

# Me ei tea, kas enamik ravimeetodeid toimib, ja veel vähem teame, kas need põhjustavad kahju, on väidetud uues uuringus\*

**Jeremy Howick** – Leicesteri ülikooli Stoneygate'i empaatilise tervishoiu tippkeskuse professor ja direktor

Värske uuringu kohaselt (1) on ainult ühel 20 ravimeetodist olemas kõrge kvaliteedihinnanguga tõendusmaterjal selle kasulikkuse kohta. Samuti selgus uuringust, et ravist tulenevat kahju mõõdetakse palju harvemini (kolmandikul juhtudest) kui kasu.

Patsiendid, arstid ja kõik raviteenuste eest maksjad peavad olema kindlad, et ravi on ohutu ja tõhus, kuid meditsiinivaldkonnas on avalik saladus, et mitte kõik ravimeetodid, sealhulgas rutiinselt kasutatavad, ei ole ohutud ja tõhusad. Näiteks kirjutati aastaid tagasi laialdaselt välja antiarütmikumid, uskudes, et need vähendavad südameinfarkti surmasid, kuni kliinilises uuringus leiti, et tegelikult need suurendasid surmariski (2).

Teise viltumineku näitena soovitati eksperdiarvamusele tuginedes imikuid kõhuli magama panna, et vähendada okse aspiratsiooni ja lämbunise võimalust, kuni suured uuringud näitasid, et kõhuli magamine hoopis suurendab imikute äkksurmasündroomi riski (3).

## Kui suur see probleem on?

2000. aastate alguses hindasid teadlased, et veerand kuni pool ravimeetodist tuginevad kvaliteetsele tõendusmaterjalile. Need hinnangud saadi aga vanu tõenduse kvaliteedihindamise meetodeid (nt teadlaste arvamust) kasutades ja on nüüdseks aegunud. 2020. aastal avaldati rangemate hindamiskriteeriumitega uuring ja leiti, et ainult 10% ravimeetoditest tugines kvaliteetsele tõendusele (4). See uuring põhines aga väikesel, 151 uuringust koosneval valimil.

Samal ajal on levinud usk, et enamik ravimeetodeid peab toimima. Kuidas muidu seletada, et elame kümme aastat kauem kui meie vanavanavanemad? Ometi on eluea pikenemine vähemalt osaliselt seletatav rahvatervise meetmetega, nagu puhas vesi, parem toitumine ja suitsetamispiirangud, mitte vaid meditsiinilise sekkumise võimalustega.

Et lahendada vaidlus heal tõenduspõhisusel rajanevate ravimeetodite osakaalu üle, viis Ühendkuningriigi (Oxfordi Ülikool), USA, Šveitsi ja Kreeka teadlaste rahvusvaheline meeskond läbi ulatusliku uuringu, mis hõlmas 1567 erinevat meditsiinilist sekkumist. Valim hõlmas kõiki Cochrane Reviews'is aastatel 2008–2021 testitud ravimeetodeid. Cochrane'i ülevaated on väga põhjalikud uuringud, mis ühendavad kõik olemasolevad asjakohased tõendid ravi kohta. Neile viidatakse sageli riiklikes ja rahvusvahelistes tervishoiusuunistes.

Aasta 2008 valiti piiriks, kuna siis võeti kasutusele Cochrane Reviews'is tõendite usaldusväärsuse hindamise süsteem, mida nimetatakse tõendite kvaliteedi ja soovitude tugevuse hindamiseks (*grading of recommendations assessment, development and evaluation*, GRADE). Erinevalt varasematest hinnangutest, mis sageli põhinesid arvamustel, on GRADE laialdaselt aktsepteeritud ja seda kasutab üle 100 organisatsiooni üle maailma. GRADE annab tõendite kvaliteedihinnanguks „kõrge“, „mõõdukas“, „madal“ või „väga madal“.

Uuring näitas, et 95 protsendil ravimeetoditest ei ole nende kasulikkust toetavaid kõrge kvaliteediga tõendeid. Mis veelgi hullem, kahjustest teatatakse Cochrane'i arvustustest vaid umbes 33%-l, mis on murettekitav. Et arst või patsient saaks otsustada, kas mingit ravi kasutada, peavad nad teadma, kas kasu kaalub üles võimaliku kahju. Kui kahju mõõdetakse ebapiisavalt, ei ole teadlik valik võimalik.

Uuringu potentsiaalne piirang on see, et GRADE võib olla liiga range. Arstid ja patsiendid võivad meeledli kasutada ravimeetodeid, mille kasulikkust ei toeta kõrge, vaid mõõduka kvaliteediga tõendusmaterjal. Siiski näitas uuring, et vähem kui pooltel analüüsitud ravimeetoditel oli tõendusmaterjal kõrge või vähemalt mõõduka kvaliteediga.

Patsiendid, kellel on haigused, mille jaoks puuduvad tõhusad ravimeetodid, võivad olla valmis proovima ravimeetodeid, mida ei toeta veel isegi madala kvaliteediga tõendid. Uuringut ei tohiks kasutada nende patsientide valikute piiramiseks.

Samuti ei pruukinud valim olla esinduslik. Teoreetiliselt võivad

\* Artikkel on tõlgitud veebiväljaandest The Conversation Creative Commons'i litsentsi alusel ja on koos hulga tõlkes mittetoodud viidetega leitav aadressilt <https://theconversation.com/we-dont-know-whether-most-medical-treatments-work-and-we-know-even-less-about-whether-they-cause-harm-new-study-185167>.

hiljutistes Cochrane'i ülevaadetes testitud ravimeetodid olla vähem tõhusad (läbimurdelised) või põhineda madalama kvaliteediga tõenditel kui vanemad ravimeetodid. Arvestades Cochrane'i arvustuste rangust, tundub see siiski ebatõenäoline.

