

Statusartikel

Placeboeffekt i klinisk praksis

Jakob Mejdahl Bentin^{1, 2}, Lars Arendt-Nielsen^{1, 3, 4} & Asger Reinstrup Bihlet²

1) Center for Neuroplasticitet og Smerte (CNAP), Institut for Medicin og Sundhedsteknologi, Aalborg Universitet, 2) NBCD, 3) Afdeling for Gastroenterologi og Hepatologi, Mech-Sense, Aalborg Universitetshospital, 4) Steno Diabetes Center Nord, Aalborg Universitetshospital

Ugeskr Læger 2024;186:V02240121. doi: 10.61409/V02240121

HOVEDBUDSKABER

- Et element af placebo er til stede i enhver behandling.
- Med viden om placebo kan klinikere vurdere og forstærke effekten af optimale behandlinger.
- Anvendelse skal ske på både medicinsk og etisk forsvarlig vis.

Ordet placebo er latin for, »jeg vil behage«. Placebo er et aktivt, psykobiologisk fænomen med et antal udfordringer i både definition, sprog og anvendelighed i forskning og klinisk praksis. Hvor placeboeffekt af nogle betragtes som effekten af et inaktivt stof, bør den i bredere forstand omfatte de forbedringer i en patients tilstand, der kan tildeles deltagelse i et terapeutisk møde.

Der er en fordom om, at placebo kun handler om kalktabletter og snyd. Kendskab til placebos centrale rolle i evidensbaseret medicin, bl.a. eksperimentel kontrol og behandlingsindvirkning, er vigtigt. Den samlede behandlingseffekt er summen af den specifikke effekt og de kontekstuelle effekter. Selv i meget evidensstungete behandlinger bidrager placebo til en del af effekten. Alle klinikere anvender placebo, måske blot underbevidst. Ordvalg, relation og forventninger er blandt mange faktorer, der har indflydelse på en behandlings effektivitet. Vigtigheden af veldokumenterede behandlinger må ikke undermineres, og vi taler ikke om at give placebo i stedet for behandling, men om at forholde sig til den allestedsnærværende effekt i kombination med bedste behandling.

Historisk perspektiv

Placebo har siden medicins begyndelse været anvendt til at lindre lidelse, men oftest ikke bevidst. Introduktionen i det medicinske sprog krediteres *A. Sutherland* i 1763, og den første bevidste placeboanvendelse krediteres *W. Cullen* i 1772 i form af sennepspulver. Kun meget få brugte inerte stoffer (f.eks. brødpiller), og ofte blev der givet, hvad man anså for ineffektive doser af svage lægemidler. I et forsøg fra 1787 fandt man, at placebos initiale gode effekt som afføringsmiddel ikke kunne genskabes, efter at forsøgets natur var afsløret for deltagerne. I et andet forsøg fra samme tid var placebo mere effektivt end standardbehandlingen mod syfilis (en kviksølvspille). Fra starten af 1800-tallet blev placeboeffekten bevidst udnyttet med bevidsthed om etiske implikationer. Allerede dengang havde man en formodning om, at fænomenet skyldtes en forventning om lindring og en tillid til lægens evner [1]. Den moderne interesse for placebo begyndte efter anden verdenskrig som følge af observationer af både lindring efter inerte stoffer pga. ressourceknaphed og bedring i placeboarmen i de tiltagende udbredte randomiserede placebokontrollerede forsøg.

Definition af placebo

Den akademiske verden har ikke kunnet komme til enighed om en definition af placebo eller dets mange relaterede begreber, ligesom særligt placeborespons og -effekt ofte sammenblandes. I **Tabel 1** har vi samlet nogle af disse begreber, som vi bruger dem i denne artikel.

TABEL 1 Forklaring af forskellige begreber knyttet til placebo.

