



AUS DEM NETZWERK EVIDENZBASIERTE MEDIZIN

Der Nocebo-Effekt: Bedeutung für den klinischen Alltag

Definition, Abgrenzung verschiedener Typen des Nocebo-Effekts

**VON DR. BARBARA PREDIGER UND PROF. DR. TIM MATHES IM AUFTRAG DES NETZWERKS
EVIDENZBASIERTE MEDIZIN E. V. (WWW.EBM-NETZWERK.DE)**



Im Gegensatz zum Nocebo-Effekt ist das Phänomen des Placebo-Effektes den meisten Personen, auch außerhalb der Gesundheitsversorgung, inzwischen bekannt. Der Placebo-Effekt besteht darin, dass positive Änderungen der Körperfunktionen, sowohl subjektiv empfunden als auch tatsächlich messbar, die ausschließlich auf körpereigenen Mechanismen beruhen, als Reaktion auf eine medizinische Prozedur jeglicher Art wahrgenommen werden (1).

Der Nocebo-Effekt ist das Gegenteil des Placebo-Effektes (wörtlich: *nocebo* = ich werde schaden; *placebo* = ich werde gefallen). Der Nocebo-Effekt besagt, dass die Erwartung von einer negativen Änderung der Körperfunktion und die damit verbundenen affektiven Zustände diese negative Änderung bei dem Erwarteten auslösen (2). Genauso können

beim Nocebo-Effekt sowohl subjektiv empfundene oder tatsächlich messbare Änderungen der Körperfunktion auftreten.

Sowohl bei einem Nocebo-Effekt als auch einem Placebo-Effekt handelt es sich um psychologische Prozesse, die durch Konditionierung und Beobachtungslernen verursacht werden. Analog zum Placebo-Effekt liegt der Nocebo-Effekt neurobiologischen Mechanismen zugrunde. Die verbal induzierte Verstärkung von Schmerzen wurde mit einer erhöhten Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse in Verbindung gebracht.

Es gibt verschiedene ähnliche Effekte, die sich unter dem Begriff Nocebo-Effekt bündeln lassen. Dabei ist der primäre Nocebo-Effekt vom Placebo-Nebeneffekt abzugrenzen. Der primäre Nocebo-Effekt beschreibt, dass die Person eine Verschlechterung der Gesundheit (z. B. Krankheit, Schmerzen) als Ergebnis erwartet und eine Verschlechterung eintritt. Somit sind die Erwartung und das Ergebnis negativ.

Der Placebo-Nebeneffekt tritt auf, wenn eine Verbesserung der Gesundheit (z. B. Heilung) durch die Behandlung erwartet wird und eine (zusätzliche) Verschlechterung auftritt. Das heißt, die Erwartung ist positiv, aber das Ergebnis negativ. Gleichzeitig kann auch ein Nocebo-Nebeneffekt auftreten, der umgekehrt eine negative Erwartung voraussetzt und in einem positiven oder neutralen Ergebnis endet. Beispielsweise wird durch eine Behandlung Übelkeit erwartet, diese

tritt aber nicht ein oder die Behandlung führt zu einer unerwarteten Verbesserung des Zustandes.

Innerhalb des primären Nocebo-Effektes kann zwischen der spezifischen und der generellen Form unterschieden werden. In der spezifischen Form wird ein bestimmtes negatives Ergebnis durch eine Intervention erwartet (z. B. Erbrechen nach Medikamenteneinnahme). Dieses bestimmte Ergebnis tritt auch ein, aber nicht ursächlich durch die Intervention, sondern durch psychosomatische Prozesse aufgrund der Erwartung über das Ereignis. In der generellen Form haben Personen eher eine vage negative Erwartung hinsichtlich einer Behandlung. Negative Ereignisse wie Schmerzen, Übelkeit etc. treten ein, ohne dass diese spezifisch erwartet wurden (3).

