

Samenvatting (Dutch summary)



In de traditionele opvatting wordt een placebo vaak omschreven als een middel dat geen actieve en werkzame stoffen bevat, bijvoorbeeld een 'neppil'. Ondanks het ontbreken van deze werkzame stoffen laten placebo's dan toch gezondheidsverbeteringen zien. Dit worden placebo-effecten genoemd. Maar, placebo-effecten zijn meer dan dat. Placebo-effecten kunnen namelijk ook optreden zonder neppillen en gaan vaak gepaard met een behandeling zelf. Dit kan door de manier waarop een behandelaar communiceert, bijvoorbeeld door het benadrukken van positieve verwachtingen over behandeling. De effecten hiervan zijn niet alleen meetbaar op subjectief niveau (zoals op psychologisch welbevinden) maar ook op lichamelijke niveau (zoals in onderliggende neurobiologische processen). Om meer gebruik te maken van placebo-effecten is het belangrijk om de betrokken mechanismen in kaart te brengen, en toepassingen te onderzoeken die optimaal gebruik maken van placebo-effecten. Dit proefschrift richt zich daarom op het **optimaliseren van placebo-effecten in de medische context**. De eerste invalshoek in dit proefschrift richtte zich op de **leertheorieën** die betrokken zijn bij placebo-effecten, zoals klassieke conditionering en instructioneel leren (bijvoorbeeld door middel van verbale suggesties). In Hoofdstuk 2 lieten wij zien dat immuun-gerelateerde processen ontvankelijk zijn voor de onderliggende leermechanismen van het placebo-effect. In Hoofdstuk 3 deden wij een voorstel hoe leertheorieën toegepast kunnen worden in medicatieregimes, namelijk door middel van farmacologische conditionering, om de behandel-effecten voor juveniele idiopathische artritis (JIA) te optimaliseren. De tweede invalshoek van dit proefschrift was gericht op **communicatiestrategieën** om de klinische toepassing van placebo-effecten te bevorderen, waarin werd onderzocht hoe placebo-effecten kunnen worden uitgelegd aan patiënten of proefpersonen. Om deze communicatiestrategieën te ontwikkelen, zijn eerst verschillende placebo-informatiestrategieën onderzocht in een algemene populatie-steekproef in Hoofdstuk 4 en vervolgens onderzocht in een steekproef met zorgprofessionals in Hoofdstuk 5. Tot slot zijn beide invalshoeken gecombineerd in een innovatief onderzoeksdesign in Hoofdstuk 6, waarin gebruik werd gemaakt van eerlijke placebo's: open-label placebo's (OLP). Bij OLP's wordt uitgelegd aan de participanten dat er geen actieve bestanddelen in de onderzochte behandeling zitten (in ons geval een placebo-apparaat), maar dat de placebo-effecten die hiermee gepaard gaan alsnog voor pijnverlichting kunnen zorgen. Om de werkingsmechanismen hiervan uit te leggen hebben wij de

communicatiestrategieën uit Hoofdstukken 4 en 5 gebruikt, en de **leertheorieën** toegepast welke uitgelegd en onderzocht zijn in Hoofdstukken 1 t/m 3 (klassieke conditionering en instructioneel leren). Samengevat beslaat dit proefschrift verschillende vernieuwende aspecten van placebo-onderzoek: het in kaart brengen van leertheorieën die betrokken zijn bij placebo-effecten, het opzetten van (eerste) aanbevelingen voor placebo-informatiestrategieën, en de toepassing van deze inzichten in een onderzoeksdesign.