Begreb	Forklaring
Placebo	Inert substans, f.eks. kalkpille eller saltvandsinfusion <i>Eller</i> Snydebehandling, f.eks. retraherbar akupunktur nål eller operation uden den formodede afgørende handling
Uren placebo	Behandling der i aktuelle situation formodes uvirksom, men i andre tilfælde er aktiv, f.eks. antibiotika mod virus
Aktiv placebo	Substans eller behandling der efterligner bivirkningerne fra den undersøgte aktive behandling uden den gavnlige effekt Anvendes i kliniske forsøg for at modvirke unblinding som følge af forskellige bivirkningsprofiler i den aktive arm og placeboarmen
Placeborespons	Den samlede effekt af placebobehandling, dvs. den samlede ændring fra udgangspunkt efter uvidende at have modtaget en nonterapeutisk intervention i stedet for en aktiv behandling i et unbiased miljø omfattende alle faktorer inkl. placeboeffekten selv Denne er potentielt konfundet af spontane effekter som sygdommens naturhistorie, regression to the mean ^a og Hawthorneeffekten ^b
Placeboeffekt	Den rene effekt fra placebobehandling uafhængigt af øvrige faktorer Denne kan teoretisk findes som effektforskellen mellem placebobehandling og udelukkende observation hvor enhver påvirkning fra deltagelse er elimineret Kan forklares med en psykobiologisk mekanisme
Nocebo	Ugunstig effekt fra psykosomatisk reaktion på negativ forventning

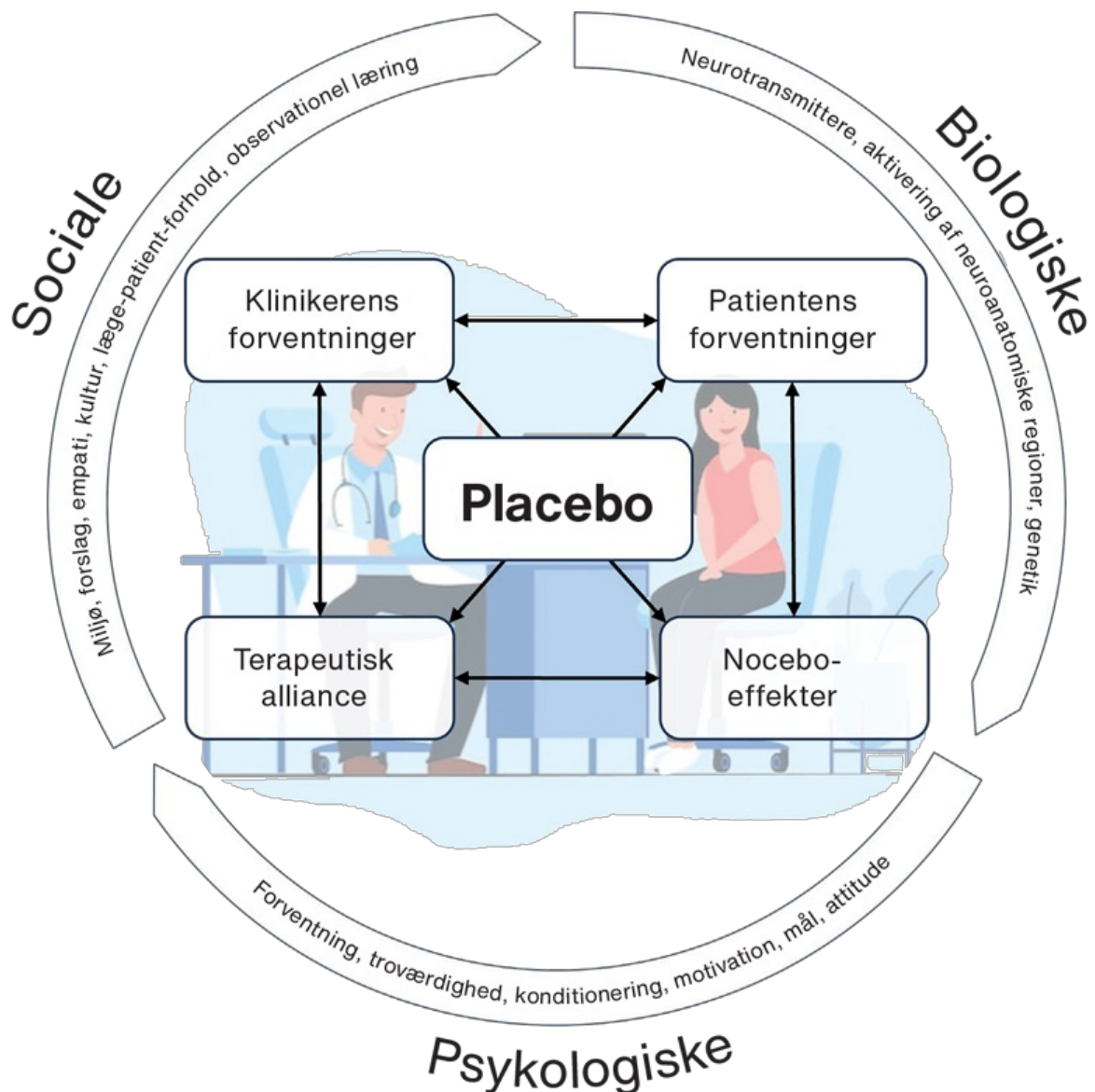
a) Statistisk fænomen hvor ekstreme indledende værdier har tendens til at bevæge sig tættere på gennemsnittet ved efterfølgende målinger.

b) Effekten som skyldes at være under observation.

