

Järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus vaikuttavuudesta — Apuväline terveyden- ja sosiaalihuollon ammattilaisille, tutkijoille ja päättäjille

Lääketieteellisten järjestelmällisten kirjallisuuskatsausten määrät ovat kasvaneet voimakkaasti 1990-luvulta alkaen. Järjestelmällisessä katsauksessa pyritään toistettavuuteen ja vähentämään katsaukseen liittyvän harhan riskiä. Ennen katsaukseen ryhtymistä laaditaan tutkimussuunnitelma, jossa määritellään kriteerit katsaukseen hyväksyttävälle alkuperäisartikkeleille, kuvataan mahdollisimman kattavan kirjallisuushaun teko, katsaukseen hyväksytyjen tutkimusten menetelmällisen laadun arviointi sekä suunnitelma informaation yhdistämisestä. Tämän artikkelin tavoitteena on antaa yleiskuva järjestelmällisistä kirjallisuuskatsauksista, jotka tuottavat luotettavinta tietoa vaikuttavuudesta. Järjestelmällisistä kirjallisuuskatsauksista hyötyvät kaikki vaikuttavuudesta kiinnostuneet: terveyden- ja sosiaalihuollon ammattilaiset, tutkijat ja päättäjät.

ANTTI MALMIVAARA

JOHDANTO

Lääketieteellisissä hoitotutkimuksissa vankimpana vaikuttavuusnäyttönä pidetään satunnaistetuista hoitokokeista saatuja tuloksia (Higgins ja Green 2008). Satunnaistetussa kokeessa osallistujat arvotaan yhteen tai useampaan hoitoryhmään ja hoitoa saamattomaan vertailuryhmään. Ryhmät ovat lähtötilanteessa vertailukelpoisia, joten niiden väliset erot hoidon jälkeen voidaan tulkita hoidosta johtuviksi. Jos vertailuryhmää ei ole, tai se muodostetaan jotenkin muuten kuin arpomalla, ei voida varmuudella tehdä päätelmiä siitä, että koeryhmässä havaitut muutokset johtuisivat juuri tehdystä toimenpiteestä. Myönteiset muutokset olisivat voineet tapahtua ilman hoitoakin tai ne voivat heijastaa vertailuryhmien eroja lähtötilanteessa.

Satunnaistetut kontrolloidut hoitokokeet tehdään usein huolellisesti valituille potilaille ja hoidon antaa kokenut ja taitava hoitohenkilöstö (Malmivaara ym. 2007). Näitä niin sanottuja eksploratorisia hoitokokeita käytetään erityisesti silloin, kun tutkitaan uusien menetelmien vaikut-

tavuutta ja halutaan tietää onko hoidolla parhaimmillaankaan vaikuttavuutta. Vaikuttavuudesta ihanneolosuhteissa käytetään termiä teho (engl. efficacy). Kun tieto vaikuttavuudesta on olemassa, tarvitaan tietoa vaikuttavuudesta rutii-niolosuhteissa (engl. effectiveness). Niin sanotuilla pragmaattisilla satunnaistetuilla tutkimuksilla selvitetään tätä tavanomaista vaikuttavuutta. Mikäli tietoa on käytettävissä ainoastaan hoidon tehosta, tulee vaikuttavuustiedon sovellettavuus tavanomaisiin olosuhteisiin arvioida huomioiden erot potilasaineistoissa sekä hoitomenetelmissä sekä sen, että harvoin käytännön elämässä päästään samaan vaikuttavuuteen kuin ideaalitulanteessa.

Järjestelmällinen katsaus pyrkii tieteellisiä menetelmiä käyttäen mahdollisimman harhattomasti tunnistamaan, kriittisesti arvioimaan ja syntetisoimaan kaikki relevantit tutkimukset määritellystä aiheesta. Tavoitteena on mahdollisimman kattava ja luotettava synteesi toimenpiteiden vaikuttavuudesta ja haitoista ja arvio tiedon sovellettavuudesta käytäntöön. Meta-analyy-

si on järjestelmällinen katsaus, jossa käytetään tilastollisia menetelmiä eri tutkimusten tulosten yhdistämiseen.

