

Ortopedinen tutkimus tienhaarassa – arpomalla eteenpäin

Seppo Seitsalo, Antti Malmivaara

Sairaala ORTON, Tutkimus ORTON

James Lind julkaisi 1753 tutkimuksen, jossa oli suurelta osin nykyaikaisen vertailututkimuksen asetelma. Merimiehet sairastuivat pitkällä valtameripurjehduksilla helposti keripukkiin. Laivalääkärinä Lind arveli, että ravinnolla saattoi olla sairastumiseen yhteyttä. Hän jakoi miehistön ryhmiin, jotka saivat kaikki muutoin samanlaista laivamuonaa, paitsi yhdelle ryhmälle annettiin mm. valkosipulia, yhdelle merivettä, yhdelle rommia (paras tutkimusmyönteisyys tässä ryhmässä) jne. Yksi ryhmä sai sitrushedelmiä. Tämä ryhmä välttyi keripukilta ja Lind teki johtopäätöksen sitrushedelmien vaikuttavuudesta.

Jo aiemmin, 1500-luvulla, sotakirurgi Ambrosius Pare teki ulkoisten olosuhteiden pakosta vertailututkimuksen sotatantereella. Hän joutui amputoimaan yöllä lukuisia raajoja. Tuon ajan käypä-hoidon mukaisesti hän viimeisteli hemostaasin kastamalla tyngän kiehuvaan öljyyn. Öljy oli kuitenkin loppumassa, joten Pare viimeisteli osan tyngistä sitomalla suonet ja käärimällä tyngät liinoin. Seuraavina päivinä öljyhoitoa saaneet tavanomaiseen tapaan kuumeilivat ja kiemurtelivat kivuisaan. Toinen ryhmä sen sijaan oli voimiltaan paljon parempi, sotilaat rauhallisia ja kuumeettomia. Oli syntynyt näyttöä hoitokäytännön muuttamiselle.

Ensimmäinen nykyaikainen satunnaistettu hoitokoe lääketieteessä tehtiin Englannissa 1948, jolloin streptomysiinillä voitiin osoittaa olevan dramaattinen vaikuttavuus tuberkuloosin hoidossa. 1960-luvulla Talidomidi-katastrofin jälkeen edellytettiin lääkeaineiden vaikuttavuuden ja turvallisuuden osoittamista satunnaistetuin vertailututkimuksiin.

Englantilainen lääkäri Archie Cochrane esitti vuonna 1971 julkaistussa terveydenhuollon vaikuttavuutta käsittelevässä kirjassaan, että kaikkia terveydenhuollon toimenpiteitä tulisi arvioida yhtä luotettavin menetelmin kuin lääkehoitoa (1). Miten sitten keräämme tutkimustietoa, mihin perustamme hoitoratkaisumme? Subjektiviivisten hoitotarpeiden tyydyttämiseen tarvittavien ja hoitoon käytettävissä olevien resurssien keskinäinen ero kasvaa kaiken aikaa. Terveysseurat pysyvät niukkoina. Millä tuotamme parempaa terveyttä? Käypä hoito-suositukset ovat avainase-

massa. Niiden pitäisi perustua systemoituihin katsauksiin, jotka taas perustuvat laadukkaisiin satunnaistettuihin tutkimuksiin. Miten käytämme niukat tutkimuseuromme. Eettiset toimikunnat ottavat kantaa tutkimussuunnitelmiin potilaiden oikeuksien kannalta. Tanskassa eettiset toimikunnat edellyttävät tutkimuksille systemoituja katsauksia, joilla osoitetaan suunnitellun tutkimuksen tarpeellisuus, tutkimusaukko ja että tutkimuksella pystytään aukkoa täyttämään tai ettei näyttöä ole aiemmin tarpeeksi. Epäeettistä on tehdä "turhaa" tutkimusta. Roikkumaan jäävä, rapautuva, metodologisesti huonosti suunniteltu tai kliinisesti epärelevantti tutkimus on tutkimusrahojen ja tutkijaresurssien väärinkäyttöä.

