



Jäännössekoittuneisuuden juurella

Satunnaistetussa tutkimuksessa sekoittavien tekijöiden vaikutus on satunnaista ja odotusarvoltaan nolla, mutta havainnoivassa tutkimuksessa tähän ei täysin pystytä vakioinneillakaan.

Koronapandemian aikana lääketieteellisistä tutkimuksista on keskusteltu ennennäkemättömän laajalti. Keskiössä ovat olleet niin hydroksiklorokiini, toipilasplasma kuin remdesiviiri ja nyt viimeisimpänä rokotteetkin.

Varsinkin pandemian alkukuukausina keskusteltiin hydroksiklorokiinista. Alkuvaiheen havainnoivat tutkimukset osoittivat, että sillä olisi suotuisia vaikutuksia koronavirustaudin kulkuun. Näitä havaintoja ei pystytty kuitenkaan vahvistamaan satunnaistetuissa vertailututkimuksissa.

Havainnoiva tutkimus on nimensä mukaisesti havainnoiva (1). Siinä ei tehdä mitään kokeellisia interventioita eli mihinkään keskeiseen altisteeseen ei pyritä manipuloimalla vaikuttaa. Toki siinä saatetaan selvittää intervention vaikutuksia, mutta nämä hoidolliset, ei-kokeelliset interventiot on tehty osana potilaan normaalia hoitoa.

Satunnaistetussa vertailukokeessa sen sijaan tehdään tietoinen tutkimuksellinen interventio eli tiettyä altistetta manipuloidaan, jotta voidaan arvioida sen vaikutuksia. Manipuloinnissa keskeinen merkitys on satunnaistamisella. Yleensä intervention kohteena on hoitotoimenpide tai lääke. Satunnaistaminen tarkoittaa, että tutkimuspotilaalle tehtävä hoitotoimenpide tai annettava lääke arvotaan määrättyistä vaihtoehdoista.

Havainnoivan ja satunnaistetun tutkimuksen merkityksestä on väitelty vuosikymmeniä. Keskustelussa on keskitytty nimenomaan havainnoivan tutkimuksen heikkouksiin, jotka satunnaistatussa tutkimuksessa pyritään välttämään.

Satunnaistaminen ei ole aina kuitenkaan mahdollista, ja joskus tutkimusnäyttö nojaa vain havainnoivien tutkimusten tuloksiin. Potilaita ei voida esimerkiksi satunnaistaa tupakoinnin ja tupakoimattomuuden tai kaupunki- ja maaseutuasumisen suhteen.

Lääkkeiden tai hoitotoimenpiteiden tehokkuutta koskevan näytön tulisi aina perustua satunnaistettuihin vertailututkimuksiin. Tärkein syy tähän on jäännössekoittuneisuus (residual confounding).

Tutkimuksessa voidaan verrata esimerkiksi lääkettä saaneiden ja muiden potilaiden kuolleisuutta. Havainnoivassa tutkimusasetelmassa lääkkeen antamiseen ei ole vaikutettu lainkaan tutkimuksen näkökulmasta. Tämä tarkoittaa sitä, että ryhmien välillä saattaa olla perustavanlaatuisia eroja. Jos esimerkiksi toisen ryhmän potilaat ovat keskimäärin 10 vuotta vanhempia, on tämän ryhmän kuolleisuus todennäköisesti suurempi jo ikäeron vuoksi eikä lääkkeen vaikutusta pysty välttämättä arvioimaan lainkaan. Tässä tapauksessa merkittävin osa jäännössekoittuneisuudesta muodostuu ryhmien huomattavasta ikäerosta, joka puolestaan selittää kuolleisuuseroa. Jäännössekoittuneisuus tarkoittaa siis sellaisten ryhmien välisen epätasapainon aiheuttavien tekijöiden vaikutusta päätemuuttujaan, joita ei ole analyysissä otettu huomioon (2).

Hyvin usein havainnoivassa tutkimuksessa tehdään vakiointeja tai tasapainotuksia esimerkiksi taipumuspistemennetelmällä pyrkimyksenä vaikuttaa jäännössekoittuneisuuden määrään. Yleensä kaikkien mahdollisten vaikuttavien tekijöiden mittaaminen ei ole kuitenkaan mahdollista, joten jäännösse-

koittuneisuuden määrä saattaa olla huomattava vakioinneista huolimatta. Tämä tarkoittaa, että jokin tekijä selittää edelleen, miksi potilas sai lääkettä tai toinen ei saanut. Jäännössekoittuneisuusharha saattaa siis jopa selittää tutkimuslöydöksen.

Satunnaistamisen tarkoitus on tasapainottaa ryhmät siten, että jäännössekoittuneisuus ryhmien välillä olisi mahdollisimman pieni. Sen tarkoitus ei ole tehdä ryhmistä samankaltaisia. Satunnaistamisella pyritään siihen, että jäännössekoittuneisuus olisi puhtaasti satunnaista (random confounding) ja otoskoon lähestyessä ääretöntä sen arvo lähestyisi nollassa (3).

Pelkkä satunnaistaminen ei takaa, että tutkimus olisi laadukas. Satunnaistaminen on sitä tehokkaampaa, mitä suurempi otoskoko tutkimuksessa on. Mitä pienempi otoskoko, sitä enemmän ryhmien välinen muuttujien epätasapaino selittää tutkimustulosta.

On tärkeää muistaa, että satunnaistettu vertailukoe voi olla laadultaan heikko ja havainnoiva tutkimus voi toisaalta antaa laadukkaita tuloksia. Tutkimusasetelmien oleelliset erot on ymmärrettävä, koska ne vaikuttavat oleellisesti tulokintaan. ●

ALEKSI REITO
aleksi@reito.fi

KIRJALLISUUTTA

- 1 West SG, Duan N, Pequegnat W ym. Alternatives to the randomized controlled trial. *Am J Public Health* 2008;98:1359–66.
- 2 Deaton A, Cartwright N. Understanding and misunderstanding randomized controlled trials. *Soc Sci Med* 2018;210:2–21.
- 3 Greenland S, Robins JM. Identifiability, exchangeability and confounding revisited. *Epidemiol Perspect Innov* 2009;6:4. doi: 10.1186/1742-5573-6-4