

## ÜBERSICHTSARBEIT

# Nocebophänomene in der Medizin

Bedeutung im klinischen Alltag

Winfried Häuser, Ernil Hansen, Paul Enck

## ZUSAMMENFASSUNG

**Hintergrund:** Nocebophänomene kommen im klinischen Alltag häufig vor. Ihre Bedeutung für das ärztliche Handeln wird von Grundlagenwissenschaftlern, Klinikern und Ethikern in den letzten Jahren zunehmend erforscht und diskutiert.

**Methode:** Es erfolgte eine selektive Literaturrecherche in der Datenbank PubMed mit den Suchbegriffen „nocebo“ oder „nocebo effect“ für Artikel, die bis Dezember 2011 veröffentlicht wurden.

**Ergebnisse:** Noceboeffekte sind Beschwerden, die unter einer Scheinbehandlung und/oder durch Suggestion negativer Erwartungen entstehen. Unter einer Noceboantwort versteht man Beschwerden, die durch negative Erwartungen des Patienten und/oder Suggestionen der Behandler ohne eine Behandlung erzeugt werden. Zugrundeliegende Mechanismen sind Lernen durch Pawlowsche Konditionierung und Reaktion auf Erwartungen, ausgelöst durch verbale Informationen oder Suggestionen. Noceboantworten können durch unbeabsichtigte negative Suggestionen von Ärzten und Pflegepersonal hervorgerufen werden. Die Aufklärung über mögliche Komplikationen einer Therapie und negative Erwartungen des Patienten erhöhen die Häufigkeit unerwünschter Wirkungen. Ein Teil der subjektiven unerwünschten Wirkungen von Medikamenten sind auf Noceboeffekte zurückzuführen.

**Schlussfolgerungen:** Ärzte befinden sich in dem ethischen Dilemma zwischen der Pflicht, den Patienten über mögliche Nebenwirkungen einer Behandlung zu informieren und der Pflicht, die Risiken eines medizinischen Eingriffs für den Patienten zu minimieren, das heißt auch die Induktion von Noceboeffekten durch eine Aufklärung zu vermeiden. Mögliche Strategien der Lösung dieses Dilemmas sind die Fokussierung auf die Verträglichkeit von Maßnahmen sowie das durch den Patienten erlaubte Verschweigen von unerwünschten Wirkungen im Aufklärungsgespräch. Ein Kommunikationstraining während des Medizinstudiums und in der ärztlichen Fort- und Weiterbildung ist sinnvoll, um die „Macht der Worte“ des Arztes zum Nutzen des Patienten einzusetzen und Schaden von ihm abzuwenden.

### ► Zitierweise

Häuser W, Hansen E, Enck P: Nocebo phenomena in medicine: their relevance in everyday clinical practice.

Dtsch Arztebl Int 2012; 109(26): 459–65. DOI: 10.3238/arztebl.2012.0459

Worte sind das mächtigste Werkzeug, über das ein Arzt verfügt. Worte können allerdings – wie ein zweischneidiges Schwert – sowohl tief verletzen, als auch heilen.“ (Zitat aus [e1]).

Ärztliche Kommunikation und Therapieerwartungen des Patienten können sowohl erhebliche positive als auch negative Auswirkungen auf den Verlauf einer medizinischen Behandlung haben. Die positiven Auswirkungen von ärztlicher Kommunikation, Behandlungserwartungen und Scheinbehandlungen sind als Placebophänomene in der Medizin seit Jahrzehnten bekannt (e2) und umfangreich untersucht (1). Eine Wirksamkeit von Placebo ist für subjektive Beschwerden wie Schmerzen und Übelkeit nachgewiesen (1). Der Wissenschaftliche Beirat der Bundesärztekammer hat 2010 eine Stellungnahme zu Placebo in der Medizin verfasst (2).

### Methode

Die Kehrseite von Placebophänomenen, nämlich Nocebophänomene, rücken erst seit den letzten Jahren in den Fokus der Grundlagenwissenschaft und klinischen Medizin. Eine Recherche in der Datenbank PubMed am 5. Oktober 2011 ergab 151 Zitate zum Thema „nocebo“, im Vergleich zu mehr als 150 000 Literaturstellen zum Thema „placebo“. Zieht man von letzteren alle Arbeiten ab, in denen „nur“ placebokontrollierte Medikamentenstudien berichtet werden, so bleiben etwa 2 200 Arbeiten übrig, die das gegenwärtige Wissen zum Placeboeffekt umfassen. Im Vergleich dazu ist das Wissen um die Noceboeffekte sehr gering: Von den 151 Zitaten waren nur etwas mehr als 20 % empirischer Natur, der Rest waren Leserbriefe, Kommentare, Editorials und Übersichtsarbeiten (*Grafik*).

