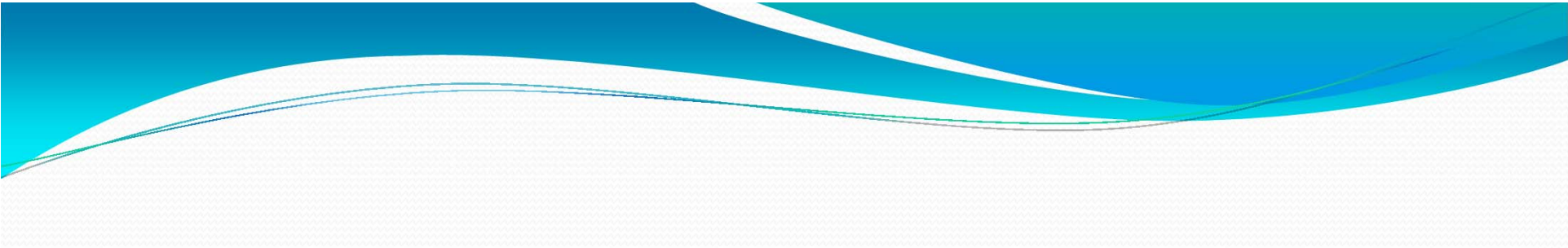




Tutkimusartikkelien kriittinen arviointi

Jouko Miettunen 2.9.2013



ARTIKKELIN KRIITTINEN ARVIOINTI – KOULUTUS

Koulutuksen kesto: 108 tuntia. **Osallistumisesta saatavat opintopisteet:** Tohtorintutkinnon yleisiin opintoihin ja perustutkinnon valinnaisiin opintoihin 4.0 op. **Järjestäjä:** Lääketieteellinen tiedekunta, Oulun yliopisto ja Oulun Psykiatrisen Epidemiologian Seura (OPES) ry. **Ilmoittautuminen viimeistään ke 28.8.2013** Anne Ollilalle (anne.ollila@oulu.fi). **Lisätietoja:** Jouko Miettunen (puh. 040-7167261, jouko.miettunen@oulu.fi).

Aika: 2.9.-14.11.2013, yhteensä opetusta 38 tuntia ja omatoimista opiskelua 70 tuntia.

Paikka: luentosalit 134B ja F101, Aapistie 5A

Opettajat: dosentti Jouko Miettunen (JM), professori Simo Näyhä (SN), professori Matti Uhari (MU), dosentti Pentti Nieminen (PN), LT Erika Jääskeläinen (EJ)



Kurssi sisältää luentoja (7 x 2h) ja harjoituksia (12 x 2h).

Huom! Kurssista voi suorittaa myös pienemmän kokonaisuuden kuin 4.0 op, jolloin saatu opintopistemäärä riippuu osallistumisesta luennoille ja harjoituksiin (17-19 opetuskertaa = 4.0 op, 16 krt = 3.75 op, 15 krt = 3.5 op, ..., 2 krt = 0.25 op). Lisäksi opintopisteitä saadakseeseen tulee esitellä vähintään yksi artikkeli harjoituksissa.

Luennot klo 15.15-17.00 (paikka, opettaja):

2.9. (134B, JM), 4.9. (F101, MU), 9.9. (134B, JM), 23.9. (F101, JM), 7.10. (F101, PN), 17.10. (134B, JM), 4.11. (F101, JM)

Harjoitukset klo 15.15-17.00 (paikka, opettaja):

5.9. (134B, JM), 12.9. (134B, JM), 18.9. (134B, EJ), 1.10. (134B, JM), 3.10. (134B, EJ), 10.10. (F101, JM), 14.10. (134B, SN), 21.10. (134B, SN), 31.10. (134B, SN), 7.11. (134B, SN), 11.11. (F101, EJ), 14.11. (134B, JM)



