

<https://helda.helsinki.fi>

---

## Kliininen epidemiologia hoidon tehon arvioinnissa

Nevalainen, Olli

2022

---

Nevalainen , O & Myllykangas , M 2022 , ' Kliininen epidemiologia hoidon tehon arvioinnissa  
' , Suomen lääkärilehti , Vuosikerta. 77 , Nro 7-8 , Sivut 301-304 . <  
<https://www.laakarilehti.fi/pdf/2022/SLL7-8-2022-301.pdf> >

---

<http://hdl.handle.net/10138/342853>

---

publishedVersion

---

*Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.*

*This is an electronic reprint of the original article.*

*This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.*

*Please cite the original version.*

**Olli Nevalainen**

LT, yleislääketieteeseen erikoistuva lääkäri  
Tampereen kaupunki,  
Hatanpään terveysasema,  
Helsingin yliopisto,  
lääketieteellinen  
tiedekunta,  
Tampereen yliopisto,  
yhteiskuntatieteiden  
tiedekunta,  
terveystieteiden yksikkö

**Markku Myllykangas**

THT, terveys sosiologian  
dosentti

# Kliininen epidemiologia hoidon tehon arvioinnissa

- Luotettavin arvio hoidon tehosta saadaan meta-analyysistä, joka perustuu satunnaistettuihin hoitokokeisiin.
- Päätetapahtumanäytön tulisi olla potilaalle merkityksellistä, kuten ennaltaehkäisevässä hoidossa vähenemä sairastavuudessa tai kuolleisuudessa, eikä pelkkä muutos tapahtumien riskiä kuvaavissa korvikemuuttujissa.
- Absoluuttisena vaikutuksena mitattuna ennaltaehkäisevästä hoidosta hyötyy todennäköisemmin suuremman kuin pienemmän sairastumisriskin potilas.

**KLIINISEN EPIDEMIOLOGIAN** menetelmiä käyttäen on mahdollista arvioida potilaan todennäköisyys hyötyä hoidosta (kuvio 1). Tässä katsauksessa esittelemme hoidon tehon tulokinnan perusteita (1,2,3). Lääkärillä on hyvä olla käsitys erikoisalansa tärkeimpien hoitojen vaikutuskoosta (4). Vaikutuskoot voidaan myös esittää potilaalle numeerisesti ja käyttäen päätöksen tukena esimerkiksi kuvia (5). Aihe on rajattu yksinkertaisimpiin tilanteisiin, eli kaksiluokkaiseen päätetapahtumiin, kuten sairastuminen tai kuolema.

## Absoluuttinen ja suhteellinen riski

Satunnaistetussa hoitokokeessa sairaus kehittyi hoitoryhmässä 2 %:lle ja verrokkiryhmässä 4 %:lle potilaista. Hoito vähentää sairastumisen riskiä absoluuttisesti kaksi prosenttiyksikköä ja suhteellisesti 50 %. Sama hoito tavataan mielestä tehokkaammaksi, kun sen tehoa kuvaillaan suuremmalta kuulostavana suhteellisenä kuin absoluuttisena muutoksena (3,5). Lääkemäinnossa onkin usein korostettu suhteellista vaikutusta sitomatta sitä sairastumisriskiin (6).

Päätetapahtuman absoluuttinen riski (AR) lasketaan jakamalla päätetapahtuman kohdanneiden lukumäärä niiden määrällä, joilla on riski kohdata päätetapahtuma (liitetaulukko 1). Todennäköisyyttä hyötyä hoidosta välttämällä päätetapahtuma kutsutaan absoluuttisen riskin vähenemäksi (ARR). ARR on hoitokokeen verrokki- ja hoitoryhmien absoluuttisten riskien erotus (3).

Kun potilas täyttää satunnaistetun hoitokokeen sisäänottokriteerit, hänen ennustetaan ilman hoitoa kuvaa karkeasti verrokkiryhmä. Aiheesta riippuen sairastumisriskin arvioimiseen voi olla myös käytettävissä riskilaskuri, kuten Finriski. Sitä käytetään sydän- tai aivo-

tapahtuman tai kuoleman todennäköisyyden arvioimiseksi primaaripreventiossa (7).