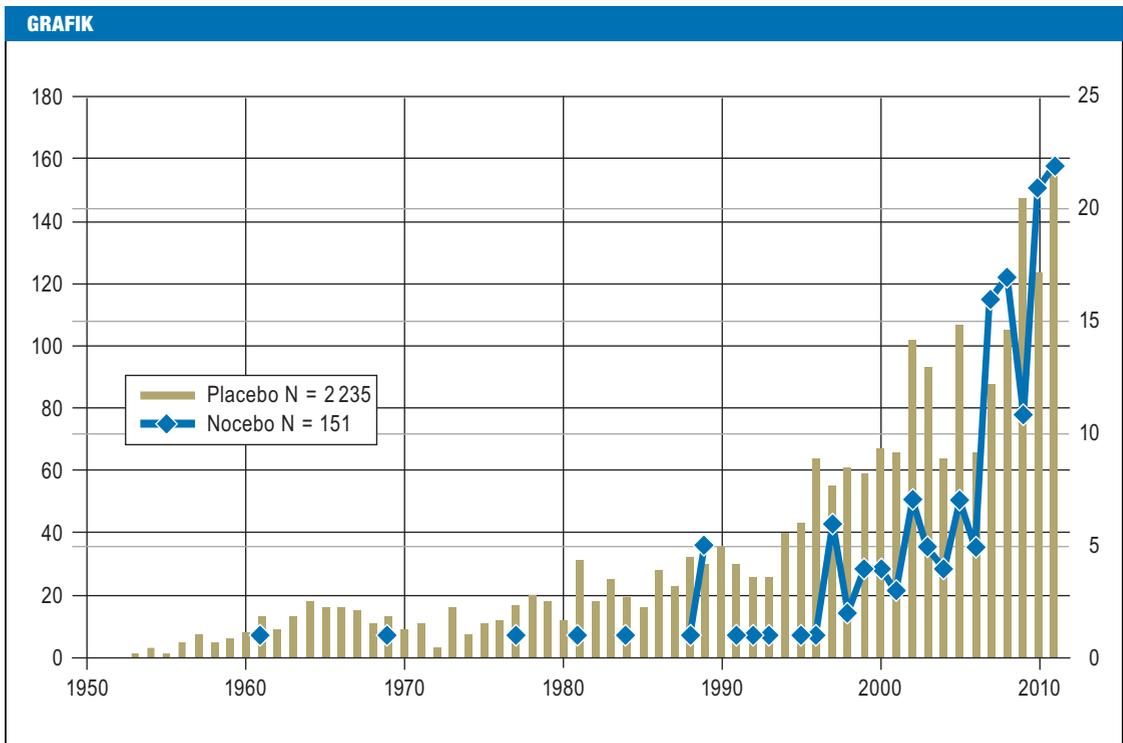
Dieser Beitrag stellt die neurobiologischen Mechanismen von Nocebophänomenen dar. Ferner werden Studien zu Nocebophänomenen in randomisierten placebokontrollierten Untersuchungen und im klinischen Alltag (medikamentöse und operative Therapie) referiert, um Kliniker für die Nocebophänomene in ihrer täglichen Arbeit zu sensibilisieren. Abschließend werden ethische Probleme, die aus Nocebophänomenen resultieren – welche durch ein Aufklärungsgespräch induziert werden können –, diskutiert, und mögliche Lösungswege aufgezeigt.

Klinik Innere Medizin 1, Klinikum Saarbrücken und Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Technische Universität München: PD Dr. med. Häuser

Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Regensburg: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Hansen

Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Medizinische Universitätsklinik Tübingen: Prof. Dr. rer. nat. Dipl.-Psych. Enck

**Anzahl der Studien zum Placeboeffekt** (olivegrüne Balken, linke Achse) und zum Noceboeffekt (blaue Karos, rechte Achse) in PubMed zwischen 1950 und 2011.



**Definition von Nocebophänomenen**

Der Begriff Nocebo wurde ursprünglich geprägt, um den negativen Gegenpart von Placebophänomenen zu benennen und unerwünschte von erwünschten Wirkungen eines Placebos (Scheinmedikamente oder andere Scheininterventionen wie simulierte Operationen) abzugrenzen. Der Begriff Nocebo wurde benutzt, um eine inaktive Substanz oder Prozedur, die negative Erwartungen erzeugen sollte, zu kennzeichnen (zum Beispiel die Gabe eines Scheinmedikamentes verbunden mit verbalen Suggestionen von Beschwerdezunahme) (3).

Die Begriffe „Placebo“ und „Nocebo“ werden inzwischen in einem weiteren Sinn verwendet: Bei jeder medizinischen Behandlung, zum Beispiel der Verabreichung von Medikamenten oder einer Psychotherapie, werden spezifische von unspezifischen Effekten unterschieden. Spezifische Effekte werden durch die charakteristischen Elemente der Intervention hervorgerufen. Nichtspezifische Effekte einer Behandlung werden als Placeboeffekte bezeichnet, wenn sie nützlich sind, und als Noceboeffekte benannt, wenn sie schädlich sind.

Placebo- und Noceboeffekte werden als psychobiologische Phänomene gesehen, die durch den gesamten therapeutischen Kontext entstehen. Darunter fallen Scheinbehandlungen, Behandlungserwartungen und Vorerfahrungen der Patienten, verbale und nonverbale Kommunikation der Behandler sowie Patient-Behandler-Interaktion (4). Unter dem Begriff „Noceboeffekt“ werden Beschwerden und Symptomverschlimmerungen zusammengefasst, die unter einer Scheinbehandlung – zum Beispiel im Rahmen von klinischen Studien im Placeboarm der Studie – und/oder durch gezielte oder

unbeabsichtigte Suggestionen und/oder negative Erwartungen entstehen. Unter einer Noceboantwort („nocebo response“) werden Beschwerden und Symptomverschlimmerungen verstanden, die nur durch negative Erwartungen des Patienten und/oder negative verbale und nonverbale Kommunikation der Behandler ohne eine (Schein-)Behandlung hervorgerufen werden (5).

**Experimentelle Noceboforschung**

Drei zentrale Fragen beschäftigen die experimentelle Noceboforschung:

- Werden Noceboeffekte – wie Placeboeffekte – durch die gleichen psychologischen Mechanismen erzeugt wie Placeboeffekte, das heißt durch Lernen (Konditionierung) und durch Erwartungsreaktionen?
- Haben Placebo- und Noceboeffekte gemeinsame oder unterschiedliche neurobiologische Grundlagen?
- Sind die Prädiktoren der Noceboeffekte andere als die der Placeboeffekte?

**Psychologische Mechanismen**

Zu den gesicherten Mechanismen der Placeboantwort gehört Lernen durch Pawlowsche Konditionierung und Reaktion auf Erwartungen, ausgelöst durch verbale Informationen oder Suggestionen (6). In Lernexperimenten mit gesunden Probanden konnte gezeigt werden, dass sich auch eine Symptomverschlimmerung von Übelkeitssymptomen (ausgelöst in einem Drehstuhl) konditionieren lässt (7). Eine erwartungsinduzierte kutane Hyperalgesie ließ sich experimentell allein durch

verbale Suggestionen erzeugen (8). Soziales Lernen durch Beobachtung führte zu Placeboanalgesie in einem Umfang wie direkte Erfahrung durch Konditionierung (9).

