

Was wollen und sollen wir nun mit dem Placeboeffekt anfangen? Zweite Antwort: Die Placeboantwort maximieren ...

von Prof. Dr. Manfred Schedlowski, Priv. Doz. Dr. Ulrike Bingel, Prof. Dr. Paul Enck, Prof. Dr. Winfried Rief (v.l.n.r., Autorenkollektiv www.placebo-competence.eu)



In einer Anfang 2013 veröffentlichten Übersichtsarbeit hatten wir die

Frage gestellt, was die zahlreichen Erkenntnisse zu den neuropsychologischen Wirkmechanismen der Placeboantwort im medizinischen und pharmakologischen Alltag eigentlich erreicht haben oder erreichen sollen (Enck P, Bingel U, Schedlowski M, Rief W. The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? *Nat Rev Drug Discov* 2013;12(3):191-204). In vier Teilen wollen wir versuchen, darauf schlüssige Antworten zu geben. In der PM-Report-Ausgabe vom 19.2.2013 hatten wir argumentiert, dass es im Rahmen von Medikamentenentwicklung gilt, die Placeboantwort zu mini-

mieren. Unsere zweite Antwort heißt: Die Placeboantwort maximieren ...

Da im klinischen Alltag bei jeder Behandlung, und daher auch bei Medikamenten, die Placeboantwort in der Symptomverbesserung des Patienten auf jeden Fall enthalten ist, macht es Sinn, diese Besserung zu maximieren, und dies kann unter der Annahme einer eher konstanten pharmakologischen Wirkung nur dadurch erzielt werden, dass die Placeboantwort maximiert wird. Es ist daher sowohl aus Sicht des Arztes wie aus Sicht des Patienten wünschenswert, dass die der Placeboantwort unterliegenden Mechanismen (Erwartungen einerseits, Lernprozesse und Konditionierung andererseits sowie die Beeinflussung der Arzt-Patienten-

ten-Beziehung) systematisch auf ihre Anwendbarkeit und Optimierung in der klinischen Routine erforscht und erprobt werden.

Der Einsatz von Placebos in der klinischen Praxis

Es scheint so zu sein, dass die Verschreibung von „reinen“ Placebos (Tabletten u. a. ohne Wirkstoff) oder „unreinen“ Placebos (Medikamenten, die für die Indikation keine Wirkung haben) im klinischen Alltag häufig ist: Mehr als 80% aller Ärzte geben in Befragungen weltweit an, dies mehr als einmal im vergangenen Jahr getan zu haben. Dies hat, wenn es ohne die Zustimmung des Patienten erfolgt (was die Regel sein dürfte) erhebliche ethische Implikationen im Hinblick auf Patientenautonomie und Einwilligung zur Behandlung. Einige neuere experimentelle Untersuchungen legen jedoch nahe, dass die Wirksamkeit von Placebos auch dann erhalten bleiben, wenn der Patient darüber aufgeklärt wird, dass er ein Placebo bekommt – und Umfragen unter Patienten legen nahe, dass viele Patienten dies auch für akzeptabel und wünschenswert halten (Hull et al., BMJ 2013;346:f3757).

Der Umgang mit Patientenerwartungen

Die offene Applikation eines Analgetikums fördert die analgetische Wirkung eines Medikamentes, eine verdeckte Applikation kann sie aufheben, wie in experimentellen Untersuchungen gezeigt werden konnte. Auch bei invasiven medizinischen Eingriffen, wie z. B. einer Herzchirurgie, ist die Erwartung des Patienten bezüglich der Folgen des Eingriffes ein zentraler, wesentlicher Prädiktor der post-operativen Morbidität und Behinderung. Diese Erwartungen vor einer Therapie sagen auch die Langzeit-Überlebensrate einer Herzgefäß-Chirurgie vorher, selbst wenn man andere medizinische, soziographische und psychosoziale Variablen in die Berechnung einbezieht. Ähnliche Ergebnisse wurden auch für orthopädische Eingriffe, für die tiefe Hirnstimulation beim M. Parkinson oder in der Behandlung der Depressi-

on gezeigt. Daher erscheint es wichtig, die Erwartungen der Patienten vor und während der Behandlung zu optimieren, um die medizinische Behandlung zu verbessern.

