

TIETEESTÄ KÄYTÄNTÖÖN
Systemaattiset kirjallisuuskatsaukset
terveydenhuollossa

Helena Varonen, Virpi Semberg, Martti Teikari
(toim.)

FinOHTAn raportti 11
1999



FinOHTA

TERVEYDENHUOLLON MENETELMIEN ARVIOINTIYKSIKKÖ
FINNISH OFFICE FOR HEALTH CARE TECHNOLOGY ASSESSMENT



STAKES

SOSIAALI- JA TERVEYSALAN TUTKIMUS- JA KEHITTÄMISKESKUS
FORSKNINGS- OCH UTVECKLINGSCENTRALEN FÖR SOCIAL- OCH HÄLSOVÅRDEN
NATIONAL RESEARCH AND DEVELOPMENT CENTRE FOR WELFARE AND HEALTH



FinOHTA

TERVEYDENHUOLLON MENETELMIEN ARVIOINTIYKSIKKÖ
FINNISH OFFICE FOR HEALTH CARE TECHNOLOGY ASSESSMENT

TIETEESTÄ KÄYTÄNTÖÖN

**SYSTEMAATTISET KIRJALLISUUSKATSAUKSET
TERVEYDENHUOLLOSSA**

**Helena Varonen, Virpi Semberg, Martti Teikari
(toim.)**

FinOHTAn raportti 11

1999

Kirjoittajat:

<i>Gotzsche, Peter</i>	M.D, Ph.D, johtaja, Pohjoismainen Cochrane-keskus, Kööpenhamina
<i>Kunnamo, Ilkka</i>	LKT, päätoimittaja, Lääkäriin-CD, Suomalainen Lääkäri-seura Duodecim
<i>Mäkelä, Marjukka</i>	LKT, M.Sc, dosentti, kehittämisspällikkö, Stakes
<i>Oxman, Andy</i>	M.D, M.Sc, johtaja, National Institute of Public Health, Oslo
<i>Roine, Risto</i>	LKT, dosentti, ylilääkäri, Stakes/FinOHTA
<i>Sailas, Eila</i>	LL, psykiatrian erikoislääkäri, HYKS
<i>Wahlbeck, Kristian</i>	LKT, apulaisopettaja, Helsingin yliopisto
<i>Varonen, Helena</i>	LL, erikoistutkija, Stakes

Stakesin monistamo
Helsinki 1999

ISBN 951-33-0525-2
ISSN 1239-6273

Raportti on luettavissa internetissä osoitteessa <http://www.stakes.fi/finohta/>

SISÄLLYS

SYSTEMAATTISET KIRJALLISUUSKATSAUKSET TERVEYDENHUOLLON MENETELMIEN ARVIOINNISSA.....	5
<i>Risto Roine</i>	
COCHRANE-YHTEISTYÖ – SYSTEMAATTISTEN KATSAUSTEN SAMPO.....	7
<i>Helena Varonen</i>	
SYSTEMAATTISET KATSAUKSET TIETEELLISEN TYÖN PERUSTANA.....	11
<i>Marjukka Mäkelä</i>	
SYSTEMAATTISET KATSAUKSET JA HOITOSUOSITUKSET.....	15
<i>Ilkka Kunnamo</i>	
EETTISIÄ NÄKÖKULMIA SYSTEMAATTISIIN KIRJALLISUUSKATSAUKSIIN.....	19
<i>Peter Gøtzsche</i>	
SYSTEMAATTISTEN KATSAUSTEN METODOLOGISIA KYSYMYKSIÄ.....	25
<i>Andy Oxman</i>	
IDEASTA JULKAISUKSI – COCHRANE-KATSAUKSEN TIE.....	32
<i>Kristian Wahlbeck</i>	
COCHRANE-KATSAUS JA MINÄ – KIRJOITTAJAN NÄKÖKULMA.....	36
<i>Eila Sailas</i>	
SANASTOA.....	40

ESIPUHE

Ajatus tämän teoksen kokoamisesta syntyi tammikuussa 1998, kun Pohjoismaisen Cochrane-keskuksen johtokunta kokoontui Helsingissä, ja Stakesissa järjestettiin työpaja systemaattisista kirjallisuuskatsauksista. Päivän aikana kuultiin hyvin valmisteltuja puheenvuoroja, joiden levittämistä laajemmalle kuulijakunnalla pidettiin tarpeellisena.

Tähän kirjaseen on koottu kyseisen kokouksen puheenvuorojen lisäksi muutamia muita kirjoituksia systemaattisista katsauksista, niiden laatimisesta ja merkityksestä. Tässä yhteydessä esitellään myös Cochrane-yhteistyötä, jonka tarkoituksena on tuottaa ja levittää systemaattisia katsauksia terveydenhuollon toimenpiteiden vaikuttavuudesta.

Systemaattiset katsaukset ovat kohtalaisen uusi tapa koota yhteen tutkimustietoa ja saattaa tutkittu tieto terveydenhuollon käyttöön. Systemaattisen kirjallisuuskatsauksen laadinta on pitkäjänteistä toimintaa: sellaisen kokoaminen vaatii yleensä vähintään vuoden ja edellyttää tekijältään uusien menetelmien oppimista.

Näiden kirjoitusten tarkoituksena on antaa ensivaikutelma systemaattisista katsauksista ja kuvata joitakin niihin liittyviä kokemuksia Suomesta. Systemaattisista katsauksista on toistaiseksi julkaistu vain vähän kirjoituksia suomenkielillä, englanniksi sitäkin enemmän ja viitteet perusteellisempiin teoksiin löytyvät lähdeviitteistä. Systemaattisiin katsauksiin liittyy lukuisia joukko termejä, osittain uusia ja vain tämän alan keskuudessa tunnettuja. Kirjasen lopussa on sanasto, joka valottaa terminologiaa.

Helsingissä 23.12. 1999

Helena Varonen

Virpi Semberg

Martti Teikari

SYSTEMAATTISET KIRJALLISUUSKATSAUKSET TERVEYDENHUOLLON MENETELMIEN ARVIOINNISSA

Ylilääkäri Risto Roine, Stakes/FinOHTA

Terveydenhuollon menetelmien arviointi on systemaattista, monitieteistä terveydenhuollon menetelmien lyhyt- ja pitkäaikaisvaikutuksiin kohdistuvaa tutkimusta ja tuloksista tiedottamista. Sen tavoitteena on tukea niin terveydenhuollon ammattilaisten kuin poliittisten päättäjienkin päätöksentekoa tarjoamalla heille tieteellisesti perusteltua korkeatasoista tietoa. Terveydenhuollon menetelmien arviointi pyrkii varmistamaan, että terveydenhuoltoon suunnatut voimavarat käytetään tehokkaasti ja että terveydenhuollossa tehdään vain oikeita asioita. Toisin sanoen, käytössä olevien menetelmien tulee olla vaikuttavia, kustannusvaikuttavia sekä sosiaalisesti ja eettisesti hyväksyttäviä.

Alkunsa varsinainen monitieteinen terveydenhuollon menetelmien arviointitutkimus sai Yhdysvalloissa parikymmentä vuotta sitten. Sittenmin aate on levinnyt ympäri maailman. Tätä osoittaa muun muassa kansainvälisen terveydenhuollon menetelmien arviointiyksiköiden yhteistyöjärjestön, INAHTAn (International Network of Agencies for Health Technology Assessment) jatkuvasti kasvava jäsenmäärä. Järjestössä on tällä hetkellä mukana jo yli kolmekymmentä kansallista, julkisrahoitteista terveydenhuollon menetelmien arviointiyksikköä. Suurin osa tämän hetken jäsenistä on teollistuneista maista, mutta myös Latinalaisessa Amerikassa ja Itä-Euroopan maissa on viime aikoina herännyt voimakas kiinnostus terveydenhuollon menetelmien arviointia kohtaan.

Systemaattiset kirjallisuuskatsaukset muodostavat olennaisen osan kaikkien arviointiyksiköiden toiminnasta ja jotkut yksiköt keskittyvätkin pelkästään tällaiseen olemassa olevan tiedon syntetisointiin. Esimerkkinä tästä on mm. Ruotsin SBU (Statens beredning för utvärdering av medicinsk metodik), joka on runsaan kymmenvuotisen elinkaarensa aikana tuottanut ruotsalaisten huippuasiantuntijoiden voimin lähes neljäkymmentä kirjallisuuskatsausta. Niissä on arvioitu julkaistuun tieteelliseen kirjallisuuteen perustuen mm. leikkausta edeltävien rutiinilaboratoriokokeiden tarpeellisuutta, eturauhassyövän seulontaa, luun mineraalitiheyden mittaamista, kohdunpoiston kriteereitä ja lievästi kohonneen verenpaineen hoitoa. Viimeisimmät, Suomessakin laajaa kiinnostusta herättäneet raportit ovat käsitelleet mm. sädehoidon asemaa syöpätautien hoidossa, neuroleptihoitoa, sydän- ja verisuonitautien ennaltaehkäisyyn tähtäävien toimien tuloksellisuutta, sairauksien ehkäisyä antioksidanteilla ja rutiininomaisen kaikututkimuksen merkitystä raskauden aikana. SBU:n tuottamat systemaattiset kirjallisuuskatsaukset kokoavat yhteen ajankohtaisen tieteellisen tiedon ja mahdollistavat menetelmien vaikuttavuutta koskevien perusteltujen johtopäätösten tekemisen. Perinpohjaisen, parhaiden asiantuntijoiden laatiman

ja erityisen tieteellisen asiantuntijakomitean vielä tarkistaman raportin laatimiseen kuuluu kuitenkin helposti useita vuosia ja raportin tekoon uhrattu rahallinen panostus hipoo parhaimmillaan 10 miljoonan Ruotsin kruunun tasoa. Vaarana saattaakin olla, että tieteellisen tiedon nopean kasvuvauhdin seurauksena raportin johtopäätökset ovat jo ilmestyessään osin vanhentuneita.

Parhaassa tapauksessa systemaattinen kirjallisuuskatsaus voi jo yksinään antaa vastauksen tutkimuskysymykseen eikä varsinaisia eteneviä kliinisiä tutkimuksia tarvitse asian selvittämiseksi enää tehdä. Ja silloinkin kun selvää vastausta asetettuun kysymykseen ei saada, paljastaa systemaattinen kirjallisuuskatsaus tiedon aukot, johon tutkimusta tulisi erityisesti suunnata. Kaikissa tapauksissa pelkkä systemaattinen olemassa olevan tiedon kokoaminen ei kuitenkaan riitä, vaan tarvitaan myös etenevää kliinistä tutkimusta. Osa kansallisista arviointiyksiköistä – joukossa Suomen FinOHTA – osallistuukin myös eteneviin tutkimuksiin.

Myös etenevän, uuden tiedon hankkimiseen tukeutuvan tutkimuksen tulisi tietysti perustua mahdollisimman laajaan tietoon siitä, mitä asiasta jo tiedetään. Voidaan sanoa, että on jopa eettisesti väärin, jos yhteiskunnan rajallisia tutkimusvaroja käytetään sellaisen tutkimuskysymyksen selvittämiseen, johon kirjallisuudesta on jo löydettävissä vastaus. Epäeettistä on myös altistaa potilaita sellaisille hoitomenetelmille, joiden hyödyttömyydestä on jo olemassa tutkimustietoa, tai toisaalta olla antamatta sellaista hoitoa, joka on jossakin päin jo osoitettu tehokkaaksi. Periaatteessa siis eteneväkin tutkimus edellyttää aina systemaattisen kirjallisuuskatsauksen tekemistä ja olemassa olevan tiedon etsimistä niin erilaisten tietokantojen kuin käsin tehtyjen hakujenkin avulla. Käytännössä perusteellisen kirjallisuuskatsauksen tekeminen ei yksittäiselle tutkijalle resurssien puutteessa kuitenkaan aina onnistu. Esimerkiksi FinOHTAlle tulevien tutkimussuunnitelmien arvioinnissa joudutaan väistämättä usein nojautumaan asiantuntijoiden mielipiteisiin ja käsityksiin siitä, kuinka paljon tietoa jo on olemassa. Tulevaisuudessa tilanne toivottavasti vähitellen muuttuu ja tutkimussuunnitelmien kirjallisuuskatsaukset ovat yhä useammin systemaattiseen kirjallisuushakuun perustuvia. Esimerkiksi Tanskassa kirjallisuuskatsauksen systemaattisuus on jo nyt yksi edellytys tutkimuseettisen toimikunnan luvan saamiselle.

Kaiken kaikkiaan systemaattisten kirjallisuuskatsausten merkitys terveydenhuollon menetelmien arvioinnissa on suuri. Parhaimmillaan ne voivat antaa selkeän vastauksen tutkimuskysymykseen, ja ellei suoraa vastausta ongelmaan löytyisikään, auttaa systemaattinen kirjallisuuskatsaus tunnistamaan aukot, joissa tieto on vielä puutteellista ja joiden kohdalla tarvitaan lisää tutkimusta. Systemaattinen kirjallisuuskatsaus luo myös pohjan erilaisten hoitosuosittelujen laatimiselle. Ilman tarkkaa tietoa olemassa olevasta tutkimustiedosta ei nimittäin kenenkään ole enää nykyään syytä lähteä toisia opastamaan tai ohjaamaan.

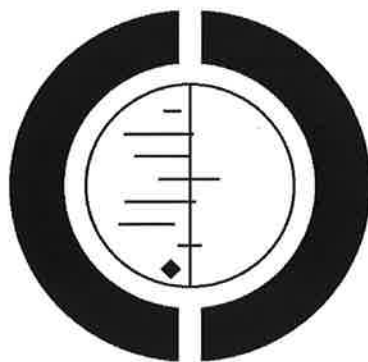
COCHRANE-YHTEISTYÖ – SYSTEMAATTISTEN KATSAUSTEN SAMPO

Erikoistutkija Helena Varonen, Stakes

Cochrane-yhteistyö on kansainvälinen verkosto, jonka tärkein tavoite on systemaattisten kirjallisuuskatsausten tuottaminen terveydenhuollon menetelmien vaikuttavuudesta. Katsausten laatijoina ovat tutkijoiden ja muiden terveydenhuollon ammattilaisten muodostamat katsausryhmät. Systemaattiset katsaukset julkaistaan elektronisessa muodossa cd:llä ilmestyvässä Cochrane-kirjastossa sekä internetissä (<http://www.cochrane.dk>). Lisäksi suuri osa niistä julkaistaan artikkeleina tieteellisissä lehdissä.

Archie Cochranen ajatusten jäljillä

Archie Cochrane oli skotlantilainen epidemiologi, joka kiinnitti kirjassaan ”Effectiveness and Efficiency” (1) huomiota siihen, että monien terveydenhuollon toimenpiteiden vaikuttavuutta ei ole luotettavasti osoitettu. Kirjassaan Cochrane kuvasi, miten terveydenhuoltoon käytetyt julkiset varat ovat jatkuvasti lisääntyneet 1950-luvulta alkaen ilman, että väestön terveydentilassa olisi saatu aikaan vastaavia tuloksia eli muutoksia parempaan suuntaan. Cochrane poimi esiin esimerkkejä tehottomista, laajasti käytetyistä hoitomuodoista (tuohon aikaan harrastettiin esimerkiksi runsaasti lasten nielurisaleikkauksia), toisaalta hän esitteli vaikuttavia hoitomuotoja, jotka olivat jääneet liian vähälle huomiolle (esimerkiksi kuulon apuvälineet vanhuksille).



Kuva 1. Cochrane-yhteistyön logo on peräisin meta-analyysistä, joka käsitteli steroidihoitoa ennenaikaisen synnytyksen uhatessa (ks. sivu 12). Vaakaviivat kuvaavat eri alkuperäistutkimusten tuloksien luottamusväliä. Alhaalla vasemmalla oleva vinoneliö on meta-analyysin tulos, kerroinsuhde, joka osoittaa, että yhdistetty tulos puoltaa hoidon vaikuttavuutta.

