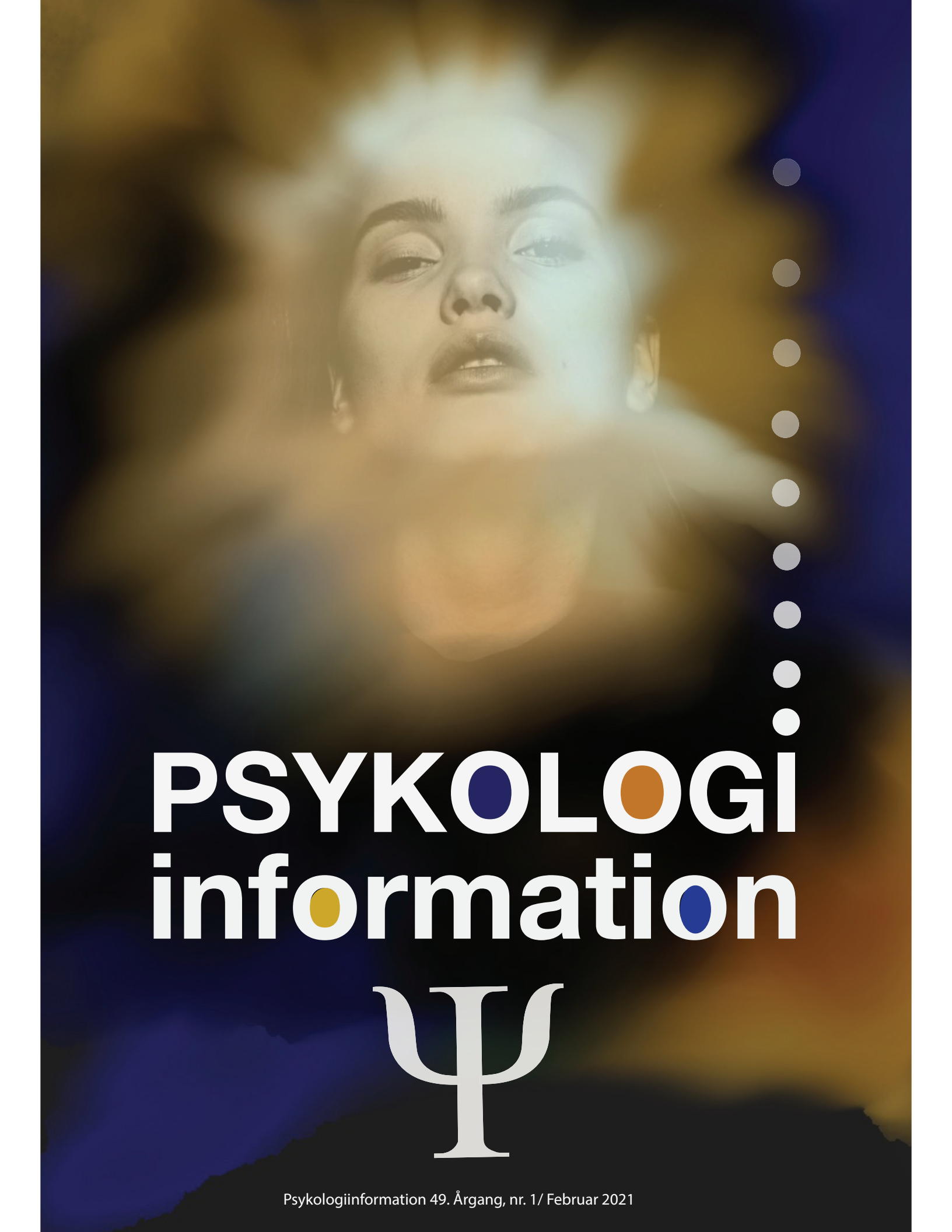




PSYKOLOGI information

Ψ

Placebo i smertebehandling

Af Thomas Elsborg Foto: pixabay.com



Som det formodentlig er bekendt for de fleste, stammer ordet "placebo" fra latin og betyder "jeg vil behage". Begrebet er primært kendt fra videnskabelig forskning, hvor man ofte har brugt det som en betegnelse for en inaktiv komponent i komparative og randomiserede kontrollerede forsøg, men nyere forskning viser, at placeboeffekten i sig selv er virksom og må betegnes som et aktivt medikament på linje med andre behandlingstiltag. Nyere forskning har således dokumenteret signifikant placeboeffekt ved forskellige patientgrupper herunder patienter med irritabel tyktarm (1), smertepatienter (2), såvel som patienter med angst, depression og Parkinsons sygdom (3).

