

Tutkimustyytit ja -asetelmat

Jouko Miettunen
Psykiatrian klinikka
Oulun yliopisto
jouko.miettunen@oulu.fi

Esityksen sisältö

- Yleistä tutkimusasetelmista ja niiden valinnasta
- tapausselostus, tapausarjat
- ekologiset tutkimukset
- kohorttitutkimus
- tapaus-verrokkitutkimus
- kokeelliset tutkimukset
- meta-analyysi

Kuvaileva (deskriptiivinen) epidemiologia

- kuvaa terveydentilaa väestössä
- väestötasolla
 - ekologinen tutkimus
- yksilötasolla
 - tapauskuvaukset ja tapaussarjat

Analyttinen epidemiologia

- selvittää sairauksien syitä ja seurauksia
- havainnoiva tutkimus
 - tapaus-verrokkitutkimus
 - kohorttitutkimus
 - poikittainen tutkimus
- kokeellinen tutkimus
 - yksilöinterventio (kliininen koe)
 - väestöinterventio

Kokeellinen vs. epäkokeellinen tutkimus

Kokeellinen tutkimus (*experimental study*)

- tutkija päättää käsittelyn eli altistuksen, järjestää koetilanteen
- vertaillaan tuloksia altistuksen saaneessa ryhmässä ja muissa ryhmissä

Epäkokeellinen tutkimus (*non-experimental study, observational study*)

- tutkijalla ei ole päätäntävaltaa altistukseen, eli eri altistusryhmät muodostuvat tutkijasta riippumatta, eikä altistusryhmien vertailukelpoisuutta ole
- ei aktiivisesti vaikuteta altistumisen jakautumiseen tutkittavien kesken, eli ei sisällä interventiota tai koetta
- tutkija toimii vain havainnoijana

Altistuksen ajoitus

Kohorttitutkimus (*cohort study*)

- tiedonkeruu aloitetaan altisteesta ja lähdetään seuraamaan altistuneiden ja ei-altistuneiden ryhmiä: ketkä sairastuvat?

Tapaus-verrokitutkimus (*case-control study*)

- ensin kerätään tapaukset ja heille verrokkit, vasta sen jälkeen selvitetään altistuminen kummassakin ryhmässä

Poikkileikkaustutkimus (*cross sectional study*)

- tieto sairaudesta ja siihen liittyvistä tekijöistä saadaan yhtä aikaa

Havaintojen ajoitus

Prospektiivinen tutkimus (*prospective study*)

- etenevä tutkimus, altistuneita ja altistumattomia seurataan sairauden suhteen
- altistelähtöinen
- soveltuu harvinaiselle riskille
- kohorttitutkimus

Retrospektiivinen tutkimus (*retrospective study*)

- tieto altistumisesta kerätään jälkikäteen, sairauden jo mahdollisesti ilmaannuttua
- sairauslähtöinen
- soveltuu harvinaiselle sairaudelle
- tapaus-verrokkitutkimus

Aikaulottuvuus

Pitkittäistutkimus (*longitudinal study*)

- tieto sairaudesta ja siihen liittyvistä tekijöistä saadaan useammassa aikapisteessä

Poikkileikkaustutkimus (*cross-sectional study*)

- tieto sairaudesta ja siihen liittyvistä tekijöistä saadaan yhtä aikaa

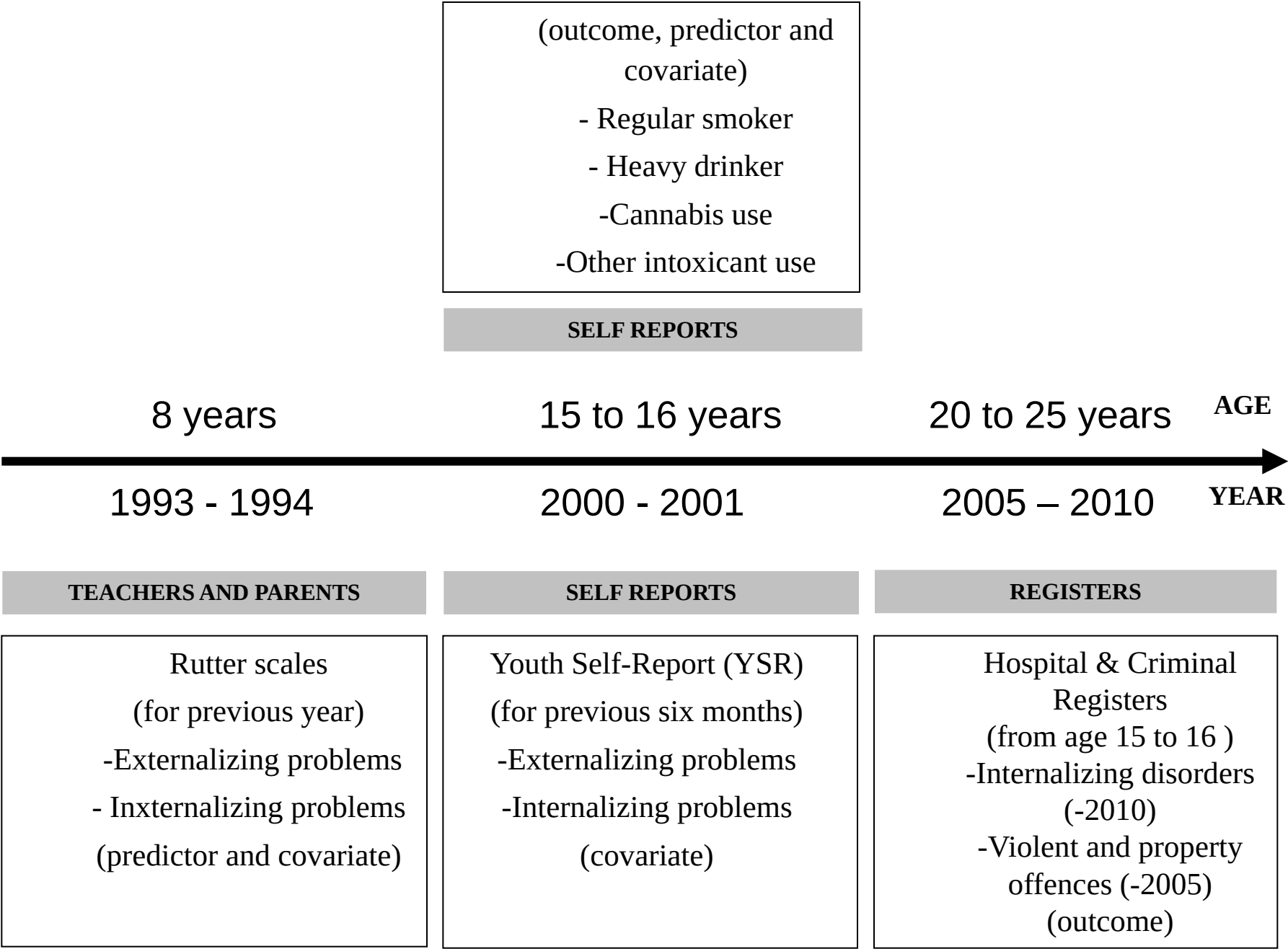
Esimerkki: Pohjois-Suomen 1985-1986 syntymäkohortti

Association of cannabis use with prodromal symptoms of psychosis in adolescence

Jouko Miettunen, Sari Törmänen, Graham K. Murray, Peter B. Jones, Pirjo Mäki, Hanna Ebeling, Irma Moilanen, Anja Taanila, Markus Heinimaa, Matti Joukamaa and Juha Veijola

Table 1 Prodromal symptoms of psychosis categorised by cannabis use in the sample

Cannabis use ^a	PROD-screen sum score ^b		PROD-screen, ≥3 symptoms ^c
	<i>n</i>	Mean (s.d.)	<i>n</i> (%)
Never	5948	1.88 (1.94)	1749 (29.4)
Once	180	2.97 (2.53)	94 (52.2)
2–4 times	111	3.08 (2.61)	60 (54.1)
5 times or more	50	3.68 (2.90)	29 (58.0)
Regular use	9	3.11 (2.15)	5 (55.6)
a. Participants were asked the question 'Have you ever tried or used marihuana or hashish?			



Tutkimusväestö

- Väestö jota tutkittava hypoteesi koskee
- Maantieteellinen raja-
aus? Ikä? Diagnoosi? Altiste?
Tietty sairaala?
- Ajallinen määritelmä
 - ◆ Esim. ei vielä sairastuneet ?
- Suljettu (esim. syntymäkohortti) tai avoin (esim. Oulun asukkaat)
- Inklusio– ja eksluusiokriteerit

Tutkimusasetelmien hierarkia kausaliteetin tutkimisessa



Tapausselostukset, tapaussarjat



Tapausselostus (*case report*)= tarkka ja huolellinen kuvaus potilaasta, jolla on poikkeava, jopa ennestään tuntematon taudinkuva tai/ja taudin kulku

Voidaan myös kuvata usean samanlaisen potilaan sarjaa (tapaussarja, engl. *case series*) tai harvinaisen taudin poikkeuksellista kertymää (*case cluster*).

Esim.tapaussarja: Post F. British Journal of Psychiatry 1994:

- 291 henkilön tapaussarja: kuuluisia miespuolisia tieteilijöitä, ajattelijoita, poliitikkoja, taiteilijoita
- kuvaili mielenterveyden häiriöiden määrää näillä luovilla henkilöillä
- tiedot henkilöiden elämänkertojen ja muun kirjallisuuden perusteella
- tulokset: masennusta 72% ja alkoholismia 28% kirjailijoista

Tapausselostusten ja –sarjojen vahvuudet ja rajoitukset

- Vahvuudet
 - ◆ joskus voi olla ainoa mahdollisuus tutkia aihetta
 - ◆ helppo toteuttaa
 - ◆ voi luoda uusia hypoteeseja, joita voidaan sitten testata luotettavimmilla tutkimusasetelmilla
- Rajoitukset
 - ◆ valikoitu aineisto
 - ◆ ei kontrolliryhmää, ei vertailupohjaa
 - ◆ ei kerro mitään yhteyksien kausaliteetista

Ekologinen tutkimus



Ekologinen tutkimus (*ecological study*)

- korrelaatiotutkimus
- vertaillaan väestöissä riskitekijän ja sairauden yleisyyksiä
- antaa väestötason vastauksia, verrataan usein esim. eri maita tai kaupunkeja keskenään
- voi myös tutkia sairauden esiintyvyyttä ja riskitekijöitä eri aikoina (aikasarjat)
 - ◆ esimerkiksi: syntymäkohorttien sairauden esiintyvyyden vertailu eri vuosina, eri vuodenaikoina
- Esimerkkejä tutkimuskysymyksistä:
 - ◆ Onko ilman lyijypitoisuus yhteydessä keskenmenojen määrään?
 - ◆ Onko savukkeiden myynti yhteydessä sepelvaltimotautikuolleisuuteen?

