

PLACEBO ALS MEDICIJN

Inzicht in placebo-effect kan behandeling verbeteren

Om een placeborespons op te roepen, zijn geen placebo's nodig. Een patiënt die van een pijnstiller verwacht dat die werkt, heeft er meer baat bij, dan een patiënt die niet weet dat hij een pijnstiller krijgt. Hoe kan dat? Onderzoekers krijgen daar langzaam zicht op.

HENK MAASSEN

Placebo-onderzoek is eigenlijk hersenonderzoek. Want geloof, vertrouwen of verwachtingen kunnen neurofysiologische mechanismen beïnvloeden die te maken hebben met de perceptie van pijn, de regulatie

van angstgevoelens en interne homeostatische processen.

Volgens William Verheul, die als promovendus bij het Nivel een proefschrift over over placebo's en placebowerking voorbereidt, heeft placebo-onderzoek 'lang in het verdomhoekje gezeten'. 'De gedachte was toch: het gaat

om nepmedicatie. De redenering is: we moeten weliswaar placebogecontroleerd onderzoek doen, maar in het placebo zelf zijn we niet geïnteresseerd.

Maar nu kunnen we met psychofysiologische maten en beeldvormende technieken aantonen dat het wel degelijk om 'echte' effecten gaat.'

Het natuurlijke beloop van een ziekte kan ten onrechte de indruk wekken dat de placebo een gunstig effect heeft gehad.

DE FOTO IS HELAAS
NIET BESCHIKBAAR
VOOR INTERNET

COMMUNICATIE ALS MEDICIJN

Op vrijdag 26 oktober organiseert het VU-podium een symposium met de titel 'Communicatie als medicijn'. Leidende vraag: hoe kan goede communicatie tussen arts en patiënt de gezondheid van de patiënt ten goede komen. Het zal tijdens de bijeenkomst gaan over de omgang met 'lastige' patiënten, over het bevorderen van therapietrouw en vooral ook over de werking van placebo's. Jozien Bensing (directeur Nivel) zal daarover een uitgebreide uiteenzetting houden.

Andere sprekers zijn José van de Kreeke, van de afdeling Medische Psychologie van het VUmc, en de Groningse psychiater Frits Huyse, die onlangs internationaal werd onderscheiden voor zijn pionierswerk op het gebied van zorg voor patiënten met complexe aandoeningen.

Informatie en aanmelden: tel. 020 5989 292; www.vupodium.nl.

Menig onderzoeker is er daarbij voorstander van om de term placebo-effect te vervangen door contextueel effect. Het placebo-effect is zo gezien meer dan het al dan niet bestaan van de werking die uitgaat van een neppil, maar heeft alles te maken met de arts-patiëntrelatie. De ultieme vraag die moet worden beantwoord, is welke aspecten van de context waarin een arts zijn patiënt behandelt eraan bijdragen dat die behandeling een optimaal effect sorteert. Zoals de Britse arts Edzard Ernst in een zeer recent reviewartikel enigszins raillerend opmerkt: 'Je hebt geen placebo's nodig om toch een placeborespons op te roepen. Een actieve behandeling volstaat.' (Drug Discovery Today, mei 2007).

De Nijmeegse hoogleraar huisartsgeneeskunde Chris van Weel geeft een voorbeeld: 'Uit onderzoek naar de behandeling van depressies in de eerste lijn blijkt dat alleen het volgen van de standaard niet voldoende is. Huisartsen bereiken dan even goede resultaten als collega's die het met de richtlijn niet zo nauw nemen, maar wel een goede vrouwenband met hun patiënten hebben opgebouwd. Het is juist de combinatie van die twee die de beste resultaten oplevert. Daaraan zie je dat geneeskunde vele malen complexer is dan het sec toepassen van door RCT's verkregen kennis. Geneeskundige kennis toepassen is zeer ingewikkeld. We moeten dat absoluut niet bagatelliseren.'

De basis van de arts-patiëntrelatie is vertrouwen, zegt Van Weel. 'Maar ik besef dat zodra je daarover gaat praten, je het gevaar loopt in een soort agogen-taal terecht te komen die ver af staat van het gebruikelijke medische discours. Dat staat artsen tegen, maar tegelijkertijd hebben we daardoor placebowerking tot een soort *ultimum refugium* verklaard voor een beperkt aantal aandoeningen, zoals functionele klachten.'

