

Adel Kangaskokko, Pekka Louhiala, Aleksi Reito ja Teemu Karjalainen

Plasebovaikutus kirurgiassa

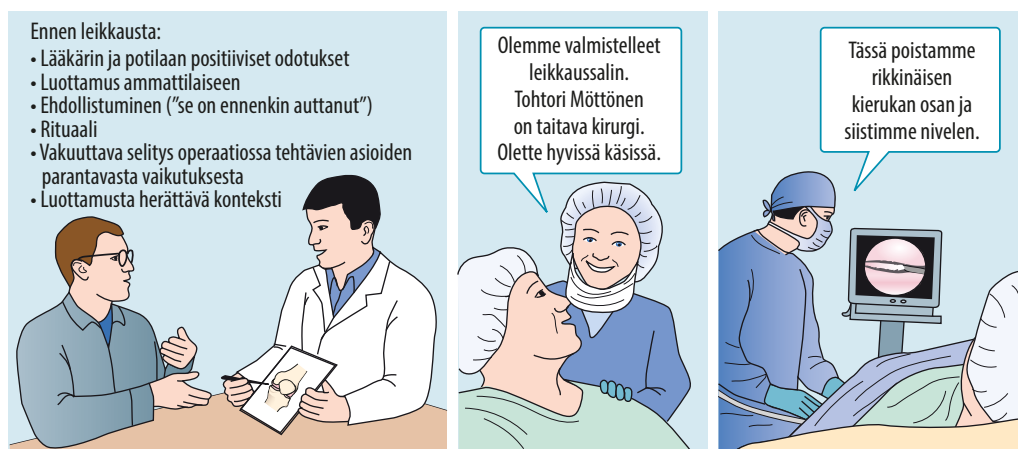
Kirurgisessa kontekstissa plasebovaikutusta on pidetty erityisen merkittävänä. Tämä käsitys perustuu erityisesti Henry Beecherin 1950-luvun tutkimuksiin. Beecherin päätelmät on sittemmin osoitettu hätäisesti tehdyiksi sekä metodologisten virheiden että käsitteellisten ongelmien vuoksi. Uudet meta-analyysit ovat 2020-luvulla osoittaneet, että kirurgian alan tutkimuksissa lumetoimenpiteen itsenäisesti aiheuttama hyöty on todennäköisesti vähäinen tai olematon. Kliinisessä käytännössä kirurgin persoona ja odotukset, hoidon kontekstuaaliset tekijät sekä potilaan odotukset ja mahdollinen ehdollistuminen vaikuttavat lopputulokseen, mutta ei ole kiistatonta näyttöä siitä, että kirurgia alana poikkeaisi tältä osin muista kliinisistä aloista.

Plasebovaikutus viittaa potilaan tilassa tapahtuvaan mitattavissa olevaan tai havaittuun kohentumiseen, joka ei johdu itse interventiosta, vaan potilaan odotuksista, ehdollistumisesta, uskosta hoitoon tai hoitoa ympäröivistä kontekstuaalisista tekijöistä (1). Suomen kielen vastine lumevaikutus on käsitteenä epäonnistunut, koska se tuo mieleen harhautuksen, silmänlumeen (2,3). Siksi käytämme tässä kirjoituksessa sanaa lume vain silloin, kun viittaamme tutkimuksen lumeryhmään.

Kirurgisten toimenpiteiden plasebovaikutusta on pidetty erityisen merkittävänä, koska

itse toimenpide on usein monimutkainen yhdistelmä fyysisiä, psykologisia ja rituaalisia elementtejä (KUVA). Näihin kuuluvat esimerkiksi potilaan kokemus leikkaussaliympäristöstä ja anestesiasta sekä tunne kirurgin auktoriteetista. Näiden osatekijöiden summa luo kokonaisuuden ympäristötekijöistä, odotuksista ja uskomuksista, joiden on ajateltu vaikuttavan merkittävästi hoitotuloksiin (4,5).

