / [c/(c+d)]$
 Vetosuhde (OR) = $(a/c) / (b/d)$
 ARR (absoluuttisen riskin vähenemä) = $[a/(a+b)] - [c/(c+d)]$
 NNT = $1/ARR$

4) Onko altistuksen ja vaikutuksen ajallisen suhde oikea?

Edelsikö altistus haitan ilmenemistä vai onko yhteys ajallisesti epäselvä?

5) Onko havaittavissa annos-vastesuhde?

Lisääntykö haitan (esim. keuhkosityövän) riski, kun altistuksen määrä (esim. päivittäin poltettujen savukkeiden määrä) kasvaa?

6) Kuinka voimakas on altistuksen ja vaikutuksen yhteys (assosiaatio)?

Suhteellinen riski (relative risk, RR) on > 1 , jos haitta liittyy altistukseen. Se soveltuu assosiaation mittariksi RCT- ja kohorttitutkimuksissa.

$RR = \text{Haitan esiintyvyys altistuneilla} / \text{Haitan esiintyvyys altistumattomilla}$

Vetosuhde (odds ratio, OR) on tapaus-verrokitutkimuksissa käytettävä tunnusluku. Se on lukuarvoltaan hyvin lähellä RR-arvoa silloin, kun tutkittava haittatapahtuma on harvinainen siinä väestössä, josta tapaukset ovat peräisin (taulukon 12 a ja c-arvot ovat pienet).

II) Mitkä olivat tulokset?

Jos tutkimus täyttää riittävässä määrin edellä kuvatut pätevyyskriteerit, tarkastellaan seuraavaksi **hoidon haittavaikutuksen suuruutta ja tuloksen tarkkuutta.**

1) Kuinka tarkka on arvio riskistä, riskiestimaatti?

Luottamusväliä voidaan käyttää samaan tapaan kuin hoito- ja preventiotutkimusten arvioinnissa. Yleensä ilmoitetaan estimaatin 95 %:n luottamusväli.

III) Onko tuloksista apua omissa hoitopäätöksissäni?

Kun käytettävissä on riittävän pätevää tutkimustietoa hoidon haitoista, arvioidaan tulosten merkitystä omien potilaiden hoidossa seuraavien kysymysten avulla.

1) Soveltuvatko tulokset omiin potilaisiin?

Jos oma potilasryhmä olisi hyväksytty tutkimukseen (täyttää tutkimukseen ottamisen kriteerit mutta ei poissulkukriteereitä), ja jos heidän altistuksensa on riittävän samanlainen kuin tutkittu altistus, voidaan tutkimustulosta yleensä soveltaa heidän hoitopäätöksiinsä, ellei jokin tärkeä syy estä tulosten soveltamista juuri tähän potilasryhmään.

2) Mikä on riskin suuruus?

Suhteellinen riski tai vetosuhde ei vielä kerro ongelman kliinistä merkittävyyttä. Suhteellinen riski ei huomioi ongelman yleisyyttä. Hoidon tai muun altistuksen aiheuttama lisäriski (attributable risk) saadaan laskemalla riskisuhteiden erot altistuslähtöisessä tutkimuksessa. Se kuvaa riskin käytännön merkitystä. Suhteellinen riski on yleistettävissä oleva kuvaaja, sitä vastoin riskien erot vaihtelevat runsaasti riippuen siitä, missä aineistossa tutkimus on tehty. Taulukon mukaan voidaan laskea, montako potilasta on altistettava (number needed to harm, NNH), jotta haittavaikutus ilmenisi

yhdellä potilaalla (samalla tavoin kuin hoidon vaikuttavuutta arvioidaan).

3) Pitäisikö altistus pyrkiä lopettamaan?

Päätöstä varten yhdistetään tiedot tutkimustulosten luotettavuudesta, haitan suuruudesta ja haitan vähentämisen tai poistamisen aiheuttamista vaikutuksista. Jos suuren haitan todennäköisyys on suuri, on päätös yleensä helppo. Kun riskin välttämiseen on olemassa hyvä vaihtoehto, ei ongelmia myöskään synny. On tarpeen ottaa huomioon myös vaikutukset, joita ei ole tutkimuksessa arvioitu.

IV Hoitojen turvallisuuden pitkäaikaisseuranta

Havainnoivaa tutkimusta on tavallaan myös lääkkeiden (ja joskus myös muiden hoitojen) haittavaikutusten pitkäaikaisseuranta. Uusien lääkkeiden teho ja turvallisuus tulee osoittaa

satunnaistetulla kliinisellä kokeella, jossa tutkittavaa lääkettä verrataan joko lumeeseen tai markkinoilla olevaan hyväksytyyn hoitoon. Vaikka kliiniset tutkimukset ovatkin nykyään usein suuria, niiden potilasmäärä ja tutkimuksen kesto ovat kuitenkin aina rajalliset. Jos tutkittava lääke osoittautuu tehokkaaksi eivätkä sen haittavaikutukset poikkea merkittävästi vertailuvalmisteesta, lääke saa myyntiluvan ja tulee kliiniseen käyttöön. Lääkkeen turvallisuuden seuranta jatkuu kuitenkin myös myyntiluvan jälkeen lääkevalvontaviranomaisten haittailmoitusjärjestelmien avulla. Harvinaiset, mutta joskus vakavatkin lääkkeen haittavaikutukset saattavat ilmetä vasta sitten, kun lääkettä on käytetty riittävän pitkää aikaa ja riittävän suurelle joukolle potilaita.

KIRJALLISUUTTA

1. Straus SE, Richardson WS, Glasziou P, Haynes RB. Evidence-based Medicine: How to Practice and Teach EBM. 4. painos. Churchill Livingstone: Edinburgh, 2010

25. Suora vertailu, epäsuora vertailu ja verkosto-meta-analyysi

Yksittäisessä tutkimuksessa ei yleensä vertaila kaikkia hoitopäätösten kannalta merkittäviä hoitovaihtoehtoja. Tavanomaisen meta-analyysin perusteella ei voi arvioida sellaisten hoitojen suhteellista tehoa, joita ei ole verrattu tutkimuksissa keskenään. Samalla voi olla vaikeaa päätellä, mikä tutkituista hoitovaihtoehtoista on tehokkain.

Jos suoraan vertailuun perustuvaa tutkimusnäyttöä ei ole saatavissa, on mahdollista tehdä epäsuora vertailu kahden hoitovaihtoehdon (A ja B) välillä, jos molempia hoitoja on yksittäisissä tutkimuksissa verrattu yhteiseen vertailuhoitoon tai lumeeseen. Epäsuoraan vertailuun liittyy kuitenkin virhelähteitä, koska siinä ei huomioida hoitovaihtoehtojen vaikutuksiin liittyvää lumevaikutusta. Harhaa lisäävät myös erot tutkimusväestöjen taustariskissä. Epäsuoran vertailun antama näyttöä pidetään siis suorasta vertailusta saatua näyttöä epäluotettavampana.

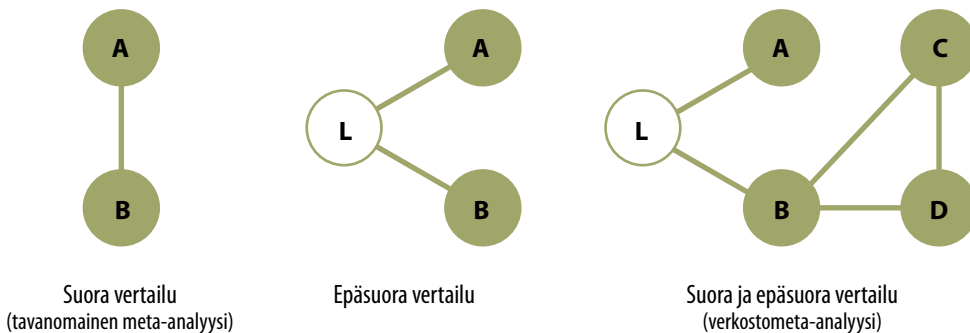
Jos saatavilla on sekä suoraan että epäsuoraan vertailuun perustuvaa tutkimusnäyttöä, nämä tulokset voidaan yhdistää verkostometa-analyysin (network analysis tai mixed-treatment comparison) avulla. Edellytyksenä vertailulle on yhtenäinen verkosto: kaikkia analyysiin otettuja hoitovaihtoehtoja on pystyttävä ver-

tailemaan toisiinsa joko suorasti tai epäsuorasti. Verkostometa-analyysin avulla voidaan hyödyntää kaikki merkityksellinen tutkimusnäyttö, eikä analyysiä tarvitse rajoittaa vain tietoon, joka perustuu hoitovaihtoehtojen suoraan tai epäsuoraan vertailuun. Lisäksi se mahdollistaa saatavilla olevan tiedon yhdenmukaisuuden arvioinnin. Verkostometa-analyysiin liittyvät oletukset vastaavat tavanomaisen meta-analyysin homogeenisuusoletusta ja epäsuoran vertailun samanlaisuusoletusta. Lisäksi verkostometa-analyysiin liittyy oletus epäsuoran ja suoran vertailun tulosten yhdenmukaisuudesta.

Kuten meta-analyysin, myös verkostometa-analyysin tulokset voivat olla harhaanjohtavia, jos siihen sisältyvien tutkimusten tuloksissa esiintyy ristiriitaisuuksia, joiden syitä ei ole selvitetty. Vastaavasti yhdenmukainen tieto tuottaa verkostometa-analyysissä tilastollisen tarkkuuden lisääntymisen ansioita tarkempia estimaatteja kuin pelkkä suoraan vertailuun perustuva meta-analyysi.

KIRJALLISUUTTA

1. Peura P, Asseburg C, Turunen J, Purmonen T, Martikainen J. Epäsuora vertailu ja verkostometa-analyysit – uudet työkalut lääkkeiden suhteellisen tehon ja vaikuttavuuden arviointiin. *Duodecim* 2011;127:900-10



Kuva 1. Kaavio suorasta ja epäsuorasta vertailusta sekä verkostometa-analyysistä. Kuvan lähde [1].

26. Tutkimusasetelmien vahvuuksia ja heikkouksia

Kokeelliset asetelmat

Satunnaistettu kontrolloitu koe (randomised controlled trial, RCT): tutkittavien jako hoito-, tutkimus- tai altistusryhmiin ja vertailuryhmään tapahtuu satunnaistamalla.

Hyödyt

1. Ryhmien vertailtavuus on hyvä, koska alkutilanteen sekoittavista tekijöistä kyetään satunnaistamisella kontrolloimaan sellaisiakin, joita ei kyetä dokumentoimaan tai joista ei olla edes tietoisia.
2. Tulostarvioiden sokkouttaminen onnistuu, mikäli hoitavat henkilöt ja potilas eivät ole tietoisia siitä, mihin ryhmään potilas kuuluu.
3. Useimmat tilastolliset testit perustuvat jakaumaoletuksiin, joiden edellytyksenä on toisistaan riippumattomat satunnaismuuttujat. Satunnaistamisen avulla nämä ehdot täyttyvät.