LUENNOT

1. **Alustusluento kriittisestä arvioinnista**
2. **Evidence-Based Medicine (EBM)**
3. **kohorttitutkimukset ja tapaus-verrokkitutkimukset**
4. **kliiniset kokeet**
5. **tilastomenetelmien arviointi**
6. **meta-analyysit**
7. **arviointiin vastaaminen (response letter)**

Evidence Based Medicine

- Näyttöön Perustuva Lääketiede
- Kliinikot on erittäin kiireellisiä
- Kliinikon on saatava tutkimustietoa nopeasti
 - tiedon on oltava tiivistä ja luotettavaa
- Tietoa on entistä enemmän ja se on helpommin saatavilla
- Uuden tiedon hallinta auttaa potilastyössä -
potilaatkin ovat etsineet tietoa

Tiedonhaku ja arviointi

- kliinikon on osattava etsiä tietoa
 - internet, kirjat, lehdet
- kliinikon on osattava seuloa tietoa
 - kliiniset kokeet, oppikirjat
 - perinteiset katsaukset, systemaattiset katsaukset ja meta-analyysit
 - Antavat runsaasti tietoa, antavat mahdollisuuden myös omien tulkintojen tekoon annetusta tiedosta

Tiedonlähteet

Hyödyllisiä, mutta mahdollisesti harhaisia
tiedonlähteitä

- ilmaiset lehdet
- lääketehtaiden mainokset ja lääke-
edustajat

Tiedonlähteet

Perinteiset ei-systemaattiset katsaukset

- voivat olla harhaisia
- kokeneet asiantuntijat ovat usein kiireisiä
- kokeneilla asiantuntijoilla on omat ennakkokäsitykset aiheesta

Thirty of thirty-six authors (83%) responded to our survey concerning their methods. The correlation between expertise and strength of prior opinion was 0.55 ($p = 0.03$); the more expertise, the stronger the prior opinion. The correlation between expertise and the amount of time spent preparing a review was -0.40 ($p = 0.045$); the more expertise, the less time. The correlation between expertise and the quality of a review was -0.52 ($p = 0.004$); the more expertise, the lower quality.

Oxman ja Guyatt. Ann NY Acad Sci 1993

Tiedonlähteet

- kollegat
 - yleisin tiedonlähde
 - ongelma: kokeneet kliinikot uskovat omiin menetelmiin ja tieto muista menetelmistä voi olla rajallista



Tiedonhaku



SÄHKÖISET TIEDON LÄHTEET

- Terveysportti, käypä hoito, ...
- Pubmed (Medline)
- PsycINFO, Scopus, Web of Science, ...
- Wikipedia, Google ym.

PubMed home - Windows Internet Explorer

www.pubmed.com

Google Haku Sanakäännös Lisää >>

Kirjaudu sisään

Suosikit PubMed home

NCBI Resources How To

PubMed.gov
U.S. National Library of Medicine
National Institutes of Health

Search: PubMed Limits Advanced search Help

Search Clear

Limits

Advanced search

PubMed

PubMed comprises more than 20 million citations for biomedical literature from MEDLINE, life science journals, and online books. Citations may include links to full-text content from PubMed Central and publisher web sites.

Using PubMed

- [PubMed Quick Start Guide](#)
- [Full Text Articles](#)
- [PubMed FAQs](#)
- [PubMed Tutorials](#)
- [New and Noteworthy](#)

PubMed Tools

- [PubMed Mobile](#)
- [Single Citation Matcher](#)
- [Batch Citation Matcher](#)
- [Clinical Queries](#)
- [Topic-Specific Queries](#)

More Resources

- [MeSH Database](#)
- [Journals in NCBI Databases](#)
- [Clinical Trials](#)
- [E-Utilities](#)
- [LinkOut](#)

Internet Explorer | Suojattu tila: Käytössä

Windows Internet Explorer

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=((side-effect%20OR%20adverse%20effect%22))%20AND%20clozapine

