

door Peter Bügel

Alle pillen werken

Niet het medicijn maar de arts veroorzaakt het placebo-effect

De Academische Boekengids 54, januari 2006, pp. 3-4.

Hoe komt het dat ook neppillen een genezende werking lijken te hebben? Het ligt niet aan de verbeeldingskracht van de patiënt en duidt ook niet op een ingebeeelde ziekte. Zelfs reguliere antibiotica kunnen worden gebruikt vanwege hun placebo-effect.

Vanaf de jaren vijftig van de vorige eeuw worden medicijnen getest door hun effecten te vergelijken met die van neppillen. Bij deze zogenoemde dubbelblinde onderzoeken weten onderzoekers noch patiënten wie het medicijn krijgt en wie de placebo. Verbazingwekkend is dat pillen waarvan de patiënten denken dat het een echt medicijn is, maar die niets medicinaals bevatten, in gemiddeld een derde van de gevallen toch een verbetering van de klachten opleveren. Bij neppoperaties, waar slechts een snee in de huid gemaakt wordt, kan dit effect zelfs oplopen tot negentig procent. Ook geruststelling van de dokter blijkt genezend te werken.

Door de invoering van deze dubbelblinde onderzoeken als gouden standaard en de onverwacht grote aantallen verbeteringen in de placebogroepen, is de geneeskrachtige werking van placebo's op de voorgrond komen te staan. De *vis medicatrix naturae*, de helende kracht van de natuur, als verklaring voor veel onbegrepen genezingen is op de achtergrond geraakt. De hypothese van de helende kracht van de verbeelding is ervoor in de plaats gekomen. Hoewel veel te hoge placebo-effecten werden gerapporteerd door het natuurlijke beloop buiten beschouwing te laten, is het bestaan van het verschijnsel onomstreden.

In eerste instantie werd het placebo-effect vooral gezien als een hinderpaal in het effectiviteitonderzoek van medicijnen. Maar de laatste twintig jaar is het zelf onderwerp geworden van onderzoek. Soms wordt de medische wereld even opgeschrikt door onderzoekers die het bestaan ervan loochenen. Zo publiceerden in 2001 de Denen A. Hrobjartsson en P.C. Gotsche in *The New England Journal of Medicine* de uitkomsten van een onderzoek naar het placebo-effect. Ze hadden een groot aantal dubbelblinde onderzoeken naar de werkzaamheid van pillen bekeken. Wat bleek: de placebo had evenveel effect als geen behandeling. Placebomedicatie was volgens de auteurs daarom zinloos.

Wat de auteurs hiermee in werkelijkheid aantoonde, was dat het placebo-effect niet in het pilletje zit. Dat is juist. Het is namelijk de dokter die het effect teweegbrengt. Daarbij maakt het geen verschil of hij medicijnen voorschrijft of niet. Veel mensen die een arts bezoeken zijn ongerust. De klachten waarmee ze zitten, zouden kunnen duiden op een ernstige aandoening. Wanneer de dokter meent dat dat niet zo is, worden pijn en ongemak anders beleefd.

Het veranderen van de betekenis van klachten is een belangrijke functie van helers uit alle culturen. Het feit dat de arts geen medicijn voorschrijft, kan geruststellend zijn. Geruststelling heeft een genezende werking. Anders gezegd: het is de geruststelling die het placebo-effect kan genereren.

Er doet - ook in medische kringen - een aantal populaire misvattingen over placebo's de ronde. Zo zijn er artsen die placebomedicatie gebruiken om te zien of iemand zich aanstelt. Zij gaan uit van de gedachte dat wanneer een placebo helpt, er sprake moet zijn geweest van een ingebeeelde aandoening. Uit onderzoek blijkt echter het tegenovergestelde. Kinderen die wegens buikpijn niet naar school kunnen, reageren veel minder op placebo's dan verkeersslachtoffers of operatiepatiënten met wondpijn.

'KINDEREN DIE WEGENS BUIKPIJN NIET NAAR SCHOOL KUNNEN, REAGEREN VEEL MINDER OP PLACEBO'S DAN VERKEERSSLACHTOFFERS OF OPERATIEPATIËNTEN MET WONDPIJN.'

Het tweede misverstand is dat het speciale patiënten zouden zijn die op placebo's reageren. Omdat dit zo voor de hand lijkt te liggen, is hier ontzettend veel onderzoek naar gedaan. Men is er echter niet in geslaagd ook maar één enkele persoonlijkheidstrek te vinden die met placebogevoeligheid samenhangt. Zelfs lichtgelovigheid, hypnotiseerbaarheid of een hoge vatbaarheid voor suggestie laten geen verband zien met de mate waarin iemand kan herstellen door een placebo.

