



Placebo És Nocebo Hatások: A Kezelés És A Beteg-Orvos Kapcsolat Elvárásainak Jelentősége A Kezelés Eredményeire

- **Helena Hartmann:** Social, Cognitive and Affective Neuroscience Unit, Department of Cognition, Emotion and Methods, Faculty of Psychology, University of Vienna, Vienna, Austria and Social Brain Laboratory, Netherlands Institute for Neuroscience, Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Amsterdam, Netherlands
- **Ulrike Bingel:** Clinical Neurosciences, Department of Neurology and Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences (C-TNBS), University Hospital Essen, Essen, Germany

Az életünket meghatározzák az elvárások, a remény és a félelem közötti fluktuáció, de az, hogy mennyire pozitívak vagy negatívak ezen elvárások az nagymértékben függ a korábbi tapasztalatainktól, és ez emlékeztet bennünket arra, hogy mindezek milyen körülmények között alakultak ki. Ez vonatkozik életünk minden területére, magában foglalva az orvoslást is, és ezek az elvárások és a korábbi tapasztalatok azok, amit a beteg magával visz, amikor orvoshoz vagy terapeutához megy. A következő fejezet azt tárgyalja, hogy az agyunk és a testünk hogyan reagál a placebo és nocebo hatásokra, az elvárások hogyan befolyásolják a fájdalmat és a fájdalomcsillapító kezelés kimenetelét, és milyen szerepet játszik a beteg-orvos kapcsolat ebben az összefüggésben.

Mit jelent a placebo és a nocebo hatás és ezek hogyan befolyásolják a gyógyszeres kezeléseket?

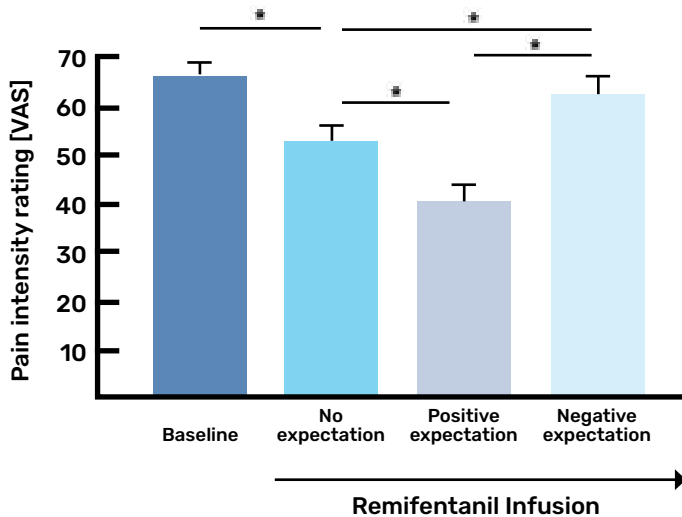
A placebo hatás egy pozitív fizikai vagy pszichológiai változás, amely hatóanyag nélküli szer (pl. cukor tablettá) bevitelét vagy szimulált sebészeti beavatkozást követően alakul ki. A fájdalom vonatkozásában ezeket a hatásokat placebo analgézisnek, vagy hipalgézisnek, azaz a fájdalom mérséklődéséé nek nevezzük ⁽¹⁾. Ezen placebo hatások a

kezelés általi pozitív elvárások által kiváltottak ⁽²⁾. Fontos megjegyezni, hogy a pozitív elvárások szintén lényegesen befolyásolják a konvencionálisan javasolt, valóban hatékony (farmakológiailag aktív) terápiák hatékonyságát és tolerabilitását. Például jól reagálhatunk egy fájdalomcsillapító gyógyszerre, mert emlékszünk arra, hogy korábban a hátfájdalmunkat csökkentette (lásd 1. ábra, mely összefoglalja a placebo és a nocebo hatások által befolyásolt tényezőket).

Másrészről a negatív elvárások szintén befolyásolhatják a kezeléseket, ezt nevezzük nocebo hatásnak ⁽¹⁾. Ha a páciens rájön arra, hogy például egy gyógyszert valaki rosszul tolerált, ez a gyógyszer az ő esetében valószínűleg kevésbé lesz hatékony vagy mellékhatásokat fog kiváltani. Ezt nocebo hiperalgézisnek, azaz fájdalom növekedésnek hívjuk. Az erős fájdalomcsillapító hatású remifentanil egy nagyon meggyőző példája a várható hatásoknak (lásd 1. ábra).

