

Unterschätzt: Placebo- und Noceboeffekte

Karl G. Hofbauer

em. Prof. für Angewandte Pharmakologie

Biozentrum, Universität Basel

Heidelberg, 10.3.2016

Unterschätzt: Placebo- und Noceboeffekte

Placebo

Definition und Anwendung

Hauptwirkungen und Wirkmechanismen

Modulierende Faktoren

Nocebo

Definition und Beispiele

Bedeutung in der Pharmakotherapie

Placebo: Definition

- Ein **Placebo** ist ein „Scheinmedikament“ ohne pharmakologisch aktiven Wirkstoff.
- Aus diesem Grund kann **Placebo** selbst keine Effekte auslösen.
- Die Wirkung von **Placebo** beruht daher auf seiner Verabreichung, der **Placebogabe**.



Placebo: Anwendung

In der Arzneimittelforschung
wird Placebo angewandt als

Kontrolle in klinischen Studien

Annahme: **unwirksam**

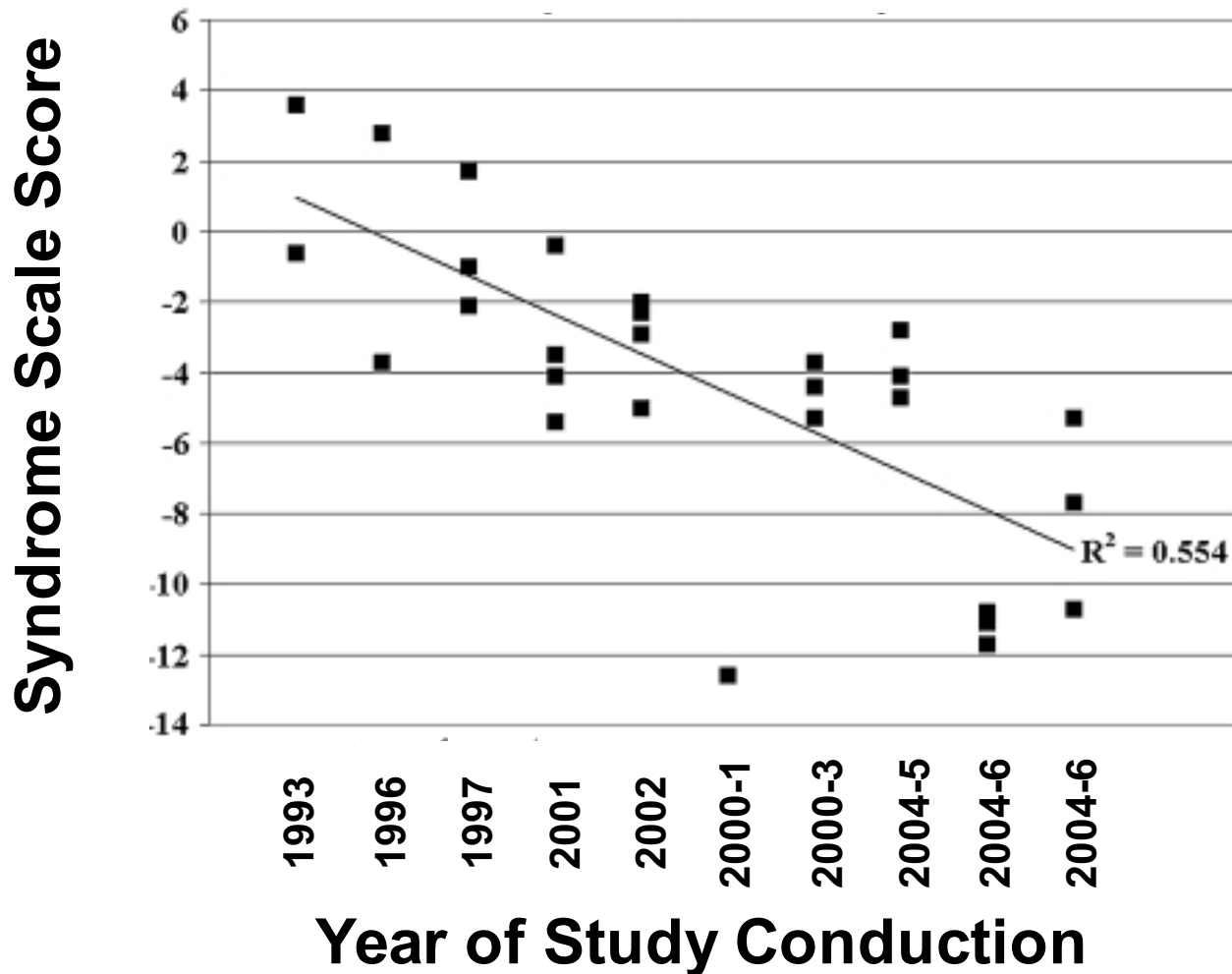


Doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte
Studien als Goldstandard der Evidenz-basierten Medizin

