



**Wer entwickelt Nebenwirkungen?**

# **Zur Psychologie des Nocebo-Effektes**

**Prof. Dr. Winfried Rief**

**Klinische Psychologie und Psychotherapie**

**Leiter der Psychotherapie-Ambulanz**

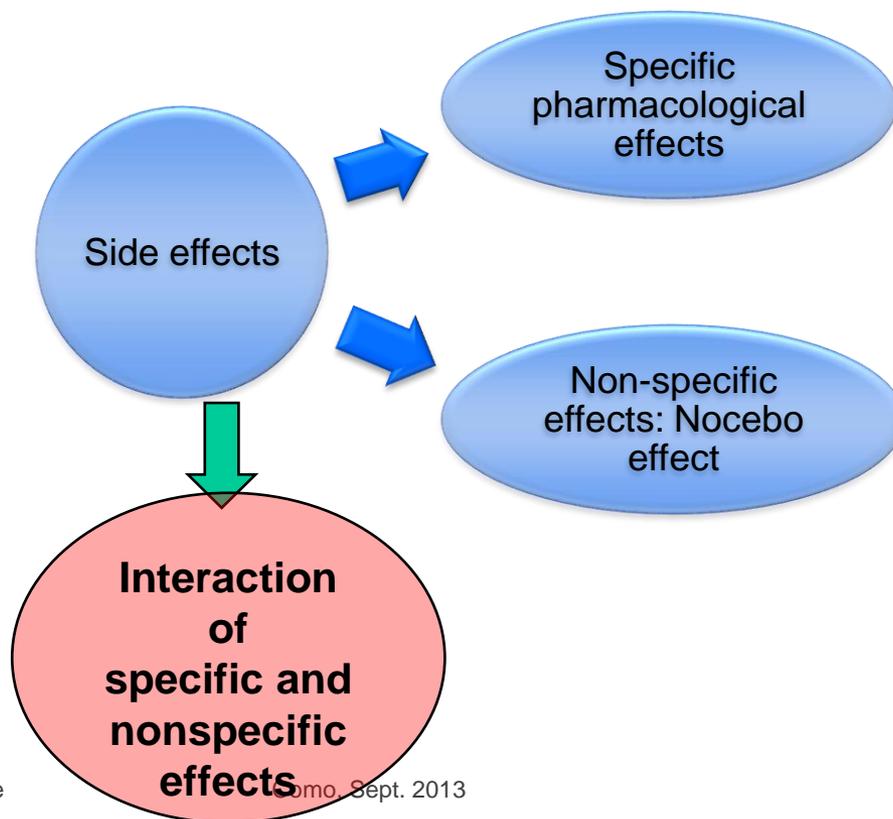
**Philipps Universität Marburg**





## Nocebo effects *Rief et al., Drug Safety 2009*

Side effects  $\Rightarrow$  influence prescription behaviour, adherence and discontinuation of drug use





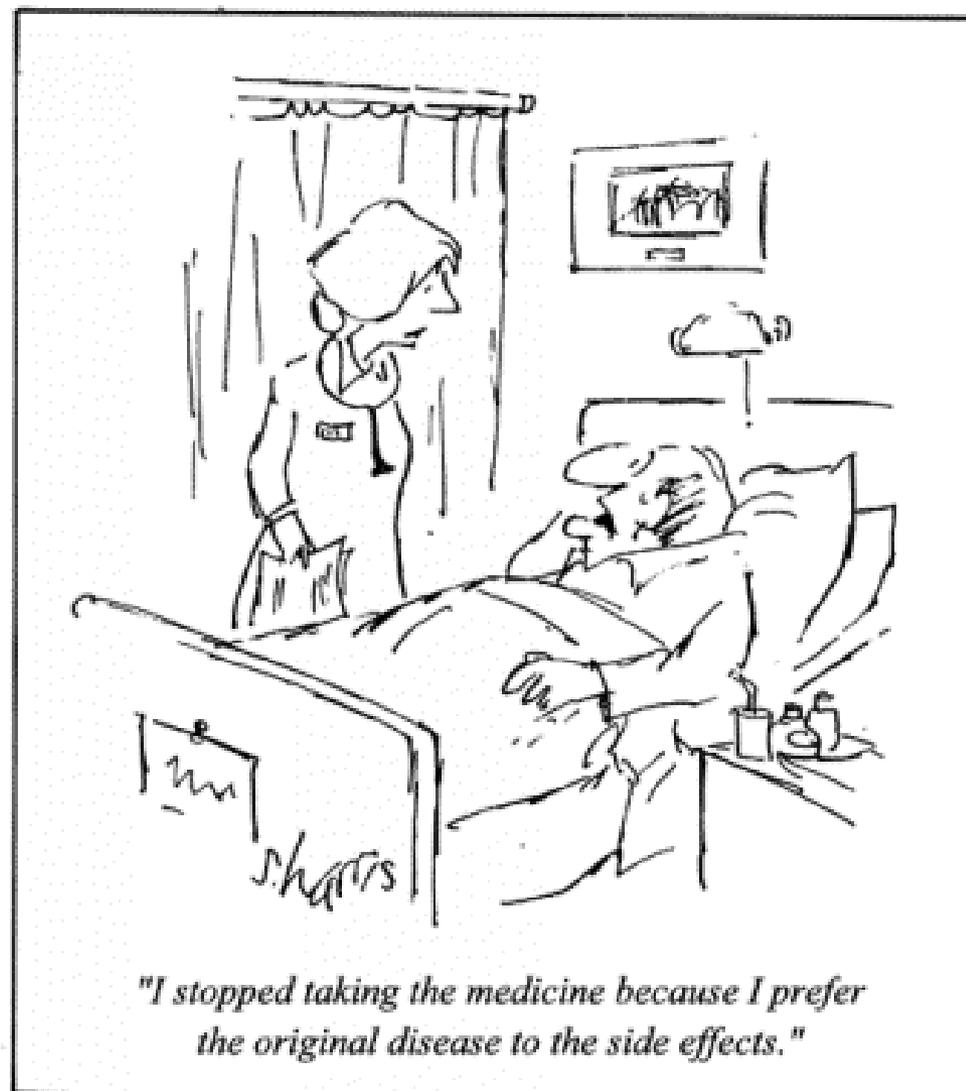
## Bedeutung von Nocebo-Effekten

Abbrecher der Medikamenten-Einnahme wegen „Medikamenten-induzierten“ Nebenwirkungen:

Statin-Studien: jeder 2. Patient stammt aus Placebo-Gruppe  
(Rief et al., 2006; Arch Int Med)

Antidepressiva: jeder 3. Patient stammt aus Placebo-Gruppe (Rief et al., 2009; Drug Saf)

Praxis der medikamentösen Langzeitbehandlungen: Abbrecherraten in ersten 18 Monaten sind 70-80%





# Patienten-Information

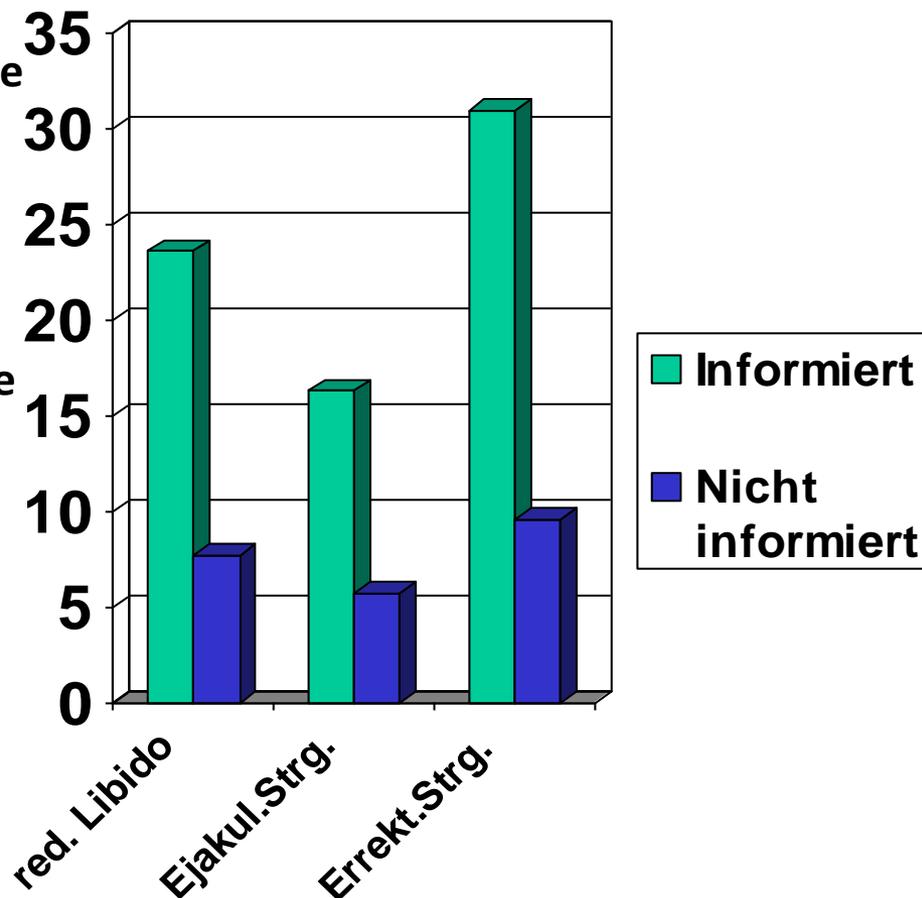
120 Pat. mit Benigner Prostata-Hypertrophie

Alle erhalten Finasteride

Gruppe 1: Information, dass als NW sexuelle Funktionsstörungen auftreten können

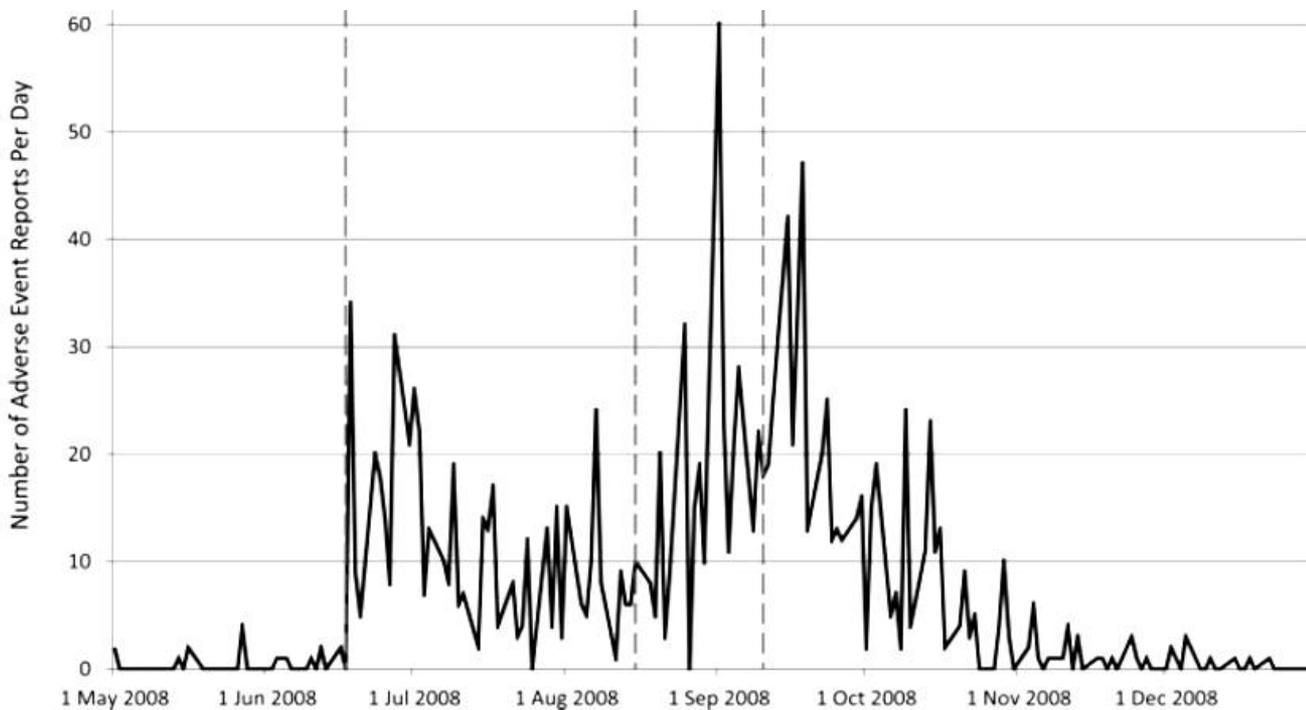
Gruppe 2: keine zusätzlichen Informationen

