

# Nocebophänomene in der Arzneimitteltherapie



**Winfried Häuser**

**Klinikum Saarbrücken  
Innere Medizin I**

Gastroenterologie, Hepatologie,  
Endokrinologie, Infektiologie,  
Onkologie und Psychosomatik



**MVZ Schmerz- und Palliativmedizin  
und Psychotherapie Saarbrücken**



**Technische Universität  
München**

Psychosomatische  
Medizin und Psychotherapie



# Überblick



- Definitionen:  
Noceboantwort und -effekt
- Nocebophänomene in randomisierten kontrollierten Studien
  - Häufigkeit
  - Probleme der Erfassung
- Nocebophänomene bei Generika

# Interessenkonflikte



- Honorare von Abbott, Falk Foundation, Daiichi Sankyo, Janssen-Cilag und Pfizer
- Mitglied internistischer, psychosomatischer, schmerzmedizinischer und sportmedizinischer Fachgesellschaften
  - Leitlinien
  - Forschungsprojekte
- Außerordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft

# Definitionen



- Medizinische Behandlung =  
Spezifische und  
unspezifische Effekte
- Spezifische Effekte durch  
charakteristische Elemente  
der Behandlung
- Unspezifische Effekte
  - Placebo: Falls nützlich
  - Nocebo: Falls schädlich

# Nocebo“response“



- Randomisierte kontrollierte Studie: Noceboantwort = Beschwerden und Symptome bei Patienten einer Placebointervention

# Komponenten

- Placeboantwort = Placeboeffekt plus positive Effekte unkontrollierter Begleitinterventionen plus spontane Besserung plus Regression zum Mittelwert. Ernst. BMJ 1995; 311:551-3
- Noceboantwort = Noceboeffekte plus negative Effekte unkontrollierter Begleitinterventionen plus Symptomverschlechterung durch Grundkrankheit bzw. Begleiterkrankungen. Häuser Clin Exp Rheumatol 2012; 30 (Suppl 74) S78-87

# Noceboeffekt

- **Patient**
  - Frühere Erfahrungen
  - Ängstlichkeit
  - Suggestibilität
- **Medizinisches System**
  - Patienteninformation
  - Worte (Arzt, Apotheker)
  - Nonverbales Verhalten
- **Medizinische Kontext**

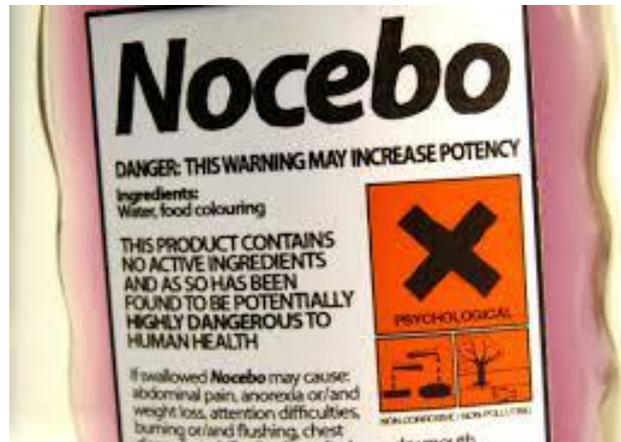


# Unerwünschte Arzneimittelwirkungen



- Sicherheit
  - Objektive Befunde
- Verträglichkeit
  - Symptome

# Formen der Noceboantwort



- Placeboarm einer RCT
  - Anzahl Patienten mit mindestens einer unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW)
  - Anzahl Patienten mit einer spezifischen UAW
  - Anzahl Patienten mit Abbruch wegen Nebenwirkungen

