

Placeboeffekt ved kirurgisk og prosedyrerelatert klinisk forskning

Det er velkjent at klinisk bedring kan observeres etter behandling med tabletter uten aktivt virkestoff, såkalt placeboeffekt. Når nye legemidler skal utprøves, gjøres dette i studier med placebokontroll. Ved utprøving av nye kirurgiske metoder er det flere forhold som vanskeliggjør evaluering av den placeboeffekten som slik behandling medfører. Når kostbar høyteknologi introduseres til klinisk bruk, må man ha kunnskap om placeboeffekten som feilkilde i kirurgisk og annen prosedyrerelatert forskning og hvordan dette kan unngås.

I denne artikkelen gis en oversikt over denne problemstillingen, basert på Medline-søk av norsk og engelskspråklig litteratur til og med august 2000.

Det er påvist til dels betydelig placeboeffekt ved kirurgisk behandling, og placeboeffekten utgjør et metodeproblem i studier som evaluerer effekt av slik behandling. Det er viktig å bruke objektive, uavhengige effektmål ved evaluering av nye prosedyrer for å minske muligheten for placeboeffekt som feilkilde, selv om disse også er påvirkelige av placeboeffekt. Videre bør man tilstrebe adekvat blinding, nøytral informasjon til pasientene samt korrigere for forventet placeboeffekt.

Bruk av placebokirurgi i klinisk forskning har av etiske årsaker vært meget kontroversielt i Norge, og potensiell nytteeffekt for den enkelte pasient må vurderes opp mot faren for kirurgiske og anestesilogiske komplikasjoner.

Den teknologiske utvikling, med innføring av bl.a. videoassisterte miniinvasive metoder, laser- og robotkirurgi og annen behandling som betinger bruk av avansert utstyr, har medført en kostnadsdrivende revolusjon innen kirurgisk behandling og annen prosedyrerelatert behandling. Det kan være vanskeligere å evaluere den kliniske effekt av slik behandling enn av medikamentell behandling.

Det ble tidlig påvist at behandling med tabletter uten aktivt virkestoff kunne induse-

Ole Tjomsland

oletjomsland@hotmail.com
Thoraxkirurgisk avdeling
Hjerteklinikken St. Elisabeth
7018 Trondheim

Øivind Ekeberg

Divisjon for kirurgi
Ullevål sykehus
0407 Oslo

Kjell Saatvedt

Kirurgisk avdeling
Feiringklinikken
2093 Feiring

Tjomsland O, Ekeberg Ø, Saatvedt K.

Placebo effects in surgery- and procedure-related research.

Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 2290–3.

Background. Development of new technology has led to the introduction of many new high-tech surgical treatment modalities. It has been claimed that the use of high-tech medicine is a potent inducer of placebo effect; in fact, many new treatment modalities have been established before they have been evaluated in placebo-controlled trials. However, there are several ways to minimize the confounding effects of placebo in surgical trials.

Material and methods. This is a review based on a thoroughly performed search on Medline of Norwegian and English language publications published up until August 2000.

Results. Several studies have demonstrated that surgical treatment induces significant placebo effect. To minimize the confounding effects of placebo in trials evaluating new surgical modalities, it is important to use adequate blinding, neutral patient information, objective end-points, and correction for estimated placebo effects. The use of placebo surgery has been a source of lively controversy; many consider it ethically unacceptable.

re til dels betydelig klinisk bedring. Denne effekten kalles placeboeffekten. Ved hjelp av enkle studier hvor pasienter fikk tabletter med og uten virkestoff, kunne virkninger og bivirkninger observeres etter placebomedikasjon og medikasjon med det aktive virkestoff, slik at man kunne korrigere for observert placeboeffekt. Dr. James Lind gjennomførte allerede i 1753 en blindet randomisert studie hvor effekten av limejuice, som inneholder vitamin C, mot skjørbuk ble vurdert (1). Det tok imidlertid lang tid før det ble vanlig å gjennomføre placebokontroller-

te studier. Først i 1962 innførte det amerikanske Food and Drug Administration (FDA) krav om dokumentasjon vedrørende et legemiddels effekt før det ble godkjent for salg, og ikke før i 1970 kom det retningslinjer for adekvate og velkontrollerte studier med placebokontroll (2).