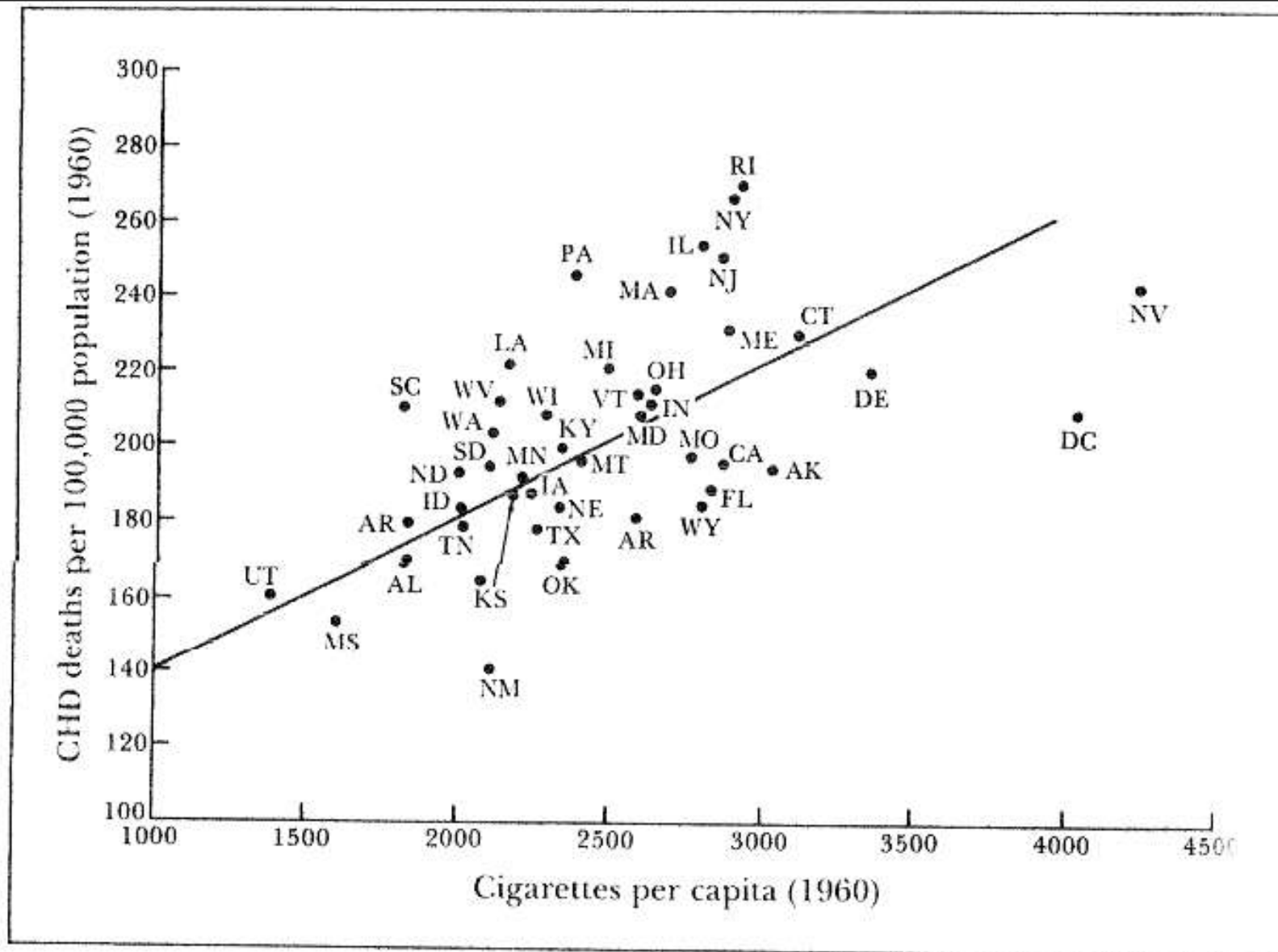


Fig. 5-1. Coronary heart disease mortality rates in the United States by per capita cigarette sales in 1960, by state. (From G. D. Friedman, Cigarette smoking and geographic variation in coronary heart disease mortality in the United States. *J. Chronic Dis.* 20:769, 1967.)

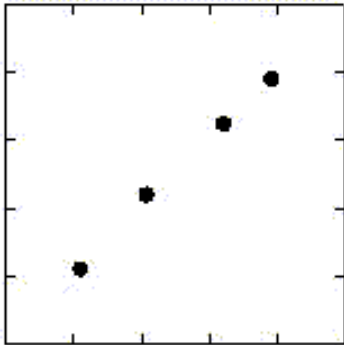
Ekologinen tutkimus

- Vahvuudet:
 - ◆ ei kallista aineiston keräämistä
 - ◆ voi olla halpa ja kätevä keino tutkia yhteyttä silloin, kun altisteen määrä ei juurikaan vaihtelee yhteisön jäsenten välillä, mutta altisten määrä on hyvin erilainen vertailtavien eri väestöryhmien välillä
- Heikkoudet:
 - ◆ hyvin heikko todistus kausaliteetille, suuret mahdollisuudet löydöksille jotka selittyvät sekoittavilla tekijöillä
 - ◆ ecological fallacy (=virhepäätelmä/harha): yhteys todettavissa ryhmätasolla, muttei yksilötasolla
 - ◆ Monimutkaiset yhteydet (*J/U-shape*) eivät selviä

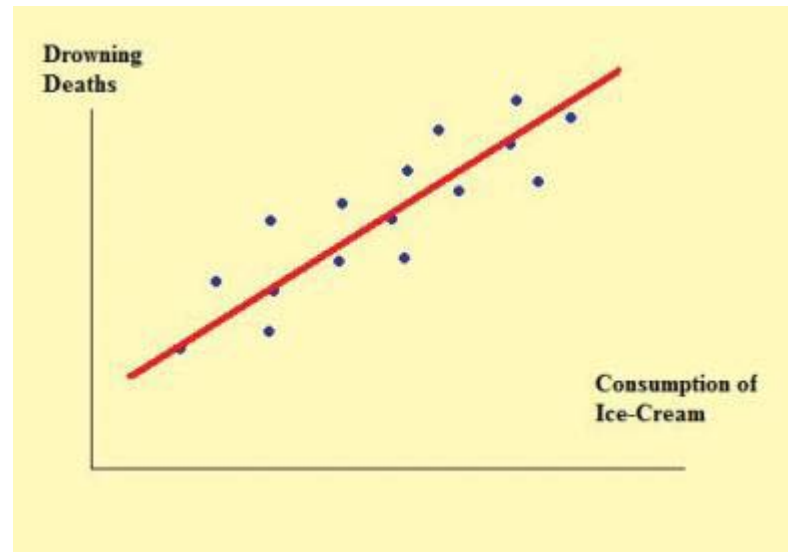
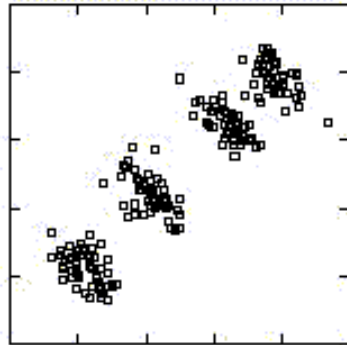
Morgenstern H. Ecologic studies in epidemiology: concepts, principles, and methods. *Annu Rev Public Health* 1995;16:61-81.

ecological fallacy

Countries



Individuals



ecological fallacy



Boy, I've had so many problems on the way:
Oh well, you'll be able to tell your friends
it was a difficult delivery!

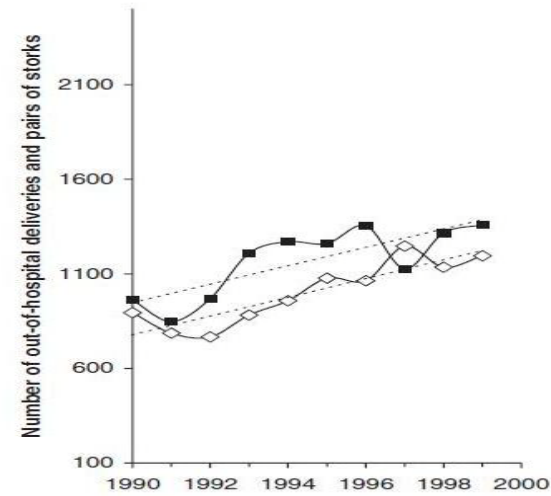
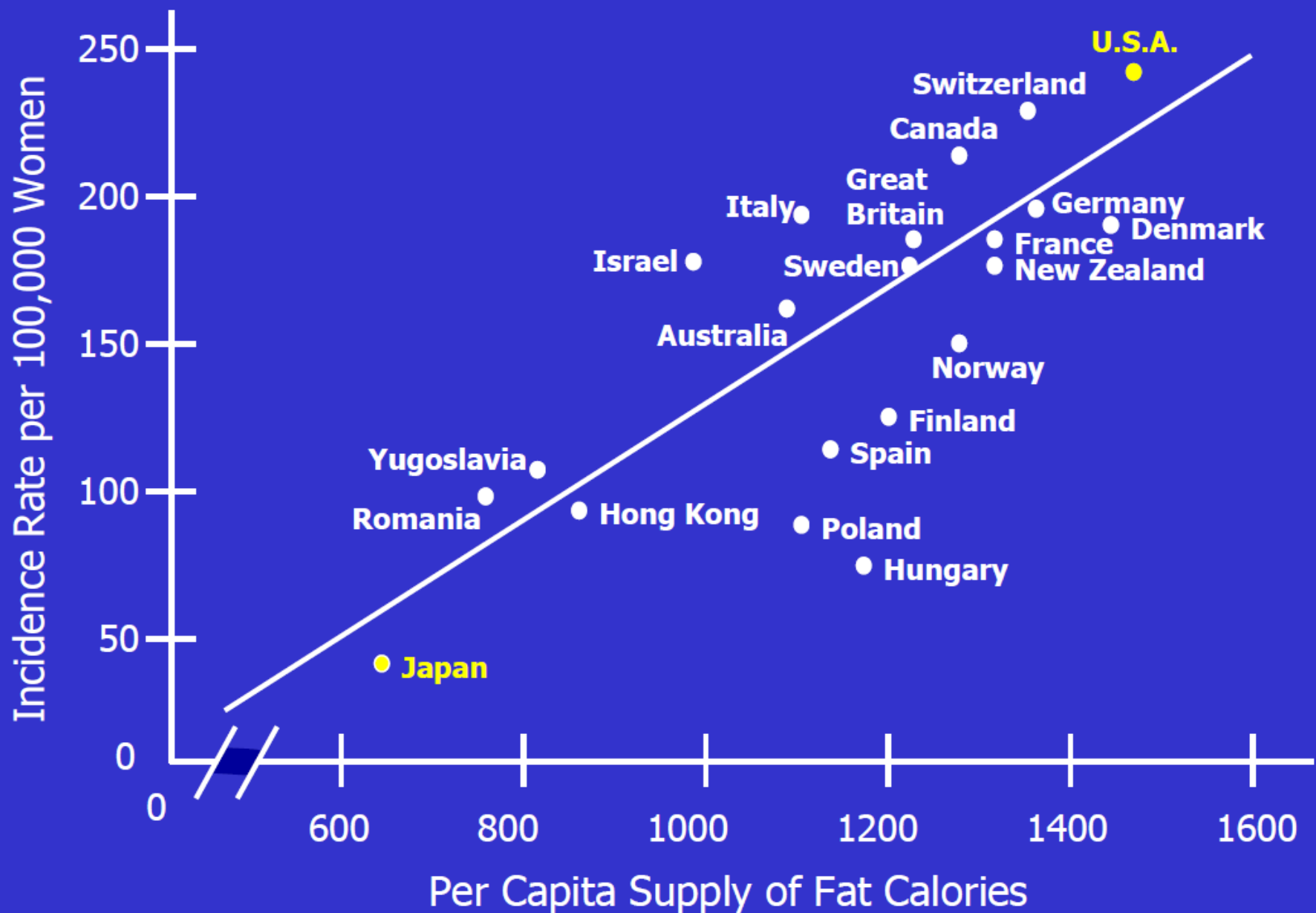


Figure 2. Storks in Brandenburg and the birthrates in Berlin, Germany (1990–99). Open triangles show number of clinical deliveries per year in Berlin. Open

Correlation between fat intake and breast cancer by country



Esimerkki ekologiseen tutkimukseen sopivasta hypoteesista

Christie AC. Schizophrenia: is the potato the environmental culprit? Medical Hypotheses 1999; 53: 80-6.

Although the aetiology of schizophrenia is still unknown, numerous hypotheses have been postulated including dietetic factors but never has the potato (*Solanum tuberosum* L.) been suspected.

