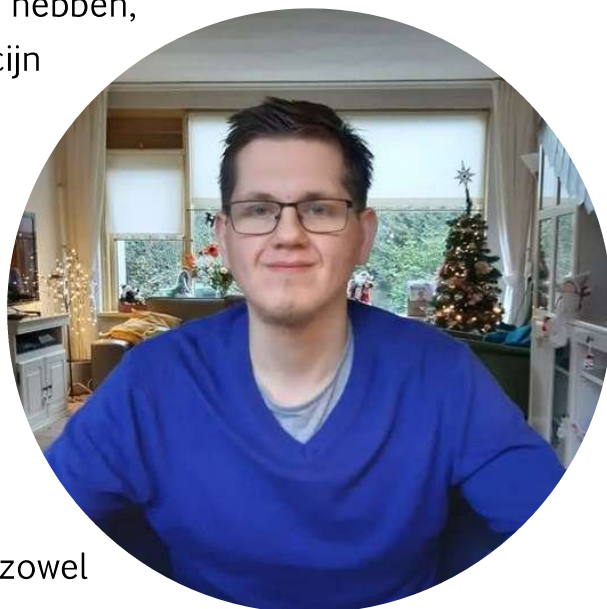




Kan een placebo toch effect hebben?

In de eerste helft van de 19^e eeuw werden Chinese immigranten aangenomen om mee te helpen met het aanleggen van spoorwegen in de VS¹. De immigranten namen “Snake Oils” mee. Deze medicijnen zouden helpen tegen reumatische artritis en andere gewrichtsklachten en werden al eeuwenlang gebruikt in China. Het medicijn werd gemaakt door ratelslangen te koken en zou een positief effect kunnen hebben, aangezien het veel omega-3-vetten bevat. Het medicijn werd populair in de VS en werd dan al snel nagemaakt, maar dan zonder ratelslangenolie, waardoor het klinische effect verdween. Echter, werd het verkocht als een middel dat juist iedere kwaal zou genezen, en kon het wel als placebo gebruikt worden om de mensen tevreden te houden².



Vandaag de dag worden nog steeds bij zowel mensen als dieren placebo's gebruikt, bijvoorbeeld in “Randomized Controlled Trials” (RCT's). Vaak weten zowel de (dieren)arts die het medicijn of de placebo geeft als de ontvangende participant/diereneigenaar niet wie het daadwerkelijke medicijn krijgt en wie de placebo. Alleen de onderzoekers weten wie het nieuwe middel krijgt en wie een placebo. Hierdoor kunnen de (dieren)artsen en de ontvangers het onderzoek niet beïnvloeden, wat bias zal voorkomen³. Het geven van een placebo in plaats van een al bestaand medicijn zal er wel voor zorgen dat de patiënten in de controlegroep van een behandeling worden onthouden. Hierbij moet dus een afweging worden gemaakt tussen het welzijn van de individuele welzijn van de patiënt, en de bijdrage aan het wetenschappelijk onderzoek voor de “greater good”. Aan de hand van 3 voorbeelden zal dit artikel proberen om de voordelen en de ethische vereisten van placebogebruik te bepalen.

Geschreven door Sebastian Askholm,

Tweedejaars masterstudent Geneeskunde



Placebo's in vaccinonderzoek:

De eerste situatie gaat over onderzoek naar vaccins tegen virussen die relevant zijn voor de menselijke populatie, of dierlijke populaties. Hier is de mogelijkheid om een indexgroep en een controle placebogroep te gebruiken. Het zou dan ethisch lijken om de placebogroep na het onderzoek ook de vaccinatie te geven. Dit zou betekenen, binnen een versnelde ontwikkeling zoals bij Covid-19 het geval was, dat veel vaccinaties al gereserveerd moeten worden voor de controle placebogroep⁴. Hierdoor blijven er te weinig doses over voor kwetsbare mensen of dieren⁵. Er moeten daarom prioriteiten gesteld worden. De meeste mensen of dieren uit de controlegroep zouden niet tot een kwetsbare groep behoren buiten de trials en daarom geen directe schade oplopen of veroorzaken als ze alleen maar een placebo krijgen. Ook zou het geven van een vaccin aan de controlegroep het onderzoek minder betrouwbaar maken. Dit omdat de trials zo zijn opgezet dat zij representatief zijn voor de bevolking en dat zijn ze niet meer als iedereen uit een trial gelijk het vaccin krijgt, terwijl niet de hele bevolking of dierlijke populatie gelijk gevaccineerd kan worden. De controlegroep een vaccin geven, desnoods van

