

# Plasebon ongelma

Raimo Puustinen & Pekka Louhiala

**Potilaita hoitavia lääkäreitä on kannustettu maksimoimaan plasebovaikutus hoitosuhteissa. Jos tämä ymmärretään kaikkeen hoitoon liittyväksi vaikutukseksi, mitä lääkäri silloin maksimoi? Hoivavaikutusta voidaan varmasti tehostaa, mutta ensin tulisi tietää, minkälaisista elementeistä se koostuu. On todennäköistä, että hoivavaikutusta selittävät tekijät eivät periaatteessakaan ole analysoitavissa biolääketieteellisen metodologian puitteissa vaan selittävät tekijät löytyvät niistä merkityksistä, joita hoitosuhteessa syntyy.**

Mika Waltari kuvasi romaanissaan *Sinuhe egyptiläinen* lääkärin työtä monin tavoin oivaltavasti. Kun eräs rikas nainen oli huokaillut ja vaikeroinut ja valittanut lukuisia vaivojaan, Sinuhen isä Senmut jäljensi paperille väkevän loitsun, kaatoi öljyä ja viiniä sekoitusastiaan ja liotti paperin siinä. Tämän liuoksen hän sitten antoi potilaalle ja kehotti tätä nauttimaan sitä viipymättä pääkivun tai mahavaivojen alkaessa. Potilaan mentyä Senmut sanoi pojalleen: ”On lukuisia vaivoja, jotka väkevän loitsuun käytetty muste voi parantaa”. Vähän myöhemmin Senmut mutisi itseksensä: ”Ainakaan lääke ei vahingoita potilasta”.

Senmut oli siis hyvin tietoinen hoitoon liittyvästä parantavasta vaikutuksesta, jota nykyään kutsuttaisiin *lume-* tai *plasebovaikutukseksi*. Itse ilmiön historia ulottuu kauas menneisyyteen, mutta nykyisessä mielessä plasebosta on puhuttu vasta pari sataa vuotta. Plasebo suomennettiin sanalla *lume* vuonna 1988, mutta molemmat muodot ovat edelleen käytössä.

Satunnaistettujen ja kontrolloitujen hoitotutkimusten yleistyminen 1950-luvulla toi plasebon kliinisen merkityksen rinnalle uuden, sittemmin yhä tärkeämmäksi mielletyn sisällön. Plasebo alettiin nähdä myös välttämättömänä osana lääketieteellisen tutkimuksen metodologiaa.

Viime vuosina plasebosta on keskusteltu jälleen vilkkaasti. Yhtäältä on väitelty siitä, onko koko plasebovaikutusta olemassakaan, toisaalta siitä milloin plasebon käyttö tieteellisessä tutkimuksessa on oikeutettua. Tässä kirjoituksessa käsittelemme plasebon käsitteen historiaa ja monia merkityksiä.

## *Plasebon juuret*

Sana plasebo juontuu latinan verbistä *placeo*, joka tarkoittaa miellyttämistä, miellyttävän kokemuksen synnyttämistä. Sen varhaisin tunnettu kirjallinen ilmaisu on Hieronymuksen viidennellä vuosisadalla jKr. laatima Psalmin 114:9 latinankielinen käännös ”Placebo Domino in regione vivorum”. Latinankielisen Vanhan Testamentin eli Vulgatan Psalmi 114:9 on suomalaisessa Raamatussa Psalmi 116:9, uusimman käännöksen mukaan ”Minä saan vaeltaa Herran edessä elävien maassa”. Suomalainen teksti vastaa alkutekstiä paremmin, koska se on käännetty suoraan hepreasta. Hieronymuksen Vulgata oli käännetty kreikankielisestä Septuagintasta, ja kääntäjä oli ottanut vähän vapauksia joko tulkinnallisista tai runomittaan liittyvistä syistä (Aronson 1999).

1200-luvulla tätä psalmin säettä käytettiin usein iltamessussa kuolleille, ja plasebo-termillä viitattiin tuolloin koko toimitukseen. Myöhemmin sana sai kuitenkin kielteisiä sävyjä, kun se yhdistettiin siihen, että messun laulajat odottivat saavansa rahaa vainajan omaisilta (Aronson 1999, Kalso 2004).

