

JULKAISTU NUMEROSSA [1/2012](#)  
LÄÄKEHOITOJEN ARVIOINTI

# Lääkehoidon vaikuttavuus – mitä se on?

Vesa Kiviniemi, Pertti Happonen, Maarit Jaana Korhonen



Tiedon tarve lääkehoitojen vaikuttavuudesta on ilmeinen. Käytännön hoidossa tarvittavaa tietoa voidaan kartuttaa erilaisin keinoin. Tiedon karttumiseen liittyy kuitenkin käsitteellisiä ja menetelmällisiä pulmia. Näistä rajoitteista huolimatta järkevä terveydenhuollon toiminta nojaa tähän tietopohjaan, jota on pyrittävä jatkuvasti parantamaan.

Vaikuttavuus – kyky aikaansaada tavoiteltu vaikutus – on järkevän toiminnan perusta, niin terveydenhuollossa kuin yhteiskunnassa laajemminkin. Terveydenhuollon tavoite on ylläpitää terveyttä ja parantaa sairautta; vaikuttaa terveydentilaan.

Vaikuttavuuteen liittyy kuitenkin paljon käsitteellistä hämmennystä. Termiä käytetään eri tieteen- ja toimialojen ammattikielessä tarkoittamaan hyvin erilaisia asioita. Perimmiltään kyse on yksinkertaisesta asiasta, (kausaalisesta) vaikutuksesta. Haasteena on ymmärtää, mitä vaikutus tarkoittaa.

Vaikutus on syyn aikaansaama muutos, joka ei olisi tapahtunut (tai ei tapahtuisi) syyn vaihtoehdon läsnä ollen (kun kaikki muut merkitykselliset seikat ovat samat). Vaikutus siis liittyy määrättyyn 'kontrafaktuaaliseen kontrastiin' eli vertailuun johonkin vaihtoehtoon, joka ei todellisuudessa ole mahdollinen samanaikaisesti. Siksi vaikutusta ei koskaan voida todentaa tai mitata suoraan. Ei edes silloin, kun vaikutuksen voi periaatteessa helposti havaita – vaikkapa äkillisen päänsäryn hoidossa.

**Hoitovaikutuksen suuruus selviää harvoin satunnaistetuissa kokeissa**

Satunnaistettuja vertailevia hoitokokeita pidetään luotettavimpana tapana tutkia lääkehoidon tavoiteltuja terveysvaikutuksia. Tulosten luotettavuus nojaa satunnaistamiseen, hoitoon sitoutumiseen ja satunnaistuksen jälkeisen sekoittuneisuuden puuttumiseen. Vertailtavat hoidot ja hoitotulokset on myös dokumentoitava virheettömästi.

Satunnaistettujen kokeiden toteutukseen liittyy kuitenkin käytännön rajoitteita, jotka nakertavat tulosten luotettavuutta. Vastoin yleistä uskomusta satunnaistetut kokeet harvoin tuottavat validia näyttöä hoitovaikutuksen suuruudesta, jota niillä on taipumus aliarvioida.

Kokeellinen näyttö on pääasiallinen tiedonlähde lääkkeen hoitovaikutusten arvioinnissa lääkevalmistetta rekisteröitäessä. Myyntiluvan ehtona on, että lääkkeestä on osoitettu enemmän hyötyä kuin haittaa käyttötarkoituksessaan.

### **Vertailevaa vaikuttavuustietoa hoitopäätösten pohjaksi**

Lääkkeen 'tehon' osoittamiseksi hoitovaikutuksia verrataan yleensä lumeeseen. Tutkimusväestö ja tulosmuuttuja valitaan niin, että lääkkeen biologinen vaikutus pystytään uskottavasti todentamaan tehokkaimmin (eli pienimmin kustannuksin) ja mahdollisimman lyhyessä ajassa.

Lääkkeen hoitokokeessa havaittujen vaikutusten ei voi odottaa ilmenevän täysin samankaltaisina käytännön hoidossa. Terveystieteiden käytännön valintatilanteissa lume ei ole hyväksyttävä hoitovaihtoehto. Järkevän hoitopäätöksen pohjaksi tarvitaan tietoa oikeasti käytettävissä olevien hoitovaihtoehtojen suhteellisesta tai vertailevasta vaikuttavuudesta (relative/comparative effectiveness).

Usein on kyseessä pitkäaikaisen sairauden hoito tai sairastumisen ehkäisy, jolloin merkityksellisten vaikutusten ilmentyminen voi kestää vuosia, jopa vuosikymmeniä. Lääkkeellä voi hyvin olla biologinen vaikutus ilman, että siitä on todellista hyötyä potilaan terveydelle. Esimerkiksi elinaika taudin etenemiseen voi pidentyä ilman, että potilaan elinaika pitenee. Tällaisten 'korvikemuuttujien' sijaan vaikuttavuusnäyttöä tarvitaan nimenomaan käyttäen sellaisia tulosmuuttujia, jotka ovat merkityksellisiä potilaan terveydelle.

