

Nervenarzt
<https://doi.org/10.1007/s00115-020-00953-6>

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2020



Y. Nestorici^{1,2} · J. Kleine-Borgmann³

¹ Klinische Psychologie, Helmut-Schmidt-Universität, Hamburg, Deutschland

² Systemische Neurowissenschaften, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

³ Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin Essen, Essen, Deutschland

Der Schein trügt nicht – klinische Evidenz und neue Forschungsansätze zum Open-label-Placebo

Seit mehreren Jahren wird der Placeboeffekt in experimentellen und klinischen Studien beobachtet und systematisch untersucht. Dabei können allein Kontextfaktoren, wie Erwartungs- und Lernmechanismen, das Ergebnis einer Behandlung verbessern (zusammengefasst in [8]). Mittlerweile ist die Wirkung des Effekts auf verschiedene Maße des Behandlungsergebnisses auch metaanalytisch belegt [24]. Der Placeboeffekt wird dabei als Zusammenfassung physiologischer und psychologischer Veränderungen verstanden, die als Folge der Einnahme einer inerten (also wirkstofffreien) Substanz oder einer Scheinintervention auftreten. Die sogenannte Placeboantwort ist ein psychoneurobiologisches Phänomen, dessen Entstehung in einem Zusammenspiel von Erwartungsfaktoren, Lernmechanismen und Behandlungskontext gründet. Wissenschaftliche Untersuchungen der letzten Jahre belegen eindrücklich die Komplexität dieses Systems, das sowohl periphere als auch zentralnervöse Mechanismen einbezieht.

Einer einfachen Translation des Placeboeffekts in den klinischen Alltag stand bislang jedoch ein sowohl juristisches als

Y. Nestorici und J. Kleine-Borgmann teilen sich die Erstautorenschaft.

auch ethisches Dilemma im Weg: Bei der „traditionellen“ Anwendung von Placebobehandlungen galt es als notwendig, den Patienten über das Wesen der Placebobehandlung im Unklaren zu lassen. Der schmerzgeplagte postoperative Patient beispielsweise erhielt eine Kochsalzinfusion anstatt eines wirksamen Analgetikums, ohne darüber in Kenntnis gesetzt zu werden.

Dieses Dilemma könnte sich in Zukunft jedoch erübrigen: Randomisierte, kontrollierte Studien der letzten fünf Jahre legen nahe, dass die Verschleierung der Wirkstofffreiheit eines Placebos für die Ausprägung eines Placeboeffekts gar nicht notwendig sein könnte. Interessanterweise scheint eine offen kommunizierte Gabe von wirkstofffreien Tabletten oder Kapseln, sogenannten Open-label-Placebos (OLP), ebenfalls zu positiven Veränderungen hinsichtlich der untersuchten Beschwerdebilder zu führen [7].

» Bisherige Studien liefern einen beeindruckenden ersten Wirknachweis für den klinischen Nutzen von OLP

Die bislang verfügbaren Studien (► Tab. 1) beruhen zwar überwiegend auf kleinen Stichproben zwischen 20 und 120 Patienten, stellen aber insgesamt einen beeindruckenden ersten Wirknachweis („proof of concept“) für den klinischen

Nutzen von OLP dar. Die Ergebnisse weisen auf eine signifikante Reduktion der Symptomlast bei Schmerzerkrankungen (episodische Migräne [11], chronischer Rückenschmerz [6, 15], Reizdarmsyndrom [12]), neuropsychiatrischen Syndromen (chronisches Fatiguesyndrom bei Tumorerkrankungen [25], Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom [21]), Depression [14] und bei allergischer Rhinitis [22] hin. Vergleichbar zu den Effektgrößen, die im Rahmen traditioneller Placeboanwendungen beobachtet wurden, legen diese Studien nahe, dass auch bei OLP subjektive und patientenberichtete Outcomes wie Schmerzempfinden stärker beeinflusst werden als objektive Outcomes wie Bewegungsparameter der Wirbelsäule oder Laborparameter.

Warum und wie OLP wirken, ist bislang weitgehend unklar, ebenso die Wirkungsdauer und die Gründe für ein besonders gutes oder fehlendes Ansprechen auf OLP. Mögliche Konzepte sind psychologische Mechanismen, wie die Umattribuierung natürlicher Fluktuationen bei chronischen Schmerzerkrankungen, und neurobiologische Prozesse, wie komplexe neurokognitive Erwartungs- und Vorhersagemechanismen („Bayesian brain concept“, siehe unten), die Untersuchungsziel vieler aktueller und noch andauernder wissenschaftlicher Arbeiten sind [13].