Google Haku Lisää >> Kirjautu sisään Tämä sivusto on TURVALLINEN

NCBI Resources How To

PubMed.gov
U.S. National Library of Medicine
National Institutes of Health

Search: PubMed
((side-effect OR "adverse effect")) AND clozapine Search Clear

Display Settings: Summary, 20 per page, Sorted by Recently Added

Results: 1 to 20 of 451 << First < Prev Page 1 of 23

- ☐ [Chronic phencyclidine \(PCP\)-induced modulation of muscarinic receptor mRNAs in rat brain : Impact of antipsychotic drug treatment.](#)
1. Steward LJ, Kennedy MD, Morris BJ, Pratt JA.
Neuropharmacology. 2011 May 27. [Epub ahead of print]
PMID: 21640736 [PubMed - as supplied by publisher]
[Related citations](#)
- ☐ [Cost-effectiveness of pharmacological and psychosocial interventions for schizophrenia.](#)
2. Phanthunane P, Vos T, Whiteford H, Bertram M.
Cost Eff Resour Alloc. 2011 May 13;9(1):6. [Epub ahead of print]
PMID: 21569448 [PubMed - as supplied by publisher] **Free Article**
[Related citations](#)
- ☐ [Effects of modafinil on weight, glucose and lipid metabolism in clozapine-treated patients with schizophrenia.](#)
3. Henderson DC, Freudenreich O, Borba CP, Wang X, Copeland PM, Macklin E, Fan X, Cather C, Goff DC.
Schizophr Res. 2011 May 10. [Epub ahead of print]
PMID: 21565464 [PubMed - as supplied by publisher]
[Related citations](#)
- ☐ [Current treatment strategies for clozapine-induced side effects.](#)

Internet Explorer

Search: PubMed

[Advanced search](#) [Help](#)

((side-effect OR "adverse effect")) AND clozapine

Search

Clear

Limits

Dates

Published in the Last: Any date

Type of Article

- ☒ Clinical Trial
- ☐ Editorial
- ☐ Letter
- ☒ Meta-Analysis
- ☐ Practice Guideline

Species

- ☒ Humans
- ☐ Animals

Subsets

- ☐ AIDS

Languages

- ☒ English
- ☐ French
- ☐ German
- ☐ Italian
- ☐ Japanese

Sex

- ☐ Male
- ☐ Female

Ages

- ☐ All Infant: birth-2

Google Haku Lisää >> Kirjaudu sisään Tämä sivusto on TURVA

Suosikit Ehdotetut sivustot Web Slice -valikoima

((side-effect OR "adverse effect")) AND clozapine...

NCBI Resources How To

PubMed.gov
U.S. National Library of Medicine
National Institutes of Health

Search: PubMed
RSS Save search Limits Advanced search Help

((side-effect OR "adverse effect")) AND clozapine Search Clear

Display Settings: Summary, 20 per page, Sorted by Recently Added

Limits Activated: Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, English Change Remove

Results: 1 to 20 of 54 << First < Pre

☐ [Topiramate augmentation in clozapine-treated patients with schizophrenia: clinical and metabolic effects.](#)

