

Miller, Franklin C. (2004): Sham Surgery: An Ethical Analysis. *Science and Engineering Ethics*. 10, 157–166.  
 Moseley, J. Bruce (2002): Fake Knee Surgery. A Controlled Trial of Arthroscopic Surgery for Osteoarthritis of the Knee. *NEJM/The New England Journal of Medicine*. 347, 2, 81–88. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMo013259#t=article>

Tilburt, Jon – Emanuel, E. J. et al (2008): Prescribing „Placebo Treatment”: Results of National Survey of US Internists And Rheumatologists. *BMJ/British Medical Journal*. 23 Oct. DOI: 10.1136/bmj.a1938 <http://www.bmj.com/content/337/bmj.a1938.full.pdf>



## *Módszeres áttekintések: négy szisztematikus placebovizsgálat*

# A PLACEBO TÖRTÉNETE, HATÁSMECHANIZMUSA A FÁJDALOM- CSILLAPÍTÁSBAN, ÉS ALKALMAZÁSA A KLINIKAI GYÓGYSZERVIZSGÁLATOKBAN

Fenyvesi Tamás

CSc, egyetemi tanár,  
 Semmelweis Egyetem III. sz. Belgyógyászati Klinika  
 fentam@kut.sote.hu

### *Bevezetés – a „placebo” értelmezése, története*

A placebo a latin *placere* szó jövő idejű egyes szám első személyű aktív alakja. Annyit jelent, hogy „tetszeni fogok”, esetleg „örömet fogok okozni”. A kifejezés története érdekes és el-  
 lentmondásos. A 116. zsoltár kétféle szöveg-  
 változata ismert: „*placebo Domino in regione  
 vivorum*” vagy „*ambulabo coram Domino in  
 regione vivorum*”. E meglehetősen eltérő két  
 változat Szent Jeromos többféle fordításából  
 származik, amely feltehetően héberből gö-  
 rögre, majd görögről latinra történt. Ghirlan-  
 daio híres Szent Jeromos portréján jól látszik,  
 hogy a fordító nagyon elgondolkodott mun-  
 kája közben. Az ismert magyar bibliaszöve-  
 gekben az „*ambulabo...*” változat szerepel,  
 például a klasszikus Károlyi-féleiben: „*az Úr  
 orczája előtt fogok járni az élőknek földjén*”.

Jeff Aronson a fordítást hibásnak véli, ám a sémi nyelvekben a sétálgatok valaki előtt jelentheti azt, hogy tetszeni kívánok. Az



Domenico Ghirlandaio:  
 Szent Jeromos a dolgozószobájában

*ethallék* héber szó így is értelmezhető. Jacobs ezt a fordítást helyesli, és hivatkozik a *Septuaginta* két helyére is, ahol a latin értelmezésben a *placebo* fordítást választották (Komoróczy Géza személyes közlésben támogatja ezt a lehetőséget). A XIV. században a „placebo énekesek” professzionális hízelgők voltak, akik a halotti imán énekeltek. Chaucer a *Canterbury mesékben* a hízelgőket az ördög plébánosainak nevezte, és a *Kereskedő meséjében* az egyik főszereplőnek, akinek a hízelgés volt a feladata, a Placebo nevet adta. A *placebo* szó ezután ismert angol szótárakban hosszú ideig nem szerepelt. Thomas Jefferson, a harmadik amerikai elnök az olyan orvost csalónak nevezte, aki inkább placebo-t adott a betegnek, mint valódi orvosságot. 1785-ben a *New Medical Dictionary*-ben szerepel először a placebo mint az orvoslás általános módszere. 1811-ben a *Hooper's Medical Dictionary*-ben placebo „bármilyen gyógyszer, amelyet inkább a beteg melegezésére, mint gyógyítása céljából írnak fel”. Ezután az ismert szótárakban már rendszeresen előfordul a *placebo* kifejezés. A *Chambers Twentieth-Century Dictionary* (1911) az olyan orvosságot tekinti placebo-nak, amely inkább örömet vagy melegezettséget okoz a betegnek, mintsem bármilyen gyógyító hatása lenne. Lényegében ugyanez a szöveg szerepel az 1953-ban kiadott *Oxford English Dictionary*-

ben; a *Dorland's Medical Dictionary* 2001-ben már nagyon részletesen kifejti a placebo-ról alkotott mai álláspontunk számos elemét.