## Number needed to treat

NNT-luku eli number needed to treat -luku tarkoittaa potilasmäärää, joka on keskimäärin hoidettava, jotta vältetään yksi haitallinen päätetapahtuma (8). Mitä pienempi NNT-luku, sitä todennäköisemmin potilas hyötyy hoidosta. NNT:n merkitys potilaalle ei riipu vain luvun pienyydestä, vaan myös päätetapahtuman vakavuudesta. NNT kuvastaa sitä, ettei aiheellisestikaan määrätty hoito hyödytä kaikkia. Ennalta ehkäisevää hoitoa käyttävistä osa ei koskaan sairastu ehkäistävään sairauteen, ja osa sairastuu siihen hoidosta huolimatta.

## Esimerkki 1: Endarterektomia

Potilaan TIA-kohtauksen syyksi paljastuu merkittävä kaulavaltimon ahtauma. Leikkaushoito pelottaa, ja potilas haluaa tietää todennäköisyytensä hyötyä hoidosta. Cochrane-katsauksen mukaan aivohalvauksen tai kuoleman yhdistelmäpäätetapahtuman koki sataa potilasta kohden 23 verrokkiryhmän potilasta (ei leikkausta) ja 10 endarterektomiaryhmän potilasta 5 vuoden seurannassa (9). Absoluuttisesti endarterektomia vähentää riskiä 13 prosenttiyksikköä:

$$\begin{aligned} \text{ARR} &= \text{riski}_{\text{verrokki}} - \text{riski}_{\text{hoito}} \\ &= \text{AR}_v - \text{AR}_h = 0,23 - 0,10 = 0,13 \text{ eli } 13 \% \end{aligned}$$

Kyseessä on suuri todennäköisyys välttää vakava yhdistelmäpäätetapahtuma. NNT-lukuna ilmaistuna keskimäärin kahdeksan potilasta leikkaamalla yksi välttää aivoinfarktin tai kuoleman:

$$\text{NNT} = 1/\text{ARR} = 1/0,13 \approx 8$$

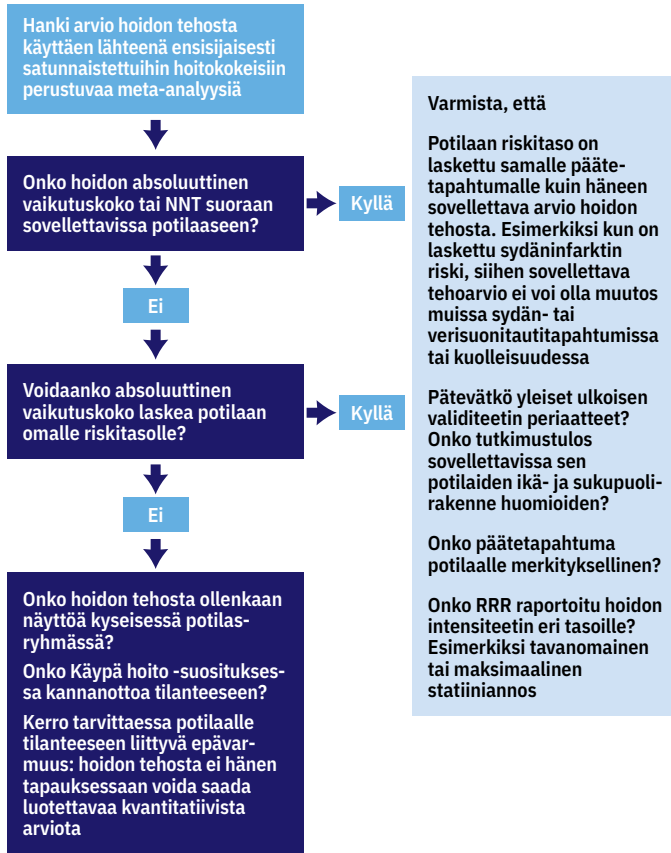
Kirjallisuusluettelo ja liiteaineisto artikkelin verkkoversiossa [www.laakarilehti.fi](http://www.laakarilehti.fi)  
SLL 7–8/2022



VERTAISARVIOITU  
KOLLEGIALT GRANSKAD  
PEER-REVIEWED  
[www.tsv.fi/tunnus](http://www.tsv.fi/tunnus)

KUVIO 1.

