

Toivo Uksila ja Pekka Louhiala

Avoim plasebo – paljon melua tyhjästä?

Vakiintuneen käsityksen mukaan vaikuttamattoman aineen (plasebo, lume) käyttö ei ole tutkimuskontekstin ulkopuolella eettisesti hyväksyttävää. Viime vuosikymmenestä alkaen on kuitenkin tehty tutkimuksia, joissa potilaille tai terveille tutkittaville on avoimesti kerrottu heidän saavan vaikuttamatonta ainetta (avoim plasebo, open label placebo, OLP). Samalle heille on kerrottu, että tutkimusten mukaan potilas voi kuitenkin hyötyä hoidosta. Valtaosassa OLP-tutkimuksista avoimen plasebon ryhmä näytti hyötävän silloin, kun päätemuuttuja oli subjektiivinen (esimerkiksi kipu tai ahdistus), mutta ei silloin, kun se oli objektiivinen (esimerkiksi haavan epiteloisotuminen tai selän liikkuvuus). On hyvin mahdollista, että hyvät tulokset perustuvatkin ensisijaisesti siihen, miten asiasta on kerrottu tutkittaville, eikä avoimella plasebolla ole myönteisistä tuloksista huolimatta tulevaisuudessa käyttöä potilaiden hoidossa.

Plasebovaikutus on lääketieteessä hyvin tunnettu ilmiö, jossa potilas saa hoidossa tai tutkimuksessa myönteisen vasteen, mutta vaste liittyy kontekstiin ja hoitosuhteeseen eikä itse lääkkeen tai menetelmän biologiseen vaikutukseen. Kliinisessä hoitosuhteessa plasebovaikutus on vaihtelevassa määrin osallinen jokaisessa interventiossa ja saattaa oireen mukaan muodostaa hyvinkin suuren osan hoidon tuloksesta. Käsitteenä plasebovaikutus on monitulkintainen, ja siksi on ehdotettu, että hoitosuhteesta johtuvaa vaikutusta kutsuttaisiin esimerkiksi hoiva- tai hoitosuhdevaikutukseksi (1).

Totunnaisesti on ajateltu, ettei vaikuttamattoman aineen käyttö kliinisessä työssä ole sovitettavissa yhteen tietoon perustuvan suostumuksen kanssa, sillä plasebovaikutuksen on oletettu vaativan salaamista (2). Viime vuosina julkaistut tutkimukset ovat kuitenkin asettaneet tämän oletuksen kyseenalaiseksi. Niissä potilaille on avoimesti kerrottu heidän saavan valmistetta, joka ei sinällään sisällä mitään vaikuttavaa ainetta. Samalle heille on kerrottu, että tutkimusten plaseboryhmissä osa potilaista on näyttänyt hyötävän, vaikka varsinaista vaikuttavaa ainetta ei ole annettu.

Tarkastelemme tässä katsauksessa avoimella plasebolla tehtyjen tutkimusten historiaa, tu-

loksia ja teoreettisia lähtökohtia. OLP (open label placebo) -asetelmassa potilaalle kerrotaan tämän saaman hoidon olevan farmakologisesti tai muuten inaktiivista, mutta samalla viestitään siitä, että potilas voi kuitenkin hyötyä hoidosta.

Ensimmäiset avoimen plasebon tutkimukset

OLP-tutkimukset käynnistyivät varsinaisesti vasta 2010-luvulla, mutta kaksi merkittävää tutkimusta tehtiin jo aikaisemmin. Varhaisimmassa OLP-tutkimuksessa tutkittiin psykiatrisen poliklinikan neuroottisia potilaita vuonna 1965 (3). Viidelletoista potilaalle annettiin tutkimuksen alussa seuraava informaatio: ”Vastavissa oireissa on käytetty monia erilaisia lääkkeitä, ja useat ovat saaneet niistä apua. Osalle on annettu niin sanottuja sokeripillereitä, ja hekin ovat saaneet apua oireisiinsa. Uskomme, että sinä kuulut tähän ryhmään.” Yksi potilas jätti tutkimuksen kesken, ja lopuista kaikki yhtä lukuun ottamatta kertoivat oireidensa helpotaneen. Lääkäreiden arvio oli samankaltainen. Verrokkiryhmän puuttuessa näistä tuloksista ei kuitenkaan voida tehdä mielekkäitä päätelmiä.

