



Jeuk Symposium, mei 2021

Hoe het placebo effect kan bijdragen aan betere zorg voor jeuk patiënten

www.andreaevers.nl
#andreaevers

Andrea Evers
Universiteit Leiden

1



Placebo effecten even groot als effecten antidepressiva ...

Placebos as Effective Antidepressants

Administration of placebos can result in physiological and biochemical changes that are indistinguishable from a drug with an active ingredient. Placebos have been shown to have significant antidepressant effects when tested against active drugs. In patients, administration of a placebo results in activation of areas of the brain similar to that of the active drug, serotonin reuptake inhibitor (SRI) drug fluoxetine. Placebos therefore not only are effective antidepressants, but are also able to reproduce activation across parts of the brain as active drugs. [But, do not touch!](#)



Activation of genetic networks in response to placebo (red) and to SRI fluoxetine (yellow) becomes much more intense.

See Watkins, S. R., Miller, F. G., Jensen, K. S., Taylor, S. J., Williams, S. R., Williams, S. R., et al. (2012). The neurobiology of placebo-induced analgesia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 83, 709-717.



REAL HEALTH CAN CURE DEPRESSION.

2



Placebo effecten even groot als effecten pijnstillers ...



Strong placebo response thwarts painkiller trials

Essential pain treatments are struggling to prove their worth over a rising placebo effect seen in US trials.

3



Placebo effecten even groot als effecten operaties artrose ...

A fascinating landmark study of placebo surgery for knee osteoarthritis

updated Nov 10, 2012

Annals of Internal Medicine

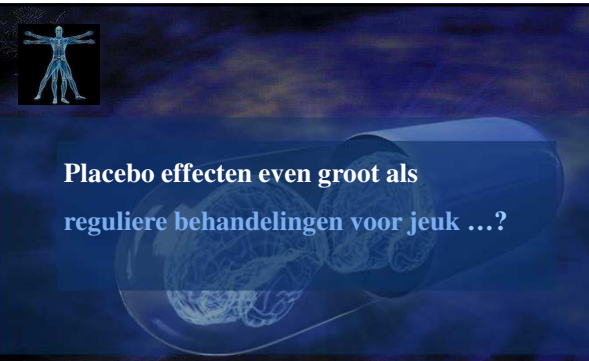
EDITORIAL

Relative Efficacy of Knee Osteoarthritis Treatments: Are All Placebos Created Equal?

Moseley JB, O'Neil

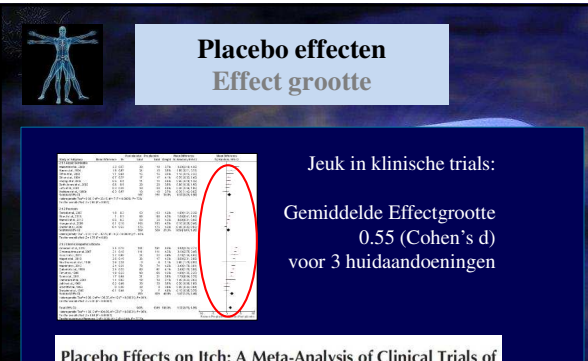
Since 40% of the U.S. population older than 45 years has some degree of knee osteoarthritis (OA), and the estimated lifetime risk for knee OA is 14% (1), this number is likely to rise even further. Obesity is surmounting, with an estimated 60 million more obese to be \$2.5 billion by 2017, and the market for glucosamine is estimated to be \$12 billion by 2020 (8, 9). Why this dichotomy? Perhaps, despite our best efforts, patients with knee OA who enroll in randomized, controlled trials are simply not representative of real-

4



Placebo effecten even groot als reguliere behandelingen voor jeuk ...?

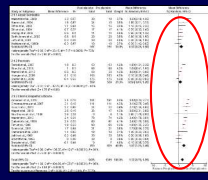
5



Placebo effecten Effect grootte

Jeuk in klinische trials:

Gemiddelde Effectgrootte 0.55 (Cohen's d) voor 3 huidaandoeningen




Placebo Effects on Itch: A Meta-Analysis of Clinical Trials of Patients with Dermatological Conditions

Antonietta IMA, van Laarhoven^{1,2,3}, Ineke M. van der Sman-Mauriks¹, A. Rogier T. Donders⁴, Mathilde C. Pronk¹, Peter C.M. van de Kerkhof² and Andrea W.M. Evers^{1,3,5}

Journal of Investigative Dermatology, 2015

6




Even vooruitkijken...