Hoidon vaikutukseen soveltamisen periaatteet



Absoluuttisen muutoksen laskeminen suhteellisen riskin avulla

Ennaltaehkäisevästä hoidosta hyötyy todennäköisemmin suuren kuin pienen sairastumisriskin potilas. Potilaan oman sairastumisriskin huomioiva ARR voidaan laskea kertomalla sairastumisriski (AR<sub>v</sub>) hoitoon liittyvällä suhteellisen riskin vähenemällä (relative risk reduction, RRR) (8,10). RRR tarkoittaa sitä osuutta alkuperäisestä sairastumisriskistä, jonka hoito poistaa.

Sydän- ja verisuonisairauksien primaari-preventiossa hoitosuosituksukset pitävät suuren riskin rajana 10 %:n todennäköisyyttä saada verisuonitautitapahtuma seuraavan 10 vuoden kuluessa. Hoitokokeissa on havaittu, että korkean kolesteroliarvon tai verenpaineen lääkehoitoon liittyvä suhteellisen riskin vähenemä on lähes vakio riippumatta sairastumisriskin suuruudesta (11,12,13). Hoidon absoluuttinen teho siis lisääntyy sairastumisriskin kasvaessa.

Tämä RRR:n ominaisuus on havaittu myös useilla muilla lääketieteen osa-alueilla. Par-

haimmillaan ominaisuus mahdollistaa tulosten ekstrapoloinnin sellaisille riskitasoille, joita alkuperäisissä tutkimuksissa ei ollut mukana. Laskuissa esitetyt tehoarviot perustuvat keskeisimpiin peruskaavoihin. Tarkemmat arviot ovat tietyissä tapauksissa mahdollisia käyttäen monimutkaisempia menetelmiä.

Esimerkki 2: Statiinit primaaripreventiossa

Potilas haluaa tietää, kuinka suurella todennäköisyydellä hän hyötyy statiinilääkityksestä. Hänellä on Finriski-laskurilla arvioituna erityisen suuri verisuonitautitapahtuman riski: 20 % seuraavan 10 vuoden aikana. Meta-analyysissä verisuonitautitapahtuman suhteellinen riski (relative risk, RR) statiini- ja lumelääkeryhmän välillä on 0,70 ja 95 %:n luottamusväli on 0,63–0,78 (14).

Tämä tarkoittaa, että statiinihoitoa käytettäessä alkuperäisestä riskistä jää jäljelle 70 %. Tehoarvion virhemarginaalia kuvaavat luottamusvälit kertovat, että jos tutkimuksia vastaava potilasotanta toistettaisiin 100 kertaa, päädyttäisiin 95 tapauksessa lukuun välillä 0,63 ja 0,78.

Statiinihoidolla 20 %:n riski pienenee 14 %:iin.

$$AR_h = \text{riski}_{\text{ilman hoitoa}} \cdot \text{suhteellinen riski}_{\text{hoito}} = AR_v \cdot RR = 0,20 \cdot 0,70 = 0,14 \text{ eli } 14 \%$$

ARR lasketaan hoitamattoman ja hoidetun riskitason erotuksena:

$$ARR = \text{riski}_{\text{ilman hoitoa}} - \text{riski}_{\text{hoidettuna}} = AR_v - AR_h = 0,20 - 0,14 = 0,06 \text{ eli } 6 \%$$

ARR voidaan myös laskea RRR:n avulla. Koska alkuperäisestä riskistä jää hoidon jälkeen jäljelle 70 %, hoito vähentää alkuperäistä riskiä 30 %, eli RRR on 0,30.

