

Jaana Kallio ja Eija Kalso

Satunnaistettu yhden potilaan (n-of-1) tutkimus – menetelmä kliiniseen työhön ja tutkimukseen

Sairauksien hoitoon tarkoitetut lääkkeet eivät tehoa kaikilla yksittäisillä potilailla monien hoitovasteeseen vaikuttavien tekijöiden vuoksi. Tutkittuja lääkkeitä ei usein ole käytettävissä sairauksiin, joiden patofysiologiaa ei tunneta tai jotka ovat harvinaisia. N-of-1-menetelmässä yksittäinen potilas toimii omana verrokkinsa sarjassa satunnaistettuja ja kontrolloituja hoitajaksoja. Näin voidaan määrittää potilaalle paras hoito vertailemalla systemaattisesti hoitovasteita vaihtuvien hoitajaksojen aikana. Menetelmä huomioi kaikki yksilölliseen hoitovasteeseen vaikuttavat tekijät. Siihen voidaan soveltaa satunnaistamisen lisäksi sokkoutusta sekä tutkimusasetelmaan sopivia tilastollisia analyysimenetelmiä tulosten luotettavuuden parantamiseksi. Toistetuista n-of-1-tutkimuksista voidaan tehdä potilasryhmien meta-analyysijä, jolloin tulokset ovat ryhmään yleistettävissä. Tulosten laadukkaaseen julkaisemiseen on olemassa kansainvälinen ohjeistus. Tutkimuksen lisäksi n-of-1-asetelmaa voidaan käyttää kliinisessä työssä yksittäisen potilaan hoitovasteen selvittämiseen.

Moni lääketieteellinen hoito ei tehoa kaikkien potilaiden kroonisiin sairauksiin, vaikka hoito perustuisi kontrolloituihin tehotutkimuksiin. Hoitovaste on usein yksilöllinen, joten paras hoito tulisi mahdollisuuksien mukaan valita etukäteen määriteltujen muuttujien perusteella. Yksilöllisen geenitiedon käyttö onkin jo edellytyksenä monen lääkkeen määräämiselle. Kasvainten hoidossa biomarkkereiden avulla saadaan selvitettyä yksilölle todennäköisesti paras hoitomenetelmä. Myös muut sairaudet hoitoinen lisäävät hoitovasteen yksilöllisyyttä.

Lääkehoitovasteisiin vaikuttavia tekijöitä löytyy jatkuvasti lisää (TAULUKKO 1). Lukuisten samanaikaisten tekijöiden huomioiminen hoitovasteen arvioimisessa ei ole helppoa. Mahdollisimman objektiivisten mutta silti potilaslähtöisten kriteereiden käyttö olisi välttämätöntä, jos halutaan osoittaa, että jokin hoito tehoaa muita paremmin yksittäisen potilaan sairauteen (1).

Käytettävän hoidon paremmuuden arvioimisen merkitys korostuu pitkäaikaisissa hoidoissa

TAULUKKO 1. Hoitovasteiden yksilölliseen vaihteluun vaikuttavia tekijöitä.

Tekijä	Esimerkkejä poikkeavuutta aiheuttavista tekijöistä
Ikä	Keskosuus Vastasyntyneisyys Vanhuus
Sairaudet	Maksasairaudet Munuaissairaudet Saman sairauden eri mekanismit
Perimä	Farmakokineetiikkaan vaikuttavat geenit Farmakodynamiikkaan vaikuttavat geenit Haittavaikutuksille altistavat geenit
Ravinto	Rohdokset Greippimehu Alkoholi
Muut lääkkeet	Farmakokineettiset yhteisvaikutukset Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset Haittariskiin vaikuttavat yhteisvaikutukset
Ravitsemustila	Merkittävä alipaino Merkittävä ylipaino
Psyko-logiset tekijät	Voimakkaat odotukset Voimakkaat uskomukset

TAULUKKO 2. Näytönasteen klassinen hierarkia.

Ylin	Systemaattinen katsaus
	Meta-analyysi satunnaistetuista kontrolloiduista tutkimuksista
	Satunnaistettu kontrolloitu tutkimus
	Kohorttitutkimus
	Tapaus-verrokkitutkimus
	Tapaussarja
	Tapausselostus
Alin	Mielipide

sa. Erityisen tärkeää se on tilanteissa, joissa sairauden patofysiologiaa ei ole vielä pystytty selvittämään, hoitomenetelmää ei ole vielä arvioitu näyttöön perustuvan lääketieteen keinoin ja hoito on kallista. Lumevaikutuksella ja spontaanilla taipumuksella parantua on myös tärkeä osuus hoidon lopputuloksen kannalta. Lumeryhmä tai aktiivilääkettä saava verrokkiryhmä ovat näyttöä rakentavien kliinisten tutkimusten tärkeitä osia. Näitä samoja ilmiöitä voidaan selvittää myös satunnaistetulla yhden potilaan tutkimuksella eli n-of-1-menetelmällä.