Placebo: Anwendung

- In **klinischen Studien** werden allerdings auch in der mit **Placebo** behandelten Kontrollgruppe regelmässig **Wirkungen** beobachtet.
 - In Studien mit Antipsychotika, Antidepressiva und Schmerzmitteln haben die Wirkungen von **Placebo** über **die letzten Jahre** sogar deutlich **zugenommen**.
-

Placebo Response in Acute Schizophrenia Trials

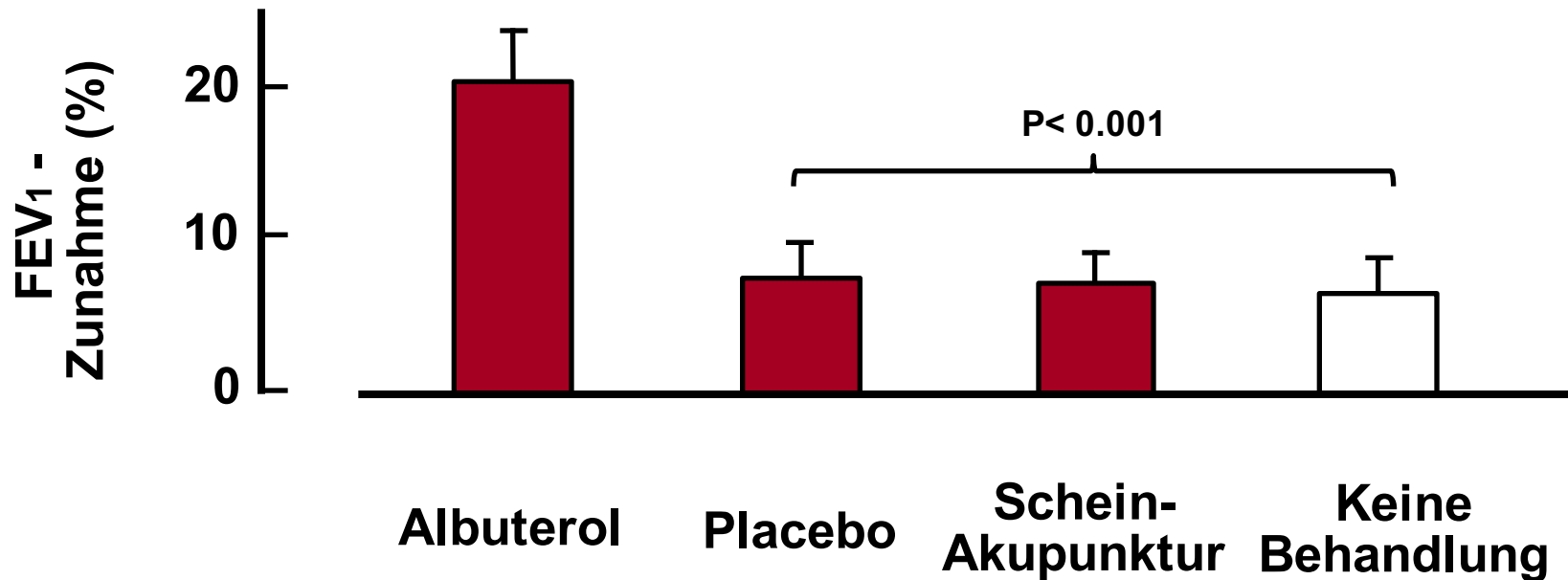


Placebo: Hauptwirkungen

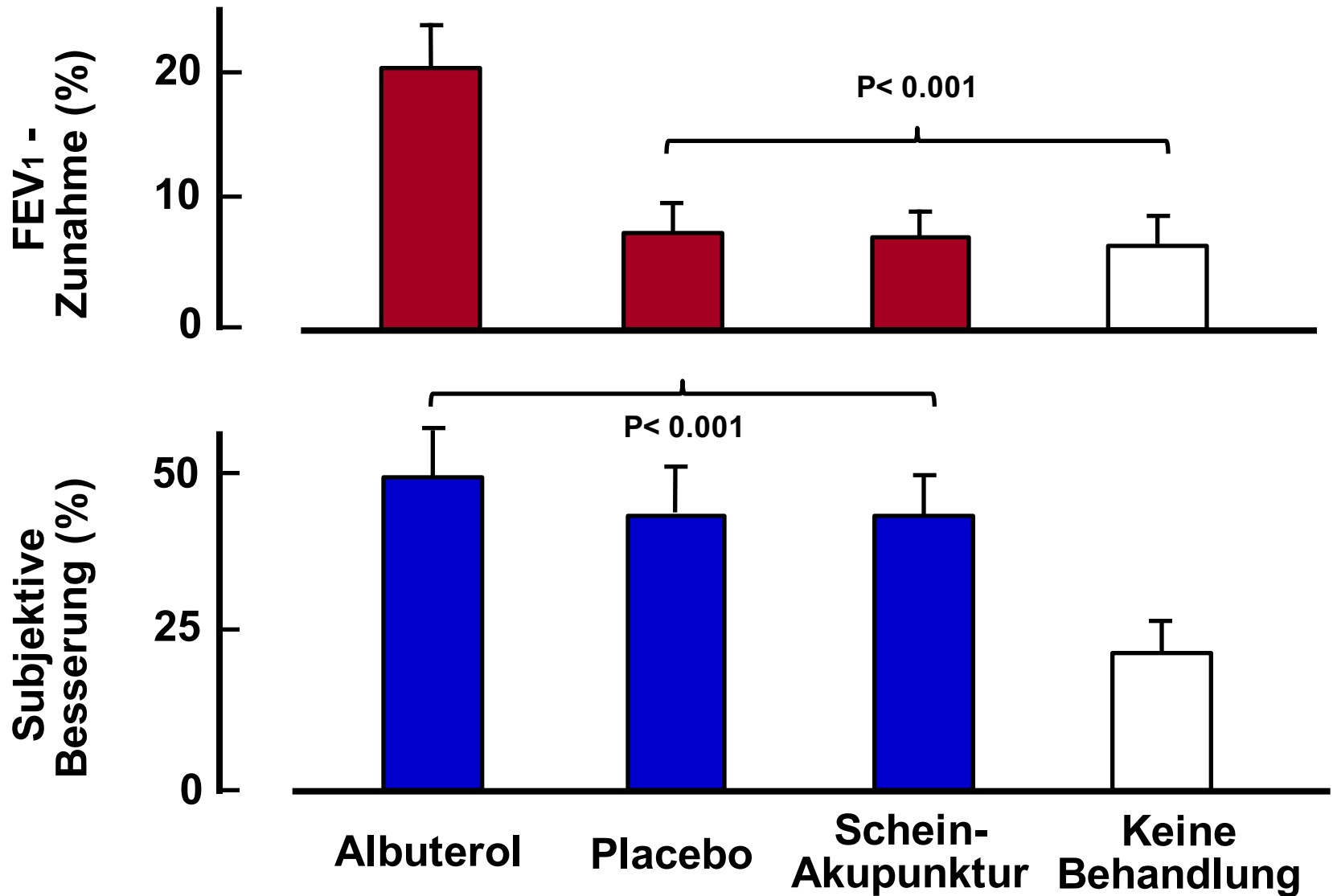
- **Placebo wirkt bevorzugt auf subjektive, kontinuierliche Endpunkte**
 - z.B.: Schmerzen oder Atemnot
- **Placebo wirkt kaum auf objektive kontinuierliche Endpunkte**
 - z.B.: Laborwerte
- **Placebo wirkt nicht auf binäre (ja/nein) Endpunkte**
 - z.B.: Rückfall nach Nikotinentzug

