

Per Dalén, med dr, docent, Viken (pdalen@algonet.se)

Rutinmässig användning av placebo ifrågasätts

Tydligt ställningstagande i Helsingforsdeklarationen

II Annals of Internal Medicine publicerade i september fyra artiklar som behandlar etiska och praktiska frågor kring användningen av placebo vid kliniska prövningar. Två är skrivna gemensamt av Susan Ellenberg och Robert Temple vid amerikanska Food and Drug Administration (FDA) [1, 2]. Detta material och den debatt i USA som utgör bakgrunden kommenteras dels i en ledare av Richard Simon [3], dels i en artikel av Tom Reynolds [4].

Ifrågasättande debatt i USA

Det finns en ifrågasättande debatt i USA, där en sida hävdar att det blivit ett alltför självklart krav, bl a från FDA, att placebo skall användas vid kliniska prövningar om inte klara etiska problem lägger hinder i vägen. Gränsen går när placebogruppen utsätts för direkta risker, inte bara övergående obehag.

En pådrivande etisk faktor är att man sett hur läkemedelsföretagen oftare förlägger kliniska prövningar till länder där försökspersonerna har svårare att ställa krav än i USA. Marcia Angell skrev 1997 en ledare i New England Journal of Medicine under rubriken »The ethics of clinical research in the Third World« [5], som säkert stimulerat den delen av debatten. Sannolikt har det gradvis också helt enkelt blivit svårare att värva patienter på hemmaplan till placeboprövningar, i takt med att allmänheten blivit mer medveten och påläst.

De mönster för kliniska prövningar som vi tar för givna idag har i stort sett en blott 50-årig historia, men de tillämpas ofta med en viss dogmatisk stelhet. Att något måste hända med dem är tydligt, och olika vägar har prövats. Framför allt rör det sig om alternativet att jämföra nya behandlingar med redan kända och beprövade, men detta har sina problem, som Ellenberg och Temple utförligt diskuterar.

Vad säger Helsingforsdeklarationen?

Den etiska debatten förs ofta med WMA:s Helsingforsdeklaration som bakgrund. I den fjärde revisionen 1996 [6] finns följande paragraf, som givit anledning till många bekymrade kommentarer:

II. 3. In any medical study, every patient – including those of a control group, if any – should be assured of the best pro-

SAMMANFATTAT

Placebos centrala roll vid kliniska prövningar ifrågasätts i dag från olika håll.

Helsingforsdeklarationens senaste version uttrycker helt entydigt att placebo inte bör användas när det finns aktiv, beprövad behandling att ge till kontrollgrupper.

Anpassningen av kliniska prövningar till Helsingforsdeklarationens krav innebär avsevärda problem, som bara delvis är lösta.

Den gängse uppfattningen att det finns starka placeboeffekter i alla behandlingssituationer har på senare år visat sig ha en minst sagt bräcklig evidensbas.

ven diagnostic and therapeutic method. This does not exclude the use of inert placebo in studies where no proven diagnostic or therapeutic method exists.

Placebo anses således etiskt olämpligt att använda när det finns beprövad behandling att jämföra med. Redan 1975 infördes en liknande formulering i deklarationen, men tydligen har många tvivlat på att WMA verkligen tänkt igenom konsekvenserna, och det har dröjt länge innan man började ta frågan på allvar [1, 2]. Reynolds [4] förväntade sig att det pågående arbetet med deklarationen skulle anpassa den aktuella paragrafen mer till »majoritetsuppfattningen«, men där miss tog han sig. Den femte revisionen antogs av WMA:s generalförsamling i Edinburgh i oktober [7], och nu lyder paragrafen så här:

29. The benefits, risks, burdens and effectiveness of a new method should be tested against those of the best current prophylactic, diagnostic, and therapeutic methods. This does not exclude the use of placebo, or no treatment, in studies where no proven prophylactic, diagnostic or therapeutic method exists.

Ett förtydligande, således, och det bör knappast längre finnas utrymme att tvivla på den medvetna avsikten. WMAs synsätt får också en intressant belysning i följande paragraf, som avslutar dokumentet:

32. *In the treatment of a patient, where proven prophylactic, diagnostic and therapeutic methods do not exist or have been ineffective, the physician, with informed consent from the patient, must be free to use unproven or new prophylactic, diagnostic and therapeutic measures, if in the physician's judgement it offers hope of saving life, re-establishing health or alleviating suffering. Where possible, these measures should be made the object of research, designed to evaluate their safety and efficacy. In all cases, new information should be recorded and, where appropriate, published. The other relevant guidelines of this Declaration should be followed.*

Den enskilde läkarens rätt

Det WMA här slår fast är ju den enskilde läkarens rätt att i patientens intresse gå utanför vad som i Sverige kallas vetenskap och beprövad erfarenhet. Åtgärder som i princip kan rendera en svensk läkare varning i Ansvarsnämnden välsignas således, på vissa villkor. En etiskt tillfredsställande sjukvård kanske inte enbart kan bygga på metoder som fått officiellt godkännande. Även den paragrafen har förtydligats sedan föregående version.

I båda citaten kan man, om man så vill, se att Helsingforsdeklarationen sätter den enskilde patientens intressen före de behov av effektivitet och kontroll som gärna växer fram i samspillet mellan starka statliga och kommersiella aktörer. WMA skriver etiska regler för hela världen, och skall naturligtvis inte vara bunden av en eventuell majoritetsuppfattning i de rikaste länderna.

Placebos makt ifrågasatt

Placebo ifrågasatts också på ett mer grundläggande plan. Är det vi kallar placeboeffekter verkligen vad vi tror? Man ser ofta i medicinsk litteratur påståendet att placebo har effekt i ca 35 procent av fallen, oavsett vilken sjukdom som behandlats. Numera anges i regel ingen referens, utan det handlar om ett slags tradition, något som antas allmänt bekant.

Den ursprungliga källan är ganska säkert en artikel från 1955, »The powerful placebo« av Henry K Beecher [8], som lär vara en av de mest citerade medicinska artiklarna genom tiderna. Där uppges att placebo har terapeutisk effekt i »35.2 ± 2.2% of cases«. Detta var en av Beechers slutsatser efter genomgång av 15 studier som verkligen omfattade mycket olikartade sjukdomstillstånd.

Ingen tycks på allvar ha granskat Beechers artikel kritiskt förrän Gunver Sophia Kienle 1995 gav ut en liten bok med titeln »Der sogenannten Placeboeffekt« [9]. Hon gick igenom Beechers källor en efter en för att se om hans slutsatser var hållbara. Resultatet blev överraskande negativt. Boken är tyvärr bara tillgänglig på tyska, men tillsammans med Helmut Kiene har Kienle publicerat två artiklar på engelska med samma tema [10, 11]. Författarnas slutsatser blev att mycket litet återstår av den nästan magiska makt som tillskrivits placebo sedan man tagit hänsyn till inverkan av olika andra faktorer såsom spontanförbättringar och spontanfluktuationer, regression till medeltalet, irrelevanta mätmetoder, till och med rena felcitater av Beecher ur källorna.

Ted Kaptchuk [12] läste Beechers och Kienles arbeten och sammanfattade så här:

Obviously, the double blind RCT has meant a tremendous improvement in research and subsequent medical care. In the beginning, the RCT needed a simplistic neo-mesmeric placebo

as a looming threat. It is undoubtedly time that the »powerful placebo« be examined in all its myriad facets, otherwise medicine will always have a limited perception of healing. At age 50, the RCT is ready to go through a mid-life crisis and face its dark side.

Kienles kritik träffar ju inte direkt det tekniska kontrollinstrument i kliniska prövningar som kallas placebo. De ospecifika faktorer som bestämmer utfallet finns rimligen i samma mån i alla grupper som jämförs i en viss studie, och då spelar det mindre roll hur man benämner dem. Däremot har placebo myten visat sig bygga på anmärkningsvärt slarviga och tendentiösa övertolkningar hos Beecher som inte rensats ut av senare författare. Medicinen har tydligen haft behov av en överdriven föreställning av detta slag, men, som Kaptchuk säger, det är dags för en översyn.

Alternativ till placebo

Det låter enkelt och självklart att en klinisk prövning kan göras som en jämförelse mellan två aktiva behandlingar, och att det gäller för den nya att inte vara sämre än den beprövade, utan helst bättre. Skillnaderna jämfört med placebojämförelser är emellertid stora. För det första är det ovanligt att en ny behandling verkligen är signifikant bättre än en gammal i en prövning av rimlig storlek. Kravet på överlägsen effekt har prutats bort i diskussionerna, och man nöjer sig oftast med belegg för likhet i effekthänseende, helst med någon ytterligare fördel för den nya substansen i form av gynnsammare biverkningsprofil. Antidepressiva och medel vid schizofreni bedöms i regel på detta sätt [1, 2].

Tanken att visa likhet mellan två behandlingar stöter på både teoretiska och praktiska problem. Våra forskningsmetoder är till största delen byggda på försök att finna olikheter, och det är i sträng mening omöjligt att bevisa att två olika behandlingar ger identiska resultat. Man får nöja sig med att skillnaderna håller sig inom förutbestämda gränser (konfidenstervall). Men därmed är inte problemen lösta.

Placebojämförelser tvingar fram en skärpning av såväl mätmetoder som en rad andra faktorer, och nödvändiggör en dimensionering av grupperna som ger försökspreparatet en chans att visa överlägsen effekt. Även i forskning spelar ju motivationen en roll för utfallet, och är målet i stället att inte hitta några skillnader kan försöksbetingelserna oavsiktligt anpassas därefter utan det omedelbart straffar sig. Statistiska metodförbättringar hjälper inte mot sådant, eftersom man kan hamna i ett läge där försöket har en alltför svag uppläggning för att ens påvisa en skillnad mellan aktiv substans och placebo, om man skulle undersöka detta.

På vissa områden (t ex depressionsbehandling) möter man det problemet redan vid placebostudier. Termen som används är »assay sensitivity« [1, sidan 457ff]. När den egenskapen inte bevisligen finns i en prövning är resultatet oanvändbart. Ellenberg och Temple diskuterar möjligheten att låta tidigare gjorda placebostudier med jämförbar uppläggning tjäna som belägg för tillräcklig »assay sensitivity«, men detta är givetvis ingen pålitlig metod. Problemen med »assay sensitivity« har lett till att kliniska prövningar av t ex antidepressiva i regel görs »trearmade«, där placebo finns med som kontroll att resultaten blir meningsfulla. Då är vi från etisk synpunkt naturligtvis tillbaka i utgångsläget.

Hur klara sig utan placebo?

En möjlighet att ändå klara sig utan placebo är att överdimensionera prövningarna kraftigt, så att »assay sensitivity« kan garanteras med betryggande marginal. Det blir mycket kostsamt för industrin. En annan möjlighet är att i alla tveksamma fall kräva att den nya behandlingen skall vara signifikant

överlägsen den beprövade, vilket också leder till höga kostnader av samma skäl.

Förändringar att vänta

Situationen är just nu ganska oklar. Ellenberger och Temple hör, liksom Reynolds, till dem som öppet ifrågasätter att Helsingforsdeklarationen verkligen avvisat placebo i prövningar där aktiv behandling kan användas i stället. I sin ledare [3] ansluter sig Simon försiktigt till samma linje. Innan trycksvärtnan mer än torkat kommer så WMA med ett förtydligande som inte kan missförstås.

Det skall bli intressant att se hur debatten fortsätter. Att bevara status quo på detta centrala område har naturligtvis blivit omöjligt. Vi kan räkna med förändringar som efter hand ger oss en ny syn på de många inslag i läkekonsten som inte lämpar sig för en strikt utvärdering. Dessa har länge stått i skuggan av ett placebobegrepp som fungerat som »a looming threat», för att låna Kaptchuks målade uttryck.

