

Placebo-/Noceboeffekte und die Wichtigkeit der ÄrztInnen-PatientInnen-Beziehung

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

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 PatientInnen mit, wenn sie zu ÄrztInnen oder TherapeutInnen gehen. Im folgenden Merkblatt wird erläutert, wie unser Gehirn und unser Körper auf Placebo- und Noceboeffekte reagieren, wie Erwartungen die Ergebnisse von Schmerz- und Analgetika-Behandlungen beeinflussen können und welche Rolle die Beziehung zwischen PatientIn und medizinischem Personal in diesem Zusammenhang spielt.

Was sind Placebo- und Noceboeffekte, und wie tragen sie zu aktiven pharmakologischen Behandlungen bei?

Der Placeboeffekt 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 Placeboanalgesie oder Hypoalgesie, d.h. Schmerzlinderung, bezeichnet ^[1]. Placeboeffekte 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 Noceboeffekte beeinflussen).

Andererseits können Behandlungen auch durch negative Erwartungen, sogenannte Noceboeffekte, beeinflusst werden ^[1]. Wenn ein/e PatientIn zum Beispiel erfährt, dass ein Medikament von einem/einer Bekannten schlecht vertragen wurde, ist es wahrscheinlich, dass das gleiche Medikament bei diesem/dieser PatientIn weniger wirksam ist oder Nebenwirkungen verursacht. Dies wird als Nocebohyperalgesie 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

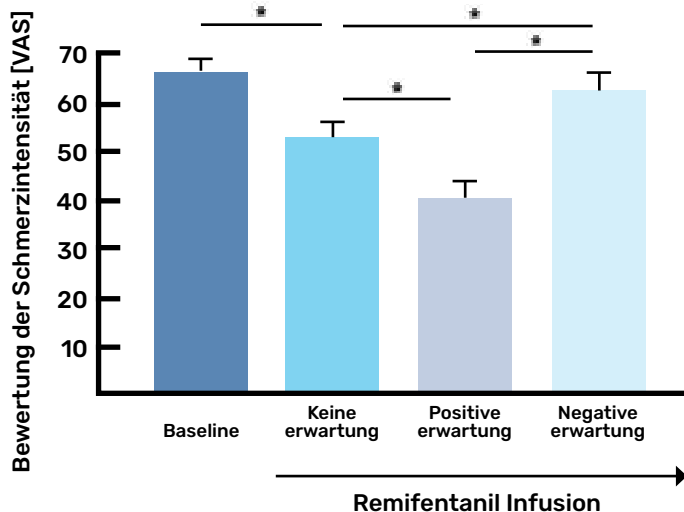


Abbildung 1. Das obige Balkendiagramm zeigt die Wirksamkeit des starken Analgetikums Remifentanyl bei PatientInnen mit unterschiedlichen Erwartungen, die Hitzeschmerzreize erhielten. Die Wirkung auf die subjektive Bewertung der Schmerzintensität unterscheidet sich je nachdem, ob PatientInnen die Remifentanyl-Infusion ohne Erwartungen (blau), mit positiven Erwartungen (grün) oder mit negativen Erwartungen (lila) an das Medikament erhalten. Positive analgetische Erwartungen verstärken die Wirkung, während negative hyperalgetische Erwartungen die Wirkung umkehren können, so als ob der/die PatientIn 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 Placeboeffekt, wenn die PatientInnen wissen, dass sie eine Pille ohne Wirkstoff einnehmen, sogenannte "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 PatientIn und BehandlerIn ist nur einer von vielen Faktoren, die zu ihrer erfolgreichen Anwendung beitragen.

Was passiert in Gehirn und Körper bei Placebo- und Noceboeffekten?

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 PatientIn beispielsweise, dass eine Behandlung den Schmerz lindert, werden schmerzlindernde Substanzen, sogenannte körpereigene Opioide, im Gehirn freigesetzt, die sogar die Weiterleitung des Schmerzreizes im Rückenmark verändern können. Placebo- und Noceboeffekte 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 PatientInnen bei der Einhaltung der vorgeschriebenen Behandlungsschemata zu verbessern^[8]. Doch wie lässt sich dies bewerkstelligen? Die Erwartungen, die PatientInnen entwickeln, werden von verschiedenen Faktoren beeinflusst, z.B. von dem, was der/die ÄrztIn sagt, was sie glauben, woran sie sich erinnern oder was sie beobachten 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 PatientInnen beim Verlassen der Praxis oder des Krankenhauses über eine Behandlung denken, entscheidend zu beeinflussen.