1. Placebo en nocebo effecten:
De impact van verwachtingen
2. De neurobiologie van verwachtingen
3. Pavlov en het lerende lichaam
4. Therapeutische implicaties


7

Placebo effect = gunstige verwachting tav behandeluitkomst



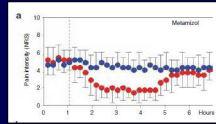
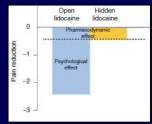


- Gunstige behandelresultaten, niet toegeschreven aan het behandelmechanisme
- Ontstaan door **verwachtingen** tov de gunstige effecten
- Bijv. Minder pijn alleen maar bij het zien van de pijnstiller

8




Placebo effect

Hidden Administration of Drugs
F Benedetti^{1,2}, E Carlino^{1,2} and A Pollo^{1,2}

9






QUIZ


Can the placebo effect also work negatively?

10


Nocebo effect = ongunstige verwachting tav behandeluitkomst


- Ongunstige behandelresultaten, niet toegeschreven aan het behandelmechanisme
- Ontstaan door **verwachtingen** tov de ongunstige effecten
- Bijv. "Ik reageer altijd overgevoelig op alle medicijnen"



11




Nocebo effect Voorbeeld



Bijwerkingen in 73 klinische trials voor migraine (bv. NSAIDs)

Vergelijkbaar *aantal* bijwerkingen in behandel- en placebocondities



Vergelijkbaar *type* bijwerkingen in behandel- en placebocondities bv. misselijkheid




Amanzio, Corazzini, Vase, Benedetti 2009

12

Nocebo effect
Voorbeeld

Lezen van bijsluiter vermindert de bereidwilligheid om pijnmedicatie in te nemen



13

Nocebo effect
Voorbeeld




Sterke lichamelijke reacties op chemotherapie

25-30% misselijkheid of braken voor de behandeling of het innemen medicatie

Jordan, Kasper, & Schmolz, 2005

14

Placebo en Nocebo effecten
hebben een significante impact



Therapietrouw medicatie

Rapportage van bijwerkingen

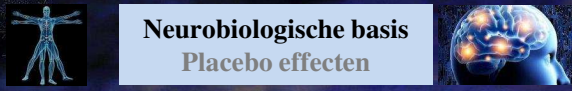
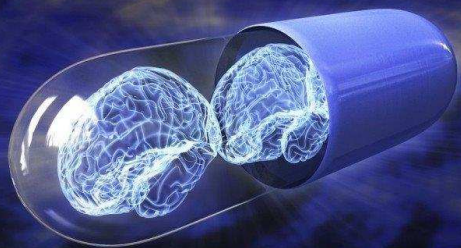
Herstel na operaties

Mortaliteit en morbiditeit



15

Neurobiologische basis
Placebo effecten

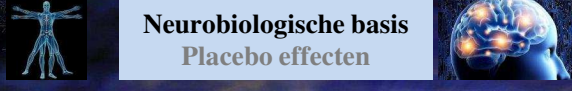
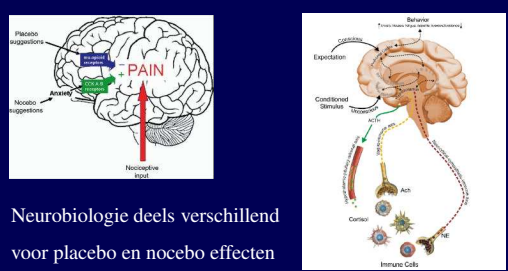
16

QUIZ

Placebo effecten hebben vooral effecten op de subjectieve klachten (bijv pijn), maar niet op neurobiologische markers, zoals het immuunsysteem.

17

Neurobiologische basis
Placebo effecten

Neurobiologie deels verschillend voor placebo en nocebo effecten

Putz-Loeber et al. Brain Behav Immun 2006

18

Neurobiologische basis Placebo effecten bij pijn

Diagram illustrating the neurobiological basis of placebo effects in pain. Key regions and their functions are labeled:

- S1-dpINS:** somatic pain intensity
- mThal:** pain and affect integration
- dIPFC:** goal context; expectancy
- aiNS:** motivation; decision; affect
- dACC:** avoidance value
- vmPFC:** meaning 'schema'
- NAC-VS:** motivational and hedonic value
- IRVn:** spinal control of pain and autonomic
- IOFC:**
- PAG:** emotion regulation of pain and autonomic

Wager & Atlas, 2015

19

Placebo effecten en jeuk

20

Placebo effecten en jeuk

Acta Derm Venereol 2013; 93: 27-29

INVESTIGATIVE REPORT

Monkey See, Monkey Do: Contagious Itch in Nonhuman Primates

Ashley N. FENERAN¹, Rosell O'DONNELL¹, Ashley PRESS¹, GI YOSPOVITCH^{1,2,3,4}, Mark CLINE¹, Greg DUGAN¹, Alexander D.P. PAPIOU¹, Leigh A. NATTKEMPER¹, Young Hoak CHAN¹ and Carol A. SHIVELY¹

Fig. 2. Total number of scratching events observed while exposed to "active" (scratching) and "passive" (not scratching) videos (* $p=0.04$).

