

Toivo Uksila

AVOIN PLASEBO – LÄÄKÄRIN TYÖKALU VAI TYHJIÄ ODOTUKSIA?

Kirjallisuuskatsaus

TIIVISTELMÄ

Toivo Uksila: Avoin plasebo – lääkärin työkalu vai tyhjiä odotuksia
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen lisensiaatin tutkinto-ohjelma
Helmikuu 2021

Perinteisesti on ajateltu, ettei plasebon käyttö ole sovitettavissa yhteen tietoon perustuvan suostumuksen kanssa, sillä plasebovaikutuksen on oletettu vaativan salaamista. Viime vuosina julkaistut tutkimukset ovat kuitenkin asettaneet tämän oletuksen kyseenalaiseksi. Tutkimuksissa avoin plasebo on havaittu hyödylliseksi muun muassa ärtyvän suolen oireyhtymän, ADHD:n ja kroonisen selkävun hoidossa. Avoimesta plasebosta on tähän mennessä julkaistu ainakin 24 kliinistä ja kokeellista tutkimusta, joiden tulokset on koottu tähän kirjallisuuskatsaukseen. Erityisenä painopisteenä katsauksessa on arvioida avoimen plasebon mahdollista kliinistä merkitystä.

Katsauksessa havaittiin, että valtaosassa tutkimuksia avoin plasebo lievitti koehenkilöiden subjektiivisia oireita enemmän kuin pelkkä seuranta tai tavanomainen hoito. Avoin plasebo ei lähtökohtaisesti mahdollista sokkouttamista ja pääsääntöisesti koehenkilöt ovat olleet tietoisia, että tutkimus koskee avointa plaseboa. On mahdollista, että avoimen plasebon asemoiminen tutkimusinterventioksi on luonut koehenkilöille oireiden lievittymiseen liittyviä odotuksia, jotka eivät ole siirrettävissä tutkimusviitekehityksen ulkopuolelle.

Avainsanat: avoin plasebo, OLP, plasebo, plasebovaikutus, lume

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla.

SISÄLLYS

1 JOHDANTO.....	1
1.1 Mitä tarkoitetaan plasebovaikutuksella.....	1
1.2 Mikä on avoin plasebo.....	2
1.3 Avoimen plasebon historia.....	2
1.4 Mahdollisia mekanismeja OLP:n takana.....	3
2 MENETELMÄT.....	4
2.1 Katsauksen tarkoitus.....	4
2.2 Aineisto.....	4
3 TULOKSET.....	5
3.1 OLP ei mahdollista sokkoutettuja tutkimuksia.....	8
3.2 OLP:n tehokkuus perinteiseen plaseboon verrattuna.....	9
3.3 Onko OLP:n perusteleminen välttämätöntä vasteelle.....	9
3.4 Yksilöllisten piirteiden vaikutus.....	10
3.5 Avoimen plasebon hyväksyttävyyys.....	10
4 POHDINTA.....	12
4.1 Ongelmakohtia.....	12
4.1.1 OLP saattaa olla erityisen herkkä Hawthorne -tyyppisille ilmiöille.....	12
4.1.2 Usko plasebovaikutukseen ei rakennu avoimelle plasebolle.....	13
4.1.3 Koehenkilöiden rekrytointi ei välttämättä ole edustava.....	13
4.1.4 OLP -tutkimusten yleistettävyys kliiniseen työhön.....	13
4.2 Lopuksi.....	14
5 LÄHTEET.....	15

1 JOHDANTO

1.1 Mitä tarkoitetaan plasebovaikutuksella

Plasebovaikutus on lääketieteessä tunnettu ilmiö, jossa potilas saa myönteisen vasteen interventiolle hoidossa tai tutkimuksessa, ja joka liittyy kontekstiin ja hoitosuhteeseen eikä itse lääkkeen tai menetelmän biologiseen vaikutukseen. Plasebovaikutus on vaihtelevissa määrin osallinen jokaisessa interventiossa, ja oireesta riippuen saattaa muodostaa hyvinkin suuren osan hoidon tuloksesta. Plasebovaikutus tulee kuitenkin käsitteellisesti erottaa termistä plasebovaste (*placebo response*), joka pitää sisällään myös muita ilmiöitä kuten palautumisen kohti keskiarvoa (*regression towards the mean*) tai spontaanisti tapahtuvan parantumisen. (Blease ym. 2020, Nitzan ym. 2014.)

Kliinisessä tutkimuksessa pidetään hyvänä käytäntönä kokeiden toteuttamista plasebokontrolloidussa asetelmassa, joka mahdollistaa tutkitun intervention vaikutuksen erottamisen plasebovasteena ilmenevistä muutoksista. Toisaalta plasebon kliinisen käytön ei katsota sopivan yhteen tietoon perustuvan suostumuksen kanssa, joten plasebon määräämistä potilaalle ei yleisesti pidetä hyväksyttävänä. Eri maissa tehtyjen tutkimusten mukaan plasebon käytön raportoidaan olevan suhteellisen yleistä, mutta näiden tutkimusten ongelma on se, että plaseboa ei ole joko määritelty lainkaan tai se on määritelty hyvin laveasti. Tietoinen vaikuttamattoman aineen määrääminen potilaalle lienee harvinaista. Plasebon systemaattista ja avointa kliinistä käyttöönnottoa estävän eettisen ongelman ratkaisemiseksi on esitetty muun muassa luvallista salaamista (*authorised deception*), mutta ongelmaan ei ainakaan toistaiseksi ole löydetty tyydyttävää ratkaisua (Nitzan ym. 2014).

Plasebovaikutuksen ajatellaan välittyvän usealla eri mekanismilla. Endogeenisten opioidien lisäksi, plaseboanalgesian taustalla vaikuttavat myös endokannabinoidi- ja dopaminergiset järjestelmät. Erityisesti dopamiinivälitteiset plasebovaikutukset ovat riippuvaisia potilaan odotuksista. Toisaalta tietoiset odotukset eivät vaikuta olevan samalla tavoin yhteydessä immunologisiin tai hormonaalisiin vasteisiin. (Sagy ym. 2019.)