Wie dies jedoch in komplexen medizinischen Settings erreicht werden kann, ist nach wie vor Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen. Kurze psychologische Interventionen können auch von medizinischem Personal eingesetzt werden, um solche Erwartungen zu erfassen und zu harmonisieren: zu optimistische Erwartungen sind dabei ebenso wenig adäquat wie übermäßig negative Erwartungen und sollten durch ein „Re-Attribuierungstraining“ realistischer gestaltet werden, um deren kognitiven und emotionalen Einfluss auf den Therapieerfolg zu steuern.

Zu einer solchen Maßnahme gehört auch der sorgfältige Gebrauch der Sprache und die Bereitstellung angemessener Informationen für den Patienten über die Therapie und den zu erwartenden Therapieverlauf. So konnte in den USA beobachtet werden, dass nahezu 50% der Patienten kein angemessenes Verständnis davon hatten, was ihnen ihr Arzt bei einer Visite erklärt hatte. Dies weist auch auf die Notwendigkeit hin, gerade dieses Element der Arzt-Patienten-Interaktion zu verbessern. Dies betrifft auch Patienteninformationen durch Beipackzettel und Aufklärungsblätter, die oftmals unverständlich und vor allem oder ausschließlich aus juristischer Sicht (Absicherung des Untersuchers und/oder Herstellers) erstellt worden sind.

Einsatz von Konditionierungsprozessen im klinischen Alltag

Nicht nur die Erwartungen der Patienten können genutzt werden, um Therapieverläufe zu optimieren, dies kann auch durch den Einsatz von Lernmechanismen (Konditionierung) im klinischen Alltag erfolgen. Experimente haben gezeigt, dass der Prozess des „assoziativen Lernens“ genutzt werden kann, um Analgesie zu erzeugen oder um physiologische, neuroendokrine und immunologi-

sche Funktionen zu modulieren. Versteht man jedoch die Langzeiteinnahme von Medikamenten als einen Lernprozess, lässt sich auf diese Weise auch die Behandlung optimieren, lassen sich unerwünschte Nebenwirkungen minimieren und Behandlungskosten einsparen.

Eine solche Strategie ist der Einsatz eines „partiellen Verstärkungslernens“ in der Medikamententherapie: Dabei wird nach einer Lernperiode kontinuierlicher Medikamentengabe gelegentlich eine Medikamentengabe durch ein Placebo ersetzt, z. B. in einem festen Verhältnis von 1:3 oder 1:4, jedoch randomisiert, so dass der Patient nicht weiß, an welchen Tagen das Placebo gegeben wird. Klinische Versuche bei Patienten mit Psoriasis und mit ADHD haben gezeigt, dass trotz der reduzierten Medikamentendosierung die klinische Wirkung nicht verloren geht. Zukünftige Forschung wird zeigen müssen, unter welchen klinischen Bedingungen und bei welchen Erkrankungen solche Strategien erfolgreich sein können.

Optimieren der Arzt-Patienten-Beziehung

Die Nutzung von Erwartungs- und Lernstrategien zur Maximierung der Placeboresponse sollten kombiniert werden mit Maßnahmen der Verbesserung der unmittelbaren Interaktion zwischen Arzt und Patient. Experimente haben gezeigt, dass allein der Wechsel von einem mehr kurzen, technisch orientierten zu einem empathischen, emotional warmen Interaktionsstil auf Seiten des Arztes die Effektivität einer (Placebo-)Behandlung erheblich verbessern kann. Empathische Hausärzte „erzeugten“ in einer englischen Studie mit mehr als 300 Patienten eine um einen Tag verkürzte Dauer einer saisonbedingten Erkältungskrankheit. Andere Komponenten empathischen Verhaltens umfassen das Interesse an der Gesundheit des Patienten, seinen Erwartungen im Hinblick auf die bevorstehende Behandlung und die Diskussion von Bewältigungsmechanismen (Coping) und emotionalen

Problemen. Eine positive Bewertung der vorgesehenen Behandlung gehört dazu ebenso wie das Vermeiden unnötiger Unsicherheiten („hilft Ihnen vielleicht ...“).

Alle diese Maßnahmen bedeuten auch ein Umdenken der gegenwärtigen

Praxis klinischer Studien, vor allem nach einer Medikamentenzulassung. In dieser Phase sollten Medikamentenversuche vor allem daran orientiert sein, die optimalen klinischen Bedingungen für ihren Einsatz in der Praxis zu eruieren, eine maximale

Wirksamkeit bei minimaler Nebenwirkungsrate und beschränkten Therapiekosten in einem realistischen klinischen Szenario zu erzielen. Erst dies erlaubt die Einschätzung des tatsächlichen klinischen Potentials eines Medikamentes.