*Mondaini et al., J Sex Med 2007*





# Nocebo-Effekt: Einfluss der Medien Beobachtungsstudie in Neuseeland





## Wie konnte es dazu kommen?

### Gerüchte:

„Die neuen Tabletten werden nur verschrieben, weil sie billiger sind. Die werden in Indien in irgendeinem Hinterhof gepanscht!“

Die Tabletten enthalten genetisch veränderte Substanzen und Glutamat!“

### Prominente Meinungsmacher

Interviews über die unter Nebenwirkung leidenden Patienten

Forderung nach alternativen Produkten

### Medienberichte





## Nocebo Effekte bei Antidepressiva-Studien Rief et al., Drug Safety 2009

### Nebenwirkungen bei SSRIs versus TZA

	<b>TZA-Placebos</b>	<b>SSRI-Placebos</b>
Mundtrockenheit	19 %	6 %
Seh-Schwierigkeiten	7 %	1 %
Schwindel	14 %	7 %
Erschöpfung	17 %	6 %
Verstopfung	11 %	4 %
Tremor	4 %	2 %
Sexuelle Dysfunktionen	5 %	2 %



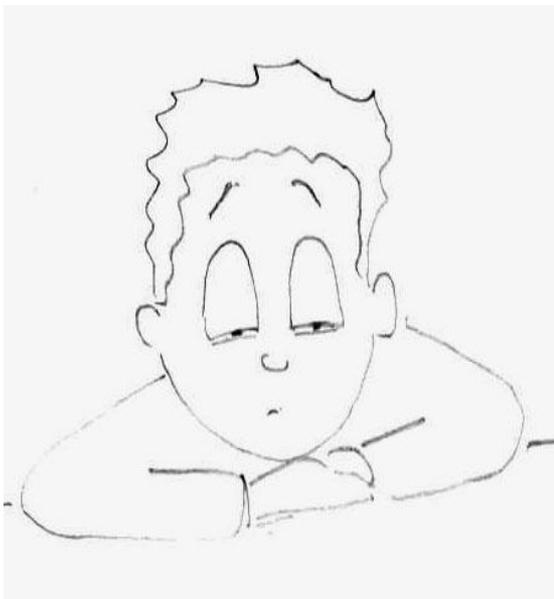
## Adverse Events in Placebo Groups of Anti-Migraine Clinical Trials (Amanzio et al., 2009 in PAIN)

Symptom	NSAID Placebo	Triptans Placebo	Anticonvulsants Placebo
Burning	5.9 %	1.8 %	8.7 %
Dizziness	2.7 %	2.6 %	7.7 %
Dry Mouth	4.3 %	1.7 %	3.1 %
Fatigue	2.8 %	1.5 %	3.2 %
Nausea	10.5 %	3.7 %	7.9 %
Somnolence	1.1 %	2.8 %	5.7 %
Vomiting	8.9 %	4.4 %	2.1 %



## Major problem for nocebo research:

**Unsatisfactory ascertainment of side effects in clinical trials**



### 1-Item-Assessment:

„Any side effects of relevance?“

#### GASE-P: Generic Assessment of Side Effects Patient Version

Please rate whether you experienced one of the following complaints during the last seven days by using the scale below. Please indicate by circling yes or no whether you believe that these symptoms are related to your current medication.

- 0 = Complaint not present
- 1 = Mild: complaint causes mild distress or discomfort, but no impairment in daily functioning
- 2 = Moderate: complaint causes moderate distress or discomfort or at least some impairment in daily functioning
- 3 = Severe: complaint causes severe distress and discomfort, severe impairment in daily functioning, or acute danger to health

*Please try to choose an answer even if you are not completely sure.*

**In the last seven days I had the following complaints:**

Complaints	Intensity	Is this complaint related to your current medication?	
	not present – mild – moderate – severe		
Headache	0-----1-----2-----3	O yes	O no
Hair loss	0-----1-----2-----3	O yes	O no
Dry mouth	0-----1-----2-----3	O yes	O no
Dizziness	0-----1-----2-----3	O yes	O no
Chest Pain	0-----1-----2-----3	O yes	O no