Lääketieteelliseen sanastoon plasebo ilmaantui George Motherbyn lääketieteellisessä sanakirjassa vuonna 1785, jolloin sillä tarkoitettiin mitä hyvänsä tavanomaista lääkettä tai hoitomenetelmää (”common place method or medicine”). Vuonna 1811 ilmestyneessä *Hooper’s Medical Dictionary*-ssä plasebo viittasi lääkkeeseen, jonka tarkoituk-

sena oli pikemminkin miellyttää kuin muutoin auttaa potilasta ("more to please than benefit the patient"). Tämä oli ensimmäinen kerta, kun plasebo-sanalla oli sen nykyiseen käyttöön viittaava merkitys. *Nykysuomen sivistyssanakirjan* mukaan plasebo on "potilaille muka lääkkeenä annettu tehoton aine, näennäislääke".

Plasebon ja lumeen käsitteitä käytetään kuitenkin edelleen monissa merkityksissä, eikä aina ole selvää, mitä käyttäjä milloinkin tarkoittaa. Termit ovatkin itse asiassa luonteeltaan sellaisia, että niiden täsmällinen määrittely on vaikeaa ellei mahdotonta (*Götzsche* 1994).

### *Plasebo ja lääketieteellinen tutkimus*

Satunnaistettujen ja kontrolloitujen hoitokokeiden alulle panijana voidaan pitää englantilaista Austin Bradford Hilliä, joka vertaili 1940-luvun lopulla streptomysiiniä perinteiseen vuodelepo- hoitoon tuberkuloosipotilailla. Satunnaistamisen avulla kyettiin arvioimaan hoitomenetelmän vaikutuksia tutkittavaan potilasjoukkoon tilastollisesti pätevällä tavalla. Kun vertailuasetelmaan vielä lisättiin plasebohoito, menetelmästä muodostui nopeasti lääketieteellisen tutkimuksen "kultainen standardi" (*Le Fanu* 1999). Plaseboa käytettiin aluksi vain lääketutkimuksissa, mutta myöhemmin tehottomaksi oletettu verrokkihoito otettiin käyttöön myös tutkittaessa esimerkiksi fysikaalista hoitoa tai psykoterapiaa.

Harvardin yliopiston anestesiologian professorin Henry Beecherin tutkimus "The powerful plasebo" vuodelta 1955 muotoili tiedeyhteisön käsityksen plasebo-ilmioistä pitkäksi aikaa. Se oli meta-analyysi viidestätoista tutkimuksesta, joissa verokkipotilaille oli annettu plaseboa. Beecherin johtopäätös oli, että keskimäärin 35 % potilaista saa apua lumelääkkeestä. Vaihteluväli arvioiduissa tutkimuksissa oli 15–58 %.

Beecherin ilmoittama 35 %:n plasebovaikutus jäi elämään eräänlaiseksi vertailuluvuksi vuosikymmenien ajaksi. Vuonna 1986 Yalen yliopiston sisätautiopin professori Howard M. Spiro vahvisti Beecherin arvion lumelääkkeen 35 %:n tehosta (*Spiro* 1986). Hän kiinnitti kuitenkin huomiota siihen, että samalla tutkimusasetelmalla saatiin eri tutkimuskeskuksissa hyvinkin erilaisia tuloksia. Esimerkiksi eri sairaaloissa mahan happoisuutta vähentävän lääkityksen teho vatsakipujen lievityksessä saattoi vaihdella 17–79 % välillä.

Viime vuosina plasebohoitojen väitettyä tehoa on ryhdytty arvioimaan uudelleen ja Beecherin analyysissa on osoitettu vakavia puutteita (*Kap-*

*tchuk* 1998). Plasebo-vaikutuksen nimiin meni ilmiöitä, joiden luonnollinen selitys oli esimerkiksi taudin spontaani paraneminen, muut samanaikaiset hoidot tai regressio kohti keskiarvoa. Beecher jätti analyysin ulkopuolelle tutkimuksia, joissa oli ollut sekä plaseboryhmä että ryhmä, joka ei saanut mitään hoitoa. Hän ei myöskään huomionnut laskelmissaan potilaita, jotka plaseboa saatuaan voivat huomommin.

Saksalaiset tutkijat Kienle ja Kiene (1997) analysoivat Beecherin käyttämät alkuperäiset tutkimukset ja kyseenalaistivat koko käsitteen plasebo. He eivät löytäneet aineistosta sellaisia muutoksia potilasryhmien välillä, jota he eivät olisi voineet selittää spontaanilla paranemisella ja oireiden luonnollisella vaihtelulla tai tutkimusasetelmasta johtuvilla seikoilla.

