



Satunnaistettujen vertailututkimusten taustat

Näytönasteen hierarkiassa korkeimmalla tasolla ovat satunnaistetut vertailukokeet.

Satunnaistetussa vertailukokeessa luodaan kokeellinen asetelma, jossa muutetaan yleensä vain yhtä altistetta kerrallaan ja potilaita seurataan tämän jälkeen tietyin väliajoin. Lääketieteessä altiste on usein jokin hoito, kuten lääke tai toimenpide ja hoitovaste määritetään jollakin potilas-kohtaisella muuttujalla, kuten toimintakykyymittarilla, tai objektiivisella päätetapahtumalla, kuten kuolleisuudella.

Kokeellisen asetelman eli yhden muuttujan kontrolloidun manipuloinnin ansiosta satunnaistettujen vertailututkimusten katsotaan mahdollista-
van luotettavimman kausaali- eli syy-seurauspäätelyn lääketieteellisten hoitojen vaikutuksista.

Yleinen virhekäsitys on, että satunnaistetuksa vertailukokeessa mahdolliset havaitut ja havaitsemattomat sekoittavat tekijät ovat tasapainossa tai tasaisesti jakautuneet potilasryhmien välillä. Näin ei kuitenkaan tapahdu, elleivät ryhmäkoot ole äärettömän isoja.

Satunnaistaminen ei automaattisesti takaa, että ryhmät olisivat keskeisten, ennusteellisten tekijöiden osalta tasapainossa, vaan se takaa sen, että näiden tekijöiden vaikutus on puhtaasti satunnaista, ei systemaattista. Ryhmien välillä saattaa olla päätuloksessa oleellisia eroja ennusteellisten muuttujien osalta eli ryhmät ovat epätasapainossa, mutta satunnaistamisprosessi takaa, että pitkällä aikavälillä näiden erojen vaikutus on likimain nolla.

Jos siis tutkimuksessa on 40 potilasta jaettu kahteen ryhmään, niin ryhmien välillä on todennäköisesti havaittavissa olevaa epätasapainoa, vaikka ryhmät olisivatkin satunnaistettu. 20 potilasta ryhmässä on sen verran pieni määrä, että epätasapaino on mahdollinen eikä ryhmien voi suinkaan ajatella olevan identtisiä. Satunnaistaminen ei ole siis itseisarvo eikä ryhmät ole aina tasapainossa, vaan otoskoko on tässäkin hyvin tärkeä huomioitava asia.

Satunnaistetuissa vertailututkimuksissa raportoidaan hyvin usein ensimmäisessä taulukossa ryhmien ominaisuudet oleellisten muuttujien osalta (1). Melko usein tässä taulukossa on määritetty p-arvo kullekin muuttujalle ikään kuin osoituksena siitä, että ryhmien välillä ei ole todella eroja. Tämä on kuitenkin turhaa ja metodologisestikin väärin. Kyseiset testit perustuvat nollahypoteesin merkitsevyyden testaamiseen ja esimerkiksi t-testin kohdalla tämä tarkoittaa oletusta, että ryhmien keskiarvot ovat yhtä suuret.

Kertauksena mainittakoon, että p-arvo tarkoittaa todennäköisyyttä havaita enemmän poikkeava aineisto olettaen, että nollahypoteesi on totta. Koska ryhmät on satunnaistettu, on nollahypoteesi siis aina totta. Näin ollen p-arvot eivät kerro mistään järkevästä asiasta kuvaillaessa tutkimusryhmien mahdollista eroa lähtötilanteessa. Vaikka siis yhdessä muuttujassa todettaisiinkin tilastollisesti merkitsevä ero, se olisi vain sattuman aikaansaamaa.

Yleinen käsitys on myös se, että ennusteellisia tekijöitä ei tarvitsisi huomioida tulosten analyysissä, koska ryhmät ovat ”tasapainossa”. Tämä siis tarkoittaa, että tulokset analysoidaan yksimuuttuja-analyysillä ilman vakiointia muilla ennusteellisilla muuttujilla. Satunnaistamisesta huolimatta ryhmien välillä saattaa siis olla kuitenkin epätasapainoa tärkeiden tai päätemuuttujan kannalta ennusteellisten muuttujien kohdalla. Jos päätulosten analyysi tehdään monimuuttuja-analyysillä eli vakioimalla päämuuttuja ennusteen kannalta tärkeillä muuttujilla, tällä on pääsääntöisesti vain suotuisia vaikutuksia tuloksiin, kuten luottamusvälien kaventuminen (2).

Jos satunnaistamisprosessissa käytetään ositusta eli stratifikaatiota jonkin tai joidenkin muuttujien osalta, tämä pitää huomioida lopullisessa analyysissä vakioimalla tulos samoilla muuttujilla. Muutoin tuloksiin sisältyy systemaattista ja laskennallista virhettä.

Satunnaistaminen on tärkeimpiä lääketieteellisen tutkimuksen menetelmiä, jolla parannetaan tutkimuksen laatua ja luotettavuutta. Satunnaistaminen ja satunnaistettu tutkimus sisältävät paljon huomioitavia yksityiskohtia, joiden sisäistäminen auttaa ymmärtämään tutkimuksia ja toisaalta arvioimaan paremmin niiden luotettavuutta. ●

ALEKSI REITO
aleksi@reito.fi

KIRJALLISUUTTA

- 1 Senn S. Testing for baseline balance in clinical trials. *Stat Med* 1994;13:1715–26.
- 2 Kahan BC, Jairath V, Doré CJ, Morris TP. The risks and rewards of covariate adjustment in randomized trials: an assessment of 12 outcomes from 8 studies. *Trials* 2014;15:139.

Otoskoko on tässäkin hyvin tärkeä huomioitava asia.