Cochrane oli innokas satunnaistettujen hoitokokeiden puolestapuhuja ja piti niiden suunnittelemista tavattomana tyydytyksen lähteenä. Myöhemmin Cochrane esitti, että kaikki kontrolloidut hoitokokeet tulisi koota yhteen ja saattaa terveydenhuollon henkilöstön käyttöön. Cochrane-yhteistyö rakentuu Archie Cochranen ajatuksille. Katsausryhmät eri puolilla maailmaa kokoavat yhteen tutkimustietoa, muokkaavat sitä helppokäyttöiseen muotoon ja säännöllisin välein päivittävät tiedon.

Maailmanlaajuinen verkosto

Cochrane-yhteistyö kokoaa yhteen hyvin erilaisen osaamistason ja taustan omaavaa väkeä. Aktiivisia yhteistyön jäseniä oli noin 7 000 vuonna 1999, kun toimintaa oli jatkunut kuusi vuotta. Yhteistyöhön osallistuu tilastotieteiden ja epidemiologian ammattilaisia, kliinisiä tutkijoita, lääkäreitä ja muita terveydenhuollon työntekijöitä, terveydenhuollon tutkijoita ja myös kuluttajia, potilaiden edustajia. Systemaattisia katsauksia laaditaan tiimityönä, ja eri aiheisiin keskittyneitä katsausryhmiä (review groups) on nykyisin n. 50. Katsausryhmät järjestävät tutkijoille koulutusta ja tarjoavat apuaan katsauksen suunnittelussa. Katsausten suunnitelmat ja luonnokset arvioidaan, mikä on niiden hyvän laadun takeena.

Cochrane-yhteistyössä tehtäviä on jaettu eri keskusten kesken. Keskuksia on tällä hetkellä 15 eri puolilla maailmaa, joista seitsemän Euroopassa ja neljä Pohjois-Amerikassa. Lisäksi keskuksia on Kiinassa, Etelä-Afrikassa, Australiassa ja Brasiliassa. Kukin keskus paitsi vastaa oman maansa tai alueensa yhteistyöstä myös hoitaa omia erityisiä tehtäviään kansainvälisessä yhteistyössä. Esimerkiksi Pohjoismaisen Cochrane-keskus Kööpenhaminassa vastaa tietokoneohjelmien kehittelystä, Australian keskus huolehtii kuluttajien verkoston toiminnasta ja Baltimoren keskus käsinhauilla koottujen satunnaistettujen kontrolloitujen tutkimusten (RCT) tallentamisesta Medlineen ja Cochrane-kirjastoon. Suomi kuuluu Pohjoismaisen Cochrane-keskuksen alueeseen ja Stakesissa toimii keskuksen Suomen osasto.

Myös kuluttajien ääni kuuluu

Cochrane-yhteistyöhön osallistuu myös kuluttajien verkosto. Osassa katsausryhmiä on mukana potilaiden edustajia. Kuluttaja-aktivisteille Cochrane-yhteistyö merkitsee tapaa saada laadukasta tutkittua tietoa terveydenhuollosta. Toisaalta kuluttajat tuovat uusia näkökulmia yhteistyöhön, potilaan kannalta oleellisia seikkoja tutkimusten raportoinnissa, tietoja potilaiden odotuksista ja arvoista. Kuluttajat myös asettavat laatuvaatimuksia toiminnalle: keskustelua on käyty esimerkiksi siitä, minkälaisella kielellä systemaattiset katsaukset pitäisi kirjoittaa. Tutkijoilla on tapana osoittaa kirjoituksensa toisille tutkijoille ja kieli saattaa olla ulkopuolisille vaikeasti avautuvaa. Kuluttajaverkosto laatii selväkielisiä tiivistelmiä Cochrane-katsauksista.

Menetelmien kehittäminen

Systemaattisten kirjallisuuskatsausten laatiminen on vielä varsin uusi tieteenala ja katsausten laatimismenetelmiä kehitetään edelleen (2,3). Cochrane-yhteistyö on ollut merkittävä menetelmien kehityksen voimavara ja tuki. Metodologiaan perehtyneet statistikot ja kliinikot ovat kohdanneet Cochrane-yhteistyön menetelmäryhmissä, jotka ovat erikoistuneet eri kysymyksiin. Esimerkiksi diagnostiikkaa koskevien tutkimusten systemaattisia katsauksia varten on perustettu oma ryhmänsä, joka on merkittävästi vaikuttanut tämän alan meta-analyysimenetelmien kehitykseen laatimalla suosituksia parhaista tilastollisista menetelmistä ja muista katsauksen työtavoista.

Cochrane-kirjasto

Yhteistyön tulokset kootaan yhteen pakettiin, Cochrane-kirjastoon, jota julkaistaan vain elektronisessa muodossa cd-romilla ja internetissä. Keväällä 1999 kirjasto oli kasvanut niin, että se ei enää mahtunut yhdelle cd:lle vaan on nyt jaettuna kahdelle. Ensimmäisellä cd:llä ovat Cochrane-katsaukset, tulossa olevien Cochrane-katsauksien suunnitelmat, Yorkin yliopiston kokoama DARE-tietokanta systemaattisista katsauksista sekä viitetiedot CENTRAL-tietokantaan. Tämä tietokanta sisältää yli 250 000 viitettä kontrolloituihin hoitokokeisiin. Toiselle cd:lle on koottu näiden viitteiden abstraktit. Cochrane-kirjasto päivitetään neljä kertaa vuodessa ja uusien katsausten syntyvauhti on ollut nopea. Vuoden 1999 kolmannessa päivityksessä Cochrane-katsauksia on 628, näistä 54 uusia.

Kenelle Cochrane-kirjastosta on hyötyä?

Cochrane-kirjastoa voi periaatteessa käyttää kuka tahansa, jota tieto terveydenhuollon menetelmien vaikuttavuudesta kiinnostaa. Tieto on tiivistettyä, jäseneltyä ja osittain graafisessa muodossa esitettyä, jotta lukija voisi nopeasti saada käsityksen etsimästään asiasta. Eniten hyötyä Cochrane-kirjastosta on ehkä niille, jotka laativat terveydenhuollon hoitosuosituksia. Cochrane-kirjastosta on hyötyä tutkijoille, käytännön työtä terveydenhuollossa tekeville, mutta myös valistuneille potilaille, jotka haluavat tietää, mitä hoitovaihtoehtoja on olemassa, miten tehokkaita ne ovat ja mitä tiedetään haittavaikutuksista.

Kun etsitään tutkimustietoa jonkin terveydenhuollon toiminnon, lääkkeen tai muun hoitomuodon vaikuttavuudesta, Cochrane-kirjasto on tehokkain tapa selvittää asia nopeasti. Koska kirjasto sisältää vain vaikuttavuustutkimuksia, tiedonhakuun ei tule mukaan perustutkimusartikkeleita, perinteisiä katsausartikkeleita tai pääkirjoituksia, joita esimerkiksi Medline-haut usein tuottavat runsaasti.

Kaikkein uusinta tietoa Cochrane-kirjastosta ei löydy, koska viitteet alkuperäistutkimuksiin tulevat sinne muutamien kuukausien viiveellä ja systemaatti-

set katsaukset perustuvat pääsääntöisesti jo muualla julkaistuun aineistoon. Cochrane-kirjaston vahvuutena on sen sijaan kattavuus: hoitokokeita löytyy sieltä enemmän kuin mistään muusta yksittäisestä lähteestä.

Vapaaehtoistyötä yhteiseksi hyväksi

Cochrane-yhteistyölle leimallista on tietty ihanteellisuus, jota on pidetty myös sen uhkana. Työ perustuu pääasiassa vapaaehtoistyöhön ja kukin yhteistyön tekijä etsii itse työlleen rahoituksen. Rahoittajina ovat usein yliopistot tai tutkimuslaitokset. Yksilöiden innostusta pidetään Cochrane-yhteistyössä tärkeänä voimavarana. Toistaiseksi hankkeen sisäinen rakenne on riittänyt pitämään kassassa pulppuavan idealistisuuden ja tuotteesta, Cochrane-kirjastosta, on kehittynyt kattava tietopaketti.

Viitteet

1. Cochrane AL. Effectiveness and Efficiency. Random Reflections on Health Services. London: Nuffield Provincial Hospitals Trust, 1972. (Reprinted in 1999 by Royal Society of Medicine Press, London)
2. Chalmers I, Altman DG. Systematic Reviews. London: BMJ Publishing Group; 1995.
3. Petitti DB. Meta-Analysis, Decision Analysis, and Cost-Effectiveness Analysis. New York: Oxford University Press; 1994.

SYSTEMAATTISET KATSAUKSET TIETEELLISEN TYÖN PERUSTANA

Kehittämispäällikkö Marjukka Mäkelä, Stakes

Kliinikotutkijan ongelma:

Tuore kotimainen katsaus suosittaa, että tautia T sairastaville potilaille tulisi aloittaa lääkitys V estämään taudin pahenemisvaiheiden ilmaantumisesta. Kirjoittaja perustelee suosituksensa viittaamalla artikkeliin A (julkaistu Hyvässä Lehdessä vuonna 1996). Siinä 662 avohoitopotilasta satunnaistettiin saamaan lääkevalmiste V tai plasebo, ja hoito esti yhden tautiepisodin kahtakymmentä hoidettua potilasta kohti kuukaudessa. Nyt on tulossa käyttöön uusi lääke L, joka kokouksessa saamasi suullisen tiedon mukaan olisi myös selvästi tehokkaampi kuin plasebo; vaikutuksen luottamusvälit ovat kuitenkin leveät ja niihin sisältyy indifferentti piste. Saattaa siis olla, että vanha lääke on sittenkin uutta parempi. Tulisiko sinun soveltaa tietoa omiin vastaaviin potilaisiisi ja aloittaa heille pysyvä suojälääkitys? Aloitatko lääkkeen V vai lääkkeen L? Vai pitäisikö aiheesta käynnistää uusi tutkimus?

Lääketeiede nojautuu muiden luonnontieteiden tavoin kokeelliseen, kumulatiiviseen tietoon. Tutkijat tekevät oletuksia ihmisten, useimmiten potilaiden, reaktioista lääkkeisiin tai muihin toimenpiteisiin ja testaavat oletustensa oikeellisuuden kokeellisessa asetelmassa. Koetta toistetaan eri väestöissä ja eri ympäristöissä, kunnes arvio lääkkeen tai toimenpiteen vaikutuksesta on kyllin luotettava ja tarkka. Riittävän hyvää tietoa voidaan soveltaa potilaiden hoitoon; tiedon ollessa epävarma tulisi tutkimus toistaa eri ympäristöissä, kunnes varmuus saavutetaan.

Käytännön lääkärin ja tutkijan ongelmana on koota monilla eri tahoilla tuotettu tieto yhteen ja tulkita se käyttökelpoiseksi. Kokeneemmat toki ovat aina opastaneet tuoretta tutkijaa aiheen valinnassa ja kysymyksen asettelussa. Jos kuuluu tutkimusryhmään, saa ryhmän kautta hyvän yleiskäsityksen alansa tutkimuksesta ja epäselvistä kysymyksistä. Varsinkin omia kiinnostuksen aiheitaan selvittelevät, ryhmistä irrallaan toimivat uudet tutkijat sen sijaan saattavat aloittaa työnsä melko pinnallisen aiheen kartoituksen perusteella ja ryhtyä tekemään kirjallisuuskatsausta vasta, kun aineisto jo on koossa. Tämä ei tällä hetkelläkään ole aivan harvinaista.

Kylliksi hyvää tietoa

Perinteinen katsaus tai oppikirjan luku tehtiin etsimällä tietokannoista (tavallisesti Medlinesta) selvitettävää aihetta koskevat tutkimukset. Niistä tehtiin yleensä laadullinen yhteenveto. Katsauksen tekijänä oli tavallisesti alan kotimainen asiantuntija, joka oli muutenkin seurannut kirjallisuutta aktiivisesti vuosien ajan. Kirjoittaja tulkitsi kokoamiensa tutkimusten tiedot ja vastasi niiden avulla kliinisesti tai tutkimusasetelman kannalta tärkeisiin kysymyksiin: Olemmeko jo saavuttaneet kyllin hyvän tiedon lääkeaineen tai toimenpiteen vaikutuksista, jotta voimme soveltaa sitä potilasiimme? Pitääkö tiedon soveltuvuus tutkia omalla, kotimaisella aineistolla? Onko jo tehtyjen tutkimusten potilasaineisto ollut niin suuri, että virhearvion riski on siedettävän pieni (ja tuloksen luottamusväli siis kyllin kapea)? Voimmeko tehdä taloudellisen vertailun perinteisen hoidon ja uuden lääkityksen kesken?

Tieteellisen tiedon luonteeseen kuuluu, että se voidaan koska tahansa asettaa kyseenalaiseksi ja testata uudelleen. Tieteen kumulatiivisen perinteen mukaan taas kyllin luotettavaa, useasti testattua tietoa ei tarvitse kyseenalaistaa ilman painavaa uutta syytä. Kliinisen lääketieteen historiassa on silti monia esimerkkejä siitä, ettei tieto siirry potilastyön käytäntöön (1).

Uusia, joskus suuriakin satunnaistettuja tutkimuksia on myös aloitettu ajan-kohtana, jolloin luotettava tieto hoidon vaikuttavuudesta oli jo olemassa. Klassinen esimerkki on Cochrane-yhteistyön logon perustaksi nostettu meta-analyysi kortisonin käytöstä ennenaikaisen synnytyksen aikana estämään keskosten keuhko-ongelmia ja kuolleisuutta. Halvan hoidon vaikuttavuutta oli selvitetty kahdeksassa eri työssä, yhteensä yli 2 000 raskaudessa ennen vuotta 1980. Kahtakymmentä steroidilla hoidettua raskautta kohti vältettiin yksi vastasyntyneen kuolema ja neljä vakavaa hengitysvaikeutta (RDS). Vuoden 1980 jälkeen on julkaistu ainakin yksitoista satunnaistettua tutkimusta (yhteensä noin 1 400 raskautta) samasta aiheesta (2). Nämäkin tutkijat olivat varmasti seuranneet alansa julkaisuja, monet myös tehneet klassisen kirjallisuuskatsauksen, mutta käynnistivät silti oman tutkimuksen.

Tuoko toistaminen lisäarvoa?

Tutkimuksen toistaminen on usein hyödyllistä. Vaikuttavuusarvion tarkentuminen (usein lupaavia ensimmäisiä tutkimuksia vähäisemmäksi) tai hieman erilaisen valmistemuodon osoittaminen esikuvansa veroiseksi on toki tärkeää. Ellei selvää eroa aikaisempiin havaintoihin synny, kaunistavat monet tällaiset tutkimukset silti kirjoittajansa kirjallisuusluetteloa, mutta saattavat myös jäädä vain kongressiabstrakteina julkaistuiksi. Jo kertaalleen osoitetun tosiasian toistettu mittaus ei syystäkään kiinnosta lehtien lukijoita eikä siis toimitustakaan.

Tutkimukseen suunnatut voimavarat – aika, taito ja materiaalit – ovat aina rajalliset. Perinteinen kirjallisuuskatsaus ei siksi enää ole riittävä peruste tutkimuskysymyksen asettamiseen. Mitenkä sitten parhaiten voisi päättää, kannat-

taako aloittaa uusi tutkimus lääkkeellä L joko vanhaa lääkettä V tai lumelääkettä vastaan? Ellei tutkimusryhmä ole jo koonnut ja pitänyt ajan tasalla tietoa juuri tämän hoidon vaikuttavuudesta, on nopeinta selvittää tilanne Cochrane-kirjastosta (CLIB).

Ongelman ratkaisu:

CLIBistä löytyy systemaattinen, 3100 potilasta käsittävä Cochrane-katsaus (3), jossa vanhan lääkkeen vaikutus osoittautui suurin piirtein artikkelissa A (4) osoitetun tasoiseksi. Artikkelin A tulokset olivat tarkasti analysoituina kuitenkin vähemmän selvät kuin alkuperäisen artikkelin Medline-abstraktista oli saattanut päätellä. Meta-analyysissä oli mukana 14 tutkimusta (myös aineisto A), joista kaksi Pohjoismaissa tehtyjä.