Vuonna 2001 ilmestyi suurta huomiota herättänyt katsaus, jossa verrattiin kliinisissä tutkimuksissa plaseboa saaneita niihin potilaisiin, jotka samoissa tutkimuksissa eivät saaneet mitään hoitoa (*Hróbjartsson & Götzsche* 2001). Ryhmien välillä oli tilastollisesti merkitsevä ero silloin, kun mitattava asia oli subjektiivinen, mutta ei silloin kun se oli objektiivinen. Pieni mahdollinen hyöty tuli esiin nimenomaan kivun hoidossa. Kirjoittajien johtopäätös oli, että plasebon käytölle ei ole perustetta muutoin kuin kontrolloidussa kliinisissä tutkimuksissa.

Onko näiden kannanottojen valossa plasebo siis tullut käytännön lääketieteessä tiensä päähän? Onko plasebovaikutusta itse asiassa olemassa ja onko plasebohoidolle tilaa enää niissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa tutkittavaan sairauteen ei ole olemassa mitään pätevää osoitettua hoitoa?

### *Toimiiko plasebo sittenkin?*

Hróbjartssonin ja Götzschen (2001) katsauksessa ei kunnolla määritelty sitä, mitä plasebohoidolla tai -vaikutuksella tarkoitetaan, kuten saman lehden pääkirjoitus totesi (*Bailar* 2001). Analysoituissa tutkimuksissa plaseboina oli käytetty tabletteja, keskustelua ja fysikaalisia toimenpiteitä. Meta-analyysissa plasebo on määritelty operationaalisesti, eli plaseboa on se mitä analyysiin kelpuutetuissa tutkimuksissa on plasebona pidetty.

Lisäksi meta-analyysiin on valittu kirjava joukko hoidettavia tiloja verenpaineesta huonoon suuhygieniaan, anemiasta orgasmivaikeuksiin ja kynsien pureskelusta avioliitto-ongelmiin.

Metodisesti tämä on ongelmallista ja muistuttaa niitä homeopatiaa koskevia meta-analyysyjä, joissa yhteen analyysiin on yhdistetty suuri joukko hyvin erilaisiin tiloihin annettuja hoitoja. Bailarin mukaan Hróbjartssonin ja Gøtzschen tutkimuksen ongelmana on myös se, että tutkimusasetelma ei anna mahdollisuutta selvittää yksittäisten potilaitten mahdollisesti kokema hyötyä.

Toisaalta meta-analyysi antoi kuitenkin viitteitä plasebon suotuisasta vaikutuksesta kivun lievityksessä. Tutkijoiden plasebon hylkäävä johtopäätös on näin ollen liian rohkea ja ylimalkainen.

Kipututkimuksen piirissä on näyttöä muun muassa siitä, että plasebovaikutusta voidaan muunnella naloksonilla. Näin ollen plasebovaikutus olisi kuitenkin olemassa ja sillä ilmeinen fysiologinen perusta (Rowbotham 2001). Asiaa on mutkistanut edelleen *Science*-lehdessä julkaistu tutkimus, jossa keittosuolainjektioilla väitettiin saadun vasteita Parkinsonin tautia sairastavien potilaitten aivojen dopamiiniaineenvaihdunnassa (Fuente-Fernández ym. 2001).

Lääkeainetutkimuksissa potilaat ilmoittavat saavansa toisinaan myös erilaisia sivuvaikutuksia, kuten päänsärkyä, vatsavaivoja, huimausta, ihottumia jne. silloinkin, kun he käyttävät tietämättään plaseboa. Joskus potilaat ilmoittavat saaneensa sen aikana jopa enemmän sivuvaikutuksia kuin varsinaista lääkevalmistetta käyttäneet potilaat. Tälle ilmiölle, jossa tehon lääkeaine aiheuttaa epämiellyttäviä tuntemuksia, on ehdotettu termiä "nosebo", joka juontuu latinan sanasta "nocere", vahingoittaa (Gøtzsche 1994).

Miten plasebo on näiden ristiriitaisten tutkimustulosten valossa ymmärrettävissä?