Een derde fout is te denken dat placebo-effecten alleen voorkomen bij onwerkzame middelen. Opnieuw is het tegenovergestelde het geval. Antibiotica vormen momenteel de sterkste placebomedicijnen. Meestal worden ze voorgeschreven voor infecties waarbij de bacteriën die ze moeten doden geen rol spelen. Maar zelfs wanneer dat wel zo is, treedt verbetering vaak al op voordat het medicijn farmacologisch gezien iets heeft kunnen doen.

Dan is er de misvatting dat placebo's wel helpen, maar niet werken. Omdat de oorzaak van

psychologische aard is, lijkt het voor de hand te liggen dat een verbetering van de klachten ook geheel tussen de oren gezocht moet worden. Dit is niet het geval. Verbetering kan soms ook objectief door veranderingen in het lichaam aange-toond worden. Kortom: de geest heeft invloed op de gang van zaken in het lichaam. Maar dit geldt alleen bij verwondingen en ziekten die vatbaar voor genezing zijn. Ook lijkt het mogelijk het verval bij chronische aandoeningen wat tegen te gaan.

Een wel zeer ongelukkig misverstand ten slotte is de mening dat ongeneeslijke ziekten door psychologische technieken kunnen genezen. Hoewel diverse charlatans hiervan hun broodwinning maken, is nog nooit aangetoond dat het placebo-effect werkt bij ziekten als aids en kanker. Het placebo-effect is een helper van het lichaam in zijn levenslange strijd tegen ziekte, maar werkt alleen bij aandoeningen die het lijf in principe de baas kan.

Toch blijft het raadselachtig waarom het zelfgenezend vermogen beter werkt wanneer de patiënt *denkt* een werkzame therapie te krijgen. De evolutiepsycholoog Nicholas Humphrey behandelt deze kwestie in een hoofdstuk van zijn boek *The Mind Made Flesh. Essays from the Frontiers of Psychology and Evolution*. Je zou namelijk denken dat mensen bij wie het zelfgenezend vermogen steeds op de maximale stand staat, een grotere overlevingskans hebben dan mensen die pas herstellen wanneer ze bedot worden. In het laatste geval lijkt het alsof ze pas genezen nadat daarvoor permissie gegeven is.

Humphrey geeft daarvoor een elegante verklaring. Wanneer mensen niet uit zichzelf beter worden, terwijl het lichaam daartoe wel bij machte is, dan moet dat voordelig zijn voor de overleving. De volledige inzet van het immuunsysteem kost veel energie. Wanneer het onduidelijk is of die energie later nog nodig is om ergere omstandigheden het hoofd te bieden, houdt het lichaam dit zelfgenezend vermogen in reserve. In dat geval lijken de kosten van genezing hoger dan die van ziek zijn. Daar komt bij dat sommige symptomen beter niet onderdrukt kunnen worden. Pijn, bijvoorbeeld, kan de functie hebben verdere schade aan het lichaam te voorkomen. Koorts is slecht voor bacteriën en virussen. Braken verwijdert toxische stoffen.

Zo geredeneerd zou het lichaam eerder geneigd zijn een volledige immunrespons in te zetten in gunstige omstandigheden. Te denken valt aan zonneschijn, goed gezelschap, regelmatige maaltijden, geruststellende rituelen, rust, veiligheid en een goed medicijn. In zorgwekkende situaties, winter, gedwongen ontslag, verhuizing, is het onverstandig alle reserves te verbruiken. Ziek zijn is dan voordeliger. Het is het verschil tussen hoop en wanhoop. Placebo's en echt werkzame behandelingen geven hoop. Daardoor schakelen ze het zelfgenezend vermogen van het lichaam in.

Deze theorie zou een verklaring kunnen bieden voor twee onderzoeksuitkomsten die behandeld worden in *The Science of the Placebo*. Het eerste is het klassieke paper 'Surgery As a Placebo' van Henry K. Beecher. Hij onderzocht de resultaten van het eens populaire afbinden van de grote borstslagader bij angina pectoris. Hierdoor zou het hart via een ander bloedvat meer zuurstofrijk bloed krijgen. Twee onafhankelijke groepen chirurgen die een enkel-blinde procedure volgden, verrichtten een bilaterale huidincisie bij alle patiënten. Bij willekeurig gekozen patiënten werd tevens het betreffende bloedvat afgebonden. De patiënten dachten allemaal dat ze echt geopereerd waren.