A témában az utóbbi ötven évben a megjelent közlemények száma exponenciálisan növekedett (1. táblázat). A Medline keresőjében a *placebo* címszó alatt több mint százhuszonezer közlemény szerepel. A placebo-ról számos könyv is megjelent.

Az első klasszikus kontrollált klinikai vizsgálatot, amely placebokontrollnak nevezhető, James Lind 1753-ban közölte a skorbut kezelésével kapcsolatban. A skorbut a brit flotta matrózai közül rengeteg áldozatot szedett, megelőzése, kezelése igen fontos cél volt. Tizenkét matrózt hat csoportban vizsgált a Salisbury hajó fedélzetén. Az első csoport almabort, a második vitriol elixírt, a harmadik csoport ecetet, a negyedik tengervizet, az ötödik két narancsot és egy citromot, a hatodik csoport egy fokhagymát, mustárt, perui balzsamot és mirhát tartalmazó keveréket kapott. Az ötödik vizsgálati csoport megmenekült a skorbuttól. Ennél modernebb kísérletet ma sem lehetne végezni, csak a csoportok lennének népesebbek (Hammerschmidt, 2004).

#### *A placebo mint orvosi fogalom*

Az első orvosi meghatározás 1811-ben jelent meg a *Hooper's Medical Dictionary*-ben: Az újabb meghatározások lényegében hasonlóak, mégis érdemes néhányat felsorolni:

- hatóanyag nélküli gyógyszer
- semleges anyag, amelyet a hatásos szer helyett adunk (klinikai farmakológiai vizsgálat)
- beavatkozás, amelyről azt hisszük, hogy a vizsgálat körülményei között nincs specifikus hatása
- a gyógyszer hatóanyagától független pszicho-fiziológiai hatása

a közlés éve	közlések száma
1951–1960	108
1961–1970	474
1971–1980	5139
1981–1990	21 221
1991–2000	40 146
2001–2010	56 539

1. táblázat

Vitatott a *placebo*hatás kifejezés eredete is. Először T. C. Graves 1920-ban használta, de inkább Henry K. Beechernek (1955) tulajdonítják, aki kétségtelenül alapvető tanulmányban (*The Powerful Placebo*) fejtette ki a placebo lényegét. Szerinte a placebo a gyógyítás egyik módja. Ezek a módok:

- aktív kezelés
- placebo (ez lehet „másra való”, gyógyszer-tárban recept nélkül kapható gyógyszer)
- orvos–beteg interakció
- a szervezet öngyógyító képessége

A második és a harmadik lehetőség igen gyakran összemosódik, és ezeket egységesen placebohatásnak nevezzük (Miller – Rosenstein, 2006). A „placebohatást” gyakran úgy határozzák meg, hogy ez a véletlenszerű elrendezésben folytatott vizsgálatokban a placebo-csoportban észlelt hatás. A valódi hatás méréséhez azonban egy olyan csoport is kellene, amely semmilyen kezelést sem kap. „Az orvos, aki egy szert kipróbál és meggyógyítja a betegét, hajlamos arra, hogy azt higgye, a gyógyulás a kezelés következménye. Az első kérdés, amelyet fel kell tenni, hogy megpróbálta-e az orvos nem kezelni a beteget, illetve más hasonló beteget nem kezelni. Különbözik hogyan tudhatja meg az orvos, hogy a gyógyszer vagy a természet gyógyította meg betegeit?” – írta Claude Bernard 1865-ben (Evans, 2004).

