

Placeboeffekten är övervärderad

»ÅTERGÅNG TILL MEDELVÄRDET« KAN FÖRKLARA FÖRBÄTTRING EFTER SKENBEHANDLING – MEN MISSTOLKAS OFTA

Placeboeffekten innebär att via själen eller hjärnan påverka ett sjukdomsförlopp. Man menar att blotta tron att man fått en effektiv behandling ska leda till tillfrisknande, eller åtminstone till att det känns bättre. Akut smärta kan tveklöst ibland minskas med falska mediciner (placebo).

Minst lika viktigt är dock vänligt, tålmodigt och informativt bemötande. Denna senare effekt (sammanhangseffekt eller kontextuell effekt) kan påvisas med funktionell MR som förändringar i hjärnans blodflöde.

Mer eller mindre seriösa aktörer som behandlar smärtor i rörelseapparaten hävdar placeboeffektens stora betydelse vid behandling av kroniska sjukdomar som artros. Intressant är dock frågan om hur länge placeboeffekten varar och om den har betydelse även ett par veckor efter »behandling«.

Skenoperation förklarar inte förbättring

Ett antal randomiserade studier har visat att patienter som ovetande genomgått vissa operationer med endast skenkirurgi (sham surgery) förbättras lika mycket som de som genomgått fullständig kirurgi.

Det klassiska exemplet är ligering av arteria mamma interna vid angina pectoris, vilket en gång i tiden var en vanlig behandling. En randomiserad studie där artären frilades hos alla patienter men inte ligerades i hälften av fallen kunde emel-



Per Aspenberg, professor emeritus, institutet för klinisk och experimentell medicin (IKE), Linköpings universitet
● per.aspenberg@liu.se

lertid påvisa att båda grupperna förbättrades markant och lika mycket [1].

Det finns flera liknande studier inom ortopedin. Till exempel tillfrisknar patienter med menisksymtom lika mycket efter skenkirurgi som efter verklig operation med partiell meniskektomi [2]. Detta har misstolkats som att skenkirurgi medför en placeboeffekt som förklarar hela förbättringen.

En internationell bästsäljare som diskuterar dessa studier är »Surgery – the ultimate placebo« av Ian Harris. Ordet placebo i denna boktitel är helt missvisande, vilket Ian Harris också medgav efter ett föredrag på Ortopediveckan i Umeå i september 2017.

Det är frestande att tro att förbättringen efter skenkirurgi beror på placeboeffekter, men det är inte korrekt. Det finns inga belegg för att dessa skenoperationer förklarar förbättringen.

»Återgång till medelvärdet« är en förklaring

Alla patienter har sämre och bättre perioder. Sannolikheten är större att de söker läkare när de befinner sig i en sämre period än i en bättre. Om de då genomgår skenkirurgi, med efterundersökning inom ett fixt tidsintervall, är sannolikheten stor att de vid efterundersökningen kommer att finnas närmare sitt habituell tillstånd, eftersom besvärsggraden varierar kring habituell tillståndet.

Fenomenet är ett exempel på återgång till medelvärdet (regression to the mean). Detta kommer i en studie att registreras som en förbättring och riskerar att felaktigt tolkas som placeboeffekt. Eftersom det är rimligt att patienter genomgår vård när de mår sämre, kan återgång till medelvärdet inte undvikas i vanliga kliniska studier. En studie med en kontrollgrupp vars patientrapporterade resultat inte förbättras alls (dvs inte närmar sig habituell tillståndet) bör misstänkas lida av felaktigt hanterade data.

En placeboeffekt kan kanske förekomma ibland, men fenomenet med åter-

gång till medelvärdet finns *alltid* i studier där uppföljning sker genom att mäta en variabel som även påverkat urvalet av studieobjekt.

Trearmede studier

Kan det vara så att kontrollgruppens förbättring är en kombination av återgång till medelvärdet och placeboeffekt? Detta är studerat i trearmede randomiserade studier: aktiv behandling, placebo och ingen behandling alls. I merparten av dessa studier ses ingen betydelsefull skillnad mellan placebo och ingen behandling alls.

En Cochrane-analys av 204 sådana studier kan inte helt avvisa placeboeffekten, men bedömer den som i huvudsak svag och betydelselös [3]. Det ska noteras att de analyserade studierna huvudsakligen rör kortvarig smärta, illamående osv, där förekomsten av en viss placeboeffekt är rimlig.

Inget värde vid lumbal ryggsmärta

Varaktigheten av denna svaga effekt har också studerats. Det är svårt att hitta studier med längre uppföljning som randomiserat mellan placebo och ingen behandling. Däremot finns en utmärkt meta-analys av 70 olika randomiserade studier

»Om avståndet till medelvärdet är större, blir också återgången större, vilket kan misstolkas som en mer uttalad placeboeffekt.«

av behandling mot lumbal ryggsmärta [4]. Man har följt VAS (visuell analog skala) för smärta i upp till ett halvår och sett hur smärtan minskat till en tredjedel under de första cirka 10 veckorna. Dessa patienter har fått den extra uppmärksamhet och det omhändertagande som följer av delta-gående i en randomiserad studie; dessutom

HUVUDBUDSKAP

- I alla studier där man följer en variabel som även påverkat valet av studieobjekt kommer man att få återgång till medelvärdet.
- Denna återgång tolkas ofta felaktigt som en placeboeffekt.
- Det är osannolikt att placeboeffekter har betydelse för långdragna eller intermitterande sjukdomar.



