

Placebo en nocebo

Introductie

Placebo- en nocebo-effecten zijn respectievelijk de effecten van positieve en negatieve verwachtingen die patiënten hebben van hun behandeling. Het positief bekrachtigen van de boodschap dat een behandeling effect heeft, kan bijdragen aan verbetering of genezing. Omgekeerd kan het creëren en sterken van een negatieve verwachting van de behandeling schadelijk zijn.

De Katholieke kerk gebruikte de term 'placebo' reeds rond de 16de eeuw om 'echt' en 'nep' exorcisme van elkaar te onderscheiden, schrijven de Oostenrijkse Jilch en collega's in een recente publicatie in *Wiener klinische Wochenschrift*, waarin zij de fenomenen placebo en nocebo in een historisch perspectief plaatsen. Alexander Sutherland wordt gezien als de arts die het fenomeen placebo in de 18de eeuw voor het eerst beschreef in een medische context. Hoewel de geschiedenis van de geneeskunde en die van placebo nauw met elkaar zijn verweven, zijn de mechanismen die aan placebo en nocebo ten grondslag liggen nog weinig onderzocht en begrepen.

Het inventariseren van de betekenis van de verwachtingen van de patiënt bij een bepaalde behandeling kan het begin zijn om hiermee rekening te houden in de klinische praktijk, schrijven Colloca en Barsky in *The New England Journal of Medicine*. Ze noemen specifiek de psychiatrie als onderzoeksgebied waar placebogroepen regelmatig een respons laten zien die overeenkomt met de respons in de interventiegroepen. 'Door strategieën te ontwikkelen die gericht zijn op het bevorderen van placebo-effecten en het voorkomen van nocebo-effecten, kunnen we therapeutische resultaten verbeteren.'

LITERATUUR

- Jilch S, Sel R, Shariat SF. Medical practice and placebo response: an inseparable bond? *Wien Klin Wochenschr* 2020; doi: 10.1007/s00508-020-01626-9.
- Colloca L, Barsky AJ. Placebo and nocebo effects. *N Engl J Med* 2020; 382: 554-61.

Trippen op placebo?

Er zijn grote intra-individuele verschillen in het al dan niet optreden van placebo-effecten bij studenten die verteld is dat zij een psychedelische stof hebben toegediend gekregen, en in de mate waarin die effecten zich voordoen. Dat schrijven Olson en collega's in *Psychopharmacology*, op basis van een onderzoek waarin zij studenten lieten geloven dat ze meededen aan een onderzoek naar het effect van psychoactieve middelen op creativiteit.

'Eerst voelde ik niets, tot ik naar deze schildering keek. Het beweegt. Niet alleen de kleuren veranderen, het beweegt ook. Er ontstaan nieuwe vormen.' Zo beschrijft een student het effect van de ingenomen psychedelische stof. Alleen, het ingenomen middel bevatte helemaal geen werkzame bestanddelen. De student hoorde na afloop van 'de trip' dat het om een placebo ging.

De onderzoekers werven de deelnemers via een oproep op sociale media. Somatische en mentale aandoeningen golden als een exclusiecriteria. Alle 33 deelnemers kregen een roze placebopil. Hun werd verteld dat zij een middel kregen met een soortgelijke werking als psilocybine, het psychedelische bestanddeel van paddo's. Eerder psychedelicegebruik was geen exclusiecriteria.

Vervolgens luisterden de 33 proefpersonen vier uur, verspreid over twee groepssessies, naar muziek in een ruimte waarin zij waren omgeven door schilderijen, gekleurde lichten en visuele projecties.