Noceboantworten lassen sich auch bei Patienten nachweisen. In einer experimentellen Studie wurden 50 Patienten mit chronischem Rückenschmerz nach dem Zufallsprinzip vor einem Beinbeugetest in zwei Gruppen unterteilt: Eine Gruppe erhielt die Information, dass der Test zu einer leichten Schmerzzunahme führen könne. Der anderen Gruppe wurde mitgeteilt, dass der Test keinen Einfluss auf die Schmerzen habe. Die Gruppe mit der negativen Information gab stärkere Schmerzen (Schmerzintensität 48,1 [Standardabweichung (SD) 23,7] versus 30,2 [SD 19,6]) auf einer 101-stufigen Skala) während des Tests an und führte weniger Beinbeugungen durch (52,1 [SD 12,5] versus 59,7 [SD 5,9]) als die Gruppe mit neutraler Instruktion (10).

Aus diesen Studien kann geschlossen werden, dass sowohl Placebo- wie Noceboreaktionen durch alle Arten des Lernens erworben werden können. Umgekehrt muss davon ausgegangen werden, dass solche Reaktionen, wenn sie im klinischen Alltag auftreten, sowohl durch Erwartungen wie durch Lernen in der Vergangenheit des Patienten erworben wurden (5).

#### Neurobiologische Korrelate

In der Vermittlung der Placeboreaktion spielen eine Reihe zentraler Botenstoffe eine wichtige Rolle. Vor allem Dopamin und endogene Opiate sind für die Placeboanalgesie als zentrale Mediatoren nachgewiesen worden. Für die Noceboreaktion (Hyperalgesie) konnte gezeigt werden, dass diese beiden neurobiologischen Substrate ebenfalls eine Rolle spielen: Werden bei der Placeboanalgesie Dopamin und endogene Opioide vermehrt ausgeschüttet, ist diese Reaktion bei der Hyperalgesie vermindert (11). Da Symptomverschlimmerungen – zum Beispiel eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit – oftmals mit Angst einhergehen, spielen jedoch auch andere zentrale Prozesse eine Rolle, zum Beispiel das Neurohormon Cholecystokinin (CCK) beim Schmerz (12). Eine genetische Disposition zur Placeboantwort konnte bislang nur für die Depression und die soziale Angst nachgewiesen werden (e3), nicht jedoch für die Noceboantwort. Typische psychometrische Profile ließen sich bisher nicht nachweisen (e4).

#### Interindividuelle Unterschiede

Geschlecht ist ein nachgewiesener Prädiktor der Placeboantwort und beeinflusst zum Teil auch die Noceboantwort. In dem bereits angesprochenen Versuch zur Verschlimmerung von Übelkeitssymptomen waren Frauen stärker durch Konditionierung und Männer stärker durch erzeugte Erwartungen beeinflussbar (6).

Die Identifizierung von Prädiktoren von Noceboantworten ist ein zentraler Bestandteil derzeitiger wissenschaftlicher Untersuchungen. Risikogruppen für Noceboantworten, wie zum Beispiel Patienten mit erhöhter Ängstlichkeit, sollen identifiziert und der therapeutische Kontext für diese Patienten optimiert werden (13).

#### KASTEN

### Unbeabsichtigte negative Suggestionen im klinischen Alltag (nach 15, e5, e6)

#### ● Auslösen von Verunsicherung

„Vielleicht hilft dieses Medikament.“

„Probieren wir mal dieses Mittel aus.“

„Versuchen Sie, Ihre Medikamente regelmäßig zu nehmen.“

#### ● Fachjargon

„Wir verkabeln Sie jetzt.“ (Anschließen an das Überwachungsgerät)

„Dann schneiden wir Sie in ganz viele dünne Scheiben.“ (Kernspintomographie)

„Wir hängen Sie jetzt an die künstliche Nase.“ (Atemhilfe über Atemmaske)

„Wir haben nach Metastasen gesucht – der Befund war negativ.“

#### ● Doppeldeutige Worte

„Dann machen wir Sie jetzt fertig.“ (Vorbereitung zur Operation)

„Jetzt schläfern wir Sie ein, gleich ist alles vorbei.“ (Narkoseeinleitung)

„Ich hole noch schnell etwas aus dem Giftschränk (Narkosemittel-Safe), dann können wir anfangen.“

#### ● Negative Suggestionen

„Sie sind ein Risikopatient.“

„Das tut schon immer höllisch weh.“

„Sie sollten überhaupt nichts Schweres mehr heben. Nicht, dass Sie zum Schluss noch gelähmt sind.“

„Ihr Rückenmarkskanal ist stark eingeengt. Das Rückenmark wird abgequetscht.“

#### ● Fokussierung der Aufmerksamkeit

„Ist Ihnen übel?“ (Aufwachraum)

„Rühren Sie sich, wenn Sie Schmerzen haben.“ (Aufwachraum)

#### ● Unwirksamkeit von Verneinungen und Verkleinerungen

„Sie brauchen keine Angst zu haben.“

„Das blutet jetzt mal ein bisschen.“

### Noceboantwort durch ärztliche und pflegerische Kommunikation

Die verbale und nonverbale Kommunikation von Ärzten und Pflegepersonal enthält zahlreiche – unbeabsichtigte – negative Suggestionen, die eine Noceboantwort auslösen können (14).

Patienten sind für negative Suggestionen, vor allem in als existenziell bedrohlich erlebten Situationen, wie zum Beispiel einer Operation, einer akuten schweren Krankheit oder einem Unfall, stark empfänglich. In Extremsituationen befinden sich Menschen häufig in einem natürlichen Trancezustand, in dem sie erhöht sug-

**TABELLE 1**

**Systematische Übersichtsarbeiten: Abbruchraten in Placeboarmen randomisierter Studien wegen unerwünschter Wirkungen**

Literaturstelle	Verum	Anzahl Studien	Abbruchrate (%)
e9	Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen: Statine	20	4–26 *
e10	Multiple Sklerose: Immunmodulatoren	56	2,1 (95%-KI: 1,6–2,7)
e10	Multiple Sklerose: Symptomatische Behandlung	44	2,4 (95%-KI: 1,5–3,3)
e11	Akuttherapie Migräne	59	0,3 (95%-KI: 0,2–0,5)
e11	Prävention Migräne	31	4,8 (95%-KI: 3,3–6,5)
e11	Prävention Spannungskopfschmerz	4	5,4 (95%-KI: 1,3–12,1)
22	Schmerzhafte periphere diabetische Polyneuropathie	62	5,8 (95%-KI: 5,1–6,6)
22	Fibromyalgiesyndrom	58	9,5 (95%-KI: 8,6–10,7)

KI = Konfidenzintervall; \* keine Angabe von gepoolten Abbruchraten

gestübel sind (15, 16). Dieser Bewusstseinszustand ist anfällig für Missverständnisse durch wortwörtliches Verstehen, doppeldeutige Worte und negative Suggestionen (*Kasten*).

