

© Thieme Verlag KG, Stuttgart 2013

Klinische Nutzung der Placeboreaktion

Einleitung

Das Phänomen der Placeboreaktion hat in der Behandlungspraxis und Interventionsforschung eine wechselhafte Geschichte. Der Einsatz von Placebos war lange Zeit geduldet und weitverbreitete Praxis im medizinischen Alltag [1]. Mit der Publikation einer 1. Studie zur Größe des Placeboeffekts [2] wurden die nicht intendierten Effekte einer Behandlung zunehmend als Störgröße in der klinischen und pharmakologischen Forschung und ihr Einsatz in der klinischen Praxis als unethisch angesehen. Interessanterweise ist der Einsatz von reinen und unreinen Placebos (verstanden als spezifische Interventionen ohne spezifische Indikation) auch heute noch weitverbreitet [3]. Durch die Etablierung einer eigenständigen neuropsychologischen und neurobiologischen Placeboforschung ist es nun mög-

lich, die Voraussetzungen, Mechanismen und Effekte von Placebos besser zu verstehen und diese Erkenntnisse in die Be-

handlungsoptimierung von somatischen Erkrankungen und psychischen Störungen einfließen zu lassen.

Definitionen

Placeboreaktionen bezeichnen positive (bzw. negative bei Noceboreaktionen) physiologische oder psychologische Veränderungen nach der Einnahme von pharmakologisch unwirksamen Mitteln (d. h. ein Medikament ohne spezifischen Wirkstoff), Scheineingriffen (z. B. Scheinoperationen) oder als Folge fachspezifischer therapeutischer Symbole und Rituale. Wesentlich bei der Placeboreaktion ist nicht die spezifische Wirksubstanz oder der chirurgische Eingriff, sondern die subjektiv zugeschriebene Bedeutung bzw. Bedeutungsänderung der therapeutischen Maßnahme innerhalb eines interaktiven psychosozialen Kontexts. Ent-

sprechend können Placeboreaktionen auch die Effekte von Verum-Interventionen beeinflussen.

Unter dem Begriff *Placeboeffekt* werden die Veränderungen nach Verabreichung einer Placebobehandlung verstanden. Der Placeboeffekt subsumiert dabei sowohl die Placeboreaktion als auch die Spontanremission, die Regression zur Mitte, den natürlichen Verlauf einer Erkrankung oder Störung sowie mögliche Messartefakte. Um die Placeboreaktion erfassen zu können, braucht es entsprechend immer eine Kontroll- bzw. eine Warteliste-Gruppe.

Praktisches Vorgehen & Anwendungsbeispiele

Interventionseffekte lassen sich durch spezifische und unspezifische Wirkmechanismen erklären. Die Spezifität wird in der Regel über die Wirksamkeit geklärt, d. h. eine Intervention ist dann spezifisch, wenn sie eine spezifische Wirkung hat. Mit dem zunehmenden Wissen über die Wirkkomponenten und Voraussetzungen von Placeboreaktionen werden Placebos paradoxerweise immer spezifischer und entsprechend besteht die Möglichkeit ihrer klinischen Nutzung. Dies soll im Folgenden anhand von 3 Haupteinflussgrößen auf die Placeboreaktion beschrieben werden [4–7]:

Optimierung und Nutzung von Erwartungen

Individuelle Erwartungshaltungen und Überzeugungen können die Behandlungswirksamkeit bei einer Vielzahl von Erkrankungen und Störungen beeinflussen [8]. Die offene – d. h. erwartungsfördernde – Verabreichung eines Analgetikums kann den analgetischen Effekt im Vergleich zu einer versteckten Behandlung substantiell erhöhen [9]. Umgekehrt können negative Erwartungen eine wirksame Opioid-Analgesie komplett unterdrücken [10]. Bei der Vermittlung der erwartungsinduzierten Placebo-Analgesie spielt der präfrontale Kortex eine wichtige Rolle. So zeichnen sich Patienten mit Alzheimerkrankheit aufgrund der reduzierten Konnektivität des Präfrontallappens mit dem restlichen Gehirn durch einen Verlust der erwartungsabhängigen Placebo-Analgesie aus [11]. Bei gesunden Probanden kann die erwartungsinduzierte Placebo-Analgesie mittels transkranieller Magnetstimulation über dem präfrontalen Kortex komplett geblockt werden [12].