REGRESSIE

Het onderzoek naar placebo-effecten ligt vol met voetangels en klemmen. Ten eerste is het niet ongebruikelijk dat klachten na enige tijd spontaan weer verdwijnen, ook zonder dat er een behandeling heeft plaatsgevonden. Het natuurlijk beloop van een ziekte kan ten onrechte de indruk wekken dat de placebo een gunstig effect heeft gehad. Daar komt bij dat vooral chronische klachten sterk kunnen fluctueren, zodat de patiënt zich de ene week aanzienlijk beter voelt dan de

andere. Als een patiënt hulp zoekt op een moment dat het erg slecht gaat, dan is de kans groot dat hij zich spoedig daarna weer wat beter voelt. Een fenomeen dat onder statistici bekend staat als regressie naar het gemiddelde.

Volgens Verheul kun je het placebo-effect maar het best definiëren als 'een effect op de gezondheid dat voortkomt uit de non-specifieke aspecten van een behandeling.' Een merkwaardige definitie is het wel, erkent hij: 'Het specificeren van die aspecten en hun effecten maakt dat ze buiten het bereik van de definitie komen. Maar het betekent ook dat je ze gericht kunt inzetten om een behandeling effectiever te maken.'

Maar dan moet een arts wel weten of hij ook daadwerkelijk iets in handen heeft dat werkt.

TEGENVALLER

Twee Deense artsen, Peter Gøtzsche en Asbjørn Hróbjartsson, wilden dat enige jaren geleden (NEJM 2001; 344: 1594-602) wel eens weten. Met behulp van een meta-analyse maakten ze een schatting van de omvang van het placebo-effect,

porteerde en dus subjectieve beoordeling van pijnklachten.

De meta-analyse werd fel bekritiseerd. Zo zouden de Denen zo'n veertig zeer diverse uitkomstmaten op één hoop hebben gegooid en hadden ze verzuimd de uitkomstmaten op te vatten als continue variabelen. Voor de onderzoekers waren er slechts twee uitkomsten mogelijk: wel of geen verbetering. Er was één uitzondering: pijnbeleving. En juist die maat bleek significant te verschillen tussen beide condities.

ANALGESE

Al met al was het werk van de Denen mede aanleiding voor een opleving van het placebo-onderzoek, onder andere omdat ze een oude kwestie aan de orde stelden: werken placebo's voor alle kwalen even goed of hebben ze vooral effect op pijnbeleving? Jon-Kar Zubieta, bekend placebo-onderzoeker, beantwoordt vanuit de VS waar hij hoogleraar psychiatrie is aan de universiteit van Michigan, de laatste vraag met een stellig 'nee'. 'Op het gebied van pijn is het placebo-effect betrekkelijk goed onder-

Op het gebied van pijn is het placebo-effect betrekkelijk goed onderzocht

zoals zich dat voordoet in gecontroleerde trials. Zij verzamelden daartoe meer dan honderd studies waarin niet alleen een placebogroep was opgenomen, maar ook een groep patiënten met wie helemaal niets was gebeurd (*no-treatment group*). De uitkomst viel tegen. Ze vonden geen significante verschillen tussen de beide controlegroepen, behoudens een klein verschil bij de door patiënten zelf gerap-

porteerde. Dat komt omdat er nu eenmaal een lange geschiedenis is van placebo-geïnduceerde analgesie en het gebruik van subjectieve pijnscores. Maar sterke placebo-effecten zijn inmiddels ook aangetoond bij de behandeling van de ziekte van Parkinson, depressie, hypertensie en tal van andere aandoeningen.'

Misschien is het dan zo dat naarmate studies methodologisch beter >>

<< in elkaar steken of wanneer ziekten en behandelingen beter op elkaar zijn afgestemd, context- of placebo-effecten geringer blijken of minder kans krijgen.

Jon-Kar Zubieta is opnieuw stellig: 'Absoluut niet! Zelfs bij de beste diagnostiek, hebben we nog steeds te maken met placebo-effecten, geactiveerd door cognitieve en emotionele processen in de hersenen, die op hun beurt weer fysiologische processen aansturen, zoals hormonale secretie.'

Fabrizio Benedetti, die een heel groot aandeel heeft in het onderzoek naar hersenmechanismen en placebo-

werking, is dat met hem eens. 'We moeten', zo vult de hoogleraar fysiologie uit Turijn in een uitvoerige e-mail aan, 'onderscheid maken tussen klinische trials en labonderzoek. In feite zijn klinische trials helemaal niet geschikt om de mechanismen van placebo's bloot te leggen en te begrijpen. We moeten placebo-effecten onder zeer strikt gecontroleerde omstandigheden onderzoeken.'

