



Het placeboconcept

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Deze bijdrage over het lessebo-effect is de laatste in de reeks methodologische artikels over placebo en lessebo. In een eerste publicatie gingen we in op de betekenis van het placebo-effect en van placeborespons (1) en in een tweede lichtten we de mechanismen die het placebo-effect veroorzaken en de medische beeldvorming toe (2).

Deel 3. Het lessebo-effect in studies: impact van negatieve patiëntverwachtingen ten aanzien van placebo

De klassieke en juiste manier om zo correct mogelijk de werkzaamheid en de veiligheid van een (nieuw) geneesmiddel te evalueren is het effect van dit geneesmiddel vergelijken met het effect van placebo. Op die manier kan een studie, bij voorkeur een RCT, de respons op een actieve stof evalueren versus de respons op placebo. Maar er is ook een keerzijde: de kans om behandeld te worden met placebo kan bij sommige deelnemers een negatief effect hebben op de verwachtingen over de behandeling (lessebo-effect). In hoeverre deze negatieve verwachtingen de resultaten van placebogecontroleerde RCT's kunnen beïnvloeden, is nog niet goed onderzocht.

Deze methodologische bijdrage gaat hier dieper op in aan de hand van studies bij patiënten met de ziekte van Parkinson en bij patiënten met depressie.

Studies bij patiënten met de ziekte van Parkinson

De Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) is het meest gebruikte meetinstrument om de werkzaamheid van een geneesmiddel te evalueren bij patiënten met de ziekte van Parkinson. De UPDRS bestaat uit 6 categorieën: mentale, gedrags- en gemoedstoestand, activiteiten van het dagelijkse leven, motoriek, complicaties van de behandeling in de voorbije week, stadium van ernst en mate van autonomie. Vaak wordt ook de UPDRSm gebruikt die zich specifiek op de motoriek toespitst en bestaat uit 14 items: o.a. spraakvermogen, tremor, posturale stabiliteit, stappen, bradykinesie en hypokinesie.

Een eerste studie is de publicatie van Goetz et al. (2008) over de placeborespons bij patiënten met de ziekte van Parkinson (3). In hun meta-analyse van individuele patiëntgegevens groepeerden ze de gegevens van de placebogroepen van 11 studies die het effect van een medische of een chirurgische behandeling vergeleken met placebo. Positieve placeborespons was gedefinieerd als een verbetering van minstens 50% op de UPDRSm. De globale placeborespons bedroeg 16% (range van 0 tot 55%). De kans op een positieve placeborespons werd beïnvloed door de kans om placebo toegediend te krijgen.

Een tweede studie is de in 2014 gepubliceerde meta-analyse van Mestre et al. (4). Deze auteurs onderzochten in hoeverre de negatieve verwachting om placebo toegediend te krijgen (lessebo-effect) de werkzaamheid beïnvloedt van dopamine-agonisten voor de symptoombehandeling van de ziekte van Parkinson, geëvalueerd aan de hand van de UPDRSm. In deze meta-analyse waren 70 studie-armen opgenomen met een dopamine-agonist, waarvan er 28 (3 277 patiënten) afkomstig waren uit studies die een dopamine-agonist vergeleken met een actieve controlegroep en 42 (4 554 patiënten) uit studies die een dopamine-agonist vergeleken met placebo.

Bij de patiënten die een dopamine-agonist toegediend kregen, verbeterde de gepoolde gemiddelde score op de UPDRSm in de placebogecontroleerde studies met 6 eenheden (95% BI van 5,2 tot 6,8) en in de studies met een actieve controlegroep met 7,6 eenheden (95% BI van 6,5 tot 8,7). De effectgrootte was dus groter bij vergelijking met een actief product dan bij vergelijking met placebo: verschil van 1,6 eenheden (95% BI van 0,2 tot 3,0). De heterogeniteit in beide meta-analyses was echter aanzienlijk ($I^2=91\%$).

Het gebruik van een placebogroep als controle (met de vrees van de patiënt om een placebo te krijgen

in plaats van een actief product) verminderde hier de effectgrootte van een dopamine-agonist op het vlak van verbetering in UPDRSm-score. De werkzaamheid van placebo's bij de ziekte van Parkinson door de endogene afgifte van dopamine in het striatum kwam al aan bod in een eerdere methodologische bijdrage over het placeboconcept (2).