In dieser Hinsicht ist vor allem die Interaktion zwischen PatientInnen und ÄrztInnen ein starker Modulator: Die Kommunikation beeinflusst, ob und wie gut ein Medikament wirkt und wie gut es vertragen wird. PatientInnen, die von einer Behandlung überzeugt sind, profitieren in der Regel



Verbale Äußerungen

Was uns medizinisches Personal und andere über eine Behandlung sagen, z. B. welche Nebenwirkungen sie hat.

Lernen & Gedächtnis

Unser Wissen und unsere frühere Erfahrungen über die gleiche oder eine ähnliche Behandlung, zum Beispiel, ob sie schon mal gut funktioniert hat.



Kontext-faktoren

Was in unserer Umgebung in Bezug auf die Behandlung passiert, zum Beispiel, wie freundlich der Arzt oder die Ärztin zu uns ist.



Gene & Persönlichkeit

Unsere Gene bestimmen zum Teil, wie wir auf eine Behandlung reagieren, aber auch wie optimistisch oder ängstlich wir im Allgemeinen sind.



mehr von ihr. Deshalb ist es wichtig, dass sich ÄrztInnen 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 PatientIn 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 PatientInnen weniger Angst haben.

Wie informieren ÄrztInnen, PhysiotherapeutInnen oder KrankenpflegerInnen die PatientInnen 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 PatientInnen und der Vermittlung von Behandlungen beachten kann.

Abbildung 2. Die Erwartungen der PatientInnen in Bezug auf eine bestimmte Behandlung werden von verschiedenen Faktoren beeinflusst, z.B. von verbalen Äußerungen von ÄrztInnen 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.

Strategien für medizinisches Personal, um die Erwartungen von PatientInnen positiv zu beeinflussen.

- Verwenden Sie im Umgang mit PatientInnen 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 PatientInnen an die Behandlung, z.B. mithilfe von standardisierten 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 PatientInnen, die soeben gegebenen Informationen zusammenzufassen).
- Bereitstellung "offener" Medikamente, d.h. Sicherstellung, dass PatientInnen 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 PatientIn erwartet, dass eine Behandlung besser wirkt, als sie es tut.
- Abwägen zwischen erwünschten und unerwünschten Behandlungseffekten und positive Umformulierung von Informationen über Nebenwirkungen, um Noceboeffekte zu minimieren.
- Den PatientInnen Strategien zur Bewältigung möglicher unerwünschter Wirkungen beibringen und trainieren.
- Verweisen Sie auf webbasierte, standardisierte Informationssysteme, die evidenzbasierte Informationen anstelle von unbewiesenen, Angst machenden 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 PatientInnen-orientierte 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 PatientIn.

- Nutzen Sie das Lernen durch Beobachtung, z.B. durch Peer-to-Peer-Coaching, die Kommunikation positiver Ergebnisse mit früheren PatientInnen oder Videoclips von anderen PatientInnen, 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 PatientInnen zu fördern.

***Tabelle 1.** Diese Tabelle zeigt einige der Strategien, die medizinisches Personal beachten kann, wenn es positive Erwartungen (die zu Placeboeffekten führen) fördern und negative Erwartungen (die zu Noceboeffekten führen) vermeiden will. 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 PatientInnen sind sehr wichtig. In Zukunft sollte medizinisches Personal diese bei der Auswahl und Vermittlung von Behandlungen stärker berücksichtigen ^[9]. Ziel muss es sein, dass PatientInnen 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 PatientInneninformation.

Placebo- und Noceboeffekte 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 sollte daher den Merkmalen einzelner PatientInnen mehr Aufmerksamkeit schenken, bevor es bestimmte Erwartungen an eine Behandlung weckt, seien diese nun positiv oder negativ^[10]. Die Erwartungen sollten immer auf den/die einzelne/n PatientIn 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 Sonderforschungsbereich (SFB/TRR) 289 Behandlungserwartung (Projekt-ID 422744262) angeregt und unterstützt. Für den/die interessierte/n LeserIn 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 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.