



Nocebo - Verhinderung durch Optimierung des Beipackzettels

Univ.-Prof. Dr. rer. nat. habil. Harald G. Schweim

Chair „Drug Regulatory Affairs“ of the RFW-University, Bonn

Former President of the BfArM, Bonn

Former Director of the DIMDI, Cologne

Infos und einige Folien verdanke ich Frau Dir. u. Prof. Dr. B. Lehmann, BfArM und Herrn Univ.- Prof. Dr, A. Koch, MHH

Declaration to conflict of interest: Wir haben oder arbeiten aktiv für rd. 120 Pharmafirmen (in Deutschland, Europa und weltweit), Apothekerkammern, BKA, Zollkriminalamt, Landeskriminalämter, Bundesländer, Nicht-Regierungs-Organisationen, Landes- und Bundesoberbehörden sowie Zulassungsbehörden Firmen auch in den Ländern der ECOWAS-Region, China, Jordanien, Nigeria, Russland, Saudi-Arabien, Syrien und Tansania.



Das Problem: Regulatorisch hat sich noch niemand ernsthaft mit dem Noceboeffekt beschäftigt !!

Noceboeffekt – Berücksichtigung im Regulatorischen System

(keine Sorge, ein wenig zum Thema spreche ich doch!)



Suizidversuch mit Placebos

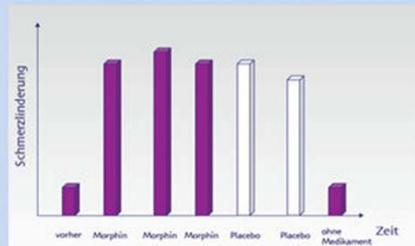
Das Nocebo-Phänomen ist nicht so gut untersucht wie die Placebo-Effekte. Es scheint jedoch über die gleichen Wirkmechanismen „Erwartung“ und „Konditionierung“ ausgelöst zu werden.

Aufsehenerregend ist ein Fallbericht eines Studenten, der in einem Suizidversuch einen kompletten Monatsvorrat eines Medikaments einnahm, an das er durch die Teilnahme an einer Medikamentenstudie gelangt war. Er kam in ärztliche Behandlung und obwohl es sich bei dem Medikament nur um Placebo-Tabletten handelte, war sein Zustand kritisch. Erst nachdem er von der wahren Natur der Tabletten erfuhr, normalisierten sich seine Werte wieder.

Quelle: Roy R. Reeves, General Hospital Psychiatry 2007;129:275-277, nach MMW-Fortschr. Med. Nr. 7 / 2010 (152. Jg.) v. 18. Februar 2010, S. 13

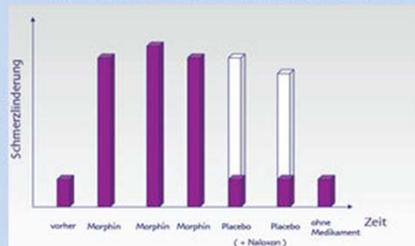


Placeboinduzierte Schmerzlinderung



The mechanisms of placebo analgesia. Levine et al. Lancet 1978; 2: 654-7

...wird durch die Gabe von Naloxon reduziert.



The mechanisms of placebo analgesia. Levine et al. Lancet 1978; 2: 654-7



Nocebo-Effekt in der Laienpresse

Die Furcht vor Gesundheitsrisiken durch elektromagnetische Wellen kann ohne objektiven Anlass bei bestimmten Menschen echte Beschwerden hervorrufen. Zu diesem Schluss kommt eine von der Universität Mainz vorgestellte Studie. Das Forscherteam hatte 147 Probanden mit Antennen am Kopf ein WLAN-Scheinsignal ohne Strahlung präsentiert. **Bei 54 Prozent habe dies Symptome ausgelöst, wie Beunruhigung und Beklemmung, Beeinträchtigung der Konzentration oder Kribbeln in Fingern, Armen, Beinen und Füßen.**

Die Kernspintomographie bei früheren Studien zeige, dass in solchen Fällen tatsächlich schmerzverarbeitende Hirnregionen aktiviert sein könnten, hieß es. Vieles spreche für einen sogenannten "Nocebo-Effekt", teilte der Mainzer Psychologe Michael Witthöft mit. "Allein die Erwartung einer Schädigung kann tatsächlich Schmerzen oder Beschwerden auslösen, wie wir es umgekehrt im Bereich schmerzlindernder Wirkungen auch von Placebo-Effekten kennen."