Järjestelmällinen katsaus on tutkimusprosessina verrattavissa alkuperäistutkimukseen. Katsauksen tutkimussuunnitelmassa on keskeistä tavoitteiden selkeä määrittely (Malmivaara ym. 2007). Vaikuttavuutta arvioivien järjestelmällisten katsausten metodologiasta on olemassa mitattava määrä ohjeita. Eri organisaatioiden ohjeet eroavat toisistaan yleensä vain yksityiskohdissa. Cochrane Collaboration ohjeet lienevät käytetyimmät. Samoja periaatteita voidaan käyttää myös laadittaessa järjestelmällisiä katsauksia ei-satunnaistetuista tai havainnoivista tutkimuksista (Altman 2001, Stroup ym. 2000). Myös diagnostisia tutkimuksia käsittelevien järjestelmällisten katsausten laatimiseen on ohjeistoja (Bossuyt ym. 2003, Whiting ym. 2003). Tässä artikkelissa keskitytään kuitenkin satunnaistettuihin kokeisiin pohjautuviin järjestelmällisiin katsauksiin. Hyvin suunnitellulla ja toteutetulla järjestelmällisellä katsauksella saadaan luotettavin arvio toimenpiteen vaikuttavuudesta. Artikkelin tavoitteena on antaa yleiskäsitys järjestelmällisen katsauksen rakenteesta ja periaatteista.

KATSAUKSEN LÄHTÖKOHDAT

KATSAUSTA EDELTÄVÄ TAUSTATYÖ

Ennen järjestelmälliseen katsaukseen ryhtymistä on tarpeen tehdä katsauksia koskevin hakustrategioin kirjallisuushaku aiemmin samasta aiheesta mahdollisesti julkaistuista järjestelmällisistä

Taulukko 1.

Tutkimuskohteen määrittely suonikohjutaudin hoidossa käytettävän laskimonsisäisen laserhoidon vaikuttavuutta ja turvallisuutta arvioivassa järjestelmällisessä katsauksessa (Albäck ym. 2007).

Patients – potilaat:

- alaraajojen suonikohjutauti, joka varmistettu ultraäänitutkimuksella

Intervention – tutkittava toimenpide:

- laskimonsisäinen laser-hoito

Control – vertailutoimenpide:

- kirurgia, vaahthoito, muu hoito tai ei hoitoa lainkaan

Outcome – tulosmuuttujat

- suurten laskimorunkojen sulkeutuminen, potilaan kokemat oireet

katsauksista (Sackett ym. 2000). Tärkeimmät tietokannat löytyvät Cochrane Collaborationin ylläpitämän Cochrane Libraryn kautta. Sieltä on haettavissa paitsi Cochrane katsaukset, myös Yorkin yliopiston NHS Centre for Reviews and Dissemination (CRD) ylläpitämä tietokanta. CRD:n tietokantaan on kerätty myös muut kuin Cochranen piirissä tuotetut järjestelmälliset katsaukset (DARE: Database for Abstracts of Reviews of Effectiveness). Lisäksi tietokanta sisältää terveydenhuollon menetelmien arviointitutkimusten (HTA-) ja terveystaloustieteellisten tutkimusten (NHS EED-) tietokannat. Myös näistä voi löytyä haettuun aiheeseen sopivia järjestelmällisiä katsauksia. Mikäli aiheesta ei löydy tuoretta luotettavan katsauksen kriteerit täyttävää järjestelmällistä katsausta (Moher ym. 1999) voidaan ryhtyä suunnittelemaan omaa katsausta.

TUTKIMUSKYSYMYSTEN MÄÄRITTELEMINEN

Kuten kaikessa tutkimustyössä, myös järjestelmällisissä katsauksissa tulee lähtökohtana olla huolellisesti pohditut ja määritellyt tutkimuskysymykset. Kun on kyse intervention vaikuttavuuden tai haittojen arvioinnista voidaan tutkimuskysymys muotoilla niin sanottua PICO rakennetta käyttäen. PICO on lyhenne sanoista Patients (potilaat, asiakkaat), Intervention (tutkittava toimenpide), Control (vertailutoimenpide) ja Outcome (mitattava tulos). Taulukossa 1 on esimerkiksi PICO rakenteen käyttämisestä järjestelmällisessä katsauksessa.