Placebo & Asthma bronchiale

FEV₁ = forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde



Placebo & Asthma bronchiale



Wirkmechanismen der Placebogabe

- **Konditionierung (unbewusst)**
 - **Erwartungshaltung (bewusst)**
-

Konditionierung mit Placebogabe

Konditionierung

Unkonditionierter Reiz

Behandlung mit Arzneimittel

Unkonditionierte Reaktion

Schmerzlinderung durch Arzneimittel



Konditionierter Reiz

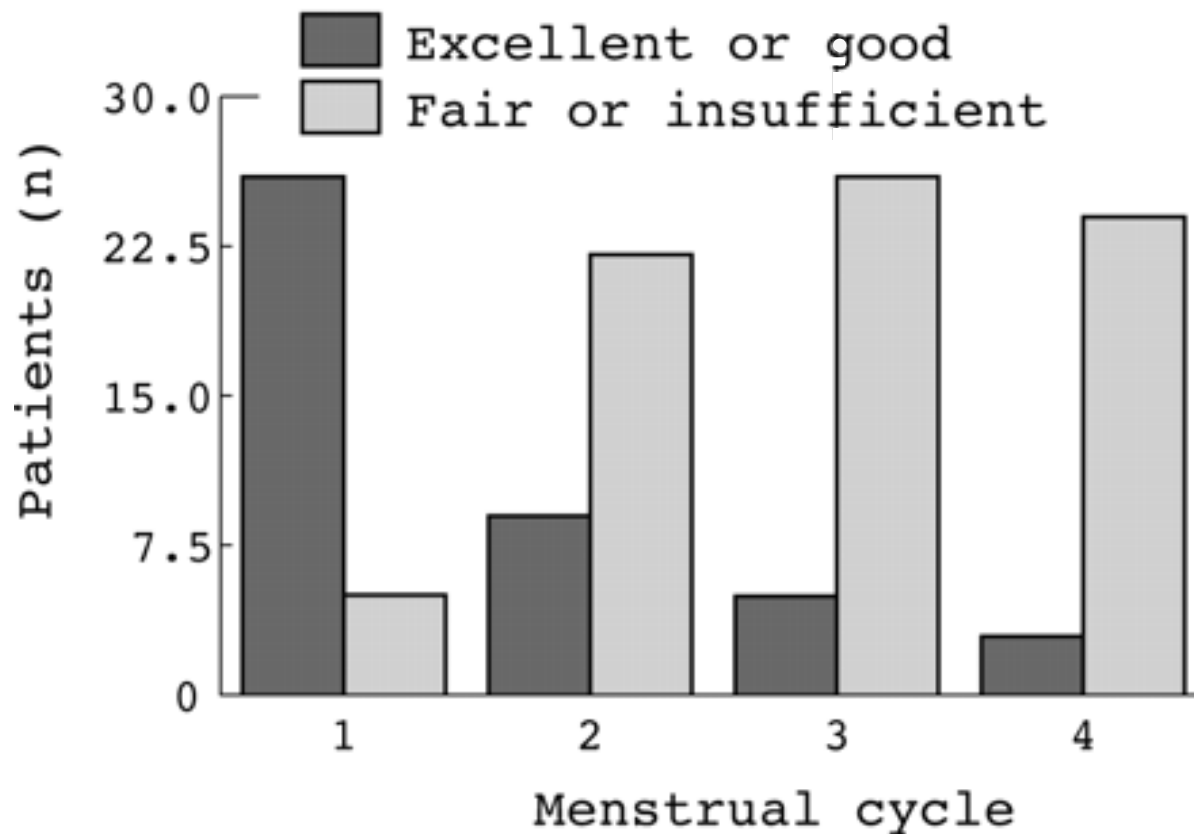
Behandlung mit Placebo

Konditionierte Reaktion

Schmerzlinderung durch Placebo

Dekonditionierung nach wiederholter Placebogabe

Primary dysmenorrhea (n=31 on placebo)