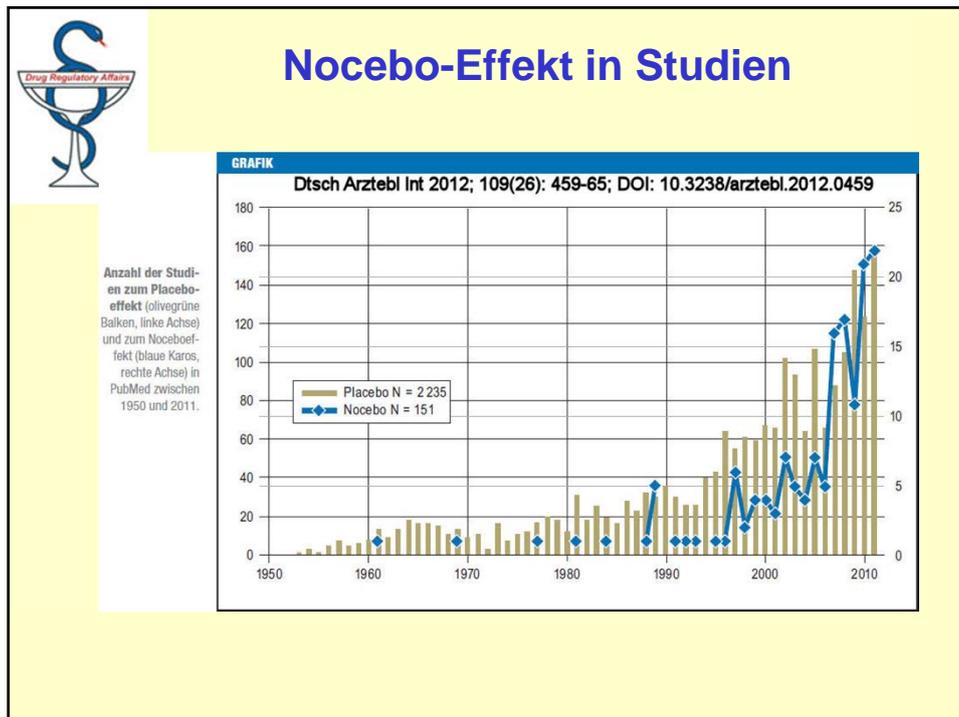
Die Studie zeigt nach Meinung der Forscher, dass allein Berichte über etwaige Risiken die Gesundheit vieler Menschen beeinflussen könnten. Die Suggestion von Gesundheitsgefahren wirkt laut Witthöft höchstwahrscheinlich nicht nur kurzfristig wie eine sich selbsterfüllende Prophezeiung, sondern könne auch langfristig zu körperlichen Beschwerden führen.

Quelle: <http://www.stern.de/gesundheit/studie-ueber-nocebo-effekt-angst-vor-risiken-fuehrtzu-echten-schmerzen-2007811.html> **Erscheinungsdatum: 7. Mai 2013**



