

Placebo

Prof. dr. Hans De Loof



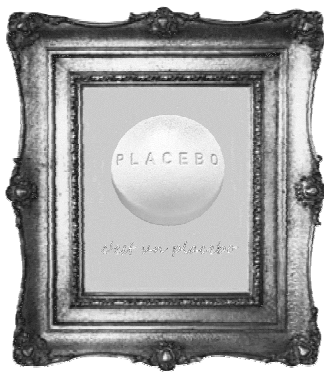
Universiteit
Antwerpen

Antwerpen 13 november 2012



There is the placebo effect: carefully planned, rigorously controlled experiments repeatedly show that the mind can affect the body's biochemistry in ways that banish pain and produce startling medical effects. Except that, like dark matter, no one is quite sure that the placebo effect really exists.

UIT:
13 things that don't make sense : the most baffling scientific mysteries of our time
Michael Brooks. (2008)
(nr 5 in de top 10 boeken van physicsworld.com uit 2009)



Probably the biggest enemy of understanding the placebo is common sense
Fields H.L.

<http://placebo.com.au/>



<http://inventedbyamommy.com>



overzicht

- Definities
- Geschiedenis van placebo
- Placebo – RCT – Dubbel Blind
- Van *decoy* naar *powerfull* naar *powerless*
 - Fabricio Benedetti
- Hoe lang werkt een placebo? Placebo bij OA
- Placebo: de onderdelen
 - Natural history, Conditionering, Regression to the mean, Hawthorn effect,...
- Speciale Placebo's
 - Nocebo
- Hoe werkt een placebo: farmacologie van het placebo effect
- Hoe verbeter je een placebo
- Placebo – mortaliteit - therapietrouw
- Etiek: in de RCT en in de "real world"
- Placebo eigenschappen en de interpretatie van RCT's
- Conclusie: farmaceutische zorg!

Placebo = latijn voor
'ik zal behagen'

Nocebo = latijn voor
'ik zal schaden'

Geschiedenis van het woord placebo

psalm 116,9:

"Placebo domino in regione vivorum"

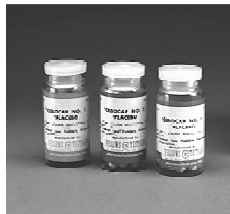
(Ik zal de Heer behagen in het land van de levenden).



Placebo:
de syncophante raadgever
uit de Canterbury Tales
van Chaucer (14^e eeuw)

50 jaar geleden ...

- Informed consent niet nodig
- In verschillende kleuren !
- The Lancet (1954):
the humble humbug



"a means of reinforcing a patient's confidence in his recovery, when the diagnosis is undoubted and no more effective treatment is possible; that for some unintelligent or inadequate patients life is made easier by a bottle of medicine to comfort their ego; that to refuse a placebo to a dying incurable patient may be simply cruel; and that to decline to humour an elderly 'chronic' brought up on the bottle is hardly within the bounds of possibility".

Dr. Marc Moens dixit februari 2012 op Radio1

"...als een arts een patiënt grondig heeft onderzocht grondig ondervraagd heeft over zijn ziektegeschiedenis en hij meent dat er geen echt actief scheikundig bestanddeel moet gegeven worden ten opzichte van de klachten die de patiënten hem heeft geformuleerd dan is het inderdaad mogelijk en dat is ook gebruikelijk soms om een placebo te geven dat wil zeggen een product waar geen scheikundig actieve stoffen inzitten maar die kunnen bij de patiënt een psychologisch evenwicht veroorzaken die hem het idee ook geeft dat de patiënt hem echt actief behandelt terwijl het voordeel van een placebo natuurlijk is dat er geen schadelijke effecten kunnen zijn want er zijn eigenlijk geen actieve scheikundig bestanddelen in "



Definitie Placebo:

schijn-geneesmiddel of
schijn-medische procedure
of
wat toegepast wordt in de controle-groep
van een klinisch experiment

PUBMED – MeSH:
Any dummy medication or treatment.

Although placebos originally were medicinal preparations having no specific pharmacological activity against a targeted condition, the concept has been extended to include treatments or procedures, especially those administered to control groups in clinical trials in order to provide baseline measurements for the experimental protocol.

Definitie Placebo effect:

Effect (+ en -) veroorzaakt
door de **verwachtingen**
t.o.v. een therapeutische interventie

m.a.w.
het effect is toe te schrijven
aan de kracht van de suggestie

PUBMED - MeSH :

An effect usually, but not necessarily, beneficial that is attributable to an expectation that the regimen will have an effect, i.e., the effect is due to the power of suggestion

Definitie ...

OPGELET!

de **totale** omvang van de verandering in de placebo arm van een klinisch experiment (RCT) is **veel meer** dan het zuivere psychobiologische “placebo effect”.

Dit **totaal** wordt soms het “percieved placebo effect” genoemd of ook de “placebo respons”.
(dit veroorzaakt veel verwarring!)

Placebo – Placebo effect

• Placebo in research:

Manier om “background noise” te elimineren en de RCT interpreteerbaar te maken, m.a.w. als controlegroep om het effect van een interventie te kunnen meten los van storende factoren.

• “Placebo effect” in de realiteit:

Onderdeel van de therapeutische respons van bijna elke therapeutische interventie.

Ook dit nog i.v.m. het “Placebo effect”

- Effect dat niet voorkomt bij onbewuste patiënten (coma), of kleiner is evenredig met de ernst van dementie. (PMID:16473462)
- Placebo effecten zijn cognitieve, gedrags of biologische reacties op de **contextuele** aspecten van een behandeling.

PLACEBO – RCT – BLINDING

- Placebo is dus nodig als “controlegroep” in het empirisch vaststellen (isoleren) van het effect van een interventie, bv testen nieuw geneesmiddel.
- “Controle” betekent natuurlijk dat de patiënt niet weet of hij al dan niet het placebo krijgt : **SINGLE BLIND**
- “Controle” betekent ook dat de meting van het therapeutisch effect “Blind” gebeurt! : **DOUBLE BLIND**
- Om effectief BLIND te zijn: randomisatie
➔ **RCT Randomised Controlled Trial**



BERLIN'S WONDERFUL HORSE
He Can Do Almost Everything but Talk—
How He Was Taught.

...and when asked the name of the Emperor, he answered, “The Emperor of the French.”

...and when asked the name of the Emperor, he answered, “The Emperor of the French.”

...and when asked the name of the Emperor, he answered, “The Emperor of the French.”

“CLEVER HANS” AGAIN.
Expert Commission Decides That the Horse Actually Reasons.
From The London Standard.

BERLIN, Sept. 13.—The remarkable horse called “Clever Hans” has just been examined by a special commission of experts, in order that a decision might be arrived at whether it is a horse possessed of extraordinary brain power or merely, like many others of its tribe, peculiarly adapted to learning tricks from

BERLIN'S WONDERFUL HORSE
He Can Do Almost Everything but Talk—
How He Was Taught.

...and when asked the name of the Emperor, he answered, “The Emperor of the French.”

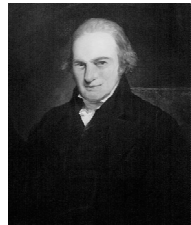
...and when asked the name of the Emperor, he answered, “The Emperor of the French.”

...and when asked the name of the Emperor, he answered, “The Emperor of the French.”

OF THE
IMAGINATION,
AS A CAUSE AND AS A CURE OF
DISORDERS OF THE BODY;
EXEMPLIFIED BY
FICTITIOUS TRACTORS,
AND
EPIDEMICAL CONVULSIONS.