En dat type onderzoek heeft de laatste jaren gestalte gekregen, niet in het minst door Benedetti zelf. Hij en anderen ontdekten dat er specifieke regio's zijn in het brein die reageren op placebo's, waar-

onder het endogene opioïde systeem (zie *afbeelding*). Dat systeem, zo blijkt uit zijn experimenten, regelt de wisselwerking tussen positieve omgevingssignalen (de suggestie van pijnstilling bijvoorbeeld) en allerlei lichamelijke en emotionele reacties van de patiënt.

IDENTIEK

De speurtocht van Benedetti en anderen naar een verklaring van het placebo-fenomeen heeft tot nu toe twee theorieën opgeleverd: conditionering en verwachting.

Volgens William Verheul werkt conditionering vooral bij onbewuste fysiologische maten, zoals hormoonspiegels en dergelijke. 'Een verandering daarin merkt een patiënt niet op, maar als hij een paar keer een medicijn toegediend krijgt dat de aanmaak van dat betreffende hormoon onderdrukt en de vierde keer krijgt hij een nepmedicijn, dan reageert zijn lichaam alsof het een echt medicijn heeft gekregen. Dan zie je een identiek effect op de hormoonspiegel. Bij een effect dat je als patiënt gemakkelijk kunt waarnemen, zoals pijn, heeft het wekken van verwachtingen weer meer effect.'

Dat een placebo-effect wordt veroorzaakt door een verwachting hoeft volgens Verheul niet te betekenen dat de verwachting zelf het werkzame mecha-

DE FOTO IS HELAAS
NIET BESCHIKBAAR
VOOR INTERNET

***'Je verwacht
verlichting.
Hoe komt dat?
Omdat je het verwacht.'***

nisme is. 'Ik vind het nogal lastig om een verwachting sec als verklaring te zien, omdat je dan snel vervalt in een cirkelredenering: "je verwacht verlichting van bepaalde klachten. Hoe komt dat dan? Omdat je het verwacht." Ik denk zelf eerder dat de gewekte verwachting een persoon in een bepaalde *expectative state* brengt, die ervoor zorgt dat signalen anders worden verwerkt.'

Als illustratie noemt hij onderzoek van Benedetti waarin proefpersonen zowel stiekem als openlijk pijnstillers kregen. Het effect van openlijk toegediende pijnstillers bleek het grootst. Verheul

Er zijn specifieke regio's in het brein die reageren op placebo's, waaronder het endogene opioïde systeem.

daarover: 'Placebowerking verhoogde dus de werking van het medicijn. Maar wat je dan niet weet, is of de pijnvermindering nu komt doordat proefpersonen pijnstilling verwachtten of doordat ze gerustgesteld en minder angstig waren.'

GOKKEN

Dat verwachting en angstvermindering samenhangen, is een logische zaak, vindt Jon-Kar Zubieta. 'Neurale circuits die reageren op aversieve omgevingsprikkels - stressoren dus - zullen ook wel in staat zijn positieve prikkels te herkennen en daar navenant op te reageren. Zo kunnen ze positieve verwachtingen en placebo-effecten bevorderen.'

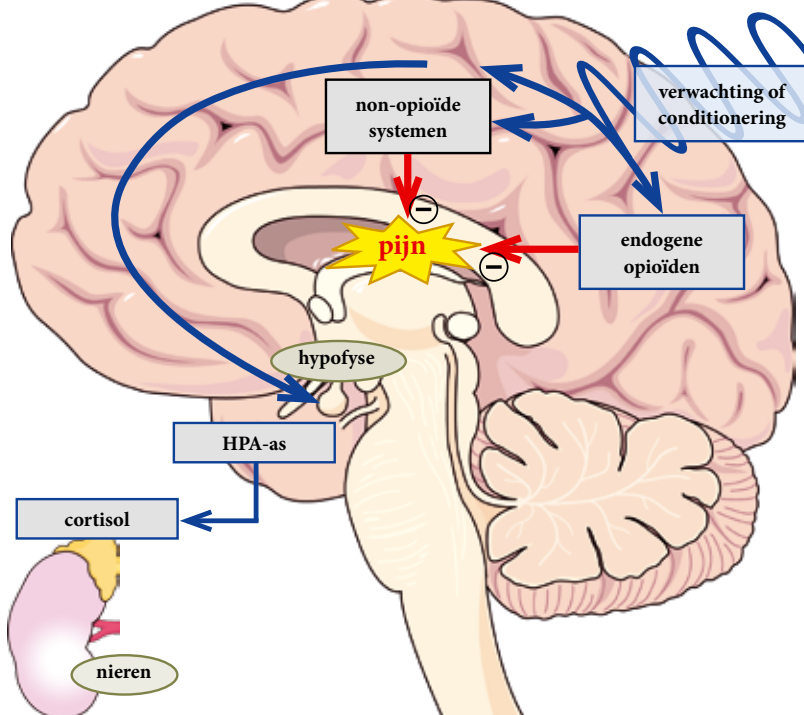
Verheul wijst op het werk van de Amerikaanse onderzoeker Matthew Lieberman die ontdekte dat het activeren van bepaalde prefrontale delen van het brein die geassocieerd zijn met het denken aan negatieve emoties (en dat kan dus ook de verwachting zijn met betrekking tot die emoties), kan leiden tot verlaagde reactiviteit van de anterior cingulate cortex waar pijn- en angstgevoelens worden gereguleerd.