Erwartungshaltung und Placebogabe

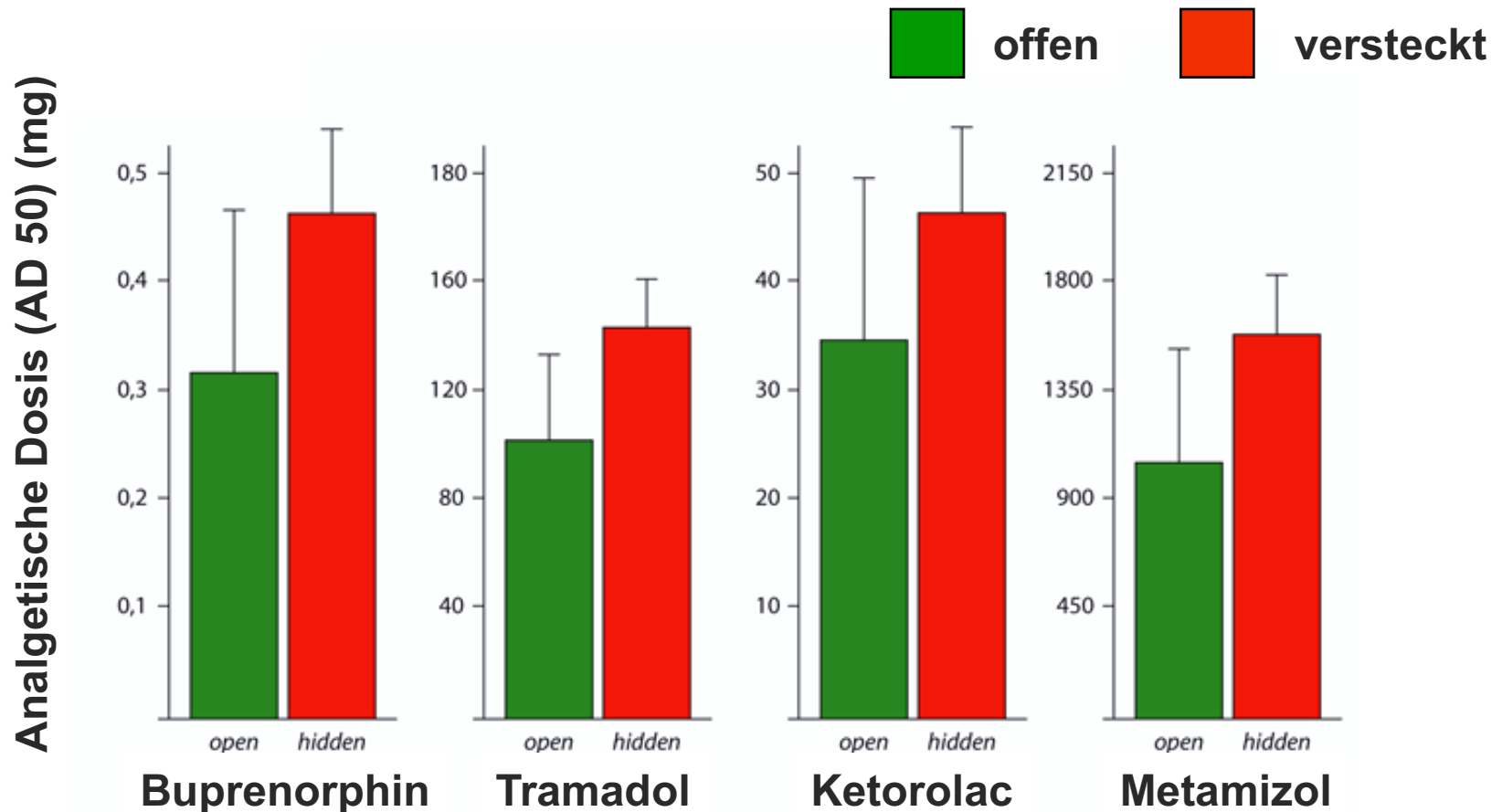
Erwartung

Gedankliche Vorwegnahme eines zukünftigen Ereignisses

Grösse der Erwartung beeinflusst Ausmass der Placeboantwort