A pozitív terápiás elvárás megduplázza a fájdalomcsillapító hatékonyságát, míg az aggódással kapcsolt negatív elvárások hatására a fájdalom rosszabb lesz, és mindez gondoskodik a hatás elvesztéséről ⁽³⁾. Az elvárásnak az ilyenfajta módosító hatása sok egyéb más gyógyszernél is megfigyelhető. A

várható hatások gyorsítani képesek a műtét utáni sebgyógyulást, a manuál terápiát és a pszichoterápiás intervenciókat.



1. ábra A fenti oszlopdiaagram mutatja az erős fájdalomcsillapító hatású remifentanil hatékonyságát azon betegeken, akiknek különböző elvárásai vannak a fájdalmas hőingerekre. A gyógyszer fájdalomcsillapító hatása nagymértékben különbözik, attól függően, hogy a beteg elvárások nélkül kapott remifentanil infúziót (kék), pozitív elvárásokkal (zöld) vagy negatív elvárásokkal (lila). A pozitív analgetikus elvárások hatékonyabbá teszik a szer hatását, míg a negatív fájdalom növelő elvárások képesek megfordítani a szer hatását, mintha a beteg egyáltalán nem is vett volna be gyógyszert. Ezt az ábrát a Fact Sheet szerzői készítették a Canva szabad tervező program segítségével (<https://www.canva.com/>), de mindez a (2) hivatkozásból származó ábrán alapul. * jelzi a szignifikáns különbséget a két állapot átlagos fájdalom intenzitása között. VAS = vizuális analóg skála.

Néhány esetben akkor is jelentkezik placebo hatás, amikor a páciens tudja, hogy az általa alkalmazott gyógyszerben nincs aktív hatóanyag, ezt 'nyílt-jelölésű placebo'-nak nevezik⁽⁴⁾. Mindez részét képezi a jelenleg zajló kutatásoknak, de a kezdeti evidenciák támogatják azt az elképzelést, hogy mindez támogathatja az aktuális terápiát és a gyógyulást a már megalapozott és bizonyított arany-standard terápiákkal együtt⁽⁵⁾. A beteg és gondozója közötti kapcsolat, csak egy a sok tényező közül, mely részt vesz ezen módszerek sikeres alkalmazásában.

Mi történik az agyban és a testben placebo és nocebo hatások alatt?

A várható hatások nem véletlenszerű egybeesések, hanem egy komplex pszicho-neurobiológiai folyamaton alapulnak az agyban⁽⁶⁾. Egyszerűen a hit, hogy egy bizonyos terápia hatékony, a szervezetben olyan mechanizmusokat aktivál, mely a terápia kimenetelét javítja. Ezt úgy lehet leírni, mint egyfajta „belső gyógyszertár”. Képzelt vizsgálatok kimutatták, hogy egyes agyi területek pl. a fájdalomcsökkentő rendszer aktiválódik ezen folyamat során. Például, ha a beteg egy kezeléstől a fájdalma csökkenését várja el, akkor az endog-

én opioidoknak nevezett fájdalomcsillapító anyagok szabadulnak fel az agyban, és képesek megváltoztatni a fájdalominger felszálló transzmisszióját a gerincvelőben. A placebo és nocebo hatások ennél fogva nemcsak szubjektív érzésekre és tünetekre vannak korlátozva, mint például a fájdalom vagy a hangulat, hanem képesek befolyásolni számos élettani folyamatot a légző-, az emésztő- és az immunrendszerben⁽⁷⁾.

Hogyan tudjuk alkalmazni a pozitív és a negatív elvárások hatásait (placebo és nocebo) a kezelés hatékonyságának növelésére?

A rutin klinika ellátás során az elvárások erejét szisztematikusan kellene használni a terápiák hatékonyságának és tolerabilitásának maximalizálása érdekében, valamint a páciensek együttműködésének javítására az irányban, hogy ragaszkodjanak a felírt gyógyszerekhez.

De hogy lehet ezt kivitelezni? A betegeken kialakult elvárásokat számos tényező befolyásolja, például, hogy mit mond az orvos, miben hisz a beteg, emlékek vagy megfigyelések, valamint, hogy a beteg általában hogyan reagál a kezelésekre (lásd 2. ábra). Az egészségügyi személyzetnek esélye van arra, hogy jelentősen befolyásolja azt az elvárást, amit a beteg gondol a terápiáról, amikor elhagyja a rendelőt vagy a kórházat.