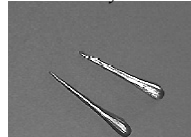
BY
JOHN HAYGARTH, M.D.
F.R.S. LOND. AND EDINB.
ACADEMY OF ARTS AND SCIENCES.

RATH, PRINTED BY R. CRUTTWEILL
AND SOLD BY
CADILL AND DAVIES, STRAND, LONDON.
1800.
Price One Shilling



John Haygarth 1800

Of the imagination as a cause and as a cure of disorders of the body



<http://www.jameslindlibrary.org>

Blind testen!

“Ontstaan”: evaluatie van mesmerism door Benjamin Franklin en Antoine Lavoisier aan het hof van Lodewijk XVI (1785)

RAPPORT
DES COMMISSAIRES
CHARGES PAR LE ROI
DE L'EXAMEN

DU
MAGNÉTISME ANIMAL.

Inspiré par ordre du Roi



A PARIS,
DE L'IMPRIMERIE ROYALE.
M DCC LXXXV.



Deze experimenten hebben voorlopers in het ontmaskeren van valse praktijken (exorcismen) door “onechte” katholieken met “placebo” wijwater (16^e eeuw).



- 17^e eeuw Vlaanderen: Jan Baptist van Helmont



- 1828 Parijs: Pierre Charles Alexandre Louis
 - aderlatingen bij pneumonie: doe statistiek van de resultaten! itt klinische “aanvoelen”



- 1948 UK: Austin Bradford Hill en Richard Doll
 - RCT met Streptomycine
 - Belang van een controlegroep
 - Belang van randomisatie (itt alternate allocation)
 - Effect klein: groot aantal patiënten nodig
 - Multicenter
 - Ethiek? ...er was toch niet genoeg streptomycine!

(Dubbel) blind: nodig om bias te verminderen!

- “blinde” neurologen evalueren MS patiënten anders in een RCT!
- *Niet* dubbel blinde run-in van een RCT heeft effect op de omvang van de placebo respons
- Blinde experimenten in Benveniste lab (Fr): ook “cellen tellen” onder een microscoop kan je beter op een blinde manier doen!
- Maar..... Een van de allereerste placebo-gecontroleerde onderzoeken werd door homeopaten uitgevoerd eind 19 eeuw!

“The Powerfull Placebo”



- 1955 JAMA paper van H. Beecher *proto-meta-analyse* van 15 trials
- “effectiveness of 35,2% ± 2,2%”
- “...*The total ‘drug’ effect is equal to its ‘active’ effect plus its placebo effect*”
!! dit is niet zo in huidige definitie v.h. ‘placebo effect’ !!
- Placebo ‘moest’ powerfull zijn om de RCT aanvaardbaar te maken en
“that ‘clinical impression’ is hardly a dependable source of information without the essential safeguards of the double unknown technique...”

“Placebo” ... geschiedenis

- Vroeger:
“alles” placebo (uitzonderingen: opium, digitalis...)
- In 10 jaar (1945-1955)
van *decoy* naar *powerfull*
- 1997: Veel details van de Beecher studie waren echter “sloppy scholarship”
Kienle et al. J Clin Epidemiol. 1997 50:1311
- 2001: “Is the Placebo Powerless?”

Placebo in 2001

The New England Journal of Medicine

Special Article

IS THE PLACEBO POWERLESS?

An Analysis of Clinical Trials Comparing Placebo with **No Treatment**

ASBJÖRN HRÓBJARTSSON, M.D., AND PETER C. GÖTZSCHE, M.D.

N Engl J Med 2001 344:1594.

Is the placebo powerless ?

Conclusions:

We found little evidence in general that placebos had powerful clinical effects. Although placebos had no significant effects on objective or binary outcomes, they had possible small benefits in studies with continuous subjective outcomes and for the treatment of pain. Outside the setting of clinical trials, there is no justification for the use of placebos.

Hróbjartsson A, Gotzsche PC. N Engl J Med 2001 344:1594-602.

Controverse - Polemiek?

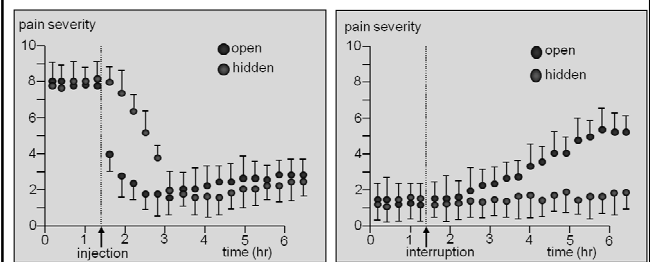
- Andere meta-analyse met ander besluit:
Placebo NNT~7 (niet verwaarloosbaar!)
(Wampold et al. J Clin Psychol. 2007 63:401)
- Er zijn verschillende soorten "placebo effecten" en dus is een meta-analyse niet gepast.
- RCT is ontworpen om empirisch werking van farmacon vast te stellen
en niet voor de studie van het "placebo effect"

"Placebo" vandaag...

- In 50 jaar (1945-2001) van *decoy* naar *powerfull* naar *powerless*
- Definities lopen uiteen en veroorzaken veel verwarring!
- MAAR! recent is er methodologisch onberispelijk labo-onderzoek naar het "placebo effect"!
- 2005 placebo terug "*powerfull*" in bepaalde situaties o.a. door werk van Fabrizio Benedetti

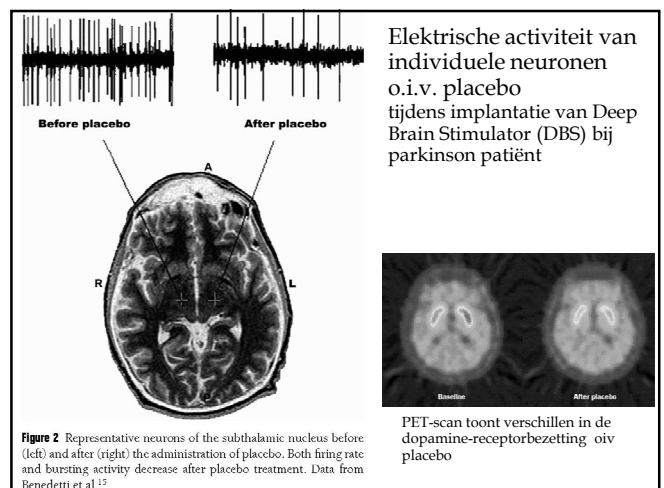
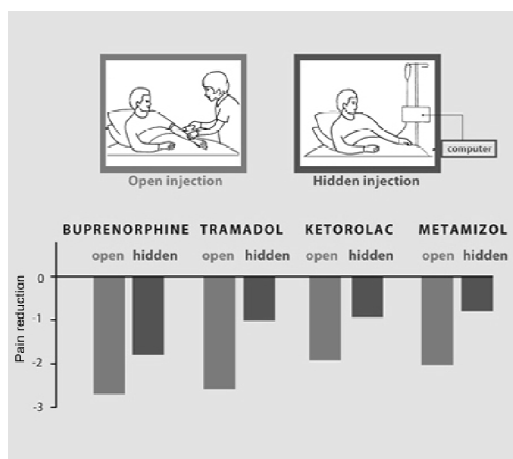