Der bisherige wissenschaftliche Stand legt jedoch nahe, dass OLP der mögli-

Leithema

Tab. 1 Auswahl der wichtigsten Studien zur Wirkung von Open-label-Placebos bei Patienten (chronologische Reihenfolge)

Autoren	Endpunkt	N	Intervention	Bedingung	Hauptergebnis
Kleine-Borgmann et al. [15]	Schmerzintensität	127	OLP+ST	Chronische Rückenschmerzen	Reduktion von Schmerz ($d = 0,44$), subjektiver Beeinträchtigung, Depressivität
Zhou et al. [25]	Symptomlast	40	OLP	Tumorassoziertes Fatiguesyndrom	Symptomlinderung ($d_{\text{prä-post}} = 0,70$)
Schaefer et al. [22]	Symptomlast	46	OLP	Allergische Rhinitis	Symptomlinderung, positive Korrelation mit Lebensqualität (#)
Carvalho et al. [6]	Schmerzintensität	97	OLP+ST	Chronische Rückenschmerzen	Reduktion von Schmerz und subjektiver Beeinträchtigung ($d = 0,46$ bis $d = 0,76$)
Kam-Hansen et al. [11]	Schmerzintensität	66	OLP	Episodische Migräne	Schmerzreduktion im Vergleich zur unbehandelten Attacke; Reduktion unter OLP beträgt 60 % der Reduktion unter Rizatriptan
Kelley et al. [14]	Symptomlast	20	OLP	Depression	Symptomlinderung ($d_{\text{prä-post}} = 0,56$)
Kaptchuk et al. [12]	Symptomlast	80	OLP	Reizdarmsyndrom	Symptomlinderung ($d = 0,79$, Global Improvement Scale), statistischer Trend zu verbesserter Lebensqualität
Sandler et al. [21]	Symptomlast	26	OLP+ST ^a	ADHS	Subjektive Symptomlinderung unter Dosisreduktion (#), keine Veränderung zur Baseline (hohe Dosis) in der Bewertung durch Eltern

ADHS Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom; OLP Open-label-Placebo, ST Standardtherapie

^aDosierungsschema mit absteigender Dosierung der ST und Einsatz von OLP als Zusatztherapie

d = Effektstärke, Cohens d für kontrollierte Vergleiche; $d_{\text{prä-post}}$ = Effektstärke, Cohens d für unkontrollierte Vergleiche, # = keine Effektstärken angegeben

che Schlüssel zur ethisch und juristisch einwandfreien klinischen Nutzung des Placeboeffekts sein könnten. Erste Protokolle, etwa zum OLP-Einsatz in der Suchtmedizin, wurden kürzlich vorgestellt [1]. Neuere Studien zeigen zudem, dass viele Patienten auf OLP vorbereitet sind: Nach kurzer Erläuterung der Hintergründe von OLP erklärten sich in einer amerikanischen Umfrage 62 % interessiert an einer Einnahme [9]. Eine kleinere Studie in Großbritannien erzielte vergleichbare Ergebnisse [2].

Aktuelle Studienlage

Die traditionelle, das heißt verdeckte Placeboanwendung ist im Rahmen der Placeboanalgesie gut erforscht, es sind verschiedene psychologische, neurobiologische und neurobiochemische Korrelate bekannt (zusammengefasst in [8]). Im Gegensatz dazu existieren zur offenen Placebogabe bislang nur wenige Untersuchungen, die zwar kaum Aufschluss über mechanistische Hintergründe bieten, jedoch im Hinblick auf die Wirkung in verschiedenen Patientenkollektiven vielversprechend sind. Eine erste Metaanalyse, die fünf OLP-Studien einschloss, konnte eine signifikante positive Wirkung von OLP im Vergleich zu Kontrollbedingun-

gen ohne Behandlung mit einer Effektstärke im mittleren bis hohen Bereich bestätigen [7].

Eine der ersten Studien zu OLP untersuchte deren Wirkung auf die Symptomlast von Patienten mit Reizdarmsyndrom [12]. Insgesamt 80 überwiegend weibliche Patienten wurden in zwei Gruppen randomisiert: Während die eine Gruppe für 3 Wochen OLP mit der Information erhielt, dass diese in klinischen Studien bereits positive Effekte auf die Reizdarmsymptomatik gezeigt hätten, blieb die andere Gruppe ohne zusätzliche Intervention und Medikation. Patienten der OLP-Gruppe wiesen nach Ablauf der Studie eine signifikant reduzierte Symptomlast und -schwere im Vergleich zur Kontrollgruppe auf.