N-of-1-menetelmä on kuvattu tieteessä jo varhain (2). Sillä pyritään määrittämään todellinen yksilöllinen hoitovaste, joka ottaa huomioon kaikki yksilön ominaisuudet hoidon aikana. Menetelmässä yksittäinen potilas toimii omana verrokkinaan sarjassa satunnaistettuja ja kontrolloituja hoitojaksoja. Menetelmä soveltuu kliinisen hoidon lisäksi myös potilasryhmien tieteelliseen tutkimukseen. Pohdimme tässä katsauksessa n-of-1-menetelmän käyttöä lääkeshoidoissa. Se soveltuu myös monien muiden interventioiden tehon arviointiin.

Näyttöön perustuva hoito

Satunnaistetut kontrolloidut tutkimukset (randomised controlled trials, RCT) on nostettu todistusvoimaltaan vahvaksi näyttöön perustuvaa hoitoa määriteltäessä (TAULUKKO 2). Tässä tutkimusasetelmassa vertailuryhmien monien poissulkukriteereiden vuoksi vain osa diagnoosin saaneista (usein vain joka kymmenes) otetaan mukaan tutkimukseen (3). Erityisesti vanhukset ja monisairaajat jäävät usein satun-

naistettujen kontrolloitujen lääketutkimusten ulkopuolelle. Kun hoitotutkimuksia hyväksytään käyttöaiheen perusteeksi, tiedetään, että hoitoa joudutaan antamaan usealle potilaalle, jotta edes yksi potilas saisi halutun vasteen (number needed to treat- eli NNT-periaate).

Satunnaistettujen kontrolloitujen tutkimusten antia voitaisiin lisätä merkittävästi, jos niistä kerättäisiin ja analysoitaisiin riittävästi vasteseen vaikuttaneita fenotyyppi- ja genotyyppilisiä lisäksä. Esimerkiksi kivuliaan diabeettisen polyneuropatian hoidossa tutkitun okskarbatsepiinin osalta kivun puolittumisen NNT oli 6,9, kun kaikki potilaat huomioitiin. Potilaiden, joiden tunto- ja kipuhuherkkyys olivat kvantitatiivisen tuntokynnysmittauksen (QST) perusteella lisääntyneet, NNT oli 3,9, kun se oli 13 niillä, joilla tuntoherkkyys oli vähentynyt (4).

Rikasta fenotyyppitietoa voitaisiin hyödyntää yksittäisten potilaiden tutkimustuloksiin pohjautuvissa meta-analyysissä, jolloin alaryhmäanalyysit saattaisivat kertoa intervention tehoon vaikuttavista tekijöistä. Tavanomaiset meta-analyysit yhdistävät yleensä päätemuuttujan osalta saatuja keskiarvoja ja hajontoja, jolloin hyvän tai huonon vasteen saaneet potilaat katoavat keskiarvoon eikä päätemuuttujaan vaikuttavista tekijöistä saada juurikaan tietoa. Yksittäisten potilaiden analyysiin perustuvat kipulääketutkimukset osoittavat, että suurin osa potilaista saa joko hyvän tai heikon vasteen, keskiarvopotilaita ei juuri ole (5).

Myös n-of-1-asetelmassa on tarkoitus määrittää paras interventio kyseiselle potilaalle objektiivisesti ja näytön perusteella. Menetelmällä voidaan myös kerätä tietoa potilasryhmistä ja tehdä meta-analyysi tutkimuksista, joissa samaa sairautta potevat on hoidettu samalla protokollalla käyttämällä tuttua meta-analyysimenetelmää. Jos vasteissa löydetään homogeenisuutta, menetelmä täydentää muilla menetelmillä saatuja tutkimustuloksia ja antaa mahdollisuuden myös hoitojen yksilöidymään kohdentamiseen (6).

Kliininen n-of-1-tutkimus

N-of-1-tutkimus on tieteellinen menetelmä, jossa yksi potilas on tarkasteltava yksikkö, joka

TAULUKKO 3. Esimerkkejä satunnaistetuista yhden potilaan (n-of-1) tutkimuksista ja niiden tuloksista (18–26).

