

Werkt placebo?

Placebobehandelingen werden reeds in de achttiende eeuw doelbewust aangewend als behandeling. Nu worden ze vooral systematisch gebruikt om in klinische studies de resultaten van een interventie tot de juiste proporties te herleiden,

We stelden reeds in een vorig editoriaal dat contextuele effecten bij iedere arts-patiëntinteractie een rol spelen en een positief therapeutisch effect kunnen uitoefenen¹. Contextuele effecten omvatten verschillende aspecten zoals een respectvolle, inlevende arts-patiëntrelatie al of niet gecombineerd met placebobehandelingen. De vraag blijft of placebo's nuttige en effectieve therapeutische alternatieven kunnen zijn.

met name om de ware effectgrootte van de actieve behandeling te vergelijken met placebo². Deze studies zijn echter niet opgezet om de werkzaamheid van placebo-interventies te meten. Het is niet omdat een actieve behandeling niet-superieur is, dat een placebo effectief is. Tal van onderzoekers proberen hieraan te verhelpen door studies uit te voeren waarbij naast de klassieke dubbelblinde vergelijking tussen een actieve behandeling en placebo, ook een niet-behandelde groep wordt gevolgd.

Placebobehandelingen scoren het best bij aandoeningen waar subjectieve parameters de klinische doeltreffendheid bepalen, zoals bij chronische pijn (osteoarthritis, migraine, irritable bowel syndrome, colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn), vermoeidheid (chronisch vermoeidheidssyndroom), depressie, astma, refluxoesofagitis, restless legs syndroom en zelfs epilepsie. Voor deze pathologieën zijn er zelfs systematische reviews³ en meta-analyses uitgevoerd om het globale placebo-effect te meten. De systematische review van Zhang et al. is hiervan een voorbeeld⁴. Deze auteurs zochten naar alle RCT's over pijnverlichtende behandelingen (van acupunctuur, chirurgie tot medicatie) voor alle mogelijke locaties van artrose. Om een mogelijk effect van regressie naar het gemiddelde of van natuurlijke ziekteremissie te kunnen uitsluiten, vergeleken ze ook met een niet-behandelde groep. Via een regressie-analyse onderzochten ze welke factoren een gunstig placebo-effect in de hand werkten. De auteurs besloten dat placebobehandelingen wel degelijk een effect hebben op pijn, op zelfgerapporteerde gewrichtsstijfheid en beweeglijkheid. Het pijnstillende effect van placebo verhoogde naarmate het effect van de actieve medicatie, de startpijn en de studie-omvang toenamen en al naargelang de placebobehandeling bestond uit injecties of naaldprikken. Opvallend hierbij was dat de funnel plot een publicatiebias aantoonde waarbij studies met een groter placebo-effect minder kans maakten op publicatie.

Methodologisch stellen er zich echter enkele problemen bij het includeren van een niet-behandelde groep. Zowel in de placebo- en actieve interventiegroep als in de niet-behandelde groep, ondertekenen de deelnemers een informed consent en worden de beoogde uitkomsten gemeten. Deze handelingen kunnen een effect in positieve en negatieve zin uitlokken. Meten is immers beïnvloeden. De studie gebeurt dus niet echt 'blind' voor de niet-behandelde groep en zowel patiënt als arts kunnen hierdoor gebiased zijn. Vervolgens hebben deze studies af te rekenen met selectieve uitval, het switchen naar een andere onderzoeksgroep (cross-over) en gebruik van rescue behandeling⁵. Een ander probleem is het gebruik van subjectieve uitkomstmaten, die meestal een gekleurde interpretatie weergeven van een lichamenlijk ongemak, dus wat de patiënt 'meent' te voelen.

Bij wie werkt placebo?

De vraag of placebo's in wezen iets betekenen blijft dus enigszins onbeantwoord. Wat wel opvalt is de grote variatie in placebo-effecten al naargelang de uitkomst (hoe subjectiever hoe groter het effect), de soort aandoening en de effectgrootte van het actieve bestanddeel (bv. een placebo gegeven na een inlooperperiode met morfine werkt beter tegen pijn dan een placebo gegeven na een inlooperperiode met een kruidenpil)². Je kan zelfs spreken van 'placeboresponders' en 'non-responders'. In essentie gaat het over geloven in een effect dat des te groter wordt naarmate de zorgverlener eveneens in het effect gelooft.

Pure placebobehandelingen zonder contextuele omkadering genereren immers geen groot effect en kunnen de arts-patiëntrelatie zelfs schaden⁶. Zo placebo's geen groot meetbaar effect hebben, leiden ze wel tot neveneffecten zoals simpelweg het onthouden van een effectievere actieve medicatie. Sommige auteurs vinden het gebruik van een placebo onethisch, onnodig en onprofessioneel⁷. De placebobehandeling is een lege doos. Anderen daarentegen zien dan weer wel een plaats voor het gebruik van placebo's voor welbepaalde indicaties, waarvoor evidentie bestaat, op voorwaarde dat aan een aantal ethische criteria (de criteria van Lichtenberg) wordt voldaan⁸.

Niet de placebobehandeling op zich, maar de contextuele suggestie en conditionering via een optimale arts-patiëntrelatie bepalen de effectiviteit van een placebobehandeling. Artsen hoeven dus geen placebo's voor te schrijven om gebruik te maken van deze gunstige placebo-effecten. Uiteraard werken deze factoren ook bij een actieve medicatie even doeltreffend.

1. Michiels B. *Individuele ervaring en wetenschappelijk experiment*. Minerva 2009;8(3):25.
 2. Vase L, Riley JL 3rd, Price DD. *A comparison of placebo effects in clinical analgesic trials versus studies of placebo analgesia*. Pain 2002;99:443-52.
 3. Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. *Placebo interventions for all clinical conditions*. Cochrane Database Syst Rev 2004, Issue 2.
 4. Zhang W, Robertson J, Jones AC, et al. *The placebo effect and its determinants in osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials*. Ann Rheum Dis 2008;67:1716-23.

5. Hróbjartsson A. *What are the main methodological problems in the estimation of placebo effects?* J Clin Epidemiol 2002;55:430-5.
 6. Hróbjartsson A, Gøtzsche P. *Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment*. N Engl J Med 2001;344:1594-602.
 7. Hróbjartsson A. *Clinical placebo interventions are unethical, unnecessary, and unprofessional*. J Clin Ethics 2008;19:66-9.
 8. Pittrof R, Rubenstein I. *The thinking doctor's guide to placebos*. BMJ 2008;336:1020.