## ***Können Erwartungen körperliche Beschwerden auslösen?***

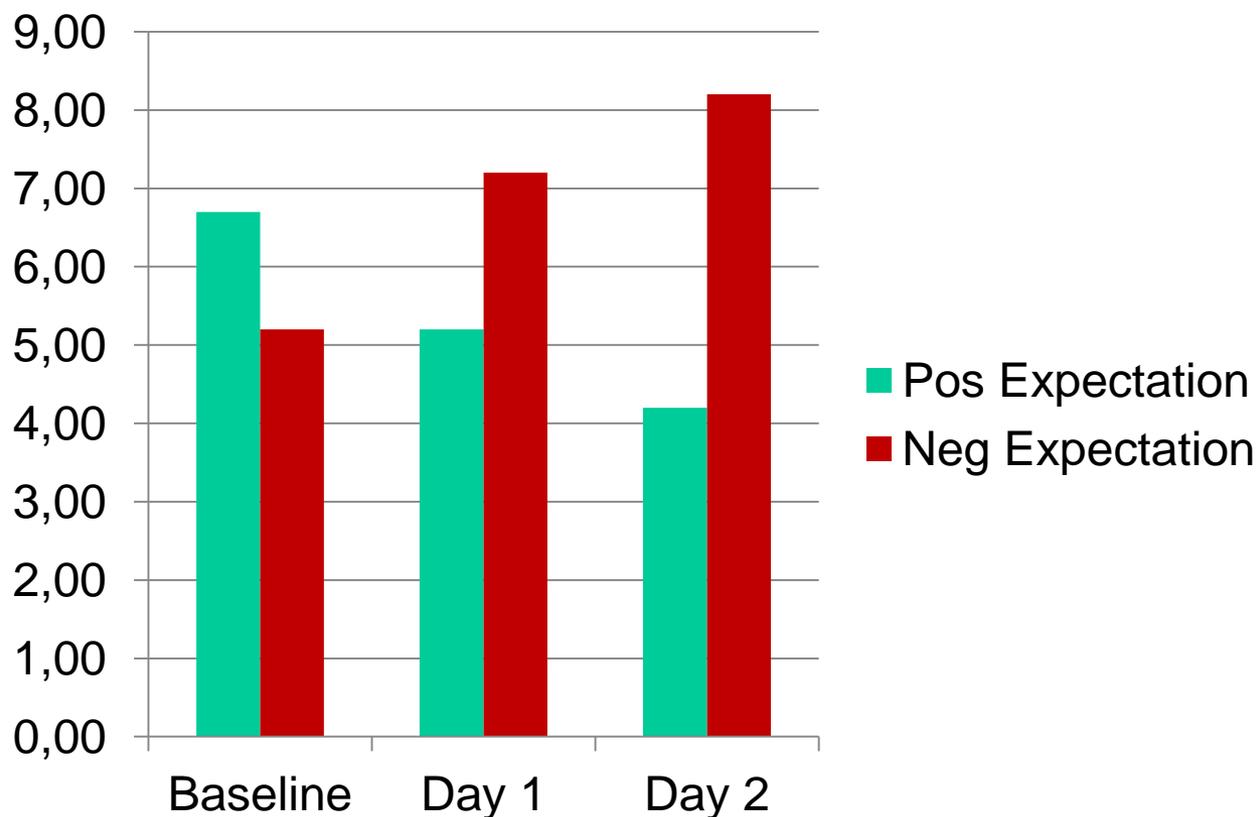
Expectation  
is the root  
of all  
heartache.

~ William Shakespeare



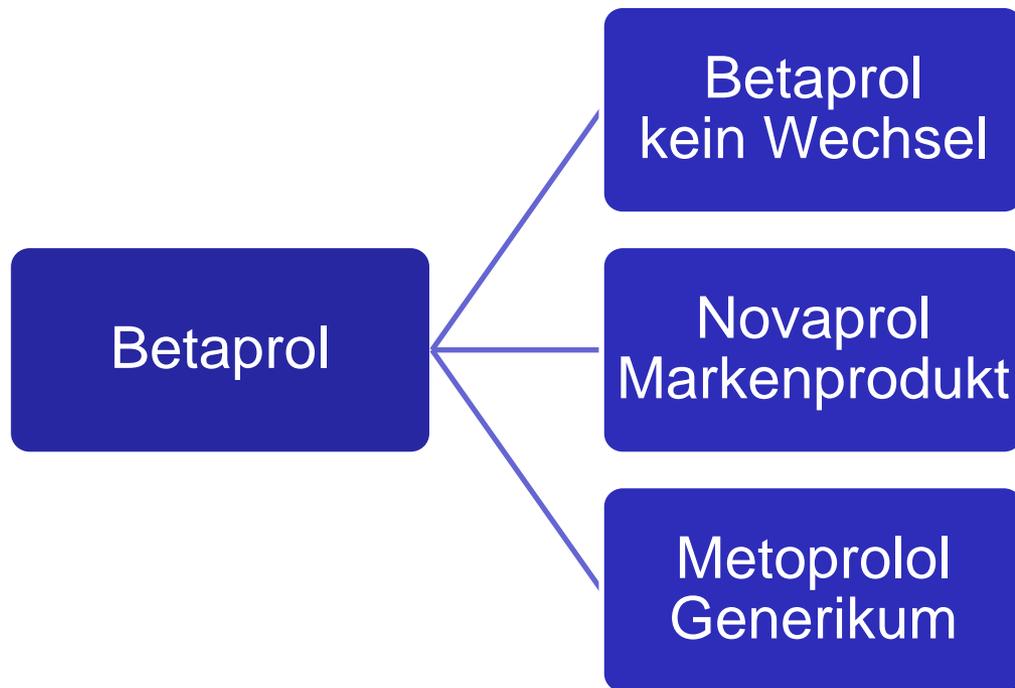
## Windkraftwerke machen krank, oder? Crichton et al., in press

- Erwartungsinduktion durch Internet-verfügbare Clips
- Stimulation durch Infrasound und Tonaufnahmen
- AV: Anzahl Symptome/körperliche Beschwerden