In der Medizin geht man von der Annahme aus, dass Angst und Schmerz verringert werden, wenn eine schmerzhafte Manipulation vorher angekündigt wird und man sich nach erfolgter Schmerzäußerung des Patienten mitfühlend äußert. Eine Studie bei radiologischen Punktionen zeigte, dass Angst und Schmerz der Patienten verstärkt wurden, wenn in der Ankündigung der Maßnahme oder mitfühlenden Äußerung negative Worte wie „stechen“, „brennen“, „wehtun“, „schlimm“ oder „Schmerz“ enthalten waren (17). In einer Studie wurde die Lokalanästhesie vor der Anlage einer Peridural- oder Spinalanästhesie bei Schwangeren vor der Geburt entweder mit den Worten: „Wir werden Ihnen jetzt eine Lokalanästhesie geben, die den Bereich taub macht, wo wir die Epidural-Spinalanästhesie durchführen, damit es für Sie angenehm ist.“ angekündigt oder mit den Worten: „Sie werden jetzt einen Stich und ein Brennen am Rücken spüren, als hätte Sie eine Biene gestochen, das ist der schlimmste Teil der ganzen Prozedur.“ Der empfundene Schmerz war bei dem zweiten Text signifikant stärker (Median der Schmerzintensität 5 versus 3 auf einer 11-stufigen Skala) (18).

**Erwartungen des Patienten**

Wie die Ankündigung eines Medikamentes dessen Nebenwirkungen auslösen kann, auch wenn es nicht gegeben wird, so kann ebenso schon die Ankündigung eines schwachen Stromes oder eines elektromagnetischen Feldes (zum Beispiel bei Mobiltelefonen) Kopfschmerzen bei Kopfschmerzpatienten erzeugen (e7). Die Symptome bei Parkinsonpatienten mit tiefer Hirnstimulation sind stärker, wenn der Patient von dem Abschalten des Hirnschrittmachers weiß im Vergleich zum Nichtwissen von dem Ausschalten (e8).

**Nocebophänomene in der medikamentösen Therapie**

In der Forschung werden wahre von wahrgenommenen Placebowirkungen abgegrenzt. Der wahre Placeboeffekt ist der gesamte Effekt in der Placebogruppe minus unspezifische Faktoren wie etwa natürlicher Krankheitsverlauf, Regression zum Mittelwert oder nicht-identifizierte Parallelinterventionen. Der wahre Placeboeffekt lässt sich nur durch den Vergleich einer Placebo- und einer Gruppe ohne Behandlung identifizieren (19). Der wahre Noceboeffekt in doppelblinden Medikamentenstudien umfasst daher alle negativen Effekte in Placebogruppen minus unspezifische Faktoren wie beispielsweise Beschwerden aufgrund der behandelten Krankheit oder von Komorbiditäten oder unerwünschte Wirkungen von einer Begleitmedikation (4). Die im Folgenden referierten Noceboeffekte in Medikamentenstudien sind daher wahrgenommene und keine „wahren“ Noceboeffekte.

**Nebenwirkungsprofil und Abbruchraten in Placebogruppen in randomisierten Studien**

Eine systematische Übersicht zeigte, dass in randomisierten kontrollierten Studien (RCT) bei Migräne (69 Studien, davon 56 Studien mit Triptanen, 9 Studien mit Antikonvulsiva und 8 Studien mit nichtsteroidalen Antirheumatika) das Nebenwirkungsprofil von Placebo mit dem der getesteten „wahren“ Medikamente korrespondierte (20). Eine systematische Übersicht von RCTs mit trizyklischen Antidepressiva (TCA) (21 Studien) und selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) (122 Studien) ergab eine signifikant höhere Rate von unerwünschten Wirkungen in den Verum- und Placeboarmen der TCA-Studien. Patienten unter TCA-Placebos berichteten häufiger über trockenen Mund (19,2 % versus 6,4 %), Sehprobleme (6,9 % versus 1,2 %), Müdigkeit (17,3 % versus 5,5 %) und Verstopfung (10,7 % versus 4,2 %) als Patienten unter SSRI-Placebos (21).