### *Plasebon monet kasvot*

Tähänastisen keskustelun ongelmana on ollut se, että käsitteitä plasebo ja lume on käytetty ikään kuin olisi kysymys yhdestä ainoasta, vaikkakin vaikeasti määriteltävästä ilmiöstä. On kuitenkin ilmeistä, että sekä tutkimuksessa että lääkärin työssä plasebo on pelkkää tehotoman lääkkeen antoa monitahoisempi ilmiö. Myös Hróbjartsson ja Gøtzsche pohtivat tätä artikkelissaan ja he sanovat pyrkineensä erottamaan plasebovaikutuksen potilas-hoitaja suhteesta: "Me emme voineet sulkea pois tässä suhteessa vaikuttavaa psykologista hoitovaikutusta, joka voi olla suurelta osin riippumaton plasebosta".

Kirjoittajat antavat näin plasebolle ikään kuin kaksoismerkityksen. Voimme puhua lumelääkkeestä kaksoissokkokeen yhteydessä, mutta hoitosuhteessa vaikuttavat ilmiöt ovat luonteeltaan jotain muuta. Onko siis perusteltua käyttää ilmaisua lume silloin kun puhumme hoitoprosessin aikana ilmenevästä muista kuin lääkeaineen tai fysikaalisen toimenpiteen aiheuttamista vaikutuksista?

Lääkärin työn keskeisenä osana on keskusteleminen potilaan kanssa. Potilas kertoo vaivastaan ja lääkäri kuuntelee, kysyy, kommentoi ja pohtii. Potilaan ja lääkärin välisen keskustelun kautta potilaan usein epämääräinen, ahdistava ja pelottavakin vaiva jäsentyy, saa syyn, nimen ja merkityksen. Tämän jäsentymisen kautta avautuu mahdollisuus vaivan diagnosointiin ja hoitoon.

Keskustelun avulla tapahtuvaa jäsentelyä käytetään myös hoidon välineenä, olipa kyseessä kuinka yksinkertainen hoito hyvänsä. Joskus pelkkä puhuminen riittää, potilas saa selityksen vaivalleen ja vakuutuksen sen hyvänlaatuisuudesta ja pikaisesta paranemisesta. Potilaalle kuuluksi, ymmärretyksi ja vastatuksi tuleminen on itsessään hoitavaa. Voisi jopa sanoa, että sen on hoidon onnistumisen kannalta välttämätöntä. Tämä tulee erityisen selvästi esille yleislääkärin vastaanottotyössä, ja monet potilaiden odotuksia ja hoitovasteita luotaavat tutkimukset tukevat tätä havaintoa (McKinley & Middleton 1999, Elwyn ym. 2000).

Lääkärin potilaalleen tarjoamaa hoitavaa vuorovaikutusta ja sen kautta tapahtuvaa potilaan voinnin kohenemista ei pidä mielestämme sisällyttää plasebon käsitteeseen. Tässä yhteydessä termi lume on harhaanjohtava, koska se sisältää ajatuksen, että hoitava vuorovaikutus olisi jollain tavalla epätodellista, petollista, lumetta – siis jottenkin vähemmän totta kuin kemiallinen lääkevaikutus tai kirurginen toimenpide.

Hoitotapahtuman yhteydessä käyttäisimme plasebo- tai lumevaikutuksen sijasta mieluummin sanaa "hoivavaikutus", joka tarkoittaa kokemusta hoidetuksi tulemisesta. Lume-termin käyttö tulisikin rajata yksinomaan lääketutkimuksiin, jolloin harhauttaminen, lume, on tietoista ja kaikki osapuolet hyväksyvät sen. Vastaanottotilanteessa sen sijaan hoidollinen vuorovaikutus on aina todellista ja läsnäolevaa, eikä sitä voida tilanteesta poistaa vaikka haluttaisiinkin.

Hoivavaikutus tutkimuskohteena on luonteeltaan sellainen, että muualta lääketieteestä tuttu satunnaistettu koe ei todennäköisesti auta kovin pitkälle. Ongelma on sama kuin klinikolla meta-analyysin tuloksia lukiessa: suuressa joukossa tulos on keskimäärin näin, mutta mitä juuri tälle potilaalle tulisi tehdä? Hoivavaikuusta on kuitenkin tutkittu myös satunnaistetun tutkimuksen avulla (Tudor Hart & Dieppe 1996). Kokeissa on esimerkiksi todettu, että pelkkä puhelinkontakti saa potilaat voimaan vertailuryhmää paremmin.