Dagens kirurgiske praksis er i stor grad basert på resultater fra ikke-randomiserte studier, kun 7% av publikasjonene fra kliniske kirurgiske studier kommer fra randomiserte studier (3). Det kirurgiske fag er i stor grad et teknisk fag hvor teknologien nødvendigvis utvikles før den kan evalueres med vitenskapelige metoder. Det samme gjelder utviklingen av annen prosedyrerettet behandling. Det er vanskelig å gjennomføre studier som avslører eventuell placeboeffekt ved kirurgisk behandling, fordi det kan være problematisk å blinde pasient og behandler med tanke på hva slags behandling som er gitt. Det har heller ikke vært tradisjon for å tillate bruk av placeboinngrep eller «narreoperasjoner». Dette medfører at eventuell placeboeffekt ved kirurgisk behandling kan være vanskelig å monitorere og derfor utgjør en betydelig potensiell feilkilde. Mange kirurgiske behandlingsmetoder har vært etablert på bakgrunn av den placeboeffekt som har vært observert etter behandlingen, og senere forlatt etter at man fikk mer grundig forståelse av behandlingens manglende virkning.

Det er flere holdepunkter for at placeboeffekten er størst ved kirurgisk behandling av organer forbundet med følelser, slik som hjerte og hjerne, og at bruk av høyteknologisk medisin øker pasientenes forventning til behandlingens effekt ytterligere og dermed også forventet placeboeffekt (4). I en tid hvor stadig mer ny teknologi utprøves i kliniske studier, er det viktig med kunnskap om placeboeffekten for å unngå den som feilkilde. I denne artikkelen gis en oversikt over resultater fra kliniske studier som evaluerer placeboeffekten ved kirurgiske behandlingsmetoder, ved hjertesykdom, placeboeffekten som metodeproblem i klinisk prosedyrerelatert forskning og hvordan man minimaliserer placeboeffekten som feilkilde i kliniske studier. Oversikten er basert på Medline-søk av norsk- og engelskspråklig litteratur til og med august 2000.

Placeboeffekt

Placeboeffekt er definert som psykiske og fysiske reaksjoner som kan oppstå uten at

det er gitt aktivt virkende middel, som følge av forventning om at noe vil virke. Definisjon, historikk, virkningsmekanismer og terapeutisk potensial er tidligere blitt meget grundig omtalt i Tidsskriftet (5–7).

Smertehegning ved placebo oppnås sannsynligvis via det opioidserotonerge system som hemmer smerteimpulser i afferente smertefibrer og er reverserbar med opioid-antagonisten nalokson. Det foreligger data som tyder på at placeboeffekt også påvirker andre funksjoner som f.eks. karbohydrat-, fett-, protein- og purinmetabolisme, elektrolytt- og væskebalanse, det kardiiovaskulære system, homøostase og immunapparat samt kognitive funksjoner som hukommelse og læring. Placeboeffekt oppfattes således som et selvstendig potent terapeutikum som utgjør en viktig del av organismens selvhelbredende funksjon (5).