# Anzahl Patienten mit mindestens 1 UAW in Placebogruppen

- Kopfschmerzen: 56 Studien
  - Akuttherapie Migräne: 18.5%
  - Prophylaxe Migräne: 42.8%
  - Prophylaxe Spannungskopfschmerz: 24.0%
    - Mitsikostas. Cephalgia 2011;31:550-61
- Periphere diabetische Polyneuropathie: 63 Studien, 5095 Patienten: 46.2%
  - Häuser. Clin J Pain 2012; 28(5):437-51
- Fibromyalgiesyndrom: 63 Studien, 5065 Patienten : 59.9%
  - Häuser. Clin J Pain 2012; 28(5):437-51

# Nocebo drop out Rates

<b>Disease</b>	<b>Number of studies</b>	<b>95% CI of Discontinuation rates</b>
Primary and secondary prevention of cardiovascular diseases	20	4-26 (Not reported)
Multiple sclerosis: immune modulators	56	2.1 (1.6-2.7)
Multiple sclerosis: symptomatic treatment	44	2.4 (1.5-3.3)
Acute treatment of migraine	59	0.3 (0.2-0.5)
Prevention of migraine	31	4.8 (3.3-5.5)
Prevention of tension headache	4	5.4 (1.3-12.1)
Painful peripheral diabetic polyneuropathy	62	5.8 (5.1-6.6)
Fibromyalgia syndrome	58	9.5 (8.6-10.7)

# Beschwerden nach Einnahme eines Medikamentes



- Medikament ?
- Nebenwirkung anderer Medikamente inkl. Bedarfsmedikation ?
- Symptom der behandelten Erkrankung?
- Symptom einer anderen Erkrankung ?
- Unspezifische Beschwerden?
- Noceboeffekt ?

# Nebenwirkungen von Duloxetin beim FMS

- Placebo (535 Patienten) vs. Duloxetin (876 Patienten)
  - Kopfschmerz: 12,0 vs. 20,0%
  - Übelkeit: 11,4 vs. 29,3%
  - Durchfall: 7,8 vs. 11,6%
  - Müdigkeit: 7,1 vs. 14,5%
  - Vermehrtes Schwitzen: 1,1 vs. 9,6 %

# Hintergrundrauschen

- Repräsentative deutsche Bevölkerungsstichprobe 2512 Personen, Beschwerden in letzten 7 Tagen
  - Kopfschmerz: 43,7%
  - Müdigkeit: 19,0%
  - Vermehrtes Schwitzen: 14,0%
  - Durchfall: 7,0%
  - Übelkeit: 2,1%

Rief. Pharmacoepidemiology and drug safety 2011; 20: 405–415

# Häufige Beschwerden beim FMS

- Befragung Mitglieder einer Selbsthilfeorganisation (N= 669) mit selbstentwickeltem Fragebogen
  - Müdigkeit: 99,1%
  - Kopfschmerz: 91,5%
  - Vermehrtes Schwitzen: 80,2%
  - Durchfall: 76,4%
  - Übelkeit: 73,3%

# Nebenwirkungen

## Begleitmedikation

- Milnacipran beim FMS:
  - Stabile Medikation: ASS, Paracetamol und NSAR erlaubt
  - Bedarfsmedikation: DHC bis 60 mg

# Nocebophänomene in Migräne Studien

- 8 RCTs mit NSAIDs, 56 mit Triptanen, 9 mit Anticonvulsiva.
- Die UAWs in den Placeboarmen korrespondierten mit den Medikamentenklassen, mit denen Placebo verglichen wurde
  - Z. B. Gewichtsverlust und Konzentrationsprobleme wurden nur in den Placeboarmen von Antikonvulsiva festgestellt

