Placebo- und Noceboeffekte bei Pruritus

Methodologische und klinische Implikationen

Placebo- und Noceboeffekte können als positive oder negative Behandlungseffekte umschrieben werden, die nicht den evtl. wirksamen Bestandteilen der Behandlung selbst zugeschrieben werden können [6]. Sie haben einen großen Einfluss auf die klinische Praxis, da sie die Wirksamkeit von aktiven Behandlungen steigern (Placeboeffekte), aber auch beeinträchtigen können (Noceboeffekte). Des Weiteren können Noceboeffekte unerwünschte Nebenwirkungen auslösen oder verschlimmern [10, 28]. Auch bei Pruritus spielen Placebo- und Noceboeffekte eine wichtige Rolle. Patienten, die im Zuge dermatologischer Studien mit Placebos behandelt wurden, erfuhren eine substantielle Verringerung von Pruritus [28]. Der Kernmechanismus hinter Placebo- und Noceboeffekten sind bewusste und unbewusste Erwartungen, die durch Lernprozesse herbeigeführt werden [6]. Experimentelle Studien belegen, dass auch Pruritus durch die Induktion von positiven Placeboerwartungen verringert und durch die Induktion von negativen Noceboerwartungen verstärkt werden kann [2, 5, 27]. Als wichtigste Lernprozesse wurden hierbei verbale Suggestionen, Konditionierung und Beobachtungslernen identifiziert (Abb. 1).

Verbale Suggestionen sind mündliche Anweisungen über erwartete oder beabsichtigte Behandlungseffekte, die z. B. durch einen Arzt während der Sprechstunde gegeben werden (z. B. „Das Medikament, das ihnen gerade verabreicht wurde, ist für seine stark juckreizverringерnde Wirkung bekannt.“) ([2, 8, 25, 29], jedoch [19, 24]).

Konditionierung verweist auf die Auswirkungen vorheriger Behandlungs- erfahrungen für die Wirksamkeit folgender Behandlungen. In Untersuchungen zur Rolle von Konditionierung bei Placebo- und Noceboeffekten wird ein ursprünglich neutraler Stimulus (z. B. eine wirkungslose Salbe oder Tablette) an einen un konditionierten Stimulus, der reduziertes Jucken auslöst (z. B. reduzierter Juckreizinduktion), gekoppelt. Nach einer erfolgreichen Kopplung beider Stimuli kann allein die Verabreichung der ursprünglich wirkungslosen Salbe oder Tablette eine Reduktion von Pruritus verursachen [3, 5, 27]. Auf diese Weise wurde in einer Studie von Goebel et al. die wiederholte Gabe eines Antihistamins mit einem neuartig schmeckenden Getränk kombiniert. Nachdem anstelle des Antihistamins eine gleich aussehende Placebotablette in Kombination mit demselben Getränk verabreicht wurde, konnte mit der verringerten Quadratgröße als Reaktion auf einen Haut-Prick-Test mit Allergenen ein Placeboeffekt beobachtet werden [13]. Konditionierte Noceboeffekte bei Pruritus im klinischen Bereich wurden z. B. bei allergischen Reaktionen nach Gabe von (Placebo-)Medikamenten untersucht. Dazu wurde Patienten, die im Rahmen vorheriger Behandlungen unerwünschte Nebenwirkungen erlitten hatten, blind Placebomedikation verabreicht. Bis zu 27% dieser Patienten erfuhren hierdurch Noceboercheinungen wie Pruritus [15].

Beobachtungslernen bei Placebo- und Noceboeffekten impliziert, dass ein Patient positive oder negative Behandlungseffekte bei einer anderen Person beobachtet und in dessen Folge ähnliche Behandlungseffekte erfährt [7, 20]. Dass soziale Faktoren und Beobachtungslernen gerade bei Pruritus relevant sind, wird durch das Phänomen übertragbare Juckreiz, das eng mit Placebo- und Noceboeffekten verwandt ist, deutlich. Dies wurde in verschiedenen Studien, in denen z. B. Videos sich kratzender Personen oder Fotos von Insekten oder allergischen Hautreaktionen gezeigt wurden, untersucht [23]. Die Beobachtung, dass Pruritus relativ einfach durch visuelle Stimuli oder nur, indem darüber geredet wird, hervorgerufen werden kann, ist als Hinweis zu deuten, dass der neurokognitiven Verarbeitung von Juckreiz eine hohe Priorität gegeben wird. Aus diesem Grund...
Leitthema

Grund scheint Pruritus für Placebo- und Noceboeffekte besonders empfindlich zu sein [23].

