

Den Lægefaglige Tænketank, ATLAS.

april 2023

Placebo, nocebo og prædiktiv kodning

KLINISKE ASPEKTER

Udarbejdet for Den Lægefaglige Tænketank, ATLAS

Louise Lystrand, autoriseret psykolog, Mia Gall Grandahl, speciallæge i psykiatri, Suzanne Ekelund, cand.scient. i biokemi og Frede Olesen, dr. med., fhv. leder af Forskningsenheden for Almen Praksis i Aarhus og speciallæge i almen medicin.

ATLAS tror på, at vi gennem et fagligt samarbejde på tværs af de lægefaglige specialer og andre faggrupper kan skabe bedre proportionalitet i sundhedspolitik.

Vi ønsker bl.a. at skabe fokus på patientgrupper uden en stærk patientforening, patienter, der ikke er forankret i et bestemt lægefagligt speciale, og som ikke, eller sjældent, har politikernes fokus. Vi tror på, at vi derigennem kan skabe mere lighed i sundhed og bedre sundhed for alle.

Vi tror på, at en stærk ekspertpulje, der favner dygtige forskere med den nyeste viden og dygtige klinikere med en praksisbaseret viden om, hvordan befolkningen har det, kan skabe den bedste forståelse for, hvordan vi skaber bedst sundhed for flest mulige.

Kontakt

Mia Gall Grandahl

mia@tt-atlas.dk

Formand

www.tt-atlas.dk

INDHOLDSFORTEGNELSE

- s. 3. Hovedpunkter
- s. 3. Definitioner
- s. 4. Mediering af placebo-, nocebo- og prædiktiv kodning
- s. 6. Forskning i placebo- og noceboeffekten
- s. 6. Molekylær basis for placeboeffekten
 - s. 6. Patologiske mekanismer
 - s. 7. Neurologiske mekanismer
 - s. 8. Immunologiske mekanismer
 - s. 8. Endokrine mekanismer
- s. 8. Klinisk betydning
- s. 11. Resume
- s. 12. Konklusion
- s. 13. Referencer

PLACEBO OG NOCEBO OG POTENTIELLE KLINISKE ASPEKTER.

Den Lægefaglige Tænk tank, ATLAS har stort fokus på forebyggelse af sygdomme og på styrkelse af den primære sektor. I denne forbindelse ønskes der udarbejdet en analyse af placeboeffekten og noceboeffekten i relation til behandling og til forebyggelse af sygdomsfølelse og funktionsnedsættelse. De fysiologiske bag disse begreber ønskes belyst.

Hovedpointer

- Det lægen siger betyder noget for patientens reaktion
- Den måde patienten mødes på, påvirker effekten af den aktive behandling
- Det kan øge patientens tryghed ved behandlingen, hvis der gives let forståelig information – alt efter situationen kan den være skriftlig eller mundtlig og evt. vha. plancher eller modeller – om behandlingens mekanismer og gavnlige effekt
- En behandling virker bedre, hvis den kombineres med nærvær

Definitioner

[Placebo er den intervention, der udløser placeboeffekten](#). Placeboen kan f.eks. være ord, mimik, piller, genstande eller kirurgi. Placebo betyder ”jeg vil behage” på latin.

[Placeboeffekten](#): En gavnlig effekt, som opnås gennem mødet mellem behandler og patient, gennem behandlingsritualet og omgivelserne. Effekten påvirkes af patientens forventninger og erfaringer.

Nocebo: Den intervention, der udløser noceboeffekten. Nocebo betyder ”jeg vil skade” på latin.

Noceboeffekten: Det modsatte af placeboeffekten. En negativ effekt, ubehagelig eller skadelig, af en behandling, som forårsages af de negative forventninger til denne.

Prædiktiv kodning: En teori, der forklarer, hvordan vores hjerne ud fra de sensoriske input, vi får fra vores sanser, beregner sandsynligheden for forskellige scenarier. Dvs. vores hjerne beregner, hvor sandsynligt det er, at vi oplever det ene eller det andet ud fra tidligere oplevelser og erfaringer.