1.2 Mikä on avoin plasebo

Perinteisen käsityksen mukaan salaavat käytännöt ovat erottamaton osa plaseboa, mutta tuoreemmat tutkimustulokset avoimesta plasebosta (*open label placebo*, eli OLP) ovat asettaneet tämän oletuksen kyseenalaiseksi. OLP-asetelmassa potilaalle kerrotaan tämän saaman hoidon olevan farmakologisesti tai muuten inaktiivista. Ainakin teoriassa OLP mahdollistaisi sen, että plasebon erinomaista hyöty-haitta -suhdetta voitaisiin hyödyntää kliinisesti loukkaamatta potilaan oikeuksia, luottamusta ja autonomiaa. (Kaptchuk & Miller 2018.)

1.3 Avoimen plasebon historia

Vaikka avoimessa asetelmassa tehtyjä plasebotutkimuksia on tehty myös aikaisemmin (hyvänä esimerkkinä Sandler & Bodfish 2008, joka on sisällytetty tähän katsaukseen), Ted Kaptchukia voidaan kuvailla nykyisen OLP-tutkimuksen perustajana. Kaptchukin ym. (2010) urauurtava tutkimus ärtyvän suolen oireyhtymän hoidosta OLP:n avulla vakiinnutti muun muassa neljäkohtaisen tavan kertoa plasebosta koehenkilölle, eli myöhemmillekin tutkimuksille leimallisen *'four discussion points'*^{1*}. Lisäksi Kaptchuk on ollut osallisena myös monessa muussa merkittävässä kliinisessä OLP -tutkimuksessa (Kelley ym. 2012, Kam-Hansen ym. 2014, Carvalho ym. 2016 ja Hoenemeyer ym. 2018).

¹ *Neljän kohdan plasebo -informaatio, jota tutkimuksissa tyypillisesti käytetään joko sellaisenaan tai mukautettuna:

- 1) Plasebovaikutus on voimakas.
- 2) Keho kykenee reagoimaan automaattisesti plaseboon, kuten Pavlovin koirat jotka alkoivat kuolata kuultuaan kellon.
- 3) Positiivinen asenne on avuksi, mutta ei välttämätön.
- 4) Pillerien ottaminen tunnollisesti on kriittisen tärkeää.

OLP:a käsittelevässä meta-analyysissään Charlesworth ym. (2017) arvioivat viiden kliinisen OLP - tutkimuksen perusteella OLP:n olevan ylivertainen hoitamatta jättämiseen verrattuna, mutta varoittavat huomioimaan tulkinnessa pienet otoskoot ja arvioivat tutkimusharhan riskin keskitasoiseksi. Friesen (2019) keskittyy varsinaisen OLP -intervention sijasta mahdollisuuteen tukea potilaiden aktiivista toimijuutta ja keinoihin, joilla potilas voisi itse vahvistaa plasebovaikutusta. Vastikään julkaistussa 14 OLP -tutkimuksen analyysissä Blease ym. (2020) kiinnittävät huomiota tutkimusten pieneen otoskokoon ja lyhyeen keston, sekä peräänkuuluttavat tarkkuutta metodologian, hypoteesien ja plasebokäsitteen suhteen.

1.4 Mahdollisia mekanismeja OLP:n takana

OLP:n avoimuus herättää väistämättä kysymyksiä siitä, mihin vaikutus voi perustua, jos potilaalla ei ole syytä olettaa hoidolla olevan biologista vaikutusta. Avoin plasebo siis näyttäisi jo lähtökohtaisesti olevan ristiriidassa tietosiin odotuksiin perustuvien selitysmallien kanssa. Ratkaisua tähän dilemmaan on etsitty muun muassa klassisesta ehdollistamisesta. Tämän näkökannan mukaan pelkkä pillerin nieläminen laukaisee kehossa totutun vasteen ilman, että tietoinen mieli olisi millään tavoin osallisena tässä prosessissa. Varsinaisesta ehdollistetusta plasebosta tämä eroaa siinä, että avoin plasebo ei näyttäisi vaativan erillistä ehdollistamisvaihetta. Klassisen ehdollistamisen mallin selitysvoimaa on kritisoitu sillä, että avoimesta plasebosta näyttäisivät hyötyvän myös potilaat, joilla on toistuvia kokemuksia hoidon epäonnistumisesta. Kliininen vuorovaikutus mitä luultavimmin on vähintäänkin välittämässä avoimen plasebon vaikutusta, mutta OLP -tutkimuksissa se on pyritty vakioimaan, eli ainakaan ryhmien välisiä eroja se ei riitä selittämään. (Kaptchuk 2018.)

Kaptchuk itse tarjoaa selitykseksi ruumiillista kognitiota (*'embodied cognition'*) ja neurobiologista *prediction and error processing* (PEP) -mallia, jossa aivot jatkuvasti laativat ja päivittävät ennusteita havaintojen perusteella bayesilaisittain. Aivot eivät tulkitse raakoja aistimuksia sinänsä vaan vertaavat niitä aikaisempaan informaatioon ja siihen, millaisia ärsykeitä odottivat saavansa. Avoimessa plasebossa rationaalisen tiedon (pilleri ei sisällä lääkettä) ja suoritettua toiminnan sekä siihen yhdistyvän affektin välillä on ristiriita. Tämän teorian mukaan ristiriita ratkeaisi automaattisten prosessien eduksi. (Kaptchuk 2018.)

2 MENETELMÄT

2.1 Katsauksen tarkoitus

Tämä tutkimus tehtiin systemaattisena yleiskatsauksena OLP:a käsittelevästä tutkimuskirjallisuudesta. Katsauksessa pyrittiin keräämään merkittävimmät tulokset avoimeen plaseboon keskittyvistä kliinisistä ja kokeellisista tutkimuksista, analysoimaan löydöksiä ja arvioimaan näiden perusteella OLP:n soveltuvuutta kliiniseen käyttöön. Primaaristen tutkimusten lisäksi kerättiin myös katsausluontoisia artikkeleita, joita käytetään tarjoamaan kontekstia ja valottamaan teorioita, joita on nostettu esiin epäortodoksisia löydöksiä selitettäessä.