Psykoterapian vaikuttavuuden tutkimuksessa päädyttiin vuosikymmenien tutkimusten jälkeen ns. ekvivalenssin paradoksiin: keskimääräinen hoitotulos oli sama, tehtiinpä mitä tahansa (Leiman 1990). Usein kuitenkin hoitoryhmän variaatio oli suurempi kuin kontrolliryhmässä. Jotkut potilaat siis hyötyivät hoidosta ja toisille siitä oli haittaa, mitä keskimääräinen hoitotulos ei paljastanut. Näiden havaintojen jälkeen psykoterapiatutkimuksessa onkin lähdetty selvittämään tuon variaation sisältöä tarkemmin mm. perusteellisten tapaustutkimusten avulla.

On epäselvää, miten tätä voitaisiin soveltaa lääketieteessä. Kysymys ei ole paluusta perinteisiin tapauselostuksiin vaan siitä, että hoivavaikutusta tulisi voida analysoida yksilötasolla. Se, että yleisesti hyväksytyt metodeja ei tällä hetkellä ehkä ole, ei tarkoita sitä, että tutkiminen olisi mahdotonta.

On myös hyvin todennäköistä, että hoivavaikutusta selittävät tekijät eivät periaatteessakaan ole analysoitavissa biolääketieteellisen metodologian puitteissa vaan selittävät tekijät löytyvät niistä merkityksistä, joita hoitosuhteessa syntyy.

Potilaita hoitavia lääkäreitä on kannustettu maksimoimaan plasebovaikutus hoitosuhteissa. Jos tämä ymmärretään epäspesifiseksi, kaikkeen hoitoon liittyväksi vaikutukseksi, mitä lääkäri silloin maksimoi? Hoivavaikutusta voidaan varmasti tehostaa, mutta ensin tulisi tietää, minkälaisista elementeistä se koostuu. Ainakin se on todellista, ei lumetta.

- Aronson J. (1999): "Please, please me". *British Medical Journal* 1999;318:716
- Bailar J. (2001): "The Powerful Placebo and the Wizard of Oz". *New England Journal of Medicine* 2001;21:1630-1632.
- Beecher H. (1955): "The powerful placebo". *JAMA* 1955;159:1602-1606.
- Elwyn G, Edwards A, Kinnersley P, Grol R. (2000): "Shared decision making and the concept of equipoise: the competences of involving patients in healthcare choices". *British Journal of General Practice* 2000;460:892-899.
- Fuente-Fernández de la R, Ruth T, Sossi V, Schulzer M, Calne D, Stoessl J. (2001): "Expectation and Dopamine Release: Mechanism of the Placebo Effect in Parkinson's Disease". *Science* 2001 10; 293: 1164-1166.
- Gotzsche P. (1994): "Is there logic in the placebo?" *The Lancet* 1994;344:925-926.
- Hróbjartsson A, Gotzsche P. (2001): "Is the placebo powerless?" *N. Eng. J. Med.* 2001;21:1594-1602.
- Kalso E. (2004): "Lumevaikutuksen neurobiologiasta". *TABU* 2004:5: 16-18.
- Kaptchuk T. (1998): "Powerful placebo: the dark side of the randomised controlled trial". *The Lancet* 1998;351:1722-1725.
- Kienle G. S., Kiene H. (1997): "The powerful placebo effect: Fact or fiction?" *J. Clin. Epidemiol.* 1997;50(12):1311-1318.
- Le Fanu J. (1999): "The Rise & Fall of Modern Medicine". Little, Brown and Company. St Ives, 1999: 29-59.
- Leiman M. (1990): "Kontrolloidut kokeet psykoterapian tuloksellisuustutkimuksessa". *Sosiaalilääketieteellinen Aikakauslehti* 1990;27:119-126.
- McKinley R, Middleton J. (1999): "What do patients want from their doctors? Content analysis of written patient agendas for the consultation". *British Journal of General Practice* 1999;447:796-800.
- Rowbotham D. (2001): "Endogenous opioids, placebo response, and pain." *Lancet* 2001;357:1901-1902.
- Tudor Hart J, Dieppe P. (1996): "Caring effects". *Lancet* 1996; 347:1606-1608

Raimo Puustinen on tamperelainen yleislääketieteen erikoislääkäri ja filosofian tohtori. Pekka Louhiala on yliopistonlehtori Helsingin yliopiston kansanterveyslaitoksen ja lääketieteen etiikan dosentti Tampereen yliopistossa.

Kirjoitus perustuu Louhialan esitelmään Suomalainen Lääkäriseura Duodecimmin seminaarissa "Valhe ja huijaus" (17.11.2005) sekä kirjoittajien artikkeliin "Onko plasebo lumetta" (Duodecim 2002: 118: 729-732).