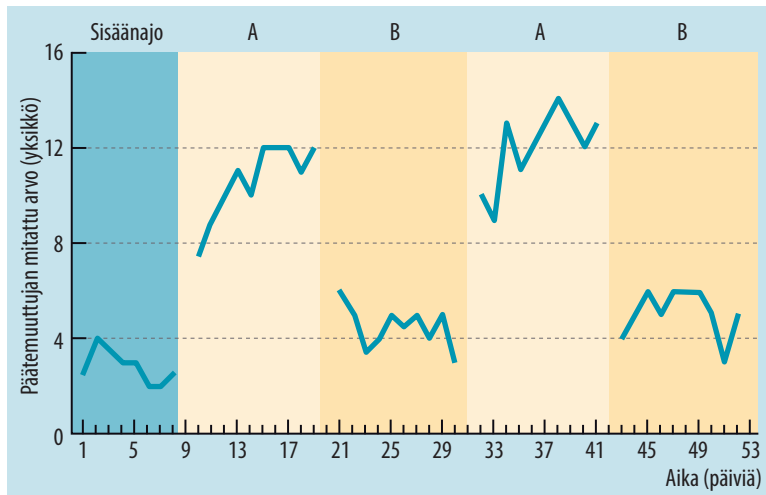
Hoidon aihe	n	Sokkoutus	Satunnaistaminen	Siisäänajo	Päätemuuttuja	Lääkityskatko (wash out period)	Syklien määrä	Hoidot	Tulos	Viite
Lastenreuma	6	Kyllä	Kyllä	Kyllä	Kipu (itse raportoitu)	Viikko	3	Amitriptyliini tai lumelääke	Ei apua amitriptyliinihoidosta	(18)
Hermosärky	1	Kyllä	Kyllä	Kyllä	Kipu (sokkoutettu testaaja)	Tunti	20	Epiduraalinen tai transkutaaninen hermostimulaatio	Hoidon tehokas käyttötapa	(19)
Osteoartriitti	41	Kyllä	Kyllä	Kyllä	Kipu, jäykkyys, toimintakyky (itse raportoitu)	Kyllä	3	Parasetamoli tai lumelääke ja selekoksibi tai lumelääke	80 %:lla potilaista ei eroa	(20)
Solunsalpaajahoito	10	Kyllä	Kyllä	Ei	Pahoinvointi solunsalpaajahoidon aikana	Vaihteleva	1–11	Metopimatsiini ja ondansetroni tai ondansetroni tai lumelääke	Metopimatsiini hyödyllinen	(21)
Lihas-kouristukset	13	Kyllä	Kyllä	Kyllä	Kouristusten määrä (itse raportoitu)	Ei	3	Kiniini tai lumelääke	Heterogeeniset vasteet	(22)
Gastroesofageaalinen refluksi	1	Kyllä	Kyllä	Ei	Refluksioireet (itse raportoitu)	2 päivää	12	Esomepratsoli 40 mg + 40 mg tai esomepratsoli 40 mg ja lumelääke	Ei eroa	(23)
Ei-dystrofien myotonia	27	Kyllä	Kyllä	Kyllä	Lihasjäykkyys (itse raportoitu)	Viikko	1–4	Meksiletiini tai lumelääke	Meksiletiini hyödyllinen	(24)
Antikoagulaatio	7	Kyllä	Kyllä	Ei	INR-arvo (international normalized ratio)	Ei	5	Geneerinen valmiste tai alkupeärläslääke	Ei eroa	(25)
Lapsen kohonnut verenpaine	32	Kyllä	Kyllä	Kyllä	Systolisen verenpaineen lasku ilman merkittäviä haittavaikutuksia	2 viikkoa	Vähintään 2	Lisinopriili tai amlodipiini tai hydroklooritiatsidi	Heterogeeniset vasteet	(26)

satunnaistetaan saamaan eri hoitovaihtoehtoja. Haluttaessa tieto voidaan yhdistää muiden yksittäisten potilaiden tuottamaan tietoon lopullisessa analyysissä. N-of-1-tutkimus poikkeaa vaihtovuoroisesta tutkimuksesta siten, että kullekin potilaalle satunnaistetaan hoitojen järjestys. Vaihtovuoroisessa asetelmassa potilaat satunnaistetaan ryhmiin, joissa kussakin on erilainen hoitojen järjestys. Menetelmällä voidaan selvittää muun muassa eri interventoiden tehoa tai haittavaikutuksia (7).

Tutkimusmenetelmä soveltuu parhaiten nopeasti vaikuttaviin oireenmukaisiin hoitoihin ja sairauksiin, jotka palautuvat nopeasti vakaalle

perustasolleen hoidon jälkeen. Näitä ovat esimerkiksi monet neurologiset ja krooniset tulehdukselliset tilat sekä pitkäaikaiset kipu- ja väsymysoireyhtymät (TAULUKKO 3) (7–9). N-of-1-menetelmällä voidaan saada tietoa palliativisessa hoidossa olevien potilaiden vasteista, joihin satunnaistettu kontrolloitu tutkimusasetelma ei useinkaan sovi.