Definition af placebo:

Det er tidligere estimeret (4), at en tredjedel af alle patienter oplever placebo. Denne påstand fremsatte Beecher i en nytænkende og banebrydende bog om placebo, hvor han påpegede, at placebo var et selvstændigt medikament og måtte betragtes som en behandling på linje med andre behandlinger. Han underbyggede sin påstand ved at referere til 1082 patientsager, som han retrospektivt havde gennemgået med henblik på at identificere placeboeffekt. Grundet undersøgelsens retrospektive karakter kan der være usikkerhed omkring forholdene ved dataindsamling. Kan man f.eks. være sikker på, at de samme variabler er medtaget ved hver patient, og igen kan man så sammenligne og generalisere omkring placeboeffekt på dette grundlag. Det vil være nærliggende at stille spørgsmål til, om den effekt, som Beecher påviste, kan henføres til naturlig recovery eller placebo.

Naturlig recovery eller placebo:

Nyere placeboforskning har undersøgt denne problemstilling (5). Man opstillede til dette formål et komparativt studie af smerteintensitet ved placebobehandlede smertepatienter sammenholdt med en kontrolgruppe. Resultatet viste signifikant effekt af placebo, målt som forskellen i smerteintensitet mellem den placebobehandlede gruppe og kontrolgruppen (6). Der findes imidlertid forskel på størrelsen af placeboeffekten i forskellige studier (7). Effekten varierer



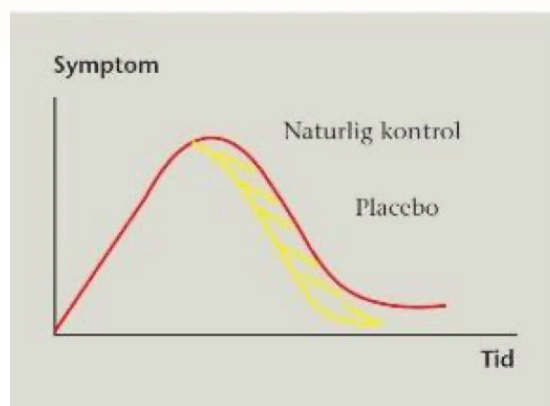
fra svag til en stærk signifikant effekt. Tydeligst i studier hvor brug af placebo var begrænset til et inaktivt kontrolmedikament, var effekten svag. Modsat fandt man en signifikant effekt i studier, hvor placebo blev anvendt som aktiv komponent i behandlingen. Denne diskrepans har rejst spørgsmål om årsagskæderne omkring placebobegrebet. Fokus for de nyere studier har derfor rettet sig mod dynamiske og aktive komponenter af placebobegrebet, herunder konteksten omkring eller kontakten til patienten, patientens erfaringer og forventninger, samt patientens præmorbiditet herunder psykopatologiske tilstand. Nyere placebodefinitioner beskriver således placebo som den helbredsmæssige positive effekt, der opstår i et samspil mellem behandlingskonteksten, Patientens følelsesmæssige tilgang til behandlingen samt patientens forventninger til og tanker om behandlingen (2).

Behandlingskonteksten:

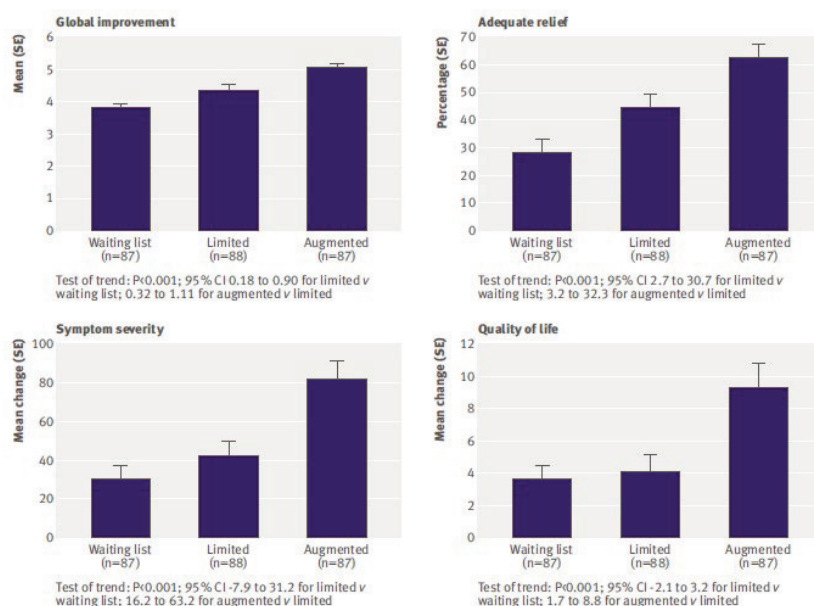
De ydre rammer omkring behandlingen farver patientens opfattelse. Virker lægen tillidsvækkende, er lægen iført den hvide kittel, bruger lægen særlige redskaber, anvender lægen et særligt sprog (f.eks. latinske betegnelser) er alt sammen medvirkende faktorer i forhold til, om patienten udvikler placeboanalgesieffekt, viser forskning i læge-patientkontakt.

