



Placebo och placeboeffekten

Carl-Olav Stiller

Docent, överläkare

Klinisk Farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset

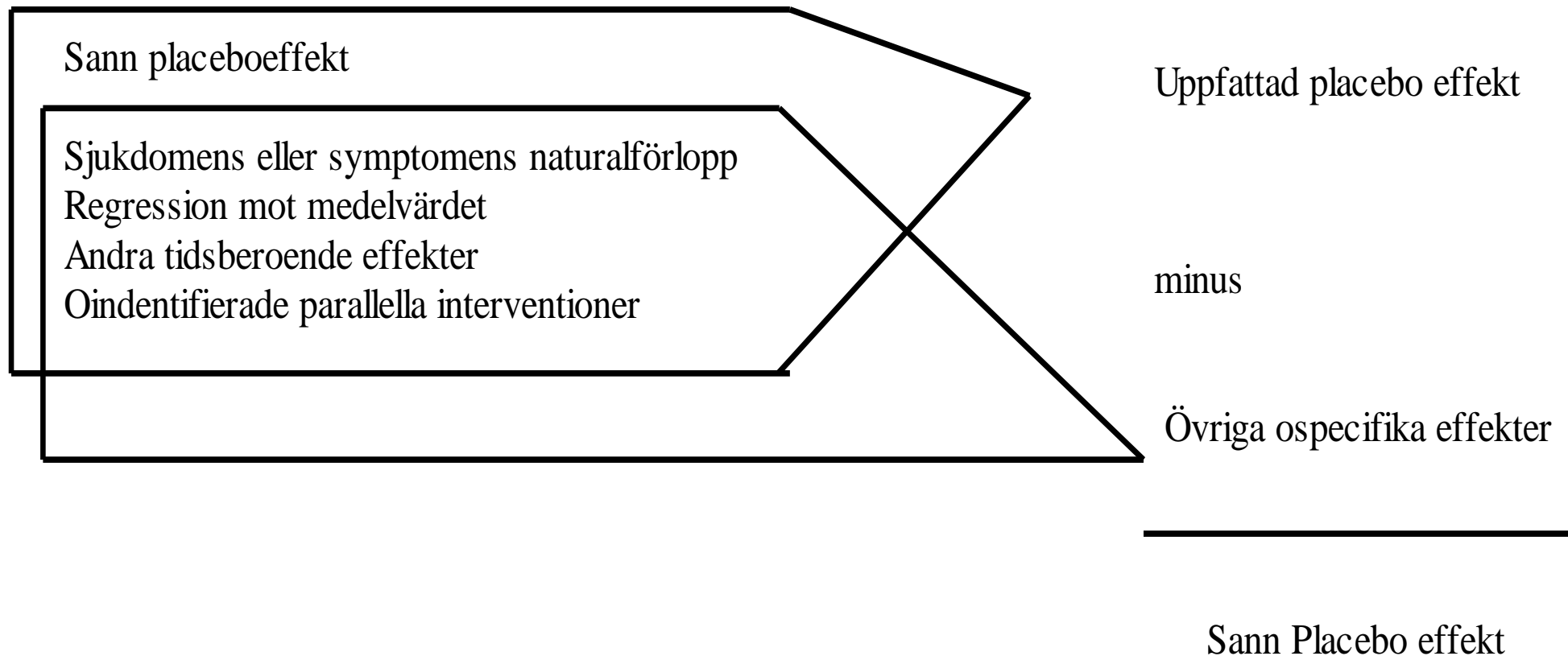
Placebo genom tiderna

- Placebo är antagligen det äldsta ”verktyg” inom ”läkekonsten” - och medför att hemliga tinkturer, åderlåtning, besvärjelse hade effekt
 - Placeboeffekten ingår även i nästan alla typer av dagens medicinska behandlingar som baserar sig vetenskap och beprövad erfarenhet.
 - Utan vetenskapen om placeboeffekten är risken stor att behandlingar utan specifik effekt etableras !
-

Placeboeffekten

- Förbättring eller lindring av sjukdomssymtom i anslutning till behandlingar som borde sakna effekt och som saknar vetenskapligt underlag
 - **Hur är det möjligt ?**
 - Förväntning på bot och lindring av besvären
 - Förtroende för vårdgivaren
 - Terapeutens eller medicinmannens utstrålning
 - Ritualer och den rätta omgivningen
 - Egna eller andras tidigare positiva upplevelser
-

Uppfattad och sann placeboeffekt



Tillfrisknandets komponenter

- Sjukdomars naturliga förlopp
 - Spontant tillfrisknande
 - Regression mot medelvärdet
 - Specifika effekter av behandlingen
 - Den farmakologiska behandlingen
 - Icke-specifika effekter
 - Behandlingens inledande och medföljande faktorer
-

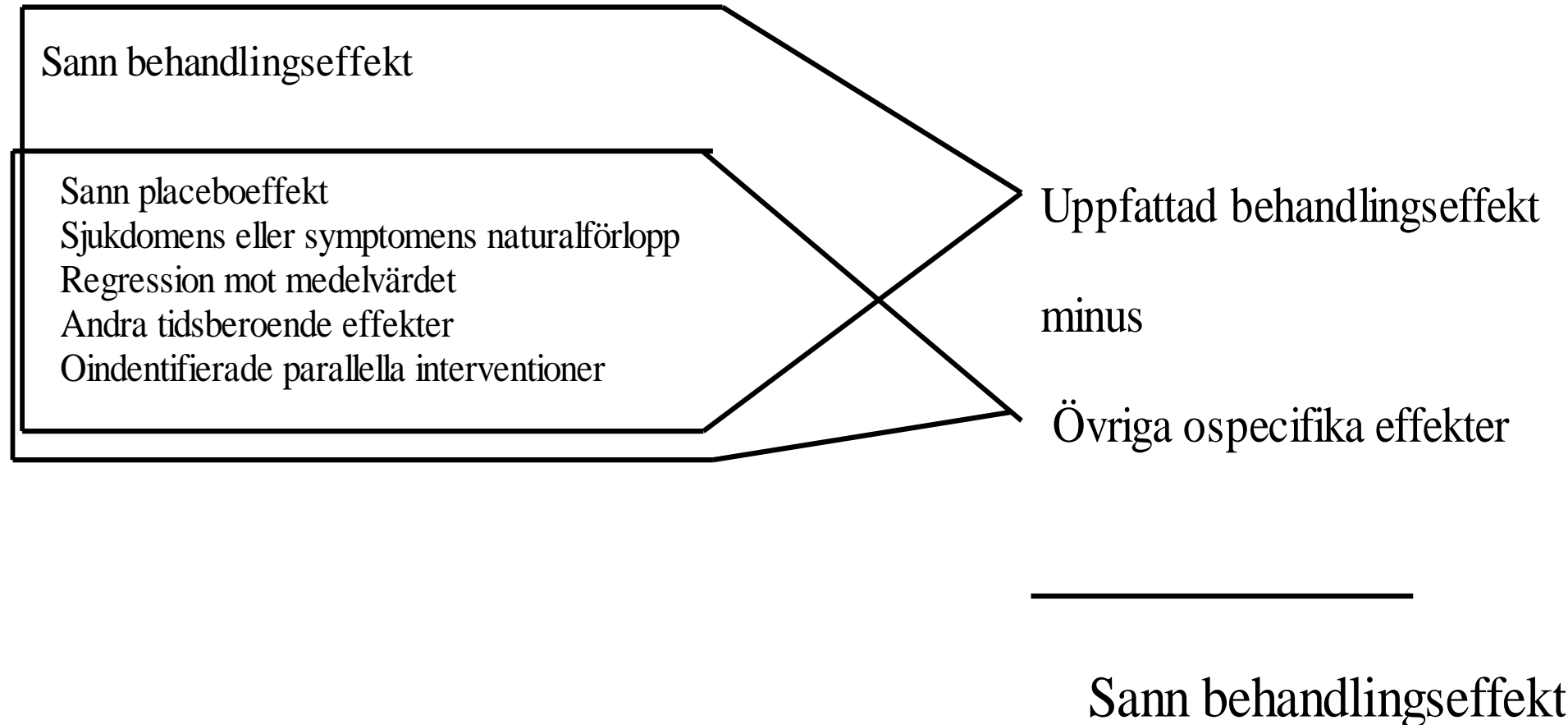
Inledande faktorer av betydelse för placeboeffekten

- Den "läkande omgivningen" motverkar sjukdom
 - Beslutet att uppsöka vård återskapar en känsla av kontroll
 - Egnas och andras tidigare positiva erfarenheter förstärker behandlingseffekten
 - Symboler och ritualer förstärker känslan av att kunna bli hjälpt
 - Undersökningar (stetoskop, röntgen mm.)
-

Medföljande faktorer av betydelse för placeboeffekten

- Interaktion patient / läkare
 - Förväntan att den valda behandlingen är effektiv
 - Tillit i vårdgivarens kompetens
 - Vårdgivarens charisma, kroppsspråk, intresse mm.
 - Detaljerade råd och information
-

Placeboeffekten ingår alltid i den observerade behandlingseffekten



Var döljer sig placeboeffekten

- Läkemedel (färgade tabletter hjälper bättre)
 - Injektioner har ofta en kraftigare placeboeffekt än tabletter
 - Homeopatiska produkter – enbart placebo
 - Sjukgymnastik,
 - Samtalsterapi, Psykoterapi
 - Olika apparater, ultraljud, laser, akupunktur
 - Kirurgi
-



AN EVALUATION OF INTERNAL-MAMMARY-ARTERY LIGATION BY A
DOUBLE-BLIND TECHNIC*

LEONARD A. COBB, M.D.,† GEORGE I. THOMAS, M.D.,‡ DAVID H. DILLARD, M.D.,§
K. ALVIN MERENDINO, M.D.,|| AND ROBERT A. BRUCE, M.D.||

SEATTLE, WASHINGTON

A reasonably optimistic attitude on the physicians' part was maintained. The subjects were informed of the fact that this procedure had not been proved to be of value, and yet many were aware of the enthusiastic report published in the *Reader's Digest*.⁹ The patients were told only that they were participating in an evaluation of this operation; they were not informed of the double-blind nature of the study.



AN EVALUATION OF INTERNAL-MAMMARY-ARTERY LIGATION BY A
DOUBLE-BLIND TECHNIC*

LEONARD A. COBB, M.D.,† GEORGE I. THOMAS, M.D.,‡ DAVID H. DILLARD, M.D.,§
K. ALVIN MERENDINO, M.D.,|| AND ROBERT A. BRUCE, M.D.||

SEATTLE, WASHINGTON

At the time of operation, which was performed under local anesthesia, the surgeon was handed a randomly selected envelope, which contained a card instructing him whether or not to ligate the internal mammary arteries after they had been isolated. The physicians following the patients postoperatively were not informed what was actually done in the operating room until the postoperative evaluations were completed. The patients were followed postoperatively for three to fifteen months.

Placeboeffekt vid kirurgi ökad "exercise tolerance" vid angina pectoris



TABLE 1. *Patient Material and Clinical Evaluation in Ligated and Nonligated Groups.*

GROUP	AVERAGE AGE	FEMALE PATIENTS	MALE PATIENTS	PATIENTS WITH HYPERTENSION	PATIENTS WITH CARDIOMEGALY*	AVERAGE EXERCISE TOLERANCE†		RANGE OF EXERCISE TOLERANCE†	
						BEFORE OPERATION	AFTER OPERATION	BEFORE OPERATION	AFTER OPERATION
	<i>yr.</i>					<i>min.</i>	<i>min.</i>	<i>min.</i>	<i>min.</i>
Ligated	64	5	3	4	3	2.0	2.3	1-4½	1- 5
Nonligated	54	0	9	4	2	2.8	3.8	¾-5	1-10

*+ to ++.

†Standardized exercise test at 1.7 m.p.h. on 10% grade for 10 min., or until onset of chest pain.