#### *Néhány példa a placebohatás magyarázataiból*

Számos okkal magyarázható a placeboval kezelt csoport javulása a kiindulási állapothoz képest. Ezeket részletesen Köteles Ferenc tanulmánya ismerteti e lapszámomban. Néhány ezek közül:

- az átlaghoz való igazodás (regresszió)
- pavlovi kondicionálás
- „jelfelismerés”

- egyéb tényezők (a betegség természetes lefolyása)

A regresszió (igazodás) az átlaghoz az a biológiai jelenség, amelyet ismételt méréskor általában tapasztalunk, mindenféle megfigyelésnél – a legközismertebb a vérnyomásváltozással kapcsolatban (Morton – Torgerson, 2003). A pavlovi kondicionálás alapja az előző betegtapasztalatok alapján érzékelt gyógyszerkezelés sajátosságai. Ilyen akár a tableta színe, a beadás módja és általában a kezelés módja (Hammerschmidt, 2004). Lényegesek a betegfüggő hatások:

- a beteg inkább elfogadja a tüneteket, ha tudja, hogy figyelik állapota alakulását
- a megelőlegezett bizalom
- várakozás, szocializációs hatás (mások pozitív értékelése erre tereli a többieket)
- értékhatás (a drágább gyógyszer jobban hat)

Orvosfüggő hatások:

- empátia
- beteggel töltött idő
- meggyőzés (például: nem fog fájni)
- a megfigyelő óhaja (a vizsgálóorvos látni véli a kívánt hatást; *Pygmalion-effektus*)

A placebo olyan mértékben vált a modern orvosi gyakorlat részévé, hogy az ilyen célból alkalmazott készítmények színét is vizsgálták, kiderült, hogy befolyásolják a hatást: nyugtatónak jobb a kék, mint a rózsaszín; izgatónak jobb a sárga, mint a zöld; szívgyógyszernek jobb a piros, mint a bézs. Sajnos gyakran az is felvetődik, hogy a megszokott formájú eredeti készítmény jobb, mint a generikum (utángyártott), jobb a négyyszer adott, mint a kétszer adagolt gyógyszer, és az injekció is bizonyos körülmények között jobbnak bizonyult, mint a tableta. E megfigyelések hátterében nyilván az orvos–beteg kapcsolat áll, és a várakozás, amely a beavatkozást megelőzi.

Általában az orvosi gyakorlatban a leggyakrabban alkalmazott gyógyszer az orvos maga (Bálint, 1990). Minden gyógyszer közös hatásának a placebohatást tartják. Beecher a gyógyszeres kezelés 35%-ában tulajdonít ennek jelentőséget. A placebo lényegéhez tartozik, hogy kémiai összetételének nincs jelentősége, kémiai tulajdonságai irrelevánsak, egészen addig, amíg a beteg vagy a megfigyelő rá nem jön, hogy placebóval van dolga. A mai elképzelés szerint a placebohatás minden gyógyszerhatás, elsősorban az orvos–beteg interakció mindig jelenlévő része. Minden gyógyszerhatás értékelésében figyelembe kell venni a placebohatás torzító befolyását, ami háttérzajnak is tekinthető.

#### *A placebo mint hatékony fájdalomcsillapító*

A gyógyszeradagolás általános pszichoszociális és tartalmi (kontextuális) körülményei meghatározott neurotransmittereket és modulátorokat (általában jelátvivő anyagokat) aktiválhatnak, amelyek ugyanazokhoz a jelérzékelő rendszerekhez (receptorokhoz) kötődnek, mint egy adott szer, és így ugyanazokat a biokémiai utakat aktiválják. A várakozás és kondicionálás szerepe számos területen – különösen a Parkinson-kór, a depresszió és a fájdalom kezelésében – vetődött fel.