Sammanfattning

I den amerikanska debatten ifrågasätts på etiska grunder rutinemässig användning av placebo vid kliniska prövningar. Detta understöds av Helsingforsdeklarationen, som efter den senaste revisionen i oktober 2000 är helt entydig på den punkten. Att ersätta placebo som kontrollmedel med beprövad, aktiv substans innebär en stor omställning och ökad osäkerhet i bedömningen av nya behandlingar. Dessa problem har ännu inte lösts på ett tillfredsställande sätt.

Parallellt sker en omvärdering av det som kallas placebo-effekter. En närmare analys visar att placebo traditionellt har tillskrivits effekter som rätteligen förklaras av mer banala faktorer, såsom spontana förbättringar och ofullkomligheter i försöksbetingelserna.

Referenser

1. Temple R, Ellenberg SS. Placebo-controlled trials in the evaluation of new treatments: Part I: Ethical and scientific issues. *Ann Intern Med* 2000; 133: 455-63.
2. Ellenberg SS, Temple R. Placebo-controlled trials in the evaluation of new treatments: Part II: Practical issues and specific cases. *Ann Intern Med* 2000; 133: 464-70.
3. Simon R. Are placebo-controlled trials ethical or needed when alternative treatment exists? [editorial]. *Ann Intern Med* 2000; 133: 474-5.
4. Reynolds T. The ethics of placebo-controlled trials. *Ann Intern Med* 2000; 133: 491-2.
5. Angell M. The ethics of clinical research in the Third World [editorial]. *N Engl J Med* 1997; 337: 847-9.
6. World Medical Association Declaration of Helsinki (4:e revisionen 1996). URL: <http://www.health.gov.au/nhmrc/ethics/helsinki.htm>
7. World Medical Association Declaration of Helsinki (5:e revisionen 2000). URL: http://www.wma.net/e/policy/17-c_e.html
8. Beecher HK. The powerful placebo. *JAMA* 1955; 159: 1602-6.
9. Kienle GS. Der sogenannte Placeboeffekt. Stuttgart: Schattauer, 1995.
10. Kienle GS, Kiene H. Placebo effect and placebo concept: a critical methodological and conceptual analysis of reports on the magnitude of the placebo effect. *Altern Ther Health Med* 1996; 2: 39-54.
11. Kienle GS, Kiene H. The powerful placebo effect: fact or fiction? *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 1311-8.
12. Kaptchuk TJ. Powerful placebo: the dark side of the randomized controlled trial. *Lancet* 1998; 351: 1722-5.

Forskare!

Meddela Läkartidningen när Du har fått ett manuskript publicerat i en välrenommerad internationell tidskrift med hög impact-faktor. Vi kommer då att publicera Din egen sammanfattning av arbetet på vår nya nyhetssida.

Definitionen för »tidskrifter med hög impactfaktor!» är att tidskriften finns med på ISIs lista över tidskrifter som har högst impact-faktor inom respektive medicinskt ämnesområde, eller finns med på listan över de 15 tidskrifter som har högst impact-faktor oberoende av ämnesområde. En komplett förteckning finner Du på www.kib.ki.se/info/pub/journal_se.html

Gör så här: Skriv en kort sammanfattning av arbetet (200 till 300 ord) med tonvikt på resultat och betydelse. Använd formuleringar som kan förstås av alla läkare oberoende av specialitet. Ge hela referensen till artikeln (enligt Vancouver-systemet) och bifoga gärna en illustrativ bild eller ett informativt diagram.

I speciella fall (t ex artiklar i *N Engl J Med*, *Nature* eller motsvarande) kan sammanfattningens publicering samordnas med artikelns publicering om Du meddelar oss publiceringsdatum minst 14 dagar i förväg.

Välkommen med din sammanfattning per e-post till redaktionen@lakartidningen.se
Josef Milerad,
medicinsk chefredaktör.

