

Kuidas lugeda teadusartiklit ravimuuringust?

Krista Fischer

Tänapäeva meditsiin on tõenduspõhine. Kõik ravimid, mida arstid meile välja kirjutavad, on läbinud teadusuuringud, mis on veenvalt tõestanud nende efektiivsust. Uuringutest saame omakorda teada teadusartiklitest.

Koroonapandeemia ajal on paljud meist üritanud ka iseseisvalt teadusartiklitest sotti saada ja sellest järeldusi teha, ootamata konkreetseid soovitusi oma arstilt. Paraku kaasneb selle tegevusega ka oht, et laseme ennast eksitada pealtnäha ilusatest tulemustest, kui reaalsuses on asi veel kaugel sellest, et ravimit julgelt kasutama võiks hakata. Loetlekski siinkohal mõningad punktid, mida algaja teaduskirjanduse lugeja võiks tähele panna.

Esiteks, kas uuringu käigus jagati uuritavad juhuslikult rühmadesse, kes said erinevat ravi (randomiseerimine)? Kui kõik said ühesugust ravi ja neid võrreldakse lihtsalt „tavapärase“ tulemusega, ei saa kuidagi välistada, et uuringusse kaasatud erinesid mõnevõrra tavapärasest keskmisest. Ka väiksed erinevused uuritavate vanuses, tervises seisundis või isegi haridustasemes võivad viia selleni, et tulemus erineb varasemast keskmisest ka siis, kui ravimil efekt puudub. Randomiseerimine tekitab aga kaks rühma, kelle vahel puuduvad muud süstemaatilised erinevused peale uuritava ravi – kui neid erinevusi kogemata juurde ei tekitata.

Teiseks, kui palju oli uuritavaid? Praktikas olulise erinevuse tõestamiseks vajalik uuritavate arv leitakse spetsiaalsete arvutuste abil ning ühte kindlat kriteeriumit siin ei ole. Siiski võib rusikareeglina öelda, et kui uuritavate arv jääb alla 200 (kummaski rühmas alla 100) võiks uuringu tulemustesse suhtuda mõningase skepsisega.

Kolmandaks, kuidas toimus uuritavate valik? Näiteks kui uuringusse on kaasatud vaid vanusevahemikku 25–50 kuuluvad inimesed, ei saa tulemuste põhjal järeldada, kuidas mõjuks ravim 15-aastase või 60-aastase patsiendi puhul. Kui uuringusse kaasati keskmisest tervemad inimesed, siis on uuritavate ravitulemused ka paremad, kui nad keskmiselt on.

Neljandaks, kas kedagi algselt kaasatutest jäeti uuringust või lõppanalüüsist välja ja miks? See on enamasti kõige keerulisem punkt, kus leiduvast «konksust» arusaamine võib vahel ka teadlasele probleeme tekitada. Kui lõppanalüüsist jäeti välja need, kes ravi pooleli jätsid, jäeti süstemaatiliselt välja need, kellele ravim ei sobinud ja seega ei omanud efekti. Soovituslik analüüsipõhimõte kannab «ravikavatsuse-analüüsi» (intention to treat analysis) nimetust – kaht randomiseeritud rühma tuleb võrrelda vastavalt sellele, nagu neid algselt kavatseti ravida, sõltumata tegelikult saadud ravist. Ainult nii garanteerime, et ainus süstemaatiline erinevus kahe rühma vahel tuleneb erinevast ravi(mi)st ja mitte millestki muust.

Lõpuks, ka siis kui tegu on suure, pealtnäha on igati korrektselt läbi viidud uuringuga, tuleks vaadata, kas artikkel on läbinud eelretsenseerimise erialaspetsialistide poolt (näiteks portaalis medRxiv on eelretsenseerimata artiklid). Tihti on vaja, et enne ravimi kasutuselevõttu oleks tehtud mitu

uuringut (ja neid uuringuid kokku võttev nn meta-analüüs), mis kasutegurit veenvalt näitavad. Nii väldime olukorda, et siiski oli tegu eripäraga konkreetse uuringu juures, mis just selles olukorras loodetud tulemuse andis, mida aga laiemalt üldistada ei saa.

Loomulikult lisandub tingimus, et uuringuandmeid pole fabritseeritud ja teadlased on oma tööd teinud ausalt ja eetilisel.

Ühe tingimuse täidetuse ei kompenseeri seda, kui mõni teine on täitmata. Näiteks kui uuringus ei kasutata randomiseeritud gruppide võrdlemist, siis ei saa seda kompenseerida väga suure uuritavate arvuga.