De onderzoekers vonden dat honderd procent van de niet-afgebonden en zesenzeventig procent van de werkelijk geopereerde patiënten minder behoefte hadden aan het voorgeschreven geneesmiddel nitroglycerine én een grotere inspanningstolerantie vertoonden. Alle niet-afgebonden patiënten voelden zich langer dan zes weken beter; zij rapporteerden zelfs acht weken na die tijd nog verbetering. Het electrocardiogram was overigens voor beide groepen gelijk gebleven.

Het onderzoeksteam rapporteerde dat zes maanden na de ingreep vijf afgebonden en vijf niet-gelitteerde patiënten veertig procent subjectieve verbetering rapporteerden. Twee niet-gelitteerde patiënten vertoonden een dramatische verbetering in inspanningstolerantie en één niet-geholpen patiënt had een sterk verbeterd electrocardiogram na inspanning. Deze studies demonstreerden dat het afbinden van de grote borstslagader niet beter was dan een huidincisie, en dat zo'n incisie een dramatisch en duurzaam therapeutisch effect had. De operatie is sindsdien obsoleet.

Een gelijksoortig onderzoek naar de omvang van het placebo-effect bij de bypassprocedure is onder de huidige omstandigheden helaas niet denkbaar. De bekende Nederlandse cardioloog en auteur A.J. Dunning wees er reeds op dat dit effect aanzienlijk moet zijn, omdat de angineuze pijn vaak wegblijft nadat het nieuw aangebrachte vat dichtgeslibd is gebleken.

De tweede opmerkelijke onderzoeksuitkomst is afkomstig van de Britse huisarts K.B. Thomas. Hij selecteerde tweehonderd eigen patiënten met de klachten hoofdpijn, vage buikpijn, zere keel, hoesten en vermoeidheid. Hij verdeelde deze patiënten in twee willekeurige groepen. De eerste groep kreeg wat hij een 'positief consult' noemde. De aandoening werd voorzien van een diagnose en de patiënten kregen de verzekering dat de klachten binnen enkele dagen zouden verbeteren. Thomas vertelde de andere groep dat hij niet wist wat hen mankeerde, maar dat ze altijd konden terugkomen wanneer de klachten binnen enkele dagen niet over waren. De ene helft van de totale groep kreeg een recept, de andere niet. Na twee weken voelde 64 procent van de groep met het positieve consult zich beter, tegenover 39 procent van de andere groep. De variabele wel of geen recept bleek geen invloed te hebben op het beloop. In dit experiment was het effect van de arts groter dan dat van de medicijnen.

Beide onderzoeken hebben gemeen dat de groep patiënten die hoop had gekregen het veel beter deed. De medisch antropoloog Daniël Moerman spreekt in dit verband over de 'meaning response', het effect van een veranderde betekenis die aan een lichamelijke klacht gegeven wordt.

'IN ZORGWEKKENDE SITUATIES, WINTER, GEDWONGEN ONTSLAG, VERHUIZING, IS HET ONVERSTANDIG ALLE RESERVES TE VERBRUIKEN. ZIEK ZIJN IS DAN VOORDELIGER.'

In *The Science of the Placebo. Toward an Interdisciplinary Research Agenda*, onder redactie van Harry A. Guess en medeonderzoekers, schreef Moerman het hoofdstuk 'Explanatory Mechanisms for the Placebo Effects. Cultural Influences and the Meaning Response'. Het belang van de betekenis die wordt toegekend aan klachten beschrijft hij nog uitgebreider in zijn boek *Meaning, Medicine, and the 'Placebo Effect'*. Het is een opvallend feit dat bij klachten vaak niet zozeer de ernst van belang is, maar de betekenis die de patiënt eraan geeft. Uit dagboekonderzoek blijkt dat op elk moment ongeveer één op de drie mensen klachten heeft die een bezoek aan de huisarts zouden rechtvaardigen. Gelukkig gaan al die mensen niet naar het spreekuur. Het zijn vooral mensen die vrezen dat de klachten op een ernstige aandoening zouden kunnen duiden, die een arts bezoeken. Zijn taak is vaak het wegnemen van ongerustheid. Dat wil zeggen: de betekenis van de klachten veranderen. In 1964 publiceerden L.D. Egbert en coauteurs een interessant onderzoek in *The New England Journal of Medicine*. Twee groepen patiënten die een buikoperatie hadden ondergaan, werden met elkaar vergeleken. Eén groep had tevoren voorlichting gehad, die eruit bestond dat ze gewaarschuwd werden voor buikpijn. Daarbij werd vermeld dat dit normaal was en niet duidde op complicaties. De andere groep had dat niet vernomen. Die klaagde veel meer over pijn en had ook veel meer pijnstillende medicatie nodig. Hieruit valt af te leiden dat veel is gewonnen wanneer de heler erin slaagt de betekenis van de klachten te veranderen van gevaarlijk naar onschuldig. Daarbij is een aantal elementen van belang.