Haitat

1. Tutkimukset ovat yleensä kalliita järjestää.
2. Tutkimukseen suostuvat eivät välttämättä edusta tavanomaisia terveydenhuollossa hoidettavia potilaita. Tutkimuksesta voidaan esimerkiksi sulkea pois muita sairauksia sairastavat potilaat.
3. Hoitavat henkilöt ja yksiköt ovat usein erityisen hyvin perehtyneet tutkittavaan hoitoon ja heidän osaamisensa on keskimääräistä parempaa.

4. Valikoitunut potilasaineisto ja laadukas hoito voivat johtaa parempaan vaikuttavuuteen kuin mitä on saavutettavissa tavanomaisissa terveydenhuollon olosuhteissa.

Vaihtovuoroinen tutkimus (crossover-tutkimus): jokainen tutkittava saa kaikkia vertailtavia hoitoja, ja heidät satunnaistetaan saamaan nämä sattumanvaraisessa järjestyksessä.

Hyödyt

1. Tutkittavat toimivat omina kontroleinaan, jolloin tutkittavista johtuva vaihtelu vähenee. Yleensä tarvitaan vähemmän potilaita kuin satunnaistettuun kokeeseen.
2. Kaikki saavat kaikkia hoitoja ainakin jonkin aikaa.
3. Satunnaistamista edellyttäviä tilastollisia testejä voidaan käyttää.
4. Sokkouttaminen on mahdollista.

Haitat

1. Joidenkin tutkittavien lääkkeiden puhdistumisaika on pitkä eivätkä potilaat saa aktiivihoidoa sinä aikana.
2. Ei voida käyttää, jos tutkimuksella tai hoidolla on pysyvä vaikutus (esim. leikkaus).
3. Hoitojen järjestys täytyy satunnaistaa eikä asetelmaa voi käyttää, jos hoitojen järjestys vaikuttaa lopputulokseen.

27. Näytön asteen määrittely

Suosituslauseen taustalla olevan näytön aste (taso) on tarpeen ilmoittaa yhdenmukaisesti, selkeästi ja kliinistä päätöksentekoa tukevalla tavalla. Mahdollisia näytön luokitustapoja on kirjallisuudessa esitetty useita. Ne perustuvat tavallisesti seuraaviin kriteereihin tai niiden erilaisiin yhdistelmiin:

- tutkimusasetelman vahvuus (esimerkiksi satunnaistettu koe tai havainnoiva tutkimus)
- tutkimusten laatu (validiteetti ja otoskoko)
- tutkimusten määrä
- tutkimustulosten yhdenmukaisuus
- tutkimustulosten kliininen merkittävyys
- tutkimustulosten sovellettavuus

Käyvän hoidon näytön aste -luokituksessa otetaan huomioon tutkimusasetelma, tutkimusten laatu ja määrä sekä tutkimustulosten yhdenmukaisuus ja sovellettavuus siten, että hoitosuosituksen käyttäjä saa nopeasti käsityksen suositukseen taustalla olevan näytön luotettavuudesta suomalaisessa väestössä.

Näytönastekatsaukset pyritään laatimaan niin, että ne käsittelevät potilaan kannalta tärkeitä lopputuloksia. Kliininen merkittävyys huomioidaan näytönastekatsauksen väittämän muotoilussa sekä näytönastekatsauksen kommentiosassa.

Tutkimusten luokittelu laadun mukaan

Tutkimukset luokitellaan menetelmällisesti **tasokkaisiin, kelvollisiin ja heikkoihin**. Arviointi aloitetaan edellä kuvatuista tutkimuksen validiteettiin vaikuttavista tekijöistä.

Tasokas tutkimus:

- tutkimusasetelma soveltuu tutkittavaan ongelmaan ja
- tuloksen piste-estimaatti (esim. systolisen verenpaineen muutoksen keskiarvo) on uskottava eli harhan riski on pieni

Kelvollinen tutkimus:

- asetelma soveltuu tutkittavaan ongelmaan ja
- piste-estimaatti on kohtalaisen uskottava eli harhan riski on kohtalainen

Heikko tutkimus:

- asetelma ei riittävästi sovellu tutkittavaan ongelmaan tai
- piste-estimaatti ei ole uskottava eli harhan riski on suuri.

Näytön astetta kuvaavat kirjaimet

Lopullinen arvio yksittäistä suositusta tukevasta näytöstä perustuu kaikkien näyttöön vaikuttavien tekijöiden arviointiin. Työryhmä arvioi suositukseen taustalla olevaa näyttöä kokonaisuudessaan ja joutuu usein ottamaan kantaa esimerkiksi kliinisen merkittävyyden rajaan ilman, että asiasta olisi käytettävissä tutkimustietoa.

Näytön aste A

- On epätodennäköistä, että uudet tutkimukset muuttaisivat arviota vaikutuksen suunnasta tai suuruudesta.
- Tutkimuksissa on käytetty tutkittavan aiheen suhteen parasta tutkimusasetelmaa.
- Vähintään kaksi tasokasta tutkimusta, joiden tulokset ovat samansuuntaiset.
- Lopputulosmuuttujalla on arvioitu suoraan potilaalle tärkeää kliinistä hyötyä tai haittaa.
- Tulosten alfa- ja beetavirheet (väärät positiiviset ja väärät negatiiviset tulokset) sekä 95 %:n luottamusväliit ovat pieniä.
- Tutkitut väestöt vastaavat hoitosuosituksen kohdeväestöä tai ovat siihen sovellettavissa.

Näytön aste B

- Uudet tutkimukset saattavat vaikuttaa arviointiin vaikutuksen suuruudesta ja suunnasta.
- Tutkimuksissa on käytetty tutkittavan aiheen suhteen parasta saavutettavaa tutkimusasetelmaa.

- Tasokkaita tutkimuksia on vain yksi **tai**
- Tasokkaita tutkimuksia on useita, mutta tuloksissa on vähäistä ristiriitaa **tai**
- Useita kelvollisia tutkimuksia, joiden tuloksissa ei ole systemaattista virhettä ja tulokset ovat samansuuntaiset.
- Lopputulosmuuttujalla on arvioitu suoraan potilaalle tärkeää kliinistä hyötyä tai haittaa.
- Tutkitut väestöt vastaavat hoitosuosituksen kohdeväestöä tai ovat siihen sovellettavissa.

Näytön aste C

- Uudet tutkimukset todennäköisesti vaikuttavat arvioon vaikutuksen suuruudesta ja mahdollisesti sen suunnasta.
- Tasokkaita, tutkittavan aiheen suhteen parasta tutkimusasetelmaa käyttäviä tutkimuksia on useita, mutta tuloksissa on merkittävää ristiriitaa **tai**
- Kelvollisia kontrolloituja tutkimuksia, joiden tulokset voidaan yleistää kohdeväestöön, on ainakin yksi.
- Vertailtavien ryhmien tulee olla samanaikaisia, historiallinen vertailuryhmä tai vertaaminen kirjallisuudesta poimittuihin arvoihin ei riitä.
- Lopputulosmuuttujalla ei ole arvioitu suoraan potilaalle tärkeää kliinistä hyötyä tai haittaa.
- Tutkitut väestöt eivät täysin vastaa hoitosuosituksen kohdeväestöä tai ole siihen sovellettavissa.

Näytön aste D

- Mikä tahansa arvio vaikutuksen suunnasta ja suuruudesta on epävarma.
- Kliinisiä tutkimuksia ei ole olemassa tai ne ovat menetelmällisesti heikkoja.
- Arvio perustuu pääosin kliiniseen kokeemukseen ja osaamiseen.
- Työryhmä voi tehdä D-asteen kannanoton, kun on kysymys diagnostiikan tai hoidon kannalta tärkeästä päätöskohdasta. Suositulauseeseen liittyy silloin näytönastekattaus, jossa perustellaan työryhmän kannanotto.

Parhaat tutkimusasetelmat

- Vallitsevuus: väestöpohjainen poikkileikkaustutkimus
- Ilmaantuvuus: väestöpohjainen seuranta-tutkimus

Syy-seuraussuhdetta selvitetessä paras tutkimusasetelma on etenevä (prospektiivinen), mutta myös tutkimuskysymys määrää tutkimusasetelmaa:

- Hoito: satunnaistettu kontrolloitu koe. Kun satunnaistettu kontrolloitu koe ei ole eettisesti tai muista syistä mahdollinen -> etenevä havainnoiva tutkimus, jossa käytetään parhaita ryhmien välisiä kaltaistamismenetelmiä. Luottavuutta havainnoivassa asetelmassa lisää se, että potilaiden valikoituminen eri hoitoihin ei todennäköisesti liity ennusteeseen. Satunnaistamisen korvikkeena voidaan joissain tapauksissa käyttää ns. instrumentaalimuuttujia. Tilastollisessa testauksessa propensity score matching -menetelmällä lisätään tulosten luottavuutta.
- Harvinainen sairaus: väestöpohjainen tapaus-verrokkitutkimus
- Diagnostinen menetelmä: edustava poikkileikkaustutkimus

Näytön astetta vahvistavia ja heikentäviä tekijöitä

Näytön astetta voi vahvistaa

- yhtenäinen näyttö vaikutuksen suunnasta ja suuruudesta
- yhtenäinen näyttö annosvaikutuksesta, mutta vain silloin, kun tämä on lääketieteellisesti mielekäs.

Näytön astetta voi heikentää

- tutkimusten huono suunnittelu, puutteellinen toteutus tai huono raportointi
- ristiriitaisuus tutkimustuloksissa
- lopputulosmuuttuja, jolla ei ole mitattua suoraan kliinistä hyötyä tai haittaa
- tulosten analysointi ja raportointi niin, että käytännön hyötyä on vaikea arvioida
- ilmeinen julkaisuharha.

28. Näytönastekatsauksen kirjoittaminen

Näytönastekatsauksen aiheen valinta

Näytönastekatsauksissa paras saatavilla oleva tutkimustieto tiivistetään näytön asteen kuvaavaksi tekstiksi. Näytönastekatsausten avulla perustellaan keskeiset suosituslauseet. Suosituslauseiden perustelu on oleellinen osa hoitosuosituksen läpinäkyvyyttä, sillä niiden perusteella lukija voi arvioida hoitosuosituksen kannanottoja ja niiden perusteita.

Näytönastekatsausten laatiminen on työlästä, joten on mielekästä keskittyä suositusalueen olennaisimpiin kohtiin ja jakaa katsausten laatiminen tai niiden päivitys tasaisesti työryhmän jäsenten kesken.

Näytönastekatsauksen luettavuuden turvaamiseksi tulee pyrkiä tiiviiseen esitystapaan – suositeltava pituus on yksi A4-sivu. Katsauksen rakenne on strukturoitu ja sen voi kirjoittaa suomeksi tai englanniksi.