Tutkimuskysymysten määrittelyyn kannattaa käyttää riittävästi aikaa, jotta katsauksen tuottamalla vastauksilla pystyttäisiin mahdollisimman hyvin vastaamaan käytännön toimijoiden, kuten esimerkiksi terveydenhuollon ammattilaisten tai terveyspoliittisten linjausten laatijoiden kannalta tärkeimpiin kysymyksiin. Intervention kohteena olevien potilaiden tai asiakkaiden ominaisuuksien kuvauksen ohella on usein tarpeen määrittää myös toimintaympäristö, esimerkiksi perusterveydenhuolto tai erikoissairaanhoido. On myös määriteltävä minkälainen vertailuinterventio hyväksytään, esimerkiksi verrataanko kirurgista hoitoa ei-kirurgiseen hoitoon vai hyväksytäänkö mukaan myös tutkimukset, joissa on verrattu erilaisia kirurgisia hoitoja keskenään. Ensisijaisen ja toissijaisten tulosmuuttujien määrittely on myös tehtävä. Yleensä ensisijaiseksi tulosmuuttujaksi valitaan potilaan tai asiakkaan kannalta merkittävimpänä pidetty asia, esimerkiksi kuolleisuus, koetut oireet tai elämänlaatu.

Tutkimuskysymyksen määrittelyn ohella on päätettävä minkä tyyppiset tutkimukset hyväksytään mukaan katsaukseen. Vaikuttavuustietoa haettaessa ovat satunnaistetut kokeet etusijalla. Mikäli näitä ei ole riittävästi saatavilla, on harkittava ei-satunnaistettujen kontrolloitujen asetelmien ja havainnoivien tutkimusten sisällyttämistä katsaukseen.

Kuten alkuperäistutkimuksissakin tulee järjestelmällisen katsauksen tutkimusprotokollaa noudattaa tutkimuksen kuluessa. Mikäli tutkimussuunnitelmasta poiketaan, tulee tämä kirjata ylös ja raportoida katsausartikkelissa.

KATSAUKSEN TEKEMINEN

ALKUPERÄISTUTKIMUSTEN HAKU JA VALITSEMINEN

Kirjallisuushaun on syytä pohjautua tutkimuskysymyksiin. Hakuprosessin tulee olla läpinäkyvä ja tuottaa mahdollisimman kattavasti kaikki ne tutkimukset, jotka voivat vastata tutkimuskysymyksiin. Haun avainsanoina käytetään Medlines-ta haettaessa yleensä niin sanottuja MESH (Medical Subject Headings) -termejä, jotka liittyvät tutkimusasetelmaan sekä potilaiden ja interventioiden ominaisuuksiin. Haun toteuttamiseen on käytettävissä suuri määrä elektronisia tietokantoja. Lääketieteen alueelta käytetyimpiä ovat Medline, Embase ja Cochrane Controlled Trials rekisteri. Muiden alojen tietokantoja ovat muun muassa CINAHL hoitotieteestä, PSYCINFO psykologian alalta sekä SOCIOLOGICAL ABSTRACTS sosiologiasta. Meneillään olevat vaikuttavuustutkimukset on yleensä syytä selvittää, näitä on Current Controlled Trials -rekisterissä (<http://www.controlled-trials.com/>) sekä Clinical Trials -rekisterissä (<http://www.clinicaltrials.gov/>). Niin sanottua harmaata kirjallisuutta, jota ei löydy tietokannoista voidaan etsiä tutkimalla ei-indeksoitujen tieteellisten sarjojen viimeiset vuosikerrat sekä tieteellisten kongressien abstraktiuletetot. Katsaukseen hyväksytyjen julkaisujen viiteluetteloista etsitään mahdollisia hakujen ulkopuolelle jääneitä artikkeleita. Yleensä pyydetään myös kotimaisia ja ulkomaisia asiantuntijoita täydentämään löytyneiden artikkelien listaa. Haku voidaan rajata esimerkiksi julkaisu vuoden tai julkaisun kielen perusteella. Angloamerikkalaisissa järjestelmällisissä katsauksissa artikkelit rajataan usein englanninkielisiin. Tämä saattaa kuitenkin johtaa tärkeiden tutkimusten poisjäämiseen ja tämän vuoksi jopa harhaisiin tuloksiin.

