

Sara Kinnunen

N-OF-1 TUTKIMUKSET LÄÄKETIETEESSÄ

teoriaa ja sovellutuksia

TIIVISTELMÄ

Sara Kinnunen: N-of-1 tutkimukset lääketieteessä: teoriaa ja sovellutuksia
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen lisensiaatin tutkinto-ohjelma
Maaliskuu 2026

Tämän syventävien opintojen opinnäytetyön tavoitteena oli selvittää laaja-alaisesti n-of-1 tutkimusten tarkoitusta, tavoitteita, historiaa, toteutusta sekä esitellä mahdollisia käyttökohteita. Katsauksessa pyritään laajentamaan ymmärrystä siitä, miten n-of-1 tutkimukset saataisiin osaksi kliinistä käytäntöä. Tutkielma on toteutettu narratiivisen kirjallisuuskatsauksena.

N-of-1 tutkimuksissa yksittäiset potilaat toimivat omina verrokkeinaan perättäisissä hoitajaksoissa, jotka ovat kontrolloituja ja yleensä myös satunnaistettuja. N-of-1 tutkimukset mahdollistavat yksilöllisten hoitovaikutusten suoran arvioinnin, mikä auttaa tunnistamaan optimaalisimman hoidon. Tutkimukset pyritään satunnaistamaan, jolloin potilas tai lääkäri ei tiedä potilaan saaman hoidon luonnetta. Eri hoitajaksoja myös toistetaan, jolloin voidaan erotella hoitojen vaikutukset ja erot yksilöiden välillä. Potilaan tulee pystyä toimimaan omana hoidon kontrollinaan ja tulosten täytyy olla toistettavia. Erityisesti n-of-1 tutkimuksista voivat hyötyä potilaat, joiden sairauksiin ei ole näyttöön perustuvaa hoitoa, eikä hoidon jatkuvuuden tarpeesta ole varmuutta. Merkittävä käyttökohte on kroonisia sairauksia sairastavat potilaat.

N-of-1 tutkimusten laajempi käyttöönotto on ollut hidasta. Ne voisivat kuitenkin merkittävästi edistää yksilöllisen lääketieteen kehitystä, jossa hoidot räätälöidään henkilökohtaisten tarpeiden mukaan. Tämä parantaisi hoidon tehokkuutta ja potilaan elämänlaatua.

Avainsanat: N-of-1 tutkimus

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin Originality Check -ohjelmalla.

TEKOÄLYN KÄYTTÖ OPINNÄYTTEESSÄ

Opinnäytteessäni on käytetty tekoälysovelluksia:

Kyllä

Ilmoitukseni mukaan olen käyttänyt opinnäytteessäni tutkielmaprosessin aikana seuraavia tekoälysovelluksia:

ChatGPT

Tekoälysovellusten nimet ja versiot: [Listaa tähän kaikki tekoälysovellukset ja niiden versiot, joita olet käyttänyt tutkielmaprosessin aikana.]

ChatGPT 4.0 - 5.2

Käyttötarkoitus: [Kuvaa tähän yksityiskohtaisesti, mihin tarkoitukseen ja miten tekoälyä on sovellettu opinnäytteeseen tutkielmaprosessin aikana.]

Olen aluksi manuaalisesti poiminut otsikoiden perusteella läpikäytävät tutkimukset. Olen käyttänyt tekoälyn apua suodattamalla rajauksia noudattavat tutkimukset kliinisiä sovellettavuuksia kappaleeseen. Olen määritellyt aluksi tekoälylle rajaukset, joita haluan, että tutkimukset noudattavat. Tekoäly on siten suodattanut nämä tutkimukset. Tämän jälkeen olen manuaalisesti tarkistanut kyseiset tutkimukset. Lisäksi olen käyttänyt tekoälyä tutkimusten suomentamisen apuna.

Osiot, joissa tekoälyä on käytetty: [Luettele tähän kaikki opinnäytteen vaiheet ja osiot, joissa tekoälyä on tutkielmaprosessin aikana käytetty.]

- Kappaleessa 4 sekä tutkimusten suomennoksessa kaikissa osioissa.

Olen tietoinen siitä, että olen täysin vastuussa koko opinnäytteeni sisällöstä, mukaan lukien osat, joissa on hyödynnetty tekoälyä, ja hyväksyn vastuun mahdollisista eettisten ohjeiden rikkomuksista.

SISÄLLYS

1 Johdanto

- 1.1 Mikä on n-of-1 tutkimus
- 1.2 N-of-1 tutkimusten historiaa
- 1.3 Katsauksen tarkoitus
- 1.4 Ajankohtaisuus

2 Menetelmät

3 N-of-1 tutkimusten toteutus ja raportointi

- 3.1 N-of-1 tutkimusten toteutus käytännössä
- 3.2 N-of-1 tutkimusten raportointi

4 N-of-1 tutkimusten käyttökohteet

- 4.1 Kliinisiä tilanteita, joissa n-of-1 tutkimuksia voidaan hyödyntää
- 4.2 N-of-1 tutkimusten esittely
 - 4.2.1 Kipu
 - 4.2.2 Pediatriiset sairaudet
 - 4.2.3 Kardiologiset sairaudet
 - 4.2.4 Harvinaissairaudet
 - 4.2.5 Muut huomionarvoiset sovellettavuudet
 - 4.2.6 Potilaslähtöinen n-of-1 tutkimus

5 Tulokset ja pohdinta

- 5.1 N-of-1 tutkimusten hyödyt ja haasteet

5.2 N-of-1 tutkimusten eettiset näkökohdat

5.3 Tulevaisuuden näkymät

6 Lähteet

7 Liitteet

1 JOHDANTO

1.1 Mikä on n-of-1 tutkimus

Perinteisissä satunnaistetuissa tutkimuksissa saadaan tietoa hoidon keskimääräisestä tehosta, mutta ne eivät kerro sitä, auttaako hoito yksittäisiä potilaita tai alaryhmiä (1). N-of-1 tutkimuksissa yksittäiset potilaat toimivat omina verrokkeinaan perättäisissä hoitajaksoissa, jotka ovat kontrolloituja ja yleensä myös satunnaistettuja (2).

N-of-1 tutkimuksista on olemassa monia muunnelmia. Ne voivat täydentää perinteisiä tutkimusmenetelmiä tai toimia strategiana parantamaan kliinistä hoitoa tutkimusympäristön ulkopuolella (3). N-of-1 tutkimukset mahdollistavat yksilöllisten hoitovaikutusten suoran arvioinnin, mikä auttaa tunnistamaan optimaalisimman hoidon (4). Niiden voidaan ajatella muistuttavan todellista kliinistä käytäntöä, jossa potilas ja lääkäri kokeilevat eri hoitovaihtoehtoja ja tekevät hienosäätöä havaittujen hoitovaikutusten mukaisesti (5).

Tutkimukset pyritään satunnaistamaan ja sokkouttamaan, jolloin potilas tai lääkäri ei tiedä potilaan saaman hoidon luonnetta. Eri hoitajaksoja myös toistetaan, jolloin voidaan erotella hoitojen vaikutukset ja erot yksilöiden välillä. (1, 6) Koeasetelma on toteuttamiskelpoisen, kun hoidon vaikutukset alkavat ja loppuvat nopeasti (1, 4, 7). Potilaan tulee pystyä toimimaan omana hoidon kontrollinaan ja tulosten täytyy olla toistettavia (8). Hoidon vaste mitataan prospektiivisesti (6). N-of-1 tutkimukset eivät sovellu akuutteihin tilanteisiin tai nopeasti eteneviin sairauksiin (5, 9, 7) tai tilanteisiin, joissa hoidot aiheuttavat pysyviä tai hitaasti palautuvia vaikutuksia (4, 8).

1.2 Katsauksen tarkoitus

Tämä syventävien opintojen opinnäytetyö toteutettiin narratiivisena kirjallisuuskatsauksena. Tavoitteena oli selvittää laaja-alaisesti n-of-1 tutkimusten tarkoitusta, tavoitteita, historiaa ja toteutusta sekä esitellä mahdollisia käyttökohteita. Lisäksi pohdittiin n-of-1 tutkimusten rajoitteita. Tarkoituksena oli laajentaa ymmärrystä siitä, miten n-of-1 tutkimukset voivat edistää yksilöllistä lääketiedettä ja parantaa hoitopäätösten laatua sekä selvittää, miten n-of-1 tutkimukset saataisiin mukaan kliiniseen käytäntöön.

1.3 N-of-1 tutkimusten historiaa

Varsinaiset n-of-1 tutkimukset juontavat juurensa 1900-luvun puoliväliin. Ennen tätä yhden potilaan hoitokokeilut ovat olleet epämuodollisia ja niistä on raportoitu vain merkittävässä tapauksissa. (3)

Hobgen ja Simin vuonna 1953 tekemä yksittäisen potilaan tutkimus (10) ei saanut suurta huomiota ja todennäköiseksi syyksi oli arveltu artikkelin julkaiseminen ei- kliinisessä lehdessä. (3). Kuitenkin yli 50 vuoden jälkeen Hobgen ja Simin julkaisu nostettiin uudelleen esille epidemiologisessa lehdessä (11). Hobgen ja Simin julkaisema artikkeli oli varhainen yritys ja edistysaskel kohti yksilölähtöistä näkökulmaa kliiniseen tutkimukseen, mikä loi perustaa myös myöhemmille n-of-1 tutkimuksille (3). Artikkelin nostaa esille yksilötason kokeiden vahvuuksia ja haasteita sekä arvioi yksilöllisesti eri hoitovaihtoehtojen vaikutuksia.

Tutkimukseen osallistui potilas, jolla oli kilpirauhasleikkauksen jälkeen epäselvää lihasheikkoutta ja väsymystä. Hänelle kokeiltiin sokkoutetusti kolmea eri interventiota. Potilas kirjasi oireet ja tuntemukset, minkä pohjalta tutkijat analysoivat interventioiden tehoa. (10) N-of-1 tutkimus sai enemmän huomiota vuonna 1986, kun julkaistiin artikkeli optimaalisen hoidon määrittämisestä (12). McMasterin yliopistossa Gordon Guyatt ja hänen kollegansa nimesivät kyseisen tutkimuksen n-of-1 satunnaistetuksi kontrolloiduksi tutkimukseksi. Kyseisessä tutkimuksessa satunnaistettu sokkokoe yhdellä potilaalla osoittautuikin erittäin hyödylliseksi ja sen avulla potilaalle löydettiin sopiva lääke. Heidän tutkimuksensa osoitti, että n-of-1 kokeet voivat parantaa kliinisten päätösten laatua erityisesti silloin, kun hoidon teho on epävarma. Tämän jälkeen n-of-1 tutkimukset alkoivat levitä ja niistä saatiin käytännön sovellutuksia. Esimerkiksi Washingtonin yliopistossa kehitettiin palvelu, joka toteutti useita n-of-1 tutkimuksia ja paransi potilaiden hoitoa ja tyytyväisyyttä. Rahoituksen puute lopulta keskeytti hankkeen. Queenslandin yliopisto Australiassa perusti vuonna 1999 kansallisen N-of-1 tutkimuspalvelun, joka tarjosi tukea lääkäreille ja potilaille. Hankkeessa tutkittiin esimerkiksi ADHD:n, neuropaattisen kivun ja nivelrikon hoitoa (3).

1.4 Ajankohtaisuus

Vaikka n-of-1 tutkimusten potentiaali on osoitettu monissa tutkimuksissa, on niiden kliininen käyttö jäänyt vähäiseksi. Kiinnostus n-of-1 tutkimuksia kohtaan on toisaalta herännyt, vaikka vain harva kliinikko on tietoinen n-of-1 tutkimuksista. (3)

Julkaistujen n-of-1 tutkimusten määrä on kasvanut merkittävästi ja kasvun odotetaan jatkuvan tulevina vuosina, kun yhä useammat klinikot, tutkijat, potilaat ja päättäjät huomaavat n-of-1 tutkimusten potentiaalin (9).

Jotta n-of-1 tutkimukset saataisiin laajasti käyttöön sekä hyödyttäisivät potilaita ja terveydenhuoltojärjestelmää, on vielä paljon tehtävää. N-of-1 tutkimusten laaja käyttöönotto vaatii eri toimijoiden yhteistyötä sekä selkeitä toimintamalleja. N-of-1 tutkimukset on sovitettava nykyiseen terveydenhuoltojärjestelmään ja tämä edellyttää yleisesti hyväksytyjä prosesseja, alustoja, menetelmiä ja standardeja. (13)

2 MENETELMÄT

2.1 Aineisto

Tiedonhaku aloitettiin helmikuussa 2024. Haku suoritettiin pubmed MEDLINE tietokannassa vapaasanahauulla ”n-of-1 studies” OR ”n-of-1 trials”, joka tuotti 433 hakutulosta. Otsikoiden perusteella mukaan poimittiin 316 artikkelia. MeSH- asiasana ”single case study as a topic” supisti haun tulokset muutamii tutkimuksiin, jonka vuoksi se jätettiin hausta pois.