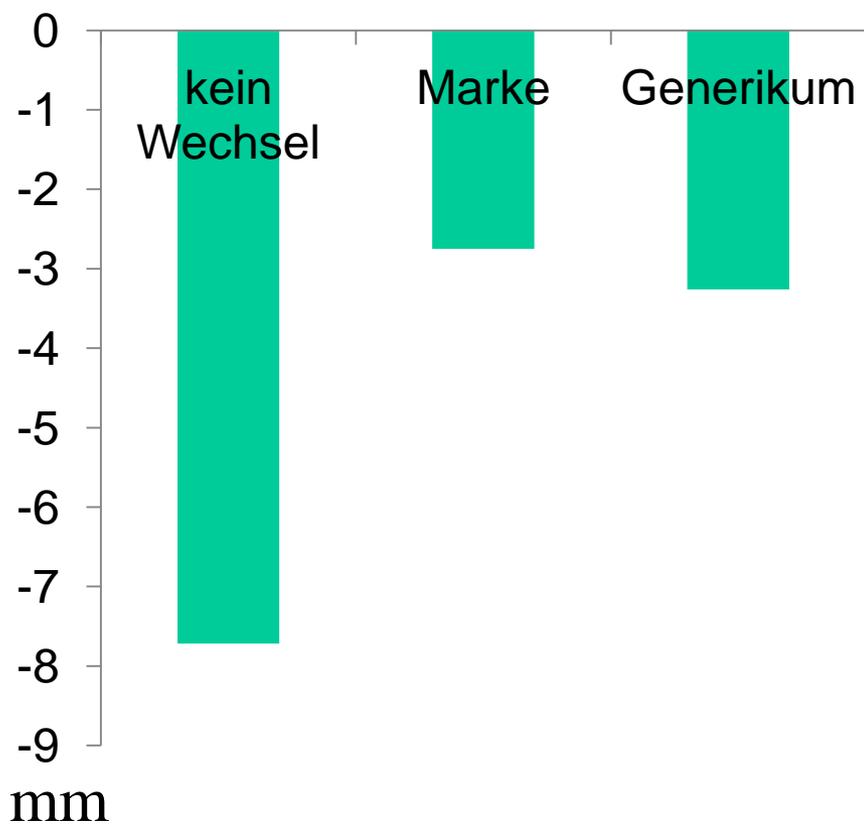
## War das Zufall? Ein Experiment zu Generika



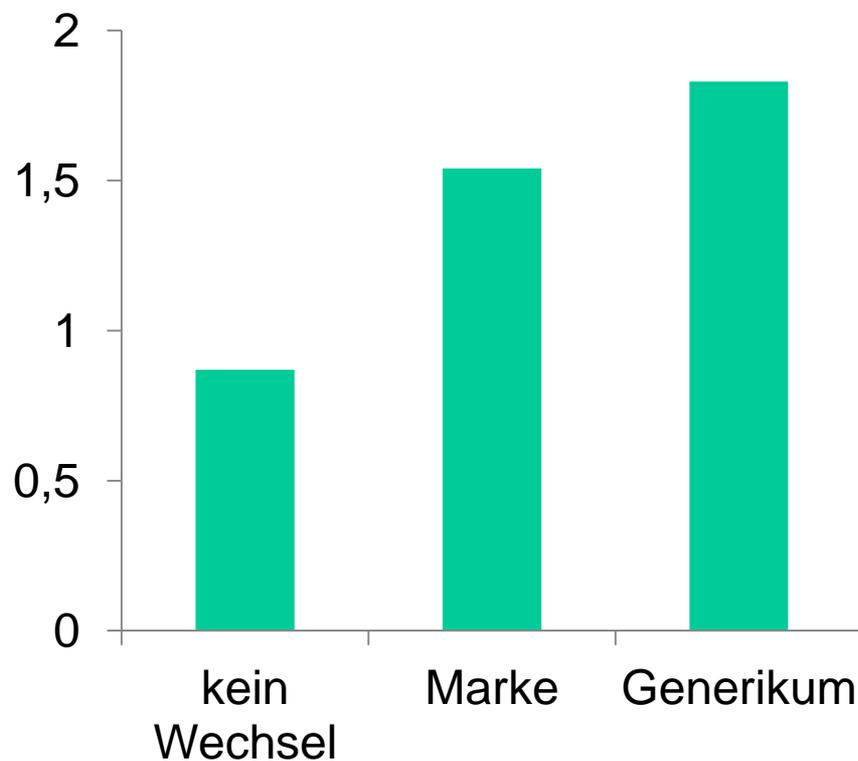


## Ergebnisse

### Blutdruck



### Nebenwirkung



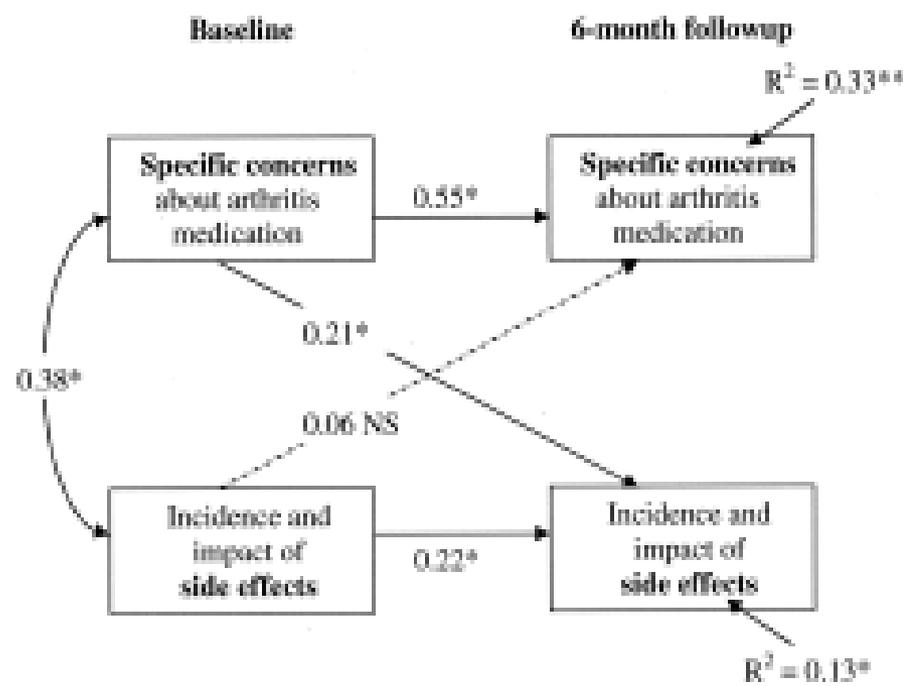
Hg



## Beliefs about medicine induce side effects

E.g., Rief et al., in prep.: 2,300 Women after breast cancer treatment receiving adjuvant Anastrozol therapy