However, a strong case can be advanced incriminating this widely, in fact almost universally, consumed vegetable tuber with its variable content of steroidal glycoalkaloids (SGAs) with known toxic action on both animals and humans, including possible teratogenic and cell membrane-damaging properties, as a very likely aetiological contender in most but possibly not all cases.

Kohorttitutkimus

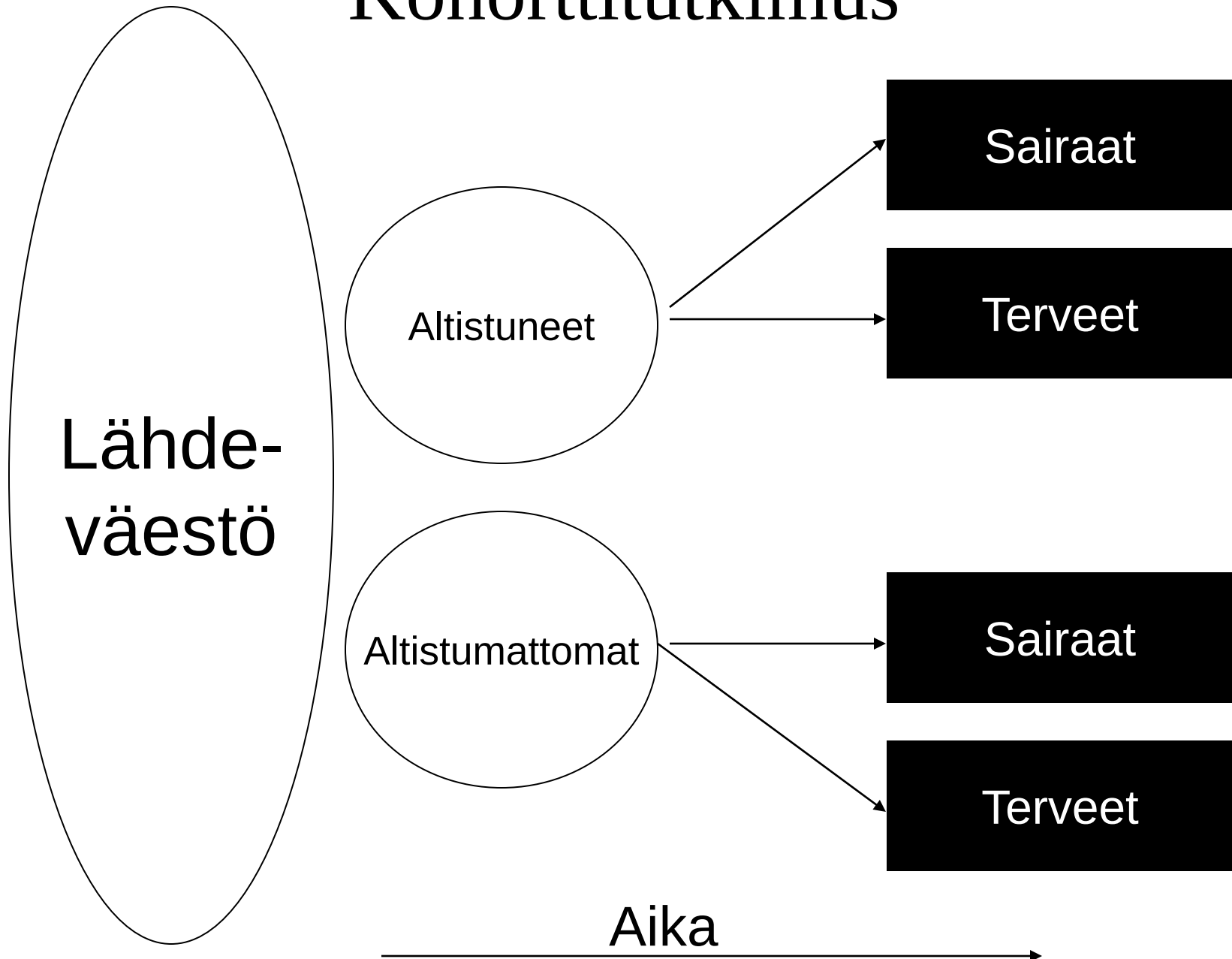


Kohorttitutkimus

- Kohortti voi muodostua esim:
 - ◆ riskitekijä (*baseline*) tutkimukseen osallistuneista
 - ◆ syntymäkohortin jäsenistä (www.birthcohorts.net)
 - ◆ tietyn työpaikan työntekijöistä
- Kohortti on suljettu väestö
- Tutkimuksen alussa:
 - ◆ tutkittavilla ei ole tutkimuksen kohteena olevaa sairautta
 - ◆ jokaisen jäsenen altistetaso mitataan ennen seurantaa (ja huomioidaan myös altistumisen muutos seuranta-aikana)
 - ◆ tiedot mahdollisista sekoittavista tekijöistä

Grimes DA, Schulz KF. Cohort studies: marching towards outcomes.
Lancet 2002; 359(9303):341-5.

Kohorttitutkimus



Kohorttitutkimus

- Kohortin koko riippuu
 - ◆ oletetusta sairastumisesta altistuneiden ja altistumattomien välillä
 - ◆ sairauden ilmaantuvuudesta
 - ◆ seurannan pituudesta
- Kohortin jäseniä seurataan, kunnes
 - ◆ henkilö sairastuu tutkittavaan tautiin
 - ◆ kuolee muusta syystä
 - ◆ tutkimus päättyy
 - ◆ tutkittava katoaa seurannasta

Alttiyslähtöinen tutkimuksen suunnittelu ja kulku

- Tutkittavien henkilöiden identifiointi (altistuneet ja ei-altistuneet)
- Primäärisen altisteen määrittäminen ja mittaaminen
- Sekoittavien tekijöiden mittaaminen
- Lopputuloksen (outcome) määrittely ja mittaaminen
- Analyysi, tulkinta ja soveltaminen

Kohorttitutkimus

Prospektiivinen kohorttitutkimus

- altistuminen (ja sekoittavat tekijät) mitataan lähtötilanteessa
- tapaukset identifioidaan seurannan aikana

Retrospektiivinen kohorttitutkimus

- sekä altistuminen että sairastuminen ovat tapahtuneet ennen tutkimuksen alkua
- selvitetään historialliset altistumistiedot – ammatti, työpaikka, sosiaaliluokka jne.
- tehokas ja edullinen, jos altistumistiedot saatavissa
- tiedot mahdollisista sekoittavista tekijöistä ovat usein puutteellisia

Kohorttitutkimus - vahvuudet

- aikajärjestys on selvä – altistuminen edeltää sairastumista
- käyttökelpoinen tutkimusasetelma, jos altiste on harvinainen
- useamman kuin yhden sairauden tutkiminen mahdollista samalla kertaa
- harhojen hallinta helpompaa
 - ◆ valikoitumisharhan (selection bias) todennäköisyys pieni
- sallii ilmaantuvuuden suoran mittaamisen altistuneilla ja altistumattomilla

Kohorttitutkimus - rajoitukset

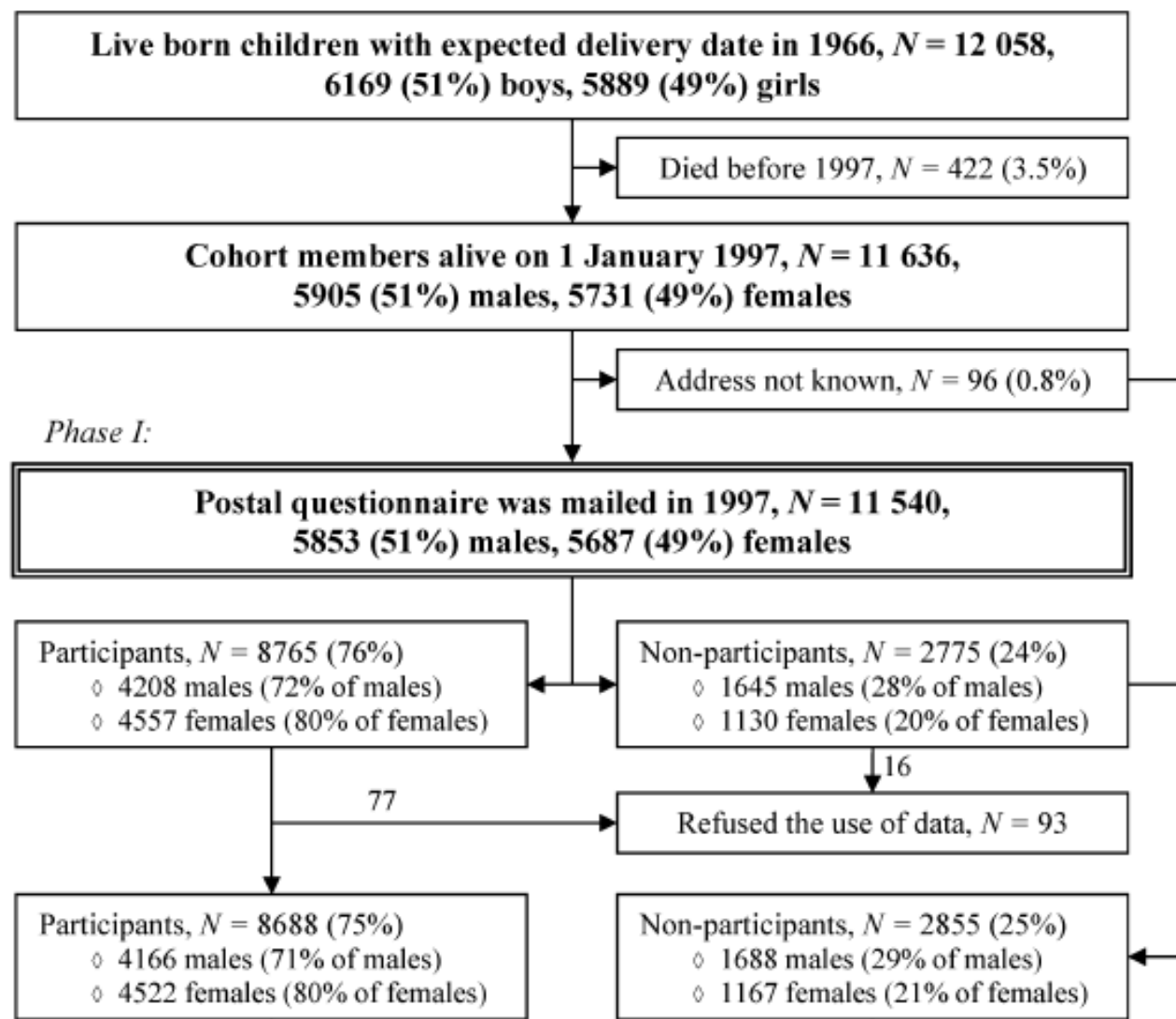
- Usein kalliita ja pitkäaikaisia, koska useimmiten joudutaan seuraamaan suuria ihmisjoukkoja pitkän aikaa.
- Ei sovi sairauksille joiden kehittyminen kestää kauan.
- Eivät sovellu harvinaisille taudeille.
- Seuranta sinänsä voi vaikuttaa sairastumiseen, esim. ihmiset voivat muuttaa käyttäytymistään kuuluessaan seurantatutkimukseen (kohorttiefekti).
- Tutkimuksen alussa mitatut tekijät voivat muuttua (esim. henkilö voi lopettaa tupakoinnin).
- Osa tutkittavista voi kadota seurannasta.
 - ◆ seurannan epätäydellisyys voi aiheuttaa harhaa (esim. tapahtumien aikajärjestyksessä)
- retrospektiivinen kohorttitutkimus edellyttää, että historialliset tiedot ovat saatavilla (rekisterit, sairaalapaperit yms.)