„Open - hidden paradigm“

Offene vs. versteckte Verabreichung von Analgetika

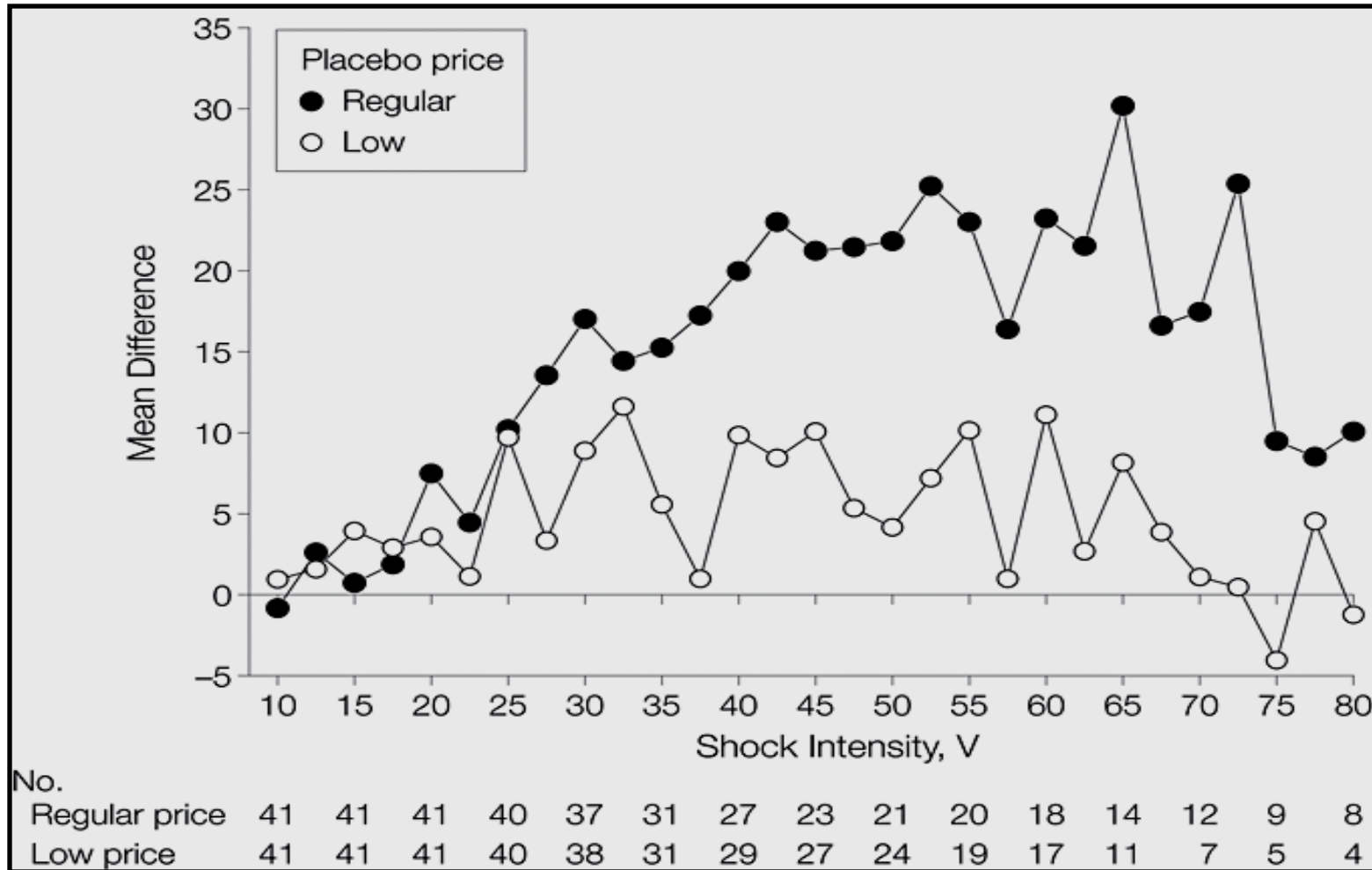


Nach: Amanzio M. et al. Pain 90, 205-215 (2001)

