

'In de spreekkamer zit geen verzameling cellen, maar een mens'

Bij patiënten met meer vertrouwen in een behandeling slaat die behandeling ook beter aan. Gezondheidspsycholoog **Andrea Evers** doet baanbrekend onderzoek naar dit placebo-effect. Stapje voor stapje ontrafelt ze de achterliggende mechanismen. Haar ultieme doel: effectievere behandelingen met minder medicijnen.

Interview: Fenna van der Grient en Jim Jansen
Fotografie: Bob Bronshoff

Voor veel mensen voelt het ondanks alle wetenschappelijke bewijzen nog steeds een beetje als magie: het placebo-effect. Je neemt een pilletje dat geen enkele werkzame stof bevat en toch helpt het je om beter te worden. Gewoonweg doordat jij erop vertrouwt dat je er beter van wordt.

Het is een van de vele voorbeelden waaruit blijkt dat onze gedachten en gevoelens niet los zijn te zien van onze lichamelijke processen. Andrea Evers, hoogleraar gezondheidspsychologie aan de Universiteit Leiden, houdt zich bezig met dit grensvlak en onderzoekt hoe het placebo-effect nu precies werkt. Hoe beter we dit bijzondere

effect namelijk begrijpen, des te gerichter we het kunnen inzetten om patiënten optimaal te behandelen.

Ook pleit Evers ervoor om in onderzoek en behandelingen naar het hele plaatje te kijken, in plaats van die eeuwige splitsing tussen psychologie en geneeskunde in stand te houden. 'Eigenlijk zijn lichaam en geest één en hetzelfde.'

Waarom kunnen we lichaam en geest niet los van elkaar zien?

'Elke gedachte heeft een parallel hersenproces dat ermee gepaard gaat. Dat hersenproces heeft dan weer invloed op onder andere het immuunsysteem. Je gedachten hebben dus een directe invloed op je lichaam en omgekeerd geldt hetzelfde. We kunnen die invloed niet heel nauwkeurig in kaart brengen, maar dat die wederzijdse invloed er is, laat onderzoek al heel lang zien. Het probleem is alleen dat onderzoek en gezondheidszorg nog steeds uitgaan van het

idee dat het twee gescheiden processen zijn, terwijl het uitgangspunt zou moeten zijn dat het er één is. Een patiënt in de spreekkamer is niet puur een verzameling cellen of eiwitten. Een patiënt is ook niet alleen maar een ziekte. Een patiënt is een mens, met gedachten en gevoelens, die allemaal invloed hebben op het ziekteproces. Alleen houdt ons zorgsysteem daar geen rekening mee.'

Hoe moeten we dat veranderen?

'Allereerst heb je veel onderzoek nodig dat aantoonst dat behandelingen effectiever zijn als je rekening houdt met de context en de achtergrond van de patiënt. Maar dat soort onderzoek is vaak heel complex. In het algemeen is onderzoek juist heel reductionistisch: je probeert het geheel in kleine stukjes op te delen en die te ontrafelen. Het is veel makkelijker om te kijken wat voor invloed één specifiek molecuul heeft op het afweersysteem tegen een bepaalde ziekte. Wij zeggen: je moet de hele context meenemen.





Het sterke van ons onderzoek is dat wij toch die reductionistische aanpak gebruiken, maar dan om de relatie tussen de verschillende processen aan te tonen. Hiervoor kijken we niet naar patiënten in het ziekenhuis, maar gebruiken we experimenteel laboratoriumonderzoek, want dat is de zuiverste vorm van onderzoek.'

Hoe gaat zo'n laboratoriumonderzoek in zijn werk?

'We kijken bijvoorbeeld naar de invloed van verschillende leerprocessen. Of je mensen bijvoorbeeld kunt aanleren dat ze minder of meer pijn hebben. Dat kan via bewuste of onbewuste processen. Bij bewuste processen gaat dat leren voornamelijk via communicatie. Dan geef ik iemand een pijnprikkel en zeg ik: 'Dit is vast héél pijnlijk.' Dan rapporteren mensen gegarandeerd meer pijn. Eén suggestie is dus al genoeg om iemand meer pijn te laten ervaren, in elk geval subjectief; fysiologisch is het een iets complexer proces.'