N-of-1-menetelmä ei sovellu lyhytaikaisten, yleensä spontaanisti paranevien sairauksien, esimerkiksi infektioiden tutkimiseen, sairauksiin, joiden oirekuva aaltoilee eikä hitaasti vaikuttaviin tai pitkäkestoisiin ehkäiseviin hoitoihin. Myös hoitoja tai toimenpiteitä, joiden



KUVA 1. Klassinen kuva, jota käytetään havainnollistamaan satunnaistettua yhden potilaan eli n-of-1-tutkimusta. Päätemuuttujan arvojen ero (yksittäiset havainnot on yhdistetty viivalla hoitojaksojen sisällä) voidaan selvästi havaita hoitojaksojen A ja B aikana (21).

vaikutus on pysyvä, ei voida tutkia tällä menetelmällä.

N-of-1-tutkimusmenetelmistä

Päätetapahtumat. N-of-1-tutkimuksissa valitaan vertailtavat hoidot, yleensä hoitoparit ja hoitojakson pituus kullekin hoidolle. Hoitopareja voivat olla esimerkiksi hoito vs lume, hoito A vs hoito B tai pieni vs iso lääkeannos. Vertailtavia hoitoja voi tuki olla enemmän kuin kaksi. Päätetapahtumat valitaan ongelmakohtaisesti, ja ne voivat olla myös potilaan itsensä määrittelemiä, jos ne ovat hänelle tärkeitä. Objektiiiset arviot voi tehdä lääkäri, psykologi, sairaanhoitaja, fysioterapeutti tai muu terveydenhuollon ammattilainen.

Myös laboratoriotuloksia tai potilaaseen asennettujen laitteiden tekemiä mittauksia voidaan käyttää päätetapahtumina. Koska tavoitteena on saada selville hoitopäätöstä tukevaa tietoa kyseiselle potilaalle annettavasta hoidosta, monien päätetapahtumien valitsemista ja testaamista ei pidetä ongelmana siten kuin standardoiduissa kliinisissä lääke- tai hoitotutkimuksissa (10).

Satunnaistaminen ja sokkoutus. Jos kahta hoitoa verrataan keskenään, on järkevää käyttää yksittäisen potilaan hoidossa toistuvaa vai-

toveroista asetelmaa (esimerkiksi hoitojen A ja B vuorottelua A B A B A B A B) (**KUVA**). Luotettavuuden parantamiseksi hoitojärjestys voidaan tasapainottaa systemaattisesti (esimerkiksi B A A B B A A B B A A B) tai käyttää esimerkiksi apteekin tekemää satunnaistamista sekä kaksoissokkoutusta.

Kahden hoidon vertailussa voidaan pitää standardina satunnaistamista blokeissa, jotka ovat kahden hoitojakson kokoisia. Tällöin satunnaistetaan kahdesta annettavasta hoidosta ensimmäisenä annettava hoito (esimerkiksi hoito A) ja sen jälkeen annetaan aina vertailtava hoito (hoito B). Seuraavassa blokissa järjestys voi vastaavasti olla joko AB tai BA, jolloin aikatekijä ei vaikuta yksinomaan toiseen hoitoon, kuten voi muuten käydä (esimerkiksi A B B B A A B A).

Sokkoutuksesta huolimatta potilaat voivat joskus toistojen aikana oppia, että tietyn hoidon jälkeen tulee toinen tietty hoito. Jos tällainen huoli on vakava, voidaan satunnaistamisessa käyttää hoitojen määrään nähden kaksinkertaista blokkia. Satunnaistamisella kontrolloidaan paremmin kaikkia satunnaisia tekijöitä ja tasapainottamisella aikaan liittyvää johdonmukaista kehityssuuntaa havainnoissa (11). Statistinen suunnitelma laaditaan heijastamaan tutkimuksen rakennetta.

Hoitojaksot. N-of-1-tutkimuksessa on tärkeää, että hoitojaksoja jatketaan jokaisella erillisellä hoidolla riittävän kauan, jotta hoidon täysi vaikutus voidaan nähdä. Ennen hoitojaksoja voidaan kerätä havaintoja ja tehdä mittauksia sisäänajovaiheessa, jolloin saadaan tietoa lähtötilanteesta (**KUVA**) (12). Jos suurimman mahdollisen hoitotohon ajankohtaa ei etukäteen tiedetä, voidaan kyseistä hoitojaksoa jatkaa ainakin 4–6 viikkoa. Parittaisia hoitojaksoja toistetaan mieluiten 3–5 kertaa, ja niiden pituutta voidaan tarvittaessa muuttaa tutkimuksen aikana.

