

Placebo/Nocebo Effekte und die Wichtigkeit der Ärzt*innen/Patient*innen-Beziehung

Helena Hartmann^{1,2} & Ulrike Bingel^{3*}

¹ *Social, Cognitive and Affective Neuroscience Unit, Department of Cognition, Emotion and Methods, Faculty of Psychology, University of Vienna, Vienna, Austria*

² *Social Brain Laboratory, Netherlands Institute for Neuroscience, Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Amsterdam, Netherlands*

³ *Clinical Neurosciences, Department of Neurology and Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences (C-TNBS), University Hospital Essen, Essen, Germany*

* Corresponding author (Ulrike.Bingel@uk-essen.de)

Einleitung

Unser Leben wird von Erwartungen bestimmt, die zwischen Hoffnung und Angst schwanken. Wie positiv oder negativ diese Erwartungen sind, hängt jedoch weitgehend von den Erfahrungen ab, die wir gemacht haben und an die wir uns erinnern, sowie von dem Kontext, in dem diese auftreten. Dies gilt für alle Lebensbereiche, auch für die Medizin, und genau diese Erwartungen und Vorerfahrungen, nehmen Patient*innen mit, wenn sie zu Ärzt*innen oder Therapeut*innen gehen. Im folgenden Merkblatt wird erläutert, wie unser Gehirn und unser Körper auf Placebo- und Nocebo-Effekte reagieren, wie Erwartungen die Ergebnisse von Schmerz- und Analgetika-Behandlungen beeinflussen können und welche Rolle die Beziehung zwischen Patient*in und medizinischem Personal in diesem Zusammenhang spielt.

Was sind Placebo- und Nocebo-Effekte und wie tragen sie zu aktiven pharmakologischen Behandlungen bei?

Der Placebo-Effekt ist eine positive körperliche oder psychologische Veränderung, die nach der Einnahme von Medikamenten ohne Wirkstoff, z. B. einer Zuckerpille, oder nach einer Scheinbehandlung, z. B. einer simulierten Operation, auftritt. In Bezug auf Schmerzen werden diese Effekte als Placebo-Analgesie oder Hypoalgesie, d. h. Schmerzlinderung, bezeichnet [1]. Placebo-Effekte beruhen auf einer positiven Erwartung in Bezug auf eine Behandlung [2]. Spannend ist, dass positive Erwartungen auch die Wirksamkeit und Verträglichkeit herkömmlich verschriebener, wirksamer (z. B. pharmakologisch aktiver) Behandlungen erheblich beeinflussen können. So reagieren wir beispielsweise gut auf ein bestimmtes Schmerzmittel, weil wir uns daran erinnern, dass es in der Vergangenheit unseren Rückenschmerzen geholfen hat (siehe Abbildung 2 für einen Überblick über die Faktoren, die Placebo- und Nocebo-Effekte beeinflussen).

Andererseits können Behandlungen auch durch negative Erwartungen, so genannte Nocebo-Effekte, beeinflusst werden [1]. Wenn ein/e Patient*in zum Beispiel erfährt, dass ein Medikament von einem/einer Bekannten schlecht vertragen wurde, ist es wahrscheinlich, dass das gleiche Medikament bei diesem/dieser Patient*in weniger wirksam ist oder Nebenwirkungen verursacht. Dies wird als Nocebo-Hyperalgesie bezeichnet, also Verstärkung von Schmerzen.

Das starke Analgetikum Remifentanyl ist ein sehr eindrucksvolles Beispiel für Erwartungseffekte (siehe Abbildung 1). Positive Behandlungserwartungen führten zu einer doppelt so hohen Wirksamkeit bei der Schmerzlinderung, wohingegen negative Erwartungen, verbunden mit der Sorge, der Schmerz könnte sich verschlimmern, dafür sorgten, dass es seine Wirkung verlor [3]. Solche modulierenden Effekte der

Erwartung wurden auch für viele andere Medikamente nachgewiesen. Erwartungseffekte können auch die Heilung nach Operationen, manueller Therapie und psychologischen Interventionen beschleunigen.