Mekanismer bag placebo

Mange mekanismer menes at være involverede i placeboeffekt, herunder biologiske, psykologiske og sociale faktorer [2], se **Figur 1**. Placeboeffekts størrelse er meget variabel, forsøg på at identificere prædiktive faktorer er inkonsistente, og personer reagerer ikke konsekvent på placebo på tværs af forskellige situationer, der i høj grad er afhængige af opfattelsen af interventionen [3].

FIGUR 1 Mekanismer og faktorer ved placebo.



Biologiske mekanismer

Neurofarmakologiske og neuroradiologiske studier er begyndt at identificere kemiske, strukturelle og funktionelle egenskaber associeret med placebo. En stor erkendelse i placeboforskning var, at der ikke er én placeboeffekt, men mange, som er målrettet det givne system og den givne sygdom.

Placebos neurobiologi er bedst kendt ved placeboanalgesi og involverer neurotransmittere (f.eks. endorfiner, cannabinoider,olecystokinin og dopamin) samt relevante områder af hjernen (f.eks. præfrontal cortex, thalamus, anterior insula, anterior cingulat cortex, periakvæduktal grå substans og amygdala) [2, 4-6]. Disse resultater understøttes af PET-studier [7] og funktionel MR-tomografi-studier [8-10]. Den kortikale indflydelse illustreres også ved manglende placebo- (og nocebo-) effekter ved Alzheimers sygdom [11]. Farmakologisk antagoniserende interventioner inkluderer opioidantagonisten naloxon, der kan blokere opioidassocieret

placeboanalgesi, -respirationsdepression og -bradykardi [7, 12], men ikke placeboanalgesi relateret til ikkeopioide lægemidler [13], samtolecystokininantagonisten proglumid, der delvist kan blokere placeboanalgesi [6]. Genetiske variationer associeret med placeboeffekt er begyndt at blive identificeret [7]. Placeboanalgesi aktiverer descenderende neurale baner, som inhiberer smertesignalering – en mekanisme, som mange almindelige smertestillende lægemidler også virker gennem [5].

Klinisk og eksperimentel forskning har vist, at placeboeffekten også er betydende i andre lidelser [9], og den mekanistiske forståelse for nogle af områderne kan ses i **Tabel 2** [12, 13].

TABEL 2 Mekanistisk forståelse af placebo.

Organsystem/sygdom	Mekanisme
Parkinsons sygdom	Aktivering af dopamin og ændring af neuronal aktivitet
Depression	Ændring af elektrisk og metabolisk aktivitet
Kardiovaskulært system	Reduktion af β -adrenerg aktivitet
Immunsystem	Konditionering af immunmediatorer f.eks. IL-2, IFN- γ og lymfocytter
Endokrinologisk system	Konditionering af hormoner, f.eks. væksthormon og kortisol

IFN = interferon; IL = interleukin.

Psykologiske mekanismer

De vigtigste faktorer fra behandlingskonteksten, som influerer effekten af en virksom behandling, menes at være forventninger og klassisk konditionering.

Forventninger er meget prædiktive for effekt, og manipulation af forventninger kan påvirke effekten [3, 14]. I en undersøgelse af postoperativ smerte fik patienter placebo, men fik fortalt, at det var enten væskebehandling eller et stærkt smertestillende stof, og sidstnævnte gruppe tog 33% mindre behovssmertestillende midler [15]. Gentagne associationer mellem en neutral stimulus og et aktivt lægemiddel kan resultere i, at den neutrale stimulus kan udøve en selvstændig effekt, og dette er påvist ved både placebohormonsekretion [16] og -immunrespons [17]. I en metaanalyse fandt man, at positiv følelsesinduktion gav en mulig smertedæmpende effekt [18]. Andre faktorer som terapeutiske forhold, tidligere erfaringer, observation af effekt hos andre, ønske om bedring og antydninger har også en effekt [12].

