




UPPSALA
UNIVERSITET

Vetenskapsteori


Introduktion till vetenskapsteori med inriktning på medicinsk forskning

Placebo och Placeboeffekt

Per Lyttsy




UPPSALA
UNIVERSITET




Innehåll

- Vad är placebo och placeboeffekt
- Vad kan framkalla placeboeffekt
- Lite historik kring placebo
- Varför blir patienter bättre?
- Den placebokontrollerade studien
- Troliga mekanismer bakom placeboeffekten
- Placebo och etik
- Placebo och alternativmedicin
- Lästips




UPPSALA
UNIVERSITET




Skilj på placebo och placeboeffekt

Placebo = en icke verksamt behandling

Placeboeffekt = en positiv behandlingseffekt som kan hänföras till en patients egna förväntningar på att medicinen skall hjälpa denne.



UPPSALA
UNIVERSITET




Definitioner


Placebo är en farmakologiskt inaktiv substans som kan ha terapeutisk effekt om det ges till en patient som **tror** att han eller hon får en verksamt behandling.¹

Placeboeffekt är en **genuin** psykologisk och/eller fysiologisk respons till en överksam substans eller procedur.²

1) Lacono P, et al, Clin Pharm Research, 1992
2) Stewart-Williams S et al. Health Psychology 2004



UPPSALA
UNIVERSITET




Definitioner

Placebo är en farmakologiskt inaktiv substans som kan ha terapeutisk effekt om det ges till en patient som **tror** att han eller hon får en verksamt behandling.¹

Placeboeffekt är en **genuin** psykologisk och/eller fysiologisk respons till en överksam substans eller procedur.²

En patient som inte tror att han/hon får en potentiell verksamt behandling kan inte få en placeboeffekt.

1) Lacono P, et al, Clin Pharm Research, 1992
2) Stewart-Williams S et al. Health Psychology 2004



UPPSALA
UNIVERSITET

Alla behandlingsritualer kan ge placeboeffekt

- Piller
- Injektioner
- Handpåläggning
- Mötet (auktoritet, empati, förtroende, inlyssning)
- Den vita rocken
- Omhändertagande
- Att bli observerad

UPPSALA
UNIVERSITET


Vad man än gör med en patient så kan det ge upphov till en placeboeffekt

Utmaning:
Det är närmast omöjligt att undersöka vilken effekt som placebo har jämfört med ingen behandling alls.

Bara att observera patienter kan ge effekt.

Oetiskt att observera patienter utan deras kännedom.

UPPSALA
UNIVERSITET


Placebo – lite historik 

Ordet placebo är latin och betyder att behaga/att göra gott. Begreppet kan spåras tillbaka till 1300-talet, då som fras att behaga gud.

I medicinska sammanhang dyker placebobegreppet upp under 1800-talet och med innebörden att det är en bedräglig men effektiv behandling. Placebo ansågs framför allt ha effekt hos mindre intelligenta personer.

Fram till 1950-talet bedömdes medicinens nytta främst utifrån kunskap dess patofysiologiska effekter, inte utifrån kliniska studier.

UPPSALA
UNIVERSITET


Placebo – lite historik 

1955 publicerade läkaren Henry Beecher artikeln "The Powerful Placebo" vars slutsats var att placeboeffekten i genomsnitt motsvarar cirka 35%. Denna slutsats har senare ifrågasatts.

Beechers artikel initierade många olika typer av placeboforskning.

- Ett nytt kliniskt undersökningsparadigm: placebokontrollerade kliniska studier (mamarligation)
- Vad är placebo och placeboeffekt (definitioner)
- Motsatsen till placebo är nocebo, som framkallar negativa effekter.
- Placebos verkningsmekanism
- Är vissa personer (personlighetsdrag) särskilt mottagliga för placebo?

UPPSALA
UNIVERSITET

Nocebo, motsatsen till placebo framkallar biverkningar 

Nocebo framkallar en negativ förväntanseffekt


Nocebo är svårt att forska på, inte minst av etiska skäl.