Ensimmäinen satunnaistettu OLP-tutkimus tehtiin vasta vuonna 2008. Siinä tutkittiin, voitaisiinko ADHD-lääkitystä vähentää kor-

vaamalla sitä osittain avoimella plasebolla (4). Lääkehoitoa saaneet 26 kouluikäistä lasta satunaistettiin kahteen ryhmään, jotka saivat lääkkeitä seuraavasti: A) viikko 1: tavanomainen lääkeannos; viikko 2: puolitettu annos; viikko 3: puolitettu annos + plasebo; B): viikko 1: tavanomainen lääkeannos; viikko 2: puolitettu annos + plasebo; viikko 3: puolitettu annos. Sekä vanhemmille että lapsille kerrottiin plasebosta. Oireisto pysyi suunnilleen samana, vaikka varsinainen lääkeannos puolitettiin ja mukana oli plasebo. Puolikkaalla lääkeannoksella ilman plaseboa tulokset olivat huonommat.

Varsinainen lähtölaukaus OLP-tutkimuksille oli kuitenkin Kaptchukin ym. vuonna 2010 julkaisema ärtyvän suolen oireyhtymää (irritable bowel syndrome, IBS) sairastavilla aikuisilla tehty satunaistettu tutkimus (5). Potilaat saivat joko tavanomaista hoitoa tai sen lisäksi avoimesti plaseboja. Tutkimussuunnitelma hyväksyttiin tutkimuseettisessä käsittelyssä. Avoin plasebo esiteltiin seuraavasti: ”Plasebojen, esimerkiksi sokeripillereiden, on osoitettu tieteellisissä tutkimuksissa saavan aikaan merkittäviä paranemista edistäviä prosesseja mielessä ja kehossa.” Kaikilla mittareilla mitattuna IBS-oireet lievittyivät molemmissa ryhmissä, mutta avoimen plasebon ryhmässä merkittävästi enemmän.

Tutkimuksia avoimen plasebon vaikutuksista

Tätä katsausta varten haimme Ovid Medline-tietokannasta (Ovid MEDLINE(R) ALL) vuoteen 2020 mennessä julkaistuja tutkimuksia, joissa interventiona oli käytetty avointa plaseboa. 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 tiivistelmien perusteella, ja mukaan hyväksyttiin vain tutkimukset, joissa OLP oli tutkimuksen kohteena oleva interventio, eli esimerkiksi muut sokkouttamattomat plasebokontrolloidut tutkimukset karsittiin joukosta. Prosessin tuloksena löysimme 24 OLP:tä käsittelevää primaaritutkimusta (**TAULUKKO**) (4–27).

Tutkimusten verrokkiryhmänä käytettiin joko hoitoa saamatonta ryhmää tai tavanomaista hoitoa saavaa ryhmää (treatment as usual eli TAU), jolloin tutkittavana interventiona oli OLP + TAU. Tutkittaville annettiin Kaptchukin ym. tutkimuksen kaltainen (4) tai siitä mukautettu neljän kohdan informaatio, joka sisälsi seuraavat osat: 1) Plasebovaikutus on voimakas. 2) Keho kykenee reagoimaan automaattisesti plaseboon, kuten Pavlovin koirat, jotka alkoivat kuolata kuultuaan kellon soivan. 3) Positiivinen asenne on avuksi, mutta ei välttämätön. 4) Tablettien ottaminen tunnollisesti on kriittisen tärkeää.

Valtaosassa analysoiduista tutkimuksista OLP-ryhmä näytti hyötyn silloin, kun päätemuuttuja oli subjektiivinen, mutta ei silloin, kun se oli objektiivinen. Tutkimukset olivat kuitenkin asetelmaltaan erilaisia. Osassa tutkittava ei tiennyt, että OLP oli varsinainen tutkittava asia, osassa verrokkiryhmä sai ”tavanomaista” plaseboa. Tavanomainen plasebo tarkoittaa tässä sitä, että potilas ei tiedä, saako hän lääkettä vai plaseboa tai häntä johdetaan harhaan uskottelemalla hänen saavan lääkettä.