Lisähaku suoritettiin huhtikuussa 2025, jotta myös uusimpia artikkeleita pääsisi mukaan katsaukseen. Hakuna toimi ”n-of-1 studies” OR ”n-of-1 trials” ja vuodeksi rajattiin 2024–2025, jolloin löytyi 48 hakutulosta. Otsikoiden perusteella poimittiin näistä 16. Huhtikuussa 2025 suoritettiin erikseen haku kliinisistä käyttökohteista: (”n-of-1 studies” OR ”n-of-1 trials”) AND (”clinical use” OR ”clinical applicability” OR ”therapeutic use” OR ”clinical practise” OR ”treatment application”), joka tuotti 120 hakutulosta. Otsikoiden perusteella mukaan poimittiin 39 artikkelia.

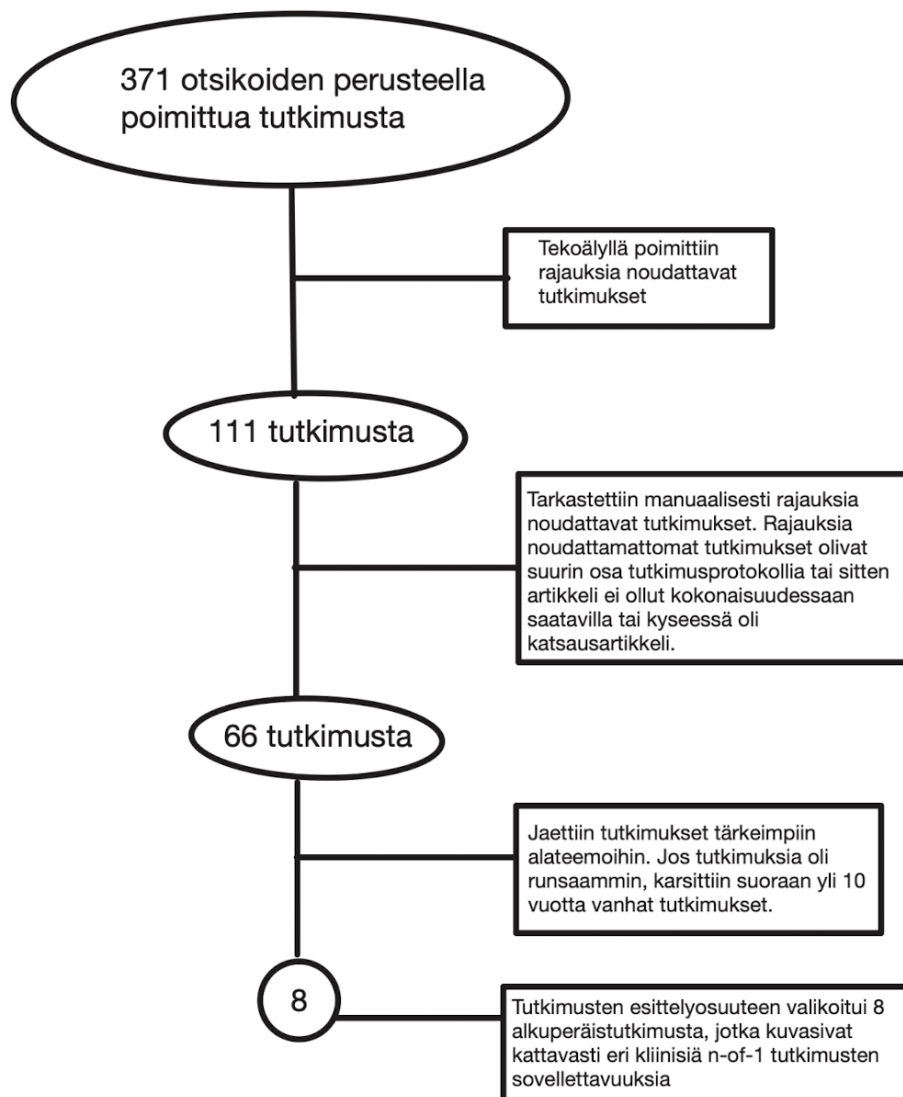
Otsikoiden perusteella valituista artikkeleista tarkasteltiin tiivistelmää, minkä jälkeen sopivat artikkelit luettiin kokonaan. Aineistoa päätyi mukaan myös valikoitujen tutkimusten lähdeviitteistä (mm. vuoden 1953 artikkeli). Katsaukseen otettiin mukaan myös suomenkielinen Duodecim-lehden artikkeli (2). Artikkelit jaoteltiin sen mukaan, kertoivatko ne yleisesti n-of-1 tutkimuksista vai oliko artikkeli alkuperäinen n-of-1 tutkimus. Kappaleissa 1-3 ja 5 käytetyt julkaisut ovat pääasiassa katsaus- ja asiantuntija-artikkeleita, jotka kuvaavat mm. n-of-1 tutkimusten tarkoitusta, tavoitteita, historiaa, toteutusta ja eettisiä näkökohtia. Kappaleessa 4 käsitellään kliinisiä sovellettavuuksia, jolloin hyödynnetyt artikkelit ovat pääasiassa alkuperäisiä n-of-1 tutkimuksia.

Alkuperäisten n-of-1 tutkimusten esittelyyn tutkimukset valittiin seuraavin rajauksin: 1) Kyseessä on n-of-1 tutkimusasetelmalla toteutettu tutkimus 2) Tutkimuksessa käytettiin toistuvaa crossover-asetelmaa, jossa yksittäinen potilas toimi omana kontrollinaan vertaillen kahta tai useampaa hoitovaihtoehtoa esimerkiksi ABAB-, ABA- tai muu vastaava toistuva hoitajaksoasetelma. 3) Tutkimus arvioi interventiota tietyn sairauden tai oireen hoitoon. Tutkimukset jaoteltiin yleisimpien kliinisten käyttökohteiden mukaisesti ja siten valittiin tärkeimmät n-of-1 tutkimusten alateemat tarkasteluun. Katsaukseen valittiin kunkin tutkimusten esittelyosuuksien alateemaan 1-3 tutkimusta, jotka edustavat parhaiten kyseisen aiheen tutkimuskirjallisuutta. Mikäli tutkimuksia oli runsaammin, painotettiin valinnassa uusimpia, kymmenen viime vuoden aikana julkaistuja tutkimuksia. Jos aihealueelta ei ollut riittävästi ajankohtaisia tutkimuksia, otettiin mukaan myös vanhempia julkaisuja. Toistuvia tai sisällöllisesti päällekkäisiä tutkimuksia ei esitelty erikseen.

Lisäksi katsaukseen sisällytettiin yksi potilaslähtöinen n-of-1 hoitokokeilu, jonka yksittäinen henkilö oli toteuttanut ja dokumentoinut. Tapaus vastasi rakenteeltaan n-of-1 tutkimuksen keskeisiä periaatteita. Hän antoi luvan hyödyntää tapausta katsauksessani anonymisoidussa muodossa.

Lopulliseen tutkimusten esittelyosuuteen valikoituneita alkuperäistutkimuksia on kahdeksan. Lopulliseen katsaukseen valikoitui lopulta 35 artikkelia.

Alkuperäisten n-of-1 tutkimusten valintaprosessi



3 TOTEUTUS JA RAPORTOINTI

3.1 N-of-1 tutkimusten toteutus käytännössä

Tutkimusasetelma

N-of-1 tutkimusta voidaan harkita, kun potilaan tila on suhteellisen krooninen ja vakaa, tutkittavalla interventiolla on nopea alku sekä loppu ja käytössä olevasta hoidon tehosta on epävarmuutta. (6), (9)

N-of-1 tutkimukset ovat prospektiivisiä tutkimuksia, jotka toteutetaan yhdellä koehenkilöllä. (9) Usein käytetään monia crossover- jaksoja, joissa vertaillaan vaihtelevia hoitoja esimerkiksi ABAB-mallia käyttäen (9), (8). Hoitajakset A ja B voivat olla esimerkiksi aktiivinen hoito tai vertailuhoito kuten plasebo. Hoitajaksoilla voidaan selvittää tuottaako olemassa oleva hoito toivotun hyödyn tai sitten voidaan kokeilla uutta hoitoa. Hoitajaksoja toistetaan usein ennalta määriteltujen kriteerien täyttymiseen asti tai siihen saakka, kun potilas itse haluaa lopettaa tutkimuksen. Tutkimus voidaan myös keskeyttää, jos hoidosta saadaan selkeä vaste. N-of-1 tutkimusten hoitajaksojen määräksi on ehdotettu vähintään neljää hoitajaksoa, jotta voitaisiin tehdä ainakin kolme ristiinvertailua. Lisäksi on suositeltu, että n-of-1 tutkimusten kesto rajoitetaan enintään 12 viikkoon. (6)

Satunnaistaminen ja sokkouttaminen ovat keskeisiä n-of-1 tutkimuksissa, joissa sekä klinikko että potilas ovat mukana. Harhan minimoimiseksi hoitojen järjestys satunnaistetaan aina kun mahdollista (9, 8). Sekä tutkijan että potilaan satunnaistaminen on lähes mahdotonta toteuttaa ilman ulkopuolisia, joten monesti tutkimuksen toteuttamiseen tarvitaan useampi henkilö. Hoidon satunnaistamisessa ja sokkouttamisessa voi olla mukana myös apteekki, joka satunnaistaa hoidon antamisjärjestyksen ja sokkouttaa lääkityksen sekä potilaalta että tutkijalta (6). Sokkouttamisen rooli korostuu n-of-1 tutkimuksissa ja sillä varmistetaan, että tulokset perustuvat itse hoitoon, eivätkä potilaan tai klinikon odotuksiin tai ennakkokäsityksiin. Ilman sokkouttamista potilas saattaa muuttaa käyttäytymistään sen perusteella, mitä hoitoa hän uskoo saavansa ja tämä puolestaan vääristää tuloksia. (9) Hoitajaksojen pituus riippuu tutkimuksen tavoitteista sekä siitä, kuinka kauan hoidon vaikutuksen saavuttaminen ja sen loppuminen kestää (14). Lisäksi on otettava huomioon, milloin on sopiva tulosten mittaamisen ajankohta hoitajakson aikana. Hoitajakson pituuteen voi myös vaikuttaa tapahtumatiheys (esim. epilepsiapotilaalla kohtauksien esiintymistiheys). Jos tapahtuma ilmenee kerran joka x päivä, hoitajakson pituuden tulisi olla vähintään 3 kertaa x päivää, jotta 95% varmuudella voidaan havaita vähintään yksi tapahtuma. (6)

Vasteiden mittaus

Tietojen keruu on jatkuvaa sekä systemaattista ja usein hyödynnetään digitaalisia työkaluja (8). Tutkimusprotokollaa on seurattava tarkasti ja kaikki havainnot on dokumentoitava systemaattisesti. Tulosten tulisi perustua potilaan oireisiin. Tuloksia voi kerätä binominaalituloksina eli ilmenekö oire vai ei (kyllä tai ei- tulos). Jatkuvat ja järjestysasteiset tulokset sopivat kuitenkin paremmin n-of-

1 tutkimuksiin (esimerkiksi asteikko 0-7, jossa 0 tarkoittaa oireetonta ja 7 erittäin vakavaa oiretta). Mahdollista on myös seurata useaa eri tulosta, mutta suotavaa olisi keskittyä keskeisiin oireisiin. (6)

Tulosten analyysi

Joskus riittää pelkkä visuaalinen tulosten tarkastelu, mutta tämä voi johtaa virheellisiin johtopäätöksiin. Niinpä n-of-1 tutkimuksille on kehitetty muita tilastollisia analyysejä. (6) Tulosten tilastollisessa analyysissä käytetään graafisen tarkastelun lisäksi useita kehittyneitä menetelmiä kuten autoregressiomalleja, aikasarja-analyysejä sekä bayesilaisia analyysimalleja, jotka lisäävät analyysin tarkkuutta (8). Yksittäisten n-of-1 tutkimusten tuloksia voidaan yhdistää myös meta-analyyseissä, mikäli tutkimusprotokolla on ollut yhtenäinen. Kun hoitovasteiden välillä havaitaan samankaltaisuutta, n-of-1 tutkimukset voivat täydentää RCT-asetelmalla saatua näyttöä ja tukea hoitojen entistä parempaa yksilöllistämistä. (2)