Nocebo antas ha betydelse i klinisk hälso- och sjukvård så tillvida att hur en behandling och dess eventuella biverkningar beskrivs kan påverka förekomsten biverkningar.

Kräver balans kliniskt mellan korrekt beskrivning och förtroendeingivande beskrivning

Colloca L, Finniss D. Nocebo Effects, Patient-Clinician Communication and Therapeutic Outcomes JAMA. 2012

UPPSALA
UNIVERSITET

Placebo som behandlingskontroll 

När en ny behandling studeras vetenskapligt så strävar man ofta att undersöka dess effektivitet jämfört med placebo.

Den "bästa" experimentella studien är:

- **Randomiserad** (för att fördela icke kontrollerbara faktorer slumpmässigt).
- **Placebokontrollerad** (eller kontrollerad mot annan "gölden standard")
- **Blindad** (enkel, dubbel, trippel – så att patient, behandlare, forskare inte vet vem som fått vad)

UPPSALA
UNIVERSITET

Varför blir patienter bra av behandling? 

Om man rekryterar patienter som har en viss typ av besvär, t.ex.. smärta, och följer dem över tid så kommer en del bli bra av sig själv. Detta kan bero på:

- Sjävläkning – naturalförlopp.
- Regression mot medelvärdet
- Hawthorne-effekten

UPPSALA UNIVERSITET


Varför blir patienter bra av behandling?

Om man rekryterar patienter som har en viss typ av besvär, t.ex.. smärta, och följer dem över tid så kommer en del bli bra av sig själv. Detta kan bero på:

- Sjävläkning – naturalförlopp.

Många sjukdomstillstånd har en naturlig variation eller sjävläkning. Mekanismerna är inte alltid kända, men många patienter blir ofta bättre vid "expektans".

- Regression mot medelvärdet
- Hawthorne-effekten



UPPSALA UNIVERSITET


Varför blir patienter bra av behandling?

Om man rekryterar patienter som har en viss typ av besvär, t.ex.. smärta, och följer dem över tid så kommer en del bli bra av sig själv. Detta kan bero på:

- Sjävläkning – naturalförlopp.
- Regression mot medelvärdet

Regression mot medelvärdet är ett statistiskt fenomen. Om ett mätvärde är högt har det en tendens att vara lägre vid nästa mätning. Detta beror på att mätfelet (som alltid finns vid mätningar) kan bidra till det höga mätvärdet. Om mätfelet vid nästa mätning återgått till att vara genomsnittligt så kommer även mätvärdet minska.

- Hawthorne-effekten




UPPSALA UNIVERSITET

Varför blir patienter bra av behandling?

Om man rekryterar patienter som har en viss typ av besvär, t.ex.. smärta, och följer dem över tid så kommer en del bli bra av sig själv. Detta kan bero på:

- Sjävläkning – naturalförlopp.
- Regression mot medelvärdet
- Hawthorne-effekten

Hawthorne-effekten beskrevs på 1930-talet. Det är ett fenomen som innebär att personer blir mer effektiva/förändrar sitt beteende/får mindre symtom enbart på grund av att de vet att de är observerade.




UPPSALA UNIVERSITET

Varför blir patienter bra av behandling?

Om man rekryterar patienter som har en viss typ av besvär, t.ex.. smärta, och följer dem över tid så kommer en del bli bra av sig själv. Detta kan bero på:

- Sjävläkning – naturalförlopp.
- Regression mot medelvärdet
- Hawthorne effekten

Om man dessutom behandlar en person med ett placebo så kan placeboeffekten vara orsaken till förbättring.



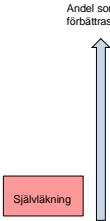
UPPSALA UNIVERSITET

Om man ger en patient ett placebo kommer således:

Kan förbättringen bero på följande faktorer:

- Sjävläkning – naturalförlopp.