Ten eerste dient de verklaring van de klachten te passen in de wereldbeschouwing van de patiënt. Ten tweede is steun van de naaste omgeving van de patiënt belangrijk en ten slotte moet de patiënt het gevoel krijgen zelf invloed te kunnen uitoefenen op zijn klachten. In deze manier van denken is de diagnose deel van de behandeling. Door het probleem te benoemen, krijgen de patiënt en zijn omgeving een zekere mate van controle die op zichzelf als therapeutisch beschouwd moet worden.

Dit proces is onafhankelijk van de naam zelf. De namen van ziekten veranderen namelijk door de tijden heen. 'Premenstrueel syndroom', 'myelitische encefalopathie', 'bekkeninstabiliteit', 'whiplash' en 'repetitive strain disorder' zijn medische herformuleringen van klachten die in vorige tijdvakken anders gedefinieerd werden, of niet als een ziekte opgevat. De chronische vermoeidheid van ME zou in de negentiende eeuw neurasthenie hebben geheten. Veel andere aandoeningen zouden onder de containerdiagnose hysterie zijn gevallen. Boulimie, met haar afwisselingen van vraatzucht en zelfopgewekt braken, was een verfijnde aristocratische praktijk in het Romeinse Rijk.

Antropologen wijzen op het rituele karakter van het zoeken naar, en het vinden van een diagnose. Dit heeft de vorm van een 'rite de passage'. Een sjamaan gaat in trance om een mystieke reis in een andere wereld te maken, waar hij kan zien wat de ziel mankeert. De psychoanalytische patiënt wordt geïnstrueerd om te zeggen wat bij hem opkomt; die vrije associatie zou belangrijke verdrongen delen van het onbewuste naar de oppervlakte brengen in het licht van de klinische blik. De chirurg verplaatst een bloedvat uit het been naar het hart en die coronaire bypass moet een hernieuwde bloedtoevoer naar het hart mogelijk maken. De patiënt in de tempel van Aesclepius in het oude Griekenland bracht offeranden en viel vervolgens in een slaap waarin de god aan hem verscheen. Deze 'incubatie' werd geacht de patiënt te helen of hem instructies te verschaffen voor behandeling.

'IN DEZE MANIER VAN DENKEN IS DE DIAGNOSE DEEL VAN DE BEHANDELING. DOOR HET PROBLEEM TE BENOEMEN, KRIJGEN DE PATIËNT EN ZIJN OMGEVING EEN ZEKERE MATE VAN CONTROLE DIE OP ZICHZELF ALS THERAPEUTISCH BESCHOUWD MOET WORDEN.'

De heler moet de aandoening een geloofwaardige naam kunnen geven. Het belang van de juiste naam wordt ook wel het Repelsteeltje-effect genoemd. In dit bekende sprookje uit de verzameling van de taalgeleerden Grimm wordt het kwaad onschadelijk nadat het bij de naam genoemd is. In de Engelstalige literatuur spreekt men van het *Rumpelstiltskinprincipe*. In sommige culturen is 'kou gevat' geloofwaardig, in andere 'over-treding van een taboe'. Beide diagnoses kunnen een vermindering van de klachten teweegbrengen. Dit placebo-effect heeft niets van doen met de juistheid van de diagnose. Wetenschappelijk gezien zijn ze immers even onzinnig.

Lynn Payer beschrijft in *Medicine and Culture* diverse van zulke culturele verschillen. Zo is de diagnose 'levercrisis' een geruststelling voor een Franse patiënt, terwijl een Amerikaan daardoor zeer gealarmeerd zou raken. De vage spijsverteringsklachten die Fransen aan de lever wijten, worden in de Verenigde Staten aan een voedselallergie toegeschreven. In Duitsland is bij een veelheid aan klachten de diagnose 'Herzinsuffizienz' geruststellend. In dat land wordt dan ook zes keer zoveel hartmedicatie dan in andere Europese landen voorgeschreven.

