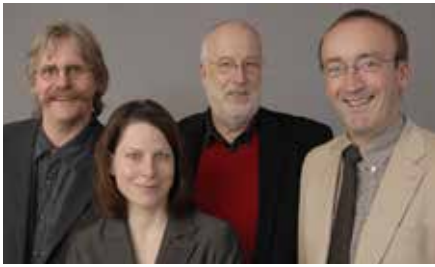


Was wollen und sollen wir nun mit dem Placeboeffekt anfangen? Vierte Antwort: Noceboeffekte auf jeden Fall vermeiden ...



von Prof. Dr. Manfred Schedlowski, Prof. 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 neurophysiologischen und -psychologischen 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. Im Special Pharma Research des PM-Report vom Februar 2013 hatten wir argumentiert, dass es im Rahmen von Medikamentenentwicklung gilt, die Placeboantwort zu minimieren, in der Ausgabe vom August 2013 hatten wir postuliert, dass die Placeboantwort im klinischen Alltag maximiert werden sollte. In der Dezember-Ausgabe 2013 ging es um die Individualisierung der Placeboantwort. Unsere vierte und letzte Antwort heißt: Noceboeffekte auf jeden Fall vermeiden ...

Die Noceboantwort (oder in klinischen Studien: der Noceboeffekt) ist die „dunkle Seite der Macht“, die der Placeboantwort zugerechnet wird.

Es gibt keine Nocebos, aber es gibt den Noceboeffekt!

Noceboeffekte nennt man die Entwicklung negativer Effekte (Symptome, Krankheitszeichen), die einem Medikament zugeschrieben werden,

obwohl das Medikament selbst das Entstehen dieser Symptome nicht erklären kann. Nicht nur unerwünschte Symptome selbst, sondern auch eine verminderte Wirksamkeit durch Umgebungsfaktoren werden als Noceboeffekte zusammengefasst. Sie sollten allerdings von einer reinen Attribuierung unterschieden werden, z. B. von Symptomen, die bereits vor Medikamenteneinnahme bestanden, dann aber dem Medikament zugewiesen werden.

Mechanismen der Noceboantwort

Ähnlich wie bei der Placeboantwort spielen sowohl Lernerfahrungen als auch Erwartungen bei der Noceboantwort eine Rolle. Sie finden sich daher in klinischen Studien und lassen sich in Laborexperimenten nachstellen: Wenn Patienten über die potentiellen Nebenwirkungen eines Medikamentes ausführlich informiert werden berichten sie mehr Symptome als Patienten, die nur begrenzte Informationen erhalten haben. Neurophysiologische Studien belegen dabei, dass die Erwartung von Symptomen bereits Hirnareale aktivieren, die auch beim Auftreten der Symptome aktiviert werden und so eine Wahrnehmung dieser Symptome vorbereiten und erhöhen. Dies geht soweit, dass negative Erwartungen (z. B. eine Hyperalgesie) die schmerzlindernde Wirkung eines Opioids vollständig blockieren kann. Ein häufig zitiertes Beispiel für einen konditionierten Noceboeffekt ist das Auftreten antizipatorischer Übelkeit bei Patienten im Rahmen einer Chemotherapie. Soziales Lernen (Modell-Lernen) spielt ebenfalls für den Noceboeffekt eine Rolle (Vögtle E et al. *Pain* 2013;154:1427-33), ebenso wie die Qualität der Arzt-Patient-Beziehung.

Prädiktoren des Noceboeffekts

Im klinischen Alltag wie in klinischen Studien kommt es darauf an, rechtzeitig zu erfahren (oder zu antizipieren), wer Nebenwirkungen entwickelt und wer nicht. Erwartungen von Nebenwirkungen sind ein guter

Prädiktor für spätere Nebenwirkungsberichte. Auch frühere Symptome sagen das Auftreten von Nebenwirkungen voraus, ebenso wie Sorgen, eine allgemeine Ängstlichkeit im Zusammenhang mit Medikamenteneinnahme und anderes. Insgesamt gibt es jedoch bislang keine sichere Vorhersage von Nebenwirkungen auf der Basis von Persönlichkeitsprofilen oder anderen individuellen Merkmalen, ebenso wenig wie für die Placeboantwort.