Kukin näytönastekatsaus keskittyy **vain yhteen aiheeseen**, esimerkiksi ruokavalio lihavuuden hoidossa, ei ruokavalio ja liikunta lihavuuden hoidossa. Mikäli alkuperäistutkimuksessa on käsitelty usean hoitomuodon (tai riskitekijän) yhteyttä johonkin lopputulokseen ja kunkin hoitomuodon tehosta tuohon lopputulokseen halutaan määrittää näytön aste, tehdään näytönastekatsaus kustakin hoitomuodosta erikseen, jolloin tiivistelmä alkuperäistutkimuksesta esiintyy useassa näytönastekatsauksessa, mutta eri muodossa.

Näytönastekatsausten tekemistä varten on olemassa lomake Word-muodossa, ohje.

Näytönastekatsauksen rakenne

Tutkimustiivistelmien kirjoittamisen jälkeen laaditaan niiden antaman tiedon pohjalta näytönastekatsaus, jonka strukturoitu rakenne on seuraava:

- Täsmällinen, kuvaava, yksilöivä otsikko

- Näytön aste (A, B, C tai D)
- **Väittämä, johon näytönastetta kuvaava kirjain viittaa**
- Tiivistelmä alkuperäistutkimuksesta tai systemoidusta katsauksesta
- Tutkimuksen laatu: Tasokas / kelvollinen / heikko (valitaan yksi)
- Sovellettavuus suomalaiseen väestöön: Hyvä / kohtalainen / heikko (valitaan yksi)
- Kommentti (tarvittaessa)
- Kirjallisuusviitteet

Näytönastekatsauksen muotoilusta

Otsikon tulee olla väittämän kysymyksenasettelua kuvaava ja täsmällinen, mutta väittämää lyhyempi. Otsikon alkuun tulee näytönastekatsauksen numero. Esimerkiksi ”[E204]=ERCP äkillisessä sappikivien aiheuttamaksi epäillyssä haimatulehduksessa”.

Näytön aste (A–D) arvioidaan edellä annettujen suuntaviivojen mukaisesti (ks. kappale Näytön asteen määrittely s. 62).

Näytönastekatsauksen väittämä

Näytönastekatsauksen väittämä tiivistää katsauksen keskeisen sanoman mahdollisimman täsmällisesti. Väittämä lihavoidaan. Esimerkiksi ”**Kiireellinen endoskooppinen sfinkterotomia ilmeisesti vähentää komplikaatioita vaikeassa sappipankreatiitissa**”.

Näytönastekatsaus laaditaan erikseen kutakin yhteyttä (esim. hoitomuotoa) varten siten, että väittämä voisi toimia tutkimuksen hypoteesina. Väittämän rakenne noudattaa **PICO-periaatetta (patient – intervention – control – outcome)**, toisin sanoen väittämä esittää minkälaisella potilasryhmällä, mitä hoitoa tutkittiin, mihin hoitoon vertailtiin ja mikä oli päätetapahtuma. Esimerkiksi ”Aspiriini vähentää sydäninfarktin saaneiden kuolleisuutta lu-

meläläkkeeseen verrattuna.”

Väittämän taustalla olevasta näytöstä saa oikean vaikutelman, kun näytönastekatsauksen väittämän muotoilu heijastaa näytön astetta:

A ...on / lisää / vähentää / ei ole vaikutusta ...

B ...ilmeisesti on / ilmeisesti lisää / ilmeisesti vähentää / ilmeisesti ei ole vaikutusta ...

C ...lienee / saattaa lisätä / saattaa vähentää / ei liene vaikutusta ...

D ...saattaa lisätä / vähentää ..., mutta luotettava näyttö puuttuu ...

Suositustyöryhmä joutuu päättämään, mikä suuruisen vaikutuksen se katsoo kliinisesti merkittäväksi. Mikäli useassa tutkimuksessa piste-estimaatti viittaa kliinisesti merkittävään vaikutukseen, voidaan todeta hoidon vaikutuksen lopputulokseen väittämän muotoilun heijastaessa näytön astetta. Toisaalta mikäli piste-estimaatti ei vastaa kliinisesti merkittävää vaikutusta suurimmassa osassa tutkimuksia, voidaan vastaavasti todeta, että kliinisesti merkittävää vaikutusta ei ole.

Väittämän muotoilussa tulisi pyrkiä täsmälliseen näyttöä kuvaavaan ilmaisuun sillä tarkkuudella kuin asiayhteydessä on mielekästä. On täsmällisempää sanoa ”Ibuprofeeni lyhentää migreenikohtauksen kestoä lumelääläkkeeseen verrattuna” kuin ”Ibuprofeeni on lumelääläkettä parempi migreenikohtauksessa”. Väittämässä käytettyjen lukuarvojen tarkkuus voi vaikuttaa näytön asteeseen. Voidaan väittää, että ”...aivoverenvuodon ilmaantuvuus on alle 1 %”, jolloin näytön aste on A. Voidaan myös väittää, että ”...aivoverenvuodon ilmaantuvuus ilmeisesti on 0,3 %”, jolloin näytön aste on B.

Kirjallisuuden valinta

Kirjallisuus kootaan tiivistelmää varten järjestelmällisellä kirjallisuuden haulla. Kaikkea löytynyttä kirjallisuutta ei kuitenkaan käydä läpi,

vaan tutkimusjulkaisut priorisoidaan niiden tieteellisen laadun mukaan. Laadukkaita julkaisuja voivat olla esimerkiksi aihetta koskevat

- Cochrane-katsaukset
- muut systemaattiset kirjallisuuskatsaukset
- satunnaistetut kontrolloidut hoitokokeet (RCT).

Tuore Cochrane-katsaus – jos sellainen löytyy tutkimuskysymyksestä – riittää useimmiten katsauksen kirjallisuudeksi. Cochrane-katsauksen puuttuessa muu hyvä tuore systemoitu kirjallisuuskatsaus saattaa olla riittävä. Jos systemoituja katsauksia ei ole, kannattaa kirjallisuuden seulontaa jatkaa satunnaistettuihin hoitokokeisiin. Jos näitäkään ei löydy runsaasti tai näytön aste jää epävarmaksi, täytyy kirjallisuutta käydä läpi laajemmalti (satunnaistamattomat hoitokokeet, kohorttitutkimukset, tapaus-verrokkitutkimukset, potilassarjat). Kaikkien vartenotettavien tutkimusten laatu ja sovellettavuus arvioidaan, vaikka lopullisessa näytönastekatsauksessa kaikkia arvioituja tutkimuksia ei referoitaisikaan yksityiskohtaisesti.

Tutkimusjulkaisutiivistelmien kirjoitus

Tutkimusjulkaisut referoidaan näytönastekatsauksen mahdollisimman ytimekkäästi aloittaen **laadullisesti tasokkaimmasta ja parhaimmin suomalaisen väestöön yleisimmästä** systemoidusta katsauksesta tai alkuperäistutkimuksesta. Kyseeseen tulevia tutkimus- ja julkaisutyyppisiä ovat ensisijaisesti systemoidut katsaukset, satunnaistetut kontrolloidut kokeet ja kohorttitutkimukset. Seuraavat asiat tulisi mainita:

Cochrane-katsaus tai muu systemoitu kirjallisuuskatsaus:

- **Vuodet**, joiden aikana ilmestyneet tutkimusjulkaisut haettu katsaukseen
- **Katsaustyyppi** (meta-analyysi, systemoitu katsaus)
- **Aihe**
- **Julkaisujen tai tutkimusten kokonaismäärä ja määrät tutkimustyypeittäin**
- Olennaiset mukaanotto- ja poissulkukriteerit

- rit, joiden perusteella hausta valittiin alkuperäisjulkaisut
- Tutkimuksiin osallistuneiden kokonaismäärä ja määrät tutkimusryhmittäin
- **Tutkimuksiin osallistuneiden kuvaus (keskeiset sosiodemografiset ja lääketieteelliset ominaisuudet)**
- Keskeiset tulokset (vaikuttavuuden pisteestimaatti ja 95 %:n luottamusväli)
- **Julkaisun laatu** (3 vaihtoehtoa; tasokas – kelvollinen – heikko)
- Tulosten sovellettavuus suomalaisen väestöön (3 vaihtoehtoa: hyvä – kohtalainen – heikko)
- Kommentti tarvittaessa

Alkuperäisjulkaisut:

- Maa, jossa tutkimus tehty
- Tutkimusvuosi
- Tutkimusasetelma (satunnaistettu kontrolloitu koe, vaihtovuoroinen tutkimus, kohorttitutkimus, tapaus-verrokkitutkimus, poikkileikkaustutkimus, ekologinen tutkimus, potilassarja)
- Tutkimukseen osallistuneet ja heidän määränsä
- Tutkimusryhmät ja niiden koko
- Tutkimuksen keskeyttäneiden määrä
- Olennaiset tutkimukseen mukaanotto- ja poissulkukriteerit
- Seuranta-aika
- Keskeiset tulokset (vaikuttavuuden pisteestimaatti ja 95 %:n luottamusväli)

- Tutkimuksen laatu (3 vaihtoehtoa: tasokas – kelvollinen – heikko)
- Tulosten sovellettavuus suomalaiseen väestöön (3 vaihtoehtoa: hyvä – kohtalainen – heikko)
- Kommentti tarvittaessa

Näytönastekatsausten tulisi olla mahdollisimman lyhyitä ja tiiviitä, joten riittää, että julkaisuja referoidaan yksityiskohtaisesti vain sen verran kuin tietyn näytön asteen todentaminen edellyttää. Kaikki olennaiset aiheeseen liittyvät tutkimukset tulee kuitenkin arvioida systemaattisesti. Tasokkaat ja kelvolliset, mutta heikosti suomalaiseen väestöön yleistettävät tutkimukset mainitaan vain lyhyesti (tutkimusten laatu, tulosten suunta ja sovellettavuus; kirjallisuusviite). Luokkien A–C näytön tueksi ei esitetä lainkaan heikkolaatuisia tutkimuksia.

Suosituslauseen muotoilu

Suosituslause suositustekstissä perustuu näytönastekatsaukseen, ja sen tulee olla sisällöllisesti yhdenmukainen näytönastekatsauksen väittämän kanssa. Siinä voidaan yhdistellä näyttö useamman tekijän osalta, mutta näytön astetta kuvaava kirjain pitää kohdistaa asianomaiseen kohtaan, esimerkiksi ”Statiinien käyttöä suositellaan, koska ne vähentävät kuoleman [E201](A) ja sydäninfarktin [E202](A) ja ilmeisesti myös aivoinfarktin [E204](B) riskiä”.

29. Esimerkkejä näytönastekatsauksista

Satunnaistettu kontrolloitu koe

Käypä hoito -suositus Polvi- ja lonkkanivelriikko

[nak07835]=Yhdistetyn laihdutus- ja harjoitteluohjelman merkitys ylipainoisilla polvinivelrikkopotilaille

15.4.2012

Eeva-Eerika Helminen

Näytön aste = B

Yhdistetty laihdutus- ja liikuntaharjoittelu ilmeisesti parantaa ylipainoisten ja lihavi- en polvinivelrikkopotilaiden objektiivista toimintakykyä ja vähentää subjektiivista toimintahaittaa.

