

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

Är placebotänkandet evidensbaserat?

■ Frågan om placeboeffektens vetenskapliga status har blivit aktuell på senare år framför allt genom två publikationer. Den första var en liten bok av Gunver Sophia Kienle [1], där Henry K Beechers tongivande artikel »The powerful placebo« från 1955 [2] granskades med ganska uppseendeväckande resultat. Beecher hade startat något av en vandringsägen genom sin slutsats att placebo genomsnittligt verkar i 35 procent av fallen, oavsett diagnos. Han lade också i praktiken fast uppfattningen att placeboeffekten är lika med andelen förbättrade i placebogrupper i en klinisk prövning. Den kritik som av och till framfördes på dessa punkter fick inget påtagligt genomslag under de 40 år fram till 1995, då Kienles bok kom ut [3-4]. Beechers artikel citerades ständigt; hans syn på saken hade gått in i det allmänna medvetandet.

Granskningar som avslöjade många brister

Kienles systematiska granskning avslöjade många brister och feltolkningar. Bl a bortsåg Beecher helt från de behandlade tillståndens naturförlopp och vissa andra faktorer som bidrar till att den förbättring som registreras i placebogrupper blir systematiskt grovt missvisande som mått på en »verklig« placeboeffekt.

Kienle rörde vid något ganska ömtåligt, och hon har givetvis i sin tur fått kritiker, som ofta tycks ha svårt att erkänna betydelsen av hennes insats. Alla som följt Beecher i fotspåren och okritiskt fört hans misstag vidare träffas emellertid av Kienles kritik.

Den andra stora händelsen på området inträffade i maj 2001, då Asbjørn Hróbjartsson och Peter C Gøtzsche i Köpenhamn publicerade sin metaanalys av 114 studier där både en placebogrupp och en obehandlad kontrollgrupp ingick [5]. Jämförelser med obehandlade kontroller är ju den enda direkta vägen att systematiskt studera den »verkliga« placeboeffekten. Deras resultat visade inga signifikanta placeboeffekter i studier som använde objektiva eller binära mått på utfall, däremot små signifikant positiva effekter vid smärtbehandling eller när effekten skattades subjektivt i en kontinuerlig skala.

Den kände cancerstatistikern John C Bailar skrev sin ledarkommentar i samma nummer av New England Journal of Medicine under rubriken »The powerful placebo and the wizard of Oz« [6]. Bailar inleder så här:

»Some myths really ought to be true. We react with surprise and pleasure when we encounter them and then believe them when they neatly and comfortably help to explain some confusing aspect of our world. Thereafter, evidence against them is unwelcome and not to be trusted. But some such myths are flawed and misleading.«

Ledaren utmynnar i kommentaren att placebo inte helt kan

SAMMANFATTAT

Placeboeffekten existerar, men det saknas evidens för att den är så universell och kraftfull som påstås i traditionen.

Debatten har nu för första gången förutsättningar att leda fram till en vetenskapligt balanserad syn på ett fenomen som länge betraktats som mer eller mindre magiskt.

Evidensbaserad medicin

avföras från diskussionen. Materialet är inte idealiskt, men en viss mindre placeboeffekt på ett så betydelsefullt område som smärta kunde dock påvisas.

Oavsett vad man kan säga om artikeln av Hróbjartsson och Gøtzsche har de i stort sett använt det material som finns att tillgå. Det betyder att ingen inom överskådlig tid kan lägga fram nya motsvarande data och dra helt andra slutsatser.

I Sverige har SBU utkommit med två böcker som direkt behandlar placebofrågan. Den första, »Patient-läkarrelationen: Läkekunst på vetenskaplig grund« [7], skrevs kollektivt av en författargrupp under ordförandeskap av Jan-Otto Ottosson. Här behandlas Beechers artikel utan särskilda reservationer på sid 79, och placeboeffekter på upp till 89 procent citeras ur litteraturen. Tio sidor senare konstateras att samma artikel »har utsatts för nedgörande kritik« av Kienle och Kiene [4], men läsaren får närmast intrycket att den kritiken utgjort ett villospår. I själva verket utgår Kienle och bokens författare från samma principer vid analysen av den skenbara placeboeffekten. Det hade varit foljdriktigt om man i boken tydligt hade distanserat sig från den mycket omfattande litteratur som helt accepterar Beechers synsätt.

