

Placebo – något att tro på?

II Den amerikanske placeboforskaren Shapiro hävdar att den medicinska behandlingens historia fram till våra dagar i allt väsentligt har handlat om placeboeffekten [1]. Spelar placeboeffekten någon större roll för det kliniska förloppet hos dagens patienter i det västerländska samhället? Det finns exempel på väl utförda placebostudier, där man verkligen med rimlig vetenskaplig säkerhet har kunnat isolera en placeboeffekt. Resultaten av flera smärtstudier är ett exempel [2, 3].

När det gäller doktors roll i mötet med patienten finns åtminstone ett par välgjorda studier: dels från en vårdcentral i Sverige [4], dels från en engelsk allmänläkarmottagning [5]. Båda undersökningarna visade på en signifikant bättre symptomlindring dagarna efter konsultationen i de grupper som fått ett mer positivt bemötande än i grupperna som fått ett sämre bemötande. I hypertonisammanhang finns flera studier som visar blodtrycksförändringar av placebostimuli; en blodtryckssänkning demonstrerades bl a i en studie av Suchman och Ader [6].

Vad beträffar verbala stimuli (suggestion) har i en studie av två kvinnor med graviditetskräkningar kräkmedlet ipekuanas emetiska effekt kunnat vändas till sin motsats [7]. Vidare har inhalation av koksaltlösning hos astmapatienter både kunnat utlösa och häva ett astmaanfall beroende på den information patienten fått om den inhalede lösningens effekt [8]. I en annan studie kunde manifestationerna av kontaktallergi helt styras med suggestion [9].

I en undersökning av postoperativa besvär efter tandextraktion hos ett stort patientmaterial erhöles en signifikant, ca 30-procentig, minskning av både lokalt ödem och serum-CRP när patienterna trodde att de fått lokal ultraljudsbehandling, men då apparaturen i själva verket inte hade varit påslagen [10].

Problem och missuppfattningar

Problemen med placebobegreppet är flerfaldiga. Ett fundamentalt sådant är att det ännu så länge saknas en entydig, allomfattande definition av begreppet och vilka mekanismer som ger upphov till reaktionerna. Det råder visserligen en allmän acceptans av att symboliska stimuli och psykologiska mekanismer är verksamma när en placeboreaktion utlöses, men därefter upphör enigheten. Det finns ett spann mellan å ena sidan de som hävdar att man med ett placebostimulus endast menar en behandling som liknar en vanlig sådan [11] och å andra sidan de som anser att placebostimuli och placeboreaktioner förekommer i varierande grad hos patienter i alla sjukvårdssituationer, inte bara i förment terapeutiska sådana [12].

Evidensbaserad medicin

Ett annat problem är den stora floran av vetenskapligt undermålig litteratur på området, inte minst då det gäller att försöka isolera den rena placeboeffekten från andra interventioner och från tidseffekter, inkluderande regression mot genomsnittet. I många publikationer, bl a av randomiserade dubbelblindstudier med läkemedel, har placeboeffekten helt felaktigt likställts med den totala behandlingseffekten i placebogruppen.

Den amerikanske placeboforskaren Henry Beecher publicerade 1955 ett arbete som blivit mycket citerat, där han sammanställde resultaten i placebogrupperna från 15 slumpvis (?) utvalda läkemedelsstudier och fann att en förbättringseffekt förelåg i medeltal i ca 35 procent i dessa grupper [13]. Denna irrelevanta siffra är, förutom att den inte säger ett skvatt om den rena placeboeffekten, dessutom ett medelvärde från 15 studier och har sedan dess förlämnat många att tro att placeboeffekter skulle ha något slags inneboende konstans. I själva verket talar allt för att det är precis tvärtom, dvs att ett karakteristikum för placeboeffekter just är deras variabilitet, både mellan individer och för en enskild individ i olika situationer [14]. Denna stora, till synes nyckfulla, variabilitet har givetvis bidragit till svårigheterna att bedriva forskning kring placebo fenomenet.