‡Patient's estimate of improvement in angina afforded by operation.

Placeboeffekt vid kirurgi

42 % lägre förbrukning av nitroglycerin

AN EVALUATION OF INTERNAL-MAMMARY-ARTERY LIGATION BY A DOUBLE-BLIND TECHNIC*

LEONARD A. COBB, M.D.,† GEORGE I. THOMAS, M.D.,‡ DAVID H. DILLARD, M.D.,§
K. ALVIN MERENDINO, M.D.,|| AND ROBERT A. BRUCE, M.D.||

SEATTLE, WASHINGTON

TABLE 1 (Concluded).

GROUP	ABNORMAL ELECTROCARDIOGRAM (PRECARDIAL LEAD) DURING & IMMEDIATELY AFTER EXERCISE†		NITROGLYCERIN TABLETS TAKEN			ESTIMATED SUBJECTIVE IMPROVEMENT‡				
			BEFORE OPERATION	AFTER OPERATION	AVERAGE BEFORE OPERATION	AVERAGE AFTER OPERATION	AVERAGE DECREASE AFTER OPERATION	AVERAGE	> 40%	NONE
			<i>no. of patients</i>	<i>no. of patients</i>	<i>no./wk.</i>	<i>no./wk.</i>	<i>%</i>	<i>%</i>	<i>no. of patients</i>	<i>no. of patients</i>
Ligated	4	4	43	25	34	32	5	3		
Nonligated	4	3	30	17	42	43	5	2		

*+ to ++.

†Standardized exercise test at 1.7 m.p.h. on 10% grade for 10 min., or until onset of chest pain.

‡Patient's estimate of improvement in angina afforded by operation.



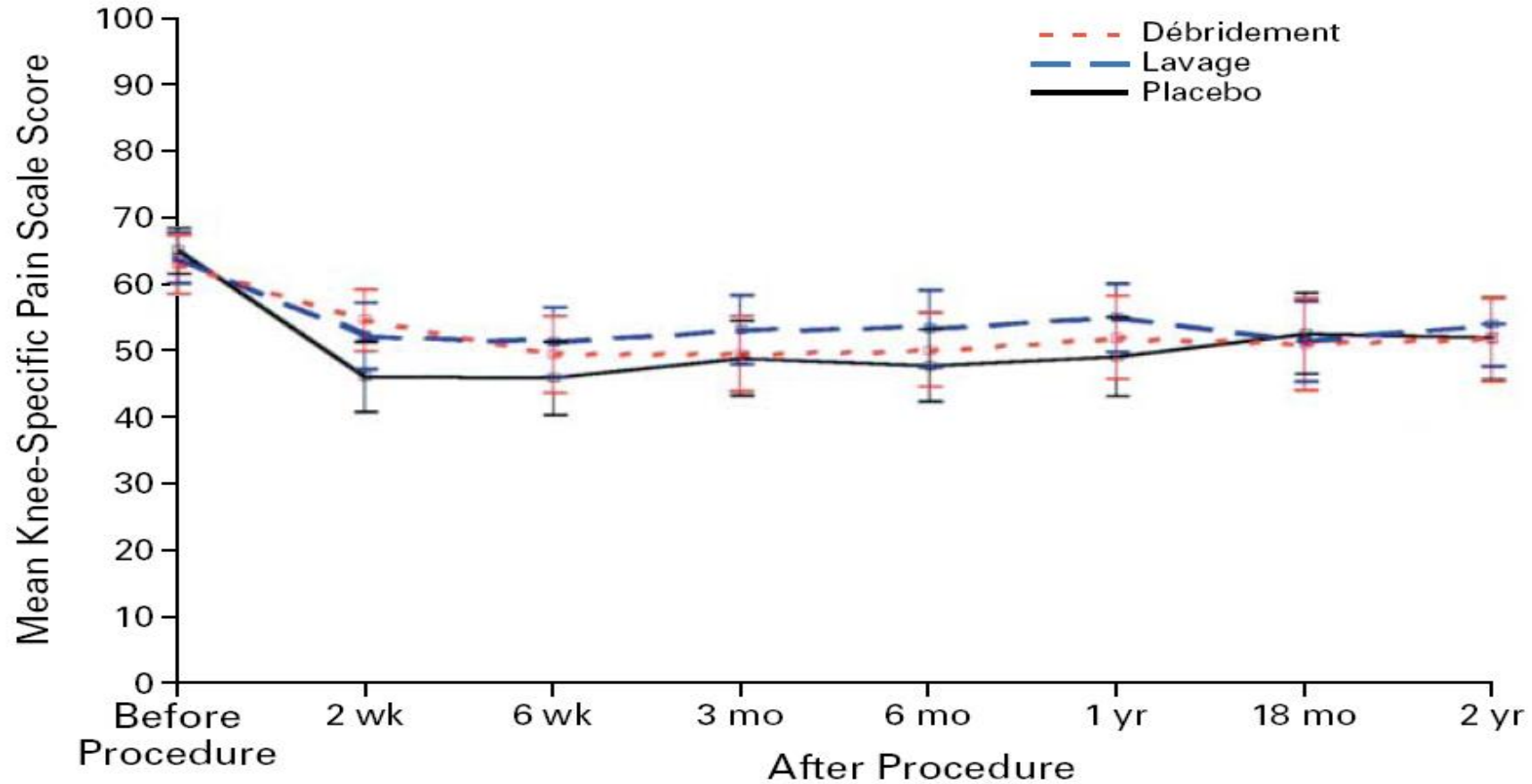
Placebo vid artroskopisk knäkirurgi



A CONTROLLED TRIAL OF ARTHROSCOPIC SURGERY FOR OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE

J. BRUCE MOSELEY, M.D., KIMBERLY O'MALLEY, PH.D., NANCY J. PETERSEN, PH.D., TERRI J. MENKE, PH.D.,
BARUCH A. BRODY, PH.D., DAVID H. KUYKENDALL, PH.D., JOHN C. HOLLINGSWORTH, DR.P.H.,
CAROL M. ASHTON, M.D., M.P.H., AND NELDA P. WRAY, M.D., M.P.H.

Placebo artroskopisk knäkirurgi



No. AT RISK

Placebo	60	59	57	56	57	53	52	55
Lavage	61	59	57	59	59	57	56	55
Débridement	58	59	59	58	56	50	51	53

Vid vilka tillstånd är placeboeffekten mest påtaglig?

- Tillstånd eller sjukdomar med en påtaglig psykosocial komponent:
 - Det allmänna välbefinnandet är av stor betydelse.
 - Smärta, depression, ångest, angina pectoris, astma ...
-

Är placeboeffekten omfattning förutsägbar?

- Enligt den klassiska översikten av Beecher 1955 är placeboeffekten ca 35%.
→ Men placeboeffekten varierar påtagligt
 - Vid de rätta omständigheterna kan vem som helst svara på placebo.
→ Placeboresponsen är inte beroende av någon psykisk avvikelse.
-

Adherence to Aspirin in the Prevention of Myocardial Infarction

The Physicians' Health Study

Robert J. Glynn, ScD; Julie E. Buring, ScD; JoAnn E. Manson, MD; Frances LaMotte; Charles H. Hennekens, MD

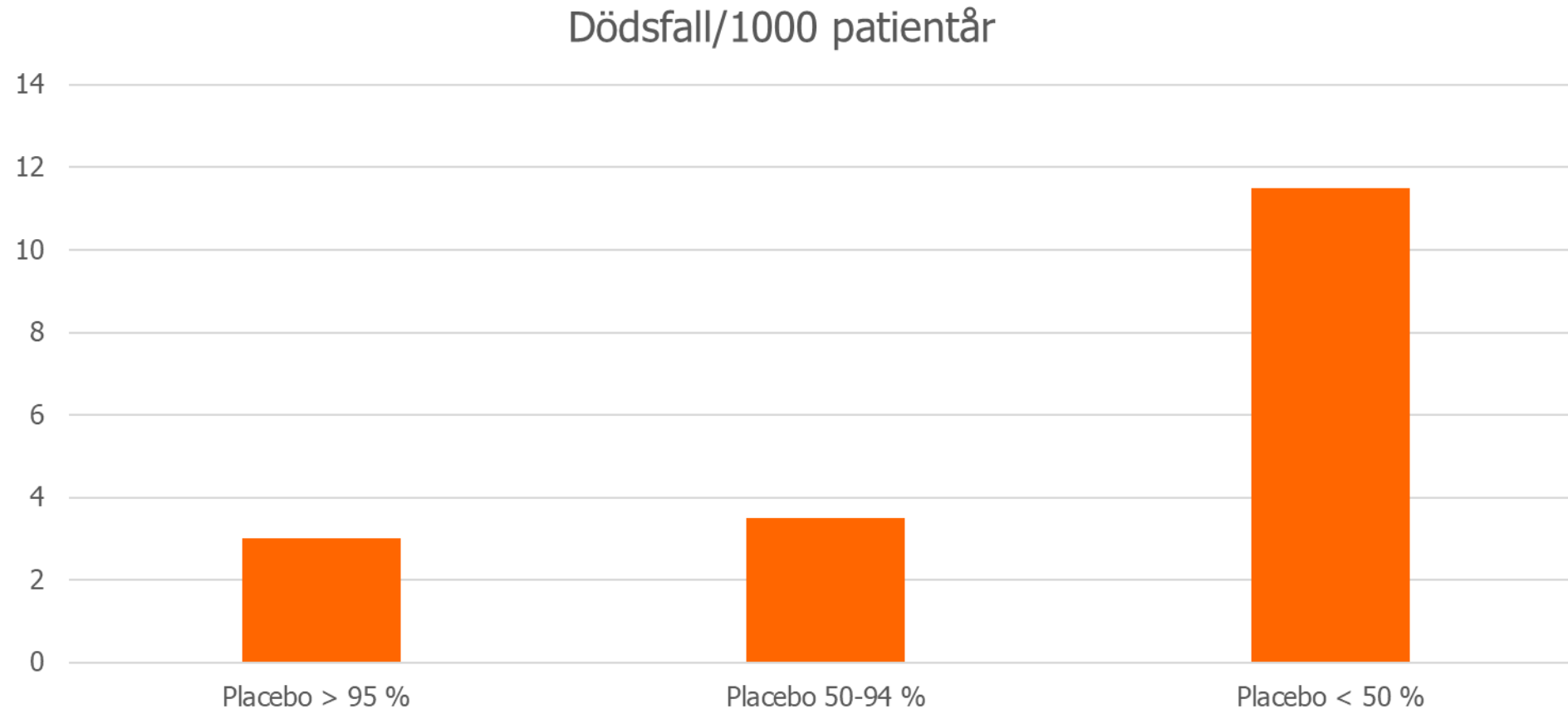
Table 6. Age-Adjusted Relative Risk of Death From Any Cause According to Adherence in the Physicians' Health Study

Adherence Level, %	Person-Years	Cases	Relative Risk (95% Confidence Interval)	
			Adjusted for Age*	Multivariate Model†
Aspirin				
≥95	35 181	89	0.87 (0.65-1.15)	0.80 (0.59-1.09)
50-94	7745	25	1.28 (0.83-1.99)	1.29 (0.81-2.06)
<50	5977	77	4.37 (3.25-5.88)	4.23 (3.06-5.84)
Placebo				
≥95	35 530	105	1.00 (Referent)	1.00 (Referent)
50-94	7682	27	1.48 (0.97-2.26)	1.49 (0.95-2.33)
<50	5481	63	4.07 (2.98-5.56)	3.83 (2.71-5.42)

*Adjusted for age in 5-year intervals by the Mantel-Haenszel approach.

†Based on a proportional hazards model including age (years), cigarette smoking (current, former, never), history of hypertension (yes, no), parental history of myocardial infarction (yes, no), daily alcohol consumption (yes, no), overweight (yes, no), weekly vigorous exercise (yes, no), angina (yes, no), diabetes (yes, no), and β-carotene assignment (active, placebo).