Pohjois-Suomen syntymäkohortit



<http://kelo.oulu.fi/NFBC/>

Pohjois-Suomen 1966 Syntymäkohortin aineiston keruu 31-vuotistutkimus (postikysely)



Haapea ym. Scand J Public Health 2008;36: 728-36.

Tapaus- verrokkitutkimus



Tapaus-verrokkitutkimus

- Aineisto kerätään vastemuuttujien perusteella (tutkittavat ja verrokkit)
- Tutkittavat sairastavat tutkittavaa tautia, verrokkit eivät sairasta ko. tautia
- Vertaillaan altistumisen yleisyyttä tutkittavien ja verrokkien välillä
- Valitaan mieluummin uusia sairaustapauksia (*incidence cases*)
- Inkluisio/eksklusiokriteerit
 - ◆ Esim. jokin muu sairaus tai vamma
- Kaltaistaminen (*matching*)
 - ◆ Valitaan tunnetun sekoittavan tekijän (esim. sukupuoli) mukaan suhteessa yhtä paljon tutkittavia ja verrokkeja
 - ◆ Esim. kaksoistutkimuksessa kaltaistetaan identtisen kaksosen suhteen
 - ◆ Verrokkien lukumäärä suhteessa tutkittaviin
 - ☞ Tilastollisen voiman kannalta suositeltava 1:4
 - ☞ Useimmiten 1:1 tai 1:2

Tapausten valinta

- Määrittely
 - ◆ esim. diagnoosi tietyin kriteerein
- Vallitsevuus tapaukset (*prevalent cases*) ?
 - ◆ ei tarvitse odottaa tapauksia
 - ◆ osa tapauksista on voinut jo kuolla, tutkimus koskee henkiin jääneitä (survivors)
- Ilmaantuvuus tapaukset (*incident cases*) ?
 - ◆ otetaan tutkimukseen heti sairastuttua
 - ◆ sopii paremmin kun tutkitaan riskitekijän ja sairauden kehityksen yhteyttä

Verrokkien valinta

- Tapausten ja verrokkien perustautiriskin tulisi olla sama
- Väestöstä
 - ◆ valikoitumaton
 - ◆ alhainen osallistumisprosentti
- Sairaalasta
 - ◆ yhdestä tai useammasta
 - ◆ motivoituneita osallistumaan
 - ◆ Berkson's bias (tautia ja altistetta voi olla enemmän myös näillä verrokkipotilailla)

Berksonin harha (esimerkki)

- Sairaudet ja niiden riskitekijät jakautuvat eri tavoin väestössä ja sairaala-aineistoissa
- Sairaala-aineistossa henkilöt joilla tutkittava sairaus ovat sairaampia kuin väestössä ja heillä enemmän myös diagnosoituja muita sairauksia

TABLE 4. THE RELATIONSHIP BETWEEN RESPIRATORY DISEASE AND INJURY

		General population					Hospital population		
		injury					injury		
		Yes	No				Yes	No	
Respiratory disease	Yes	8	216	224	Respiratory disease	Yes	3	17	20
	No	93	2467	2560		No	27	210	237
		101	2683	2784			30	227	257

$$\text{Direct relative risk} = \frac{8/224}{93/2560} = 0.98.$$

$$\text{Direct relative risk} = \frac{3/20}{27/237} = 1.32.$$

Roberts ym. J Chron Dis 1978; 31:119-128

Tapaus-verrokkitutkimus – vahvuudet ja rajoitukset

Vahvuudet

- Suhteellisen edullinen
- Hyvä jos harvinainen sairaus
- Tulokset saadaan suhteellisen nopeasti

Rajoitukset

- Valikoitumisharha
 - ◆ tutkittavat ja verrokkit
- Tutkittavat (ja omaiset) muistavat asiat erillä tavoin kuin verrokkit (*recall bias*)
- Tapahtumien (altiste/sairaus) aikajärjestys ei välttämättä selviä
- Ei hyvä, jos harvinainen altiste

The association of anxiety and depression with future dementia diagnosis: a case-control study in primary care

Background. Depression is identified as a risk factor for dementia. Little research has been carried out on the importance of anxiety, despite strong evidence of co-morbidity with depression.

Objective. To examine the association of anxiety and depression with future dementia diagnosis.

Methods. This case-control study was set in the Consultations in Primary Care Archive. Cases ($n = 400$), were patients aged >65 years old. About 1353 controls were matched to cases by gender, practice, age group and year of case diagnosis. Read codes of risk factors for dementia were searched in patient records. The associations of prior consultations for anxiety and depression, with future diagnosis of dementia were determined using multivariable logistic regression.

Results. A past anxiety diagnosis was associated with a future dementia diagnosis [odds ratio 2.76 (95% confidence interval 2.11–3.62)]. The association of depression with dementia was attenuated by the high prevalence of anxiety within those who have depression. Including an interaction of depression and anxiety showed that having only depression was associated with future dementia diagnosis but a diagnosis of depression alongside anxiety did not increase the likelihood of a dementia diagnosis compared to having just an anxiety diagnosis.

Conclusion. Prior diagnosis of anxiety was strongly associated with dementia diagnosis after adjustment for other risk factors. The independent effect of depression was weaker compared to anxiety. Given the higher prevalence of anxiety primary care physicians should consider anxiety as well as depression as premorbid risk factors of dementia to improve early recognition and facilitate greater access to services.

Risk factor	Cases with risk factor present <i>n</i> (%)	Controls with risk factor present <i>n</i> (%)	Odds ratio (95% confidence interval)*	Multivariable analysis. Odds ratio (95% CI) ^a
Anxiety	122 (30.5)	192 (14.2)	2.76 (2.11–3.62)	2.67 (2.01–3.54)
Depression	41 (10.3)	67 (5.0)	2.19 (1.44–3.31)	1.54 (0.99–2.39)
Cerebrovascular Disease	66 (16.5)	127 (9.4)	1.97 (1.42–2.73)	2.18 (1.55–3.07)
Diabetes	51 (12.8)	162 (12.0)	1.08 (0.77–1.52)	1.20 (0.84–1.71)
Dyslipidaemia	43 (10.8)	200 (14.8)	0.69 (0.48–0.99)	0.68 (0.46–0.99)
Hypertension	174 (43.5)	720 (53.2)	0.68 (0.54–0.85)	0.69 (0.54–0.87)
Hypotension	10 (2.5)	31 (2.3)	1.04 (0.50–2.17)	0.87 (0.40–1.88)
Ischemic heart Disease	68 (17)	249 (18.4)	0.93 (0.69–1.26)	0.89 (0.65–1.22)

*Controlling for age, gender, practice and year of case diagnosis of dementia.

^aControlling for all variables presented.

Rekisteritutkimus

Vahvuudet

- Suomessa runsaasti rekistereitä
 - ◆ HILMO, kela, eläketurvakeskus, oikeuslaitos, opetuslaitos, Tilastokeskus, THL jne.
- Kattavasti koko väestöstä (ei katoa)
- Hyvä jos harvinainen sairaus

Rajoitukset

- Osin pintapuolista tietoa
 - ◆ esim. diagnooseja mutta ei oireita, taustatekijöitä tai hoitoa
- Lainsäädäntö (EU/Suomi) ja eettiset luvat!

Yhdistelmiä asetelmista

Nested case-control study

- Kohortin kontroleista valitaan osa ja verrataan niitä sairastuneisiin

Ekologinen ja yksilöllinen tutkimus

- Yhdistetään henkilöistä kerättyä tietoa ja esim. rekisteritietoa

Kliiniset kokeet



Taustaa kliinisille kokeille

- Kokeelliset (*experimental*) tutkimukset
- Randomized Controlled Trial (RCT)
- Interventio
- Verrataan uutta hoitoa (lääke, terapia tms.) joko lume- eli plasebohoitoon tai aiempaan vallitsevaan lääkkeeseen

Tutkimusetiikka

- Eettinen lupa tutkimukselle
- Lupa tutkittavilta “*Informed consent*”
- Riittävän iso otoskoko (tilastollinen voima, *power*)
- Kliinisen kokeiden rekisteröinti

[Find Studies](#) ▾[About Clinical Studies](#) ▾[Submit Studies](#) ▾[Resources](#) ▾[About This Site](#) ▾

ClinicalTrials.gov currently lists **139,847 studies** with locations in all 50 states and in **182 countries**.

[Text Size](#) ▾

Search for Studies

Example: "Heart attack" AND "Los Angeles"

[Advanced Search](#) | [See Studies by Topic](#)[See Studies on a Map](#)

Search Help

- [How to search](#)
- [How to find results of studies](#)
- [How to read a study record](#)

Locations of Recruiting Studies



- Non-U.S. Only (49%)
- U.S. Only (44%)
- Both U.S. & Non-U.S. (6%)

Total N = 29,525 studies

Data as of February 01, 2013

- [See more trends, charts, and maps](#)

For Patients & Families

- [How to find studies](#)
- [See studies by topic](#)
- [Learn about clinical studies](#)
- [Learn more...](#)

For Researchers

- [How to submit studies](#)
- [Download content for analysis](#)
- [About the results database](#)
- [Learn more...](#)

For Study Record Managers

- [Why register?](#)
- [How to register study records](#)
- [FDAAA 801 Requirements](#)
- [Learn more...](#)

Learn More

- [New Style and New Content for ClinicalTrials.gov](#)
- [Glossary of common site terms](#)

 [For the Press](#) [Using our RSS Feeds](#)[HOME](#)[RSS FEEDS](#)[SITE MAP](#)[TERMS AND CONDITIONS](#)[DISCLAIMER](#)[CONTACT NLM HELP DESK](#)

Helsinki Declaration – ihmiskokeiden eettiset säännöt

- Tutkimus on selitettävä hyvin tutkittavalle ja hän voi kieltäytyä tutkimuksesta missä vaiheessa tahansa (*informed consent*).
- Kunnioitetaan yksilöä, yksilön edut tärkeämmät kuin yhteisön tai tieteen edut.
- Eettiset näkökohdat tärkeämmät kuin lait tai määräykset.
- Mikäli yksilö ei kykene itse päätöksen tekoon hänen asioidenhoitajan tulee hyväksyä tutkimus potilaan puolesta

www.consort-statement.org/



CONSORT
TRANSPARENT REPORTING of TRIALS

Login



Support CONSORT

Search:

Go

Home

CONSORT Statement

Extensions

About CONSORT

Library of Examples

Resources

News

Reporting Examples

Submit Example

If you find an example of good reporting, login here to submit it to our Library.

EQUATOR Network



Resources for reporting health research studies

Contact us

Your comments, questions and ideas are welcome

Welcome to the CONSORT Statement Website

CONSORT, which stands for Consolidated Standards of Reporting Trials, encompasses various initiatives developed by the CONSORT Group to alleviate the problems arising from inadequate reporting of randomized controlled trials (RCTs).

The main product of CONSORT is the [CONSORT Statement](#), which is an evidence-based, minimum set of recommendations for reporting RCTs. It offers a standard way for authors to prepare reports of trial findings, facilitating their complete and transparent reporting, and aiding their critical appraisal and interpretation.

The CONSORT Statement comprises a 25-item [checklist](#) and a [flow diagram](#), along with some brief descriptive text. The checklist items focus on reporting how the trial was designed, analyzed, and interpreted; the flow diagram displays the progress of all participants through the trial.

Considered an evolving document, the CONSORT Statement is subject to periodic changes as new evidence emerges. This website contains the current definitive version of the CONSORT Statement and up-to-date information on extensions.

News

EQUATOR webinar

Register now to learn more about good reporting in health research studies.

[Read more](#)

Great airtime for CONSORT and publication bias

Listen to some of our colleagues talk about publication bias on a national news radio program this morning:

<http://www.cbc.ca/thecurrent/po>

[Read more](#)

CONSORT Review - Summary available!