Yhdysvalloissa tehdyssä satunnaistetussa kontrolloidussa 18 kuukauden seurantatutkimuksessa [R1] selvitettiin, onko laihdutusohjelman yhdistämisellä liike- ja liikuntaharjoitteluun merkitystä ylipainoisten polvinivelrikkoa sairastavien potilaiden objektiiviseen toimintakykyyn tai subjektiiviseen toimintahaittaan. Tutkimuksen sisäänottokriteereinä oli muun muassa kliinisesti oirehtiva ja radiologisesti varmistettu nivelriikko polvessa, BMI ≥ 28 kg/m² ja ikä ≥ 60 vuotta.

Tutkimukseen osallistui 316 henkilöä, jotka satunnaistettiin neljään ryhmään: 1) terveysterveystaryhmä, 2) liikuntaharjoitteluryhmä, 3) laihdutusryhmä ja 4) yhdistetty liikuntaharjoittelu- ja laihdutusryhmä.

Laihdutusryhmässä painonpudotustavoitteena oli 5 %:n painonlasku 18 kuukauden seuranta-aikana. Laihdutusohjelma perustui ruokavalio-ohjaukseen, sisälsi useita ryhmä- tai yksilömuotoisia ohjaukskertoja ja se jaettiin intensiivi- (kuukaudet 1–4), siirtymä- (kuukaudet 5–6) ja ylläpitovaiheisiin (kuukaudet 7–18).

Liikuntaharjoitteluohjelma oli myös jaettu intensiivivaiheeseen (kuukaudet 1–4), jolloin alaraajojen lihasvoimaharjoitteet, aerobinen harjoittelu ja niiden ohjaus toteutuivat valvotusti, ja ylläpitovaiheeseen (kuukaudet 5–), jolloin omatoimiharjoittelua sai siirtyä tekemään kotona.

Terveysterveystaryhmä osallistui kuukausittain ryhmätapaamisiin (kuukaudet 1–3), joi- sa käytiin läpi nivelrikon hoidon pääperiaatteita. Sen jälkeen heille järjestettiin puhelinohjausta 1–2 kuukauden välein. Tutkimuksessa objektiivista toimintakykyä mitattiin 6 minuutin kävelytestillä ja porraskävelytestillä, subjektiivista toimintakykyä ja kipua WOMAC:n vastaavilla osioilla.

Tutkimuspotilaista 252 (80 %) oli mukana 18 kuukauden seurannassa, jonka aikana yhdistettyyn liikuntaharjoittelu- ja laihdutusryhmään osallistuneilla 6 minuutin kävelytesti, porraskävelytesti sekä WOMAC:n toimintakyky- ja kipuosiot paranivat merkitsevästi ($p < 0,05$) enemmän kuin terveysterveystaryhmällä.

- Tutkimuksen laatu: tasokas
- Sovellettavuus suomalaisen väestöön: hyvä

Yhdysvalloissa tehdyssä satunnaistetussa kontrolloidussa 6 kuukauden seurantatutkimuksessa [R2] selvitettiin intensiivisen laihdutusohjelman vaikutusta ylipainoisten polvinivelrikkopotilaiden toimintakykyyn. Tutkimuksen valittiin 87 lihavaa (BMI ≥ 30 kg/m²) ja iäkästä (≥ 60 -vuotiasta) henkilöä, joilla oli polvinivelrikosta johtuvaa toimintakyvyn alenemaa arkipäivän toiminnoissa.

Osallistujat satunnaistettiin intensiiviseen laihdutusryhmään ja terveysterveystaryhmään. Laihdutusryhmässä tavoitteena oli 10 %:n painonlasku 6 kuukauden aikana. Tut-

kimuksen alussa heille suunniteltiin ravitsemus, jossa tuli 1 000 kcal:n vaje päivittäiseen arvioituun energiatarpeeseen ollen minimissään 1 200 kcal miehille ja 1 100 kcal naisille. Heille tarjottiin vähäkalorisia ateriakorvikkeita korkeintaan kahdelle päivittäiselle aterialle. Kolmannen päivittäisen aterian ja välipalojen osalta annettiin tarkat ravitsemusohjeet yksilöllisesti räätälöiden.

Laihdutusryhmä osallistui viikoittain ryhmätapaamisiin, joissa behavioristisin ja opetussellisin menetelmin opastettiin vähäkalorisen dieetin toteutuksessa ja joissa heidät punnittiin. Laihdutusryhmä osallistui lisäksi kolmesti viikossa järjestettävään ohjattuun liike- ja liikuntaharjoitteluun ja he saivat askelmittarit käyttöönsä.

Terveysneuvontaryhmä osallistui kahdesti kuussa järjestettäviin ryhmätapaamisiin, joissa annettiin terveysneuvontaa ja joissa potilaat punnittiin rohkaisten heitä pitämään paino mahdollisimman vakaana tutkimuksen ajan. Lisäksi heille lähetettiin kirjallista materiaalia terveellisistä elämäntavoista.

Toimintakykyä arvioitiin alussa ja 6 kuukauden kohdalla WOMAC-kyselyllä, 6 minuutin kävelytestillä ja porraskävelyllä. Tutkimuksen vei loppuun 79 (91 %, 41 laihdutus- ja 38 terveysneuvontaryhmän) potilasta.

Laihdutusryhmässä paino laski $8,7 \pm 0,8$ % ja terveysneuvontaryhmässä $0,0 \pm 0,7$ %. Laihdutusryhmällä oli tutkimuksen lopussa merkitsevästi ($p < 0,05$) pienempi toimintahaitta WOMAC-kyselyssä ja paremmat tulokset 6 minuutin kävelytestissä ja porraskävelyssä kuin terveysneuvontaryhmässä. Toimintakyky parani eniten niillä, joilla painon pudotus oli suurin.

- Tutkimuksen laatu: kelvollinen
- Sovellettavuus suomalaisen väestöön: hyvä
- **Kommentit:** Seuranta-aika lyhyt, nivelrikodiagnoosi epäselvä.

Kirjallisuutta:

[R1]=Messier SP, Loeser RF, Miller GD ym. Exercise and dietary weight loss in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis: the Arthritis, Diet, and Activity Promotion Trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:1501-10

[R2]=Miller GD, Nicklas BJ, Davis C, Loeser RF, Lenchik L, Messier SP. Intensive weight loss program improves physical function in older obese adults with knee osteoarthritis. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14:1219-30

Meta-analyysi

Käypä hoito -suositus Eteisvärinä

[nak04924]=Katetriablaatio eteisvärinän estohoitona

4.11.2010

Pekka Raatikainen

Näytön aste = A

Katetriablaatiohoito estää eteisvärinän uusiutumista tehokkaammin kuin lääkehoito.

Meta-analyysissä [R1] arvioitiin 63 eteisvärinän katetriablaatiohoitotutkimuksen ja 34 eteisvärinän estolääkitystutkimuksen tulokset. Potilaiden keski-ikä oli 55 vuotta ablaatioryhmässä ($n = 6\,936$) ja 62 vuotta lääkehoitoryhmässä ($n = 6\,589$) ($p > 0,05$). Seuranta-aika vaihteli 6–24 kk.

Ablaatiohoitopotilailla eteisvärinän kesto oli merkitsevästi pitempi (6,0 vs. 3,1 vuotta) kuin lääkehoitoryhmässä. Seuranta-aikana lääkehoito (amiodaroni, dofetilidi, sotaloli, flekainidi tai proparenoni) esti eteisvärinän uusiutumisen 52 %:lla (95 % luottamusväli 47–57 %) ja katetriablaatio 71 %:lla (95 % luottamusväli 65–77 %) potilaista eli katetriablaatiohoidon teho oli merkitsevästi parempi kuin lääkehoidon. Ablaatiohoito aiheutti myös merkitsevä-

ti vähemmän haittavaikutuksia kuin lääkehoito (5 % vs 30 %), mutta lääkehoidon aiheuttamat haitat olivat yleensä lievempiä.

- Tutkimuksen laatu: tasokas
- Sovellettavuus suomalaisen väestöön: hyvä

Meta-analyysissä [R2] oli mukana 6 satunnaistettua tutkimusta (n = 693), joissa verrattiin katetriablaatiohoidon ja lääkehoidon tehoa kohtausittaisen ja jatkuvan eteisvärinän uusiutumisen estossa. Seuranta-aika oli 12 kuukautta.

Seuranta-ajan lopussa 77 % ablaatiolla ja 29 % lääkkeillä hoidetuista potilaista oli sinusrytmissä (riskisuhde 9,74, 95 % luottamusväli 3,98–23,87, p < 0,001). Jos jatkuvaa eteisvärinää sairastavat potilaat jätettiin pois analyysistä, ablaatiohoidolla saavutettava etu oli vieläkin suurempi (riskisuhde 15,78, 95 % luottamusväli 10,07–24,73). Lisäksi ablaatiohoito vähensi merkittävästi sydänsairauksista

aiheutuneen sairaalahoidon tarvetta (riskisuhde 0,15, 95 % luottamusväli 0,10–0,23, p < 0,001). Uusintatoimenpiteitä tarvittiin 17 % ablaatiopotilaista.

- Tutkimuksen laatu: tasokas
- Sovellettavuus suomalaisen väestöön: hyvä

Kirjallisuutta:

[R1]=Calkins H, Reynolds MR, Spector P ym. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:349-61

[R2]=Piccini JP, Lopes RD, Kong MH, Hasselblad V, Jackson K, Al-Khatib SM. Pulmonary vein isolation for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:626-33

30. Keskeisiä käsitteitä ja määritelmiä tutkimusten arvioinnissa

Piste-estimaatti on se numeerinen arvo, joka saadaan arvioitavalle tulosmittarille (mitattavalle suurelle) tutkimusaineistosta, esim. riskisuhteeksi 1,50 tai systolisen verenpaineen keskiarvoksi verrokkiryhmässä 142,4 mmHg.

Luottamusväli kuvaa piste-estimaatin satunnaista hajontaa eli käytännössä piste-estimaatin tarkkuutta. Oletetaan, että kun sama tutkimus tehtäisiin samalla aineistolla lukuisia kertoja, niin todellinen arvo lankeaisi 95 %:n luottamusvälin ilmaisemalle alueelle 95 %:ssa näistä tutkimuksista. Lisäksi uskotaan, että näiden piste-estimaattien hajonta noudattaisi normaalijakaumaa, jolle luottamusvälien laske-
nta vastaavasti perustuu.