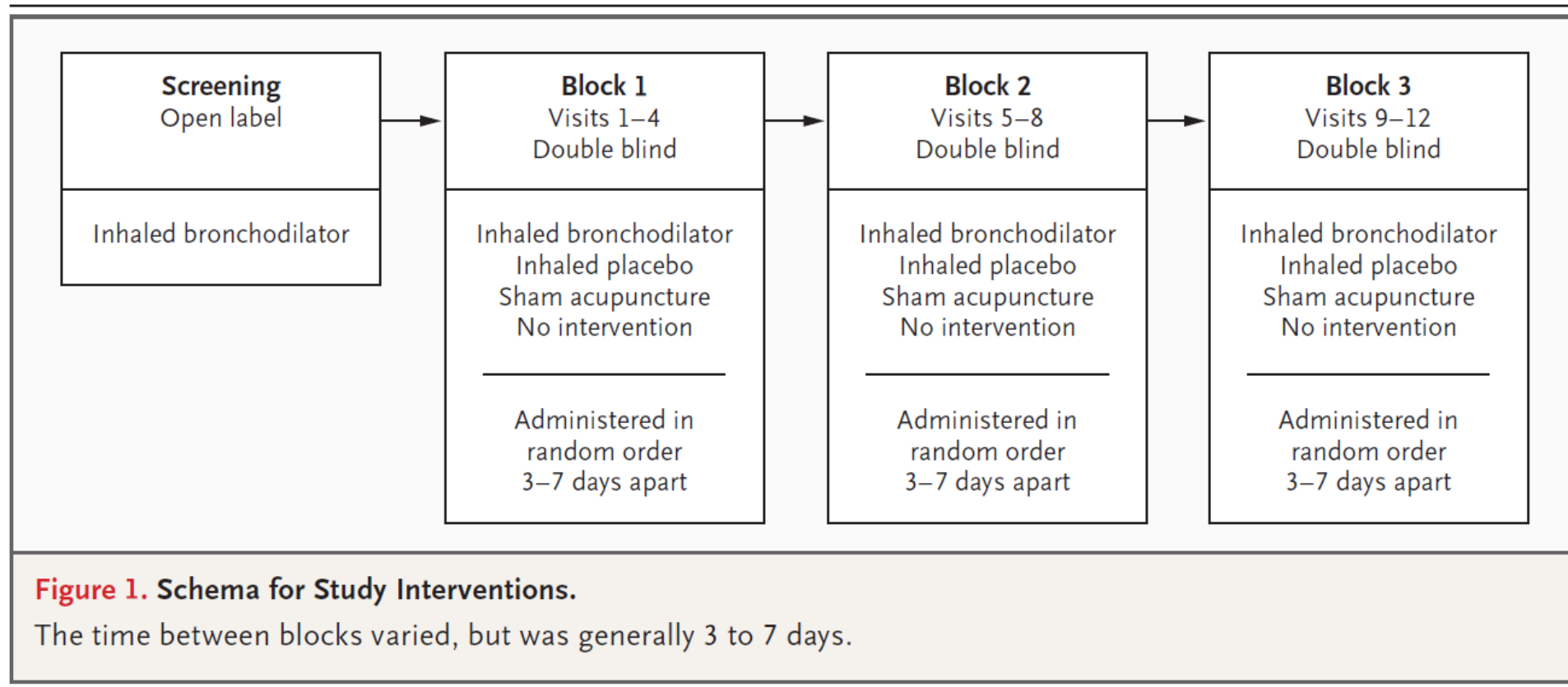
Placeboeffekten kan vara större vid hög compliance



ORIGINAL ARTICLE

Active Albuterol or Placebo, Sham Acupuncture, or No Intervention in Asthma

Michael E. Wechsler, M.D., John M. Kelley, Ph.D., Ingrid O.E. Boyd, M.P.H.,
Stefanie Dutile, B.S., Gautham Marigowda, M.B., Irving Kirsch, Ph.D.,
Elliot Israel, M.D., and Ted J. Kaptchuk



ORIGINAL ARTICLE

Active Albuterol or Placebo, Sham Acupuncture, or No Intervention in Asthma

Michael E. Wechsler, M.D., John M. Kelley, Ph.D., Ingrid O.E. Boyd, M.P.H., Stefanie Dutile, B.S., Gautham Marigowda, M.B., Irving Kirsch, Ph.D., Elliot Israel, M.D., and Ted J. Kaptchuk

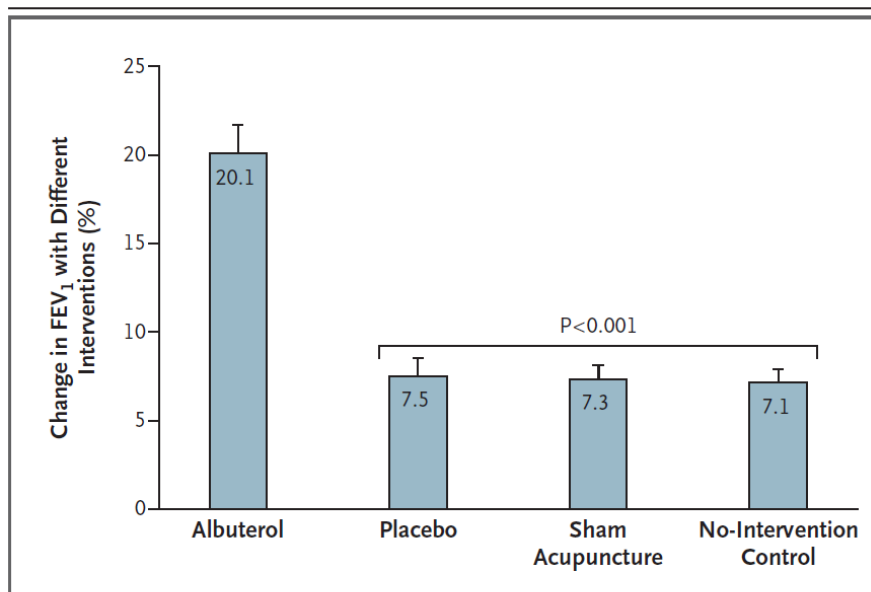


Figure 3. Percent Change in Maximum Forced Expiratory Volume in 1 Second (FEV₁) with Each of the Four Interventions.

The relative improvement in FEV₁ achieved with albuterol was significantly greater than that achieved with each of the other three interventions ($P<0.001$). No other differences among the four experimental conditions were significant. T bars indicate standard errors.

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the 46 Patients with Asthma.*

Characteristic	Value
Demographic	
Age	41.5±17.0
Female sex (%)	80
Race (%)†	
White	62
Black	23
Other	15
Clinical	
FEV ₁ at baseline (liters)	2.1±0.8
FEV ₁ (% of predicted)	67.0±16.9
Improvement in FEV ₁ (%)	21.9±9.9
Baseline score on Asthma Control Questionnaire‡	1.8
Asthma maintenance medication (% of patients)	
None	49
Inhaled glucocorticoid only	23
LABA	0
Leukotriene modifier only	0
Inhaled glucocorticoid and LABA	13
Inhaled glucocorticoid and leukotriene modifier	2
Inhaled glucocorticoid, LABA, and leukotriene modifier	13

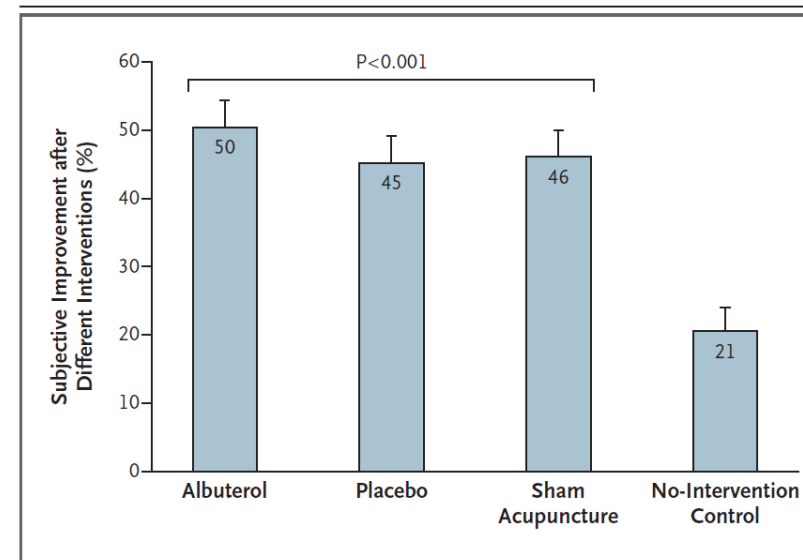


Figure 4. Percent Change in Subjective Improvement with Each of the Four Interventions.

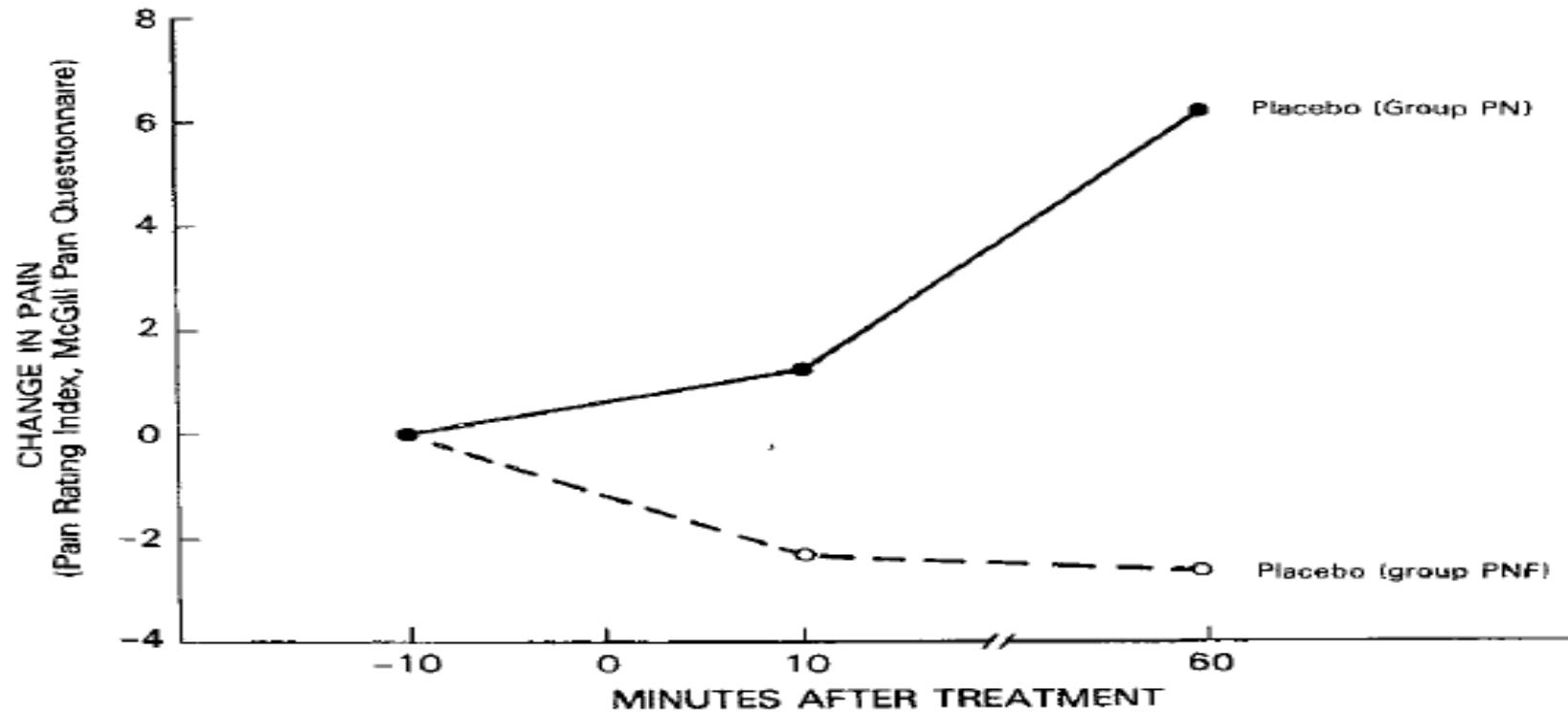
The relative improvement in subjective outcomes, assessed with the use of a visual-analogue scale (with 0 indicating no improvement and 10 indicating complete improvement), was significantly greater with the albuterol inhaler, placebo inhaler, and sham acupuncture interventions than with the no-intervention control ($P<0.001$). No other differences among the four experimental conditions were significant. T bars indicate standard errors.

Expectation of the clinician affects the placebo effect (*Gracely et al 1985*)

- 60 patienter med smärta efter utdragning av visdomstand
 - Patients informerades om att de kunde få
 - koksalt (**placebo**), **fentanyl** eller **naloxon**
 - Forskarna visste att:
 - Grupp 1 kunde få **placebo** eller **naloxon (PN)**
 - Grupp 2 kunde få **placebo, naloxon** eller **fentanyl (PNF)**
-

Klinikernas förväntan

Varför räcker inte enkelt blinda studier?



Change in pain rating index between baseline (10 min before injection) and 10 and 60 min after administration of placebo.

PN = group that could have either received placebo or naloxone.
PNF = group that could have received placebo, naloxone, or fentanyl (PNF).

Nocebo = Den negativa placeboeffekten

- Tidigare negativa erfarenheter av en dålig effekt av en viss behandling
 - Tidigare erfarenheter av biverkningar
 - Misstroende i vårdgivarens kompetens
 - Otillfredsställande behandlingssituation
 - Små förväntningar
-

Placeboeffekten i randomiserade kontrollerade studier

- Paradox: Placeboeffekten minimeras i kliniska studier -
 - Patienten är medveten om möjligheten att kunna få ett verkningslöst preparat.
 - Lägre förväntans effekt
 - Osäkerheten kan leda till obehag eller ångest
 - Bättre smärtlindringen paracetamol om det jämförs med naproxen än mot placebo
-

Frågor

- Är det etiskt försvarbart att testa placebo på patienter med smärta ?
 - Räcker det inte att visa att en behandling har effekt ?
 - Skall man bara jämföra mot aktiva beprövade behandlingar ?
-

Optimal conditions for the placebo effect I.m. injection of placebo in the emergency room benign headache



Karolinska
Institutet

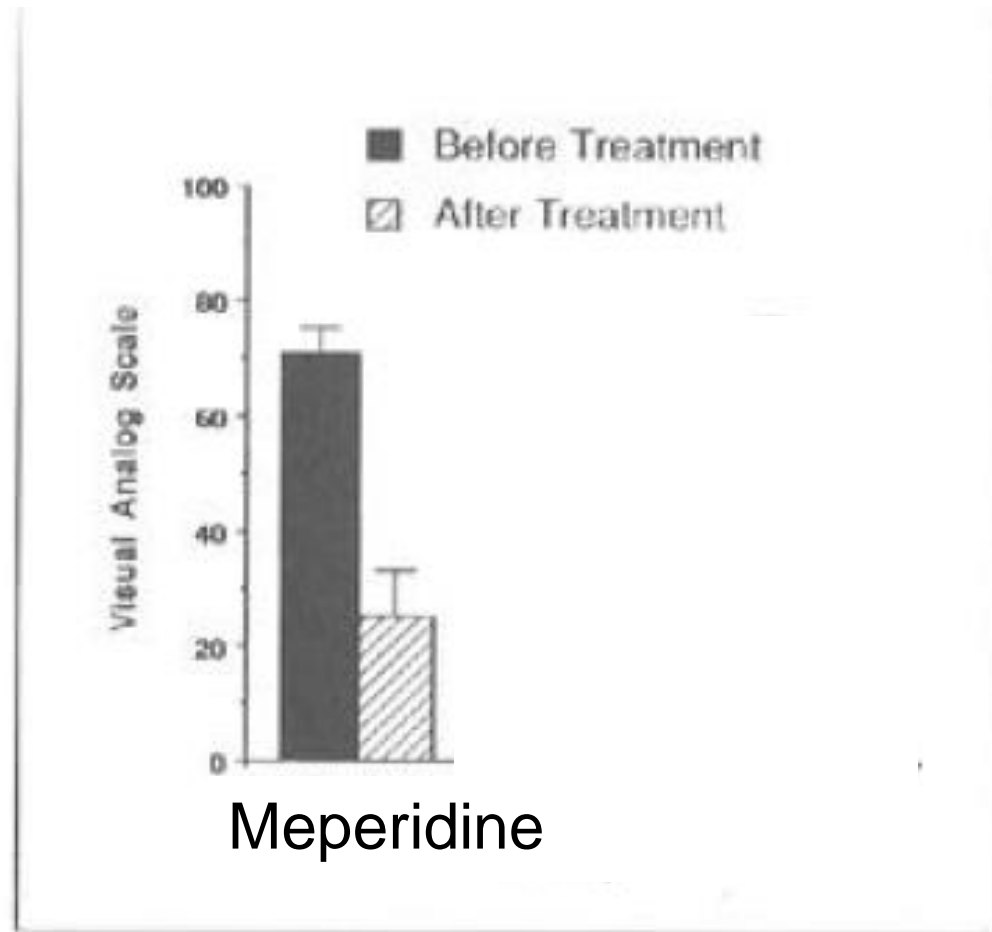


Fig 1. — Effects of treatments on the Visual Analogue scale ratings of pain intensity.

Harden RN, Gracely RH, Carter T, Warner G The placebo effect in acute headache management: ketorolac, meperidine, and saline in the emergency department.

Headache 1996 Jun;36(6):352-6

Optimal conditions for the placebo effect I.m. injection of placebo in the emergency room benign headache



Karolinska
Institutet

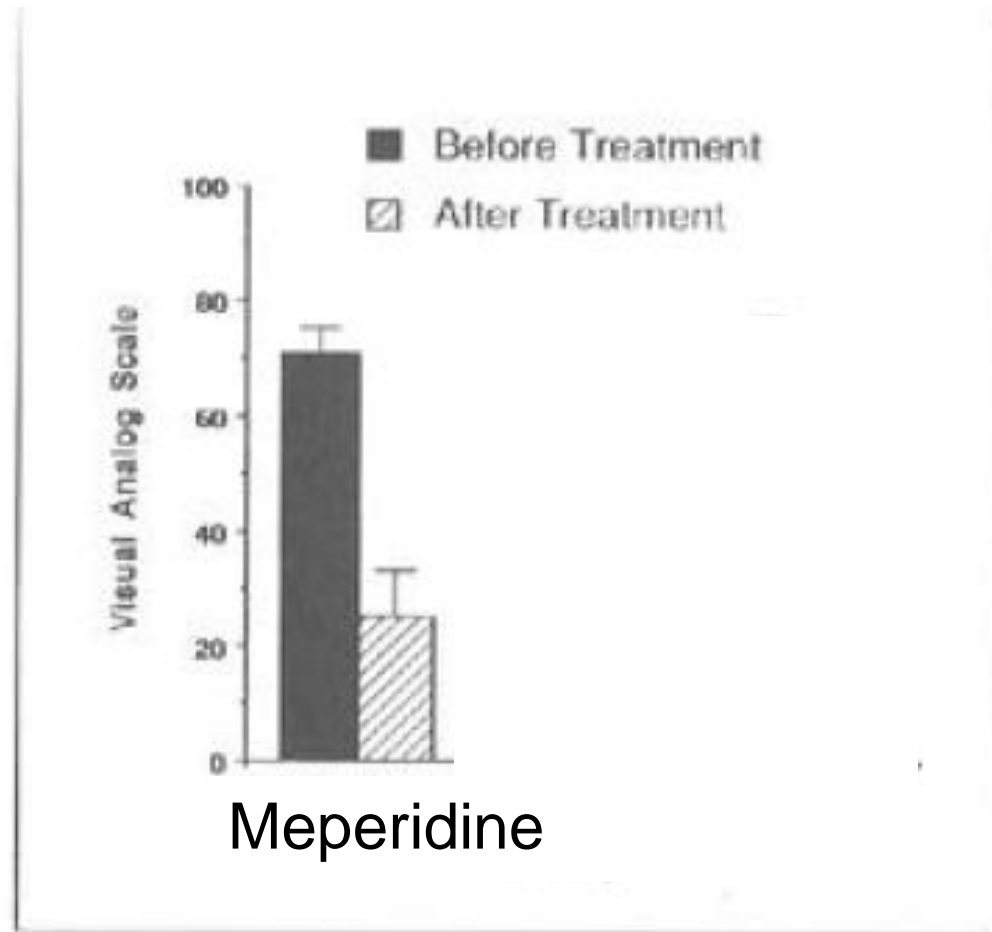


Fig 1. — Effects of treatments on the Visual Analogue scale ratings of pain intensity.

Harden RN, Gracely RH, Carter T, Warner G The placebo effect in acute headache management: ketorolac, meperidine, and saline in the emergency department. Headache 1996 Jun;36(6):352-6

Optimal conditions for the placebo effect I.m. injection of placebo in the emergency room benign headache

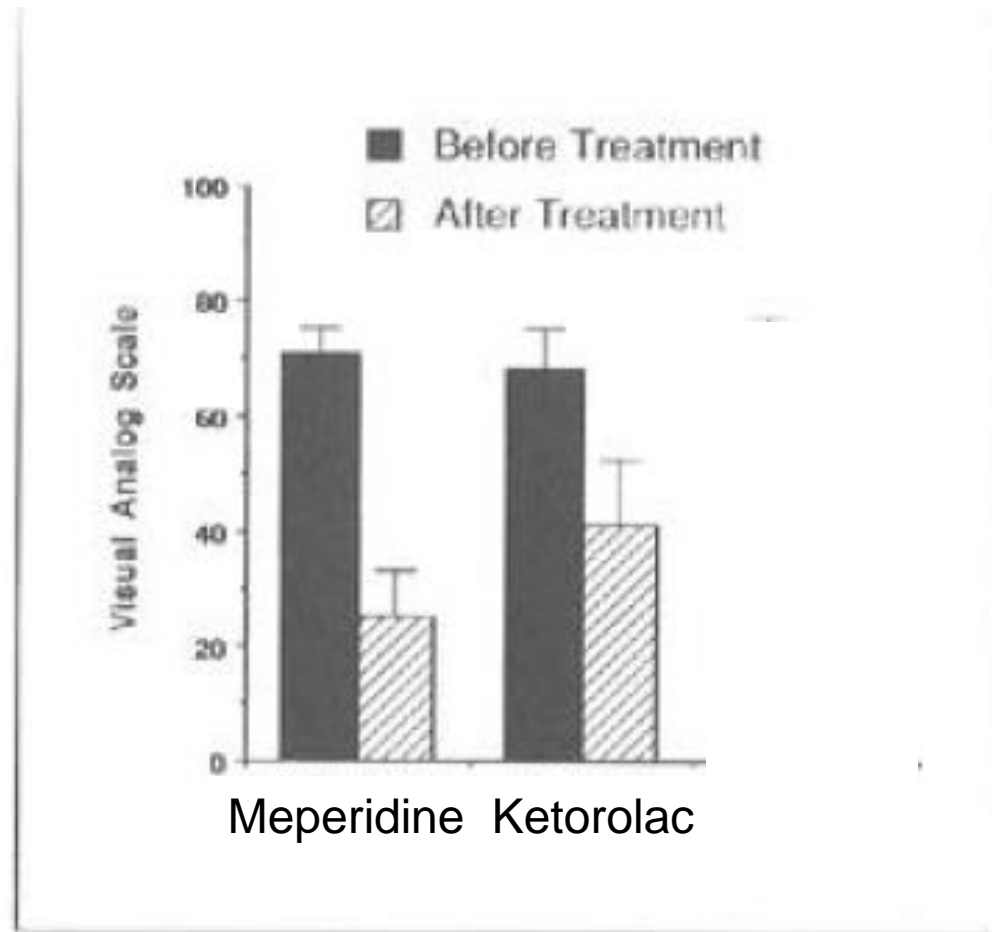


Fig 1. — Effects of treatments on the Visual Analogue scale ratings of pain intensity.

Harden RN, Gracely RH, Carter T, Warner G The placebo effect in acute headache management: ketorolac, meperidine, and saline in the emergency department. Headache 1996 Jun;36(6):352-6

Optimal conditions for the placebo effect

I.m. injection of placebo in the emergency room benign headache

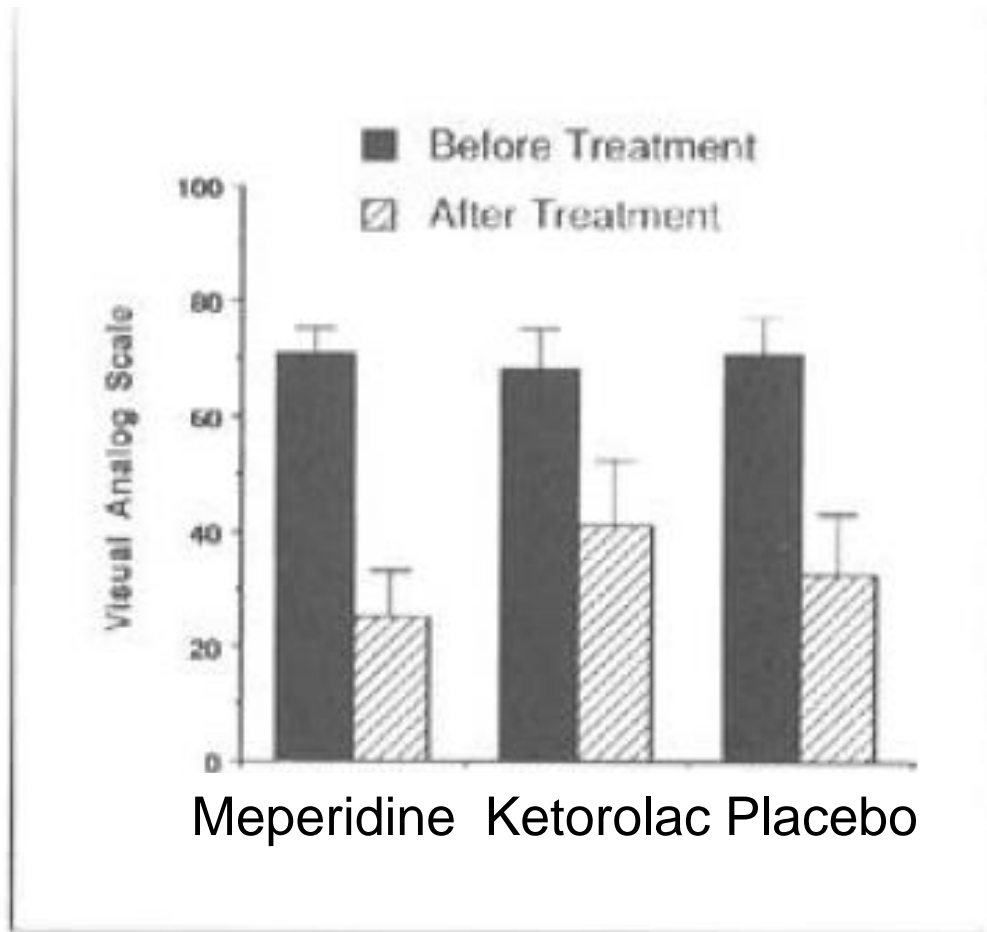


Fig 1. — Effects of treatments on the Visual Analogue scale ratings of pain intensity.

Harden RN, Gracely RH, Carter T, Warner G The placebo effect in acute headache management: ketorolac, meperidine, and saline in the emergency department. Headache 1996 Jun;36(6):352-6

Subcutaneous versus oral placebo in inflammatory pain

Schwartz et al Acad Emerg Med 2000

TABLE 1. Discharge Diagnoses

	Contusion	Fracture	Sprain	Strain	Dislocation	Total
Oral	14	10	14	1	0	39
Intramuscular	13	8	16	1	1	38
TOTAL	27	18	30	2	1	77

■ Design:

- Saline injection i.m. or placebo pill
- The active drug (ibuprofen) was administered in juice

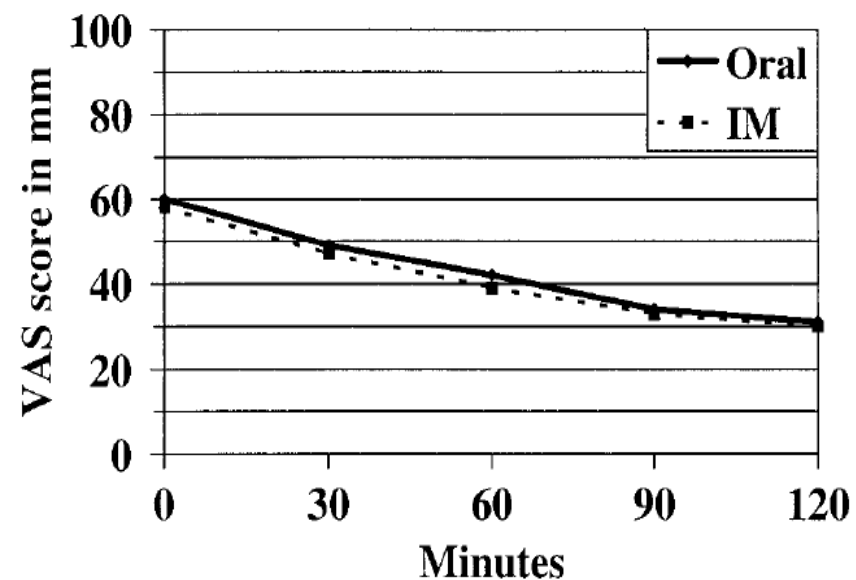


Figure 1. Visual analog scale (VAS) score vs time. IM = intramuscular.



Glucosamine, Chondroitin Sulfate, and the Two in Combination for Painful Knee Osteoarthritis

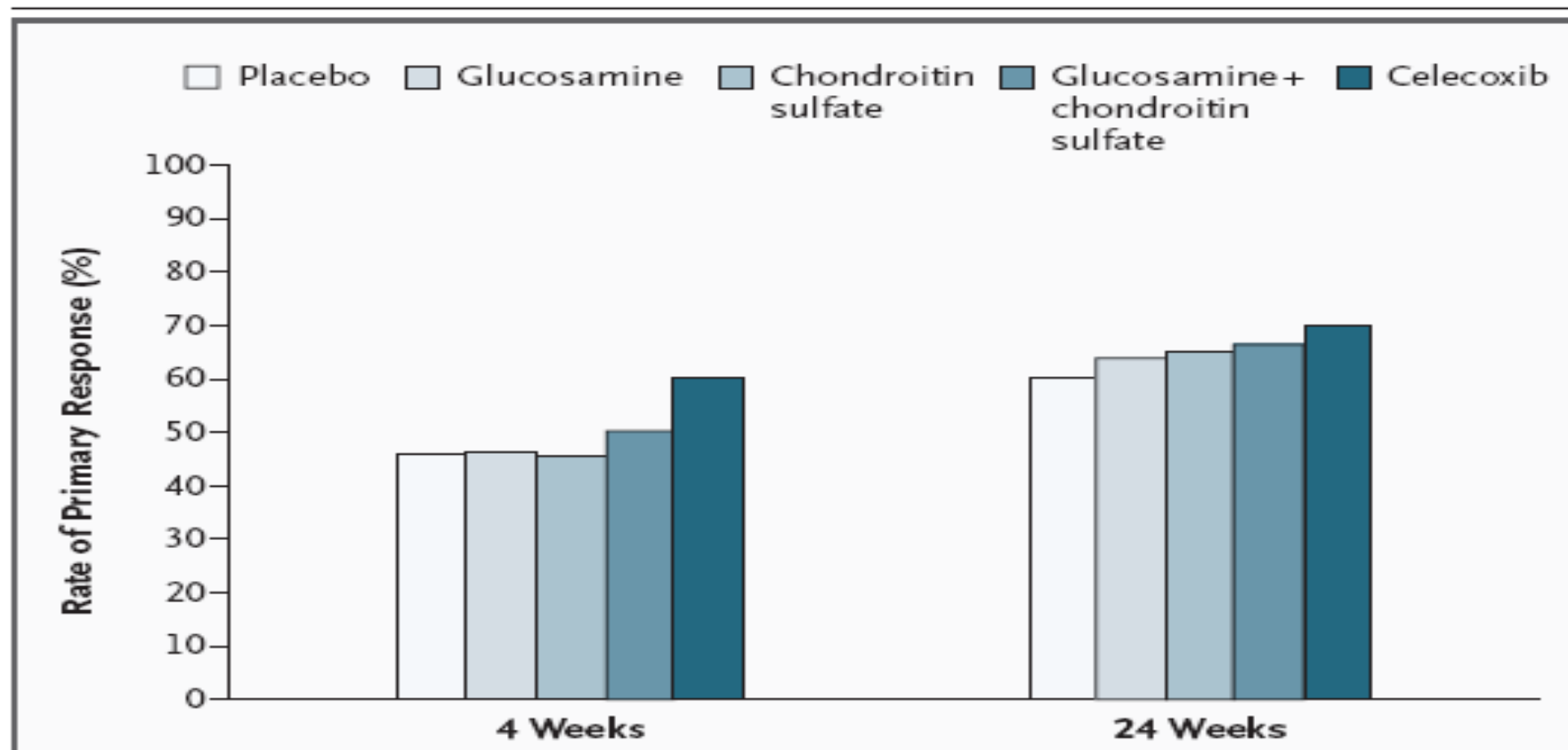


Figure 3. Rates of a Primary Response in the Five Groups at 4 and 24 Weeks.