Hoitojaksojen aikana on tehtävä havaintoja ja mittauksia riittävän tiheästi ja usein, jotta vaihtelu saadaan esiin ja tutkimuksen tarkkuus lisääntyy. Jos tutkimuksella halutaan selvittää hoitojen estovaikutusta taudin pahenemisjaksojen tai kohtausten esiintymiseen, tarvitaan kolminkertainen hoitojakson pituus suhteessa näiden esiintymistiheyteen (esimerkiksi jos kohtauksia esiintyy kerran viikossa, käytetään kolmen viikon hoitojaksoa) (11). Tutkimuksen keskeyttämiseen ja sokkoutuksen purkamiseen voidaan päätyä esimerkiksi jos havaitaan voimakkaita haittavaikutuksia tai jokin hoitojakso selvästi paremmaksi (**KUVA**).

Huomiota on kiinnitettävä myös edellisen hoitojakson vaikutusten jatkumiseen seuraavan hoitojakson aikana (siirtyvä vaikutus, carryover effect). Hoitojaksojen välillä on tarvittaessa pidettävä tauko (lääkityskatko, wash out period). Tauon pituutta mietittäessä tulee ottaa huomioon hoitojen mahdollinen yhteisvaikutus, eettiset kysymykset (voidaanko potilas välillä jättää kokonaan ilman hoitoa), lääkkeiden puoliintumisaikat ja vaikutuksen alkamisen nopeus. Carryover-vaikutuksia voidaan arvioida myös tutkimuksen aikana tarkastelemalla hoitojaksojen alkupään havaintojen vaikutusta lopulliseen analyysiin. Taukovaiheen pituutta voidaan jatkossa muuttaa tällä perusteella (10).

Tulosten analysointi. Koska yksittäinen potilas on havaintopopulaatio, muodostavat toistettavat mittaukset otoksen eivätkä tulokset ole toisistaan riippumattomia. Kyseinen potilas on siis se, johon havainnot pätevät. Näillä havainnoilla voidaan vaikuttaa kyseisen potilaan hoitopäätöksiin tulevaisuudessa.

Havaintoja voidaan tarkastella ensin hoi-

tojaksojen kesken muun muassa mitattujen arvojen suuruuden, kehityssuuntien, hoidon vaikutuksen nopeuden sekä mediaanin ylä- tai alapuolella olevien ja arvoltaan päällekkäisten havaintojen osuuden osalta. Tilastolliseen analyysiin valitaan aikasarjojen vaikutusta analysoivat menetelmät, kuten sekamallit, joissa voidaan parhaimmillaan ottaa huomioon myös mahdollinen carryover-vaikutus ja puuttuvat havainnot (10).

Tuloksia voidaan analysoida myös epälineaarisilla menetelmillä, jotka eivät kuitenkaan ole niin hyviä huomioimaan tutkimuksen aikasarjaominaisuutta. Tilastollisen merkitsevyyden arviointi ei kuitenkaan ole aina niin keskeistä kuin tieto, joka auttaa tekemään hoitopäätöksiä tulevaisuudessa. Siksi esimerkiksi bayesilainen menetelmä voi olla parempi useiden verrannollisten n-of-1-tutkimusten tuloksia yhdistettäessä, koska se antaa arvion eri hoitojen vasteiden suuruudesta (11).

Tulosten raportointi. EQUATOR-verkosto julkaisee ohjeistoja, joiden tavoitteena on parantaa julkaistun terveystutkimuksen luotettavuutta ja arvoa lisäämällä läpinäkyvää ja tarkkaa raportointia (www.equator-network.org). Verkosto on julkaissut ohjeistuksen n-of-1-tutkimuksen raportoinnista (CENT 2015) kontrolloitujen rinnakkaisryhmien tutkimusten ohjeistuksen (CONSORT 2010) laajennokseksi (13). Sen noudattaminen on tärkeää, jotta julkaistu tutkimustieto otetaan paremmin huomioon täydentävänä menetelmänä hoitojen perusteena. Euroopan lääkeviranomainen (EMA) on myös maininnut n-of-1-tutkimuksen yhtenä menetelmänä saada näyttöä hoidon vaikutuksista muun muassa harvinaisten sairauksien osalta (14).

Soveltaminen kliinisessä työssä

N-of-1-tutkimusmenetelmää voidaan käyttää muun muassa tilanteissa, joissa arvellaan, että potilaan nykyinen tai hänelle suunniteltu hoito ei ehkä tehoa. Se on arvokas menetelmä myös, jos potilas haluaa hoitoa, jonka hyödyistä ei hoitavan lääkärin mielestä ole näyttöä. Sitä voidaan käyttää, kun hoidon aiheuttamista haittoista tai oikeista annoksista ei ole varmuutta.