2.2 Aineisto

Aineistohaku toteutettiin keväällä 2020 käyttäen Ovid Medline -tietokantaa (Ovid MEDLINE(R) ALL). Koska MeSH -sanastossa ei ole avoimeen plaseboon sopivia asiasanoja, toteutettiin haut vapaasanahakuina yhdistämällä haut 'open placebo' ja 'open label placebo'. Haun tulokset käytiin läpi manuaalisesti otsikoiden ja abstraktien perusteella. Mukaan hyväksyttiin vain tutkimukset, joissa OLP oli tutkimuksen kohteena oleva interventio, eli esimerkiksi muut sokkouttamattomat plasebokontrolloidut tutkimukset karsittiin joukosta. Myöhemmin mukaan otettiin myös yksi haun ulkopuolelle jäänyt tutkimus (Sandler ym. 2010), sillä tähän oli muussa aineistossa viitattu useampaan otteeseen. Tämän prosessin tuloksena saatiin 33 artikkelia, joista 24 ovat OLP:a käsitteleviä primaaritutkimuksia ja siten tämän katsauksen pääasiallinen aineisto.

Taulukko 1: Katsaukseen sisällytettyjen ja sitä informoivien artikkeleiden tyypit

Artikkelin tyyppi	Lukumäärä
OLP primaaritutkimus	24 (sisältäen yhden sekundaarisen analyysin)
Kliinisessä populaatiossa	10
Terveillä koehenkilöillä	14 (sisältäen yhden sekundaarisen analyysin)
Käsittelee OLP:n hyväksyttävyyttä	2
Katsaukset ja muut artikkelit	7

3 TULOKSET

Valtaosa analysoiduista tutkimuksista puoltaa OLP:n tehoa subjektiivisten oireiden hoidossa, mutta objektiivisten mittareiden osalta tulokset eivät ole tukeneet OLP:n tehokkuutta. Kontrolliryhmänä käytettiin useimmiten seurantaryhmää tai tavanomaista hoitoa (treatment as usual, eli TAU), jolloin tutkittavana interventiona oli OLP + TAU. Tuloksissa mainitulla OLP -informoinnilla tarkoitetaan selitystä, jossa muun muassa perustellaan OLP:n käyttö esimerkiksi niin sanotulla neljän kohdan plasebo -informaatiolla.

Taulukko 2: Avointa plaseboa käsittelevät tutkimukset tuloksineen

Artikkeli	Otsikko	Tulosten kuvaus
Barnes ym. 2019	Deceptive but not open label placebos attenuate motion-induced nausea	OLP ei lievittänyt pahoinvointia toisin kuin perinteinen plasebo.
Brihi ym. 2019	Prescribing placebos: an experimental examination of the role of dose, expectancies, and adherence in open-label placebo effects	OLP lisäsi psyykkistä ja somaattista hyvinvointia, mutta annosvastetta ei havaittu. Positiiviset odotukset ja adherenssi ennustivat parempaa vastetta.
Carvalho ym. 2016	Open-label placebo treatment in chronic low back Pain: a randomized controlled trial	Tavanomaiseen hoitoon verrattuna OLP + TAU vähensi kipua ja paransi toimintakykyä.
Hoenemeyer ym. 2018	Open-label placebo treatment For cancer-related fatigue: a Randomized-controlled clinical Trial	OLP vähensi merkittävästi fatiikin oireita ja erityisesti elämänlaadullista haittaa TAU:n verrattuna. Kolmen viikon kokeellisessa crossover -seurannassa oLP:n hyödyt säilyivät.
Kam-hansen ym. 2014	Altered placebo and drug labeling changes the outcome of episodic migraine attacks	OLP lievitti migreenikipua enemmän kuin pelkkä seuranta, mutta vähemmän kuin perinteinen plasebo tai triptaani. Kivuttomien osuuteen oli vaikutusta vain triptaanilla.

Kaptchuk ym. 2010	Placebos without deception: a randomized controlled Trial in irritable bowel syndrome	OLP auttoi ärtyvän suolen oireyhtymän oireisiin paremmin kuin pelkkä seuranta.
Kelley ym. 2012	Open-label placebo for major depressive disorder: a pilot randomized controlled trial	Alkuperäisessä päätepisteessä kahden viikon kohdalla OLP -ryhmä ei tilastollisesti eronnut seurantaryhmästä. Viikolla neljä pre-post vertailussa erot olivat kuitenkin tilastollisesti merkitseviä.
Kleine-borgmann ym. 2019	Effects of open-label placebo on pain, functional Disability, and spine mobility in patients with Chronic back pain: a randomized controlled trial	OLP + TAU vähensi kipua ja masennusoireita enemmän kuin pelkkä TAU. Subjektiiivinen toimintakyky parani molemmissa ryhmissä ODI- ja PSFS -mittareilla. Eroa ryhmien välillä oli vain ODI:ssa. Selän liikkuvuudessa ei tilastollisesti merkitsevää muutosta. Odotuksilla ei havaittu yhteyttä analgesiaan.
Leibowitz ym. 2019	The role of patient beliefs in open-label placebo effects	OLP ei vaikuttanut ihon histamiinireaktioon riippumatta siitä, yhdistettiinkö OLP: on positiivinen suggestio tai lisäksi myös tavanomainen OLP -informointi. Jälkikäteen kysyttynä usko plasebovaikutukseen oli yhteydessä parempaan vasteeseen informoinnin saaneiden joukossa.
Locher ym. 2017	Is the rationale more important than deception? A randomized controlled trial of open-label placebo analgesia	Objektiivisessa kivunsiedossa ei havaittu muutoksia, mutta subjektiivinen intensiteetti sietorajalla oli perinteisen plasebon ja selityksen saaneella OLP -ryhmillä merkittävästi alhaisempi kuin OLP -ryhmällä ilman selitystä tai seurantaryhmällä.
Locher ym. 2019	Open-label placebo response – does optimism matter? A secondary-analysis of a randomized controlled trial	Optimismi oli yhteydessä koettuun kivun intensiteettiin ja epämiellyttävyYTEEN. Seuranta- ja perinteisen plasebon -ryhmissä assosiaatio oli negatiivinen ja molemmissa OLP -ryhmissä assosiaatio oli yllättäen positiivinen.
Mathur ym. 2018	Open-label placebos for wound healing: a randomized controlled trial	OLP:llä ei havaittu vaikutusta stanssibiopsiahaavan epitelisaatioon.
Meeuwis ym. 2018	Placebo effects of open-label verbal suggestions on itch	Positiivinen suggestio ei vähentänyt histamiinireaktion aiheuttamaa kutinaa enempää kuin pelkkä seuranta. Suggestion jälkeinen odotettu kutina korreloi koetun kutinan kanssa.
Meeuwis ym. 2019	Effects of open- and closed-label nocebo and placebo suggestions on itch and itch expectations	Perinteinen plasebo oli yhteydessä vähäisempään kutinaan ja subjektiiviseen ihoreaktioon, toisin kuin OLP.

