

# Näyttöön perustuvasta lääketieteestä

Jouko Jalonen

On laskettu, että Internetistä on saatavilla eri tahojen antamia hoitosuosituksia 27 paperikilon verran ja että päivittäin ilmestyy 1000 uutta Medlinen noteeraamaa artikkelia, joista 46 täyttää satunnaistetun kontrolloidun tutkimuksen kriteerit. Onkin selvää, että kukaan ei pysty seuraamaan täydellisesti edes oman erikoisalansa kaikkea kirjallisuutta. Tämän vuoksi tärkeisiin kliinisiin kysymyksiin on pyritty kehittämään eri tahoilla hoitosuosituksia, jotka pohjautuvat perusteelliseen ja kriittiseen tutkimustiedon kartoittamiseen ja tästä tehtyyn yhteen- vetoon.

**N**ykykaikaisen näyttöön perustuvan lääketieteen (evidence based medicine, EBM) voidaan katsoa alkaneen 1992 McMaster-yliopistosta Torontosta, josta julkaistiin JAMA:ssa sisätautilääkäri ja epidemiologi Gordon Guyattin johdolla sarja erityyppisten tutkimusasetelmien kriittisen lukemisen ohjeita. Voi tietysti kysyä, eikö kaiken lääketieteen sitten pidä olla näyttöön perustuvaa. EBM noudattaa kuitenkin omaa rakenteellista logiikkaansa, joka pyrkii mahdollisimman suureen toistettavuuteen erityyppisiä tutkimusasetelmiä arvioitaessa.

## EBM-periaatteet

Alun perin EBM keskittyi kuitenkin yksittäisiin kliinisiin ongelmiin: miten annan parhaan mahdollisen hoidon potilaalleni, jolla on erityinen sairaus tai oireisto, miten selvitän mahdollisimman luotettavasti taudin ennusteen tai riskitekijöiden ja sairastumisen syy-seuraussuhteen, millä keinoin pystymme parhaiten ehkäisemään jonkin sairauden ilmaantuvuutta. Klassinen EBM jakaa selvitystyön viiteen portaaseen (Sackett ym. 2000):

1. pelkistä selvitettävä ongelma vastauskelpoiseksi kysymykseksi
2. etsi paras saatavilla oleva tieto, joka vastaa tähän kysymykseen
3. arvioi kriittisesti tämän tiedon oikeellisuus (validity), vaikutuksen suuruus (effect size) ja so-

veltuvuus omaan selvitettävään ongelmaan

4. yhdistä saamasi tieto omaan kliiniseen kokemukseesi ja ongelman erityispiirteisiin (esim. potilaan yksilöllinen biologia)
5. arvioi portaiden 1–4-vaikutuksen teho ja hyötysuhde ja käytä tätä tietoa hyväksesi, kun sama ongelma tulee vastaan seuraavan kerran

## Systemaattinen tiedonhaku

Miten sitten löydetään paras saatavilla oleva informaatio suuresta julkaisumassasta? EBM-periaatteisiin kuuluu systemaattinen tiedonhaku, jossa ei pyritä etsimään kaikkea mahdollista asiasta julkaistua tietoa, vaan pyritään harkituilla rajauksilla löytämään laadukkain informaatio, aluksi suppealla rajauksella ja sitten tarpeen mukaan laajemmalla haulla. EBM-julkaisuissa raportoidaan käytetty hakustrategia, samoin kriteerit, joilla mukaan otetut lähteet on valittu ja suljettu pois. Tällä pyritään paitsi mahdollisimman suureen objektiivisuuteen myös siihen, että joku toinen pystyy annetun informaation perusteella halutessaan toistamaan kyseisen hakuprosessin (vrt. yksittäisen tutkimuksen metodiosa). On myös pystyttävä perustelevaan, miksi jotkut julkaisut on jätetty pois.