Psykologiske mekanismer for placeboeffekt

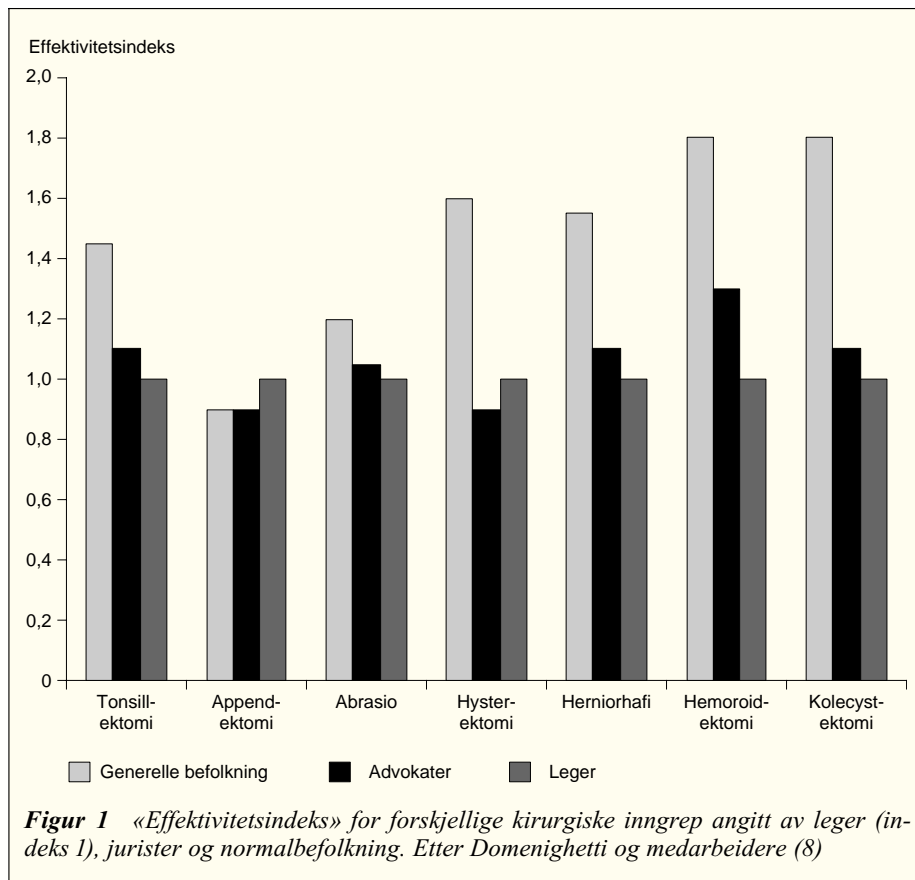
Placeboeffekt forutsetter en forventning om at behandlingen virker. Mange pasienter har en urealistisk høy forventning til effekt av kirurgisk behandling, dokumentert bl.a. av Domenighetti og medarbeidere (fig 1) (8). De fant at den generelle befolkning har høyere forventning til et utvalg kirurgiske inngrep enn leger, som forutsettes å ha realistisk kunnskap om inngrepets effekt. Advokater hadde et noe mer nøkternt forhold til forventet effekt av kirurgisk behandling, bortsett fra en noe overdreven tro på effekt av kirurgi ved hemoroider.

Forventning til effekt skapes ofte av behandler gjennom en formidling av behandlingsmetodens fortrefelighet og oppfattes som uttrykk for klassisk betinging. Den forutsetter et godt forhold mellom behandler og pasient og er sterkest ved sykdommer som varierer i tid og mellom individer (9). Volgyesi påviste at placebomedikasjon virket bedre ved blødende magesår dersom det ble gitt av lege enn av sykepleier. Suksessraten etter ett år dersom lege hadde gitt medikasjonen var 70%, men kun 25% når den samme placebomedisin var gitt av sykepleier (10).

Placeboeffekten er mest utpreget ved somatiske plager. Hos pasienter med psykiatriske lidelser er det, kanskje noe overraskende, observert relativt lav respons (11). Det er observert høy placeborespons hos trofaste kirkegjengere, men andre personlighetsfaktorer som disponerer for placeboeffekt, er ikke påvist (12).