In der Abgrenzung zu einem „echten“ Nocebo-Effekt besteht die Fehlattribution als falsche Zurechnung von negativen Wirkungen zu einer Behandlung. Dieses ist der Fall, wenn unspezifische Symptome (z. B. Übelkeit), aufgrund von zeitlicher Nähe des Auftretens mit der Behandlung (z. B. Schmerzmittel) fälschlicherweise der Behandlung zugeordnet werden, obgleich eine andere Ursache verantwortlich war (z. B. verdorbene Mayonnaise). Diese unterliegen anderen Entstehungsprozessen als der wahre Nocebo-Effekt, werden aber mitunter als Nocebo-Effekt wahrgenommen und haben eine ebenso wichtige Rolle in der Versorgung (z. B. Adhärenz). Eine Abgrenzung vom wahren Nocebo-Effekt

und einer Fehlattribution ist allerdings in der Praxis nur schwer oder überhaupt nicht möglich (4).

Der Nocebo-Effekt hat aber nicht nur direkte negative Folgen für die Patient:innen, sondern kann zudem zu einer verringerten Adhärenz führen, was wiederum die Effektivität der Behandlung reduziert. Der Nocebo-Effekt ist weit weniger untersucht und bekannt als der Placebo-Effekt, obgleich er bereits in den 1960ern zum ersten Mal in der Literatur erwähnt wurde (5). Allerdings wurde die Untersuchung des Nocebo-Effektes in den vergangenen 30 Jahren intensiviert, da man die hohe Relevanz dieses Phänomens für die Gesundheitsversorgung erkannte (4).

EMPIRISCHE EVIDENZ ZUR EXISTENZ DES NOCEBO-EFFEKTS

Der Nocebo-Effekt nimmt vermutlich einen großen Anteil der unerwünschten Ereignisse in Zusammenhang mit der Einnahme von Medikamenten ein. Durch die individuell sehr unterschiedlich gelernten Erwartungshaltungen sowie Persönlichkeitsmerkmale ist es nicht möglich, diesen Anteil allgemein zu definieren. Ergebnisse großer, randomisiert-kontrollierter Arzneimittelstudien zeigen, dass der Nocebo-Effekt zwischen 40 % und 100 % der unerwünschten Ereignisse ausmachen kann (6).

Zum Beispiel zeigen Studien mit Patient:innen, die Statine einnehmen, dass Muskelschmerzen als unerwünschtes Ereignis durch die Einnahme von Statinen



in der Gruppe, die das richtige Medikament erhält, genauso häufig auftreten wie in der Gruppe, die lediglich ein Placebo erhält (7). Zu ähnlichen Ergebnissen kommt eine systematische Übersichtsarbeit bei Parkinson-Patient:innen. Hier konnte bei 56 % der Patient:innen eine Nocebo-Response festgestellt werden (7).

Studien, die den Nocebo-Effekt untersuchen, berichten vor allem subjektive Endpunkte wie Schmerzen, Übelkeit, Hauttrockenheit und kardiorespiratorische Effekte (8, 9). Die Wirkung des Nocebo-Effektes kann aber mitunter so stark sein, dass sie auch medizinische Interventionen nach sich ziehen kann (10).

PATIENTENCHARAKTERISTIKA/PERSÖNLICHKEITSTYPEN, DIE FÜR DEN NOCEBO-EFFEKT ANFÄLLIG SIND

Der Nocebo-Effekt wird über Erwartungshaltung und Angst moderiert. Die Vulnerabilität hierfür hängt mit vielfältigen Persönlichkeitsmerkmalen zusammen. Das heißt, Auswirkungen des Nocebo-Effektes können je nach kulturellem Umfeld, Sozialisation und anderen Faktoren wie Alter und Geschlecht sehr unterschiedlich ausfallen (3).

So zeigt sich, dass optimistische Personen offenbar weniger anfällig für den Nocebo-Effekt sind (11). Die Suggestibilität, ein Persönlichkeitsmerkmal, das die Empfänglichkeit, suggestiv übermittelter Informationen in das eigene Denken zu integrieren, beschreibt, scheint Personen für den positiven und/oder negativen Kontext empfänglich zu machen, was zu stärkeren Placebo- und Nocebo-Reaktionen führen kann (12). Außerdem scheint eine hohe Eigenschafts- und Zustandsangst den Nocebo-Effekt zu fördern (13). Möglicherweise spielen auch Extraversion und Intraversion der Person eine Rolle (14).