Tutkittava ei tiennyt, että OLP oli tutkimuksen varsinainen kohde. Koehenkilöt olivat pääosin tietoisia siitä, että OLP oli tutkimuksen kohteena oleva interventio. Vain viidestä tutkimuksesta syntyy mielikuva, että koehenkilöiden on ollut mahdollista mieltää, ettei OLP olisi ensisijainen tutkimuskohde (6,10,17,25,26). Barnesin ym. tutkimuksessa koehenkilöiden annettiin ymmärtää, että tutkimuksessa oltiin kiinnostuneita tutkimuslaitteiston vaikutuksista esimerkiksi tasapainoon (6). Toisessa tutkimuksessa verrattiin plaseboa ritsatriptaaniin ja luotiin kuva tavanomaisemmasta lääketutkimuksesta (10). Kolmannessa tutkimuksessa tutkittaville kerrottiin, että päämääränä oli selvittää yksilöllisiä eroja kutinan aistimisessa (17). Swafford ym. vertasivat OLP:tä tavanomaiseen plaseboon eli ”ravintolisään”, joka oli nimellisesti tutkimuksen kohteena (25). Weinin ym. tutkimuksen osalta tilanne on tulkinnanvaraisempi, mutta ehdollistetun plasebon paljastamisen jälkeen koehenkilöt todennäköisesti mielsivät kuuluvansa verrokkiryhmään (26). Tästä joukosta vain kahden tut-

TAULUKKO. Avoimen plasebon (OLP) vaikutuksia selvittävien tutkimusten tutkimusasetelmat ja keskeisiä tuloksia.

