

skepsis Blog

≡ Menu



Een dooie placebo-mus voor prikkelbare darmen

29/12/2010 door Jan Willem Nienhuys



Een [onderzoek van de Amerikaan Ted Kaptchuk](#) (foto) zou aantonen dat placebo-pillen ook werken als je eerlijk zegt dat er niks in zit. Het baarde nogal wat opzien. Maar is het wel zo bijzonder? En werd er wel eerlijk gezegd dat ze niet werkten?

In de geneeskunde onderzoekt men regelmatig medicijnen door ze te vergelijken met neppillen in een dubbelblind onderzoek. Het blijkt dan dat de zieken die de neppillen krijgen ook vaak opknappen. De 'werking' van het middel is dan per definitie wat het meer presteert dan de neppil.

Rozebrileffect

Er zijn veel aanwijzingen dat het hele gebeuren bij de dokter een groot effect kan hebben, speciaal op subjectieve klachten zoals pijn. Dat ligt in het verlengde van de pijn die weggaat als mamma er een kus op geeft of oma er een koekje op legt. Dat de patiënt-proefpersoon niet mag weten of die het placebo krijgt, lijkt logisch. Maar ook de behandelaar mag het niet weten. Twee millennia medische geschiedenis hebben afdoende aangetoond dat de vooropgezette ideeën van de dokter diens

oordeelsvermogen danig kunnen beïnvloeden. Als de dokter enthousiast vertelt dat een middel werkt, loop je het risico dat de patiënt op de vraag 'gaat het nou beter?' van de weeromstuit makkelijker bevestigend antwoordt, als is het maar om die aardige dokter niet teleur te stellen. Datzelfde ziet men bij gebedsgenezingen, waarbij iemand die slecht ter been is enthousiast zegt dat het nu veel beter gaat, terwijl de buitenstaander hem nog even deerniswekkend ziet strompelen.

Uiteraard speelt het natuurlijk verloop van een aandoening ook een rol. Bij tal van ziekten, verkoudheid of griep bijvoorbeeld, wordt men na verloop van tijd 'vanzelf' beter. Er is nog een belangrijk effect dat bij veel ziekten speelt. De patiënten melden zich vaak bij een behandelaar op een ogenblik dat ze het echt niet meer uithouden. Aangezien de klachten bij vrijwel elke ziekte op en neer gaan, zal het vaak gebeuren dat ze na een piek weer minder worden. Kwakzalvers maken dankbaar gebruik van dit zogeheten Freireich-effect. Een geleerdere naam is regressie naar het gemiddelde.

Het meest interessant voor onderzoekers is het echt verdwijnen van pijn, angst en andere beroerde gevoelens ten gevolge van effecten op de hersenen. Die effecten zijn er wel, en [serieuze artsen proberen ze zo groot mogelijk te maken zonder de patiënt of zichzelf te foppen](#).

Buitengewoon hinderlijk zijn manieren waarop de blinding doorbroken kan worden. Diverse populaire middelen tegen depressie worden ervan verdacht gewoon placebomiddelen te zijn. De zogenaamd dubbelblinde proeven die de werkzaamheid aantoonde waren wellicht niet blind, omdat de patiënten de bijwerkingen opmerkten.

Kortom, bij medisch onderzoek moet men bedacht zijn op verbreking van de blinding, natuurlijk verloop plus regressie naar het gemiddelde, een 'echt' placebo-effect en wat ik maar het rozebrileffect noem. Dat rozebrileffect moet men niet bagatelliseren, want dat heeft de praktijk van aderlaten en toediening van braak- en laxeermiddelen ruim tweeduizend jaar laten voortbestaan.

Meer over het placebo-effect vindt men in en via [dit encyclopedie-artikel over het placebo-effect](#).

Zelfhelend vermogen

[Ted J. Kaptchuk \(1947\)](#) heeft een diploma in de Chinese geneeskunde en heeft veel onderzoek naar het placebo-effect gedaan. Waar bestaat dit onderzoek eigenlijk uit? Hij heeft 80 personen met onverklaarde buikklachten oftewel [prikkelbaredarmsyndroom](#) (zie [Wikipedia](#)) verzameld. Dat zijn mensen waarbij de gewone beweging van de darmen gestoord is, zodat ze ofwel verstopping ofwel diarree (ofwel af en toe beide) hebben in combinatie met een zeurende, krampachtige of stekende pijn op wisselende

plaatsen in de buik of een opgeblazen gevoel. Niemand kent de oorzaak, er zijn ook geen goede middelen tegen, maar in veel gevallen lijken psychosociale factoren een rol te spelen.