Auch auf episodische Erkrankungen, wie in der Attackenbehandlung der Migräne, scheinen OLP einen positiven Einfluss zu haben. Kam-Hansen et al. [11] konnten in einer Stichprobe von 66 Patienten mit episodischer Migräne zeigen, dass offen kommunizierte Placebotabletten zu einer Schmerzlinderung akuter Migräneattacken führen können. In einem Within-subject-Design erhielten die Patienten bei insgesamt 6 Migräneattacken jeweils eine Tablette, die als das Triptan „Maxalt“ (Maxalt-MLT, Merck

and Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA; Wirkstoff Rizatriptan), als „Placebo oder Maxalt“ oder als „Placebo“ bezeichnet war. So entstanden 3 Bedingungen: Eine korrekt bezeichnete Verumbedingung („Maxalt“), eine traditionelle Placebobedingung (Placebo als „Maxalt“ bezeichnet) und eine OLP-Bedingung (Placebo als „Placebo“ bezeichnet). Die Schmerzbewertung einer vorausgegangenen, nicht behandelten Migräneattacke galt als Baseline-Wert. Obwohl die Wirkung von Maxalt der Placeboanalgesie überlegen war, ergab sich ein signifikanter schmerzlindernder Effekt unter der traditionellen und OLP-Bedingung in der Attackenbehandlung der episodischen Migräne.

Mittlerweile existieren auch größere, randomisierte, kontrollierte Studien zur OLP-Wirkung. Eine Studie aus Portugal untersuchte erstmalig eine OLP-Anwendung als zusätzliche Therapie zur unveränderten Standardtherapie (ST) bei 97 Patienten, die an chronischen Rückenschmerzen litten. In zwei Gruppen randomisiert, erhielt die OLP+ST-Gruppe über 3 Wochen zwei OLP-Kapseln pro Tag, während die ST-Gruppe keine zusätzlichen OLP erhielt [6]. Primärer Endpunkt der Studie war die durchschnittliche Schmerzbewertung in