Harha eli systemaattinen virhe tarkoittaa sitä, että piste-estimaatti eroaa harhaan johtavasti todellisesta arvosta. Se voi aiheutua siitä, että mitataan eri asiaa kuin luullaan mitattavan, esimerkiksi mitataan paastoverensokeri tutkittavilla, jotka eivät ole paastonneet tai siitä, että vertaillaan ryhmiä, jotka eivät ole vertailukelpoisia (esimerkiksi verrataan verenpaineen keskiarvoa ryhmillä, joiden keskimääräinen ikä eroaa huomattavasti). Systemaattista virhettä pyritään hallitsemaan huolellisella tutkimuksen suunnittelulla ja toteutuksella. Tärkeitä keinoja ovat satunnaistaminen, sokkouttaminen, pätevien mittareiden ja mittaus-
tapojen valinta, tutkimushenkilöstön koulutus, jotta kaikki keräävät tiedot samalla tavalla, ja asianmukainen tilastollinen analyysi.

Satunnaisella virheellä viitataan siihen satunnaiseen vaihteluun, jonka katsotaan kuuluvan väistämättömästi mittaamiseen. Uskotaan, että satunnaisesta vaihtelusta ei ole mahdollista päästä eroon, mutta mikäli otettaisiin samasta joukosta useita otoksia, näistä saatavien piste-estimaattien vaihtelu keskittyisi todellisen arvon ympärille. Satunnaista virhettä hallitaan otoskoolla: mitä enemmän mittausarvoja on, sitä tarkempi kuva saadaan kyseisen teki-

jän keskimääräisestä arvosta, jonka siis ajatellaan heijastavan todellista arvoa.

Tilastollinen merkitsevyys viittaa siihen, poikkeako tutkimustulos merkittävästi ns. nollahypoteesista eli yleensä lähtöoletuksesta, että vertailtavien ryhmien välillä ei ole eroa. Uskotaan, että kun tulos poikkeaa riittävän paljon tästä lähtöoletuksesta, eroa ei voida selittää satunnaisesta vaihtelusta johtuvaksi, ja on hyvä syy uskoa siihen, että havaittu ero viittaa todelliseen eroon (esimerkiksi hoidon vaikuttavuuteen). Tilastollisen merkitsevyyden raja asetetaan tavanomaisesti niin, että mikäli tulos eroaa nollahypoteesista enemmän kuin 95 % tuloksista eroaisi satunnaisesti, tulos on tilastollisesti merkitsevä. Koska tilastollinen merkitsevyys on sidoksissa nollahypoteesin oletettuun satunnaiseen hajontaan, joka on laskennallisesti kääntäen verrannollinen otoskoko-
on, tilastollinen merkitsevyys itse asiassa heijastaa saadun tuloksen tarkkuutta. Tilastollista merkitsevyyttä tulkitaan usein virheellisesti ja tehdään sen perusteella johtopäätöksiä, joiden pitäisi perustua kliinisen merkittävyyteen.

Kliininen merkittävyys viittaa siihen, kuinka suuri vaikuttavuuden pitäisi olla, jotta sillä olisi käytännössä merkitystä. Pienin kliinisesti merkittävä ero (MCID, mean clinically important difference) tarkoittaa sitä jatkuvalla (esimerkiksi kipu-) asteikolla todettavaa muutosta, jonka potilas kokee vähentäneen hänen oireitaan. Kliinisesti merkittävältä erolta voidaan myös edellyttää, että potilas kokee tilansa selvästi lievittyneen. Kliinistä merkittävyyttä voidaan arvioida myös potilaan hyväksyttävänä lopputuloksena kokemana tilana (patient acceptable symptom state, PASS). Esimerkiksi kipu on paitsi selvästi lievittänyt mutta myös vähentynyt niin, että potilas kokee tilansa hyväksyttävänä. Periaatteessa kaikissa vaikuttavuustutkimuksissa tulisi määrittää MCID ja PASS, koska niiden raja-arvot riippuvat diag-

noosista, taudin vaikeusasteesta, tutkittavasta interventtiosta ja tulosmittarista. Kliinisen merkittävyyden raja-arvoja on usean tautitilan kohdalla tutkittu, joten tätä tietoa voidaan hyödyntää muidenkin tutkimusten tulosten kliinisen merkittävyyden arvioinnissa.

Kliinistä hyötyä tai haittaa mittaava lopputulosuuttuja viittaa siihen, että lopputulos tulisi aina mitata ja analysoida sillä tavalla, että tuloksista on helppo vetää käytännön johtopäätöksiä. Jo tutkimuksen suunnitteluvaiheessa pitäisi määrittellä, mikä lopputulosmuuttujan arvo vastaa kliinisesti merkittävää vaikutusta. Tutkimuksen lopussa pitäisi analysoida, kuinka suuri osa vertailtavista ryhmistä hyötyi kliinisesti, ja käyttää tuloksen ilmaisemiseen helposti tulkittavaa suuretta. Tällaisia suureita ovat riskisuhde, riskiero ja NNT (number needed to treat), kun taas keskiarvojen eroista tai muutosten keskiarvoista voi tehdä vain epäsuoria päätelmiä kliinisestä merkittävyydestä. Esimerkiksi laihtutusta koskevassa tutkimuksessa saatiin tilastollisesti merkitseväksi tulokseksi, että hoitoryhmässä osallistujat laihtuivat keskimäärin 4 % enemmän kuin kontrolliryhmässä. Lukijan on vaikea päätellä tästä, onko tutkimuslääkkeestä käytännössä hyötyä vai ei.

Sen sijaan, jos kerrotaan että hoitoryhmässä 42 % ja lumeryhmässä 8 % laihtui vähintään 5 % lähtöpainosta (RR 5,25), saadaan jo parempi kuva lääkkeen mahdollisesta käytännön hyödystä.

Sekoittava tekijä voi aiheuttaa piste-estimaattiin systemaattista virhettä, mikäli sitä ei oteta tutkimuksen suunnittelu- ja analyysivaiheessa huomioon. Sekoittava tekijä on tutkittavien potilaiden ominaisuus, joka osaltaan määrää taudin syntyä tai etenemistä. Esimerkiksi ikä voi olla sekoittava tekijä, kun tutkitaan alkoholin käytön vaikutusta aivoinfarktin ilmaantumiseen: iäkkäät ihmiset käyttävät yleensä vähemmän alkoholia kuin nuoremmat, mutta saavat nuoria useammin aivoinfarktin. Mikäli vertailtavat ryhmät eivät ole iän suhteen samankaltaisia eikä ikää oteta analyysissä huomioon, saadaan vääristynyt tulos. Sekoittavien tekijöiden vaikutusta yritetään hallita muun muassa satunnaistamisella (tutkimusryhmistä pyritään saamaan vertailukelpoiset) ja käyttämällä analyysissä monimuuttujamalleja, joissa potilaiden ominaisuudet vakioidaan alkutilanteessa, jolloin vertailtavat ryhmät ikään kuin lähtevät samalta viivalta.

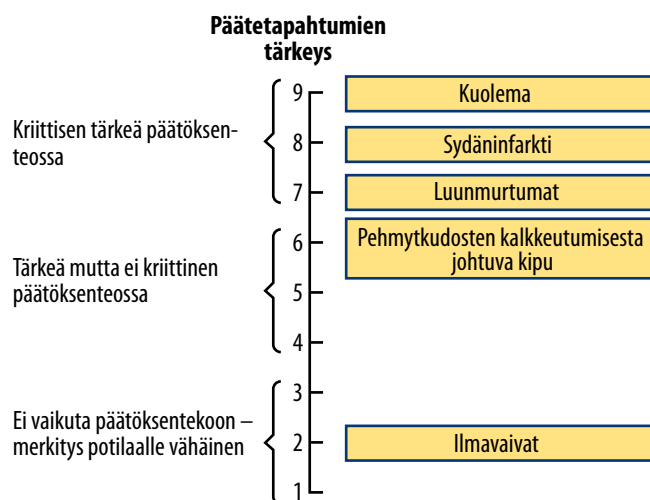
31. Hoitosuosituksen näytönasteen arviointi GRADE-työryhmän tapaan

Näytönasteen arvioinnin lähtökohdat

Vuonna 2000 käynnistyneen GRADE-yhteistyöryhmän (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) [1], [2] toiminta on saanut alkunsa pyrkimyksistä tuoda selkeyttä luokituksiin ja yhdenmukaistaa tutkimusnäytön arviointia [3]. Tavoitteena on myös, että hoitosuosituksen tekijät voisivat enemmän hyödyntää samaa taustatyötä. GRADE-työryhmä on luonut näytönasteen arviointiin prosessin, joka pyrkii olemaan mahdollisimman yksiselitteinen, läpinäkyvä, selkeä ja toistettava. Työryhmä on päätenyt näytönasteen neliportaiseen luokiteluun. Luokkien määritelmä on kytketty arviointiin siitä, kuinka luotettava on tutkimusten tuloksiin perustuva arvio (estimaatti) vaikutuksen suuruudesta. Aiemmassa määritelmässä luokat kuvasivat todennäköisyyttä, jolla mahdollinen uusi tieto muuttaa käsitystä hoidon vaikutuksesta ja sen suuruudesta. Luokittelua on käytetty eniten hoitojen ja hoitotutkimusten arviointiin, mutta sitä sovelletaan myös epidemiologisten havainnoivien tutkimusten näytön arvioinnissa sekä diagnostiikkatutkimuksissa.

Lähtökohtana selkeä kysymys. Näytönastetta arvioitaessa tulee tutkimuskysymys muotoilla selkeästi ja yksiselitteisesti. Kliinistä hoitoa koskevilla kysymyksillä on neljä keskeistä osaa: potilaat (**P**atients), interventio (**I**ntervention), vertailu (**C**omparator) ja tulosmuuttuja (**O**utcome). Näitä kutsutaan PICO-muuttujiksi. Esimerkkinä voisi toimia kysymys ”Kun haimasyöpäpotilaita (P) hoidetaan oireenmukaisesti, ovatko endoskooppisesti asennetut stentit (I) avokirurgiaa (C) parempia oireiden lievityksessä (O), kuolleisuuden vähentämisessä (O) tai kustannuksiltaan (O).

Oleelliset tulosmuuttajat. GRADE-luokituksen lähtökohtana ovat potilaan kannalta oleelliset tulosmuuttajat (outcomes). Jo ennen kirjallisuuden läpikäymistä suositusryhmä valitsee potilaan kannalta merkittävät tulosmuuttajat, joita vasten vaikuttavuutta arvioidaan. Tällaisia muuttajia ovat esimerkiksi kuoleman välttäminen, sairauden oireiden lievittyminen tai niiltä välttyminen ja elämänlaadun paraneminen (kuva 2).



Kuva 2. Hoitotulosten hierarkia tärkeysjärjestyksessä potilaan kannalta. Esimerkkinä fosfaattipitoisuutta pienentävien lääkkeiden vaikutusten arviointi potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaan liittyvä hyperfosfatemia [4].

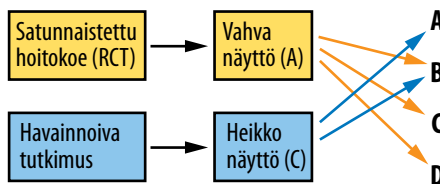
Usein potilaan kannalta äärimmäinen ja olen-
nainen tulosmuuttuja on kuoleman riski. Kui-
tenkin parantumattomasti sairailta potilailla
oireiden lievittyminen saattaa olla potilaan
lähtökohdista elinaikaa tärkeämpi tulosmuut-
tuja. GRADE-prosessiin kuuluu sekä keskeis-
ten tulosta mittaavien että mahdollisia haittoja
kuvaavien tulosmuuttujien tunnistaminen ja
huomioiminen arvioinnissa.