Kaptchuk et al. (1) satte fokus på, om den tid lægen tilbragte med patienten, karakteren af den givne information og lægens empatiske forholden sig til patienten muliggjorde placeboanalgesieffekt hos patienten.

262 patienter deltog i et randomiseret forsøg over seks uger. Samtlige patienter var generet af irritable tyktarm og henvist til akupunkturbehandling for dette.



Figur SEQ Figur * ARABIC 1. Forholdet mellem placebo og naturlig recovery jf. Vase (2009).



Figur SEQ Figur * ARABIC 2. Effekt af behandling fordelt efter intervention Kaptchuk TJ. (2008).

den augmented gruppe i to behandlingsgrupper. Den ene modtog falsk akupunktur uden at nålen gennemtrængte huden, og den anden gruppe modtog sand akupunkturbehandling.

Alle deltagere blev målt med Global Improvement Scale, the Symptom Severity Scale og Quality of Life Scale ved forsøgets indledning, efter de første tre uger og ved forsøgets afslutning seks uger efter.

Resultatet fremgår af fig.2. Relationen mellem den empatiske behandler og placeboeffekt fandtes signifikant, hvilket gav grobund for at konkludere, at placeboanalgesiaeffekten stiger jo mere information og empati patienterne får fra behandleren, hvilket igen har bevirket, at man har opstillet en hypotese om, at der eksisterer en dosis-respons relation mellem behandlerens interaktion og patientens placeboanalgesiaeffekt, forstået på den måde, at mængden af tid behandleren tilbringer sammen med patienten forøger placeboanalgesiaeffekten.

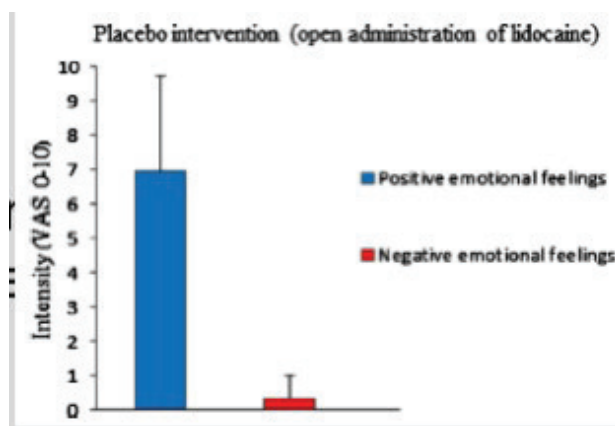
Patienterne blev inddelt i tre grupper – en ventelistelistegruppe, hvor intervention alene var observation, en limited gruppe, hvor interventionen var sporadisk behandlerkontakt og en augmented gruppe, hvor patienten havde hyppig kontakt med en empatisk behandler. Med henblik på at måle hvorvidt kvaliteten af kontakten havde betydning for behandlingseffekten randomiserede man endnu en gang den limited gruppe og



Patientens følelsesmæssige tilgang til behandlingen:

Ikke alene behandlerkontakten forøger chancen for placebo. Flere undersøgelser henviser også til, at patientens emotionelle beredskab i behandlingsøjeblikket har indvirkning på placeboanalgesiaeffekten.