Placeboeffekt ved medikamentell behandling av hjertelidelser

I flere studier har man evaluert placeboeffekt ved medikamentell behandling av iskemisk hjertesykdom. Placebomedikasjon alene gir en 30–70% reduksjon i antall anginaanfallet hos pasienter med kronisk stabil angina pectoris og 90–120 sekunders bedring ved belastning ved standard arbeids-



Figur 1 «Effektivitetsindeks» for forskjellige kirurgiske inngrep angitt av leger (indeks 1), jurister og normalbefolkning. Etter Domenighetti og medarbeidere (8)

EKG-protokoll (13). Ved kronisk hjertesvikt er det observert 25–30% bedring (14), og ved stum iskemi er det påvist 44% nedgang i antall episoder med stum iskemi (15). Effekten synes ikke å avta med tiden. Ved ren placebomedikasjon av angina pectoris ble det observert en 48% nedgang i anfallsfrekvens etter åtte uker, med ytterligere nedgang (77%) etter seks måneder, slik at placeboeffekten faktisk tiltok over tid (16).

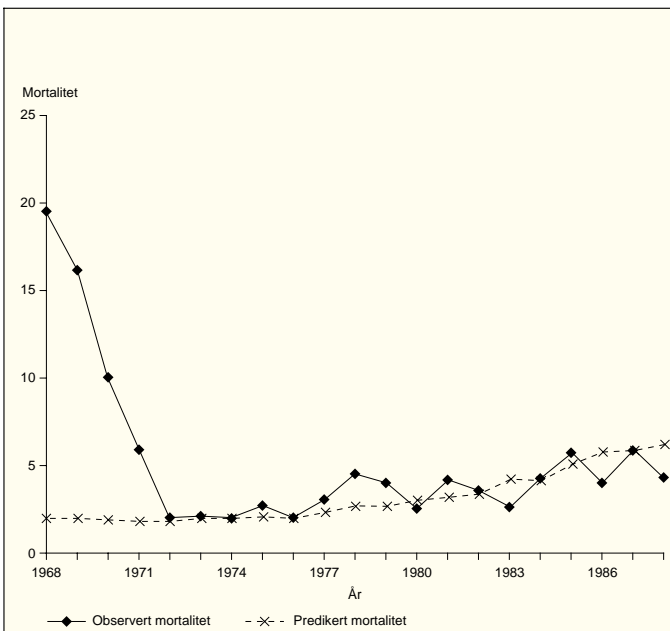
Placeboeffekt ved kirurgisk behandling av angina pectoris

Før bypasskirurgi ble innført i slutten av 1960-årene, ble det gjort mange forsøk på å utvikle kirurgiske behandlingsmetoder som skulle øke blodtilførselen til iskemisk myokard. Blant annet ble det foreslått at proksimal ligatur av a. mammaria interna ville føre til økt blodforsyning til iskemisk myokard via a. pericardiophrenica. Før det forelå overbevisende dokumentasjon på at inngrepet overhodet ikke påvirket myokardperfusjonen, ble det utprøvd i flere kliniske studier. I 1957 publiserte Glover og medarbeidere resultater fra en studie hvor 77 pasienter med angina pectoris ble behandlet med torakotomi og bilateral ligatur av a. mammaria interna (17). Dette var et ikke helt ufarlig inngrep på denne pasientgruppen, noe som gjenspeiles i den relativt høye 30-dagersdødeligheten på 10%. 50 pasienter ble fulgt opp i fem måneder, hvorav 68% ble vesentlig bedre eller symptomfrie. I 1959