Open of verborgen pijnstiller



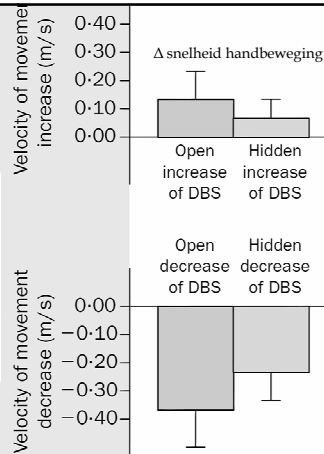
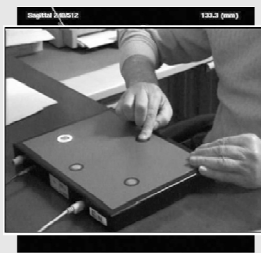
Opioid postoperatief

Colloca et al. Lancet Neurology 2004;679-84



Deep Brain Stimulation

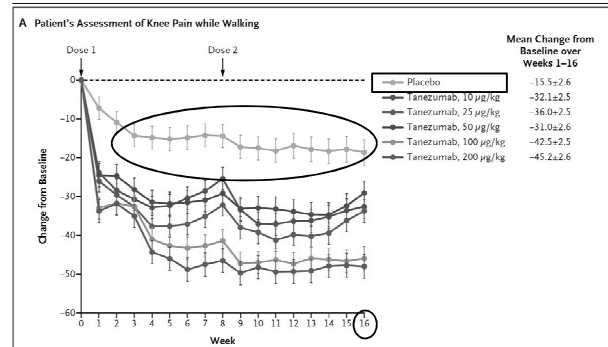
Ziekte van parkinson



Benedetti F et al. J Neurosci 2003; 23: 4315

Placebo en Osteoarthritis

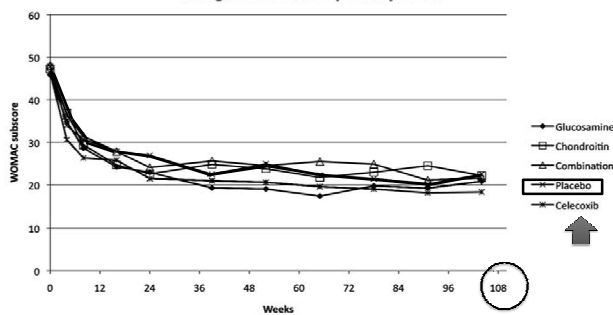
TANEZUMAB FOR OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE



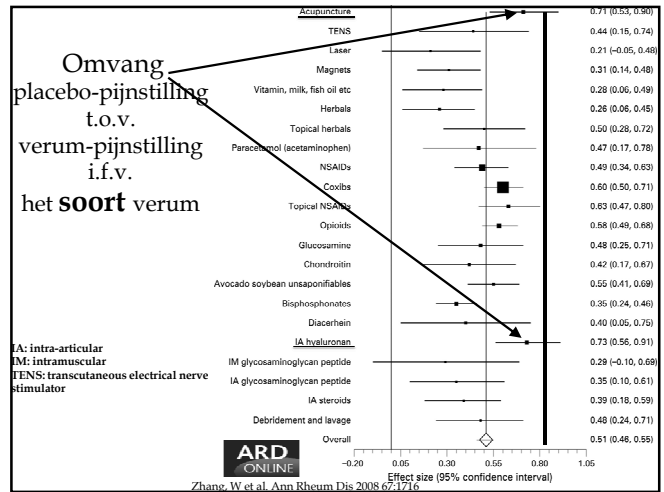
The New England Journal of Medicine 30 sept 2010

Placebo en Osteoarthritis

Change in WOMAC pain by week

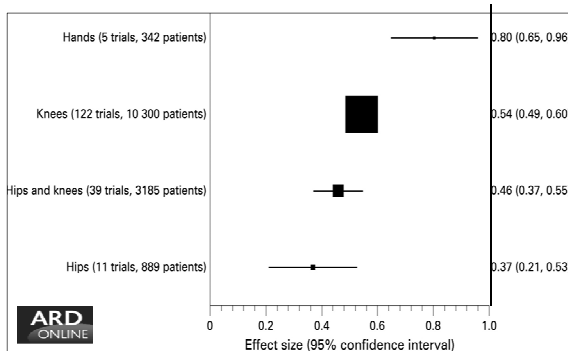


GAIT studie Sawitzke AD et al. Ann Rheum Dis. 2010 69:1459



Zhang, W et al. Ann Rheum Dis 2008 67:1716

Omvang placebo-pijnstilling osteoarthritis i.f.v. anatomische locatie

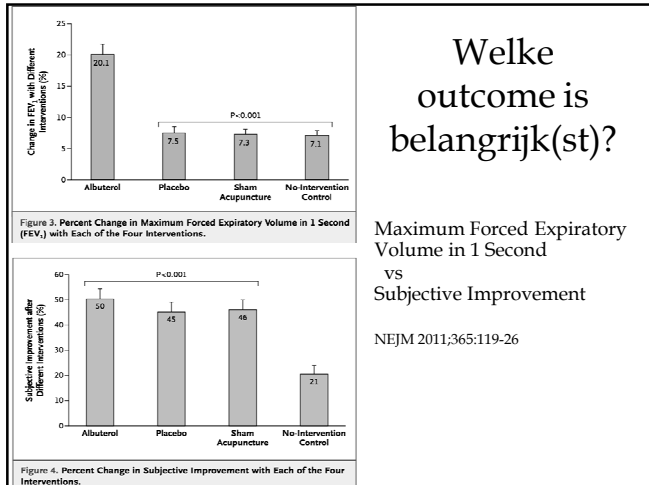


Zhang, W et al. Ann Rheum Dis 2008 67:1716

Placebo bij OA effect op wat we meten !

Outcomes	Studies	Patients	Effect size	95% CI
Pain	180	14 686	0.51	0.46 to 0.55
Function	80	8289	0.49	0.44 to 0.54
Stiffness	72	7529	0.43	0.38 to 0.49
Doctor's global assessment	21	3459	0.66	0.53 to 0.78
Walking time/distance (vs pain)	11	526	0.22 (0.51)	0.08 to 0.35 (0.36 to 0.65)
Quadriceps strength (vs pain)	2	35	-0.24 (0.10)	-0.72 to 0.23 (-0.37 to 0.57)
Joint space width (vs pain)	5	458	0.32 (0.44)	0.17 to 0.46 (0.11 to 0.46)
Knee circumference (vs pain)	2	65	0.45 (0.56)	-0.21 to 1.10 (0.09 to 1.03)
Range of motion (vs pain)	3	134	0.04 (0.48)	-0.36 to 0.43 (0.13 to 0.83)

Zhang, W et al. Ann Rheum Dis 2008 67:1716



Juist en Fout (1)

- FOOT: “the placebo effect” is 1/3 van het totale therapeutische effect
Kan variëren tussen “0-100%”
- FOOT: 1 op 3 patiënten reageert op placebo
Er is een sterke context-afhankelijkheid

Ernst E. Drug Discov Today. 2007 12:413

Juist en Fout (2)

- FOOT: placebo-responders zijn anders
(e.g. Minder slim....)
Men kan dit *vooralsnog* niet voorspellen
(er zijn hints naar genetische factoren)
- FOOT: enkel ingebeeelde klachten reageren op placebo
Een brede waaier van symptomen reageren op een placebo, bovendien een ingebeeelde klacht is ook een klacht!