3.2 N-of-1 tutkimusten raportointi

N-of-1 tutkimusten raportointi on ollut varsin epäjohdonmukaista (6) Raportoinnin puutteellisuus ja vaihtelevuus on heikentänyt n-of-1 tutkimusten hyödyntämistä (15). On kuitenkin hyvä muistaa, että osa n-of-1 tutkimuksista on vahvasti osa kliinistä hoitokäytäntöä, minkä tarkoituksena on löytää yksittäiselle potilaalle paras mahdollinen hoito ja välttää tarpeettomat hoidot. Näissä tilanteissa ensisijainen tarkoitus ei ole tieteellinen julkaisu, vaan n-of-1 menetelmien joustavuus ja helppo toteuttaminen käytännön työssä. Kuitenkin yksittäisten potilaiden tuloksista voidaan tehdä meta-analyysejä, joista voivat hyötyä samankaltaiset potilaat. (2)

CENT ohjeistus on kehitetty parantamaan n-of-1 tutkimusten raportointia ja sitä suositellaan käytettävän raporttien laadinnassa ja arvioinnissa (15). CENT ohjeistus voi kohentaa n-of-1 tutkimusten arvoa lääketieteellisessä kirjallisuudessa (16). Ohjeistus on muokattu CONSORT 2010 ohjeistosta ja se on kehitetty erityisesti n-of-1 tutkimuksia varten. CONSORT puolestaan on laajasti käytetty ohjeisto, joka määrittää standardit satunnaistettujen kontrolloitujen tutkimusten (RCT) raportointiin. (17)

CENT ohjeistuksen sisältämä tarkistuslista tarjoaa hyvät, kattavat ja perustellut ohjeet kunkin kohdan raportointiin ja siten edistää tutkimusten läpinäkyvyyttä ja toistettavuutta (17). Lisäksi tarkistuslista suosittelee käyttämään selkeitä kaavioita, jotka auttavat esittämään sekä yksittäisen osallistujan edistymisen n-of-1 tutkimuksessa että useiden osallistujien etenemisen sarjassa n-of-1 tutkimuksia (17). CENT 2015 muokattu tarkistuslista (15) on liitteenä kappaleessa 7.

4 N-OF-1 TUTKIMUSTEN KÄYTTÖKOHTEET

4.1 Kliinisiä tilanteita, joissa n-of-1 tutkimuksia voidaan hyödyntää

Keille n-of-1 tutkimukset soveltuvat?

Tavanomaisten satunnaistettujen monen henkilön tutkimusten (RCT) sisäänottokriteerit ovat yleensä tiukat, mikä heikentää niiden sovellettavuutta yksittäisille potilaille, jotka eroavat tutkimusjoukosta ominaisuuksiltaan (3, 4, 6, 18). Tämän vuoksi n-of-1 kokeet ovat erityisen tärkeitä, kun hoidon riskit ja hyödyt ovat epävarmoja kyseiselle potilaalle, joka on jätetty RCT:n ulkopuolelle (1, 7). Esimerkiksi iäkkäät ja monisairaavat potilaat ovat keskeinen potilasryhmä, joka jää usein pois RCT tutkimuksista (2).

N-of-1 tutkimuksista voivat hyötyä potilaat, joiden sairauksiin ei ole näyttöön perustuvaa hoitoa, eikä hoidon jatkuvuuden tarpeesta ole varmuutta (3, 6, 8). Merkittävä käyttökohde on kroonisia sairauksia sairastavat potilaat (1, 6, 7). N-of-1 tutkimuksia on sovellettu menestyksekkäästi esimerkiksi kroonisessa kivussa, astmassa, tarkkavaisuushäiriöissä, unettomuudessa, solunsalpaajahoitoon liittyvässä pahoinvoinnissa, fibromyalgiassa sekä allergisessa nuhassa (4). Yksilöllisiä tutkimuksia pystytään hyödyntämään myös harvinaisissa sairauksissa, koska kliinisten tutkimusten määrä ei ole riittävä varmistamaan näyttöön perustuvia tuloksia hoidosta. Kyseiset tutkimukset ovat hyödyllisiä myös pediatriassa tutkimuksissa, jossa lapset saattavat reagoida hoitoihin eri tavoin kuin aikuiset. (8) N-of-1 tutkimuksia voidaan hyödyntää myös tilanteissa, joissa sopiva lääkeannostelu on epävarma (7). Tutkimukset voivat tarjota yksilöllistä näyttöä lääkkeiden tarpeettomuudesta ja mahdollistaa lääkkeiden turvallisen vähentämisen potilaan hoidossa (5). Lisäksi tutkimukset ovat arvokkaita henkilökohtaisten ravitsemushoitojen suunnittelussa, sillä ne tuovat esiin yksilöiden väliset erot ravitsemuksellisissa tarpeissa (19). N-of-1 tutkimukset saattavat tuoda myös esiin nosebovaikutuksen, jossa potilaan saamiin oireisiin vaikuttavakin odotukset todellisen lääkehaitan sijaan (20).

N-of-1 tutkimukset ovat myös löytäneet paikkansa lääkekehityksessä. McMasterin ryhmä osoitti, että nämä voivat olla kustannustehokas tapa arvioida lääkkeiden varhaista tehoa ennen suurten satunnaistettujen tutkimusten aloittamista. (21)

Vaikka menetelmä ei ole laajasti yleistynyt, se tarjoaa mahdollisuuden yksilöllistettyyn hoitoon ja lääketieteen kehitykseen pienillä potilasryhmillä kuten harvinaisissa sairauksissa. (3) N-of-1 tutkimus voi myös toimia neljännen faasin tutkimuksena määrittäen, kenelle hoito toimii parhaiten (6).

4.2 N-of-1 tutkimusten esittely

Tässä katsauksessa keskitytään tärkeimpiin ja merkittävimpiin n-of-1 tutkimusten käyttökohteisiin. Kappaleessa esitellään valikoitujen teemojen osalta alkuperäisiä n-of-1 tutkimuksia. Lisäksi pohditaan tutkimusten perusteella n-of-1 mallin soveltuvuutta, käyttökelpoisuutta, vahvuuksia sekä mahdollisia haasteita.

Tutkimus	Tutkimustyyppi	Vuosi	Otoskoko	Maa	Diagnoosi/Oire	Interventio	Lopputulos
Odoneal DD ym. (2020)	RCT, N-of-1 tutkimusasetelma	2020	215 N-of-1 (n=108) kontrolli (n=107)	USA	Krooninen TULE-kipu	Interventioryhmässä ABAB-asetelmalla testattiin valittuja kipulääkkeitä.	NSAID-lääkkeiden määrääminen väheni merkittävästi. Opioidien määräämisessä havaittiin laskua, muttei tilastollisesti merkitsevästi.
Germini ym. (2017)	Satunnaistettu N-of-1 tutkimusasetelma	2017	n= 7	Italia	Krooninen kipu	N-of-1 kokeiden sarja, jossa tutkittiin um-PEA:n tehoa kroonisen kivun hoidossa.	Vain kahdella havaittiin merkitsevä kivun lievittyminen um-PEA:lla. Tutkimus osoitti, että n-of-1 tutkimusasetelma on soveltuva kroonisen kivun hoidossa.
Yelland MJ ym. (200)	Satunnaistettu, kaksoissokkouettu, ristiinkäänteinen N-of-1 tutkimusasetelma	2009	n= 73 n= 55 suoritti vähintään yhden syklin n= 48 suoritti kaikki kolme sykliä	Australia	Neuropaattinen kipu	N-of-1 tutkimusasetelmalla toteutettu hoitovertailu gabapentiinin ja lumelääkkeen välillä.	29 % sai selvän tai todennäköisen hyödyn gabapentiinista, 69 % ei saanut merkittävää hyötyä. Keskimääräinen kivun väheneminen gabapentiinilla verrattuna lumeeseen oli -0,8.
Samuel JP ym. (2023)	satunnaistettu N-of-1 pilottitutkimus	2023	n= 49	USA	Lasten ja nuorten hypertensio	N-of-1 tutkimusasetelmassa verrattiin kahta eri verenpainelääkettä ja arvioitiin, parantaako kyseinen tutkimusasetelma verenpaineen hallintaa tavanomaiseen hoitoon verrattuna.	N-of-1-ryhmällä oli 69 %:n todennäköisyys parempaan verenpainekontrolliin sekä suurempi systolisen paineen lasku verrattuna tavanomaiseen hoitoon.

Jensen EA ym. (2020)	satunnaistettu N-of-1 tutkimus	2019	n= 15 (13 suoritti loppuun)	USA	Imeväisen bronkopulmonaarinen dysplasia	N-of-1 koe, jossa satunnaisessa järjestyksessä vuoroteltiin transpyrolisen sekä mahaletkuruokinnan välillä.	Transpylorinen ruokinta lisäsi keskimäärin hypoksemiajaksoja sekä hypoksemia-aikaa verrattuna mahaletkuruokintaan. Vasteessa oli imeväisten välillä vaihtelua.
Herret E ym. (2021)	sarja satunnaistettuja ja sokkoutettuja n-of-1 tutkimuksia	2021	n=200	Iso-Britannia	Statiinien aiheuttamat lihasoireet	Kuudessa kahden kuukauden hoitajaksossa verrattiin kaksoissokkoutetusti atorvastatiinin ja plasebon vaikutusta mahdollisiin lihasoireisiin.	Atorvastatiini 20 mg ei lisännyt lihasoireita plasebon verrattuna. Suuri osa tutkimuksen suorittaneista aikoi aloittaa statiinin uudelleen.
Seeman J ym. (2023)	avoin yhden potilaan n-of-1 hoitokoe	2023	n=1	Saksa	Spinocerebellaarinen ataksia	Yhden potilaan hoitokokeilu, jossa selvitettiin (4-AP:n) vaikutusta potilaan arkielämän kävelyyn	4-AP paransi ataksiaan liittyviä digitaalisia kävelyparametreja sekä potilaan arvioimaa vaikeusastetta, muttei havainnut muutoksia SARA kokonaispisteissä ON ja OFF tilojen välillä.
Weinreich SS ym. (2017)	n-of-1 tutkimussarja	2017	n=4	Alankomaat	Myastenia gravis	N-of-1 tutkimusasetelmassa selvitettiin plasebokontrolloidusti eferdiinin hyötyä myastenia graviksen lisähoidossa.	Eferdiinin käyttö lisähoidona myastenia graviksessa paransi lihasvoimaa lievästi. Asetelma osoittautui toteuttamiskelpoiseksi, mutta näytön tulkinta vaihteli korvattavuus- ja myyntilupaviranomaisten välillä.
Potilaslähtöinen n-of-1 tutkimus	placebokontrolloitu, kaksoissokkoutettu n-of-1 tutkimus	2021	n=1	Suomi	Krooninen väsymysoireyhtymä (ME/CFS)	Yhden potilaan toteuttama hoitokoe, jossa arvioitiin plasebokontrolloidusti naltreksonin vaikutusta kognitiivisiin	Naltreksonista saatiin merkittävää apua kognitiivisiin oireisiin verrattuna plasebon.

						vaikkeuksien esiintymiseen satunnaistetussa ja sokkoutetussa asetelmassa.	
--	--	--	--	--	--	---------------------------------------------------------------------------	--

4.2.1 Kipu

Krooninen kipu ja kivunhoito: Odineal DD ym. (2020)

Tutkimuksessa selvitettiin, miten osallistuminen n-of-1 tutkimukseen vaikuttaa kroonista tuki- ja liikuntaelinkipua kärsivien potilaiden lääkkeiden määräämiseen. Tavoitteena oli myös löytää yksilöllisesti parhaiten vaikuttava hoito.

Satunnaistetussa kontrolloidussa asetelmassa 215 potilasta, jossa interventioryhmä (n=108) osallistui yksilölliseen n-of-1 tutkimukseen lääkärinsä kanssa ja kontrolliryhmä (n=107) puolestaan sai tavanomaista hoitoa. Tutkimukseen otettiin 18-75 vuotiaita englanninkielisiä, älylaitteen omaavia henkilöitä, joilla aiemmin diagnosoitu krooninen tuki- ja liikuntaelinten kipu. N-of-1 ryhmässä potilaat valitsivat yhdessä lääkärinsä kanssa kaksi vaihtoehtoista kipulääkitystä ja ABAB-hoitovuorottelulla potilas vaihtoi valittuja lääkityksiä. Hoitajaksojen kesto oli 1-2 viikkoa ja järjestys oli yksilöllisesti satunnaistettu ja dokumentoitu Trialist- mobiilisovelluksen avulla. Potilas arvioi päivittäin kipua, sivuvaikutuksia ja tyytyväisyyttä hoitoon. Päätetapahtumana oli lääkemääräysten muutokset kuuden kuukauden aikana erityisesti opioidien ja tulehduskipulääkkeiden määrissä. Kiputason muutoksia myös seurattiin. Seuranta-aika oli kuusi kuukautta, minkä jälkeen lääkemääräykset tarkistettiin potilastiedoista.