21

Placebo effecten en jeuk

CLINICAL AND LABORATORY INVESTIGATIONS British Journal of Dermatology

Can itch-related visual stimuli alone provoke a scratch response in healthy individuals?

D.M. Lloyd,¹ E. Hall,² S. Hall¹ and F.P. McGlone¹

¹School of Psychological Science, University of Manchester, Manchester M13 9PL, U.K.
²School of Natural Science and Psychology, Liverpool John Moores University, Liverpool L3 3AF, U.K.

22

Placebo effecten en jeuk

Br J Dermatol 2011 June; 164(6): 1299-1303. doi:10.1111/j.1365-2133.2011.10318.x

Contagious Itch in Humans. A Study of Visual "Transmission" of Itch in Atopic Dermatitis and Healthy Subjects

A.D.P. Papiou¹, H. Wang¹, R.C. Coghill², Y.H. Chan¹ and G. Yosipovitch^{1,2,3,4,5,6}

23

Placebo effect Het lerende lichaam

24

Placebo effect
Het lerende lichaam


Leerprincipes

- verbale suggesties
korte-termijn effecten, vooral in nocebo
- conditionering
*meer stabiele, lange-termijn effecten
effecten op het fysiologische responsysteem*
- observationeel leren
korte en lange termijn effecten



25

Rol van conditionering
Placebo effecten



26

Rol van conditionering



27

Rol van conditionering



28

Rol van conditionering



29

Onderzoek in het lab
Placebo en Nocebo



30

Combinatie van conditionering met verbale suggestie meest effectief

Hoge verwachting 95% ervaart jeuk (pijn) bij deze stimuli

Lage verwachting 5% ervaart jeuk (pijn) bij deze stimuli

37

Het lerende lichaam

Placebo effecten

38

Het lerende lichaam

Immuun conditionering

39

Het lerende lichaam

Klinische implicaties

40

Klinische implicaties

Behandelcontext

External context

- Verbal suggestions:** "This is going to make you feel better"
- Place cues:** Doctor's office
- Social cues:**
 - Eye gaze
 - Body language
 - Voice cues
 - White coat
- Treatment cues:**
 - Syringe
 - Needle puncture

Internal context


- Outcome expectancies:** "My pain will go away"
- Emotions:** "I am less anxious"
- Meaning schema:** "I am being cared for"
- Explicit memories**
- Pre-cognitive associations**

41

Klinische implicaties

- Patient
Expectation behandelingen
- Professional
Arts-patiënt communicatie
- Medicatie
Farmacotherapeutische conditionering

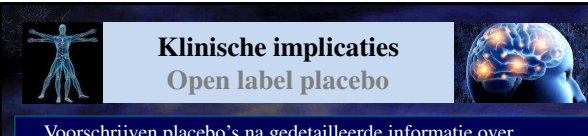
42



QUIZ

Openheid over placebo effecten vermindert het therapeutisch effect ?

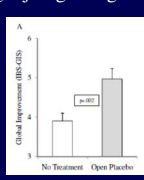
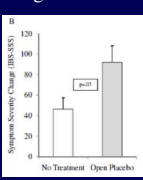
43



Klinische implicaties
Open label placebo

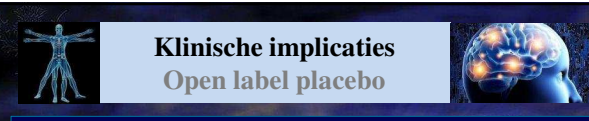
Voorschrijven placebo's na gedetailleerde informatie over placebo effect bij **patiënten met prikkelbaar darmsyndroom**

Verbeterde prikkelbare darm-symptomen (bijv. buikpijn) in vergelijking met geen behandeling

Kapichuk et al., 2010

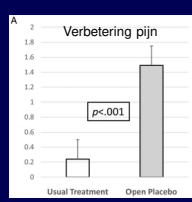
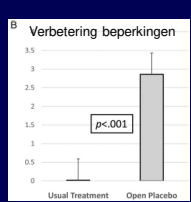
44



Klinische implicaties
Open label placebo


Voorschrijven placebo's aan **patiënten met chronische lage rugpijn**

Minder pijn en dagelijkse beperkingen in vergelijking met patiënten met enkel de reguliere behandeling

Carvalho et al., 2016

45



QUIZ

Patiënten moeten voor de start van een behandeling geïnformeerd worden over mogelijke placebo- en nocebo-effecten.

In de opleiding hoort daarom scholing over deze effecten.