Katsauksessa kirjallisuushaku kuvataan sel-laisella tarkkuudella, joka mahdollistaa haun toistamisen. Hakustrategia hakutermeineen ja tietokantoinen tulee liittää artikkeliin. Kun haun tuloksena on saatu lista potentiaalisesti mukaan otettavien artikkelien otsikoista ja abstrakteista, kaksi henkilöä valikoi toisistaan riippumatta ne artikkelit, jotka näyttävät täyttävän tutkimuksen sisäänottokriteerit ja joista tilataan kokotekstiartikkelit arvioitavaksi. Päätös tilattavista artikkeleista tehdään kahden (tarvittaessa kolmen) tutkijan konsensusmenettelyllä. Kokotekstiartikkelien kohdalla noudatetaan samaa valitsemismenettelyä, jonka myötä saadaan katsaukseen sisällytettävät artikkelit. Valitsemisprosessi kuvataan vuokaaviolla, josta ilmenee kussakin vaiheessa tunnistettujen samoin kuin poissuljettujen artikkelien määrät ja poissulkemisten syyt sekä katsaukseen sisällytettävien artikkelien määrä. Tarvittaessa kirjallisuuden haku päivitetään katsauksen käsikirjoitusvaiheessa ennen lähettämistä julkaitavaksi.

TUTKIMUSTEN LAADUN ARVIOINTI

Katsaukseen mukaan otettujen tutkimusten laadun arviointi on välttämätön osa järjestelmällistä katsausta. Vain näin voidaan arvioida tutkimuksiin sisältyvän harhan todennäköisyyttä ja päästä mahdollisimman todenmukaisiin johtopäätöksiin tutkimustuloksista. Satunnaistetuissa kokeissa satunnaistamisen oikeanlainen toteutus, ryhmien vertailukelpoisuus alkutilanteessa, intervention tarjoajien ja potilaiden tai asiakkaiden sekä tulos-ta arvioivien henkilöiden sokkouttaminen, intervention asianmukainen toteutuminen, pieni seurantakato sekä hoitoaikeen mukainen analyysi ovat tutkimuksen keskeisiä luotettavuusominaisuuksia. Erityisesti satunnaistettujen kokeiden luotettavuuden arviointiin on olemassa useita tarkistuslistoja, mutta näitä on laadittu myös muiden tutkimusasetelmien arviointiin (Sackett 2000, Egger 2001, Moher 2001, Khan 2002, Deeks 2003, Higgins ja Green 2008).

TIEDON UUTTAMINEN ALKUPERÄISTUTKIMUKSISTA

Alkuperäistutkimusten potilaiden (asiakkaiden), interventioiden ja vertailuinterventioiden sekä käytettyjen tulostulokkomojodossa on edellytys sille, että katsauksen lukija voi muodostaa käsityksen yksittäisten tutkimusten asetelmasta ja arvioida tulosten sovellettavuutta muihin olosuhteisiin (Malmivaara ym. 2006). PICO rakenne muodostaa

tämän taulukon pohjan, mutta yksityiskohdat on arvioitava kunkin aiheen mukaisesti. Toistettavuuden varmistamiseksi ja virheiden estämiseksi kahden henkilön tulisi toisistaan riippumatta uutata tutkimustieto taulukoihin. Minimivaatimuksena on, että toinen tutkija tarkistaa huolella taulukoihin viedyn tiedon oikeellisuuden. Tutkimusasetelmaa kuvaavan taulukon ohella on samoin periaattein laadittava taulukko intervention vaikuttavuudesta ja haitoista.

TUTKIMUSTULOSTEN ESITTÄMINEN JA ANALYYSINTI SEKÄ SYNTEESI TULOKSISTA

Järjestelmällisen katsauksen laatijoiden on tarpeen ottaa kantaa tutkimusasetelmien kliiniseen (käytännön) homogeenisuuteen tai heterogeenisuuteen. Kannanotto perustuu aiheen tuntemuksen pohjalta tapahtuvaan asiantuntija-arvioon. Usein yksittäisten tutkimusten asetelmat ovat siinä määrin toisistaan poikkeavia, että tuloksia ei ole mielekästä yhdistää meta-analyysillä. Mikäli tutkimukset ovat kysymyksenasettelultaan ja asetelmaltaan riittävän samankaltaisia, voidaan meta-analyysiin ryhtyä. Tällöin käytetään tulosmuuttujista ja tutkimusasetelmasta riippuen vaikuttavuuden mittoina riskisuhdetta (RR), veto-suhdetta (OR), suhteellisen riskin alenemaa tai absoluuttista riskieroa, joka on käännettävissä NNT (number needed to treat) -lukuiksi. Sekä suhteellisten että absoluuttisten lukujen esittäminen on suositeltavaa. Jatkuva-asteikollisten tulosmuuttujien kohdalla käytetään myös ryhmien välisiä vakioituja keskiarvojen eroja (standardised mean difference). Näiden tulkinta käytäntöön on kuitenkin usein vaikeaa. Luottamusvälit on syytä aina esittää, jotta tutkimustulosten tarkkuus olisi arvioitavissa. Cochrane käsikirjassa kuvataan meta-analyysin käsitteitä, toteutusta ja tulkintaa (Higgins ja Green 2008).