Petersen et al. (8) undersøgte positive følelser i relation til placeboanalgesiaeffekten i en kohorte af 18 patienter med neuropatiske smerter omkring en smerteintensitet på 3 eller over, målt med NRS-skalaen. Patienterne tilførtes kvantitative smertepåvirkninger. Efterfølgende påførtes smertestillende midler både skjult og åbent for patienten, hvorved forskerne kunne identificere en placeboanalgesiaeffekt af behandlingen. Forskerne målte sideløbende med interventionen patienternes positive og negative følelser på en M-Vas skala (fra 0-10). Resultatet viste, at positive emotioner var signifikant fremherskende blandt patienter, som oplevede placeboanalgesiaeffekt. Patienter, som i forvejen er positive og glade, får således mere ud af behandlingen, end patienter som er triste eller angst.



Figur SEQ Figur * ARA-BIC 3. Positive emotioner. Petersen (2014).

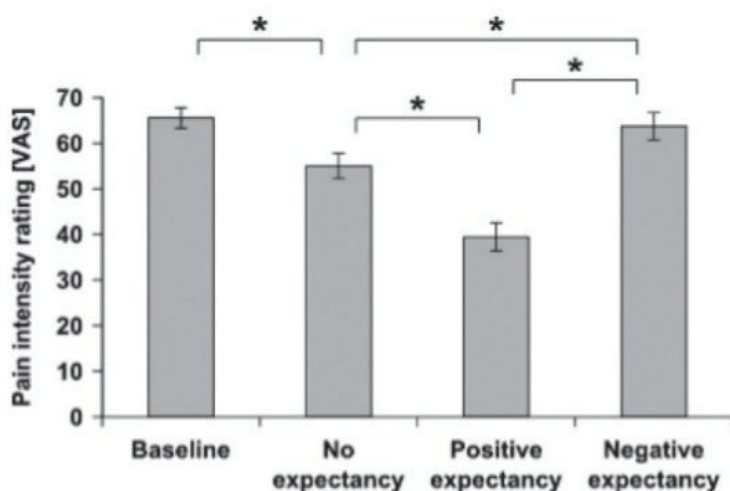
Endvidere peger forsøg (5)(7) på, at forstyrrelser i patienters emotionelle beredskab i form af angst- eller depressionssymptomer i sig selv virker hæmmende i forhold til effekt af placeboanalgesiaeffekt. Undersøgelserne finder tilsvarende, at angstniveauet falder hos patienter proportionelt i takt med, at placeboanalgesiaeffekt indtræder. Forskerne forklarer dette med, at patienternes forventninger om smertelindring i sig selv er angstreducerende, specielt i de tilfælde, hvor patienterne har høje positive forventninger til behandlingseffekt. Der konkluderes forsigtigt, at høje positive forventninger i sig selv er angstreducerende og herved fremmende for udvikling af placebo.



Patientens forventninger til og tanker om behandlingen:

I en række forsøg (5) har man direkte spurgt patienterne om deres forventninger til smertebehandlingen og sammenholdt dette med deres faktiske smertelindring efter behandlingen. Forventningen blev målt ved at spørge patienterne, hvad disse forventer, at deres smerteniveau vil være efter behandlingen, og dernæst bede dem indikere smerteintensitet på en visuel analogskala fra ingen smerter til værst tænkelige smerte. Smerteintensitet måles på samme skala efter endt behandling. Resultatet viste, at man ud fra patientens

forventning til behandlingsresultat kan forudsige, hvor god smertelindring patienten vil opnå med 80 % sandsynlighed. Dette gælder både for placebobehandling og for medicinsk standardbehandling.



Figur SEQ Figur * ARABIC 4. Typen af forventninger. Bingel U. (2011).

Et andet studie (9) satte fokus på kvaliteten af disse forventninger ved at stille spørgsmålet, om der var forskel på, om patienterne havde positive, negative eller ingen forventninger til reduktion af smerteintensitet. Man havde herudover et ønske om at undersøge, hvorvidt po-

sitive eller negative forventninger evt. kunne fremme eller hæmme en indoptagelse af et potentielt opioidmedikament. Eller sagt på en anden måde om forventninger evner at fremme i forvejen given medicin eller hæmme effekten af samme. Man udvirkede et eksperimentelt design, hvor 22 raske personer fik induceret smerter gennem varmepåvirkning. Man foretog dernæst en funktionel magnetic resonance scanning af de centre i hjernen, som er involveret i frigivelse af opioid under administrationen af et potent opioid på forsøgspersonerne, der i forvejen var inddelt i fire grupper; En gruppe med ingen forventninger, en gruppe med positive forventninger, en gruppe med negative forventninger, samt en kontrolgruppe. Resultatet ses gengivet på fig. 4. Forsøget viste hen til flere interessante iagttagelser i form af, at positive forventninger synes at øge effekten af smertestillende medicin, hvor det desuden så ud til, at negative forventninger har en hæmmende effekt på smertestillende medicin.

