

SUSANNE DE KORT

Placebowerking geeft te denken

Klachten van pijn op de borst en nu bij de arts-assistent psychiatrie

Opgeleid als ‘kritisch academicus’ wilde ik mij, met mijn artsenbul op zak, graag bezighouden met de evidence-based practice. Ik zou de best bewezen effectieve behandelingen gebruiken, indien de patiënt deze wenste natuurlijk. Nu ik tijdens mijn stages in het kader van mijn opleiding tot specialist ouderengeneeskunde aan het werk ben, word ik steeds meer geconfronteerd met de vraag waar een patiënt *echt* meegeholpen is. Een exploratie van wat placebowerking is, lijkt meer houvast te bieden dan alle regels van evidence-based practice bij elkaar. Ik zal aan de hand van een casus uit de dagelijkse praktijk van de ambulante ouderpsychiatrie mijn overpeinzingen rond placebowerking toelichten en daarbij enkele filosofische vragen stellen.¹

PLACEBOWERKING

Placebo betekent letterlijk ‘ik zal behagen’ en vaak wordt hier een als geneesmiddel voorgeschreven pilletje zonder werkzame bestanddelen (er bestaat ook placebochirurgie) onder verstaan. De term placebo verwijst naar het genezende effect van het vertrouwen in de heilzame werking van zo’n pilletje of andere behandeling. Het placebo-effect beperkt zich dan ook niet tot het gebruik van een placebo-behandeling, maar kan optreden bij iedere vorm van geneesmiddelengebruik of behandeling in meer algemene zin. De werking van een placebo-behandeling wordt op gemiddeld 15-40% geschat.² Dat betekent dat echte medi-

cijnen en behandelingen zich in hun helende werking vaak amper onderscheiden van een placebo. Het is interessant te bedenken dat placebogecontroleerd onderzoek een essentieel onderdeel is van wetenschappelijke kennisclaims over wat een effectieve behandeling is, namelijk een behandeling die niet louter op placebo-effect berust. Dit soort onderzoek is dus bepalend voor wat ik als arts-assistent mag voorschrijven. Alsof alles wat er door het placebo-effect gebeurt niet effectief zou zijn. Bemachtigen we dankzij deze controle door dubbele blindering inderdaad de ware kennis?

Terwijl een placebo dus een belangrijk onderdeel vormt van onderzoek, wordt in de klinische praktijk vaak minachtend over placebowerking gesproken en wordt deze werking zelfs met kwakzalverij geassocieerd. Ik wil mij als arts uiteraard verre van kwakzalverij houden. Desalniettemin blijkt in de dagelijkse patiëntenzorg het placebo-effect een onvermijdelijk fenomeen. Het zou zonde zijn deze gunstige werking, die dus bij elke vorm van behandeling – namelijk een echte of een fop – kan optreden, niet te benutten. Hier volgt het verslag van de zorg voor een patiënt waarin de gunstige en ook minder gunstige werkingsmechanismen van placebo worden verkend. Voor diegenen die een placebobehandeling in de klinische praktijk beschouwen als het grootst mogelijke bedrog, zal ik alvast verklappen dat het niet nodig was om een echte placebo voor te schrijven.

CASUS

Het betreft een 67-jarige vrouw. Zij heeft last van zogenaamde atypische pijn op de borst die dagelijks vooral na het wakker worden optreedt. Er werd primair gedacht aan klachten die verband hielden met een hartafwijking. Zij is recent een week opgenomen geweest op de hartbewaking vanwege haar klachten. Toen er echter zelfs bij hartkatheterisatie geen afwijkingen werden gevonden, is zij ontsla-

gen. De klachten zijn er helaas niet minder op geworden. Patiënte weet zich geen raad meer. De huisarts heeft haar nu naar de ouderenpsychiatrie verwezen. Ik zie haar op de polikliniek.

Anamnese

Het contact verloopt wat onwennig. Vragen over alle mogelijke klachten die samenhangen met hart- of circulatieproblemen liggen vanwege mijn vorige baan op een afdeling inwendige geneeskunde nog op het puntje van de tong. Bij deze angstige vrouw weet ik me net op tijd in te houden. Het uitvragen van meer lichamelijke ongemakken moet voor haar letterlijk angstaanjagend zijn. In plaats van placebo is hier de term *nocebo*, dat zoveel betekent dat er door suggestie een negatief effect optreedt, beter op zijn plaats.