Rekhviashvili & gupta 2015	Superstition predicts favorable weight change in an open-placebo Trial: a prospective study	Taikauskaisuus oli yhteydessä suotuisiin muutoksiin painossa OLP-intervention aikana. Numeerinen arvio odotuksista ei ennustanut tuloksellisuutta.
Sandler & bodfish 2008	Open-label use of placebos in the treatment of adhd: a pilot study.	Vanhempien arvioimana OLP "dose extender" mahdollisti stimulanttiannoksen puolittamisen vasteen heikentymättä. Pelkkä annoksen puolittaminen heikensi klinikon ja vanhempien arvioimaa vastetta. Vain opettajien arviot olivat sokkoutettuja, eikä niissä havaittu eroja ryhmien välillä.
Sandler ym. 2010	Conditioned placebo dose reduction: a new treatment in adhd?	Myös ehdollistettu avoin plasebo tuotti edelläkuvatus kaltaisia tuloksia. Tietokoneella tehtävä CPT ei paljastanut eroja tarkkaavaisuudessa ryhmien välillä.
Saunders ym. 2019	"i put it in my head that the supplement Would help me": open-placebo improves Exercise performance in female cyclists	OLP paransi merkitsevästi suoritusaikaa ja keskimääräistä tehoa. Optimismi tai asenne ravinnelisiin eivät korreloineet parantuneen suorituksen kanssa. Jälkikäteen kysyttynä usko OLP:n vaikuttavuuteen oli yhteydessä parantuneeseen suoritukseen.
Schaefer ym. 2018	Why do open-label placebos work? A Randomized controlled trial of an open-label Placebo induction with and without extended Information about the placebo effect in Allergic rhinitis	Riippumatta informaatiosta OLP -ryhmien subjektiiviset oireet helpottivat kontrolliryhmää enemmän. Informointi paransi henkistä elämänlaatua, mutta tämä tulos ei riippunut siitä oliko OLP vai kontrolliryhmässä.
Schaefer ym. 2019	Open-label placebos reduce test anxiety and improve selfmanagement skills: a randomizedcontrolled trial	Ahdistuneisuus väheni ja self-management -taidot kohentuivat merkitsevästi OLP -ryhmässä, mutta ei kontrolliryhmässä.
Schneider ym. 2020	Pain response to open label placebo in induced acute pain in healthy adult males	Typistetympi OLP -informaatio tuotti yhtä hyvän analgeestisen vasteen kuin tavallisen pituinen.
Swafford ym. 2019	No acute effects of placebo or open-label placebo treatments on strength, voluntary activation, and neuromuscular fatigue	OLP ei parantanut lihasvoimaa tai tahdonalaista lihasaktivaatiota.

Wei ym. 2018	The influence of expectation on nondeceptive placebo and nocebo effects	Plasebon paljastaminen ei kumoa peittävässä asetelmassa ehdollistettua analgesiaa, mikäli koehenkilöille kerrotaan vaikutuksen säilyvän. Vastaavat tulokset saatiin nosebon suhteen.
Zhou ym. 2019	Open-label placebo reduces fatigue in cancer survivors: a randomized trial	OLP vähensi fatiikkioireita FACIT-F -kyselyssä seurantaan verrattuna. Optimismilla tai taipumuksella vastata toivotusti ei ollut yhteyttä tulokseen. Dopamiiniaineenvaihduntaan vaikuttava COMT - genotyyppi oli yhteydessä tulokseen siten, että rs4818 heterotsygootit saivat selvimmän vasteen.

3.1 OLP ei mahdollista sokkoutettuja tutkimuksia

Yksi ilmeisimmistä hankaluuksista avoimen plasebon tutkimisessa on se, ettei koehenkilöitä ole lähtökohtaisesti mahdollista sokkouttaa annetun intervention suhteen. Tyypillisesti kliinisissä OLP - tutkimuksissa verrataan TAU -ryhmää OLP + TAU -ryhmään pyrkien samalla vakioimaan vuorovaikutus, minkä toteutus tuottanee omat haasteensa tutkijoille. Tuloksia tulkitessa tuleekin huomata tämä pakon sanelema poikkeama yleisestä käytännöstä.

Koehenkilöt olivat myös pääosin tietoisia siitä, että avoin plasebo oli tutkimuksen kohteena oleva interventio. Vain viidestä tutkimuksesta (Barnes ym. 2019, Kam-Hansen ym. 2014, Meeuwis ym. 2014, Swafford ym. 2019, Wei ym. 2018) syntyy mielikuva, että koehenkilöiden on ollut mahdollista mieltää, ettei OLP olisi ensisijainen tutkimuskohde. Barnesin ym. (2019) tutkimuksessa koehenkilöiden annettiin ymmärtää, että tutkimuksessa oltiin kiinnostuneita tutkimuslaitteiston vaikutuksista esimerkiksi tasapainoon. Kam-Hansen ym. (2014) vertasi plaseboa ritsatriptaaniin erilaisissa informaatio-olosuhteissa luoden kuvan tavanomaisemmasta lääketutkimuksesta. Meeuwis ym. (2018) kertoivat tutkittaville, että tutkimuksessa tutkitaan yksilöllisiä eroja kutinan aistimisessa. Swafford ym. (2019) vertasivat OLP:a perinteiseen plaseboon, eli ”ravintolisään” joka oli nimellisesti tutkimuksen kohteena. Wein ym. (2018) osalta tilanne on tulkinnanvaraisempi, mutta ehdollistetun plasebon paljastamisen jälkeen koehenkilöt todennäköisesti mielsivät kuuluvansa kontrolliryhmään. Tästä joukosta vain Kam-hansenin ym. (2014) ja Wein ym. (2018) tulokset tukevat käsitystä avoimen plasebon tehokkuudesta.