Fabrizio Benedetti ziet nog een andere samenhang, een verband namelijk tussen verwachting en beloning. 'Verwachting kan ook beloningssystemen in de hersenen aanspreken. Van gokken is bekend dat bij het verwachten van winst het hersengebied nucleus accumbens dopamine afgeeft. Uit recent onderzoek blijkt dat hetzelfde gebeurt als mensen verwachten baat te hebben bij een behandeling.'

Mogelijk is het verschil tussen processen van conditionering en verwachting niet zo groot. Benedetti: 'Ik zie het placebo-effect vooral als een leerproces: als je eerdere positieve ervaringen hebt gehad bij een bepaalde behandeling, dan zal het bijbehorende placebo-effect robuuster zijn.'

GEEN GESLOTEN BOEK

Ondanks al het onderzoek staan nog veel vragen open. Zubieta somt er een paar op: zijn steeds dezelfde neurofysiologische mechanismen noodzakelijk voor het tot stand komen van placebo-effecten, maar kunnen ze desondanks specifieke effecten hebben, afhankelijk van de behoeften en de klachten van het individu? Hoe komt het dat er verschillen tussen individuen bestaan in de mate waarin placebo-effecten optreden? Hoe duurzaam zijn placebo-effecten; treedt



Placebo's kunnen pijnstillend werken via opioïde en/of non-opioïde mechanismen in het brein. Dat gebeurt doordat de psychosociale context waarin een behandeling plaatsheeft verwachtingen oproept over de werking van de therapie. Placebo's kunnen daarbij ook via de hypofyse en de bijnieren invloed uitoefenen op de afgifte van hormonen en daarmee op de werking van de HPA-as die, zoals bekend, betrokken is bij de regulering van stress.

er op den duur misschien gewinning op? En worden ze beïnvloed door leeftijd, geslacht, hormonen?

Volgens Verheul gaapt er bovendien een levensgroot gat tussen het onderzoek naar verklarende mechanismen en dat naar de vraag welke elementen in de arts-patiëntcommunicatie - welke contextelementen, kun je ook zeggen - daadwerkelijk een placebo-effect kunnen hebben. Terwijl dat is wat artsen en patiënten eigenlijk willen weten.

'Wat we nu weten, is dat artsen de beste resultaten boeken als ze niet alleen cognitieve ondersteuning geven in de vorm van een heldere diagnose en een positieve prognose, maar ook emotionele steun bieden. Dat kan door een warme, empathische en geruststellende houding die erop is gericht angstgevoelens te verminderen. Maar het is een gebied dat nog veel onderzoek vergt.'

Prof. Chris van Weel beaamt dat: 'Het placebo-onderzoek is zeker geen gesloten boek'. Hij voegt er bovendien nog een dimensie aan toe: 'Placebowerking is ook historisch en cultureel bepaald. De neu-

robiologische mechanismen zijn misschien identiek, maar de triggers zijn dat niet. Ik geef een voorbeeld: tegenwoordig vinden patiënten het normaal als ze de waarheid te horen krijgen omtrent hun conditie. Wie de waarheid niet vertelt, schaadt het vertrouwen. Vroeger was dat niet of veel minder het geval, toen kon de waarheid schadelijk zijn. Verder moeten we vermijden dat we kennis over contextinvloeden gaan toepassen als ware het een geneesmiddel, omdat we nu eenmaal de neurotransmitters kennen die placebo-mechanismen in het brein regelen. Zo werkt communicatie niet; dat zou simplistisch gedrag zijn.' ■

Op de website van Medisch Contact (www.medischcontact.nl/dezeweek) vindt u bij dit artikel een reeks recentelijk gepubliceerde reviews over placebo-effecten en hersenprocessen.