### **Kokeista käytäntöön**

Tutkimusväestö on keskeinen lääkehoidon vaikutusten mittaamisen kannalta. Lääkehoidon vaikuttavuus ei ole luonnonvakio vaan riippuu monista ulkoisista tekijöistä. Tyypillisiä vaikutusta muovaavia tekijöitä ovat lääkkeen annostus ja potilaan sitoutuminen hoitoon. Lääketutkimuksissa nämä pyritään tehokkuussyistä optimoimaan käytettävissä olevin keinoin. Tämä vähentää tutkimusnäytön sovellettavuutta terveydenhuollon käytäntöön, jossa annostus voi vaihdella huomattavasti ja potilaiden hoitoon sitoutumisessa on usein toivomisen varaa.

Johtuen hoitovaikutusten (suuruuden) eroista tutkimustilanteessa ja terveydenhuollon käytännössä eräät tahot ovat pyrkineet erottamaan lääkkeen hoidollisen 'tehon' ja 'vaikuttavuuden' käsitteellisesti toisistaan. Tämä on harhaanjohtavaa, koska teholla ja vaikuttavuudella ei sinänsä ole käsitteellistä eroa.

Mikäli käytännössä hoidetut potilaat ovat samankaltaisia tutkimusväestön kanssa ja käytetyt lääkeannokset, hoitoon sitoutuminen ja muut lääkehoidon vaikutusta muovaavat tekijät ovat samat, ei järjestelmällistä eroa vaikutuksen suuruudessa ole tutkimuksen ja käytännön hoidon välillä. Näin harvoin on, mutta jos käytännössä ei saavuteta hoitotutkimuksessa osoitettuja hyötyjä, "vika" voi olla käytännössä eikä lääkkeessä – kuten Archie Cochrane peräänkuulutti jo vuosikymmeniä sitten.

### **Hoitokokeiden yhdistäminen ja pragmaattiset kokeet – näistkö ratkaisu?**

Kliinisten kokeiden tuloksia on mahdollista yhdistää eräin oletuksin. Perinteisen meta-analyysin ohella epäsuorien vertailujen ja verkostometaanalyysin avulla on myös mahdollista pyrkiä vertailemaan erilaisia hoitovaihtoehtoja. Menettelyt, ainakin teoriassa, vastaavat vertailevan vaikuttavuusnäytön kysyntään.

Tutkimusväestöltään rajattujen samankaltaisten tutkimusten yhdistäminen ei kuitenkaan automaattisesti muunna tutkimusnäyttöä terveydenhuollossa ilmeneväksi vaikutukseksi. Korvikemuuttujiin ja tutkimuksen keston liittyvät rajoitteet eivät myöskään katoa meta-analyysissa.

Ihannetilanteessa lisänäyttö tulisi 'pragmaattisista' satunnaistetuista kokeista, joiden suurissa potilasjoukoissa verrattaisiin eri hoitojen vaikutuksia kaikkiin merkityksellisiin hoitotuloksiin käytännön hoitoa simuloiden. Useiden hoitovaihtoehtojen vaikuttavuutta erilaisissa potilasryhmissä vertailevat suuret hoitokokeet kuten ALLHAT ovat kyseenalaistaneet vallitsevia hoitokäytäntöjä. Silti niitä tehdään vähän, koska ne ovat kalliita, eivätkä tutkitut hoitovaihtoehdot välttämättä ole enää tarkoituksenmukaisia, kun tulokset lopulta valmistuvat.

### **Havaintotutkimusten maailma on moniulotteinen**

Rekistereihin tai muihin valmiisiin aineistoihin perustuvia havaintotutkimuksia käytetään usein vaikuttavuusnäytön lähteenä. Ne ovat käytännössä ainoa vaihtoehto tutkittaessa lääkehoitojen harvinaisia, pitkäaikaiseen käyttöön liittyviä tai pitkän latenssiajan jälkeen ilmeneviä vaikutuksia.

Havaintotutkimuksia on käytettävä myös silloin, kun tarvitaan tietoa päätöksenteon tueksi valinnoissa, joihin vaikuttavat erilaiset hyötyjen, haittojen ja kustannusten painotukset. Toisaalta lääkkeiden hoitovaikutusten tutkiminen havaintotutkimuksin on lähes mahdotonta sairauksissa, joiden kulku on vaihteleva tai joista potilas voi toipua itsestään (esimerkiksi alaselän kivut).

Havaintotutkimuksissa olennaista on tavoitteen täsmällinen määrittely ja tutkimusasetelman huolellinen suunnittelu. Hienostuneimmatkaan analyysimenetelmät eivät korjaa tutkimusasetelman virheitä.

Jotta lääkkeen ja hoidon tuloksen syy-yhteyttä eli lääkehoidon vaikutusta ja sen suuruutta on edes teoriassa mahdollista tutkia, tarvitaan vertailua vähintään kahden eri tavoin altistuneen ryhmän välillä ja terveydentilan seuranta altistumisen jälkeen. Poikkileikkauksena toteutettu väestökysely ei tuota tietoa hoidon vaikuttavuudesta, jollei siihen liitetä yksilökohtaista seuranta terveydentilan muutoksista rekisterien tai uusintakyselyjen avulla.