**TABELLE 2**

**Noceboeffekte in klinischen Studien**

Literaturstelle	Diagnose	Zahl Patienten	Ergebnisse
e12	Fallserie: Expositionstest bei bekannter Medikamentenallergie	600	27 % gaben unerwünschte Wirkungen (Übelkeit, Bauchschmerzen, Juckreiz) unter Placebo an
e13	Fallserie: Expositionstest bei bekannter Medikamentenallergie	435	32 % gaben unerwünschte Wirkungen (Übelkeit, Bauchschmerzen, Juckreiz) unter Placebo an
e14	2 RCTs: Fatigue bei fortgeschrittener Krebserkrankung	105	79 % gaben Schlafstörungen, 53 % Appetitverlust und 33% Übelkeit unter Placebo an*
e15	RCT: Perioperative Gabe von Medikamenten	360	5 % bis 8 % in Natriumchlorid-Gruppe, 8 % in Midazolam-Placebo, 3 % bis 8 % in Fentanyl-Placebo gaben unerwünschte Wirkungen an
e16	RCT: Finasterid bei benigner Prostatahyperplasie	107	Die verblindete Gabe von Finasterid führte zu einer signifikant höheren Rate von unerwünschten sexuellen Dysfunktionen (44 %) in der Gruppe, die über diese mögliche Nebenwirkung informiert worden war, im Vergleich zur Gruppe, die diese Information nicht erhielt (15 %)
e17	RCT mit 50 mg Atenolol mit koronarer Herzerkrankung	96	Sexuelle Dysfunktion: 3 % in der Gruppe, die keine Angaben über Medikament und Nebenwirkung erhielt, 16 % in der Gruppe, die Information über Medikament, nicht jedoch mögliche sexuelle Dysfunktion erhielt, 31 % in der Gruppe, die Information über Medikament und mögliche sexuelle Dysfunktion erhielt
e18	RCT mit 100 mg Atenolol bei koronarer Herzerkrankung	114	Sexuelle Dysfunktion: 8 % in der Gruppe, die keine Angaben über Medikament und Nebenwirkung erhielt, 13 % in der Gruppe, die Information über Medikament, nicht jedoch mögliche sexuelle Dysfunktion erhielt, 32 % in der Gruppe, die Information über Medikament und mögliche sexuelle Dysfunktion erhielt
e19, e20	Acetylsalicylsäure versus Sulfinpyrazon bei instabiler Angina pectoris	555	Die Aufnahme von gastrointestinalen Nebenwirkungen in die Aufklärung in zwei der drei Studienzentren führte zu einem 6-fachen Anstieg der Abbruchrate wegen subjektiver gastrointestinaler Nebenwirkungen. Es fanden sich keine Unterschiede zwischen den Studienzentren mit und ohne Aufklärung über gastrointestinale Nebenwirkungen in der Häufigkeit von gastrointestinalen Blutungen und Ulcera ventriculi oder duodeni.
23	kontrollierte Studie bei Laktoseintoleranz	126	44 % der Menschen mit bekannter Laktoseintoleranz und 26 % der Menschen ohne Laktoseintoleranz klagten über gastrointestinale Beschwerden nach der Schein-Laktosegabe.
e21	Fallbericht aus einer RCT mit Antidepressiva	1	Schwere Hypotension mit Notwendigkeit von Volumengabe nach Einnahme von 26 Placebos in suizidaler Absicht

\* Schlechtere Werte für Schlaf, Appetit und Müdigkeit vor Beginn der Studie waren mit einer erhöhten Rate von berichteten Nebenwirkungen assoziiert; RTC = randomisierte klinische Studie.

Nebenwirkungen von Medikamenten hängen also davon ab, was Patienten und Behandler als Nebenwirkungen erwarten (20, 21). Die Abbruchraten wegen Nebenwirkungen in doppelblinden RCTs bei verschiedenen Krankheitsbildern sind in *Tabelle 1* aufgeführt.

**Probleme der Bewertung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen**

Die Methoden der Erfassung haben Auswirkungen auf die Art und die Häufigkeit von berichteten Nebenwirkungen: Bei einer Erfassung von Nebenwirkungen mittels einer standardisierten Symptomliste geben Patienten mehr Nebenwirkungen an, als wenn diese anhand der spontanen Angaben der Patienten erfasst werden. (21). Die Art der Erfassung von subjektiven Medikamentennebenwirkungen ist in vielen doppelblinden Medikamentenstudien nicht oder unzureichend dargestellt (22). Die Aussagekraft der Datengrundlagen von Produktinformationen und Beipackzetteln ist daher kritisch zu sehen.

Die Probleme der Bewertung von Arzneimittelnebenwirkungen in RCTs gelten auch für den klinischen Alltag: Ist ein vom Patienten berichtetes Symptom – zum Beispiel Übelkeit – eine Nebenwirkung des Medikamentes, ein Symptom der behandelten Krankheit, ein Symptom einer anderen Krankheit oder eine – auch ohne das Medikament oder die Krankheit – aufgetretene (vorübergehende) Befindlichkeitsstörung?

**Noceboeffekte bei medikamentöser Therapie im klinischen Alltag**

Noceboeffekte wurden beschrieben bei (*Tabelle 2*):

- Medikamentenexpositionstests bei bekannter Medikamentenallergie
- perioperativer Gabe von Medikamenten
- Finasterid bei benigner Prostatahyperplasie
- Betablocker-Therapie bei kardiovaskulären Erkrankungen
- symptomatischer Therapie von Fatigue bei Krebserkrankungen
- Laktoseintoleranz.

Der Laktosegehalt von Tabletten schwankt zwischen 0,03 und 0,5 g. Geringe Mengen Laktose (bis 10 g) werden von fast allen Betroffenen mit einer Laktoseintoleranz vertragen. Klagen über gastrointestinale Beschwerden bei laktosehaltigen Medikamenten von Menschen mit Laktoseintoleranz können daher – bei Information des Arztes oder Recherche des Patienten über Laktose im Medikament – durch Noceboeffekte bedingt sein (23).

Aut-idem-Regelung und Rabattverträge haben zu Klagen von Patienten und Ärzten über eine unzureichende Wirksamkeit oder vermehrte Nebenwirkungen nach Umstellung auf Generika geführt. In einer Querschnittsbefragung im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Schmerztherapie e.V. und der Deutschen Schmerzliga e.V. wurden 600 Patienten nach der Umstellung auf ein Oxycodonhaltiges Generikum befragt. 90 % waren weniger zufrieden mit der analgetischen Wirksamkeit. 61 % berichteten über eine Zunahme der Schmerzintensität (Quelle: Überall M: IQUISP-Gutachten [Fokusgruppe Oxycodonhaltige WHOIII Opioide] Querschnittsbefragung zu den psychosozialen Folgen einer Umstellung von Originalpräparaten auf Generika bei chronisch schmerzkranken Menschen im Rahmen einer stabilen/zufriedenstellenden Behandlungssituation. Vortrag bei einem von der Firma Mundipharma gesponsorten Symposium am 8. März 2008 im Rahmen des 19. Deutschen interdisziplinären Schmerzkongresses [Deutscher Schmerztag]).