Nog veel interessanter zijn onbewuste effecten. Een medicijn dat je krijgt van iemand in een witte jas in een ziekenhuis vertrouwt je bijvoorbeeld sneller dan een medicijn van een clown in een circus. Dat komt doordat er oude conditioneringen worden geactiveerd, waardoor je een bepaalde verwachting hebt. Die verwachting beïnvloedt je lichamelijke processen en daarmee de werking van het medicijn.'

'Eén enkele suggestie is al voldoende om te zorgen dat iemand meer pijn ervaart' ↩

Hoe kunnen verwachtingen lichamelijke processen beïnvloeden?

'Het duidelijkste bewijs daarvoor is dat labonderzoek laat zien dat je neurobiologische processen, zoals hormonen of moleculen die een rol spelen in het afweersysteem, kunt conditioneren. Conditionering kennen we van Pavlovs honden, die telkens te eten kregen nadat ze een belletje hadden gehoord. Na een tijdje koppelden de honden het belletje aan eten en gingen ze al speeksel produceren als ze dat belletje hoorden. Wij geven mensen ook medicijnen met een bepaalde prikkel erbij. Dat kan bijvoorbeeld een milkshake zijn. Die fungeert dan als dat belletje van Pavlov. We geven bijvoorbeeld drie dagen lang een medicijn samen met een milkshake en daarna alleen die milkshake. Dat drankje lokt dan dezelfde lichamelijke respons uit als het medicijn. Dus in plaats van de speekselproductie van Pavlovs honden is het bijvoorbeeld mogelijk om het lichaam moleculen te laten maken die een rol spelen in het afweersysteem.'

Betekent dit dat de medicijnen voortaan na die drie dagen overboord kunnen?

'Zeker niet. De respons die we in het lab kunnen conditioneren, is op dit moment nog klein. Bij oxytocine, het 'knuffelhormoon', was de respons bijvoorbeeld niet meer dan een duizendste van de respons die het medicijn zelf gaf. Bovendien dooft zo'n respons na verloop van tijd uit. Dat zag Pavlov ook al: als het belletje niet meer aan voedsel is gekoppeld, vergeet zo'n hond dat ook weer snel. Dus je moet het op een of andere manier blijven koppelen. Voordat we dit principe in de praktijk kunnen toepassen, is er nog veel onderzoek nodig.'

Daar hebben we wel al stappen in gezet. Er zijn verschillende experimenten gedaan waarbij het medicijngebruik van patiënten werd aangepast. Artsen schreven dan bijvoorbeeld eerst een hoge dosis voor om het lichaam te conditioneren. Vervolgens lieten ze de medicijnen even weg en gaven ze daarna steeds weer een dosis volgens een schema, zodat het conditioneringseffect

bleef werken en zo min mogelijk uitdoofde. Die experimenten zijn bijvoorbeeld gedaan met nierziekten, depressie en de huidziekte psoriasis. Die wijzen er allemaal op dat je met conditionering een heel positief effect kunt bereiken en dus met minder medicijnen toekunt. Maar in totaal zijn er misschien tien van dat soort onderzoeken in de wereld uitgevoerd. Eigenlijk zou je dit moeten doen voor elke ziekte en voor elk medicijn.'

Sommige behandelingen zijn een stuk complexer dan andere. Is conditionering in theorie mogelijk bij elk medicijn?

'Bij sommige medicijnen is dat inderdaad twijfelachtig. We onderzoeken nu bijvoorbeeld een anti-ontstekingsmiddel dat wordt

'Het huidige gezondheidssysteem werkt niet meer' ↩

voorgeschreven bij reuma en MS: methotrexaat. Een eerder onderzocht middel, cyclosporine, werkt heel snel, methotrexaat juist heel langzaam. Internationale studies tonen aan dat conditionering bij dat snelwerkende middel goed mogelijk is. Bij het langzaam werkende middel is dat nog niet duidelijk. Je lichaam moet voor conditionering wel een respons ervaren. Als die respons maar langzaam op gang komt, kan dat conditionering een stuk moeilijker maken.'

Denkt u dat het medicijngebruik uiteindelijk gaat afnemen dankzij uw vakgebied?

'Jazeker. Ik denk dat we binnen vijf jaar al verschil kunnen zien. De situatie is op dit moment niet meer houdbaar. Huisartsen worden geconfronteerd met veel patiënten die aanhoudende klachten hebben, waarbij niet zomaar duidelijk is wat er aan de hand is en waarvan ze niet weten wat ze ermee moeten. Er is gewoon heel veel vraag naar een interdisciplinaire aanpak. Het huidige gezondheidssysteem, dat een eenzijdige biomedische focus heeft en de mens zelf niet centraal stelt, werkt niet meer.'