Gleiches in der Fachpresse

- **Studie über "Nocebo-Effekt"** Angst vor Risiken führt zu echten Schmerzen
- Die Furcht vor Gesundheitsrisiken durch elektromagnetische Wellen kann ohne objektiven Anlass
- bei bestimmten Menschen echte Beschwerden hervorrufen. Zu diesem Schluss kommt eine von der
- Universität Mainz vorgestellte Studie. Das Forscherteam hatte 147 Probanden mit Antennen am
- Kopf ein WLAN-Scheinsignal ohne Strahlung präsentiert. Bei 54 Prozent habe dies Symptome
- ausgelöst, wie Beunruhigung und Beklemmung, Beeinträchtigung der Konzentration oder Kribbeln
- in Fingern, Armen, Beinen und Füßen.
- Die Kernspintomographie bei früheren Studien zeige, dass in solchen Fällen tatsächlich
- schmerzverarbeitende Hirnregionen aktiviert sein könnten, hieß es. Vieles spreche für einen
- sogenannten "Nocebo-Effekt", teilte der Mainzer Psychologe Michael Witthöft mit. "Allein die
- Erwartung einer Schädigung kann tatsächlich Schmerzen oder Beschwerden auslösen, wie wir es
- umgekehrt im Bereich schmerzlindernder Wirkungen auch von Placebo-Effekten kennen."
- Die Studie zeigt nach Meinung der Forscher, dass allein Berichte über etwaige Risiken die
- Gesundheit vieler Menschen beeinflussen könnten. Die Suggestion von Gesundheitsgefahren wirkt
- laut Witthöft höchstwahrscheinlich nicht nur kurzfristig wie eine sich selbsterfüllende Prophezeiung,
- sondern könne auch langfristig zu körperlichen Beschwerden führen.
- Wer sich vor negativen Auswirkungen von Handy- und WLAN-Strahlung fürchtet, wird krank - auch
- wenn die Strahlen gar nicht da sind. Forscher der Uni Mainz haben den "Nocebo-Effekt" analysiert.
- Krank auch ohne Strahlung: Forscher der Uni Mainz haben herausgefunden, dass
- schon die Angst vor Gesundheitsrisiken durch Handy-Strahlung Beschwerden
- auslösen kann.





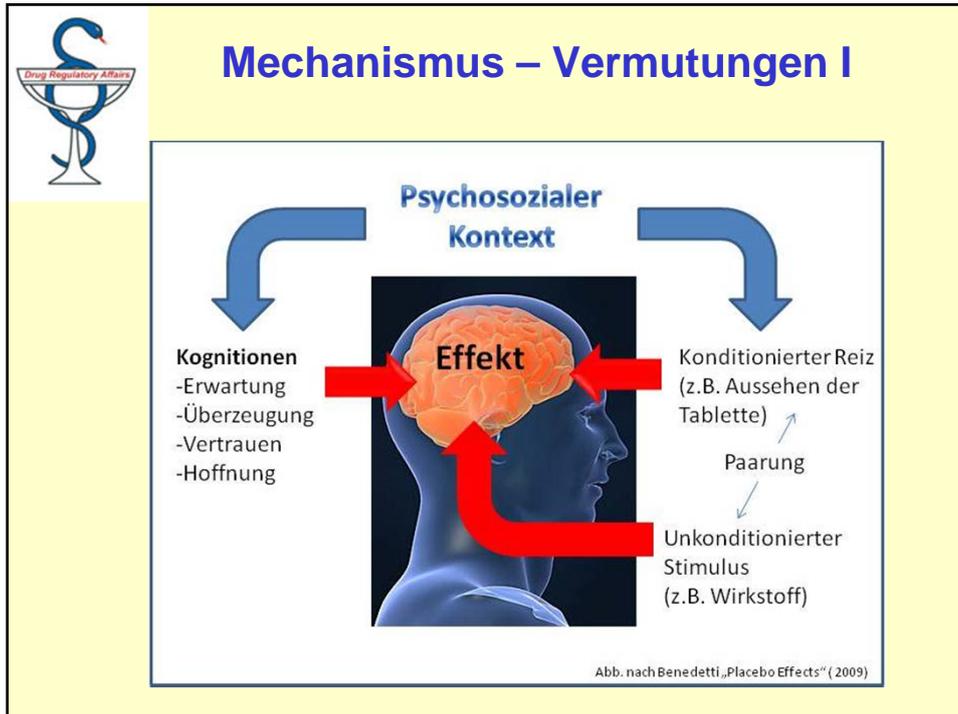
Drug Regulatory Affairs

Placebo- und Nocebo-Effekte sind seit Jahrzehnten als klinisch-relevante Phänomene bekannt.