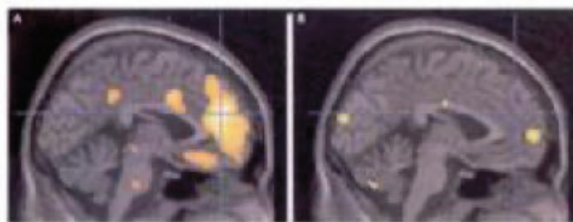


Kognitive reduktioner og placebo

Benedetti F. (3) udførte et studie over effekten af placebo ved Alzheimerpatienter. Han var interesseret i at undersøge, om tab af kognitiv formåen, som følge af neocortikal atrofi, specielt i de præfrontale områder, havde indvirkning på denne. Det præfrontale område er kendt som et område, der aktiveres ved forventninger om belønning. Og rent hypotesemæssigt ville man således forvente en reduktion af placeboanalgesiaeffekter sideløbende med, at der opstod henfald i det præfrontale område. For at teste denne hypotese måltes smerteintensiteten ved påført smerte på ny diagnosticerede patienter. Disse kunne i lighed med andre smertepatienter opnå en stor placeboanalgesiaeffekt, når de blev udsat for lettere smertepåvirkning. Man gentog forsøget på samme patienter et år senere, hvor der var indtruffet en tiltagende svækkelse af de kognitive funktioner og herunder de præfrontale områder i hjernen. På dette tidspunkt kunne patienterne fortsat forstå simple instrukser og deltage i forsøget, men oplevede i modsætning til tidligere en svag placeboanalgesiaeffekt. Da hjernens præfrontale områder som tidligere nævnt er kendt for at være forbundet med belønning og forventning, kan resultaterne fortolkes derhen, at komplekse mentale strukturer i de præfrontale områder kan være afgørende for opnåelse af placeboanalgesiaeffekter.

Placeboeffekt bygger på et neurofysiologisk grundlag:

Hjerneskaningsteknikker har bidraget med gode iagttagelser i forhold til at forklare de processer, som sker i hjernen under en placeboeffekt. Allerede i 2002 satte forskerne fokus på kroppens naturlige smertedæmpende system som en medvirkende markør i den samlede placeboeffekt. Et kendt forsøg (10) involverede en gruppe raske forsøgspersoner. Disse fik påført lettere smerte og forsøgtes dernæst smertelindret gennem tre forskellige interventioner - opioidmedikament, placebomedikament samt ingen behandling. Man scannede samtidigt forsøgspersonernes hjerner under forsøget. Resultatet ses på figur 5. På skanningsbillede A til venstre ses hjerneaktiviteten under opioidanalgesi med placeboanalgesiaeffekt, hvor forsøgspersonen på skanningsbillede B ikke opnår placeboanalgesiaeffekt. Man påviste en forøget aktivitet i områder, som i forvejen er kendt med en høj koncentration



Figur SEQ Figur * ARABIC 5.
Scanning af hjerneaktivitet,
hvor der opstår placeboanal-
gesiaeffekt A og ikke opstår
Placeboanalgesiaeffekt B.
Petrovic P. (2002).