	Zusammenfassung · Abstract
<p>den letzten 7 Tagen anhand einer numerischen Schmerzskala. Sekundärer Endpunkt war die subjektiv bewertete funktionelle krankheitsassoziierte Einschränkung anhand standardisierter Fragebögen. Patienten, die eine 3-wöchige OLP-Anwendung zusätzlich zur bestehenden Therapie erhielten, zeigten sowohl eine signifikante Schmerzlinderung nach der Einnahmeperiode als auch eine subjektive Verbesserung der Funktion im Vergleich zur ST-Gruppe. Kleine-Borgmann et al. [15] konnten dieses Ergebnis in Deutschland bei 127 Patienten mit chronischem Rückenschmerz replizieren. Darüber hinaus erfolgten in dieser Studie ergänzend eine objektive Bewegungsmessung der Wirbelsäule mit einem validierten apparativen Messverfahren (sekundärer Endpunkt) sowie eine Messung von Depressivität und Stress als psychologische Maße der schmerzassoziierten Beeinträchtigung (explorative Endpunkte). Interessanterweise – und konträr zu den untersuchten subjektiven Maßen der funktionellen Einschränkung – zeigte sich in der objektiven Messung keine signifikante Verbesserung nach OLP-Einnahme, während die anderen Parameter (Schmerzintensität, subjektive funktionelle Einschränkung, Depressivität) sich signifikant positiv veränderten. Eine Studie zur Wundheilung nach einer diagnostischen Stanzbiopsie, die die Anwendung von OLP im Vergleich zu keiner weiteren Intervention untersuchte, zeigte ebenfalls keine signifikante Beeinflussung dieses objektiven Kriteriums [18].</p> <hr/> <p>» In Studien waren subjektive Symptome zugänglicher für die OLP-Wirkung</p> <hr/> <p>Obwohl die der OLP-Wirkung zugrunde liegenden Mechanismen bislang weitgehend unklar sind, scheint die geringe oder gar fehlende Beeinflussung objektiver Maße im Vergleich zu subjektiven Symptomen mit dem Verständnis der Grundlagen traditioneller Placebos dennoch erklärbar. Bei diesen sind ebenfalls weniger objektive als vielmehr subjektive Symptome, wie Schmerzintensität und Stimmung, zugänglicher für die Er-</p>	<p>Nervenarzt https://doi.org/10.1007/s00115-020-00953-6 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020</p> <p>Y. Nestorici · J. Kleine-Borgmann</p> <p>Der Schein trügt nicht – klinische Evidenz und neue Forschungsansätze zum Open-label-Placebo</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>Die Wirkung des Placeboeffekts ist seit mehreren Jahren in experimentellen, klinischen und metaanalytischen Studien belegt. Die bislang als notwendig erachtete Verschleierung der Wirkstofffreiheit einer Placeboanwendung stand bislang der einfachen klinischen Nutzung dieser positiven Effekte sowohl ethisch als auch juristisch im Wege. Dies könnten die Ergebnisse kürzlich veröffentlichter Studien ändern. Sie haben erste Wirknachweise für eine offen kommunizierte und informierte Placeboanwendung (Open-label-Placebo [OLP]), die das volle Bewusstsein der Patienten über die Wirkstofffreiheit des Placebopräparats voraussetzt, erbracht und stellen damit das Konzept der Verschleierung fundamental infrage. So zeigten sich insbesondere stark schwankende und individuell belastende Beschwerden wie gastrointestinale, neurologische, psychosomatische und Schmerzsymptome nach einer offenen</p> <p>Placebogabe gelindert. Trotz der bislang weitgehend unverstandenen Mechanismen verspricht die offene Anwendung durch ihre vergleichsweise einfache Translation eine vielversprechende Möglichkeit zu sein, Placeboeffekte klinisch nutzbar zu machen. Erste Studienprotokolle sehen beispielsweise bereits eine Anwendung als Zusatztherapie bei Suchterkrankungen vor. Ebenso erscheint die Reduktion von Nebenwirkungen, Umstellereffekten oder Absetzerscheinungen durch OLP-Anwendungen bei pharmakologisch wirksamen Therapien sinnvoll. Weitere mechanistische Studien sind dringend nötig, um die bislang nur hypothetisch vorgeschlagenen Wirkungsweisen von OLP näher zu untersuchen.</p> <p>Schlüsselwörter</p> <p>Nichtäuschende Placebos · Placeboeffekt · Placeboanalgesie · Schmerztherapie · Klinische Implikationen</p>
	<p>Appearances are not deceptive: clinical evidence and new research approaches to open-label placebo</p> <p>Abstract</p> <p>The efficacy of placebo effects is proven in experimental, clinical and meta-analytical studies. However, harnessing placebo effects in clinical treatment contexts is hampered legally and ethically, since it has been considered necessary to conceal the inert nature of a placebo application. Interestingly, the results of recently published small, randomized trials suggest that patients can experience symptom relief after taking pills that they know lack any medication. In particular, these so-called open-label placebos (OLP) improved strongly fluctuating and individually distressing complaints such as gastrointestinal, neurological, psychosomatic and pain symptoms. Although the mechanisms are largely unknown, the open-label placebo application might be</p> <p>a promising way of fostering placebo effects in clinical settings. Initial study protocols already provide schedules for OLP use as an additional treatment in opioid use disorders. Likewise, the reduction of side effects, conversion effects or withdrawal symptoms through OLP applications in pharmacologically active treatments appear to serve as appropriate therapy goals. Further mechanistic studies are urgently needed to investigate the thus far only hypothetically proposed underlying mechanisms of OLP.</p> <p>Keywords</p> <p>Placebo, non-deceptive · Placebo effect · Placebo analgesia · Pain management · Clinical implications</p>

wartungs- und Lernmechanismen. Erste Studien mit gesunden Probanden untersuchen bereits mechanistische Fragestellungen zu OLP und prüfen beispielsweise Dosisunterschiede in der Einnahme [5]. Allerdings stehen zurzeit mehr offene als beantwortete Fragen zu den zugrunde lie-

genden Mechanismen der OLP-Wirkung im Raum, und es gilt, diese in zukünftigen Studien aufzuklären. Auch die Frage nach der Dauer und Aufrechterhaltung der Wirkung von OLP in klinischen Katarakten ist bislang wenig untersucht. Eine erste Arbeit von Pan et al. [20] wid-

mete sich dieser Frage in einer randomisierten, kontrollierten Studie zur Wirksamkeit von OLP bei Patientinnen mit menopausalen Hitzewallungen.