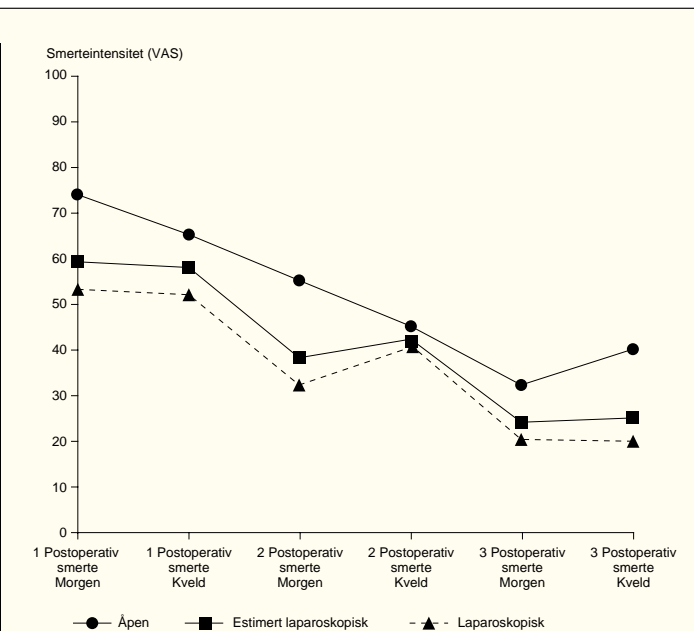
publiserte Cobb resultater fra en randomisert studie hvor alle pasientene ble operert i lokalanestesi med hudincisjon for deretter å bli randomisert til ligatur eller ei (18). Pasientene var på forhånd ikke blitt informert om at ikke alle ble operert med ligatur. Fem av åtte pasienter med ligatur og fem av ni pasienter uten ligatur rapporterte vesentlig bedring tre måneder etter inngrepet. Forfatterne konkluderte med at metoden sannsynligvis ikke bedret blodtilførselen til myokard, og at verdien av vanlige kliniske undersøkelser for å evaluere effekten av kirurgisk behandling av angina pectoris er meget tvilsom.

Legemiddelforskning versus klinisk prosedyrerelatert forskning

Å tolke resultater fra kliniske studier kan være problematisk. Galen studerte effekten av et planteeterestekt på diverse lidelser 250 år f.Kr., og tolket sine resultater som følger: «Noen av pasientene som fikk ekstraktet ble kurert, mens andre døde, det er således åpenbart at ekstraktet kun svikter i uheldelige tilfeller» (19). Innen klinisk legemiddelforskning finnes mange feilkilder, og placebo er en av dem. Hensikten med prospektive randomiserte placebokontrollerte studier er å beregne hvor mye av den registrerte virkning som kan tilskrives placeboeffekten. Ved å observere klinisk bedring i kontrollgruppen som ikke mottar aktiv medikament, får man et mål for placeboeffekt.



Figur 2 Observert dødelighet etter bypasskirurgi ved et amerikansk sykehus de siste 21 år samt estimert dødelighet samme periode basert på dagens preoperative risikoberegning. Etter Hartz og medarbeidere (20)



Figur 3 Postoperativ smerte evaluert med VAS (visuell analog skala) etter åpen og laparoskopisk kolecystektomi. Den stiplede linjen representerer forventet observert smerte etter laparoskopisk kolecystektomi dersom man forventer 30% placeboeffekt i forhold til åpen kolecystektomi. Etter Troidl (3)

fekt og det naturlige forløp, slik at den observerte forskjell mellom gruppene kan tilskrives den aktive behandling.

Det er flere forhold som gjør det vanskeligere å evaluere placeboeffekt ved kirurgisk behandling. Når en ny kirurgisk eller prosedyrebasert behandling skal evalueres, kan dette gjøres i flere sammenhenger:

- Nye versus etablerte kirurgiske prosedyrer (f.eks. tradisjonell bypasskirurgi med bruk av hjerte-lunge-maskin versus bypasskirurgi på bankende hjerte).
- Nye kirurgiske prosedyrer versus medikamentell behandling (f.eks. transmyokardial laserbehandling versus medikamentell behandling).
- Kirurgiske prosedyrer versus andre invasive prosedyrer (f.eks. bypasskirurgi versus ballongdilatasjon).

Pasientenes forventning til behandlingens virkning ved utprøving av legemidler i placebokontrollerte studier vil sannsynligvis være like stor i begge grupper, noe som medfører lik forventet placeboeffekt i behandlings- og kontrollgruppe. Forventning til effekt av kirurgisk behandling induserer placeboeffekt, og dersom det ikke gjøres adekvat blinding slik at pasient og undersøker ikke vet hvilken behandling som gis, vil dette kunne medføre forskjellig grad av placeboeffekt i de forskjellige gruppene.