View the provisional publication

CONSORT

Table 1 | CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial*

Section/Topic	Item No	Checklist item
Title and abstract		
	1a	Identification as a randomised trial in the title
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts ^{45 65})
Introduction		
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale
	2b	Specific objectives or hypotheses
Methods		
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons
Participants	4a	Eligibility criteria for participants
	4b	Settings and locations where the data were collected
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered

Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons
Sample size	7a	How sample size was determined
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines
Randomisation:		
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses

Results		
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up
	14b	Why the trial ended or was stopped
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms ^{4,2)}
Discussion		
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence
Other information		
Registration	23	Registration number and name of trial registry
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders

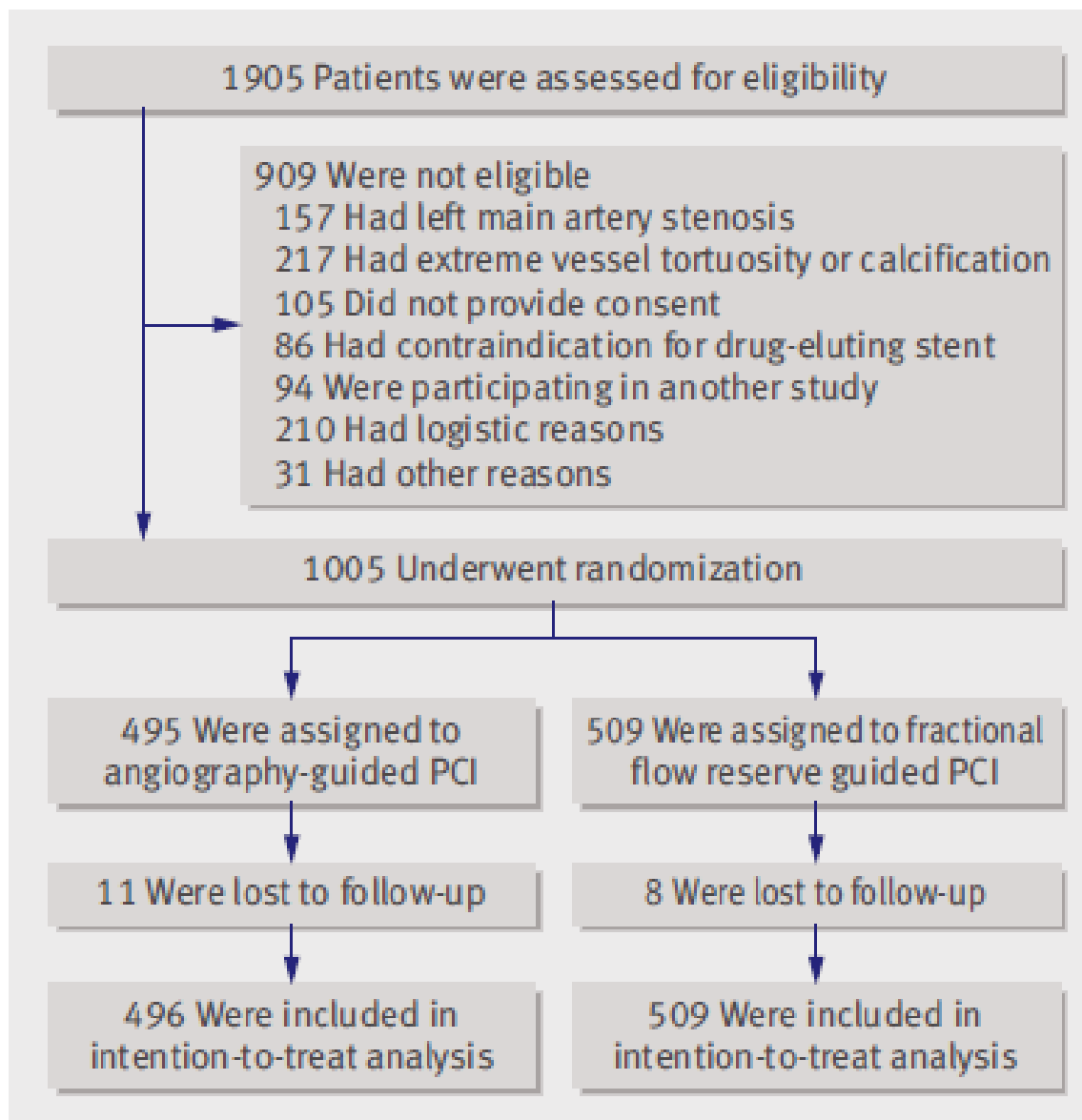
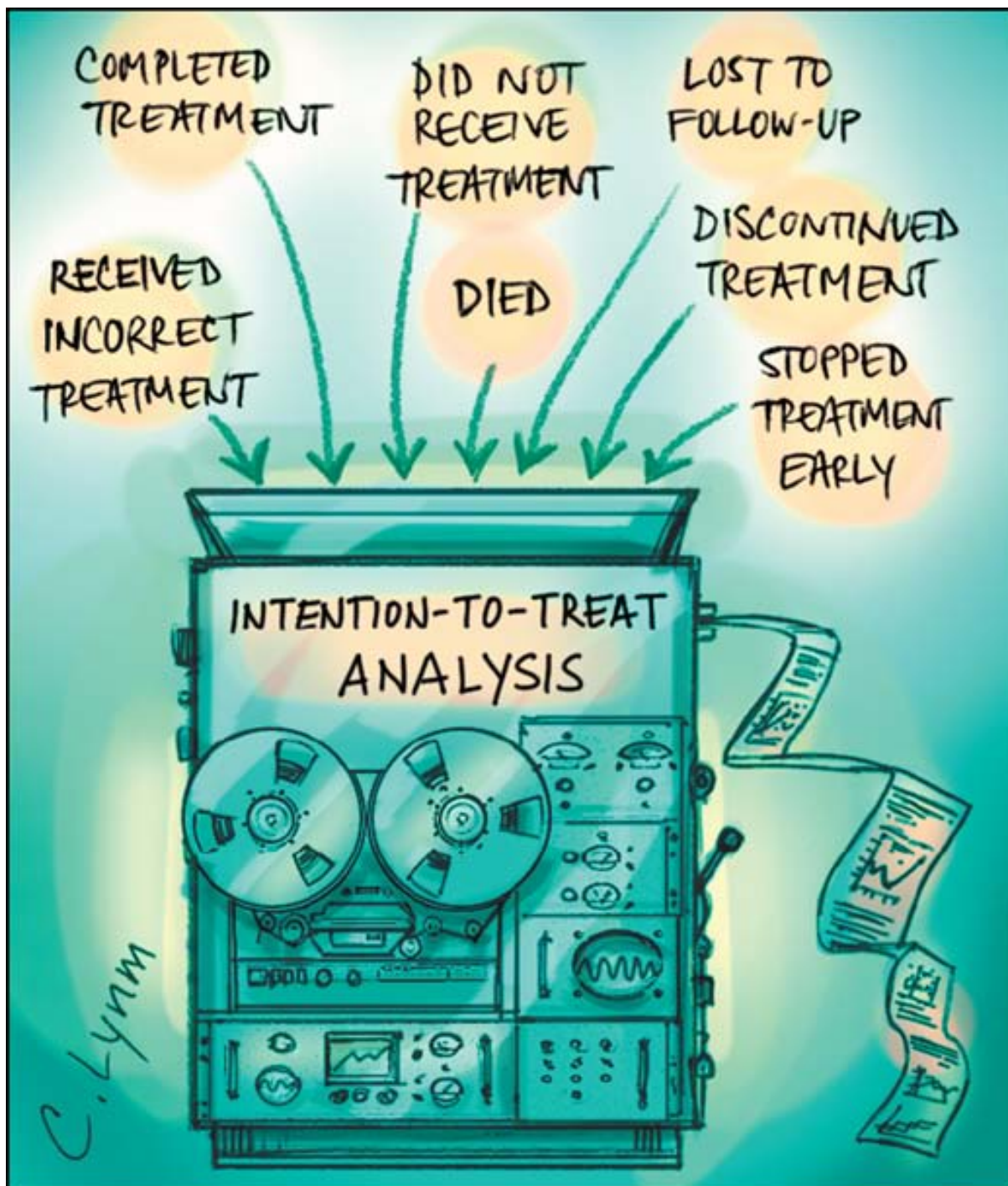


Fig 2 | Flow diagram of a multicentre trial of fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention (PCI) (adapted from Tonino et al³¹³). The diagram includes detailed information on the excluded participants.

Moher D ym. BMJ 2010;340:c869.



Plasebovaikutus

Plasebollakin voi olla vaikutusta

- keskimäärin 35% potilaista saa apua lumelääkkeestä
- plasebovaikutuksen arvioinniksi voi olla kolmas ryhmä jolle ei anneta mitään hoitoa

“Hawthorne effect”

Hawthornen tehtailla
testattiin 1920-
luvulla valaistuksen
ym. vaikutusta
työtehoon

→ Kun mitä tahansa
muutosta tehtiin,
työteho kasvoi
(väliaikaisesti)



CATIE

- “Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness”
- 1600 skitsofreniapotilasta
- Useita lääkkeitä (perfenatsiini, flufenatsiini, dekanoaatti, klotsapiini, olantsapiini, ketiapiini, risperidoni, tsiprasidoni ja aripipratsoli)
- Potilaita seurataan 23 kuukautta ja mikäli hoitovastetta ei saada välillä niin aloitetaan satunnaisesti uusi lääkitys.

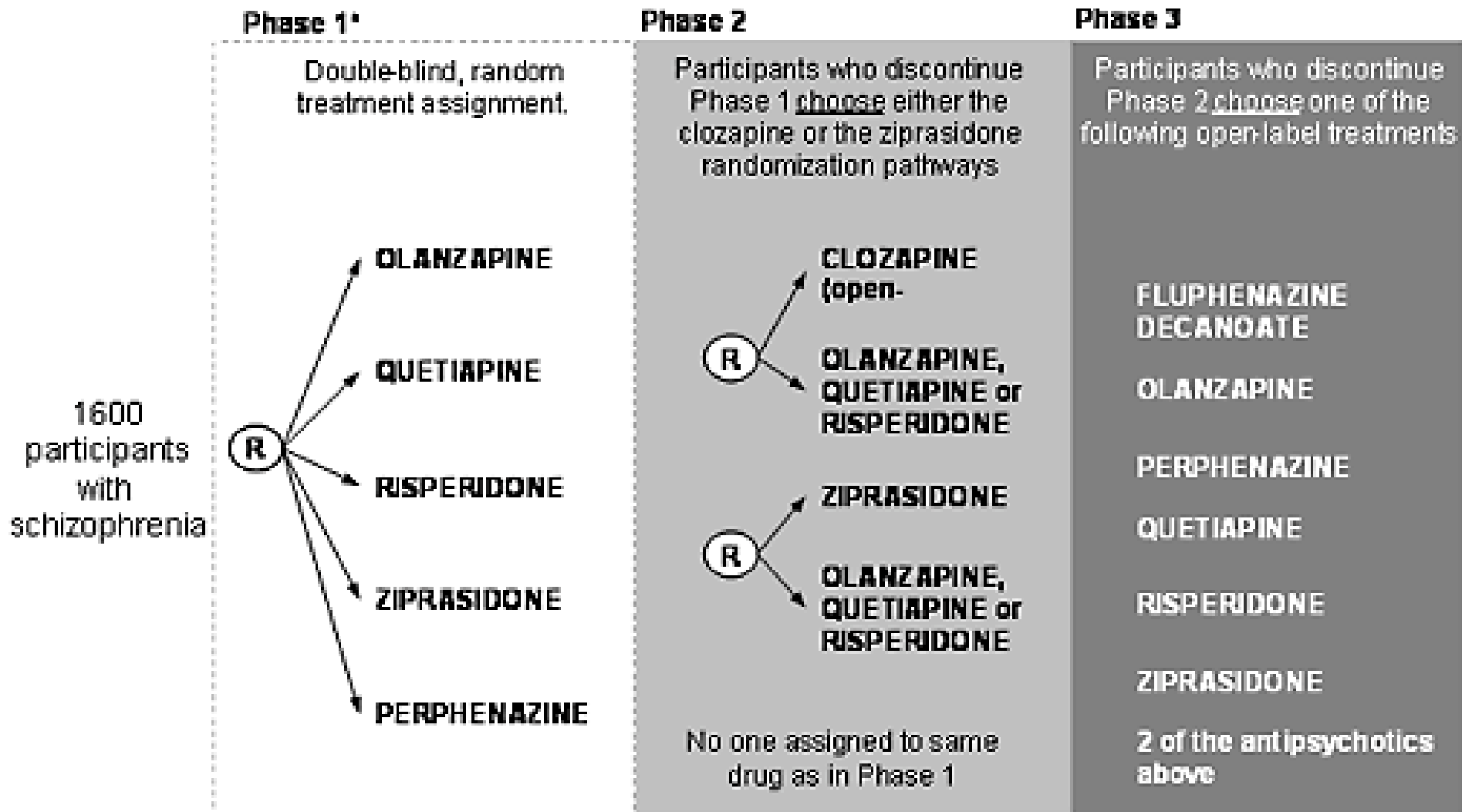
Inclusion Criteria

- Patients will be 18-65 years of age.
- Patients must meet or have met the DSM-IV criteria for schizophrenia.
- Patients entering the study must, according to their own judgment in consultation with their physician, be appropriate for treatment with an oral medication.
- Patients must demonstrate adequate decisional capacity to make a choice about participating in this research study and must provide informed consent to participate.