Tutkimusasetelma (viite)	Tuloksia
Indusoitu matkapahoinvointi, OLP vs TP (6) ¹	OLP ei lievittänyt pahoinvointia, toisin kuin TP.
Yleinen hyvinvointi, OLP vs ei hoitoa (7) ¹	OLP lisäsi psyykkistä ja somaattista hyvinvointia, annos-vastesuhdetta ei havaittu. Positiiviset odotukset ja hoitoon sitoutuminen ennustivat parempaa vastetta.
Krooninen selkäkipu, OLP + TAU vs TAU (8) ¹	OLP + TAU vähensi kipua ja paransi toimintakykyä.
Syöpöhoidon jälkeinen uupumus, OLP + TAU vs TAU (9) ¹	OLP vähensi uupumusoireita ja erityisesti elämänlaadullista haittaa. OLP:n hyödyt säilyivät kolmen viikon TAU-seurannassa.
Kuuden peräkkäisen migreenikohtauksen hoito plasebolla tai triptaanilla, kolme erilaista informaatiota ("plasebo", "triptaani", "plasebo tai triptaani") satunnaistetussa järjestyksessä vs aiempi hoitamaton kohtaus (10)	OLP lievitti migreenikipua hoitamattomaan kohtaukseen verrattuna, mutta vähemmän kuin TP tai triptaani. TP vastasi teholtaan plaseboksi kutsuttua triptaania. Kivuttomien osuuteen vaikutti vain triptaani.
Ärtyvän suolen oireyhtymä, OLP vs seuranta (5) ¹	OLP auttoi oireisiin paremmin kuin seuranta.
Masennus, pilottitutkimus, OLP vs seuranta (11) ¹	Kahden viikon kuluttua (alkuperäinen päätepiste) ei eroa OLP vs seuranta, neljännellä viikolla erot tilastollisesti merkitseviä.
Krooninen selkäkipu, OLP + TAU vs TAU (12) ¹	OLP + TAU vähensi kipua ja masennusoireita. Subjektiviinen toimintakyky parani molemmissa ryhmässä kahden mittarin mukaan, ryhmien välillä eroa vain yhden mittarin mukaan. Selän liikkuvuudessa ei muutosta. Odotuksilla ei yhteyttä kivun lievittymiseen.
Indusoitu histamiinireaktio ihosta, seuranta vs OLP vs OLP + positiivinen suggestio vs OLP + positiivinen suggestio + selitys (13)	OLP ei vaikuttanut ihon histamiinireaktioon riippumatta siihen liitetystä suggestiosta tai selityksestä. Usko plasebovaikutukseen oli yhteydessä parempaan vasteeseen informoinnin saaneiden joukossa.
Indusoitu kipu, seuranta vs OLP vs OLP + selitys vs TP (14) ¹	Objektiivisessa kivunmäärityksessä ei havaittu muutoksia, mutta subjektiivinen kipu oli TP- ja OLP + selitys -ryhmissä vähäisempää kuin OLP- tai seurantar ryhmässä.
Optimismien ja muiden persoonallisten piirteiden vaikutus indusoituun kipuun, RCT-jälkianalyysi, seuranta vs OLP vs OLP + selitys vs TP (15) ¹	Optimismi oli yhteydessä koettuun kivun intensiivisyyteen ja epämiellyttävyyteen. Seuranta- ja TP-ryhmissä assosiaatio oli negatiivinen ja molemmissa OLP-ryhmissä yllättäen positiivinen.
Ihon paraneminen stanssiopsian jälkeen, seuranta vs OLP (16) ¹	OLP ei vaikuttanut haavan epitelisoitumiseen.
Histamiinilla indusoitu kutina, seuranta vs positiivinen suggestio (17) ¹	Positiivinen suggestio ei vähentänyt kutinaa. Suggestion jälkeinen odotettu kutina korreloi koetun kutinan kanssa.
Histamiinilla indusoitu kutina, OLP vs TP negatiivisen ja positiivisen suggestion jälkeen (18) ¹	TP oli yhteydessä vähäisempään kutinaan ja subjektiiviseen ihoreaktioon, toisin kuin OLP.
Painon muutosta toivovat opiskelijat, OLP, ei verrokkeja (19)	Taikauskaisuus oli yhteydessä toivottuihin muutoksiin. Numeerinen arvio odotuksista ei ennustanut tuloksellisuutta.
Stimulanttihoitolla stabiilit ADHD-potilaat, satunnaistaminen viikon jaksoiksi stimulanttiannoksen osalta 100 % → 50 % → 50 % + OLP tai 100 % → 50 % + OLP → 50 %. Hoito oli sokkoutettu opettajille, avoin lapsille, vanhemmille ja lääkäreille (4)	Vanhempien arvioimana OLP mahdollisti stimulanttiannoksen puolittamisen vasteen heikentymättä. Pelkkä annoksen puolittaminen heikensi klinikon ja vanhempien arvioimaa vastetta. Opettajien arvioissa ei havaittu eroja ryhmien välillä.
Stimulanttihoitolla stabiilit ADHD-potilaat, satunnaistaminen stimulanttiannoksen osalta 50 % + ehdollistettu OLP tai 50 % tai 100 % (20)	Ehdollistettu OLP tuotti edellä kuvatun kaltaisia tuloksia. Tietokonetestissä ei eroja tarkkaavuudessa ryhmien välillä.
Naispyöräilijöiden 1 km:n aikapyöräily, testipyöräilyn jälkeen satunnaistaminen ensin verrokki- tai OLP-ryhmään (cross-over) (21) ¹	OLP paransi suoritusaikaa ja keskimääräistä tehoa. Optimismi tai asenne ravinneliisiin ei korreloinut parantuneen suorituksen kanssa. Jälkeenpäin kysyttyä usko OLP:n vaikuttavuuteen liittyi parantuneeseen suoritukseen.
Allerginen riniitti, OLP + informaatio vs OLP vs TAU + informaatio vs TAU (22) ¹	Riippumatta informaatiosta subjektiiviset oireet helpottivat OLP-ryhmässä enemmän kuin verrokkiryhmässä. Informointi paransi elämänlaatua ryhmästä riippumatta.
Opiskelijoiden koeahdistus, OLP vs ei hoitoa (23) ¹	Ahdistus väheni ja elämänhallintataidot kohentuivat OLP-ryhmässä mutta eivät verrokkiryhmässä.
Indusoitu kipu terveillä miehillä, suonensisäinen OLP vs ei hoitoa (24) ¹	Typistetympi OLP-informaatio tuotti yhtä hyvän kivunlievityksen kuin tavallisen pituinen.
Lihastoiminta terveillä aikuisilla, TP vs OLP (25) ¹	OLP ei parantanut lihasvoimaa tai tahdonalaista lihasaktivaatiota.
Indusoitu kipu terveillä naisilla, tutkittiin odotusten vaikutusta plasebovaikutuksen säilymiseen OLP:hen siirryttäessä vs TP:n jatkuessa (26) ¹	Plasebon paljastaminen ei kumoa sokkoutetussa asetelmassa ehdollistettua kivun lievittymistä, mikäli tutkittaville kerrotaan vaikutuksen säilyvän.
Syövästä parantuneiden uupumus, OLP vs ei hoitoa (27) ¹	OLP vähensi uupumusoireita. Optimismilla tai taipumuksella vastata toivotusti ei ollut yhteyttä tulokseen. COMT rs4818 -heterotsygotit saivat selvimmän vasteen.

