

Het placebo-effect. Als het werkt, dan werkt het.  
*Elian Hattinga van 't Sant*

Een van de beroemdste en meest dramatische verhalen over het placebo-effect speelt zich af in een Italiaans veldhospitaal tijdens de Tweede Wereldoorlog. Terwijl de ene na de andere zwaargewonde soldaat werd binnengebracht, raakte de morfine op. Een verpleegster die de pijn en ellende van de soldaten niet kon aanzien, gaf hen een injectie met een zoutoplossing en vertelde daarbij dat ze een sterk middel tegen de pijn kregen. Tot verbazing van de aanwezigen knapten de soldaten ervan op.

Een van de aanwezige artsen, Henry Knowles Beecher, was zo onder de indruk van dit wonderbaarlijke fenomeen, dat hij de bestudering ervan tot zijn levenswerk maakte. In 1955 publiceerde hij een artikel in een gezaghebbend medisch tijdschrift, waarin hij stelde van 35% van het succes van een medicijn of medische behandeling te danken was aan de 'placebo respons'.

Rumoer

Hoewel de betekenis van het Latijnse woord placebo - ik zal behagen - anders doet vermoeden, staat de medische wereld niet onverdeeld sympathiek tegenover dit verschijnsel dat al sinds de 18<sup>e</sup> eeuw bekend was. De oorspronkelijke definitie uit 1811 luidt: "An epithet given to any medicine given more to please than to benefit the patient" ("Een bijnaam voor ieder geneesmiddel dat eerder gegeven wordt om de patiënt een plezier te doen dan om hem goed te doen.") Hiermee wordt impliciet verondersteld dat een placebo geen heilzame werking heeft. En daarmee laadt een arts die een dergelijk middel toedient vrijwel automatisch de verdenking van kwakzalverij op zich. Immers, net als de kwakzalver die obscure drankjes als wondermiddel tegen kwalen verkocht, bedroog de arts de patiënt willens en wetens door hem een middel voor te schrijven waarvan hij wist dat er geen tegen de kwaal werkzame bestanddelen in zaten.

RCT

Knowles Beechers bevindingen leidden dan ook tot rumoer in de medische wereld. Als het echt waar zou zijn dat een op de drie voorgeschreven medicijnen en behandelingen niet 'echt' werkten, dan zou het aanzien van de medische stand ernstig worden geschaad. Er werden dan ook onderzoeksprotocollen ontwikkeld om uit te wijzen dat werkzame bestanddelen in de medicijnen en niet het placebo-effect verantwoordelijk was voor een verbeterde toestand van de patiënt. Knowles Beechers onderzoek droeg er toe bij dat het gerandomiseerde dubbelblind placebo-gecontroleerde onderzoek (RCT) dé standaard werd in het wetenschappelijk onderzoek.

Bij deze onderzoeksmethode worden twee of meer groepen patiënten met elkaar vergeleken. De verdeling over de groepen en vaak ook de werving van de patiënten gebeurt volstrekt willekeurig (gerandomiseerd). Van de groepen krijgt één groep een placebo, de andere groep(en) een – naar verwachting – werkzaam middel. Om te voorkomen dat de patiënt of de onderzoeker door voorkennis (onbewust) de uitkomst beïnvloedt, gebeurt de toediening van het middel dubbelblind: geen van beiden krijgt te horen wie het 'echte' middel krijgt en wie het nepmiddel. Er wordt uiteraard zorg voor gedragen dat deze niet van elkaar te onderscheiden zijn

## Verdomhoekje

De RCT (*Randomized Clinical Trial*) onderzoeksmethode betekende een sprong voorwaarts op medisch gebied. Uit statistische vergelijkingen bleek immers overduidelijk dat de verwachte, vermoede of geclaimde werkzaamheid van tal van geneesmiddelen en medische behandelingen significant veel beter of juist niet beter of zelfs slechter was dan de placebo.

Tegelijkertijd belandden daarmee tal van middelen en behandelingen - zoals veel alternatieve geneeswijzen - die een duidelijk placebo-effect hebben, maar ook niet meer dan dat, voor het oog van de wereld in het verdomhoekje: ze waren niet 'echt' werkzaam. Dat lot trof onder meer de acupunctuur en de klassieke homeopathie.

## Verdunning

Zowel klassieke homeopathie als acupunctuur beroepen zich op principes die gezien vanuit de huidige wetenschappelijke kennis tamelijk onwaarschijnlijk zijn. Bij de klassieke homeopathie zit hem de kneep vooral in de verdunningen die worden toegepast. De klassieke homeopathie, ontwikkeld door de arts Samuel Hahnemann (1755-1843), gaat uit van '*similia similibus curentur*' ("het gelijke wordt door het gelijkende genezen"): het idee dat een kleine hoeveelheid van een stofje dat gezonde mensen ziek maakt, zieke mensen met dezelfde symptomen kan genezen. Hahnemann verdunde deze stofjes zozeer dat, zoals arts-scepticus Ben Goldacre het uitdrukt, "it equates to one molecule of the substance in a sphere of water whose diameter is roughly the distance from the earth to the sun" ("het overeenkomt met een molecule van de werkzame stof in een bol water met ongeveer de doorsnee van de afstand van de aarde tot de zon".) Dat de werkzame stof in zo'n enorme verdunning nog werkzaam zou kunnen zijn, op welke wijze dan ook, is volgens wetenschappers onmogelijk. Het verbaast dan ook niet dat goed uitgevoerde RTC onderzoeken op gebied van klassieke homeopathie het placebo-effect niet ontstijgen.