$$ARR = AR_v \cdot RRR = 0,20 \cdot 0,30 = 0,06 \text{ eli } 6 \%$$

Potilaalla on 6 %:n todennäköisyys välttää verisuonitautitapahtuma käyttämällä statiinia 10 vuoden ajan. Sairastumisriskin pienentyminen 20 %:sta 14 %:iin tarkoittaa, että väestötasolla tämänkaltaisessa potilasjoukossa 14 % saisi verisuonitautitapahtuman statiinin käytöstä huolimatta. NNT-luku on 17:

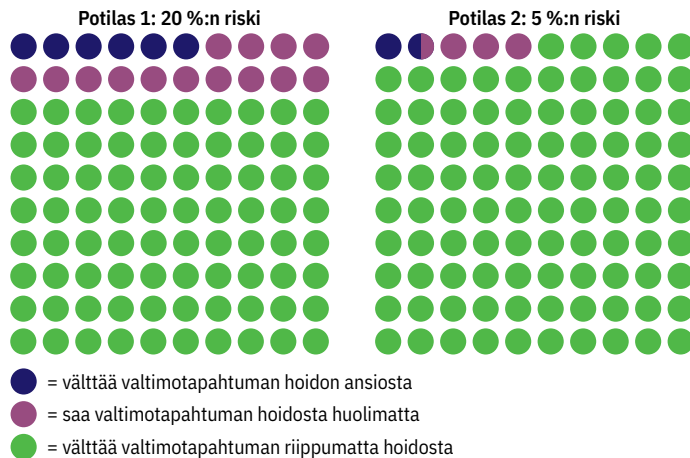
$$NNT = 1/ARR = 1/0,06 \approx 17$$

Käyttämällä meta-analyysissä ilmoitettuja 95 %:n luottamusvälejä voidaan huomioida hoidon tehoon liittyvä epätarkkuus. Luottamusvä-

KUVIO 2.

### Statiinin vaikutus primaaripreventiossa

Kaksi esimerkkipotilasta, joilla verisuonitautitapahtuman riski 10 vuodessa on 20 % ja 5 %.



leistä vastaavasti laskettuna arvio NNT:n suuruudesta on välillä 14–23. Kun sairastumisriski on suuri, hoito on hyväksyttävämpää, vaikka osa potilaista hoidetaan ns. turhaan. Näin on varsinkin silloin, kun hoito on kustannuksiltaan edullista ja jos potilaalle ei koidu seurannassa merkittäviä haittavaikutuksia. Tilanne on erilainen, jos sairastumisriski on huomattavasti pienempi (kuvio 2), hoito on erityisen kallis tai potilas saa siitä haittavaikutuksia.

#### Esimerkki 3: LDL-kolesterolin laskun vaikutus

Kun lääkehoito pienentää LDL-kolesteroli-pitoisuutta yhden yksikön, verisuonitautitapahtuman riski pienenee lähtötasostaan suhteessa saman verran (11,13). Meta-analyysi osoittaa, että kun statiinihoito pienentää LDL-kolesteroli-pitoisuutta 1 mmol/l, verisuonitapahtuman riski vähenee 21 %. RRR on siis 0,21 ja RR on 0,79. Verikokeissa statiinihoidon aloittamisen jälkeen potilaan LDL-kolesteroli-pitoisuuden havaitaan pienentyneen 2 mmol/l. Tällöin RR on  $0,79 \cdot 0,79$  eli  $0,79^2 \approx 0,62$ . Potilaan 20 %:n sairastumisriskillä tämä tarkoittaisi:

$$\begin{aligned} AR_h &= AR_v \cdot RR = 0,20 \cdot 0,62 = 0,124 \\ ARR &= AR_v - AR_h = 0,20 - 0,124 = 0,076 \\ NNT &= 1/0,076 \approx 13 \end{aligned}$$