### **Rekisteritieto on rikasta vaan ei täydellistä**

Terveydenhuollossa ja sairausvakuutusjärjestelmän pohjalta syntyvät koko väestön kattavat rekisterit kuvastavat käytännön hoitotilanteita. Niiden käyttö on suhteellisen edullista ja niiden avulla on mahdollista nopeasti tunnistaa uusienkin hoitojen käyttäjiä riittävästi.

Rekisteritutkimuksen tuloksia eivät kato tai muistiharha vääristä, koska tiedot kirjautuvat rekisteriin potilaan muistista tai osallistumishalukkuudesta riippumatta. Lääkeostojen päivämäärien ja ostetun lääkemäärän avulla voidaan arvioida henkilön lääkealtistuksen alkua, loppua ja vaihtelua ajassa.

Rekisteriin kertyy tietoja vain palvelujen käyttäjistä eli potilaista, jotka ovat sairaalahoidossa, asioivat perusterveydenhuollossa tai hankkivat Kelan korvaamia lääkkeitä apteekista. Tieto kiinnostuksen kohteena olevista hoitotuloksista on usein epätasällista, eikä tietoa saada lainkaan monista tärkeistä potilaan ennusteeseen vaikuttavista tekijöistä.

On oleellista tuntea ne terveydenhuollon prosessit, joista aineisto syntyy. Etenkin rekisterin tietosisältöön vaikuttavat muutokset, esimerkiksi diagnoosi- tai lääkekorvauskäytännöissä, on syytä olla tiedossa.

### Sekoittuneisuus peittää todellisen vaikutuksen

Havaintotutkimusten suurin virhelähde on potilaiden kanavoituminen hoitoryhmiin käyttöaiheen, sairauden vaikeusasteen, terveystietoisuuden tai muiden ennusteeseen vaikuttavien tekijöiden mukaan. Tällaista sekoittuneisuutta voi pyrkiä vähentämään esimerkiksi monimuuttujamenetelmillä tai ominaisuusvakioinnilla, joka yhdistää tiedon potilaan riskitekijöistä yhteen lukuun.

Tutkimusväestön rajaus hoidon aloittajiin ja potilaisiin, joilla ei ole tutkittavien hoitojen vasta-aiheita, on yksi keino hallita sekoittuneisuutta. Lisäksi aineiston osituksella voidaan paitsi hallita sekoittuneisuutta, myös tunnistaa alaryhmiä, joissa hoidon vaikuttavuus on erityisen hyvä tai huono.

### Terveydenhuollon toiminta nojaa tietoon

Tietoon lääkehoitojen vaikuttavuudesta liittyy niin käsitteellisiä kuin menetelmällisiäkin pulmia. Tutkimusnäyttö on väistämättä rajallista ja epätarkkaa. Näistä puutteista ja rajoitteista huolimatta järkevä terveydenhuollon toiminta kuitenkin nojaa tietoon. Toiminnan tehostamiseksi tätä tietopohjaa on pyrittävä jatkuvasti parantamaan.



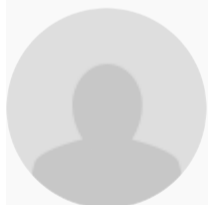
**Vesa Kiviniemi**

FL  
Arviointipäällikkö, Fimea



**Pertti Happonen**

LL, MPH  
Johtaja, Fimea



**Maarit Jaana Korhonen**

PhD  
Tutkimusjohtaja, Turun yliopisto

### LISÄÄ AIHEESTA

[Joko olet tutustunut Lääkehoidon tietopaketteihin?](#)

[Näin teen parhaani: Lääkäri ja farmaseutti kertovat, miten edistävät turvallista ja järkevää lääkehoitoa](#)

[Lääkehoitoa toteutetaan monessa eri toimintaympäristössä](#)

### KIRJALLISUUTTA

ALLHAT Working Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002; 288: 2981–97.

Cochrane AL. Effectiveness and efficiency. Random reflections on health services. London: The Nuffield Provincial HospitalsTrust, 1972.

CPMP/ICH/363/96. ICH Topic E 9. Statistical principles for clinical trials.

Happonen P ja Saano V. Uuden lääkkeen tehon ja turvallisuuden osoittaminen on monivaiheista ja kestää kauan. Duodecim 2006; 122(8): 953–60.

Korhonen MJ, ym. **Rekisterit kertovat statiinien käytöstä ja vaikutuksista.** Sic! 2011; 1: 44–6.

Miettinen OS. **Up from clinical epidemiology & EBM.** Dordrecht: Springer, 2011.

Peura P, ym. **Epäsuora vertailu ja verkostometanaalyysit – uudet työkalut lääkkeiden suhteellisen tehon ja vaikuttavuuden arviointiin.** Duodecim 2011; 127(9): 900–10.

Schneeweiss S, ym. **Assessing the comparative effectiveness of newly marketed medications: Methodological challenges and implications for drug development.** Clin Pharm Ther 2011; 90: 777–90.

Sullivan R, ym. **Delivering affordable cancer care in high-income countries.** Lancet Oncology 2011; 12: 933–80.