een ander bedrijf, in plaats van een placebo zou dan resulteren in grote verliezen van bruikbare onderzoeksdata⁴. Daarnaast kan ook binnen een trial bepaald worden hoeveel het placebo-effect bijdraagt aan het effect van het echte medicijn. Wel moeten de participanten/diereneigenaars van het onderzoek duidelijk worden uitgelegd dat er de mogelijkheid is dat er een placebo wordt toegediend en dat het meedoen aan het onderzoek niet kan garanderen dat ze erna gelijk het echte vaccin zullen krijgen.

Het voorschrijven van placebo's in de zorg (humaan):

De tweede situatie is het voorschrijven van placebo's aan patiënten door (huis)artsen. Een placebo kan worden voorgeschreven als er minder van het echte medicijn beschikbaar is, om zo toch de patiënt tevreden te houden. Dit vergroot het vertrouwen van de patiënt in de zorg. Ook bevordert dit de therapietrouwheid van de patiënt in het geval het echte medicijn weer beschikbaar komt of wanneer de patiënt een ander medicijn nodig heeft⁶. Placebo's voorschrijven heeft nog meer voordelen. Zo kunnen placebo's helpen tegen pijn en misselijkheid⁷, en kunnen ze zorgen voor afgifte van dopamine in de nucleus accumbens, wat zorgt voor een fijn gevoel door het placebo-effect⁸. Daarnaast kunnen placebo's worden



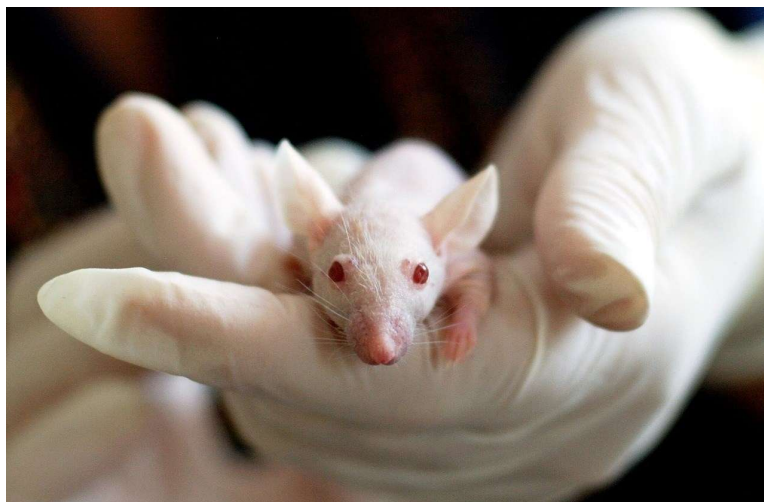
Figuur 1. Covid-19 vaccinatie

Bron. pixabay.com



voorgeschreven tegen mentale aandoeningen zoals depressie. Uit onderzoek blijkt dat 50% van het effect van antidepressiva alleen al komt door het placebo-effect van een antidepressivum krijgen, of dat nou een echt medicijn of