Weitere Merkmale wie Resilienz, Altruismus, Geradlinigkeit und Feindseligkeit beeinflussen den Placebo Effekt (15). Die Vermutung, dass diese auch den Nocebo-Effekt beeinflussen könnten liegt nahe, wurde aber bisher nicht ausreichend untersucht.

Es zeigt sich, dass Frauen eher von einem Nocebo-Effekt betroffen sind, während Männer eher von einem Placebo-Effekt betroffen sind (16). Es wird vermutet, dass der Nocebo-Effekt bei Frauen vorwiegend das Ergebnis einer erlernten Reaktion ist, während der Placebo-Effekt bei Männern vorwiegend durch (verbale) Suggestion von Erwartungen hervorgerufen wird (17). Es konnte zudem eine erhöhte Prävalenz des Nocebo-Effektes in der älteren Bevölkerung festgestellt werden. Der Einfluss des Alters auf den Nocebo-Effekt ist allerdings noch nicht ausreichend erforscht. Insbesondere, da im Alter auch mehr Risikofaktoren bzw. Störfaktoren für einen Nocebo-Effekt vorliegen (z. B. Ängste, Depressionen, chronische Erkrankungen, eigene Erfahrungen mit unerwünschten Arzneimittelereignissen) (18). Das kulturelle Umfeld sowie die Sozialisation prägt durch Konditionierung und Beobachtungslernen die Erwartungshaltung und auch den Effekt eines Nocebos oder Placebos (19).

STUDIEN ZUR VERBALEN UND SCHRIFTLICHEN KOMMUNIKATION (RISK-FRAMING), UM DEN NOCEBO-EFFEKT ZU BEEINFLUSSEN

Erwartungshaltung und Angst von Patient:innen können durch Kommunikation beeinflusst werden. Auf diesem Weg kann auch Einfluss auf den Nocebo-Effekt genommen werden. Die verbale Kommunikation von Schmerzen, die durch eine Intervention ausgelöst werden können, kann die Wahrnehmung der Schmer-

zintensität beeinflussen. Dies zeigten Studien aus der Schmerzmedizin. Das trifft sowohl auf Scheininterventionen, d. h. Interventionen die eigentlich keinen Schmerz hervorrufen, als auch auf aktive Behandlung zu. In einer randomisierten kontrollierten Studie traten mehr Kopfschmerzen nach einer Scheinbehandlung auf, wenn für das Auftreten dieser ein höheres Risiko kommuniziert wurde (20).

Gleichermaßen gaben Patient:innen in einer randomisierten kontrollierten Studie, in der durch Histamingabe und einen leichten Stromschlag Juckreiz und Schmerz provoziert werden sollte, geringeren Juckreiz und Schmerz an, wenn die verbale Suggestion niedrige Erwartungen für Jucken und Schmerzen vorsah. (21).

Auch der Placebo-Nebeneffekt konnte bereits in kontrollierten Studien nachgewiesen werden. In einer randomisierten kontrollierten Studie bei Männern, die Silodosin einnehmen, wurden mehr Potenzprobleme berichtet, wenn diese zuvor auch als Nebenwirkungen angegeben waren (22). In einer randomisierten Studie zu unterschiedlichen Packungsbeilagen wurde ebenfalls ein unterschiedliches Angstniveau und eine Tendenz zu weniger Nebenwirkungen bei Patient:innen festgestellt, die nicht die übliche Packungsbeilage, sondern keine oder eine positiv formulierte Packungsbeilage erhalten hatten (23), wobei diese Tendenz für Nicht-Aufklärung am stärksten war.