#### Esimerkki 4: Verenpaineen laskun vaikutus

Verenpaineen laskun vaikutus arvioidaan matemaattisesti samoin periaattein kuin LDL-pitoisuuden muutoksen vaikutus. Meta-

analyysin mukaan verisuonitapahtuman riski pienenee lähtötasostaan 20 %, kun systolinen verenpaine laskee lääkityksellä 10 mmHg (12). Systolinen verenpaine on lähtötilanteessa keskimäärin 150 mmHg ja lääkityksen aloituksen jälkeisellä seurantakäynnillä 135 mmHg. Koska lasku 15 mmHg on 1,5 kertaa 10 mmHg, tulee eksponenttiin luku 1,5 ja RR on  $0,80^{1,5} \approx 0,72$ . Potilaan 20 %:n riskillä tämä tarkoittaisi:

$$\begin{aligned} AR_h &= AR_v \cdot RR = 0,20 \cdot 0,72 = 0,144 \\ ARR &= AR_v - AR_h = 0,20 - 0,144 = 0,056 \\ NNT &= 1/0,056 \approx 18 \end{aligned}$$

### Päätetapahtumien laadun merkitys

Ennaltaehkäisevässä hoidossa tärkeimpiin päätetapahtumiin kuuluvat ns. kovat päätetapahtumat (hard endpoint), eli sairastavuus ja kuolleisuus (taulukko 1). Potilaalle merkitykselliset päätetapahtumat ovat laajempi käsite, joka sisältää myös subjektiivisia mittareita, kuten muutoksen elämänlaadussa tai oireissa (15). Hoidon vaikutusta koviin päätetapahtumiin pyritään ennustamaan korvikemuuttujilla (surrogate outcome), kuten pitkäaikaisella verensokerilla (B-HbA<sub>1c</sub>). Suotuisa muutos korvikemuuttujassa ei itsessään riitä näytöksi hoidon nettohyödyistä (16).

#### Esimerkki 5: Pelkästään korvikemuuttujiin ei voida luottaa

Flekainidi on sen vasta-aiheet huomioiden turvallinen eteisvärinäkohtausten estohoidossa. Lääkkeen historia on tärkeä muistutus haitoista, joita aiheutui, kun hoitokäytäntö omaksuttiin vain korvikemuuttujan suotuisan muutoksen perusteella. Sydäninfarktin jälkeinen kammiolisälyöntisyys suurentaa kuoleman riskiä. Siksi ajateltiin, että lisälyöntien (korvikemuuttuja) vaimentaminen 1C-ryhmän rytmihäiriölääkkeillä, kuten flekainidilla, vähentää kuolleisuutta. Satunnaistetussa hoitokokeessa (10 kk) lääkeryhmän 755 potilaasta kuoli 63 (8,3 %) ja lumeryhmän 743 potilaasta 26 (3,5 %) (17). Koska kuolemia oli hoitoryhmässä enemmän, tilanne ilmaistaan number needed to harm eli NNH-lukuna:


$$\begin{aligned} \text{Absoluuttisen riskin lisääntyminen} &= \\ AR_h - AR_v &= 0,083 - 0,035 = 0,048 \\ NNH &= 1/0,048 \approx 21 \end{aligned}$$

Kymmenessä kuukaudessa jokaista 21 hoidettua potilasta kohden yksi kuoli. Ensimmäiset tulokset lisääntyneestä kuolleisuudesta julkaistiin vuonna 1989. Flekainidia ehdittiin

TAULUKKO 1.

**Päätetapahtumien tärkeysjärjestys**

**Päätetapahtumien tärkeysjärjestys**

Tärkeys <sup>1</sup>	Päätetapahtuma	Huomioita, esimerkkejä
	Kokonaiskuolleisuus	Objektiivisin, kovin päätetapahtuma
	Syykohtainen kuolleisuus	Kuolleisuuden väheneminen yhdessä kuolinsyyssä ei välttämättä näy kokonaiskuolleisuuden vähenemisenä, jos kuolleisuus muihin syihin lisääntyy
	Sairastavuus	Sydän- ja verisuonisairastavuus, syöpäsairaudet ja infektiot
	Elämänlaatu	Yleinen tai tietyille osa-alueille keskittyvä
	Toimintakyky	Itsenäisyys arjen toiminnoissa
	Oireet	Kipu, masennusoireet, muistitestin tulokset Suuret muutokset oiremuuttujissa voivat heijastua myös parempaan elämänlaatuun tai toimintakykyyn
	Korvikemuuttajat	Kolesterolipitoisuus, luuntiheys, verenpaine ja plasman glukoosi Suotuisan muutoksen ei voida aina olettaa johtavan suotuisaan muutokseen varsinaisissa päätetapahtumissa, vaan se pitää osoittaa erikseen