Författargruppen konstaterar att de »jämförande placebo-studier där en obehandlad kontrollgrupp ingått visar dels att det finns en sann placeboeffekt, dels att placeboeffektens storlek beror av patientens och läkarens gemensamma förväntningar samt olika aspekter av patient-läkarrelationens kvalitet«. Underlaget för dessa slutsatser redovisas inte entydigt, men sex studier med smärtbehandling ingår sannolikt.

I bokens sammanfattning påstås att »förbättringen [efter placebo] kan ibland kvarstå under lång tid«. För detta viktiga

påstående finns inga andra belägg än ett omnämnande av en artikel från 1958, som skall ha visat att effekter på smärta »kan vara bestående när behandlingen upphör«. Betydelsen av denna uppgift är naturligtvis omöjlig att värdera.

Nästa skrift från SBU heter helt enkelt »Placebo« [8]. Nio författare står här själva för varsitt kapitel. Harry Boström talar om Beechers artikel som »en klassiker« som »bekräftats i mycket omfattande studier«. Erik Hägg är fullt medveten om de problem som Kienle fört upp på dagordningen. Han drar överraskande pessimistiska slutsatser när det gäller att separera den »sanna« placeboeffekten från de olika andra faktorer som ingår i den skenbara effekten. Han är också tveksam till värdet av att jämföra placebobehandlade med obehandlade kontrollgrupper. Svårigheterna att bedriva invändningsfri placeboforskning måste i så fall bli stora.

Kienle kritiserar av Hägg för »en mycket snäv definition av placebobegreppet«, där psykiska och verbala stimuli inte räknas, utan endast placebo givet som en behandlingsliknande åtgärd. Kritiken är inte utan problem, eftersom den utgår ifrån att begreppet skall utvidgas med psykologiska faktorer i vårdmiljön, som ju sällan är under kontroll i placebolitteraturen. Kienle skulle t ex inte ha kunnat analysera Beechers artikel ur den synvinkeln eftersom sådana faktorer inte redovisats i tidiga placebostudier.

I SBU-boken om patient-läkarrelationen [7] står de psykologiska faktorerna i förgrunden, och de är självklart av stort intresse. Frågan huruvida de bör inlemmas i placebobegreppet har flera sidor. Inte minst är det tveksamt om man vinner något med att läkare och vårdpersonal som ger ett gott bemötande börjar betrakta sig som förmedlare av placeboeffekter. Jag kan tycka att det psykologiska omhändertagandet är värt en mer självständig ställning än så. Placebobegreppet torde också bli än mer svårhanterligt om man utökar det med allt som har ospecifik stödjande verkan i vård situationen.

Hägg diskuterar den stora variabiliteten hos placeboeffekterna, vilket är ett konstruktivt avsteg från traditionen. Han väljer också ut tillstånd som är lättare att studera: graviditetsillamående, astma, kontaktdermatit, smärta, hypertoni. Här ligger det ju av olika skäl nära till hands att suggestionseffekter åtminstone kortsiktigt kan spela en roll. En empiriskt grundad placeboforskning måste rimligen ta sig an mer lättlösta problem i första hand och akta sig för de svepande generaliseringar som präglat området under ett halvsekel.

Karin Johannisson's kapitel i boken håller en välgörande distans till de internt medicinska motiv som präglat synen på placebo. Hon talar bl a om »en arrogant slutsats: fram till 1900-talet handlade i stort sett all läkemedelsbehandling om placebo, eftersom verkningsfulla medel saknades«. Med frasen »bara placebo« har mycket avvisats som den etablerade medicinen inte vill acceptera.

Frågan om varaktigheten av placeboeffekter berörs på några ställen. Boström anser att litteraturen tyder på att den varierar mellan någon vecka och flera månader, men ger inga referenser. Hägg citerar en studie av angina pectoris, där effekt eventuellt förelåg under en observationstid på sex månader. Marie Åsberg diskuterar möjligheten av placeboeffekt vid långvarig depressionsbehandling och anser sig inte ha funnit något säkert svar. Tillgången på evidens av ens det enklaste slag är tydligen mycket liten när det gäller durationsfrågan. Detta måste hållas i minnet när placeboeffekter påstås förklara tillfrisknanden från långvarig sjukdom.