» Soziale Faktoren und Beobachtungseffekten sind bei Pruritus relevant

Neben Lerneffekten werden Placebo- und Noceboeffekte auch stark durch Kontextfaktoren beeinflusst. Hierbei ist die Qualität der Arzt-Patient-Beziehung von maßgeblicher Bedeutung. Eine warme und empathische Haltung sowie das Erleben des Patienten und Wengnehmen von Sorgen können Behandlungseffekte verbessern, besonders in Kombination mit anderen Erwartungsinduktionen wie verbalen Suggestionen [14]. Dieser Rahmen kann auch Eigenschaften der Behandlung (z. B. Tablette oder Injektion), des Patienten (z. B. Persönlichkeitseigenschaften), des Arztes (z. B. beruflicher Status) und der Umgebung, in der die Behandlung stattfindet (z. B. vertrauenerweckende Umgebung), Placebo- und Noceboeffekte beeinflussen (z. B. [4, 6, 18]).

Kontrolle auf Placebo- und Noceboeffekte

Nicht nur klinischen Studien, sondern auch bei der Behandlung von Patienten sind Wissenschaftler und Ärzte vorzugsweise an Placebo- und Noceboeffekten interessiert. Dabei umgehen klinische Studien häufig lediglich eine Interventions- und eine Placebogruppe. Ohne eine weitere Gruppe, in der der natürliche Krankheitsverlauf beobachtet werden kann, ist es in diesen Studien nicht möglich, Placeboeffekte deutlich von den „echten“ Behandlungseffekten zu trennen. Wenn für Placebo- und Noceboeffekte kontrolliert werden soll, sind zusätzliche Maßnahmen, wie z. B. weitere Kontrollgruppen, nötig [6]. Eine weitere, sehr effektive Methode, für Placebo- und Noceboeffekte zu kontrollieren, ist das Ausschalten von Erwartungen, da diese bei der Induktion von Placebo- und Noceboeffekten eine wichtige Rolle spielen. Möglich ist dies z. B. in sog. Open-hidden-Paradigmen, in denen das Medikament entweder für den Patienten sichtbar („open“) oder verdeckt („hidden“, z. B. durch eine Infusionspumpe) verabreicht wird. Studien belegen, dass die Effektivität von Medikamenten wie Schmerzmitteln (z. B. Morphin) stark beeinträchtigt wird, wenn der Patient nicht weiß, dass diese verabreicht werden [6]. Auch die Informationen, die im Rahmen klinischer Studien gegeben werden, z. B. ob ein Patient eine 50- oder 100%ige Chance auf die aktive Behandlung hat, kann Patienten stark beeinflussen. Im Idealfall umfassen Studien sowohl blinde als auch nichtblinde Gruppen, in denen das Wissen der Patienten über die gegebene Behandlung variiert. In heutigen Studien zu Pruritus wird für auf diese Weise induzierte Placebo- und Noceboeffekte leider wenig kontrolliert [28].

Therapeutische Nutzung von Placeboeffekten

Placeboeffekte werden durch die Art und Weise, wie eine Behandlung angewendet wird, beeinflusst. Um Erwartungen zu optimieren und damit Placeboeffekte bestmöglich und ethisch verantwortlich bei der Behandlung von Pruritus einzusetzen, können verschiedene Techniken zur Anwendung kommen. Eine Überwachung mit Empfehlungen von internationa len Experten aus der Placeboforschung zur Nutzung von Placeboeffekten in der Praxis wird in Kürze veröffentlicht [12]. Hinsichtlich der Arzt-Patient-Kommunikation ist es wichtig, Patienten auf eine realistische und verständliche Art über die beabsichtigten positiven Behandlungseffekte Pruritus-reduzierender Behandlungen zu informieren. Neben persönlicher Kommunikation können hierbei auch schriftliche Kommunikationsmittel wie Informationsbroschüren, Online-Informationen oder Erfahrungsberichte anderer, erfolgreich behandelter Patienten eingesetzt werden. Tang und Colagiuri fanden z. B., dass Informationsbroschüren über die Effektivität von Schmerzmitteln schmerzlindernde Placeboeffekte noch verstärken können [26]. Des Weiteren können Vorstellungen erwünschter Behandlungseffekte positive Erwartungen und somit placeboartige Effekte induzieren. Die kurze Vorstellung verringrigerter Schmerzerfahrung (durch das Bild einer schützenden Handschuhe) induzierte Veränderungen bei experimentell induziertem Kälteschmerz [21]. Vergleichbare Imaginationstechniken...
Hinsichtlich längerfristiger Konditionierungsprozesse ist es wichtig, vorherige Behandlungserfahrungen zu erfragen, da diese sich im positiven und negativen Sinne auf folgende Behandlungen übertragen können, besonders wenn die Behandlungsmethoden einander ähneln (z. B. [30]). Diese Konditionierungseffekte können auch durch Umgebungsfaktoren begünstigt werden, z. B. indem die Behandlung immer zum gleichen Zeitpunkt oder im selben Raum verabreicht wird [9]. In intermittierenden Behandlungsplänen werden Konditionierungs-effekte bewusst eingesetzt [9]. Durch die mehrmalige Wiederholung der aktiven pharmakologischen Behandlung wird eine Assoziation zwischen der Behandlung und ihrer Wirkung aufgebaut. In einem zweiten Schritt wird die aktive Behandlung an einigen Behandlungstagen durch Placebos ersetzt. Hierdurch können mit einer verringerten kumulativen Dosis vergleichbare Behandlungseffekte erreicht werden wie bei der regulären Behandlung. So wurden z. B. bei Psoriasispatienten, die an lediglich 25–50% der Behandlungstage eine volle Dosis Kortikosteroide erhielten, gleiche Reduktionen in Hautläsionen beobachtet wie bei Patienten, die an allen Behandlungstagen die volle Dosis erhielten [1]. Bevor diese intermittierenden Behandlungspläne in der klinischen Praxis angewandt werden können, sind jedoch weitere Untersuchungen zur Wirksamkeit bei verschiedenen Patientengruppen nötig.
Das Weiteren haben experimentelle Studien gezeigt, dass positive verbale Informationen Noceboeffekte minimieren können. Die bisher einzige Studie auf diesem Gebiet, in der Pruritus untersucht wurde, bietet eine vorläufige Untersuchung der Frage, dass die Induktion positiver Erwartungen durch Konditionierung und verbale Suggestionen vorherige Noceboeffekte auszulösen vermögen [5].