Et medikaments farmakologiske virkning er uavhengig av behandler. Effekten av kirurgisk behandling avhenger av kirurgens ferdighet og forståelse av prosedyrens indikasjoner og kontraindikasjoner. Videre er

det dokumentert at resultatene ved kirurgiske prosedyrer har en vel definert lærekurve, med bedring av resultatene ved økt erfaring, slik som illustrert i figur 2. Figuren viser observert mortalitet etter bypasskirurgi ved et amerikansk sykehus sammenliknet med estimert mortalitet ut fra dagens kunnskap om preoperativ risikoberegning. Som det fremkommer av figuren var mortaliteten 20%, fallende til 2% etter fem år (20). Dersom man hadde evaluert effekten av bypasskirurgi versus medikamentell behandling på overlevelse i en randomisert studie i denne perioden, ville metoden sannsynligvis fort blitt forlatt. Dette demonstrerer at en prosedyrrelatert behandlingsmetode må gjennomgå en fase med utprøving og raffinering av metodikken før randomiserte studier der man sammenlikner metoden med etablerte behandlingsmetoder.

Metoder for å unngå placebo som feilkilde

Det er ikke er mulig å forhindre at placeboeffekt er en feilkilde i kliniske studier der man evaluerer effekten av kirurgiske prosedyrer. Følgende forhold bør tas hensyn til for å minimalisere problemet.

Nøytral informasjon til pasienter som deltar i kliniske studier

Pasientens forventning til behandlingen vil ha stor betydning for grad av placeboeffekt som utløses. Beecher (21) observerte at klinisk suksessrate var betydelig høyere i studier utført av personer som hadde gitt uttrykk for entusiasme for metoden i forhold til stu-

dier hvor behandler hadde gitt uttrykk for skepsis. Dette ble oppfattet som et uttrykk for forskjell i grad av forventning hos inkluderte pasienter (21). Det er klart at mange som driver klinisk forskning, er entusiaster av legning, noe som vil påvirke den forventning som pasientene har til behandlingen. I kliniske studier hvor placeboeffekten er et problem som feilkilde, er det således viktig å gi så saklig og nøytral informasjon som mulig.

Adekvat blinding

Det er ikke alltid mulig å unngå at pasient og oppfølgende kliniker skjønner eller blir informert om hva slags behandling som er blitt gitt, men mulighetene er kanskje større enn man skulle tro. Tradisjonell åpen galleveiskirurgi ble erstattet av laparoskopisk kirurgi i løpet av noen få år etter 1990 fordi man antok at laparoskopisk kolecystektomi førte til mindre kirurgisk traume, kortere rekonvalesens og sykmelding.

Majeed og medarbeidere publiserte i 1996 resultater fra en studie av 200 pasienter som etter innledning av narkose ble randomisert til laparoskopisk eller tradisjonell åpen kolecystektomi (22). Etter inngrepet avslutning ble buken tildekket slik at verken pasient eller de som fulgte pasienten visste utfallet av randomiseringen. Operasjonstiden var signifikant lengre i gruppen som ble operert laparoskopisk i forhold til gruppen med åpen kolecystektomi, mens ingen forskjell ble observert i forekomsten av kirurgiske komplikasjoner, liggetid eller sykmeldingstid. Det var noe mer bruk av smertestillende

medisiner etter åpen kirurgi, mens bruk av kvalmestillende medikamenter var større etter laparoskopisk kirurgi. Det ble videre vist at nivået av flere stresshormoner, som indikator på grad av kirurgisk traume, ikke var forskjellig. Resultatene, og tolkingen av disse, har vært meget omdiskutert, men studien demonstrerer muligheten til å gjennomføre evaluering av kirurgiske metoder med adekvat blinding trass i forskjellig kirurgisk tilgang.

Korrigerer for forventet placeboeffekt

I 1955 utførte Beecher en metaanalyse av 15 studier med 1082 pasienter hvor effekt av placeboterapi ved forskjellige lidelser ble evaluert (23). Han påviste at placeboeffekten var relativt forutsigbar, med en observert klinisk bedring på $35 \pm 2\%$ i de aktuelle studier. Ved studier hvor smerte ble evaluert, fant man en smertestillende effekt av placebo medikasjon som tilsvarte omtrent halve effekten av det som forventes etter en standarddose morfin. Dette har av noen vært brukt til å korrigere observert smerte etter behandling med nye metoder hvor man har antatt at behandlingen ville utløse maksimal placeboeffekt.