Tulehduskipulääkkeiden käyttö väheni tilastollisesti merkitsevästi ($p=0,04$) n-of-1 ryhmässä verrattuna kontrolliryhmään. Opioidien käytössä havaittiin vähenemistä, muttei tilastollisesti merkitsevästi. Kiputasoissa ei ollut myöskään eroja ryhmien välillä. (22)

Hoitajaksojen toteutuksissa oli yksilöllisiä eroja, eikä kaikilla ollut samat lähtökohdat kipulääkkeiden käytössä vaihtelivat, eikä osa potilaista suorittanut n-of-1 kokeita loppuun. Myöskään itsehoitolääkkeiden käyttöä ei dokumentoitu. Lisäksi osa lääkemääräyksistä olivat riippuvaisia yksittäisen lääkärin käytännöistä ja hoitopäätöksistä. Mahdollisena harhanlähteenä oli osallistujien valikoituminen vain englanninkielisiin potilaisiin, jotka osasivat käyttää älypuhelinia.

Näin ollen juuri yksilöllisestä hoitokokeilusta hyötyvät iäkkäät, teknologiaa vähän käyttävät ja monisairaat jäivät hoitokokeilun ulkopuolelle. Tutkimuksen sisäänottokriteerit olivat varsin tiukat. Herää siis kysymys siitä, missä määrin tutkimus noudattaa n-of-1 tutkimuksen peruseriaa mahdollisimman laajasti sovellettavasta ja yksilöllisestä tutkimusmallista. Tutkimus antaa kuitenkin viitteitä siitä, että n-of-1 kokeilun avulla voidaan vähentää tulehduskipulääkkeiden määräämistä ilman vaikutusta kivunhallintaan.

Krooninen kipu ja um-PEA: Germini ym. (2017)

Satunnaistetussa ja sokkoutetussa n-of-1 kokeiden sarjassa arvioitiin palmitooylietanoliamidin (um-PEA) tehoa kroonisen kivun hoidossa iäkkäillä ja monisairailta potilailla. Mukaan otettiin vähintään 65-vuotiaita avohoitopotilaita, joilla oli ollut vähintään puolen vuoden ajan kipua selässä, nivelissä tai raajoissa. Tutkimuksen ulkopuolelle jäivät potilaat, jotka oli aloittaneet hiljattain jonkin uuden kivunhoidon.

Tutkittava osallistui kahteen kolme viikkoa kestävään hoitojaksoon, jossa annettiin joko um-PEA-valmistetta (600 mg kahdesti päivässä) tai lumevalmistetta. Jaksojen välissä oli kahden viikon lääkkeetön väli. Sairaala-apteekki toimi satunnaistusjärjestyksen laatijana. Päätetapahtumana toimi kivun voimakkuus, jota arvioitiin päivittäin visuaalisella 11-portaisella asteikolla. Toisena päätetapahtumana olivat toimintakyvyn muutokset, joita mitattiin viikoittain muunnellulla Back Pain Functional Scale -kyselyllä. Toissijaisesti selvitettiin lääkärin hoitopäätöksen varmuutta ja muutosta kokeen aikana.

Kahdella potilaalla havaittiin tilastollisesti merkitsevä kivun lievittyminen um-PEA-hoidolla ja yhdellä potilaalla havaittiin merkittävä parannus toimintakyvyssä verrattuna lumelääkkeeseen. Yksittäisten potilaiden vasteet kuitenkin vaihtelivat suuresti. Neljälle potilaalle päädyttiin um-PEA hoidon jatkamiseen n-of-1 tutkimuksen jälkeen. Lääkärin luottamus hoitopäätöksiin lisääntyi viidessä tapauksista ja pysyi samana kahdessa.

Tutkimuksen vahvuuksiin kuului erityisesti yksilöllinen lähestymistapa, sillä kipulääkkeisiin reagoiminen ja myös tutkimuksessa käytettyyn um-PEA:aan reagoiminen on hyvin yksilöllistä. Lisäksi tutkimuksen keskeisenä vahvuutena oli iäkkäiden potilaiden ottaminen mukaan, sillä kyseessä on ryhmä potilaita, jotka usein jätetään RCT- tutkimusten ulkopuolelle. Kokeet lisäsivät hoitavien lääkäreiden varmuutta päätöksenteossa ja mahdollistivat yhteisen päätöksenteon hoidon

jatkosta potilaan kanssa. Lisäksi kyseinen n-of-1 tutkimus noudatti standardoitua CENT-ohjeistusta, mikä n-of-1 tutkimusten osalta on suotavaa. Sairaala-apteekin mukana olo sokkoutuksessa lisäsi sen luotettavuutta. Haasteita tuotti osan tutkittavien heikko sitoutuminen ja lomakkeiden täyttämisen työläys. Lisäksi um-PEA-hoidon vaikutus saattoi alkaa viiveellä sekä yksilölliset farmakologiset erot saattoivat vaikuttaa tuloksiin. Henkilökunnan kouluttaminen ja sitouttaminen koettiin myös haasteelliseksi tutkimusta tehdessä. (23)

Kuitenkin n-of-1 tutkimusmenetelmä todettiin lupaavaksi ja käyttökelpoiseksi tutkimusmenetelmäksi etenkin iäkkäiden potilaiden kivunhoidossa. Vaikka kyseiset tutkimustulokset antavat ristiriitaisia tuloksia, eikä merkittävää hyötyä todettu um-PEA:lla, voi menetelmä tukea kliinistä päätöksentekoa ja olla tärkeä osa potilaslähtöistä sekä yksilöllistä hoitoa.

Neuroopaattinen kipu: Yelland MJ ym. (2009)

Neuroopaattinen kipu on usein kroonista ja huonosti tavanomaisiin kipulääkkeisiin reagoivaa voimakasta kipua. Pregabaliinilla ja gabapentiinilla on osoitettu vaatimatonta näyttöä neuroopaattisen kivun hoidossa lumeen verraten. N-of-1 tutkimukset soveltuvat etenkin hoitoresistentissä tapauksessa, koska potilaiden yksilöllinen vaste kyseisille lääkkeille on hyvin vaihteleva. (4)

Kyseessä on n-of-1 tutkimusasetelmalla toteutettu tutkimus, jossa arvioitiin gabapentiinin tehoa kroonisen neuroopaattisen kivun hoidossa. Asetelma sisälsi kolme kaksoissokkoutettua, satunnaistettua hoitojaksoparia, joissa verrattiin gabapentiiniä (600-1800 mg/vrk) lumelääkkeeseen. Hoitojakso kesti kaksi viikkoa ja tutkimuksen kokonaiskesto oli 12 viikkoa. Mittaukset suoritettiin hoitojaksojen toisella viikolla, koska gabapentiinin vaikutus vähenee hitaasti.

Tutkimukseen rekrytoitiin potilaita kahden eri australialaisen sairaalan kipupoliklinikoilta. Osallistujilla oli kliinisesti diagnosoitu krooninen neuroopaattinen kipu, jonka kesto oli ainakin kolme kuukautta. Lopulliseen analyysiin sisältyi 73 potilasta, joista 55 suoritti vähintään yhden hoitojakson ja 48 kaikki kolme jaksoa.

Ensisijaisena päätetapahtumana oli päivittäinen kivun voimakkuus (VAS 0-10). Toissijaisia päätetapahtumia olivat unen häiriöt, toimintakyvyn rajoitukset (Patient specific functional scale), haittavaikutukset ja potilaiden lääkemieltymykset.

Kuudellatoista potilaalla 55:stä todettiin positiivinen vaste gabapentiinille, 38 potilaalla ei havaittu merkittävää eroa ja yksi potilas sai paremman vasteen lumelääkkeestä. Meta-analyysin perusteella gabapentiinillä havaittiin lievä oireiden lievittyminen. Lisäksi havaittu vaste gabapentiinille oli annosriippuvainen. (25)

Tutkimus osoitti, että gabapentiini lievitti oireita vain pienellä osalla potilaista, mutta vaikutus oli kliinisesti merkityksellinen niillä, jotka saivat hyödyn. Tulokset eroavat jonkin verran aiemmista RCT tutkimuksista, joissa gabapentiinin teho on ollut keskimäärin suurempi. Tutkimuksen harhanlähteenä on tutkittavien eroavaisuudet, sillä tutkittavia oli monista eri diagnoosiryhmistä. Tämä vaikuttaa osaltaan tulosten yleistettävyyteen. Lisäksi gabapentiinin enimmäisannos oli vain 1800 mg/vrk, mikä on joissain tutkimuksissa ollut jopa 3600 mg/vrk. Kyseisessä tutkimuksessa keskeyttämisprosentti oli suuri (35%). Lisäksi osa potilaista käytti gabapentiinilääkitystä jo ennen tutkimusta. Tutkimuksen vahvuuksia olivat kaksoissokkoutettu ja satunnaistettu crossover -asetelma sekä mahdollisuus arvioida yksilöllisiä hoitovasteita. Bayesialainen analyysi otti huomioon potilaskohtaiset erot.

Pohdintaa N-of-1 tutkimuksista kivunhoidossa

Neuropaattinen kipu on luonteeltaan usein pitkäkestoista, monimuotoista sekä huonosti perinteisiin kipulääkkeisiin reagoivaa, ja hoitovaste on yleensä yksilöllinen. Lisäksi RCT- tutkimukset kuvaavat hoidon keskimääräistä tehoa, joten ne eivät välttämättä kykene ennustamaan vastetta yksittäisen potilaan kohdalla. Siksi n-of-1 tutkimukset voivat tuoda apua näille potilaille. (24) Esitellyt n-of-1 tutkimukset osoittavat, miten niiden avulla pystytään mahdollisesti tunnistamaan tehokkain kipulääkitys potilaskohtaisesti, vähentämään turhaa lääkitystä ja lisäämään lääkärin varmuutta hoitopäätöksissä.

Haasteita esitellyissä n-of-1 tutkimusasetelmissa tuotti potilaiden huono sitoutuminen ja tutkimusprotokollien vaatavuus. Lisäksi (23) ja (22) tutkimuksissa oli tiukat sisäänottokriteerit, mikä ei kuitenkaan ole lähtökohtaisesti n-of-1 tutkimusten peruseriaatteiden mukaista. Kaikissa näissä tutkimuksissa koettiin yhdeksi haasteeksi pieni otoskoko ja sen negatiivinen vaikutus tutkimuksen yleistettävyyteen. Tosin n-of-1 tutkimusten ensisijainen tavoite on yksilöllinen näyttöön perustuva hoitopäätösten teko (2).

Kaiken kaikkiaan esiteltyjen tutkimusten perusteella n-of-1 tutkimukset näyttävät lupaavalta tutkimusasetelmalta kivunhoidossa, jossa oirekuva on krooninen ja hoitovaste yksilöllinen.

4.2.2 Pediatriset potilaat

N-of-1 tutkimukset lasten ja nuorten hypertensiossa: Samuel JP ym. (2023)

Tutkimuksen tavoitteena oli arvioida, parantaako n-of-1 tutkimusasetelmalla toteutettu hoitostrategia verenpaineen hallintaa hypertensiivisillä 10-22 vuotiailla nuorilla verrattuna tavanomaiseen hoitoon. Tutkimus toteutettiin Houstonissa vuosina 2018–2020, ja siihen osallistui 49 hypertensiosta kärsivää nuorta. Tutkittavat satunnaistettiin n-of-1 hoitoryhmään (n= 23) tai tavanomaista hoitoa saavaan ryhmään (n=26).

Tavanomaista hoitoa saavassa ryhmässä hypertension lääkehoito jatkui oman hoitavan lääkärin ohjeita noudattaen. N-of-1 ryhmässä potilaille tehtiin vähintään kahdeksan viikon mittainen tutkimusjakso, jossa tutkittavat saivat kahden viikon sykleissä satunnaistetussa järjestyksessä (ABAB tai BABA) kahta eri verenpainelääkettä (amlodipiini tai lisinopriili). Muita samanaikaisia sairauksia sairastavilla potilailla vertailtiin keskenään losartaania ja lisinopriiliä. Lääkitysjakson jälkeen 14. päivänä suoritettiin 24 tunnin ambulatoorinen verenpaineenmittaus ja tutkittava täytti haettavaikutuksia koskevan kyselyn. N-of-1 tutkimuksen päätyttyä hoitovastetta arvioitiin graafisen esityksen perusteella ja potilaalle valittiin ensisijainen lääkehoito, joka laskee eniten systolista verenpainetta ilman merkittäviä haettavaikutuksia.

