

Kirjeitä ja mielipiteitä

Luin mielenkiinnolla Kallion ja Kalson katsauksen liittyen ns. n-of-1 eli yhden potilaan satunnaistettuihin tutkimuksiin (1). n-of-1 -kokeiden teorian ymmärtäminen on tärkeää laajemman metodologisen osaamisen kannalta. Kallio ja Kalso kirjoittivat aiheesta erinomaisesti ja haluan vielä tarkentaa aihetta puhtaasti analyyttiseltä kannalta.

Satunnaistettu vertailututkimus eli RCT on tunnetusti näytönasteluokituksessa korkeimmalla. Perinteisesti RCT on kahden ryhmän rinnakkainen (*parallel group*) tutkimus, jossa potilaat satunnaistetaan jompaan kumpaan interventioryhmään. RCT antaa yleensä arvion keskimääräisestä hoitovaikutuksesta (*average treatment effect*, ATE). Se on oleellinen väestötasolla, kun mietitään hoitomenetelmien *keskimääräisiä* vaikutuksia. Erittäin usein halutaan tarkastella myös hoitovasteen potilas- tai alaryhmäkohtaista vaihtelua eli hoitovaikutuksen heterogeenisyyttä. Tällä tarkoitetaan potilaiden ominaisuuksien perusteella syntyvää hoitovasteen vaihtelua. Tämän vaihtelun tunnistaminen myös yksilöidyn lääketieteen "Graalin malja" (2,3).

Klassinen lähestyminen hoitovasteen vaihtelun analyysiin on tehdä RCT-tutkimuksissa ns. alaryhmäanalyysijä. Myös ns. responder-analyysissä pyritään selvittämään millaiset potilaat ovat reagoineet hoidolle. Alaryhmä-analyysit ovat kuitenkin tilastollisesti voimallaan riittämättömiä, koska otoskoko perustuu yleensä pääryhmäanalyysiin (4). Responder-analyysi on yhdistelmä monia tehottomia analyysimenetelmiä eikä sitä suositella käytettäväksi lainkaan (5).

Variaatio eli vaihtelu hoitovasteessa voidaan Sennin mukaan jakaa neljään komponenttiin: hoitovasteen vaihtelu ryhmien välillä (A), potilaiden välinen vaihtelu saman hoidon aikana (B), potilas-interventioyhteisvaikutus eli hoitovasteen vaihtelu samalla potilaalla (C) sekä potilaan sisäinen vaihtelu eli hoitovasteen vaihtelu eri aikoina samalla potilaalla (D) (3).

RCT arvioi vain vaihtelua A, jolloin B+C+D muodostavat tutkimustuloksen epävarmuuden. Tämä tarkoittaa että emme voi tietää olisiko yksittäisten potilaiden hoitovasteet samanlaiset identtisessä toistotutkimuksessa. Jos näin olisi, voisimme jo yhden RCT:n pohjalta tehdä oletuksia potilaskohtaisen vaihtelun aiheuttajasta (yksilöllistäminen), mikä ei ole kuitenkaan mahdollista.

Jos haluamme arvioida sekä A ja B, tutkimuksen pitää olla luonteeltaan vaihtovuoroinen tutkimus, jossa kumpikin ryhmä saa molemmat interventiot yhden kerran. Tällöin tuloksen epävarmuus muodostuu komponenteista C ja D. Jos haluamme arvioida sekä A, B ja C suuruutta, tutkimusasetelman pitää olla toistettu vaihtovuoroinen tutkimus, jota voidaan kutsua myös yhden potilaan satunnaistetuksi tutkimukseksi.

Todellinen hoitovasteen vaihtelu tarkoittaisi, että sama potilas hyötyisi aina saman verran samasta hoidosta satunnaisvaihtelun rajoissa. Tämä tarkoittaa, että toistetussa vaihtovuoroisessa tutkimuksessa aktiivisen hoidon ja lumehoidon tehon ero peräkkäisissä jaksoissa olisi suunnilleen sama. Tätä on havainnollistettu kuvassa A. Aktiivisen hoidon ja lumeen tehon erotus kahdessa peräkkäisessä jaksossa korreloi selkeästi keskenään, koska komponentti C on todella olemassa ja jokin potilasominaisuus selittää sitä. Kuva B havainnollistaa päinvastaista: kahden jakson hoitovasteen erot eivät korreloi, joten potilas-interventioyhteisvaikutuksia ei ole olemassa. Klassinen RCT ei anna juurikaan mahdollisuuksia analysoida potilaskohtaisen hoitovasteen vaihtelua tai etiologiaa, koska edellä olevaa erittelyä ei voida tehdä aineiston perusteella.

Soveltavan tilastotieteen ja metodologian osaaminen on eettisen tutkimuksen peruslähtökohta. Sekä perinteisen RCT:n että n-of-1 -tutkimusten metodologian ymmärrys on erittäin keskeistä. Tämä osaaminen tulee korostumaan entisestään, kun yksilöllinen lääketiede saa kasvavaa huomiota alallamme.

Kuvat tehty viitteen (6) avoimella lähdekoodilla.

Aleksi Reito

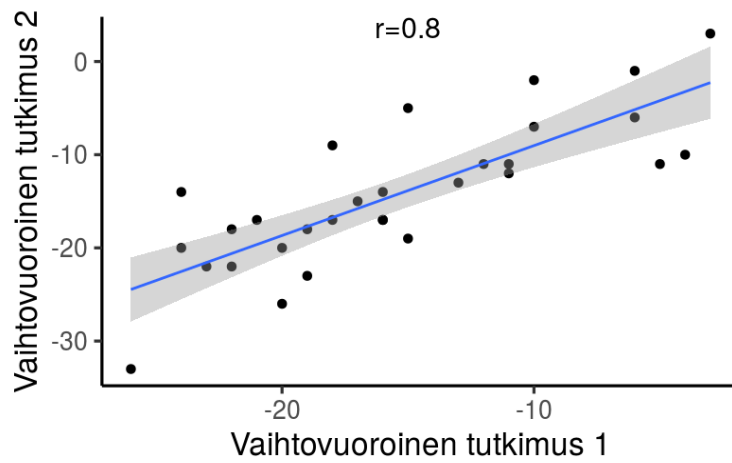
LT, dosentti

Tampereen Yliopistollinen Sairaala ja Tampereen Yliopisto

Viitteet

1. Kallio J, Kalso E. Satunnaistettu yhden potilaan (n-of-1) tutkimus - menetelmä kliiniseen työhön ja tutkimukseen. *Duodecim*. 2021;137(4):383–90.
2. Cortés J, González JA, Medina MN, Vogler M, Vilaró M, Elmore M, et al. Does evidence support the high expectations placed in precision medicine? A bibliographic review. [version 5; peer review: 2 approved, 1 approved with reservations, 3 not approved]. *F1000Res*. 2018 Jan 9;7:30.
3. Senn S. Mastering variation: variance components and personalised medicine. *Stat Med*. 2016 Mar 30;35(7):966–77.
4. Burke JF, Sussman JB, Kent DM, Hayward RA. Three simple rules to ensure reasonably credible subgroup analyses. *BMJ*. 2015 Nov 4;351:h5651.
5. Snapinn SM, Jiang Q. Responder analyses and the assessment of a clinically relevant treatment effect. *Trials*. 2007 Oct 25;8:31.
6. Winkelbeiner S, Leucht S, Kane JM, Homan P. Evaluation of Differences in Individual Treatment Response in Schizophrenia Spectrum Disorders: A Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2019 Oct 1;76(10):1063–73.

Kuva A:



Kuva B:

