

Forholdet mellem placebovirkning og spontan bedring i antidepressive forsøg

Er placebo kraftesløs?

Cand.psych. Esben Hougaard

Aarhus Universitet, Psykologisk Institut

Resume

I kliniske forsøg med antidepressiv medicin finder man store ændringer i placebo-grupperne. Ændringerne kan skyldes såvel spontan bedring som en egentlig placebovirkning. I artiklen foretages der en vurdering af dokumentationen for en egentlig placebovirkning i ambulante behandling af unipolar depression. Selv om der ikke foreligger eksperimentel evidens, er der omfattende indici for en egentlig placebovirkning. Det diskuteres, om det er meningsfuldt at kræve evidens for placebo som et løst og uafklaret begreb med vekslende bestanddele.

Placebogrunder opnår betydelig symptombedring i antidepressive forsøg. Det har været almindeligt at omtale ændringer i placebo-grupper som placebovirkning, men ændringerne kan skyldes såvel spontan bedring som en egentlig placebovirkning. Der er især kommet fokus på dette forhold, efter at man i en nylig publiceret metaanalyse [1] af samtlige kontrollerede forsøg (med forskellige lidelser, hvori der indgik såvel en placebo-gruppe som en ubehandlet kontrolgruppe, ikke fandt dokumentation for en egentlig placebovirkning. På denne baggrund kunne man stille spørgsmålet, om hele symptombedringen i placebo-grupper i antidepressive forsøg skyldes spontan bedring af lidelsen, hvilket vil sige, at placebo er temmelig kraftesløs? I artiklen belyses dette spørgsmål i forhold til voksne, ambulante patienter med unipolar depression.

Forholdet mellem medicin- og placebo-grupper

Der foreligger nu særdeles mange metaanalyser af virkningen af antidepressiv behandling, måske flere end der er primærstudier. I den klassiske opgørelse foretaget af Depression Guideline Panel i 1993 [2] konkluderes det, at tricykliske antidepressiva (TCA) gennemsnitlig resulterede i en responsrate på 51,5% hos ambulante, depressive patienter med en forskel på 21,3% til placebo. Respons defineres som mindst 50%'s symptomnedgang på Hamiltons Depressionsskala (HamD), eller tilsvarende bedømmerskalaer, og opgørelsen sker i forhold til alle patienter, der indgår i undersøgelsen (*intention-to-treat-data*), hvilket også gælder i de følgende analyser. Under-

søgelsesperioden er normalt 4-8 uger. I en nyere opgørelse af alle 75 kontrollerede undersøgelser med ambulante depressive patienter i perioden 1981-2000 [3] fandtes en gennemsnitlig responsrate i placebo-gruppen på 29,7% (standard-deviation (SD) 8,3%; spændvidde 12,5-51,8%) mod 50,1% (SD 9,0%; spændvidde 31,6-70,4%) i gruppen af patienter, der modtog den mest virksomme medicin i undersøgelsen. Man fandt voksende responsrate i placebo-gruppen over perioden svarende til en øgning på syv procentpoint pr. tiår, mens forskellen mellem placebo og medicinsk behandling omtrent forblev den samme.

I tre metaanalyser har man inddraget såvel offentliggjorte som ikkeoffentliggjorte forsøg ud fra oplysninger fra det amerikanske Food and Drug Administration (FDA)-register [4, 5] eller ved at bede medicinalfirmaer om data for sammenligningsmedicinen (TCA) i tregrensundersøgelser i forbindelse med godkendelse af nye præparater [6]. I den første metaanalyse [4] med 45 undersøgelser og 8.731 patienter fandt man en gennemsnitlig symptomreduktion på HamD i placebo-gruppen på 30,9% mod hhv. 40,7% og 41,7% i grupperne, der fik ny medicin og sammenligningsmedicin. I den anden metaanalyse [5] med 38 undersøgelser og 6.944 patienter blev resultatet direkte udregnet ud fra faktisk symptomnedgang på HamD, der for medicin gennemsnitlig var på ca. ti skalapoint mod ca. otte i placebo-grupperne, svarende til at placebo opnåede en virkning på 82% af medicinens. I den tredje metaanalyse [6] med 32 undersøgelser og 4.314 patienter var symptomreduktionen i placebo-gruppen på 31% mod 42% i TCA-gruppen med 31% af patienterne med respons i placebo-gruppen mod 46% i TCA-gruppen svarende til en forskel på 15 procentpoint. Behandlingseffekten i disse metaanalyser er nok lidt mindre, men placebovirkningen er på linje med den, der er fundet i opgørelser, der alene omhandler offentliggjorte undersøgelser.