Andel som förbättras



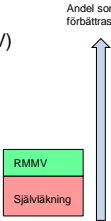
UPPSALA UNIVERSITET

Om man ger en patient ett placebo kommer således:

Kan förbättringen bero på följande faktorer:

- Sjävläkning – naturalförlopp.
- Regression mot medelvärdet (RMMV)

Andel som förbättras



UPPSALA UNIVERSITET

Om man ger en patient ett placebo kommer således:

Kan förbättringen bero på följande faktorer:

- Sjävläkning – naturalförlopp.
- Regression mot medelvärdet (RMMV)
- Placeboeffekt/hawthorne effect (HE)

UPPSALA UNIVERSITET

Om man ger en patient ett placebo kommer således:

Kan förbättringen bero på följande faktorer:

- Sjävläkning – naturalförlopp.
- Regression mot medelvärdet (RMMV)
- Placeboeffekt/hawthorne effect (HE)

Att skilja ut vad som är vad är metodologiskt mycket svårt!

UPPSALA UNIVERSITET

Placebokontrollerad studie

Om grupperna i en placebokontrollerad studie är tillräckligt stora kan man förvänta sig att sjävläkning/RMMV/placeboeffekt är likvärdiga. Eventuell effekt i den grupp som får aktiv behandling kan då tillskrivas läkemedlet

UPPSALA UNIVERSITET

Placebokontrollerad studie

Om grupperna i en placebokontrollerad studie är tillräckligt stora kan man förvänta sig att sjävläkning/RMMV/placeboeffekt är likvärdiga. Eventuell effekt i den grupp som får aktiv behandling kan då tillskrivas läkemedlet

Oftast försöker man "dubbelblinda" studien, vilket innebär att varken behandlare eller patient vet vad som är aktiv behandling.

UPPSALA UNIVERSITET

Placebokontrollerad studie

Om grupperna i en placebokontrollerad studie är tillräckligt stora kan man förvänta sig att sjävläkning/RMMV/placeboeffekt är likvärdiga. Eventuell effekt i den grupp som får aktiv behandling kan då tillskrivas läkemedlet

40 % av behandlade patienter blir bättre

10 % blir bättre pga. aktiv behandling

30 % blir bättre av andra skäl

UPPSALA UNIVERSITET

Vilka är mekanismerna för placeboeffekten?

Placeboeffekt är en *genuin psykologisk och/eller fysiologisk* respons.


Hur placeboeffekten framkallas är inte klarlagt, men man tror att den har att göra med både omedvetna och medvetna processer.

Omedvetna:

- Klassisk betingning: vi kopplar ihop en viss typ av stimuli (ta medicin) med en viss respons (symtomlindring). (Jämför med Pavlovs hundar.) Betingningseffekten antas ha långvarig effekt.

Medvetna:

- Förväntanseffekter.
- Motivationshöjande

 UPPSALA UNIVERSITET

Vilka är mekanismerna för placeboeffekten?

Placeboeffekt är en *genuin psykologisk och/eller fysiologisk* respons.


Hur placeboeffekten framkallas är inte klarlagt, men man tror att den har att göra med både omedvetna och medvetna processer.

Omedvetna:

- Klassisk betingning

Medvetna:

- Förväntanseffekter. Medvetna effekter som kan påverkas av en rad faktorer, tex:
 - Behandlarens entusiasm/värme/empati/ auktoritet
 - Färg och storlek på tablett (kulturberoende)
 - Priset – "dyrare" placebo har bättre effekt
 - Typ av placebobehandling (placebokirurgi > placeboinjektioner > placebo-tabletter)
- Motivationshöjande – patienter som är starkt motiverade att ta sina placebo följer även andra hälsoråd som kan göra dem bättre.

 UPPSALA UNIVERSITET

Mekanismerna för placeboeffekten forts....

Ja, men hur fungerar placebo om det har en genuin fysiologisk effekt?


Var är kopplingen mellan tanke och fysiologi/patofysiologi?

Oklart

Smärta:

Vad gäller placeboeffekter på smärta så är det visat att placebo kan trigga igång kroppens endorfinsystem, dvs. en självinducerad opioid behandling.

Det är också visat att det går att blockera den smärtstillande effekten av placebo med hjälp av naloxon, en opioidantagonist.