Folgende Strategien können zur Optimierung von Erwartungen angewendet werden:

- Erwartungssteigerung durch offene Verabreichung der Behandlung [9] und Aufmerksamkeitslenkung durch posi-

- tive Kommunikation sowie durch die Gestaltung von Behandlungsritualen
- Patienten mit inadäquat negativen Erwartungen können vor der Behandlung identifiziert und einer Erwartungshaltungsmodifikation (d. h. Erzeugung von realistischeren und positiveren Erwartungen) unterzogen werden.
- Erwartungen von negativen Ereignissen können durch eine ethisch vertretbare versteckte Verabreichung der Medikation (z. B. wird der Patient bei einer Infusion nur über die Art des Medikaments und der Infusion, nicht aber über den genauen Zeitpunkt der Injektion informiert) reduziert werden.
- Förderung von sozialen Lernprozessen: Zum Beispiel indem Patienten den Nutzen und den Behandlungserfolg einer spezifischen therapeutischen Intervention direkt oder indirekt bei anderen Patienten beobachten und sich darüber austauschen können.
- Negative Erwartungen und Ängstlichkeit können durch sorgfältige, individuelle Aufklärungsgespräche reduziert werden.
- Da bei Patienten mit reduzierten Frontalhirnfunktionen die Erwartungsvermittlung gestört sein kann, muss dies ggf. bei einer Schmerzbehandlung durch eine erhöhte Analgetikum-Dosierung und durch besondere Instruktionen kompensiert werden.

Optimierung der Patient-Behandler-Beziehung

Die Qualität der Beziehung zwischen Behandler und Patient ist ein wichtiger Prädiktor von Behandlungseffekten. Beispielsweise konnte gezeigt werden, dass ein freundliches, eindeutiges und optimistisches Verhalten des Arztes einen positiven Effekt auf die Befindlichkeit 2 Wochen nach der Konsultation hatte, der unabhängig von der tatsächlich durchgeführten Intervention war [13]. In einer anderen Untersuchung konnte gezeigt werden, dass postoperative Patienten, die vor der Operation ein ermutigendes, freundliches und gutes Aufklärungsgespräch hatten, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe nur halb so viel Morphin und einen um 2,7 Tage kürzeren

Spitalaufenthalt benötigten [14]. In einer neueren Studie mit einer Placeboakupunktur-Intervention an Personen mit Reizdarm/Reizmagen-Diagnose konnte gezeigt werden, dass eine empathische und freundliche Behandler-Interaktion im Vergleich zu einer neutral technischen Beziehungsgestaltung die Effekte der Placebo-Intervention nahezu verdoppelte. Es lassen sich aber die folgenden kommunikativen Fähigkeiten unterscheiden, deren Umsetzung zu einer Verbesserung der Patient-Behandler-Interaktion beitragen können (in Anlehnung an [5, 15]):

- Aufbau einer empathischen, wertschätzenden und kooperativen Beziehung durch (kurzes) nicht behandlungsbezogenes und persönliches Gespräch (Small Talk), freundliche Begrüßung und Augenkontakt
- Aufmerksamkeit für und Berücksichtigung von Überlegungen, Wünschen, Interessen und Verhalten von Patienten, Beachten und Einhalten eines gemeinsam besprochenen Vorgehens durch
 - Zusammenfassungen von diskutierten Inhalten und Entscheidungen,
 - Transparenz über den Ablauf des Gesprächs und
 - Besprechung von Abweichungen von vereinbarten Gesprächspunkten und ggf. gemeinsames Entscheiden über eine neue Prioritätensetzung im Gesprächsverlauf
- Empathisches Eingehen auf und Anerkennen von Anliegen und Befürchtungen des Patienten

Sequenziell können diese kommunikativen Eigenschaften dazu benutzt werden, mit dem Patienten Prioritäten und Ziele einer Konsultation oder Sitzung festzulegen, die Sichtweise und das Verständnis des Patienten zu berücksichtigen und gemeinsam einen Behandlungsplan zu erstellen.

Einsatz von Konditionierungsprozessen

Placeboreaktionen können als Folgen einer mit einer Intervention assoziierten Bedeutung angesehen werden (s. o.). Bewusste und unbewusste Lernprozesse

aufgrund eigener Erfahrungen sind dabei wichtige und häufige Grundlagen dieser Bedeutungszuschreibungen. Eine Anwendungsmöglichkeit ist die Konditionierung von klinisch bedeutsamen Wirkungen auf Placebo-Interventionen. Ein gutes Beispiel dafür ist eine neuere Studie an Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitäts-Syndrom. Nach einer initialen, 4-wöchigen, pharmakologischen Einstellungsphase auf ein Amphetaminpräparat wurden die Studienteilnehmer randomisiert 3 Untersuchungsgruppen zugeteilt: Die 1. Gruppe erhielt nach der Einstellungsphase eine individuelle Dosisreduktion um 50%, ebenso die 2. Gruppe, welche aber zusätzlich ein Open-Label-Placebo, einen sog. „Dosisverlängerer“ (dose extender), erhielt. Bei der 3. Gruppe wurde die initial ermittelte, optimale, individuelle Dosis über den Verlauf der ganzen Studie beibehalten. Wie zu erwarten, führte die 50%-Reduktion der optimalen, individuellen Dosis in der 1. Gruppe zu einer klinisch bedeutsamen Verschlechterung der Kernsymptomatik, wohingegen die Substitution der verringerten Dosis mit einem Open-Label-Placebo (2. Gruppe) gleiche Effekte wie die tatsächliche Beibehaltung der optimalen individuellen Dosis (3. Gruppe) zur Folge hatte. Diese ersten Ergebnisse zeigen, dass über eigenes Erfahrungslernen die Effekte einer Verum-Intervention auf eine Placebo-Intervention übertragen werden können und dass diese Effekte keine absichtliche Täuschung der Patienten benötigen. Damit können die ethischen Komplikationen einer absichtlichen Täuschung von Patienten minimiert werden.