Ud fra FDA-materialet [4] fandt man sammenhæng mellem højere initial symptomscore og mindre symptomændring (i absolutte værdier) på HamD [7] for placebo-grupperne, mens det forholdt sig omvendt i medicingrupperne. Der var også en klar sammenhæng mellem højere initial sværhedsgrad og sandsynlighed for at opnå signifikant behandlingseffekt i undersøgelsen [7]. I metaanalysen af kontrollerede forsøg i perioden 1981-2000 [3] fandt man imidlertid ingen sammenhæng mellem initial sværhedsgrad og placeboændring opgjort som responsrate.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Ud fra sådanne metaanalyser kan det konkluderes, at i ambulat behandling af unipolar depression opnår placebo-grupper i gennemsnit en responsfrekvens eller symptomreduktion på omkring 30% med en forskel til medicingrupper på 10-20 procentpoint. Udtrykt på anden måde opnår placebo-grupper ændringer svarende til 60-80% af ændringerne i medicingrupperne. Placebovirkningen er imidlertid stærkt varierende.

Kontrollerede studier af placebo og ingen behandling

Den bedste måde at undersøge forholdet mellem spontan bedring og egentlig placebovirkning på er naturligvis kontrollerede studier med såvel placebo- som kontrolgrupper uden behandling. *Hrobjartsson & Gotzsche* [1] fandt fem undersøgelser af depression med såvel placebokontrol som ingen behandling [8-12] i deres litteratursøgning indtil 1998. I en opdateret søgning (11. juli 2004) med de samme søgeord kombineret med depression i PubMed og PsycINFO blev der ikke fundet nyere undersøgelser (**Tabel 1**).

Kun en af undersøgelserne omhandler initial behandling med antidepressiv medicin, den indiske undersøgelse [9] med svært deprimerede patienter, der boede i et landdistrikt, var analfabeter, næppe havde forhåndskendskab til antidepressiv medicin og kun fik meget begrænset lægekontakt. Hverken placebo-gruppen eller den ubehandlede gruppe opnåede bedring i denne undersøgelse.

Undersøgelserne giver intet grundlag for at vurdere forholdet mellem placebovirkning og spontan bedring hos depressive patienter under almindelige behandlingsbetingelser.

Undersøgelser af spontan bedring

I undersøgelser af depressioners spontanforløb er der fundet medianværdier for varigheden af en depressiv episode på 3-12 måneder [14]. De højeste tal er fundet i kliniske stikprøver og de laveste i epidemiologiske undersøgelser, ligesom varigheden tiltager med depressionens sværhedsgrad [14]. Undersøgelserne illustrerer, at spontan bedring vil kunne spille en betydelig rolle for placebo-gruppeændringer, men de stærkt varierende resultater og den anderledes opgørelsesmetode (ud fra diagnostiske kriterier) umuliggør en direkte sammenligning med resultater fra antidepressive forsøg.

Man har forsøgt at besvare spørgsmålet om forholdet mellem spontan bedring og egentlig placebovirkning ud fra antallet af patienter med stabil respons i antidepressive forsøg. I en analyse ud fra materialet fra den ovennævnte metaanalyse af tregrensforsøg [6] fandt man et tilsvarende mønster for stabil bedring i placebo- og TCA-grupperne [15], hvilket får forfatterne til at konkludere, at resultaterne sandsynligvis i væsentlig grad afspejler spontan bedring. Konklusionen bygger imidlertid på den antagelse, at placeboreaktioner er ustabile, og denne antagelse er tvivlsom [16].

Tabel 1. Kontrollerede undersøgelser med placebo- og venteliste-kontrol.