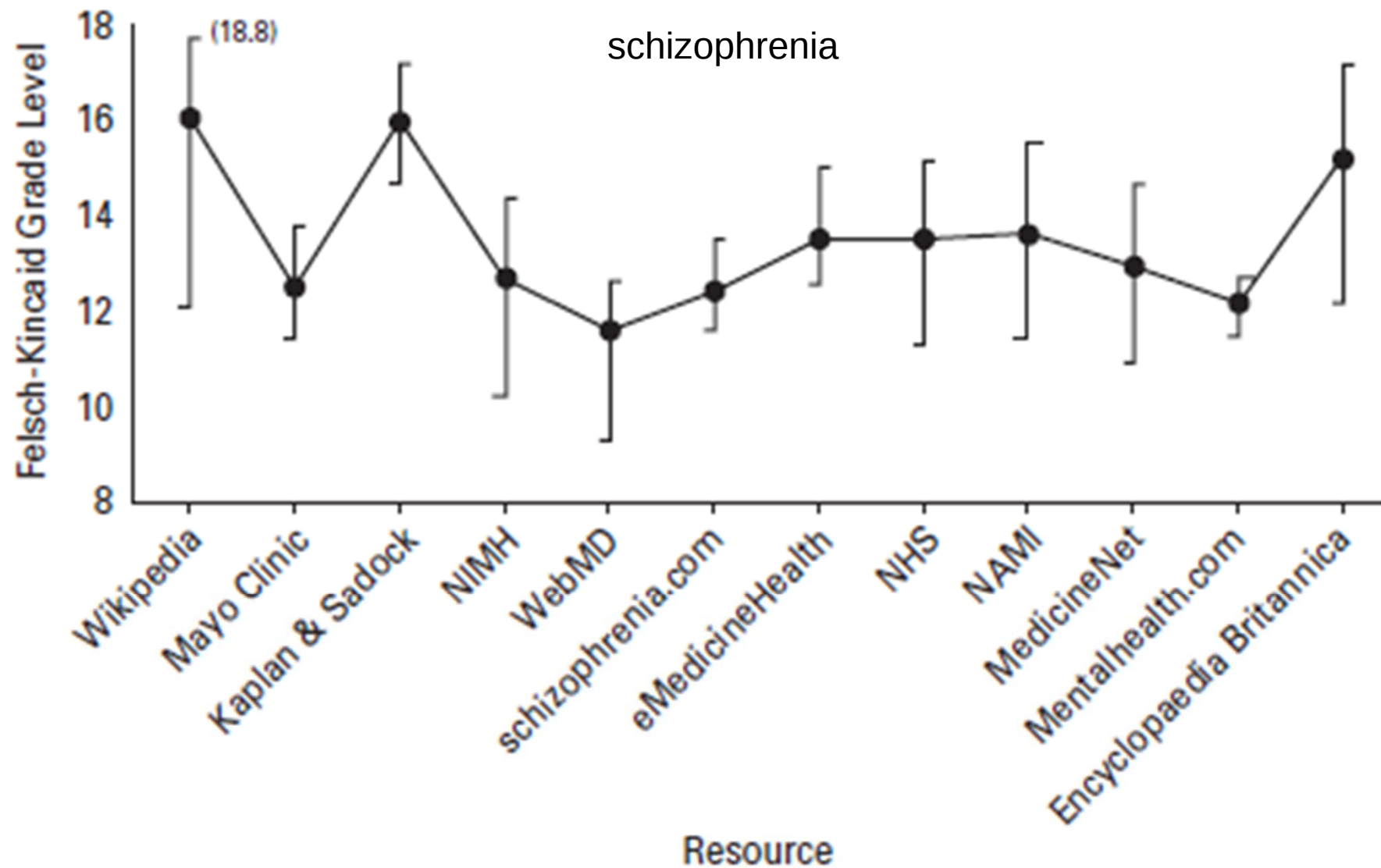
1. Hahn MK, Remington G, Bois D, Cohn T.
J Clin Psychopharmacol. 2010 Dec;30(6):706-10.
PMID: 21105286 [PubMed - indexed for MEDLINE]
[Related citations](#)

☐ [Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia.](#)

2. Asenjo Lobos C, Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Leucht S.
Cochrane Database Syst Rev. 2010 Nov 10;(11):CD006633. Review.
PMID: 21069690 [PubMed - indexed for MEDLINE]
[Related citations](#)

☐ [Comparison of the efficacy and impact on cognition of glycopyrrolate and biperiden for clozapine-induced sialorrhea in schizophrenia: a double-blind, crossover study.](#)

3. Liang CS, Ho PS, Shen LJ, Lee WK, Yang FW, Chiang KT.
Schizophr Res. 2010 Jun;119(1-3):138-44. Epub 2010 Mar 17.
PMID: 20299191 [PubMed - indexed for MEDLINE]



Reavley NJ ym. Quality of information sources about mental disorders: a comparison of Wikipedia with centrally controlled web and printed sources. Psychol Med 2012; 42:1753-62.



Tutkimuksen arviointi

➤ Onko tutkimuksen tulos uskottava?