Tarkastelemme tässä katsauksessa kirurgiin toimenpiteisiin liittyvää plasebovaikutusta yhtäältä plasebovaikutustutkimuksen historian ja toisaalta viimeaikaisten tutkimusten valossa.



KUVA. Plasebovaikutuksen osatekijöitä kirurgiassa.

Käsitteet plasebo, plasebovaikutus ja lumeryhmä

Käsitteitä plasebo ja plasebovaikutus käytetään usein keskenään vaihdellen, mikä hankaloittaa niiden roolin arvioimista tutkimuksissa ja kliinisessä työssä. Lisäksi kirjallisuudessa jätetään usein huomioimatta, että plasebovaikutuksia voi ilmetä ilman varsinaista plaseboa (lumetta), mikä edelleen hämärtää käsitteiden ymmärtämistä (1,3).

Suomenkielisessä tieteellisessä kirjallisuudessa käytetään lähes yksinomaan käsitettä plasebovaikutus sekä silloin, kun tarkoitetaan tutkimuksen lumeryhmässä ilmeneviä hyödyllisiä vaikutuksia, että silloin, kun viitataan kliinisessä kontekstissa havaittuihin hyötyihin, jotka eivät ole selitettävissä hoitomenetelmän spesifisillä vaikutuksilla. Englanninkielisessä tieteellisessä kirjallisuudessa käytetään tutkimuksen lumeryhmän tapahtumista ajoittain nimitystä plasebovaste (placebo response), kun halutaan tehdä käsitteellinen ero siihen, mitä potilaalle tavanomaisessa hoidossa tapahtuu (placebo effect). Jos lumeryhmässä esimerkiksi 20 % potilaista raportoi kivun lievittyneen, kyse on plasebovasteesta. Vastaavasti plasebovaikutus ilmenee yksittäisen potilaan hoidossa silloin, kun myönteiset tulokset eivät selity intervention spesifisillä vaikutuksilla. Tässä katsauksessa käytämme yksinkertaisuuden vuoksi vain termiä plasebovaikutus, mutta pyrimme asiayhteydessä erottelemaan sen kaksi eri merkitystä.

Vaikka plasebovaikutuksia on tutkittu ja niistä on kirjoitettu yli 70 vuotta, on edelleen tavalista, ettei ymmärretä eroa tutkimuksen ja yksittäisen potilaan hoidon välillä. Tutkimuksen tavoite on tiedon lisääminen, ja lumeryhmä on tämän tiedollisen tavoitteen väline. Yksittäisen potilaan hoidon tavoite on tämän terveyshyöty. Hyvä hoitosuhde lievittää jo sinällään potilaan kokemia oireita. Tutkimuksen kontekstissa hoitosuhdetta ei joko ole lainkaan tai se on sivuosassa.

Siitä, mitä jonkin tutkimuksen lumeryhmässä tapahtuu, ei voida tehdä suoria päätelmiä

Vaikka kirurgisiin toimenpiteisiin näyttäisi liittyvän plasebovaikutuksia, niiden suuruudesta ei voida tehdä päätelmiä.

siitä, mitä kyseistä hoitoa saavalle yksittäiselle potilaalle tapahtuu kliinisessä kontekstissa.

Plasebovaikutuksen tutkimus alkaa

Plasebovaikutus osana lääketieteellisen hoidon tehoa nousi ensimmäistä kertaa valtavirran keskusteluun Henry K. Beecherin vuonna 1955 julkaiseman artikkelin ”The Powerful Placebo” myötä (6). Siinä hän loi pohjan ajatukselle, että

hoitovaste koostuu hoidon varsinaisen farmakologisen tai fysiologisen vaikutuksen lisäksi plasebovaikutuksesta.

