

Hannu Westerinen
Lastenpsykiatrian erikoislääkäri
HUS HYKS Naisten ja lasten sairaala
Lastenpsykiatrian vastuualue
Neuropsykiatrinen yksikkö A19
Hannu.westerinen@hus.fi

LÄÄKE LAPSEN MIELESSÄ JA MIELEEN VAIKUTTAMASSA

ALUKSI

Kiitokset professori Hasse Karlssonille eteenpäin
auttaneista ideoista

Kaikista lähdeviitteistä on linkki lähteeseen, yleisimmin
PubMed-tietokantaan

Kokotekstiartikkelit ovat yleensä avattavissa yliopisto/yo-
sairaalaverkossa

Tarvittaessa voin toimittaa kopion viiteartikkelista

LYHENTEET

EBM evidence based medicine, (tutkimus)näyttöön perustuva lääketiede, vertautuu yleensä kokemuseräiseen lääketieteeseen

MDD major depressive disorder, vakava masennustila

NNT number needed to treat, montako potilasta pitää hoitaa ko hoitomuodolla jotta yksi paranee sen hoidon eikä kontrolliryhmässäkin vaikuttaneiden epäspesifien tekijöiden vaikutuksesta

OCD obsessive-compulsive disorder, pakko-oireinen häiriö

RCT randomized controlled trial, satunnaistettu verrokkitutkimus, verrokkina ei välttämättä plasebo, yleensä myös sokkoutettu jos mahdollista

SISÄLLYS

TARKASTELEN MM SEURAAVIA TEEMOJA

- Plasebon merkitys psyykenlääkehoidoissa?
- Mikä plasebo oikein on? Mikä on nosebo?
- Plasebo näkyy aivoissa!
- Plasebo ja EBM!
- Lapsen lääkehoito aikuisen mielessä?
- Lapsen halu parantua, maagiset odotukset ja pelot?
- Miten toteutetaan nykyaikainen parantamisnäytelmä?
- Muutoksen aikaansaaminen ja sen suuntaaminen?

PLASEBO-VAIKUTUS

Lääketieteen kehityksestä huolimatta hoitojen epäspesifi vaikutus on edelleen suuri

Suuri osa hoidoista ennen modernin lääketieteen kehitystä oli plasebovaikutuksen taitavaa käyttöä

Onko moderni lääketiede toisaalta syrjäyttänyt tätä perinteisen osaamisen aluetta? Sisältyykö luottamukseemme spesifien hoitojen voimasta paljon enemmän plasebovaikutusta kuin haluaisimme uskoa?

PLASEBO- VAIKUTUS

Lääketieteen
kehityksestä
huolimatta
hoitojen
epäsepesifi
vaikutus on
edelleen suuri

[Khan ja Bhat 2008](#)