Tutkimuksen päätetapahtumana käytettiin ambulatooriseen 24 tunnin verenpainemittaukseen perustuvaa verenpaineen hoitotasapainoa kuuden kuukauden seuranta-aikana. Verenpaineen tulkittiin olevan hallinnassa, mikäli systolisen ja diastolisen paineen keskiarvot sekä valveillaolotta unijaksojen aikana alittivat pediatrisissa viitearvioissa määritellyn arvon 95. Mikäli tutkittavalle oli lähtötilanteessa suoritettu ambulatoorinen verenpainemittaus, muutos kuuden kuukauden kohdalla arvioitiin toissijaisena päätetapahtumana haettavaikutusten, tutkittavan tyytyväisyyden ja hoidon jatkuvuuden lisäksi.

Tutkimuksessa havaittiin, että n-of-1 menetelmällä tehty lääkevalinta lisäsi todennäköisyyttä saavuttaa verenpaineen hoitotasapaino verrattuna tavanomaiseen hoitoon kuuden kuukauden seurannassa. Molemmissa ryhmissä verenpaineen hoitotasapainon saavuttaminen oli kuitenkin

heikkoa. Bayesiläistä menetelmää hyödynnettiin tulosten analysoimiseksi ja se osoitti kohtalaisen todennäköisyyden (69%) sille, että n-of-1 menetelmä paransi hoitotulosta. Lisäksi n-of-1 ryhmässä saavutettiin keskimäärin suurempi systolisen verenpaineen lasku seurannan aikana.

Haittavaikutusten vuoksi tapahtuneita keskeytyksiä raportointiin ainoastaan tavanomaisen hoidon ryhmässä. Saadut tulokset viittaavat n-of-1 mallin yksilöllisen hoidon hyötyyn pediatriassa hypertensiossa.

Tutkimuksen vahvuuksia olivat satunnaistettu tutkimusasetelma, ryhmien samankaltaisuudet lähtötilanteessa ominaisuuksissa sekä verenpainemittausten tulkinta sokkoutetusti kahden toisistaan riippumattoman tutkijan toimesta. Tulosten luotettavuutta heikensivät tutkimuksen pieni otoskoko sekä COVID-19 pandemia, joka keskeytti tutkimukseen rekrytoinnin. Muita tutkimusta haittaavia tekijöitä olivat n-of-1 protokollaan sitoutumisen heikkous ja suuri keskeyttäneiden osuus etenkin n-of-1 tutkimusryhmässä. Tutkimuksen keskeyttämistä selittävät osaltaan haluttomuus toistuvaan lääkityksen vaihtoon, haittojen kirjaamiseen sekä ambulatoristen verenpainemittausten toistamiseen. Lisäksi potilaat eivät olleet sokkoutettuja lääkkeisiin tai tutkimusryhmäänsä.

Tutkimus tukee n-of-1 asetelman potentiaalista käyttökelpoisuutta hypertension hoidon yksilöllistämiseksi pediatriassa. Johtopäätökset kaipaavat vielä varmistusta laajemmista ja monikeskuksellisista lisätutkimuksista. (26)

N-of-1 tutkimukset BPD:stä kärsivien keskosten enteraalisen ravitsemuksen arvioinnissa: Jensen EA ym. 2020

Vaikean bronkopulmonaalisen dysplasian (BPD) tiedetään altistavan yhdessä gastroesofageaalisen refluksin (GER) ja keuhkoaspiraation kanssa hyvin ennenaikaisesti (< 32 raskausviikolla) syntyneet imeväiset vakaville neurologisille ja muille haittavaikutuksille. Transpylorisen ruokinnan todellisesta tehosta ja turvallisuudesta ei ole varmaa näyttöä ennenaikaisesti syntyneillä keskosilla, joilla on BPD. Lisäksi yksilölliset erot imeväisten eri ruokintareittien vaikutusten välillä ovat olleet merkittäviä aiemmissa RCT-tutkimuksissa. N-of-1 tutkimukset voivat siksi olla soveltuva menetelmä selvittämään tämän potilasryhmän osalta, millainen ruokintareitti on optimaalisin.

Tutkimuksessa arvioitiin, vaikuttaako transpylorinen ruokinta mahaletkuruokintaan verrattuna hypoksemian esiintymiseen alle 32 viikolla syntyneillä keskosilla, joilla on vaikea BPD ja kliinisesti epäilty refluksiin tai aspiraatioon liittyvä oirekuva. Lisäksi tutkimukseen osallistuvan imeväisen täytyi tarvita positiivista hengitystietukea ja jatkuvaa enteraalista ruokintaa. Tutkimus

toteutettiin tason IV vastasyntyneiden teho-osastolla Yhdysvalloissa ja tutkimukseen saatiin eettisen toimikunnan hyväksyntä. Viidestätoista imeväisestä kolmesta suoritti kokeen loppuun. Yhden potilaan n-of-1 hoitokoe kesti 16 vuorokautta ja se jaettiin kahteen vaiheeseen, joissa molemmissa suoritettiin neljän vuorokauden mittaiset transpyrolisen ruokinnan ja mahaletkuruokinnan hoitotaksot satunnaistetussa järjestyksessä. Annettavaa ruokintaa ei oltu sokkoutettu tai keskeytetty eri hoitojen välillä, jotta turvattiin jatkuva ravitsemus sekä varmistettiin letkun sijainti.

Ensisijaisesti tarkasteltiin päivittäistä hypoksemiajaksojen lukumäärää ($SpO_2 \leq 80\%$ kestoaltaan 10 s – 3 min). Toissijaisina muuttujina huomioitiin hypoksemia-aikaa, pitkittyneitä hypoksemioita, FiO_2 -tasoa sekä muita merkittäviä haittatapahtumia.

Kolmasosa tutkittavista sai tilastollisesti merkitsevästi enemmän hypoksemiajaksoja transpyrolisella ruokinnalla, kun taas suurimmalla osalla erot jäivät vähäisiksi. Mahaletkuruokinnalla ei havaittu hypoksemiajaksojen lisääntymistä. Tutkimuksen ansioista ruokinta vaihdettiin mahaletkuruokintaan näillä imeväisillä, joilla hypoksemiajaksot lisääntyivät transpyrolisella ruokinnalla. Koko tutkimusjoukon kattavassa analyysissä transpylorinen ruokinta liittyi heikompaan happisaturaation tasapainoon kuin mahaletkuruokinta. Lisäksi transpylorisen ruokinnan aikana esiintyi useammin ja pitempikestoisia hypoksemisia jaksoja. Ruokintatapa ei vaikuttanut FiO_2 -tasoihin. Tulokset antavat viitteitä ruokintatavan vaikutusten vaihtelevuudesta imeväisten välillä ja transpylorisen ruokinnan mahdollisesta haitallisuudesta BPD:stä kärsivällä keskosella.

Tutkimuksen haasteena oli henkilökunnan sokkouttamattomuus ruokintareitille. Lisäksi hoitotaksot olivat melko lyhyt, eikä ruokintatavan vaihdosta aiheutuvaa siirtymävaikutusta pystytty ottamaan huomioon tulosten analysoimisessa. Myöskään mahdollista refluksin tai aspiraation esiintyvyyttä ei arvioitu. (27) Laajempia ja useammassa keskuksessa tehtäviä tutkimuksia tarvitaan tulosten yleistettävyyden kannalta.

Pohdintaa pediatriasta N-of-1 tutkimuksista

N-of-1 tutkimuksilla ei useimmiten pyritä ensisijaisesti yleistettävyyteen, vaan niillä tuetaan kliinistä päätöksentekoa. BPD:tä sairastavien keskeisestä ravitsemuksesta käsittelevä tutkimus edustaa hyvin tätä ajattelutapaa. Esimerkiksi n-of-1 asetelma mahdollisti ruokintareitin vaihtamisen niillä imeväisillä, joilla transpylorinen vaihtoehto lisäsi hypoksemiaa, vaikka ryhmätason erot olivat vähäisiä. N-of-1 asetelma toi esiin yksilöllisen hoitovasteiden vaihtelun, mutta asetelmaan liittyi myös rajoitteita. Hypertensiotutkimuksessa keskeyttämiset ja sitoutumisen haasteet toivat esiin n-

of-1 tutkimuksen olennaisia rajoittavia tekijöitä, mistä on kerrottu lisää kappaleessa viisi. Näiden kahden tutkimuksen perusteella n-of-1 asetelma vaikuttaa erityisen käyttökelpoiselta tilanteissa, joissa hoitovasteet ovat yksilöllisiä ja ryhmätason näyttö on rajallista.

4.2.3 Kardiiovaskulaarisairaudet

N-of-1 tutkimus statiinien aiheuttamien lihaskivien arvioinnissa: Herret E ym. (2021)

Statiinit vähentävät sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä, mutta silti osa potilaista keskeyttää hoidon lihaskivien vuoksi ja tätä yhteyttä on ollut vaikea arvioida ilman tutkimusten sokkouttamista. Tutkimuksessa selvitettiin, poikkeavatko lihaskivut statiinihoidon aikana lumehoitojaksoista henkilöillä, jotka olivat aiemmin saaneet lihaskivun statiiniin liittyen.

Kyseessä oli Ison-Britannian perusterveydenhuollon 50:ssä eri toimipisteissä tehty sarja satunnaistettuja, lumekontrolloituja ja kaksoissokkoutettuja n-of-1 tutkimuksia ajanjaksolta 12/2016 - 4/2018. Tutkimukseen valikoitui 200 henkilöä, jotka olivat lopettaneet statiinin tai harkitsivat sen lopettamista lihaskivien vuoksi. Osallistujille toteutettiin kaksoissokkoutetusti kuusi peräkkäistä kahden kuukauden hoitojaksoa, jotka sisälsivät kolme jaksoa atorvastatiinia 20 mg/vrk ja kolme jaksoa vastaavan näköistä lumelääkettä satunnaistetussa järjestyksessä siten, ettei kolmea samaa jaksoa ollut peräkkäin.

Lihaskivun kirjattiin painottuen hoitojakson viimeiseen viikkoon, jotta edellisen jakson jälkivaikutus ei enää näkyisi tuloksissa. Potilas arvioi päätetapahtumaksi määritellyt lihaskivut visuaalisella 0–10 asteikolla. Lisäksi huomioitiin toissijaisina päätetapahtumina lihaskivien vaikutus toimintakykyyn ja muuhun arkeen sekä tutkittavan päätös statiinien jatkamisesta kolme kuukautta tutkimuksen loppumisesta.

Tutkimuksen 200 osallistujasta 86 ei suorittanut tutkimusta loppuun. Keskeytyksiä tapahtui lihaskivien takia vain vähän ja niitä ilmeni saman verran statiinihoidon ja lumejakson aikana. Analyysiin sisällytettiin kuitenkin 151 osallistujaa, sillä heiltä saatiin vähintään yhdeltä statiini- ja plasebojaksolta lihaskivupisteitä. Lihaskivupisteissä tai toissijaisissa mittareissa ei havaittu merkitsevää eroa statiinien ja lumejakson välillä. Sietämättömien lihaskivien vuoksi tapahtui keskeytyksiä sekä lume- että statiinijakson aikana ja määrät olivat lähellä toisiaan. Tutkimuksen loppuun suorittaneista (114) 2/3 jatkoi statiinihoitoa tutkimuksen jälkeen.

Tutkimus täydentää aiempia havaintoja siitä, ettei statiinien ja lihasoireiden välillä olisi selkeää yhteyttä ja oireet voivat osaltaan voivat pohjautua nosebovaikutukseen tai lihaskipujen sattumanvaraiseen ilmenemiseen juuri statiinihoidon aloituksen yhteydessä. (20)

Tutkimuksen vahvuus olivat kaksoissokkoutettu ja lumekontrolloitu asetelma, mikä olennaisesti vähensi oireiden mittaamiseen liittyvää harhaa. Tämä tutkimus toimi hyvänä esimerkkinä n-of-1 tutkimuksista, kun lumekontrolloidut jaksot ja hoitajakset vaihtelevat satunnaistetussa ja sokkoutetussa järjestyksessä tarpeeksi monta kertaa. Lisäksi huomioitiin siirtymävaikutus keräämällä mittaukset vasta jakson viimeiseltä viikolta. Kuitenkin on mahdollista, että oireiden ilmaantuminen vaatii pidemmän ajan kuin se, mikä tässä tutkimusasetelmassa toteutui. Tulosten läpikäyminen osallistujien kanssa oli kliinistä sovellettavuutta tukeva piirre, kun potilas päätti jatkaa statiinien käyttöä huomatessaan vähäisen yhteyden statiinien ja lihasoireiden välillä. Huomioitavaa oli tutkimuksen suuri keskeyttäneiden osuus ja puuttuvaa data sekä se, että tutkittiin vain yhden statiinin yhtä annosta.