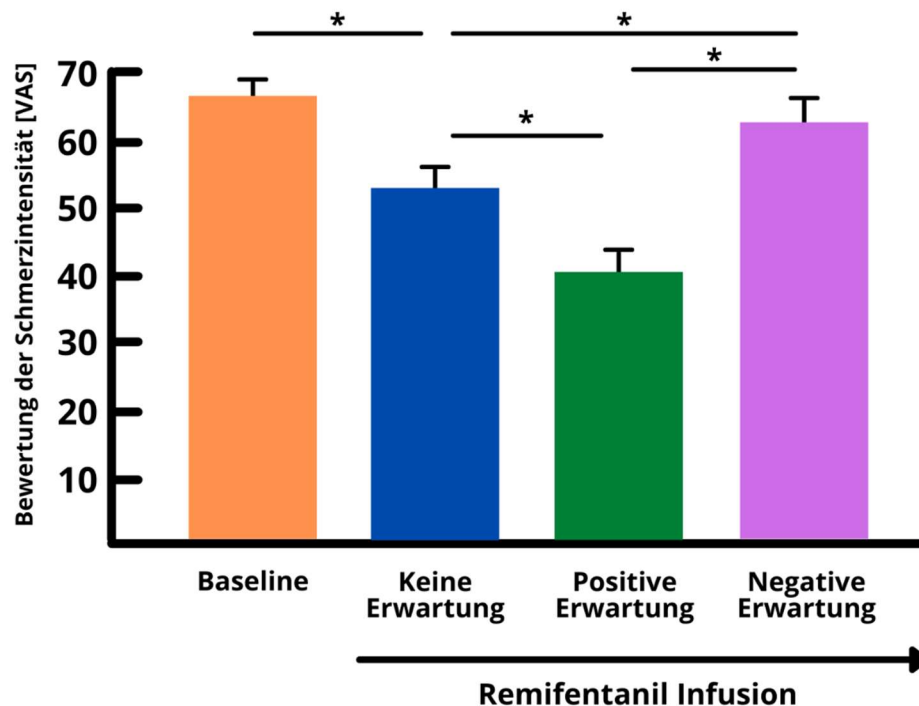


Abbildung 1. Das obige Balkendiagramm zeigt die Wirksamkeit des starken Analgetikums Remifentanyl bei Patient*innen mit unterschiedlichen Erwartungen, die Hitzeschmerzreize erhielten. Die Wirkung auf die subjektive Bewertung der Schmerzintensität unterscheidet sich, je nachdem, ob Patient*innen die Remifentanyl-Infusion ohne Erwartungen (blau), mit positiven Erwartungen (grün) oder mit negativen Erwartungen (lila) an das Medikament erhält. Positive, analgetische Erwartungen verstärken die Wirkung, während negative, hyperalgetische Erwartungen die Wirkung umkehren können, so als ob der/die Patient*in überhaupt kein Medikament eingenommen hätte (orange). Diese Abbildung wurde von den Autorinnen des Merkblatts unter Verwendung kostenloser Designs in Canva (<https://www.canva.com/>) erstellt, basiert aber auf einer Abbildung aus [2]. * zeigen signifikante Unterschiede zwischen den mittleren Schmerzintensitätsbewertungen zweier Bedingungen an. VAS = visuelle Analogskala.

In einigen Fällen gibt es sogar einen Placebo-Effekt, wenn die Patient*innen wissen, dass sie eine Pille ohne Wirkstoff einnehmen, so genannte "Open-Label-Placebos" [4]. Sie sind ein Bereich, in dem noch sehr aktiv geforscht wird, aber erste Hinweise sprechen dafür, dass sie in Kombination mit etablierten und bewährten Goldstandard-Behandlungen die Behandlung und Heilung unterstützen können [5]. Die Interaktion zwischen Patient*in und Behandler*in ist nur einer von vielen Faktoren, die zu ihrer erfolgreichen Anwendung beitragen.

Was passiert in Gehirn und Körper bei Placebo- und Nocebo-Effekten?

