

Satunnaistaen ja suuremmin - käytännöllisesti

Näyttö ja vaikuttavuuden arviointi terveydenhuollossa -seminaari
14.9.2023, Tampereen yliopisto

1

Näyttöön perustuva Tiedolla johtaminen Havaintotutkimus / "Real World Evidence"
Satunnaistettu (Arki)vaikuttavuus Big Data

Mitä tarvitaan: Paljon enemmän isoja, yksinkertaisia satunnaistettuja kokeita päätöksien tueksi

kari.tikkanen@helsinki.fi
Kari Tikkinen

2

Naishormonihoitoa suositeltiin sairauksien, kuten sepelvaltimotaudin, ennaltaehkäisyyn – näyttö havainnoivista tutkimuksista

3

Satunnaistetuissa kokeissa estrogeeni ei ehkäissyt sydäntapahtumia

Women's Health Initiative
NEJM 2002

Heart and Estrogen/progestin Replacement Study
JAMA 1998

4

Miljoonille COVID-potilaille määrätty hydroksiklorokiinia havaintotutkimuksien perusteella



Hydroksiklorokiinin käyttö vaihteli määränneiden lääkkeiden osuus*

Italia	83 %
Espanja	75 %
Kiina	51 %
Ranska	50 %
USA	39 %
Saksa	18 %
UK	10 %

*6 200 lääkkäriille 30 maassa 6.–9.2020 tehty kyselytutkimus (Sermo/Statista)




5

Hus ei lähde mukaan WHO:n laajaan koronälääkkeen Solidarity-tutkimukseen – Tutkimusjohtaja Anne Pitkäranta: ”Normaalisti ihmettelisin, kuinka tuollaista voidaan tehdä”

3.4.2020 15:40 | päivitetty 7.4.2020 18:34

INFEKTIOSAIRAUDET | TUTKIMUS KORONAVIRUS

Husin tutkimusjohtaja Anne Pitkäranta kertoo, miksi Hus jättää väliin WHO:n pika-ajassa käynnistämän kansainvälisen neljän koronälääkehäköön tutkimuksen Solidarityn. Tays on osallistumassa siihen.



Tutkimusjohtaja Anne Pitkäranta: Meillä Suomessa on mielenterveys-työryhmä koronaviruksen lääkityksistä, kertoo tutkimusjohtaja Anne Pitkäranta. **Vestit 3.4.2020**

OHJE KOKEILISEN HYDROKSIKLOROKIINILÄÄKITYKSEN AIOIUKSESTA VARMISTETULLE COVID-19 AIKUISPOTILAALLE

TAUSTA

COVID-19:n aiheuttama lääkityksellä ei todennäköisesti ole merkittäviä vaikutuksia sairautta aiheuttavien solujen tuhoamiseen. Kuitenkin joitain tutkimuksia on jatkettu (1). Hydroksiklorokiinin käyttö on osoittanut COVID-19:een (2). Lääkkeen jatkunut käyttö on osoittanut lisääntyneen kuolleisuuden riskin (3). Kokeilun toteuttamiseen tarvitaan PCR-tutkimus, verinäyte analysointilaitteisto (4) ja lääketieteelliset tutkimuskeskukset, jotka voivat suorittaa, analysoida ja tulkita tulokset. Tapahtumakalenteri voidaan laatia alustavasti tutkimuksen aloitusta COVID-19 -vastaanotteesta (5). Tutkimuksen tulokset voidaan jakaa tutkimuksen tulosten pohjalta COVID-19 -vastaanotteella potilaille, hoitavien lääkäreiden ja lääkäreiden kanssa. Tutkimuksen tulokset voidaan jakaa tutkimuksen tulosten pohjalta COVID-19 -vastaanotteella potilaille, hoitavien lääkäreiden ja lääkäreiden kanssa. Tutkimuksen tulokset voidaan jakaa tutkimuksen tulosten pohjalta COVID-19 -vastaanotteella potilaille, hoitavien lääkäreiden ja lääkäreiden kanssa.

KRITEERIT HYDROKSIKLOROKIININ HOIDON ALOITUKSELLE:

Tutkimukseen osallistuu vain COVID-19 -vastaanotteella potilaita. Lääkityksen aloitetaan vastaamalla.