3.2 OLP:n tehokkuus perinteiseen plaseboon verrattuna

OLP:a verrattiin kokeellisesti perinteiseen plaseboon kuudessa tutkimuksessa (Barnes ym. 2019, Kam-Hansen ym. 2014, Locher ym. 2017, Meeuwis ym. 2019, Swaffors ym. 2019, Wei ym. 2018). Esimerkiksi Locher ym. (2017) toteuttivat tämän siten, että sisällyttivät tutkimukseen seuranta- ja OLP -ryhmien lisäksi ryhmän, jossa koehenkilöiden annettiin ymmärtää, että käytetty geeli sisältäisi lidokaiinia. Lisäksi Kaptchuk ym. (2010) käyttivät vertailukohtana aikaisempien tutkimusten plasebokontrolliryhmiä, joihin verrattuna OLP:n vaikutus oli liki kaksinkertainen. Mahdollisena selityksenä pidettiin sitä, että OLP:a tutkittaessa koehenkilö tietää saavansa tutkittavan intervention, mutta tavanomaisessa asetelmassa todennäköisyys on vain 50 %. Huomattavan suuren vasteen havaitsivat myös Carvalho ym. (2016). Tässä tutkimuksessa OLP vähensi selkäkipua 1,24 pistettä TAU -ryhmään verrattuna, ja artikkelissa tätä verrataan tulehduskipulääketutkimuksiin, joissa ero plasebokontrolliin on tyypillisesti alle yhden pisteen.

Tutkimukset, joissa käytettiin erillistä perinteisen plasebon ryhmää, havaitsivat OLP:n olevan joko vähemmän tehokas kuin perinteinen plasebo tai eivät havainneet eroa ryhmien välillä. Barnes ym. (2019) havaitsivat vasteen vain perinteiselle plasebolle. Myös Kam-Hansen ym. (2014) sekä Meeuwis ym. (2019) osoittivat perinteisen plasebon olevan avointa tehokkaampaa. Locher ym. (2017), Swafford ym. (2019) ja Wei ym. (2018) eivät havainneet tilastollisesti merkitsevää eroa perinteiseen plaseboon.

3.3 Onko OLP:n perusteleminen välttämätöntä vasteelle

OLP:n yhteydessä koehenkilöille on useimmiten perusteltu OLP:n vaikutusta ja luotu samalla positiivisia odotuksia. Annetun informaation merkitystä arvioitiin viidessä tutkimuksessa. Lisäksi Kam-Hansenin ym. (2014) tutkimuksessa OLP lievitti migreenikipua, vaikka OLP:a ei perusteltu koehenkilöille. Locher ym. (2017) havaitsivat OLP:n lievittävän kipua vain perusteltuna. Schaeferin ym. (2018) tutkimuksessa OLP -informaatio annettiin myös puolelle TAU -ryhmästä. OLP lievitti allergisen nuhan subjektiivisia oireita riippumatta annetusta informaatiosta. Toisaalta OLP -informaation saaneiden henkinen elämänlaatu koheni riippumatta siitä, kuuluivatko he OLP -ryhmään. Artikkelissa tälle tarjottiin mahdolliseksi selitykseksi sitä, että kaikilla koehenkilöillä oli

ennestään käytössä jokin allergialääke. Schneider ym. (2020) vertasivat äärimmilleen tyypistettyä informointia ja 15 minuuttia kestävästä perusteellista informointia, mutta ei havainnut eroa OLP -vasteessa. Myös Barnes ym. (2019) ja Leibowitz ym. (2019) pyrkivät arviomaan eriasteisen informoinnin vaikutusta pahoinvointiin ja kutinaan, mutta OLP -vastetta ei kummassakaan tutkimuksessa ilmennyt.

3.4 Yksilöllisten piirteiden vaikutus

Neljässä tutkimuksessa kartoitettiin koehenkilöiden henkilökohtaisten ominaisuuksien vaikutuksia OLP -vasteeseen. Vain optimismin vaikutusta yritettiin selvittää useammassa kuin yhdessä tutkimuksessa. Locher ym. (2019) havaitsivat optimismin ennustavan OLP -ryhmissä voimakkaampaa koetun kivun intensiteettiä toleranssirajalla, kun taas seuranta- ja perinteisen plasebon ryhmissä korkeampi optimismi oli yhteydessä matalampaan intensiteettiin. Myös Saunders ym. (2019) ja Zhou ym. (2019) tutkivat optimismin vaikutusta OLP -vasteeseen suorituskyvyssä ja syöpäpotilaiden fatiikkioireessa, mutta eivät havainneet yhteyttä.

Locher ym. (2019) mittasivat myös avoimuutta uusille kokemuksille, hallintakäsitystä (*'locus of control'*) ja asenteita vaihtoehtohoitoja kohtaan, mutta nämä eivät vaikuttaneet vasteeseen. Myöskään suhtautuminen ravintolisiin tai taipumus vastata sosiaalisesti toivottavalla tavalla eivät ennustaneet vastetta tai sen puuttumista. Taikauskoisuus oli Rekhviashvilin & Guptan (2015) mukaan yhteydessä parempaan OLP -vasteeseen painonhallinnassa. Zhou ym. (2019) selvittivät myös dopamiiniaineenvaihduntaan vaikuttavien COMT rs4818 ja rs4680 genotyyppien yhteyttä taipumukseen saada OLP -vaste. Vaste oli vähäisin rs4818 CC homotsygooteilla (korkein dopamiinipitoisuus) ja suurin heterotsygooteilla. Rs4818 GG homotsygooteja oli otoksessa vain neljä, joten heidän osaltaan tulkinta ei ole yhtä luotettavaa. Tilastollista merkitsevyyttä ei saavutettu rs4680 vaikutukselle, mutta tulokset olivat tässäkin samansuuntaisia.