De psychiatrie lijkt wel het enige vak binnen de geneeskunde waar men doorgeleerd heeft voor placebowerking, hoewel ik niet weet of psychiaters het zelf zo zouden noemen. Mijn supervisor (psychiater) heeft mij voorbereid op dit spreekuur: ik moet vooral niet laten blijken dat deze patiënte mijn eerste ‘somatoforme stoornis’ is.³ Ik moet uitstralen dat ze in goede handen is omdat ik deel uitmaak van een instituut met veel ervaring op dit terrein. Terwijl ik dit opschrijf, vraag ik me af voor wie deze opmerking van mijn supervisor eigenlijk het meest bedoeld was: voor de patiënte of was mijn beginnersonzekerheid het doelwit? Ach, ik voel me nog niet helemaal thuis in dit vak, maar ik weet al wel dat humor een rijpe vorm van *coping* is!

Het is een interessante vraag hoe bij deze 67-jarige vrouw met verder een blanco somatische en psychiatrische voorgeschiedenis deze (nog) onverklaarbare klachten van pijn op de borst plotseling zijn ontstaan. Een bepaald soort leren dat in de experimentele psychologie wordt onderkend is het zogenaamde ‘operant conditioneren’. Dit fenomeen vormt ongetwijfeld een van de onderdelen van placebo en speelt waarschijnlijk een rol bij het ontstaan van de klachten: patiënte heeft een verwachting van haar

gedrag en is door het uitgebreide lichamelijke onderzoek lange tijd bevestigd in haar verwachting. Met klachten van pijn op de borst werd ze (heel lang) serieus genomen en ze leerde dat ze daarmee de gewenste aandacht kreeg. Jammer dat ander gedrag, zoals vertellen dat je eenzaam bent of geen lol meer hebt in een avondje theater, waarschijnlijk minder opbrengt, tenminste op kortere termijn. Behalve dat ik geen angst wil aanjagen, is deze weerbarstige conditionering nog een reden om niet al te lang stil te staan bij de pijnklachten van patiënte.

Aangemoedigd door enkele open vragen vertelt patiënte gedetailleerd over haar indrukken en ervaringen van de laatste tijd. Ze had haar hoop gevestigd op een goede en afdoende behandeling van haar pijnklachten na het ingrijpende hartonderzoek. Toen er echter geen afwijkingen gevonden werden, vertelde de cardioloog niets meer voor haar te kunnen doen. Van het ene op het andere moment had patiënte haar spullen moeten pakken en was ontslagen uit het ziekenhuis, terwijl ze toch niet voor niets een week lang aan de apparatuur op de hartbewaking had gelegen. Daar kwam nog eens bij dat haar klachten er niet minder op geworden waren. Tussen de regels door hoor ik frustratie en onmacht. Binnen de somatische zorg en zeker in het ziekenhuis is er inderdaad amper een verklaring en simpelweg geen tijd voor klachten zonder somatische afwijkingen. Zonder verklaring is het ook lastig handelen, zowel voor patiënte als voor de betrokken medici. Deze onmacht zou bij wijze van spreken tot het uitschrijven van dan maar een placebopil kunnen hebben geleid... Ik ben dan ook van mening dat er vaak relatief onschuldige werkzame middelen als placebo worden uitgeschreven (bijvoorbeeld een pijnstillertje, een maagzuurremmer of zelfs een antibioticakuurtje). Dit omdat in de klinische praktijk er een taboe op het voorschrijven van een 'echte placebopil' lijkt te rusten.

In de psychiatrie bestaat er gelukkig het zogenaamde bio-psychosociaal model waarin naast biologische en so-

matische verklaringen ruimte is voor psychologische en sociale factoren. Dat geeft meer handvatten om aan de gang te gaan met de klachten van deze patiënte. Ik vraag haar naar recente gebeurtenissen. Ze vertelt over het verlies van haar echtgenoot die een half jaar geleden is overleden na een lang ziekbed door kanker. Patiënte voelt zich ontrederd. Ze heeft het idee nu alleen oud te moeten worden, maar met deze klachten van pijn op de borst meent ze niet eens de kans te krijgen om oud te worden.