Yksi tutkimus (B,5) koski uutta lääkettä L; sen aineisto oli kooltaan hyvä (381 potilasta) ja vaikutuksen suuruus oli arvioitavissa: sairaalaan joutumisen absoluuttinen riskin vähenemä kuuden kuukauden aikana 7%, NNT 14 (95% luottamusväli ulottuu äärettömään). Yhden sairaalaan joutumisen estämiseksi pitäisi siis lääkkeellä L hoitaa 14 potilasta 6 kk ajan, pahimmillaan lääke ei suojaakaan tältä riskiltä lainkaan. Sairaalahoidon suhteellisen harvinaisuuden takia luottamusväli oli leveä ja havainnon totuusarvo jäi siten uusien tutkimusten varaan. Vaikka lääkeaine L ei kuulunut Cochrane-katsauksen rajauksen piiriin, sitä koskeva tutkimus oli tuotu esiin tärkeänä uutena mahdollisuutena. Katsauksen yhteenvedon mukaan uudet tutkimukset tämän lääkeaineryhmän vaikutuksista olisivat tarpeen etenkin potilailla, jotka tarvitsevat sairaalahoitoja taudin pahenemisivaiheiden vuoksi tiheästi, sillä useimmat tutkimukset oli tehty melko lievästi sairailta.

Systemaattinen katsaus – oikotie onneen

Vastuullinen tutkija pyrkii nykyään kattavaan kirjallisuushakuun ja kuvaa huolella myös sen, miten artikkelit on etsitty ja arvioitu. Jos omasta aiheesta on olemassa tasokas systemaattinen katsaus, riittää sen tarkistaminen ajantasaiseksi täydennyshaun avulla. Ellei ole, kannattaa työ aloittaa tekemällä itse tällainen sekundaaritutkimus. Samalla tutustuu aiheeseensa ja sen tutkimisen ongelmiin melkein kuin kantapään kautta – ainakin osaa ottaa joitakin muiden virheistä huomioon omaa tutkimussuunnitelmaansa kirjoittaessaan.

Cochrane-yhteistyön metodein tehdyissä katsauksissa on yksittäisten tutkimusten tilastollisen yhteenvedon (meta-analyysin) lisäksi tavallisesti kirjoittajan oma, laadullinen tulkinta tuloksen merkityksestä. Kliiniset johtopäätökset ja selvittämättömät tutkimusongelmat esitellään erikseen, usein melko yksityiskohtaisella tasolla. CLIB voi siis tarjota valmiita tutkimusaiheita ja joskus jopa tietoja käynnistyvistä monikeskustutkimuksista, joihin on mahdollista liittyä prospektiivisesti oman potilasaineiston voimin. Vaikka systemaattinen katsaus

ei aina anna tutkijalle aivan näin mutkatonta vastausta aiheen valintaan, on se kuitenkin tärkeä perusta. Rajalliset tutkimusmarkat ja -eurot kannattaa suunnata aiheeseen, joka hyvin luultavasti tuo todellista uutta tietoa ja kiinnostaa siten myös laajempaa kliinistä tutkijayhteisöä, julkaisijoita ja lukijoita.

Viitteet

1. Ketley D, Woods KL: Impact of clinical trials on clinical practice: Example of thrombolysis for acute myocardial infarction. *Lancet* 1993;342:891-4.
2. Crowley P: Prophylactic corticosteroids for preterm delivery. *CDRS* 1/1999.
3. Poole PJ, Black PN: Mucolytic agents for chronic bronchitis (Cochrane Review). Tietokannassa: *Cochrane Library* 1/1999. Oxford: Update Software.
4. Allegra L, Cordaro CI, Grassi C: Prevention of acute exacerbations of chronic obstructive bronchitis with carbocysteine lysine salt monohydrate: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Respiration* 1996;63:174-80.
5. Collet JP, Shapiro S, Ernst P ym.: Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Resp Critical Care Med* 1997;156:1719-24.

SYSTEMAATTISET KATSAUKSET JA HOITOSUOSITUKSET

Päätoimittaja Ilkka Kunnamo, Duodecim

Hoitosuosituksien laajasti hyväksytyssä määritelmässä todetaan, että ne ovat *systemaattisesti laadittuja* kannanottoja, joiden tarkoituksena on auttaa terveydenhuollon työntekijöitä ja potilaita päätöksenteossa. Aiemmin hoitosuosituksien pohjana oli yleensä asiantuntijaryhmän yhteinen sopimus, jota perusteltiin kirjallisuusviittein. Nykyisin hoitosuosituksia pyritään perustamaan systemaattisiin katsauksiin aina kun se on mahdollista.

Kansallisia hoitosuosituksia laaditaan keskitetysti koko maata varten, Suomessa esimerkiksi Duodecimin ja erikoislääkäriyhdistysten yhteisessä Käypä hoito -projektissa. Kansalliset hoitosuosituksia eivät aina ole käyttökelpoisia sellaisenaan, vaan usein on tarpeen tehdä niistä alueellinen sovellus, jota kutsutaan alueelliseksi hoitosuosituksiksi tai -ohjelmiksi. Myös yhtä paikkakuntaa tai sairaalaa koskevien paikallisten hoito-ohjelmien laatiminen on joskus hyödyllistä.

Toistensa täydentäjät

Systemaattiset katsaukset ja hoitosuosituksia täydentävät toisiaan näyttöön perustuvan hoidon edistämiseksi. Systemaattinen katsaus ei useimmiten kelpaa hoitosuosituksiksi eikä hoitosuosituksista tule tasokasta ilman taustalla olevia systemaattisia katsauksia.

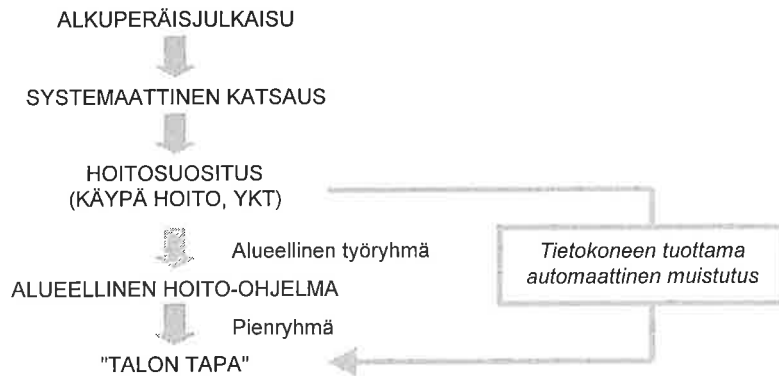
Systemaattinen katsaus on luonteeltaan tieteellinen artikkeli, jonka hyväksyminen julkaistavaksi perustuu käytettyjen menetelmien täsmälliseen kuvaukseen ja menetelmien pätevyys (harhattomuuteen). Hoitosuosituksissa on olennaista selkeys, joka edistää sen käytäntöön soveltamista.

Systemaattinen katsaus on tarkoitettu aiheeseen perehtyneille klinikoille, tutkijoille ja hoitosuosituksien laatijoille. Hoitosuositus on tarkoitettu käytännön työn tekijöille, sekä lääkäreille että muulle henkilökunnalle.

Systemaattinen katsaus ei yleensä sisällä tietoa hoidon kustannusvaikuttavuudesta. Näin siksikin, että kustannusvaikuttavuus riippuu tavasta, jolla hoito on järjestetty sekä paikallisesta kustannustasosta. Sen sijaan kansallisissa hoitosuosituksissa kustannusvaikuttavuudella on tärkeä sija, joskin sen arviointiin on vain harvoin käytettävissä tasokkaita lähteitä.

Systemaattiset katsaukset ja hoitosuosituksia ovat tärkeimmät lenkit ketjussa, joka muuntaa alkuperäistutkimusten tulokset käytännön toiminnaksi (kuva 1).

Kuva 1. Tutkimustiedon siirtyminen käytännön toimintaan terveydenhuollossa



Taustakatsaukset hoitosuosituksen liitteenä

Pelkkä näytön tason ilmoittaminen hoitosuosituksissa ei riitä. Grol ym. (1) esittävät, että suosituksia noudatettiin paremmin, jos niiden taustalla oleva näyttö oli selostettu. Toisaalta systemaattinen katsaus sisältää väistämättä melko monimutkaisia tilastollisia menetelmiä ja klinikolle tarpeetontakin tietoa. Systemaattisen katsauksen ja hoitosuosituksen väliin tarvitaan silta. Tällaisena siltana toimii parhaiten lyhyt tiivistelmä, jossa tutkimusnäyttö on kuvattu selkeästi sen kliinistä merkitystä painottaen (2). Tällaisen sillan merkityksen on oivaltanut myös BMJ Publishing Group, joka on kesästä -99 lähtien julkaissut Clinical Evidence -nimistä julkaisua. Siinä systemaattisten katsausten tulokset on tiivistetty ongelmalähtöisiin tiivistelmiin.

Useissa suosituksissa näytön aste on luokiteltu. Käypä hoito -suositusten neliportainen luokitus (taulukko 1) on synteesi näytön tilastollisesta merkityksestä ja tutkimustulosten kliinisestä merkityksestä. Suomalaisten hoitosuosituksien elektronisessa versiossa oleva näytönastekirjain toimii linkkinä taustakatsaukseen, jonka alussa on esitetty täsmällinen väittämä, johon näytönastekoodi viittaa. Taustakatsauksissa referoidaan aiheesta tehdyt systemaattiset katsaukset ja niiden puutteesta tai ohella alkuperäistutkimukset.

Systemaattisten katsausten ongelmia

Systemaattiset kirjallisuuskatsaukset kattavat tällä hetkellä vain pienehkön osan kaikista kliinisen lääketieteen ongelmista. Hoitosuosituksissa joudutaan yleensä aina ottamaan kantaa myös asioihin, joista ei ole systemaattisesti kerättyä tietoa. Siksi hoitosuosituksissa pitää käyttää myös kirjallisuusviitteitä, jotka eivät täytä systemaattisten katsausten mukaanottokriteereitä. Hoitosuosituksien taustakatsauksissa on selvästi ilmoitettava, perustuuko näyttö systemaattiseen katsaukseen vai muuhun julkaistuun tietoon.

Taulukko 1. Näytön asteen luokitus Käypä hoito -suosituksissa.

A	= Vahva tutkimusnäyttö. Useita menetelmällisesti tasokkaita tutkimuksia, joiden tulokset ovat samansuuntaisia.
B	= Kohtalainen tutkimusnäyttö. Ainakin yksi menetelmällisesti tasokas tutkimus tai useita kelvollisia tutkimuksia.
C	= Niukka tutkimusnäyttö. Ainakin yksi kelvollinen tieteellinen tutkimus.
D	= Ei tutkimusnäyttöä. Asiantuntijoiden tulkinta (paras arvio) tiedosta, joka ei täytä tieteelliseen tutkimukseen perustuvan näytön vaatimuksia.

Yksi systemaattisten katsausten ongelma on viive niiden päivittämisessä. Hoitosuosituksen tekijöiden on seurattava tuoreinta kirjallisuutta ja otettava huomioon uusimmat tasokkaat tutkimukset, joita ei vielä ole sisällytetty systemaattisiin katsauksiin.

Systemaattisiin katsauksiin hyväksytään mukaan vain edeltä käsin määritellyt kriteerit täyttävät tutkimukset. Hoidon ja ennaltaehkäisyn osalta vaaditaan yleensä kontrolloituja tutkimuksia. Systemaattisia katsauksia tehtäessä tutkimusten taso usein arvioidaan pisteyttämällä, kuinka monta laatukriteeriä tutkimus täyttää. Tuoreen analyysin mukaan valittu pisteytysmenetelmä saattaa merkittävästi vaikuttaa johtopäätöksiin, eivätkä kaikki pisteytykset tuota samanlaisia tuloksia (3). Silti laatukriteerit ovat todennäköisesti hyödyllisiä tutkimusten arvioinnissa ja hoitosuosituksia tehtäessä, kunhan kunkin kriteerin merkitys erikseen arvioidaan kussakin yksittäisessä tutkimuksessa (4). Jos on esimerkiksi mitattu kokonaiskuolleisuutta, ei ole tarpeen sokkouttaa lopputuloksen arvioijaa potilaiden saamalle hoidolle.

Systemaattiset katsaukset Käypä hoito -suositusten ja Yleislääkärin käsikirjan artikkelien taustalla

Käypä hoito -suosituksen suunnitteluvaiheessa ryhmän vetäjä tutustuu Cochrane-kirjastoon, ja ryhmälle tehdään kattava Medline-haku suosituksen aihepiiristä. Kaikki tähän mennessä julkaistut Käypä hoito -suositukset perustuvat ainakin jossakin kohdassa systemaattiseen katsaukseen, mutta valtaosassa hoitosuosituksen kannanotoissa tukeudutaan suoraan alkuperäisjulkaisuihin. Eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun hoitosuosituksessa tehtiin tiivistelmät kaikista Medline-haulla löytyneistä lukuisista kontrolloiduihin tutkimuksista. Ainoa aiheeseen liittyvä Cochrane-katsaus käsitteli kääpiöpalmu-uutteen tehoa eturauhasen liikakasvun hoidossa. Nivelreuman hoitosuositusta tehtäessä lähes kaikista reumalääkkeistä oli käytettävissä tuore Cochrane-katsaus. Ihon bakteeri-infektion hoitosuosituksen pohjaksi löytyi laajallakin haulla vain niukasti kontrolloituja tutkimuksia.

Yleislääkärin käsikirjan ja tietokannan toimitustyössä käytiin läpi Cochrane-kirjaston 3/99-version 628 valmista Cochrane-katsausta. Niistä 280 oli aihepiiriltään sellaisia, että niitä voitiin käyttää tausta-aineistona YKT:n artikkelien näytön asteita määriteltäessä.

Jos Cochrane-kirjaston nykyinen karttumisvauhti ei hidastu, on siitä jo muutama vuoden kuluessa löydettävissä tausta-aineistoa lähes kaikkiin hoitosuosituksiin.

Tulevaisuuden haasteet ja mahdollisuudet

Systemaattisten katsausten kehittämisessä on tärkeintä vähentää tutkimusten valinnan ja niiden tulosten tiivistämisen ja yhdistämisen aiheuttamia harhoja ja parantaa menetelmiä, joilla yksittäisten tutkimusten luotettavuutta arvioidaan. Kansallisten hoitosuositusten laadinnassa on kehitettävä menetelmiä, joilla systemaattisten katsausten tulokset esitetään hoidon valintaa parhaiten avustavalla tavalla ja toisaalta tutkittava, millä tavoin edistetään hoitosuositusten soveltamista käytännössä.

Yhä useammin valistunut potilas ja hänen lääkärinsä tekevät hoitopäätöksen yhdessä. Siksi systemaattisten katsausten tulokset ja hoitosuositusten sisältö tulee voida selostaa potilaalle havainnollisella tavalla. Potilaille tarkoitettun informaation tuottajille tämä on vaativa tehtävä. Koska potilaan omat arvostukset lopulta määräävät hoidon valinnan, tulee hänelle tarjota täsmällistä tietoa siitä, miten hoidosta saatava hyöty ja hoidon asettamat rajoitukset kohdistuvat hänelle tärkeisiin asioihin.

Tärkein tulevaisuuden haaste onkin hoitosuositusten soveltaminen yksilöllisesti erilaisiin potilaisiin. Tutkimusten tuloksia ei pidä esittää vain tietyn interventi-
on keskimääräisenä vaikutuksena suuressa potilasjoukossa, vaan tulokset on analysoitava monissa alaryhmissä. Riittävän suuria aineistoja alaryhmäanalyysiin saadaan usein vain yhdistämällä eri tutkimusten tuloksia systemaattisessa katsauksessa. Hoitosuositusta potilaaseen sovellettaessa on määriteltävä, mihin alaryhmiin potilas kuuluu, ja sovellettava suositusta yksilöllisesti tämän mukaisesti. Esimerkiksi potilaan henkilökohtainen riski saada tietty sairaus tai komplikaatio, jota lääkityksellä pyritään estämään, ja toisaalta lääkkeen teho juuri tämän tyyppisellä potilaalla ja tällä riskitasolla vaikuttavat lääkehoitopäätökseen.

Viitteet

1. Grol R, Dalhuijsen J, Thomas S ym. Attributes of clinical guidelines that influence use of guidelines in general practice: observational study. *BMJ* 1998;317:858-61.
2. Cook DJ, Greengold NL, Ellrodt AG, Weingarten SR. The relation between systematic reviews and practice guidelines. *Ann Intern Med* 1997;127:210-6.
3. Jüni P, Witschi A, Bloch R, Egger M. The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis. *JAMA* 1999;282:1054-60.
4. Berlin JA, Rennie D. Measuring the quality of trials. The quality of quality scales. *JAMA* 1999;282:1083-5.