Klinische Implikationen

Durch die offen kommunizierte und informierte Anwendung umgehen OLP den ethischen Konflikt einer bewussten Täuschung des Patienten. Ein großer Anteil befragter Patienten (etwa 60%) scheint offen für eine OLP-Einnahme als Bestandteil einer Therapie zu sein, wie zwei groß angelegte Umfragestudien aus den USA und Großbritannien belegen [2, 9].

In den oben vorgestellten Studien fanden OLP entweder in Form einer Monotherapie oder als Zusatz zu einer bestehenden Pharmakotherapie Anwendung, zum Beispiel bei Menschen, die an chronischen Rückenschmerzen leiden. Erste translationale Ansätze zu einer solchen klinischen Nutzung von OLP wurden vor Kurzem vorgestellt: Belcher et al. [1] veröffentlichten ein Studienprotokoll, das eine OLP-Gabe als mögliche ergänzende Therapieoption bei Opiodabhängigkeit prüfen soll. Das Protokoll sieht dazu zwei Gruppen vor: Nach einer Induktionsphase zur Dosisfindung einer individuellen Methadonsubstitution nach geltenden Standards soll eine OLP-Gruppe zusätzlich zu Methadon erst eine Kapsel und später 2 Kapseln OLP pro Tag einnehmen, während eine Kontrollgruppe nur die Methadonsubstitution ohne zusätzliche OLP erhält. Die Autoren vermuten eine mögliche Reduktion der Methadonsubstitutionsdosis über den Studienverlauf durch die zusätzliche OLP-Anwendung im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Da die Datenlage zu OLP bis dato noch limitiert ist und wichtige Erkenntnisse zu den grundlegenden Mechanismen und zeitlichen Verläufen der OLP-Wirkung ausstehen, kann eine solche OLP-Anwendung momentan nur im Rahmen von Studien sinnvoll geprüft werden. Insbesondere Ansätze zur Dosisreduktion bei pharmakologisch wirksamen Therapien zur Senkung von Nebenwirkungsralten sind jedoch vielversprechend. Bei chronischen Schmerzen, beispielsweise

Rückenschmerzen und Kopfschmerzen, finden häufig Arzneimittel Einsatz, die mit nicht unerheblichen Nebenwirkungen verbunden sind [23]. Eine zusätzliche OLP-Einnahme könnte diese unerwünschten Effekte, bei gleichzeitig potenziell aufrechterhaltener Hauptwirkung, mindern.

Konzepte zur Wirkung

Der Glaube, ein wirksames Medikament zu erhalten, oder die vom Gehirn gesteuerte zentralnervöse Antizipation eines Wirkstoffs schien bislang ein wesentlicher Bestandteil des (dezeptiven) Placeboeffekts zu sein. Die hier dargestellten ersten Befunde zur klinischen Wirksamkeit von nichtdezeptiv verabreichten Placebos, bei denen die behandelten Patienten genauestens darüber im Bilde sind, dass sie ein wirkstofffreies Präparat erhalten, stellen dieses Wirkprinzip in Zweifel.

Es stellt sich die Frage, ob OLP ihre Wirkung ohne Erwartung bzw. jenseits einer bewussten Wirkwartung entfallen. Übereinstimmend mit der Konzeption unseres Gehirns als prädiktive Kodierungsmaschine, die unabhängig von bewusster Kognition durch unbewusste Erwartungen, sogenannte „priors“, gesteuert wird [13], zeigen einige Studien, dass Placeboanalgesie und insbesondere Placebohyperalgesie durch subliminal präsentierte, also nicht bewusst sichtbare Reize konditionierbar sind [10]. Diese Forschungsansätze könnten helfen, Licht in das Dunkel der aktuellen Datenlage zu Wirkmechanismen von OLP zu bringen. Zu den bislang ungeklärten Fragen zählen neben den Wirkmechanismen, die der offenen Placeboanwendung zugrunde liegen, zentralnervöse Prozesse, die zeitliche Auflösung der Symptomlinde rung (beispielsweise Langzeiteffekte) und die Bedeutung der Instruktion, das heißt des Rationals, für die Größe der Ausprägung des OLP-Effekts.

Die meisten der bislang durchgeföhrtten OLP-Studien [6, 11, 12, 15, 18, 22] nutzen das von Kaptchuk et al. [12] geprägte Rational einer patientenorientierten Aufklärung über OLP. Neben der Erläuterung, dass Placebos wirkstofffreie Medikamente sind, wird hier dargelegt, dass

- der Placeboeffekt sehr stark sein kann, was klinische Beobachtungen für viele Indikationen nahelegen,
- der Placeboeffekt über körpereigene Selbstheilungskräfte aktiviert werden kann,
- es nicht nötig ist, daran zu glauben, sowie
- eine regelmäßige Einnahme der Tabletten essenziell ist.