Moet het gezondheidssysteem op de schop?

'Nou, niet op de schop. Het moet geleidelijk getransformeerd worden naar een interdisciplinair systeem. Die samenwerking tussen de disciplines is ontzettend belangrijk.'

U hebt veel onderzoek gedaan naar het placebo-effect, dat we kennen als een nepmedicijn of -behandeling die toch werkt doordat iemand in die werking gelooft. Wat voor processen spelen daar een rol bij?

'Dat is het net beschreven leerproces, dat eigenlijk hetzelfde werkt als die conditionering met die milkshake: je verwacht iets, dus als je de milkshake drinkt, reageert je lichaam daarop.'

In het geval van de milkshake heb je eerst daadwerkelijk een medicijn gehad, waar je lichaam aan heeft kunnen wennen. Als een dokter je een medicijn geeft dat gewoon echt niets doet, werkt dat dan op dezelfde manier?

'Ja en nee. Je moet goed bedenken dat als jij een pilletje krijgt waar eigenlijk niets in zit, dat alleen maar kan werken doordat jij verwacht dat zo'n pilletje in die context iets doet. Dus uiteindelijk is een placebo-effect altijd gebaseerd op een eerdere positieve ervaring van jou; op iets dat ooit heeft gewerkt. Stel dat je een pilletje geeft aan iemand in een heel ander land, die nog nooit een pilletje heeft gezien. Die zal dan niet denken 'hier word ik beter van' – en dan werkt het dus ook niet. Terwijl jij wél denkt dat je er beter van wordt. Uiteindelijk ligt er dus altijd conditionering aan ten grondslag.'

Hoe kun je dit placebo-effect in de praktijk optimaal benutten?

'Naast het placebo-effect heb je ook het tegenovergestelde, het nocebo-effect. Dat houdt in dat als je negatieve verwachtingen hebt van bijvoorbeeld een medicijn, het dan ook minder goed werkt. En uit onderzoek blijkt vooral dat je niet zozeer het placebo-effect moet benutten, als wel het nocebo-effect moet vermijden. Als er één risicofactor is die eigenlijk al onze ziektes negatief beïnvloedt, dan is het dat nocebo-achtige denken: almaar van het slechte uitgaan, continue negatieve verwachtingen hebben. Dat kan allerlei biologische processen in gang zetten die de afweer negatief beïnvloeden. Die negatieve gedachten zijn vaak een patroon dat langzaam is ontstaan en dat je mensen kunt afleren, bijvoorbeeld met psychotherapie.'

Hoe kunnen artsen ervoor zorgen dat patiënten positieve verwachtingen hebben in plaats van negatieve?

'We zijn bezig om artsen hierin te trainen. Heel vaak is een van de eerste vragen: 'Moet

CV



Andrea Evers (1967) is hoogleraar gezondheidspsychologie aan de Universiteit Leiden. Ze richt zich op onderzoek naar de invloed van psychologische factoren op lichamelijke klachten. Ze promoveerde aan de Radboud Universiteit Nijmegen op psychologische determinanten en de behandeling bij reumatoïde artritis. Hier voltooide ze ook een opleiding als cognitief gedragstherapeut en psychotherapeut. Ze verrichte baanbrekend onderzoek naar de invloed van placebo- en nocebo-effecten en ontving hiervoor diverse onderscheidingen. Ook is ze projectleider van een nationaal consortium om gezond leven aantrekkelijk te maken. In 2019 kreeg Evers voor haar onderzoek de Stevinpremie, samen met de Spinozapremie de hoogste onderscheiding in de Nederlandse wetenschap.



'Er is niet één respons waarvan je kunt zeggen: dat is het placebo-effect' ↗

ik dan alleen maar positief zijn naar mijn patiënt? Moet ik die houding desnoods faken? Maar dat is het laatste wat je moet doen. Een positieve verwachting is eigenlijk vertrouwen hebben in je arts. En mensen vertrouwen juist iemand die eerlijk en transparant is. Als een arts een heel positief verhaal ophangt dat later van geen kanten blijkt te kloppen, ben je eerder een nocebo-effect aan het bewerkstelligen.