EETTISIÄ NÄKÖKULMIA SYSTEMAATTISIIN KIRJALLISUUSKATSAUKSIIN

*Dr Peter C. Gøtzsche, Pohjoismainen Cochrane-keskus, Kööpenhamina
(käännös Helena Varonen, Stakes)*

Helsingin julistus

Kliininen tutkimus tulee suunnitella ja toteuttaa ottaen huomioon Helsingin julistus, jonka peruseriaatteet alkavat: ”Ihmiseen kohdistuvassa biolääketieteellisessä tutkimustyössä tulee noudattaa yleisesti hyväksytyjä tieteellisiä periaatteita ja sen tulee perustua asiamukaisesti suoritettuihin laboratorio- ja eläinkokeisiin sekä tieteellisen kirjallisuuden perusteelliseen tuntemukseen.” (1)

Perusteellinen kirjallisuuden kartoitus on viime vuosina saanut uuden merkityksen. Enää ei riitä, että tutkija ja tutkimusta rahoittava taho tuntevat hyvin tutkimusalueensa. Jotta turhaa ja mahdollisesti epäeettistä tutkimusta voitaisiin välttää, tulee kirjallisuus kartoittaa systemaattisesti, noudattaen epidemiologisen tutkimuksen peruseriaatteita.

Tätä asiaa valottaa esimerkki liuotushoidosta streptokinaasilla sydäninfarktin hoidossa (2). Ensimmäiset kontrolloidut tutkimukset liuotushoidosta tehtiin 30 vuotta sitten. Ne osoittivat, että liuotushoito on tehokasta, mutta tutkimukset olivat pieniä ja luottamusvälit laajoja. Vaikutusta osoittavat tulokset eivät olleet tilastollisesti merkitseviä, joten todellinen vaikutus saattoi olla yhtä hyvin hyödyllinen kuin haitallinen. Seuraavat tutkimukset antoivat vaihtelevia tuloksia ja johtopäätöksen tekeminen niistä olisi ollut lähes mahdotonta, ilman meta-analyysin suorittamista. Kuitenkin 70-luvulla meta-analyysin metodologia ja vahvuudet tunnettiin vielä huonosti lääketieteen piirissä ja kukaan ei tullut tehneeksi meta-analyysiä streptokinaasihoidon vaikuttavuuden selvittämiseksi.

Ensimmäinen tällainen meta-analyysi julkaistiin vuonna 1985 (3). Tämä tutkimus osoitti, että streptokinaasihoido merkitsee selvää sydäninfarktikuoletisuuden laskua (22 % lasku, luottamusväli 17–27 %). Kirjoittajat totesivat, että mahdollinen syy streptokinaasin vähäiseen käyttöön oli annostelun hankaluus, ja he suosittelivat laajoja tutkimuksia yksinkertaisemmista annostelutavoista. Kaksi tällaista tutkimusta, molemmissa yli 10 000 potilasta, oli jo tekeillä, kun meta-analyysi julkaistiin. Molemmat näistä tutkimuksista osoittivat hoidon vaikuttavaksi. Pian tämän jälkeen streptokinaasi tuli rutiinikäyttöön, ja myös oppikirjat ja katsausartikkelit alkoivat suositella hoitoa (2).

Opetus tästä oli, että liuotushoito olisi voitu ottaa käyttöön jo noin 10 vuotta aikaisemmin, jos joku olisi tehnyt meta-analyysin. Jo 70-luvulla oli riittävästi tutkimustietoa hoidon kuolleisuutta vähentävästä vaikutuksesta. Käytettävissä

olevat tutkimukset olivat lisäksi harhattomia, toisin sanoen pienet tutkimukset eivät tuottaneet suurempia arvioita hoidon tehosta kuin suuret tutkimukset.

Ilman suuria hoitotutkimuksia klinikoilta saattaa jäädä huomaamatta, että harhatonta, luotettavaa tutkimustietoa on jo riittävästi. Tutkimustiedon kertymistä voitaisiin todentaa myös kumulatiivisella meta-analyysillä, jota päivitetään aina kun uusia tutkimuksia julkaistaan. Suuret tutkimukset eivät useinkaan muuta hoidon vaikutuksen piste-estimaattia huomattavasti; niiden vaikutus on usein ainoastaan luottamusväliä kaventava.

Pohjoismaisessa Cochrane-keskuksessa tehty tutkimus on nostanut esiin vastaavia esimerkkejä hoidon käyttöön oton viivästymisestä. Systemaattisen katsauksen kysymyksenä oli, onko matala-annoksinen prednisoloni (annos vähemmän kuin 15 mg päivässä) tehokasta nivelreuman hoidossa (4,5). Yllätykseksemme luimme viimeisen aiheesta julkaistun lumekontrolloidun hoitokokeen johtopäätöksistä, että ”Toistaiseksi yksikään tutkimus ei ole osoittanut merkittävää tehoa matala-annoksisesta prednisolonihoidosta”. Kirjoittajat eivät olleet löytäneet yhtäkään yhdeksästä hoitokokeesta, jotka kokosimme systemaattiseen katsaukseen, vaikka ne kaikki olivat löydettävissä Medline-haulla. Useimmat näistä tutkimuksista osoittivat merkittävää hoidon tehoa ja meta-analyysi näytti hyvin vakuuttavasti, että matala-annoksiset steroidit olivat paitsi tehokkaampia kuin lumelääke, myös vaikuttavampia kuin anti-inflammatoriset analgeetit. Uusin tutkimus oli tämän vuoksi ollut tarpeeton.

Hoidon perustaminen kokemuseräiseen tietoon voi vahingoittaa potilasta

Lääketieteen alalla on moraalinen velvollisuus vaatia olemassa olevan tutkimustiedon systemaattista läpikäymistä, ja tämän yhteisen tietämyksen jatkuvaa päivittämistä ja saataville asettamista. Tätä näkemystä puoltavat edellä kuvatut esimerkit. Jos näin ei toimita, voidaan hukata tärkeitä uusia hoitomuotoja tai toisinaan myös tehdä haittaa potilaille.

Rutiininomainen lidokaiinihoito infarktipotilaille on esimerkki tästä. Se on tuntunut klinikosta hyvältä vaihtoehdolta infarktipotilaiden hoidossa, koska lidokaiini rauhoittaa rytmihäiriöt. Kuitenkin meta-analyysiin yhdistetty tutkimustieto osoitti, että lidokaiinihoito lisää infarktipotilaiden kuolleisuutta. Huolimatta kertyvästä tutkimustiedosta, rutiininomaista lidokaiinihoitoa on suosittu ja käytetty vuosikymmeniä (2). Hoidosta ollaan luopumassa ja kimmokkeena tähän on saattanut olla havainto, että muutkin rytmihäiriölääkkeet voivat olla haitallisia.

Lidokaiini-esimerkki osoittaa, että klinikot eivät aina toimi parhaan saatavilla olevan tiedon perusteella, vaan luottavat omaan kliniseen kokemukseensa ja teoriasta johdettuihin päätelmiin. Uusien hoitomuotojen aloittaminen saattaa tuottaa vastarintaa. Esimerkiksi streptokinaasin käyttöönotto oli vastenmielistä monille lääkäreille, koska komplikaationa joskus esiintyvän vuodon aiheuttaminen potilaalle on lääkärille hyvin epämieluisa kokemus.

Perinteisten katsausten ja pääkirjoitusten ongelmat

Perinteiset, epäsystemaattiset katsaukset ovat edelleen hyvin suosittuja lääketieteellisessä kirjallisuudessa. British Medical Journal (BMJ) ja Lancet julkaisivat vuonna 1994 molemmat katsausartikkelin, jossa suositeltiin vuotaviin ruokatorven kohjuihin erilaisia vaikuttavina pidettyjä hoitomuotoja. Katsauksessa todettiin esimerkiksi, että ”injisoitu skleroterapia pitää 95 % tapauksista vuodon hallinnassa ” (6) ja ”osaavan tiimin käsissä pallotamponaatio rajoittaa vuodon jopa 90 % tapauksista” (7). Valitettavasti nämä hoitolinjat ovat harhaanjohtavia. Yhdessä systemaattiseen katsaukseen poimimassamme tutkimuksessa todettiin, että 83 % lumelääkkeellä hoidetuista tapauksista lakkasi vuotamasta. Totuus on, että suurimmalla osalla potilaista kohjut lakkaavat vuotamasta itsestään, ja tämän totesivat myös katsausartikkelit, tosin yleisyytenä niissä pidettiin 60 %:ia. BMJ:n ja Lancetin katsausten kuvaukset saattavat ilmentää taudin luonnollista kulkua eikä raporteilla hoidon tehosta ole mielekkyyttä, jos saatavana ei ole tietoa vastaavista, ilman hoitoa olleista kontrolliryhmistä.

Toinen hoitomuoto, jota usein perinteisissä katsauksissa suositellaan vuotavien kohjujen hoitoon on somatostatiini tai sen johdannainen oktreotidi. Teimme systemaattisen katsauksen näistä lääkkeistä emmekä voineet osoittaa hoidon tehoa. Tuloksemme julkaistiin BMJ:ssä 1995. Vuotta myöhemmin BMJ:n pääkirjoituksessa näitä lääkkeitä suositeltiin taas, viittaamatta systemaattiseen katsauksemme tai siihen koottuihin hoitokokeisiin. Olemme nyt koonneet katsauksemme seitsemän alkuperäistutkimusta ja julkaisseet sen päivitettyinä Cochrane-kirjastossa (8). Vieläkään ei ole näyttöä, että lääkkeet vaikuttaisivat potilaiden kuolleisuuteen, mutta niiden ansiosta säästyy keskimäärin yksi yksikkö verta potilasta kohden. Hoidettaessa tätä potilasryhmää verta tilataan yleensä kuusi yksikköä, joten emme pidä tätä vaikutusta kliinisesti merkittävänä. Johtopäätelmästämme voidaan kiistellä, mutta joka tapauksessa se perustuu tutkimusnäyttöön toisin kuin suositukset perinteisissä katsausartikkeleissa.

Toinen katsaus koskee pölypunkki-allergiaa ja astmaa (9). Erilaisia kemiallisia ja estemenetelmiä on käytetty tappamaan ja poistamaan pölypunkit allergiapotilaiden makuuhuoneista ja näitä menetelmiä myös suositellaan ja käytetään. Esimerkiksi Lancetissa julkaistun katsauksen kirjoittaja esitti lokakuussa 1997, että ”patjan koteloiminen vähentää pölypunkeille allergisten astmatikoiden oireita ja keuhkoputkien reaktiviteettia merkittävästi”. Hän viittasi yhteen tutkimukseen, jossa keuhkoputkien hyperreaktiviteetin todettiin vähenevän.

Systemaattiseen katsaukseen löytyi aiheesta 22 tutkimusta ja johtopäätöksemme oli, että nykyisiä kemiallisia tai fysikaalisia menetelmiä ei voi suositella astman ennaltaehkäisyyn. Todennäköisesti selitys tähän yllättävään havaintoon on, että pölypunkkien määrä pitäisi onnistua saamaan hyvin vähäiseksi, jotta menetelmät vaikuttaisivat ja nykyisillä keinoilla tämä ei ole mahdollista. Keinot pölypunkkien vähentämiseksi merkitsevät huomattavaa liiketoimintaa eräissä maissa ja tuloksemme eivät ole sen vuoksi olleet kaikkialla tervetulleita. Olemme käyneet alkuperäistutkimukset läpi useita kertoja eikä aineistosta mitenkään ole saatavissa esiin osoitusta estokeinojen vaikuttavuudesta.

Viimeinen esimerkki koskee kotisynnytystä. Archie Cochrane myönsi gynekologeille ja obstetrikeille puisen lusikan tunnustuksena takapajuisuudesta, koska he 60-luvulla jättivät käyttämättä tilaisuuden vertailla satunnaistetulla koeasetelmalla kotisynnytystä ja sairaalasyntytystä äideillä, joiden komplikaatioiden riski on matala (10). Vielä tänäkään päivänä tätä asiaa ei ole tutkittu satunnaistetulla hoitokokeella, lukuun ottamatta 11 potilaan pilottitutkimusta. Ole Olsen Pohjoismaisessa Cochrane-keskuksessa on käynyt läpi ei-kokeelliset tutkimukset (11). Hänen meta-analyysinsä ja muu epidemiologinen tutkimustieto on vakuuttavaa. Kotona synnyttämisen näyttää turvalliselta äideille, joilla ei ole erityisiä riskitekijöitä. Tämä sanoma ei yleensä nouse esiin perinteisissä katsauksissa ja pääkirjoituksissa. Näyttää siltä, että Cochranen kritiikki oli paikallaan: oli väärin tehdä terveistä naisista potilaita.

Rahoittajien ja tutkimuseettisten toimikuntien osuus

Useita ylläolevaan otsikkoon liittyviä ongelmia käsiteltiin BMJ:n artikkelissa 1996 (12). Yksi ehdotuksista (taulukko 1) oli, että tutkimuseettisten toimikuntien tulee edellyttää, että aiheesta on tehty systemaattinen katsaus ennen rahoituksen myöntämistä. Tämä järjestelmä on nyt otettu käyttöön Tanskassa, jossa tutkimuseettinen toimikunta selkeästi edellyttää systemaattista kirjallisuuden kartoitusta. Tanskalainen suositus on toistaiseksi julkaistu vain tanskan kielellä, mutta se käännetään englanniksi ja toivottavaa on, että käytäntö leviää muihin maihin, koska tällä tavalla voidaan selvästi estää turhaa ja epäeettistä tutkimusta. Myös rahoittajatahojen olisi syytä ottaa vaatimus systemaattisesta kirjallisuuden kartoittamisesta käyttöönsä, koska päällekkäinen tutkimustyö merkitsee resurssien tuhlaamista.

Taulukko 1. Ehdotus tutkimuseettisille toimikunnille

- Vaatikkaa systemaattinen katsaus ennen tutkimussuunnitelman hyväksymistä
- Vaatikkaa, että tutkimuspotilaille annetaan tiivistelmä asiaankuuluvista systemaattisista katsauksista
- Vaatikkaa, että kliiniset hoitokokeet rekisteröidään tutkimuksen alkaessa edellytyksenä tutkimuksen hyväksymiselle
- Vaatikkaa sitoumus, että tutkimuksen tulokset tehdään julkisesti saataviksi edellytyksenä tutkimuksen hyväksymiselle
- Seuratkaa hyväksytyjen tutkimusten tulosten raportointia

Voidaan tietysti kysyä, pystyvätkö eettisten toimikuntien maallikkojäsenet arvioimaan systemaattisen katsausten tietoja tai ovatko systemaattiset katsaukset riittävän laadukkaasti tehtyjä. Arviointia helpottamaan on tehty suosituksia (esim. Andy Oxmanin ym. laatima, 13). Systemaattisen katsauksen arviointi ei ole sen vaikeampaa kuin tutkimushankkeen arviointi, joten sen pitäisi olla mahdollista tutkimuseettisille toimikunnille.

Toiseksi, BMJ:n artikkelin kirjoittajat ehdottivat, että tutkimuspotilaille pitäisi antaa tiivistelmä systemaattisesti kootusta tutkimustiedosta. Ilman tällaista informaatiota potilaat eivät voi arvioida uuden tutkimuksen tarpeellisuutta. Toinen laajoista liuotushoitoa koskevista tutkimuksista voi valottaa tätä kysymystä. Kuten edellä esitettiin, meta-analyysit olivat tekemättä, kun kaksi suurta tutkimusta käynnistettiin, eikä potilailla ollut tämän vuoksi varmaa tietoa, mitä tutkimukseen osallistuminen merkitsisi.