Modulatoren der Placebowirkung

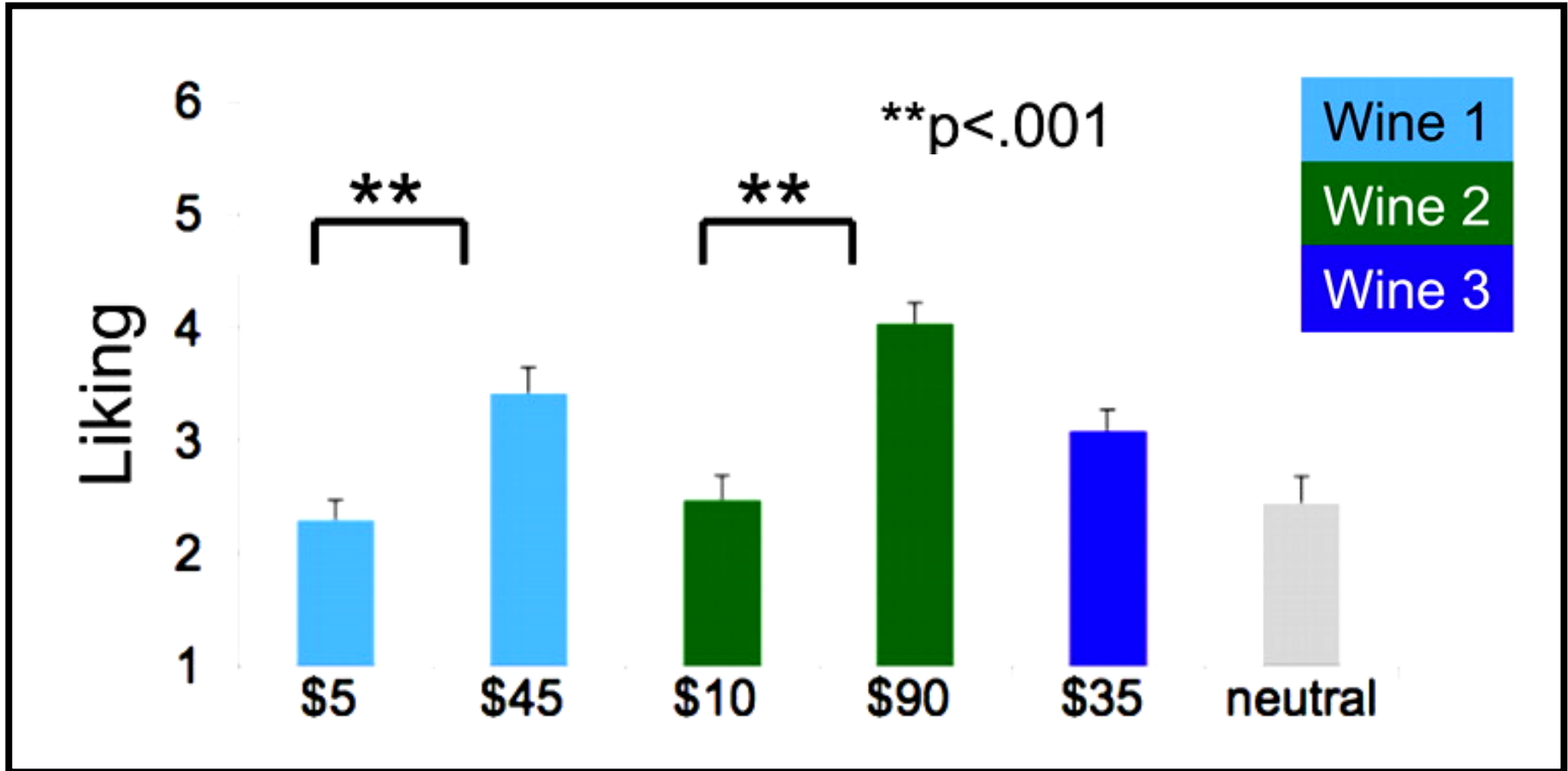
- **Farbe**
- **Form**
- **Markenname**
- **Anzahl Dosen**
- **Preis**