MEDIERING AF PLACEBO-, NOCEBOEFFEKTEN OG PRÆDIKTIV KODNING

Der er forskellige faktorer involveret i medieringen af den oplevede effekt af placebo og nocebo:

Ældre forskning indikerer, at der ikke er nogen personlighedstræk, der kan forudsige, hvem der vil opleve en placeboeffekt. Her ser det ud til, at jo sværere smerten er, jo større kan placeboeffekten forventes at være. Placeboeffekten er også afhængig af, hvordan lægen kommunikerer og hvad lægen selv forventer af behandlingen.

Patientens og lægens overbevisning, forventning, ønske om at opnå ændring i symptom billedet og tidligere erfaringer påvirker den måde en intervention opleves på. Interaktionen mellem læge og patient og det miljø behandlingen foregår i, påvirkes af mange faktorer. Disse er kommunikation, empati, bekræftelse, sprogmanerer, entusiasme, lokalisering, behandlingens natur herunder, hvordan behandlingen administreres, brug af teknologi og terapeutisk ritual.

En nylig gennemgang af litteraturen om nocebo finder dokumentation for, at visse persontræk kan forudsige, hvem der oplever noceboeffekt af en behandling. De gennemgåede studier viste, at personer med en konkurrencepræget og aggressiv personlighed var mere tilbøjelige til at opleve en noceboeffekt. Ligeledes var deltagere med tendens til negative tankemønstre mere tilbøjelige til at opleve en noceboeffekt. Tilbøjeligheden til at opleve noceboeffekt ser ikke ud til at være aldersafhængig.

Gennemgangen fandt, at positive forventninger til en behandling kan reducere angst og dæmpe noceboeffekten.

Noceboeffekten kan ses i forbindelse med bivirkninger ved en behandling. Patienter er mere tilbøjelige til at opleve negative effekter, såfremt de er bekymrede for dette.

Historier i medierne om alvorlige bivirkninger ved en behandling påvirker forekomsten af disse igennem øget bekymring i befolkningen. Derudover kan oplevet dårligere effekt af et kopipræparat tilskrives noceboeffekten, og effekten kan ydermere forværres, såfremt kopipræparatet er betydeligt billigere end det oprindelige præparat.

Der er dokumenteret, at det lægen siger, betyder noget for patientens reaktion . [I kliniske studier kan det påvises, at personer reagerer alt efter, hvad de får at vide.](#)

Får forsøgspersonerne at vide, at noget virker smertelindrende, kan det dokumenteres, at dette påvirker oplevelsen af smerter positivt og omvendt, hvis der informeres om, at noget har en negativ virkning, så oplever flere en sådan.

Mediernes formidling af bekymringer kan være med til at inducere negative symptomer i befolkningen. [Det er vist, at positiv information omvendt kan medføre, at færre oplever skadelige virkninger af f.eks. lyd fra vindmøller. Forklares noceboeffekten, altså at negative forventninger kan medføre symptomer, så vil færre opleve skadelige virkninger fra vindmøller, modsat personer, der hører om, hvor skadelige vindmøller er eller bare forklares en biologisk model for sammenhængen. Det er påvist, at det er lettere at påvirke negativt end positivt: en negativ forventning til en intervention har en større effekt end en positiv forventning til den samme intervention.](#)

Forskning i placebo- og noceboeffekten

Der er meget, vi endnu ikke ved om placebo- og noceboeffekter. For at styrke forskning og viden på dette felt blev [Society for Interdisciplinary Placebo Studies](#) dannet i 2014. Selskabets første konference i 2017 resulterede i publikationen [Implications of Placebo and Nocebo Effects for Clinical Practice: Expert Consensus](#), der kan ses som en form for guideline for, hvad den enkelte kliniker kan gøre for at øge placeboeffekten og mindske noceboeffekten. Kort fortalt handler det om at øge patientens viden, bedre information og kommunikation samt et bedre forhold mellem kliniker og patient.

Molekylær basis for placeboeffekten

På nuværende tidspunkt anses placeboeffekten at være baseret på [psykologiske, neurologiske, endokrinologiske og immunologiske](#) mekanismer.