Kaptchuk vroeg deelnemers voor een proef met een nieuwe manier van beïnvloeding van lichaam en geest (*a novel mind-body management study*). De deelnemers kregen allemaal een minilezing van een heel kwartier over het placebo-effect te horen plus de mededeling dat ze ofwel een neppil (drie weken lang tweemaal daags) zouden krijgen ofwel helemaal niks. Maar in plaats van het lichtelijk denigrerende 'neppil' werd er het geleerdere woord 'placebo' gebruikt (dat stond ook op de doos met pillen) en werd aan de pilgroep verteld dat het ging om zoiets als suikerpillen waarvan was aangetoond dat ze het zelfhelend vermogen stimuleerden (*shown to have self-healing properties*). Wat er tegen de geenpilgroep werd gezegd, is niet bekend, maar desgevraagd verklaarden sommigen dat ze het fijn gevonden hadden om iemand met zoveel begrip voor en kennis over hun ziekte te spreken.

Dit is dus al heel bedenkelijk. Er was absoluut niet geblindeerd, en de opmerking over dat zelfhelend vermogen was ook nogal optimistisch. De bewijzen daarvoor zijn niet zo klemmend als werd gesuggereerd. Zelfhelend vermogen is trouwens een typische kwakzalversterm. Het is duidelijk dat het rozebrileffect zo gemaximaliseerd werd. De manier van recrutereren werkte volgens mij in de hand dat speciaal lichtgelovige personen deelnamen.

Uitkomstmaten

Na drie weken moesten de proefpersonen aangeven of zij zich flink/matig/een beetje slechter of beter voelden, dan wel geen verandering bespeurden. Dat was de zogeheten primaire uitkomstmaat. De geenpilgroep zei gemiddeld: 'geen verandering', en de pilgroep zei gemiddeld: 'een beetje beter'. Dat is niet indrukwekkend, gezien het feit dat er nauwelijks gecontroleerd is voor het rozebrileffect (de vragenlijsten waarop de patiënten hun ervaringen moesten invullen, werden niet door de behandelaars uitgereikt, dat was natuurlijk wel verstandig). Alle 43 leden van de pilgroep moeten toch wel hebben gevoeld dat de onderzoekers hoopten dat het voorspelde effect op dat fameuze zelfhelende vermogen zou optreden. Of het verschil klinisch belangrijk is, betwijfel ik. Het hierboven geciteerde Wikipedia-artikel meldt een placebo-effect bij 30-80 procent van de personen die deelnemen aan proeven.

In de nieuwsberichten leest men echter niets over deze dubieuze uitkomst. Kaptchuk had nog een secundaire uitkomstmaat, die ogenschijnlijk beter uitkwam. Hij had iedereen gevraagd of ze afgelopen weken voldoende vermindering (*adequate relief*) van hun buikklachten hadden ervaren, te beantwoorden met ja of nee ('weet niet' was niet toegestaan). Daar hadden van de 37 placeboslikkers er 22 (59%) ja op gezegd, tegen

slechts 15 (35%) van de 43 geenpillers. Ik kom op een p -waarde van 4,8% (tweezijdig), wat aanzienlijk zwakker is dan bij de primaire uitkomstmaat. Maar in de krant maakt 'bijna 60 procent versus 35 procent' meer indruk dan: 'met openlijke placebo een beetje beter'.

Kortom, het zoveelste voorbeeld van een opgeklapt resultaat waar we niets mee opschieten. Een dooie mus.



[Volgende blogartikel](#)
[Voorgaande blogartikel](#)

Gezondheid

- < [Geld terug voor balansarmband, in Australië](#)
- > [Stuitligging en acupunctuur](#)

9 gedachten over "Een dooie placebo-mus voor prikkelbare darmen"

Rob Nanninga

30/12/2010 om 01:14 | [Bewerken](#)

De onderzoeksopzet staat [HIER](#). Misschien heb je het doel van het onderzoek niet goed begrepen.

Patiënten die placebopillen ontvingen, kregen onder meer te horen dat uit een eerdere meta-analyse was gebleken dat placebo's in 42% van de gevallen helpen bij het prikkelbare-darmsyndroom (IBS). Hen werd ook verteld dat placebo's echte fysiologische effecten kunnen hebben, ook al zitten er geen werkzame bestanddelen in. De patiënten moesten de pillen twee keer per dag innemen en daarbij denken aan pillen die hen in het verleden geholpen

hadden. Ze kregen te horen dat ze op deze wijze een geconditioneerde respons konden opwekken. De arts deed zijn best om een vriendelijke, empathische en zelfverzekerde indruk te maken. De patiënten wisten dat de arts geloofde in het placebo-effect en erop rekende dat dit hen zou kunnen helpen.