Dr. Peter Krummenacher,
Prof. Dr. Jens Gaab, Basel
peter.krummenacher@unibas.ch

Open-Label-Placebo

Die Ununterscheidbarkeit wurde lange als grundlegende Voraussetzung für eine Placeboreaktion angesehen. Entsprechend werden in placebokontrollierten Studien die verabreichten Interventionen in der Regel single oder double blind verabreicht, d. h. die betroffenen Probanden (*single blind*) und verabreichenden Behandler (*double blind*) wissen nicht, ob sie eine Placebo- oder Verum-Intervention erhalten bzw. verabreichen. In wissenschaftlichen Untersuchungen der Placeboreaktion werden oft auch Verum- oder Placebo-Interventionen mit experimenteller Manipulation der Bedeutung verabreicht, was dann als Täuschungs-Design (*deceptive design*) bezeichnet wird. Neuerdings wird aber auch der Einsatz von Open-Label-Placebos diskutiert und erforscht, wobei Placebos den Patienten offen als Placebo dargeboten werden. Die Ergebnisse der Open-Label-Placeboforschung weisen darauf hin, dass Placebos selbst dann eine Interventionsbedeutung und entsprechend klinisch bedeutsame Effekte haben, wenn Patienten und Behandler wissen, dass es ein Placebo ist.

Fazit für die Praxis

Placeboreaktionen sind, mit unterschiedlichem Ausmaß und mit unterschiedlicher klinischer Bedeutung, bei praktisch allen Erkrankungen und Störungen zu beobachten. Die Entstehung und die Intensität von Placeboreaktionen basiert auf bewussten und unbewussten Lernprozessen und kann durch die subjektive Bedeutungszuschreibung, Erwartungshaltungen, die Beziehung zwischen Behandler und Patient, Assoziationslernen und durch den weiteren psychosozialen und physischen Kontext beeinflusst werden. Dadurch können die Therapieplanung individualisiert, Nebenwirkungen reduziert, das Patientenwohl gesteigert und Kosten gespart werden.

Literatur

- 1 Kaptchuk TJ. Powerful placebo: the dark side of the randomised controlled trial. *The Lancet* 1998; 351: 1722–1725
- 2 Beecher HK. The powerful placebo. *JAMA* 1955; 159: 1602–1606
- 3 Fässler M, Meissner K, Schneider A et al. Frequency and circumstances of placebo use in clinical practice – a systematic review of empirical studies. *BMC Med* 2010; 8: 15
- 4 Carlino E, Pollo A, Benedetti F. The placebo in practice: how to use it in clinical routine. *Curr Opin Support Palliat Care* 2012; 6: 220–225
- 5 Chaput de Saintonge DM, Herxheimer A. Harnessing placebo effects in health care. *The Lancet* 1994; 344: 995–998
- 6 Enck P, Bingel U, Schedlowski M et al. The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? *Nature Reviews Drug Discovery* 2013; 12: 191–204
- 7 Schneider R, Kuhl J. Placebo forte: ways to maximize unspecific treatment effects. *Medical hypotheses* 2012; 78: 744–751
- 8 Colloca L, Miller FG. Role of expectations in health. *Curr Opin Psychiatry* 2011; 24: 149–155
- 9 Colloca L, Lopiano L, Lanotte M et al. Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2004; 3: 679–684
- 10 Bingel U, Wanigasekera V, Wiech K et al. The Effect of Treatment Expectation on Drug Efficacy: Imaging the Analgesic Benefit of the Opioid Remifentanyl. *Sci Transl Med* 2011; 3: 70ra14
- 11 Benedetti F, Arduino C, Costa S et al. Loss of expectation-related mechanisms in Alzheimer's disease makes analgesic therapies less effective. *Pain* 2006; 121: 133–144
- 12 Krummenacher P, Candia V, Folkers G et al. Prefrontal cortex modulates placebo analgesia. *Pain* 2010; 148: 368–374
- 13 Thomas KB. General practise consultations: is there any point in being positive? *BMJ* 1987; 294: 1200–1202
- 14 Egbert LD, Battit GE, Welch CE et al. Reduction of Postoperative Pain by Encouragement and Instruction of Patients. A Study of Doctor-Patient Rapport. *N Engl J Med* 1964; 270: 825–827
- 15 Mauksch LB, Dugdale DC, Dadson S et al. Relationship, Communication and Efficiency in the medical Encounter – creating a clinical model from a literature review. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1387–1395