Praktikas saavad arstid kasutada nn *off-label*-ravimeetodeid, mida Cochrane Reviews'is on vähem tõenäoliselt uuritud ja mille toetuseks on üldiselt madalama kvaliteediga tõendid. Vaatamata nendele võimalikele piirangutele näitas uuring siiski, et enamikku ravimeetodeid ei toeta kvaliteetne tõendusmaterjal.

Arstid, patsiendid ja raviteenuste eest maksjad võiks keskenduda ravile, mille kasulikkus ja ohutus on tõestatud kvaliteetse tõendusmaterjaliga. Teadusuuringute raha tuleks suunata selliste laialdaselt kasutatavate ravimeetodite uurimiseks, mida ei toeta veel kvaliteetsed tõendid nende kasulikkuse ja kahjude kohta.

Lõpetuseks. Iga meetodi potentsiaalset kahju tuleb mõõta sama rangete kriteeriumite järgi kui võimalikku kasu. Tõenduspõhise meditsiini usku kogukonnal on õigus jätkuvalt nõuda kvaliteetsemaid uuringuid ning samuti on õigustatud skepsis ravimeetodite

tõenduspõhise kvaliteedi ja selle paranemise suhtes.

#### KIRJANDUS

1. Howick J, Koletsi D, Ioannidis JPA, et al. Most healthcare interventions tested in Cochrane Reviews are not effective according to high quality evidence: a systematic review and meta-analysis. *Clin Epidemiol* 2022;148:160–9.
2. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo: the cardiac arrhythmia suppression trial. *N Engl J Med* 1991;324:781–8.
3. Gilbert R, Salanti G, Harden M, See S. Infant sleeping position and the sudden infant death syndrome: systematic review of observational studies and historical review of recommendations from 1940 to 2002. *Int J Epidemiol* 2005;4:874–87.
4. Howick J, Koletsi D, Pandis N, et al. The quality of evidence for medical interventions does not improve or worsen: a metaepidemiological study of Cochrane reviews. *J Clin Epidemiol* 2020;126:154–9.

## Kommentaari artikli „Me ei tea, kas enamik ravimeetodeid toimib, ja veel vähem teame, kas need põhjustavad kahju, on väidetud uues uuringus“ kohta

### Pille Taba – TÜ kliinilise meditsiini instituut, TÜ Kliinikumi närvikliinik

Artiklis on refereeritud augustikuu *Journal of Clinical Epidemiology* s ilmunud mahukat uurimust (1). Selles on analüüsitud 2428 Cochrane'i ülevaateartiklit (35% Cochrane'i ülevaadetest, mis avaldatud 2008–2021). Hindamiseks kasutati GRADE-süsteemi (*grading of recommendations assessment, development and evaluation*), mis on praeguseks kasutusel käsitlusjuhendite koostamisel, et hinnata uuringute tõenduspõhiseust ja tulemuste kvaliteeti. Paraku selgus, et ainult 5,6% uuringutest andsid kõrgekvaliteedilise tõenduspõhise kinnituse, kahjulikke tulemusi oli 36,8% uuringutest, nende hulgas statistiliselt olulisi 8,1%. Kokkuvõttev hinnang on mõtlemapanev: autorite arvates ei anna 90% sekkumistest (ravimeetoditest) kvaliteetse tõenduspõhise kriteeriumitele vastavat toimet; lisaks on kahjulikud toimed alaraporteeritud.

Siiski on varasemad uuringud andnud tõenduspõhise hindamisel

erinevaid tulemusi – efektiivseks hea tulemusega sekkumiseks on hinnatud 10–56% uuringutest, mis näitab, et väga oluline on kasutatav hindamismeetod. Miks selle metaanalüüsi tulemus näitas, nagu paljud ravimid ei aitakski? Kas tegemist on süsteemse veaga – ehk polegi GRADE ideaalne hindamismeetod – või siis pole statistiliselt olulised uuringutulemused tegelikult statistiliselt olulised? Kas GRADE võib olla liiga range või mitte piisavalt universaalne, s.t mitte töötada ühtemoodi kõigil haiguserühmadel (nt günekoloogiliste uuringute kvaliteedistandardid ei pruugi sobida erakorralise meditsiini uuringute hindamise standarditeks)?

Kõrvaltoimete teema on niisama oluline nagu efektiivsus: teadaolevalt on kõigil ravimitel kõrvaltoimeid, küsimus on nende sageduses ja raskuses. Väide, et kahjulikke tulemusi oli 36,8% uuringutes, ei tähenda, et kahjulikke toimeid oli

36,8% patsientidel. Kasu ja riskide tasakaalu hindamisel tuleks reaalseks kahjulikuks tulemuseks pidada siiski ainult statistiliselt olulist näitajat: kahju tekkis 8,1%-l sekkumistest (*intervention*).

Kokkuvõttes arvan, et suur roll on hindamissüsteemist tuleval spetsiifikal ja ka refereeritud ülevaateartikli tulemusi tuleb vaadata kriitiliselt. Kas varasemate standardite järgi läbiviidud uuringuid saab hinnata muutuvate standardite järgi?

Ka esimene autor ise on kirjutanud Twitteris kommentaari pealkirjaga „Most healthcare interventions may work“, kus küsib, kas standardid on liiga ranged. Viimane lause jätab küsimuse õhku: „In any case, it's a problem“.

#### KIRJANDUS

1. Howick J, Koletsi D, Ioannidis JPA, et al. Most healthcare interventions tested in Cochrane Reviews are not effective according to high quality evidence: a systematic review and meta-analysis. *Clin Epidemiol* 2022;148:160–9.