Noceboeffekte können unerwünschte Nebenwirkungen auslösen oder verschlimmern

Letztendlich können – im ethisch verantwortlichen Rahmen – für Subgruppen besonders ängstlicher Patienten auch Maßnahmen wie das mit Zustimmung des Patienten oder der Patientin zurückgehalten werden. Möglich ist auch die Verdeckhaltung bestimmter Informationen auszuweisen [9]. Zur Vorbeugung mit Zustimmung des Patienten oder der Patientin zuverlässigen Effekten, solange dies mit Zustimmung des Patienten oder der Patientin geschieht [9]. Zur Vorbeugung von Noceboeffekten kann es ratsam sein, Patienten mit sehr negativen, inadäquaten Erwartungen (z. B. durch das Auftreten starker Nebenwirkungen bei vorherigen Behandlungen), im Voraus zu identifizieren und ihnen z. B. weitergehende psychologische Interventionen sowie Techniken zur Reduktion von Sorgen und Ängsten anzubieten [10].

Fazit für die Praxis

- Verschiedene Studien liefern Hinweise darauf, dass Pruritus für Placebo- und Noceboeffekte besonders empfindlich ist.
- Dass Placebo- und Noceboeffekte gezielt induziert werden können, um Pruritus zu beeinflussen, ist durch experimentelle Studien ebenfalls mehrfach belegt.
- Die wenigen Studien, die zu diesem Thema bei Patienten durchgeführt wurden, bieten vielversprechende Perspektiven zur Verbesserung der Behandlung von Pruritus.
- In der Praxis können auch jetzt schon verschiedenen Maßnahmen vorgenommen werden, um Placeboeffekte zu nutzen und Noceboeffekte zu minimieren.

Internationale Experten aus der Placeboforschung empfehlen Patienten über Placebo- und Noceboeffekte zu informieren und gezielte Schulungen in der Arzt-Patient-Kommunikation zu entwickeln um Placeboeffekte zu verstärken und Noceboeffekte zu minimieren.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. A. W. M. Evers
Gezondheids- en Medische en Neuropsychologie, Instituut Psychologie, Universiteit Leiden
PO Box 9555, 2300 RB Leiden, Niederlande
a.evers@fsw.leidenuniv.nl