 UPPSALA UNIVERSITET

Mekanismerna för placeboeffekten forts....


Ja, men hur fungerar placebo om det har en genuin fysiologisk effekt?

Var är kopplingen mellan tanke och fysiologi/patofysiologi?


Oklart

Neurofysiologi:

Parkinsonspatienter som får placebo har visat sig få symtomlindring men även en ökad utsöndring av L-dopa i hjärnan.

 UPPSALA UNIVERSITET

Placeboeffekten storlek/betydelse är omdebatterad




Svårt att skilja ut placeboeffekten från andra effekter och det är därmed svårt att veta hur stor den är.

H Beecher kom 1955 fram till att omkring 35% av patienter som fick placebo förbättrades.¹


År 2001 publicerades en studie där man undersökt studier där en grupp inte fått någon behandling jämfört med placebo och där man fann "little evidence in general that placebo had powerful clinical effects."²

Störst effekt fann man vid tillstånd där behandlingseffekten bedöms av patienten själv (tex. vid smärttillstånd eller nedstämdhet).

1) Beecher HK, The Powerful Placebo. Jama, vol 159, No 17, 1955
2) Hrobartson A, Göttsche PC, Is the Placebo Powerless? Nejm, 2001; 344: 1594-1602

 UPPSALA UNIVERSITET


Placeboeffekt




Mest evidens finns för att placebo ger "subjektiva" förbättringar....

...men det finns även fascinerande "objektiva" fysiologiska placeboeffekter.

Till exempel att den smärtlindrande effekten av placebo beror på att kroppen producerar endorfiner (opioidliknande ämnen) och att denna effekt kan blockeras farmakologiskt.

 UPPSALA UNIVERSITET

Placebo och etik




Det är inte etiskt acceptabelt att ge patienter "rena" placebo. Argumentet är att det är en form av luredrejeri.


Dock har det funnits (och finns) en del mer eller mindre harmlösa (och effektlösa) läkemedel som troligen främst har placeboeffekt.

Eftersom alla behandlingar potentiellt har en placeboeffekt *utöver effekten av den verkamma substansen* – så är den behandlingseffekt som patienter uppnår troligen en kombination av effekt av aktiv behandling och effekt av placebo

Underutnyttjat?



UPPSALA
UNIVERSITET



Placebo och alternativmedicin

Alternativmedicinska metoder är svårt att undersöka jämfört med placebo eftersom behandlingsmetoderna ofta är manuella och svåra eller omöjliga att "blinda".

Det finns metoder (t.ex. akupunktur nålar som ej penetrerar huden) som skall efterlikna placebo. Hur effektivt?

Risk för "publication bias" – dvs. att studier med positiva resultat tenderar att publiceras, medan studier med negativa resultat ej publiceras.

Det finns forskare som menar att alternativmedicin – till motsatsen bevisats – bör betraktas som placebobehandling.



UPPSALA
UNIVERSITET



Lästips om placebo

Historik
De Craen et al. *Placebo and placebo effects in medicine: historical overview*. Journal of the Royal Society of Medicine. Volume 92. p 511-15 October 1999.

Mekanismer
Koshi EB, Short, CA. Placebo Theory and its implications for research and clinical practice: a review of the recent literature. *Pain Practice*, vol 7, Issue 1 p 4-20. 2007.

Atlas L, Wager T, Dahl, P, Smith E. *Placebo Effects: chapter in Handbook of Neuroscience for the Behavioral Sciences* Ed. Bemton, Cacioppo Wiley and sons 2009
Webadress: http://wagerlab.colorado.edu/files/papers/placebo_effects_atlas.pdf

Placebo och alternativmedicin:
R. Barker Bausell. *Snake Oil Science. The truth about Complementary and Alternative Medicine*. Oxford University Press. 2007.

Ernst E, Singh S. *Salvekvick och kvacksalveri : alternativmedicinen under luppen*. Pocketförlaget 2009.

Övrigt:
Läkartidningen (arkivet finns tillgängligt på www.lakartidningen.se, sök på placebo)