Tilanne muuttui vielä mutkikkaammaksi, kun tutkimuksen alustava analyysi vakuuttavasti osoitti, että liuotushoito vähensi kuolleisuutta potilailla, jotka saivat lääkityksen 0–4 tuntia kivun alkamisesta. Kuitenkin tutkimukseen otettiin edelleen uusia potilaita, jos hoitava lääkäri oli epävarma hoidon vaikuttavuudesta (14). Ihmettelyn, mitä lääkärit kertoivat näille potilaille ja epäilen, että se ei ollut sopusoinnussa Helsingin julistuksen kanssa, joka kieltää tutkijoita käyttämästä potilaita hyödykseen. Helsingin julistus edellyttää, että myös kontrolliryhmän potilaiden tulee saada paras mahdollinen hoito, joka tuolloin oli streptokinaasi, jonka vaikutuksesta ei enää ollut epäilystä.

Kolmanneksi BMJ:n artikkelin kirjoittajat ehdottavat, että tutkimustulokset pitäisi saattaa julkisesti saataville tutkimuksen hyväksymisen ehtona. Monet potilaat osallistuvat tutkimukseen hyödyttääkseen tulevia potilaita. Heidän pannaan ei arvosteta, jos tulosten saatavuutta ei voida taata. Tämä on merkittävä ongelma, koska on osoitettu, että tulokset, jotka eivät miellytä tutkijaa tai tutkimuksen rahoittajaa, jäävät useammin julkaisematta kuin positiiviset tulokset, kuten on kerrottu toisaalla tässä julkaisussa. Tämä asia toivottavasti muuttuu ajan myötä, kun tutkimuseettiset toimikunnat alkavat vaatia, että tutkimustulokset myös julkaistaan. Tanskan tutkimuseettinen toimikunta harkitsee tutkimusraporttien edellyttämistä tutkijoilta sopivan ajan kuluttua, jonka tutkimusraportin kirjoittaminen vaatii. Jos tästä tulee totta, se merkitsee, että lääketeollisuus ei voi enää viitata julkaisemattomiin tietoihin, joihin ulkopuoliset eivät pääse käsiksi. Tämä kehitys olisi erittäin toivottavaa.

Johtopäätökset

On tavallista, että ristiriitoja esiintyy olemassa olevan tutkimustiedon ja toisaalta hoitokäytäntöjen, hoitosuosittelujen ja uusien tutkimussuunnitelmien välillä. Hyvin perustavanlaatuisia eettisiä kysymyksiä liittyy siihen, tehdäänkö systemaattisia katsauksia vai eikö tehdä, ja käytetäänkö systemaattisia katsauksia terveydenhuollossa vai eikö käytetä.

Viitteet

1. World Medical Association Declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. *Nord Med* 1992;107:25.

2. Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts. *JAMA* 1992;268:240-8.
3. Yusuf S, Collins R, Peto R, Furberg C, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, et al. Intravenous and intracoronary fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: overview of results on mortality, reinfarction and side-effects from 33 randomized controlled trials. *Eur Heart J* 1985;6:556-85.
4. Gøtzsche PC, Johansen HK. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis. Musculoskeletal Module in the Cochrane Database of Systematic Reviews. Cochrane Library. Cochrane Collaboration; Issue 3. Oxford: Update Software; 1997.
5. Gøtzsche PC, Johansen HK. Meta-analysis of short term low dose prednisolone versus placebo and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *BMJ* 1998;316:811-8.
6. Williams SGJ, Westaby D. Management of variceal haemorrhage. *BMJ* 1994;308:1213-7.
7. Bornman PC, Krige JEJ, Terblanche J. Management of oesophageal varices. *Lancet* 1994;343:1079-84.
8. Gøtzsche PC. Somatostatin or octreotide vs placebo in bleeding oesophageal varices. Hepato-Biliary Module of the Cochrane Database of Systematic Reviews. Cochrane Library. Cochrane Collaboration. Issue 2. Oxford: Update Software; 1998.
9. Hammarquist C, Burr M, Gøtzsche PC. House dust mite control measures in the management of asthma in adults and children. Airways Module in the Cochrane Database of Systematic Reviews. Cochrane Library. Cochrane Collaboration; Issue 3. Oxford: Update Software; 1996 (protocol).
10. Cochrane AL. 1931-1971: a critical review, with particular reference to the medical profession. In: *Medicines for the year 2000*. London: Office of Health Economics, 1979, 1-11.
11. Olsen O. Meta-analysis of the safety of home birth. *Birth* 1997;24(1):4-13.
12. Savulescu J, Chalmers I, Blunt J. Are research ethics committees behaving unethically? Some suggestions for improving performance and accountability. *BMJ* 1996;313:1390-3.
13. Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH. Users guides to the medical literature VI. How to use an overview. *JAMA* 1994;272:1367-71.
14. ISIS-2 (second international study of infarct survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;ii:349-60.

SYSTEMAATTISTEN KATSAUSTEN METODOLOGISIA KYSYMYKSIÄ

*Dr Andy Oxman, National Institute of Public Health, Oslo
(käännös Helena Varonen, Stakes)*

Tieto systemaattisten katsausten metodologisista kysymyksistä on viime vuosina lisääntynyt nopeasti. Metodologiaa ovat kehittäneet pääasiassa tutkijat, jotka työskentelevät kliinisten ongelmien parissa. Tiedon keräämisen menetelmät ja tutkimustiedon arvioinnin keinot on tärkeää tuntea systemaattisia kirjallisuuskatsauksia tehtäessä ja luettaessa.

Julkaisuharha

Uutta tutkimustietoa julkaisuharhasta saatiin vuonna 1997, kun australialaiset Stern ja Simes selvittivät, miten tutkimuseettisen komitean Sydneyssä hyväksymät tutkimukset olivat edenneet (1). Australialaiset seurasivat tutkimuksia, jotka oli hyväksytty eettisessä komiteassa vuosina 1979–1988. He ottivat yhteyttä tutkijoihin saadakseen tietoja tutkimusten julkaisemisesta ja tuloksista. He selvittivät yhteyksiä tutkimusten taustatietojen, tulosten ja julkaisemisen välillä ja etsivät syitä julkaisemisen viivästymiseen. Tulokset olivat hyvin samankaltaisia kuin kolmessa aikaisemmassa vastaavanlaisessa selvityksessä.

Tulokset vahvistivat sen, mistä on saatu vihjeitä jo useamman vuosikymmenen ajan: positiiviset tulokset julkaistaan suuremmalla todennäköisyydellä kuin negatiiviset. Positiivisilla tuloksilla tarkoitetaan tässä tilastollisesti merkitseviä lopputuloksia (tilastollisen merkitsevyyden rajana $p < 0,05$). Vastaavasti negatiiviset tulokset eivät ole tilastollisesti merkitseviä. On myös osoitettu, että suurta vaikutusta osoittavat tutkimukset julkaistaan todennäköisemmin kuin pientä vaikutusta osoittavat. Australaistutkimus osoitti, että julkaisemisessa oli merkittävä ero, kun verrattiin tutkimuksia, joiden tulosten p-arvo oli alle 0,05 tutkimuksiin, joissa p-arvo oli yli 0,10. Lisäksi negatiivisten tulosten julkaisemiseen kului keskimäärin kolme vuotta kauemmin kuin positiivisten.

Mitä tästä pitäisi päätellä? Ensinnäkin, systemaattisissa katsauksissa tulee käyttää myös julkaisematonta tietoa, vaikka joidenkin lääketieteellisten lehtien päätoimittajat ovat vastustaneet tällaista käytäntöä. On toistuvasti osoitettu, että johtopäätökset ovat erilaisia, jos systemaattinen katsaus perustuu vain julkaistuun tietoon kuin jos tutkimuksessa on käytetty myös julkaisematonta tietoa. Jos käytetään vain julkaistuja aineistoja, saadaan hoidon vaikutuksesta usein liioitellun hyvä kuva. Tämä voi johtaa jopa mahdollisesti haitallisten hoitomuotojen käyttöönottoon, esimerkkinä kemoterapian käyttö munasarjasyövän hoidossa. Jos hoidon vaikuttavuutta yliarvioidaan, on olemassa vaara, että hoidolla vahingoitetaan ihmisiä.

Toiseksi Simes kollegoineen ehdotti, että meta-analyysit pitäisi rajata ennen tiettyä ajankohtaa aloitettuihin tutkimuksiin, jotta viivästyneen julkaisun tuoma harha vältettäisiin. Systemaattisiin katsauksiin voisi liittää herkkyysanalyysin, jossa seurattaisiin lopputuloksen muutosta, jos mukaan otetaan vain ennen tiettyä ajankohtaa aloitetut tutkimukset. Kolmanneksi, retrospektiivinen tiedonkeruu on vaikeaa. Simes ja kumppanit totesivat saman kuin monet muut aikaisemmin: mitä enemmän aikaa on kulunut, sitä vaikeampaa on saada yhteyttä alkuperäistöiden tekijöihin, tavoittaa kirjoittajia ja päästä heidän kanssaan yhteistyöhön tai edes saada heitä muistamaan etsittyä tietoa.

Julkaisuharhan välttämiseksi tärkeintä olisi, että uudet hoitokokeet rekisteröidään. Julkaisuharhaa ei voida ehkäistä, ellei ole olemassa joko valtakunnallisella tai alueellisella tasolla rekisteriä kaikista aloitetuista hoitotutkimuksista.

Kieliharha

Kielestä johtuvaa harhaa voi syntyä, jos katsaukseen hyväksytään vain englanninkieliset tutkimukset eikä mukaan etsitä muulla kielellä julkaistuja tutkimuksia. Jos tutkimus tuottaa hyviä, tilastollisesti merkitseviä tuloksia, se pyritään lähettämään arvostettuihin lehtiin, kuten BMJ:iin tai Lancetiin, ja artikkelin julkaisumahdollisuudet ovat hyvät. Jos taas tulokset eivät ole merkitseviä, tutkimus päättyy helpommin julkaistavaksi vain kotimaassa, usein muulla kielellä kuin englanniksi.

Kunnollista näyttöä kieliharhan olemassaolosta ei ollut, ennen kuin Matthias Egger kollegoineen julkaisi aiheesta tutkimuksensa (2). Cochrane-yhteistyössä he etsivät satunnaistettuja hoitokokeita käsinhaulla viidestä tärkeimmästä saksankielisestä lääketieteellisestä julkaisusta. Tämän jälkeen he tarkistivat, olivatko samat kirjoittajat julkaisseet artikkeleita englanniksi. Haussa löydettiin 40 samojen kirjoittajien tutkimusparia, joista toinen oli julkaistu saksaksi ja toinen englanniksi. Saksankielisistä artikkeleista 35 %:ssa raportoitiin tilastollisesti merkittävä tulos, englanninkielisistä 62 %:ssa. Tälle erolle ei löydetty muuta selittävää tekijää kuin kieli. Saksan- ja englanninkielisten tutkimusten laadussa ei ollut eroa. Saman havainnon teki David Moher työtovereineen vuonna 1996 julkaisemassaan artikkelissa (3): tutkimusten laatu ei ollut yhteydessä siihen, oliko ne julkaistu englanniksi vai muulla kielellä. Otoskoot eivät poikenneet toisistaan. Englanniksi julkaistiin hieman enemmän lumekontrolloituja tutkimuksia, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä.

Kieliharha johtaa samaan lopputulokseen kuin julkaisuharha: sen seurauksena hoidon vaikutusta yleensä yliarvioidaan. Cochrane-yhteistyön tavoite löytää kaikki mahdolliset kontrolloidut tutkimukset on tärkeä systemaattisten katsausten validiteetin kannalta. Nykyisellään Cochrane-kirjasto on kattavin kontrolloitujen hoitokokeiden tietokanta; se on kattavampi kuin Medline, EMBASE tai mikään muu yksittäinen tietokanta.

Toistojulkaisemisen aiheuttama harha

Kolmas tärkeä tutkimus käsittelee toistojulkaisemisesta aiheutunutta harhaa (4). Vaikka päätoimittajien Vancouver-ohjeissa vastustetaan tutkimusten julkaisemista toistamiseen, sitä edelleen tapahtuu. Usein toistojulkaisemiseen on hyvät syyt eikä siitä aiheudu ongelmia: julkaistaan lisätietoa, seurantatuloksia tai selvennyksiä. Aina ei ole helppoa sanoa, onko kyseessä duplikaatti vai ei, mikä tekee tilanteen systemaattisten katsausten kannalta ongelmalliseksi. Tästä esimerkkinä ovat leikkauksen jälkeiseen pahoinvointiin käytettyä lääkettä, ondansetronia, koskevat tutkimukset. Siitä julkaistiin vuosina 1991–1996 84 artikkelia, joissa oli yhteensä 12 000 tutkittua potilasta. Tämän jälkeen julkaistiin vielä 14 tutkimusta, joissa käsiteltiin 3 000 potilaan alaryhmän tuloksia. Missään näistä artikkeleista ei selkeästi kerrottu, että käsitellyt potilaat olivat samoja kuin aikaisemmissa julkaisuissa.

Kun tutkimusten tulokset koottiin yhteen ja toistojulkaisut jätettiin huomiotta, oli intervention NNT-arvo (number needed to treat) 16, eli 16 potilasta pitää hoitaa lääkkeellä, jotta vältetään yksi ei-toivottu hoidon lopputulos. Jos huomiointiin kaikki tutkimukset, myös duplikaatit, oli NNT-arvo 3. Jos siis meta-analyysiin otetaan epähuomiossa mukaan toistetusti julkaistua tietoa, voidaan saada liioitellun hyvä kuva lääkkeen todellisesta vaikutuksesta.

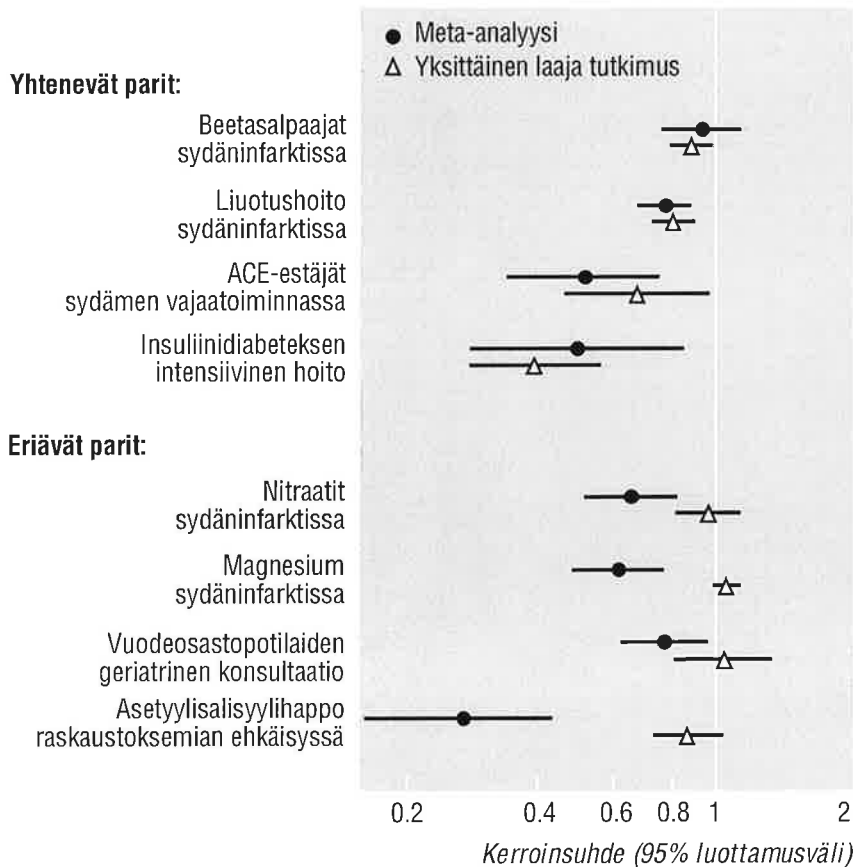
Monet asiat voivat tehdä toistojulkaisemisen tunnistamisen vaikeaksi. Kirjoittajien nimet vaihtelevat, joskus jopa niin, ettei samoja kirjoittajia ole enää mukana lainkaan. Joskus julkaisut voivat olla erikielisiä niin, että toisella kielellä julkaistuu raporttiin ei ole viittausta. Joskus monikeskustutkimuksissa kukin keskus julkaisee erikseen omat tuloksensa eli koko tutkimuksen alaryhmän. Yhtä kaikki, toistojulkaiseminen voi aiheuttaa päänvaivaa systemaattisen katsauksen laatijalle ja johtaa harhaiseen arvioon hoitomuodon tehosta.