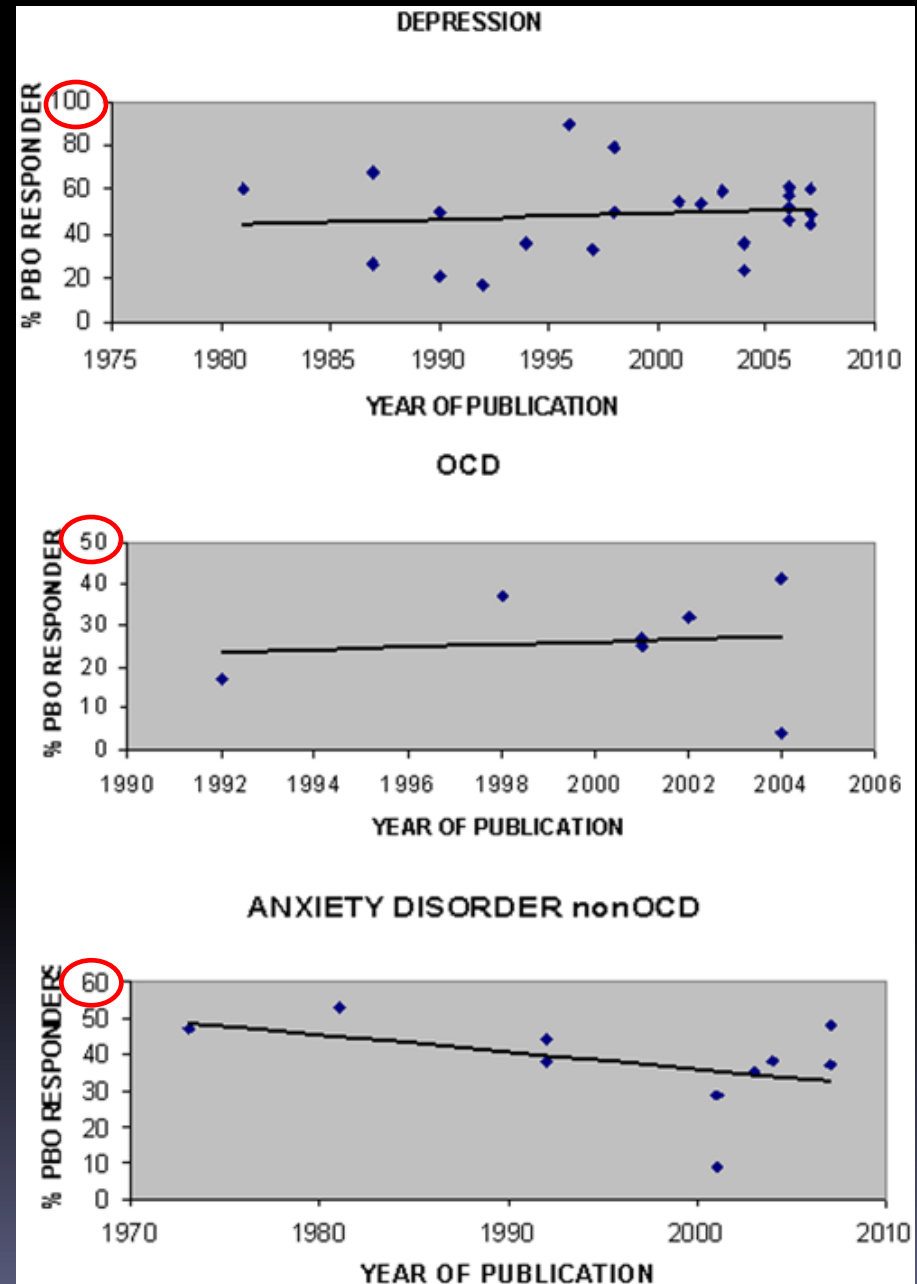
Table 1. Symptom Reduction and Treatment Response (%) During Clinical Trials of Depression and Other Chronic Disorders

Disorder and Treatment	Active Treatment	Placebo/Sham
	Symptom Reduction	
Depression		
SSRIs ^{6-8,a,b}	41	29
SNRIs ^{6,8,a,c}	46	33
Transcranial magnetic stimulation ¹⁰	24	14
Parkinson's disease—selegiline ¹¹	12	10
Osteoarthritis—surgery ¹²		
Arthroscopic lavage	36	45
Arthroscopic debridement	43	45
Bronchial asthma—bronchodilators/ steroids ^{13,d}	7	4
Depression		
Response Rate		
Tricyclic antidepressants ^{14,a}	46	31
Electroconvulsive therapy ¹⁵	68	30
Vagus nerve stimulation ¹⁶	15	10
Hypertension—6 antihypertensive agents ^{17,e}	58	30
Irritable bowel syndrome—clonidine, pirenzepine, and alternative therapies ¹⁸	59	46
Ulcerative colitis—5-aminosalicylic acid ¹⁹	36	20