Ezzel összefüggésben, különösen a beteg-orvos kapcsolat egy erőteljes modulátor. A megfelelő kommunikáció befolyásolja, hogy hogyan és mennyire jól hat a gyógyszer és mennyire jól tolerálható. Azok a betegek, akik meg vannak győződve a terápia hatékonyságáról általában többet profitálnak belőle. Ennél fogva igen fontos, hogy az orvosok időt szánjanak arra, hogy felépítsék a bizalmat, és hogy elmagyarázzák a kezelés céljait és előnyeit. Hasonlóképpen az orvos mondatai azok, amik igazán kulcsszerepet töltenek be. Mondhatjuk a páciensek, hogy „az emberek 10%-ában fejlődik ki mellékhatás” vagy azt, hogy „az emberek 90%-a nagyon jól tolerálja a gyógyszert”. Ez nem a titkolózásról vagy a mézesmadzag nyújtásáról szól, hanem ehelyett olyan módon osztjuk meg az információt, hogy a páciens kevésbé szorongjon.

Hogyan tájékoztatja a beteget a kezelésekről az orvos, a gyógytornász vagy az ápoló? Pontosan mit mond? Mennyire fontosak a gesztusok és az arckifejezések?

Az 1. táblázat összefoglal néhány olyan stratégiát, amelyre az orvosoknak és az egészségügyi ellátó személyzetnek figyelmet kell fordítani, amikor a beteggel kapcsolatba lépnek és ismertetik a kezeléseket.



Verbal Suggestions

What physicians, health professionals and others tell us about a treatment, for example, what side effects it has.

Learning & Memory

Our knowledge and past experiences about the same or a similar treatment, for example, whether it worked well before.



Context Factors

What happens in our environment in relation to the treatment, for example, how friendly the doctor is to us.



Personality

Our genes partly determine how we react to a treatment, for example, how optimistic vs. anxious we are in general.



2. ábra A betegek elvárásait bizonyos kezelésekkel kapcsolatban számos tényező alakítja, úgymint az orvosok és az egészségügyi szakdolgozók verbális szuggesziója, az a helyzet, melyben a kezeléssel kapcsolatos információval megismertetik, a saját tudása, a hite és a múltbeli tapasztalatai bizonyos gyógyszerekkel és kezelésekkal kapcsolatban, és az ő saját személyisége. Ezt az ábrát a Fact Sheet szerzői készítették a Canva szabad tervező program segítségével (<https://www.canva.com>).

1. táblázat Az orvosok és az egészségügyi személyzet stratégiája a betegek elvárásainak kezelésére.

- Használjunk hiteles és empatikus kommunikációs stílust, amikor a beteggel beszélünk. Fordítsunk figyelmet arra, hogy miként vezetünk elő egy terápiát, például megjelenésünkkel, gesztikulációinkkal, arckifejezésünkkel, és az adott szóbeli információkkal.
- Rendszeresen mérjük fel és kezeljük a betegek szorongás-szintjét, aggodalmukat, hiedelmüket, megelőző tudásukat és pozitív versus negatív terápiás tapasztalataikat, például standardizált kérdőívek különböző időpontokban történő kitöltésével.
- Nyújtsunk kellő információt a betegséggel, a diagnózisokkal és a kezeléssel kapcsolatban az egyén jelenlegi elvárásainak megfelelően és a valós prognózissal kapcsolatosan.

- Kérdezzünk proaktív oda-vissza kérdéseket, azaz kezdeményezzünk párbeszédet a kezeléssel kapcsolatos információkkal kapcsolatban, azért, hogy megelőzzük a negatív előítéleteket és a félreértéseket (például kérjük meg a beteget, hogy foglalja össze a kapott információkat).
- Alkalmazzunk „nyílt” orvoslást, pl. legyünk biztosak abban, hogy a beteg megfelelő információt kapott a kezelés jellegéről, a mechanizmusáról és várható hatásáról (például egy gyógyszer fájdalomcsillapító hatása).
- Maximalizálni a pozitív és minimalizálni a negatív kapcsolatokat a terápiás beavatkozás és az egyéb tényezők között (mint például az a környezet, melyben a kezelést végezzük).
- Optimalizálni a kezeléssel és a mellékhatásokkal kapcsolatos elvárásokat, de el kell kerülni a kirívó elvárásokat, például a beteg ne vélje úgy, hogy a kezelés hatékonyabb lesz, mint valójában.
- Egyensúlyt kell kialakítani a kívánt versus az ártalmas terápiás hatások ismertetése között, pozitívan újra fogalmazni a mellékhatásokkal kapcsolatos információkat, hogy minimalizáljuk a placebo hatásokat.