➤ Onko tutkimuksesta hyötyä

kliiniseen työhön tai omaan

tutkimukseen?

Tutkimusten arviointi

- klinikon on osattava arvioida tiedon oikeellisuutta
 - kouluttautuminen
 - konferenssit
 - *"journal clubs"*
 - arvioidaan lyhyesti useita artikkeleita tai kattavasti 1-2 artikkelia
 - delegointi (muiden referaatit)

Tutkimusten arviointi

- lukeminen: yleislehdet, huippulehdet
 - psykiatriassa esim. *Am J Psychiatry*, *JAACAP*, ...
 - vain osa oleellisesta tutkimustiedosta näissä...
- lehtien artikkelien nopea selailu
- osa artikkeleista tärkeitä, ehkä muuttavat tai kumoavat aiempia käsityksiä
 - arvioitava tarkemmin, ymmärrettävä tulokset, tulkinta, tutkimuksen rajoitteet, yleistettävyys

Tutkimusten luotettavuus

Tutkimustulokset ovat todennäköisemmin vääriä, jos tutkimusalalla

1. Tutkimusaineistot ovat pieniä kooltaan
2. Verrattavien ryhmien väliset erot tuloksissa ovat pieniä
3. Ryhmiä vertaillaan useissa muuttujissa ja valittuja vertailuja ei perustella
4. On runsaasti erilaisia tutkimusasetelmia, määritelmiä ja ennustettavia tekijöitä
5. Paljon taloudellisia ja muita intressejä ja ennakkokäsityksiä
6. On runsaasti tutkijoita



HAVAINTOTUTKIMUKSET

Otsikko ja abstrakti

- Tutkimusasetelma hyvä ilmoittaa otsikossa tai abstraktissa.
- Abstraktin selkeys tärkeää:
 - mitä tehtiin ja löydettiin?
 - taustatiedot, tutkimuksen tavoitteet (hypoteesit?), metodit, päätulokset, johtopäätökset
 - strukturoitu abstrakti parempi kuin ei-strukturoitu
 - tulee vastata artikkelin sisältöä!

Vandenbroucke ym. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE). Epidemiology 2007;18: 805–35.

Johdanto

- Aiheen tieteellinen tausta täytyy esittää riittävässä määrin:
 - olennaiset alkuperäistutkimukset
 - tärkeät, viimeaikaisimmat katsaukset aiheesta
- mitä tiedetään aiheesta ja mitä puutteita tiedoissa/tutkimuksessa aiheeseen liittyen on?

Menetelmät

Tutkimusasetelma

- Usein tutkimuksessa voi olla piirteitä useista eri asetelmista.
- Onko kuvattu lähdeväestö, josta aineisto on kerätty?

Tutkimuksen paikka ja aika (*setting*)

- tutkimuksen paikka
 - mistä tutkittavat kerätty? sairaala, avohoito jne...
 - mikä kaupunki, mikä maa?
- tutkimuksen aika
 - tutkittavien keruun ajankohta
 - altisteiden, vasteiden ja muiden muuttujien keruun ajankohta, seurannan pituus



Menetelmät

Mistä lähdejoukosta ja millä metodilla ja kriteereillä tapaukset ja verrokkit valittu?

Muuttujat

- Onko kaikki muuttujat selkeästi selostettu?
- Onko selitetty mistä lähteestä muuttujat saatu?

Tilastolliset menetelmät

- Onko kaikki käytetyt tilastolliset menetelmät selitetty?
- Kuinka käsitelty puuttuvaa dataa?
- Kohorttitutkimus – onko selitetty miten kato huomioitu?