Psykologiske mekanismer

De psykologiske mekanismer manifesterer sig via de øvrige nævnte mekanismer.

Der er stærk evidens for, at en positiv forventning til en behandling kan øge effekten af en denne. Jo større forventning, jo større placeboeffekt og dermed potentielt større effekt af betingning ved fremtidige interventioner. Følgende neurologiske mekanismer kendes:

[Det er ved positron emissions tomografi vist, at forventning øger effekten af medikamentet methylphenidat i hjernen.](#) Det er blevet vist, at Cholesystokinin, CCK-A/B spiller en hovedrolle i nocebo hyperalgesi og er relateret til angst for en ubehagelig effekt.

Det er vist, at [endogen opioidfrigørelse i hjernen er en vigtig del af mekanismen](#), hvormed forventning regulerer affektive og nociceptive netværk i hjernen. Opioid aktivitet i hjernen i relevante regioner er involveret i placeboeffekt i rapporteret smerte. Allerede tidligt blev det vist, at Naloxone, en antagonist til opioid/morfin, kan blokere for den smertestillende effekt af placebo.

Det er tillige demonstreret, at kognitive faktorer, såsom forventning om smertelettelse, kan påvirke den fysiske og emotionelle tilstand gennem aktivering af μ -opioid receptor signalering i den menneskelige hjerne. Her berører vi begrebet *prædiktiv kodning*, som giver et ekstra lag i forklaringen af, hvordan vi afstemmer vores reaktion på verden og de input den giver os i forhold til vores forventninger og tidligere erfaringer. Hjernen er som sådan ikke i berøring med verden omkring os. Den indhenter sine oplysninger om omverdenen via vores sanser og skal forarbejde vores sanseindtryk og give dem mening. Dette foregår i en proces, hvor hjernen både påvirkes af indad kommende sensoriske stimuli og hvor hjernen selv påvirker nervebanernes bearbejdning af disse stimuli, alt efter hvilken betydning disse tillægges. F.eks. ved vi, at når vi tager tøj på, så registrerer vi ændringen, men eftersom det resten af dagen ikke er brugbart for os hele tiden at registrere, at vi har tøj på, så ”mærker” vi det ikke. Det kan vises, at når der sendes en lyd ind i øret, så holder hjernen op med at ”reagere” på lyden, hvis den bliver ved, da hjernen hurtigt opdager, at den ikke har nogen betydning. De fleste har oplevet dette ved, at man pludselig opdager, at uret på væggen tikker.

På samme måde kan det vises, at hjernen vil reagere forskelligt alt efter hvilken sammenhæng en smertefuld stimulus præsenteres i og hvilke associationer og minder, der knyttes til den smertefulde stimulus.

Neurologiske mekanismer

Effekten medieres igennem forskellige neurologiske systemer alt efter, hvilken behandling der er tale om.

Både opioidsystemet, det endocannabinoide system og det dopaminerge system samt formentlig andre neurotransmittere er involveret i placeboeffekten, som bl.a. vist ved positron emissions tomografi. De områder i hjernen, der er involveret i disse processer, er en del af netværket for belønning og motivation.

Det ser altså ud til, at placeboeffekten medieres igennem neurologiske systemer, der når de er aktiveret, medfører fysiologiske ændringer, der opleves som symptommodulerende f.eks. smertelindring og bedring i den emotionelle tilstand.
MR-scanninger af hjernen kan vise, at placebo analgesi frembringer nedsat aktivitet i

[områder af hjernen, der er involveret i smerteoplevelsen, heriblandt thalamus, insula og anterior cingulate cortex. Ved forventning om smerte ses en øget aktivitet i den præfrontale cortex.](#)

Immunologiske mekanismer

Der ser ud til at være evidens for, at placeboeffekt også kan medieres via det endogene opioid neurotransmitter system, som påvirker [immunfunktionen](#) ved at regulere inflammatoriske proteiner, inkl. interleukin-18 (IL-18), som er et potent pro-inflammatorisk, nociceptivt cytokin involveret i forskellige sygdomme.