Potilaita tulee valita, mikä koronaa aiheuttavien lääkäreiden, mikä tutkimuskeskus on tutkimuksen tulosten pohjalta tutkimuskeskus. Potilaita tulee valita tutkimuksen tulosten pohjalta, ja tällä kriteerillä osallistuu tutkimukseen.

LÄÄKE

Hydroksiklorokiini (Chloroquine)

Annostus: 400 mg x 2 (ensimmäinen hoerokausi), sen jälkeen 200 mg x 2.

Hoidon kesto: yhteensä 5 vko.


Julkaistu 31.3.2020




Rutanen & Tikkinen. Lääkärilehti 2020

6

Liikaa hypeä, lääkkeiden off-label käyttöä ja huonolaatuista tutkimuksia



OHJE KOKEILISEN HYDROKSIKLOROKIINILÄÄKITYKSEN AIOIUKSESTA VARMISTETULLE COVID-19 AIKUISPOTILAALLE

TAUSTA

COVID-19:n aiheuttama lääkityksellä ei todennäköisesti ole merkittäviä vaikutuksia sairautta aiheuttavien solujen tuhoamiseen. Kuitenkin joitain tutkimuksia on jatkettu (1). Hydroksiklorokiinin käyttö on osoittanut COVID-19:een (2). Lääkkeen jatkunut käyttö on osoittanut lisääntyneen kuolleisuuden riskin (3). Kokeilun toteuttamiseen tarvitaan PCR-tutkimus, verinäyte analysointilaitteisto (4) ja lääketieteelliset tutkimuskeskukset, jotka voivat suorittaa, analysoida ja tulkita tulokset. Tapahtumakalenteri voidaan laatia alustavasti tutkimuksen aloitusta COVID-19 -vastaanotteesta (5). Tutkimuksen tulokset voidaan jakaa tutkimuksen tulosten pohjalta COVID-19 -vastaanotteella potilaille, hoitavien lääkäreiden ja lääkäreiden kanssa. Tutkimuksen tulokset voidaan jakaa tutkimuksen tulosten pohjalta COVID-19 -vastaanotteella potilaille, hoitavien lääkäreiden ja lääkäreiden kanssa.

KRITEERIT HYDROKSIKLOROKIININ HOIDON ALOITUKSELLE:

Tutkimukseen osallistuu vain COVID-19 -vastaanotteella potilaita. Lääkityksen aloitetaan vastaamalla.

Potilaita tulee valita, mikä koronaa aiheuttavien lääkäreiden, mikä tutkimuskeskus on tutkimuksen tulosten pohjalta tutkimuskeskus. Potilaita tulee valita tutkimuksen tulosten pohjalta, ja tällä kriteerillä osallistuu tutkimukseen.



LÄÄKE

Hydroksiklorokiini (Chloroquine)

Annostus: 400 mg x 2 (ensimmäinen hoerokausi), sen jälkeen 200 mg x 2.

Hoidon kesto: yhteensä 5 vko.

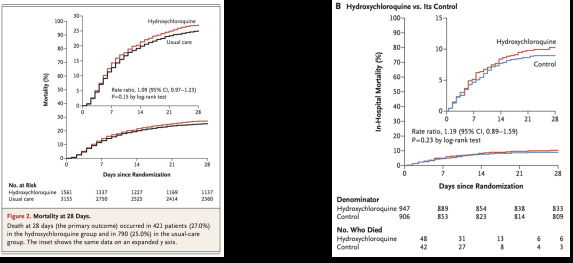
Julkaistu 31.3.2020

Rutanen & Tikkinen. Lääkärilehti 2020

7

Satunnastetuissa kokeissa hydroksiklorokiinistä ei ollut apua COVID:iin



A RECOVERY trial. NEJM 2020

B SOLIDARITY trial. NEJM 2020

8

RECOVERY & SOLIDARITY

- Molemmat
 - Suuria pragmaattisia RCT:teitä
 - Yksinkertaiset, laajat sisäänottokriteerit
 - Yksiselitteinen ensisijainen päätemuuttuja
- UK RECOVERY
 - Laaja kansallinen tuki (rahoittajat, NHS)
 - Kliinisten tutkimusten yksiköt olemassa
 - Virtaviivaistettu tutkimus ja datan keruu
 - Vahva tuki hallinnosta (Chief Medical Officers)
- WHO SOLIDARITY
 - Laaja globaali osallistuminen takaa rekrytoinnin epidemian siirtymässä maanosasta toiseen