Insgesamt wird so den Teilnehmern gegenüber eine offene und neugierige sowie grundehrliche Haltung eingenommen, getreu dem Motto: „Lassen Sie es uns ausprobieren, es könnte Ihnen helfen.“ Dieses Rational vermittelt Hoffnung sowie gleichzeitig eine Art paradoxer Wirksamkeitserwartung, bei der die widersprüchlichen Informationen zu einem wirkstofffreien Medikament, das gleichwohl eine positive Wirkung entfalten kann, von den Teilnehmern integriert werden müssen. Qualitative Interviewstudien mit Patienten, die an OLP-Studien teilgenommen haben, zeigen, dass einige Teilnehmer diese Ambivalenz klar spüren, andere verneinen jegliche positive Wirkwartung und wieder andere berichten von einer tragischen Hoffnung auf Besserung, insbesondere angesichts einer chronifizierten und bislang therapierefraktären Symptomlast [14]. Es scheint somit auch aus Patientenperspektive keine spezifische Erwartungshaltung mit der OLP-Einnahme verbunden zu sein.

» Nur wenige Studien haben bislang das OLP-Rational experimentell getestet

Nur wenige Studien haben bislang das OLP-Rational experimentell getestet. Dabei zeigte sich in einem Fall kein Effekt des Rationals auf die Wirksamkeit von OLP bezüglich allergischer Erkältungssymptome [22]. Im experimentellen Schmerzbereich mit gesunden Probanden dagegen erwiesen sich OLP nur gemeinsam mit dem Rational als wirksam, nicht aber ohne dieses [17]. Erweiterungen des Rationals um weitere Komponenten, wie ein Modellernen anhand der Beobachtung anderer Pa-

tienten live oder im Video [15], sind ebenfalls denkbar und sollten weiter erforscht werden. Leibowitz et al. [16] untersuchten eine systematische Variation im Sinne eines „dismantling“ des OLP-Effekts bei gesunden Studierenden mit einem Allergietest (Pricktest der Haut). Sie verglichen eine unbehandelte Kontrollgruppe mit

- einem reinen OLP-Ritual des Eincremens mit einer Placebosalbe ohne weitere Erläuterungen,
- einer Placebosalbe mit verbaler Induktion einer positiven Wirkerwartung sowie
- der Kombination aus Salbe, positiver Erwartung und dem Rational zur Wirksamkeit.

Die Ergebnisse zeigten keine Unterschiede hinsichtlich der Stärke der allergischen Reaktionen, wohl aber eine Interaktion mit der Stärke der individuellen Erwartung an die OLP-Salbe. Weitere Studien an klinischen Populationen mit klug gewählten Kontrollgruppen, die unter anderem

- das Ritual,
- die Frequenz der Gabe oder Einnahme,
- die Art des Rationals sowie
- die Beziehung von Patient und Behandler

in den Fokus nehmen und dabei methodisch hochwertig vorgehen und Erwartungseffekte auf Seiten der Studiendurchführung minimieren, sind geeignet, weitere Evidenzen zu möglichen Wirkfaktoren von OLP zu untersuchen [4].

Insgesamt scheint eine Übertragbarkeit von OLP-Effekten aus Studien mit gesunden Analogstichproben auf klinische Populationen nicht oder nur sehr eingeschränkt möglich. Gerade Menschen mit chronischen Beschwerden weisen eine deutlich veränderte Komplexität der involvierten bewussten und unbewussten Prozesse auf, die mit den symptom- und behandlungsassoziierten Erwartungen und Vorerfahrungen einhergehen. Künftige Studien zu involvierten Wirkmechanismen sollten gerade den Vorteil der ethischen Überlegenheit von OLP nutzen, um diese in klinischen Populationen zu untersuchen.

