



Aleksi Reito
aleksi@reito.fi

Vertailuilla on eroja

Vertailututkimuksissa on aina mukana jokin oletus, miten ja millä ehdoilla vertailu tapahtuu.

KLIINISTEN KOKEIDEN lähtökohtana on aina jokin vertailuasetelma. Perinteisesti vertailu tapahtuu kahden ryhmän, hoidettujen ja verrokien välillä. Tutkimuksessa tulisi aina kertoa, onko asetelmana superioriteetti, ekvivalenssi vai non-inferioriteetti. Ehdottomasti yleisin on superioriteettiasetelma, vaikka usein sitä ei erikseen mainita.

Superioriteettiasetelma tarkoittaa, että tutkimus on suunniteltu osoittamaan jommankumman ryhmän paremmuus. Tämä tarkoittaa oletusta siitä, että ryhmien välillä on mahdollisesti tilastollisesti merkitsevä ero, joka voidaan mitata esimerkiksi jatkuvan muuttujan tai luokamuuttujan muodossa.

Superioriteettitutkimuksessa olisi suositeltavaa tehdä suunnitteluvaiheessa voima-analyysi, jossa määritetään oletettu tulosmuuttujan ero ryhmien välillä, siihen liittyvä hajonta eli vaihtelu, haluttu tilastollinen voima ja tyypin 1 virhetaso. Vaihtoehtoisesti luokamuuttujista voidaan määrittää oletetut esiintyvyydet tulosmuuttujissa sekä halutut virhetasot. Analyysivaiheessa selvitetään, oliko ryhmien välillä eroa eli paremmuutta toiseen ryhmän nähden.

Ekvivalenssiasetelma tarkoittaa sananmukaisesti oletusta yhtäsuuruudesta. Toisinaan tutkimuskysymyksen kannalta ei ole keskeistä pyrkiä osoittamaan paremmuutta, vaan yhdenveroisuus eli oletus on, että uusi hoito ei ole huonompi eikä parempi. Tämä asetelma saattaa olla tarpeellinen, jos uuden hoidon ei oleteta tuottavan selvästi parempaa tulosta, mutta yhdenveroisuuspäätelmä voidaan katsoa uuden hoidon eduksi, jos se on paljon vanhaa hoitoa halvempi.

Tässä tutkimusasetelmassa on keskeistä määrittää yhtäsuuruusmarginaali. Se tarkoittaa vaikutuskokoa, kuten riskisuhdetta tai keskiarvoerotusta, joka katsomaan pienimmäksi arvoksi, joka voidaan vielä tulkita ”yhtä hyväksi” tai ekvivalentiksi. Absoluuttinen yhtäsuuruuden osoittaminen on käytännössä mahdotonta. Mihin tahansa väitteeseen yhtäsuuruudesta sisältyy aina siis jokin arvoperustainen raja-arvo, jonka suhteen yhtäsuuruus arvioidaan.

Tutkimuksessa voidaan tutkia esimerkiksi lääkehoidon vaikutusta taudin uusiutumiseen. Tutkijat asettavat yhtäsuuruusmarginaaliksi ± 7 prosenttiyksikköä. Oletetaan, että vasteen lääkehoitoon sai ryhmässä A 17,0% ja ryhmässä B 16,1% eli absoluuttinen riskiero on 0,9% ryhmän A eduksi. 95%:n luottamusväli tälle arvolle on $-4,9\% - 6,8\%$. Nyt luottamusväli asetuu kokonaan välille $\pm 7\%$, joten tutkijat voivat todeta hoitojen olevan yhtä hyviä. Jos luottamusväli olisi ollut $-6,9\% - 8,8\%$, tätä päätelmää ei olisi voinut tehdä, koska luottamusväli sisältää arvon 7%.

Väitteeseen yhtäsuuruudesta sisältyy aina jokin arvoperustainen raja-arvo.

Non-inferioteettitutkimuksessa eli huonommuudettomuustutkimuksessa pyrkimyksenä on osoittaa, että toinen hoito tai toimenpide ei ole ainakaan huonompi kuin vertailuryhmä. Tässä asetelmassa asetetaan jälleen jokin marginaali, jota vasten tutkimustulosta tai oikeastaan sen luottamusväliä tulkitaan. Nyt tulkin tapahtuu vain luottamusvälin toisen arvon perusteella.

Jos edellä esitetty tutkimusasetelma olisi ollut huonommuudettomuuskoe, tutkijat olisivat voineet päätellä että lääke B ei ollut huonompi kuin A, koska luottamusvälin alareuna ei ylittänyt marginaalia -7% . Ylärajaa ei tässä tulkita kuten yhtäsuuruusasetelmassa.

Toisinaan non-inferioriteettitutkimuksissa tehdään hyvin monimutkaisia päätelmiä kuten, että toinen hoito ei ollut ei-huonompi (non non-inferior), joka tarkoittaa siis myös lyhyemmin huonompaa.

Vertailututkimuksissa on aina siis mukana jokin oletus, miten ja millä oletuksilla vertailu tapahtuu. Eri asetelmien ymmärrys on tärkeää vertailututkimusten tulokinnassa, varsinkin jos tulos on jokin muu kuin tilastollisesti selvästi merkitsevä ero ryhmien välillä. ●

KIRJALLISUUTTA

- 1 Cuzick J, Sasieni P. Interpreting the results of noninferiority trials – a review. *Br J Cancer* 2022;127:1755–9.