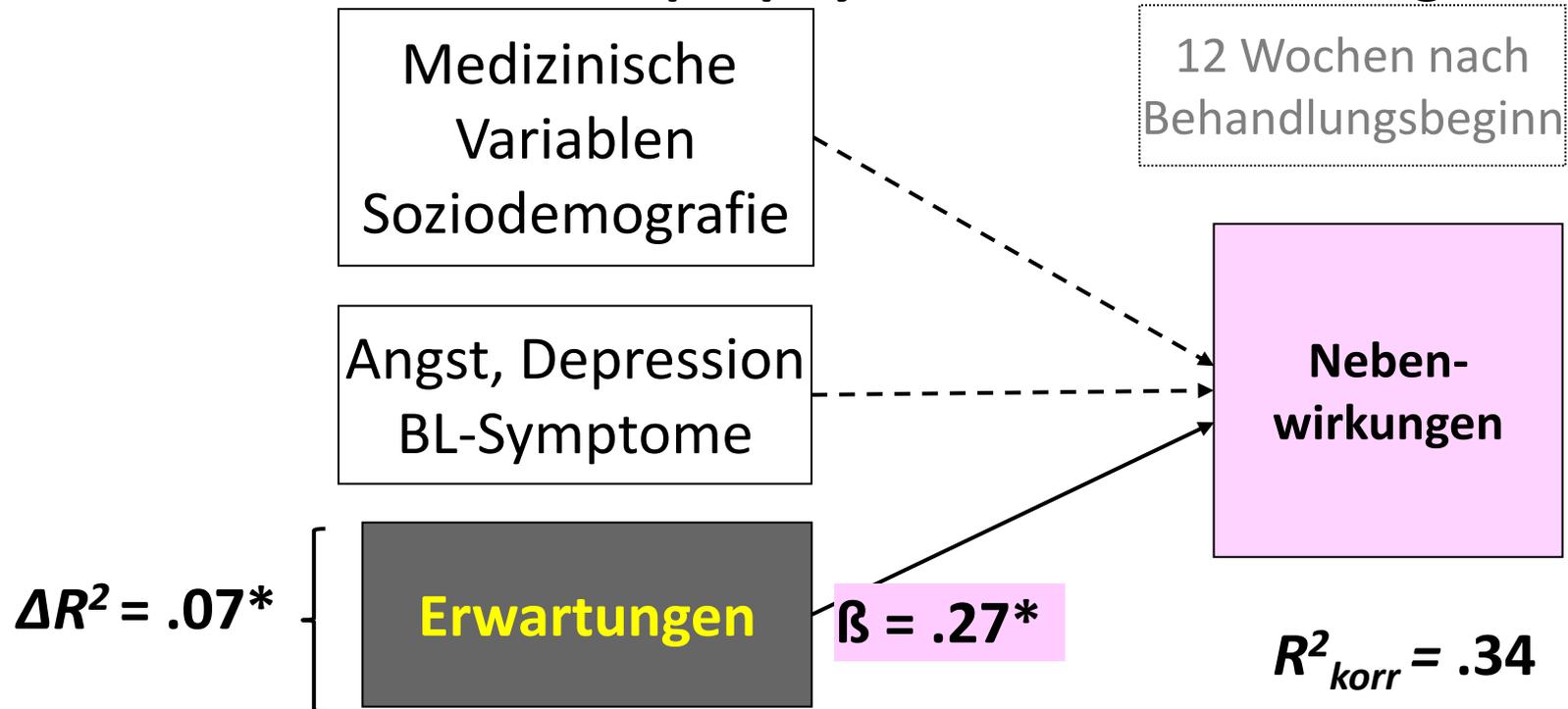
E.g., Nestoriuc, Barsky et al., Arthritis Care & Res, 2010: Cross-lagged panel analyses of patient-reported nonspecific side effects (Side Effects Scale) and concerns about medicines (the Beliefs about Medicines Questionnaire [BMQ])





## Erwartungen lösen Nebenwirkungen aus:

### Frauen mit Brustkrebs: Rezidivprophylaktische Behandlung





## Weitere Prädiktoren der Nocebo-Entstehung



## Frühere Symptome sagen spätere Symptomentwicklungen voraus (Petrie, Rief et al., Psychosom Med 2007)

TABLE 2. Relationship between Baseline Variables and Belief that Respondent's Health, Children's Health, and Pets' Health had been Affected by Spray Program

Baseline Variables	Affected After Spray Program					
	Own Health		Children's Health		Pets' Health	
	No	Yes	No	Yes	No	Yes
N	(115)	(50)	(53)	(54)	(80)	(45)
Age	46.2	43.0	43.4	41.6	47.4	41.1 <sup>a</sup>
Number of reported symptoms past month <sup>d</sup>	3.4	5.0 <sup>a</sup>	3.7	4.0	3.4	5.1 <sup>a</sup>
Negative Affect	14.9	15.5	14.1	15.6	14.6	14.8
Modern health worries	83.4	98.4 <sup>c</sup>	84.7	97.3 <sup>b</sup>	80.0	97.7 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>  $p < .05$ .

<sup>b</sup>  $p < .01$ .