PLASEBOLLE RESPONDOIVIEN OSUUS

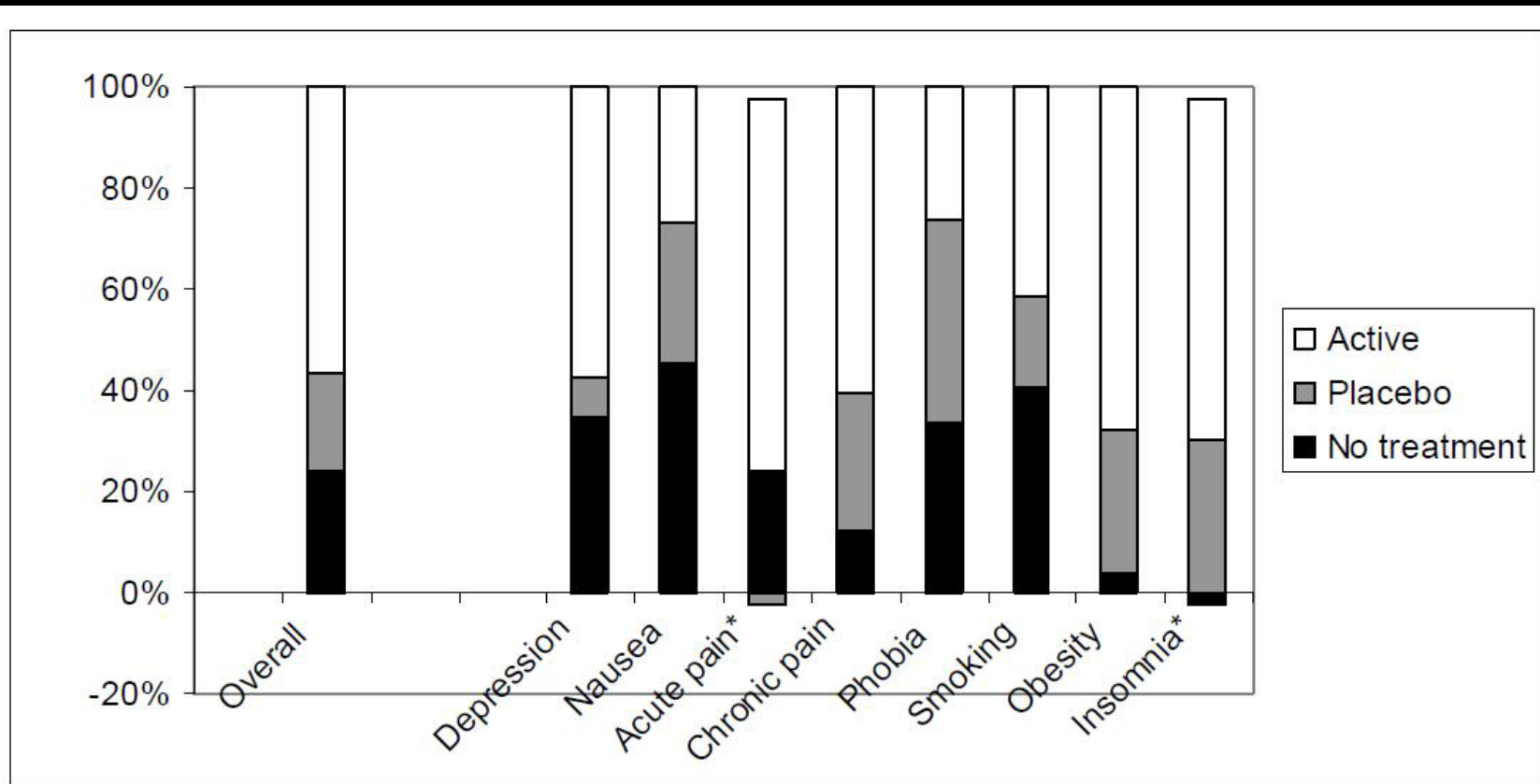
- RCT-tutkimuksia kolmessa lastenpsykiatrisessa häiriössä, järjestettynä julkaisuvuoden mukaan.
- Muutosten merkitys hyvin monitahoinen ja vaikea kysymys.
- Plasebolle respoivoivien osuuden laaja skaala !
- Epäspesifit elementit vaihtelevat.