Adskillelse af placeboeffekter fra andre typer af psykologisk medierede effekter kan være vanskelig.

Faktorer der påvirker placeboeffekt

Mange faktorer er undersøgt, herunder pillers farve, antal, frekvens, deklareret og pris, ligesom der er mange forsøg inden for manipulation med administrationsform og -måde [7]. I det følgende gennemgår vi faktorer, der kan påvirke almindelig klinisk praksis.

Klinikeres forventninger

I et dobbeltblindet forsøg fik 60 patienter efter tandekstraktion korrekt at vide, at de enten ville få smertelindrende fentanyl, smerteøgende naloxon eller effektløst placebo. Klinikere fik derimod at vide, at den første gruppe kun kunne få naloxon eller placebo, mens den anden gruppe kunne få alle tre muligheder. Her blev klinikere manipuleret, og patienterne, som fik placebo i anden gruppe, havde signifikant større smertereduktion end placebo-modtagerne i første gruppe [19].

Patient-behandler-interaktionen

I et enkeltblindet forsøg med falsk akupunktur (nålen retraherer i hult håndtag uden hudpenetration) blev 262 patienter med irriteret tyktarm randomiseret til en af tre grupper: ingen akupunktur, falsk akupunktur med begrænset interaktion eller falsk akupunktur med forstærket interaktion (varm og empatisk). Der var både klinisk og statistisk signifikant forskel fra forstærket til begrænset interaktion og igen til venteliste [20].

I et forsøg blev 719 patienter med almindelig forkølelse randomiseret til ingen, almindelig eller forstærket interaktion. Patienter, der vurderede lægen til at være empatisk, vurderede symptomer som mindre alvorlige og med kortere varighed [21].

I et forsøg i almen praksis blev 200 patienter med svage symptomer, men uden diagnose eller afvigende fysiske tegn, randomiseret til en af fire grupper: 1) positiv konsultation, dvs. sikker diagnose og overbevisende forsikring om snarlig bedring, a) med eller b) uden behandling (B₁-vitamin) eller 2) negativ konsultation, dvs. usikker uden garantier, a) med eller b) uden behandling. Signifikant flere med positiv end med negativ konsultation havde det bedre efter to uger. At få en behandling gjorde ingen forskel [22].

Nocebo

Nocebo (»jeg vil skade«) refererer til ugunstige effekter som følge af en inaktiv behandling. Bivirkninger efter placebo er rapporteret for mange tilstande [4] ligesom værre prognose inklusive øget mortalitet ved manglende placebokomplians [7].

Hvordan der oplyses har betydning. I et randomiseret forsøg med 120 patienter, der alle blev behandlet med 5 mg finasterid mod benign prostatahypertrofi, fik kun den ene gruppe oplyst potentielle seksuelle bivirkninger. Denne gruppe rapporterede seksuelle bivirkninger ca. tre gange så hyppigt [23].

Åben administration af placebo

I et forsøg blev 97 patienter med kronisk lændesmerte randomiseret til at modtage åbent placebo oven i deres normale behandling. Deltagerne fik grundig forklaring om placebo, og det blev understreget, at pillerne ikke indeholdt noget aktivt lægemiddel, ligesom de var deklareret »placebopiller, to styk to gange dagligt« – men de fik bl.a. også at vide, at placeboresponsen kan være kraftfuldt. Efter tre uger havde placebogruppen signifikant større bedring i smerter og funktion med ca. 30% reduktion [24]. I en metaanalyse fandt man signifikant overordnet effekt af åbent placebo sammenlignet med »ingen behandling« på tværs af mange tilstande [25], men den var ikke bedre end standardbehandlinger.

Mekanismen herfor er uklar, men kan skyldes, at rationalet bag placebopillen gives troværdigt, at behandlingen indgyder håb, at ritual og kropslige sensationer forbundet med at sluge piller giver associationer, og at spontane symptomfluktuationer tilskrives fungerende behandling i et forventningsskabende mønster.