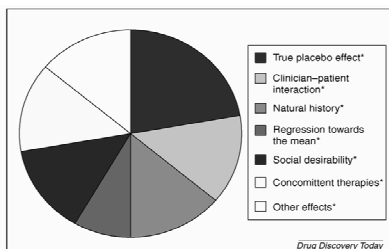
Ernst E. Drug Discov Today. 2007 12:413

Hoe verklaren we wat er gebeurt met de placebo-groep in een RCT?

of

Wat zijn de componenten van het “percieved” placebo effect?

Onderdelen *percieved* placebo effect



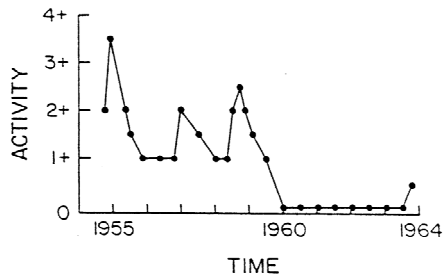
Ernst E. Drug Discov Today. 2007 12:413

Natural history

- We genezen vanzelf !!
anders was Homo sapiens uitgestorven...
- Van groot belang bij bv. hoofdpijn, common cold, hoest of een eenvoudige verstuiking...
- Heel dikwijls kennen we het natuurlijke verloop van een ziekte niet erg goed
(bv. multiple sclerose)

Vandaar het belang van een controlegroep in een trial!

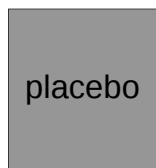
The “natural history” of systemic lupus erythematosus bij een patiënt voor de komst van immunosuppressive behandelingen.



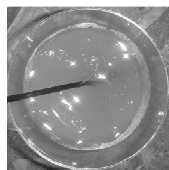
Regression to the mean

- Theoretisch concept uit de statistiek
- Bij meting “extreme” waarde is er zeer veel kans dat men bij een tweede meeting een lagere waarde meet.
- De patiënt ziet de arts *op het moment dat zijn probleem het grootst is* en dus is er een grote kans dat de situatie verbetert.
- Omvang zeer moeilijk in te schatten!

Conditionering



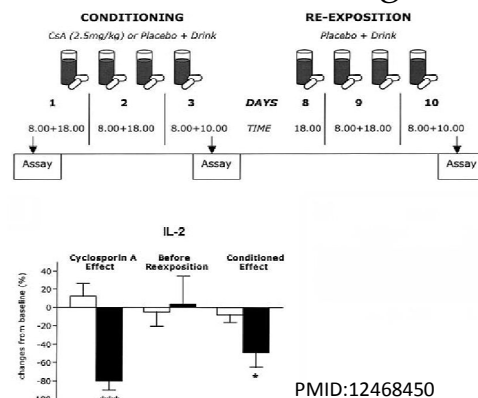
+



ciclosporine + groen drankje ➔ *immunosuppressie*
placebo + groen drankje ➔ *immunosuppressie*

Amanzio, Benedetti. J Neurosci 1999 19:484.
Goebel et al. FASEB J 2002 16:1869.

Conditionering



Hawthorne effect

- Alleen al het feit dat men in een studie meedoet, of ervoor geselecteerd wordt, resulteert in een verbetering voor de patiënt!



De Standaard

www.standaard.be

Juiste licht doet klas plots beter studeren

vrijdag 03 oktober 2010

Philips test nieuw verlichtingsproject op school

TURNHOUT Het juiste licht in de klas kan ervoor zorgen dat de leerlingen beter oplettend, geconcentreerder zijn of net rustiger. Dat bewoelen de tests in vier scholen met een lichtstelsel van Philips, speciaal ontworpen voor de klas.



Philips
© Philips

Schoolvision heeft het nieuwe lichtstelsel dat Philips uittest. In essentie bestaat het uit TL-lampen met warm licht, en lampen met koud licht. Door die twee te doseren en met de lichtsterkte te spelen, wordt in de klas de juiste sfeer gecreëerd.

'Als de leerlingen een toets hebben, moet je ervoor zorgen dat ze zich meer concentreren, terwijl je hen voor een debat net moet activeren. Als ze overactief zijn, moet je ze dan weer tot rust brengen', zegt Dirk Pauwels, de verantwoordelijke van het project bij Philips Lighting. De lesaan kan zelfs tijdens de les op een eenvoudige manier van de ene sfeer op de andere overschakelen, bijvoorbeeld door de leerlingen eerst geconcentreerd te laten luisteren, en ze dan te 'activeren' voor een debat.

Expectation Effects Behind the Placebo Response in RCT

- **Hawthorne effect:**
Subjects respond to knowledge of being evaluated and observed
- **Jastrow effect:**
Subjects respond to explicit expectation about outcome
- **Pygmalion effect:**
Evaluators expect therapeutic benefit, so they see it
- **John Henry effect:**
Control subjects attempt to emulate expected outcomes
- **Halo effect:**
Subjects respond to treatment novelty (i.e., new technology)
- **Experimenter effect:**
Evaluators consciously (or not) interpreted outcomes differently
- **Socialization effect:**
Others reporting feigned (apparent) benefit influence outcomes
- **Value effect:**
Costs influence expected outcomes

Olshansky B. J Am Coll Cardiol. 2007 30 49:415

Heeft chirurgie een placebo-respons?



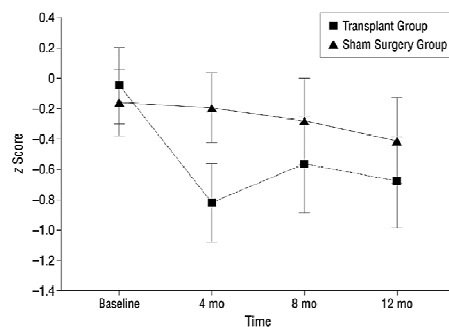
arthroscopic lavage $\pm$ debridement niet beter dan placebo

BIMAL: bilateral internal mammary artery ligation
chirurgische behandeling voor angina niet beter dan placebo!

Moseley et al. N Engl J Med 2002 347:81
Dimond et al. Am J Cardiol 1960 5:483
Cobb et al. N Engl J Med 1959 260:1115

Mean changes in Physical functioning quality of life from baseline to 12 months:

actual surgery

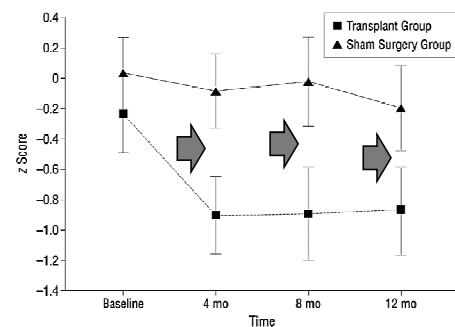


McRae, C. et al. Arch Gen Psychiatry 2004 61:412

ARCHIVES OF
GENERAL PSYCHIATRY

Mean changes in Physical functioning quality of life from baseline to 12 months:

perceived surgery

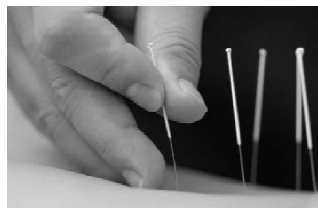


McRae, C. et al. Arch Gen Psychiatry 2004 61:412.