[Cohen, Deniau et al 2008](#)



ERI VAIKUTUSTEKIJÖIDEN OSUUDET

SPONTAANI PARANEMINEN, PLASEBO JA AKTIIVINEN HOITO



*for acute pain, the effect of placebo was negative; for insomnia, the "effect" of no treatment was negative

PLASEBO-vaikutus

ANTIDEPRESSIIVAT LASTEN/NUORTEN DEPRESSION HOIDOSSA

Katsauksessa 12 tutkimusta, 2862 pot, keskim 12.3 v (vväli 12-15.4 v)

Plasebolle reagoivia keskim 46% (vväli 33-57%)

Lääkkeelle reagoivia keskim 59% (vväli 47-69%)

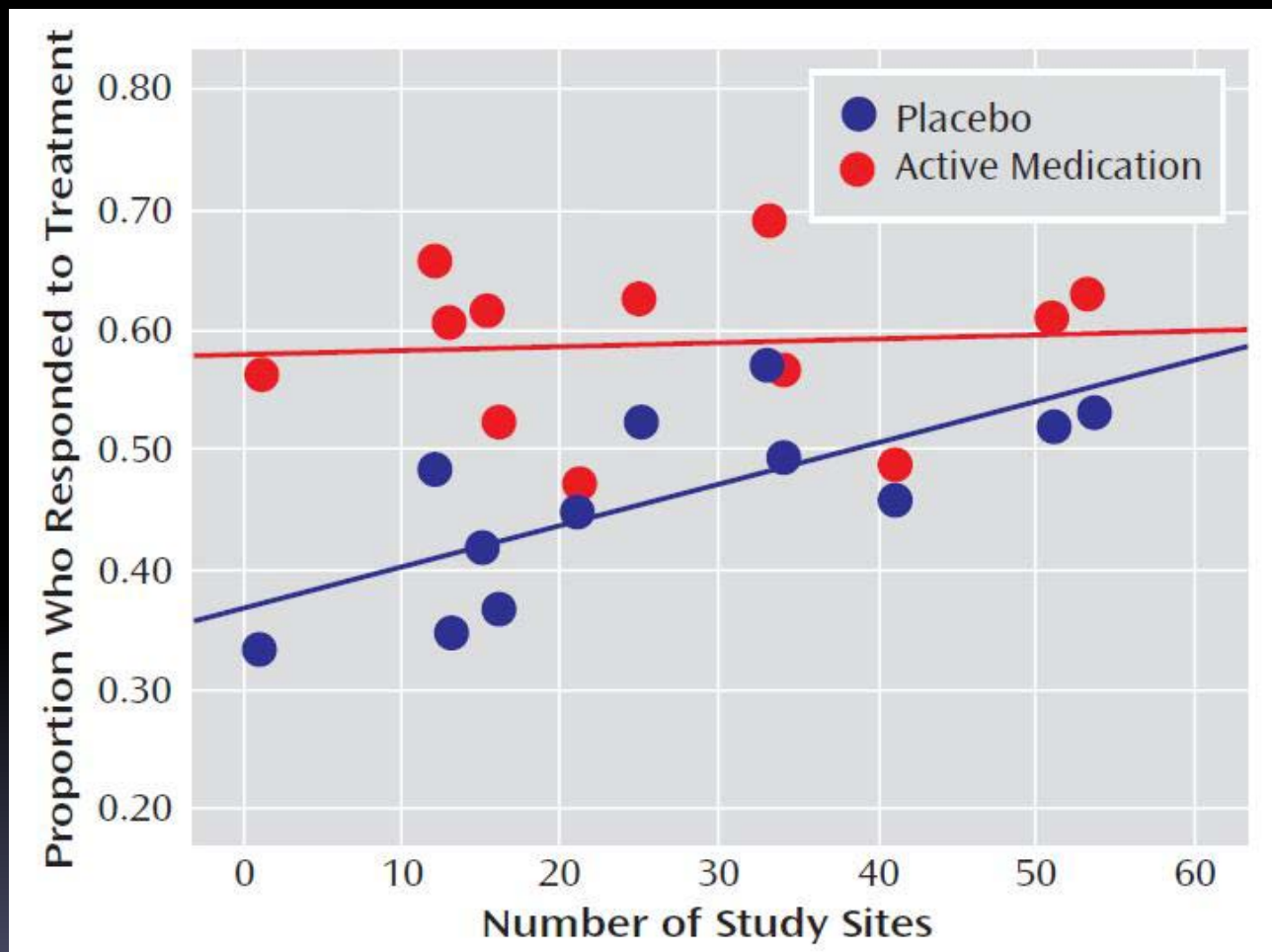
NNT-luku 5-50, yhdistetystä aineistosta 8