Testi julkaisuharhan arvioimiseen

Yksi tapa arvioida julkaisuharhan mahdollisuutta on tarkastella silmämääräisesti tulosten jakaantumista. Tämän työn helpottamiseksi on alettu piirtää ns. suppilokuvaajia. Matthias Egger työtovereineen on kehittänyt samaa asiaa varten yksinkertaisen tilastollisen testin (5), joka on kattavampi ja paremmin toistettavissa kuin suppilokuvaajan silmäily. Eggerin ryhmä kehitti testin tutkimalla 37 julkaistua meta-analyysiä sekä 38 meta-analyysiä, jotka löytyivät Cochrane-tietokannan ensimmäisestä, vuonna 1996 julkaistusta versiosta. He vertailivat meta-analyysien tuloksia kahdeksaan laajaan yksittäiseen tutkimukseen, jotka oli julkaistu meta-analyysien jälkeen. Näissä kahdeksassa laajassa tutkimuksessa tulosten tarkkuus oli erittäin hyvä, luottamusvälit olivat kapeita ja tutkittuja potilaita oli paljon. Muodostui kahdeksan paria: neljässä tulokset olivat yhteneviä ja neljässä parissa laajan tutkimuksen tulos poikkesi aikaisemmasta meta-analyysistä.

Kuvassa 1 esitetään nämä neljä paria, joista monet ovat yleisesti tunnettuja. Ensimmäinen käsittelee beetasalpaajia sydäninfarktin hoidossa, josta meta-analyysi ja laaja tutkimus antavat hyvin samansuuntaisen tuloksen. Muut koskevat sydäninfarktin liuotushoitoa, ACE-estäjiä sydämen vajaatoiminnassa ja intensiivistä hoitoa insuliinidiabeteksessa. Kaikissa tulokset ovat vakuuttavasti samansuuntaiset.

Kuva 1. Tulokset neljästä yhtenevästä ja neljästä eriävästä parista, joissa verrataan meta-analyysiä ja laajaa satunnaistettua kontrolloitua tutkimusta.

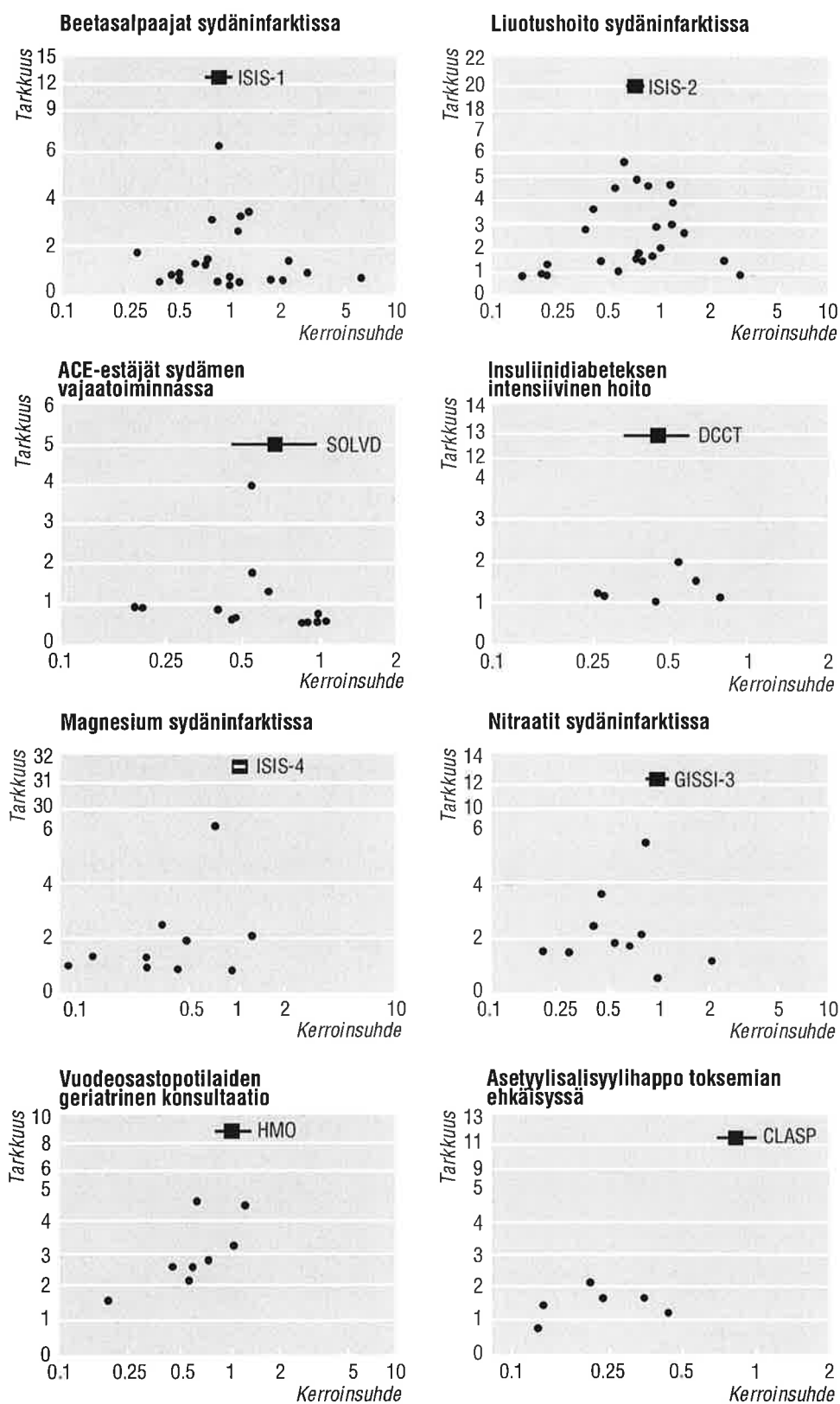


Neljä jälkimmäistä paria aiheuttaa enemmän pohdintaa ja nämäkin ovat yleisesti tunnettuja tapauksia: nitraatit sydäninfarktin hoidossa (meta-analyysi osoitti vaikutusta, laaja tutkimus ei). Eniten huomiota on saanut magnesium sydäninfarktin hoidossa: meta-analyysissä näkyy vaikutus, jota ei voitu osoittaa myöhemmin ISIS-tutkimuksessa. Kahdessa viimeisessä parissa on täsmälleen sama tilanne: meta-analyysissä näkyy vaikutus, jota myöhemmässä laajassa tutkimuksessa ei ole voitu osoittaa.

Suppilokuvaajassa x-akselilla on kerroinsuhde (odds ratio, OR). Mitä enemmän vasemmalle tutkimus asettuu, sitä suurempi on todettu vaikutus, mitä enemmän oikealle, sitä pienempi vaikutus. Y-akselilla kuvataan tutkimuksen tarkkuutta, tässä tapauksessa ilmoitettuna keskivirheen käänteislukuna. Tarkkuus liittyy läheisesti siihen, miten paljon tutkimuksessa on ollut potilaita. Suppilokuvaajassa pienten tutkimusten tulos vaihtelee keskiarvoon molemmiin puolin. Odotettavissa on suppilomuotoinen kuvaaja, jossa suurimmat tutkimukset

asettavat tietyn estimaattiarvon lähelle ja pienimmät jakautuvat tasaisesti molemmiin puolin (kuva 2).

Kuva 2. Suppilokuvaajat ja yksittäiset laajat tutkimukset. Pisteet kuvaavat meta-analyysiin sisällytettyjen tutkimusten kerroinsuhteita; neliöt ja niihin liittyvät vaakajanat kuvaavat laajojen tutkimusten kerroinsuhteita 95 % luottamusväleillä.



Eggerin esittämä uusi tilastollinen testi kuvaa, onko suppilokuvaajassa epäsymmetriaa. Testi on hyvin yksinkertainen. Siinä tarkastellaan meta-analyysin osatutkimusten tuloksia lineaarisen regression avulla. Jos epäsymmetriaa ei ole, regressiosuora leikkaa koordinaatiston nollassa. Yhtenevillä pareilla Eggerin aineistossa eri tutkimusten tulokset jakautuvat tasaisesti ja leikkauspiste on lähellä nollassa. Jos pienet tutkimukset osoittavat suurempaa vaikutusta kuin suuret tutkimukset, leikkauspiste jää nollassa alapuolelle. Testi toimii hyvin, kun meta-analyysissä on paljon tutkimuksia, mutta vain muutamista tutkimuksista koostuvan meta-analyysin mahdollista harhaa sen avulla ei voi tunnistaa.

Egger työtovereineen tutki julkaistuja meta-analyysejä testin avulla ja havaitsi 13 %:ssa Cochrane-katsauksista epäsymmetriaa eli viitteitä harhan mahdollisuudesta. 40 %:ssa muualla julkaistuista meta-analyyseistä oli epäily harhasta. Jos systemaattisten katsausten kirjoittajat ja niiden arvioijat tieteellisissä lehdissä käyttäisivät testiä, he voisivat tunnistaa epäsymmetrian ja mahdollisen harhan ja ottaa sen huomioon tuloksia tulkitessaan.

Mistä epäsymmetrisyys sitten johtuu? Julkaisuharha on tärkein syy, mutta muunlaiset, kuten kielestä tai toistojulkaisemisesta johtuvat harhat voivat vaikuttaa yhtäläillä. Saattaa olla, että kaikki oleelliset tutkimukset ovat mukana, mutta joukossa on pieniä, heikoilla menetelmillä tehtyjä tutkimuksia ja heikot menetelmät liittyvät usein liioitellun myönteiseen arvioon hoidon vaikutuksesta. Suoranainen tieteellinen petos on myös mahdollista. Epäsymmetrisyys voi johtua myös aidosta heterogeenisyydestä, eli pienemmät tutkimukset eroavat eri tavoilla suuremmista: niissä on vaikkapa tutkittu korkeamman riskin potilaita tai intensiivisempää hoitoa. Epäsymmetrisyys saattaa olla myös sattuman seurausta.

Toivottavaa on, että Eggerin testin käyttö lisääntyy, koska se on helposti toistettavissa ja laskettavissa sekä yksinkertainen raportoida artikkelissa. Systemaattisten katsausten laatijoiden kannattaa kiinnittää tähän asiaan huomiota. Jos käytettävissä on vain pieniä tutkimuksia, mahdollisuudet todeta julkaisuharha ovat heikommat, joten pienistä tutkimuksista koostuviin meta-analyysiin saa aina suhtautua varauksin.

Katsausten laatijoiden sokkouttaminen

Viimeisenä systemaattisten katsausten metodologiaa käsittelevänä tutkimuksena esitellään Jesse Berlinin työ (6). Jesse Berlin työskenteli Harvardissa Tom Chalmersin kanssa, joka oli gastroenterologi ja yksi satunnaistettujen hoitokokeiden edelläkävijöistä. Hän käynnisti tällaisia tutkimuksia jo paljon ennen kuin niiden tarpeellisuus oli laajasti ymmärretty. Hän aloitti ensimmäiset satunnaistetut hoitokokeensa ollessaan kliinikkona epävarma siitä, mikä hoitomuoto olisi potilaalle paras. Chalmers on kuvannut, miten hän vastaanottonsa takahuoneessa heitti kolikkoja ja päätti, kumman hoidon potilaalle valitsee. Hän oli myös meta-analyysin edelläkävijöitä ja vaati ponnekkaisesti, että meta-

analyysin tekijöidenkin pitäisi käyttää sokkoutusta samoista syistä kuin sitä käytetään kliinisissä hoitokokeissa.

Jesse Berlin ja hänen kollegansa valitsivat satunnaisesti viisi aikaisemmin julkaistua meta-analyysiä. He tekivät meta-analyysit alusta asti uudelleen, salaamalla huolellisesti alkuperäistöiden kirjoittajat ja viitetiedot. Myös hoitoryhmät nimettiin uudelleen niin, ettei tutkimusta niiden perusteella voinut tunnistaa. Tarkoituksena oli, etteivät meta-analyysiä tekevät henkilöt voi aiheuttaa harhaa omilla tulkinnoillaan. Tekijät saattavat näet suhtautua vaikkapa New England Journal of Medicinessä julkaistuun artikkeliin luottavemmin kuin omassa kansallisessa lääkirilehdessä julkaistuun. Tulosten tulkintaan saattaa vaikuttaa myös kirjoittajan nimi tai analyysin tekijän ennakoasenne tutkittuja interventioita kohtaan.

Jesse Berlinin tutkimuksessa kuitenkin havaittiin, ettei meta-analyysin lopputuloksissa ollut merkittäviä eroja, tehtiinpä meta-analyysi sokkouttaen tai ei. Sokkouttamisen toteuttaminen vie paljon aikaa ja vaivaa, eikä ole järkevää resurssien käyttöä.

Tämä tarina päättyi mukavasti: Jesse Berlin, joka työskenteli aikaisemmin Tom Chalmersin kanssa, sai tästä työstään Chalmersin nimeä kantavan palkinnon Amsterdamin Cochrane-kokouksessa vuonna 1997. Palkinto perustuu Tom Chalmersin perinnöksi jättämään rahasummaan, ja se jaetaan systemaattisten katsausten metodologiaa kehittäville nuorille tutkijoille.

Viitteet:

1. Stern JM, Simes RJ. Publication bias: evidence of delayed publication in a cohort study of clinical research projects. *BMJ* 1997;315:640-5.
2. Egger M, Zellweger-Zähner T, Schneider M, Junker C, Lengeler C, Antes G. Language bias in randomised controlled trials published in English and German. *Lancet* 1997;350:326-9.
3. Moher D, Fortin P, Jadad AR, Juni P, Klassen T, LeLorier J, Liberati A, Linde K, Penna A. Completeness of reporting trials published in languages other than English: implications for conduct and reporting systematic reviews. *Lancet* 1996;347:363-6.
4. Tramèr MR, Reynolds DJM, Moore RA, McQuay HJ. Impact of covert duplicate publication on meta-analysis: a case study. *BMJ* 1997;315:635-40.
5. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629-34.
6. Berlin JA. Does blinding of readers affect the results of meta-analyses? *Lancet* 1997;350:185-6.

IDEASTA JULKAISUKSI – COCHRANE-KATSAUKSEN TIE

Esimerkkinä skitsofreniaryhmän toiminta

*Kristian Wahlbeck, LKT, toimittaja, Cochrane Schizophrenia Group
(käännös Kristian Lampe, FinOHTA/STAKES)*

"..forming and working in a review group is not for the faint-of-heart. It requires an ego that is satisfied by unselfish collaboration and group, rather than individual, recognition; a career-long commitment to the continuing, exhaustive search and analysis of all relevant trials; enormous numbers of hours of individual and group effort; and the subservience of personal convictions to scientific evidence. But the rewards are great" (1)

David L. Sackett

Kuten moni muukin menestyksekkäs vallankumousliike, myös Cochrane-yhteistyö perustuu pienten erillisten solujen yhteistoimintaan. Organisaation toiminnan ytimen muodostavat kansainväliset katsausryhmät (Collaborative Review Groups), jotka ovat jakautuneet sairauskokonaisuuksien tai erikoisalojen ympärille. Lähtökohtani tälle kirjoitukselle on skitsofreniaryhmä (2), jossa olen toiminut ensin kirjoittajana ja myöhemmin toimittajana.

Katsausryhmät

Cochrane-työssä toimivien katsausryhmien toiminnan perustana on Cochrane-yhteisön ensimmäinen periaate, yhteistyö (taulukko 1). Ryhmien työskentelytavan keskeisiä piirteitä ovat avoin ulkoinen ja sisäinen viestintä, demokraattinen päätöksenteko ja joukkuehenki. Kun kyseessä on kansainvälinen ryhmä, tämä merkitsee kehittyneiden informaatiovälineiden käyttöä sekä uusia, antoisia henkilökohtaisia kontakteja. Vaikka jokaisella katsausryhmällä on päätoimittaja (Co-ordinating Editor), *primus inter pares*, varsinaiset päätökset tekee toimitus yhteisesti.