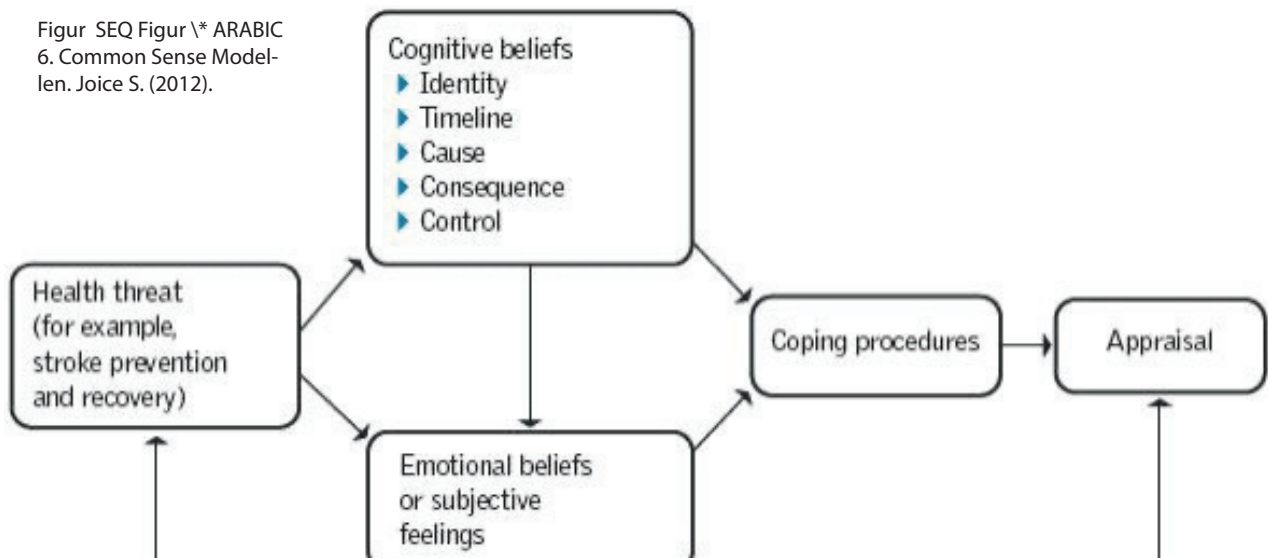
af opioidreceptorer såsom orbitofrontal cortex, anterior cingulate cortex og den periakveduktale grå substans hos de forsøgspersoner, der oplevede en placeboanalgesiaeffekt. Man fortolkede resultaterne i den retning, at opnåelse af placeboanalgesiaeffekt beror på, hvorvidt kroppens endogene opioider aktiveres.

Placeboeffekt i sundhedspsykologisk udredning og praksis:

Vi har efterhånden en del solid forskning, der har påvist evidente og signifikante resultater, så vi har et langt bredere og mere solidt overblik over de virksomme elementer, som er i spil under placeboanalgesiaeffekt ved smertepatienter i dag end tidligere. Vi mangler dog fortsat konsensus omkring en teoridannelse, der samler disse forskningsmæssige iagttagelser i en helhedsmodel, som kan lægge grund til videre metodeudvikling og klinisk forskning.

Kirsch (11), der er en af udviklerne af "Response Expectancy Theory", står med en mulig forklaringsmodel på relationen mellem patienters helbred og placebo. Modellen baserer sig på ideen om, at ens oplevelser primært afhænger af, hvad man forventer at opleve. Teorien understøttes af forskning, der viser, at både subjektive og fysiologiske reaktioner kan ændres ved at regulere folks forventninger. Teorien har været implementeret i forskning indenfor en række af sygdomme. Den er senest dokumenteret anvendt på patienter med knæsmærter efter slidgigt i 2018 (12).

Figur SEQ Figur * ARABIC 6. Common Sense Model-
len. Joice S. (2012).





Modellen fokuserer dog entydigt på eet element i placebobegrebet, og om end forventning synes at spille en ikke uvæsentlig rolle, så kan dette aspekt vanskeligt forklare det dynamiske samspil, som definitionen af placebo lægger op til. Modellen fremstår herved statisk i sin konstruktion med svag validitet overfor placebobegrebets kompleksitet. Vi får simpelthen ikke de forskellige nuancer med.

Common sense modellen (CSM) står som en anden mulighed for videre metodeudvikling (13). Modellen bygger på den antagelse, at individet ved trussel om helbredstab danner antagelser/sygdomsopfattelse for at cope med helbredsproblemerne. Dette foregår som en iterativ proces, hvor patientens erfaringer og emotionelle beredskab fortløbende inkorporeres i håndteringen af helbredstruslen (14). For klinisk praksis kan det være virksomt at måle de forskellige elementer i "CSM", som patienten medbringer i den kliniske setting, eller som er opstået som led i den kliniske behandling med henblik på at optimere denne. Ved udvikling af testværktøjet "Illness Perception Questionnaire" har vi fået flere interessante muligheder for klinisk praksis.