Mitä useampi keskus osallistui tutkimukseen sitä korkeampi plasebolle reagoivien osuus, kts kuva seuraavassa diassa.

PLASEBOLLE REAGOIVAT VS TUTKIMUSKESKUSTEN MÄÄRÄ TUTKIMUKSESSA

Ei eroa aktiivisen hoidon tehossa, vaan plasebolle reagoivien osuudessa.

Mihin tutkimuskeskusten määrä puolestaan liittyy?



PLASEBO-VAIKUTUS

Nuoremmat lapset respondoivat plasebolle paremmin kuin varttuneemmat

Persoonallisuuden piirteiden merkityksestä en ole löytänyt tutkimuksia

Kiinnostavaa olisi tietää vaikuttaako esimerkiksi koettu kiintymyssuhde plasebolle respoointiin

Aikuisilla verrattu hypnoosialttiuteen, yhteys ei yksinkertainen – entä lapsilla

PLASEBO-VAIKUTUS

Aivojen kuvantamistutkimuksissa on voitu todeta, että plasebo aikaansaa samanlaisia vaikutuksia kuin aktiivinen lääke.

Kyseessä on siten enemmän kuin kuviteltu vaikutus.

Näin tapahtuu mm vahvojen kipulääkkeiden, ahdistus- ja masennuslääkkeiden vs plasebon suhteen.

Esimerkiksi plasebo aikaansaa yksisuuntaista mielialahäiriötä potevalla henkilöllä aivoissa tietyillä kortikaalisilla ja paralimbisillä alueilla metabolisia muutoksia, jotka näkyvät melko samanlaisina kuin **fluoksetiinin** aikaansaamat.

PLASEBO-VAIKUTUS

Ainakin osaksi kyseessä epäspesifi "paranemisen",
oireettomuuden kokemus, joka aktivoituu.

Myös voidaan toteuttaa aktiivisella lääkkeellä ehdollistaminen
ja sitten plasebolla sen aktivoiminen uudestaan

Esimerkiksi urheilijan kivun torjunta harjoittelukaudella
lääkkeellä mutta urheilusuorituksen aikana plasebolla, kun
itse lääke kielletty aine urheilijalle.

Lääkkeen tuella oppimiskokemus ja sen jälkeen pärjääminen
ilman? Miten tätä voisi hyödyntää? Mikä on oikea/riittävä
lääkehoidon kesto? Mikä on luvallinen ja eettisesti sopiva
plasebo?

NOSEBO-VAIKUTUS

Plasebolle vastakkainen ilmiö: hoidon lataaminen negatiivisilla odotuksilla lisää haittavaikutusten todennäköisyyttä ja heikentää hoidon tuloksia

Tärkeätä että hoidolle on riittävä (lähi)kulttuurinen tuki
– lapsella vanhempien tuki

Vastentahtoinen tai ympäräpuhuttu hoito ei kanna – huolellinen valmistelu on keskeinen osa hoitoa!

