

Uit de pers gelicht

Een placebo-effect is ook een effect

M. FINOULST^{1, 2, 5}, P. VANKRUNKELSVEN^{2, 3}, R. VANDER STICHELE⁴

NCR 3 oktober 2017: 'Homeopathie heeft toch wel zin?'

Moeten artsen homeopathie aanprijzen, als mensen zich er nu eenmaal beter bij voelen, want een placebo-effect is toch ook een effect? Kortom, als EASAC concludeert dat het effect van homeopathie veroorzaakt wordt door een placebo-effect, concluderen ze dus eigenlijk dat homeopathie veel kan betekenen voor de kwaliteit van leven van grote groepen patiënten.

Inleiding

Luidens een advies van de koepel van Europese Wetenschapsacademies (EASAC of 'European Academies' Science Advisory Council') aan de Europese Commissie, dd. 20/09/17, moeten homeopathische middelen voortaan dezelfde behandeling krijgen als andere geneesmiddelen (<http://www.easac.eu/home/press-releases/detail-view/article/homeopathy.html>). Volgens de EASAC bestaat er geen enkel wetenschappelijk bewijs dat homeopathie werkt, ook al is er soms sprake van een placebo-effect. Wat niet werkzaam is, zou niet meer toegelaten mogen worden. Tegelijkertijd adviseert de groep vooraanstaande wetenschappers dat in tijden waarin de budgetten van Europese lidstaten voor volksgezondheid onder druk staan, de terugbetaling van homeopathische middelen het best geschrapt wordt, tenzij ze erkend worden als geneesmiddel. Om erkend te worden als geneesmiddel dienen homeopathische producten aan dezelfde eisen van werkzaamheid, veiligheid en kwaliteit te voldoen als een klassiek geneesmiddel. Dit betekent dus ook dat de werkzaamheid aangetoond moet worden op

basis van evidentie uit degelijk uitgevoerd placebo-gecontroleerd onderzoek.

Het is volgens de EASAC vanuit wetenschappelijk oogpunt niet te verdedigen waarom de eisen inzake werkzaamheid en veiligheid in het kader van de vergunning van een homeopathisch geneesmiddel verschillen van deze voor de klassieke geneesmiddelen, wat nu het geval is. Dezelfde conclusies en aanbevelingen werden eerder reeds opgesomd door het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI) in een artikel over homeopathische middelen in de *Folia Pharmacotherapeutica* (1). De EASAC waarschuwt verder dat de promotie van homeopathie schadelijk kan zijn, omdat patiënten riskeren een klassieke behandeling uit te stellen. Het advies deed de discussie tussen voor- en tegenstanders van homeopathie hoog oplopen in de media. Voorstanders menen dat duizenden mensen zich wel beter voelen dankzij homeopathie, zelfs al gaat het om een placebo-effect, en dat homeopathie daarom wel erkenning verdient.

Placebo- en nocebo-fenomenen

Een placebo is een inerte substantie of schijnbehandeling die gunstige effecten doet ontstaan bij een patiënt, terwijl de term nocebo gebruikt wordt wanneer de inerte substantie of schijnbehandeling ongunstige effecten opwekt. Placebo (en nocebo) wordt gedefinieerd als een reactie op een behandeling die niet aan de bekende, aangetoonde werkingsmechanismen van de behandeling kan worden toegeschreven. Placebo- en

¹ Arts-journalist.

² Belgisch Centrum voor Evidence-Based Medicine.

³ Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde KU Leuven.

⁴ Departement Farmacologie Universiteit Gent.

⁵ Correspondentieadres: M. Finoulst, Belgisch Centrum voor Evidence-Based Medicine, Kapucijnenvoer 33 bus J, 3000 Leuven; e-mail: marleen.finoulst@cebam.be

