



Vaihtelun monta luonnetta

Hoitovasteen vaihtelun ymmärtäminen on keskeinen osa satunnaistettujen vertailututkimusten tulkintaa.

Epävarmuus ja vaihtelu ovat keskeisiä käsitteitä lääketieteessä ja tilastotieteessä. Mikään tutkimustulos, kuten keskiarvojen erotus tai riskisuhde, ei ole koskaan ehdottoman tarkka ja virheetön arvio todellisesta tuloksesta, kuten hoidon tehosta. Epävarmuus tarkoittaa virheen suuruutta, joka sisältyy raportoituun tutkimustulokseen.

Epävarmuuden sijasta voidaan puhua myös (epä)tarkkuudesta. Tulosten raportoinnissa on ehdottoman tärkeää kuvata tulokseen sisältyvä epävarmuus ja epätarkkuus. Tämä tapahtuu raportoimalla keskivirhe tai keskiahjonta. Käytännöllisin tapa kuvata epätarkkuutta on raportoida piste-estimaattiin liittyvä luottamusväli, joka raportoidaan yleensä 95 %:n levyisenä.

Tavallisimmat syyt siihen, että tuloksissa on aina tietty määrä epätarkkuutta ja epävarmuutta, ovat satunnaisvaihtelu sekä potilaiden hoitovasteen vaihtelu. Jokainen potilas reagoi hoitoon omalla tavallaan, ja vasteen vaihteluun vaikuttavat todennäköisesti useatkin potilaskohdittaiset tekijät, kuten perimä ja fysiologiset ominaisuudet. Satunnaisvaihtelu tarkoittaa puolestaan sitä vaihtelua, joka on läsnä kaikessa määrällisessä mittauksessa ja tutkimisessa.

Hoitovasteen vaihtelun ymmärtäminen on keskeinen osa erityisesti satunnaistettujen vertailututkimusten tulkintaa. Perinteisesti satunnaistettu vertailututkimus on kahden rinnakkaisen ryhmän (parallel group) tutkimus, jossa potilaat satunnaistetaan hoitoryhmiin. Tämä tutkimus antaa yleensä arvion keskimääräisestä hoitovaikutuksesta (average treatment effect) ryhmätasolla. Erittäin

usein halutaan tarkastella myös hoitovasteen potilas- tai alaryhmäkohtaista vaihtelua eli hoitovaikutuksen heterogeenisuutta. Tällä tarkoitetaan siis potilaiden ominaisuuksien perusteella syntyvää hoitovasteen vaihtelua. Tämän vaihtelun tunnistaminen on myös yksilöidyn lääketieteen Graalin malja.

Klassinen lähestyminen hoitovasteen vaihtelun analyysiin on tehdä satunnais-tetuissa vertailututkimuksissa alaryhmä-analyyssejä. Ns. responder-analyysissä pyritään selvittämään millaiset potilaat ovat reagoineet hoitoon. Alaryhmä-analyysit ovat kuitenkin tilastolliselta voimaltaan riittämättömiä, koska otoskoko perustuu yleensä pääryhmäanalyysiin. Responder-analyysi on yhdistelmä monia tehottomia analyysimenetelmiä, eikä sitä suositella käytettäväksi lainkaan (1).

Vaihtelu hoitovasteessa voidaan jakaa neljään komponenttiin: hoitovasteen vaihtelu ryhmien välillä (A), potilaiden välinen vaihtelu saman hoidon aikana (B), potilas-hoitoyhteisvaikutus eli hoitovasteen vaihtelu samalla potilaalla saman hoidon aikana (C) sekä potilaan sisäinen vaihtelu eli hoitovasteen vaihtelu eri aikoina samalla potilaalla (D) (2).

Satunnaistettu vertailututkimus arvioi vain vaihtelua A, jolloin B+C+D muodostavat tutkimustuloksen epävarmuuden. Tämä tarkoittaa, että emme voi tietää, olisivatko yksittäisten potilaiden hoitovasteet samanlaiset identtisesti toistotutkimuksessa. Jos näin olisi,

voisimme jo yhden tutkimuksen pohjalta tehdä oletuksia potilaskohtaisen vaihtelun aiheuttajasta (yksilöllistäminen), mikä ei ole kuitenkaan mahdollista.

Jos haluamme arvioida sekä komponentin A että B, tutkimuksen pitää olla luonteeltaan vaihtovuoroinen tutkimus, jossa kumpikin ryhmä saa molemmat interventiot yhden kerran. Täl-

löin tuloksen epävarmuus muodostuu komponenteista C ja D. Jos haluamme arvioida komponenttien A, B ja C suuruutta, tutkimusasetelman pitää olla toistettu vaihtovuoroinen tutkimus, jota voidaan kutsua myös yhden potilaan (n-of-1) 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 jaksossa olisi suunnilleen sama.

Sekä perinteisen satunnaistetun vertailututkimuksen että n-of-1-tutkimusten metodologian ymmärrys on erittäin keskeistä. Tämä osaaminen korostuu entisestään, kun yksilöllinen lääketiede saa kasvavaa huomiota alallamme. ●

ALEKSI REITO
aleksi@reito.fi

KIRJALLISUUTTA

- 1 Senn S. Mastering variation: variance components and personalised medicine. *Stat Med* 2016;35:966-77.
- 2 Snapinn SM, Jiang Q. Responder analyses and the assessment of a clinically relevant treatment effect. *Trials* 2007;8:31.