Vastustus ilmenee useimmin heikkona komplianssina, jossa varmistus verikokein tms ei paranna myönteistä odotusta

Lääkkeiden haittavaikutuksia paisuttelevat nettisivut toimivat myös nosebo-efektiä lisäävinä

VANHEMMAN NÄKEMYKSET - Case

Kumpikin vanhempi toivoo lapselle stimulanttilääkkeen kokeilua, mikä onkin kliinisesti hyvin perusteltua

Vanhemmat eivät ilmaise asiaa kohtaan suurempia ristiriitaisia tunteita

Lääkkeen aloituksen jälkeen isä kokee voimakasta pahaa tunnetta, että "myrkyttää" omaa poikaansa

Asiaa tulkittiin kysyen, tunteeko hän ikään kuin turvattomuutta nyt kun hänen toiveeseensa taivutettiin, kun hänen ristiriitaiselle halulleen ei pantu rajaa – tämä helpotti vahvasti hänen tunnettaan ja lääkehoidon vaikutuksiin voitiin vapaammin paneutua

Tämä osoittaa tiiviin vanhempien kanssa työskentelyn tärkeyden lääkehoidon yhteydessä – miten nuori lapsi kokisi vanhempansa, joilla mieltä painaa syyllisyys "lapsensa myrkyttämisestä"

MAAGISEN AJATTELUN MERKITYS

Lääkettä saava lapsi voi samaan aikaan **toivoa**, että kaikki ongelmat häviäisivät lääkkeen ansiosta ja toisaalta **pelätä** että näin tapahtuisi ja hän esimerkiksi heräisi aamulla ihan toisenlaisena lapsena

Myös vanhemmat usein pelkäävät että lapselle annettu psyykenlääke muuttaisi lapsen persoonallisuutta – jotakin sellaista jonka he toivoisivat olevan lapsessaan suojassa ja koskemattomana

Toisaalta tuo maaginen ajattelu ei ole kovin kaukana ihmiselle tarpeellisesta toiveikkuudesta, siitä parantavien voimien käynnistymisestä, joka myös näkyy aivojen kuvantamismenetelmin plasebo-lääkityksen aikana

LÄÄKE RISTIRIITAISESSA MIELEN MAAILMASSA - Case

- Isä soittaa ja kysyy, voisiko stimulantti-annosta lisätä, kun ADHD-poika on niin mahdottoman levoton aamulla herättyään ja iltaa kohti tultaessa
- Raportti tuntuu myötäilevän liian heikon stimulanttivasteen tavallista kuvaa
- Tarkemmin haastateltaessa käy ilmi, että poika viettää paljon aikaa läheisellä metroasemalla, mutta kun isä yrittää kysyä miksi, hän "tulee silmille", on väkivaltainen
- Hän on alkanut varastaa vanhempien lompakoista rahaa
- Mitä muuta tällainen lapsen mieli tarvitsee tuekseen kuin ADHD:n tehostettua lääkehoitoa?

LÄÄKE SUOTUISASSA MIELEN MAAILMASSA

- Lapsi kokee että lääke auttaa hänen pyrkimyksissään
- Vanhemmilla on riittävän hyvä tunnepitoinen kontakti lapseen
- Lääkehoito ei ole perheessä millään tavalla valtataistelun väline
- Lapsi kokee ettei lääkehoito ole sosiaalisesti häpeällinen ja on sinut sen kanssa myös suhteessa kavereihinsa

”PARANTAMISNÄYTELMÄ” à la EBM

Lääkäri: Niin, olen sitä mieltä, että lapsellenne kannattaa aloittaa SSRI-lääkehoito.

Vanhempi: Miten se vaikuttaa?

Lääkäri: Matin masennus johtuu siitä, että hänen aivoissaan on liian vähän serotoniinia ja tämä lääke korjaa tuon tilanteen. Lääke on siis juuri siihen oikeaan kohtaan vaikuttava.

Vanhempi: Auttaako se varmasti?