A legmélyebbre a kutatás a fájdalomcsillapítás területén jutott. A fájdalomcsillapításban a placebohatás bizonyítottan tekinthető. A placebohatásban feltételezhető az endogén opioid receptorok szerepe, a hatás anatómiai szubsztrátumát már sikerült is modern képalkotó eljárásokkal feltárni. Funkcionális mágneses rezonancia és pozitronemissziós tomográfia képalkotó vizsgálatokkal a  $\mu$ -opioid receptorokon (a morfiumentartó kialakulásáért felelős érzékelő rendszer az agyban) fokozott aktivitást észleltek fájdalom-

csillapítás céljából adagolt placebo hatására (Petrovic et al., 2002). Különleges adat, hogy nagy adagban a naloxon (opioid antagonist) kivédi a placebo fájdalomcsillapító hatást. A nagy adag feltehetően azért kell, mert a placebo a sejtek membránján nemcsak a  $\mu$ , hanem a  $\kappa$ - és  $\delta$ -opioid receptorokat is aktiválja (Benedetti, 2008).

Az agyi övtekerény (*rostralis anterior cingulatus cortex* – rACC) és az agytörzs vesznék részt az opioid fájdalomcsillapítás (analgeszia) kialakulásában. Pozitronemissziós tomográfiával kimutatták, hogy mind az opioid analgeszia, mind a placebo analgeszia a rACC fokozott aktivitásával jár együtt (Petrovic et al., 2002). A placebo analgesziában döntő az agykéreg egyik jól körülhatárolt területének (dorsolateralis prefrontalis cortex – DLPFC) ép működése. Kísérletes körülmények között e terület ismételt, koponyán keresztül történő mágneses ingerlése, átmenetileg megszakítva a DLPFC működését, megszüntette hőingerléssel kiváltott fájdalomban a megtevesztő információval elért placebo fájdalomcsökkentő hatást. Alzheimer-kórban ennek az agykérgi területnek a degenerációja miatt nem váltható ki analgeszia fájdalomcsillapítást ígérő placebo várakozással (Krummenacher et al., 2010). Nincs prefrontalis cortex kontroll, nincs placebohatás. Antonella Pollo és munkatársai (2001) nagyon szép klinikai vizsgálatban mutatták ki a fájdalomcsillapítási várakozás jelentős placebohatását. Mellkasúri műtét utáni betegek véletlenszerűen három csoportra osztva fiziológias só-infúziót kaptak. Az első csoport nem kapott semmiféle információt arról, hogy az oldat fájdalomcsillapítót tartalmaz-e, a második azt az információt kapta, hogy vagy placebo, vagy fájdalomcsillapító van az infúzióban (dupla-

nem tudta, mit tartalmaz valójában az oldat), a harmadik csoportnak azt mondták, hogy erős fájdalomcsillapító van az oldatban. A posztoperatív fájdalomcsillapítás szokásos módján a betegek maguk adagolhatták pumpával, egy gomb megnyomásával, a buprenorphint. A megtevesztett csoport használt a legkevesebb, a „duplavak” csoport közepes, és a megtevesztés nélküli csoport (tehát amelyekben a beteg nem kapott semmilyen információt az infúziós oldat összetételéről) a legtöbb fájdalomcsillapító adagolást. Egy másik vizsgálatban 48 órás posztoperatív morfiumentartó adagolás után a kezelést leállították. A betegek egyik felével ezt közölték (nyílt leállítás), a betegek másik felének nem mondtak semmit a morfiumentartó leállításakor (rejtett leállítás). A fájdalom a nyílt leállítási csoportban sokkal intenzívebben tért vissza, mint a rejtett csoportban (Benedetti, 2008). A fájdalom visszatérésétől való félelem lehet a jelenség oka.

A várakozás jelentősége klinikai vizsgálatokból készített metaanalízisből is kiderült (antidepresszáns vizsgálati szerekkel), melyekben a vizsgálatba bevont betegek 20–25–33–50%-a kapott placebót és ennek megfelelő tájékoztatást. Minél nagyobb volt a placebo valószínűsége, annál nagyobb volt az aktív szer hatékonyságának előnye a placebóval szemben (Papakostas – Fava, 2009).