Exclusion Criteria

- **DSM-IV diagnosis of schizoaffective disorder, mental retardation, pervasive developmental disorder, delirium, dementia, amnesia, or other cognitive disorders**
- **Patients with well documented, drug-related, serious adverse reactions to even one of the proposed treatment arms**
- **Patients in their first episode of schizophrenia**
- **Patients with well-documented histories of failure to respond to even one of the proposed treatment arms**
- **Patients currently, or in the past, treated with clozapine for treatment resistance**
- **Patients currently stabilized on haloperidol decanoate or fluphenazine decanoate and who require long-acting injectable medication to maintain treatment adherent**
- **Women who are pregnant or currently breast-feeding will be excluded. Women of child-bearing potential must agree to use appropriate contraception in order to enroll in this study.**
- **Patients with tardive dyskinesia will be excluded from assignment to conventional antipsychotic treatment arms.**
- **Patients with a contraindication to any of the drugs to which they might be assigned**
- **Patients with a medical condition that is serious and acutely unstable**
- **Patients with the selected cardiac conditions**
- **Patients who have taken any investigational drug within 30 days of the Baseline Visit**

Schizophrenia Trial Design



Lieberman ym. N Engl J Med 2005; 353: 1209-23.

Kliiniset kokeet - kirjallisuutta

- <http://www.consort-statement.org/>
 - ◆ Moher D ym. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010;340:c869.
- WHO. Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products, 1995:
<http://www.vghtmlpe.gov.tw/~mre/goodexp/Fercap-Survey/WHO-GCP-1995.pdf>

Väestöinterventio

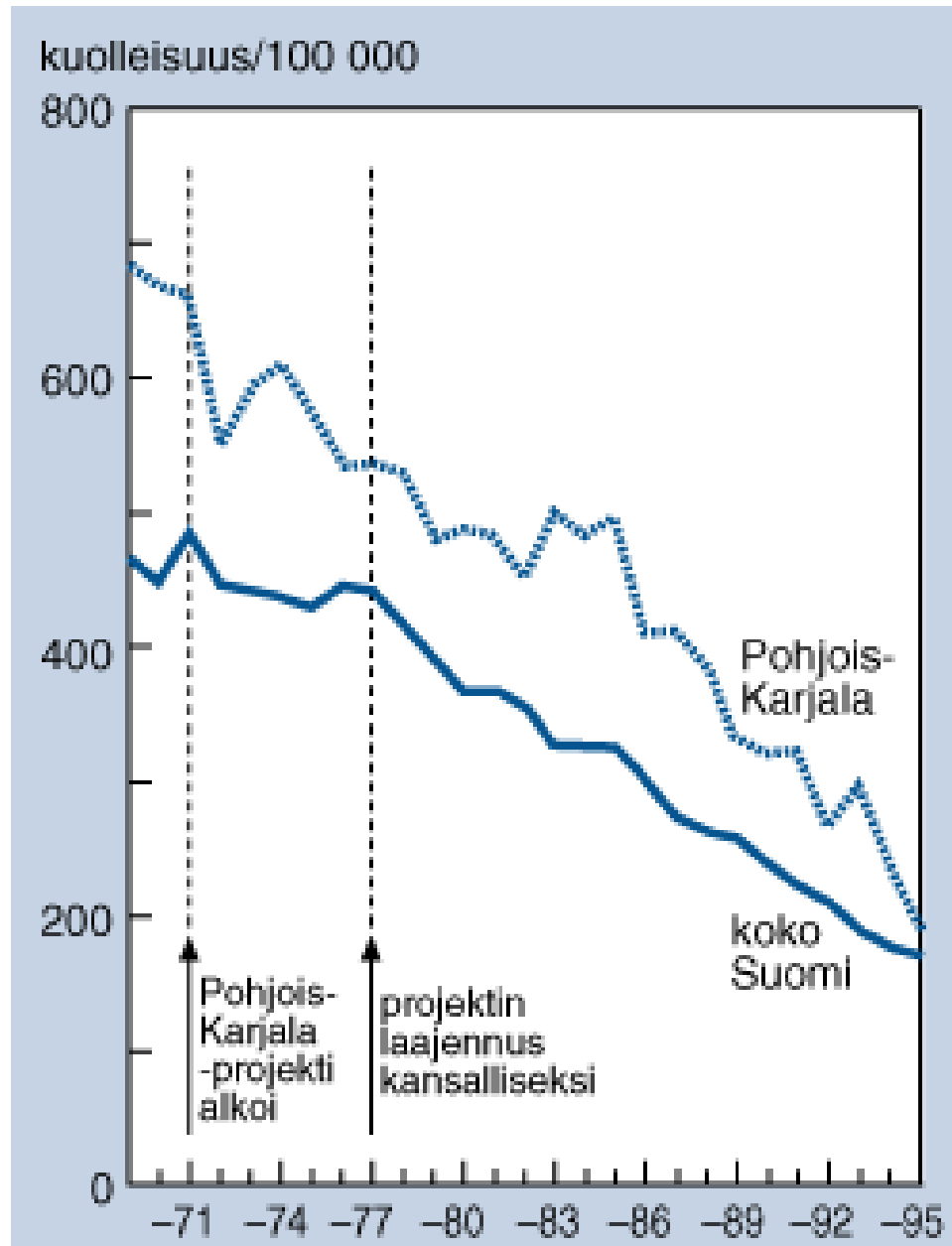
Pohjois-Karjala projekti

- Sydän- ja verisuonitautien vähentämiseksi tehty väestöinterventio
- Puska ym. The North Karelia Project – 20 year results and experiences. KTL, Helsinki, 1995.

Riskitekijäkeskiarvot vuosina 1972, 1977, 1982, 1987 ja 1992 Pohjois-Karjalan ja Kuopion läänien 30–59-vuotiaassa väestössä.

Tupakointi, (%)			S-kolesteroli, keskiarvo (mmol/l)		Verenpaine, keskiarvo (mmHg)	
	Pohjois-Karjala	Kuopio	Pohjois-Karjala	Kuopio	Pohjois-Karjala	Kuopio
Miehet						
1972	52	50	6,92	6,68	149/92	146/93
1977	44	44	6,52	6,58	143/89	146/93
1982	36	42	6,30	6,26	145/87	147/89
1987	36	41	6,25	6,20	144/88	144/89
1992	32	37	5,85	5,89	142/85	140/84
Naiset						
1972	10	11	6,81	6,66	152/92	147/91
1977	10	12	6,40	6,33	141/86	143/88
1982	15	15	6,11	6,01	141/85	143/85
1987	16	15	5,98	5,86	139/83	139/84
1992	17	19	5,56	5,53	135/80	136/80

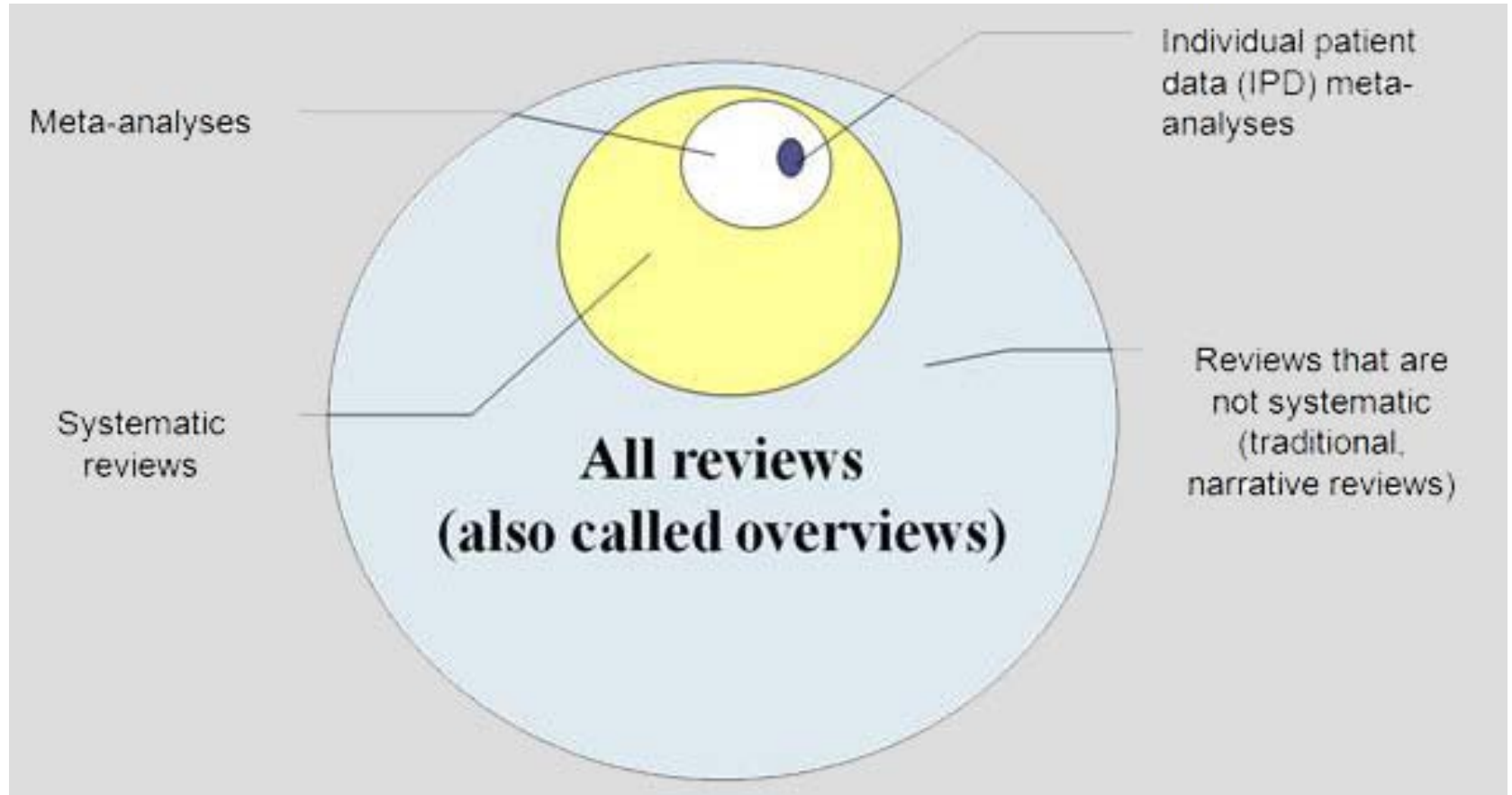
Sepelvaltimotautikuolleisuus koko Suomessa ja Pohjois-Karjalassa 100 000:ta miestä kohti vuosina 1969–1995, 35–64-vuotiaat miehet. Lähde: Kansanterveyslaitos ja tilastokeskus 1997.