Tutkimus antaa vahvaa näyttöä siitä, että aiemmin lihasoireita raportoineet ei sokkoutetussa lumekontrolloidussa asetelmassa saaneetkaan lisääntyvästi lihasoireita 20 mg atorvastatiinista. Tutkimus tukee n-of-1 asetelmaa tilanteissa, joissa hoidon hyöty on suuri, mutta potilas epäröi lääkkeen käyttöä haittaoireiden vuoksi. Jatkossa tarvitaan lisää näyttöä myös eri statiineista ja annoksista. (20)

Pohdintaa n-of-1 tutkimusten toimivuudesta kardiovaskulaarisissa tilanteissa

N-of-1 tutkimuksia on hyödynnetty kliinisen päätöksenteon tukena tilanteissa, joissa yksilöllinen vaste hoidolle vaihtelee ja potilaan kuvaamat oireet ovat pääasiallisena kiinnostuksen kohteena (2). Esitellyssä tutkimuksessa n-of-1 menetelmä mahdollisti oireiden ja hoidon välisen yhteyden arvioinnin yksilötasolla tavalla, mikä ei ole mahdollista periteisissä RCT tutkimuksissa. Toistuva hoitajaksojen vaihtelu osoitti, että valtaosassa potilaan kokemista lihasoireista ei ollut eroa lumejakson ja lääkejakson välillä. Näin ollen tutkimus tarjosi potilaalle konkreettista näyttöä, mikä tuki hoidon jatkamista ja paransi päätöksenteon laatua.

N-of-1 menetelmän käyttökelpoisuus statiinien kohdalle ei kuitenkaan automaattisesti tarkoita sitä, että tulokset johtaisivat suoriin hoitopäätöksiin tai sitä, että potilaat olisivat halukkaita lähtemään

vastaavaan tutkimusasetelmaan. Tätä näkökulmaa havainnollistaa tutkimusten esittelyn ulkopuolelle jätetty fokusryhmätutkimus (28) statiini-intoleranssista kärsivillä potilailla, jossa selvitettiin potilaiden suhtautumista nosebo-ilmioon ja ehdotettuun n-of-1 interventioon. Tutkimuksessa kävi ilmi, etteivät potilaat kokeneet nosebo-ilmion selittävän lihasoireitaan, vaikka ilmiö tunnistettiin käsitteenä. Lisäksi n-of-1 tutkimukseen osallistumisen halukkuutta vähensivät muutkin tekijät kuten tyytymättömyys statiineihin ja huoli lipidiarvojen huononemisesta tai tyytyväisyys nykyiseen lipidilääkitykseen. (28) Näistä kahdesta statiinitutkimuksesta saadut havainnot korostavat n-of-1 tutkimusten toimivuutta osana jaettava päätöksentekoa, jossa potilaalle tarjotaan tieto tutkimuksen tarkoituksista, oireiden mahdollisista syistä sekä yksilöllinen tulosten tulkinta. Lisäksi (28) tutkimuksessa kävi ilmi, kuinka potilaan suhtautuminen n-of-1 tutkimukseen on myös riippuvaista hänen kokemuksistaan ja mielipiteistään.

Yhteenvedona (20) tutkimus tukee käsitystä n-of-1 tutkimusten ensisijaisesta tarkoituksesta olla kliinisen päätöksenteon työkaluna tarjoamalla potilaslähtöistä näyttöön perustuvaa hoitoa.

4.2.4 Harvinaiset sairaudet

N-of-1 hoitokokeilu 4-AP:n vaikutuksesta SCA27B- potilaan kävelyyn: Seeman J ym. 2023

N-of-1 tutkimukset ovat osoittautuneet hyödyllisiksi myös joidenkin harvinaisten sairauksien hoidossa ja tarjonneet uuden mahdollisuuden potilaille, joille ei ole aiemmin ollut tarjolla hoitoa. Näiden potilaiden kohdalla RCT- tutkimusten toteuttaminen on useimmiten mahdotonta potilasmäärän ollessa hyvin pieni. (29)

Seuraavana esittelyssä on yhden potilaan prospektiivinen n-of-1 hoitokokeilu, jossa selvitettiin 4-aminopyridiinin (4-AP) vaikutusta kävelyyn potilaalla, jolla on FGF14-geenin GAA-toistojakson laajentuma. Tämän geenivirheen ja sopivan oirekuvan perusteella voidaan todeta potilaan sairastavan spinoserebellaarista ataksiaa tyyppiä 27B (SCA27B). Degeneratiivisiin ataksioihin on edelleenkin tarjolla vain harvoja hoitoja. 4-AP:sta on aiemmissa tutkimuksissa havaittu hyötyä kyseisillä potilailla ja tämän toistojakson laajentuman löytyminen voi tukea 4-AP:n aloittamista ataksiapotilailla.

Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää 4-AP:n vaikutusta laboratorio-olosuhteiden ohella myös arkielämän kävelyyn, mitä aiemmissa tutkimuksissa ei ole selvitetty. Potilasta seurattiin aikavälillä

2021–2023 aikavälillä, mutta kokeellinen tutkimus suoritettiin kahden käynnin välillä vuonna 2023, jolloin potilas käytti 4-AP lääkettä (ON) tai piti 20 tunnin tauon lääkityksessä (OFF) ja potilas toimi omana vertailunaan näissä tilanteissa. Kaikilla käynneillä suoritettiin tutkimuksia ataksian arvioimiseksi. Ensimmäisellä käynnillä vuonna 2021 potilaalla ei ollut lääkettä käytössä, minkä jälkeen aloitettiin 4-AP lääkitys ja 21 kk lääkkeen jälkeen suoritettiin ON-käynti ja tästä kolmen viikon päästä suoritettiin OFF-käynti, jolloin 4-AP lääkitys oli 20 tuntia tauolla. Näillä kaikilla kokeellisilla käynneillä käytettiin ataksian arvioimisessa SARA-kokonaispisteitä kliinisen ataksian arvioimiseen, tutkittavan raportoimaa vaikeusastetta PGI-S asteikkoa hyödyntäen sekä potilaaseen kiinnitettyjä digitaalisia mittareita kävelyn arvioimiseksi. Digitaaliset mittarit pyrittiin kohdentamaan ataksian kannalta keskeisiin osa-alueisiin. Kävelyä arvioitiin laboratoriossa, sairaalaympäristössä sekä sairaalan ulkopuolella arkielämässä. Vertailuna käytettiin aiemmin julkaistua degeneratiivista ataksiaa sairastavien kohorttitutkimusta.

Tutkimuksessa SARA-kokonaispisteissä ON- ja OFF-käyntien välillä ei havaittu merkittäviä eroja. Potilaan kokema sairauden vaikeusaste oli suurempi lääkkeettömällä käynneillä eli potilas koki lääkityksen parantavan kävelykykyä. Digitaalisissa mittareissa havaittiin ON-käynneillä parempaa suoriutumista useimmissa arvioiduissa kävelyolosuhteissa, ja etenkin arkielämän kävely antoi parhaimpia tuloksia. Askelvaihtelun sekä kävelyn säännöllisyyden mittarit paranivat lääkkeen aikana. Tutkimus tukee aiemmin tehtyjä havaintoja 4-AP:n hyödyllisyydestä ataksiaa sairastavilla potilailla ja lisäksi tutkimus huomioi lääkkeen vaikutuksen arkielämässä.

Tutkimuksessa käytettyjen digitaalisten mittarien valinta perustui aiempaan näyttöön, jolloin n-of-1 tutkimuksen avulla saatiin vahvistusta mittareiden käyttökelpoisuudesta. Lääkkeellinen ja lääkkeetön vertailu toteutettiin lyhyellä aikavälillä, mikä vähensi sairauden etenemisen vaikutusta tuloksissa. Huomionarvoista on lääkkeetön aika, mikä oli varsin lyhyt ja siksi lääkkeen vaikutusta ei voida täydellisesti poissulkea. Lisäksi asetelma oli avoin, jolloin lumevaikutuksen poissulkeminen ei ole täysin mahdollinen. (30)

Tutkimus tuo esiin n-of-1 tutkimusten keskeisen vahvuuden, kun sairaus on harvinainen ja potilasmäärä pieni. Näin voidaan havainnoida vahvaa yksilötason näyttöä siitä, miten juuri kyseinen potilas hyötyy hoidosta.

Erityisesti periytyvissä sairauksissa, joihin ei ole tehokasta hoitoa ovat N-of-1 tutkimukset osoittautuneet käyttökelpoiksi. Geneettisesti yksilöllistetyt N-of-1 tutkimukset ovat mahdollistaneet uusien täsmälääkkeiden kehittämisen esimerkiksi neurodegeneratiivisiin

sairauksiin, epilepsiohin ja verkkokalvosairauksiin. Hoidon kohdentamiseen perustuvat tekniikat voivat mahdollistaa geneettisten virheiden suoran korjaamisen. Nämä kohdennetut hoidot avaavat mahdollisuuksia perinnöllisten sairauksien hoidossa. (29)

4.2.5 Muut huomionarvoiset sovellettavuudet

Neurologia ja psykiatria

Neurologiassa, erityisesti harvinaisemmissa sairauksissa n-of-1 tutkimukset ovat osoittautuneet käyttökelpoisiksi tilanteissa, joissa potilasmäärät ovat pieniä eikä RCT asetelma onnistu, sekä tilanteissa, joissa lääkkeitä voidaan käyttää off-label tarkoitukseen. Weinreich kollegoineen kuvasivat n-of-1 tutkimuksen efedriinin off-label käytöstä myastenia graviksen lisälääkkeenä. Tutkimuksessa osoitettiin lievä mutta tilastollisesti merkitsevä vaikutus lihasvoiman paranemisessa. Lisäksi asetelma oli tutkittavien näkökulmasta toteuttamiskelpoinen ja hyväksyttävä. (31)

Tutkimus osoittaa, kuinka n-of-1 tutkimuksista saatua näyttöä voidaan tulkita eri tavoin riippuen käyttötarkoituksesta kuten lääkkeiden korvattavuuspäätöksiä arvioitaessa, off-label käytön hyödyllisyyttä pohdittaessa tai lääkkeiden uudelleen käytön yhteydessä. Lääkeviranomaisen piti n-of-1 asetelmasta saatua näyttöä efedriinin hyödyllisyydestä myastenia graviksen hoidossa riittämättömänä myyntilupaa varten, kun taas kansallinen terveydenhuollon instituutti katsoi näytön riittäväksi korvauspäätöksiin. Näin ollen n-of-1 asetelmasta saatu yksilöllinen hoitovaste voi osoittautua tulkinnalliseksi haasteeksi, kun kyseeseen tulevat lääkkeiden korvauspäätökset tai myyntiluvat. Kuitenkin n-of-1 tutkimukset soveltuvat osoittamaan yksilötason näyttöä hoitopäätösten tueksi ja samalla mahdollisesti tarjoavat pohjaa myöhemmälle lisänäytöille. (31)

N-of-1 tutkimuksia on hyödynnetty laajasti myös psykiatriassa, sillä sairauksissa hoitovaste perustuu useimmiten potilaan raportointiin oireisiin. N-of-1 tutkimuksia on hyödynnetty erityisesti hoitoresistentin masennuksen yhteydessä, missä niiden avulla on arvioitu yksilöllisiä vasteita off-label käytössä oleviin lääkkeisiin. (32) N-of-1 tutkimuksia on myös hyödynnetty psykoterapioissa (33).

Syöpäsairaudet

N-of-1 tutkimukset herättävät kasvavaa kiinnostusta etenkin syöpälääkekehityksessä. Yksittäisten potilaiden tutkimuksia on hyödynnetty onkologiassa pidempäänkin ja tarve korostuu, sillä RCT-tutkimusten toteutus hidastuu täsmäonkologian myötä potilaiden jakautuessa entistä pienempiin biomarkeripohjaisiin alaryhmiin. Tutkimukset toimivat stabiileissa ja melko kroonisissa tiloissa, joissa hoitovaihtoehtoja kyetään vertailemaan, mutta syöpäsairauksissa perinteistä n-of-1 asetelmaa joudutaan usein muuttamaan. Muunneltu n-of-1 asetelma voi tarjota näyttöä esimerkiksi uusissa kohdennetuissa hoidoissa, annostusten arvioimisessa, harvinaisissa kasvaimissa, kudosagonistihoitojen yhteydessä sekä yhdistelmähoidoissa, kun yksilöllinen resistenssimekanismi on tunnistettu. N-of-1 tutkimusten rooli syöpäsairauksissa ei kuitenkaan ole ongelmaton. Haasteita tuottavat etenkin levinnyt syöpä, eettiset kysymykset sekä hoidoista saavutettavaan vasteeseen kuluva aika. Kontrolliryhmän puuttuessa hoitovaikutusta joudutaan usein vertaamaan aiempiin hoitolinjoihin. (32)

4.2.6 Potilaslähtöinen n-of-1 tutkimus

Kyseinen tutkimuksen esittely tehtiin yhteistyössä sen tekijän kanssa. Hän antoi luvan käyttää tapaustaan katsauksessani ja vastasi muutamiin esitettyihin kysymyksiin. Tutkimus on erinomainen esimerkki potilaslähtöisestä n-of-1 tutkimuksesta.