A placebo mellékhatásai is jól ismertek. Leggyakoribb a fejfájás, hányinger, hasmenés, székrekedés, gyengeség, álmatlanság. Például lipidcsökkentő szerek, duplavak vizsgálatának placebo csoportjában 10–27% hagyta abba a vizsgálatot mellékhatások miatt. Érdekes, hogy a placebo mellékhatás „dózisfüggő”, napi háromszor adott placebónak több a mellékhatása, mint a napi egyszer adagoltnak. Az előzőekben szó volt arról, hogy a placebo

tulajdonképpen a semmilyen kezeléssel összehasonlítva lehetne egyértelműen hatásosnak tartani (Hróbjartsson – Gøtzsche, 2001).

Összefoglalva: a placebo klasszikus meghatározásával szemben, hogy ez álca vagy hatástalan szer, meglepően egyértelműen igazolták organikus betegségekben, különösen fájdalomban a hatását, és a hatásmódot is feltárták.

#### *Etikus-e placebo alkalmazása a medicinában?*

A huszadik század utolsó harmadának kutatásaiban előtérbe kerültek az új vegyületek humán vizsgálatai. Ez a korszak indította el a klinikai farmakológiát mint tudományágat. Jelentős helyet foglal el a gyógyszervizsgálatokban a placebo alkalmazása, leginkább ez teszi lehetővé egy vizsgálati készítmény hatékonyságának bizonyítását.

Ennek ellenére a placebo-kontroll vizsgálatokat egy nagyon sokat idézett tanulmány etikai okokból még 1994-ben is elítélte: „*a tudományos imperatívuszokat nem szabad az elfogadott etikai törvényekkel szemben mérlegelni*” (Rothman – Michels, 1994). Ez a közlemény idézi Austin Bradford Hill véleményét: „az orvos azt szeretné tudni, hogy egy új kezelés hatásosabb vagy kevésbé hatásos, mint a régi, nem pedig azt, hogy hatásosabb-e a semminél”. A placebovizsgálatok etikai kérdései óriási vitákhoz vezettek az elmúlt évtizedben. A Helsinkai Nyilatkozat 5. változata (Edinburgh, 2000) különösen konzervatívnak látszott ebben a vonatkozásban, de a háborgó vélemények közepette a Szóulban elfogadott, jelenleg érvényes változat ezt megerősítette. Idézem a szöveget: „Egy új beavatkozás előnyeit, kockázatait, terheit és hatékonyságát a legjobb általánosan elfogadott, bizonyított beavatkozással összehasonlítva kell vizsgálni, kivéve a következő feltételeket:

- a placebo vagy a kezelés nélküli ellátás alkalmazása olyan tanulmányokban, ahol nem áll rendelkezésre általánosan elfogadott bizonyított eljárás,
- vagy kényszerítő tudományos és szilárd módszertani oka van a placebo alkalmazásának a beavatkozás hatékonyságának és biztonságosságának megállapításához és a beteget, aki placebot kap vagy nem kap semmilyen kezelést, nem fenyegeti súlyos vagy visszafordíthatatlan károsodás. Extrém gondossággal kell ügyelni arra, hogy ezzel a lehetőséggel ne éljenek vissza” (WMA Declaration, 1964–2008).

Az aktív kontroll vizsgálatok kerülnek tehát előtérbe, ezek vagy egyenértékűséget, vagy azt bizonyíthatják, hogy az új szer nem rosszabb (noninferior), mint a kontrollként alkalmazott ismert gyógyszer. E vizsgálatoknak az a hátrányuk, hogy az összehasonlítást szolgáló kontroll szer hatékonyságát egy előző placebokontroll vizsgálatban kellett, hogy bizonyítsák. Tudni kell az értékeléshez, hogy az aktív kontroll szer megbízhatóan jobb-e, mint a placebo. Ez gyakran bizonytalan, például az antidepresszívumok esetében. Az is kérdéses, hogy az aktív szerre vonatkozó előző vizsgálatok hogyan viszonyulnak a most tervezett vizsgálati populációhoz. A *Helsinki Nyilatkozat* szellemében felvethető az a furcsa paradoxon az aktív kontroll vizsgálatokban is, hogy az új vizsgálati szerről nem tudhatjuk, hogy nem rosszabb-e az eddig ismert legjobbnál, ezért vizsgáljuk. Tehát a vizsgálati szer csoportba találmányra kiválasztott betegek nem kapják meg az ismert legjobb kezelést. A noninferiority vizsgálatok részletes feltételeinek leírása meghaladja ennek a közleménynek a kereteit (Temple – Ellenberg, 2000). A kérdés annyira lényeges, hogy az European Medicines Agency (EMA) külön irányelveket

dolgozott ki a noninferiority vizsgálatokról. A szigorú statisztikai elvek figyelembevételével azt is tudnunk kell, hogy ha nem sikerült bizonyítani két gyógyszer között a különbséget, az nem jelenti azt, hogy bizonyítottan nincs különbség. A noninferiority vizsgálat számos módszertani nehézséget rejt magában. A *British Medical Journal* alapján rövidítve idézünk egy beteg tájékoztatót, amely híven tükrözi az ilyen vizsgálatnál szükséges etikai követelményeket (tehát, hogy ne csapjuk be a beteget): „*Önt egy olyan új szerrel szeretnénk kezelni, amely legjobb esetben nem rosszabb, mint a régi, de előfordulhat, hogy elvész minden javulás – bár ez valószínűtlen –, amit önnél eddig elértünk. Lehet az is, hogy az új szer jobb, mint a régiék, ezt azonban nem tudjuk meg, sőt, ha netán több a nemkívánatos mellékhatás, az nem fog kiderülni, mert olyan kevés beteget vizsgálunk. Bármi történik is, ezt Önnel úgysem tudjuk közölni*” (Garattini et al., 2003). A placebokontroll különleges esete a *hozzáadott* (add on) elrendezés, amelyben a beteg a szokásos, általánosan elfogadott kezelésen felül, kiegészítésként kapja randomizált elrendezésben a vizsgálati szert vagy placebót. Ez azonban nem ad egyértelmű választ a vizsgált szer önálló hatékonyságára. Ellentmondás, hogy mégis használunk placebót a klinikai gyakorlatban; nem tudjuk hogyan hat, talán az orvos-beteg kapcsolat részeként, s ezért nem adhatunk fel egy hatékony kezelési lehetőséget.

### Összefoglalás

A placebohatás nem specifikus, számos esetben a gyógyszerhatások háttérzajának is fel fogható. A fájdalomcsillapító hatás szubszt-rátuma a legjobban bizonyított. Modern képalkotó eljárásokkal (fNMR és PETCT) kimutatták, hogy a placebo aktiválja az ópioid receptorokat. A mindennapi gyakor-

latban használatuk igen alapos etikai megfontolást igényel. A beteg meggyőzésése etikailag nem fogadható el, ugyanakkor annak ismerete egy gyógyszervizsgálatban, hogy a résztvevő esetleg placebót kap, befolyásolhatja az eredményt. Az új hatóanyagok klinikai vizsgálataiban nehezen megkerülhető a placebokontroll, mert ezzel bizonyítható a legjobban, a legkevesebb beteg bevonásával a vizsgálati szer hatékonysága. A *Helsinki Nyi-*

*latkozat* pontosan meghatározza, hogy milyen feltételek mellett adható egy betegnek placebo. A modern orvoslás nem zárhatja ki eszköztárából a placebokezelést, annál kevésbé, mert valódi élettani hatása is igazolódott.