Erwartungseffekte sind kein Zufall, sondern beruhen auf komplexen psychoneurobiologischen Prozessen im Gehirn [6]. Allein die Überzeugung, dass eine bestimmte Behandlung wirksam ist, aktiviert nachweislich Mechanismen im Körper, die das Behandlungsergebnis verbessern. Dies kann als eine Art "innere Apotheke" bezeichnet werden. Bildgebende Verfahren zeigen, dass bestimmte Bereiche des Gehirns, z. B. Schmerzlinderungssysteme, während dieses Prozesses aktiviert werden. Erwartet ein/eine Patient*in beispielsweise, dass eine Behandlung den Schmerz lindert, werden schmerzlindernde Substanzen, so genannte körpereigene Opiode, im Gehirn freigesetzt, die sogar die Weiterleitung des Schmerzreizes im Rückenmark verändern können. Placebo- und Nocebo-Effekte beschränken sich also nicht nur auf subjektive Gefühle und Symptome wie Schmerzen oder Stimmung. Sie können viele physiologische Prozesse beeinflussen, von der Atmung und Verdauung bis hin zum Immunsystem [7].

Wie können wir die Auswirkungen positiver und negativer Erwartungen (auch bekannt als Placebo und Nocebo) zur Verbesserung der Behandlung nutzen?

In der klinischen Praxis sollte die Macht der Erwartung systematisch genutzt werden, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Behandlungen zu maximieren und die Compliance der Patient*innen bei der Einhaltung der vorgeschriebenen Behandlungsschemata zu verbessern [8]. Doch wie lässt sich dies bewerkstelligen? Die Erwartungen, die Patientn*innen entwickeln, werden von verschiedenen Faktoren beeinflusst, z. B. von dem, was der/die Ärzt*in sagt, was sie glauben, woran sie sich erinnern oder was sie beobachtet, und auch davon, wie sie im Allgemeinen auf die Behandlung reagieren (siehe Abbildung 2). Hier hat das medizinische Personal die Möglichkeit, die Art und Weise, wie Patient*innen beim Verlassen der Praxis oder des Krankenhauses über eine Behandlung denken, entscheidend zu beeinflussen.



Abbildung 2. Die Erwartungen der Patient*innen in Bezug auf eine bestimmte Behandlung werden von verschiedenen Faktoren beeinflusst, z. B. von verbalen Äußerungen von Ärzt*innen und anderem medizinischem Personal, vom Kontext, in dem Informationen über die Behandlung vermittelt werden, von den eigenen Kenntnissen, Überzeugungen und früheren Erfahrungen mit bestimmten Medikamenten und Behandlungen sowie von eigenen Persönlichkeitsmerkmalen. Diese Abbildung wurde von den Autorinnen des Merkblatts unter Verwendung kostenloser Designs in Canva (<https://www.canva.com/>) erstellt.

In dieser Hinsicht ist vor allem die Interaktion zwischen Patient*innen und Ärzt*innen ein starker Modulator: Die Kommunikation beeinflusst, ob und wie gut ein Medikament wirkt und wie gut es vertragen wird. Patient*innen, die von einer Behandlung überzeugt sind, profitieren in der Regel mehr von ihr. Deshalb ist es wichtig, dass sich Ärzt*innen die Zeit nehmen, Vertrauen aufzubauen und die Ziele und Vorteile einer Behandlung zu erklären. Auch die Art und Weise, wie etwas formuliert wird, spielt eine wichtige Rolle. Man kann dem/der Patient*in entweder sagen, dass "bei 10 % der Menschen Nebenwirkungen auftreten" oder dass "90 % der Menschen das Medikament sehr gut vertragen". Es geht nicht darum, Informationen zurückzuhalten oder zu beschönigen, sondern sie so weiterzugeben, dass Patient*innen weniger Angst haben.

Wie informieren Ärzt*innen, Physiotherapeut*innen oder Krankenpfleger*innen die Patient*innen über eine Behandlung? Was sind ihre genauen Worte? Wie entscheidend sind Gestik und Mimik? Tabelle 1 fasst einige der Strategien zusammen, die medizinisches Personal bei der Interaktion mit Patient*innen und der Vermittlung von Behandlungen beachten können.

Strategien für medizinisches Personal, um die Erwartungen von Patient*innen positiv zu beeinflussen.