een placebo is⁹. In een enquête aan huisartsen in het Verenigd Koninkrijk geeft 77% aan wekelijks bewust een of meerdere malen een placebo voor te schrijven¹⁰. Waarschijnlijk ligt het daadwerkelijke percentage nog hoger, want huisartsen hebben vaak niet door dat ze een placebo voorschrijven. Dit zijn per definitie medicijnen die geen klinisch relevante werking zullen hebben, zoals een medicijn in te lage dosering of antibiotica tegen infecties die eigenlijk viraal zijn¹¹. Deze medicijnen kunnen alsnog wel bijwerkingen hebben. Ook kunnen middelen zonder therapeutische werking het omgekeerde van een placebo-effect opwekken, een zogenaamd nocebo-effect. Deze effecten kunnen onder andere misselijkheid, sufheid, angst en een verlaging van de bloeddruk zijn¹². Het verkeerd voorschrijven van een echt medicijn telt niet als ware placebo en geeft daarmee een verhoogd risico op bijwerkingen. Ook is het van belang dat de meest voorkomende nocebo-effecten van de placebo aan de patiënt worden verteld. Echter is het hier van belang dat de patiënt niet zou moeten weten dat het om een placebo gaat, omdat anders het placebo-effect minder sterk zal zijn.



Figuur 2. Rat voor wetenschappelijk onderzoek
Bron. piaxabay.com

Placebo's in veterinaire onderzoek en het placebo-effect bij voorschrijven aan dieren:

Een mens kan met een placebo geloven dat er een daadwerkelijke behandeling is toegepast, omdat die weet dat een behandeling de gezondheid moet bevorderen. Het is nog niet duidelijk hoe goed dieren dit verband kunnen leggen, maar desalniettemin blijkt het placebo-effect in meerdere situaties te bestaan bij dieren. Dit zou bijvoorbeeld door conditionering kunnen komen. Dieren die zich ziek voelen en na een bezoek aan de dierenarts, met onderzoek en toediening van medicatie, zich beter voelen, zouden de link kunnen leggen tussen een bezoek aan de dierenarts en zich weer beter voelen. Door tijdens het bezoek aan de dierenarts een onderzoek uit te voeren in combinatie met de toediening van een placebo, zou het dier weer kunnen opknappen¹³.

Een voorbeeld hiervan is een studie waarbij ratten een pijnprikkel moesten ondergaan om bij eten te kunnen komen. Ratten die injecties met pijnstillers kregen, gingen vaker naar het eten dan ratten die een placebo kregen, door de verminderde pijn. Toen de ratten met pijnstillers ook het placebo kregen, bleven ze alsnog vaker naar het eten gaan



zonder echte pijnstilling te krijgen. Dit zou dus kunnen betekenen dat het placebo-effect bij deze dieren werkt door conditionering¹⁴.

Ook bij onderzoek naar medicijnen voor dieren wordt het placebo-effect toegepast. In een studie naar medicamenteuze behandeling van epilepsie bij honden bleek het placebo-effect te werken. Bij 79% van de honden die een placebo ontving, was er een meetbare afname van het aantal epileptische insulten. Natuurlijk is dit een heel specifiek voorbeeld, waaruit niet geconcludeerd kan worden dat ieder soort placebo bij iedere diersoort zal werken. Ook kan het zijn dat er bias is ontstaan doordat de eigenaren van de honden hoge verwachtingen van de placebo hadden en daarom positiever rapporteerden dan de resultaten in werkelijkheid waren¹⁵.

Conclusie en discussie:

Voor het gebruik van placebo's in onderzoek naar vaccins geldt de vereiste dat er "informed consent" van de patiënt/diereneigenaar moet zijn dat er mogelijk enkel een placebo zal worden toegediend. Deze vereiste gaat niet op bij het voorschrijven van placebo's in de zorg, omdat de patiënt/diereigenaar beter niet verteld kan worden dat het om een placebo gaat.

Een andere vereiste in onderzoek is dat door het gebruik van placebo's, het placebo-effect bepaald kan worden. Aangezien dat placebo-effect ook aanwezig is bij het echte medicijn, is deze vereiste gerechtvaardigd. Ook is een vereiste in het onderzoek dat de mogelijke nadelen die de patiënten van de controlegroep ondervinden door enkel een placebo te krijgen, moeten opwegen tegen het verkregen resultaat van het onderzoek. Bij onderzoek naar vaccins zal de controlegroep voornamelijk om gezonde mensen gaan, die mogelijk slechts geringe schade kunnen ondervinden door

het nocebo-effect, waardoor het placebo-gebruik te rechtvaardigen is.