<sup>1</sup> Sovellettavissa parhaiten ennalta ehkäisevään hoitoon. Kun hoito vaikuttaa vain korvikemuuttajiin, mutta ei koviin päätetapahtumiin, sen rooli on kyseenalainen. Kaiken hoidon tarkoituksena ei ole vähentää kovia päätetapahtumia ollenkaan käyttökelpoista. Esimerkiksi sepelvaltimotautipotilaan pitkävaikutteinen nitroglyseridi lievittää sairauden oireita. Oireiden merkittävä helpottuminen voi heijastua elämänlaatuun ja toimintakykyyn.

**SIDONNAISUDET**

Olli Nevalainen, Markku Myllykangas: Ei sidonnaisuuksia.

käyttää paljon potilaille, joille sen käyttö olisi nykyään ehdottoman vasta-aiheista. Sen silloiseen käyttöön kuoli pahimman arvion mukaan enemmän yhdysvaltalaisia kuin Vietnamin sodassa (18).

**Esimerkki 6: Gliptiinit diabeteksen hoidossa**

Lääkäreille suunnatuissa lääkemainoksissa korostetaan gliptiinien turvallisuusprofiilia, vähäisiä haittoja ja laajaa käyttökokemusta tyyppin 2 diabeteksen hoidossa. Mainoksissa gliptiinien teho jää kuitenkin epäselväksi. Käypä hoito -suosituksen mukaan gliptiinit ovat ”kohtalaisen tehokkaita ja turvallisia” (19).

Miten gliptiini vaikuttaa ennusteeseen? Meta-analysissä gliptiini- ja verrokkiryhmien välillä ei ole havaittu tilastollisesti merkitsevää

eroa kuolleisuudessa (RR 1,02, 95 %:n luottamusväli 0,94–1,11) (20). Arvion epätarkkuus huomioiden gliptiinit voivat vähentää kuolleisuutta 6 % tai jopa lisätä sitä 11 %.

**Lopuksi**

Kliinisen lääketieteen kaikilla erikoisaloilla on tarve soveltaa kliinisen epidemiologian peruseriaatteita. Tämä tulisi huomioida lisäämällä ja integroimalla aihealueen opetusta lääkärin muuhun perus- ja jatkokoulutukseen. Erityisesti kannattaisi panostaa vaikutuksen suuruuden, tulosten sovellettavuuden ja näytön varmuuden ymmärtämiseen (21).

*Hoidon kohteena tulisi olla potilas, ei glukoosin mittaustulos.*

Lääkärin käytännön työssä kliinisen epidemiologian menetelmiä on perinteisesti sovellettu vähän. Ei lienekään yllättävää, että terveydenhuollon ammattilaiset ja potilaat usein yliarvioivat hoitojen hyötyjä ja aliarvioivat haittoja (4,22,23).

Myös jaettu hoitopäätös edellyttää ihanteellisessa tilanteessa potilaan informointia hoitovaihtoehtojen hyödyistä, haitoista ja kustannuksista (24). Hoidon tehoa kuvaavat suuret esitetään kuitenkin hoitosuosituksissa vain harvoin suoraan käyttöön sovellettavassa muodossa (25,26).

Hoitovaihtoehtoja valittaessa on huomioitava päätetapahtumanäytön merkitys potilaalle. Hintavat gliptiinit nousivat Suomessa 2010-luvulla toiseksi käytetyimmäksi diabeteslääkeryhmäksi, vaikka vaikutusta sairauden ennusteeseen ei ole osoitettu. Hoidon kohteena tulisi olla potilas, ei glukoosin mittaustulos. Aihealueen soveltaminen nivoutuu myös laajemmin terveystaloustieteeseen ja terveydenhuollon priorisointiin liittyviin kysymyksiin. •

*Kiitämme professori Kari Tikistä kommenteista artikkelia suunniteltaessa ja kirjoittaessa.*