- Verwenden Sie im Umgang mit Patient*innen einen authentischen und einfühlsamen Kommunikationsstil. Achten Sie darauf, wie Sie eine Behandlung präsentieren und kommunizieren, z. B. Auftreten, Gestik, Mimik und verbale Äußerungen.
- Erfassen Sie regelmäßig die Ängste, Bedenken, Überzeugungen, Vorkenntnisse und positiven bzw. negativen Erwartungen der Patient*innen an die Behandlung, z. B. mit Hilfe standardisierter Fragebögen zu verschiedenen Zeitpunkten.
- Angemessene Informationen über Krankheiten, Diagnosen und Behandlungen bereitstellen, je nach den bestehenden Erwartungen des Einzelnen und realistischen Ergebnisszenarien.
- Stellen Sie proaktive Rückfragen, nachdem Sie Informationen über eine Behandlung gegeben haben, um negative Voreingenommenheit und Missverständnisse zu vermeiden (z. B. bitten Sie die Patient*innen, die soeben gegebenen Informationen zusammenzufassen).
- Bereitstellung "offener" Medikamente, d. h. Sicherstellung, dass Patient*innen ordnungsgemäß über die Eigenschaften einer Behandlung, ihren Mechanismus und die beabsichtigte Wirkung (z. B. die analgetische Wirkung eines Medikaments) informiert sind.
- Maximierung positiver und Minimierung negativer Assoziationen zwischen der therapeutischen Intervention und kontextuellen Faktoren (z. B. der Umgebung, in der die Behandlung durchgeführt wird).
- Optimierung der Behandlungserwartung und der Erwartung unerwünschter Wirkungen, aber Vermeidung von Erwartungsverletzungen, z. B. wenn der/die Patient*in erwartet, dass eine Behandlung besser wirkt, als sie es tut.
- Abwägen zwischen erwünschten und unerwünschten Behandlungseffekten und positive Umformulierung von Informationen über Nebenwirkungen, um Nocebo-Effekte zu minimieren.
- Den Patient*innen Strategien zur Bewältigung möglicher unerwünschter Wirkungen beibringen und trainieren.
- Verweisen Sie auf webbasierte, standardisierte Informationssysteme, die evidenzbasierte Informationen anstelle von unbewiesenen, angstmachenden Kommentaren bereitstellen.
- Verbessern Sie die Gestaltung, das Layout und den Inhalt von Beipackzetteln zu Arzneimitteln, besonders der Mechanismen und gezielten Wirkungen, z. B. durch die Verwendung von Laiensprache und die patient*innenorientierte Darstellung von Wahrscheinlichkeiten (grafisch statt numerisch).
- Aktiver Umgang mit negativen Erwartungen und Förderung positiver Erwartungen an eine Behandlung, z. B. durch die Wahl eines bestimmten Behandlungsschemas gegenüber einem anderen, je nach den Erfahrungen des/der Patient*in.
- Nutzen Sie das Lernen durch Beobachtung, z. B. durch Peer-to-Peer-Coaching, die Kommunikation positiver Ergebnisse mit früheren Patient*innen oder Videoclips von anderen Patient*innen, die gut auf eine schmerzlindernde Behandlung ansprechen.
- Geben Sie multisensorische Behandlungshinweise (z. B. visuell, olfaktorisch, gustatorisch) in Verbindung mit dem aktiven Medikament, um die Konditionierungsprozesse bei Patient*innen zu fördern.

Tabelle 1. Diese Tabelle zeigt einige der Strategien, die medizinisches Personal beachten kann, wenn sie positive Erwartungen (die zu Placebo-Effekten führen) fördern und negative Erwartungen (die zu Nocebo-Effekten führen) vermeiden wollen. Diese Tabelle wurde von den Autorinnen des Merkblatts erstellt, basiert aber auf den Informationen in [2].

Herausforderungen und zukünftige Forschung

Die individuellen Erwartungen und Erfahrungen von Patient*innen sind sehr wichtig. In Zukunft sollte medizinisches Personal diese bei der Auswahl und Vermittlung von Behandlungen stärker berücksichtigen [9]. Ziel muss es sein, dass Patient*innen eine Behandlung mit positiven Erwartungen

beginnen und negative Erwartungen vermeiden. Diese grundlegenden Erwartungseinstellungen könnten die erforderliche Dosis eines Medikaments reduzieren und damit das Risiko von Nebenwirkungen minimieren.