nocebo-effecten treden steeds op in een therapeutische context en worden uitgelokt door hoofdzakelijk psychologische en neurobiologische factoren (2). De psychologische factoren omvatten verwachting, conditionering, leerproces, geheugen, motivatie, focus op het somatische, beloning, angstreductie, betekenis en een 'placebo-by-proxy'-effect geïnduceerd door zorgverstreker of omgeving (3). Hiervan spelen twee factoren een cruciale rol: verwachting en conditionering. Wanneer een patiënt een geneesmiddel krijgt toegediend, verwacht hij enig effect; die verwachting kan versterkt worden door de therapeut. Conditionering betekent dat toediening van een geneesmiddel automatisch leidt tot een respons, omdat eerdere inname van geneesmiddelen ook tot een respons heeft geleid, onafhankelijk van wat de patiënt zelf verwacht. In diverse experimenten naar placebo-effecten bij toediening van thermische pijnprikkels werd de rol van verwachting en conditionering duidelijk aangetoond (4). Naast psychologische factoren worden ook neurobiologische 'pathways' geactiveerd, vooral het dopaminerge beloningssysteem (5). Er bestaan heel wat individuele verschillen in het optreden van een placebo-/nocebo-effect, die onder andere geassocieerd worden met genetisch polymorfisme en met bepaalde onderliggende neurologische disfuncties. Zo blijken placebo-effecten minder uitgesproken bij patiënten met een frontaal-kwabssyndroom (2). Zowel de psychologische als de neurobiologische mechanismen worden versterkt door omgeving en therapeut. Geneesmiddelen blijken bijvoorbeeld minder efficiënt zonder therapeutisch ritueel (aandacht van de therapeut, voorschrift, enz.) (6).

Het belang van placebo werd pas echt duidelijk met de opkomst van gerandomiseerde placebogecontroleerde studies (RCT). Een geneesmiddel wordt enkel als efficiënt beschouwd wanneer het klinische effect het placebo-effect significant overstijgt in vergelijkend onderzoek, maar het totale effect van een geneesmiddel is de som van de farmacologische actie en het psychologische (placebo-)effect. Bij depressie bijvoorbeeld zou tot 75% van het therapeutische effect van antidepressiva verklaard kunnen worden door een placebo-effect (7).

Gebruik van het placebo-effect in een therapeutische context

Placebomiddelen of -interventies worden niet enkel voorgeschreven in niet-conventionele therapieën, zoals homeopathie. In een bevraging van Amerikaanse

huisartsen in 2008 geeft 45% toe af en toe bewust een placebo voor te schrijven (8). Een Britse studie vond dat 12% van de huisartsen reeds placebo voorschreef en 97% een product of interventie waarvan ze wisten dat het zeer waarschijnlijk geen effect zou hebben (9). De meest aangehaalde redenen waarom de Britse artsen een placebo voorschreven: geruststellen van de patiënt (18%), de patiënt wil per se een geneesmiddel (15%), aspecifieke klachten (13%), gebrek aan werkzame behandelingen (11%), een klagende patiënt (6%) en als diagnostische test (4%). Toedienen van een placebo blijkt niet altijd zinloos: patiënten behandeld voor postoperatieve pijn hadden 33% minder opioïde pijnstillers nodig wanneer ze daarnaast ook een placebo kregen, op voorwaarde dat ze ervan overtuigd werden dat dit placebo eveneens een krachtige pijnstillende crème of een placebocrème, bleek het placebo-effect nog steeds aanwezig nadat aan de proefpersonen verteld was dat het om een placebo ging. Voor de proefpersonen die bij aanvang wisten dat het om placebocrème ging, was het placebo-effect zeer gering. De groep die er eerst vanuit ging dat de placebocrème een pijnstillende crème bevatte, en vervolgens werd ingelicht dat dit niet het geval was, bleef in daaropvolgende proeven een pijnstillend effect ervaren. Dit suggereert dat personen die eerst overtuigd zijn dat een medicijn werkt, en vervolgens vernemen dat het om een placebo gaat, toch een gunstig effect blijven ervaren. Dit gegeven druist enigszins in tegen de stelling dat geloven dat iets werkt, cruciaal is voor een placebo-effect (11). Het toont aan dat placebo een complex fenomeen is, waarvan de onderliggende mechanismen nog niet volledig begrepen worden.