Meta-Analysen klinischer Studien, bei denen bis zu 70% der Symptomverbesserung bei Medikamentengabe auf "unspezifische" Placebo-Effekte zurückzuführen sind, zeigen die hohe klinische Relevanz dieser Effekte. Ebenso wurde belegt, dass in vielen Placebo-Gruppen vergleichbare Nebenwirkungsraten gefunden werden wie in den korrespondierenden Medikamenten-Gruppen ("Nocebo-Effekte") und viele Patienten aufgrund solcher Nocebo-Effekte die Behandlungen abbrechen. Es muss deshalb davon ausgegangen werden, dass viele Nebenwirkungen bei medikamentösen Behandlungen substantiell durch psychologische Variablen beeinflusst sind und nicht ausschließlich auf die Pharmakodynamik zurückgeführt werden können.

Mit dem **Nocebo-Effekt** wird die negative Wirkung eines Scheinmedikaments bezeichnet, die Symptome erzeugen, verschlimmern oder deren Besserung verhindern kann. Ein Scheinmedikament, das keinen positiven Effekt auf den Zustand eines Patienten hat, wird dementsprechend **Nocebo** genannt. Nocebo-Effekte sind daher vor allem als "unerwünschte Nebenwirkungen" einer Placebogabe in klinischen Medikamentenstudien bekannt.

Problem: Sie können aber auch als die klinischen Folgen einer Fehldiagnose bzw. rechtlicher, diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen verstanden werden, die die Annahme des Patienten über die Form und den Schweregrad seiner Erkrankung und der entsprechenden Behandlung verfälschen. **Dies müsste die G/Fl abfangen !!**



Mechanismus – Vermutungen II

Die Analyse der den Placebo- und Nocebo-Effekten zugrunde liegenden neurobiologischen und neuropsychologischen Wirkmechanismen hat allerdings erst in jüngster Zeit begonnen.

Als psychologische Hauptmechanismen bei der Entstehung von Placebo- und Nocebo-Effekten wurden kognitive Prozesse wie die Erwartungshaltung und assoziative Lernprozesse identifiziert. So kann beispielsweise über die klassische Konditionierung eine klinisch bedeutsame Veränderung der Immunantwort erreicht werden, während Erwartungshaltungen eine Hauptrolle bei der Placebo-Analgesie spielen.

In den letzten Jahren konnten auch erste neurophysiologische und neurobiologische Wirkpfade der Placebo-Reaktion mit Hilfe bildgebender Verfahren identifiziert werden, die dokumentieren, dass unterschiedliche Symptomerwartungen mit unterschiedlichen neuronalen Aktivierungsprozessen einhergehen. Ganz aktuelle Arbeiten belegen solche erwartungsinduzierten "Placebo-Effekte" sogar in Aktivierungsprozessen auf der Ebene des Rückenmarks.

Der Effekt jeder medizinischen Intervention setzt sich aus einem behandlungsspezifischen und einem behandlungsunspezifischen Effekt zusammen.



Mechanismus – Vermutungen III

Bei behandlungsspezifischen Effekten handelt es sich um solche Effekte, die durch die zentralen Wirkmechanismen der medizinischen Intervention verursacht werden, wie zum Beispiel durch die biochemischen Wirkstoffe in einem Medikament.

Behandlungsunspezifische Effekte entfalten ihre Wirkung über psychologische Faktoren. Diese können einen wichtigen Beitrag zur Steigerung der positiven Wirkung jeder therapeutischen Intervention (=Placebo-Effekt) leisten. Sie können aber auch systematisch zur Minderung eines Behandlungseffektes oder zu unspezifischen Nebenwirkungen führen (=Nocebo-Effekt).