Meta-analyysit perustuvat yksittäisten potilassarjojen yhdistelyyn. "Very good results in our hands"- asenne huokuu monista tutkimuksista. Kun huonoja tuloksia ei juuri esitellä, yhdistelyä syntyy melkoinen julkaisuharha. Uutta teknologiaa, uusia implanteja esitellään usein innostuneen positiivisesti ja usein esittäjinä ovat kehittäjät itse. Erityisesti uusien teknologioiden ja uusien hoitomuotojen kriittinen arviointi vertailuasetelmassa on tutkimuseettinen haaste.

Tekonivelten osalta harha saattaa erityisesti voimistua. Endoproteesirekisteri tuo palautetta, mutta monesti valitettavan myöhään. Rekisterin epäkohdat ovat viime aikoina korostuneet. Uusintaleikkaus lopputulosmuuttujana on karkea ja kuvastaa enemmän potilaiden seuranta-aktiiviteettia, uusintaleikkausherkkyyttä ja kunkin sairaalan leikkausjonoa sekä uusintaleikkausjonon pituutta. Toiminnallisesta tilasta se ei kerro mitään. Rekisterin ylläpitoon liittyvät kirjaamisvirheet ovat osoittautuneet myös luvattoman suuriksi.

Suomen Ortopedia ja Traumatologia-lehti on kiihittävästi taltioinut Suomessa tehtävää ortopedistä ja traumatologista tutkimusta. Valtaosa Suomen Ortopediyhdistyksen kokouksissa esitetyistä ja keltaisessa lehdessä julkaistuista tutkimusraporteista ovat päätyneet kansainvälisiin, vertaisarviointiin perustuviin julkaisusarjoihin. Täysin kattava se ei tietysti tässä mielessä ole. Yhdistyksen 50-vuotishistoriikin mukaan 1978-2000 vä-

lisenä aikana julkaistiin lehdessä yhteensä 971 artikkelia.

Analysoimme viimeisen viiden vuoden ajalta julkaistujen artikkelien (383 kpl) aihepiiriä ja tutkimusmetodeja. Näistä 3 oli systemoituja katsauksia. 16 tutkimusta oli tehty satunnaistetussa tutkimusasetelmassa, vertailuna kaksi tai useampi leikkausmenetelmä keskenään. Erilaisia katsauksia, ilman systemoidun katsauksen (kattava hakumenettely, näytön asteen määritys) periaatteita oli 114. Retrospektiivisiä tulosten esittelyjä oli 104 kpl, prospektiivisiä sarjoja ilman vertailuryhmää 39, retrospektiivisiä vertailuja 10 ja prospektiivisiä vertailuja ilman satunnaistamista 3 kpl. Perustutkimukseen liittyviä artikkeleita oli 35 kpl, diagnostisia 23, deskriptiivisiä aineistoja 18 ja muita tutkimuksia 18.

Kirurgisten vaikuttavuustutkimusten määrä on edelleen kovin pieni. Elekttiivisten ortopedisten leikkausten vaikuttavuudesta verrattuna konservatiiviseen hoitoon on löydetty vain 7 julkaistua satunnaistettua vertailututkimusta maailmassa. Lanneselän välilevytyrän leikkaus (2), akromioplastia (3), kaularangan välilevytyrän leikkaus (4), spondylodeesi aikuisten istmisessä spondylolisteisissä (5), spondylodeesi lanneseläkivussa (6), vaivaisenluun leikkaushoito (7) on osoitettu vaikuttaviksi ainakin lyhyellä seurantaajalla. Artroottisen polven artroskooppisesta puhdistuksesta tai huuhtelusta ei ollut hyötyä luumleikkaukseen verrattuna (8). Samalla sairauksien luonnollisesta kulusta on saatu merkittävää tietoa.

Suomessa on valmistunut satunnaistettua vertailututkimus spinaalisten leikkaushoidosta sekä lanneselän välilevytyrän leikkaushoidosta konservatiiviseen hoitoon verrattuna. Näitä tuloksia raportoidaan nyt ensikertaa. Eri leikkausmenetelmien keskinäisistä vertailuista on toki enemmän vaikuttavuustutkimuksia.