Undersøgelse og patientgrundlag	Varighed	Grupper	Resultat	Kommentar
<i>Klerman et al</i> [8] 100 neurotisk depressive patienter i fortsættelsesbehandling efter remission med medicinsk behandling	8 måneder	IPT + Pla IPT Pla Ingen beh	Tilbagefald: 7 af 25 (28%) 4 af 24 (16%) 7 af 23 (31%) 9 af 25 (36%)	Små grupper med begrænset tilbagefald. Blinding tvivlsom efter medicinaftrapning.
<i>Nandi et al</i> [9] 41 svært deprimerede analfabeteriske patienter fra et indisk landdistrikt	4 uger	IMI Pla Ingen beh	HamD(25) før - efter: 60,8-25,5 57,0-53,2 58,8-7,5	Information om, at medicinen »var kendt og udbredt og ikke ville gøre dem nogen skade«. Kontakt til lægen i forbindelse med administration og ved opfølgning efter to og fire uger.
<i>Fuchs & Rehm</i> [10] 38 annoncerekrutterede patienter med lettere depression	6 uger	GKT Gnosp Venteliste	BDI før - efter: 21,4-4,8 23,6-14,3 23,3-21,4	Svarende til andre undersøgelser af psykoterapi [13] opnåede placebo-gruppen, der fik nonspecifik gruppeterapi, ca. halvt så stor virkning som psykoterapi-gruppen.
<i>Rabkin et al</i> [11] 58 dystyme patienter med respons efter placebo-udvaskning	12 uger	Pla Ingen beh	Tilbagefald: 14 af 27 (52%) 12 af 23 (52%)	Gruppen, der stoppede med placebo, fik at vide, at de ikke behøvede medicin »fremstillet som et positivt og heldigt resultat«.
<i>Frank et al</i> [12] 52 patienter med tilbagevendende depression i langtidsbehandling efter remission med kombinationsbehandling (IMI + IPT)	3 år	IPT IPT + Pla	Tilbagefald: 18 af 26 (69%) 21 af 26 (81%)	Placebo oven i en troværdig og virksom behandling (IPT havde beskeden tilbagefaldsforebyggende virkning i forhold til placebo-behandling alene). Blinding tvivlsom efter medicinaftrapning.

IPT: Interpersonel psykoterapi; Pla: placebo-pille; beh: behandling; IMI: Imipramin; BDI: Beck Depression Inventorium; GKT: kognitiv gruppeterapi; Gnosp: Nonspecifik gruppeterapi; HamD(25): Hamiltons Depressionsskala, 25 item-versionen.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

En anden strategi består i at sammenligne med ændringer i ventelistegrupper, hvilket har været anvendt i nogle undersøgelser af psykoterapeutisk depressionsbehandling [17, 18]. Psykoterapi og medicin er fundet at give tilsvarende resultater over for lettere til moderate depressive tilfælde (HamD-værdier < ca. 25) [19, 20], og det er nærliggende at drage sammenligninger mellem patienter, der modtager de respektive behandlingsformer.

I en metaanalyse af 19 randomiserede studier med 221 ambulante patienter på venteliste [17] fandt man en gennemsnitlig symptomreduktion på HamD på 11,9%, dvs. ca. en tredjedel af den gennemsnitlige ændring i placebogrupper i antidepressive forsøg [4, 6].

Kirsch & Sapirstein [18] fandt tilsvarende resultater beregnet ud fra standardiserede før-efter-effekt-værdier. Ud fra deres datamateriale kunne ca. en fjerdedel af den medicinske behandlingseffekt forklares med medicinens specifikke virkning, en fjerdedel med spontan bedring og halvdelen med placeboeffekt.

Psykoterapiundersøgelser med ventelistekontrol omhandler patienter med lettere depression end dem, der indgår i antidepressiv forskning [19], men denne forskel vil næppe gøre den spontane bedring mindre blandt psykoterapiklienter. Der er således fundet hurtigere spontan remission [14] såvel som større placebogruppeændringer [7] ved lettere depression.

Indicier for placeboeffekter

De to centrale grupper af placeboeffekter omtales almindeligvis som hhv. forventningsfaktorer og terapeut-patient-forholdet/den terapeutiske alliance [21]. Der har været omfattende forskning i disse faktoreres betydning i psykoterapien, men meget lidt forskning i forbindelse med medicinsk behandling af depression.