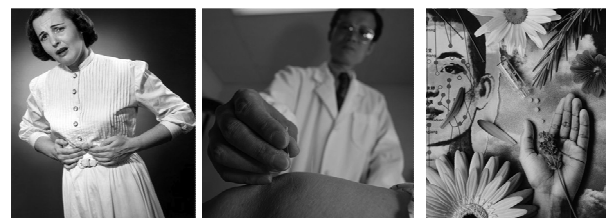
ARCHIVES OF
GENERAL PSYCHIATRY

Speciale placebo's

- computergestuurde dosering op onbepaald moment in de tijd
- op de wachtlijst plaatsen bij psychotherapie
- niet "aan" zetten van medical device
bv pacemaker, ultrasonen-device,
transcraniale magnetische therapie
- speciale acupunctuur
"sham" naalden
(Streitberger needle)
- Vicks® vaporub
onder de neus
van de moeder...



Acupunctuur voor IBS irritable bowel syndrome



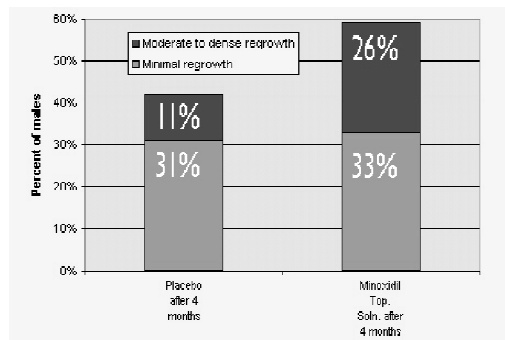
observation 3%

impersonal sham 20%

augmented sham 37%

Kaptchuk et al. BMJ 2008 336:999

Male Response to Minoxidil Topical Solution % reporting hair regrowth



Nocebo

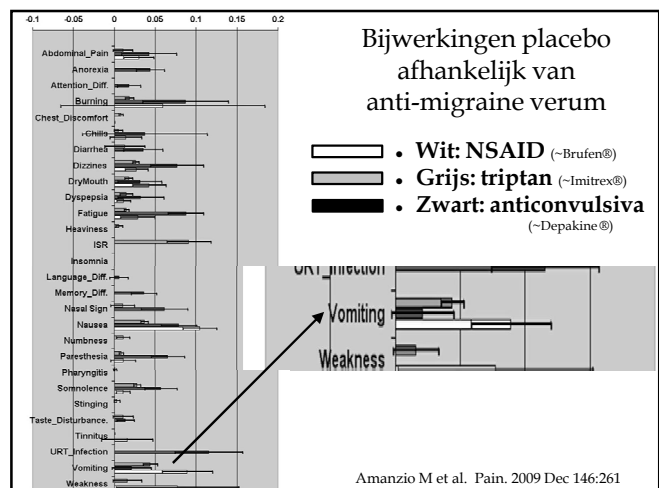


Bijwerkingen in de placebo groep: **nocebo**

- Komt zeer veel voor $\approx$ 1 op 4
 - Vermoeidheid, hoofdpijn, duizeligheid, slapeloosheid, nausea.....
- $\pm$ Meer bij vrouwen dan mannen
- Meer bijwerkingen bij placebo 2 of 3 x daags t.o.v. 1 x daags
- **Zou** een correcte beschrijving van de *frequente* bijwerkingen van het verum moeten toelaten dmv RCT's
- Deels oorzaak drop-out in placebo-groep!

Nocebo in clinical trials

- Een belangrijke graadmeter van de intervariabiliteit van de (rapporterings)-kwaliteit klinische studies.
- Dikwijls kleiner dan bij een bevraging van symptomen in de "algemene populatie".
- Omvang stijgt soms opmerkelijk bij *specifieke* bevraging (23% $\rightarrow$ 71%).
- **Bijkomende** reden om voorzichtig te zijn in het extrapoleren van klinische studies naar de *real world*.



Hoe werkt het placebo?

Wat is de biologie/farmacologie van de placebo-effecten

Placebos and painkillers: is mind as real as matter?

Hoe werkt het placebo: progress report

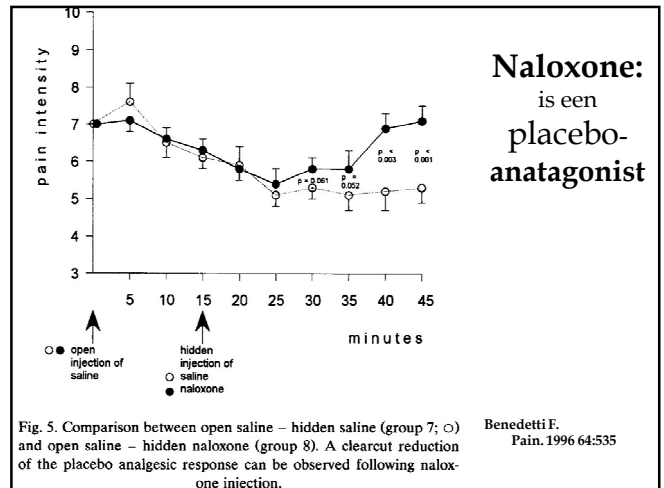
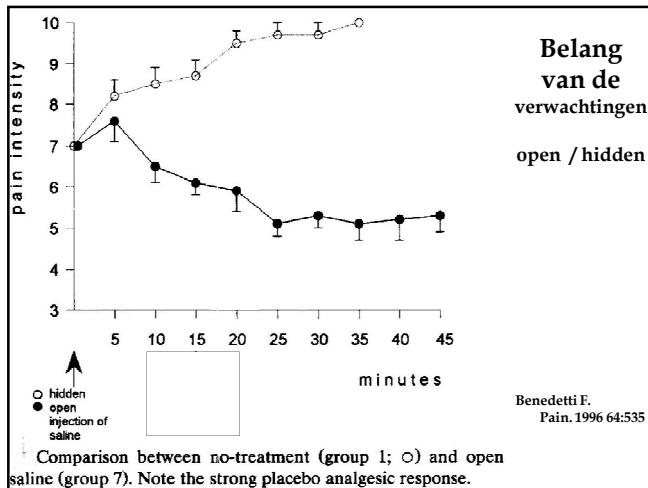
Luana Colloca and Fabrizio Benedetti

Abstract | Considerable progress has been made in our understanding of the neurobiological mechanisms of the placebo effect, and most of our knowledge originates from the field of pain and analgesia. Today, the placebo effect represents a promising model that could allow us to shed new light on mind-body interactions. The mental events induced by placebo administration can activate mechanisms that are similar to those activated by drugs, which indicates a similarity between psychosocial and pharmacodynamic effects. These new neurobiological advances are already changing our conception of how clinical trials and medical practice must be viewed and conducted.

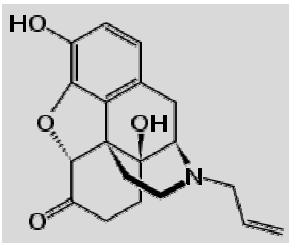
It is important to note that this response is a part that can be defined which includes benefit¹⁻¹⁷ and. In other words, placebo effect, it looks for different conditions. A decade that explores the role of placebo in this article: expectancy model with interactions. So far, the placebo effect has been studied in clinical research.