Eine qualitative systematische Übersichtsarbeit zeigte, dass Patienten mit vermehrter Angst, Depressivität und Somatisierungsneigung ein höheres Risiko haben, über unerwünschte Wirkungen nach Umsetzen auf Generika anzugeben (24). Es muss diskutiert werden, ob medizinische Meinungsbildner (e22) und Repräsentanten von Patientenselbsthilfeorganisationen (e23) durch kritische Stellungnahmen zum Umsetzen von starken Opioiden auf Generika Noceboeffekte hervorrufen können, Zitat: „Denn die Folgen einer Umstellung sind immer dieselben: Mehr Schmerzen oder mehr Nebenwirkungen“ (e23).

Durch eigene Erfahrung bedingte beziehungsweise durch Medien und Vertrauenspersonen induzierte Erwartungen bezüglich der Unverträglichkeit einer Therapie können Noceboeffekte hervorrufen. Eine systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse fand eine robuste Assoziation zwischen der Erwartung und dem Auftreten von Übelkeit nach Chemotherapie (e24).

### Ethische Implikationen und Dilemma des Aufklärungsgesprächs

Ärzte sind einerseits verpflichtet, den Patienten über eine Behandlung und ihre möglichen Nebenwirkungen zu informieren, damit er eine informierte Entscheidung über medizinische Behandlungsoptionen treffen kann (e25). Andererseits obliegt es dem Arzt, die Risiken eines medizinischen Eingriffs für den Patienten zu minimieren, inklusive der Risiken einer Aufklärung (25). Die referierten Studien zeigen jedoch, dass Noceboantworten durch ein Aufklärungsgespräch induziert werden können.

Folgende Lösungsstrategien werden vorgeschlagen, um das Dilemma zu reduzieren:

**Fokussieren auf Verträglichkeit im Aufklärungsgespräch:** Die Information über die Häufigkeit möglicher Nebenwirkungen kann positiv („Die meisten Patienten vertragen die Maßnahme sehr gut“) oder negativ („5 % der Patienten berichten über [...] Nebenwirkung“) formuliert werden (4). Eine Studie zu Aufklärungsstrategien bei der Influenzaimpfung zeigte, dass Geimpfte weniger Nebenwirkungen nach der Impfung angaben, wenn die Anzahl der Personen, die die Impfung gut vertragen, im Aufklärungsgespräch genannt wurde, als Personen, denen die Anzahl der Personen mit unerwünschten Wirkungen der Impfung berichtet wurde (e26).

**Erlaubtes Verschweigen:** Bei diesem Ansatz wird der Patient vor der Verschreibung eines Medikamentes gefragt, ob er damit einverstanden ist, keine Informationen über milde und/oder passagere Nebenwirkungen des Medikamentes zu erhalten. Über mögliche schwerwiegende und/oder irreversible Nebenwirkungen muss der Patient jedoch aufgeklärt werden (5). Zitat: „Eine relativ geringe Zahl von Patienten erfährt lästige, aber ungefährliche Nebenwirkungen der Behandlung. Aus der Forschung weiß man, dass Patienten, die über diese Art von Nebenwirkungen informiert werden, häufiger diese Nebenwirkungen erleben als Patienten, die nicht über diese Nebenwirkungen aufgeklärt wurden; Möchten Sie, dass ich Sie über diese Nebenwirkungen aufkläre oder nicht?“ (5)

Um die Autonomie und Präferenzen des Patienten zu respektieren, kann dem Patienten eine Liste von möglichen Nebenwirkungen ausgehändigt werden. Der Patient kann entscheiden, über welche Art von Nebenwirkungen er auf jeden Fall aufgeklärt werden will und für welche er auf eine Aufklärung verzichtet (e27).

**Patientenedukation:** Eine systematische Übersichtsarbeit (4 Studien, 400 Patienten) zeigte, dass die Schulung von Patienten mit chronischen Schmerzen durch einen Apotheker – zum Beispiel in Form von allgemeiner Informationen über eine medikamentöse und nichtmedikamentöse Schmerztherapie oder über die Erfassung von und Beratung bei möglichen Nebenwirkungen von Medikamenten – die Anzahl der unerwünschten Wirkungen von Medikamenten von 4,6 auf 1,6 (95%-Konfidenzintervall der Differenz 0,7–5,3) reduzierte (e28).

### Ausblick

Kommunikationstraining mit Schauspieler-Patienten oder Rollenspiele im Medizinstudium und Curricula der psychosomatischen Grundversorgung vermitteln die Fähigkeit, die „Macht“ der Worte des Arztes gezielt und hilfreich für den Patienten zu nutzen (e29, e30). Die Fertigkeit, positive Suggestionen zu geben und negative zu vermeiden, sollte auch in der Pflegeausbildung vermehrt berücksichtigt werden.

Die Empfehlungen der Bundesärztekammer zur Patientenaufklärung aus dem Jahr 1990 (e25) müssen dringend diskutiert und aktualisiert werden. Dazu zählt zum Beispiel die Frage, ob ein Recht auf Nichtwissen vom Patienten bezüglich Komplikationen und Nebenwirkungen medizinischer Maßnahmen ausgedrückt werden darf und

vom Arzt respektiert werden muss. Weiterhin ist zu diskutieren, ob die durch gesetzliche Verpflichtungen bedingte ausführliche Information über mögliche Komplikationen von medizinischen Behandlungen – zum Beispiel in Beipackzetteln oder mehrseitigen Aufklärungs- und Einverständniserklärungen – einige Patienten kognitiv überfordert und verunsichert.

**KERNAUSSAGEN**

- Bei jeder medizinischen Behandlung (zum Beispiel Medikamentengabe, Psychotherapie) werden spezifische von unspezifischen Effekten unterschieden. Spezifische Effekte werden durch die charakteristischen Elemente der Intervention hervorgerufen. Nichtspezifische Effekte einer Behandlung werden als Placeboeffekte bezeichnet, wenn sie nützlich sind und als Noceboeffekte benannt, wenn sie schädlich sind.
- Placebo- und Noceboeffekte werden als psychobiologische Phänomene gesehen, die durch den gesamten therapeutischen Kontext entstehen (Scheinbehandlungen, Behandlungserwartungen und Vorerfahrungen der Patienten, verbale und nonverbale Kommunikation der Behandler, Patient-Behandler-Interaktion).
- Noceboantworten können durch unbeabsichtigte negative Suggestionen von Ärzten und Pflegepersonal hervorgerufen werden.
- Die Aufklärung über mögliche Komplikationen einer Therapie und negative Erwartungen des Patienten erhöhen die Häufigkeit unerwünschter Wirkungen.
- Ein Teil der subjektiven unerwünschten Wirkungen von Medikamenten sind auf Noceboeffekte zurückzuführen.