Niet-conventionele therapieën

Personen die overtuigd zijn van de werking van homeopathie en andere niet-conventionele therapieën waarvan tot op heden geen enkele klinische werking werd aangetoond in RCT, ervaren volgens T. Kaptchuk van Harvard Medical School Boston een versterkt placebo-effect (12). Volgens Kaptchuk hebben niet-bewezen, niet-conventionele therapieën een sterk 'placebogevoelend potentieel' vanwege diverse factoren die niets met het voorgeschreven middel zelf te maken hebben. Volgende factoren werken placebo-versterkend: de karakteristieken van de patiënt (veelal

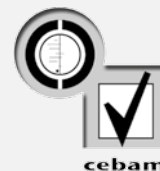
patiënten met chronische ziekten en hooggespannen verwachtingen die geen degelijk antwoord vinden in de reguliere geneeskunde), de kenmerken van de patiënt-therapeutrelatie (meer aandacht, meer tijd, eenvoudige oplossingen en eenvoudige diagnoses zoals 'een gestoorde energiebalans'), het holistische aspect van de therapie (er is altijd wel iets dat verbetert, ook al verbeteren de symptomen niet, de patiënt kan zich toch beter voelen) en de aard van de aandoening (de meeste chronische aandoeningen kennen een fluctuerend verloop waarbij gunstige episoden worden toegeschreven aan de behandeling). Kaptchuk besluit dat de placebokracht van rituelen eigen aan niet-conventionele therapieën niet onderschat mag worden.

Besluit

Placebogecontroleerde klinische studies zijn de enige aanvaardbare methode om de doeltreffendheid van een nieuw geneesmiddel aan te tonen. Een geneesmiddel werkt beter dan placebo, anders wordt het niet als efficiënt beschouwd en niet vergoed. Dit wordt tot dusver niet geëist van homeopathische producten, die toch terugbetaling genieten zonder aangetoond placebogecontroleerd effect. Europese wetenschappers formuleerden een advies om deze discrepantie uit de wereld helpen: ze willen dat homeopathische producten aan dezelfde voorwaarden voldoen als reguliere medicijnen. Een beroep doen op een placebo-effect als enige effect is onvoldoende, wat niet betekent dat we dit effect moeten onderschatten. De psychologische en neurobiologische factoren die aan de basis liggen van het placebofenomeen, worden waarschijnlijk nog versterkt binnen de specifieke context van niet-conventionele therapieën.

Mededeling

Deze rubriek loopt in samenwerking met het Belgisch Centrum voor Evidence-Based Medicine, Kapucijnenvoer 33 bus J, 3000 Leuven.



Literatuur

1. BCFI. Folia Pharmacotherapeutica november 2010. Homeopathische geneesmiddelen.
2. CHAVARRIA V, VIA J, PEREIRA C, et al. The placebo and nocebo phenomena: their clinical management and impact on treatment outcomes. *Clin Therapeutics* 2017; 39: 477-486.
3. PRICE D, FINNISS D, BENEDETTI F, et al. A comprehensive review of the placebo effect: recent advances and current thought. *Annu Rev Psychol* 2008; 59: 565-590.
4. REICHTERS P, GERDES A, PAULI P, et al. Psychological placebo and nocebo effects on pain relief on expectation and previous experience. *J Pain* 2016; 17: 203-214.
5. FINNISS D, KAPTCHUK T, MILLER F, et al. Placebo effects: biological, clinical and ethical advances. *Lancet* 2010; 375: 686-695.
6. LEVINE J, GORDON N. Influence of the method of drug administration on analgesic response. *Nature* 1984; 312: 755-756.
7. KIRSH I, SAPIRSTEIN G. Listening to Prozac but hearing placebo: a meta-analysis of antidepressant medication. *Prev Treat* 1998; 1: 1-16.
8. SHERMAN R, HICKNER J. Academic physicians use placebos in clinical practice and believe in mind-body connection. *J Gen Intern Med* 2008; 23: 7-10.
9. HOWICK J, BISHOP F, HENEGHAN C, et al. Placebo use in the United Kingdom: results from a national survey of primary care practitioners. *Plos One* 2013; 8: 1-6.
10. POLLO A, AMANZIO M, ARSLANIAN A, et al. Response expectancies in placebo analgesia and their clinical relevance. *Pain* 2001; 93: 77-84.
11. SCHAFFER S, COLLOCA L, WAGNER T. Conditioned placebo analgesia persists when subjects know they are receiving a placebo. *J Pain* 2015; 16: 412-420.
12. KAPTCHUK T. The placebo effect in alternative medicine: can the performance of a healing ritual have clinical significance? *Ann Intern Med* 2002; 136: 817-825.