Dat kan anders liggen voor op kruiden gebaseerde middelen die ook onder de noemer 'homeopathisch' worden verkocht. Het gaat daar vaak om – niet sterk verdunde - extracten van bloemen en planten en allerhande huismiddeltjes. Deze bevatten vaak werkzame stoffen die ook in de geneesmiddelenindustrie worden gebruikt.

## Ch'i

Veel alternatieve geneeswijzen stellen dat ziekte een gevolg is van verstoringen in energievelden of energiebanen. Door de energievelden te herstellen of, zoals bij acupunctuur, ervoor te zorgen dat de levenskracht Ch'i weer vrijelijk door energiebanen (meridianen) kan stromen, herstelt de patiënt. Wetenschappers staan doorgaans sceptisch tegenover deze theorieën, omdat er geen natuurkundig of anatomisch bewijs voor kan worden gevonden.

Dat het traditionele kader van de acupunctuur niet klopte, kwam in 2007 naar voren in een interessant RCT onderzoek naar rugpijn. 1182 patiënten met chronische lage rugpijn werden in drie groepen verdeeld. De eerste groep werd 6 maanden lang behandeld met officiële Chinese acupunctuur, de tweede met nep-acupunctuur, waarbij naaldjes heel oppervlakkig op willekeurige plekken (geen meridianen) werden aangebracht, en de derde groep met conventionele pijnbestrijding en fysiotherapie. Opmerkelijk was dat het maar heel weinig uitmaakte of de patiënten met officiële of met nep-acupunctuur werden behandeld. De toestand van 47,6 % versus 44,2 % verbeterde volgens de gestelde normen (minimaal 33% minder pijn of 12% toename in mobiliteit). Maar nog veel opmerkelijker was het percentage verbetering bij de conventioneel behandelde groep: slechts 27,4 % toonde verbetering.

Met het rugpijn onderzoek werd in een klap duidelijk dat er waarschijnlijk geen fysiologische basis in de vorm van energiebanen is, die het succes van acupunctuur verklaart, maar dat er sprake is van een buitengewoon krachtig placebo-effect.

## Geloof

De negatieve connotatie die het placebo-effect heeft, maakt echter dat aanhangers van alternatieve geneeswijzen vaak geen genoegen nemen met een constatering in die richting. Zij focussen vaak op het waarheidsgehalte en proberen met man en macht de 'echtheid' van hun therapie te onderbouwen of de 'slechtheid' van de reguliere geneeskunde te bewijzen. Misschien is dat maar goed ook, want het placebo-effect lijkt te bestaan bij de gratie van geloof in de therapie.

Onderzoek naar het placebo-effect toont aan dat het effect van een placebo groter is naarmate de therapie of het geneesmiddel omgeven is door rituelen, die het vertrouwen in de behandeling vergroten. Zo maakt het uit of de arts zijn eigen vertrouwen in de behandeling of het 'geneesmiddel' uitsprekt en expliciet vertelt dat de prognose erdoor verbetert. Ook een indrukwekkende pil in een indrukwekkende verpakking met opschrift doet meer dan een eenvoudig pilletje in een eenvoudig wit zakje. Aangezien groen in onze cultuur staat voor 'veilig' en rood voor 'gevaar' doet een groene pil het beter dan een rode. Een dramatische interventie, zoals een injectie, heeft weer meer effect dan een pil.

Ook bepaalde voorkennis over de behandeling heeft effect. Zo melden patiënten die denken een bepaald geneesmiddel te slikken, maar een placebo krijgen, dezelfde bijwerkingen als die het echte middel teweeg kan brengen. En wanneer patiënten het moment weten waarop een 'pijnstillert' wordt toegediend of beëindigd, dan reageren ze daar abrupter op met respectievelijk minder en meer pijn, dan wanneer ze dat niet weten.

## Fysiologisch meetbare effecten

Daarmee lijkt het misschien dat het placebo-effect alleen berust op suggestie en dat mensen zich alleen verbeelden dat ze zich beter voelen. Het blijkt echter dat placebo's ook echte, fysiologisch meetbare effecten hebben. Zo kan bijvoorbeeld met fMRI scans een pijnstillende werking uit een afname in activiteit in de pijngevoelige delen van de hersenen worden afgelezen. De verwachting alleen is genoeg om het inwendige opioïde systeem te activeren, waarbij het op een vergelijkbare wijze reageert als wanneer een externe pijnstillert, zoals morfine, wordt toegediend. Daarbij reageert het lichaam selectief. Op scans was bijvoorbeeld te zien dat bij patiënten waar een placebo-crème maar op één van beide handen aangebracht, de hersenactiviteit die geassocieerd wordt met pijn, duidelijk anders was in de gebieden die correspondeerden met de 'behandelde' hand dan die correspondeerden met de 'onbehandelde' hand.