Ydinasiat

- ▶ N-of-1-menetelmässä yksittäisen potilaan saamat hoidot satunnaistetaan sokkoutetusti useamman kerran.
- ▶ Menetelmällä voidaan määrittää paras interventio yksittäiselle potilaalle objektiivisesti ja näyttöön perustuen.
- ▶ Menetelmästä voitaisiin kehittää kliininen käytäntö joissain sairauksissa ja hoidoissa.
- ▶ N-of-1-tutkimuksista voidaan myös kerätä potilasryhmistä saatua tietoa ja tehdä meta-analyyseja erityisesti harvinaisten sairauksien tai hoitojen arvioimiseksi.
- ▶ Potilasryhmistä n-of-1-menetelmällä tuotetulla tiedolla saatetaan pystyä osoittamaan hoitojen väliset erot riittävällä voimalla, nopeasti ja kustannustehokkaasti.

Vaikka menetelmää voidaan hyödyntää korkeatasoiseen tieteelliseen tutkimukseen, sitä voitaisiin myös soveltaa palvelemaan yksittäisen potilaan hoitoa.

Jos esimerkiksi kahta hyväksyttyä lääkehoitoa halutaan vertailla yksittäisen potilaan osalta, vasteen systemaattinen kirjaaminen eri hoitojen aikana ja tulosten soveltaminen potilaan hoitoon eivät vaadi ilmoitusmenettelyä eettiselle toimikunnalle tai lääkeviranomaiselle. Potilaalle kerrotaan, että hän saa kahta erilaista lääkettä useammassa hoitotilassa satunnaistetussa järjestyksessä ilman, että potilas tai hoitava lääkäri tietää kumpaa lääkettä potilas saa. Potilaalle tulisi selvittää, miksi tällainen hoidon järjestely tehdään ja miksi hoitotaksot tulee toteuttaa ja kirjata erityisen huolellisesti.

Päätetapahtumat valitaan aina ongelmakohtaisesti, ja ne voivat olla myös potilaan itsensä esimerkiksi validoiduilla kyselylomakkeilla raporttoimia vaikutuksia (15). N-of-1-menettelystä voitaisiin kehittää hoitopaikoissa myös kliininen käytäntö ja systemaattinen lähestymistapa monien ongelmallisten potilasryhmien hoitoon, jos toiminta on hyvin suunniteltua ja

perusteltua. Kliinistä hoitokäytäntöä tai -menetelmää suunniteltaessa on hyvä ottaa yhteyttä samanlaisia potilaita hoitaviin kollegoihin.

Julkaistavia tutkimusraportteja ajatellen on laadittava tutkimussuunnitelma (satunnaistaminen ja sokkoutus), tehtävä ilmoitukset lääkeviranomaiselle ja eettiselle toimikunnalle sekä hankittava potilaan kirjallinen tietoinen suostumus ennen tutkimuksen aloitusta. Myös ilmoitusta kansainväliseen kliinisten tutkimusten rekisteriin (kuten www.clinicaltrials.gov) suositellaan.

Kanadassa on kehitetty viisiportainen malli hoidon ja tutkimuksen erojen määrittelemiseksi n-of-1-menetelmää hyödynnettäessä (16). Tästä voitaisiin Suomessakin tehdä nyt ehdotettu sovellus palvelemaan terveydenhuoltoa ja tutkimusta potilaiden parhaaksi (TAULUKKO 4). Myös verkostoituminen sekä kansallisten ja pohjoismaisten n-of-1-tutkimusrekistereiden perustaminen olisi tulevaisuudessa tärkeää tutkimustiedon kertymisen tehostamiseksi ja hyödyntämiseksi.

Oma potilas

Aivohalvauksen jälkeinen kipu saattaa olla vaikeasti hoidettavaa. Lancetissa julkaistun pienen potilassarjan perusteella sen hoitoon ehdotettiin 1990-luvulla laskimonsisäistä naloksoni-infuusiota. Tätä hoitomuotoa päädyttiin kokeilemaan potilaalle, jonka sentraalista aivohalvauksen aiheuttamaa kiputilaa ei saatu silloisilla hoidoilla rauhoittumaan. Potilas sai erinomaisen kivunlievityksen ensimmäisestä infusiosta, joka uusittiin kerran kuukaudessa. Annoksia jouduttiin kuitenkin suurentamaan, ja lopulta annos oli 16 mg. Hoitotapahtuma vaati potilashuoneen vuorokaudeksi ja hyvän monitoroinnin, koska kyseisestä hoidosta ei ollut aikaisempaa kokemusta.

Tässä vaiheessa aloimme pohtia hoidon mielekkyyttä, semminkin kun naloksoni-infuusion vaikutusmekanismi oli tämän käyttöaiheen osalta tuntematon. Päädyimme ehdottamaan potilaalle hoitosuunnitelmaa, jossa hän saisi naloksonia tai verrokki-lääkettä satunnaistetussa ja kontrolloidussa asetelmassa. Tämä sopi potilaalle, joten näin tehtiin. Naloksoni ei tässä hoitoasetelmassa enää vaikuttanut, ja hoito lopetettiin.