Leertheorieën

In **Hoofdstuk 2** werd de rol van placebo-effecten bij immuun-gerelateerde aandoeningen in kaart gebracht. Een grote verscheidenheid aan literatuur in immunologische uitkomstmaten (bijvoorbeeld in auto-immuunziekten zoals reumatoïde artritis) en specifieke immunologische processen (bijvoorbeeld modulaties in cytokines) liet zien dat immunologische processen beïnvloed kunnen worden door placebo-effecten. Zo werden immunologische veranderingen aangetoond na het krijgen van een placebo-behandeling, gemeten aan de hand van inflammatoire waarden zoals cytokines. Vervolgens liet het literatuuronderzoek zoals beschreven in Hoofdstuk 2 zien dat immunologische processen ontvankelijk zijn voor placebo-effecten bij verschillende soorten klachten en aandoeningen, zoals allergieën, astma, gastro-intestinale aandoeningen, artritis, multiple sclerose en patiënten met hartaandoeningen. Daarnaast liet dit literatuuronderzoek verschillende factoren zien die een rol spelen bij het induceren van placebo-effecten, zoals de relatie tussen patiënt en behandelaar en de invasiviteit van de behandeling. Een ander belangrijk thema in Hoofdstuk 2 was de **'aangeleerde immuunrespons'**. Hierin werden inzichten verschaft over hoe een geconditioneerde immunologische respons tot stand kan komen. In dit hoofdstuk werd besproken hoe klassieke conditioneringsprincipes toegepast kunnen worden in verschillende onderzoekdesigns, bijvoorbeeld in combinatie met een sterk ruikend drankje (*geconditioneerde stimulus; CS*) en een immuun-modulerende medicatie (*ongeconditioneerde stimulus; UCS*). Nadat er een aangeleerde associatie tot stand is gekomen tussen het drankje en de medicatie zal er uiteindelijk een geconditioneerde immunologische reactie bewerkstelligd worden (*geconditioneerde response; CR*) bij het zien, proeven, of ruiken van het drankje: de aangeleerde

immunologische reactie. Onderzoek naar het aanleren van immunologische reacties vond haar oorsprong in de jaren zeventig en begon met diermodellen, later werd onderzoek gedaan met gezonde proefpersonen, en sinds de laatste tien jaar ook in klinische populaties. Decennia van onderzoek hebben hierdoor aangetoond dat verschillende immuun-parameters (bijvoorbeeld interleukine-2 en interferon- γ) gemoduleerd kunnen worden door conditioneringsprincipes, bijvoorbeeld met immuun onderdrukkers zoals cyclosporine A. Naast experimenteel onderzoek, heeft onderzoek met patiëntengroepen veelbelovende resultaten laten zien voor klinische implementatie. Bijvoorbeeld, in eerder onderzoek met psoriasispatiënten werd laten zien dat door gebruik te maken van conditioneringsprincipes veel lagere medicatiedoseringen gebruikt konden worden met het behoud van therapeutisch effectiviteit. Andere onderzoeken hebben vergelijkbare resultaten laten zien in verschillende patiëntengroepen (o.a. prikkelbaar darmsyndroom, ADHD, de ziekte van Parkinson). Al met al brengt Hoofdstuk 2 de potentie van placebo-effecten in immuun-gerelateerde aandoeningen in kaart. Bovendien vatten wij samen op welke manieren deze effecten bevorderd kunnen worden, waarin wij in Hoofdstuk 3 een concrete toepassing beschrijven om placebo-effecten binnen een bestaande behandeling te optimaliseren.

In **Hoofdstuk 3** lieten wij door middel van een innovatieve onderzoeksopzet zien hoe farmacologische conditioneringsprincipes toegepast zouden kunnen worden om de behandeling van JIA te optimaliseren. Om dit onderzoeksdesign te ontwikkelen werd een interdisciplinaire samenwerking opgezet met medisch psychologen, kinderreumatologen, farmacologen en patiëntengroepen. Om tot een optimaal onderzoeksdesign te komen dat ook voor de patiëntenzorg zou kunnen worden gebruikt, werd het onderzoeksdesign afgestemd op een urgente zorgvraag uit de JIA-patiëntengroep, namelijk om de bijwerkingen van methotrexaat (MTX) te verminderen. MTX-therapie is de eerste keuze in behandeling voor JIA vanwege de hoge remissiecijfers, maar wordt helaas ook belemmerd door belastende bijwerkingen, zoals misselijkheid en braken. Deze bijwerkingen komen voor in bijna de helft van de patiënten en lijkt ook een sterke psychologische (nocebo-)component te hebben, omdat veel patiënten intolerantie ervaren vóór de inname van MTX en wanneer ze aan MTX denken, bekend als anticiperende en associatieve klachten. Tot dusverre zijn strategieën die gericht waren op het verminderen van MTX-

