



Het placeboconcept

Isabelle Dagneaux, Médecin généraliste, Centre de Bioéthique de l'université de Namur (CBUN)

Minerva publiceerde in 2009 een editoriaal over de verschillende aspecten van placebobehandelingen (1). Sindsdien contacteerden lezers ons regelmatig met vragen over de betekenis en de effecten van placebo. Daarom nodigden we dr. Isabelle Dagneaux uit om voor ons een reeks van 3 methodologische artikelen te schrijven over het placeboconcept. Deze artikelenreeks valt enigszins buiten het klassieke kader van onze methodologische teksten. Naast huisarts is dr. Dagneaux ook filosofe met expertise in gezondheidsethiek, vandaar ook haar fascinatie voor dit onderwerp. In deze reeks werpt ze een ruime blik op de placebowereld. We wensen u veel leesgenot!

Deel 1. Wat betekent 'placebo'?

1. Placebo, een schaduwgegeven

De term placebo wordt zodanig veel gebruikt in biomedische studies dat men denkt goed te weten waarover het gaat. Toch is het niet gemakkelijk om placebo op een positieve manier te omschrijven. Over het algemeen is de belangrijkste functie van placebo immers onderzoekers te helpen bepalen of een geneesmiddel waarmee ze het placebo vergelijken, een specifieke werkzaamheid heeft. Placebo is hier dus een controlemiddel of een nulpunt, een middel om iets aan te tonen zonder dat het belang heeft op zich.

In deze reeks interesseren wij ons voor het fenomeen van placebo op zich. René Kaës, een Franse psycho-analyticus, spreekt over placebo in termen van een 'pacte dénégatif' van de biomedische wereld, wat we zouden kunnen vertalen als een 'ontkenningspact'. Dit ontkenningpact ziet Kaës bij groepen: ze vormen 'allianties met een defensieve functie die hun energie en bestaansredenen halen uit ontkenning, weigering of verwerping' (2). In de biomedische wereld moeten de wil om het menselijk lichaam te beheersen en het geloof dat verschillende therapeutische procedures een effect hebben op het lichaam, het medische korps bijeenhouden in de zin dat het hele medische korps ('de alliantie') één groep vormt waarvan alle leden akkoord zijn met de definitie van placebo. Wat niet verklaard kan worden (bijvoorbeeld verbetering door een niet-werkzame behandeling), wordt toegeschreven aan placebo en wordt verdrongen ('het ontkenningpact') omdat dit raakt aan de fundamenteën van het biomedische model, de perceptie van het menselijke lichaam en de mogelijke therapeutische werking op het menselijke lichaam.

Op basis van de steeds toenemende literatuur willen we het placeboconcept en de verschillende hypothesen over de werking van placebo nader bekijken. In dit domein vinden we evenwel nog weinig structuur terug. We stellen bijvoorbeeld vast dat historische en etymologische aspecten, maar ook definities zeer dikwijls niet volledig gelijklopen.

2. Definities

- **Placebo:** elke therapeutische procedure (geneesmiddel, chirurgie, kinesitherapie, acupunctuur, psychotherapie, enz...) die we toepassen bij een patiënt voor een aandoening waarbij de interventie geen bewezen effect heeft. Historisch en etymologisch (het woord placebo is afkomstig van het Latijn en betekent 'ik zal behagen') had de term een meer negatieve connotatie en werd gedefinieerd als een middel dat werd toegediend eerder om te behagen dan om te genezen (Hoopers Medical Directory, 1811.) (3).

- **Placeborespons** of waargenomen placebo-effect: het effect dat een patiënt waarneemt *na* de toediening van een placebo. Deze respons is het resultaat van
 - het natuurlijke verloop van de ziekte
 - het werkelijke placebo-effect
 - de regressie naar het gemiddelde (kans dat herhaalde waarnemingen zich dichterbij het gemiddelde zullen bevinden)
 - bias, versturende factoren
 - toeval
 - gelijktijdige interventies (bv. leefstijlverandering,...) waarvan het effect niet onderzocht werd.
- **(‘Werkelijk’) placebo-effect**: waargenomen effect *door* de toediening van een placebo. Hier is er dus een causaal verband tussen de toediening en het effect.

Het onderscheid tussen placeborespons en placebo-effect is belangrijk. De Amerikaanse anesthesist Henry Beecher publiceerde in 1955 een review van 15 RCT's bij in totaal 1 082 patiënten (4). Bij 35% van de patiënten in de placebogroepen werd een verbetering vastgesteld. Dit artikel is nadien in de placeboliteratuur zeer frequent geciteerd. Zijn review had evenwel een aantal methodologische beperkingen, onder meer verwarring tussen regressie naar het gemiddelde en placebo-effect en ook het feit dat maar 1 van de 15 RCT's een controlegroep zonder behandeling includeerde. Hier is in feite de placeborespons gemeten en niet het placebo-effect en daarom spreekt men nu vaak over ‘Beecher's error’ (5). Het werkelijke placebo-effect bevat placebofactoren zoals de behandelingsvorm, de relatie tussen arts en patiënt, de verwachtingen en overtuigingen van arts en patiënt, de context, de therapeutische intentie, enz...