Bij de andere groep "no attempt will be made to marshal positive expectation, conditioning response, or confidence of improvement or adherence to their IBS regime".

[toevoeging: de proef verliep anders dan van tevoren was aangekondigd. Zie mijn tweede commentaar.]

Artsen hebben moeite om een placebo voor te schrijven als dit betekent dat ze hun patiënten om de tuin moeten leiden. Maar dat is volgens Kaptchuk niet nodig. Ze kunnen gewoon openlijk zeggen dat het een placebo is en wijzen op het feit dat de effectiviteit van placebo's wetenschappelijk is aangetoond. Dat is het belang van deze studie. Ik zou het geen dooie mus willen noemen. Het lijkt me aannemelijk dat andere onderzoekers op dit idee door zullen gaan.

Placebo's zijn goedkoop en onschadelijk. Je schrijft dat "diverse populaire middelen tegen depressie ervan worden verdacht gewoon placebomiddelen te zijn". Alleen de bijwerkingen staan vast. Als we die middelen openlijk door placebo's kunnen vervangen, met als argument dat ze net zo goed werken, dan zou daar niets op tegen zijn, lijkt me.

[Bewerken](#)

[Meer opties](#)

Jan Willem Nienhuys

30/12/2010 om 10:30 | [Bewerken](#)

Het onderzoek is wel een dooie mus, want 'De patiënten wisten dat de arts geloofde in het placebo-effect en erop rekende dat dit hen zou kunnen helpen.' Het verschijnsel dat de patiënten bij de rapportage van hun subjectieve gevoelens de dokter naar de mond praten, had bij deze opzet maximale kans om te werken. Er werd geen poging gedaan om objectieve gegevens te verzamelen, bijvoorbeeld over het ernst van afwijkende stoelgang.

Het uiteindelijke effect is dat de ene groep gemiddeld zei dat ze geen verandering hadden bespeurd (wat ook een vorm van naar de mond praten kan zijn) en de andere groep gemiddeld 'een beetje' beter was. Dat is nogal een verschil met de beloofde 42%.

Een terugkeer naar de tijd dat dokters onder uitstraling van gezag onwerkzame behandelingen toepasten zonder enig benul of ze echt werkten en zo ja hoe dan, dat lijkt me ongewenst. Afgezien daar nog van, blijkt het placebo-effect vaak maar gering, en onvoorspelbaar.

Ik wil nog even toevoegen dat er op het Science Based Medicine Blog ook over deze zaken gediscussieerd wordt:

<http://www.sciencebasedmedicine.org/?p=9339>

[Bewerken](#)

[Meer opties](#)

Rob Nanninga

30/12/2010 om 12:13 | [Bewerken](#)

Ik had alleen de onderzoeksopzet gelezen die van tevoren werd gepubliceerd. Het onderzoek dat werd uitgevoerd, wijkt daarvan af. Beide groepen kregen naar het schijnt dezelfde informatie over het gunstige effect van placebo's. Maar de controlegroep kreeg vervolgens te horen dat ze geen placebo zouden krijgen, maar alleen dienden om na te gaan of de placebogroep het beter zou doen dan mensen die niks kregen. Desondanks rapporteerde nog 35% van hen een redelijke verbetering ("adequate relief").

[Bewerken](#)

[Meer opties](#)

Sten Oomen

30/12/2010 om 14:03 | [Bewerken](#)

Ik word verdrietig van die foto en dat is geen placebo effect.

[Bewerken](#)

[Meer opties](#)

Cryptocheilus

30/12/2010 om 14:18 | Bewerken

Het gaat volgens mij niet zozeer over het uiteindelijk voorschrijven van de placebopil. Het gaat over de verwachtingen die gewekt worden over de uitkomsten van het slikken van de pil. Dat lijkt mij ook logisch aangezien we aan kunnen nemen dat de pil op zich inert is.

Het onderzoek loopt 'scheef' op het moment dat niet allebei de onderzoeksgroepen een pil krijgt voorgeschreven (blinding). Daarvoor zou de opzet van het onderzoek ook anders geweest moeten zijn. De ene groep had een positief verhaal over placebo's te horen moeten krijgen, de andere een neutraal (of negatief).