A primary response was defined as a 20 percent decrease in the summed score for the pain subscale of the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial of Pregabalin in the Treatment of Patients with Fibromyalgia

PHILIP J. MEASE, I. JON RUSSELL, LESLEY M. ARNOLD, HANA FLORIAN, JAMES P. YOUNG Jr, SUSAN A. MARTIN, and UMA SHARMA

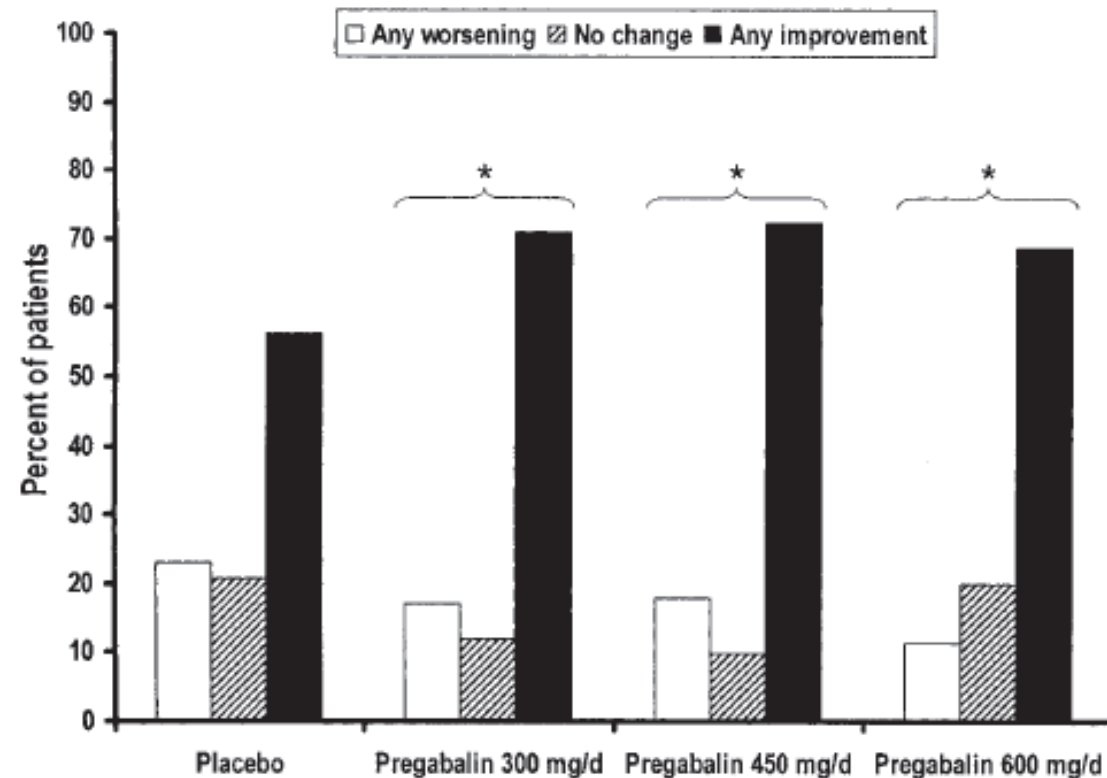
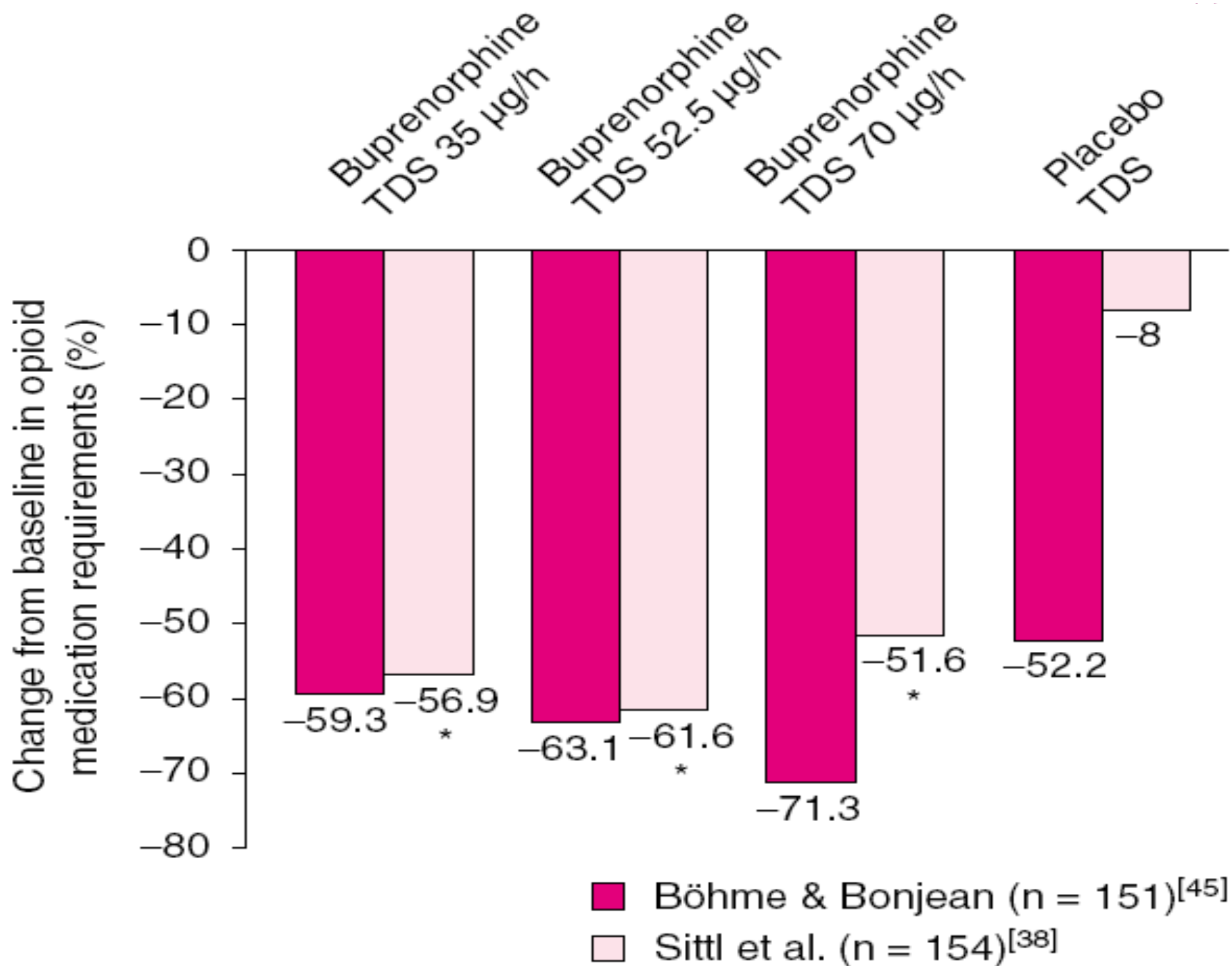


Figure 3. Change in Patient Global Impression of Change scores. * $p \leq 0.05$ vs placebo.



Ultraljudsbehandling av erfarna terapeuter till patienter som tror på behandlingens effekt



**Karolinska
Institutet**

Clinical Rehabilitation 1999; **13**: 16–22

Randomized controlled study of ultrasound therapy in the management of acute lateral ligament sprains of the ankle joint

CS Nyanzi Rehabilitation Research Unit, **J Langridge** Physiotherapy Department, **JRC Heyworth** Accident and Emergency Department and **R Mani** Medical Physics and Bioengineering Department, Southampton University Hospitals Trust (NHS), Southampton, UK

Maskinen lyste surrade och brummade.
Randomisering till fungerande eller felaktig givare.



Karolinska
Institutet



Figure 1 The ultrasound machine used for treatment together with the real and dummy probes.

Ultraljudsbehandling medförde en signifikant VAS minskning

Table 3 Pain perceived – VAS scores

Time point of assessment	Mean VAS score \pm 1 SD (95% CI)	
	Group A (placebo)	Group B (ultrasound)
Day 1	4.8 \pm 2.6 (3.3, 6.2)	4.9 \pm 2.4 (2.7, 7.2)
Day 2	2.9 \pm 1.7 (1.9, 3.9)	3.3 \pm 2.2 (2.1, 4.5)
Day 3	2.2 \pm 2.1 (1.1, 3.1)	1.9 \pm 2.5 (0.9, 3.0)
Day 14 (review)	0.7 \pm 1.4 (0.1, 1.3)	0.9 \pm 1.4 (0.3, 1.5)
Day 2–day 3 difference	$p = 0.001$	$p < 0.0001$
Day 3–day 14 difference	$p < 0.0001$	$p = 0.006$

The differences between groups were not statistically significant ($p > 0.05$, NS) although the within-group reductions in pain were highly statistically significant in both groups.

Oberoende av ultraljudsapparatens funktion....

Frågor

- Hur påverkar information till patienten behandlingens effekt?
 - Blir effekten bättre om man räknar med att få ett analgetika?
-

Informationens betydelse för placeboanalgesi



Karolinska
Institutet



Pain 93 (2001) 77–84

PAIN

www.elsevier.nl/locate/pain

Response expectancies in placebo analgesia and their clinical relevance

Antonella Pollo^a, Martina Amanzio^a, Anna Arslanian^b, Caterina Casadio^b,
Giuliano Maggi^b, Fabrizio Benedetti^{a,c,*}

Mätt som buprenorfinförbrukning vid thorakotomismärta

Information om administrering av ”pain killer” minskar buprenorfinförbrukningen

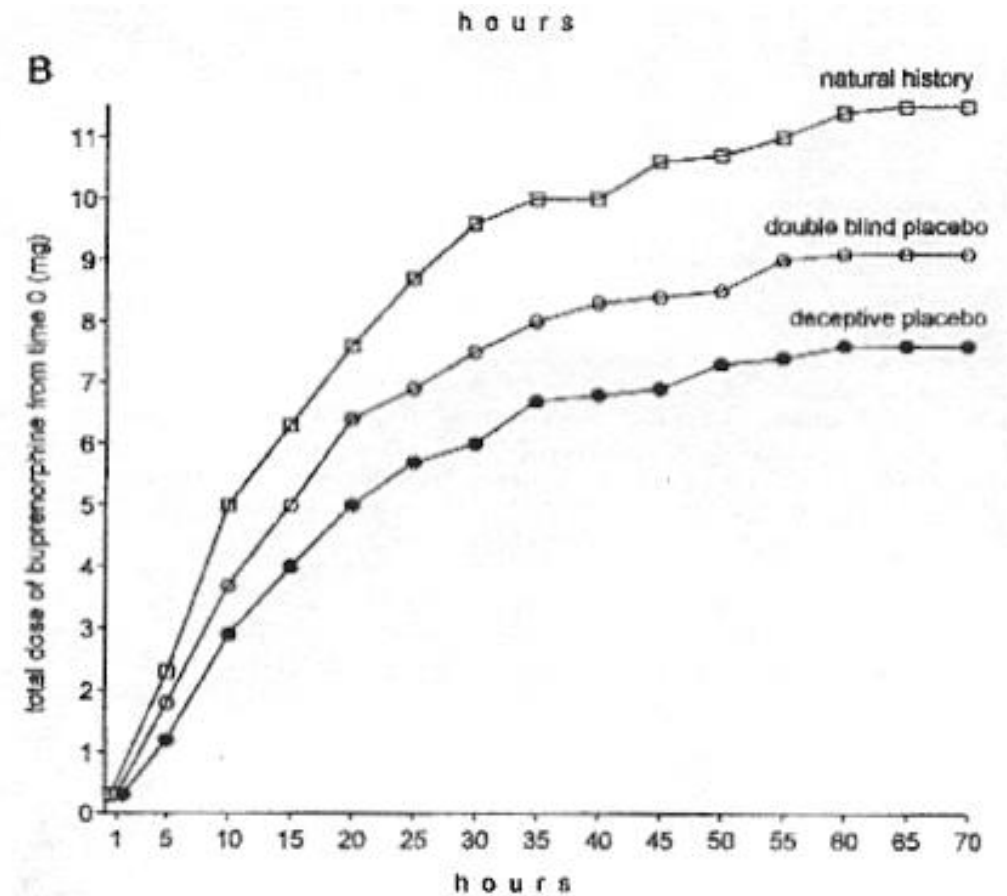
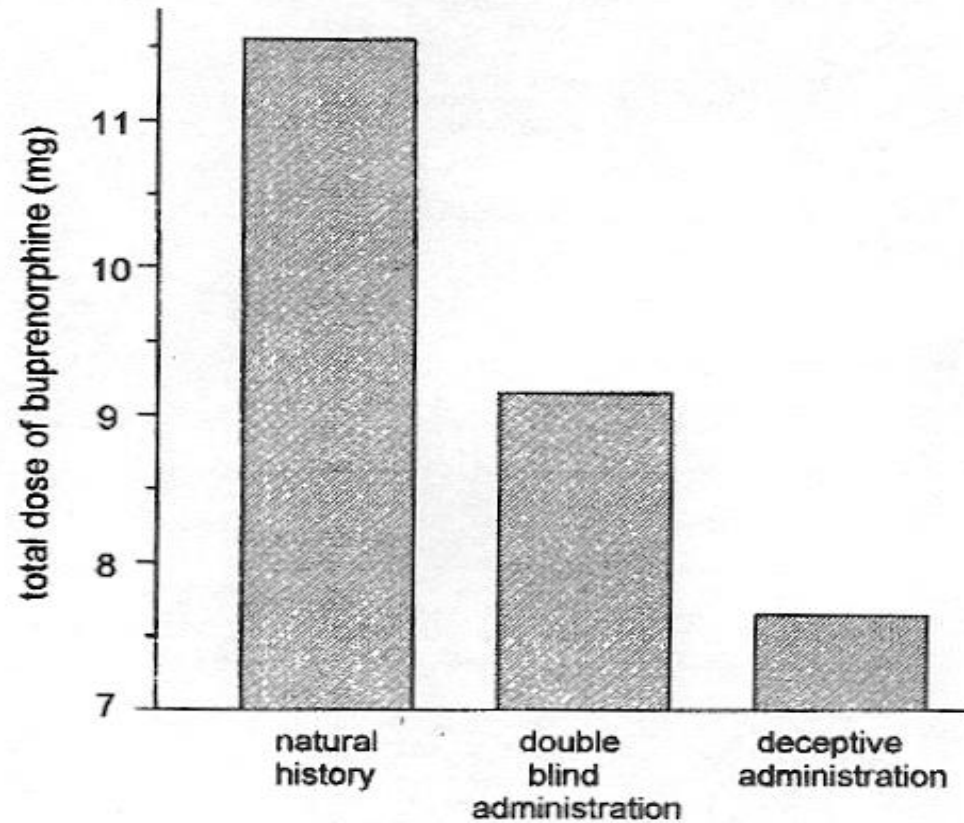


Fig. 3. Total dose of buprenorphine received at the end of the 3-days analgesic treatment in the three groups of patients. The three different verbal instructions about the saline basal infusion produced different buprenorphine intake.