En obesvarad fråga i placebosammanhang är också i vilken utsträckning placeboreaktioner är verksamma i den vardagliga sjukvården, dvs utanför den vetenskapliga provnings situationen. Det har av placeboforskare hävdats att placeboeffekterna är lägst i dubbelblindstudier, högre i enkelblindstudier och högst i okontrollerade kliniska rapporter [14]. Forskning saknas inom området, eftersom underlaget för slutsatser angående placeboreaktioner i den dagliga sjukvården grundar sig huvudsakligen på fallrapporter.

En metaanalys

Asbjörn Hróbjartsson och Peter Gøtzsche, verksamma vid avdelningen för medicinsk filosofi och klinisk teori vid Köpenhamns universitet och vid Nordiska Cochranecentret vid Rigshospitalet i Köpenhamn, publicerade en artikel i ett majnummer av New England Journal of Medicine med huvudrubriken »Is the placebo powerless?» [15]. Artikelnen har väckt stor uppmärksamhet såväl inom medicinska kretsar som i massmedierna och uppenbarligen lett till att man på vissa håll



har ifrågasatt existensen av placeboeffekter överhuvudtaget inom sjukvården [16].

Författarna utförde en metaanalys på 114 publicerade behandlingsstudier från 1946 till 1998 rörande diverse tillstånd, där man förutom en placebogrupp inkluderade en obehandlad kontrollgrupp. Resultaten vad beträffar positiva placeboeffekter vid denna analys var magra; inga statistiskt signifikanta skillnader mellan placebo- och kontrollgrupperna förelåg när det gäller binära parametrar. Däremot framkom positiva behandlingseffekter rörande kontinuerliga, subjektiva parametrar, statistiskt säkerställda för smärta.

Kan vi avföra placeboeffektens betydelse?

Kan vi därmed avföra placeboeffekternas betydelse i kliniska sammanhang? Knappast, åtminstone inte på grundval av denna metaanalys. Begränsningarna med den är för det första att man här valt ut endast publikationer där man använt sig av den snäva definitionen av ett placebostimulus, dvs placebo som en behandlingsintervention. Andra stimuli av symbolisk art, som t ex bemötandet i sjukvården, har därför inte beaktats.

För det andra är det inte möjligt att hävda att en obehandlad kontrollgrupp verkligen är obehandlad i strikt bemärkelse. Kontrollgruppen får en särställning bara genom att den blir uppmärksam och kontrollerad, och man har rimligen inte alltid full kontroll över eventuella andra interventioner som gruppen utsätts för under studiens gång. I allmänhet kan man inte tala om en sjukdoms eller ett tillstånd spontana förlopp i någon absolut bemärkelse.

Placeboreaktionernas uppenbara variabilitet torde också medföra att man inte kan erhålla något konsistent terapieresultat vid jämförelser mellan en placebo- och kontrollgrupp i olika studier.

Ytterligare kritiska kommentarer rörande Hróbjartsson och Gøtzsches arbete och slutsatser framkom i en ledarkommentar i samma tidskriftsnummer [17] och senare i insändare i samma tidskrift [nr 17 den 25 oktober 2001]. Man berörde bl a begränsningarna med metaanalyser i största allmänhet, risken för typ 2-fel, den dåliga metodologiska kvaliteten i en del av de inkluderade studierna, oklarheter vad gäller både upplysningar och instruktioner till patienterna i de olika grupperna.

De inledningsvis citerade exemplen gör det svårt att förneka att det förekommer placeboeffekter, positiva som negativa, i sjukvården, även om det är svårare att mäta deras storlek i den kliniska vardagen. Inom vissa kretsar har det måhända ställts överdrivna förväntningar på positiva placeboeffekter.

Kanske är det så som den amerikanske gastroenterologen Howard Spiro har uttryckt det: placebo kan minska lidande, men botar inte sjukdomar [18].