Beecherin artikkeli oli sekä katsaus että meta-analyysi aiemmista plasebovaikutusta

koskeneista kokeellisista tutkimuksista. Lumeryhmien käyttö tutkimuksessa ja meta-analyysit olivat tuolloin vielä melko tuoreita asioita. Meta-analyysissa tutkimuksia oli 15, ja niiden aiheina oli monenlaisia tauteja ja oireita: ylähengitystieinfektio, yskä, ahdistuneisuus, matkapaahoinvointi, päänsärky, rintakipu, leikkauksen jälkeinen haavakipu ja lääkkeiden aiheuttamat mielialavaihtelut.

Päätulos oli, että plasebovaikutus on noin 35 % hoidon kokonaisvaikutuksesta. Tämä luku jäi elämään, joko muodossa ”kolmasosa potilaista saa avun plasebosta” tai ”plasebovaikutus on kolmasosa hoidon vaikutuksesta”. Beecher kehitti näitä ajatuksia kirurgisten toimenpiteiden näkökulmasta vuoden 1961 artikkelissaan ”Surgery as Placebo. A Quantitative Study of Bias” (7). Siinä hän kertasi oman aiemman tutkimuksensa tulokset ja perusteli sitä, miksi myös kirurgisia toimenpiteitä tulisi tutkia lumekontrolloidussa asetelmassa (6). Beecherin tutkimuksessa on sittemmin osoitettu vakavia puutteita.

Beecher piti kirurgiaan liittyvää plasebovaikutusta erityisen suurena, sillä leikkaukset ovat luonteeltaan kajoavia ja rituaalisia. Lisäksi, jos leikkaukseen päädytään, ollaan hyvin varmoja siitä, ettei konservatiivinen hoito riitä. Kaikki tämä lisää Beecherin mukaan potilaan uskoa hoidon tehokkuuteen ja luottoa kirurgiin. Hän korosti, että nämä tekijät voivat tuottaa positii-visia tuloksia, vaikka itse kirurginen interventio ei tarjoaisi fysiologista hyötyä.

Beecher käytti tapaustutkimuksena BIMAL-toimenpidettä eli bilateraalisen sisemmän rintavaltimon ligaatiota rintakipupotilaan hoidossa. Toimenpiteessä sisemmät rintavaltimot molemmin puolin rintakehää sidottiin kiinni. Ajatuksena oli, että tämä lisäisi verenvirtausta sepelvaltimoihin ja siten vähentäisi sepelvaltimotaudin oireita. Toimenpidettä käytettiin 1950-luvulla laajalti, ja monet potilaat raportoivatkin oireidensa helpottaneen. Lumekontrolloidut tutkimukset 1950-luvun lopulla kyseenalaistivat kuitenkin toimenpiteen tehon (8,9). Niissä lumeryhmälle tehtiin vain pintaviilto, mutta varsinaista ligaatiota ei suoritettu. Oireiden lievittyminen ei eronnut ryhmien välillä. Beecher laski, että toimenpiteiden plasebovaikutus oli vastaava kuin aiemmassa meta-analyyssissä (6,7).

Hoitoryhmä, lumeryhmä ja ei hoitoa -ryhmä

Beecherin ansiot lumekontrolloitujen ja sokkoutettujen tutkimusten edistämisessä ovat kiistattomat. Varsinkin hänen vuoden 1955 artikkelinsa nousi nopeasti klassikon asemaan. Vuoden 2025 kesäkuuhun mennessä siihen oli Google Scholar -tietokannan mukaan viitattu 3 142 kertaa.

Kesti yli 40 vuotta, että analyyysin vakavat puutteet osoitettiin. Kienle ja Kiene analysoivat vuonna 1997 Beecherin aineiston kokonaan uudelleen ja osoittivat sen heikkoudet (10). Meta-analyyysiin oli yhdistetty tutkimuksia hyvin erilaisista oireista, ja Beecher oli viitannut virheellisesti kahteen kolmasosaan analyyysin tutkimuksista.