Illness Perception Questionnaire (IPQ)

Testværktøjet Illness Perception Questionnaire (IPQ) bygger på de fremhævede elementer i CSM og fremstår som et konkret forsøg på at operationalisere virksomme elementer af placebo-begrebet, som "CSM" har kastet lys over. Den første udgave af IPQ udmærker sig ved en stærk kognitiv vægtning (1996). Testen blev revideret i 2002, hvor der tilføjes emotionelle items i modellen. Denne blev senere benævnt som IPQ-R. Gældende for begge tests var et forholdsvis stort antal items, som patienterne skulle besvare. Dette blev vurderet som en hæmsko for at implementere testen i klinisk sammenhæng. På dansk grund har Lisbet Frostholm (15) anvendt IPQ til at teste 1785 patienter med funktionelle symptomer, henvist fra 38 praktiserende læger. Undersøgelsen finder, at patienter med funktionelle syndromdiagnoser i højere grad er tilbøjelige til at være fastlåst i negative sygdomsopfattelser end andre patienttyper. Undersøgelsen præsenterer en mulig arbejdshypotese, der går i retning af, at et diffust sygdomsbillede (identity, cause og timeline) kan give kronificerede og komplekse patientforløb.



The Brief Illness Perception Questionnaire (BIPQ)

Broadbent et al. (16), (17) præsenterede selvrapporteringstesten - The Brief Illness Perception Questionnaire (BIPQ) - ud fra det rationale, at mængden af spørgsmål i IPQ-R vanskeliggjorde brug af testen i forskningsøjemed. Specielt ældre og syge patienter oplevede, at der var for mange spørgsmål. Ved at reducere antallet af spørgsmål fra 80 til 9 blev testen væsentligt hurtigere at besvare for syge og belastede patienter. Den reducerede mængde af spørgsmål åbnede samtidigt op for, at BIPQ blev et mere naturligt valg i et bredere testapparat evt. som deltest i større populationsstudier. BIPQ blev målt op imod IPQ-R indenfor forskellige sygdomsgrupper (Hjerteinfarkt, nyresygdom, type 2 diabetes, astma, forkølelse, stress samt hovedpine). Man målte såvel initialt samt tre måneder efter (17). Forskerne påviste såvel en tilfredsstillende prædiktiv validitet som en tilfredsstillende diskriminant validitet, der muliggjorde, at BIPQ kunne anvendes til at skelne mellem forskellige sygdomme.

En hollandsk undersøgelse (18) har undersøgt de enkelte items i BIPQ og har fundet uoverensstemmelser indenfor items som: "Identity", "Illness Coherence" samt "Personal control". De anbefaler på denne baggrund en omformulering af disse spørgsmål.

Der er udviklet en dansk version af BIPQ, som er tilrettet efter anbefalinger fra den hollandske undersøgelse af BIPQ. Kopi af versionen kan fås ved henvendelse til Køge Universitets hospital, Tværfaglig Smertecenter.

Fremtidige sundhedspsykologiske perspektiver:

Kan vi udrede og ligefrem booste smertepatienters placeboeffekt og på denne vis medvirke til at forstærke den samlede analgetiske effekt af smertebehandling. Ideen virker umiddelbart lige til og kan iværksættes uden videre bivirkninger til patientens bedste. Og svaret er, at det kan vi godt. Men det har ikke vist sig at være så ligetil, som man skulle antage, da det rent teoretisk og forskningsmæssigt er vanskeligt at beskrive placebobegrebet i en helhedsmodel, som efterfølgende også kan implementeres i klinisk sundhedspsykologisk praksis. Den tidligere forskning er tentativ, tager udgangspunkt i enkelte dele af placebobegrebet og mangler derfor også de dynamiske aspekter i placebo, som vi også finder i definitionen af denne. Men selvom vi fortsat mangler konsensus omkring placeboanalgesiaeffekten i forhold til sundhedspsykologiske metoder og teknikker, ser det ikke desto mindre ud til, at forskningen i dag



samler sig omkring enkelte modeller til forståelse af placebo-begrebet, hvor "Response Expectancy Theory" og i særlig grad "Common-Sense Modellen" (CSM) med testværktøjerne IPQ-R og BIPQ ser ud til at være gode bud på at bære forskningen videre. Tilbage står behovet for yderligere forskning og sundhedspsykologiske forsøg med henblik på at udvikle og optimere kliniske metoder og teknikker i sundhedspsykologisk praksis.