I figur 3 er smerteforløpet etter åpen versus laparoskopisk galleveiskirurgi registrert. Det fremkommer her en signifikant forskjell mellom gruppene. Dersom man antar at laparoskopisk kirurgi, med den aura av høyteknologisk medisin den representerer, vil fremkalle atskillig mer placeboeffekt enn tradisjonell, gammeldags åpen galleveiskirurgi, kan man estimere forventet opplevd smerte ut fra det som observeres etter tradisjonell åpen kirurgi og sammenlikne denne med det som observeres etter laparoskopisk kirurgi. Man finner da ingen overbevisende forskjell.

Bruk av placebokirurgi

Mange har hevdet at Hippokrates' ed ikke er forenlig med bruk av placebokirurgi eller «narreoperasjoner», og at det ikke er etisk forsvarlig å utsette pasienter for faren for komplikasjoner etter anestesi og kirurgi så lenge de ikke kan forvente nytte av inngrepet. En del kirurgiske behandlingsmetoder har vært forlatt etter hvert som man har fått en mer inngående forståelse av sykdommens patofysiologi. Total kolektomi ved epilepsi, fjerning av binyrer ved hypertensjon og laparotomi ved tuberkuløs peritonitt (21) er eksempler på behandlingsmetoder hvor det utvilsomt ville vært en lykke for pasienten å ha blitt randomisert til en eventuell kontrollgruppe.

I USA opplever man nå en opprivende debatt i massemediene og fagpressen etter at det ble gitt tillatelse til å gjennomføre en studie hvor man skal evaluere effekten av implantasjon av dopaminproduserende føtale celler hos pasienter med Parkinsons sykdom. 36 pasienter er planlagt operert i narokose med kraniotomi, hvorpå halvparten

skal randomiseres til implantasjon av dopaminproduserende celler. Alle pasientene skal behandles med lavdose ciklosporin i seks måneder etter inngrepet (24). Det er videre utført studier hvor man har observert betydelig effekt etter «narreatroskopi» ved gonartrose (25) og ved «narrekirurgi» ved Ménières sykdom (26).

Ved Haukeland Sykehus foregår det i samarbeid med Ullevål sykehus en studie der man evaluerer effekten av perkutan myokardial laserbehandling ved angina pectoris. Transmyokardial laserbehandling ved angina pectoris ble for første gang brukt i 1983. Resultater fra eksperimentelle og kliniske studier tyder ikke på bedring av myokardperfusjon og -funksjon, og 30-dagersmortaliteten etter transmyokardial laserbehandling er rapportert til å være opptil 20%. Ingen randomiserte studier var gjennomført da metoden ble akseptert av Food and Drug Administration (27). Det har vært hevdet at symptomatisk bedring ved denne metoden i stor grad skyldes placeboeffekt, noe som er vanskelig å dokumentere. Laserstudien ved Haukeland Sykehus og Ullevål sykehus er dobbeltblindet – pasientene ble etter kateterisering av venstre ventrikel randomisert til laserbehandling eller ikke. Dette er således en av de første studiene som gjør det mulig å evaluere grad av placeboeffekt etter laserbehandling av myokard.