Tulokset

- Tuloksissa tulee kertoa mitä löydettiin alkaen aineiston kuvailusta.
- Päätulokset, avustavat analyysit
- Ei tulkintaa eikä kirjoittajien omia mielipiteitä

Pohdinta

- Päätulokset vedetään yhteen tutkimuksen tarkoituksen valossa ja suhteessa aiempaan tutkimukseen
- Limitaatio-osassa tulee olla otettu huomioon mahdolliset harhat (*bias*), näiden syyt ja mahdolliset vaikutukset tuloksiin (suunta ja voimakkuus)



satunnainen virhe ja systemaattinen harha (random error / systematic bias)

- Virhe (*error*): tiedon keräämisessä tapahtunut väärä mittaus
- Harha (*bias*): tiedon keräämisessä esiintyvä ongelma kun tietoa kerätään valikoituneesti tai mittausmenetelmä tuottaa järjestelmällisesti virheellisen tuloksen
 - johtaa todellisen yhteyden heikkenemiseen ?
 - tuo esille olemattoman yhteyden ?
 - vääristää olemassa olevaa yhteyttä ?

Systemaattinen harha

- tärkeä tietää ja tunnistaa tutkimuksessa!
- vaikuttaa tutkimuksen ja sen tulosten laatuun
- voi johtua virheistä tutkimuksen asetelmassa, aineiston keruussa, aineiston analysoinnissa tai tulosten tulkinnessa (eli missä vain vaiheessa tutkimusta)
- hyvin useita erilaisia muotoja, esim.:
 - Informaatioharha (*information bias*)
 - Mittausharha (*measurement bias*)
 - Valintaharha (*selection bias*)
 - Julkaisuharha (*publication bias*)

Berksonin harha

- esimerkki valintaharhasta
- sairaalapotilaat ovat vaikeammin sairaita kuin tavalliset potilaat ja sairaalapotilailla on enemmän muuta sairautta
- suurten sairaaloiden potilaillaan tekemät tutkimukset eivät välttämättä ole sovellettavissa esim. terveyskeskuksen potilaisiin
- sairaalapotilaat vs. avohoitopotilaat ?
- "*clinician bias*"

Tulkinta

- Esitettynä varovainen tulkinta tuloksista ottaen huomioon tavoitteet, rajoitukset, analyysien monimuotoisuus, samankaltaisten muiden tutkimusten tulokset ja muu asiaan liittyvä todistusaineisto
- Tilastollinen merkitsevyys ei sama kuin kliininen merkitsevyys
- *“absence of evidence is not evidence of absence”*

Yleistettävyys

- Arvio siitä miten hyvin tutkimuksen tuloksia voi yleistää (*external validity*)

Rahoitus

- Tutkimuksen rahoittajat ja näiden tahojen rooli tutkimuksessa tulee olla esitettynä
- Jos artikkeli perustuu johonkin muuhun alkuperäistyöhön myös sen rahoittajat tulee olla ilmoitettuna

Meta-analyysien ongelmia

- Alkuperäiset tutkimukset eroavat huomattavasti toisistaan, joten yhdistäminen ongelmallista
- Tutkimukset eivät ilmoita kaikkia tietoja mitä haluttaisiin käyttää
- Inklusiokriteerit vaikuttavat tuloksiin
- Julkaisuharha (*publication bias, file-drawer problem*)
 - Jos tutkimuksen tulokset eivät ole halutun mukaisia (esim. tilastollisesti merkitseviä), tulokset jätetään raportoimatta
 - *Cochrane Database for Systematic Reviews* kerää tietyin laatuksiteerein tehdyt meta-analyysit

Kirjallisuutta

- Fletcher RH & Fletcher SW. Evidence-based approach to the medical literature. J Gen Intern Med 1997;12:S5-S12.
- Louhiala P & Hemilä H. Näyttöön perustuva lääketiede – hyvä renki mutta huono isäntä. Duodecim 2005;121(12):1317-25.
- Moher D ym. Consolidated Standards of Reporting Trials Group. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. J Clin Epidemiol 2010;63):e1-37.
- Sauerland S & Seiler CM. Role of systematic reviews and meta-analysis in evidence-based medicine. W J Surgery 2005;29:582-7.
- Schulz KF, et al. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010;340:c332
- Vandenbroucke JP, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE). Explanation and Elaboration. Epidemiology 2007;18: 805–835.