intolerantie, bestaande uit anti-emetica, het veranderen van de toedieningsweg en dosisverlaging, of psychologische interventies, niet (afdoende) succesvol geweest. In onze voorgestelde interventie werden de positief geconditioneerde effecten benut, namelijk het therapeutisch effect dat na langdurig medicatiegebruik geconditioneerd is. Door deze geconditioneerde effecten vervolgens op te roepen met placebo-pillen, zal er naar verwachting minder van het medicijn nodig zijn om het therapeutisch effect te behalen, en mogelijk ook minder bijwerkingen. In onze onderzoeksopzet hebben we de interventie (farmacologisch conditioneren) specifiek afgestemd op deze patiëntengroep, de chronische aard van deze aandoening, de langdurige medicatiebehandelingen en de psychologische last van bijwerkingen. Daarin baseerden wij de periode van de conditioneringsfase bijvoorbeeld op het punt waar remissie werd bereikt, waardoor de vorming van een positieve associatie tussen het medicijn en de therapeutische effecten aangeleerd konden worden. Nadat remissie zou zijn bereikt, konden patiënten worden gerandomiseerd naar de interventie- of controlegroep. In de interventiegroep zouden geconditioneerde reacties (placebo-effecten) uitgelokt worden door een medicatieschema gebaseerd op farmacologische conditioneren. In dit schema worden standaard MTX-doses afgewisseld met lagere MTX-doses aangevuld met placebo's om een geconditioneerde respons op te roepen in de weken met lage doses. Net als bij eerdere conditioneringsonderzoeken is aangetoond, hypothetiseren wij dat deze verminderde medicatiedosering uiteindelijk zou kunnen leiden tot een lagere MTX-intolerantie, terwijl de therapeutische werkzaamheid behouden blijft. Ten slotte zou de deelname aan het onderzoek worden afgesloten met een follow-up een jaar na de interventieperiode. Het primaire doel van dit onderzoek (in afstemming met de patiëntorganisaties) was om MTX-bijwerkingen te verlagen, gemeten aan de hand van de Methotrexate Intolerance Severity Scale (MISS). Als secundaire uitkomst zouden de effecten van conditionering op immunologisch niveau worden onderzocht, bijvoorbeeld in klinische metingen (bijv. erythrocytbezinkingssnelheid en C-reactief proteïnegehalte), en cytokinen (IL-1 β , IL-6, IL-8, Interferon- γ (IFN- γ), en Tumornecrosefactor- α (TNF- α), die zijn vastgesteld door ons interdisciplinaire onderzoeksteam van immunologen en kinderartsen.

Samengevat hebben we in Hoofdstuk 3 een state-of-the-art onderzoeksdesign geconceptualiseerd om de behandeling van JIA te optimaliseren, dat specifiek is

ontworpen voor klinische implementatie en een veelbelovend design is voor toekomstig onderzoek.

Communicatiestrategieën

In **Hoofdstukken 4 en 5** werd de klinische toepassing van placebo-effecten voor medische contexten vanuit een andere invalshoek benaderd, namelijk door te onderzoeken hoe deelnemers kunnen worden voorgelicht over de mogelijke voordelen van placebo-effecten bij behandelingen. Want, ook bij het benutten van placebo-effecten geldt dat verwachtingen een belangrijke rol spelen. Om zo goed mogelijk uit te kunnen leggen in de klinische praktijk waarom placebo-effecten zo belangrijk kunnen zijn, onderzochten wij verschillende manieren om placebo-effecten uit te leggen (placebo-informatie strategieën).