Man borde kanske också mera försöka synliggöra eventuella noceboeffekter i sjukvården. Om man vidgar perspektivet något finns exempel på symboliska händelser i livet också utanför sjukvårdens domäner som kan påverka människors hälsotillstånd. Mycket talar t ex för att stress i form av negativa livshändelser (t ex skilsmässa, arbetslöshet) medverkar till utlösande av Graves' tyreotoxikos [19]. Samma dag som jordbävningkatastrofen i Los Angeles inträffade år 1994 noterades inom regionen 24 fall av plötslig död beroende på aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom, mot i genomsnitt 4,6 fall per dag veckan före [20].

Frågan i rubriken till denna översikt anser vi bör besvaras med ett ja, men kunskaperna kring placebofenomenet är fortfarande bristfälliga. Det finns därför behov av mera forskning på området, i förhoppningen om att kunna förbättra omhändertagandet av sjuka människor.

Referenser

- Shapiro AK. A contribution to a history of the placebo effect. *Behav Sci* 1960;5:109-35.
- Boureau F, Leizorovicz A, Caulin F. Effet placebo sur les douleurs métastatiques osseuses. *Presse Med* 1988;17:1063-6.
- Laska E, Sunshine A. Anticipation of analgesia. A placebo effect. *Headache* 1973;13:1-11.
- Olsson B, Olsson B, Tibblin G. Förväntanseffekter vid tonsillitbehandling. Personligt bemötande gav snabbare tillfrisknande. *Läkartidningen* 1988;85:610-3.
- Thomas KB. General practice consultations: is there any point in being positive? *BMJ* 1987;294:1200-2.
- Suchman AL, Ader R. Classic conditioning and placebo effects in crossover studies. *Clin Pharmacol Ther* 1992;52:372-7.
- Wolf S. Effects of suggestion and conditioning on the action of chemical agents in human subjects. *The pharmacology of placebos. J Clin Invest* 1950;29:100-9.
- Luparello T, Lyons HA, Bleeker ER, McFadden ER. Influences of suggestion on airway reactivity in asthmatic subjects. *Psychosom Med* 1968;30:819-25.
- Ikemi Y, Nakagawa S. A psychosomatic study of contagious dermatitis. *Kyushu Journal of Medical Science* 1962;13:335-50.
- Hashish I, Hai HK, Harvey W, Feinmann Ch, Harris M. Reduction of postoperative pain and swelling by ultrasound treatment: a placebo effect. *Pain* 1988;33:303-11.
- Kienle GS, Kiene H. Placebo effect and placebo concept: a critical, methodological and conceptual analysis of reports on the magnitude of the placebo effect. *Altern Ther Health Med* 1996;2:39-54.
- Peck C, Coleman G. Implications of placebo theory for clinical research and practice in pain management. *Theor Med* 1991;12:247-70.
- Beecher HK. The powerful placebo. *JAMA* 1955;159:1602-6.
- Shapiro AK, Shapiro E. The placebo: is it much ado about nothing? In: Harrington A, editor. *The placebo effect. An interdisciplinary exploration*. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press; 1997. p 12-36.
- Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *N Engl J Med* 2001;344:1594-602.
- McDonald CJ. To the editor. *N Engl J Med* 2001;345:1276-7.
- Bailar JC. The powerful placebo and the wizard of Oz. *N Engl J Med* 2001;344:1630-2.
- Spiro H. Clinical reflections on the placebo phenomenon. In: Harrington A, editor. *The placebo effect. An interdisciplinary exploration*. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press; 1997. p 37-55.
- Winsa B, Adami HO, Bergström R, Gamstedt A, Dahlberg PA, Adamson U, et al. Stressful life events and Graves' disease. *Lancet* 1991;338:1475-9.
- Leor J, Poole WK, Kloner RA. Sudden cardiac death triggered by an earthquake. *N Engl J Med* 1996;334:413-9.