Joskus käy ilmi, että kyseisestä ongelmasta on jo olemassa systemaattiseen tiedonhakuun perustuva katsaus tai ohje. Silloin jää arvioitavaksi, soveltuuko tämä tieto sellaisenaan omiin olosuhte-

siin, sillä pyöräähän ei kannata keksiä uudestaan (vaikka niin näytetään aina silloin tällöin tehtävän). Kannattaa siis aloittaa haku erityisistä EBM-tietokannoista, joista Cochrane-tietokannat ovat tunnetuimmat. Archie Cochrane, joka oli tekevässä ensimmäistä systemoitua kirjallisuuskatsausta vuonna 1987, on antanut nimensä tälle 1993 perustetulle kansainväliselle yhteistyöverkostolle, jonka toimisto on Oxfordissa (UK) ja johtoryhmä eri puolilla maailmaa. Eri alueille on omat arviointiryhmänsä. Anestesiologian ryhmän johtaja on tanskalainen Tom Pedersen.

Cochrane-kirjaston tärkein osa on systemaattisten katsausten tietokanta (CDSR), josta löytyy anestesian ja tehohoidonkin alalta kymmeniä systemaattisia katsauksia. Se sisältää myös tietoja tekeillä olevista katsauksista. Katsausten lisäksi Cochrane-kirjastosta löytyy suuri joukko satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia (CENTRAL-tietokanta) sekä viisi muuta tietokantaa terveydenhuollon eri alueilta. Elektroniseen Cochrane-kirjastoon kannattaa mennä Duodecimin Terveystieteen kautta.

Useimpiin klinisiin erityiskysymyksiin ei luultavasti löydy suoraa vastausta Cochranesta tai muista EBM-tietokannoista. Olemme tällöin tottuneet hakemaan tietoa PubMed Medlinen avulla. Medlinea ylläpitää USA:n National Library of Medicine ja se sisältää yli 14 miljoonaa viitettä, joista oikean tiedon rajaaminen ei ole aina helppoa. Hakemisen apuvälineenä on valvottu asiasanasto MeSH (Medical Subject Headings), joka löytyy PubMedin päävalikosta, samoin kuin kolme audiovisuaalista opastuskierrosta sanaston käyttöön. MeSH-sanaston käytön etu on se, että se rajaa haun varmemmin toivottaviin viitteisiin ja on systemaattinen ja toistettava. PubMedissä on toki myös monipuoliset omat haun rajausmahdollisuudet, joilla haluttu aineisto voidaan suodattaa isommasta massasta.

Internetistä löytyy joukko muitakin tietokantoja, joissa on EBM-periaatteilla tehtyjä hoitosuosituksia, muiden muassa amerikkalainen National

Guideline Clearinghouse ja brittiläinen Oxford-Centre of Evidence Based Medicine. Jälkimmäisessä on myös havainnollisia esityksiä EBM-periaatteista yleensä.

## Tutkimusjulkaisun laadun arviointi

Tutkimusjulkaisun laatu ei voi olla paljon parempi kuin sen tukena oleva tutkimus. Kuva 1 havainnollistaa näytön hierarkiaa tutkimusjulkaisun tyyppien mukaan. Yksittäisiä tutkimusjulkaisuja arvioidaan EBM-periaattein asteikolla tasokas/kelvollinen/heikko sen mukaan, miten hyvin ja uskottavasti tutkimus vastaa taulukossa 1 esitettyihin kolmeen kriteeriin. Jokaiselle tutkimustypille on tehty lisäksi oma soveltava arviointikaavio, josta seuraavassa esimerkkinä satunnaistettu kontrolloitu tutkimus. Ensin arvioidaan tulosten pätevyys (validiteetti):

1. Miten jako hoitovaihtoehtoihin oli satunnaistettu?
2. Miten seurannasta pois pudonneet on kuvattu? Muuttuuko tulos, jos puuttuvat lasketaan mukaan?
3. Analysoitiinko kaikki potilaat alkuperäisessä ryhmässä?
4. Oliko hoito sokkoutettu potilaan, tutkijan ja arvioijan suhteen?
5. Olivatko ryhmät samanlaisia lähtötilanteessa?
6. Oliko muu hoito sama?
7. Oliko seuranta-aika riittävän pitkä?
8. Olivatko diagnoosin, hoidon, sekoittavien tekijöiden ja lopputuloksen mittausmenetelmät osuvia?
9. Olivatko tilastolliset analyysit mielekkäitä ja oikein suoritettuja?