Kommentarer i Läkartidningen

Placebodebatten har under det senaste året kommenterats i Läkartidningen vid två tillfällen, först av Jan-Otto Ottosson [9] och senast i januari 2002 av Erik Hägg och Harry Boström [10]. Ottossons argumentation utgår ifrån att jag i en artikel ifråga-

satt att placeboeffekter alls existerar, vilket är en missuppfattning [11]. Även Hägg och Boström förutsätter att placebobegreppet skall försvaras mot rena förnekare, och här är det artikeln av Hróbjartsson och Gøtzsche [5] som står i fokus, eller snarare kommentarerna till den i olika medier världen runt [12].

Ottosson hänvisar till den enligt honom övertygande dokumentation som finns i boken om patient-läkarrelationen [7] och använder valda delar av detta material i sin artikel. Hägg och Boström sammanfattar på motsvarande sätt litteratur som de använt i boken »Placebo« [8]. Dessutom för de kritiska resonemang kring den aktuella danska undersökningen, som givetvis har begränsningar men dock är det hittills största systematiska försöket att påvisa »sanna« placeboeffekter. Hróbjartsson och Gøtzsche kunde inte alls finna sådana tydliga effekter som motsvarar den gängse uppfattningen om placebo »potens«. Hägg och Boström radat upp invändningar så att läsaren kan få intrycket att detta inte behöver betyda särskilt mycket, vilket faktiskt är missvisande.

Överdrivna föreställningar

Vi vet idag att våra föreställningar om placeboeffekter har varit överdrivna från första början, men reträtten från tidigare positioner är inte alltid öppen och oreserverad. En omvärdering är nödvändig; detta ändras inte av att PET-bilder ser ut att konkret påvisa en verkan av placebo på hjärnan i vissa situationer [13, 14]. Att ett fenomen existerar betyder ju inte att det också har alla egenskaper som traditionen tillskrivit det.

Drömmen om en panacé, medlet som botar allt, har funnits i medicinen sedan antiken. I läran om placebo lever den på sätt och vis kvar. Nu måste tiden vara inne för nykter analys, där alla påståenden om placebo provas strängt mot den empiriska verkligheten. Placeboeffekten existerar, men vi behöver veta hur mycket utöver detta magra konstaterande som vilar på solid evidens. Tack vare kritiker som Kienle, Hróbjartsson och Gøtzsche har äntligen arbetet börjat!

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Kienle GS. Der sogenannte Placeboeffekt. Stuttgart: Schattauer; 1995.
2. Beecher HK. The powerful placebo. JAMA 1955;159:1602-6.
3. 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.
4. Kienle GS, Kiene H. The powerful placebo effect: fact or fiction? J Clin Epidemiol 1997;50:1311-8.
5. Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Is the placebo powerless? – An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. N Engl J Med 2001;344:1594-602.
6. Bailar JC III. The powerful placebo and the wizard of Oz. N Engl J Med 2001;344:1630-2.
7. Ottosson JO, red. Patient-läkarrelationen: läkekonst på vetenskaplig grund. Stockholm: Natur och Kultur/SBU; 1999.
8. Boström H, Dahlgren H, red. Placebo. Stockholm: Liber/SBU; 2000.
9. Ottosson JO. Placeboeffekten behöver inte betvivlas! Läkartidningen 2001;98:2434-6.
10. Hägg E, Boström H. Placebo – något att tro på? Läkartidningen 2002;99:261-2.
11. Dalén P. Rutinmässig användning av placebo ifrågasätts. Tydligt ställningstagande i Helsingforsdeklarationen. Läkartidningen 2001; 98:16-8.
12. Gibbs WW. All in the mind: Fact or artifact? The placebo effect may be a little of both. Sci Am 2001;285(4):10.
13. Kahl U. Placebo – myt eller vetenskap? Läkartidningen 2001; 98: 5001.
14. Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M. Placebo and opioid analgesia. Imaging a shared neuronal network. Science 2002; 295: 1737-40.