Betingningens effekt för placebo analgesi



The Journal of Neuroscience, January 1, 1999, 19(1):484-494

Neuropharmacological Dissection of Placebo Analgesia: Expectation-Activated Opioid Systems versus Conditioning- Activated Specific Subsystems

Martina Amanzio and Fabrizio Benedetti

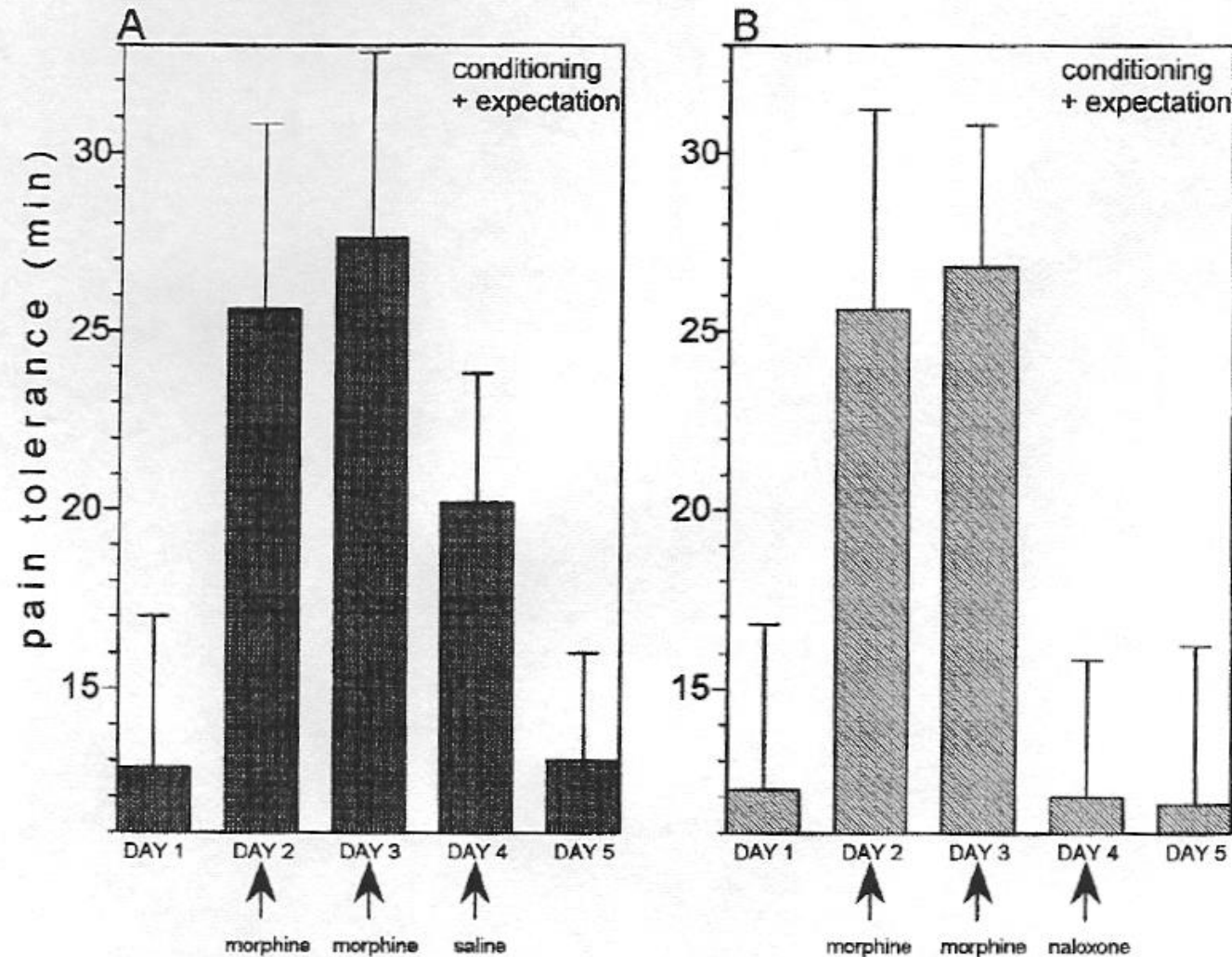
Department of Neuroscience and Centro Interuniversitario per la Neurofisiologia del Dolore Center for the Neurophysiology of Pain, University of Torino Medical School, 10125 Torino, Italy

Experimentellt utlöst smärta, blodtrycksmanschett följt
av muskelarbete - mätning av smärtuthållighet

Ökad smärttolerans om man räknar med att få morfin



Karolinska
Institutet



Effekten är naloxonreversibel => frisättning av kroppsegna opioider

Hidden Administration of Drugs

F Benedetti^{1,2}, E Carlino^{1,2} and A Pollo^{1,2}

a Drug administration in clinical practice

$$\begin{array}{l} \text{Drug} \quad + \quad \text{Expectation about drug} \quad = \quad \text{Therapeutic} \\ \text{(pharmacodynamic component)} \quad \text{(psychological component)} \quad \text{outcome} \end{array}$$

b Placebo administration in placebo-controlled trials

$$\begin{array}{l} \text{Drug} \quad + \quad \text{Expectation about drug} \quad = \quad \text{Therapeutic} \\ \text{(pharmacodynamic component)} \quad \text{(psychological component)} \quad \text{outcome} \end{array}$$

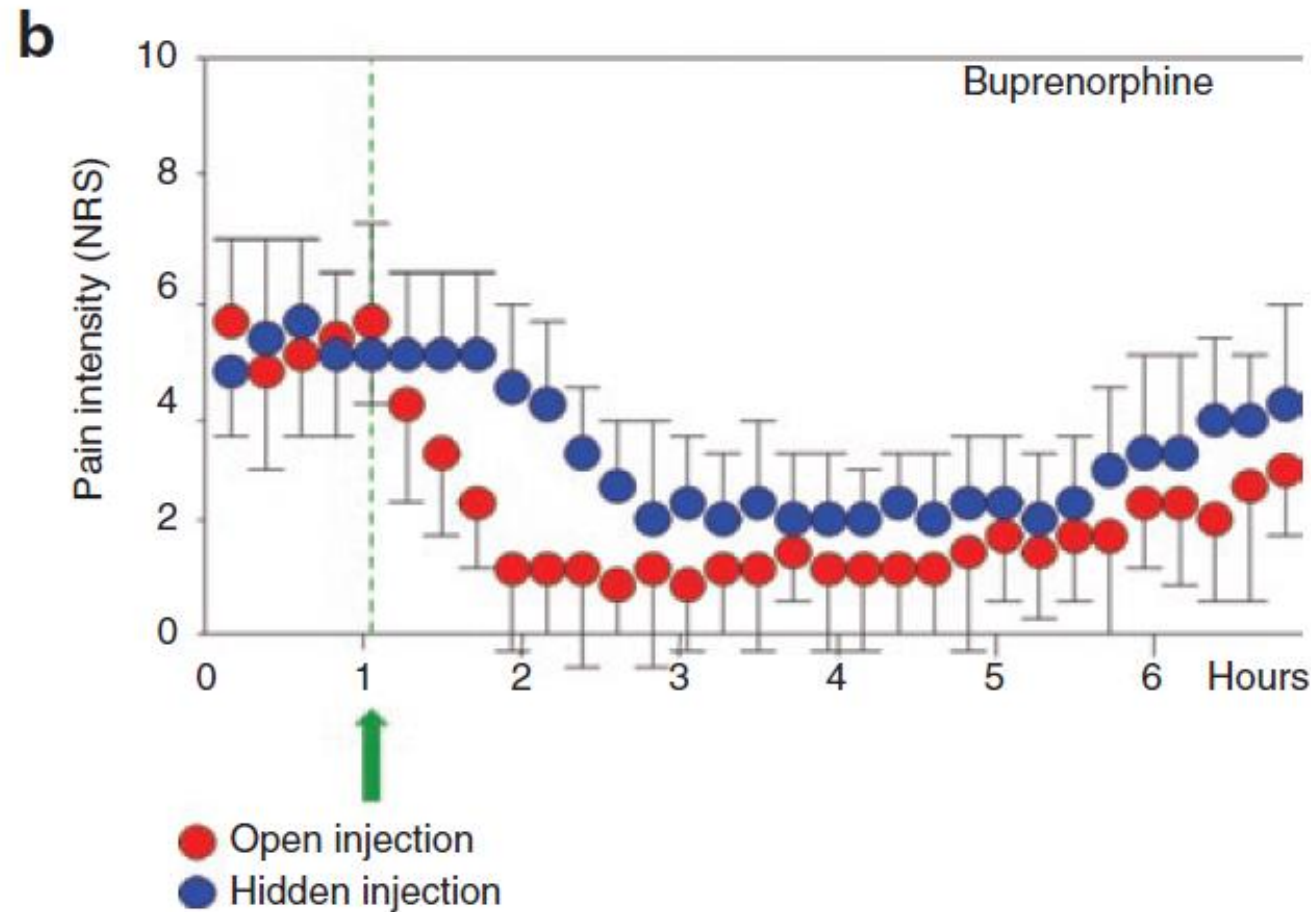
c Hidden administration in the open-hidden design

$$\begin{array}{l} \text{Drug} \quad + \quad \text{Expectation about drug} \quad = \quad \text{Therapeutic} \\ \text{(pharmacodynamic component)} \quad \text{(psychological component)} \quad \text{outcome} \end{array}$$