## Dieren

Veel mensen denken dat alternatieve geneeswijzen, zoals bijvoorbeeld acupunctuur of Bach Bloesems, 'echt' werken en dat er geen sprake is van een placebo-effect, omdat dieren er vaak ook goed op reageren. Dieren, zo redeneert men, doen zich immers niet anders voor dan ze zijn en hebben ook geen verwachtingen van een bepaalde therapie. Daarbij wordt echter een paar dingen over het hoofd gezien.

Verbeteringen die gemeld worden door eigenaars of therapeuten kunnen het gevolg zijn van '*confirmation bias*', de (onbewuste) neiging die we hebben om te kijken of onze

ideeën kloppen. Als eigenaars of therapeuten denken dat een bepaalde remedie resultaat zal hebben, dan zijn ze vooral geneigd om te kijken naar de dingen die deze mening bevestigen (en minder geneigd te kijken naar de dingen die de mening ontkrachten.). Bovendien, zo blijkt uit onderzoek, vinden mensen het vervelend om artsen of therapeuten te vertellen dat iets niet werkt.

Belangrijker is het echter je te realiseren dat het bij het placebo-effect niet gaat om fantasie, inbeelding of bedrog, maar om echte fysiologische reacties. De verklaring voor de daadwerkelijke fysiologische effecten van placebo's wordt bij mensen gezocht in drie mechanismes die onderling verweven zijn: (1) conditionering, (2) manipulatie van de verwachtingen van de patiënt en (3) beïnvloeding van de emotionele staat en het stress niveau van de patiënt.

## Pavlov

Hoewel je er over kunt twisten of intelligente dieren, zoals honden, bewuste verwachtingen hebben over een behandeling, is het zeker dat zij reageren op (onbewuste) conditionering en op handelingen die hun emoties en stress niveau veranderen.

Hoe sterk conditionering een fysiologische reactie kan beïnvloeden, toont een experiment van twee Braziliaanse onderzoekers aan. À la Pavlov lieten zij honden herhaaldelijk een hard geluid horen op het moment dat zij hen met een bloeddrukverlagend middel injecteerden. Lieten zij vervolgens het geluid horen op het moment dat ze de honden een injectie met een bloeddrukverhogend middel gaven, dan ging hun bloeddruk toch omlaag.

Wanneer dieren dus iets, bijvoorbeeld bepaalde woorden of zelfs het toegediend krijgen van een pil, geassocieerd hebben met herstel of afname van pijn, dan kan dit in een andere situatie het placebo-effect tot gevolg hebben.

## Stress

Pijn en ziekte veroorzaken stress en negatieve emoties, zoals angst. Een andere verklaring voor het placebo-effect wordt dan ook gezocht in een vermindering daarvan. Van aanhoudende stress en angst is bekend dat ze de pijn verergeren, de werking van het immuunsysteem onderdrukken en wondgenezing vertragen. Alleen al om die reden kunnen handelingen die het stressniveau verlagen en negatieve emoties wegnemen een heilzame werking hebben en genezing bespoedigen.

Uit onderzoek is gebleken dat artsen die tijd nemen voor hun patiënten en hen vriendelijk en empathisch tegemoet treden betere, aan het placebo-effect toegeschreven resultaten hebben, terwijl een haastige, ongeïnteresseerde en koele benadering zelfs een schadelijk (nocebo) effect kan hebben.

Het lijkt er dan ook op dat alternatieve geneeswijzen een minder alternatieve werking hebben dan door velen, inclusief de alternatieve genezers zelf, wordt gedacht. Veel alternatieve genezers hebben uitstekende empathische vermogens, zijn betrokken bij hun patiënten en besteden veel tijd en aandacht aan het creëren van een ontspannen sfeer en een prettige omgeving. Ze beroepen zich vaak op lange tradities en zijn overtuigd van de werkzaamheid van hun therapieën. Met dat alles scheppen zij de voorwaarden voor een maximaal placebo-effect bij mens en dier; een effect dat uitermate heilzaam is en waar niets minderwaardigs aan is. Tegelijkertijd kan het geen kwaad te bedenken, dat inmiddels ook achter veel alternatieve geneeswijzen een hele industrie schuilgaat die onnodige geld-uit-de-zak-klopperij in de hand kan werken.

## Aanbevolen literatuur:

Bensing J.M. & Verheul, W. (2010). The silent healer. The role of communication in placebo effects. *Patient Education and Counseling* 80 (3), 293-299.  
<http://nvl002.nivel.nl/postprint/PPpp3914.pdf>

Cracknell, N.R. & Mills, D.S. (2008) A double-blind placebo-controlled study into the efficacy of a homeopathic remedy for fear of firework noises in the dog (*Canis familiaris*). *The Veterinary Journal*, 177, 80-88

Haake, M. et al. (2007) German Acupuncture Trials (GERAC) for Chronic Low Back Pain. *Archives of Internal Medicine* 167(17), 1892-1898.