Näytönasteen ilmoittaminen

Näytönaste ilmoitetaan neliportaisella astei-
kolla A (vahva), B (kohtalainen), C (heikko)
tai D (hyvin heikko). Taulukossa 13 esitetään
neliportaisen asteikon määritelmät sekä sana-
muoto, jota tekstissä käytetään ilmaisemaan
suosituksen vahvuutta sekä suomeksi että eng-
lanniksi.

Näytön asteen määrittäminen ja nostaminen

Laadukkaat satunnaistetut, vertailevat hoito-
tutkimukset tuottavat GRADE-ryhmän mu-
kaan lähtökohtaisesti vahvaa astetta A näyttöä
hoidon vaikuttavuudesta. Havainnoivista hoi-



Kuva 3. Näytönasteen arviointi sekä laskeminen ja nos-
taminen hoitosuosituksissa. Satunnaistetut hoitokokeet
tuottavat lähtökohtaisesti astetta A näyttöä hoitosuosi-
tuksia varten. Näytönastetta huonontavat tekijät saatta-
vat kuitenkin heikentää näytönastetta (keltaiset nuolet).
Havainnoivien tutkimusten näytönaste on GRADEn mu-
kaan yleensä heikkoa astetta C. Sitä voidaan nostaa,
jos tulos on vakuuttava ja harhan mahdollisuus pieni
(siniset nuolet). Näytön astetta voidaan myös havain-
noivissa tutkimuksissa laskea D:hen. Lähde [11]

tutkimuksista saatu tieto on lähtökohtai-
sasti astetta C. Yleensä, jos satunnaistettuja
tutkimuksia on käytettävissä, näytönasteen
arviointi perustetaan niihin. Mahdollisten
haittojen – kuten harvinaisten haittavaikutus-
ten – arvioinnissa satunnaistetut tutkimukset
eivät ole yhtä vahvoja; potilaita on usein liian
vähän, jotta erot haittatapahtumissa saataisiin
luotettavasti esiin. Luotettavin näyttö saadaan
silloin havainnoivista tutkimuksista. Hoidon
tehoa arvioidessa monet tutkimuksen mene-
telmiin liittyvät seikat saattavat heikentää käsi-

TAULUKKO 13. Näytönasteen määritelmät ja sanamuodot suomeksi ja englanniksi.

Näytönaste	Määritelmä	Sanamuoto suomeksi	Wording in English
A (vahva)	On varsin varmaa, että todellinen vaikutus on lähellä arviota vaikutuksesta	on / lisää / vähentää / ei ole vaikutusta	is effective / has some effect / is not effective / is harmful...
B (kohtalainen)	On melko varmaa, että todellinen vaikutus on lähellä arviota vaikutuksesta, mutta on mahdollista, että se on merkittävästi erilainen	ilmeisesti on / ilmeisesti lisää / ilmeisesti vähentää / ilmeisesti ei ole vaikutusta	appears to be effective / appears to have some effect / appears not to be effective / appears to be harmful...
C (heikko)	Luottamus vaikutuksen arvioon on rajoitettu: todellinen vaikutus saattaa poiketa merkittävästi arvioidusta	lienee / saattaa lisätä / saattaa vähentää / ei liene vaikutusta	may be effective / may have limited effect / may not be effective / may be harmful...
D (hyvin heikko)	Luottamus vaikutuksen arvioon on hyvin rajoitettu: todellinen vaikutus poikkeaa todennäköisesti merkittävästi arvioidusta	saattaa lisätä / vähentää, mutta luotettava näyttö puuttuu * ei ole näyttöä **	might possibly/might possibly not ...be effective/have limited effect/be harmful... but the evidence is insufficient* there is insufficient evidence on the effect... **

* Ilmaisua "Saattaa lisätä tai vähentää" voidaan käyttää, kun piste-estimaatti viittaa kliinisesti merkittävään vaikutukseen

** Käytetään, kun vaikutuksen piste-estimaattia ei ole saatavilla.

TAULUKKO 14. Näytön astetta laskevat ja nostavat tekijät [10].

Tekijä	Kommentti (näytön aste) [the quality of evidence]
<p>Tutkimuksen laatu (satunnaistetut kontrolloidut tutkimukset) puutteita potilaiden jaossa satunnaistettaviin ryhmiin sokkoutus puuttuu tai on epäonnistunut tutkimuksesta poisjääneiden määrä on suuri valikoiva tulosten raportointi muut rajoitteet</p>	<p>Näytön astetta laskevat tutkimuksen rajoitteet (puutteet potilaiten jaossa satunnaistettaviin ryhmiin)</p>
	<p>Näytön astetta laskevat tutkimuksen rajoitteet (puuttuva tai epäonnistunut sokkoutus).</p>
	<p>Näytön astetta laskevat tutkimuksen rajoitteet (suuri seurannasta poistuneiden määrä havaittuun vaikutukseen nähden / intention-to-treat-periaatteesta luopuminen / erot seurannasta poistuneiden määrässä vertailuryhmien välillä). Noninferiority-tutkimuksissa: suuri seurannasta poistuneiden määrä havaittuun vaikutukseen nähden / tutkimuksessa ei raportoitu sekä hoitoon sitoutuneiden tuloksia että kaikkien niiden tuloksia, joilla lopputulos oli tiedossa</p>
	<p>Näytön astetta laskevat tutkimuksen rajoitteet (valikoiva tulosten raportointi)</p>
	<p>Näytön astetta laskevat tutkimuksen rajoitteet (tutkimuksen ennenaikainen päättäminen havaitun vaikutuksen vuoksi / validoimattomien tulosmuuttujien käyttäminen / hoitovaikutuksen jatkuvuus (carryover effects) ristikkäistutkimuksessa / sisäänottokriteerien epätasapainoharha satunnaistetussa tutkimuksessa)</p>
<p>Tulosten epäyhtenäisyys</p>	<p>Näytön astetta laskee tulosten epäyhtenäisyys (tulosten selittämätön vaihtelu)</p>
<p>Tulosten epäsuoruus</p>	<p>Näytön astetta laskee epäsuoruus (tutkimuksen kohderyhmä poikkeaa hoitosuosituksen kohderyhmästä)</p> <p>Näytön astetta laskee epäsuoruus (tutkimuksen interventio poikkeaa hoitosuosituksen interventiosta)</p> <p>Näytön astetta laskee epäsuoruus (erot tulosmuuttujissa) / lyhyet seuranta-ajat / vain toissijaisia tulosmuuttujia raportoitu / potilaalle merkityksellisiä tuloksia ei raportoitu)</p> <p>Näytön astetta laskee epäsuoruus (ei suoria vertailuja)</p>
<p>Tulosten epätarkkuus</p>	<p>Näytön astetta laskee epätarkkuus (leveät luottamusvälit)</p> <p>Näytön astetta laskee epätarkkuus (vähän potilaita / vähän lopputapahtumia / vähän potilaita ja lopputapahtumia / vähän potilaita jokaiseen vertailuun)</p>
<p>Julkaisuharha</p>	<p>Näytön astetta laskee epäily julkaisuharha (vain pieniä ja kaupallisesti rahoitettuja tutkimuksia / epäsymmetrinen suppilokuvaaja (funnel plot) / tilastollisesti merkitsevä suppilokuvaaja)</p>
<p>Näytön astetta nostavat tekijät</p>	
	<p>Näytön astetta nostaa vaikutuksen suuruus</p>
	<p>Näytön astetta nostaa se, että kaikki sekoittavat tekijät vähentäisivät vaikutusta</p>
	<p>Näytön astetta nostaa selvä annos-vastesuhde</p>

TAULUKKO 15. Esimerkki SoF-taulukosta. Summary of findings for the main comparison. Enhanced glucose control for diabetic neuropathy in type 1 diabetes. Lähde [7].

Enhanced glucose control for diabetic neuropathy						
Patient or population: patients with diabetic neuropathy Settings: outpatients Intervention: enhanced glucose control						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95 % CI)		Relative effect (95 % CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Control	Enhanced glucose control				
Incidence of clinical neuropathy after 5 years: risk ratio Follow-up: 5 years	173 per 1 000	79 per 1 000 (57 to 109)	RR 0.46 (0.33 to 0.63)	1 228 (3 studies)	++++ high	Large significant difference in favor of enhanced glucose control. Annualized RD of -1.84 % (95 % CI -2.56 to -1.11)
Annual change in peroneal nerve motor conduction velocity m/ sec	The mean annual change in peroneal nerve motor conduction velocity in the control groups was -0.33 m/sec	The mean annual change in peroneal nerve motor conduction velocity in the intervention groups was 0.61 higher (0.51 to 0.71 higher)	-	1 371 (4 studies)	++++ high	Small significant difference in favor of enhanced glucose control
Annual change in median nerve motor conduction velocity	The mean annual change in median nerve motor conduction velocity in the control groups was -0.25 m/sec	The mean annual change in median nerve motor conduction velocity in the intervention groups was 0.46 higher (0.36 to 0.57 higher)	-	1 241 (2 studies)	++++ high	Small significant difference in favor of enhanced glucose control
Annual change in ulnar nerve motor conduction velocity	The mean annual change in ulnar nerve motor conduction velocity in the control groups was -0.93 m/sec	The mean annual change in ulnar nerve motor conduction velocity in the intervention groups was 1.49 higher (0.74 lower to 3.71 higher)	-	134 (2 studies)	++++ moderate ¹	No significant difference

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95 % CI)		Relative effect (95 % CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Control	Enhanced glucose control				
Annual change in vibration threshold in the feet	The mean annual change in vibration threshold in the feet in the control groups was -0.62 SMD	The mean annual change in vibration threshold in the feet in the intervention groups was 0.32 standard deviations higher (0.02 to 0.62 higher)	-	177 (3 studies)	++++ high	Small significant difference in favor of enhanced glucose control
Adverse events	See comment	See comment	Not estimable	-	-	Hypoglycemic episodes significantly more common with enhanced glucose control: see text

*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95 % confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95 % CI). CI: confidence interval; RD: risk difference; RR: risk ratio; SMD: standardized mean difference

[†] Wide 95 % CI.

tystä näytönasteesta. Näytönasteen huonontaminen perustuu harhan todennäköisyyteen tai olemassaoloon tutkimuksessa taikka tulosten (huonoon) soveltuvuuteen niiden potilaiden hoitoon, joita hoitosuositus koskee (kuva 3).

Näytönastetta laskevia tekijöitä on viisi: tutkimuksen laatu, tulosten epäyhtenäisyys, tulosten epäsuoruus, tulosten epätarkkuus sekä julkaisuharha. Pääperiaatteet on lueteltu taulukossa 14.