Durch den systematischen Einsatz von behandlungsunspezifischen Effekten könnte nicht nur die Wirkung von therapeutischen Interventionen gesteigert, sondern könnten auch Kosten im Gesundheitssystem reduziert werden.

Bisherige experimentelle Arbeiten zeigen deutlich, dass ein besseres Verständnis der Neurobiologie und Psychologie von Placebo-Reaktionen von großer Bedeutung ist.

Die Erkenntnisse über diese Effekte könnten wichtige Implikationen für Grundlagen- und klinische Forschung, Ausbildung und klinische Praxis haben.

Regulatorisch ist der Nocebo-Effekt daher als BEHANDLUNGS -UNSPECIFISCHER Effekt einzustufen.



Mechanismus – Vermutungen IV

Allerdings sind die genauen Wirkmechanismen der kognitiven und Konditionierungsprozesse, ihr Zusammenspiel und die damit korrespondierenden neuronalen Aktivitäten beim Zustandekommen von Placebo- und Nocebo-Effekten in unterschiedlichen physiologischen Systemen und pathophysiologischen Bedingungen weitgehend unklar.

Hier sind jedoch weitere Untersuchungen notwendig, um die neurobiologischen Mechanismen der Placebo- und Nocebo-Reaktionen über verschiedene physiologische Systeme hinweg und unter Einschluss verschiedener pathophysiologischer Bedingungen zu untersuchen.

Erste experimentelle Befunde weisen darauf hin, dass Placebo- und Nocebo-Phänomene auf (fast) identische biologische Systeme aufbauen, wie die damit assoziierten "realen" Medikamentenwirkungen.

Regulatorisch sind Nocebo-Effekte somit als REALE UAW einzustufen und – soweit abgesichert wiederholbar- in die FI/GI aufzunehmen.

Übergeordnetes Ziel dieser Forschungsanstrengungen sollte es sein, aufbauend auf diesem Wissen Nocebo-/Placebo-Phänomene gezielt als supportive Therapie zur Maximierung der therapeutischen Effekte einzusetzen.



Regulatorische Rechtslage:

DIRECTIVE 2004/27/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 31 March 2004

In line with the aforementioned directive a marketing authorisation shall be refused if, after verification of the particulars and documents listed in Articles 8, 10, 10a, 10b and 10c, it is clear that:

- (a) the risk-benefit balance is not considered to be favourable; or
- (b) its therapeutic efficacy is insufficiently substantiated by the applicant; or
- (c) its qualitative and quantitative composition is not as declared.



„Arzneimittelzulassung:

- Es ist zu erwähnen, dass **Arzneimittel nicht zugelassen werden, sondern nur unter definierten Bedingungen die Zulassung verweigert werden darf.**
- Die **Wirksamkeit und die Risiko-Nutzen Abwägung** muss dazu im statistischen Sinne in **pivotalen Studien**, die dem gegenwärtigen Stand des Wissens entsprechen, **bewiesen werden.**
- **Das gilt AUCH für ggf. Nocebo-Effekte (Risiko).**



AMG:

AMG §25 Abschnitt (2):
Versagung der Zulassung

Die zuständige Bundesoberbehörde darf die Zulassung nur versagen, wenn

1. die vorgelegten Unterlagen [...] unvollständig sind,
2. das Arzneimittel nicht nach dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse ausreichend geprüft worden ist [...]
3. das Arzneimittel nicht die [...] angemessene Qualität aufweist,
4. dem Arzneimittel die vom Antragsteller angegebene therapeutische Wirksamkeit fehlt oder diese nach dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse vom Antragsteller unzureichend begründet ist,
5. das Nutzen-Risiko-Verhältnis ungünstig ist,

[...]