Satunnaistetut vertailututkimukset ovat aikaavieviä, vaivalloisia. Ne eivät kartuta nopeasti tutkijan ansio- ja julkaisuluetteloa. Kirurgin on oletettavasti vaikeata ehdottaa potilaalleen hoidon arpomista, useimmat kirurgit ovatkin verrattain varmoja oikeista leikkausindikaatioistaan. Markus Torkki ym.(9) tekivät selvityksen vuosi sitten tuolloin juuri valmistuneista ja meneillään olevista tule-sairauksiin liittyvistä vaikuttavuustutkimuksista, joita terveydenhuollon ja teknologian arviointiyksikkö, FinOHTA oli metodologisella tietämyksellään ja rahallisestikin tukenut. Tarkoituksena oli selvittää niitä vaikeuksia, mitä tämän kaltaisiin tutkimuksiin liittyy ja mahdollisesti siten auttaa tai helpottaa muita samankaltaisia tutki-

muksia suunnittelevia. Rekrytointiongelmat olivat keskeisiä. Monikeskustutkimuksissa tutkimus eteni kohtuullisesti päätutkijan sairaalassa, mutta muissa sairaaloissa tutkimus yleensä hiipui vanhasta alkuinnostuksesta ja –motivaatiosta huolimatta. Yllättäen potilaiden suostuminen satunnaistamiseen ei ollut erityinen ongelma. Uhkakuvana oli ylimääräinen ajankäyttö, jonka katsottiin vaikeuttavan kiireellistä kliinistä työtä.

Nykyisin käytettävissä olevien EVO-rahojen tarkoitus on turvata aikaresurssia myös kliinikoiden tekemille tutkimuksille. Eräissä yliopistosairaloissa on kuitenkin lisääntynyt pyrkimys rakentaa raja-aitoja kliinisen sairaalatyön ja yliopistotutkimuksen välille. Yliopistosairaalan etuliite lie-nee tuolloin turha.

Edellä mainitussa selvityksessä kävi ilmi, että neljä kymmenestä tutkimuksesta oli valmistunut ja julkaistu korkean impaktiarvon omaavissa sarjoissa (NEJM, Lancet ja JAMA). FinOHTAn asiantunteuksen tuoma merkitys tutkimusten metodologiselle tasolle oli ilmeinen. EVO-pisteiden tuoma ”takaisintuloutus” oli lähes 200.000 tuolloista markkaa kullekin osallistuneelle sairaalalle tai laitokselle. Kannatti sijoittaa tasokkaaseen tutkimukseen.

Viime vuonna julkaistiin Lancetissa, JAMA:ssa ja Annals of Internal Medicine:ssa päivitys vuoden 1996 ns. CONSORT statement:lle (Consolidated Standards of Reporting Trials). Tämä on 22-kohtainen lista suosituksista, jotka tulee ottaa huomioon suunniteltaessa, toteutettaessa ja raportoidessa satunnaistettua vertailututkimusta. Suurten yleislehtien lisäksi mm. Spine edellyttää suositustilan täyttämistä lehdelle tarjotuista satunnaistetuista tutkimuksista. Lista antaa yksityiskohtaiset ohjeet kaikista raportointiin liittyvistä olennaisista kohdista. Suosituksen mukaisesti raportoitu tutkimus antaa hyvän kuvan tutkimuksen kulusta ja mahdollistaa tutkimuksen luotettavuuden arvioinnin. Suositusten huomiointi nostaa tutkimuksen tasoa. Kansallisen terveysprojektin myönteisimpiä suosituksia on FinOHTAn asiantuntijuuden ja taloudellisen aseman korostaminen hoitoratkaisuja tukevien tutkimusten tukemisessa sekä hoitojen ja uuden teknologian vaikuttavuuden arvioinnissa. Suosittelemme FinOHTAn konsultointia uusia tutkimuksia suunniteltaessa.