Yksi Beecherin tutkimuksen heikkous oli se, että lumeryhmissä tapahtuneet muutokset selitettiin kokonaan lumeen antamisella eikä muita mahdollisia selittäviä tekijöitä huomioitu. Näitä olivat esimerkiksi spontaani toipuminen, muu samanaikainen hoito, paluu kohti keskiarvoa (regression towards mean) ja tutkimuksessa saatu huomio (Hawthorne-ilmiö). Kienlen ja Kienen mukaan meta-analyyysin tulokset voidaan ”täysin, uskottavasti ja helposti selittää ilman oletusta plasebovaikutuksesta”.

Toinen merkittävä Beecherin tutkimuksen

heikkous on se, että hän ei tehnyt eroa tutkimuksen lumeryhmässä ilmenevien suotuisien vaikutusten ja niiden kliinisessä työssä ilmenevien vaikutusten välillä, jotka johtuvat hyvästä hoitosuhteesta, hoitoon liitetyistä odotuksista ja oireiden spontaanista vaihtelusta. Tätä eroa ei ole Beecherin jälkeenkään usein ymmärretty, mistä johtuvat monet plasebovaikutuksiin liittyvät väärinkäsitykset.

Kienlen ja Kienen kritiikki Beecherin tutkimuksesta kyseenalaisti tämän johtopäätökset, ja he ehdottivatkin uutta menetelmää kontrolloiduissa tutkimuksissa mahdollisesti esiintyvän plasebovaikutuksen selvittämiseksi: etsitään tutkimukset, joissa on kolme ryhmää: hoitoryhmä (uusi lääke tai muu hoito), lumeryhmä ja ei hoitoa -ryhmä. Mahdollisesta plasebovaikutuksesta saataisiin tietoa vertaamalla kahta viimeksi mainittua ryhmää keskenään.

Plasebovaikutus odotettua vähäisempää

Hróbjartsson ja Gøtzsche julkaisivat vuonna 2001 analyyysin tutkimuksista, joissa oli hoitoryhmä, lumeryhmä ja ei hoitoa -ryhmä. (11). He löysivät 114 tutkimusta, jotka täyttivät mukaanottokriteerit. Lumeryhmien ja ei hoitoa -ryhmien välillä ei ollut eroa, kun mittausasteikko oli binaarinen (kyllä/ei) tai mitattava asia oli objektiivinen (esimerkiksi verenpaine). Kun mittausasteikko oli jatkuva ja päätemuuttuja subjektiivinen (esimerkiksi kipu tai pahoinvointi), pieni hyöty havaittiin kivun hoidossa: 100 millimetrin kipuaasteikolla ilmoitettu kipu väheni lumeryhmässä keskimäärin 6,5 mm, mikä on noin kolmasosa tavallisten kipulääkkeiden vaikutuksesta.

Tutkimus herätti ansaitusti paljon huomiota, mutta siitä tehtiin myös päätelmiä, jotka eivät vastanneet sen tuloksia. Yleinen tulkinta tutkimuksesta oli, että plasebovaikutusta ei olekaan olemassa. Asiahan oli päinvastoin: plasebovaikutuksen olemassaolo nimenomaan osoitettiin, mutta vain kun päätemuuttuja oli subjektiivinen. Tällöinkin plasebovaikutus oli vähäinen.

Kirjoittajat painottivat sitä, että he eivät tutkineet kliinisessä potilas-lääkärisuhteessa ilmeneviä vaikutuksia vaan vertailivat tutkimuksien

lumeryhmiä niihin, jotka eivät saaneet mitään hoitoa. Hoitosuhteeseen liittyvät vaikutukset saattoivat heidän mukaansa olla suurelta osin riippumattomia mahdollisesta samanaikaisesti annetusta vaikuttamattomasta lääkkeestä tai hoidosta.