Taulukko 1. Cochrane-yhteistyön yhdeksän periaatetta

1. Yhteistyö
2. Toiminta yksilöiden innostuksen varassa
3. Päällekkäisen työn välttäminen
4. Harhan minimointi
5. Jatkuvien päivitysten varmistaminen
6. Relevanssin varmistaminen
7. Helpon saatavuuden varmistaminen
8. Jatkuva laadun kehittäminen
9. Jatkuvuus

Toimitukseen kuuluu vastaavan toimittajan ohella ns. kritiikkitoimittaja (Criticism Editor), joka vastaa ryhmän puolesta kommentteihin ja kritiikkiin, sekä lisäksi joukko toimittajia. Skitsofreniaryhmän toimitus koostuu viidestä psykiatrista. Katsausryhmien toimituksissa voi tuki olla kliinikoiden ja tutkijoiden lisäksi myös hoitohenkilöstöä, potilaita sekä muita kiinnostuneita. Oleellista on jäsenten innostus informaation kokoamiseen ja levittämiseen, eivät niinkään akateemiset meriitit tai erityistaidot.

Kuten koko Cochrane-yhteistyö, myös toimitustyö perustuu yksilöiden haluun jakaa Archie Cochranen visio, jonka mukaan hoitoja tulisi arvioida järjestelmällisesti: "Ammattikuntaamme voidaan kritisoida voimakkaasti siitä, että emme ole tehneet kriittisiä, erikoisalakohtaisia ja säännöllisin välein päivitettäviä yhteenvedoja eri aiheisiin liittyvistä satunnaistetuista ja kontrolloiduista tutkimuksista"(3) .

Toimitustyötä tehdään korvauksetta ja jokainen toimittaja on itse vastuussa ryhmänsä hyväksi tekemänsä työn rahoituksesta. Skitsofreniaryhmän vastaava toimittaja on onnistunut saamaan määrärahan kahden päivän viikkotyöpanosta varten. Muiden toimittajien työ ryhmässä perustuu vapaaehtoisuuteen, mikä takaa sen, että toimituksessa on vain asiaan tulisesti vihkiytyneitä.

Jokainen Cochrane-ryhmä kerää ja ylläpitää rekisteriä oman alansa kontrolloiduista hoitokokeista ja kantaa siten kortensa kekoon kaikki erikoisalajat kattavan Cochrane-keskusrekisterin (Cochrane CENTRAL Register) hyväksi. Keskusrekisteri julkaistaan Cochrane-kirjastossa. Skitsofreniaryhmä on koontanut toimitukseensa rekisterin, jossa on tietoa yli 3000 hoitokokeesta (paperikopioita on kertynyt useita hyllymetrejä ja lisäksi tuloksena on loppuun ajettu kopiokone, mikä tiedoksi mahdollisille sponsoreille). Rekisterin avaamista vapaaseen käyttöön internetin kautta on suunniteltu, mutta taloudelliset resurssit eivät ole sitä toistaiseksi sallineet.

Toimiva katsausryhmä tarvitsee asiasta innostuneiden lisäksi hallinnollisen keskuksen, joka vastaa ryhmän modulin kokoamisesta Cochrane-kirjastoa varten ja ryhmän ylläpitämästä tutkimusrekisteristä sekä huolehtii kontakteista ryhmän tuottamien katsausten kirjoittajiin. Monen katsausryhmän keskuspaikka on Englannissa; myös skitsofreniaryhmä toimii Oxford tukikohtanaan.

Rekisteröinti ja protokolla – ideasta rakenteeksi

Cochrane-katsauksen alkutaival kuvastaa yhteistyön kolmatta periaatetta: päällekkäisen työn välttämistä. Kirjoittajat ottavat aluksi yhteyttä ryhmän toimitukseen (tai usein toimittaja ottaa yhteyttä mahdollisiin kirjoittajiin). Keskus varmistaa, että samankaltaista katsausta ei ole jo muualla tekeillä.

Tutkimusharhan riski on katsauksissa suurempi kuin alkuperäistutkimuksissa. Kun katsausta tekee yksittäisen kirjoittajan sijasta ryhmä kirjoittajia, subjektiiv-

visuuden ja harhan riskit pienenevät. Toimituksen tehtävänä on siksi koota yhteen tutkijoita maailman kaikilta kolkilta ja muodostaa heistä yhteisen päämäärän omaava kirjoittajaryhmä, mieluiten siten, että jäsenten ammatilliset ja kulttuurilliset taustat ovat mahdollisimman erilaisia.

Cochrane-yhteistyön neljännen periaatteen, tutkimusharhan välttämisen, mukaisesti jokainen katsaus tehdään ennalta suunniteltua protokollaa seuraten. Protokollassa on määritelty kirjallisuushaun menetelmät, tutkimusten valinta sekä näin saatujen tietojen käsittely. Määrittelyn jälkeen protokolla julkaistaan Cochrane-kirjastossa ja siihen toivotaan kommentteja ja kritiikkiä. Harhaa vältetään myös ottamalla kirjoittajiksi laaja joukko, joka koostuu muistakin kuin lääkäreistä, sekä tunnistamalla erilaiset intressit, jotka voivat vaikuttaa kirjoittajien tekemien arviointien puolueettomuuteen. Kun katsauksen otsikko on rekisteröity, sen kirjoittajilla on vuosi aikaa toimittaa katsauksen protokolla.

Cochrane-yhteistyön viidennen periaatteen, ajan tasalla pitämisen, mukaisesti katsauksiin liitetään jatkuvasti uusinta tietoa. Skitsofreniaryhmän tavoitteena on pitää katsausten päiviväli enintään 12 kuukautena. Cochrane-kirjoittajan tehtävä ei siis ole kertaluonteinen, vaan jatkuva sitoumus.

Relevanssi eli asian merkityksellisyys on Cochrane-periaatteista kuudes. Periaatteen mukaisesti painotetaan sellaisia tutkimustuloksia, joilla on merkitystä potilaille tai heidän läheisilleen. Arvioinnissa keskitytään toimintakykyyn ja elämänlaatuun sekä pyritään sivuuttamaan erilaiset korviketulokset, kuten laboratorioarvot tai arviointiasteikot.

Skitsofreniaryhmässä kirjoittajilla on käytettävissään ryhmän keräämä kokemus metodiikasta ja kirjallisuushausta. Ryhmä on kehittänyt ja ottanut käyttöön herkkiä etsintästrategioita eri tietokantoihin ja kirjoittajia rohkaistaan käyttämään niitä. Ryhmän päätoimittajien usko psykiatrisiin arviointiasteikkoihin on hävinnyt sen jälkeen kun he havaitsivat, että ryhmän ylläpitämään rekisteriin tallennetuissa tutkimuksissa oli käytetty yhteensä 640 erilaista arviointiasteikkoa, joilla mitataan skitsofrenian hoidon tuloksia (4). Siksi katsausten kirjoittajia rohkaistaankin käyttämään meta-analyyseissään mieluummin pragmaattisia, kaksijakoisia vaikutuksen mittareita.

Systemaattinen katsaus – rakenteesta synteisiin

Skitsofreniaryhmässä jokainen kirjoittajaryhmä saa ohjaajakseen (Contact Editor) yhden meistä viidestä toimittajasta. Ohjaajan lisäksi protokollan arvioi ennen sen julkaisemista vielä toinen toimittaja, joka työskentelee anonyymisti. Kirjoittajilla on vuosi aikaa muuttaa protokolla järjestelmälliseksi katsaukseksi. Katsauksen käsikirjoitus jätetään ohjaavalle toimittajalle, joka yleensä pyytää siihen selvennyksiä ja täydennyksiä ennen kuin kirjoitus lähetetään toiselle, jälleen anonyyminä esiintyvälle toimittajalle jatkoarviointia varten. Näiden kommenttien jälkeen käsikirjoitusta muokataan edelleen ennen kuin se lähetetään kahdelle alalla toimivalle asiantuntijalle ulkoiseen vertaisarvioon (peer re-

view). Jotta varmistettaisiin nopea julkaiseminen, katsaus liitetään samaan aikaan Cochrane-kirjaston skitsofreniamoduliin. Yleensä prosessi protokollasta katsaukseksi kestää noin vuoden.

Cochrane-katsaukset pyritään kirjoittamaan kielellä, jota myös valistunut maallikko ymmärtää. Työn tulosten helppo hyödynnettävyys onkin yhteistyön seitsemäs periaate. Jotta tieto leviäisi mahdollisimman laajalle, toimitus rohkaisee julkaisemaan katsauksen eri tahoilla. Tästä huolimatta katsauksen julkaiseminen lehdessä ei milloinkaan saa viivästyttää sen julkaisemista elektronisessa Cochrane-kirjastossa. Lukijoilta saatu palaute ja siihen vastaaminen ovat jatkuvaa laatutyötä, joka on samalla yhteistyön kahdeksas periaate.

Katsausryhmät Suomessa

Suomalaiset katsauksien kirjoittajat ovat saaneet opastusta ja tukea työlleen ensisijaisesti omalta katsausryhmältään. Pohjoismaisen Cochrane-keskuksen rooli on supistunut siten, että skitsofreniaryhmän kirjoittajista jotkut ovat voineet käydä siellä yhden päivän kursseilla. Toivoa sopii, että pohjoismaisen keskus hajauttaisi toimintaansa Kööpenhaminasta ja parantaisi palvelujaan Pohjoismaissa toimiville katsausryhmille. Keskus voisi tukea ryhmien toimintoja, kuten erikoislehtiin kohdistuvia käsinhakuja ja itse Cochrane-yhteistyön ydintä, järjestelmällisiä katsauksia.

Cochrane-yhteistyön vahvuus, yksilöiden antaumus tälle työlle, muodostaa samalla Akilleen kantapään. Kun keskeiset toiminnot riippuvat yksilöiden vapaaehtoisesta panostuksesta, toiminnan jatkuvuus voi olla uhattuna. Siksi on toivottavaa, että Cochrane-yhteistyön avainosat, kuten toimitukset, saisivat nykyistä enemmän julkista rahoitusta. Samaan aikaan on tärkeää varjella yhteistyön vahvuutta eli katsausten kirjoittajien idealismia ja antaumusta.

Viitteet

1. Mulrow CD, Oxman AD (eds). Cochrane Collaboration Handbook [updated September 1997]. I: The Cochrane Library [database on disk and CDROM]. The Cochrane Collaboration. Oxford: Update Software; 1999, issue 2.
2. Adams C, Duggan L, Wahlbeck K, White P. The Cochrane Schizophrenia Group. Schizophrenia Research 1998;33:185-6.
3. Cochrane AL. 1931-1971: a critical review, with particular reference to the medical profession. In: Medicines for the year 2000. London: Office of Health Economics, 1979, 1-11.
4. Thornley B, Adams C. Content and quality of 2000 controlled trials in schizophrenia over 50 years. BMJ 1998;317:1181-5.

COCHRANE-KATSAUS JA MINÄ – KIRJOITTAJAN NÄKÖKULMA

*Psykiatrian erikoislääkäri Eila Sailas,
HYKS, Psykiatrian klinikka*

Oikein tekeminen ei ole helppoa. On arki-
sen eettisen pohdiskelun nöyryyttämistä
todeta, että kaikki on suhteellista. Kun on
vastakkain oikean kärsimyksen kanssa,
asiat eivät vaikuta suhteellisilta.

Olen aina ollut luonteeltani vastahankaan
asettuva ja sellaisena oli lääketieteen pe-
rusopintojen aikana yksinkertaista kerätä
esimerkkejä siitä, miten hyvillä tarkoituk-
silla tehtiin pahaa ja miten taas kylmä ja
välinpitämätön suhtautuminen toi hyviä
tuloksia. Miten se nyt olikaan – suolinkai-
sen häätäminen väestöstä aiheutti mala-
riaepidemian... Epäilyksistä huolimatta jo
perusopinnot sekoittivat todennäköisen,
totutun ja tutkitun käsitteet. Tai niitä ei
pohdittu. Hoitojen todettiin olevan asian-
mukaisia – *lege artis* – riippumatta siitä,
olivatko ne tulleet sellaisiksi todellisen
tutkimuksen, tieteellisen arvauksen, pitkän
tottumuksen vai ehkä vain arvostetun
opettajan mieltymyksen myötä.

Kun ensimmäisiä kertoja istuin vaivojaan
valittavaa potilasta vastapäätä, olin melko
varma siitä, että antamani hoito-ohjeet oli-
vat oikeita. Mitä pidempään työtä olen
tehnyt ja mitä sitkeämmin olen itseäni lisä-
kouluttanut, sitä epävarmemmaksi olen
tullut. Psykiatrina olen mielessäni jakanut
työni kahteen osaan. Yritän pysyä selvillä
siitä, mikä on todistettua ja millä todennä-
köisyydellä se on todistettua. Tämä vaatii
vain työtä ja asioihin perehtymistä. Toi-
saalta sitten yritän ymmärtää, kokea ja
kohdata. Tämä on sitten se osa ammatti-
taitoa, joka on minua ja vain minun kal-

taistani, josta voin olla ylpeä ja jota teen,
en paremmin tai huonommin kuin muut,
vaan omalla tavallani.

Kirjassaan Silloin en koskaan ole yksin
Merete Mazzarella pohtii etiikkaa. Op-
pineesti hän siteeraa eri kirjoittajia ja vetää
sitten yhteen ”...*elämme aikaa, jolloin
epätietoisuus siitä, mikä on hyvää, tuntuu
olevan syvempää kuin koskaan. Mutta tosi-
asiaksi jää: me emme tarvitse sääntöjä ja
abstraktioita, tarvitsemme edelleenkin
tunteen terävänäköisyyttä ja ajatuksen elä-
vyyttä.*” (1) Olen oikeastaan kovin samaa
mieltä kuin Merete Mazzarella. Omassa
työssäni en vain selviä tunteen terä-
vänäköisyydellä ja ajatuksen eläytyvyy-
dellä, vaikka ne tyypillisesti kai ovat piir-
teitä, joita potilaat psykiatrilleen toivoisi-
vat. Olen tehnyt pääosan työurastani ns.
raskasta psykiatria. Tällä tarkoitetaan
työtä tavallisessa psykiatrisessa sairaalassa
vaikeasti oireilevien psykiatristen potilai-
den kanssa. Raskaan psykiatrian tavallinen
työpäivä on täynnä eettistä pohdintaa, jossa
pelkkä tunteen terävänäköisyys ei riitä.
Yksi raaimmista on päätös potilaan eristä-
misestä. Eristämisellä psykiatriassa tar-
koitetaan tahdostaan riippumatta hoidossa
olevan vaikeasti oireilevan potilaan siirtä-
mistä yksinäiseen lukittuun huoneeseen tai
hänen sitomistaan lattiaan pultattuun sän-
kyyn yhdestä tai useammasta raajasta ti-
lanteessa, jota ei oikein kyetä muuten hal-
litsemaan. Eristäminen koetaan usein
väistämättömäksi toimenpiteeksi, jolle ei
ole vaihtoehtoja. Silloin voidaan myös
väistää asian pohdiskelu. Pakkotoimista
väitelleen kollega Riittakerttu Kaltiala-
Heinon mukaan rakennamme eristyssellin
omaan mieleemme (2) ja siten todella me-
netämme ajatuksen eläytyvyyden. Toi-
saalta on mahdollista, että eristämislle ei
ole vaihtoehtoja, ei ainakaan silloin, kun
toimenpide suoritetaan harkinnan jälkeen
ja annettujen ohjeiden mukaisesti.

Mutta tietääkö kukaan? Cochrane-katsauksen tekeminen on yritys löytää kognitiivinen kotipesä, yritys jäsentää epäselvää tietoa. Kun saa kuvan siitä, mikä on lääketieteellisessä hoidossa todistettua, mikä epäiltyä ja mikä tottumusta, tietää, milloin joutuu tekemään hoitoratkaisuja vain tunteen terävänäköisyydellä ja milloin taas tulee käyttää ajatuksen elävyyttä osataksaan tarjota oikean hoidon siten, että siitä tulee vastaanotettava tai voidakseen miettiä, onko oikea hoito tälle tietylle potilaalle oikea hoito.