3. Het placebo-effect meten

Zoals blijkt uit ‘Beecher's error’ volstaat het niet om in een RCT de interventie te vergelijken met een placebo-arm. Om te weten of het gaat om placeborespons of placebo-effect moet het effect in de placebogroep vergeleken worden met het effect in een groep zonder behandeling. Op die manier is het mogelijk om zeker al de invloed van het natuurlijke beloop uit te sluiten. In de zestiger jaren is herhaaldelijk gewezen op deze vereiste (6), maar pas in de jaren 90 en onder impuls van enkele vooraanstaande EBM-onderzoekers is men bij de evaluatie van het placebo-effect beginnen rekening houden met deze verwarring en deze misverstanden (7).

4. Misverstanden in de klassieke kenmerken van placebo

In sommige placebodefinities vinden we een aantal kenmerken terug van placebo. Hier volgen 2 kenmerken die zeer frequent aangehaald worden, maar die uiteindelijk op een misverstand blijken te berusten.

- **Niet-specifiek effect**

In 1964 stelde Shapiro de volgende definitie voor (8): “Een placebo is gedefinieerd als iedere therapeutische procedure (of component van eender welke therapeutische procedure) die - a/ bewust toegediend wordt om een effect te creëren, of - b/ een ongekend effect heeft op een symptoom, een syndroom, een ziekte of een patiënt niettegenstaande de procedure objectief gezien geen specifiek werkingsmechanisme bevat voor de ziekte”. Levine et al. stelden in 1978 vast dat placebogeïnduceerde pijnstilling na een tandoperatie geblokkeerd werd door de injectie van naloxon, een narcotische antagonist (9). Hieruit blijkt dat het pijnstillende placebo-effect gemedieerd wordt door endorfinen. Het gaat hier wel degelijk om een specifiek effect, gemedieerd door hetzelfde systeem als de pijnstilling die bekomen wordt met morfine.

- **Intellectuele capaciteiten**

Volgens sommige auteurs zou het placebo-effect afhankelijk zijn van de intellectuele capaciteiten van de patiënt. Zo omschreef de Belgische psychiater Godfroid in 1997 placebo als “een therapeutische procedure die een hoge mate van intellectueel functioneren vereist bij de patiënt vermits de intensiteit van de intellectuele capaciteit een curatieve somatische respons teweegbrengt alias het placebo-effect” (3). Bij deze definitie gaat men uit van de veronderstelling dat een beter intellectueel vermogen de patiënt in staat stelt meer verwachtingen en suggesties te creëren die op hun beurt een mogelijke verklaring zijn van het placebo-effect. Nochtans erkent dezelfde auteur dat er ook bij pasgeborenen een placebo-effect kan optreden. Overigens zijn ook bij dieren (10), o.a. bij ratten (11,12), placebo-effecten vastgesteld. Het is mogelijk dat sommige mechanismen van het placebo-effect verband houden met betere intellectuele capaciteiten, maar die zijn zeker niet noodzakelijk om een placebo-effect te kunnen vaststellen.

In het septembernummer volgt een bijdrage over de verschillende hypothesen van het werkingsmechanisme van placebo en over de rol van medische beeldvorming.

Referenties

1. Michiels B. Krachtige of nutteloze placebo's ? Believers en non-believers ? [Editoriaal] Minerva 2009;8(8):101 .
2. Kaës R. Le sujet, le lien et le groupe. Groupalité psychique et alliances inconscientes. Cahiers de psychologie clinique 2010;1:13-40. URL: www.cairn.info/revue-cahiers-de-psychologie-clinique-2010-1-page-13.htm.
3. Godfroid IO. L'effet placebo. Un voyage à la frontière du corps et de l'esprit. Socrate Editions Promarex, 2003.
4. Beecher HK. The powerful placebo. J Am Med Assoc 1955;159:1602-6.
5. Boussageon R. Placebo et effet placebo. Quatrième partie : la difficile mesure de l'effet placebo « L'erreur de Beecher ». Médecine 2013;9:128-31.
6. Honigfeld G. Non-specific factors in treatment. I. Review of placebo reactions and placebo reactors. Dis Nerv Syst 1964;25:145-56.
7. Ernst E, Resch KL. Concept of true and perceived placebo effects. BMJ 1995;311:551-3.
8. Shapiro AK. A historic and heuristic definition of the placebo. Psychiatry 1964;27:52-8.
9. Levine JD, Gordon NC, Fields HL. The mechanism of placebo analgesia. Lancet 1978;2:654-7.
10. McMillan FD. The placebo effect in animals. J Am Vet Med Assoc 1999;215:992-9.
11. Lemoine P. Le mystère du placebo. Odile Jacob, 1996.
12. Tilmans-Cabiaux C. Effet placebo ou la subjectivité à l'œuvre dans la guérison. In: Ravez L, Tilmans C (editors). La médecine, autrement ! Pour une éthique de la subjectivité médicale. Presses universitaires de Namur, 2011:273-96.