¹RCT = satunnaistettu, kontrolloitu tutkimus; TAU = tavanomainen hoito (treatment as usual); TP = tavanomainen plasebo

kimuksen tulokset tukevat käsitystä avoimen plasebon tehokkuudesta (10,26).

OLP ja tavanomainen plasebo. OLP:tä verrattiin kokeellisesti tavanomaiseen plaseboon kuudessa tutkimuksessa (6,9,14,17,25,26). Esimerkiksi Locher ym. toteuttivat tämän siten, että he sisällyttivät tutkimukseen seuranta- ja OLP-ryhmien lisäksi ryhmän, jossa koehenkilöiden annettiin ymmärtää, että käytetty geeli sisältäisi lidokaiinia (14). Tutkimuksissa, joissa käytettiin erillistä tavanomaisen plasebon ryhmää, havaittiin OLP:n olevan joko vähemmän tehokas kuin tavanomainen plasebo (6,9,18) tai ryhmien välillä ei havaittu eroa (14,25,26).

Miten OLP:stä annettu informaatio vaikuttaa? OLP:n yhteydessä koehenkilöille on useimmiten perusteltu sen vaikutusta ja luotu samalla positiivisia odotuksia. Annetun informaation merkitystä arvioitiin viidessä tutkimuksessa, joista yhdessä todettiin OLP:n lievittävän kipua vain perusteltuna (14). Toisessa tutkimuksessa OLP-informaatio annettiin myös puolelle TAU-ryhmästä (22). OLP lievitte 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. vertasivat äärimmilleen tyypistettyä informointia ja 15 minuuttia kestäväää perusteellista informointia mutta eivät havainneet eroa OLP-vasteessa (24). Myös kahdessa muussa tutkimuksessa pyrittiin arvioimaan eriasteisen informoinnin vaikutusta pahoinvointiin ja kutinaan, mutta OLP-vastetta ei ilmennyt kummassakaan tutkimuksessa (6,13). Lisäksi Kam-Hansenin ym. tutkimuksessa OLP lievitte migreenikipua, vaikka OLP:tä ei perusteltu koehenkilöille (10).

Pohdinta

Tärkein havaintomme on, että tutkittavat näyttivät hyötyvän OLP:stä silloin, kun päätemuutuja oli subjektiivinen, mutta eivät silloin, kun se oli objektiivinen. Tämä tulos on yhdenmukainen tavanomaista plaseboa koskevan meta-ana-

lyysin kanssa, jossa oli verrattu tutkimusten plaseboryhmää ja hoitoa saamatonta ryhmää (28).