3.5 Avoimen plasebon hyväksyttävyyys

Kaksi artikkelia pääasiallisen aineiston ulkopuolella käsittelivät OLP:n hyväksyttävyyttä. Näiden artikkeleiden perusteella potilaat kokivat OLP:n olevan huomattavasti hyväksyttävämpää kuin

perinteinen plasebo, mutta suhtautuminen ei ollut kritiikitöntä. (Ratnapalan ym. 2020, Wolter & Kleinmann 2018.)

Ratnapalan ym. (2020) arvioivat erilaisten plasebovaikutusta edistävien käytäntöjen hyväksyttävyyttä analysoimalla ryhmäkeskusteluja, joissa viisi ryhmää potilaita ja neljä ryhmää yleislääkäreitä muodostivat mielipiteensä alustusten perusteella. Potilasryhmistä kolme eivät saavuttaneet konsensusta OLP:sta ja kaksi ryhmää eivät pitäneet sitä hyväksyttävänä. Esille nousi myös potilaiden vastahakoisuus maksaa pilleristä, jonka tietävät olevan plasebo. Lääkäriryhmistä kaksi päätyivät pitämään OLP:a hyväksyttävänä, yksi ei hyväksyttävänä ja yhdessä ryhmässä ei muodostunut konsensusta. Lääkärien mielestä OLP:n käyttöönotto vaatisi laajamittaista kulttuurin muutosta ja nykyisellään potilaat saattaisivat mieluummin hakeutua lääkärille, joka kirjoittaa oikeita lääkkeitä. Perinteistä plaseboa pidettiin ei-hyväksyttävänä kaikissa muissa ryhmässä paitsi yhdessä potilasryhmässä, jossa ei päästy konsensukseen.

Wolterin & Kleinmannin (2018) kyselytutkimus kroonisilla kipupotilailla selvitti eri plasebotyyppien koettua petollisuutta ja vaikutusta luottamukseen sekä mielialaan. Potilaat arvioivat vaikutusta asteikolla 0 – 10 (10 = maksimaalinen negatiivinen vaikutus) skenaarioissa, joissa oireet helpottuvat, pahenevat tai pysyvät ennallaan. Avoimelle plasebolle mediaanivastaukset olivat petollisuudesta 4, luottamuksen menetyksestä 3 ja mielialan laskusta 5. Perinteisen plasebon petollisuustasoksi arvioitiin 8, luottamuksen menetykseksi 8 ja mielialavaikutukseksi 7. Oireiden lievittyminen tai pahentuminen aiheutti noin 3 – 4 pisteen eron, joka on kutakuinkin samaa luokkaa kuin ero avoimen ja perinteisen plasebon välillä.

4 POHDINTA

4.1 Ongelmakohtia

4.1.1 OLP saattaa olla erityisen herkkä Hawthorne -tyyppisille ilmiöille

Hawthorne -vaikutus on nostettu esiin jo useammassa katsauksessa (Charlesworth ym. 2017 ja Blease ym. 2020). Hawthorne -vaikutuksella tarkoitetaan muutoksia koehenkilön käyttäytymisessä, jotka aiheutuvat siitä, että hän tietää olevansa osana tutkimusta (Hawthorne effect, APA Dictionary of Psychology, www.dictionary.apa.org). Ottaen huomioon avoimen plasebon arkijärjen vastaisen luonteen, saattaa olla, että OLP:n asemoiminen tutkittavaksi interventioksi luo tavanomaista vahvempia odotuksia. Onkin vaikea kuvitella, ettei koehenkilöiden mielessä vähintäänkin kävisi ajatus siitä, että tutkijoilla täytyy olla joku syy tutkia juuri tätä.

Kliinisissä OLP -tutkimuksissa potilailla on niin ikään usein ollut kokemusta useista epäonnistuneista hoitoyrityksistä, minkä perusteella heidän odotuksensa jälleen uutta interventiota kohtaan lienevät vaatimattomia (Kaptchuk 2018). Jos ajatellaan lähtökohtaisen oletuksen olevan, ettei uusi lääke tälläkään kertaa tuo merkittävää muutosta, voisiko odotusten vastainen interventio selittää vasteen? Maallikon korvaan yksi farmakologinen mekanismi voi kuulostaa hyvin samalta kuin toinen, mutta OLP melko varmasti erottuu totutusta.

OLP:n yhteydessä koettu vaste vaikuttaa myös olevan yllättävän suuri tutkimuksissa, joissa koehenkilöillä on todennäköisimmin kielteisiä kokemuksia hoidon onnistumisesta, kuten IBS:n ja kroonisen selkäkivun hoidossa (Kaptchuk ym. 2010, Carvalho ym. 2016). Toisaalta tutkimuksissa, joissa OLP:a verrattiin perinteiseen plaseboon, ei havaittu eroa OLP:n eduksi. Yksi mahdollinen selitys tälle ristiriidalle on se, että nämä muut tutkimukset tehtiin terveillä koehenkilöillä tai potilailla, joiden vaivaan on tehokas hoito. Vahvempi luottamus lääkkeellisen hoidon tehoon kasvattaa odotuksia ja lisää vastetta perinteiselle plasebolle. Mikäli odotus lääkkeellistä hoitoa kohtaan on se, että oireet jatkuvat melko muuttumattomina, eriskummallinen toimintamekanismi

kuulostaa kenties vakuuttavammalta kuin farmakologinen, mikäli sen takana on riittävästi arvovaltaa. Odotusten välittyminen kontekstuaalisesti voisi myös osaltaan selittää ristiriitaisia tuloksia OLP:n perustelemisen merkityksestä.