Ondertussen vraag ik mij af wat eigenlijk het natuurlijk beloop van haar pijn op de borst-klachten zou zijn. Mocht het straks beter met haar gaan, dan zou ik dat natuurlijk graag toeschrijven aan mijn optimale benutten van de placebowerking (en misschien ook nog wel aan een ‘echte’ behandeling). Waarschijnlijk gaan de klachten echter vanzelf over als zij het verlies van haar echtgenoot heeft verwerkt (ingewikkeld punt: is met de vraag naar gebeurtenissen en het spreken over het overlijden sprake van een natuurlijk beloop of al van een interventie?). Het natuurlijk beloop is iets ongrijpbaars omdat we het nooit kunnen onderzoeken (een wachtlijst komt het dichtst in de buurt maar dan nog interveniëren metingen, en wellicht ook het wachten zelf, namelijk de wetenschap van patiënt en behandelaar dat op dit moment nog geen adequate behandeling wordt gegeven).

De kritisch academicus wordt eindelijk wakker in mij. Wat vindt u van de onconventionele gedachte dat placebowerking misschien wel helemaal niet bestaat, dat placebowerking in feite berust op het vanzelf overgaan van allerlei klachten, dat wij gewoon niet weten waarom klachten vanzelf overgaan? Is het zo dat het begrip placebo alleen maar is voortgekomen uit onze behoefte om alles te willen verklaren, en noemen we het vaak onbegrepen vermogen tot menselijk herstel, het natuurlijk beloop, dan placebowerking? Of kunnen we als zieke niet anders dan vertrouwen op een goede afloop en bestaat placebo wel degelijk op die manier? Is dat vertrouwen een van de aangeboren eigen-

schappen te ontkomen aan het toeval van het bestaan? Na deze filosofisch getinte overpeinzingen ga ik weer terug naar de casus.

Behandelplan

Zoals in de psychiatrie de anamnese en het onderzoek niet strikt gescheiden zijn en vaak samenvallen, zo is de anamnese vaak ook niet strikt te scheiden van de behandeling. In de communicatie met patiënte is al het een en ander gebeurd en daarmee is de behandeling (breed op te vatten inderdaad) begonnen. Voor veel psychiaters is praten het eerste wat ze in de gepresenteerde casus zullen doen; anderen grijpen sneller naar medicatie, bijvoorbeeld een selectieve serotonine heropnameremmer (SSRI). Zorg, aandacht en suggestie zijn onmiskenbaar oorzaken achter het placebo-effect en als we die zorg en aandacht geven, hebben we naar mijn stellige overtuiging voor veel aandoeningen geen medicijn meer nodig. Omdat ook voor mij als arts-assistent het receptenblok echter binnen handbereik ligt, bespreek ik onder dit kopje 'behandelplan' het voorschrijven van een medicijn en de 'informed consent' procedure die daarbij komt kijken. Dat neemt dus niet weg dat ik patiënte in een aantal sessies spreek waarin ik aandachtsvol ben en mogelijk parallel ook doorverwijs naar een psycholoog voor verdere gesprekken die gericht zijn op rouwverwerking, vanwege het verlies van haar echtgenoot. Zo nodig verwijs ik ook naar een therapie volgens het 'gevolgenmodel' waarbij patiënte leert omgaan met haar lichamelijke klachten (als de oorzaak niet weggenomen kan worden).

Placebowerking bestaat behalve uit operant conditioneren ook uit klassieke conditionering: net als mijn jonge kinderen vertrouwen op het wonderkusje dat ik de hele dag door voor allerlei ongelukjes en pijntjes aan hen geef, hebben we aangeleerd dat een pilletje werkt. Maar hoe dat precies werkt? Werkt het omdat de meeste pijn of klachten toch wel vanzelf over gaan (met of zonder kusje)? Of omdat het de aandacht afleidt? Of werkt het toch op de een

of andere manier ‘echt’? En hoe hangt dat samen met het eerder genoemde operant conditioneren? Het zijn allemaal vragen waarop ik geen antwoord heb.