Ortopediyhdistys järjestää erinomaisia jatko- ja täydennyskoulutustilaisuuksia, joiden taso on pyritty pitämään korkealla. Koulutuksessa on voimakkaasti esillä toisten kokemuksista oppiminen, miten hoitaisiin ja miten en hoitaisi, enemmän kokemusperäisesti, ei aina näyttöön perustuen. Ns. takanvieruskeskusteluissa erityisesti

korostuu myös vastakkainasettelu, me teemme näin ja teidän klinikassa taas aivan väärin. Kuitenkin toistuvasti esillä on myös ns. Ikuisuus-kysymyksiä, joiden ratkaisumalli voisi olla voimien yhdistäminen, monikeskustutkimus, jossa satunnaistetaan kiistanalainen hoitoratkaisu. Aiheita riittää: olan jännekalvon repeämä, leikkaus versus luonnollinen kulku, varhainen korjaus versus myöhäiskorjaus, eri algoritmien satunnaistettu vertailu, artroskooppinen versus avoin korjaus. Samat kysymyksenasettelut olan instabiileetissa, subakromiaalissa ahtaudessa jne. Polven osteotomia versus puoliproteesi, puoliproteesi versus totaaliproteesi, silloin kun yhteiset inkluusiokriteerit ovat määriteltävissä. Polvilumpion rustopehmentymiseen tai subluksaatio-oireeseen liittyvät toimenpiteet verrattuna luonnolliseen kulkuun tai konservatiiviseen hoitoon. Listaa voisi jatkaa sitä mukaa kun jatkokoulutusohjelmaan ilmestyy puolesta/vastaan asetelma. Yhdistys voisi myös tukea tai kannustaa kurseille tehtäväksi kiistanalaisista teemoista systemoituja katsauksia, jolloin asetelmiin tulisi muutakin kuin mutua. Yhdistys voisi myös tukea ja organisoida esiintyvien tutkimusaukkojen peittämisiksi monikeskustutkimuksia. Nuoria innokkaita tutkijoita varmasti löytyy, aiheita ainakin riittää. Eteenpäin yritetään tarpoa, vaikka hoito pitäisi arpoa.

Kirjallisuutta

1. Cochrane AL. Effectiveness and Efficiency: Random Reflections on Health Services. Abingdon, UK: The Nuffield Provincial Hospitals Trust; 1972:2.
2. Weber H. Lumbar disc herniation. A controlled, prospective study with ten years of observation. *Spine* 1983; 8: 131-40
3. Brox JI, Staff PH, Ljunggren AE, Brevik JI. Arthroscopic surgery compared with supervised exercises in patients with rotator cuff disease (stage II impingement syndrome) *BMJ*. 1993 Oct 9;307(6909):899-903.
4. Persson LC, Carlsson CA, Carlsson JY Long-lasting cervical radicular pain managed with surgery, physiotherapy, or a cervical collar. A prospective, randomized study. *Spine*. 1997 Apr 1;22(7):751-8.
5. Moller H, Hedlund R. Surgery versus conservative management in adult isthmic spondylolisthesis--a prospective randomized study: part I. *Spine* 2000;25:1711-5
6. Fritzell P, Hägg O, Wessberg P, Nordwall A, and the Swedish Lumbar Spine Study Group. 2001 Volvo Award Winner in Clinical Studies: Lumbar Fusion Versus Nonsurgical Treatment for Chronic Low Back Pain. A Multicenter Randomized Controlled Trial From the Swedish Lumbar Spine Study Group. *Spine* 2001;26:2521-253.
7. Torkki M; Malmivaara A; Seitsalo S; Hoikka V; Laippala P; Paavolainen P. Surgery vs Orthosis vs Watchful Waiting for Hallux Valgus. A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2001;285:2474-2480
8. Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ et al. A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 2002;347:81-8
9. Torkki M, Fredriksson M. Satunnaistetun hoitotutkimuksen toteutettavuus. FinOHTAn raportti 13/2000. Stakes/FinOHTA, Helsinki 2000.