NATURE REVIEWS | NEUROSCIENCE

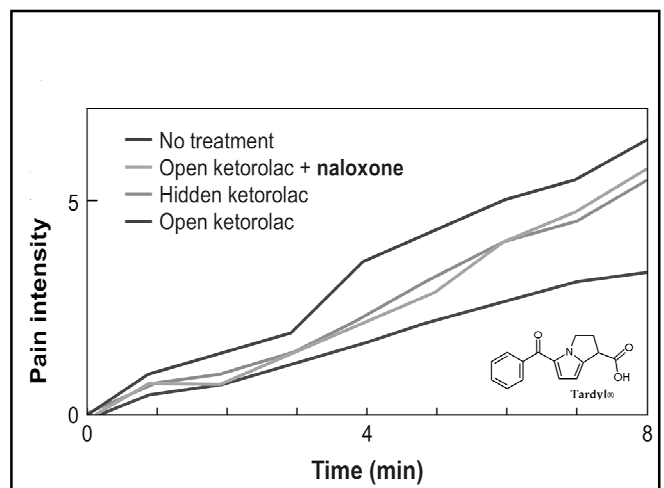
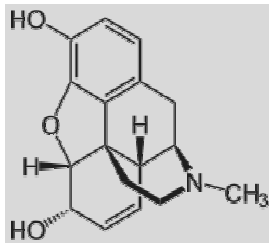
VOLUME 6 | JULY 2005 | 545

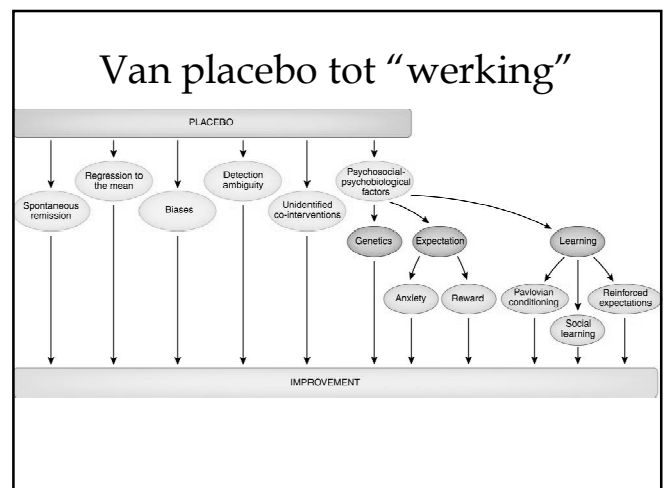
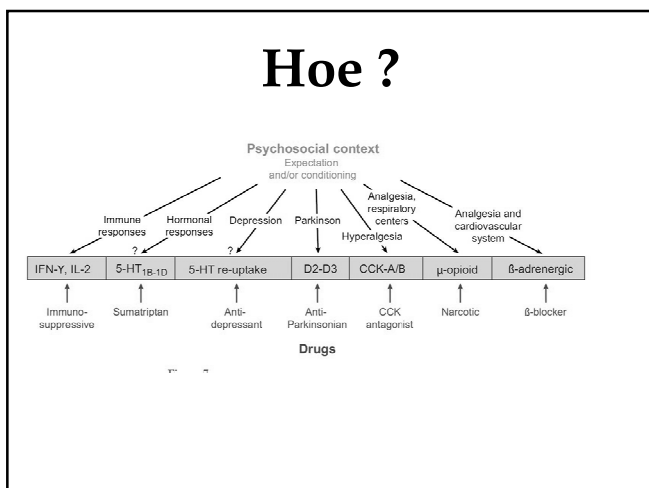
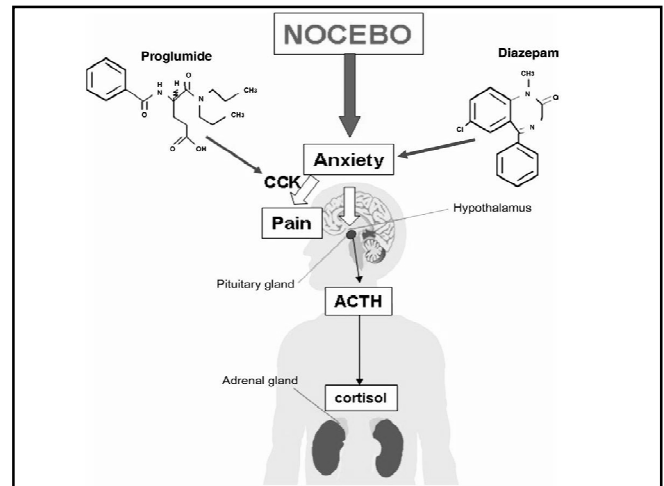
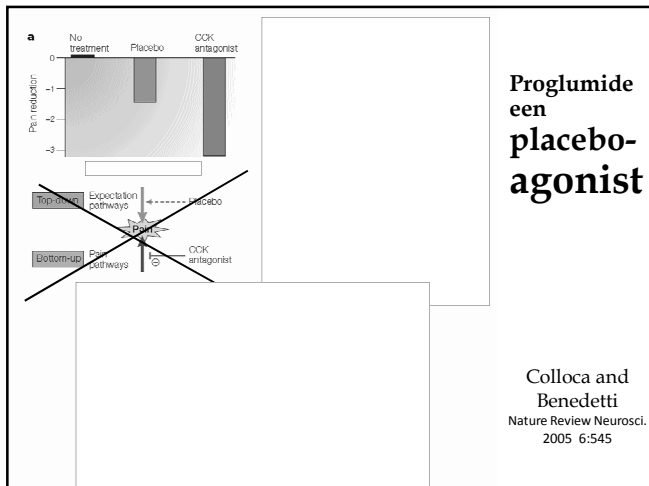
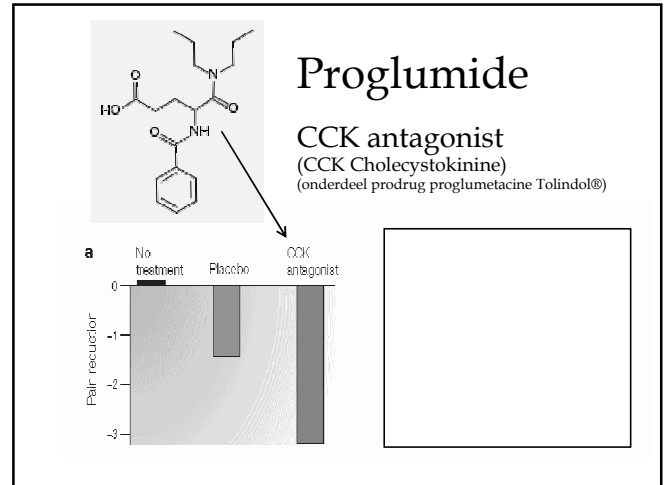
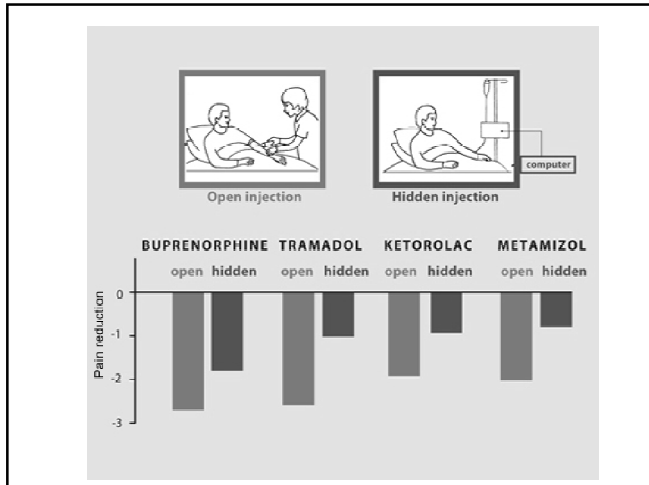


Naloxone



Morfine



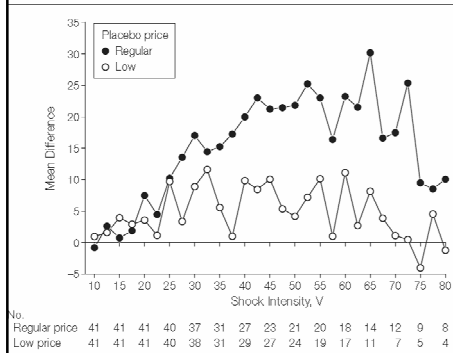


Hoe verbeter je een placebo?