Ik besluit de wetenschappelijke medische literatuur erop na te slaan. Mijn mogelijke diagnose, te weten een rouwreactie, een depressie, een persoonlijkheidsstoornis dan wel een somatoforme stoornis zoals hypochondrie, is nog vrij ongedifferentieerd. Ik besluit met de werkdiagnose hypochondrie aan de slag te gaan en vind een Nederlandse studie naar de behandeling van deze aandoening. Uit dit recent uitgevoerde prospectief gerandomiseerd onderzoek waarin een SSRI met een placebo vergeleken wordt, blijkt dat bij 14% (toevallig opvallend laag) een placebomiddel werkt tegenover 30% bij de te onderzoeken interventiearm.⁴ Hoewel het Farmacotherapeutisch Kompas een aantal placebomiddelen heeft opgenomen om voor te schrijven, placebomiddelen weinig bijwerkingen kennen, ze relatief goedkoop zijn en de werkzaamheid vaak ook redelijk is, wil ik mijn patiënte natuurlijk niet bedriegen.⁵ Ik geef geen fopmedicijn. Overigens is uit het weinige (vooral psychologische) onderzoek naar het placebofenomeen gebleken dat een duur middel beter werkt dan een goedkoop middel. Eigenlijk is het heel effectief dat er elk jaar een nieuwe (dure) SSRI op de markt komt!

Ik schrijf dus geen placebo in engere zin voor, maar besluit om de placebowerking in bredere zin nog steeds bewust te hanteren. Ik schrijf de onderzochte SSRI voor waarvan de werking op 30% zat. Ik besluit patiënte niets te vertellen over het werkingspercentage dat in werkelijkheid waarschijnlijk nog lager ligt omdat het middel bij een jongere doelgroep is getest en de diagnose hypochondrie in de onderzoekspopulatie mogelijkwijs zekerder was. En wat te vertellen over de mogelijke bijwerkingen? SSRI's hebben veelvuldig bijwerkingen. Opnieuw is daar de kans op nocebo-werking (vooral bij mijn rouwende en angstige, licht hypochondrische patiënte). De ‘informed consent’ procedure is hier weinig behulpzaam. Ik vertel iets over

mogelijke misselijkheid en benadruk dat die van voorbijgaande aard is. Ik versterk het gevoel van zelfregie door te benadrukken dat patiënte zonder overleg de medicatie altijd kan stoppen. Over slapeloosheid als bijwerking besluit ik dit keer niets te zeggen. *It's all about suggestion*. Of kan mijn leugentje om bestwil – of is het eerder achterhouden van informatie? – eigenlijk niet? Weer die vraag: waarmee is de patiënt echt geholpen?

Uitvoering van behandelplan

Tussen de regels door kwam de term ‘vertrouwen’ al om de hoek kijken. Vertrouwen is een niet te onderschatten werkingsmechanisme en maakt naast de reeds genoemde twee soorten van conditionering ongetwijfeld ook deel uit van placebowerking. Vertrouwen is een ingewikkeld concept. Ook in andere bijdragen in dit boek wordt erbij stilgestaan. Voor nu stel ik vast dat vertrouwen gerelateerd is aan een bepaalde wederkerigheid en kwetsbaar maakt omdat vertrouwen ook misbruikt kan worden, iets dat met optimisme en samenwerken te maken heeft. Voor de uitvoering van een behandeling is vertrouwen dus belangrijk. We kwamen dat tegen toen ik patiënte moest laten voelen dat ze bij ons instituut in goede handen was. Dat impliceert dat zij erop kan vertrouwen dat wij een goede diagnose kunnen stellen en ook een passende behandeling zullen realiseren. Als patiënte bijvoorbeeld de diagnose wantrouwt omdat zij zich bij vlagen afvraagt of ze niet toch een zeer bijzondere, niet aantoonbare cardiale aandoening heeft, die door een psychiater niet zal worden herkend, dan wordt therapietrouw een lastig punt.

Toegenomen zelfvertrouwen van de patiënt is ook een belangrijk onderdeel: als zij weer in haar eigen kunnen gelooft, zou de behandeling en daarmee de genezing bespoedigd worden. Binnen motiverende gesprekstechnieken is dit zelfvertrouwen een expliciet aandachtspunt. Daarnaast is er nog het vertrouwen in omgekeerde richting. Voor de arts moet de patiënt ook te vertrouwen zijn. Bijvoorbeeld

wat betreft de therapie(on)trouw, maar ook moet er van mij een vertrouwen uitgaan dat patiënte te genezen is. Als de arts er niet in zou geloven dat patiënte zich beter gaat voelen, wie zou dat dan wel moeten doen? Dit soort vertrouwen, daar geloven we best in (anders zouden we niet dubbel blinderen bij onderzoek), maar hoe kun je vertrouwen inzetten om de placebowerking maximaal te benutten, dat blijft een grote vraag. Overigens werkt het afdwingen van vertrouwen vaak averechts...