Tutkimuksen laatu. Tavallisin harhaa tuottava tekijä on tutkimuksen toteutuksessa: esimerkiksi satunnaistetussa tutkimuksessa potilaiden jakoa ryhmiin ei ole salattu hoidon aloituksesta päättäviltä (allocation concealment), hoitomuodon (tai mittaushenkilöstön) sokkoutus puuttuu tai on epäonnistunut, tutkimuksesta poisjääneiden määrä on suuri tai hoidon tuloksia on raportoitu valikoivasti. Myös tutkimuksen lopettaminen suunniteltua aikaisemmin hoidon hyödyn osoittaututtua

välirvioissa merkitseväksi voi johtaa harhaan.

Tulosten epäyhtenäisyys. Näytönastetta heikentää tulosten epäyhtenäisyys, esimerkiksi se, että systemoidussa katsauksessa eri osatutkimukset tuottavat hyvin erilaisia tuloksia. Tämä voi johtua sattumasta tai toistaiseksi tuntemattomasta syystä tai esimerkiksi siitä, että tutkittavat potilasryhmät, tehdyt interventiot tai tulosmuuttujat poikkesivat eri tutkimuksissa toisistaan. Joissakin tutkimuksissa potilaat saattoivat olla sairaampia kuin toisissa, lääkkeiden annokset ja hoidon kesto vaihtelivat tai paranemisen seurannassa käytettiin erilaisia mittareita. Tulosten epäyhtenäisyys heikentää näytönastetta, jos siihen ei löydy uskottavaa selitystä.

Tulosten epäsuoruus. Myös tulosten tai vaikutusten epäsuoruus ja yleistettävyyden ongelmat voivat heikentää arviota näytönasteesta. Tutkimuksen kohderyhmä poikkeaa hoitosuosituksen kohderyhmästä tai hoidon

TAULUKKO 16. Esimerkki näytönastekatsaukseen tiivistetystä SoF-taulukosta ^A (lähdetaulukko sama kuin yllä). Summary of findings for the main comparison. Enhanced glucose control for diabetic neuropathy in type 1 diabetes.

Outcome	Number of participants (studies)	Assumed risk (control)	Corresponding risk (intervention)	Relative effect (95 % CI)
Incidence of clinical neuropathy after 5 years	1 228 (3)	173 per 1 000	79 per 1 000 (57 to 109)	RR 0.46 (0.33 to 0.63)
Annual change in vibration threshold in the feet	177 (3)	-0.62 SMD (mean annual change)	0.32 SD higher (0.02 to 0.62 higher)	RR 0.32 (0.02 to 0.62)
Annual change in peroneal nerve motor conduction	1 371 (4)	-0.25 m/sec (mean annual change)	0.61 higher (0.51 to 0.71 higher)	RR 0.61 (0.51 to 0.71)

toteutustapa voi olla erilainen kuin hoitosuosituksessa. Epäsuorien lopputulosmuuttujien (kuten laboratorioanalyysit) raportointi potilaan kannalta tärkeiden lopputulosmuuttujien (eloonjäänti, sairastuvuus, oireiden lievittyminen) sijasta alentaa näytönastetta. Myös liian lyhyt seuranta-aika heikentää näytönastetta, jos tutkittavana on pitkäaikaisen sairauden hoito tai mahdollisesti vasta pitkän ajan kuluessa ilmaantuvat vaikutukset. Toisinaan kahta lääkettä on verrattu erikseen lumehoitoon, mutta ei keskenään. Jos toinen lääkkeistä on osoittautunut merkitsevästi lumetta paremmaksi ja toinen vain hieman paremmaksi, voitaisiin ajatella, että selvästi paremmaksi osoittautunut lääke on toista parempi. Näyttö on kuitenkin epäsuoraa suoran vertailun puuttuessa kahden lääkkeen väliltä, jolloin ei ole kunnollista näyttöä hoitojen välisestä tehoerosta. Epäsuorat vertailut, ks. myös kappale Verkotometa-analyysi s. 60.

Tulosten epätarkkuus. Tulokset voivat olla epätarkkoja pienen potilas- tai tapahtumamäärän takia. Tämä näkyy vaikutuksen arvioiden suurina luottamusväleinä.

Julkaisuharha. Tutkimukset, joissa ei saada tulosta jonkin hoidon paremmuudesta vertailukohteeseen nähden, jäävät useammin julkaisematta kuin sellaiset, joista on saatu selvä tulos. Tämä vääristää julkaisujen perusteella tehtyä arviota hoidon tehosta niin, että hoidon vaikutus näyttää suuremmalta kuin

se todellisuudessa on. Tätä harhaa on pyritty ehkäisemään vaatimalla kaikkien tutkimusten rekisteröimistä (5) jo niiden suunnitteluvaiheessa (6), jolloin voidaan paremmin valvoa, että tulokset raportoidaan niiden valmistuttua.

Näytön asteen nostaminen. Havainnoivien tutkimusten näyttö on GRADE-luokittelun mukaan lähtökohtaisesti heikkoa (aste C). Kuitenkin näytönastetta voidaan nostaa, jos tulos on hoito- ja verrokkiryhmissä toistetusti huomattavan erilainen (vaikutusta voidaan pitää suurena, jos suhteellinen riski on alle 0,5 tai yli 2, ja hyvin suurena, jos se on alle 0,2 tai yli 5). Havainnoivan tutkimuksen näytönastetta voidaan nostaa, jos on näyttöä annosvastesuhteesta tai kaikki ajateltavissa olevat harhat heikentäisivät tulosta. Esimerkiksi tupakan ja keuhkosyövän yhteydestä on olemassa ainoastaan havainnoivia tutkimuksia, mutta yhteys on toistetusti osoitettu huomattavaksi ja annos-vastesuhde on selkeä, joten näyttö on epäilemättä astetta A.

Kun raportoituja lopputulosmuuttujia (primary outcomes) on useita, valitaan lopulliseksi näytönasteeksi alin näytönaste niiden lopputulosmuuttujien joukosta, jotka on arvioitu kriittisiksi (kuva 2).

GRADEn keskeinen periaate on näytönasteen arvioinnin läpinäkyvyys. Näytönastetta laskevat tai nostavat tekijät tulee mainita ja selittää. Eri henkilöt tai suositusryhmät eivät aina pää-

dy samaan arvioon näytönasteesta. Siksi lukijan tulee saada tietää, millä perusteella näytönaste on määritetty.

GRADE suosittelee, että näytönasteen arviointi tiivistetään PICO-kysymyksen alle rakennettavaan tiivistelmätaulukkoon (summary of findings, SoF), ks. taulukot 15 ja 16. Muun muassa Cochrane-katsauksiin ja useiden maiden hoitosuosituksiin on SoF-taulukoita alettu tuottaa systemaattisesti.

KIRJALLISUUTTA

1. GRADE working group.
<http://www.gradeworkinggroup.org/>; Siteerattu 23.10.2012
2. Atkins D, Best D, Briss PA ym. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490
3. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE ym. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6
4. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R ym. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008;336:995-8
5. Controlled Clinical Trials. 2012.
www.controlled-trials.com/isrctn; Siteerattu 23.10.2012
6. De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA ym. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *Lancet* 2004;364:911-2
7. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL ym. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;6:CD007543
8. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R ym. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008;336:1049-51
9. Varonen H, Jousimaa J, Helin-Salmivaara A ym. Electronic primary care guidelines with links to Cochrane reviews--EBM Guidelines. *Fam Pract* 2005;22:465-9
10. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G ym. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol* 2011;64:407-15
11. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ ym. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011;64:401-6

32. Suosituksen vahvuuden arvioiminen GRADE-työryhmän tapaan

GRADE-työryhmä on pitänyt tärkeänä arvioida paitsi näytönastetta myös yksittäisten suosituslauseiden vahvuutta. Se suosittelee, että näytönasteen lisäksi hoitosuositusryhmät ottavat kantaa myös suositusten vahvuuteen ja ehdottaa tähän kahta luokkaa, vahvoja ja heikkoja suosituksia. Vahvan suosituksen tärkein ominaisuus on, että suositusryhmä on vakuuttanut suosituksen noudattamisen tuottavan hyötyjä, jotka ylittävät mahdolliset haitat (tai päinvastoin, kun suositellaan jostakin hoitomuodosta pidättäytymistä). Heikon suosituksen tärkein ominaisuus on, että suositusryhmä arvioi suosituksen noudattamiseen liittyvien hyötyjen ylittävän haitat, mutta hyöty on vähäinen tai vielä epävarma (tai päinvastoin, jos ehdotetaan hoidosta pidättäytymistä).

Mikäli näytönastekatsauksen yhteydessä annetaan myös näytönasteen arvion lisäksi myös suositus, tulee suosituksen perusteena olevat tekijät, mukaan lukien arvot, kuvata täydentävässä lauseessa. Näin tehdään erityisesti siinä tapauksessa, jos vahvaan näyttöön on liitetty heikko suositus tai päinvastoin. Suosituksen vahvuutta määrittävät tekijät ja esimerkkejä niitä kuvaavista lauseista on esitetty taulukossa 17.

GRADE-työryhmä ehdottaa, että hoitosuositusryhmät ohjeistetaan ottamaan kantaa suosituksen vahvuuteen ja tuottamaan suosituksia käytäntöjen puolesta tai niitä vastaan, joten ”nollavaihtoehtoa” ei periaatteessa ole. Käytännössä kuitenkin on tilanteita, joissa näyttö on heikkoa, joten ryhmä voi suositella menetelmän käyttöä vain tutkimuksen yhteydessä. Ryhmä voi myös antaa ehdotuksia hyvistä käytännöistä (best practices statements), jotka

eivät ole varsinaisia suosituksia, ja jotka tulee näkyvästi erottaa luokitelluista suosituksista.

Suosituksen vahvuus ilmoitetaan neliportaisella asteikolla vahva puolesta – heikko puolesta – heikko vastaan – vahva vastaan. Taulukossa 18 esitetään neliportaisen asteikon määritelmät sekä sanamuoto, jota tekstissä käytetään ilmaisemaan suosituksen vahvuutta sekä suomeksi että englanniksi.

GRADE-työryhmä esittää eri osapuolten arvojen ja näkökulmien huomioon ottamista suositusten vahvuutta arvioitaessa. Tällöin huomioidaan ennen kaikkea potilaiden, mutta myös terveydenhuollon ammattilaisten ja päättäjien arviot hoidon hyötyjen ja haittojen tärkeydestä (ks. taulukko 19).

Esimerkki 1. On kohtalaista näyttöä (B-taso), että rilutsoli lisää ALS-potilaan elinaikaa keskimäärin noin 2–3 kuukaudella. Tämä antaa kuitenkin aihetta vain heikkoon suositukseen, ja viime kädessä lääkkeen käytöstä tai siitä pidättäytymisestä tulee päättää potilaan tahtoa kuunnellen.