I en sammenlignende undersøgelse af medicin og psykoterapi med 250 patienter, det såkaldte NIMH-depressionsbehandlingsprojekt [22], fandt man, at patientens forhåndsforventninger til behandlingen korrelerede med behandlingsresultatet, og at dette også var tilfældet for medicin- og placebogrupperne særskilt [23]. Derudover har der været fokus på betydningen af forventningsfaktorer i forbindelse med spørgsmålet om blindhed i placebokontrollerede forsøg med antidepressiva. Patienter og behandlere kan ofte kende forskel på medicin og placebo ud fra bivirkninger [24], hvilket vil kunne påvirke deres forventninger til behandlingen. I en Cochrane-rapport har man undersøgt virkningen af antidepressiv medicin i forhold til aktiv placebo i form af atropin [25], der giver lignende bivirkninger som TCA, ud fra ni studier med 751 patienter. Opgjort som standardiseret forskel mellem grupperne d (dvs. forskellen mellem de to gruppers middelværdier divideret med den statistisk samlede (pooled) standarddeviation) var effekten af medicin gennemsnitligt 0,39; hvis en atypisk undersøgelse blev udeladt, faldt

den til 0,19, hvilket er væsentligt under de gængse effektstørrelser for medicinsk depressionsbehandling på omkring 0,50 [24]. I en metaanalyse af fluoxetinbehandling af depression [26] fandt man en korrelation mellem procentdelen af patienter, der registrerede bivirkninger, og kliniker- og patientbedømt effekt på hhv. 0,85 og 0,96. Sådanne fund kunne indicere, at brud på blindheden spiller en rolle for resultaterne i antidepressive forsøg, hvilket indirekte støtter betydningen af forventningsfaktorer.

I en ældre oversigt over syv undersøgelser af medicinsk eller blandet medicinsk og psykologisk behandling af neurotiske angsttilstande og depressive tilstande [27] fandt man, at patientens sympati for lægen i alle tilfælde havde en klar sammenhæng med behandlingsudbyttet. I enkelte nyere undersøgelser har man fundet, at den terapeutiske alliance kan forudsige resultatet i medicinsk depressionsbehandling [28-30]. I NIMH-projektet [22], hvor man sammenlignede kognitiv terapi, interpersonel psykoterapi, medicinsk behandling og placebobehandling af unipolar depression, fandtes en korrelation mellem terapeutisk alliance (vurderet ud fra båndoptagelser af terapien) og behandlingsudbytte i alle grupper, og alliancen forklarede langt mere af variansen (19%) i udbyttet end gruppeallokation [29]. I en anden undersøgelse med udgangspunkt i NIMH-projektet [31] fandt man, at de terapeuter, der i en selvrangeringsskala gav udtryk for en psykologisk indstilling til depression, opnåede de bedste resultater. To psykiatere udmærkede sig ved særdeles positive resultater med såvel medicin som placebo. At terapeutfaktorer spiller en rolle for behandlingsresultatet er et indicium for en egentlig placeboeffekt.

Diskussion

Potentielt vil placebogrupperne i antidepressive forsøg kunne profitere af positive forventninger, et godt læge-patient-forhold samt den psykoedukation og nonspecifikke rådgivning, der i tiltagende grad indgår i nyere undersøgelser, og som måske har bidraget til, at placeboeffekten har været tiltagende over de seneste tyve år. Terapeutisk alliance og forventningsfaktorer er fundet at spille en vigtig rolle i forbindelse med psykoterapi [21, 32], og der er indicier for, at de også gør det i medicinsk depressionsbehandling. At nonspecifikke terapeutiske faktorer kan spille en vigtig rolle illustreres også af en Cochrane-rapport [33], hvor man fandt bedre virkning over for patienter med angst og depression i almen lægepraksis af kortvarig (typisk 6-8 sessioner), relationsfokuseret rådgivning (en almindelig placeboeffekt i undersøgelser af kognitiv adfærdsterapi) end af sædvanlig behandling hos lægen svarende til en forskel på 14 procentpoint efter 3-4 måneder.

Der foreligger imidlertid kun et beskedent forskningsgrundlag for mere præcist at udtale sig om forholdet mellem spontan bedring og egentlig placeboeffekt i antidepressive forsøg. Det mest plausible gæt på en besvarelse af spørgsmålet fås i øjeblikket ud fra sammenligning med ventelistekontrol-

grupper i psykoterapiforskning [17, 18]. En sådan sammenligning indikerer, at omkring en tredjedel af ændringerne i placebo grupper skyldes spontan bedring og to tredjedele en egentlig placebovirkning. Der er dog tale om et usikkert skøn, eftersom det er problematisk at sammenligne på tværs af behandlingsbetingelser, ligesom venteliste-positionen kan tænkes at fastholde patienten i en behandlingskrævende tilstand (en negativ placebovirkning, såkaldt nocebovirkning).