Mahdollisia OLP:n taustalla olevia mekanismeja. Plasebovaikutusten keskeiset psykologiset mekanismit perustuvat ehdollistumiseen ja potilaan odotuksiin. On mahdollista, että pelkkä tabletin nielaiseminen laukaisee kehossa totutun vasteen ilman, että tietoinen mieli olisi millään tavoin osallisena tässä prosessissa. Varsinaisesta ehdollistetusta plasebosta OLP eroaa siinä, että se ei näyttäisi vaativan erillistä ehdollistamisvaihetta. Klassisen ehdollistamisen mallin selitysvoimaa on kritisoitu sillä, että OLP:stä näyttäisivät hyötyvän myös potilaat, joilla on toistuvia kokemuksia hoidon epäonnistumisesta. Kliininen vuorovaikutus mitä luultavimmin vähintäänkin välittää OLP:n vaikutusta, mutta OLP-tutkimuksissa se on pyritty vakioimaan. Ainakaan ryhmien välisiä eroja se ei siis riittä selittämään (29).

Odotusten merkitys voi selittää merkittävästikin OLP-tutkimusten tuloksia. Vaikka potilaille kerrotaan, että he eivät saa biologisesti vaikuttavaa ainetta, heidän saamansa informaatio luo vahvoja odotuksia hoidosta.

Kaptchuk itse tarjoaa selitykseksi ”ruumiillistunutta kognitiota” (embodied cognition) ja neurobiologista ”ennustuksen ja virheen käsittelyn” (prediction and error processing) mallia, jossa aivot jatkuvasti laativat ja päivittävät ennusteita havaintojen perusteella. Aivot eivät tulkitse aistimuksia sinänsä vaan vertaavat niitä aikaisempaan informaatioon ja siihen, millaisia ärsyksiä odottivat saavansa. OLP:ssä rationaalisen tiedon (tabletti ei sisällä lääkettä) ja suoritettun toiminnan sekä siihen yhdistyvän affektin välillä on ristiriita. Tämän teorian mukaan ristiriita ratkeaisi automaattisten prosessien eduksi (29).

OLP saattaa olla erityisen herkkä Hawthorne-tyyppisille ilmiöille. Hawthorne-vaikutuksella tarkoitetaan koehenkilön käyttäytymisen muutoksia, jotka aiheutuvat siitä, että hän tietää olevansa osana tutkimusta (30). Kun otetaan huomioon avoimen plasebon arkijärjen vastainen luonne, saattaa olla, että OLP:n asemoiminen tutkittavaksi interventioksi luo tavanomaista vahvempia odotuksia. Onkin vaikea kuvitella, etteikö koehenkilöiden mielessä

kävisi vähintään 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 (29). Jos ajatellaan periaatteellisen 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 erotuu totutusta.

OLP:n yhteydessä koettu vaste vaikuttaa myös yllättävän suurelta tutkimuksissa, joissa koehenkilöillä on todennäköisimmin kokemuksia hoidon epäonnistumisesta (esimerkiksi IBS ja krooninen selkäkipu) (5,8). Toisaalta tutkimuksissa, joissa OLP:tä verrattiin tavanomaiseen plaseboon, ei havaittu eroa OLP:n eduksi. Yksi mahdollinen selitys tälle ristiriidalle on se, että näissä muissa tutkimuksissa tutkittiin terveitä koehenkilöitä tai potilaita, joiden vaivaan on tehokas hoito. Vahvempi luottamus lääkehoidon tehoon lisää odotuksia ja vastetta tavanomaiseen plaseboon. Mikäli odotus lääkehoitoa kohtaan on, että oireet jatkuvat melko muuttumattomina, eriskummallinen toimintamekanismi kuulostaa kenties vakuuttavammalta kuin farmakologinen, mikäli sen takana on riittävästi arvovaltaa.

Usko plasebovaikutukseen ei rakennu avoimelle plasebolle. Kerrottaessa potilaille plasebovaikutuksen tutkitusta tehosta annettu informaatio perustuu tavanomaisessa sokkoutetussa asetelmassa toteutettuun plaseboon. Koehenkilöille kuvailtu interventio ei siis tarkalleen ottaen ole sama, jonka he todellisuudessa saavat. Barnes ym. käyttivät alun perin tutkimuksessaan myös täysin avoimen plasebon ryhmää, jossa toisen OLP-ryhmän koehenkilöille kerrottiin lisäksi tutkimusnäytön koskevan vain tavanomaista plaseboa (6). Vastetta ei kuitenkaan havaittu kummassakaan OLP-ryhmässä.