Meta-analyysin tutkimustulosten heterogeenisuus tulee arvioida tilastotieteellisesti. Tähän on olemassa hyviä tilastollisia testejä (Higgins ym. 2003). Testin osoittaessa tulosten olevan heterogeenisia, ei tuloksia yleensä tule yhdistää matemaattisesti. Herkkyysanalyysillä pyritään arvioimaan meta-analyysin tulosten stabiiliutta. Analyysija voidaan tehdä esimerkiksi jonkin kliinisen alaryhmäluokittelun pohjalta tai analysoimalla erikseen menetelmällisesti laadukkaat tutkimukset. Julkaisuharhan mahdollisuus tulee aina huomioida ja tutkia tätä joko graafisesti (funnel plot) tai ainakin esittää arvio julkaisuharhan merkityksestä tuloksille (Higgins ja Green 2008). Mikäli

meta-analyysi ei ole mahdollinen, tulee alaryhmiä ja julkaisuharhaa arvioida laadullisesti.

Riippumatta siitä, päädyttiinkö järjestelmällisessä katsauksessa laadulliseen tiedon yhdistämiseen tai meta-analyysiin, on katsauksen tuottaman tuloksen näytön aste syytä arvioida kaikki käytettävissä olevat tutkimukset huomioiden. Tämä arvio voidaan tehdä Käypä hoito -suositusten mukaisella menetelmällä, jolloin katsauksen tuottama arvio vaikuttavuudesta on näytön asteeltaan luokkaa A, B, C tai D (Käypä hoito käsikirja 2008). Myös GRADE menetelmää voidaan käyttää, jolloin näytön aste on luokkaa korkea, kohdalainen, matala tai erittäin matala (Atkins ym. 2004). GRADE menetelmällä punnitaan vaikuttavuutta ja haittavaikutuksia keskenään ja tuotetaan yleisarvio intervention hyödyllisyydestä. GRADE menetelmässä tutkimusten tieteellisen laadun ohella huomioidaan tutkimustulosten yhdenmukaisuus, näytön välitön yhteys tutkimuskysymykseen sekä tutkimustulosten tarkkuus. Puutteet näissä tekijöissä voivat laskea näytön astetta. Voimakas vaikuttavuus, annos-vaste -riippuvuus ja vaikuttavuuden uskottavuus voivat puolestaan nostaa näytön astetta mikäli menetelmästä johtuvan harhan riski on pieni. GRADE menetelmällä voidaan yhdistää havainnoivien ja satunnaistettujen tutkimusten näyttöä. Havainnoivien tutkimusten laatu voi joissain tapauksissa nousta satunnaistettujen tutkimusten yläpuolelle.

Katsauksen tuottaman vaikuttavuusarvion käytännön merkittävyyttä tulee myös arvioida (Malmivaara ym. 2006). Onko vaikuttavuus sitä luokkaa, että sillä on potilaalle tai asiakkaalle merkitystä (riippumatta tilastollisesta merkittävyydestä)? Mikä on kunkin tulostittarin kohdalla pienin kliinisesti merkittävä vaikuttavuusarvo (joka tavallisesti määritellään pienimmäksi muutokseksi, jonka potilas voi havaita)? Myös eri tulostittarien keskinäistä painoarvoa kliinisen päätöksenteon kannalta voidaan arvioida (Atkins ym. 2004).

Katsauksen avulla tulisi myös tunnistaa tiedon puutteita arvioimalla missä määrin käytettävissä olevat tutkimukset kykenivät vastaamaan katsauksen asettamiin tutkimuskysymyksiin. Katsauksen pohdinta-osassa tulisi esittää arvio siitä, minkälaisia alkuperäistutkimuksia tulevaisuudessa tarvittaisiin.