Studies bij patiënten met depressie

Voor de evaluatie van de werkzaamheid van antidepressiva hanteert men meestal 'remissie' (volledig verdwijnen van de symptomen van majeure depressie) en 'respons' (minstens 50% symptomatische verbetering) als uitkomstmaten.

Sinyor et al. onderzochten het effect van de inclusie van een placebogroep en van het aantal actieve studie-armen op respons en remissie in 90 RCT's bij volwassenen met unipolaire majeure depressie die behandeld werden met een antidepressivum (5).

Bij het poolen van de resultaten van de verschillende studies, stelden de auteurs de volgende gemiddelde responsratio vast:

- bij patiënten die een actieve behandeling kregen:
 - 65,4% bij vergelijking met 1 ander actief product en zonder placebo (drug-drug vergelijking) (n=12 052)
 - 57,7% bij vergelijking met 1 ander actief product en met placebo (drug-drug-placebo vergelijking) (n=6 328)
 - 51,7% bij vergelijking met alleen placebo (drug-placebo vergelijking) (n=1 041)
- bij patiënten die een placebo kregen:
 - 44,6% bij vergelijking met 1 ander actief product en met placebo (drug-drug-placebo vergelijking) (n=2 893)
 - 34,3% bij vergelijking met alleen placebo (drug-placebo vergelijking) (n=1 066).

De resultaten voor remissie liggen in dezelfde lijn. De auteurs besluiten dat de responsratio op een antidepressieve behandeling beïnvloed kan worden door de inclusie van een placebogroep en door het aantal studie-armen (andere actieve vergelijkingsproducten). Op die manier toonden ze aan dat er sprake is van een lessebo-effect.

Belang van het lessebo-effect in de praktijk

Andere publicaties bevestigen voor verschillende domeinen de invloed van een lessebo-effect. In hoeverre moeten we hiermee rekening houden in de praktijk? In een interview (6) naar aanleiding van de publicatie van zijn meta-analyse over de placeborespons bij de evaluatie van antiparkinsonmiddelen (4) verklaarde Tiago Mestre dat de effectgrootte van deze geneesmiddelen groter zou kunnen zijn dan het effect dat gerapporteerd wordt in placebogecontroleerde studies... terwijl hij in hetzelfde interview aangeeft dat het vastgestelde lessebo-effect overeenkomt met 50 tot 80% van de minimale klinisch relevante verandering in UPDRSm-score. We willen nog eens wijzen op de aanzienlijke heterogeniteit in deze meta-analyse. Overigens is hier alleen rekening gehouden met de werkzaamheid en niet met de ongewenste effecten of de tolerantie. Daarom zien we momenteel onvoldoende argumenten om te besluiten dat een mogelijk lessebo-effect aanleiding is om de relevantie van de resultaten van RCT's die een actieve stof alleen vergelijken met placebo, in vraag te stellen.

Referenties

1. Dagneaux I. Het placeboconcept. Deel 1. Wat betekent 'placebo'? *Minerva* 2016;15(5):130-2.
2. Dagneaux I. Het placeboconcept. Deel 2. Werkingsmechanismen en neurologische beeldvorming. *Minerva* 2016;15(7):184-6.
3. Goetz CG, Wu J, McDermott MP, et al. Placebo response in Parkinson's disease: comparisons among 11 trials covering medical and surgical interventions. *Mov Disord* 2008;23:690-9. DOI: 10.1002/mds.21894
4. Mestre TA, Shah P, Marras C, et al. Another face of placebo: the lessebo effect in Parkinson disease: meta-analyses. *Neurology* 2014;82:1402-9. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000340
5. Sinyor M, Levitt AJ, Cheung AH, et al. Does inclusion of a placebo arm influence response to active antidepressant treatment in randomized controlled trials? Results from pooled and meta-analyses. *J Clin Psychiatry* 2010;71:270-9. DOI: 10.4088/JCP.08r04516blu
6. Brooks M. Lessebo effect in PD a game-changer for study design? *Medscape* Jun 19, 2013. URL: <http://www.medscape.com/viewarticle/806549> (website geraadpleegd op 13/01/2017).