Intervention vaikutuksen suuruus ja tarkkuus arvioidaan seuraavaksi:

1. Kuinka suuri oli intervention vaikutus? Tätä kuvaa lopputuloksen numeerinen kuvaaja, piste-estimaatti, esim. keskiarvo, riskisuhde, vaaaran vähenemä.

Taulukko 1. Tutkimuksen laadun kategoriat.

	Tasokas	Kelvollinen	Heikko
Soveltuuko asetelma tutkittavaan ongelmaan?	kyllä	kyllä	ei
Piste-estimaatti (esim. keskiarvo) uskottava	kyllä	kyllä	ei
Harhan riski	pieni	kohtalainen	suuri

- Oliko tehty voima-analyysi ja oliko asetelman voima riittävä?
- Kuinka tarkka piste-estimaatti on, mikä oli tulosten hajonta? Tässä 95 %:n luottamusväli on havainnollinen kuvaaja.

Kolmanneksi arvioidaan, voiko saatuja tuloksia hyödyntää omiin potilaisiin:

- Voiko tuloksia soveltaa omiin potilaisiin? Tarkistetaan inklusio- ja eksklusiokriteerit. Alaryhmäanalyysiin tulee suhtautua kriittisesti.
- Olivatko mitatut päätetapahtumat kliinisesti merkittäviä? Vastaavatko mittarit tavoiteltavaa hoitotulosta; onko käytetty korvaavia (surrogate) muuttujia? Mikä oli välitön ennuste versus pitkän ajan ennuste?
- Olivatko saavutetut hyödyt haittojen ja kustannusten arvoisia? Hyötyjä havainnollistaa NNT-luku (number needed to treat) ja haittoja NNH-luku (number needed to harm) – hyöty / haittasuhde tulee arvioida.

Näin siis voidaan arvioida satunnaistetun kontrollidun tutkimuksen laatua yksityiskohtaisesti. Samoin voidaan arvioida kohorttitutkimuksen, tapaus-kontrollitutkimuksen, ennustetutkimuksen, diagnostisen testin ja minkä tahansa tutkimusasetelman tutkimuksen laatua ja tulosten sovellettavuutta. Kaikki edellä esitetyt arviointiperiaatteet on kuvattu esimerkkien valossa JAMA:ssa esitetyssä artikkelisarjassa User's Guides to the Medical Literature (ks. viiteluettelo). Duodecimin Internetin Käypä hoito -sivuilta löytyvässä Käypä hoito -käsikirjassa on kuvattu samoja periaatteita tiiviimässä muodossa.

## Vaikutuksen määrän mittareita

Edellä peräänkuulutettua vaikutuksen suuruutta voidaan mitata monilla tilastotieteen tunnusluvuilla. Pelkkä keskiarvon tai mediaanin ja näiden ha-

Kuva 1. Näytön voimakkuuden hierarkia julkaisutyyppin mukaan.



jannon antama informaatio ei useinkaan anna hyvin havainnollista kuvaa vaikutuksen suuruudesta ja sen merkityksestä. Jo hajonnan muuntaminen 95 %:n luottamusväliksi (tai interkvartiiliväliksi) kertoo enemmän piste-estimaatin luotettavuudesta. EBM käyttää vaikutuksen mittareina epidemiologiasta tuttuja käsitteitä vaara tai riski, riskin vähenemä, riskisuhde ja NNT. (Taulukko 2.)

NNT-luku antaa havainnollisimman estimatin saavutettavasta hyödystä, sillä se ottaa huomioon päätetapahtuman (hoidon hyöty, taudin riski) yleisyyden kontrollipotilailla: suureltakin vaikuttava suhteellinen hyöty voi olla kliinisesti vähämerkityksellinen, jos sen saavuttamiseksi täytyy hoitaa hyvin suuri määrä potilaita. Haittavaikutusten määrän arvioinnissa käytetään samoja tunnuslukuja, mutta termi on number needed to harm, NNH. Hyöty/haittasuhteen arvioinnissa tulisi laskea merkittävän haittatapahtuman riski per yksi hoidosta hyötyvä potilas. Esimerkiksi on laskettu, että eteisvärinän hoito varfariinilla aiheuttaa yhden kliinisesti merkittävän vuotekomplikaation kolmea estettyä tromboembolista komplikaatiota kohden.