Quellen des Noceboeffekts im medizinischen Alltag

Am evidentesten sind Noceboeffekte in klinischen Studien beim Auftreten von Nebenwirkungen im Placeboarm, bei denen sie von 50 bis 70% der Patienten berichtet werden. Hier können sowohl eine unvollständige Verblindung als auch unausgewogene Informationen über potentielle Nebenwirkungen eine treibende Rolle spielen. Weiterhin sind natürlich frühere und negative Erfahrungen der Patienten mit diesem oder einem ähnlichen Medikament von Bedeutung, ebenso wie eine Tendenz somatische Symptome zu entwickeln und zu berichten, negative Vorstellungen über das Medikament und allgemeine Ängstlichkeit (de la Cruz M et al. *Cancer* 2010;116:766-74).

Im klinischen Alltag treten Noceboeffekte vor allem im Zug unangemessener oder falsch verstandener Arzt-Patienten-Beziehungen auf, z. B. bei falsch verstandenen Diagnosen und unangemessener Verwendung von Fachterminologie, die der Patient nicht oder nicht hinreichend versteht, z. B. den „negativen Befund“ einer diagnostischen Maßnahme. Falsche Erwartungen und unvollständig verstandene medizinische Ratschläge können ebenfalls Noceboeffekte erzeugen (Häuser W et al. *Dtsch Arztebl Int* 2012;109:459-65). Sie sind sicherlich zu einem großen Teil verantwortlich für schlechte Medikamentencompliance und das Absetzen von Medikamenten bei vielen chronischen Erkrankungen (siehe dazu http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf).

In Patienteninformationssystemen (Aufklärungsformularen, Beipackzetteln usw.) können Noceboeffekte als Konsequenz aus exzessivem und ungewichtetem Auflisten aller potentiell möglichen Nebenwirkungen auftreten, während auf der anderen Seite die positiven Wirkungen der Behandlung oft nicht gelistet werden. Der Grund dafür ist natürlich die vor allem rechtliche Natur solcher Informationen für Patienten, die zur Absicherung der Hersteller bzw. Therapeuten entworfen werden. Ein falsches Verständnis der relativen Risiken des Auftretens unerwünschter Nebenwirkungen trägt häufig dazu bei, dass Noceboeffekte auftreten (Krska & Morecroft. *Drug Saf* 2013;36:673-80).

Schließlich werden Noceboeffekte auch durch öffentliche Medien erzeugt oder verstärkt. Es konnte gezeigt werden, dass Medienberichte über Nebenwirkungen von neuen Medikamenten, von Medikamentenumstellung auf Generika oder über öffentliche Gesundheitsrisiken dazu beitragen können, in großem Umfang die Berichte über Noceboeffekte zu beeinflussen (Faasse K et al. *BMJ Open* 2012;2(4)).

Vermeiden von Noceboeffekten

Eine der wichtigsten Aufgaben der Zukunft in der Medizin wird es sein, die Entwicklung von Noceboeffekten und die dadurch verursachte oder verstärkte schlechte Medikamentencompliance durch Präventionsprogramme zu verhindern, da die Mehrzahl der Patienten mit chronischen Krankheiten entgegen ärztlichem Rat die Medikamenteneinnahme eigenständig unterbricht oder modifiziert. Zu solchen Präventionsprogrammen gehört auch die Aufklärung über mögliche Noceboeffekte und Strategien im Umgang damit, falls sie auftreten. Gesundheitsspezialisten sollten sich darüber im Klaren sein, dass jeder einzelne Kommentar und jede einzelne Erklärung für den Patienten das Risiko in sich trägt, entweder hilfreiche oder schädliche Erwartungen zu erzeugen.