Kroonista väsymysoireyhtymää (ME/CFS) sairastava henkilö toteutti lääkäriensä avustuksella pitkäkestoisen plasebokontrolloidun n-of-1 tutkimuksen, jonka tavoitteena oli naltreksonilääkityksen tarpeellisuuden varmistaminen. Tutkittava on kerännyt päivittäistä oire- ja toimintakykydataa vuodesta 2016 alkaen, jolloin hän sairastui infektioiden laukaisemana diagnostiset kriteerit täyttävään ME/CFS-oireyhtymään.

ME-CFS on pitkäkestoinen, monisyinen ja luonteeltaan vaihteleva sairaus, jolle on ominaista hankala uupumus sekä rasituksen jälkeinen yleisvoiminnan heikentyminen (PEM-oire). Taudin syy on edelleen epäselvä, eikä siihen ole parantavaa hoitoa tarjolla, joten hoito perustuu yksilöllisesti sovellettuihin oireenmukaisiin ja kuntouttaviin hoitomuotoihin. (34) Näiden tekijöiden vuoksi kyseinen sairaus soveltuu hyvin n-of-1 tutkimusasetelmaan. Tutkimusasetelman soveltuvuutta puoltaa erityisesti se, ettei parhaasta hoidosta ja hoitojen tehosta ole varmuutta (6).

Tarkasteltavana altisteena oli naltreksoni, josta tutkittava oli itse hankkinut tietoa ja yhdessä hoitavan lääkärin kanssa aloitettiin lääkehoitokokeilu. Etenkin tutkittavan puoliso havaitsi

merkittävän muutoksen parempaan kognitiivisissa toiminnoissa. Tutkittava itse suhtautui epäilevästi hoitovasteeseen. Tutkimuksen suunnittelu perustui tutkittavan omaan harkintaan ja suunnittelun apuna oli käytetty Kallion ja Kalson n-of-1 tutkimuksia koskevaa artikkelia (2).

Tutkimus toteutettiin yhteistyössä hoitavan lääkärin kanssa, joka määräsi plasebon ja naltreksonin. Tutkimuksessa satunnaistettiin 100 päivän hoitajakso naltreksonilla ja 100 päivän plasebojakso. Lisäksi tutkimus oli kaksoissokkoutettu eli tutkittava ja sokkouttamisessa avustanut puoliso ei tiennyt, kummasta jaksosta oli kyse. Sokkoutus toteutettiin kotona puolison toimesta.

Ensisijaisesti arvioitiin kognitiivisten vaikeuksien esiintymistä ja käytettiin arvioinnissa kysymystä: keskeytyykö normaali toiminta kognitiivisen kuormittumisen vuoksi (kyllä / ei). Lisäksi seurattiin laajemmin toimintakykyä. Plasebo- ja naltreksonijaksojen välillä havaittiin selkeä ero kognitiivisten oireiden esiintyvyydessä. Vaikutus ei ollut välitön ja siten riittävän pitkä 100 päivän hoitajakso oli tarpeellinen, sillä lääkityksen lopettamisen jälkeen oiremerkinnät alkoivat lisääntyä 4–6 viikon viiveellä ja lääkityksen aloittamisen jälkeen myönteiset muutokset näkyivät puolestaan 2–4 viikon kohdalla. Plasebojakson aikana oirekuorma kasvoi vähitellen vaikeimmalle tasolle. Tutkittava koki lääkityksen parantavan merkittävästi suoriutumista kognitiivisesti kuormittavista tehtävistä, kun taas fyysisessä toimintakyvyssä ei naltreksonilla ollut havaittua vaikutusta.

Tutkittava ei kokenut haasteelliseksi suorittaa n-of-1 tutkimista ja koki sen hyödylliseksi varmistamalla lääkkeen tarpeellisuuden. Tutkimuksen vahvuuksia olivat pitkä hoitajakso, tutkimusasetelman toimivuus arkiympäristössä, tutkittavan motivaatio ja kiinnostus n-of-1 tutkimusta kohtaan. Rajoitteina mainittakoon kotisokkoutus, johon liittyy aina riski valmistaiden pienistä eroavaisuuksista, mikä saattaa heikentää sokkoutuksen onnistumista. Tässä tapauksessa tutkittava huomasi jälkikäteen tablettien paksuuseron. Aiempiin esiteltyihin tutkimuksiin verrattuna huomataan, että n-of-1 tutkimus toimii parhaiten, kun potilas on sitoutunut, motivoitunut ja ymmärtää täysin menetelmän luonteen ja tarkoituksen. Kyseinen n-of-1 tutkimus edisti jaettua päätöksentekoa ja auttoi erottelmaan todellisen hoitovasteen satunnaisesta oirevaihtelusta.

5 TULOKSET JA POHDINTA

5.1 N-of-1 tutkimusten hyödyt ja haasteet

N-of-1 tutkimukset voivat antaa lääkäreille hyödyllistä tietoa epävarmoissa tapauksissa ja parantaa potilastyytyväisyyttä (3). Tutkimukset antavat potilaalle mahdollisuuden osallistua omaan hoitoonsa, mikä voi parantaa siihen sitoutumista (1, 3, 5, 6). Lisäksi useat potilaat oppivat n-of-1 tutkimusten ansiosta enemmän sairaudestaan ja oppivat hallitsemaan oireitaan paremmin (6). Uusien lääkkeiden tehokkuuden ja turvallisuuden testaus voi tarjota alkuvaiheen näyttöä hoidon tehosta ja turvallisuudesta ja olla nopeampaa verrattuna tavanomaisiin tutkimuksiin. (29).

Keskeinen haaste tutkimusten toteuttamisessa on ajan puute, sillä hoitajaksojen suunnitteluun, toteuttamiseen, mittaamiseen ja tulosten analysointiin kuluu paljon aikaa (6). Haasteita tuovat myös rahoituksen ja tiedon puute sekä epävarmuus siitä, milloin tutkimukset vaativat eettisen toimikunnan hyväksynnän (3). Riippumatta eettisen toimikunnan roolista potilaan on oltava halukas osallistumaan tutkimukseen ja ymmärrettävä, mitä se pitää sisällään. Suositeltavaa olisi dokumentoida suostumusprosessi. (6) Erityisen haasteen muodostaa myös kysymys siitä, millainen prekliininen näyttö on riittävä, jotta yksittäisen potilaan n-of-1 tutkimus on riittävän turvallista toteuttaa (32). N-of-1 tutkimukset vaativat usein enemmän resursseja kuin perinteiset tapauselostukset, mutta toisaalta ne voivat tarjota tarkempia ja yksilöllisempiä hoitotuloksia (6) (9).

Haasteiden taustalla voi olla myös epävarmuus hoidon pitkäaikaisvaikutuksista sekä riskeistä. Koska kyseessä on yksittäinen potilas, tulee tutkimusprotokollan olla joustava mutta samalla tieteellisesti validi, mikä tuo myös omat haasteensa. (29)

Kappaleessa 4 esitellyistä tutkimuksista voidaan myös todeta, että n-of-1 tutkimusten monimutkaisempi toteuttaminen useiden hoitajaksojen myötä vaikutti olennaisesti potilaan sitoutumiseen hoitoon ja keskeyttämisprosessi olikin monissa interventoryhmissä suurempi kuin tavanomaista hoitoa saavien ryhmissä.

5.2 N-of-1 tutkimusten eettiset näkökohdat

Potilaan informointi ja suostumus ovat olennainen osa eettisesti toteutettua n-of-1 tutkimusta (6) (29). Tutkimukseen osallistuvan tulee ymmärtää tutkimuksen luonne, satunnaistaminen ja sokkoutus sekä mahdolliset riskit ja hyödyt. Tutkimuksen tulee olla turvallinen ja tarjota potilaalle mahdollisuus parempaan hoitoon. (9). Eettiset näkökohdat liittyvät myös n-of-1 tutkimuksen

tarkoitukseen eli siihen, onko kyseessä tutkimus vai kliininen hoito, jota potilaalla kokeillaan. Tämä ero vaikuttaa eettiseen harkintaan ja toimintatapoihin. (9) Epäselvyyttä voi aiheuttaa se, vaatiiko n-of-1 tutkimus eettisen toimikunnan hyväksynnän. (35) Merkittävä eettinen ongelma on myös se, että lääkekehitys ei ole kaupallisesti kannattavaa, kun potilasmäärä on liian pieni. Esimerkiksi monet harvinaissairaudet jäävät ilman hoitoa, vaikka n-of-1 tutkimuksilla optimaalinen hoito voitaisiin löytää. (29)

5.3 Tulevaisuuden näkymät

N-of-1 tutkimusten laajempi käyttöönotto on ollut hidasta johtuen rahoituksen puutteesta ja epävarmuudesta eettisten hyväksyntäprosessien suhteen. Tulevaisuudessa n-of-1 tutkimukset voivat merkittävästi edistää yksilöllisen lääketieteen kehitystä, jossa hoidot räätälöidään henkilökohtaisten tarpeiden mukaan. Tämä parantaa hoidon tehokkuutta ja potilaan elämänlaatua. (3)

Myös tekoäly voi avata tulevaisuudessa lisää mahdollisuuksia tunnistaa potentiaalisia lääkeaineita sekä hoitoja. (32) N-of-1 tutkimukset tulevat todennäköisesti saamaan tulevaisuudessa yhä enemmän huomiota harvinaisten ja perinnöllisten sairauksien hoidon kehittämisessä, sillä geeniteknologian jatkuva kehitys mahdollistaa yksilöllisen hoitojen suunnittelun ja lääkkeiden kehityksen (29). Geenisekvensointiteknologioiden saatavuuden lisääntyminen on kasvattanut potilasmäärää, joilla on tunnistettu harvinaisia geneettisiä muutoksia, ja joille perinteiset tutkimusasetelmat eivät sovellu. Tämän vuoksi on herännyt kiinnostus n-of-1 tutkimuksiin, joissa hyödynnetään potilaan yksilöllistä geneettistä tietoa. (36)

Tutkimusten laajempi käyttöönotto vaatii käytäntöjen selkeyttämistä ja yhteistyötä eri tahojen välillä (32) N-of-1 tutkimukset eivät ole vain yksittäisen potilaan hoitopäätöksen takana, vaan niillä on myös potentiaalia tuottaa laajemmin hyödynnettävää näyttöä yksilöllisen lääketieteen kehittämiseksi. Kun n-of-1 tutkimukset saadaan osaksi terveydenhuoltojärjestelmää, joissa tutkimus ja kliininen työ kohtaavat, voidaan parantaa hoidon laatua ja vaikuttavuutta. (36)

6 LÄHTEET

1 Samuel JP, Wootton SH, Tyson JE. N-of-1 trials: The epitome of personalized medicine? J Clin Transl Sci. 2023. doi: 10.1017/cts.2023.583.