Hidden Administration of Drugs

F Benedetti^{1,2}, E Carlino^{1,2} and A Pollo^{1,2}

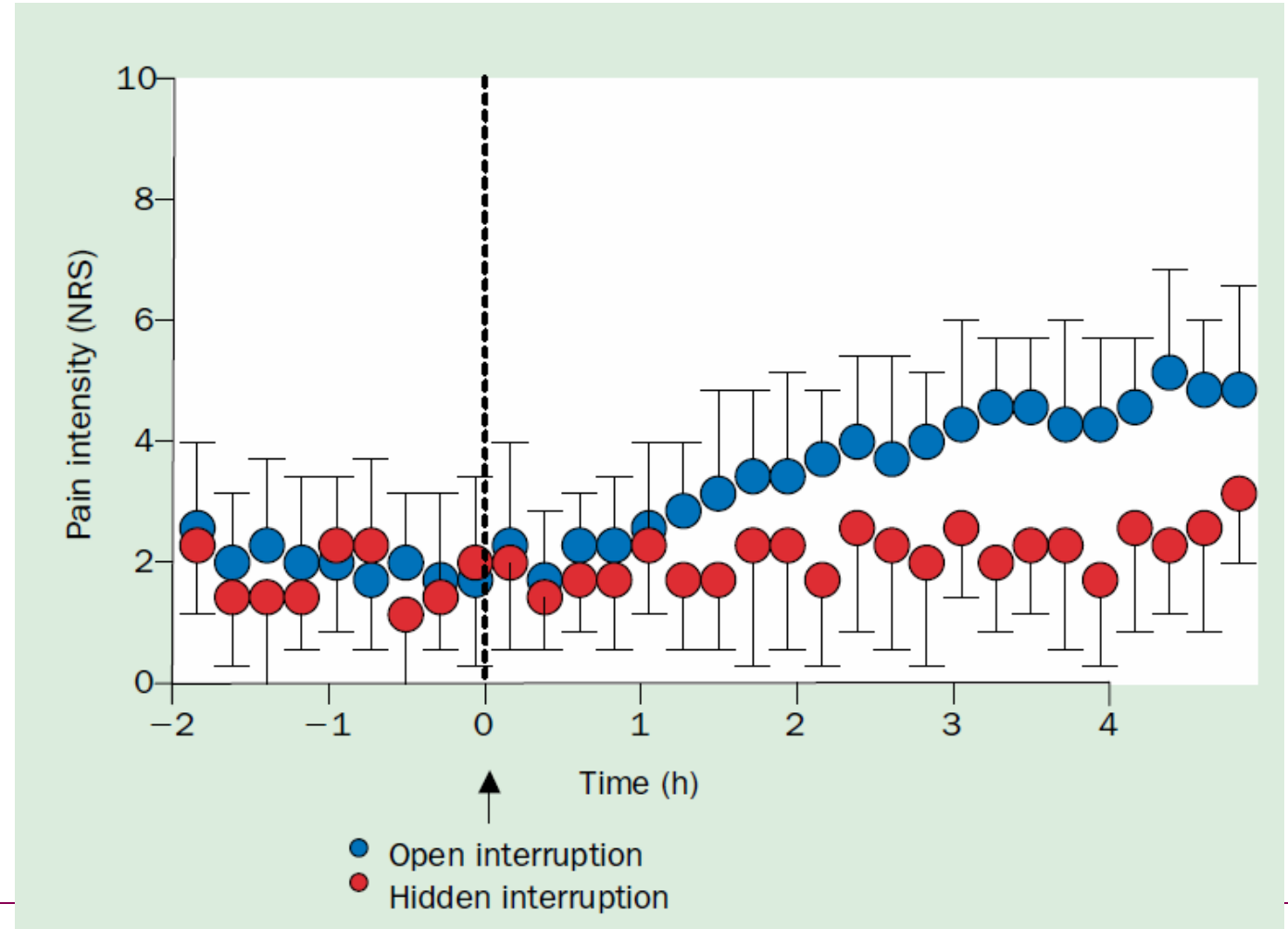
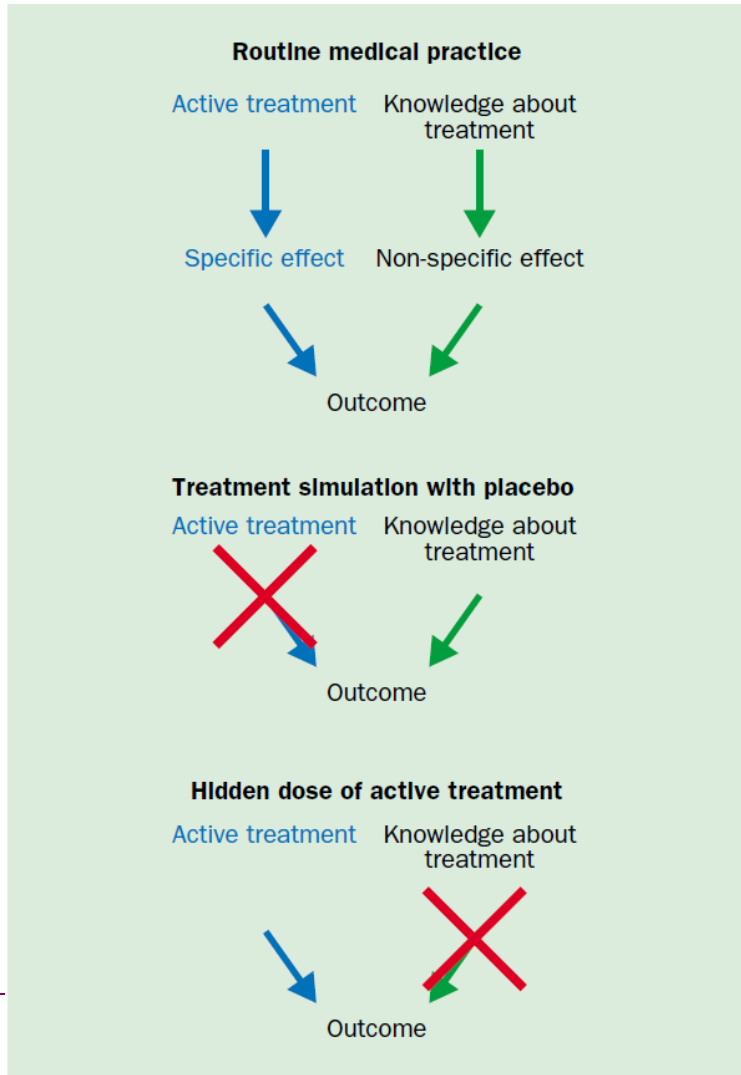
0,2 mg buprenorfin mot smärta efter thorakoskopi



Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease

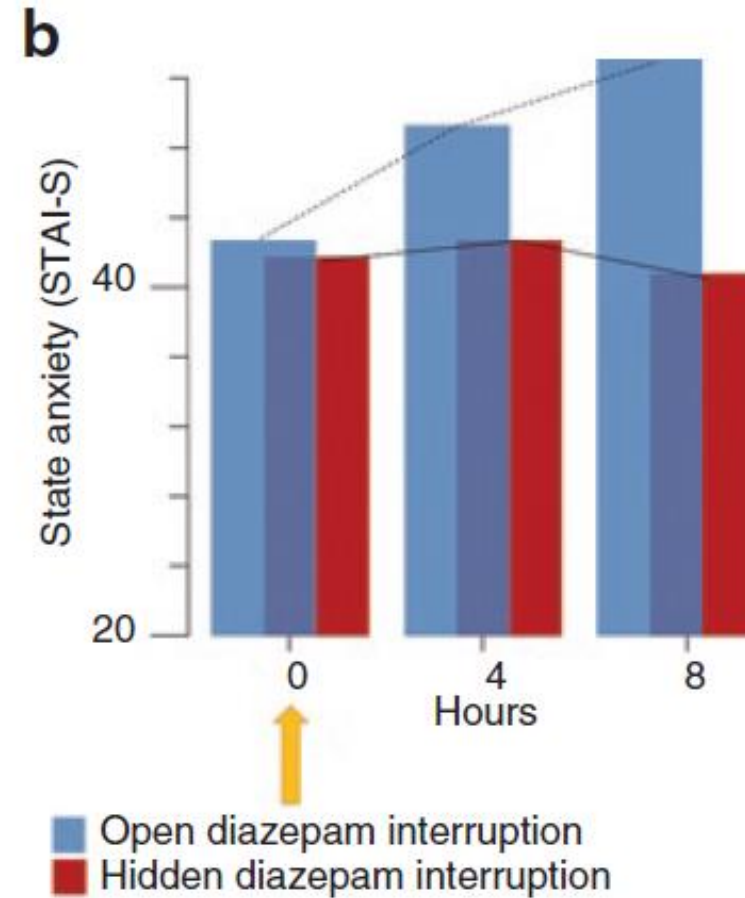
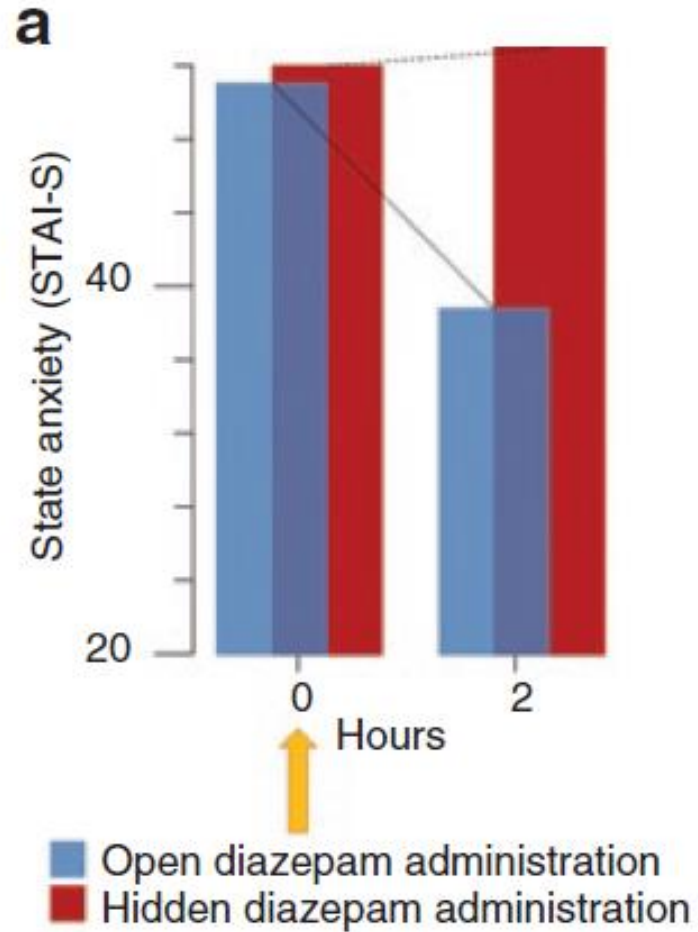
Luana Colloca, Leonardo Lopiano, Michele Lanotte, and Fabrizio Benedetti

Benedetti F, Maggi G, Lopiano L, et al. Open versus hidden medical treatments: the patient's knowledge about a therapy affects the therapy outcome. *Prevention & Treatment* 2003.



Hidden Administration of Drugs

F Benedetti^{1,2}, E Carlino^{1,2} and A Pollo^{1,2}



- **Ångestteorin:**

- Minskad ångest medför bättre placeboeffekt

- Ångesten hos försökspersoner, som utsattes för ischemisk smärta minskade i de fall där intag av placebo medförde en smärthämning.

- Tolkningsförslag: Den affektiva smärtkomponenten påverkas av placebo.
-

Psykologiska förklaringsmodeller

- **Kognitiva teorin:**

- Effekten av en behandling styrs av förväntningen på effekten

- De av terapeuten eller läkaren uttalade instruktionerna är av avgörande betydelse.

- Inhalation av fysiologisk koksaltlösning gav bronkkonstriktion eller bronkdilatation beroende av instruktionerna.
-

- **Klassisk betingning:**

- Associationer med den aktuella behandlingen bidrar till effekten
 - Formen, färgen och smaken av tabletter bidrar till symptomlindringen
 - Tidigare effektiva injektionsbehandlingar
 - Stetoskop, vita rockar, sprutor, läkare, sköterskor och vistelsen på sjukhus eller andra vårdinrättningar kan bidra till ett snabbare tillfrisknande
-

Sammanfattning / utblick

- Placeboeffekten döljer sig bakom nästa varje typ av medicinsk eller annan intervention som har som mål att förbättra ett sjukdomstillstånd.
 - För att uppnå en optimal effekt av en behandling bör omständigheterna kring vården inge förtroende hos patienten att den valda behandlingen kommer att uppnå förväntad effekt.
 - Placebokontrollerade studier krävs för att avgöra en specifik effekt av ett läkemedel eller en behandling.
-