Meta-analyysit



Katsaukset ja meta-analyysit



Systemaattinen katsaus

- Etukäteen selkeästi määritelty tutkimuskysymys, haetaan kaikki aiheeseen liittyvä kriteerit täyttävä tutkimus
- Toistettavat metodit
- Systemaattinen haku, jolla todennäköisesti löydettävissä kaikki kriteerit täyttävät tutkimukset
- Arvioitava katsauksen luotettavuus, mahdolliset harhat
- Systemaattinen tulosten esitys
- Systemaattinen synteesi kriteerit täyttävien tutkimusten ominaisuuksista ja löydöksistä
- Voidaan aloittaa systemaattisena katsauksena, päättää myöhemmin tehdäänkö meta-analyysi

Meta-analyysit

- Alkuperäistutkimuksia ilmestyy jatkuvasti lisää (vuodessa noin 2 miljoonaa lääketieteen artikkelia) → mahdoton pysyä ajan tasalla, on tarve synteeseille
- Meta-analyysissa yhdistetään aiempien tutkimuksien tulokset
- Useimmiten käytetään kokeellisten tutkimusten (esim. lääke tai terapia) arviointiin

Ensimmäiset meta-analyysit

- Ensimmäiset tilastomenetelmät kehitti Pearson (1904)
- Davis (1975) tutki psykoosilääkkeitä relapsin estäjinä
- Eysenck esitti vuonna 1952 että ei ole todisteita psykoterapian toimivuudesta, tämä johti kiivaaseen keskusteluun → Smith & Glass yhdistivät vuonna 1977 aiemmat 375 psykoterapian vaikutusta tutkineet artikkelit ja yhteenvetona oli että psykoterapia todellakin toimii.

Artikkelien haku

- Systemaattinen artikkelien haku
 - ◆ Tutkimuskysymys?
 - ☞ otoskoko, diagnostiikka, ...
 - ◆ Inkluisio/ekskluisio kriteerit
 - ◆ Artikkelin kieli?
 - ◆ Kirjallisuustietokannat
 - ☞ PubMed, PsycINFO, Web of Science, ...
 - ◆ Julkaistut ja julkaisemattomat tutkimukset?
 - ☞ otetaan yhteyttä kirjoittajiin
- Kaksi arvioijaa arvioi kaikki artikkelit

Kokeellisten tutkimusten meta-analyysit

Esimerkkejä

- Tamoxifen rintasyövän hoidossa
- Aspiriini sydän- ja verisuonitautien hoidossa
- Antibiootit lasten virtsatietulehdusten hoidossa

Bartolucci. Yonsei Med J 2007;48:157-63.



The Cochrane Collaboration

Working together to provide the best evidence for health care

www.cochrane.org

to [The Cochrane Library](#)

[Home](#)

[About us](#)

[Cochrane Reviews](#)

[News & Events](#)

[Training](#)

[Multimedia](#)

[Contact](#)

[Community](#)

Search site

About us

[Our principles](#)

[History](#)

[Evidence-based health care](#)

[Webliography of evidence-based health care resources](#)

[Relations with the World Health Organization](#)

[Newcomers' guide](#)

[Frequently Asked Questions \(FAQ\)](#)

[Funding & support](#)

[How to donate](#)

[Get involved](#)

[Our policies](#)

[Reports](#)

[Awards, scholarships & funding initiatives](#)

[The Campbell Collaboration](#)

About us

"Our vision is that healthcare decision-making throughout the world will be informed by high-quality, timely research evidence."

The Cochrane Collaboration, established in 1993, is an international network of more than 28,000 dedicated people from over 100 countries. We work together to help health care providers, policy-makers, patients, their advocates and carers, make well-informed decisions about health care, based on the best available research evidence, by preparing, updating and promoting the accessibility of [Cochrane Reviews](#) – over 5,000 so far, published online in *The Cochrane Library*.

Annual Report



[Visit the Annual Report Online Portal](#)

Thanks to our funders

Australia, Children's Hospital at Westmead

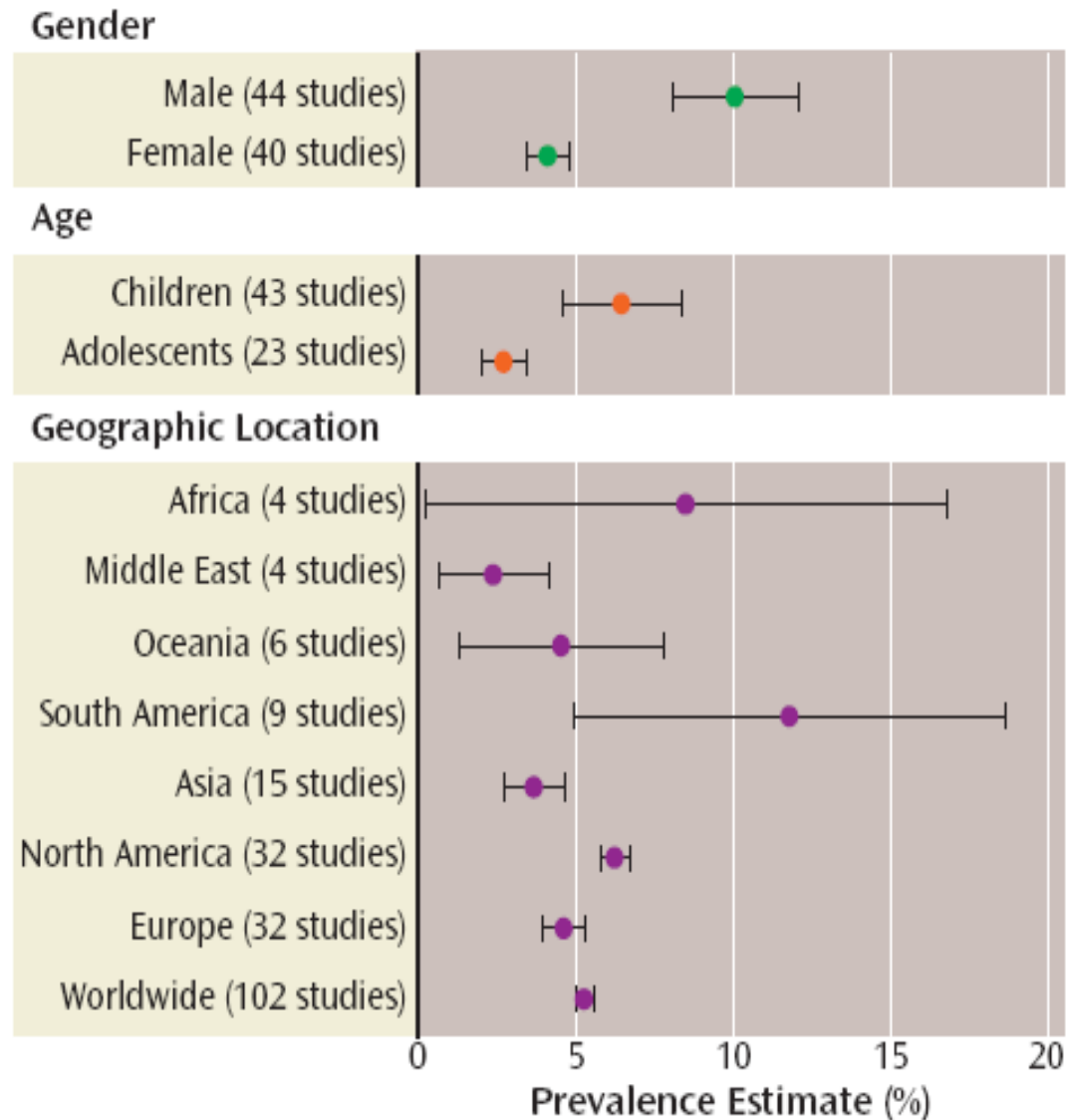


[see all funders](#)

Havainnollisten tutkimusten meta-analyysit

- Meta-analyyseissa havainnollissa tutkimuksissa voidaan tutkia riskitekijöitä (esim. passiivisen tupakoinnin yhteyttä keuhkosyöpään), sairauden yleisyyttä, tms.
- Saha ym. (PLoS Medicine 2005; 2: e141) arvioivat skitsofrenian elinaikaiseksi prevalenssiksi 0.4-0.7%
- Polanczyk ym. (Am J Psychiatry 2007; 164: 942-8) arvioi ADHD:n prevalenssiksi 5.6 %

FIGURE 2. ADHD/HD Pooled Prevalence According to Demographic Characteristics and Geographic Location



Tutkimusten yhdistäminen

- Tärkeintä yhdistämisessä on vaikutuksen voimakkuus ja suunta (*effect size*), ei tilastollinen merkitsevyys
- Onko aiempien tutkimusten tulokset samankaltaisia vai ei?
 - ◆ Heterogeenisyys / homogeenisyys
- Meta-regressiolla voidaan tutkia mitkä tutkimusten ominaisuudet vaikuttavat siihen että aiemmat löydökset eroavat toisistaan
 - ◆ ikä, sukupuoli, jakauma, koulutus, ...
 - ◆ avohoito- vai sairaalahoitoaineisto?

Meta-analyysien ongelmia

- Alkuperäiset tutkimukset eroavat huomattavasti toisistaan, joten yhdistäminen ongelmallista, esim.
 - ◆ Arviointimenetelmien käytössä
 - ◆ Aineistojen valikoitumisessa
- Tutkimukset eivät ilmoita kaikkia tietoja mitä haluttaisiin käyttää
- Meta-analyysin inkluusiokriteerit vaikuttavat tuloksiin
- Julkaisuharha (*publication bias, file-drawer problem*)
 - ◆ Jos tutkimuksen tulokset eivät ole halutun mukaisia (esim. tilastollisesti merkitseviä), tulokset jätetään raportoimatta
 - ◆ Osaratkaisu: kliinisten kokeiden rekisterit

”network meta-analyysi”

- Tutkitaan kysymystä mitä ei ole alkuperäisissä tutkimuksissa suoraan tehty
- Esim. yhdistetään tutkimukset joissa eri lääkkeitä verrattu lumelääkkeeseen niin että verrataankin lääkkeitä keskenään

Meta-analyysit - esimerkki

Moore ym. Lancet 2007. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review

Background - Whether cannabis can cause psychotic or affective symptoms that persist beyond transient intoxication is unclear.

Methods - We searched Medline, Embase, CINAHL, PsycINFO, ISI Web of Knowledge, ISI Proceedings, ZETOC, BIOSIS, LILACS, and MEDCARIB from their inception to September, 2006, searched reference lists of studies selected for inclusion, and contacted experts. Studies were included if longitudinal and population based. 35 studies from 4804 references were included. Data extraction and quality assessment were done independently and in duplicate.