De onderzoekers namen allerlei maatregelen om de verwachting van het effect van 'de trip' een boost te geven. Zo werd deelnemers gevraagd om 24 uur voor aanvang van de studie geen drugs of alcohol te gebruiken, en 1 uur tevoren geen tabak of cafeïne. Er waren veel onderzoekers in witte jassen aanwezig, meer dan daadwerkelijk nodig waren voor adequate begeleiding. Ook bevonden zich onder de deelnemers per groep 6 á 7 undercovermedewerkers van het onderzoek,

die ervaringen probeerden te simuleren door spiegelen en uitvergroten. Bloeddruk en hartslag werden voor en na inname van de pil gemeten. De medewerker deelde de student de eerste keer een lagere uitslag mee dan daadwerkelijk gemeten, zodat het bij de tweede meting zou lijken of er sprake was van een fysiologische verandering.

61% van de deelnemers gaf in de loop van de sessie aan 'enige vorm van effect' van het middel te hebben ervaren. Een enkeling gaf een verandering in bewustzijn aan die overeenkomt met in de literatuur beschreven veranderingen na microdoseringen psilocybine en lsd, zoals het doormaken van een spirituele ervaring. Bij de meesten ging het echter om subtielere effecten, zoals meer ontspannen en energiek voelen, en minder geremd. De vraag dient zich aan in hoeverre deze effecten zijn toe te schrijven aan het vermeende middelgebruik. Immers, hier was de gehele gecreëerde ervaring onderwerp van onderzoek. Ook beïnvloeding door medestudenten, de sociale situatie, is mogelijk van (grote) invloed geweest op het melden van ervaringen en effecten.

3,5 uur na aanvang werden de deelnemers bijeengeroepen en werd hun gevraagd wat ze dachten geslikt te hebben. 12% gaf aan zeker te weten dat het een psychoactief middel was, ruim een derde gaf aan dat het om een placebo ging, en de overige helft zei het niet te weten.

De auteurs onderstrepen het belang van onderkenning van de placebocomponent bij het gebruik van psychedelica. Ze zien het beïnvloeden van ervaring en context als een middel waardoor een psychedelische ervaring (deels) gevormd kan worden.

LITERATUUR

- Olson JA, Suissa-Rochelleau L, Lifshitz M, Raz A, Veissiere SPL. Tripping on nothing: placebo psychedelics and contextual factors. *Psychopharmacology (Berl)* 2020; doi:10.1007/s00213-020-05464-5.

Welke bijwerkingen van antidepressiva zijn toe te schrijven aan nocebo-effect?

Hypotensie, agitatie, gewichtstoename en 23 andere in onderzoek gemelde bijwerkingen van antidepressiva zijn niet per se toe te schrijven aan het gebruik van antidepressiva. Die bijwerkingen werden namelijk ook in de placebogroepen met opvallende regelmaat gemeld. Dat schrijven Sinyor en collega's in *Journal of Affective Disorders*.

De onderzoekers analyseerden de data van 56 RCT's, waarin behandeling met één antidepressivum werd vergeleken met een placebo. Met de zogeheten 'nocebo-index' werd bepaald of de bijwerking aan nocebo was toe te schrijven, door het aantal meldingen van een bijwerking in de placebogroep te delen door het aantal meldingen in de interventiegroep. Dit deden ze voor alle bijwerkingen die in de studies gemeld werden. Een nocebo-index van 0 duidt op de laagst mogelijke invloed van een nocebo-effect. In dat geval kwam de bijwerking alleen voor in de interventiegroep. Een nocebo-index van 1 of hoger duidt op grote invloed van een nocebo-effect. In dat geval kwam de bijwerking even vaak voor in de placebogroep als in de interventiegroep, of zelfs vaker.

De onderzoekers concluderen dat vooral neurologische (waaronder sedatie en duizeligheid), seksuele en anticholinerge bijwerkingen significant vaker worden gerapporteerd bij antidepressivagebruik. Er was echter ook een groot aantal bijwerkingen, zoals verergering van angst, negatieve gedachten, suïcidale gedachten, pijnklachten (waaronder hoofdpijn) en zelfs symptomen van infecties, die grotendeels worden gedreven door nocebo-effecten. Het is van belang de achtergrond van het ontstaan van bijwerkingen in het proces van *shared decision-making* met patiënten te bespreken.