4.1.2 Usko plasebovaikutukseen ei rakennu avoimelle plasebolle

Kerrottaessa potilaille plasebovaikutuksen tutkitusta tehosta annettu informaatio perustuu perinteisessä peittävässä asetelmassa toteutettuun plaseboon. Koehenkilöille kuvailtu interventio ei siis tarkalleen ottaen ole se sama, minkä he todellisuudessa saavat. Ainakin metafyyysisellä tasolla voidaan siis sanoa, ettei edes avoin plasebo aina sisällä sitä vaikuttavaa ainetta mitä luvataan. Barnes ym. (2019) käyttivät alun perin tutkimuksessaan myös täysin avoimen plasebon ryhmää, jossa toisen OLP -ryhmän koehenkilöille kerrottiin lisäksi tutkimusnäytön koskevan vain perinteistä plaseboa. Vastetta ei kuitenkaan havaittu kummassakaan OLP -ryhmässä.

4.1.3 Koehenkilöiden rekrytointi ei välttämättä ole edustava

Useassa artikkelissa mainitaan, että koehenkilöitä haettaessa tutkimuksen kerrottiin olevan ”*a novel mind-body management study...*”, mikä on saattanut aiheuttaa valikoitumisharhaa. Tämä ei ole mitenkään uusi huomio ja esimerkiksi Kaptchuk (2010) onkin nostanut esiin, että hakeutuminen itseä kiinnostaviin tutkimuksiin on yleisestikin tyypillistä klinisiin kokeisiin osallistuville. Vaikka huomio on osuva, keho-mieli -yhteyteen perustava interventio luultavasti houkuttaa huomattavasti pienempää joukkoa kuin farmakologiaan perustuva, ja siten vaikutukset yleistettävyyteen lienevät erilaiset.

4.1.4 OLP -tutkimusten yleistettävyyys kliiniseen työhön

Konteksti määrittelee sen, kutsutaanko sokeripilleriä plaseboksi vai irtokarkiksi. Ei siis ole yhdentekevää, millaisessa vuorovaikutuksessa OLP -interventiota tarjotaan potilaalle. Vapaaehtoisten koehenkilöiden suhtautuminen tilanteessa, jossa heille tarjotaan plaseboa lienee varsin erilainen kuin potilaan, joka on tullut hakemaan apua vaivaansa.

Ylempänä esitettiin hypoteesi siitä, että intuitiivisesti järjenvastainen interventio voisi tutkimuskontekstissa herättää kysymyksiä, jotka paradoksaalisesti lisäävät koehenkilön odotuksia. Kliinisessä työssä OLP:n herättämät kysymykset voivat kuitenkin olla hyvinkin eri sisältöisiä. On vaarana, että potilas kokee OLP:n olevan osoitus siitä, ettei hänen ongelmaansa oteta vakavasti ja hänestä halutaan vain päästä eroon. OLP asettaisikin suuria haasteita klinikon vuorovaikutustaidoille ja kyvyille kohdentaa interventio oikeaan potilasjoukkoon, mikäli se otettaisiin kliiniseen käyttöön.

4.2 Lopuksi

Tutkimusten valossa avoimen plasebon aiheuttama vaste on todellinen ilmiö. Toistaiseksi on kuitenkin hyvin epäselvää, miten suuri osuus tästä vasteesta on mahdollista siirtää kliiniseen työhön. Vaikka OLP -tutkimuksia ei lähtökohtaisesti ole mahdollista toteuttaa sokkoutettuina, sokkoutus ensisijaisen tutkimusintervention suhteen saattaisi mahdollistaa Hawthorne -tyyppisten vaikutusten kontrolloimisen. Yksinkertaisimmillaan tämä olisi toteutettavissa siten, että OLP -ryhmän koehenkilöiden annettaisiin ymmärtää toimivan kontrolliryhmänä tutkittavalle interventiolle. Toistaiseksi tämänkaltaisen sokkoutus on oletettavasti toteutunut muutamassa tutkimuksessa, mutta tämä ei täysin yksiselitteisesti käy ilmi artikkeleista.

Tämä katsaus on toistaiseksi laajin kirjallisuuskatsaus avoimesta plasebosta. Aikaisemmassa kirjallisuudessa ei myöskään ole kiinnitetty huomiota siihen, että OLP:n asemoiminen tutkimusinterventioksi on mahdollisesti vaikuttanut koehenkilöiden odotuksiin ja siten plasebovaikutukseen. Tämän katsauksen yhtenä havaintona on, että koehenkilöiden käsitys tutkittavasta interventiosta ei välttämättä ole ilmaistu yksiselitteisesti kaikissa alkuperäisissä artikkeleissa, joten virhepäätelmät ovat mahdollisia. Myös tutkimusten heterogeenisyys vaikeuttaa eroavaisuuksien tulkintaa, sillä plasebovaikutuksen suuruus ja fysiologinen mekanismi voivat erota oirekohtaisesti.

Riippumatta siitä, saadaanko OLP:sta koskaan työkalua kliiniseen arsenaaliin, se on jälleen uusi osoitus vuorovaikutuksen tärkeydestä potilaan hoidossa. Laadukas vuorovaikutus on OLP:n onnistuneen käytön edellytys, mutta siihen voidaan panostaa myös ilman avointa plaseboa.

5 LÄHTEET

Barnes K, Yu A, Josupeit J, Colagiuri B. Deceptive but not open label placebos attenuate motion-induced nausea. *Journal of Psychosomatic Research* 2019;125:109808.

Blease CR, Bernstein MH, Locher C. Open-label placebo clinical trials: is it the rationale, the interaction or the pill?. *BMJ Evidence-based Medicine* 2020;25:159-165.

El Brihi J, Horne R, Faasse K. Prescribing Placebos: An Experimental Examination of the Role of Dose, Expectancies, and Adherence in Open-Label Placebo Effects. *Annals of Behavioral Medicine* 2019;53:16-28.

Carvalho C, Caetano JM, Cunha L, Rebouta P, Kaptchuk TJ, Kirsch I. Open-label placebo treatment in chronic low back pain: a randomized controlled trial. *Pain* 2016;157:2766-2772.

Charlesworth JEG, Petkovic G, Kelley JM ym. Effects of placebos without deception compared with no treatment: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Evidence-based Medicine* 2017;10:97-107.

Friesen P. Placebos as a Source of Agency: Evidence and Implications. *Frontiers in psychiatry* Frontiers Research Foundation 2019;10:721.