Wirksamkeitsnachweis:

- Die Wirksamkeit muss durch Nachweis der Überlegenheit über Placebo oder aktiven Komparator gezeigt werden (oder durch den Nachweis der Äquivalenz oder Nicht-Unterlegenheit).
- Erinnern Sie bitte den Unterschied zwischen **Wirkung** (ungerichtete Größe, kann auch unerwünschte Wirkung sein) und **Wirksamkeit** (gerichtete Größe im therapeutischen Sinn).



Nocebo – Nutzen ?!?

- Die Definition von Nocebo ist: „I shall harm“
- Eine Nocebo –Entwicklung kann definitiv nicht das Ziel einer Arzneimittelstudie sein und folglich machen „Nocebo“ (-“Erfindungen“) in aller Regel keinen Sinn
- der Nocebo-Effekt als Side-Effekt eines Placebos allerdings schon
- Regulatorisch sind - nach geltender Meinung – Nocebo - Effekte NICHT der klinischen Prüfung zugänglich !!



Placebo - Nutzen

Placebo

Role in drug development:

- Identify perceived effects
- Doctor's knowing about a patient's treatment or placebo, may select „co-medication“ differently.
- In complex treatment situations help to identify, which side effects may be introduced by concomitant medication.
- Help to calculate the true effect of the active treatment



Placebo - Nutzen

- Neben den **Maskierungseffekten** hat Placebo auch den Nutzen, Nebenwirkungen zu balancieren, (d.h. aufzuzeigen, dass unter Placebo auch **Nebenwirkungen** beobachtet werden (die möglicherweise **von anderen Arzneimitteln** verursacht werden, oder die bei multimorbiden Patienten auch noch vorhanden sind) und ansonsten (wenn man keine Placebo-Kontrolle hätte) ursächlich dem Testarzneimittel zugeordnet würden.
- **HIER können Nocebo-Effekte DRAMATISCH die Zulassbarkeit von Produkten tangieren !!**



Disease/System	Mechanisms
Pain	Activation of endogenous opioids and dopamine (placebo), activation of cholecystokinin and deactivation of dopamine (nocebo)(Amanzio & Benedetti, 1999; Benedetti et al., 1997; Benedetti, Amanzio, Vighetti & Asteggiano, 2006; Eippert, Finsterbusch, Bingel & Buchel, 2009; Levine, Gordon & Fields, 1978; Scott et al., 2008)
Parkinson's disease	Activation of dopamine in the striatum and changes in activity of neurons in basal ganglia, and thalamus (Amanzio, Corazzini, Vase & Benedetti, 2009; Benedetti et al., 2004; de la Fuente-Fernández, Schulzer & Stoessl, 2004)
Depression	Changes of electrical and metabolic activity in different brain regions (eg, ventral striatum) (Leuchter, Cook, Witte, Morgan & Abrams, 2002; Mayberg et al., 2002)
Anxiety	Changes in activity of the anterior cingulate and orbitofrontal cortices; genetic variants of serotonin transporter and tryptophan hydroxylase 2 (Mayberg et al., 2002; Petrovic et al., 2005)
Addiction	Changes of metabolic activity in different brain regions (Volkow et al., 2003)
Cardiovascular system	Reduction of β -adrenergic activity of heart (Pallo, Vighetti, Rainero & Benedetti, 2003)
Respiratory system	Conditioning of opioid receptors in the respiratory centres (1999)
Immune system	Conditioning of immune mediators (eg, interleukin2, interferon γ , lymphocytes) (Ader & Cohen, 1975; Goebel et al., 2002) Conditioning of antihistamine effects in allergic rhinitis (Goebel, Meykadeh, Kou, Schedlowski & Hengge, 2008)
Endocrine system	Conditioning of some hormones (eg, growth hormone, cortisol) (Benedetti et al., 2003)
Alzheimer's disease	Prefrontal executive control and functional connectivity of prefrontal areas (Benedetti et al. 2006)

Tabelle: Mechanisms of placebo effects in medical conditions and physiological systems, adaptiert von (Finniss, Kaptchuk, Miller & Benedetti, 2010)