Rahoituksesta tuhanteen potilaaseen kuukaudessa

Selvät vastaukset 3 lääkkeelle 4 kuukaudessa

Tikka, Malekzadeh, Schlegel, Rutanen, Glasziou. Nature Medicine 2020

9

Havaintotutkimuksissa antioksidantti- / vitamiini-tablettien käyttäjillä vähemmän terveysongelmia

10

Total (95% CI) 183749 112958 100% 1.02(0.98,1.05)

Total events: 21484 (Antioxidants), 11479 (Control)

Heterogeneity: Tau²=0; Chi²=87.31, df=77(P<0.2); I²=11.81%

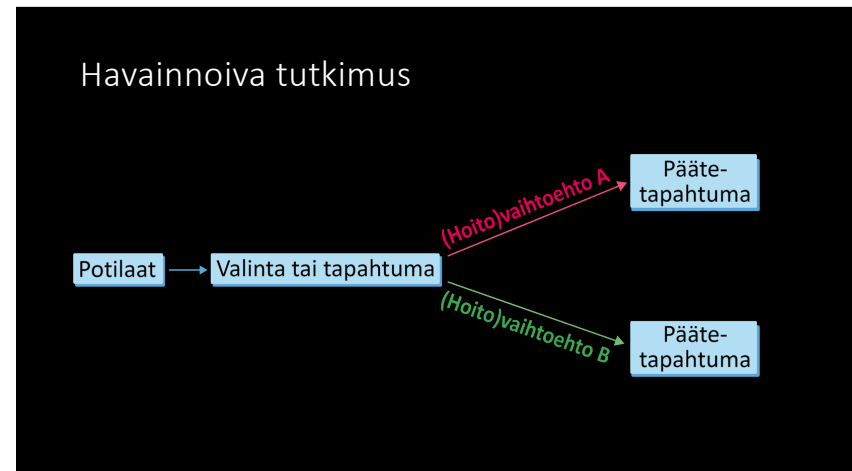
Test for overall effect: Z=0.97(P=0.33)

Test for subgroup differences: Chi²=10.57, df=1 (P=0), I²=90.54%

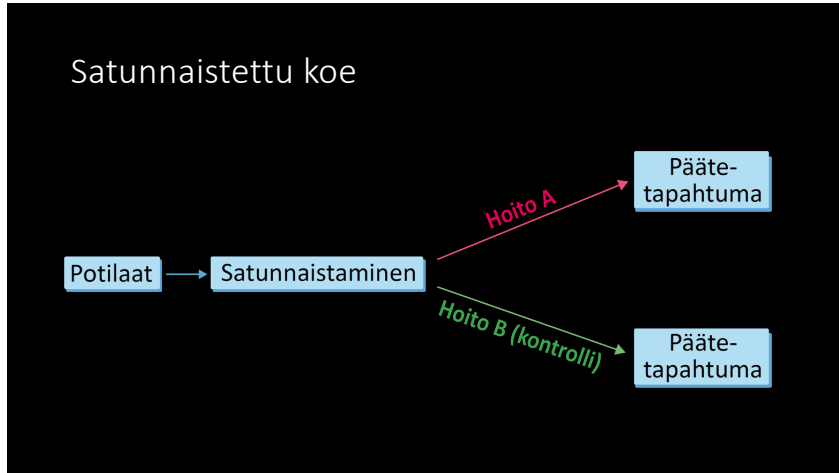
Favours antioxidants 0.005 0.1 1 10 200 Favours control