Kulcsszavak: *a placebo fogalma, a placebo kifejezés története, a placebo hatásmechanizmusa, placebo fájdalomcsillapítás, alkalmazásának etikája*

### IRODALOM

- Aronson, Jeff (1999): When I use a word ... please, please me. *BMJ/British Medical Journal*. 1318, 716. • <http://www.bmj.com/content/318/7185/716.full>
- Bálint Mihály (1990): *Az orvos, a beteg és a betegség*. Animula (Magyar Pszichiátriai Társaság), Budapest
- Beecher, Henry K. (1955): The Powerful Placebo. *JAMA/The Journal of the American Medical Association*. 159, 1602–1606.
- Benedetti, Fabrizio (2008): Mechanisms of Placebo and Placebo-related Effects across Diseases and Treatments. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 48, 33–60. • <http://psych.umb.edu/faculty/adams/Psypharm%202009/annurev.pharmtox.48.113006%20Benedetti%202008.pdf>
- European Medicines Agency: *Guideline on the Choice of the Non-inferiority Margin*. EMEA/CPMP/EWP/2158/99 • [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003636.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003636.pdf)
- Evans, Dylan, (2004): *Placebo. Mind over Matter in Modern Medicine*. Oxford University Press, NY
- Garattini, Silvio – Berle, V. – Bassi, L. L. (2003): How Can Research Committees Protect Patients Better? *BMJ/British Medical Journal*. 326, 1199–2001. <http://www.bmj.com/content/326/7400/1199.full>
- Hammerschmidt, Dale E. (2004): 250 Years of Controlled Clinical Trials: Where It All Began. *Journal of Laboratory & Clinical Medicine*. 143, 68–69. • <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0022-2143/PIIS002214303002506.pdf>
- Hróbjartsson, Ashbjörn – Gøtzsche, Peter C. (2001): *Is the Placebo Powerless? An Analysis of Clinical Trials Comparing Placebo with No Treatment*. *NEJM/The New England Journal of Medicine*. 344, 21, 1594–1602. • <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM200105243442106#t=article>
- Krummenacher, Peter – Candia, V. – Folkers, G. et al. (2010): Prefrontal Cortex Modulates Placebo Analgesia. *Pain*. 148, 3, 368–374.
- Miller, Franklin G. – Rosenstein, Donald L. (2006): The Nature and Power of Placebo Effect. *Journal of Clinical Epidemiology*. 59, 331–335.
- Morton, Veronica – Torgerson, David J. (2003): Effect of Regression to the Mean on Decision Making in Health Care. *BMJ/British Medical Journal*. 326, 1083–1084. • <http://www.bmj.com/content/326/7398/1083.full.pdf>
- Papakostas, George I. – Fava, Maurizio (2009): Does the Probability of Receiving Placebo Influence Clinical Trial Outcome? A Meta-Regression of Double-Blind, Randomized Trials in MDD. *European Neuropsychopharmacology*. 19, 34–40.
- Petrovic, Predrag – Kalso, E. – Peterson, K. M. – Ingvar M. (2002): Placebo and Opioid Analgesia Imaging a Shared Neuronal Network. *Science*. 295, 1737–1740.
- Pollo, Antonella – Amanzio, M. – Arslanian, A. et al. (2001): Response Expectancies in Placebo Analgesia and Their Clinical Relevance. *Pain*. 93, 77–84.
- Rothman, Kenneth J. – Michels, Karin B. (1994): The Continuing Unethical Use of Placebos. *NEJM/The New England Journal of Medicine*. 331, 394–398.
- Temple, Robert – Ellenberg, Susan S. (2000): Placebo-controlled and Active-control Trials in the Evaluation of New Treatments. *Annals of Internal Medicine*. 133, 455–463., 464–470. • <http://www.annals.org/content/133/6/455.full.pdf+html> <http://www.annals.org/content/133/6/464.full.pdf+html>
- Thompson, W. Grant (2005): *The Placebo Effect and Health: Combining Science and Compassionate Care*. Prometheus Books, New York
- WMA Declaration of Helsinki (1964–2008): Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. • [www.wma.net/en/30publications/topolicies/b3/index.html](http://www.wma.net/en/30publications/topolicies/b3/index.html)