Kontrollerede studier giver den bedste sikring af intern validitet, men de foreliggende fem kontrollerede undersøgelser, hvori der indgik såvel placebo som ingen behandling, belyser ikke den store ændring i placebo grupper i antidepressive forsøg. De er alle af ældre dato, og etiske betænkeligheder vil antagelig hindre nye forsøg med patienter med mindst moderat depression. Det er i øvrigt usikkert, om placebokontrol grupper sikrer tilfredsstillende placeboene betingelser [34]. Dette forhold illustreres af *Lene Vases* metaanalytiske sammenligning af to slags undersøgelser inden for smerteområdet [35]: 1) undersøgelser med placebo som kontrolbetingelse (svarende til *Hróbjartsson & Gøtzsche* [1] udvalg) og 2) undersøgelser af smertemekanismen, hvor den primære interesse angår placebo-fænomenet. Inklusionskriteriet var også her, at der er tale om randomiserede kontrollerede forsøg med såvel en placebo gruppe som en gruppe, der ikke modtog behandling. Man fandt, at placebovirkningen i de 23 undersøgelser, hvor der blev anvendt placebo som kontrolbetingelse, var langt mindre ($d = 0,15$) end i de 14 undersøgelser af smertemekanismen ($d = 0,95$); en forskel der forklares med, at man i den sidste type undersøgelser søger at skabe positive forventninger gennem suggestion eller betingning.

Placebobehandling giver meget varierende resultater, eftersom der er vekslende placeboene betingelser til stede i forskellige placebo grupper. Alment at spørge til virkningen af placebo svarer omtrent til at spørge til virkningen af medicin eller psykoterapi. De virksomme faktorer i placebo behandling kan antages at bestå i nonspecifikke, dvs. fælles og teoretisk uspecificerede psykoterapeutiske faktorer [21], der kan være til stede i større eller mindre omfang. Nonspecifikke faktorer er særdeles vanskelige at manipulere eksperimentelt, fordi de beror på terapeutens spontane relationelle færdigheder eller patientens subjektive vurdering. Den gængse strategi til at udforske nonspecifikke procesvariabler i psykoterapi har været korrelativ proces-effekt-forskning – optimalt med kontrol af patientvariabler og tidligere indtruffet terapeutisk ændring gennem regressionsanalyse eller tilsvarende metoder (f.eks. [36]). En tilsvarende strategi kan også anvendes til at udforske terapeut-patient-forholdet og patientforventninger i antidepressiv behandling.

Placebobegrebet er uklart, og dets status i psykoterapi er omdebatteret [21]. *Lambert & Bergin* konkluderer således i deres autoritative oversigt over psykoterapeutisk effektforskning: »Placebogrupper er essentielt [psyko]terapigrupper, og effektive grupper inkluderer mange af de selvsamme ingre-

dienser som behandlingsgrupper« [13]. Hvis denne konklusion er korrekt, vil placebovirkningens maksimale størrelse være den virkning, som kan opnås med psykoterapeutisk behandling.

Hróbjartsson & Gøtzsche advarer ud fra deres metaanalyse [1] mod brugen af placebo i klinisk praksis. For så vidt der med placebo tænkes på »snydebehandling«, kan man næppe være uenig – også fra et etisk synspunkt bør der være yderst snævre rammer for lægens »velmenende løgn« [37]. Hvis placebo derimod henviser til de psykosociale aspekter ved administrationen af medicinsk behandling svarende til *Shapiros* klassiske placebo definition [38], vil det være uklogt ikke at gøre brug af placebofaktorer. I forbindelse med depressionsbehandling må man snarere tilråde at stræbe mod at maksimere de placeboene faktorer [39]. Forhåbentlig er der ikke nogen kliniker, der anser personlig omsorg eller bekæmpelse af patientens opgivende holdning over for lidelsen og problemerne for overflødig i behandlingen af depression, fordi der ikke findes eksperimentel evidens for virkningen af sådanne faktorer.

Korrespondance: *Esbén Hougaard*, Psykologisk Institut, Aarhus Universitet, Nobelparken, Jens Chr. Skovs Vej 4, DK-8000 Århus C.
E-mail: esbenh@psy.au.dk.