**Interessenkonflikt**

PD Dr. Häuser wurden Kongress-/Fortbildungsgebühren und Reisekosten erstattet von den Firmen Eli Lilly und Falk-Foundation. Er erhielt Vortragshonorare von den Firmen Eli Lilly, Falk-Foundation und Janssen-Cilag. Prof. Hansen erhielt Forschungsgelder von der Firma Sorin, Italien.

Prof. Enck erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

**Manuskriptdaten**

eingereicht: 28. 1. 2012, revidierte Fassung angenommen: 28. 3. 2012

**LITERATUR**

1. Hróbjartsson A, Gøtzsche PC: Placebo interventions for all clinical conditions. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (1): CD003974.
2. Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer: Stellungnahme des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer „Placebo in der Medizin“. [www.bundesaeztekammer.de/downloads/StellPlacebo2010.pdf](http://www.bundesaeztekammer.de/downloads/StellPlacebo2010.pdf), Last accessed on 09 November 2011.
3. Kennedy WP: The nocebo reaction. *Med World* 1961; 95: 203–5.
4. Colloca L, Sigauco M, Benedetti F: The role of learning in nocebo and placebo effects. *Pain* 2008; 136: 211–8.
5. Colloca L, Miller FG: The nocebo effect and its relevance for clinical practice. *Psychosom Med* 2011; 73: 598–603.
6. Enck P, Benedetti F, Schedlowski M: New insights into the placebo and nocebo responses. *Neuron* 2008; 59: 195–206.
7. Klosterhalfen S, Kellermann S, Braun S, Kowalski A, Schrauth M, Zipfel S, Enck P: Gender and the nocebo response following conditioning and expectancy. *J Psychosom Res* 2009; 66: 323–8.

8. Benedetti F, Lanotte M, Lopiano L, Colloca L: When words are painful: unraveling the mechanisms of the nocebo effect. *Neuroscience* 2007; 147: 260–71.
9. Colloca L, Benedetti F: Placebo analgesia induced by social observational learning. *Pain* 2009; 144: 28–34.
10. Pflingsten M, Leibing E, Harter W, et al.: Fear-avoidance behavior and anticipation of pain in patients with chronic low back pain: a randomized controlled study. *Pain Med* 2001; 2: 259–66.
11. Scott DJ, Stohler CS, Egnatuk CM, Wang H, Koeppel RA, Zubieta JK: Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 220–31.
12. Benedetti F, Amanzio M, Vighetti S, Asteggiano G: The biochemical and neuroendocrine bases of the hyperalgesic nocebo effect. *J Neurosci* 2006; 26: 12014–22.
13. Mitsikostas DD: Nocebo in headaches: implications for clinical practice and trial design. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012; 12: 132–7.
14. Hansen E, Bejenke C: Negative und positive Suggestionen in der Anästhesie – Ein Beitrag zu einer verbesserten Kommunikation mit ängstlichen Patienten bei Operationen. *Anaesthesist* 2010; 59: 199–209.
15. Bejenke CJ: Suggestive communication: its wide applicability in somatic medicine. In: Varga K (ed.). *Beyond the words: communication and suggestion in medical practice*. New York: Nova Science Publishers 2011; 83–96.
16. Cheek D: Importance of recognizing that surgical patients behave as though hypnotized. *Am J Clin Hypnosis* 1962; 4: 227–31.
17. Lang EV, Benotsch EG, Fick LJ, et al.: Adjunctive non-pharmacological analgesia for invasive medical procedures: a randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 1486–90.
18. Varelmann D, Pancaro C, Cappiello EC, Camann WR: Nocebo-induced hyperalgesia during local anesthetic injection. *Anesth Analg* 2010; 110: 868–70.
19. Ernst E, Resch KL: Concept of true and perceived placebo effects. *BMJ* 1995; 311: 551–3.
20. Amanzio M, Corazzini LL, Vase L: A systematic review of adverse events in placebo groups of anti-migraine clinical trials. *Pain* 2009; 146: 261–9.
21. Rief W, Nestoriuc Y, von Lilienfeld-Toal A, et al.: Differences in adverse effect reporting in placebo groups in SSRI and tricyclic antidepressant trials: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2009; 32: 1041–56.
22. Häuser W, Bartram C, Bartram-Wunn E, Tölle T: Systematic review: Adverse events attributable to nocebo in randomised controlled drug trials in fibromyalgia syndrome and painful diabetic peripheral neuropathy. *Clin J Pain* 2012; 28: 437–51.
23. Vernia P, Di Camillo M, Foglietta T: Diagnosis of lactose intolerance and the „nocebo“ effect: the role of negative expectations. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 616–9.
24. Weissenfeld J, Stock S, Lungen M, Gerber A: The nocebo effect: a reason for patients' non-adherence to generic substitution? *Pharmazie* 2010; 65: 451–6.
25. Miller FG, Colloca L: The placebo phenomenon and medical ethics: rethinking the relationship between informed consent and risk-benefit assessment. *Theor Med Bioeth* 2011; 32: 229–43.