AFLOOP

Aangezien de hier gepresenteerde ziektegeschiedenis fictief is en een compilatie van verschillende patiënten, zijn er verschillende aflopen mogelijk. Ik beschrijf er twee. De eerste mogelijkheid is dat haar klachten van pijn op de borst verder toenemen, zij steeds meer met hulpdiensten gaat bellen, amper nog slaapt en eigenlijk niet meer alleen kan zijn overdag. Zij wordt dan doorverwezen naar de dagbehandeling en krijgt gedurende een jaar intensieve begeleiding in de vorm van groepstherapie en dagopvang. De structuur en regelmaat van de dagbehandeling doen haar goed en zij verwerft inzicht in het verband tussen haar lichamelijke klachten en psychische spanningen. Ze leert zich beter ontspannen en kan worden terugverwezen naar de huisarts.

De tweede mogelijkheid is dat zij een SSRI krijgt voorgeschreven waarvan zij suïcidaal wordt. Als dit middel dan wordt vervangen door een andere SSRI-achtige stof, gaat zij zich steeds beter voelen en is zij oneindig dankbaar omdat ze zich met haar klachten serieus genomen voelt. Met behulp van enkele gesprekken bij een psycholoog leert ze het overlijden van haar man te aanvaarden en de pijnklachten verdwijnen naar de achtergrond.

Anno 2012 tast ik als clinicus nog steeds in het duister over wat echt behulpzaam is, en dat geldt zeker niet alleen voor

een patiënt met een somatoforme stoornis. Placebowerking is een aspect van de geneeskunde dat het overdenken meer dan waard is. Ik eindig graag met de stelling dat bewust zijn van en inzicht hebben in placebowerking de behandeling ten goede komen. Dit is een lastig wetenschappelijk te onderbouwen stelling. Voor practici/clinici zal het echter niet nodig zijn om deze stelling te bewijzen. Zij weten dat het zo werkt. Het bewust inzetten van placebowerking is misschien eerder een verder te ontwikkelen geneeskunst dan een geneeskunde.

NOTEN

- 1 Graag wil ik mijn opleider Herman Rooze, werkzaam bij de ambulante ouderenpsychiatrie in Oegstgeest, bedanken voor zijn commentaar op een eerdere versie van deze bijdrage.
- 2 Een klassiek geworden artikel *The powerful placebo* van Henry K. Beecher dat in *The Journal of the American Medical Association* 159(1955), p. 1602-6 verscheen, staat nog steeds centraal in het denken over placebogebruik in de geneeskunde. Inmiddels zijn er wel veel artikelen verschenen die wijzen op allerlei verschijnselen die destijds ten onrechte als placebo-effect werden geïnterpreteerd. Zo wordt door G.S. Kienle en H. Kiene in hun artikel *The powerful placebo effect: fact or fiction* in de *Journal of Clinical Epidemiology* uit 1997 (50, p. 1311-8) er bijvoorbeeld op gewezen dat allerlei zaken als spontaan herstel van ziekte en symptomen, sociaal wenselijke antwoorden, regressie naar het gemiddelde, enzovoort destijds door Beecher ten onrechte als placebo-effect werden aangemerkt.
- 3 Van een somatoforme stoornis spreekt men als er meer dan een half jaar lichamelijke klachten zijn waarvoor geen lichamelijke afwijkingen kunnen worden gevonden. De klachten gaan niet zelden gepaard met depressie of angst.
- 4 A. Greeven, A.J. van Balkom, S. Visser, J.W. Merkelbach, Y.R. van Rood, R. van Dyck R, et al., *Cognitive behavior*

therapy and paroxetine in the treatment of hypochondriasis: a randomized controlled trial, in: *The American Journal of Psychiatry*. 164(2007), p. 91-9.

- 5 Over de vraag of het voorschrijven van een placebopil echt bedrog is, valt meer te zeggen. Zo is er bijvoorbeeld de mogelijkheid om de patiënt min of meer 'informed consent' te laten geven door te vertellen dat je iets voorschrijft waarvan je hoopt dat het werkt maar dat je het nooit zeker zult weten (geldt eigenlijk ook voor echte medicatie). Hier kan de patiënt op deze manier al dan niet mee instemmen. Ook is het mogelijk de patiënt te informeren over het voor-nemen een placebobehandeling te gaan gebruiken maar dan bijvoorbeeld toestemming te vragen dat de patiënt over het moment waarop (bijvoorbeeld bij afbouwschema's) de placebo gestart wordt in het ongewisse blijft.