Taulukko 2.

$$\text{Riski (Event Rate)} = R = n_{\text{posit}} / (n_{\text{posit}} + n_{\text{negat}})$$

$$\text{Relatiivinen riski RR} = R_t / R_c \quad (R_t = \text{riski käsitellyillä ja } R_c = \text{riski kontroleilla})$$

$$\text{Absoluuttinen riskin vähenemä ARR} = R_c - R_t$$

$$\text{Number needed to treat NNT} = 1 / \text{ARR}$$

$$\text{Relatiivinen riskin vähenemä RRR} = (R_c - R_t) / R_c$$

$$\text{"Vedonlyöntisuhde" (odds ratio) OR} = \text{käsiteltyjen } (n_{\text{posit}} / n_{\text{negat}}) / \text{kontrollien } (n_{\text{posit}} / n_{\text{negat}})$$

## Diagnostiikkaa koskeva tutkimus

Olemme tottuneet arvioimaan diagnostisen testin hyvyttä määrittelemällä sen herkkyys (sensitiivisyys, positiivinen testitulokseksi %) kaikista mitattavan suureen suhteen todella positiivisista, esim. sairaista) ja tarkkuus (spesifisyys, negatiivinen testitulokseksi %) kaikista terveistä). Näiden haasteena on se, että niiden lukuarvo muuttuu, jos positiivisen ja negatiivisen testin raja-arvoa muutetaan. Jos testitulokseksi on jatkuva numeerinen arvo, sen tarkkuuden ja herkkyyden mukaan voidaan piirtää ns. receiver operating -käyrä, joka auttaa valitsemaan optimaalisen positiivisen ja negatiivisen tuloksen erottelevan raja-arvon. EBM:ssä suosittu uskotavuusosamäärä LR (likelihood ratio) puolestaan kertoo, kuinka monta kertaa todennäköisemmin sairas henkilö saa positiivisen testituloksen kuin terve henkilö. LR-arvon perusteella voidaan laskea oikean positiivisen tuloksen todennäköisyys, jos tunnetaan taudin ennakkotodennäköisyys (pre-test probability) kyseisessä tilanteessa. Jos testitulokseksi voi olla joko kyllä tai ei, LR-luku voidaan laskea tarkkuuden ja herkkyyden perusteella.

Positiivinen uskotavuusosamäärä  $LR^+ = \frac{\text{herkkyys}}{1 - \text{tarkkuus}}$

Negatiivinen uskotavuusosamäärä  $LR^- = \frac{1 - \text{herkkyys}}{\text{tarkkuus}}$

## Systemoitu katsaus ja meta-analyysi

Edellä esitettyssä näytön hierarkiassa systemoitua katsausta pidettiin vakuuttavimpana. Perinteinen yleiskatsaus (narratiivinen katsaus) on tiivistelmä lääketieteellisestä kirjallisuudesta, sellaisenaan subjektiivinen asiantuntijanäkemyksensä suosivaan kirjallisuuden painotukseen. Se ei useinkaan tee selkeitä johtopäätöksiä tai anna perusteluita suosituksia. Jotta kirjoittajan ennakkonäkemyksensä ei vaikuttaisi, systemoitu katsaus (systematic review) kuvaa hakumenetelmät, joilla kirjallisuus on seuloitu ja kriteerit, joilla tutkimus on valittu katsaukseen. Se on toistettavissa, koska kaksi tai useampi toisistaan riippumaton arvioitsija on käynyt läpi ehdolla olevat artikkelit. Meta-analyysissä on edellisen lisäksi käsitelty alkuperäistutkimusten tuloksia kvantitatiivisin tilastotieteellisin menetelmin. Myös yleiskatsauksen ja meta-analyysin arviointiin on esitetty strukturoitu arviointikaavio (ks. viiteluettelo).