In **Hoofdstuk 4** hebben we placebo-informatiestrategieën ontwikkeld en placebo overtuigingen onderzocht in een algemene populatie-steekproef. Het ontwikkelen van placebo-informatie strategieën gebeurde aan de hand van drie thema's: placebo kennis, voorkeuren voor verschillende placebo-uitleggen (bestaande uit bekende werkingsmechanismen die betrokken zijn bij placebo-effecten), en attitudes en acceptatie over het gebruik maken van placebo-effecten in een behandeling. Om de huidige placebo kennis in kaart te brengen, hebben we een PlaceboQuiz ontwikkeld waarin stellingen als "Positieve verwachtingen kunnen een positief effect hebben op de gezondheid" of "Placebo's kunnen een fysieke reactie opwekken" werden beoordeeld. Onze resultaten toonden aan dat de deelnemers in onze steekproef (N = 377) goed op de hoogte waren van wat placebo-effecten inhouden, met een gemiddeld aantal juiste antwoorden van 81%. Daarentegen ontdekten we ook dat veelvoorkomende misvattingen waren dat deceptie een vereiste is om placebo-effecten op te wekken en dat verwachtingen ook negatieve gevolgen kunnen hebben (nocebo-effecten). Het in kaart brengen van deze kennismaten brengt waardevolle inzichten naar voren, het laat namelijk zien waar placebo-voorlichtingsstrategieën zich op kunnen richten en waar nog winst te behalen valt. In het tweede thema van dit onderzoek hebben wij 8 verschillende placebo-informatiestrategieën ontwikkeld die deels waren gebaseerd op instructies die in OLP-onderzoeken werden gebruikt, en deels op onderliggende placebo-mechanismen die in eerdere onderzoeken werden aangetoond. De placebo-informatiestrategieën omvatten de volgende

uitleggen: klassieke conditionering, verwachtingen, hersenactivatie betrokken bij placebo-effecten, de interactie tussen lichaam en geest, sociaal leren, vertrouwen, eerlijkheid en tenslotte een neutrale uitleg (waarin werd gesteld dat placebo-effecten voor sommige mensen werken, en voor sommige mensen niet). Onze resultaten gaven aan dat deelnemers de meeste voorkeur hadden voor de uitleg gebaseerd op positieve verwachtingen en hersenactivatie, en dat de neutrale uitleg de minste voorkeur kreeg. Deze inzichten zijn nuttig voor de klinische toepassing, omdat het verstrekken van een placebo-uitleg essentieel is om gebruik te kunnen maken van eerlijke placebo's. Ten slotte hebben we de attitudes en acceptatie van placebo-gebruik onderzocht. Over het algemeen toonden onze resultaten aan dat deelnemers openstonden voor placebo-gebruik tijdens de behandeling. Vernieuwend aan dit onderzoek was dat wij de deelnemers hebben gevraagd naar nuances in acceptatie. Bijvoorbeeld in de mate waarin placebo's worden gebruikt (bijvoorbeeld ter ondersteuning in een behandeling versus als vervanging van een behandeling), en voor het type klacht of aandoening (bijvoorbeeld bij psychologische klachten versus bij een chronische aandoening). Deze nuances waren nog niet eerder onderzocht en dragen bij aan ons begrip in welke situaties mensen het meest openstaan voor placebo-toepassingen.

In **Hoofdstuk 5** hebben we onderzocht welke overtuigingen zorgprofessionals hebben over het benutten van placebo-effecten in de medische praktijk. Hierin hebben we drie thema's onderzocht: kennis over placebo-effecten, hoe vaak zorgprofessionals gebruik maken van het placebo-effect, en attitudes ten opzichte van acceptatie en transparantie van placebo-gebruik bij een behandeling.

In Hoofdstuk 5 hebben we verschillende placebo-informatiestrategieën (positieve verwachtingen, arts-patiënt relatie, interactie tussen lichaam en geest, sociaal leren, persoonlijke ervaring, hersenactivatie, klassieke conditionering) voorgelegd aan zorgprofessionals, waarbij we de deelnemers hebben gevraagd hoe groot zij de invloed inschatten van de placebo-mechanismen op behandeluitkomsten. De resultaten van deze studie waren in overeenstemming met de bevindingen die wij in Hoofdstuk 4 zagen, namelijk dat er misvattingen waren rondom het feit dat deceptie een vereiste is voor de totstandkoming van placebo-effecten en dat verwachtingen ook negatieve gevolgen kunnen hebben (nocebo-effecten). Bovendien beoordeelden de zorgprofessionals dat de interactie tussen lichaam en geest, hersenactivatie en

positieve verwachtingen, de meest invloedrijke factoren zijn in behandeluitkomsten, vergelijkbaar met de meest geprefereerde placebo-informatiestrategieën van de algemene populatie uit Hoofdstuk 4. Tot slot bleek dat zorgprofessionals meer acceptierend waren jegens het gebruik van placebo's en placebo-effecten bij de behandeling dan de algemene populatie.