Een vereiste die relevant is voor het voorschrijven van placebo's, is dat de patiënt/diereneigenaar het gevoel moet hebben dat diegene geholpen is. Voor menselijke patiënten is deze vereiste gemakkelijker te behalen dan bij dierlijke patiënten, omdat de diereigenaar zich misschien geholpen kan voelen, maar het dier zelf een minder sterk placebo-effect kan hebben of het placebo-effect volledig ontstaat door de tevreden eigenaar.

Dit artikel heeft belicht dat het placebo-effect erg nuttig kan zijn in zowel onderzoek als behandelingen in de zorg. Het is duidelijk dat het gebruik van placebo's in plaats van therapeutische behandelingen in onderzoek en in de zorg geen uitzondering is, maar in meerdere situaties toepasbaar kan zijn. Wel moet altijd overwogen worden of het placebo-effect (of het bestuderen daarvan) opweegt tegen het onthouden van echte therapie aan de patiënt of participant.

Referenties

1. 'Forgotten by society' – how Chinese migrants built the transcontinental railroad. geraadpleegd op 22 maart 2024. <https://www.theguardian.com/artanddesign/2019/jul/18/forgotten-by-society-how-chinese-migrants-built-the-transcontinental-railroad>
2. The history of snake oil - The Pharmaceutical Journal. Geraadpleegd op 1 maart 2024. <https://pharmaceutical-journal.com/article/opinion/the-history-of-snake-oil>
3. How Do Clinical Trials Work?. Geraadpleegd op 1 maart 2024. <https://www.cancer.gov/research/participate/clinical-trials/how-trials-work>
4. Rid A, Lipsitch M, Miller FG. (2021) The Ethics of Continuing Placebo in SARS-CoV-2 Vaccine Trials. *JAMA*. 325(3), pp 219-20
5. Bell BP, Romero JR, Lee GM. (2020) Scientific and Ethical Principles Underlying Recommendations From the Advisory Committee on Immunization Practices for COVID-19 Vaccination Implementation. *JAMA*. 324(20), pp 2025-026
6. Anderson S, Stebbins GT. (2020) Determinants of placebo effects. *Int Rev Neurobiol*. 153, pp 27-47.
7. Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. (2010) Placebo interventions for all clinical conditions. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
8. Scott DJ, Stohler CS, Egnatuk CM, Wang H, Koeppe RA, Zubieta JK. (2007) Individual Differences in Reward Responding Explain Placebo-Induced Expectations and Effects. *Neuron*. 55(2), pp 325-36
9. Kirsch I. (2019) Placebo effect in the treatment of depression and anxiety. *Front Psychiatry*.
10. Howick J, Bishop FL, Heneghan C, Wolstenholme J, Stevens S, Hobbs FDR. (2013) Placebo Use in the United Kingdom: Results from a National Survey of Primary Care Practitioners. *PLoS One*. 8(3).
11. Linde K, Atmann O, Meissner K, Schneider A, Meister R, Kriston L, et al. (2018) How often do general practitioners use placebos and non-specific interventions? Systematic review and meta-analysis of surveys. *PLoS One*. 13(8).
12. Pardo-Cabello AJ, Manzano-Gamero V, Puche-Cañas E. (2022) Placebo: a brief updated review. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 395, pp 1346-356
13. The Enigma of Placebo in The Animal Kingdom. Geraadpleegd 7 februari 2025. <https://davidson.weizmann.ac.il/en/online/askexpert/placebo-enigma-animal-kingdom>
14. Nolan TA, Price DD, Caudle RM, Murphy NP, Neubert JK. (2012) Placebo-induced analgesia in an operant pain model in rats. *Pain*. 153(10), pp 2009-016
15. Muñana KR, Zhang D, Patterson EE. (2010) Placebo effect in canine epilepsy trials. *J Vet Intern Med*. 24(1), pp 166-70