## Näytön tason arviointi

Kun on tehty se kliininen vastauskelpoinen kysymys ja haettu ja arvioitu kirjallisuus, on saadusta informaatiosta arvioitava, kuinka vahva näyttö puolesta tai vastaan on saatu. Näytön astetta arvioidaan A–B–C–D-luokituksella. Kriteerit eri asteille voi kuvata seuraavasti.

### Näytön aste A

- On epätodennäköistä, että uudet tutkimukset muuttaisivat arviota vaikutuksen suunnasta tai suuruudesta.
- Vähintään kaksi tasokasta tutkimusta, joiden tulokset ovat samansuuntaiset, tukee väittämää.
- Tutkimuksissa on käytetty tutkittavan aiheen suhteen parasta saavutettavaa tutkimusasetelmaa.
- Lopputulosmuuttujalla on arvioitu suoraan kliinistä hyötyä tai haittaa.
- Tulosten alfa- ja beetavirheet sekä 95 %:n luottamusvälit ovat pieniä.
- Tutkitut väestöt vastaavat omaa kohdeväestöä tai ovat siihen sovellettavissa.

### Näytön aste B

- Uudet tutkimukset saattavat vaikuttaa arvioon vaikutuksen suunnasta ja suuruudesta.
- Tasokkaita väitteitä koskevia tutkimuksia on vain yksi.
- Tasokkaita tutkimuksia on useita mutta tuloksissa on vähäistä ristiriitaa.
- On useita kelvollisia tutkimuksia, joiden tuloksissa ei ole systemaattista virhettä ja tulokset ovat samansuuntaiset.
- Tutkimuksissa on käytetty tutkittavan aiheen suhteen parasta saavutettavaa tutkimusasetelmaa.
- Lopputulosmuuttujalla on arvioitu suoraan kliinistä hyötyä tai haittaa.
- Tutkitut väestöt vastaavat omaa kohdeväestöä tai ovat siihen sovellettavissa.

### Näytön aste C

- Uudet tutkimukset todennäköisesti vaikuttavat arvioon vaikutuksen suunnasta ja suuruudesta.
- Tasokkaita tutkimuksia on useita, mutta tuloksissa on merkittävää ristiriitaa.
- Kelvollisia kontrolloituja tutkimuksia, joiden tulokset voidaan yleistää kohdeväestöön, on ainakin yksi.
- Vertailtavien ryhmien tulee olla samanaikaisia, historiallinen kontrolliryhmä tai vertaaminen

kirjallisuudesta poimituihin arvoihin ei riitä.

- Tutkimuksissa ei ole käytetty tutkittavan aiheen suhteen parasta saavutettavaa tutkimus-asetelmaa.
- Lopputulosmuuttujalla ei ole arvioitu suoraan kliinistä hyötyä tai haittaa.
- Tutkitut väestöt eivät täysin vastaa hoitosuosituksen kohdeväestöä tai ole siihen sovellettavissa.

#### Näytön aste D

- Mikä tahansa arvio vaikutuksen suunnasta ja suuruudesta on epävarma
- Tutkimuksia on olemassa, mutta ne eivät menettelmällisesti yllä luokkiin A–C
- Asiantuntijaryhmä voi tehdä D-asteen kannanoton, kun on kysymys diagnostiikan tai hoidon kannalta tärkeästä päätöskohdasta, ellei tutkimusnäyttöä ole.