»Det är självklart att vi ska behandla patienter så empatiskt, kunnigt och vänligt som möjligt. Lika självklart är att en kortvarig placeboeffekt är bättre än ingen effekt alls. Problemet är när det börjar insmyga sig i diskussionen att 'placeboeffekten ska utnyttjas'...« Foto: Shutterstock/IBL

har de fått placebobehandlingar i form av manipulation, akupunktur, massage med mera.

De 70 studierna jämfördes sedan med 19 kohortstudier, där patienter som registrerats i primärvård fått ange sin smärta med hjälp av VAS och sedan följts utan särskilda åtgärder. Kurvorna för när tillfrisknande skedde sammanfaller närmast exakt. De som inte fick behandling tillfrisknade ändå, vilket är ett tydligt exempel på återgång till medelvärde. De som fick diverse behandlingar tillfrisknade inte snabbare, i alla fall inte så mycket att det kunde påvisas.

Om de behandlade blivit bättre än de obehandlade, skulle det ha kunnat bero på en fysiologisk effekt eller en placeboeffekt eller båda. Nu förelåg ingen väsentlig skillnad alls. Detta måste tolkas som att det inte fanns någon betydelsefull placeboeffekt av de 70 olika mer eller mindre placeboartade behandlingarna.

Den samlade bilden blir att placeboeffekten är svag, kortvarig och inte har något värde vid behandling av tex lumbal ryggsmärta.

Vilseledande svaghet i flera kvalitetsregister

Det framförs ibland att kirurgi har en stör-

re placeboeffekt än tabletter, men även detta kan förklaras av återgång till medelvärde. Eftersom en patients »mående« varierar kring ett medelvärde, är det rimligt att anta att man är längre från medelvärdet (dvs mår sämre) när man är beredd att genomgå en operation än när man är beredd att bara ta en tablett. Om avståndet till medelvärdet är större, blir också återgången större, vilket kan misstolkas som en mer uttalad placeboeffekt.

Återgång till medelvärde har använts för att missvisande hävda att homeopati lindrar ryggsmärta [5], men problemet finns i alla uppföljningsstudier och även i kvalitetsregister. Så länge olika behandlingar jämförs kan det accepteras, men när en behandling följs upp utan adekvata jämförelser kommer man att se en skenbar behandlingseffekt när patienterna införs i registret på grund av samma besvär som sedan följs och utvärderas. Flera kvalitetsregister har denna vilseledande svaghet.

En del av den medicinska kulturen

Spelar det då någon roll om placeboeffekten bara är svag och kortvarig? Det är självklart att vi ska behandla patienter så empatiskt, kunnigt och vänligt som möj-

ligt. Lika självklart är att en kortvarig placeboeffekt är bättre än ingen effekt alls.

Problemet är när det börjar insmyga sig i diskussionen att »placeboeffekten ska utnyttjas«, vilket riskerar att bli ett försvar för meningslösa behandlingar. Vi kan få höra argumentet att eftersom även skenkirurgi gör patienterna bättre, behöver vi inte vara så noga med indikationerna.

Tyvärr propagerar även ledande forskare inom placeboområdet på ett onyanserat sätt för användningen av placebo. I inflytelserika artiklar om placebo bortser man helt från återgång till medelvärde, bagatelliserar det eller, vilket är allra värst, definierar detta fenomen som en del av placeboeffekten [6, 7]. Märkligt nog kan detta publiceras i även mycket välrenommerade tidskrifter.

Detta kan bero på att placeboeffekten för en mansålder sedan lanserades så starkt som begrepp att den blivit en del av den medicinska kulturen, vilken vi inte så lätt ifrågasätter.

Den som hävdar att kroniska eller långdragna sjukdomar kan förbättras väsentligt och varaktigt genom placeboåtgärder har skyldighet att visa att så är fallet. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: Läkartidningen. 2017;114:EW6F

REFERENSER

1. Cobb LA, Thomas GI, Dillard DH, et al. An evaluation of internal-mammary-artery ligation by a double-blind technique. *N Engl J Med.* 1959;260(22):1115-8.
2. Sihvonen R, Paavola M, Malmivaara A, et al; Finnish Degenerative Meniscal Lesion Study (FIDELITY) Group. Arthroscopic partial meniscectomy versus sham surgery for a degenerative meniscal tear. *N Engl J Med.* 2013;369(26):2515-24.
3. Hróbjartsson A, Gotzsche PC. Placebo interventions for all clinical conditions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD003974.
4. Artus M, van der Windt D, Jordan KP, et al. The clinical course of low back pain: a meta-analysis comparing outcomes in randomised clinical trials (RCTs) and observational studies. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2014;15:68.
5. Witt CM, Lüdtke R, Baur R, et al. Homeopathic medical practice: long-term results of a cohort study with 3981 patients. *BMC Public Health.* 2005;5:115.
6. Jonas WB, Crawford C, Colloca L, et al. To what extent are surgery and invasive procedures effective beyond a placebo response? A systematic review with meta-analysis of randomised, sham controlled trials. *BMJ Open.* 2015;5(12):e009655.
7. 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):1964-70.