VERMEIDUNG DES NOCEBO-EFFEKTS IN DER PRAXIS

Insgesamt bestehen zunehmend Belege dafür, dass neutrales oder positives Formulieren (sogenanntes positives Framing) von negativen Wirkungen den Nocebo-Effekt reduzieren kann (20). Eine neutrale Risikokom-

munikation wäre beispielweise das Berichten von genauen numerischen Häufigkeitsangaben (z. B. jede 10. Person leidet unter Übelkeit) anstatt von verbalisierten Häufigkeitsangaben (z. B. Übelkeit tritt häufig auf), für die bekannt ist, dass sie zu einer Fehleinschätzung des Risikos führen (24). Beim positiven Framing wird das gewünschte hervorgehoben (z.B. 9 von 10 Personen leiden nicht unter Übelkeit).

Da so gut wie jede medizinische Maßnahmen auch ungewollte negative begleitende Wirkungen haben kann, besteht somit in der medizinischen Praxis erhebliches Potential, den Nocebo-Effekt durch geeignete Kommunikation zu reduzieren. Ansatzpunkte für den Alltag sind neben der verbalen und non-verbalen Kommunikation insbesondere schriftliche Aufklärungsdokumente, die regelhaft in der Praxis verwendet werden (z.B. Packungsbeilagen, Operationsaufklärung).

Neben der Sachebene, die über verbale oder schriftliche Kommunikation vermittelt wird, können jedoch auch die Arzt-Patientenbeziehung sowie Eigenschaften des Arztes eine Rolle spielen (19). Allerdings ist sowohl für die verbale als auch die schriftliche Kommunikation bisher unklar, wie genau die „beste“ Art der Kommunikation im Sinne der Reduktion des Nocebo-Effekts gestaltet werden soll (20, 25).

Zudem besteht bei der praktischen Umsetzung einer auf Minimierung des Nocebo-Effekts ausgerichteten Kommunikation mitunter das Problem, dass insbesondere das Vorenthalten von negativen Wirkungen (z. B. OP-Risiken, Nebenwirkungen) mit dem Recht der Patient:innen auf ausreichende Aufklärung und/oder dem Haftungsrecht in Konflikt stehen. Einigkeit besteht hingegen darüber, dass die Aufklärung der Patient:innen über den Nocebo-Effekt erfolgen sollte,



da dieses allein schon einen positiven Effekt bzw. Reduktion des Nocebo-Effekts bewirken kann (26). Zudem scheint auch eine positive non-verbale Kommunikation den Nocebo-Effekt reduzieren zu können (27).

Der Nocebo-Effekt ist für den klinischen Alltag jedoch nicht nur bzgl. einer adäquaten Risikokommunikation von Bedeutung. Es muss auch davon ausgegangen werden, dass ein Großteil der Nebenwirkungen, über die Patient:innen berichten, eigentlich auf den Nocebo-Effekt zurückzuführen sind. Dabei lässt sich feststellen, dass der Nocebo-Effekt mit Berichten in (sozialen) Medien im Zusammenhang stehen kann.

So wurden beispielweise Assoziationen zwischen der Intensität medialer Berichte von Nebenwirkungen und berichteten Nebenwirkungen in der Praxis gefunden (28, 29).

Dass berichtete Symptome von Patient:innen mitunter (auch) durch den Nocebo-Effekt (mit) ausgelöst werden, sollte daher insbesondere in Zeiten hoher medialer Aufmerksamkeit bestimmter Erkrankungen oder therapeutischer Maßnahme bedacht werden. Das Phänomen, sich durch die Beobachtung anderer „anzustecken“, ist auch als "psychogenes Massenleiden" bekannt (3). ■



DR. RER. MEDIC.

BARBARA PREDIGER

Abteilungsleitung Evidenzbasierte Versorgungsforschung, IFOM - Institut für Forschung in der Operativen Medizin, Universität Witten/Herdecke



PROF. DR. RER. MEDIC.

TIM MATHES

Gruppenleiter AG "Klinische Epidemiologie und Gesundheitsökonomie" am Institut für Medizinische Statistik, Universitätsmedizin Göttingen