Wel kan een arts bijvoorbeeld de positieve effecten op lange termijn benadrukken. Die zijn er meestal, want als een arts helemaal geen positieve effecten verwacht, zou hij of zij een behandeling niet voorschrijven. Vervolgens is het ontzettend belangrijk dat je iemand meeneemt in je verhaal. Dan snapt de patiënt waarom je doet wat je doet, want dan kan het verwachtingspatroon optimaal beïnvloeden. Daarom worden hiervoor momenteel nieuwe communicatiemiddelen ontwikkeld, zoals heel mooie visualisaties. Als je dan ziet wat dat medicijn daar in die cel doet, denk je: 'Fantastisch, dat dat in mijn lichaam gaat

werken!' Ook is het belangrijk dat een arts erachter komt of de patiënt negatieve gedachten of verwachtingen heeft die een nocebo-effect zouden kunnen veroorzaken. Dan kun je die gericht aanpakken.'

Laten we even inzoomen op dat nocebo-effect. Stel dat je twee kankerpatiënten behandelt. De één heeft totaal geen vertrouwen in die behandeling, de ander juist heel veel. Hoe verschilt het dan precies wat er in hun lichaam gebeurt tijdens de behandeling?

'In de praktijk is dat lastig te onderzoeken. De specifieke mechanismen die daarbij een rol spelen, kunnen we vaak nog niet goed ontrafelen. Wat we in de oncologie wel duidelijk zien, is dat patiënten die bang zijn voor bijwerkingen ook meer bijwerkingen rapporteren. Dat zie je niet alleen terug in de zelfrapportage, maar ook in lichamelijke reacties. Een voorbeeld is een patiënt die moet overgeven voordat hij een chemokuur start, omdat hij eerder heel misselijk werd van chemokuren. Belangrijk is dat er verschillende fysiologische

reacties een rol kunnen spelen bij het placebo-effect, afhankelijk van de behandeling waar het placebo-effect op gericht is en naar welk specifiek resultaat van de behandeling je kijkt. Er is niet één respons waarvan je kunt zeggen: dat is het placebo-effect.'

Hebben gedachten, gevoelens en gedrag ook invloed op een ziekte als covid-19?

'Je kunt het ziektebeloop bij veel aandoeningen beïnvloeden met je gedachten en gedrag. Dat is bij covid-19 ook zo. Daar speelt leefstijl bijvoorbeeld een grote rol. Je ziet toch dat vooral mannen met overgewicht op de intensive care belanden. Dat is, naast een genetische aanleg, heel duidelijk een leefstijlfactor.'

Het bevorderen van een gezonde leefstijl speelt een steeds grotere rol in de gezondheidszorg. Daarmee leg je steeds meer de verantwoordelijkheid voor gezondheid bij de burger in plaats van bij de arts. Kan iedereen die eigen verantwoordelijkheid dragen?

'Dat is inderdaad een belangrijke discussie. Ik vind dat we daarin iets te ver doorslaan. Het probleem is dat we hierbij geen rekening houden met kwetsbare mensen in de samenleving. Ik heb zelf heel makkelijk praten. Ik heb een luxe leventje en alle middelen om aan mijn leefstijl te werken. Maar als psycholoog weet ik als geen ander dat er allerlei kwetsbare groepen zijn die het veel moeilijker hebben. Ik vind het heel ernstig wat je van die mensen vraagt en wat je boven hun



'Gedragsverandering werkt uiteindelijk alleen maar als je een interne motivatie krijgt' ↗

hoofden bepaalt. Als je met die mensen in gesprek gaat, hoor je altijd dat ze best aan een gezonde leefstijl willen werken. Maar tussen alle stress, zorgen en schulden is stoppen met roken dan net even iets minder belangrijk. Dus zomaar korting geven vanuit de zorgverzekeraar en daarmee effectief mensen bestraffen die geen goede leefstijl hebben, terwijl ze heel veel andere problemen hebben: daar kun je ethisch heel veel vraagtekens bij zetten. Tegelijkertijd ben ik de eerste die zegt dat je mensen op hun eigen verantwoordelijkheid moet aanspreken.'

Hoe valt dat met elkaar te rijmen?