Integratie van leertheorieën en communicatiestrategieën

In **Hoofdstuk 6** hebben we de inzichten uit Hoofdstukken 1 t/m 5 vertaald naar een experimenteel onderzoeksdesign waarin conditioneringsprincipes en positieve verbale suggesties werden toegepast om pijnstillende effecten te induceren door middel van een placebo toepassing. Met het oog op de klinische toepasbaarheid hebben wij ervoor gekozen om open-label placebo's (OLP) te gebruiken, vanwege het ethische voordeel dat er geen misleiding nodig is om placebo-effecten te induceren. Bij OLP's worden placebo-effecten geïnduceerd waarbij proefpersonen of patiënten op de hoogte zijn van het gebruik van placebo's. Placebo-effecten kunnen hierbij nog steeds effectief zijn, met de voorwaarde dat er goed uitgelegd wordt hoe placebo-effecten werken. Door gebruik te maken van OLP's konden we inzichten integreren uit Hoofdstukken 4 en 5, en gebruik maken van onze nieuw ontwikkelde placebo-informatiestrategieën. In ons experimentele ontwerp hebben we een gevalideerd paradigma voor het conditioneren van hittepijn gebruikt, waarbij deelnemers werden geconditioneerd op lage en hoge intensiteiten van thermische hittepijn, gekoppeld aan het wel of niet aanstaan van een placebo-apparaat (TENS). De deelnemers werden gerandomiseerd in een van de drie groepen: een OLP-groep, een traditionele 'deceptieve' placebogroep en een controlegroep. Beide placebogroepen ondergingen een conditioneringsprocedure waarbij het uitstaan van het placebo apparaat gekoppeld werd aan hoge intensiteit hittepijn, en het aanstaan van het placebo apparaat gekoppeld werd aan een lagere hittepijn. In de controlegroep werd een 'schijnconditioneringsprocedure' gegeven: het aan- of uitstaan van het placebo-apparaat was niet gekoppeld aan een consistente hittepijn intensiteit. Hiernaast werden de deelnemers in de OLP-groep erop gewezen dat het apparaat diende als een placebo-apparaat, maar nog steeds pijnverlichting kan veroorzaken vanwege placebo-effecten. Hoe placebo-effecten voor pijnverlichting kunnen zorgen werd uitgelegd aan de hand van de placebo-uitleggen uit Hoofdstuk 4

die de hoogste voorkeursscores kregen: positieve verwachtingen en hersenactivatie betrokken bij placebo-effecten. Onze resultaten lieten zien dat deelnemers in de OLP groep significant minder pijn ervaarden dan in de controle groep, en dat er geen significant verschil in pijnverlichting was tussen deceptieve en OLP-effecten. Dit laat zien dat betekenisvolle pijnvermindering ook op een eerlijke manier bereikt kan worden; zonder deceptie en zonder een werkzame stof. Deze bevindingen tonen potentie voor een transparante en ethische vorm van placebo-gebruik voor klinische implementatie.

Conclusie

Dit proefschrift omvatte verschillende relevante cycli van placebo-onderzoek met als algeheel doel om **optimaal gebruik te maken van placebo-effecten in de medische context**. Om dit doel te bereiken, werd eerdere literatuur over **leertheorieën** die betrokken zijn bij placebo-effecten bestudeerd en de rol hiervan op het immuunsysteem in kaart gebracht. Vervolgens werden deze bevindingen vertaald naar een zo optimaal mogelijke onderzoeksopzet, toegepast op de behoefte van een specifieke patiëntengroep. Hiernaast bracht dit proefschrift nieuwe inzichten voort in **placebo-communicatiestrategieën** die kunnen worden gebruikt in vervolgonderzoek in de klinische praktijk. Tot slot werden deze inzichten gecombineerd in een geïntegreerd experimenteel onderzoek dat een ethische en klinisch toepasbare vorm van placebo onderzocht, namelijk door aan te tonen dat open-label placebo's pijnstilling kunnen veroorzaken door gebruik te maken van leertheorieën en placebo-informatiestrategieën. Al met al leverde dit proefschrift inzichten op in leermechanismen, communicatiestrategieën, en onderzoeksopzetten die kunnen bijdragen aan de optimalisatie van placebo-effecten in een medische context.