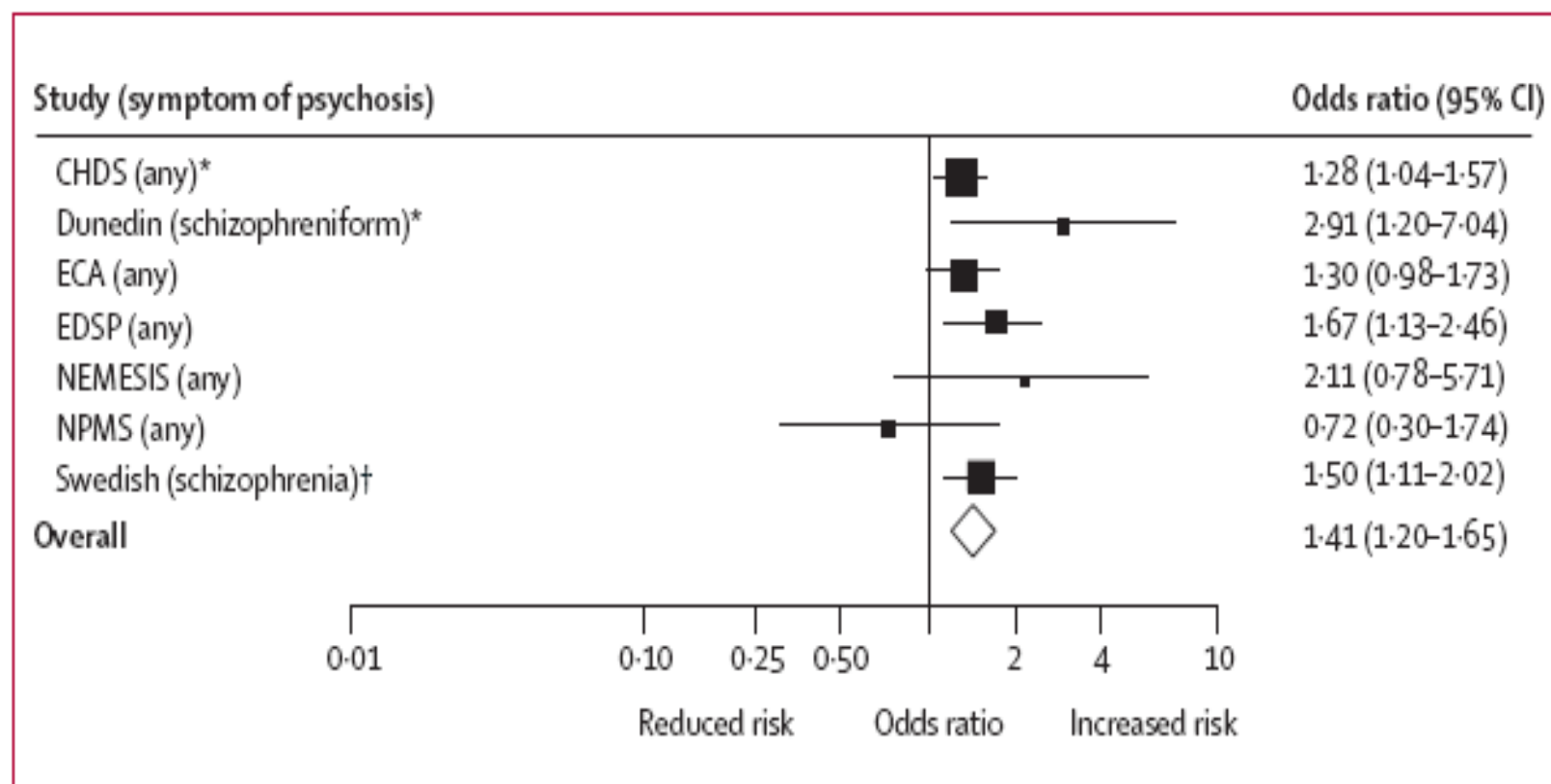


Figure 1: Forest plot showing adjusted odds ratios and 95% CI for any psychosis outcome according to ever use of cannabis in individual studies

Findings - There was an increased risk of any psychotic outcome in individuals who had ever used cannabis (pooled adjusted odds ratio=1.41, 95% CI 1.20–1.65). Findings were consistent with a dose-response effect, with greater risk in people who used cannabis most frequently (2.09, 1.54–2.84). A substantial confounding effect was present for both psychotic and affective outcomes.

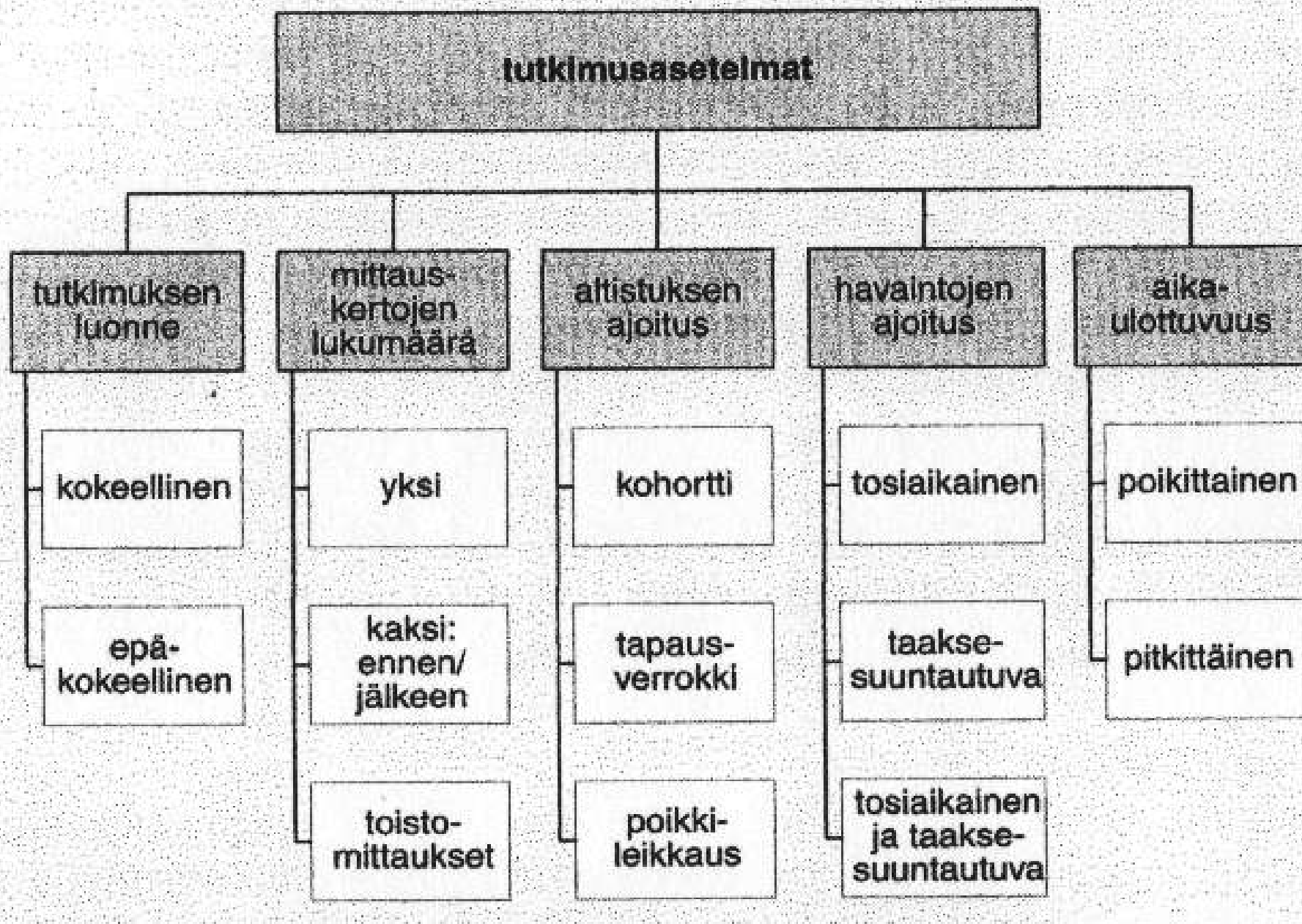
Interpretation - The evidence is consistent with the view that cannabis increases risk of psychotic outcomes independently of confounding and transient intoxication effects. The uncertainty about whether cannabis causes psychosis is unlikely to be resolved by further longitudinal studies such as those reviewed here. However, we conclude that there is now sufficient evidence to warn young people that using cannabis could increase their risk of developing a psychotic illness later in life.

Meta-analyysi - kirjallisuutta

- Moher D ym. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS Med 2009 21;6:e1000097
- Stroup DF ym. Meta-analysis of observational studies in epidemiology. A proposal for reporting. JAMA 2000, 283, 2008-12.
- Cochrane Database for Systematic Reviews (www.cochrane.org)

Meta-analyysi - kirjallisuutta

- Blettner M, ym. Traditional reviews, meta-analyses, and pooled analyses in epidemiology. Int J Epidemiology 1999; 28: 1-9.
- Egger M, Smith GD, Altman DG. Systematic reviews in health care. 2. painos. Lontoo: BMJ Publishing Group, 2001.
- Sauerland S & Seiler CM. Role of systematic reviews and meta-analysis in evidence-based medicine. W J Surgery 2005;29:582-7.



Goal: To Harvest Valid and Precise Information on Association
Between Exposure and Disease Using a Minimum of Resources

OBSERVATIONAL

Research question involves a prevention, treatment, or causal factor.
Moderate or large effect expected.
Trial not ethical or feasible.
Trial too expensive.

versus

EXPERIMENTAL

Research question involves a prevention or treatment.
Small effect expected.
Ethical and feasible.
Money is available.

COHORT

Little known about exposure.
Evaluate many effects of an exposure.
Exposure is rare.
Underlying population is fixed.

versus

CASE-CONTROL

Little known about disease.
Evaluate many exposures.
Disease is rare.
Disease has long induction and latent period.
Exposure data are expensive.
Underlying population is dynamic.

RETROSPECTIVE

Disease has long induction and latent period.
Historical exposure.
Want to save time and money.

versus

PROSPECTIVE

Disease has short induction and latent period.
Current exposure.
Want high-quality data.

Tutkimusasetelmat - kirjallisuutta

- Grimes DA & Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. Lancet 2002; 359: 248–52.
- Hennekens CH ym. Epidemiology in medicine. Boston, Little, Brown and Co, 1987.
- Kelsey JL ym. Methods in observational epidemiology. New York: Oxford University Press, 1996.
- Szklo M & Nieto FJ. Epidemiology: beyond the basics. Jones and Bartlett Publishers, 2006.

State which observational study design is best (that is, most efficient and logical) in each of the following scenarios:

- A. Identifying the causes of a rare disease
- B. Identifying the long-term effects of a rare exposure
- C. Studying the health effects of an exposure for which information is difficult and expensive to obtain
- D. Identifying the causes of a new disease about which little is known
- E. Identifying the short-term health effects of a new exposure about which little is known
- F. Identifying the causes of a disease with a long latent period

Which type of study is being described in each of the following scenarios?

- A. A study that examines the death rates from cervical cancer in each of the 50 U.S. states in relation to the average percentage of women in each state undergoing annual PAP smear screening.
- B. A study that compares the prevalence of back pain among current members of the plumbers and pipefitters union with that of current members of the bakers and confectionary union.
- C. A study that evaluates the relationship between breast cancer and a woman's history of breastfeeding. The investigator selects women with breast cancer and an age-matched sample of women who live in the same neighborhoods as the women with breast cancer. Study subjects are interviewed to determine if they breast-fed any of their children.

- D. A study that evaluates two treatments for breast cancer. Women with stage 1 breast cancer are randomized to receive either lumpectomy alone or lumpectomy with breast radiation. Women are followed for 5 years to determine if there are any differences in breast cancer recurrence and survival.
- E. A study of the relationship between exposure to chest irradiation and subsequent risk of breast cancer that was begun in 2001. In this study, women who received radiation therapy for postpartum mastitis (an inflammation of the breast that occurs after giving birth) in the 1940s were compared to women who received a nonradiation therapy for postpartum mastitis in the 1940s. The women were followed for 40 years to determine the incidence rates of breast cancer in each group.