Hróbjartssonin ja Gøtzschen meta-analyysissä ei ollut kirurgian alan lumekontrolloituja tutkimuksia. Heidän löydöksensä kumoavat kuitenkin vuosikymmeniä vanhan Beecheriltä peräisin olevan käsityksen yleisestä merkittävästä plasebovaikutuksesta tutkimuksissa. Kuten on jo käynyt ilmi, Beecher ei tehnyt eroa tutkimuskontekstin plasebovaikutusten ja hoitosuhteeseen liittyvien plasebovaikutusten, oikeammin hoitosuhdevaikutusten (3), välillä, eivätkä Hróbjartsson ja Gøtzsche tutkineet jälkimmäisiä lainkaan.

Käsitykset kirurgian plasebovaikutuksesta tarkentuvat

Tällä vuosikymmenellä on julkaistu kaksi merkittävää analyysia mahdollisesta kirurgisiin toimenpiteisiin liittyvästä plasebovaikutuksesta (1,12).

Jonas ym. tekivät systemoidun katsauksen ja meta-analyysin kirurgisiin ja muihin kajoaviin toimenpiteisiin liittyvistä plasebovaikutuksista (1). He löysivät 55 satunnaistettua tutkimusta, joissa tutkittavana oli joko kirurginen tai muu kajoava toimenpide ja joissa oli mukana lumeryhmä. Meta-analyysiin otettiin tutkimuksissa mitattuja jatkuvia muuttujia ja erityisesti tutkijoita kiinnosti mitattu kipu.

Koko aineistossa muut tekijät kuin itse toimenpide selittivät 65 % hoitotuloksesta. Kun päätemuuttujana oli kipu, nämä muut tekijät selittivät 78 % hoitotuloksesta. Koko aineistossa ja jatkuvien muuttujien osalta ero toimenpide- ja lumeryhmän välillä oli tilastollisesti merkitsevä (standardoitu keskiarvojen ero $SMD = 0,34$; 95 %:n luottamusväli, $lv\ 0,20-0,49$). Kun päätemuuttujana oli kipu, ero ryhmien välillä ei kuitenkaan ollut merkitsevä ($SMD = 0,13$; $lv\ -0,01-0,28$). Koko ryhmän herkkyysanalyysissä havaittiin, että suurissa tutkimuksissa vaikutuskoko oli pienempi.

Kirjoittajat löysivät vain yhden tutkimuksen,

jossa oli kolme ryhmää: toimenpideryhmä, lumeryhmä ja ei hoitoa -ryhmä. Kyseessä oli vuonna 2007 tehty refluksitaudin endoskoopista hoitoa koskeva tutkimus (13). Toimenpideryhmässä närästysoireet helpottivat selvästi, mutta lume- ja ei-hoitoa -ryhmien välillä ei ollut eroa.

Jonas ym. painottivat pohdinnassaan sitä, että vaikka kirurgisiin toimenpiteisiin näyttäisi liittyvän plasebovaikutuksia, niiden suuruudesta ei ole mahdollista tehdä päätelmiä.

Karjalainen ym. vertasivat systemoidussa katsauksessaan kirurgisia tutkimuksia, joissa oli käytetty lumeryhmää, sellaisiin tutkimuksiin, joissa kysymyksenasettelu oli sama, mutta lumeryhmän sijaan verrokkina oli ei-operatiivinen ryhmä (ei hoitoa, tavanomainen konservatiivinen hoito tai ohjattu harjoittelu) (12). Analyysiin päätyi 62 tutkimusta, joissa kirurgista hoitoa verrattiin lumeleikkaukseen, sekä 32 tutkimusta, joissa kirurgista hoitoa verrattiin ei-operatiiviseen verrokkiryhmään. Kolmessa tutkimuksessa oli kolme ryhmää: kirurgisen hoidon ryhmä, lumeryhmä ja ei-operatiivinen ryhmä.