LITERATUUR

- Sinyor M, Cheunga CP, Abrahac HY, Lanctôt KL, Saleem M, Liu CS. Antidepressant-placebo differences for specific adverse events in major depressive disorder: A systematic review. *J Affect Disord* 2020; 267: 185-90.

Afschrikwekkende tabaksverpakkingen: 'wees je bewust van nocebo-effect'

De bedoeling van afschrikwekkende plaatjes en teksten op tabaksverpakkingen is weliswaar goed, maar het op deze manier ontmoedigen van roken brengt ook risico met zich mee. Dat schrijven De Jaeghere en collega's in *Medical Hypotheses*. Ze spreken van 'nocebogene' angstaanjagende boodschappen, met mogelijk onvoorziene en ongewenste effecten op de gezondheid.

De auteurs stellen voorop dat het belangrijk is, gezien de hoge morbiditeit en mortaliteit, om de nadruk te leggen op preventieve maatregelen om tabaksgebruik verder terug te dringen. Maar ze plaatsen morele kanttekeningen bij de inzet van stevige tekstwaarschuwingen voor medische aandoeningen, al dan niet in combinatie met afschrikwekkende plaatjes, op tabaksverpakkingen om dat doel te bereiken.

De nocebo-effecten waar de onderzoekers voor waarschuwen, zijn de potentieel schadelijke effecten op iemands fysiologische toestand ten gevolge van de blootstelling aan de gruwelijke afbeeldingen en waarschuwendende teksten, en dus niet van het roken zelf.

Ze beschrijven een mogelijk werkingsmechanisme voor een nocebo-effect door te refereren aan drie studies die aantoonden dat mannen die expliciet gewezen worden op erectiele disfunctie als bijwerking bij een bepaald medicijngebruik, deze bijwerking aanzienlijk vaker rapporteerden dan mannen die deze bijwerking niet vermeld kregen.

De tekstwaarschuwing op tabaksverpakkingen dat erectiele disfunctie kan optreden bij roken zou kunnen uitwerken als een zichzelf vervullende voorspelling. Een ongewenst effect als gevolg van wat bedoeld is als een abstracte waarschuwendende boodschap, zo bespiegelen de auteurs. Zelfs mogelijke oncogene effecten zouden door nocebo kunnen optreden.

Bovenal willen de auteurs het bestaan van potentiële nocebo-effecten in deze manier van preventie onder de aandacht brengen. Ze hopen dat een beter begrip van de manier waarop nocebo-effecten in de preventieve geneeskunde ontstaan, zal bijdragen aan het ontwikkelen van strategieën om schadelijke (bij)effecten te verzachten.

LITERATUUR

- De Jaeghere EA, Bouche G, Hoebeke P, Holbrouck PM, Denys HG. The nocebo effect and tobacco control - First, do no harm? *Med Hypotheses* 2020; 139: 109615.

Het raadsel van toenemende placebo-effecten van antipsychotica

Gopalakrishnan en collega's uiten hun zorgen over de doorzettende trend van enerzijds een afname van behandel effect in studies naar nieuwe middelen voor schizofrenie en anderzijds een toename van placeborespons in deze onderzoeken. Zij beschrijven deze tendens in *Journal of Clinical Psychiatry*.

De onderzoekers verwijzen naar eerder onderzoek (Khin e.a. 2009) waarin deze trend al gesignaleerd werd voor de periode 1991-2009. Ze voegden in hun analyse nieuwe gegevens toe uit de periode 2009-2015, en constateren vervolgens dat de stijgende, doorzettende trend aanhoudt.

Voor hun analyse verzamelden de onderzoekers gegevens uit RCT's waarin de effectiviteit van middelen voor schizofrenie onderzocht werd, en die onderdeel vormden van een *New Drug Application*. Zo'n aanvraag dient een farmaceutisch bedrijf in bij de Amerikaanse geneesmiddelenautoriteit FDA, om aanspraak te kunnen maken op een handelsvergunning.

Voor 2009 ging het om 12 aanvragen, gebaseerd op 32 onderzoeken met in totaal ruim 11.000 patiënten. Na 2009 waren er 3 aanvragen, gebaseerd op 14 onderzoeken met in totaal ruim 6000 patiënten.