Er zijn verschillende wijzen waarop culturen omgaan met ziekte en gezondheid. In Frankrijk en in Duitsland heeft men meer vertrouwen in het lichaam. Het Franse medische denken gewaagt van *le terrain*. Hiermee doelt men op de constitutie. Bij ziekte moet die versterkt worden. De Angelsaksische wereld ziet ziekten als veroorzaakt door indringers, die bevochten moeten worden. Het gebruik van antibiotica is daar dan ook populairder dan in Duitsland of in Frankrijk, waar men eerder het lichaam tracht te stimuleren met tonics en vitaminen. Ook het verschil in nadruk op hygiëne tussen bijvoorbeeld Frankrijk en de Verenigde Staten is hierop terug te voeren. Verschillende culturele opvattingen over ziekte en gezondheid leiden tot andere diagnoses en behandelingen. Aangezien de levensverwachting in genoemde landen gelijk is, maakt dit voor de gezondheid geen verschil.

The Science of the Placebo beschrijft een aantal verklaringen voor dit verschijnsel. De vermindering van pijn door geruststelling zou verklaard kunnen worden door de afgifte van lichaamseigen opiaten: de zogenoemde endorfinen. Angst en ongerustheid bevorderen de aanmaak van stresshormonen die de klachten juist verergeren. Door verandering van betekenis kunnen klachten verdwijnen of minder hinderlijk worden. Allerlei rituelen die in het verleden met genezing in verband gebracht zijn, kunnen op onbewuste wijze voor verbetering zorgen. Placebo-effecten bij dieren (ze bestaan!) zouden hierdoor verklaard kunnen worden, zoals bij honden die beginnen te watertanden van de etensbel. Pavlov heeft deze onbewuste vorm van leren ontdekt. Conditionering zou dus een rol kunnen spelen. Ten slotte is er nog een statistische verklaring. Het gaat dan om de zogeheten regressie naar het gemiddelde. Vooral bij chronische klachten zijn patiënten geneigd de dokter te raadplegen wanneer hun ziekte op een hoogtepunt is. De kans dat ze daarna verbeteren naar een gemiddeld niveau is dus groot.

In *The Science of the Placebo* doen de auteurs een groot aantal aanbevelingen naar onderzoeken op al deze terreinen. Bovendien wordt aanbevolen studies te verrichten naar een optimaal gebruik van het placebo-effect en naar het minimaliseren van negatieve placebo-invloeden (nocebo's). Met name gaat het dan over de invloed van het verbale en non-verbale gedrag van zorgverleners op het zelfgenezend vermogen van patiënten, de invloed van culturele verschillen en de rol van partners en gezinsleden.

De vraag in hoeverre mensen zelf hun genezend vermogen kunnen vergroten, verdient nader onderzoek. Ook interessant is de rol van 'actieve placebo's', dat wil zeggen van werkzame middelen die ten onrechte worden voorgeschreven. De auteurs denken daarbij aan antibiotica en selectieve serotonine reuptake inhibitors (SSRIs).

De meest centrale vraag blijft echter de moeilijkste. Het placebo-effect is een uiting van de invloed van de geest op het lichaam. Sinds Descartes zijn lichaam en geest onderscheiden eenheden, die aan verschillende faculteiten onderwezen en onderzocht worden. Voor succesvol onderzoek is samenwerking noodzakelijk. Het gaat niet alleen over het effect van een neppil of -operatie, maar veeleer over de interactie tussen arts en patiënt en over de mogelijke heilzame werking daarvan.

Peter Bügel is psycholoog en als wetenschappelijk docent huisartsopleiding verbonden aan het Universitair Medisch Centrum Groningen van de Rijksuniversiteit Groningen.

Besproken boeken:

The Mind Made Flesh. Essays from the Frontiers of Psychology and Evolution
door **Nicholas Humphrey**
Oxford University Press. New York 2002.
366 pag., € 22,30

The Science of the Placebo. Toward an Interdisciplinary Research Agenda
door **Harry A. Guess, Arthur Kleinman en John W. Kusek (red.)**
BMJ Publishing Group. Londen 2002.
332 pag., € 28,50

Literatuur:

- **Anne Harrington** (1997). *The Placebo Effect. An Interdisciplinary Exploration*. Londen: Harvard University Press.
- **Mark A. Hubble, Barry L. Duncan en Scott D. Millar** (red.) (1999). *The Heart and Soul of Change. What Works in Therapy*. Washington: American Psychological Association.
- **Daniel E. Moerman** (2002). *Meaning, Medicine, and the 'Placebo Effect'*. Londen: Cambridge University Press.
- **Lynn Payer** (1989). *Medicine and Culture*. New York: Penguin Books.
- **Arthur en Elaine Shapiro** (1997). *The Powerful Placebo*. Baltimore: The Johns Hopkins University Press.