Placebowirkung und Preis



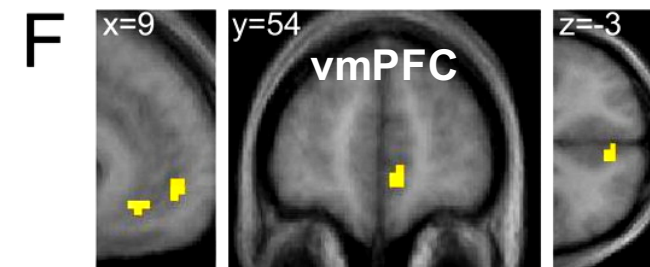
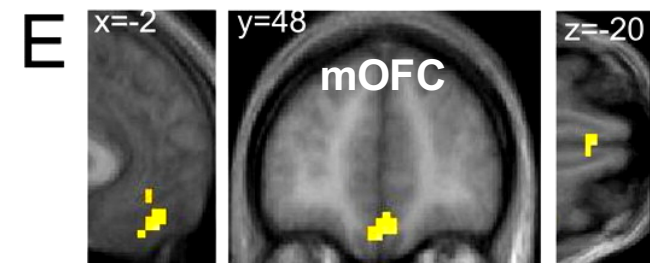
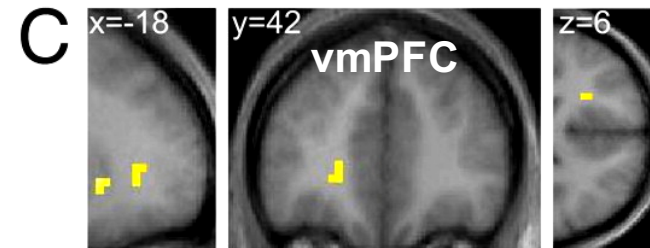
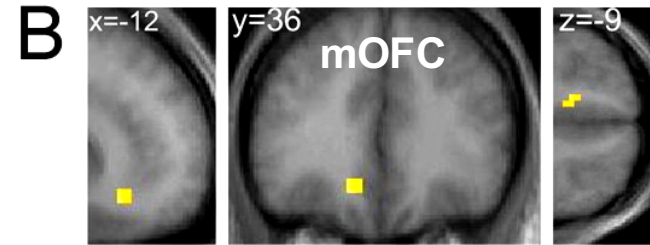
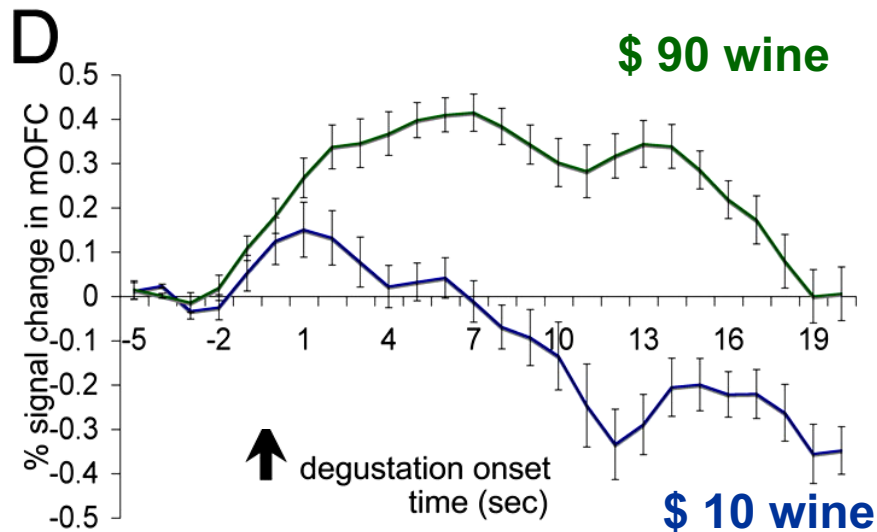
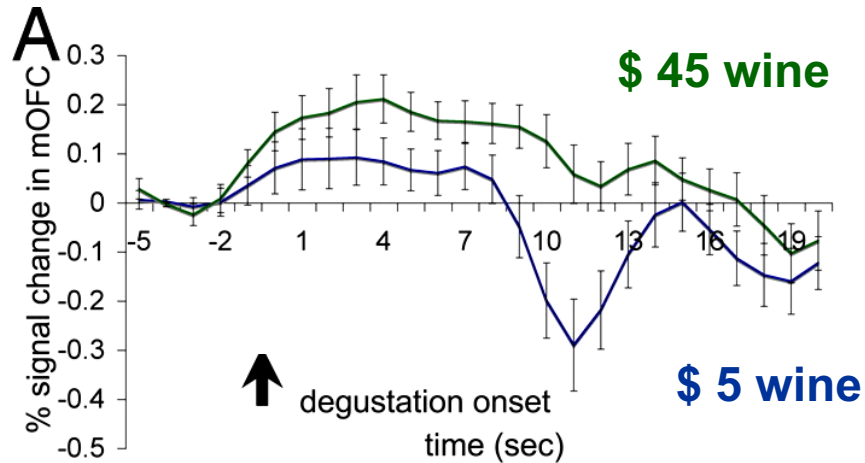
Nach: Waber, R.L. et al. JAMA 299, 1016-1017 (2008)

Einfluss von Preisangaben auf den Geschmack von Wein



Nach: Plassmann, H. et al. PNAS 105, 1050-1054 (2008)

Preis und Geschmack im MRI



Faktoren mit Einfluss auf die Erwartungshaltung

- **Therapeutischer Kontext**
 - **Arzt-Patienten-Interaktion**
-

Therapeutischer Kontext

„Therapeutisches Setting“

Praxisumgebung
Einrichtung
Organisation
Personal



Arzt-Patienten-Interaktion

„Droge Arzt“ *)

Kompetenz

Kommunikation

Empathie



*) Michael Balint (1957)

Offene Placebogabe

Patienten: m & w, 19 bis 67 Jahre, n=14

Diagnose: Neurose mit Angstzuständen

Therapie: rosa Zuckerpillen, 3x1/Tag für 1 Woche

Instruktion: “... we feel that a so-called sugar pill may help you... a sugar pill is a pill with no medicine in it at all... I think this pill will help you as it has helped so many others...”