De onderzoekers keken naar scores op de *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS). Ze berekenden de gemiddelde algehele succesrespons van de onderzoeken voor de periode voor 2009 op 78%. Voor de periode na 2009 lag dit met 57% een stuk lager.

De gemiddelde placeborespons, gedefinieerd als de veranderde score op de PANSS ten opzichte van de start van het onderzoek, bleek te zijn gestegen van 6,4 naar 10,5. Het gemiddelde behandel effect (interventierespons – placeborespons) bleek te zijn gedaald van 8,6 naar 5,8 punten op de PANSS.

Onderzoeken na 2009 strekten zich vaker (71%) uit over meerdere regio's, vergeleken met onderzoeken voor 2009 (34%). De auteurs waren benieuwd of zich verschillen aftekenden in de data uit de verschillende regio's. Daartoe keken ze onder andere naar patiëntkenmerken en naar het aantal deelnemers dat gedurende de looptijd van een onderzoek uitviel.

De auteurs vonden de opvallendste ‘placeboverbetering’ in studies afkomstig uit alleen de VS en Canada. Ook het aantal deelnemers dat gedurende het onderzoek uitvalt, is hier procentueel gezien het grootst, vergeleken met onderzoeken met deelnemers uit landen wereldwijd.

Commentaar

In een begeleidend commentaar spreekt de Amerikaanse psychiater Laughren van ‘alarmerende resultaten, niet alleen voor farmaceutische bedrijven en overheden, maar ook voor klinici, de academische gemeenschap en natuurlijk patiënten en hun naasten’.

‘Wie zijn deze Noord-Amerikaanse patiënten met acute exacerbaties van schizofrenie, die zo wonderbaarlijk veel baat hebben bij placebo?’, vraagt Laughren zich af. Hij wijst op de beperkte eisen die gesteld worden aan patiëntselectie. Zo is er wel een stimulans om (snel) deelnemers te rekruteren, maar is er geen richtlijn voor het rekruteren van de *geschiktste* deelnemers. Er bestaat de indruk dat dat kan leiden tot inclusie van patiënten met een grotere placeborespons.

Hij pleit voor het samenstellen van een grote gedeelde databank, met gegevens op patiëntniveau, afkomstig uit alle klinische placebogecontroleerde onderzoeken. Daar maakt hij meteen de kanttekening bij dat farmaceutische bedrijven waarschijnlijk niet happig zullen zijn op het delen van hun gegevens, en ook niet op de optie om financieel bij te dragen aan het mogelijk maken van zo’n uitwisseling.

Een ander risico kan volgens Laughren, die overigens aantekent geregeld consultingwerk te doen voor farmaceutische bedrijven, zijn dat farmaceutische bedrijven dusdanig schrikken van de Noord-Amerikaanse resultaten, dat zij zich terug zullen trekken uit het onderzoeksveld van de neurowetenschappen. Hij hoopt dat de geneesmiddelenautoriteit zal proberen te achterhalen waarom sommige locaties op disproportionele wijze lijken bij te dragen aan een placeborespons.

LITERATUUR

- Gopalakrishnan M, Zhu H, Farchione TR, Mathis M, Mehta M, Uppoor R, e.a. The trend of increasing placebo response and decreasing treatment effect in schizophrenia trials continues: an update from the US Food and Drug Administration. *J Clin Psychiatry* 2020; doi: 10.4088/JCP.19r12960.
- Laughren TP. A growing crisis in schizophrenia drug development: failing signal detection at North American and other clinical trial sites. *J Clin Psychiatry* 2020; doi: 10.4088/JCP.19com13110.

Heeft u suggesties?

Bent u bijvoorbeeld zelf een artikel tegengekomen dat u graag onder de aandacht van uw collega-psychiaters zou willen brengen? Dan nodigen we u van harte uit het ons te laten weten via info@tijdschriftvoorpsychiatrie.nl.