Tutkimuksen mukaan kirurgisten toimenpiteiden kokonaisvaikutuksesta keskimäärin 67 % voidaan katsoa epäspesifisiksi vaikutuksiksi. Plasebovaikutusten (odotukset, ehdollistuminen, kontekstuaaliset tekijät) merkitystä arvioitiin niiden kolmen tutkimuksen perusteella, joissa oli lumeryhmän lisäksi ei-operatiivisen hoidon ryhmä. Näiden ryhmien ero jäi hyvin pieneksi eikä ollut tilastollisesti merkitsevä ($SMD = 0,13$; $lv\ -0,26-0,51$). Tämä tarkoittaa, että vaikka lumeleikkauksiin usein näyttää liittyvän merkittävä oireiden lievittyminen, suurin osa tästä selittyy epäspesifisillä tekijöillä, kuten sairauden luonnollisella kululla ja keskiarvoon palautumisella, eikä toimenpiteeseen tai hoitosuhteeseen liittyvällä plasebovaikutuksella.

Tutkijat havaitsivat myös, ettei plasebovaikutuksen suuruus kuitenkaan ole vakio eri kirurgisissa toimenpiteissä. Esimerkiksi ortopediset ja neuromodulatoriset leikkaukset, joissa subjektiiviset oireet kuten kipu ja toimintakyky ovat ensisijaisia mittareita, ovat alttiimpia plasebovaikutukselle kuin esimerkiksi syöpäkirurgia, jossa vaikutusten tulee olla objektiivisesti mitattavia (14,15).

Meta-analyysissa havaittiin edelleen, että ai-noastaan vertebroplastiassa ja virtsankarkailun nauhaleikkauksessa ei-operatiivisissa verrokki-ryhmissä saatiin suurempi hoitovaikutus kuin lumeleikkausryhmiä käyttäessä, kun muissa toimenpiteissä tutkimuksessa löytynyt hoito-vaikutus oli samankaltainen, olivatpa potilaat saaneet lumehoitoa tai eivät. Tämä haastaa ai-emman käsityksen kirurgisten toimenpiteiden suuresta plasebovaikutuksesta.

Tutkijoiden päätelmä oli, että vaikka lume-leikkausten käyttö tarjoaa tarkimman tavan arvioida kirurgisten toimenpiteiden todellista tehokkuutta, niiden lisäarvo on usein vähäinen, mikäli kirurgia ei osoittaudu vaikuttavaksi, kun sitä verrataan ei-operatiiviseen hoitoon.

Lopuksi

Kirurgisten toimenpiteiden plasebovaikutus-ten merkitys on ollut pitkäaikainen kiistanai-he, ja niiden tutkiminen on tuonut esiin sekä metodologisia että eettisiä haasteita. Beecherin vuonna 1961 esittämä arvio noin 35 %:n plase-bovaikutuksesta on osoittautunut vääräksi sekä jo vuonna 1997 esitetyn metodologisen kritii-kin että tällä vuosikymmenellä tehtyjen meta-analyysien valossa (1,10,12).

Kymmenien eri tautitiloja ja hoitoja koskevi-en satunnaistettujen tutkimusten yhdistäminen meta-analyysiin on ongelmallista, ja tulokset eivät ole yhtä luotettavia kuin meta-analyy-

Ydinasiat

- » Merkittävän plasebovaikutuksen on us-kottu liittyvän kirurgisiin toimenpiteisiin, mutta tämä käsitys on perustunut vir-heelliseen metodologiaan ja käsitteelli-seen sekaannukseen.
- » Kirurgian alan tutkimuksissa lumetoi-menpiteen itsenäisesti aiheuttama hyöty on todennäköisesti vähäinen tai olema-ton.
- » Kliinisessä käytännössä plasebovaikutus voi olla merkittävä, mutta ei ole näyttöä siitä, että se kirurgiassa eroaisi muista eri-koisaloista.

seissa, joiden osatutkimukset ovat olennaisesti samankaltaisia. Tässä katsauksessa kuvaamiem-me meta-analyysien tulokset ovat kuitenkin sa-mansuuntaisia keskenään.