Diese Erkenntnisse sind auch für die Pharmaindustrie bei der Entwicklung neuer Behandlungsansätze von Interesse, und zwar in Bezug auf Wirkstoffe, Darreichungsform (z. B. Pille, Creme oder Injektion), Dosierung und Patient*inneninformation.

Placebo- und Nocebo-Effekte sind wirksam, aber die individuelle Reaktion hängt von den Symptomen, dem Krankheitszustand, der Behandlung und den persönlichen Faktoren wie Genetik und Persönlichkeit ab. Manche Menschen sind von Natur aus optimistisch und aufgeschlossen, während andere eher ängstlich und skeptisch sind. Darüber hinaus können die Erwartungen je nach Erkrankung variieren, z. B. wenn eine Person unter chronischen oder akuten Schmerzen leidet. Medizinisches Personal daher den Merkmalen einzelner Patient*innen mehr Aufmerksamkeit schenken, bevor sie bestimmte Erwartungen an eine Behandlung wecken, seien diese nun positiv oder negativ [10]. Die Erwartungen sollten immer auf den/die einzelne/n Patient*in und seine/ihre Vorgeschichte zugeschnitten sein.

Aktuelle Forschungsbemühungen zielen darauf ab, psychologische und neurobiologische Faktoren zu identifizieren, die eine Vorhersage und individuell zugeschnittene Nutzung von Erwartungseffekten ermöglichen, um die Behandlungsergebnisse auf personalisierte Weise zu optimieren [2]. Solche Strategien können unerwünschte Nebenwirkungen und den Missbrauch von Analgetika, insbesondere von Opioiden, verhindern oder verringern.

Danksagung

Dieses Merkblatt wurde durch den von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderten SFB/TRR 289 Behandlungserwartung (Projekt-ID 422744262) angeregt und unterstützt. Für den/die interessierte/n Leser*in siehe www.treatment-expectation.de.

Referenzen

- [1] Colloca L, Barsky AJ. Placebo and Nocebo Effects. *N Engl J Med* 2020;382(6):554-561.
- [2] Bingel, U. Placebo 2.0: the impact of expectations on analgesic treatment outcome, *Pain* 2020;161:48-56.
- [3] Bingel U, Wanigasekera V, Wiech K, Mhuirheartaigh R, Lee MC, Ploner M, Tracey I (2011) The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanyl. *Science Transl Med* (3)70:70ra14.
- [4] Belcher AM, Cole TO, Greenblatt AD, Hoag SW, Epstein DH, Wagner M, Billing AS, Massey E, Hamilton KR, Kozak ZK, Welsh CJ, Weintraub E, Wickwire EM, Wish ED, Kaptchuk TJ, Colloca L. Open-label dose-extending placebos for opioid use disorder: a protocol for a randomised controlled clinical trial with methadone treatment. *BMJ Open* 2019;9(6):e026604.
- [5] von Wernsdorff M, Loef M, Tuschen-Caffier B, Schmidt S. Effects of open-label placebos in clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):17436]. *Sci Rep.* 2021;11(1):3855.
- [6] Petrie KJ, Rief W. Psychobiological Mechanisms of Placebo and Nocebo Effects: Pathways to Improve Treatments and Reduce Side Effects. *Annual review of psychology* 2019;70:599-625.
- [7] Skyt I, Lunde SJ, Bastrup C, Svensson P, Jensen TS, Vase L. Neurotransmitter systems involved in placebo and nocebo effects in healthy participants and patients with chronic pain: a systematic review. *Pain* 2020;161(1):11-23.
- [8] 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.
- [9] Crum A, Zuckerman B. Changing Mindsets to Enhance Treatment Effectiveness. *Jama* 2017;317(20):2063-2064.

[10] Schedlowski M, Enck P, Rief W, Bingel U. Neuro-Bio-Behavioral Mechanisms of Placebo and Nocebo Responses: Implications for Clinical Trials and Clinical Practice. *Pharmacol Rev* 2015;67(3):697-730.