Således er det vist, at placebo reducerer plasma IL-18 under smerte, og at graden af reduktion er korreleret med reduktionen i smertescore (McGill Pain Questionnaire).

Endokrine mekanismer

Hormonelle placeboeffekter er indtil videre de mindst beskrevne, og studierne i mennesker har den svaghed, at de [hovedsageligt er udført på mænd](#).

Hovedparten af [studierne er enten baseret på cortisol eller insulin](#). Der er nogen diskrepans mellem cortisolstudiernes resultater. Flere af insulinstudierne fandt at placebo *efter* insulinstimulus sænkede glukoseniveauet.

Klinisk betydning

Af etiske årsager har man traditionelt været tilbageholdende med at yde direkte ”placebobehandling”. Omvendt har vi i klinikken altid søgt at fremme den gode relation mellem patient og behandler. Den gode konsultation – og de mekanismer, som her udløses, er jævnfør den moderne definition af placebo netop processer, som kan sammenlignes med de gode effekter af placebobehandling. Placebobehandling ses måske uberettiget som ’snyd’, mens de mekanismer, der udløses ved placebopåvirkning snarere skal ses som adjuverende behandling til klassiske medicinske evidensdokumenterede behandlinger. Det har været opfattet som at snyde patienterne eller give dem en behandling, som ikke virker rigtigt. Men med evidens for at placebo virker, og med viden om at en del af den traditionelle lægebehandling

enten ikke virker eller kun virker pga. placeboeffekten, kan det være en etisk fordring at *fremme* brugen af placebo til gavn for patienterne.

Det virksomme ”stof” i placebobehandlingen er, at patientens perception af sanseindtryk og påvirkninger modificeres, hvilket medfører positive eller negative biologiske cerebrale processer, som påvirker sanseindtryk og det neurohumorale system. Hvordan kan vi give plads til, at dette bivirkningsfri og virksomme ”stof” kan bruges til gavn for patienterne uden at lægestanden mister sin troværdighed?

Først skal læger og andre fagpersoner anerkende, at der er store gavnlige effekter, som ligger udenfor deres traditionelle arbejds- og kompetenceområde. Dette vil kræve, at der integreres en ydmyghed i den personlige og faglige selvforståelse og en udvidelse af den faglige ”verdensopfattelse”. Denne integration og udvidelse er en forudsætning for at kunne tale og lytte med klarhed og ro i samværet med patienten – og dermed for at blive oplevet som troværdig af patienten. Patientens oplevelse af lægens troværdighed er afgørende for at få mest mulig placeboeffekt og mindst mulig noceboeffekt ud af behandlingen.

Placebo og nocebo er i bund og grund et spørgsmål om iscenesættelser, om samklang mellem budskaber og kontekster (samklang mellem lægens budskab og patientens oplevelsesverden). Det er et spørgsmål om lægens evne til at lytte og tale ind i patientens verdensbillede, kropsopfattelse og sygdomsforståelse. Lægen skal opfange det andet menneskes ”tro- og tillidsfrekvens” og møde patienten der.

I internettets tid, hvor patienten får information fra andre end familielægen, er risikoen for skepsis overfor lægen større end tidligere. Det fordrer, at lægen er mere omhyggelig med at fremstå troværdig. Det kan gøres ved at bløde sit lægesprog op, så der i snakken om behandlinger, virkninger og viden også levnes plads til patientens egen oplevelse som valid, respektabel og troværdig. Selv hvis patienten taler om krystaller, massage, vitaminpiller, tankekraft eller håndspålæggelser.

Læger kan endvidere blive bedre til at italesætte de selvhelende kræfter, som krop og psyke tilsammen rummer. Jo bedre lægerne sætter ord på dette, desto mere

troværdigt bliver det for patienten at krop og psyke kan selvhæle, hvilket kan øge placeboeffekten.

Ligeledes må man forestille sig, at *måden* hvorpå en traditionel lægebehandling fremlægges og udøves har betydning for behandlingens virkning på patienten.