46



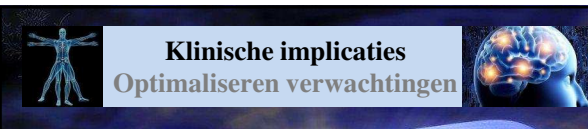
Expert Consensus
SIPS Conference 2017 en 2019

Consensus paper: Klinische aanbevelingen
1st and 2nd official SIPS conference

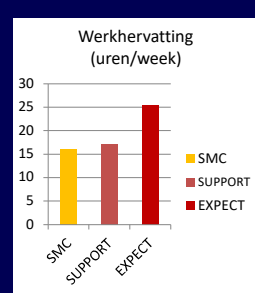
1. Informeer patiënten over placebo en nocebo effecten
2. Train professionals in de communicatie over placebo en nocebo effecten




47



Klinische implicaties
Optimaliseren verwachtingen



Gunstige effecten op herstel na **expectation-focused therapie** (5 sessies) in patiënten die een hartoperatie ondergaan


48

Klinische implicaties

Patiënt
Expectation behandelingen

Professional
Arts-patiënt communicatie

Medicatie
Farmacotherapeutische conditionering



49

Klinische implicaties
Informatie over nocebo

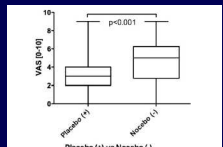
Ethisch dilemma

Hoe communiceren over risico's en bijwerkingen om nocebo effecten te voorkomen ???



50

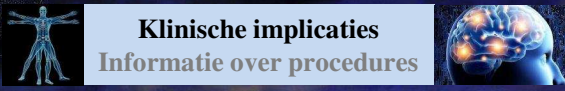
Klinische implicaties
Informatie over procedures



Groep 1 (nocebo): "Je zult een harde steek voelen; dit is de ergste pijn gedurende de ingreep."

Groep 2 (placebo): "We zullen je een lokale pijnstiller geven die het gebied zal verdoven en die je comfortabel laat voelen gedurende de hele ingreep"

Nocebo-Induced Hyperalgesia During Local Anesthetic Injection
Ben Vaessen, MD, DEA,* Carlo Francini, MD,* Eric C. Coppelli, MD,* and William R. Cammer, MD*
(Anesth Analg 2010;110:668-70)



51

Klinische implicaties
Informatie over nocebo

Waarschuwen voor specifieke bijwerkingen
verhoogt juist de kans op het krijgen van deze bijwerkingen

Original Paper
Warning about side effects can increase their occurrence: an experimental model using placebo treatment for sleep difficulty
Ben Colaguri^{1,2}, Kari McGuinness², Robert A Bookes¹ and Phyllis N Butow^{1,3}

Psychopharm
Journal of Psychopharmacology
26(12) 1644-1647
© The Author(s) 2012
Reprints and permissions:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/0264619612462478
jcp.sagepub.com
SAGE



52

Klinische implicaties
Informatie over nocebo

Klachten die mensen toeschreven aan windmolen-syndroom verminderden na **uitleg over nocebo-effecten**

Health complaints and wind turbines: The efficacy of explaining the nocebo response to reduce symptom reporting
Rita Crchoa, Keith J Pentz*
Journal of Clinical Psychology



53

Klinische implicaties
Minimaliseren nocebo effect

1. **Informeer** patiënten over nocebo effecten
2. Vraag naar **voorkeur** om geïnformeerd te worden over risico's en bijwerkingen
2. Screening van patiënten met **hoog risico op nocebo effecten** met zorg op maat voor patiënten at risk

Tell Me the Truth and I Will Not Be Harmed: Informed Consent and Nocebo Effects
Lorenz Deckert*
Journal of Clinical Psychology



54

Klinische implicaties

Gebruik maken van placebo

1. Leg de behandelmechanismen begrijpelijk uit
2. Benadruk de mogelijke lange-termijn voordelen van de behandeling
3. Creëer een open samenwerkende sfeer gebaseerd op transparantie: Placebo effecten werken op basis van vertrouwen

55

Klinische implicaties

- Patient
Expectation behandelingen
- Professional
Therapeut-client interactie
- Medicatie
Farmacotherapeutische conditioning

56

Farmacotherapeutische conditioning

Standaard dosering

57

Farmacotherapeutische conditioning

Standaard dosering

Aangepaste dosering conditionering schema

Gunstiger behandelbeloop en/of minder bijwerkingen bij o.m. depressie, ADHD, psoriasis, nierziekten

58

Bijna 5 Miljard Euro:
Jaarlijkse geneesmiddelen kosten per jaar in Nederland

Behandelingen:
Bestaande interventies slimmer gebruiken

Patiënt:
Minder bijwerkingen

impac matters

59

Bijna 5 Miljard Euro:
Jaarlijkse geneesmiddelen kosten per jaar in Nederland

Behandelingen:
Bestaande interventies slimmer gebruiken

Patiënt:
Minder bijwerkingen

Minder jeuk bij de oudere patiënt

impac matters

60