Nocebo-Effekt und Gender

- Experimentelle Studien haben Geschlechtsunterschiede beim Nocebo-Effekt gezeigt. In dieser Studie wird die
- klinische Relevanz dieses Geschlechtseffekts bei depressiven Patienten und bei Patienten mit Angststörungen in Antidepressiva-Studien überprüft.
- *Methode:* Anhand der Daten einer aktuellen Meta-Analyse zu Antidepressiva-Studien ($k = 143$; $N = 12.742$) wurden Moderator-Analysen zum Einfluss des Geschlechts auf den Nocebo-Effekt durchgeführt.
- *Ergebnisse:* In Studien mit einem höheren Männeranteil (>66.6%), wurden in 4 von insgesamt 11 Symptombereichen mehr Nocebo-Effekte berichtet.
- Nach Kontrolle der Diagnose, zeigte sich dieser Geschlechtseffekt besonders deutlich in Depressions-Studien: Signifikante Unterschiede zugunsten der Studien mit größerem Männeranteil traten in 9 von 11 Symptombereichen auf.
- (Beispielsweise Schwindel: Odds Ratio (OR) 10.5; Konfidenzintervall (KI) 6.2 – 18.0; $p < 0.001$). Bei den Angst-Studien kehrte sich der Effekt um. Hier traten 8 von 11 Nebenwirkungen häufiger in Studien mit höherem Frauenanteil auf (beispielsweise Schwindel: OR 0.3; KI 0.2 – 0.6; $p < 0.001$).
- **Schlussfolgerung:** In klinischen Studien haben Frauen und Männer ein unterschiedliches Risiko, bei der Einnahme von Antidepressiva-Placebos Nebenwirkungen zu erleiden.
- **Diese geschlechtsspezifischen Effekte stehen in Zusammenhang mit der Diagnose und sollten bei der Planung klinischer Studien Beachtung finden und müssen in FI/ GI abgebildet werden.**
- *Nach Quelle:* Yvonne Nestoriuc & Winfried Rief Z Med Psychol 19 (2010), 175 – 179 ergänzt.



Das Problem

Man kann keine Studien mit Nocebos machen(?!?)

- Grundsätzlich wird der NOCEBO-Effekt in den klassischen klinischen Studien nicht gesondert berücksichtigt.
- In den Wirksamkeitsstudien (Efficacy) wird die Verteilung der Patienten randomisiert vorgenommen. Damit kann von einer ‚Gleichverteilung‘ der Nocebo-Patienten ausgegangen werden.
- Ebenso trifft dies für die kontrollierten Studien wie für die Sicherheitsstudien (Safety) zu. Der Nocebo-Effekt sollte jedoch bei Studien nach der Zulassung, insbesondere Anwendungsbeobachtungsstudien, beachtet werden.
- Quelle: Dir. und Prof. Dr. B. Lehmann, BfArM, private Mittlg.



A “true” nocebo-trial

A drug known to impact on the ability to drive a car, has been developed further and should now be without this “malus”.

A pharmacodynamic trial is planned (stress situation in a simulator) as a three-arm clinical trial including the old and the new drug (in a superiority sense). Superiority of the new drug over the old is to be shown regarding less impact with the new drug, **and a non-inferiority comparison with the nocebo to be sure, that the new drug not only induces less problems with driving, but really has no impact.**

Quelle: Prof. Dr. A. Koch, MHH, private Mitteilung



Fazit:

Die Regulatorische Bearbeitung des Nocebo-Effekts hat (fast) noch nicht begonnen. Folglich sind Empfehlungen für FI/GI noch rar. Derzeit werden sie – wenn überhaupt – im UAW- Bereich wahrgenommen. Ihr Einfluss auf klinische Prüfungen bleibt – fast – unberücksichtigt. **Es besteht dringender Forschungsbedarf !!**

Danke für Ihre Aufmerksamkeit