Hawthorne effect, APA Dictionary of Psychology, American Psychological Association (luettu: 23.1.2021), www.dictionary.apa.org

Hoenemeyer TW, Kaptchuk TJ, Mehta TS, Fontaine KR. Open-Label Placebo Treatment for Cancer-Related Fatigue: A Randomized-Controlled Clinical Trial. *Scientific Reports* 2018;8:2784.

Howick J, Bishop F, Heneghan C ym. Placebo Use in the United Kingdom: Results from a National Survey of Primary Care Practitioners. *PLoS ONE* 2013;8: e58247

Kam-Hansen S, Jakubowski M, Kelley JM. Altered placebo and drug labeling changes the outcome of episodic migraine attacks. *Science Translational Medicine* 2014;6:218ra5.

Kaptchuk TJ. Open-Label Placebo: Reflections on a Research Agenda. *Perspectives in Biology & Medicine* 2018;61:311-334.

Kaptchuk TJ, Friedlander E, Kelley JM ym. Placebos without deception: a randomized controlled trial in irritable bowel syndrome. *PLoS ONE* 2010;5:e15591.

Kaptchuk TJ, Miller FG. Open label placebo: can honestly prescribed placebos evoke meaningful therapeutic benefits?. *BMJ* 2018;363:k3889.

Kelley JM, Kaptchuk TJ, Cusin C, Lipkin S, Fava M. Open-label placebo for major depressive disorder: a pilot randomized controlled trial. *Psychotherapy & Psychosomatics* 2012;81:312-4.

Kleine-Borgmann J, Schmidt K, Hellmann A, Bingel U. Effects of open-label placebo on pain, functional disability, and spine mobility in patients with chronic back pain: a randomized controlled trial. *Pain* 2019;160:2891-2897.

- Leibowitz KA, Hardebeck EJ, Goyer JP, Crum AJ. The role of patient beliefs in open-label placebo effects. *Health Psychology* 2019;38:613-622.
- Locher C, Frey Nascimento A, Kirsch I, Kossowsky J, Meyer A, Gaab J. Is the rationale more important than deception? A randomized controlled trial of open-label placebo analgesia. *Pain* 2017;158:2320-2328.
- Locher C, Frey Nascimento A, Kossowsky J, Meyer A, Gaab J. Open-label placebo response - Does optimism matter? A secondary-analysis of a randomized controlled trial. *Journal of Psychosomatic Research*. 116:25-30, 2019 01.
- Mathur A, Jarrett P, Broadbent E, Petrie KJ. Open-label Placebos for Wound Healing: A Randomized Controlled Trial. *Annals of Behavioral Medicine*. 52(10):902-908, 2018 09 13.
- Meeuwis SH, van Middendorp H, Veldhuijzen DS ym. Placebo Effects of Open-label Verbal Suggestions on Itch. *Acta Dermato-Venereologica* 2018;98:268-274.
- Meeuwis SH, van Middendorp H, van Laarhoven AIM, Veldhuijzen DS, Lavrijsen APM, Evers AWM. Effects of Open- and Closed-Label Nocebo and Placebo Suggestions on Itch and Itch Expectations. *Frontiers in psychiatry Frontiers Research Foundation* 2019;10:436.
- Nitzan U, Bloch Y, Fennig S. Using placebo medications in the clinical setting - an intellectual game or a possible reality?. *Israel Journal of Psychiatry & Related Sciences* 2014;51:182-7.
- Ratnapalan M, Coghlan B, Tan M ym. Placebos in primary care? a nominal group study explicating UK GP and patient views of six theoretically plausible models of placebo practice. *BMJ Open* 2020;10:e032524.
- Rekhviashvili N, Gupta S. Superstition predicts favorable weight change in an open-placebo trial: a prospective study. *Eating & Weight Disorders: EWD* 2015;20:389-95.
- Sagy I, Abres J, Winnick A, Jotkowitz A. Placebos in the era of open-label trials: An update for clinicians. *European Journal of Clinical Investigation* 2019;49:e13038.
- Sandler AD, Bodfish JW. Open-label use of placebos in the treatment of ADHD: a pilot study. *Child: Care, Health & Development* 2008;34:104-10.
- Sandler A, Glesne C, Bodfish J. Conditioned Placebo Dose Reduction: A new treatment in ADHD? *J Dev Behav Pediatr* 2010;31:369-375.
- Saunders B, Saito T, Klosterhoff R ym. "I put it in my head that the supplement would help me": Open-placebo improves exercise performance in female cyclists. *PLoS ONE* 2019;14:e0222982.
- Schaefer M, Sahin T, Berstecher B. Why do open-label placebos work? A randomized controlled trial of an open-label placebo induction with and without extended information about the placebo effect in allergic rhinitis. *PLoS ONE* 2018;13:e0192758.

Schaefer M, Denke C, Harke R, Olk N, Erkovan M, Enge S. Open-label placebos reduce test anxiety and improve self-management skills: A randomized-controlled trial. *Scientific Reports* 2019;9:13317.

Schneider T, Luethi J, Mauermann E, Bandschapp O, Ruppen W. Pain Response to Open Label Placebo in Induced Acute Pain in Healthy Adult Males. *Anesthesiology* 2020;132:571-580.

Swafford AP, Kwon DP, MacLennan RJ, Fukuda DH, Stout JR, Stock MS. No acute effects of placebo or open-label placebo treatments on strength, voluntary activation, and neuromuscular fatigue. *European Journal of Applied Physiology* 2019;119:2327-2338.

Wei H, Zhou L, Zhang H, Chen J, Lu X, Hu L. The Influence of Expectation on Nondeceptive Placebo and Nocebo Effects. *Pain Research & Management* 2018;2018:8459429.

Wolter T, Kleinmann B. Placebo acceptability in chronic pain patients: More dependent on application mode and resulting condition than on individual factors. *PLoS ONE* 2018;13:e0206968.

Zhou ES, Hall KT, Michaud AL, Blackmon JE, Partridge AH, Recklitis CJ. Open-label placebo reduces fatigue in cancer survivors: a randomized trial. *Supportive Care in Cancer* 2019;27:2179-2187.