Hoe verbeter je een placebo

- Kleur - vorm
 - Rood beter pijnstillend
 - Blauw en groen rustgevend
 - Capsule beter dan tablet
- Frequentie toedienen (idem nocebo)
- Spektakelwaarde
 - IV, ampullen, naalden...
- Prijs, enkel het vermelden is soms voldoende
- Verpakking (dat weten de fabrikanten ook)
- "Stijl" van de gezondheids-werker !

Figure. Pain Ratings by Voltage Intensity

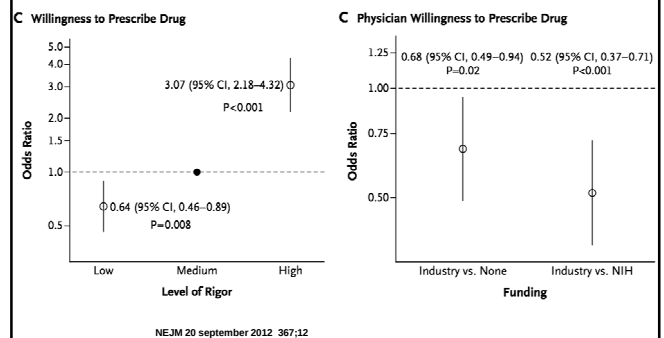


De prijs van placebo

Waber RL et al.
JAMA. 2008 299:1016

Mean difference in pain ratings, after vs before placebo, by voltage intensity. Higher value indicates greater pain reduction. The table depicts the intensity of the shocks and the number of observations in the regular-price and low-price conditions. *P* value is less than .05 for the shock intensities 27.5 V through 30.0 V, 35.0 V through 75.0 V, and 80.0 V.

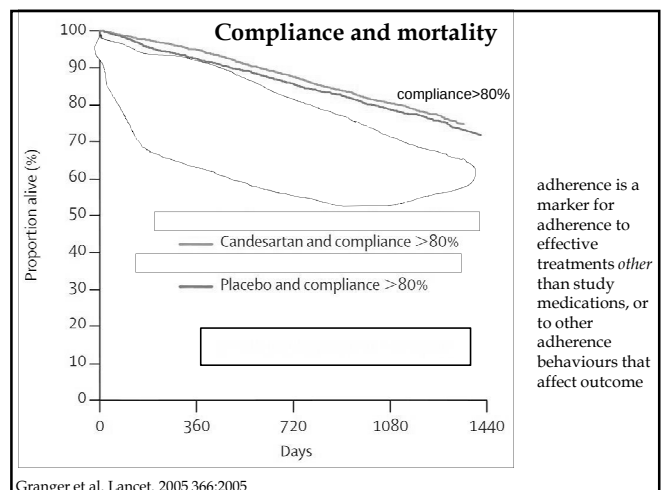
Bias in de interpretatie klinisch onderzoek



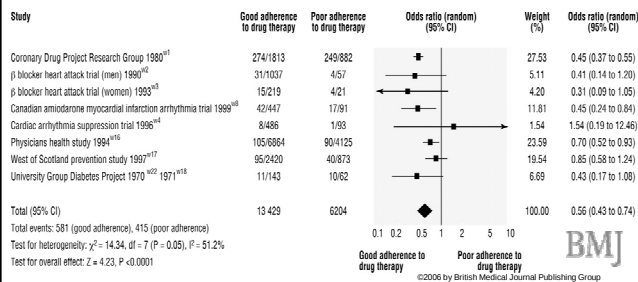
Therapietrouw aan placebo... en mortaliteit

- Clofibrate study 1960s (Coronary Drug Project)
 - Over 5 jaar geen verschil in mortaliteit placebo-verum maar ...
 - Zowel voor placebo als clofibrat
 - >80% therapietrouw mortaliteit 15%
 - <80% therapietrouw mortaliteit 28%
- Deze gegevens zijn meermaals gerepliceerd: Hypertensie, hartfalen, sec. preventie MI

Olshansky B. J Am Coll Cardiol. 2007 30 49:415



Association between adherence to placebo and mortality.



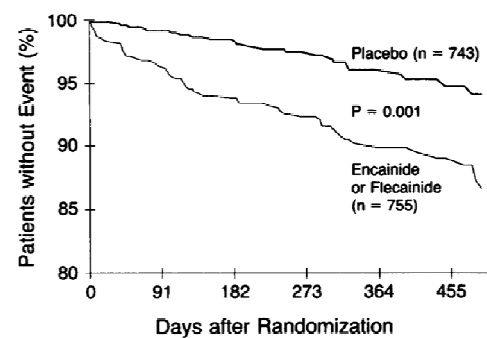
Simpson S H et al. BMJ 2006;333:15

Mogen we een placebo gebruiken?

Ethiek? Placebo in de RCT

- Mogen we een effectieve therapie achterwege laten bij een patiënt door hem placebo te geven? (Equipoise)
 - Helsinki Code: NEEN !!
 - Bv. hypertensie-trial vandaag!
- Ethisch placebo gebruik mogelijk als we de benefit een middel nog niet kennen *en dat is net de opdracht van de RCT!*
- Alternatief:
Non-Inferiority trial, add-on trial

CAST trial



Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (N. Engl. J. Med. 1989 321:406)

Dit was op fysiologische basis een complete verrassing! Studie vroegtijdig gestopt

Effect of Xuezhikang, an Extract From Red Yeast Chinese Rice, on Coronary Events in a Chinese Population With Previous Myocardial Infarction

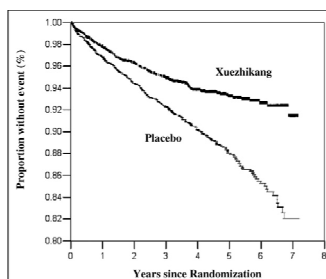


Figure 1. Kaplan-Meier curves for the proportion of patients without primary events in the XZK and placebo groups.

American Journal of Cardiology
Volume 101, Issue 12, Pages 1685-1690, 15 June 2008

Sinds de publicatie van de 4S studie in 1994 is het is **onethisch** om een studie in secundaire preventie uit te voeren waarbij men **geen** statine geeft!

The study protocol was approved by the data and safety monitoring and regional ethics committees of each study site, and informed consent forms were signed by all enrolled patients before study initiation. This randomized, double-

De methodologisch superioriteit van placebo gecontroleerde RCT is op zich geen ethische argument.



**First the patient
then the science**

Placebo in the real world?

- Door ±50% artsen gebruikt (cave definitie)
66% vindt gebruik ethisch!
- In een open maatschappij kan men moeilijk verzekeren dat een patiënt dit niet ontdekt
- De impact van zo'n ontdekking op de vertrouwensrelatie is nefast. (hoe zou je zelf reageren....)
- Ook vertrouwensrelatie met andere gezondheidswerkers, verpleging, apotheker staan op het spel!

Placebo buiten de RCT is onethisch ook bij kinderen

Placebo "Guidelines"?