TAULUKKO 4. Satunnaistetun yhden potilaan (n-of-1) tutkimusmenetelmän mahdolliset käytön mallit lääkehoitoon ja lääketutkimukseen sovellettuina.

	Menetelmän soveltaminen	Hyöty	Tiedote ja suostumus	Ilmoitus eettiselle toimikunnalle	Ilmoitus lääkiviranomaiselle	Organisaation tutkimuslupa	Luokittelu: tutkimus vai hoito? ¹
Malli A	Potilaan datan analysointi	Ohjaa tutkitavan potilaan hoitoa	Sanallinen	Ei	Ei	Ei	Hoito
Malli B	Usean potilaan datan analysointi ²	Oppiminen omien potilaiden hoidosta	Sanallinen	Ei	Ei	Ei	Hoito
Malli C	Usean potilaan datan toissijainen analysointi (anonymisoitu data)	Tehostettu oppiminen potilaiden hoidosta	Ei	Ei	Ei	Kyllä	Rekisteritutkimus Meta-analyysi
Malli D	Usean potilaan datan analysointi, tutkimusraportin julkaisu	Tulokset jaetaan yleisempään käyttöön	Kirjallinen	Kyllä	Kyllä	Kyllä	Tutkimus
Malli E	Aivan samalla protokollalla tutkittujen potilaiden datan analysointi Raportoinnilla tavoitellaan yleistettävämpää tutkimustietoa	Tulokset täydentävät laajempaa väestötason tutkimustietoa näytön tueksi	Kirjallinen	Kyllä	Kyllä	Kyllä	Tutkimus

¹ Lumelääkettä voidaan antaa hoidoksi vain, jos se on hyvin perusteltua.

² Auttaa yhtenäisen n-of-1-hoitoprotokollan kehittämisessä, muun muassa eri hoitajaksojen pituuden määrittelyssä

Lopuksi

N-of-1-menetelmä on kliinisessä hoidossa ja tutkimuksessa hyödyllinen ja hyvin käyttökelpoinen. Sillä voidaan auttaa monia yksittäisiä potilaita muun muassa löytämällä heille tehokas hoito mutta myös tunnistamalla turha tai haittoja aiheuttava lääkitys. Menetelmän asemaa on äskettäin tarkasteltu näytön osoituksessa simuloimalla ja todettu, että potilasryhmien n-of-1-tiedolla pystytään parhaimmillaan nopeasti, kustannustehokkaasti ja riittävän vahvasti osoittamaan interventiodien väliset erot

(17). Menetelmään liittyvät rajoitukset tulee kuitenkin tiedostaa ja hallita (17).

Koska nämä tutkimukset tehdään usein sairaaloiden potilasvastaanotoilla tai avohoidossa, on tärkeää varmistaa niille riittävät standardit mutta toisaalta myös säilyttää niiden joustavuus ja helppo toteutus. Esimerkiksi Helsingin Uuteen lastensairaalaan perustetun lasten kivun hoitoon erikoistuneen kansallisen osamiskeskuksen puitteissa n-of-1-menetelmien tuominen tutkimukseen ja hoitokäytäntöihin olisi mahdollista. ■

JAANA KALLIO, LT, dosentti, lastentautien ja kliinisen farmakologian erikoislääkäri
Helsingin yliopistollinen sairaala, lasten ja nuorten sairaudet

EIJA KALSO, LKT, kipulääketieteen professori, anestesiologian ja tehohoidon erikoislääkäri
Helsingin yliopistollinen sairaala, anestesiologia, tehohoito ja kivunhoito sekä farmakologian osasto ja SLEEPWELL-tutkimusohjelma, Helsingin yliopisto

VASTUUTOIMITTAJA
Annikka Kalliokoski

SIDONNAISUUDET
Jaana Kallio: Ei sidonnaisuuksia
Eija Kalso: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Pfizer, Orion Pharma)