Kirurgian alan tutkimuksissa lumetoimen-piteen itsenäisesti aiheuttama hyöty on toden-näköisesti vähäinen tai olematon. Kliinisessä käytännössä kirurgin – kuten kenen tahansa lääkärin – persoona ja odotukset, hoidon kon-tekstuaaliset tekijät sekä potilaan odotukset ja mahdollinen ehdollistuminen vaikuttavat lopputulokseen, mutta ei ole näyttöä siitä, että kirurgia alana poikkeaisi tältä osin muista klii-nisistä aloista. ■

ADEL KANGASKOKKO, LL, terveystieteiden lääkäri
Pirkanmaan hyvinvointialue, Tammelakeskuksen
terveysasema

PEKKA LOUHIALA, LT, PhD, lääketieteen etiikan dosentti, vieraileva tutkija
Tampereen yliopisto, yhteiskuntatieteiden tiedekunta,
terveystiede
Helsingin yliopisto, Clinicum, kansanterveystieteen osasto

ALEKSI REITO, LT, dosentti, ortopedian ja traumatologian erikoislääkäri
Tays, Tules-keskus

TEEMU KARJALAINEN, LT, käsikirurgian dosentti
Tays, Tules-keskus

VASTUUTOIMITTAJA

Ville Sallinen

SIDONNAISUUDET

Adel Kangaskokko: Ei sidonnaisuuksia

Pekka Louhiala: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Roche)

Aleksi Reito: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (VK-kustannus), hankkeet (Vaikuttavuus ja priorisointi -hanke, PSHP), muut sidonnai-suudet (kirjoituspalkkio: Lääkärilehti, SOMTY ry, Duodecim)

Teemu Karjalainen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Summed Oy)

KIRJALLISUUTTA

1. Jonas WB, Crawford C, Colloca L, ym. To what extent are surgery and invasive procedures effective beyond a placebo response? A systematic review with meta-analysis of randomised, sham controlled trials. *BMJ Open* 2015;5:e009655.
2. Partinen M. Lume. Duodecim 1989;20:1691–92.
3. Louhiala P. Plasebon arvoitus. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2021.
4. Gu AP, Gu CN, Ahmed AT, ym. Sham surgical procedures for pain intervention result in significant improvements in pain: systematic review and meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 2017;83:18–23.
5. Niemansburg SL, Tempels TH, Dhert WJA, ym. Societal impacts of regenerative medicine: reflections on the views of orthopedic professionals. *Regene Med* 2015;10:17–24.
6. Beecher HK. The powerful placebo. *JAMA* 1955;159:1602–6.
7. Beecher HK. Surgery as placebo. A quantitative study of bias. *JAMA* 1961;176:1102–7.
8. Dimond EG, Kittle CF, Crockett JE. Evaluation of internal mammary artery ligation and sham procedure in angina pectoris. *Circulation* 1958;18:712–3.
9. Cobb LA, Thomas GI, Dillard DH, ym. Evaluation of internal mammary-artery ligation by double-blind technic. *N Engl J Med* 1959;260:1115–8.
10. Kienle GS, Kiene H. The powerful placebo effect: fact or fiction? *J Clin Epidemiol* 1997;50:1311–8.
11. Hróbjartsson A, Gøtzsche P. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *N Engl J Med* 2001;344:1594–602.
12. Karjalainen T, Heikkinen J, Busija L, ym. Use of placebo and nonoperative control groups in surgical trials. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2022;5:e2223903.
13. Schwartz MP, Wellink H, Gooszen HG, ym. Endoscopic gastroplication for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease: a randomised, sham-controlled trial. *Gut* 2007;56:20–8.
14. Benedetti F, Carlino E, Pollo A. How placebos change the patient's brain. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:339–54.
15. Finniss DG, Kaptchuk TJ, Miller F, ym. Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *Lancet* 2010;375:686–95.