- BMJ 14june 2008, Kamerow:
"While I can think of situations in which it might be appropriate for doctors to administer a placebo pill, I can't say the same for parents"
- BMJ 3 may 2008, Pittrof and Rubenstein:
A placebo may be used where:
 - Placebo treatment is initiated after full discussion with the patient of the options
 - The patient has given informed consent and this has been documented, and
 - The patient is given full disclosure of the nature of the placebo treatment, including the evidence base, if they ask about it.

Hier is een gebrek aan interne logica....

American Pain Society

The deceptive use of placebos and the misinterpretation of the placebo response to discredit the patient's pain report are unethical and should be avoided.

The ethical use of placebos is justified only as a part of studies of therapeutic efficacy in consenting subjects and not as the ongoing treatment when the trial is over.

Health care providers, when using placebos, have an ethical obligation to ensure that placebos are not used for the punishment, deception, or long-term undertreatment of patients with pain.

The use of informed consent is essential in all therapeutic situations, including those involving placebos.

The Journal of Pain, Vol 6, No 4 (April), 2005; pp 215-217

Wat betekent het aanwezig zijn van een placebo voor de interpretatie van de RCT?

Drop-out rate RCT placebo vs verum

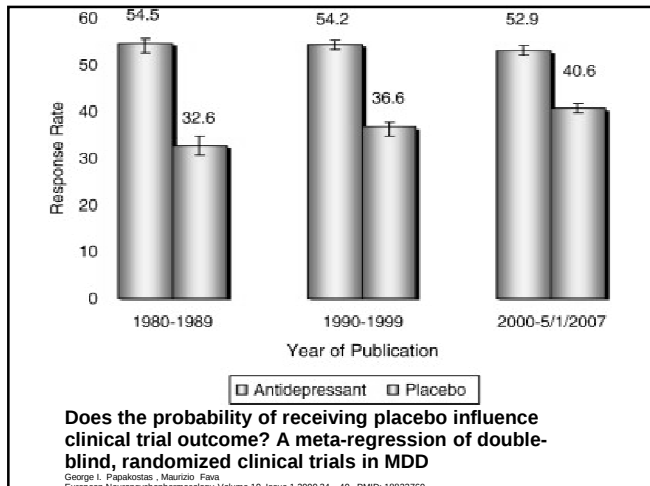
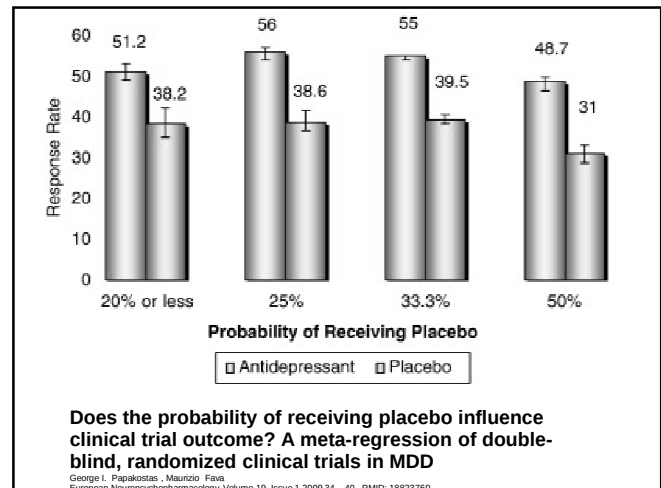
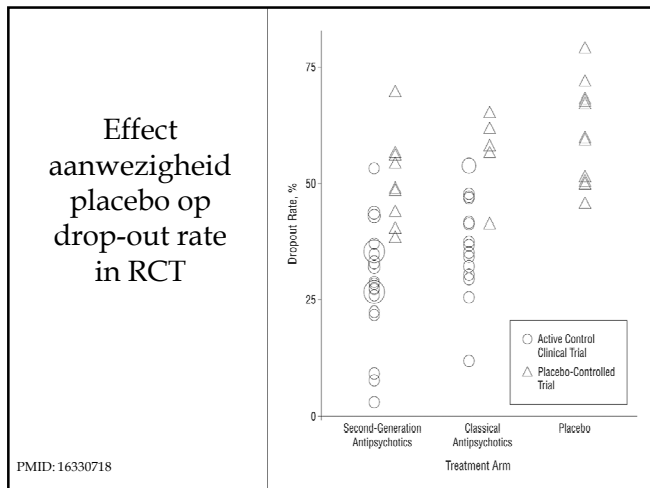
Type of Antipsychotic	No. of Trials	Mean Dropout Rate, %*	
		Placebo Arms	Active Treatment Arms
Second-generation antipsychotic	11	60.2	> 48.1
Classical antipsychotic	5	63.3†	> 55.4
All antipsychotics	11	60.2	> 48.9

Comparison of Dropout Rates in Placebo-Controlled Trials (PCTs) With Placebo Arms and With Active Treatment Arms
Arch Gen Psychiatry. 2005 Dec;62(12):1305-12.

Drop-out rate in verum groep ifv aanwezigheid placebo in de controlearm

Type of Active Treatment	Mean Dropout Rate, %*	
	PCTs	ACTs
Second-generation antipsychotic	48.1	> 28.3
Classical antipsychotic	55.4	> 37.2
All antipsychotics	48.9	> 30.3

Comparison of Dropout Rates in Placebo-Controlled Trials (PCTs) With Placebo Arms and With Active Treatment Arms
Arch Gen Psychiatry. 2005 Dec;62(12):1305-12



De studie van placebo Wat levert het op?

Conclusie

- Placebo effect is reëel !
en zeer context-gevoelig
- Nieuwe neuro-farmacologische inzichten!
(maar deze kennis is zeker nog onvolledig)
- Nieuwe inzichten in de kwaliteiten/beperkingen van de RCT
- Gebruik van placebo in *sommige* RCT's staat niet ter discussie

EN ...!

- Mind-Body dualisme *a la Descartes* is FOUT!
MIND = MATTER !
Het ene beïnvloedt het andere
- We moeten (als wetenschapper) rekening houden met “het subjectieve”, met de “meaning” van de interventie voor de patiënt
(pijn is wat de patiënt rapporteert als pijn!)
- De context – historiek is belangrijk en maakt “isolatie” van het experiment moeilijker.

*Ook veel wetenschappers hebben het daar moeilijk mee....
en liever “het subjectieve” gewoon negeren.*

Placebo in “the real world”

- Placebo-effect is groter/belangrijker bij “subjectieve” eindpunten gerapporteerd door patiënt. (bv pijn)
- Deze effecten zijn reëel en (zeer) relevant voor de patiënt.
- Placebo's gebruiken in “the real world” is onethisch *
- **Placebo effect en perceived placebo respons verklaren (bijna) alle effecten van “alternatieve therapieën”.**

*bijna altijd

Farmaceutische zorg conclusie

VERZORG JE “PLACEBO EFFECT”!

Door goed/enthousiast advies te verlenen bij medicatie

Zonder je geloofwaardigheid te verliezen

Dit veronderstelt dat je advies **wetenschappelijk** onderbouwd is

Why?
Waarom werkt
het placebo?



Theodosius Dobzhansky

"Nothing in Biology Makes Sense
Except in the Light of Evolution"

Theodosius Dobzhansky (1900 – 1975)

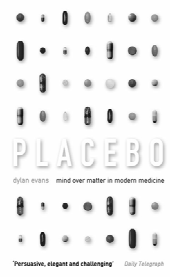
Boeken over Placebo



ISBN-10: 067466986X



ISBN-10: 0199559120



ISBN-10: 0195220544