Koehenkilöjoukko ei välttämättä ole edustava. Useassa artikkelissa mainitaan, että koehenkilöitä haettaessa tutkimuksen kerrot-

Ydinasiat

- ▶ OLP-tutkimuksella (open label placebo) tarkoitetaan asetelmaa, jossa potilaalle tai tutkittavalle kerrotaan avoimesti hänen saavan vaikuttamatonta ainetta.
- ▶ OLP-tutkimuksissa avoimen plasebon ryhmä hyötyi usein silloin, kun pääte- muuttuja oli subjektiivinen, mutta ei silloin, kun se oli objektiivinen.
- ▶ Hyvät tulokset perustuvat mahdollisesti lähinnä siihen, miten asiasta on kerrottu tutkittaville, eikä avoimilla plaseboilla tule todennäköisesti olemaan käyttöä potilaiden hoidossa.

tiin koskevan ”uudenlaista kehon ja mielen hoitoa” (novel mind-body management), mikä on saattanut aiheuttaa valikoitumisharhaa. Tämä ei ole mitenkään uusi huomio, ja esimerkiksi Kaptchuk on nostanut esiin, että hakeutuminen itseä kiinnostaviin tutkimuksiin on yleisestikin tyypillistä kliinisiin kokeisiin osallistuville (5). Vaikka huomio on osuva, kehon ja mielen yhteyteen perustava interventio luultavasti houkuttaa huomattavasti pienempää joukkoa kuin farmakologiaan perustuva, ja siten vaikutukset yleistettävyyteen lienevät erilaiset.

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

Edellä esitimme hypoteesin 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 kliini-

kon vuorovaikutustaidoille ja kyvyille kohden-
taa interventio oikeaan potilasjoukkoon, mikäli
se otettaisiin kliniseen käyttöön.

Lopuksi

OLP-tutkimusten tulokset ovat kiinnostavia, ja
osa niiden tekijöistä on esittänyt, että tuloksista
voitaisiin tulevaisuudessa johtaa sovelluksia

kliniseen työhön. On kuitenkin hyvin mahdol-
lista, että hyvät tulokset perustuvat ensisijaises-
ti siihen, miten asiasta on kerrottu tutkittaville.

OLP-tutkimukset ovat omalta osaltaan myös
osoitus vuorovaikutuksen tärkeydestä potilaan
hoidossa. Laadukas vuorovaikutus on OLP:n
onnistuneen käytön edellytys, mutta siihen voi-
daan panostaa myös ilman avointa plaseboa. ■

TOIVO UKSILA, LL
Tampereen yliopisto

PEKKA LOUHIALA, LT, PhD, lastentautien erikoislääkäri,
lääketieteen filosofian ja etiikan professori (ma.)
Tampereen yliopisto, yhteiskuntatieteiden tiedekunta

VASTUUTOIMITTAJA
Annikka Kalliokoski

SIDONNAISUUDET

Toivo Uksila: Ei sidonnanaisuuksia

Pekka Louhiala: Muut sidonnanaisuuDET (Signe ja Ane Gyllenbergin
säätii: professorin tehtävän rahoitus)