#### Duodecimin Käypä hoito -suositukset

Duodecimin Käypä hoito -suosituksia on julkaistu vuodesta 1997 alkaen, tähän mennessä yli 70. Aloitteen tekijänä on yleensä erikoisalayhdistys, joka nimeää työryhmän puheenjohtajan, kun Käypä hoito -toimitus on ensin hyväksynyt ehdotetun aiheen. Puheenjohtaja ja Käypä hoito -toimituksen valitsema vastuutoimittaja kokoavat yhdessä työryhmän, joka puolestaan muotoilee ne keskeiset kysymykset, joihin suositus pyrkii vastaamaan. Käypä hoito -toimituksen informaattikko tekee kysymyksien alueista systemoidun kirjallisuushaun, ja terveystieteiden keskuskirjaston kirjastosihtööri toimittaa tarpeen mukaan kopiot valituista artikkeleista. Työryhmä kirjoittaa kysymyksistä näytönastekatsaukset ja niiden sekä muun haun tuottaman kirjallisuuden perusteella suositustekstin. Tämän jälkeen Käypä hoito -toimitus tarkistaa tekstin ja pyytää siitä lausunnot suosituksen aluetta lähellä olevilta tahoilta. Kun työryhmä on muokannut tekstiä lausuntokierroksen tuottamien ehdotusten pohjalta, suositus julkaistaan Käypä hoidon -verkkosivuilla, Lääkärin tietokannoissa ja Duodecim-lehdessä, tarpeen mukaan myös yleisöversiona Hyvä Terveys -lehdessä. Tämän jälkeen alkaakin päivityskierros – teksti päivitetään vähintään kolmen vuoden välein. Suositusten verkkoversioihin pääsee Terveysportin kautta tai suoraan osoitteessa [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi).

Suosituksitekstit muokataan nykyisin sellaisiksi, että niiden elektronisia versioita on helppo lukea, toisin sanoen teksti on luetelmamuotoista. Tek-

tissä on linkit sekä siteerattuun kirjallisuuteen että näytönastekatsauksiin, viimeksi mainittuun näytönasteen koodilla. Näytönastekatsaus on erillinen lyhyt dokumentti, jossa on perusteltu väittämä, todettu näytön aste ja lyhyt kuvaus niistä artikkeleista, joilla väittämä on perusteltu. Anestesiologian ja tehohoidon alan suositukset antavat hyvän kuvan Käypä hoito -suosituksen yleisestä rakenteesta.

#### Anestesiologian ja tehohoidon alan Käypä hoito -suositukset

Anestesiologian ja tehohoidon alan Käypä hoito -suosituksia on yhteensä neljä kahden pääotsakkeen alla: Anestesia ja tehohoito sekä Ensihoito ja anestesia. Nämä suositukset ja niiden päivitykset ovat varsin tuoreita.

- Äkillisen hengitysvajauksen hoito (2006)
- Aikuisten vaikean sepsiksen hoito (2005)
- Elvytys (2006)
- Pitkittänyt epileptinen kohtaaminen (2005)

Tekeillä on lisäksi suositus Leikkaukseen valmistaminen. Se on suunnattu potilaita leikkaushoitoon ohjaaville ja leikkausta edeltävään hoitoon osallistuville terveydenhuollon ammattihenkilöille, tavoitteena yhtenäistää leikkaushoitoon ohjattavien potilaiden riskinarviointia ja preoperatiivista hoitoa.

#### Yhdistysten hoitosuositukset

Yhdistysten suositukset eivät pääsääntöisesti noudata EBM-rakennetta, vaan ovat työryhmien asiantuntijamielipiteitä, joissa toki olemassa oleva tutkimusnäyttö on otettu huomioon. Esimerkiksi American Society of Anesthesiologists -yhdistyksen suositukset perioperatiivisesta ruokatorviultraäänitutkimuksesta ja verituotteiden käytöstä on tehty käymällä läpi relevantti kirjallisuus ja arvioimalla kunkin intervention näytön aste, mutta tätä prosessia ei ole suosituksessa kuvattu eikä näytön astetta määritelty, ja työryhmän ulkopuoliselle asiantuntijaraadille on annettu melko suuret valtuudet vaikuttaa työryhmän tuottamaan tekstiin. □

Lähteitä:

- JAMA:n artikkelisarja Users' guides to the medical literature-series*  
Oxman AD, Sackett DL, Guyatt GH. Users' guides to the medical literature. I. How to get started. The Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA 1993; 270: 2093–2095.  
Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA 1993; 270: 2598–2601.  
Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical

- literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients? Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA 1994; 271: 59–63.
- Jaeschke R, Guyatt G, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA 1994; 271:389–91.
- Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA 1994; 271: 703–707.
- Laupacis A, Wells G, Richardson WS, Tugwell P. Users' guides to the medical literature. V. How to use an article about prognosis. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA 1994; 272: 234–237.
- Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA 1994; 272: 1367–1371.
- Hayward RS, Wilson MC, Tunis SR, Bass EB, Guyatt G. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid? The Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA 1995; 274: 570–574.
- Wilson MC, Hayward RS, Tunis SR, Bass EB, Guyatt G. Users' guides to the Medical Literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. B. what are the recommendations and will they help you in caring for your patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA 1995; 274: 1630–1632.
- CMAJ Tips for learners of evidence-based medicine-series*
- Barratt A, Wyer PC, Hatala R, McGinn T, Dans AL, Keitz S, Moyer V, For GG, Evidence-Based Medicine Teaching Tips Working Group. Tips for learners of evidence-based medicine: 1. Relative risk reduction, absolute risk reduction and number needed to treat. CMAJ. 2004; 171: 353–8.
- Montori VM, Kleinbart J, Newman TB, Keitz S, Wyer PC, Moyer V, Guyatt G, Evidence-Based Medicine Teaching Tips Working Group. Tips for learners of evidence-based medicine: 2. Measures of precision (confidence intervals). CMAJ 2004; 171: 611–5.
- McGinn T, Wyer PC, Newman TB, Keitz S, Leipzig R, For GG, Evidence-Based Medicine Teaching Tips Working Group. Tips for learners of evidence-based medicine: 3. Measures of observer variability (kappa statistic). CMAJ. 2004; 171: 1369–73.
- Hatala R, Keitz S, Wyer P, Guyatt G, Evidence-Based Medicine Teaching Tips Working Group.
- Tips for learners of evidence-based medicine: 4. Assessing heterogeneity of primary studies in systematic reviews and whether to combine their results. CMAJ. 2005; 172: 661–5.
- Montori VM, Wyer P, Newman TB, Keitz S, Guyatt G, Evidence-Based Medicine Teaching Tips Working Group. Tips for learners of evidence-based medicine: 5. The effect of spectrum of disease on the performance of diagnostic tests. CMAJ. 2005; 173: 385–90.
- Kirjoja*
- Käypä hoito -toimitus. Käsikirja työryhmille Käypä hoito -suositusten laadintaan. Duodecim 2004. Kirja löytyy myös sähköisessä muodossa Käypä hoito -verkkosivuilta.
- Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-Based Medicine. How to Practice and Teach EBM. Churchill Livingstone 2000.
- EBM-verkkosivuja*
- Terveysportti: <http://www.terveysportti.fi/> sisältää linkkejä EBM-tiedostoihin.
- Käypä hoito: [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)
- Cochrane: <http://www.terveysportti.fi/terveysportti/tunnistus.cochranesivu>
- National Guideline Clearinghouse: <http://www.guideline.gov/>
- Oxford-Centre of Evidence Based Medicine: [http://www.cebm.net/learning\\_ebm.asp](http://www.cebm.net/learning_ebm.asp)
- Netting the Evidence: a SCHARR Introduction to Evidence Based Practice on the Internet: [www.sheffield.ac.uk/~scharr/ir/netting](http://www.sheffield.ac.uk/~scharr/ir/netting)
- Lisää linkkejä muihin EBM-sivustoihin löytyy Käypä hoito -verkkosivulla
- Yhdistysten suosituksia verkkosivuilla*
- Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland: <http://www.aagbi.org/guidelines.html>
- American Society of Anesthesiologists: <http://www2.asahq.org/publications/c-4-practice-parameters.aspx>
- Deutsche Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin: [http://www.dgai.de/06\\_0\\_00tabelle.htm](http://www.dgai.de/06_0_00tabelle.htm)
- Canadian Anesthesiologists' Society: [http://www.cas.ca/members/sign\\_in/guidelines/](http://www.cas.ca/members/sign_in/guidelines/)
- Australian Society of Anaesthetists: <http://www.asa.org.au/>