Kõigest hoolimata võib siiski öelda, et ka uuringud, mis ei ole otseselt randomiseeritud eksperimendid, annavad kasulikku teavet. Nende uuringute tõlgendamisel ja nende põhjal oma tervist puudutavate otsuste tegemisel tuleb aga olla väga ettevaatlik.

Näitena võib tuua üleminekueas naistele soovitatavat hormoonasendusravi. 1985. aastal avaldatud uuring, kus analüüsiti umbes 50 000 USA meditsiiniõe andmeid (Nurses Health Study), leidis, et hormoonravi mitte ainult ei leevenda menopausiga kaasnevat ebameeldivaid sümptomeid, vaid vähendab nii südamehaiguste kui ka rinnavähi riski naistel. Selle uuringu tulemusena hakati esialgu soovitada hormoonravi pikaajalist kasutamist kõigile menopausi eas naistele. Paraku jõudis märksa hiljem, aastal 2002, avaldatud suur randomiseeritud uuring (Womens Health Initiative, kaasatud enam kui 27 000 naist) pigem vastupidistele järeldustele: pikaajaline hormoonravi pigem suurendas nii rinnavähi kui südamehaiguste riski. Esialgsele uuringule tagasi vaadates leiti, et naised, kes otsustasid tarbida hormoonravi, olid üldiselt terviseteadlikumad ja hoolitsesid oma tervise eest ka muul moel paremini, samuti olid nad keskmisest veidi jõukamad – see kõik põhjustas tõenäoliselt erinevuse tulemustes, mille tõttu tehti ekslik järeldus ravimi kasulikkuse kohta.

Kui võrreldakse näiteks erineva tervisekäitumisega grupe (alkoholi tarbijad vs. karsklased jne), tuleb alati küsida, kas need grupid võivad olla veel millegi poolest süstemaatiliselt erinevad ja kas neid erinevusi on üritatud analüüsi käigus ka arvesse võtta.

Viimasel paaril aastakümnel on tormiliselt arenenud nn põhjusliku analüüsi meetodika, mille rakendamine võib teatud juhtudel anda randomiseeritud uuringuga võrreldava tulemuse. Hea näide on nn Mendeli randomiseerimine – see, millised geenivariandid saab inimene vanematelt, on juhuslik ja mõnes mõttes võrreldav randomiseerimise „mündiviskega“. Kui tegu on geenivariantidega, mis mõjutavad kas inimese alkoholitarbimist või ka vere kolesteroolisisaldust, siis on võimalik tuletada ka alkoholi või kolesterooli mõju suurus. Seda ongi tänaseks mitmete uuringute abil tehtud. Oleks äärmiselt keeruline ja ka ebaetiline korraldada randomiseeritud pikaajaline eksperiment, selgitamaks välja alkoholitarbimisega seotud riske.

Paljud vaatlusuuringud on näiteks alkoholi ja südamehaiguste kohta näidanud nn U- või J-kujulist seost: alkoholi liigtarbijatel esineb haiguseid küll keskmiselt rohkem, kuid samas pole kõige väiksemate riskidega mitte karsklased, vaid need, kes alkoholi vähe või mõõdukalt tarbivad. Paraku on nende tulemuste tõlgendamise juures alati võimalus, et mingi osa karsklastest on otsustanud alkoholist loobuda teatud terviseprobleemide tõttu – seega me ei saa kindlalt

TEADLASE PILGUGA

vahet teha põhjuse ja tagajärje vahel. Hiljuti (aastal 2019) avaldatud suur Mendeli randomiseerimist kasutav uuring, mis viidi läbi Hiinas, leidis tõepoolest, et ka mõõdukas alkoholitarbimine on seotud pigem suurenenud riskidega ja näiteks insuldi risk on kõige väiksem ikkagi nendel, kes alkoholi üldse ei tarbi.

Nii mitmedki suurt kõlapinda leidnud artiklid, mis väidetavalt on leidnud „imeravimi“ koroonaviirusest põhjustatud haiguse vastu, on paraku eksinud vähemalt mõne, aga tihti ka mitme ülaltoodud printsiibi vastu. Kõige ülaltoodu valguses tuleb aga üle kinnitada, et kui selliste uuringute põhjal soovitatud ravimid oleks ametliku kasutusloa saanud, oleks tekkinud kahju võinud olla märksa suurem võimalikust kasust. Õnneks on praeguseks tehtud mitmeid edusamme ka seoses ravimitega, mille efekt on leidnud kinnitust korrektsete uuringute abil.

[Ilmunud ajalehes Postimees 15. oktoobril 2022](#)