**Anschrift für die Verfasser**

PD Dr. med. Winfried Häuser  
 Klinik Innere Medizin 1, Klinikum Saarbrücken, Winterberg 1  
 66119 Saarbrücken  
 whaeuser@klinikum-saarbruecken.de

**Zitierweise**

Häuser W, Hansen E, Enck P: Nocebo phenomena in medicine: their relevance in everyday clinical practice. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109(26): 459–65. DOI: 10.3238/arztebl.2012.0459



Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:  
[www.aerzteblatt.de/lit2612](http://www.aerzteblatt.de/lit2612)

The English version of this article is available online:  
[www.aerzteblatt-international.de](http://www.aerzteblatt-international.de)

## ÜBERSICHTSARBEIT

# Nocebophänomene in der Medizin

Bedeutung im klinischen Alltag

Winfried Häuser, Ernil Hansen, Paul Enck

## eLITERATUR

- e1. Lown B: Die verlorene Kunst des Heilens. Stuttgart: Schattauer, 2004.
- e2. Beecher HK: The powerful placebo. *J Am Med Assoc* 1955; 159: 1602–6.
- e3. Furmark T, Appel L, Henningsson S, et al.: A link between serotonin-related gene polymorphisms, amygdala activity, and placebo-induced relief from social anxiety. *J Neurosci* 2008; 28: 13066–74.
- e4. Kaptchuk TJ, Kelley JM, Deykin A, et al.: Do „placebo responders“ exist? *Contemp Clin Trials* 2008; 29: 587–95.
- e5. Hansen E, Zimmermann M, Dünzl G: Hypnotische Kommunikation mit Notfallpatienten. *Notfall Rettungsmed* 2010; 13: 314–21.
- e6. Hansen E: Negativsuggestionen in der Medizin. *Z Hypnose Hypnother* 2011; 6: 65–82.
- e7. Stovner LJ, Oftedal G, Straume A, Johnsson A: Nocebo as headache trigger: evidence from a sham-controlled provocation study with RF fields. *Acta Neurol Scand* 2008; 188 (Suppl): 67–71.
- e8. Mercado R, Constantoyannis C, Mandat T, Kumar A: Expectation and the placebo effect in Parkinson's disease patients with subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Movement Disorders* 2006; 21: 1457–11461.
- e9. Rief W, Avorn J, Barsky AJ: Medication-attributed adverse effects in placebo groups: implications for assessment of adverse effects. *Arch Intern Med* 2006; 166: 155–60.
- e10. Papadopoulos D, Mitsikostas DD: Nocebo effects in multiple sclerosis trials: a meta-analysis. *Mult Scler* 2010; 16: 816–28.
- e11. Mitsikostas DD, Mantonakis LI, Chalarakis NG: Nocebo is the enemy, not placebo. A meta-analysis of reported side effects after placebo treatment in headaches. *Cephalalgia* 2011; 31: 550–61.
- e12. Liccardi G, Senna G, Russo M, et al.: Evaluation of the nocebo effect during oral challenge in patients with adverse drug reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004; 14: 104–7.
- e13. Lombardi C, Gargioni S, Canonica GW, Passalacqua G: The nocebo effect during oral challenge in subjects with adverse drug reactions. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2008; 40: 138–41.
- e14. de la Cruz M, Hui D, Parsons HA, Bruera E: Placebo and nocebo effects in randomized double-blind clinical trials of agents for the therapy for fatigue in patients with advanced cancer. *Cancer* 2010; 116: 766–74.
- e15. Manchikanti L, Pampati VK, Kim Damron K: The role of placebo and nocebo effects of perioperative administration of sedatives and opioids in interventional pain management. *Pain Physician* 2005; 8: 349–55.
- e16. Mondaini N, Gontero P, Giubilei G, et al.: Finasteride 5 mg and sexual side effects: how many of these are related to a nocebo phenomenon? *J Sex Med* 2007; 4: 1708–12.
- e17. Silvestri A, Galetta P, Cerquetani E, et al.: Report of erectile dysfunction after therapy with beta-blockers is related to patient knowledge of side effects and is reversed by placebo. *Eur Heart J* 2003; 24: 1928–32.
- e18. Cocco G: Erectile dysfunction after therapy with metoprolol: the Hawthorne effect. *Cardiology* 2009; 112: 174–7.
- e19. Cairns JA, Gent M, Singer J, et al.: Aspirin, sulfipyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med* 1985; 313: 1369–75.
- e20. Myers MG, Cairns JA, Singer J: The consent form as a possible cause of side effects. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 42: 250–3.
- e21. Reeves RR, Ladner ME, Hart RH, Burke RS: Nocebo effects with antidepressant clinical drug trial placebos. *Gen Hosp Psychiatry* 2007; 29: 275–7.
- e22. Resolution des Deutschen Schmerztages 2008. Sparmaßnahmen im Gesundheitswesen verletzen Grundrecht auf Leben und körperliche Unversehrtheit. [www.schmerz-therapie-deutschland.de/pages/presse/2008/2008\\_03\\_08\\_PM\\_12\\_Resolution.pdf](http://www.schmerz-therapie-deutschland.de/pages/presse/2008/2008_03_08_PM_12_Resolution.pdf). Last accessed on 18 September 2011.
- e23. Koch M: Petitionsausschuss Deutscher Bundestag 9.5.2011. [www.bundestag.de/dokumente/textarchiv/2011/34316512\\_kw19\\_pa\\_petitionen/index.html](http://www.bundestag.de/dokumente/textarchiv/2011/34316512_kw19_pa_petitionen/index.html). Last accessed on 18 September 2011.
- e24. Colagiuri B, Zachariae R: Patient expectancy and post-chemotherapy nausea: a meta-analysis. *Ann Behav Med* 2010; 40: 3–14.
- e25. Bundesärztekammer: Empfehlungen zur Patientenaufklärung. *Dtsch Arztebl* 1990; 87(16): 807–8.
- e26. O'Connor AM, Pennie RA, Dales RE: Framing effects on expectations, decisions, and side effects experienced: the case of influenza immunization. *J Clin Epidemiol* 1996; 49: 1271–6.
- e27. Dworkin G: *The Theory and Practice of Autonomy*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 1988.
- e28. Bennett MI, Bagnall AM, Raine G, et al.: Educational interventions by pharmacists to patients with chronic pain: systematic review and meta-analysis. *Clin J Pain* 2011; 27: 623–30.
- e29. Bosse HM, Schultz JH, Nickel M, et al.: The effect of using standardized patients or peer role play on ratings of undergraduate communication training: A randomized controlled trial. *Patient Educ Couns*; 2011 (epub ahead of print).
- e30. Bosse HM, Nickel M, Huwendiek S, Jünger J, Schultz JH, Nikendei C: Peer role-play and standardised patients in communication training: a comparative study on the student perspective on acceptability, realism, and perceived effect. *BMC Med Educ* 2010; 10: 27.