Ausblick und Resümee

Ein medizinisches Ritual wie die Einnahme einer Tablette oder das Eincremen mit einer Salbe auszuführen, ohne eine entsprechende Wirksamkeitserwartung damit zu verbinden, sondern im Gegenteil, dies in dem Bewusstsein zu tun, an einem etwas schrägen medizinischen Versuch mit offen verabreichten Placebos teilzunehmen, mag die internen Vorgänge eines Menschen in einer OLP-Studie recht gut zusammenfassen. Der Versuch des Gehirns, nun aus dieser Situation Sinn zu machen bzw. die damit einhergehende Unsicherheit oder Dissonanz aufzulösen, kann in einer starken Erwartungsverletzung resultieren, die dazu führt, dass bestehende Erwartungshaltungen an Einfluss verlieren und subjektive Symptome bzw. deren Belastung reduziert werden. Die Fähigkeit des Gehirns, anhand von Vorinformationen die Unsicherheit eines zukünftigen Ereignisses zu reduzieren und Vorhersagen über dessen Ausgang zu treffen, wird in der Literatur auch als „Bayesian brain“, also durch das Bayes-Theorem erklärte Hirnfunktionalität, beschrieben. Die Bayessche Perspektive auf die Mechanismen von OLP ist ein relevanter Faktor zukünftiger Forschung in diesem Bereich. Welche Rolle das Verhalten und unbewusste Faktoren bei der OLP-Einnahme im Vergleich und in Interaktion mit kognitiven Faktoren spielen, gilt es weiter zu analysieren. Nachdem nun viele Proof-of-concept-Wirknachweise zu OLP erbracht sind, sollten weitere groß angelegte klinische Studien mit höchsten methodischen Standards eine Replizierbarkeit solcher Effekte in gut kontrollierten Settings prüfen und dabei die psychologischen und neurobiologischen Wirkfaktoren systematisch untersuchen. Insbesondere sollten dabei potenziell verzerrende Erwartungseffekte der Messung durch eine sinnvoll gewählte Verblindung bei der Erfassung der Symptomatik kontrolliert werden [3]. Auch die Nebenwirkungen von OLP im Sinne von Entmutigung und Nichtansprechen bis hin zu möglichen Noceboeffekten und eine sinnvolle Aufklärung von Patienten darüber [19] sollten in den Blick genommen werden.

Fazit für die Praxis

- Nachdem erste Wirknachweise zu Open-label-Placebos (OLP) erbracht sind, sollten groß angelegte Studien die Replizierbarkeit der Effekte in kontrollierten Settings prüfen und die grundlegenden Wirkfaktoren systematisch untersuchen.
- Vielversprechende Anwendungsgebiete sind stark schwankende und individuell belastende Beschwerden wie gastrointestinale, neurologische, psychosomatische und Schmerzsymptome.
- Gerade für Personen mit chronischen Beschwerden und heterogener Behandlungsvor erfahrung oder für sensible Gruppen wie Kinder, Jugendliche oder Schwangere könnten OLP ein relevanter Potenzialbereich sein.
- Ebenso erscheint die Reduktion von Nebenwirkungen oder Absetzungsscheinungen bei Pharmakotherapien sinnvoll.
- Ob OLP in die klinische Routine übertragbar sind und wie Patienten dabei optimal aufgeklärt und an einer Behandlungsentscheidung beteiligt werden können, bleibt zu prüfen.
- Vor einer Implementierung benötigen wir neben dem Wissen zu Wirkmechanismen evidenzbasierte Daten zur Dauer, Wirkbreite und Zuverlässigkeit der klinischen Effekte von OLP.

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. Y. Nestoriuc
Klinische Psychologie, Helmut-Schmidt-Universität
Holstenhofweg 85, 22053 Hamburg,
Deutschland
y.nestoriuc@hsu-hh.de

Dr. J. Kleine-Borgmann
Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin Essen
Hufelandstraße 55, 45147 Essen, Deutschland
julian.kleine-borgmann@uk-essen.de