Antaget: 6. september 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- 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.
- Depression Guideline Panel. Depression in primary care: Treatment of major depression. Vol. 2. Rockville, Maryland, U.S.: Department of Health and Human Services, Public Health Service. Agency for Health Care Policy and Research, 1993. Publ. no. 93-0551.
- Walsh BT, Seidman SN, Sysko R et al. Placebo response in studies of major depression: Variable, substantial and growing. *JAMA* 2002;287:1840-7.
- Khan A, Warner HA, Brown WA. Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials. *Arch Gen Psychiat* 2000;57:311-7.
- Kirsch I, Moore TJ, Scoboria A et al. The emperor's new drugs: an analysis of antidepressant medication data submitted to the U.S. Food and Drug Administration. *Prev Treat* 2002;5: article 23.
- Storosum JG, Elferink AJA, van Zwieten BJ et al. Short-term efficacy of tricyclic antidepressants revisited: A meta-analytic study. *Europ Neuropsychopharm* 2001;11:173-80.
- Khan A, Leventhal RM, Khan SR et al. Severity of depression and response to antidepressants and placebo: An analysis of the Food and Drug Administrations database. *J Clin Psychopharm* 2002;22:40-5.
- Klerman GL, DiMascio A, Weissman M et al. Treatment of depression by drugs and psychotherapy. *Am J Psychiatry* 1974;131:186-91.
- Nandi DN, Ajmany S, Ganguli H et al. A clinical evaluation of depressives found in a rural survey in India. *Brit J Psychiatry* 1976;128:523-7.
- Fuchs CZ, Rehm LP. A self-control behavior therapy program for depression. *J Cons Clin Psychol* 1977;45:206-15.
- Rabkin JG, McGrath PJ, Oitkin FM et al. Effect of pill-giving on maintenance of placebo response in patients with chronic mild depression. *Am J Psychiatry* 1990;147:1622-6.
- Frank E, Kupfer DJ, Perel JM et al. Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:1093-9.
- Lambert MJ, Bergin AE. The effectiveness of psychotherapy. I: Bergin AE, Garfield SL, eds. *Handbook of psychotherapy and behavior change*. 4. ed. New York: Wiley, 1994:143-189.
- Spijker J, De Graaf, R, Bijl RV et al. Duration of major depressive episodes in the general populations: Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Brit J Psychiatry* 2002;181:208-13.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

15. Storosum JG, Efferink AJA, van Zwieten BJ et al. Natural course and placebo response in short-term, placebo-controlled studies in major depression: A meta-analysis of published and non-published studies. *Pharmacopsychiatry* 2004;37:32-6.
16. Kirsch I. Changing expectations: a key to effective psychotherapy. Pacific Grove, Californien: Brooks/Cole, 1990.
17. Posternak MA, Miller I. Untreated short-term course of major depression: A meta-analysis of outcomes from studies using wait-list control groups. *J Affect Disord* 2001;66:139-46.
18. Kirsch I, Sapirstein G. Listening to Prozac but hearing placebo: a meta-analysis of antidepressant medication. *Prev Treat* 1998;1: article 0002a.
19. Craighead WE, Hart AB, Craighead LW, Ilardi SS. Psychosocial treatments for major depressive disorder. I: Nathan PE, Gorman JM, eds. *A guide to treatments that work*. 2. ed. New York: Oxford University Press, 2002; 245-61.
20. Hougaard E, Nielsen T. Forholdet mellem psykologisk og medicinsk behandling af depression. I: Bechgaard B, Jensen HH, Nielsen T, eds. *Forholdet mellem psykologisk og medicinsk behandling af psykiske lidelser*. København: Reitzels Forlag, 2001;94-142.
21. Hougaard E. Psykoterapi: Teori og forskning. 2. ed. København: Dansk Psykologisk Forlag, 2004.
22. Elkin I, Shea T, Watkins JT et al. National Institute of Mental Health treatment of depression collaborative research program. General effectiveness of treatments. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:971-82.
23. Sotsky SM, Glass DR, Shea MT et al. Patient predictors of response to psychotherapy and pharmacotherapy: Findings in the NIMH Treatment of Depression Collaborative Research Program. *Am J Psychiatry* 1991;148:997-1008.
24. Hougaard E, Nielsen T, Zachariae B. Placeboeffekten i medicinsk behandling af depression. *Ugeskr Læger* 1999;162:2314-7.
25. Moncrieff J, Wessely S, Hardy R. Active placebo versus antidepressants for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(2):CD003012.
26. Greenberg RP, Bornstein RF, Zborowski MJ et al. A meta-analysis of fluoxetine outcome in the treatment of depression. *J Ner Ment Dis* 1993;182, 547-551.
27. Shapiro AK, Struening EL, Shapiro E et al. Diazepam: how much better than placebo? *J Psychiatric Res* 1983;17:51-73.
28. Blatt SJ, Zuroff DC, Quinlan DM et al. Interpersonal factors in brief treatment of depression: Further analyses of the National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. *J Cons Clin Psychol* 1996;66:162-71.
29. Krupnick JL, Sotsky SM, Simmens S et al. The role of the therapeutic alliance in psychotherapy and pharmacotherapy outcome: Findings in the National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. *J Cons Clin Psychol* 1996;64:532-9.
30. Weiss M, Gaston L, Propst A et al. The role of the alliance in the pharmacologic treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1997;58:196-204.
31. Blatt SJ, Sanislow CA, Zuroff DC et al. Characteristics of effective therapists: Further analyses of data from the National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. *J Cons Clin Psychol* 1996;64:1276-84.
32. Norcross JC, ed. *Psychotherapy relationships that work: therapist contributions and responsiveness to patients*. New York: Oxford University Press, 2002.
33. Bower P, Rowland N, Mellor C et al. Effectiveness and cost effectiveness of counselling in primary care. *Cochrane Database Syst Rev* 2002 (1):CD00125.
34. Claesson MH. Er placebo virkelig powerless? *Ugeskr Læger* 2004;167:2147-9.
35. Vase L, Riley JL, Price DD. A comparison of placebo effects in clinical analgesic trials versus studies of placebo analgesia. *Pain* 2002;99:443-52.
36. Klein DN, Schwartz JE, Santiago NJ et al. Therapeutic alliance in depression treatment: Controlling for prior change and patient characteristics. *J Cons Clin Psychol* 2003;71:997-1006.
37. Rawlinson MC. Thruth-telling and paternalism in the clinic: philosophical reflections on the use of placebos in medical practice. I: White L, Tursky B, Schwartz GE, eds. *Placebo: theory, research, and mechanisms*. New York: Guilford, 1985;403-16.
38. Shapiro AK, Morris LA. Placebo effects in medical and psychological therapies. I: Garfield SL, Bergin AE, eds. *Handbook of psychotherapy and behavior change: an empirical analysis*. 2. ed. New York: Wiley & Sons, 1978;369-409.
39. Andrews G. Placebo response in depression: bane of research, boon to therapy. *Brit J Psychiatry* 2001;178:192-4.