Placebo i klinisk praksis

De terapeutiske effekter menes traditionelt primært at bestå i at ændre sygdommes symptomatiske manifestationer. Placebo kan mindske symptomer fra kræft og hyppige bivirkninger fra kræftbehandling (f.eks. smerte, kvalme, hedsure og udmattelse) [26]. En metaanalyse har vist, at for smertebehandling ved osteoartrose kan gennemsnitligt 75% af den analgetiske effekt tilskrives placeborespons [27]. I et forsøg var den betydende lindrende effekt af perkutan koronar intervention mod stabil angina tilsvarende ved snydeindgreb (placeboresponsen), selvom den ikke forbedrede hæmodynamik [28]. Et konditioneret placeborespons øgede

inhibering af T-cellers proliferationskapacitet og effektiviteten af det immunsuppressive farmakologiske regime hos nyretransplanterede patienter [29]. Placebo kunne lindre symptomerne hos patienter med astma, selvom den ikke ændrede det forcerede ekspiratoriske volumen i første sekund (FEV1). Der findes tilsvarende eksempler fra muskuloskeletale, gastrointestinale og urogenitale lidelser [26].

Selvom nogle af forsøgene er ældre og ikke er reproducerede, kan de være med til at begrunde, hvad mange læger godt ved: Omstændighederne uden om medicinen kan også have en effekt, og en empatisk og kompetent læge er, også uafhængigt af placeboeffekt, en vigtig del af behandlingen.

Placebo og etik

At anbefale en formodet uvirksom behandling med det primære formål at stimulere et placeborespons kan have etiske implikationer som krænkelse af tillid, autonomi og informeret samtykke. Både den sundhedsprofessionelles integritet og læge-patient-forholdet kan blive påvirket negativt som følge heraf. Alligevel viste et systematisk review, at mange læger har anvendt placebo, herunder 86% af danske praktiserende læger [30]. Den mulige effekt af placebo skal også opvejes mod risiko for skade.

Viden om placeboeffekt i det kliniske møde kan øge behandlingsresultaterne. Placeborelateret effekt kan genereres uden at give placebo og kan fremmes uden bedrag. Der er tale om psykobiologiske effekter gennem f.eks. dannelse af endogene opioider, som kan arbejde sammen med behandlingseffekten fra en dokumenteret klinisk behandling. Det er etisk ansvarligt og klinisk relevant at forstærke effekten af en medicinsk indikeret behandling på ærlig vis.

Konklusion

Placebo har psykobiologiske effekter med meningsfuldt terapeutisk potentiale. Der findes mange placeboeffekter med dertilhørende mekanismer. Placeboeffekt er til stede i alle interaktioner og behandlinger. I både patienters og klinikers perspektiv er maksimal behandlingseffekt på ærlig vis ønskværdig. Der er behov for yderligere eksperimentel og klinisk forskning for at udforske etisk ansvarlige måder at fremme en placeboeffekt.

Korrespondance *Jakob Mejdahl Bentin*. E-mail: jakobbentin@gmail.com

Antaget 22. juli 2024

Publiceret på ugeskriftet.dk 19. august 2024

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2024;186:V02240121

doi 10.61409/V02240121

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

Placebo effect in clinical practice

The term placebo poses challenges in definition, language and use in research and clinical settings. Placebo

extends beyond inactive substances, and modern exploration has revealed complex neurobiological, psychological, and social factors influencing placebo mechanisms. With knowledge of the placebo effect, clinicians can assess and enhance the effectiveness of the most optimal treatments. Future research should explore ethical ways of promoting placebo effects, aligning with broader goals in medical practice, as argued in this review.