KIRJALLISUUTTA

- Louhiala P. Plasebon arvoitus. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2021.
- Plasebohoitojen etiikka. Kirjassa: Kattelus M, Sariola S, Halila R, ym., toim. Lääkärin etiikka. Helsinki: Suomen Lääkäriliitto 2021.
- Park LC, Covi U. Nonblind placebo trial: an exploration of neurotic patients' responses to placebo when its inert content is disclosed. *Arch Gen Psychiatry* 1965;12:36–45.
- Sandler AD, Bodfish JW. Open-label use of placebos in the treatment of ADHD: a pilot study. *Child Care Health Dev* 2008;34:104–10.
- Kaptchuk TJ, Friedlander E, Kelley JM, ym. Placebos without deception: a randomized controlled trial in irritable bowel syndrome. *PLoS One*, julkaistu verkossa 22.12.2010. DOI:10.1371/journal.pone.0015591.
- Barnes K, Yu A, Josupeit J, ym. Deceptive but not open label placebos attenuate motion-induced nausea. *J Psychosom Res* 2019;125:109808.
- 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. *Ann Behav Med* 2019;53:16–28.
- Carvalho C, Caetano JM, Cunha L, ym. Open-label placebo treatment in chronic low back pain: a randomized controlled trial. *Pain* 2016;157:2766–72.
- Hoenemeyer TW, Kaptchuk TJ, Mehta TS, ym. Open-label placebo treatment for cancer-related fatigue: a randomized-controlled clinical trial. *Sci Rep* 2018;8:2784.
- Kam-Hansen S, Jakubowski M, Kelley JM. Altered placebo and drug labeling changes the outcome of episodic migraine attacks. *Sci Transl Med* 2014;6:218ra5.
- Kelley JM, Kaptchuk TJ, Cusin C, ym. Open-label placebo for major depressive disorder: a pilot randomized controlled trial. *Psychother Psychosom* 2012;81:312–4.
- Kleine-Borgmann J, Schmidt K, Hellmann A, ym. Effects of open-label placebo on pain, functional disability, and spine mobility in patients with chronic back pain: a randomized controlled trial. *Pain* 2019;160:2891–7.
- Leibowitz KA, Hardebeck EJ, Goyer JP, ym. The role of patient beliefs in open-label placebo effects. *Health Psychol* 2019;38:613–22.
- Locher C, Frey Nascimento A, Kirsch I, ym. Is the rationale more important than deception? A randomized controlled trial of open-label placebo analgesia. *Pain* 2017;158:2320–8.
- Locher C, Frey Nascimento A, Kossowsky J, ym. Open-label placebo response - does optimism matter? A secondary-analysis of a randomized controlled trial. *J Psychosom Res* 2019;116:25–30.
- Mathur A, Jarrett P, Broadbent E, ym. Open-label placebos for wound healing: a randomized controlled trial. *Ann Behav Med* 2018;52:902–8.
- Meeuwis SH, van Middendorp H, Veldhuijzen DS, ym. Placebo effects of open-label verbal suggestions on itch. *Acta Derm Venereol* 2018;98:268–74.
- Meeuwis SH, van Middendorp H, van Laarhoven AIM, ym. Effects of open- and closed-label placebo and placebo suggestions on itch and itch expectations. *Front Psychiatry* 2019;10:436.
- Rekhviashvili N, Gupta S. Superstition predicts favorable weight change in an open-placebo trial: a prospective study. *Eat Weight Disord* 2015;20:389–95.
- Sandler A, Glesne C, Bodfish J. Conditioned placebo dose reduction: a new treatment in ADHD? *J Dev Behav Pediatr* 2010;31:369–75.
- 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*, julkaistu verkossa 24.9.2019. DOI:10.1371/journal.pone.0222982.
- 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*, julkaistu verkossa 7.3.2018. DOI:10.1371/journal.pone.0192758.
- Schaefer M, Denke C, Harke R, ym. Open-label placebos reduce test anxiety and improve self-management skills: a randomized-controlled trial. *Sci Rep* 2019; 9:13317.
- Schneider T, Luethi J, Mauermann E, ym. Pain response to open label placebo in induced acute pain in healthy adult males. *Anesthesiology* 2020;132:571–80.
- Swafford AP, Kwon DP, MacLennan RJ, ym. No acute effects of placebo or open-label placebo treatments on strength, voluntary activation, and neuromuscular fatigue. *Eur J Appl Physiol* 2019;119:2327–38.
- Wei H, Zhou L, Zhang H, ym. The influence of expectation on nondeceptive placebo and placebo effects. *Pain Res Manag*, julkaistu verkossa 19.3.2018. DOI:10.1155/2018/8459429.
- Zhou ES, Hall KT, Michaud AL, ym. Open-label placebo reduces fatigue in cancer survivors: a randomized trial. *Support Care Cancer* 2019;27:2179–87.
- Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *N Engl J Med* 2001;344:1594–602.
- Kaptchuk TJ. Open-label placebo: reflections on a research agenda. *Perspect Biol Med* 2018;61:311–34.
- APA dictionary of psychology: Hawthorne effect. Washington, DC: American Psychological Association 2022. <https://dictionary.apa.org/hawthorne-effect>.