Vergelijk:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20506122>

Terecht haalt Jan Willem Nienhuys ook de selectiebias en het ontbreken van 'harde' uitkomsten aan. Ook kan worden aangehaald dat het onderzoek 'single center' was (geografische bias) en de teleurstelling (25%) van de controlegroep (geen pil) invloed gehad heeft op de uitkomst. Bovendien is het de vraag of de effecten van de placebo duurzaam zijn.

Dooie mus? Mwah. In ieder geval eentje met behoorlijke onderliggende condities.

Interessant in deze kwestie is misschien het recente onderzoek van Josien Bensing.

"Het placebo-effect komt niet zozeer door een neppil of nepbehandeling, maar wordt gegenereerd door hoe een behandeling wordt aangeboden. De communicatie in de spreekkamer speelt daarbij een belangrijke rol. Het ritueel van de behandeling, de verwachtingen en emoties van een patiënt en hoe een arts daarmee omgaat, hebben een effect op die patiënt. Dit kun je optimaliseren en aanwenden om het herstel te bevorderen."

<http://www.nivel.nl/oc2/page.asp?PageID=15095>

Ook hier valt nog wel iets (voor en tegen) over te zeggen.

[Bewerken](#)

[Meer opties](#)



Magnolia

30/12/2010 om 14:52 | [Bewerken](#)

niet treuren, sten. mus is bezig met een uittreding.

[Bewerken](#)

[Meer opties](#)

Sten Oomen

30/12/2010 om 16:29 | [Bewerken](#)

@ Magnolia,

dat is geen uittreding meer, hij is overgegaan. Maar hij had misschien veel langer op de aarde willen leven!

[Bewerken](#)

[Meer opties](#)

Jan Willem Nienhuys

30/12/2010 om 21:23 | [Bewerken](#)

Ik heb eens wat zitten puzzelen aan die uitkomsten van het primaire uitkomstcriterium. De verdeling over de diverse categorieën zou als volgt kunnen zijn:

categorie.....geen pil wel pil

1. veel slechter1.....0

2. tamelijk slechter6.....1
 3. beetje slechter.....8.....7
 4. geen verandering.....13.....7
 5. beetje beter.....10.....7
 6. tamelijk beter.....5.....7
 7. veel beter.....0.....8

totaal.....43.....37
 gemiddelde.....3,93.....4,97
 s.d.....1,298.....1,497
 5,6,7 samen.....15.....22

In het artikel was afgerond op 1 decimaal, dus gemiddelde 3,9 resp. 5,0 en s.d. 1,3 resp. 1,5.

De laatste regel (5,6,7 samen) geeft precies wat volgens het genoemde secundaire criterium de aantallen 'adequate relief' waren.

Het is tamelijk duidelijk dat verdelingen iets ten opzichte van elkaar verschoven zijn ($p=0,002$, zegt Kaptchuk). Maar als je op goed geluk een uit de eerste groep en een uit de tweede groep pakt, dan is de kans dat die uit de eerste groep beter scoort (= sterker verbeterd is) toch nog ongeveer 24% (met deze getallen). Alleen op groepsniveau scheelt het wat. Op individueel niveau domineert toch de natuurlijke variabiliteit van de klachten.

[Bewerken](#)

[Meer opties](#)



Bram

02/02/2011 om 11:53 | Bewerken

In het artikel in PLoS wordt in een tweetal reacties gemeld dat de gebruikte Avicel-pillen cellulose bevatten, een stof die invloed kan hebben op de darmen, het is dus ook de vraag of het een placebo betreft. Zie: <http://j.mp/f5UrfE> en <http://j.mp/exdqE4>

Dit lijkt me een belangrijk vraagstuk mbt de opzet van het onderzoek.

De wiki pagina over PDS doet me enigszins patientorganisatie-achtig aan (het gebruik van het woordje 'uw' zorgde voor skepsis). De tekst op de wiki pagina vertoont opvallende overeenkomsten met <http://www.pdsb.nl/index1.php?page=20>

Nu wil ik niet beweren dat patientenorganisaties per definitie onbetrouwbare info verkopen, maar het lezen van Renckens' dissertatie genas me van een dosis naïviteit in deze.

De NHG standaard geeft andere informatie dan de wiki http://nhg.artsennet.nl/kenniscentrum/k_richtlijnen/k_nhgstandaarden/NHGStandaard/M71_std.htm#N65856

[Bewerken](#)[Meer opties](#)

Reacties zijn gesloten.

[Artikelen uit Skepter](#)

[Proefnummer van Skepter](#)



Blogroll

[Kloptdatwel.nl](https://www.kloptdatwel.nl)