Satunnaistetut kokeissa antioksidanteista ei ole ollut hyötyä

11



12

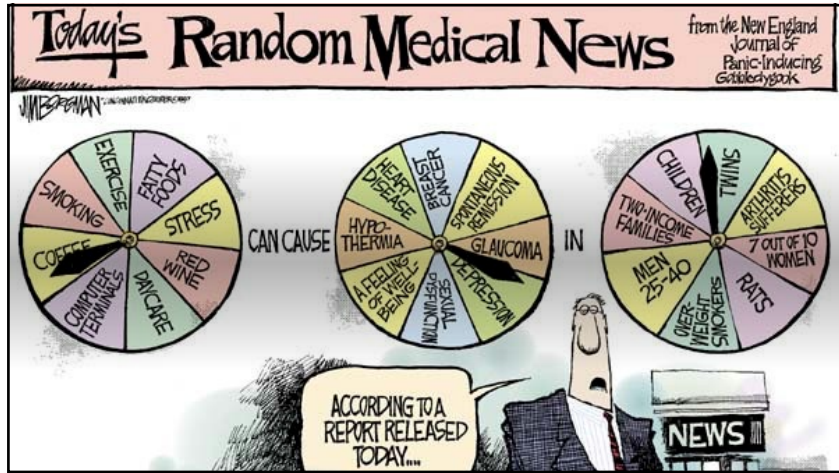


13

Ei-satunnaistetut tutkimukset epäluotettavampia

Ongelmana ennustetekijöiden epätasapaino

14



15

>110 organisaatiota käyttää GRADE -metodologiaa

16

Näytön varmuuden arviointikriteerit: hoidon teho yksilölle (GRADE)

Tutkimusasetelma	Näytön varmuus (laatu)	Voidaan alentaa, jos	Voidaan korottaa, jos
Satunnaistettu tutkimus →	Korkea	Harhan riski - 1 vakava (merkittävä) - 2 erittäin vakava	Suuri vaikutus (efektikoko) + 1 suuri + 2 erittäin suuri
	Kohtalainen	Epäjohdonmukaisuus - 1 vakava - 2 erittäin vakava	Annosvaste +1 näyttö annosvasteesta
Havainnoiva tutkimus →	Alhainen	Epäsuoruus - 1 vakava - 2 erittäin vakava	Kaikki uskottavat sekoittavat tekijät + 1 vähentäisi osoitettua vaikutusta tai + 1 ehdottaisi virheellistä vaikutusta, kun tulokset eivät osoita vaikutusta
	Erittäin alhainen	Epätarkkuus - 1 vakava - 2 erittäin vakava Julkaisuharha - 1 vakava - 2 erittäin vakava	