Förderung. Gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), TRR 289 Treatment Expectation, Projektnummer 422744262.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Y. Nestoruc und J. Kleine-Borgmann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt.
Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Belcher AM, Cole TO, Greenblatt AD et al (2019) Open-label dose-extending placebos for opioid use disorder: a protocol for a randomised controlled clinical trial with methadone treatment. *BMJ Open*. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026604>
2. Bishop FL, Aizlewood L, Adams AEM (2014) When and why placebo-prescribing is acceptable and unacceptable: a focus group study of patients' views. *Plos One* 9:e101822. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101822>
3. Bleasie C, Colloca L, Kaptchuk TJ (2016) Are open-label placebos ethical? Informed consent and ethical equivocations. *Bioethics* 30:407–414. <https://doi.org/10.1111/bioe.12245>
4. Bleasie CR, Bernstein MH, Locher C (2019) Open-label placebo clinical trials: is it the rationale, the interaction or the pill? *BMJ Evid Based Med*. <https://doi.org/10.1136/bmjebm-2019-111209>
5. El Brihi J, Horne R, Faasse K (2019) Prescribing placebos: an experimental examination of the role of dose, expectancies, and adherence in open-label placebo effects. *Ann Behav Med* 53:16–28. <https://doi.org/10.1093/abm/kay011>
6. Carvalho C, Caetano JM, Cunha L et al (2016) Open-label placebo treatment in chronic low back pain: a randomized controlled trial. *Pain* 157:2766–2772. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000700>
7. Charlesworth JEG, Petkovic G, Kelley JM et al (2017) Effects of placebos without deception compared with no treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Med* 10:97–107. <https://doi.org/10.1111/jebm.12251>
8. Enck P, Bingel U, Schedlowski M, Rief W (2013) The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? *Nat Rev Drug Discov* 12:191–204. <https://doi.org/10.1038/nrd3923>
9. Hull SC, Colloca L, Avins A et al (2013) Patients' attitudes about the use of placebo treatments: telephone survey. *BMJ* 375:347. <https://doi.org/10.1136/bmj.f3757>
10. Jensen K, Kirsch I, Odmalm S et al (2015) Classical conditioning of analgesic and hyperalgesic pain responses without conscious awareness. *Proc Natl Acad Sci U S A* 112:7863–7867. <https://doi.org/10.1073/pnas.1504567112>
11. Kam-Hansen S, Jakubowski M, Kelley JM et al (2014) Altered placebo and drug labeling changes the outcome of episodic migraine attacks. *Sci Transl Med* 6:218ra5. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3006175>
12. Kaptchuk TJ, Friedlander E, Kelley JM et al (2010) Placebos without deception: a randomized controlled trial in irritable bowel syndrome. *Plos One*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015591>
13. Kaptchuk TJ, Miller FG (2018) Open label placebo: Can honestly prescribed placebos evoke meaningful therapeutic benefits? *BMJ*. <https://doi.org/10.1136/bmj.k3889>
14. Kelley JM, Kaptchuk TJ, Cusin C et al (2012) Open-label placebo for major depressive disorder: a pilot randomized controlled trial. *Psychother Psychosom* 81:312–314. <https://doi.org/10.1159/000337053>
15. Kleine-Borgmann J, Schmidt K, Hellmann A, Bingel U (2019) Effects of open-label placebo on pain, functional disability, and spine mobility in patients with chronic back pain: a randomized controlled trial. *Pain* 160:2891–2897. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001683>
16. Leibowitz KA, Hardebeck EJ, Goyer JP, Crum AJ (2019) The role of patient beliefs in open-label placebo effects. *Health Psychol* 38:613–622. <https://doi.org/10.1037/he0000751>
17. Locher C, Nascimento AF, Kirsch I et al (2017) Is the rationale more important than deception? A randomized controlled trial of open-label placebo analgesia. *Pain* 158:2320–2328. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001012>
18. Mathur A, Jarrett P, Broadbent E, Petrie KJ (2018) Open-label placebos for wound healing: a randomized controlled trial. *Ann Behav Med* 52:902–908. <https://doi.org/10.1093/abm/kax057>
19. Nestoruc Y (2015) Risiken und Nebenwirkungen – psychotherapeutischer Behandlung. *PiD* 16:36–39. <https://doi.org/10.1055/s-0041-105248>
20. Pan Y, Meister R, Löwe B et al (2019) Non-concealed placebo treatment for menopausal hot flushes: Study protocol of a randomized-controlled trial. *Trials* 20:1–12. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3575-1>
21. Sandler AD, Bodfish JW (2007) Open-label use of placebos in the treatment of ADHD: a pilot study. *Child Care Health Dev* 34:104–110. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2214.2007.00797.x>
22. Schaefer M, Harke R, Denke C (2016) Open-label placebos improve symptoms in allergic rhinitis: a randomized controlled trial. *Psychother Psychosom* 85:373–374. <https://doi.org/10.1159/000447242>
23. Shaheed CA, Maher CG, Williams KA et al (2016) Efficacy, tolerability, and dose-dependent effects of opioid analgesics for low back pain: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 176:958–968. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.1251>
24. Vase L, Petersen GL, Riley JL, Price DD (2009) Factors contributing to large analgesic effects in placebo mechanism studies conducted between 2002 and 2007. *Pain*. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.04.008>
25. Zhou ES, Hall KT, Michaud AL et al (2019) Open-label placebo reduces fatigue in cancer survivors: a randomized trial. *Support Care Cancer* 27:2179–2187. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4477-6>