- Megtanítani és gyakoroltatni a betegekkel azt a stratégiát, amivel a lehetséges mellékhatásokat leküzdik.
- Be kell mutatni az internet-alapú standardizált információs rendszereket, melyek tényeken alapuló ismereteket nyújtanak, szemben a nem bizonyított, szorongást fokozó internetes hozzászólásokkal.
- Javítani kell a tervezését, a tagoltságát és a tartalmát a gyógyszerismertető leírásoknak, beleértve a gyógyszerhatások mechanizmusát és célpontját, például laikus nyelvet alkalmazva, és beteg-orientált bemutatáson keresztül (pl. számok helyett ábrákat használva).
- Jól kell kezelni a negatív elvárásokat és előre mozdítani a kezeléssel kapcsolatos pozitív elvárásokat, például olyan terápiás rezsimet válasszunk, ami biztosabb, mint a beteg tapasztalatain alapuló.
- Használjunk megfigyeléseken alapuló tanulási módszereket, mint pl. a „peer-to-peer” oktatást, ismertessük a korábbi betegekkel kapcsolatos pozitív eredményeket, vagy mutassunk be videofelvételeket, amin a páciensek jól reagáltak a fájdalomcsillapító kezelésre.
- Lássuk el a betegeket további kondicionálási folyamatok érdekében a több-érvérvizű kezelési lehetőséggel (pl. látási, szaglási, ízlési), melyek kapcsolatban vannak az aktív gyógyszereléssel.

1. táblázat Ez a táblázat bemutatja azokat a stratégiákat, melyeket az orvosoknak és az egészségügyi személyzetnek figyelembe kell vennie, amikor az a céljuk, hogy erősítsék a pozitív elvárásokat (elvezetve a placebo hatásokhoz) és kerüljék a negatív elvárásokat (elvezetve a nocebo hatásokhoz). Ezt a táblázatot a Fact Sheet szerzői készítették, de mindez a (2) hivatkozáson alapul.

Kihívások és a jövő útjai

A páciensek egyéni elvárásai és tapasztalatai kifejezetten fontosak. A jövőben az egészségügyi személyzetnek több figyelmet kellene fordítania mindezekre, amikor kiválasztják és bemutatják a kezeléseket⁽⁹⁾. A betegekkel kapcsolatos cél az legyen, hogy a kezelést pozitív elvárásokkal kezdje el és kerülje a negatív elvárásokat. Ezek az 'alapértelmezett' elvárási helyzetek csökkentenék a javasolt gyógyszeradagot és így minimalizálják a mellékhatások rizikóját. Ezek a megállapítások szintén a gyógyszer gyártók érdeklődési középpontjában állnak, amikor új kezelési módszereket fejlesztenek ki és ez vonatkozik az aktív hatóanyagokra, a beadási formulára (pl. tableta, krém vagy injekció), az adagolásra és a beteg-tájékoztatóra. A placebo és nocebo hatások működnek, de az egyedi válaszok különböznek, úgymint a tünetek funkciója, a betegség állapota, a kezelés és a személy-központú tényezők, mint például a genetika és a személyiség. Az emberek egy

része természeténél fogva derűlátó és nyitott gondolkodású, míg mások sokkal inkább szorongóak és kételkedőek. Továbbá az elvárások különbözhetnek az adott helyzettől függően, például, ha a páciens krónikus vagy akut fájdalmat tapasztal. Ennél fogva az orvosoknak és a klinikusoknak több figyelmet kellene fordítaniuk az egyes páciensek jellemvonásaira mielőtt bevezetnek bizonyos elvárásokat a terápiával kapcsolatban, hogy pozitívak vagy negatívak legyenek⁽¹⁰⁾.

Az elvárásoknak mindig a páciens személyére és kórtörténetére szabottnak kell lenniük. A jelenlegi kutatási törekvések azt célozzák meg, hogy meghatározzanak pszichológiai és neurobiológiai faktorokat, melyek megengedik az előrejelzés és az elvárások személyre szabott használatát, azon célból, hogy optimalizáljuk a kezelés kimenetelét személyre szóló módon⁽²⁾. Ezek a típusú stratégiák megelőzhetik vagy csökkenthetik az anelegetikumok, különösen az opioidok nem kívánatos mellékhatásait és téves használatát.

Köszönetnyilvánítás

Ezt a képzési anyagot ösztönözte és támogatta az SFB/TRR 289 Kezelési Elvárások a Német Kutatási Alapítvány által Alapítva (Project-ID 422744262). Az érdeklődő olvasóknak ajánljuk: www.treatment-expectation.de.

Fordította: dr. Szok Délia

Referenciák

- [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, Mhuircheartaigh 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 placebo 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, Loeff 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.