REFERENCER

1. Jütte R. The early history of the placebo. *Complement Ther Med*. 2013;21(2):94-7. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2012.06.002>
2. Coste J, Montel S. Placebo-related effects: a meta-narrative review of conceptualization, mechanisms and their relevance in rheumatology. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(3):334-343. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew274>
3. Vase L, Wartolowska K. Pain, placebo, and test of treatment efficacy: a narrative review. *Br J Anaesth*. 2019;123(2):e254-e262. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.01.040>
4. Enck P, Bingel U, Schedlowski M, Rief W. The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? *Nat Rev Drug Discov*. 2013;12(3):191-204. <https://doi.org/10.1038/nrd3923>
5. Neogi T, Colloca L. Placebo effects in osteoarthritis: implications for treatment and drug development. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(10):613-626. <https://doi.org/10.1038/s41584-023-01021-4>
6. Colloca L, Barsky AJ. Placebo and nocebo effects. *N Engl J Med*. 2020;382(6):554-561. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1907805>
7. Doherty M, Dieppe P. The “placebo” response in osteoarthritis and its implications for clinical practice. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009;17(10):1255-62. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2009.03.023>
8. Tétreault P, Mansour A, Vachon-Pressseau E et al. Brain connectivity predicts placebo response across chronic pain clinical trials. *PLoS Biol*. 2016;14(10):e1002570. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002570>
9. Yue Y, Collaku A. Correlation of pain reduction with fMRI BOLD response in osteoarthritis patients treated with paracetamol: randomized, double-blind, crossover clinical efficacy study. *Pain Med*. 2018;19(2):355-367. <https://doi.org/10.1093/pm/pnx157>
10. López-Solà M, Pujol J, Monfort J et al. The neurologic pain signature responds to nonsteroidal anti-inflammatory treatment vs placebo in knee osteoarthritis. *Pain Rep*. 2022;7(2):e986. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000986>
11. Matthiesen ST, Sieg M, Andersen SS et al. Placebo analgesia and nocebo hyperalgesia in patients with Alzheimer disease and healthy participants. *Pain*. 2024;165(2):440-449. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000003035>
12. Finniss DG, Kaptchuk TJ, Miller F, Benedetti F. Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *Lancet*. 2010;375(9715):686-95. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61706-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61706-2)
13. Price DD, Finniss DG, Benedetti F. A comprehensive review of the placebo effect: recent advances and current thought. *Annu Rev Psychol*. 2008;59(1):565-90. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.59.113006.095941>
14. Montgomery GH, Kirsch I. Classical conditioning and the placebo effect. *Pain*. 1997;72(1):107-13. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(97\)00016-x](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(97)00016-x)
15. Pollo A, Amanzio M, Arslanian A et al. Response expectancies in placebo analgesia and their clinical relevance. *Pain*. 2001;93(1):77-84. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(01\)00296-2](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(01)00296-2)
16. Benedetti F, Pollo A, Lopiano L et al. Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses. *J Neurosci*. 2003;23(10):4315-23. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-10-04315.2003>
17. Goebel MU, Trebst AE, Steiner J et al. Behavioral conditioning of immunosuppression is possible in humans. *FASEB J*. 2002;16(14):1869-73. <https://doi.org/10.1096/fj.02-0389com>
18. Mikkelsen MB, Neumann H, Buskbjerg CR et al. The effect of experimental emotion induction on experimental pain: a systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2023;165(4):e17-e38. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000003073>
19. Gracely RH, Dubner R, Deeter WR et al. Clinicians' expectations influence placebo analgesia. *Lancet*. 1985;325(8419):43. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(85\)90984-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(85)90984-5)
20. Kaptchuk TJ, Kelley JM, Conboy LA et al. Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable

- bowel syndrome. *BMJ*. 2008;336(7651):999- <https://doi.org/10.1136/bmj.39524.439618.25>
21. Rakel D, Barrett B, Zhang Z et al. Perception of empathy in the therapeutic encounter: Effects on the common cold. *Patient Educ Couns*. 2011;85(3):390-7. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2011.01.009>
 22. Thomas KB. General practice consultations: is there any point in being positive? *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987;294(6581):1200-2. <https://doi.org/10.1136/bmj.294.6581.1200>
 23. Mondaini N, Gontero P, Giubilei G et al. Finasteride 5 mg and sexual side effects: how many of these are related to a nocebo phenomenon? *J Sex Med*. 2007;4(6):1708-12. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2007.00563.x>
 24. Carvalho C, Caetano JM, Cunha L et al. Open-label placebo treatment in chronic low back pain: a randomized controlled trial. *Pain*. 2016;157(12):2766-2772. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000700>
 25. von Wernsdorff M, Loef M, Tuschen-Caffier B, Schmidt S. Effects of open-label placebos in clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):3855. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83148-6>
 26. Kaptchuk TJ, Miller FG. Placebo effects in medicine. *New Engl J Med*. 2015;373(1):8-9. 1 <https://doi.org/10.1056/NEJMp1504023>
 27. Zou K, Wong J, Abdullah N et al. Examination of overall treatment effect and the proportion attributable to contextual effect in osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(11):1964-1970. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208387>
 28. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10115):31-40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32714-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32714-9)
 29. Kirchhof J, Petrakova L, Brinkhoff A et al. Learned immunosuppressive placebo responses in renal transplant patients. *Proc Nat Acad Sci U S A*. 2018;115(16):4223-4227. <https://doi.org/10.1073/pnas.1720548115>
 30. Fässler M, Meissner K, Schneider A, Linde K. Frequency and circumstances of placebo use in clinical practice - a systematic review of empirical studies. *BMC Med*. 2010;8(1):15. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-8-15>