Esimerkki 2. Näyttö ylipainehappihoidon hyödyistä on erittäin niukkaa useimmissa indikaatioissa, joihin tätä hoitoa on kokeiltu. Myös vakavan sukeltajantaudin hoidossa näyttö ylipainehappihoidon hyödyistä on astetta C. Sukeltajantauti on kuitenkin potentiaalisesti hengenvaarallinen tila, eikä ylipainehappihoidolle ole vaihtoehtoja. Näin ollen kyseisessä tilanteessa ylipainehappi on kuitenkin käytössä, mikäli resurssit hoidon toteuttamiseen on olemassa. Sen käytöstä voidaan antaa vahva suositus puutteellisesta näytöstä huolimatta.

TAULUKKO 17. Suosituksen vahvuutta määrittävät tekijät

Tekijä	Kommentti
Tasapaino hyötyjen ja haittojen välillä	Suositus on heikko, koska arvio hoidon hyödyistä haittoihin nähden on epävarma / hoidon potilaalle aiheuttama kuormitus on suuri Suositus on heikko, koska sen tehosta vertailuhoitoin nähden on niukasti tietoa / ei ole tietoa Suositus on vahva, koska intervention hyödyt ylittävät sen mahdolliset haitat ja intervention kustannukset ovat pienet
Näytön aste	Suositus on heikko huonolaatuisen näytön vuoksi*
Arvot ja mielipiteet	Suositus arvottaa korkealle... / Useimmat potilaat arvottaisivat...
Kulut ja resurssit	Suositus on heikko epäselvän tai kyseenalaisen panos/tuotossuhteen vuoksi

* Kommenttia ei tarvitse käyttää, jos huonolaatuinen näyttö on ainoa syy heikkoon suositukseen

TAULUKKO 18. Suosituksen vahvuuden määritelmät ja sanamuodot esimerkein.

Vahva suositus käyttää interventiota	Suositellaan Inhaloitavia kortikosteroideja suositellaan käytettäväksi vaikean astma-kohtauksen hoidossa	Is / are recommended Inhaled corticosteroids are recommended as early treatment for acute severe asthma
Heikko suositus käyttää interventiota	Ehdotetaan Inhaloitavia kortikosteroideja ehdotetaan käytettäväksi vaikean astma-kohtauksen hoidossa	Is / are suggested Inhaled corticosteroids are suggested as early treatment for acute severe asthma
Heikko suositus olla käyttämättä interventiota	Ei ehdoteta Inhaloitavia kortikosteroideja ei ehdoteta käytettäväksi vaikean astma-kohtauksen hoidossa	Cannot be suggested Inhaled corticosteroids cannot be suggested as early treatment for acute severe asthma
Vahva suositus olla käyttämättä interventiota	Ei suositella Inhaloitavia kortikosteroideja ei suositella käytettäväksi vaikean astma-kohtauksen hoidossa	Is / are not recommended Inhaled corticosteroids are not recommended as early treatment for acute severe asthma

TAULUKKO 19. Vahvalle ja heikolle suositukselle ominaisia eri osapuolten arvoja ja näkökulmia.

	Vahva suositus	Heikko suositus
Potilaat	Useimmat potilaat vastaavassa tilanteessa valitsisivat tämän hoidon	Monet potilaat vastaavassa tilanteessa valitsisivat tämän hoidon, mutta monet myös eivät
Terveydenhuollon ammattilaiset	Useimpien klinikoiden mielestä potilaan pitäisi saada tämä hoito	Erilaiset vaihtoehdot sopivat eri potilaille, ja hoitopäätöstä ohjaavat potilaan arvot ja mielipiteet (potilaita tulee auttaa valitsemaan vaihtoehto, joka vastaa heidän arvojaan ja mielipiteitään)
Päätäjät	Useimmissa tilanteissa suositus soveltuu osaksi terveydenhuollon toimintaa	Suositus vaatii keskustelua ja useiden eri näkökulmien huomioon ottamista

33. Näytönastekatsauksen rakenne GRADE-työryhmän tapaan

Itse suositus ilmaistaan mahdollisimman yksiselitteisesti ja lyhyesti suositustekstissä. Suosituksen perusteet kuvataan suositustekstiin liitettyssä näytönastekatsauksessa. Linkkinä näytönastekatsaukseen toimii näytön astetta kuvaava kirjain (A, B, C tai D) ja tähän liitetty nuoli (heikko suositus) tai kaksi nuolta (vahva suositus), mikäli näytönastekatsaus sisältää myös kuvauksen suosituksen vahvuudesta.

Näytönastekatsauksen otsikon alla on suosituksen vahvuutta kuvaava kirjainsymboli ja näyttölause. Mikäli näytön aste on sama kuin tutkimustyyppillä lähtökohtaisesti (satunnaisesti tutkimuksella A, havainnoivalla C), näyttölauseen perustetta ei kuvata alla olevassa selitteessä. Jos näytön aste poikkeaa tutkimustyyppin oletusarvosta, liitetään näyttölauseen alle määrämuotoinen perustelu luokituksen muuttamiseen (ks. taulukko 19 kappaleesta Suosituksen vahvuuden arvioiminen s. 80).

Näyttölauseen ja sen mahdollisen perustelun alle liitetään soveltuviissa tapauksissa suosituksen vahvuutta kuvaava suosituslause. Suosituslauseeseen liitetään perustelu etenkin niissä tapauksissa, jolloin vahvaa näyttöä seuraa heikko suositus tai päinvastoin.

Näyttö- ja suosituslauseen jälkeen seuraa itse näytönastekatsauksen teksti.

Näytönastekatsauksen tekstin jälkeen seuraavat valinnaisesti käytettävät toimittajan kliiniset kommentit sekä huomioitavaa-kenttä ”clinical comments” ja ”note”. Lopuksi ennen viiteluetteloa merkitään päivämäärä, jolloin viimeinen katsaukseen liittyvä haku on tehty.

Näytönastekatsaus voi sisältää SoF-*taulukon* tai linkin muualla julkaistuun SoF-*taulukko*on.

Esimerkki GRADE-periaattein tehdystä näytönastekatsauksesta:

evd04539=Sinus ultrasonography and radiography in the diagnosis of sinusitis

4.9.2012

Editors

Level of evidence = A

Sinus ultrasonography has similar accuracy as sinus X-ray in the diagnosis of acute maxillary sinusitis.

Strong recommendation for using an intervention

Sinus ultrasonography is recommended to be used in the clinical examination of the patient when maxillary sinusitis is suspected.

The recommendation is strong because ultrasound is easily available, safe (no radiation exposure) and cheap compared to radiography.

Sinus ultrasonography has been compared to sinus puncture in six studies 1 2 3 4 5 8 on adult patients that were suspected to have acute maxillary sinusitis. These studies were combined in a meta-analysis 7. Only studies on unselected patient population are considered here (studies on e.g. only allergic patients were excluded).

In the meta-analysis of studies [R1 to R5] the weighted mean sensitivity of these studies was 0.85 (95 % CI 0.84 to 0.87) and specificity 0.82 (95 % CI 0.80 to 0.83). The range of sensitivity was from 0.54 to 0.94 and that of specificity 0.53 to 0.94.

In a more recent study not included in the meta-analysis 8 the ultrasound imaging? reached sensitivity of 87 % (95 % CI 81–94 %) and specificity of 72 % (95 % CI 64–80 %) compared with sinus puncture. Positive predictive

value was 75 % and negative predictive value 85 %. Ultrasound detected correctly all 18 sinuses in which the secretion was abundant and considered to be purulent by the physician (sensitivity and negative predictive value 100 %).

Sinus radiography has been compared to sinus puncture in six studies [R1 to R6] in patients with suspected acute maxillary sinusitis. The weighted mean sensitivity of these studies was 0.87 (95 % CI 0.85 to 0.88) and specificity 0.89 (95 % CI 0.88 to 0.91). The range of sensitivity was from 0.61 to 0.93 and that of specificity from 0.62 to 0.98.

Sinus ultrasound has been compared to sinus radiography in two studies. In a study of 67 paediatric patients with mean age of 9 years, there was a diagnosis agreement between the two techniques in 112 out of 134 sinuses (83.5 %). Compared to the standard X-ray, ultrasonography had a 95 % sensitivity and a 98 % specificity. In a study of patients with chronic nonpolypoid rhinosinusitis at 79 maxillary sinuses 10, the reliability of the A-mode ultrasonography in diagnosing chronic nonpolypoid diseases in maxillary sinuses was of a somewhat greater degree in comparison to roentgenography, amounting to 72 % in relation to 61 %.

The results of ultrasound were more heterogeneous than those of sinus radiography. The performers of sinus ultrasound scans were most often clinicians, not radiologists. In experienced hands, sinus ultrasound has similar accuracy as that of sinus radiography.

References:

[R1]=Kuusela T, Kurri J, Sirola R. Ultraschall in der Sinusitis-Diagnostik bei Rekruten-Vergleich der Befunde der Punktion,

Ultraschall- und Röntgenuntersuchung. Wehrmed Mschr Heft 1983;11:461-4.
[R2]=Laine K, Määttä T, Varonen H, Mäkelä M. Diagnosing acute maxillary sinusitis in primary care: a comparison of ultrasound, clinical examination and radiography. *Rhinology* 1998 Mar;36(1):2-6.
[R3]=Revonta M, Suonpää J, Luukkala M, Meriläinen P. Diagnostic ultrasound of maxillary and frontal sinusitis—a new simple echoscope and method. *Acta Otolaryngol Suppl* 1982; 386:265-7.
[R4]=Savolainen S, Pietola M, Kiukaan-niemi H, Lappalainen E, Salminen M, Mikkonen P. An ultrasound device in the diagnosis of acute maxillary sinusitis. *Acta Otolaryngol Suppl* 1997;529:148-52.
[R5]=van Buchem L, Peeters M, Beaumont J, Knottnerus JA. Acute maxillary sinusitis in general practice: the relation between clinical picture and objective findings. *Eur J Gen Pract* 1995;1:155-60.
[R6]=McNeill RA. Comparison of the findings on transillumination, x-ray and lavage of the maxillary sinus. *J Laryngol Otol* 1962:1009-13.
[R7]=Varonen H, Mäkelä M, Savolainen S, Läärä E, Hilden J. Comparison of ultrasound, radiography, and clinical examination in the diagnosis of acute maxillary sinusitis: a systematic review. *J Clin Epidemiol* 2000 Sep;53(9):940-8.
[R8]=Teppo H, Revonta M. Ultrasound device helps in ruling out maxillary sinus fluid in acute rhinosinusitis: how we do it. *Clin Otolaryngol* 2011;36(5):491-4.
[R9]=Fufezan O, Asavaoie C, Chereches Panta P et al. The role of ultrasonography in the evaluation of maxillary sinusitis in pediatrics. *Med Ultrason* 2010;12(1):4-11.
[R10]=Belic B, Erdevicki L, Stojanovic J et al. [A-mode ultrasonography and roentgenography in diagnosing chronic nonpolypoid maxillary rhinosinusitis]. *Acta Chir Iugosl* 2009;56(3):139-44.