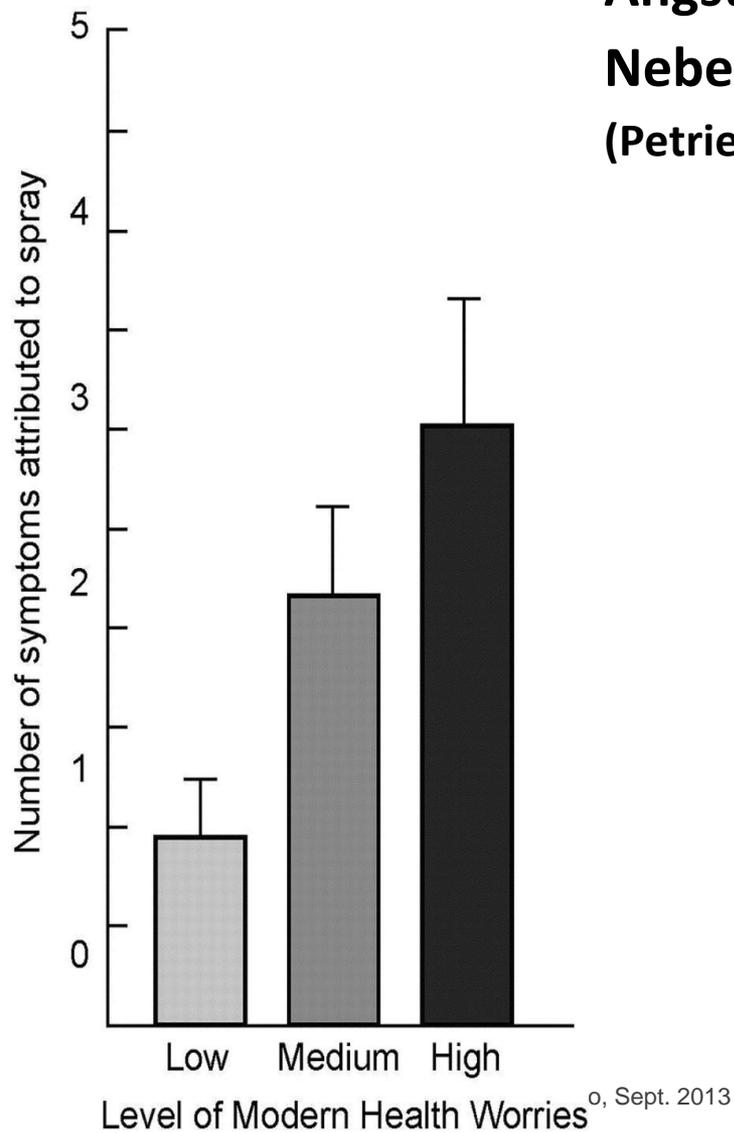
<sup>c</sup>  $< 0.001$ .

<sup>d</sup> Mann-Whitney  $U$  tests.



## Ängstliche Menschen entwickeln mehr Nebenwirkungen

(Petrie, Rief et al., Psychosom Med 2005)