Endoskopisk behandling af gastroøsofageal refluks sygdom

Reservelæge Ismail Gögenur, stud.med. Emilie Øberg,
1. reservelæge Thue Bisgaard & professor Jacob Rosenberg

Amtssygehuset i Gentofte, Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling D

Resume

Gastroøsofageal refluks sygdom er en hyppig sygdom, der primært behandles medicinsk. Medicinsk behandling er forbundet med store udgifter og en mindre gruppe patienter behandles med operation pga. utifredsstillende effekt af den medicinske behandling, eller hvis de ikke kan forlige sig med livslang medicinsk behandling. Inden for de seneste par år er der udviklet endoskopiske procedurer til behandling af refluks sygdom. Disse er endoskopisk suturering, gastroplikering, lokal radiofrekvensbehandling og injektion af biopolymer i den gastroøsofageale overgang. De foreløbige resultater er særdeles positive, hvad angår den symptomatiske effekt. Der er dog ikke en generel normalisering af pH i nedre øsofagus efter indgrebet, så den fysiologiske baggrund for den udtalte

kliniske effekt er ikke endeligt klarlagt. Det faktum, at der indtil nu kun foreligger en enkelt randomiseret placebokontrolleret undersøgelse, maner også til forsigtighed vedrørende tolkning af data. Metoderne er dog meget lovende, og sideløbende med, at dokumentationen for dens effekt og årsagen til denne øges, vil endoskopisk behandling formentlig også i Danmark indtage sin naturlige rolle i behandlingen af patienter med refluks sygdom.

Gastroøsofageal refluks sygdom er en hyppig lidelse. Patienten med refluks sygdom har betydelig nedsat livskvalitet, sammenlignelig med patienter med lettere hjerteinsufficiens og angina pectoris [1]. Medicinsk behandling medfører symptomlindring for de fleste, men medfører eksempelvis ikke genoprettelse af en normal antirefluksbarriere, og der forekommer stadig refluks af ikke-syreholdig ventrikelsaft, ligesom regurgitation heller ikke afhjælpes. Langtidsbehandling med