17

Satunnaistetut kokeet



Parhaan näytön hallitsija
Luotettavat päätökset uskottavalla tiedolla

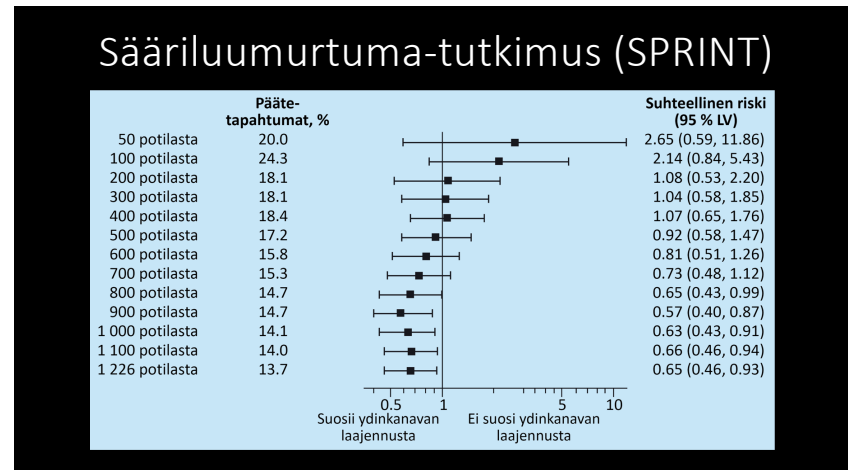
18

Pienten tutkimusten riskit

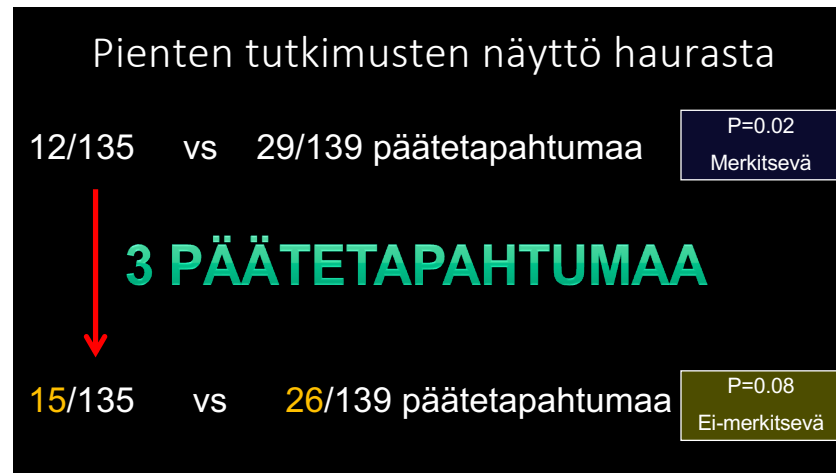


S U U R E T

19



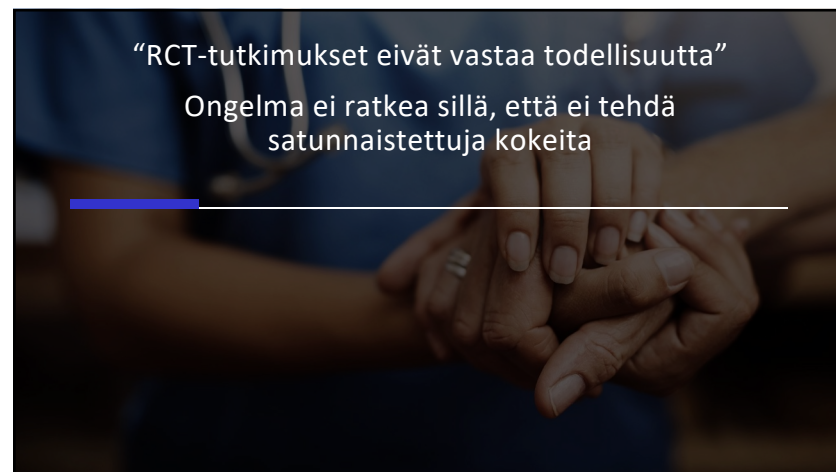
20



21



22



23

Monta asiaa johtaa harhaan usein lisäten lääketieteen ylikäyttöä

Ongelma potilaiden ja resurssien optimaalisen käytön kannalta

Kaikkiin näihin on ratkaisuja tarjolla

1. Lääkärit ja potilaat usein yliarvioivat hyötyjä ja aliarvioivat haittoja
2. Lääketeollisuus mainostaa lääkäreille: korostaa hyviä puolia
3. Hoitosuositukset yksittäisille tiloille (osteoporoosi, kohonnut verenpaine, ...)
 - Potilailla useita haasteita: sosiaaliset, työ, perhe ja useita sairauksia
4. Hoitosuosituksia luomassa kapean sektorin erityisasiantuntijoita
 - Lisää metodologeja, yleislääkäreitä, maallikoita, potilaita
5. (Lääke)tutkimukset usein valikoituilla ”terveillä” potilailla
6. Päätemuuttajat usein korvikemuuttujia (labra-arvo, kuvantaminen)
7. Negatiivisia tuloksia ei julkaista

kari.tikkanen@helsinki.fi
KariTikkanen

24



25



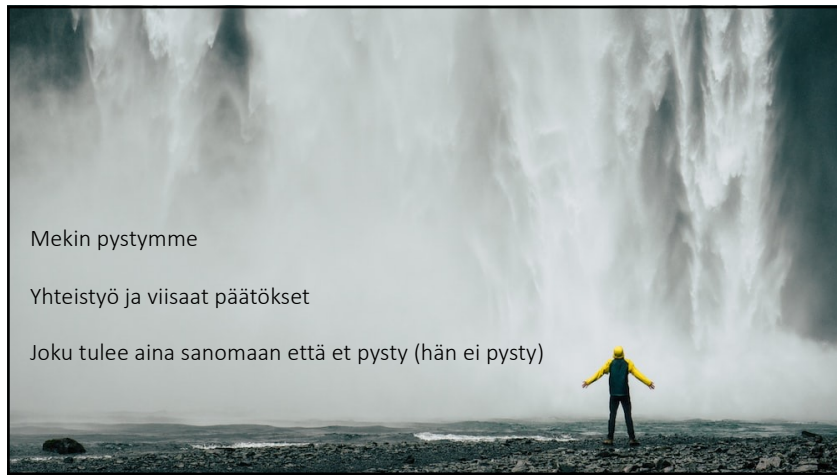
26



27



28



29



30



31