'Je kunt een combinatie doen van beide. Dan zet je een zorgsysteem op waarbij je kijkt wat mensen nodig hebben, maar ze ook een stukje zelf laat doen. Als je mensen niet op hun eigen verantwoordelijkheid kunt aanspreken, ben je in een rare samenleving beland. Mensen vinden het ook fijn om zelf controle te hebben, alleen moeten ze hun leefstijl wel kunnen aanpassen. En als dat niet zo is, dan moet je ze daar even mee helpen.'

En hoe kun je de groep die het wel aankan het beste motiveren om een gezonde leefstijl aan te houden? Hoe kun je hun gedrag daadwerkelijk veranderen?
'Het moeilijke is niet zozeer de initiële

gedragsverandering, maar gedragsbehoud. Bijna iedereen heeft wel een poging gedaan om te stoppen met roken of een dieet te starten, maar de overgrote meerderheid valt weer terug. Daar hebben we zeker nog niet dé oplossing voor. Maar het is vooral belangrijk dat mensen het zelf leuk vinden om gezond te leven. Wij zijn nu bezig met een project waarin we gezond leven aantrekkelijk maken door mensen te belonen voor hun leefstijl. Maar uiteindelijk moeten ze zichzelf belonen, doordat ze het leuk vinden. Daarnaast moet het een gewoonte worden. Zo poets je bijvoorbeeld elke avond zonder zeuren je tanden, dus je kunt het wel. Maar hardlopen doe je dan misschien weer niet zo vaak als wenselijk zou zijn.'

U ontwikkelt in dat programma ook tools om mensen gezonder te laten leven. Hoe zien die eruit?

'In ons programma belonen we revaliderende hartpatiënten voor het volhouden van een gezonde leefstijl. In de praktijk blijkt namelijk dat het volhouden op lange termijn de grootste uitdaging is. In dat programma stellen patiënten zelf doelen waar ze aan willen werken. Het basale idee is om elke stap van het proces te belonen, in plaats van het resultaat. Zo gaan ze steeds het steeds leuker vinden en wordt het daarmee steeds meer een gewoonte en automatisch gedrag.'

Hoe beloon je die mensen dan?

'Bijvoorbeeld met korting voor dingen die ze in hun app hebben ingevuld. Het is natuurlijk de kunst om voor iedereen iets te vinden wat ze aanspreekt en daar zijn we nog lang niet. Onze huidige ideeën over beloningssystemen zijn veel te beperkt. Veel mensen reageren bijvoorbeeld op sociale beloningen, in een team of in een wedstrijd. We moeten nooit denken dat we het wel weten; je moet zoiets continu doorontwikkelen. Daarom gebruiken we steeds meer digitale technologie. Dan kun je mensen bijvoorbeeld subgroepen identificeren die bepaalde voorkeuren hebben.'

Is het net zoals bij conditionering zo dat je die beloningsprikkel af en toe moet blijven toedienen?

'Uiteindelijk werkt gedragsverandering alleen maar als je op een gegeven moment een interne motivatie krijgt. Je hebt eerst een prikkel van buiten nodig: die gedragsverandering moet even beloond worden zodat je je eraan blijft houden en het uiteindelijk een intern proces wordt. Maar je krijgt een probleem als mensen er niet achter staan. Dat zie je nu bijvoorbeeld ook bij corona. Er is een groepje dat al die regels maar niets vindt. Dan moet je met strengere maatregelen en handhaving zorgen dat ze zich er wel aan houden, maar dan blijft het altijd een externe motivatie, dus blijf je een probleem houden.'

Hoe bent u terechtgekomen op dit grensvlak van psychologie en geneeskunde?

'Ik was altijd al geïnteresseerd in hoe lichaam en geest elkaar beïnvloeden. Als puber kon ik niet besluiten of ik nou geneeskunde of psychologie wilde studeren. Ik wilde iets doen wat de kern van het leven raakt en voor mij was dat gezondheid. De vraag was: welk stuk van gezondheid dan? Toen ging ik me afvragen wat nou erger is: dat je een been kwijtraakt of dat je er niet mee om kunt gaan dat je je been kwijtraakt? Ik kwam tot de conclusie dat dat tweede het ergst is. Dat is de reden dat ik psychologie ging studeren. Maar eigenlijk vond ik het al snel een beetje saai om puur en alleen naar de psychologie te kijken, dus ging ik weer erg de kant van de geneeskunde op. Nu probeer ik nog steeds dagelijks bruggen te bouwen tussen deze vakgebieden.' ■