LOPUKSI

Järjestelmälliset katsaukset syventävät niin laatijansa kuin lukijansa käsitystä tiettyä aihetta kä-

sittelevästä vaikuttavuustiedosta. Aiempien tutkimusten laadun arviointi sekä tiedon synteesi tuovat analyttisen elementin muuten kuvailevalla tasolla pysyttelevään kirjallisuuskatsaukseen. Tutkijalle tämä analyttisyys mahdollistaa terävemmän kysymysten asettelun sekä laatuksien kattavan huomioimisen omaa tutkimusta suunniteltaessa. Järjestelmällisiin katsauksiin tulee suhtautua samalla kriittisyydellä kuin muihin tieteellisiin artikkeleihin ja niiden laatua tulee

arvioida esimerkiksi Käypä hoito -suosituksissa käytetyin menetelmin (Käypä hoito käsikirja 2008). Tiedeyhteisöt meillä ja muualla arvostavat nykyään järjestelmällisiä katsauksia. Kaikki Suomen viisi lääketieteellistä tiedekuntaa suhtautuvat nykyään varsin myönteisesti järjestelmällisiin katsauksiin väitöskirjan osatoina sekä dosentin ja professorin pätevyyttä arvioitaessa (Malmivaara ja Mäkelä 2004).

Malmivaara A. Systematic reviews on effectiveness. An aid for professionals, researchers and decision makers.

Sosiaalilääketieteellinen Aikakauslehti – Journal of Social Medicine 2008;45:272–278

Randomised controlled trials (RCTs) are likely to provide the most reliable information on the effects of healthcare interventions. Systematic reviews apply scientific strategies in order to prevent bias when synthesising evidence from all available RCTs. Systematic reviews aim to systematically identify, critically assess and summarise all relevant studies on a specific topic. Meta-analysis is a systematic review using statistical methods for combining and summarising the results of different studies. The present article

gives an overall view of the current state-of-the-art in planning and conducting a systematic review on effectiveness. The recent development work in systematic reviews, especially within the Cochrane Collaboration and by the GRADE working group, is presented. Systematic reviews are the most powerful tool for everyone in pursuit of knowledge on effectiveness – professionals within health and welfare, researchers and decision makers.

KIRJALLISUUS

Albäck A, Saarinen J, Malmivaara A, Kuukasjärvi P. Laskimonsisäinen laser suonikohjautaudin hoidossa. Järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus. *Suom Lääkäril* 2007;62(39):3519–3527.

Altman DG. Systematic reviews in health care. Systematic reviews of evaluations of prognostic variables. *BMJ* 2001;323:224–8.

Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer TT, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490.

Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, Lijmer JG, Moher D, Rennie D, de Vet HC. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *BMJ* 2003;326:41–44.

Deeks JJ, Dinnes J, D'Amico R, Sowden AJ, Sakarovitch C, Song F, Petticrew M, Altman DG. Evaluating non-randomised intervention studies. *Health Technol Assess* 2003;7:1–186.

Egger M, Smith GD, Altman DG. (toim.) Systematic reviews in health care: Meta-analysis in context. *BMJ Publishing Group, London* 2001.

Higgins J, Green S. (toim.) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. John Wiley et Sons Ltd, Chichester 2008. <http://www.cochrane-handbook.org> [luettu 20.10.2008]

Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557–60.

Khan KS, Kunz R, Kleijnen J, Antes G. Systematic Reviews to Support Evidence-based Medicine: How to review and apply findings of health care literature. The Royal Society of Medicine Press, London 2002.

Käypä hoito käsikirja 2008. http://www.kaypahoito.fi/terveysportti/ekirjat.koti?p_db=khk [luettu 20.10.2008]

Malmivaara A, Koes BW, Bouter LM, van Tulder MW. Applicability and clinical relevance of results in randomized controlled trials: the Cochrane review on exercise therapy for low back pain as an example. *Spine* 2006;31:1405–9.

Malmivaara A, Kuukasjärvi P, de Laet C, Van Brabant H, Kunz R. Clinical Effectiveness. Teoksessa

- Lampe K, Mäkelä M. (toim.) HTA Core Model for medical and surgical interventions (First public draft, revised version). European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA), 2007, 60–72. http://www.eunetha.net/upload/WP4/EUnetHTA_WP4_CoreModelforInterventions_FirstPublicDraftRevised-2007-07-11.pdf [luettu 20.10.2008]
- Malmivaara A, Mäkelä M. Systemoitu katsaus ja Käypä hoito -suositus akateemisena ansiona. *Suom Lääkäril* 2004;59:3908–9.
- Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Lancet* 2001;357:1191–4.
- Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Lancet* 1999;354:1896–900.
- Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. *Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM*. Churchill Livingstone, Edinburgh 2000.
- Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, Moher D, Becker BJ, Sipe TA, Thacker SB. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000;283:2008–12.
- Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2003;3:25.

ANTTI MALMIVAARA
Ylilääkäri, LKT, dosentti
Finohta
Stakes