Olen tehnyt englantilaisen psykiatrisen sairaanhoitajan Mark Fentonin kanssa Cochrane-katsauksen eristyksistä psykiatriassa (3). Ja olen siitä tyytyväinen. Monestakin syystä. Sain tietää, että eristäminen psykiatriassa on epäselvä asia. Sitä ei ole tutkittu emmekä voi tietää, onko eristämiseksi vaihtoehtoja tai miten se oikeastaan vaikuttaa. Näin tiedän olevani kliinisisä päätöksissäni tunteen terävänäköisyyden varassa ja tilanteessa, jossa minun on lupa kyseenalaistaa eristystoimenpiteet ja ehdotella tutkimusta asiasta. Olen myös tyytyväinen siitä, että olen oppinut arvioimaan tutkimusten laatua, olen oppinut hakemaan tietoa ja olen saanut pari uutta ystävää. Ja itse työn tekeminen oli mukavaa.

Olin avuton, kun aloitin katsauksen laatimisen ja ilman toimivaa Cochrane-yhteisöä olisin sellaiseksi jäänytkin. Minulle Cochrane-yhteisöä edusti kollega Kristian Wahlbeck, jonka ehdotuksesta, painostuksesta ja kohteliaista pakkotoimista pääsin vauhtiin ja sain sitten asioita tehtyäkin. Katsaus aloitetaan laatimalla protokolla, joka määrittelee haettavan tiedon, tavat, joilla sitä arvioidaan ja ne tutkimustulokset, joita voidaan pitää asianmukaisina. Suomennettuna: ensi vaiheessa katsauksen tekijä oppii käyttämään tavallisinta lääketieteen tietokantaa, Medlinea, ja lisäksi havaitsee, että kiinnostavaa tietoa löytyy myös muista tietokannoista. Näistä kukin

tietysti toimii omalla logiikallaan. Hakusanojen löytäminen ja hakupuiden rakentaminen ei ollut yksinkertaista. Olin niin tottunut luottamaan intuitiooni, että jo se, että tietokannoista löytyy HELP-nappi, jonka takana paljastetaan paljon kiinnostavaa, oli oivallus. Tuttu, mutta kirkastunut seikka oli myös, miten hataraa tietoa psykiatrisissa tutkimuksissa suositut kyselylomakkeet ja arviointikaavakkeet antavat. Ne luettelevat pistemääriä, mutta eivät vastaa siihen, oliko potilas hoitotoimenpiteen jälkeen tyytyväinen tai paraniko hän.

Koska tunsin eristämisen aiheena, mutta tarvitsin runsaasti apua itse katsauksen laatimisessa, yhteisö – jälleen Kristian Wahlbeckin hahmossa – järjesti (lahjoitti?) työkuumppanikseni Mark Fentonin. Hänet esiteltiin lyhyellä sähköpostiviestillä ("*Kelpaako sulle Mark?*") ja sen jälkeen siten alkoi viestittely. Ehdin oppia Markista jo ennen tapaamistamme, että hän asuu meren rannalla, harrastaa samoja kirjoja ja pohdintoja kuin minäkin, on naimisissa ja että hänellä on kaksi lasta ja hupaisa huumorintaju. Sen lisäksi hän on ahkera, sitkeä ja aikaansaapa. Cochrane-työskentely on kansainvälistä ja oli hämentävää, miten kansainvälinen voi olla vain istuessaan omassa työhuoneessaan. Kiitos Markin yhteydenpidon tiesin, mitä Oxfordiin kuuluu ja aika ajoin tippui viestejä myös muualta. Samalla tietokone tuli uudella tavalla tutuksi. Tieto siirtyi näppärästi – välillä liiankin näppärästi. Sähköpostitse on helppo tulla ahdistelluksi, kun ei vain jaksaisi tai viitsisi tehdä lupaamiaan töitä.

Katsausprotokollien tarkastus tuntui vakuutukselta siitä, että ei hukkaa aikaansa turhiin virheisiin. Jo tässä vaiheessa annetut takarajat olivat kammottavia. En ole koskaan kyennyt työskentelemään kuin ajatellen, että aikaa on loppumattomasti ja vain maailmanloppu tulee esteeksi. Protokolla valmistui vielä ajallaan, mutta itse

katsauksen suhteen ensimmäinen takaraja tuli ja meni, seuraava saavutettiin.

Protokolla siis sisältää tiedot siitä, mistä tietokannoista ja millä hakusanoilla tietoa haetaan. Tämä vaikutti yksinkertaiselta, mutta ei sellaiseksi osoittautunut. Olin parin viikon ajan päivittäinen ja pitkäaikainen vieras terveystieteiden kirjastossa. Sieltä nimitin mielessäni avuliaan kirjastonhoitajan omakirjastonhoitajakseni, jonka luokse hakeuduin aina tietokoneen vilkuttaessa mustaa ruutua. Ja sain apua, ainakin joskus, ja aina myötätuntoa. Opin myös sen, että välillä tietokone toimii ja välillä ei, ja aina näitä seikkoja ei voi ymmärtää. Kyse on sattumasta, kohtalosta ja ehkä yliluonnollisesta.

Kun luvatut haut oli ajettu, olin työpöydän ääressä 2 155 abstraktin kanssa. Tästä saattoi vetää johtopäätöksen, että haut eivät olleet täysin onnistuneita. Olimme ilmeisesti kyllä onnistuneet kattamaan mahdollisimman laajasti eristämistä koskevan aihepiirin ja oli oletettavaa, että haut hakivat kaikki asianmukaiset artikkelit esille, mutta hakivat ne kyllä muutakin. En vieläkään tiedä, miten onnistuin saamaan mukaan mm. artikkelin turvonneiden rintojen hoidosta kaalinlehdillä. Lopulta, kun abstraktit oli luettu, 35 artikkelia tuntui tutustumisen arvoiselta.

Tässä vaiheessa yhteisö – jälleen Kristian Wahlbeckin myötävaikutuksella – onnistui saamaan Markin Suomeen vierailemaan. Mark tuli Suomeen yhtä aikaa talvisten pakkasten kanssa. Hän ihmetteli Suomen ilmastoa, minä taas hänen taitoaan johdonmukaisesti ja selkeästi selvittää tutkimuksen laatua ja tasoa. Cochrane-katsauksen tekeminen luo uutta tietoa vanhaa tietoa lajittelemalla ja arvioimalla. Samalla se opettaa tutkimuksen kriittistä arviointia. Mitä oikeastaan on randomisointi, miten monella tavalla se voidaan tehdä? Miten tutkimuksesta poistipahtaneita tulee

arvioida? Samalla hämmästyin, miten moneneen kertaan ja monella tavalla sama tutkimusaineisto voidaan käsitellä. Me ihmettelimme tarmokasta Evansia, joka oli onnistunut julkaisemaan saman tutkimuksen eri puolia lähes kymmenen kertaa eri julkaisuissa.

Lopulta pohdintojen ja lukemisen jälkeen emme voineet kelpuuttaa yhtään eristysartikkeliä kliinisesti merkittäväksi randomoiduksi tutkimukseksi. Saatoimme vain todeta, että toistaiseksi ei ole olemassa tieteellistä näyttöä siitä, että eristäminen psykiatriassa olisi hyödyllinen tai hyödytön toimenpide. Se säpsäytti, etenkin kun pelkästään Suomessa on vuosittain 5–6 000 eristystapahtumaa.

Kun kirjoituksen ja uudelleen kirjoitusten jälkeen päästimme katsauksen käsistämme eteenpäin, odottelimme kehuja ja kiitosta. Ensi vaiheissa sitä tulikin, tosin pienistä virheistä muistuteltiin. Myöhemmin tuli rankempaakin kritiikkiä ja ihmettelyä, johon sitten joutui vastaamaan. Perustelimme kantojamme närkästyneinä, mutta toisaalta tyytyväisinä siitä, että ei pääse kovin julkisesti tekemään virheitä tai hullutuksia. Ja sitten tietysti tuli tieto, että katsaus on hyväksytty, cd-rommille tallennettu ja laitettu kulutukseen. Ehkä vaikka auttamaan jos sain muussa maailman kolkassa kollegaa, joka ihmettelee, miten hänen tulisi suhtautua eristyksessä olevaan potilaaseensa. Olen viehättynyt ajatuksesta, että jossain on joku, joka tuntee samalla tavalla hämmennystä ja epävarmuutta tehdessään eristysratkaisuja ja miettii, mikä olisi oikein. Koen, että katsauksen myötä olen yrittänyt vastata kliinikkona klinikolle. Katsauksen aihe syntyi omasta epävarmuudesta. Se ei anna ratkaisua, mutta kertoo olemassa olevan tiedon laadun ja siten kannustaa tunteen terävänäköisyyden ja ajatuksen elävyyden käyttöön.

Katsauksen valmistumisen jälkeen olen joskus joutunut ihmetelleyksi, olenko lankeamassa keittokirjapsykiatriaan. Olenko kaikkien epävarmuuden vuosien jälkeen kuuluttamassa monimutkaisten asioiden yltiöyksinkertaistamista? En varmasti. Kun tiedän, mistä oikeastaan on tietoa, joutuvat omat kliiniset kykyeni, taitoni kuunnella potilasta ja mahdollisuudet oppia entistä tiukemmille. Työstä tulee vieläkin monimutkaisempaa, mikä tietysti on taas haus Kempaa ja haastavampaa. Ehkä.

Cochrane-yhteisö on kansainvälinen. Minulle se on merkinnyt myös mukavaa muistoa Markista harjoittelemassa luistelua (huteraa) tai nyt viimeisiä tietoja siitä, että Englannissa on ollut kylmä ja kostea kesä. Menetyksenä tehdystä työstä ovat vain Markille talvella lainatut mieheni pitkät kalsarit, jotka katosivat Markin mukana ulkomaille. Ja ehkä nekin saadaan vielä takaisin. Ja tavallaan olen myös menettänyt kyvyn uskoa kaikkeen impact-lehdissä julkaistuun, joudun lukemaan tarkemmin ja enemmän. En voi väittää menettäneeni naiivia uskoa lääketieteelliseen tietoon: sitä minulla ei koskaan ole ollut. Olen kuitenkin menettänyt ajatuksen siitä, että asialle ei voisi tehdä mitään. Kliinisten ongelmien kohdalla joudun pohtimaan, onkohan kukaan katsonut näitä tutkimuksia ja miettimään, että jonkun se pitäisi tehdä.

Yhteisöstä on tukea, liikaakin. Esität idean ja ennen kuin ehdit jatkaa ajatustasi, sinulle jo tarjotaan uutta katsausta, seuraava deadline lähestyy. Onneksi apukin on lähellä: Kristian, miten tämä Cochrane nyt oikeastaan lausuttiinkaan???

Viitteet

1. Mazzarella M. Silloin en koskaan ole yksin. Lukemisen taidosta. 1999. Tammi. Helsinki.14.
2. Kaltiala-Heino R. On coercion in psychiatry. Historical and theoretical aspects. *Psychiatria Fennica* 1996. Foundation of Psychiatric research Publication Series. 68-78.
3. Sailas E, Fenton M. Seclusion and restraint as a method of treatment for people with serious mental illnesses. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 2, 1999.

SANASTOA

Termi (englanninkielinen vastine)	Selitys
Cochrane-katsaus (Cochrane review)	Cochrane-yhteistyössä tuotettu systemaattinen kirjallisuuskatsaus
Cochrane-kirjasto (Cochrane Library)	CD-romilla ja internetissä julkaistava tietokantakokoelma. Sisältää tutkimustietoa terveydenhuollon menetelmien vaikuttavuudesta.
Cochrane-yhteistyö (Cochrane Collaboration)	Kansainvälinen hanke, jonka tavoitteena on koota, levittää ja pitää ajantasalla systemaattisia katsauksia terveydenhuollon menetelmien vaikuttavuudesta.
harha (bias)	Systemaattinen virhe tai vääristymä tutkimuksen tuloksissa.
julkaisuharha (publication bias)	Harha systemaattisissa katsauksissa, joka aiheutuu siitä, että positiiviset tulokset tulevat julkaistuksi useammin kuin negatiiviset tutkimustulokset.
kieliharha (language bias)	Julkaisuharhan eräs muoto. Jos systemaattiseen katsaukseen hyväksytään vain esim. englanninkielisiä artikkeleita, saatetaan saada liioitellun hyvä kuva hoidon vaikuttavuudesta. Negatiiviset tutkimustulokset julkaistaan useammin muilla kielillä kuin englanniksi.
Käypä hoito –suositus	Lääkäriseura Duodecimin ja erikoislääkäriseuran yhteistyönä Käypä hoito -projektissa laadittu kansallinen, näyttöön perustuva hoitosuositus
lumekontrolloitu (placebo controlled)	Kliininen hoitokoe, jossa tutkittavaa lääkettä verrataan lumelääkkeeseen eli plaseboon.
meta-analyysi (meta-analysis)	Systemaattisissa katsauksissa käytetyt tilastolliset menetelmät, joilla eri tutkimusten tulokset kootaan yhdeksi arvioksi. Käytetään myös systemaattisten katsausten synonyyminä.

NNT (number needed to treat)	Kertoo hoitotutkimuksissa, montako potilasta pitää hoitaa, että vältettäisiin yksi ei-toivottu lopputulos.
RCT-tutkimus (randomized controlled trial)	Satunnaistettu hoitokoe. Tutkimus, jossa vertaillaan kahta tai useampaa interventiota ja tutkittavat valikoidaan ryhmiin satunnaistamalla.
randomisointi (randomization)	Satunnaistaminen. Hoitomuodot valitaan hoidettaville satunnaisesti, arpomalla, satunnaislukujen avulla tms. menetelmällä.
sokkoutus (blinding)	Satunnaistetuissa hoitokokeissa käytetty menetelmä, jossa tieto interventioista salataan tutkittavilta, hoitohenkilökunnalta ja tukijoilta, jotta tieto ei voisi vaikuttaa arvioihin intervention vaikuttavuudesta.
suppilokuvaaja (funnel plot)	Graafinen esitystapa, jossa systemaattisen katsauksen tutkimusten otoskoot piirretään vaikutuksen suuruutta vastaan. Tapa etsiä mahdollista julkaisuharhaa.
systemaattinen (kirjallisuus)katsaus (systematic review)	Kirjallisuuskatsaus, johon on systemaattisia, toistettavissa olevia työtapoja käyttäen koottu, valikoitu, arvioitu ja yhdistäen analysoitu tutkimustietoa tietystä, tarkennetusta kysymyksestä.
toistojulkaiseminen (double publication)	Samantieteellisen työn julkaiseminen kahdessa eri julkaisussa esim. englanninkielellä ja muulla kielellä.



FinOHTA

TERVEYDENHUOLLON MENETELMIEN ARVIOINTIYKSIKKÖ
FINNISH OFFICE FOR HEALTH CARE TECHNOLOGY ASSESSMENT

STAKES / FinOHTA, PL 220, 00531 HELSINKI
p. (09) 3967 2297, f. (09) 3967 2278, e-mail finohta@stakes.fi
internet <http://www.stakes.fi/finohta/>

- Terveydenhuollon menetelmien arviointiyksikkö FinOHTA tuottaa tietoa terveydenhuollon päätöksenteon tueksi.
- FinOHTA on Stakesin tulosityksikkö ja se on perustettu 1995.
- FinOHTAn tavoitteena on edistää hyvien ja tieteelliseen näyttöön perustuvien menetelmien käyttöä Suomen terveydenhuollossa ja siten edistää terveydenhuollon tehokkuutta ja vaikuttavuutta.
- FinOHTA edistää kotimaista arviointitutkimusta koordinoimalla arviointityötä, välittämällä tietoa ja tukemalla tutkimuksia taidollisesti ja taloudellisesti.
- Arvioitavia menetelmiä ovat kaikki terveydenhuollon käytössä olevat lääkkeet, laitteet, toimenpiteet ja hallinnolliset tukijärjestelmät.
- Arvioinnin tuottamasta tieteellisesti perustellusta tiedosta hyötyvät kaikki, niin terveydenhuollon työntekijät, poliittiset päättäjät kuin asiakkaatkin.

ISBN 951-33-0525-2

ISSN 1239-6273



STAKES

SOSIAALI- JA TERVEYSALAN TUTKIMUS- JA KEHITTÄMISKESKUS
FORSKNINGS- OCH UTVECKLINGSCENTRALEN FÖR SOCIAL- OCH HÄLSOVÅRDEN
NATIONAL RESEARCH AND DEVELOPMENT CENTRE FOR WELFARE AND HEALTH