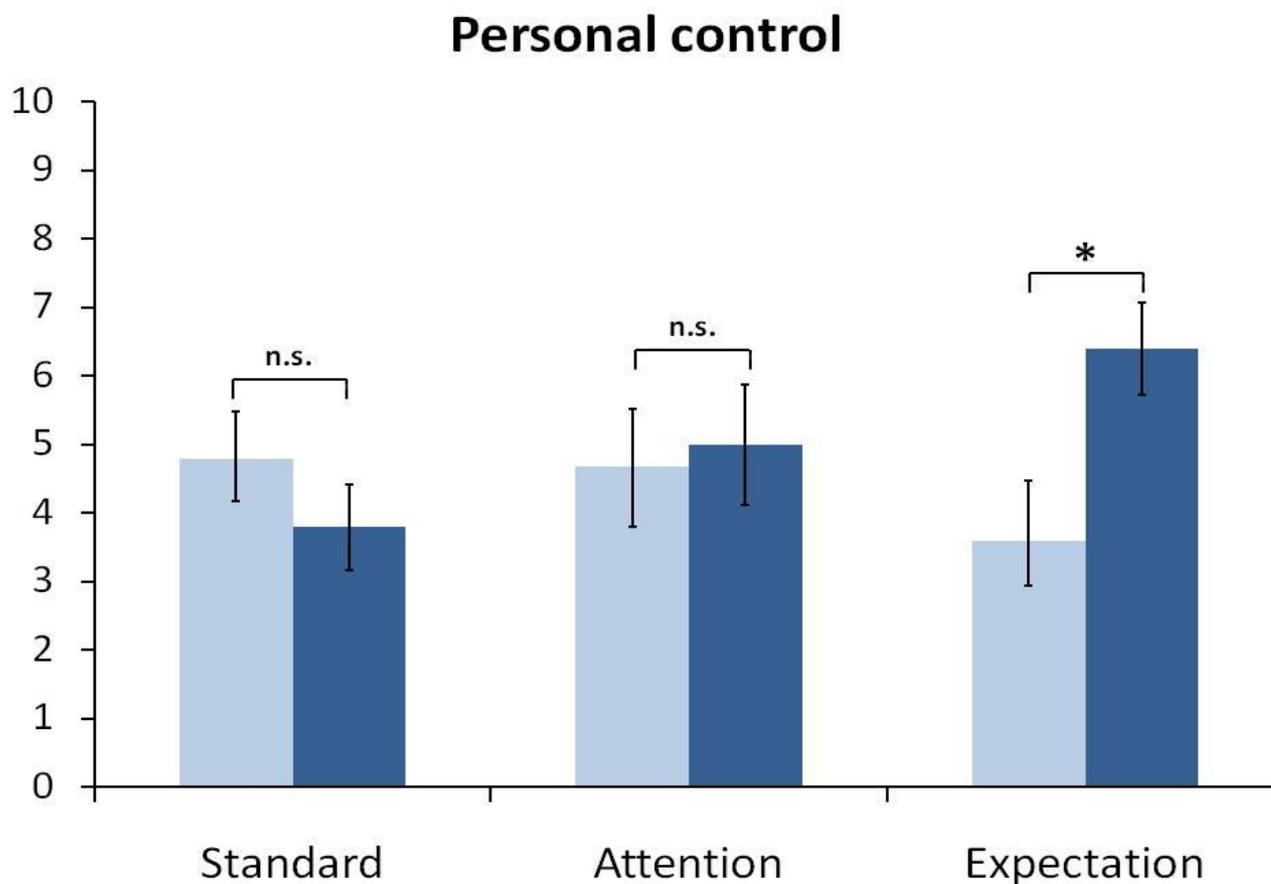


# Wie kann man die Entwicklung von Nebenwirkungen verhindern?



## Lassen sich Patienten-Erwartungen verändern?

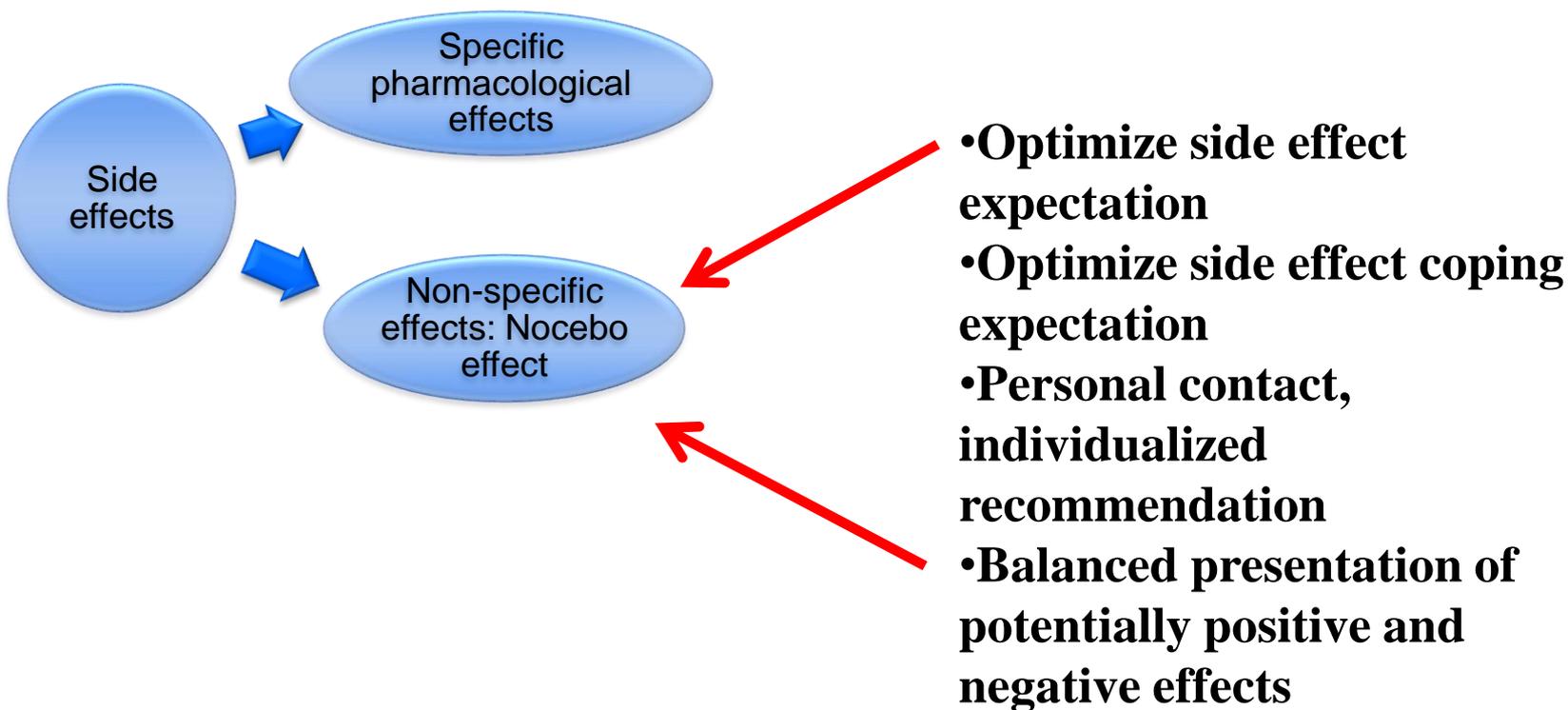
**Beispiel: Patienten der Herzchirurgie** (Laferton, Rief et al., Am Heart J, 2012)





## Nocebo mechanisms: Clinical Applications

*Nestoriuc, Rief et al., Aromatase Inhibitors in Breast Cancer Treatments*





**Medikamentöse Behandlung als Lernprozess:  
Pharmakologische Konditionierung  
Bsp.: Tapering in, tapering out**

Treatment Period																										
Day of Treatment														Tapering												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	14	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	P	D	D	P	D	P	D	P	-	D	-	P

*D = Drug; P = Placebo*



## **Nocebo-Induktion im klinischen Alltag: Kommentare zu Patienten mit Rückenschmerzen**

**„Ihre Wirbelsäule ist ein Trümmerfeld“**

**„Wenn Sie damit noch länger warten, werden Sie irgendwann im Rollstuhl sitzen“**

**„Mit einer solchen Wirbelsäule brauch es nur eine kleine falsche Bewegung, und Sie sind gelähmt“**

**„Sie sollten überhaupt nichts Schweres mehr heben, das kann fatale Folgen haben“**

**„Ihre Bandscheibe ist kurz davor, Ihre Rückenmarksnerven komplett abzuquetschen“**



## Fazit 1: Wer entwickelt Nebenwirkungen?

- Negative Nebenwirkungserwartungen (z.B. durch Aufklärungsgespräch, Medien, ...)
- Fehlende positive Informationen
- Schlechte persönliche Beziehung, fehlende Personalisierung
- Allgemeine Einstellungen zu Medikamenten
- Depression, Ängstlichkeit, sich sorgen
- Auch früher schon häufiger körperliche Beschwerden (frühere Erfahrungen, Somatisierungsneigung)
- Modelllernen (z.B. durch Familienmitglieder, Partner o.ä.)



## Fazit 2:

### Wie kann man die Entwicklung von Nebenwirkungen verhindern?

- Positive Wirkungsbeschreibung nicht vergessen; ausgewogene Nutzen-Risiko-Abwägung
- Patienten-Erwartung und frühere Behandlungserfahrungen erheben und berücksichtigen
- Empathische Gesprächsführung
- Verordnung personalisieren; in Lebensumwelt einpassen
- Ggf.: Depression, Angst berücksichtigen
- Ist Pat. „Medikamenten-sensitiv“?
  - ⇒ Auf wahrscheinliche Nebenwirkungsentwicklung hinweisen, aber: Info: NW sind bewältigbar, meist kein Zeichen ein schwereren Komplikation
  - ⇒ Bewältigungskompetenzen für NW herausarbeiten