- 2 Kallio J, Kalso E. Satunnaistettu yhden potilaan (n-of-1) tutkimusmenetelmä kliiniseen työhön ja tutkimukseen. *Lääketieteen aikakauskirja duodecim*. 2021; 137(4):383-390
- 3 Mirza RD, Punja S, Vohra S, Guyatt G. The history and development of N-of-1 trials. *J R Soc Med*. 2017. doi: 10.1177/0141076817721131.
- 4 Duan N, Kravitz RL, Schmid CH. Single-patient (n-of-1) trials: a pragmatic clinical decision methodology for patient-centered comparative effectiveness research. *J Clin Epidemiol*. 2013 doi: 10.1016/j.jclinepi.2013.04.006.
- 5 Goyal P, Saffor MM, Hilmer SN, ym. N-of-1 trials to facilitate evidence-based deprescribing: Rationale and case study. *Br J Clin Pharmacol* 2022. doi:10.1111/bcp.15442
- 6 Margolis A, Giuliano C. Making the switch: From case studies to N-of-1 trials. *Epilepsy Behav Rep*. 2019. doi: 10.1016/j.ebr.2019.100336.
- 7 Guyatt G, Zhang Y, Jaeschke R, McGinn T. N-of-1 Randomized Clinical Trials. *JAMA evidence* 2015. bookid=847§ionid=69031472.
- 8 Davidson KW, Silverstein M, Cheung K, ym. Experimental Designs to Optimize Treatments for Individuals: Personalized N-of-1 Trials. *JAMA Pediatr*. 2021. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.5801.
- 9 Punja S, Bukutu C, Shamseer L, ym. N-of-1 trials are a tapestry of heterogeneity. *J Clin Epidemiol*. 2016. doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.03.023.
- 10 HOGBEN L, SIM M. The self-controlled and self-recorded clinical trial for low-grade morbidity. *Br J Prev Soc Med*. 1953. doi: 10.1136/jech.7.4.163
- 11 Glasziou PP. Commentary: the history and place of n-of-1 trials: a commentary on Hogben and Sim. *Int J Epidemiol*. 2011. doi: 10.1093/ije/dyr031.
- 12 Guyatt G, Sackett D, Taylor DW, ym. Determining optimal therapy--randomized trials in individual patients. *N Engl J Med*. 1986 Apr. doi: 10.1056/NEJM198604033141406.
- 13 Selker HP, Cohen T, D'Agostino RB, ym. A Useful and Sustainable Role for N-of-1 Trials in the Healthcare Ecosystem. *Clin Pharmacol Ther*. 2022 Aug. doi: 10.1002/cpt.2425. Epub 2021 Oct 20.
- 14 Vohra S, Punja S. N-of-1 trials: individualized medication effectiveness tests. *Virtual Mentor*. 2013 Jan. doi: 10.1001/virtualmentor.2013.15.1.stas2-1301.
- 15 Shamseer L, Sampson M, Bukutu C, ym. CENT Group. CONSORT extension for reporting N-of-1 trials (CENT) 2015: Explanation and elaboration. *BMJ*. 2015 May. doi: 10.1136/bmj.h1793.
- 16 Vohra S. N-of-1 trials to enhance patient outcomes: identifying effective therapies and reducing harms, one patient at a time. *J Clin Epidemiol*. 2016 Aug;76:6-8. doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.03.028.
- 17 Vohra S, Shamseer L, Sampson M, Bukutu C, ym. CENT group (2015). CONSORT extension for reporting N-of-1 trials (CENT) 2015 Statement. *BMJ* 350:h1738

- 18 Davidson KW, Peacock J, Kronish IM, Edmondson D. Personalizing Behavioral Interventions Through Single-Patient (N-of-1) Trials. *Soc Personal Psychol Compass*. 2014. doi: 10.1111/spc3.12121.
- 19 Potter T, Vieira R, de Roos B. Perspective: Application of N-of-1 Methods in Personalized Nutrition Research. *Adv Nutr*. 2021. doi: 10.1093/advances/nmaa173.
- 20 Herrett E, Williamson E, Brack K, ym. StatinWISE Trial Group. Statin treatment and muscle symptoms: series of randomised, placebo controlled n-of-1 trials. *BMJ*. 2021. doi:10.1136/bmj.n135.
- 21 Guyatt GH, Heyting A, Jaeschke R, Keller J, Adachi JD, Roberts RS. N of 1 randomized trials for investigating new drugs. *Control Clin Trials*. 1990 Apr. doi: 10.1016/0197-2456(90)90003-k.
- 22 Odineal DD, Marois MT, Ward D, ym. Effect of mobile device-assisted N-of-1 trial participation on analgesic prescribing for chronic pain: randomized controlled trial. *J Gen Intern Med*. 2020 doi:10.1007/s11606-019-05303-0.
- 23 Germini F, Coerezza A, Andreinetti L, ym. N-of-1 randomized trials of ultra-micronized palmitoylethanolamide in older patients with chronic pain. *Drugs Aging*. 2017. doi:10.1007/s40266-017-0503-x
- 24 Bashford G, Tan SX, McGree J, Murdoch V, Nikles J. Comparing pregabalin and gabapentin for persistent neuropathic pain: A protocol for a pilot N-of-1 trial series. *Contemp Clin Trials Commun*. 2021. doi: 10.1016/j.conctc.2021.100852.
- 25 Yelland MJ, Poulos CJ, Pillans PI ym. N-of-1 randomized trials to assess the efficacy of gabapentin for chronic neuropathic pain. *Pain Med*. 2009. doi:10.1111/j.1526-4637.2009.00615.x.
- 26 Samuel JP, Bell CS, Samuels JA, ym. N-of-1 trials vs. usual care in children with hypertension: a pilot randomized clinical trial. **Am J Hypertens**. 2023 doi:10.1093/ajh/hpac117.
- 27 Jensen EA, Zhang H, Feng R, ym. Individualising care in severe bronchopulmonary dysplasia: a series of N-of-1 trials comparing transpyloric and gastric feeding. *Arch Dis Child*. 2020. doi:10.1136/archdischild-2019-317148
- 28 Mijnster RJM, van der Bijl MF, Niesthoven A, ym. Patient perspectives on statin intolerance, attribution of the nocebo effect and use of N=1-interventions: a qualitative focus group study. *Atherosclerosis*. 2025. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2025.120514.
- 29 Augustine EF, Yu TW, Finkel RS. N-of-1 Studies in an Era of Precision Medicine. *JAMA*. 2024. doi:10.1001/jama.2024.14637
- 30 Seemann J, Träschütz A, Ilg W, Synofzik M. 4-Aminopyridine improves real-life gait performance in SCA27B on a single-subject level: a prospective n-of-1 treatment experience. **J Neurol**. 2023. doi:10.1007/s00415-023-11868-y.
- 31 Weinreich SS, Vrinten C, Kuijpers MR, ym. Aggregated N-of-1 trials for unlicensed medicines for small populations: an assessment of a trial with ephedrine for myasthenia gravis. **Orphanet J Rare Dis**. 2017. doi:10.1186/s13023-017-0636-y.

32 Gouda MA, Buschhorn L, Schneeweiss A, ym. N-of-1 Trials in Cancer Drug Development. *Cancer Discov.* 2023 Jun. doi: 10.1158/2159-8290.

33 Kadri A, Leddy A, Gracey F, ym. Wisdom enhancement and life skills to augment CBT outcomes for depression in later life: a series of N-of-1 trials. *Behav Cogn Psychother.* 2022 Sep. doi:10.1017/S1352465822000224.

34 Liira H, Vataja R. *Krooninen väsymysoireyhtymä (ME/CFS)*. Lääkärin käsikirja. Terveysportti; 20.8.2024.

35 Samuel JP, Burgart A, Wootton SH, ym. Randomized n-of-1 Trials: Quality Improvement, Research, or Both? *Pediatrics.* 2016 Aug. doi: 10.1542/peds.2016-1103.

36 Brown JEH, Chiong W, Hutchinson N. Integrating N-of-1 Trials Into Learning Health Care Systems. *JAMA Neurol.* 2025 Jan 27. doi: 10.1001/jamaneurol.2024.4674. Epub ahead of print.

7 Liitteet

CENT 2015 tarkistuslista: muokattu artikkelista (15)

OTSIKKO JA TIIVISTELMÄ	<p>1) Kerrottava, että kyseessä on n-of-1 tutkimus.</p> <p>2) Tiivistelmän teon ohjeistus, CENT guidance for abstracts (15)</p> <ul style="list-style-type: none">-otsikon perusteella tunnistettava kyseinen tutkimus n-of-1 tutkimukseksi tai n-of-1 sarjaksi-kirjoittajat-suunnittelu-menetelmät: osallistujat, interventiot, tarkoitus, tulokset, satunnaistaminen, satunnaistamisen piilottaminen-tulokset-johtopäätökset-rekisteröinti-rahoitus
JOHDANTO	<p>1) Tieteellinen tausta</p> <p>2) N-of-1 lähestymistavan perusteet</p> <p>3) Tavoitteet ja hypoteesi</p>
MENETELMÄT	<p>1) Tutkimusasetelma:</p> <p>n-of-1:</p> <ul style="list-style-type: none">-miten tutkimus on suunniteltu-suunniteltu jaksojen lukumäärä ja kesto <p>sarja:</p>

-tutkimuksen suunnitelman kuvaus
-kuinka yksilöity osallistujille

-muutokset menetelmiin tutkimuksen alkamisen jälkeen

2) Osallistujien kuvaus:

n-of-1:

-diagnoosi, häiriö, diagnostiset kriteerit, samanaikaiset sairaudet ja samanaikaiset hoidot

-miten osallistuja valikoitui

-vaatiiko/saiko n-of-1 tutkimus eettisen hyväksynnän

sarja:

-osallistujien kelpoisuusvaatimukset

3) Interventiot

-intervention yksityiskohtainen kuvaus

4) Tulokset

-tulostittarit ja niiden arvioinnin ajankohta

-tulosten arvioimisessa käytettyjen työkalujen kuvaus ja mittausominaisuudet (validiteetti ja realiteetti)

-mahdolliset muutokset tuloksiin tutkimuksen alkamisen jälkeen

5) Näytekkoko

-kuinka osallistujien koko määritettiin

-selitys välianalyysistä ja keskeyttämisen ohjeistus

6) Satunnaistamisprosessi

allokaatiojärjestyksen luominen:

-oliko hoitajaksojen järjestys satunnaistettu

-perustelu ja menetelmä, jota käytettiin

hoitajaksojen järjestyksen luomiseksi

-satunnaistamisen tyyppi (esim. parit, lohkot)

-suunniteltu jaksojen järjestys

Allokaation piilottamismekanismi:

-mekanismi, jota käytettiin satunnaisen allokaatiojärjestyksen toteuttamiseksi ja

kuvaus kaikista toimenpiteistä, jotka

toteutettiin järjestyksen salaamiseksi

	<p>Sarjan toteutus: -kuka toteutti satunnaisen allokaatiosarjan -kuka rekrytoi osallistujat -kuka suoritti osallistujien interventiot</p> <p>Sokkoutus: -ketkä sokkoutettiin ja miten -kuvaus interventioiden samankaltaisuudesta</p> <p>Statistiset menetelmät: -menetelmät, joita käytettiin tietojen tiivistämiseen ja interventioiden vertailuun -sarjatutkimukset: miten osallistujien erilaisuus arvioitiin -käytetyt tilastolliset menetelmät</p>
TULOKSET	<p>1) Osallistujat kaaviona n-of-1: -suoritettujen jaksojen määrä ja järjestys sekä mahdolliset muutokset alkuperäiseen suunnitelmaan ja syyt näille</p> <p>sarja: -osallistujien määrä, jotka rekrytoitiin, allokoitiin interventioihin ja analysoitiin -osallistujien menetykset tai poissulkemiset hoidon allokoinnin jälkeen, syyt näille sekä ajanjakso, jolloin tämä tapahtui</p> <p>2) Rekrytointi -milloin rekrytointi ja seurantajakso tapahtuivat -oliko etuajassa keskeytyneitä jaksoja ja miksi</p> <p>3) Analysointi -analysoitujen jaksojen lukumäärä -sarja: tutkimusten määrä, joiden tietoja käytettiin synteessissä</p> <p>4) Tulokset ja estimointi -ensisijaiset ja toissijaiset tulokset jokaisesta jaksosta -kuvaajan käyttö suositeltavaa -ensisijaisille ja toissijaisille tulokselle arvioitu vaikutuksen suuruus ja tarkkuus (esim. luottamusväli 95%)</p>

	<p>-binaaritulokset: suositellaan absoluuttisen että suhteellisten vaikutusten esittämistä</p> <p>6) Tukianalyysit -muiden tehtyjen analyysien tulokset, mukaan lukien siirtymävaikutusten, jaksojen vaikutusten ja yksilönsisäisten korrelaatioiden arviointi -sarja: ala- tai herkkyysanalyysien tulokset</p> <p>5) Haittavaikutusten raportointi -haitat tai odottamattomat vaikutukset kullekin interventiolle</p>
POHDINTA	<p>1) Rajoitukset -rajoitukset, mahdolliset harhat, epätarkkuudet</p> <p>2) Yleistettävyys -tutkimustulosten yleistettävyys (ulkoinen validiteetti, sovellettavuus)</p> <p>3) Tulkinta -tulosten johdonmukainen tulkinta -hyödyt ja haitat -muun näytön huomioiminen</p>
MUUT TIEDOT	<p>1) Rekisteröinti -rekisteröinti, numero ja nimi</p> <p>2) Protokolla -mistä tutkimusprotokolla on saatavilla</p> <p>3) Rahoitus -tutkimuksen rahoittajien rooli -mistä rahoitus ja muu tuki saatiin</p>