Eksempelvis vil oplevelsen af at møde ”en fortravlet, ordknap og lidt irriteret læge, som knap nok har tid til at høre hvad jeg siger” formentlig bidrage til noceboeffekt i forbindelse med behandlingen: den gavnlige virkning af behandlingen mindskes og bivirkningerne øges. Oplevelsen af at være til besvær og blive verftet hurtigt ud ad døren, bidrager formentlig til en følelse af, at lægen ikke er oprigtigt interesseret i patientens velbefindende, hvilket kan give en latent frygt for at behandlingen bliver derefter, og dermed styrke noceboeffekten.

En traditionel lægebehandling, som fremlægges i et tempo og et sprog, som passer til patienten, og med en lydhørhed overfor patientens undren og frygt, samt respekt for patientens verdensbillede, vil formentlig fremme både den medicinske effekt og placeboeffekten.

Resume

Når patienter modtager en behandling, betyder lægens formidling af information om effekt og bivirkninger noget for den reelle effekt. Formår lægen at reducere patientens bekymring for en behandling eller for følgerne af en sygdom, så er det videnskabeligt dokumenteret, at det betyder noget for, hvor effektiv en behandling eller hvor alvorlig en sygdom opleves.

Ved at reducere patientens niveau af bekymring, reduceres mængden af bivirkninger og effekten af behandlingen øges.

Hjernen er via prædiktiv kodning i stand til at påvirke indkommende sensoriske input afhængigt af, hvor vigtigt hjernen mener, at informationen er. Hjernen er rent faktisk i stand til at lukke for indkommende stimuli, hvis den ikke mener, at den information, der kommer via de perifere nerver, er vigtig.

Dermed kan lægen hjælpe patienten ved at reducere bekymringen for en behandling eller et symptom og dermed reducere de negative symptomer, patienten oplever.

Omvendt kan bekymrende meldinger i samfundet udløse sygdomsfølelse og symptomer hos befolkningen.

Placeboeffekten er en reel effekt, der kan supplere den øvrige behandling, hvormed mindre sygdomsfølelse og bedre effekt af behandling kan opnås.

Konklusion

- Sundhedspersonale kan med fordel tage de tidligere nævnte hovedpointer til sig.
 - *Det lægen siger betyder noget for patientens reaktion*
 - *Den måde patienten mødes på, påvirker effekten af den aktive behandling*
 - *Det kan øge patientens tryghed ved behandlingen, hvis der gives let forståelig information – alt efter situationen kan den være skriftlig eller mundtlig og evt. vha. plancher eller modeller – om behandlingens mekanismer og gavnlige effekt*
 - *En behandling virker bedre, hvis den kombineres med nærvær*
- Patienten skal mødes med nærvær og et sprog, der opfattes som positivt og forståeligt. Om muligt skal der gives let forståelig information om behandlingens mekanismer og gavnlige effekt.
- Alle sundhedsprofessionelle bør have mere undervisning i placebo og nocebomekanismer og viden om, hvordan vi aktivt kan bruge disse i konsultationsprocessen.
- Alle sundhedsprofessionelle skal undervises i hjernens måde at tolke symptomer på ved brug af prædiktiv kodning.
- Sundhedsprofessionelle skal være bevidste om, hvordan deres råd, forklaringer og adfærd over tid påvirker patientens sygdomsforståelse.
- Sundhedsprofessionelle skal forstå, at de kan være med til at skabe symptombilleder, hvorfor bevidsthed om, hvordan hjernes påvirkes af udtalelser, råd og restriktioner, er vigtig.

Referencer

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4372496/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2725026/>

<https://link.springer.com/article/10.1007/s11229-015-0762-9>

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627314001925?via%3Dihub>

<https://breininactie.com/pain-is-always-in-your-head/>

<https://placebosociety.org/about-sips>

<https://www.karger.com/Article/Pdf/490354>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9028312/>

<https://www.healthline.com/health/endocannabinoid-system>

<https://www.nature.com/articles/s41380-021-01365-x>

<https://www.karger.com/Article/FullText/449470>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6725254/>