Litteraturliste:

1. Kaptchuk TJ, Kelley JM, Conboy LA, Davis RB, Kerr CE, Jacobson EE, m.fl. Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. *BMJ (Clinical research ed)*. 3. maj 2008;336(7651):999–1003.
 2. Vase L, Price DD, Verne GN. The contribution of changes in expected pain levels and desire for pain relief to placebo analgesia. I: *Psychological methods in pain management: basic science and clinical perspectives*. Seattle: IAPS Press; s. 207–34.
 3. Benedetti F. Mechanisms of Placebo and Placebo-Related Effects Across Diseases and Treatments. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. februar 2008;48(1):33–60.
 4. Beecher HK. The powerful placebo. *Journal of the American Medical Association*. 24. december 1955;159(17):1602–6.
 5. Price DD, Finniss DG, Benedetti F. A Comprehensive Review of the Placebo Effect: Recent Advances and Current Thought. *Annu Rev Psychol*. januar 2008;59(1):565–90.
 6. Vase L. Placebo: hvad er det, og hvordan virker det? 2009;12.
 7. Vase L, Petersen GL, Riley JL, Price DD. Factors contributing to large analgesic effects in placebo mechanism studies conducted between 2002 and 2007. *Pain*. september 2009;145(1–2):36–44.
 8. Petersen GL, Finnerup NB, Groen K, Pilegaard HK, Tracey I, Benedetti F, m.fl. Expectations and positive emotional feelings accompany reductions in ongoing and evoked neuropathic pain following placebo interventions: Pain. december 2014;155(12):2687–98.
 9. Bingel U, Wanigasekera V, Wiech K, Ni Mhuircheartaigh R, Lee MC, Ploner M, m.fl. The Effect of Treatment Expectation on Drug Efficacy: Imaging the Analgesic Benefit of the Opioid Remifentanyl. *Science Translational Medicine*. 16. februar 2011;3(70):70ra14–70ra14.
 10. Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M. Placebo and opioid analgesia—imaging a shared neuronal network. *Science (New York, NY)*. 1. marts 2002;295(5560):1737–40.
 11. Kirsch I. Response expectancy as a determinant of experience and behavior. *American Psychologist*. 40(11):1189–202.
 12. Gollub RL, Kirsch I, Maleki N, Wasan AD, Edwards RR, Tu Y, m.fl. A Functional Neuroimaging Study of Expectancy Effects on Pain Response in Patients With Knee Osteoarthritis. *The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society*. 2018;19(5):515–27.
 13. Leventhal H, Phillips LA, Burns E. The Common-Sense Model of Self-Regulation (CSM): a dynamic framework for understanding illness self-management. *Journal of Behavioral Medicine*. december 2016;39(6):935–46.
 14. Sluiter JK, Frings-Dresen MHW. Quality of life and illness perception in working and sick-listed chronic RSI patients. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. februar 2008;81(4):495–501.
 15. Frostholm L. Sygdomsopfattelse - et sundhedspsykologisk perspektiv. *Tidsskrift for Forskning i Sygdom og Samfund [Internet]*. 2006 [henvist 9. oktober 2020];3(5). Tilgængelig hos: <https://tidsskrift.dk/sygdomogsamfund/article/view/497>
 16. Broadbent E, Wilkes C, Koschwanetz H, Weinman J, Norton S, Petrie KJ. A systematic review and meta-analysis of the Brief Illness Perception Questionnaire. *Psychology & Health*. 2. november 2015;30(11):1361–85.
 17. Broadbent E, Petrie KJ, Main J, Weinman J. The brief illness perception questionnaire. *Journal of Psychosomatic Research*. juni 2006;60(6):631–7.
 18. van Oort L, Schröder C, French DP. What do people think about when they answer the Brief Illness Perception Questionnaire? A 'think-aloud' study: Brief Illness Perception Questionnaire. *British Journal of Health Psychology*. maj 2011;16(2):231–45.
- Figurer:**
- Figur 1.** Forholdet mellem placebo og naturlig recovery jf. Vase 2009.1
- Figur 2.** Effekt af behandling fordelt efter intervention Kaptchuk TJ. (2008). 2
- Figur 3.** Positive emotioner. Petersen (2014). 3
- Figur 4.** Typer af forventninger. Bingel U. (2011). 3
- Figur 5.** Scanning af hjerneaktivitet, hvor der opstår placeboanalgesieffekt A og ikke opstår Placeboanalgesieffekt B. Petrovic P. (2002). 4
- Figur 6.** Common Sense Modellen. Joice S. (2012). 5
- Thomas Elsborg**
 Aut. Psykolog, specialist i sundhedspsykologi
 Tværfagligt Smertecenter
 Sjællands Universitetshospital
 Lykkebækvej 1
 4600 Køge
 Dir. tlf. 47 32 63 94
 Personlig e-mail telb@regionsjaelland.dk www.regionsjaelland.dk