KIRJALLISUUTTA

1. Nikles C, Clavarino A, Del Mar C. Using n-of-1 trials as a clinical tool to improve prescribing. *Br J Gen Pract* 2005;55:175–80.
2. Guyatt G, Sackett D, Wayne T, ym. Randomized trials in individual patients. *N Engl J Med* 1986;314:889–92.
3. Zarin DA, Young JL, West JC. Challenges to evidence-based medicine: a comparison of patients and treatments in randomized controlled trials with patients and treatments in a practice research network. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2005;40:27–35.
4. Demant DT, Lund K, Vollert J, ym. The effect of oxcarbazepine in peripheral neuropathic pain depends on pain phenotype: a randomized, double-blind, placebo-controlled phenotype-stratified study. *Pain* 2014;155:2263–73.
5. Moore A, Smugar S, Wang H, ym. Numbers-needed-to-treat analyses – Do timing, dropouts, and outcome matter? Poled analysis of two randomized, placebo-controlled chronic low back pain trials. *Pain* 2010;151:592–7.
6. Zucker DR, Ruthazer R, Schmid CH. Individual (N-of-1) trials can be combined to give population comparative treatment effect estimates: methodologic considerations. *J Clin Epidemiol* 2010;63:1312–23.
7. Lillie EO, Patay B, Diamant J, ym. The n-of-1 clinical trial: the ultimate strategy for individualizing medicine? *Per Med* 2011;8:161–73.
8. Punja S, Bukutu C, Shamseer L, ym. N-of-1 trials are a tapestry of heterogeneity. *J Clin Epidemiol* 2016; 76:47–56.
9. Mirza RD, Punja S, Vohra S, ym. The history and development of N of 1 trials. *J R Soc Med* 2017;110:330–40.
10. Schmid CH, Duan N. Statistical design and analytic considerations for N-of-1 trials. Kirjassa: Kravitz RL, Duan N, toim. Design and implementation of N-of-1 trials: a user's guide. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality 2014, s. 33–53.
11. Guyatt G, Sackett D, Adachi J, ym. A clinician's guide for conducting randomized trials in individual patients. *CMAJ* 1998;139:497–503.
12. Shamseer L, Sampson M, Bukutu C, ym. CONSORT extension for reporting N of 1 trials (CENT) 2015: explanation and elaboration. *Br Med J*, julkaistu verkossa 14.5.2015. DOI:10.1136/bmj.h1793.
13. Shamseer L, Sampson M, Bukutu C, ym. CONSORT extension for reporting N-of-1 trials (CENT) 2015: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol* 2016;76:18–46.
14. Guideline for clinical trials for small populations. Amsterdam: European Medicines Agency 2005. www.ema.europa.eu.
15. Paterson C. Measuring outcomes in primary care: A patient generated measure, MYMOP, compared with the SF-36 health survey. *Br Med J* 1996;312:1016–20.
16. Punja S, Vohra S, Eslick I, ym. An ethical framework of N-of-1 trials: clinical care, quality improvement or human subject research? Kirjassa: Kravitz RL, Duan N, toim. Design and implementation of N-of-1 trials: a user's guide. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality 2014, s. 13–22.
17. Blackston JW, Chapple AG, McGree JM, ym. Comparison of aggregated N-of-1 trials with parallel and crossover randomized controlled trials using simulation studies. *Healthcare (Basel)* 2019;7:137–49.
18. Huber AM, Tomlinson GA, Koren G, ym. Amitriptyline to relieve pain in juvenile idiopathic arthritis: a pilot study using Bayesian meta-analysis of multiple n-of-1 clinical trials. *J Rheumatol* 2007;34:1125–32.
19. Cepeda MS, Acevedo JC, Alvarez H, ym. An N-of-1 trial as an aid to decision-making prior to implanting a permanent spinal cord stimulator. *Pain Med* 2008; 9:235–9.
20. Yelland MJ, Nikles CJ, McNairn N, ym. Celecoxib compared with sustained-release paracetamol for osteoarthritis: a series of N-of-1 trials. *Rheumatology* 2007;46:135–40.
21. Nathan PC, Tomlinson G, Dupuis LL, ym. A pilot study of ondansetron plus metopimazine vs.ondansetron monotherapy in children receiving highly emetogenic chemotherapy: a Bayesian randomized serial N-of-1 trials design. *Support Care Cancer* 2006;14:268–76.
22. Woodfield R1, Goodyear-Smith F, Arroll B. N-of-1 trials of quinine efficacy in skeletal muscle cramps of the leg. *Br J Gen Pract* 2005;55:181–5.
23. Sierra-Arango F, Castaño DM, Forero JD ym. A randomized placebo-controlled N-of-1 trial: the effect of proton pump inhibitor in the management of gastroesophageal reflux disease. *Can J Gastroenterol Hepatol*, julkaistu verkossa 18.12.2019. DOI:10.1155/2019/3926051.
24. Stunnenberg BC, Raaphorst J, Groenewoud HM, ym. Effect of mexiletine on muscle stiffness in patients with nondystrophic myotonia evaluated using aggregated N-of-1 trials. *JAMA* 2018;320:2344–53.
25. Pereira JA, Holbrook AM, Dolovich L, ym. Are brand-name and generic warfarin interchangeable? Multiple N-of-1 randomized crossover trials. *Ann Pharmacother* 2005;39:1188–93.
26. Samuel JP, Tyson JE, Green C, ym. Treating hypertension in children with N-of-1 trials. *Pediatrics* 2019. DOI:10.1542/peds.2018-1818.