Lääkäri: Niin siis tutkimustulosten perusteella, tutkimusnäytön perusteella ... tämä on laaja nykyaikaisen lääketieteen suuntaus, lääkkeiden vaikuttavuus tutkitaan tarkasti ... tämän lääkkeen vaikuttavuus tässä häiriössä on hyvää tasoa. Kun yleensä 20 % potilaista paranee itsestään ja 30 % lisää pelkällä plasebolla, niin tämä lääke antaa siihen paranemiseen vielä 15 % lisää arvoa.

Vanhempi: Onko meidän Matti nyt sitten se, jolle lääke auttaa?

Lääkäri: Valitettavasti yksittäistapauksessa minä en voi taata yhtään mitään, sillä me puhumme vain todennäköisyyksistä. En voi muuta sanoa, kuin että on kohtuullinen todennäköisyys, että Matti saa tästä lääkkeestä lisähyötyä. Hyötyjen pitäisi joka tapauksessa olla haittoja suurempia.

Vanhempi: Voiko lääkkeestä olla sitten haittaa?

Lääkäri: Minun on pakko kertoa teille kaikki haittavaikutukset, jotta ette sitten säikähtäisi jos luette lääkepakkauksen mukana olevasta tuoteselosteesta – eli siitä voi tulla ...

MILLAINEN ON HYVÄ PARANTAMISNÄYTELMÄ ?

- Millä tavoin oikeata tietoa?
- Minkä verran spesifejä mekanismeja?
- Millä tavalla tilaa potilaan ja perheen fantasioille?
- Mikä näkemys esitetään lääkkeen ja muiden seikkojen vuorovaikutuksesta?
- Miten lääkehoito kytketään muuhun hoitoon?
- Mikä oikeastaan on lääkehoidon merkitys psyykkisten häiriöiden hoidossa?
- Miten aikaansaadaan MUUTOS ja miten sitä OHJAILLAAN?

VIITTEET

- Beauregard M 2009. Effect of mind on brain activity: Evidence from neuroimaging studies of psychotherapy and placebo effect. *Nordic J Psychiatry* 63(1):5-16. [\[PubMed\]](#) [\[Takaisin diaan\]](#)
- Benedetti F, Pollo A ja Colloca L 2007. Opioid-mediated placebo responses boost pain endurance and physical performance: is it doping in sport competitions? *J Neurosci* 27(44): 11934-9 [\[PubMed\]](#) [\[Takaisin diaan\]](#)
- Bridge JA, Birmaher B, Iyengar S, Barbe RP ja Brent DA 2009. Placebo Response in Randomized Controlled Trials of Antidepressants for Pediatric Major Depressive Disorder. *Am J Psychiatry* 166:42-9. [\[PubMed\]](#) [\[Takaisin diaan\]](#)
- Cohen D, Deniau E, Maturana A, Tanguy M-L, Bodeau N, Labelle R, Breton J-J na Guile J-M 2008. Are Child and Adolescent Responses to Placebo Higher in Major Depression than in Anxiety Disorders? A Systematic Review of Placebo-Controlled Trials. *PLoS ONE* 3(7). [\[PLoS\]](#) [\[Takaisin diaan\]](#)
- Khan A ja Bhat A 2008. Is the Problem of a High Response Unique to Antidepressant Trials? *J Clin Psychiatry* 69:1979-80. [\[PubMed\]](#) [\[Takaisin diaan\]](#)
- Krogsbøll LT, Hróbjartsson A ja Gøtzsche P 2009. Spontaneous improvement in randomized clinical trials: meta-analysis of three-armed trials comparing no treatment, placebo and active intervention. *BMC Med Res Methodol* 9:1-10. [\[PubMed\]](#) [\[Takaisin diaan\]](#)
- Shapiro AK ja Shapiro E 1997. *The Powerful Placebo*. Johns Hopkins University Press, Lontoo. [\[Takaisin diaan\]](#)

Fin

Fin