Offene Placebogabe

Besserung gemäss Beurteilung von Patient oder Arzt

<i>Beurteilung Patient</i>	<i>Vor Behandlung</i>	<i>Nach</i>	Δ	<i>Zahl Pt. mit Besserung</i>
<i>Symptom-Checkliste</i>	<i>1.04</i>	<i>0.61</i>	<i>- 0.43</i>	<i>13/14</i>
<i>Leitsymptome</i>	<i>1.78</i>	<i>1.01</i>	<i>- 0.77</i>	<i>14/14</i>

<i>Beurteilung Arzt</i>	<i>Vor Behandlung</i>	<i>Nach</i>	Δ	<i>Zahl Pt. mit Besserung</i>
<i>Krankheitsverlauf</i>	<i>3.79</i>	<i>2.43</i>	<i>- 1.36</i>	<i>12/14</i>

Nocebo: Definition

- *Der Begriff **Nocebo** ist weit gefasst und beinhaltet alle Einflüsse, die zu unerwünschten Wirkungen führen.*
 - *Von Seiten des Arztes sind **fehlende Empathie** oder **Zeitmangel** häufige Ursachen*
 - *Von Seiten des Patienten können eine **pessimistische Grundeinstellung**, aber auch **Warnhinweise auf dem Beipackzettel** eine Rolle spielen.*
-

Nocebo mit Todesfolge

„...Voodoo death may be real...“

**Walter B. Cannon
American Anthropologist 44, 169-181 (1942)**



e.g.: „bone pointing“ by Australian aborigines

Nocebo mit Todesfolge

„...Voodoo death may be real...“

**Walter B. Cannon
American Anthropologist 44, 169-181 (1942)**



e.g.: „bone pointing“ by Australian aborigines

„...it can happen anywhere...“

**Herbert Spiegel
Preventive Medicine 26, 616-621 (1997)**

Nocebo mit Todesfolge

Suicide and Cardiovascular Death after a Cancer Diagnosis

Fang, F. et al.

NEJM 366, 1310-1318 (April 5, 2012)

Relatives Risiko für Tod durch Suizid nach Diagnose eines Malignoms

Todesursache	Zeit nach Diagnose	Alle Malignome	Hautkrebs	Bronchuskarzinom
Tod durch Suizid	1-12 Wochen	4,8	1,4	12,3
	> 1 Jahr	1,8	1,4	3,3

Nach: Fang, F. et al: NEJM 366, 1310-1318 (2012)

Relatives Risiko für Tod durch Suizid oder kardiovaskuläre Ursachen nach Diagnose eines Malignoms

Todesursache	Zeit nach Diagnose	Alle Malignome	Hautkrebs	Bronchuskarzinom
Tod durch Suizid	1-12 Wochen	4,8	1,4	12,3
	> 1 Jahr	1,8	1,4	3,3
Kardiovaskuläre Todesursachen	1 Woche	5,6	1,2	12,4
	> 1 Jahr	1,2	1,0	1,6

Nach: Fang, F. et al: NEJM 366, 1310-1318 (2012)

Zusammenfassung

- *Nicht das Placebo wirkt, sondern seine **Verabreichung**, also die **Placebogabe**.*
 - *Die Wirkung der Placebogabe beruht vor allem auf **Konditionierung** und **Erwartungshaltung**.*
 - *Neben verschiedenen **modulierenden Faktoren** sind der **therapeutische Kontext** und die **Arzt-Patienten-Interaktion** wesentlich beteiligt.*
 - *Dieselben Faktoren können **bei negativer Ausprägung** einen **Noceboeffekt** verursachen.*
-

Schlussfolgerungen für die Pharmakotherapie

- **Noceboeffekte** können bei allen Therapieformen auftreten und sind, wo immer möglich, **zu vermeiden**.
 - Die **Placebogabe** ist in bestimmten Fällen sinnvoll und kann **mit oder ohne Wissen des Patienten** erfolgen.
 - Eine breitere Nutzung von Placeboeffekten wäre bei der **Kombination mit der Gabe wirksamer Arzneimittel** möglich und erwünscht.
-

Placeboeffekt in der Arzneimitteltherapie

Pharmakodynamik, Pharmakokinetik

Arzneimittel

Placeboeffekt in der Arzneimitteltherapie

Pharmakodynamik, Pharmakokinetik

Arzneimittel



Therapeutischer Kontext, Arzt-Patienten-Interaktion

Placeboeffekt

*Potenz erhöht, Dosis reduziert,
Nebenwirkungen vermindert*

Placeboeffekt in der Arzneimitteltherapie

Pharmakodynamik, Pharmakokinetik

Arzneimittel



Therapeutischer Kontext, Arzt-Patienten-Interaktion

Placeboeffekt

*Potenz erhöht, Dosis reduziert,
Nebenwirkungen vermindert*



Verbesserte therapeutische Wirkung

Unterschätzt: Placebo- und Noceboeffekte

Placebo

Definition und Anwendung

Hauptwirkungen und Wirkmechanismen

Modulierende Faktoren

Nocebo

Definition und Beispiele

Bedeutung in der Pharmakotherapie

Unterschätzt: Placebo- und Noceboeffekte

Karl G. Hofbauer

em. Prof. für Angewandte Pharmakologie

Biozentrum, Universität Basel

Heidelberg, 10.3.2016