Einleitung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J. Tekampe, K.J. Peerdeman, D.J.P. Bartels, A.J.M. van Laarhoven und A.W.M. Evers geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Formate erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle in einigem Maße nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. Ader R, Mercurio MG, Walton J et al (2010) Conditioned pharmacotherapeutic effects: a preliminary study. Psychosom Med 72:192–197
2. Bartels DJ, Van Laarhoven AJ, Van De Kerkhof PC et al (2016) Placebo and nocebo effects on itch: effects, mechanisms, and predictors. Eur J Pain 20:6–13
3. Bartels DJP, Van Laarhoven AIM, Havekamp EA et al (2014) Role of conditioning and verbal suggestion in placebo and nocebo effects on itch. PLoS ONE 9:e91727
4. Bartels DJP, Van Laarhoven AIM, Heijmans N et al (2017) Cognitive schemas in placebo and nocebo responding: role of autobiographical memories and expectations. Clin Ther 39:502–512
5. Bartels DJP, Van Laarhoven AIM, Stroo Met al (2017) Minimizing nocebo effects by conditioning with verbal suggestion: a randomized clinical trial in healthy humans. PLoS ONE 12:e0182959
6. Benedetti F (2014) Placebo effects. Understanding the mechanisms in health and disease. Oxford University Press, Oxford
7. Colloca L, Benedetti F (2009) Placebo analgesia induced by social observational learning. Pain 144:28–34
8. Darragh M, Chang JW, Booth R et al (2015) The placebo effect in inflammatory skin reactions: the influence of verbal suggestion Front Hum Neurosci 9:57
9. Enck P, Bingel U, Schedlowski M et al (2013) The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? Nat Rev Drug Discov 12:191–204
10. Evers AW (2017) Using the placebo effect: how expectations and learned immune function can optimize dermatological treatments. Exp Dermatol 26:18–21
11. Evers AW, Duller P, De Jong EM et al (2009) Effectiveness of a multidisciplinary itch-coping training programme in adults with atopic dermatitis. Acta Derm Venereol 89:57–63
12. Evers AWM, Colloca L, Blease C et al. (in press) Implications of placebo and nocebo effects for clinical practice: expert consensus. Psychother Psychosom
13. Goebel MU, Meykadeh N, Kou W et al (2008) Behavioral conditioning of antihistamine effects in patients with allergic rhinitis. Psychother Psychosom 77:227–234
14. Howe LC, Goyer JP, Crum AJ (2017) Harnessing the placebo effect: exploring the influence of physician characteristics on placebo response. Health Psychol 36:1074–1082
15. Lizardi G, Senna G, Russo Met al (2004) Evaluation of the nocebo effect during oral challenge in patients with adverse drug reactions. J Invest Allergol Clin Immunol 14:104–107
16. Meeuwis SH, Van Middendorp H, Veldhuijzen DS et al (2018) Placebo effects of open-label verbal suggestions on itch. Acta Derm Venereol 98:268–274
17. Oconnor AM, Pennie RA, Dales RE (1996) Framing effects on expectations, decisions, and side effects experienced: the case of influenza immunization. J Clin Epidemiol 49:1271–1276
18. Peerdeman KJ, Tekampe J, Van Laarhoven AIM et al (2018) Expectations about the effectiveness of pain- and itch-relieving medication administered via different routes. Eur J Pain 22:774–783
19. Peerdeman KJ, Van Laarhoven AI, Donders AR et al (2015) Inducing expectations for health: effects of verbal suggestion and imagery on pain, itch, and fatigue as indicators of physical sensitivity. PLoS ONE 10:e0139563
20. Peerdeman KJ, Van Laarhoven AI, Peters ML et al (2016) An integrative review of the influence of expectancies on pain. Front Psychol 7:1270. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.01270
21. Peerdeman KJ, Van Laarhoven AIM, Bartels DJP et al (2017) Placebo-like analgesia via response imagery. Eur J Pain 21:1366–1377
22. Schaef er M, Sahin T, Ber stecher B (2018) Why do open-label placebo work? A randomized controlled trial of an open-label placebo induction with and without extended information about the placebo effect in allergic rhinitis. PLoS ONE 13:e0192758
23. Schut C, Grossman S, Gieler U et al (2015) Contiguous Itch: what we know and what we would like to know. Front Hum Neurosci 9:57
24. Skvortsova A, Veldhuijzen DS, Van Middendorp H et al (2018) Enhancing placebo effects in somatic symptoms through oxytocin. Psychosom Med 80(4):353–360. https://doi.org/10.1097/PSY. 0000000000000571
25. Stumpf A, Zerey V, Heuft G et al (2016) Itch perception and skin reactions as modulated
by verbal suggestions: role of participants’ and investigator’s sex. Acta Derm Venereol 96:619–623

26. Tang CW, Colagiuri B (2013) Can an educational handout enhance placebo analgesia for experimentally-induced pain? PLoS ONE 8:e77544

27. Van De Sand MF, Menz MM, Sprenger C et al (2018) Nocebo-induced modulation of cerebral itch processing – an fMRI study. Neuroimage 166:209–218

28. Van Laarhoven AIM, Van Der Sman-Mauriks IM, Donders ART et al (2015) Placebo effects on itch: a meta-analysis of clinical trials of patients with dermatological conditions. J Invest Dermatol 135:1234–1243

29. Van Laarhoven AIM, Vogelaar ML, Wilder-Smith OH et al (2011) Induction of nocebo and placebo effects on itch and pain by verbal suggestions. Pain 152:1486–1494

30. Zunhammer M, Ploner M, Engelbrecht C et al (2017) The effects of treatment failure generalize across different routes of drug administration. Sci Transl Med 9(393):eaal2999. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aal2999