Litteratur

1. Lind JA. A treatise of the scurvey. Edinburgh: 1753.
2. Clarke PI, Leaverton PE. Scientific and ethical issues in the use of placebo controls in clinical trials. *Annu Rev Public Health* 1994; 15: 19–38.
3. Troidl H. First step: the idea. *World J Surg* 1999; 23: 754–67.
4. Ekeberg Ø. Samspillet mellom lege og pasient – utfordringer og begrensninger. I: Vaglum P, Ekeberg Ø, Finset A, Hauff E, Moum T. Innføring i medisinske adferdsfag. Oslo: Cappelen Akademisk Forlag, 2000: 233–50.
5. Kaada B. Nocebo – placebo motpol. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1989; 109: 814–21.
6. Kaada B. Placebo-gåten mot sin løsning? *Tidsskr Nor Lægeforen* 1986; 106: 635–41.
7. Ekeland TJ. Placebofenomenet – hvordan kan det forstås? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 3017–20.
8. Domenighetti G, Casabianca A, Gutzwiller F, Martinoli S. Revisiting the most informed consumer of surgical services. *Int J Technol Assess* 1993; 9: 505–13.
9. Melmond KL. Unrecognized therapeutic measures. Placebo effect. I: Melmond KL, Morelli HF. *Clinical Pharmacology*. New York: MacMillan, 1972: 718.
10. Volgyesi JA. «Scholl for patients», hypnosis-therapy and psychoprophylaxis. *Br J Med Hypnotism* 1954; 5: 8–17.
11. Lehmann H, Retterstøl N, Simes T. Placeboeffekten hos pasienter i en psykiatrisk observasjonsavdeling. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1958; 78: 588–92.
12. Lasagna L, Mosteller F, von Felsinger JM, Beecher HK. A study of the placebo response. *Am J Med* 1954; 16: 770–9.
13. Amsterdam EA, Wolfson S, Gorlin R. New aspects of the placebo response in angina pectoris. *Am J Cardiol* 1969; 24: 305–6.
14. Bienenfeld L, Frishman W, Glasser SP. The

- placebo effect in cardiovascular disease. *Am Heart J* 1996; 132: 1207–21.
15. Egbert LD, Battit GE, Welch CE, Barlett MK. Reduction of post-operative pain by encouragement and instruction of patients. *N Engl J Med* 1964; 270: 825–7.
16. Boissell JP, Phillipon AM, Gauthier E, Schbath J, Destors JM, and the BIS Research Group. Time course of long-term placebo therapy effects in angina pectoris. *Eur Heart J* 1986; 7: 1030–6.
17. Glover RP, Davila JC, Kyle RH, Beard JC, Trout RG, Kitchell JR. Ligation of the internal mammary arteries as a means of increasing blood supply to the myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1957; 34: 661–78.
18. Cobb LA. Evaluation of internal mammary artery ligation by double-blind technique. *N Engl J Med* 1959; 260: 1115–8.
19. Garrison FH. *History of medicine*. 4. utg. Philadelphia: Saunders, 1929.
20. Hartz AJ, Manley JC, Walker JA, Gale HH, He Z, Assa J. Trends during 25 years of coronary artery bypass operation at St. Luke's Medical Center in Milwaukee, Wisconsin. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 829–33.
21. Beecher HK. Surgery as placebo. *JAMA* 1961; 176: 1102–7.
22. Majeed AW, Troy G, Nicholl JP, Smythe A, Reed MW, Stoddard CJ et al. Randomised, prospective, single-blind comparison of laparoscopic versus small-incision cholecystectomy. *Lancet* 1996; 347: 989–94.
23. Beecher HK. The powerful placebo. *JAMA* 1955; 159: 1602–6.
24. Freeman TB, Vawter DE, Leaverton PE, Godbold JH, Hauser RA, Goetz CG et al. Use of placebo surgery in controlled trials of a cellular-based therapy for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 988–92.
25. Moseley JB jr., Wray NP, Kuykendall D, Willis K, Landon G. Arthroscopic treatment of osteoarthritis of the knee: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. Results of a pilot study. *Am J Sports Med* 1996; 24: 28–34.
26. Bretlau P, Thomsen J, Tos M, Johnsen NJ. Placebo effect in surgery for Meniere's disease: nine-year follow-up. *Am J Otol* 1989; 10: 259–61.
27. Tjomsland O, Almdahl SM, Saatvedt K, Nordstrand K, Aaberge L. Transmyokardial laserbehandling – et nytt tilbud ved uttalt angina pectoris? *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; 119: 3597–601.

○