	Regorafenib (N=500)			Placebo (N=253)		
	Any grade	Grade 3	Grade 4	Any grade	Grade 3	Grade 4
Any event	465 (93%)	253 (51%)	17 (3%)	154 (61%)	31 (12%)	4 (2%)
Clinical adverse event						
Fatigue	237 (47%)	46 (9%)	2 (<1%)	71 (28%)	12 (5%)	1 (<1%)
Hand-foot skin reaction	233 (47%)	83 (17%)	0	19 (8%)	1 (<1%)	0
Diarrhoea	169 (34%)	35 (7%)	1 (<1%)	21 (8%)	2 (1%)	0
Anorexia	152 (30%)	16 (3%)	0	39 (15%)	7 (3%)	0
Voice changes	147 (29%)	1 (<1%)	0	14 (6%)	0	0
Hypertension	139 (28%)	36 (7%)	0	15 (6%)	2 (1%)	0
Oral mucositis	136 (27%)	15 (3%)	0	9 (4%)	0	0
Rash or desquamation	130 (26%)	29 (6%)	0	10 (4%)	0	0
Nausea	72 (14%)	2 (<1%)	0	28 (11%)	0	0
Weight loss	69 (14%)	0	0	6 (2%)	0	0
Fever	52 (10%)	4 (1%)	0	7 (3%)	0	0
Constipation	42 (8%)	0	0	12 (5%)	0	0
Dry skin	39 (8%)	0	0	7 (3%)	0	0
Alopecia	36 (7%)	0	0	1 (<1%)	0	0
Taste alteration	35 (7%)	0	0	5 (2%)	0	0
Vomiting	38 (8%)	3 (1%)	0	13 (5%)	0	0
Sensory neuropathy	34 (7%)	2 (<1%)	0	9 (4%)	0	0
Nose bleed	36 (7%)	0	0	5 (2%)	0	0
Dyspnoea	28 (6%)	1 (<1%)	0	4 (2%)	0	0
Muscle pain	28 (6%)	2 (<1%)	0	7 (3%)	1 (<1%)	0
Headache	26 (5%)	3 (1%)	0	8 (3%)	0	0
Pain, abdomen	25 (5%)	1 (<1%)	0	10 (4%)	0	0
Laboratory abnormalities						
Thrombocytopenia	63 (13%)	13 (3%)	1 (<1%)	5 (2%)	1 (<1%)	0
Hyperbilirubinaemia	45 (9%)	10 (2%)	0	4 (2%)	2 (1%)	0
Proteinuria	35 (7%)	7 (1%)	0	4 (2%)	1 (<1%)	0
Anaemia	33 (7%)	12 (2%)	2 (<1%)	6 (2%)	0	0
Hypophosphataemia	25 (5%)	19 (4%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0

Data are n (%). \*The appendix provides a detailed breakdown of all adverse events by National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 3.0) category or term and worst grade.

**Table 2: Treatment-related adverse events occurring in ≥5% of patients in either group from start of treatment to 30 days after end of treatment (safety population)\***

Grothey. Lancet 2013; 381:303-10

# Probleme mit Generika



- 2002: Aut idem Substitutionen
- 2007: GKV Wettbewerbstärkungsgesetz („Rabattverträge“) 130a SGBV
  - Austauschpflicht Analgetika



Pfizer 2003: Schreiben an Ärzte. Bei Epilepsie-Patienten können "bereits kleinste Schwankungen des Wirkstoffspiegels im Körper" wieder epileptische Anfälle hervorrufen. Arzneimitteltelegramm 2003; 34: 77

# Probleme beim Wechsel auf Generika

- **Pharmakologisch**
  - Bioäquivalenz nur bei Gesunden überprüft
  - Abweichungen der Bioverfügbarkeit von bis zu 45% zwischen 2 Präparaten werden akzeptiert
  - Unterschiedliche Retardgalenik kann zu unterschiedlicher Freisetzung führen
  - Hilfsstoffe müssen nicht identisch sein
- **Psychologisch**
  - Unterschiedliche Form, Farbe und Geschmack

# Probleme beim Wechsel auf Generika

- Psychologisch
  - Ärzte
    - Höherer Kommunikationsbedarf mit Patient
    - Eingriff in ärztliche Therapiefreiheit
  - Patienten:
    - Ängste vor billigerem = weniger wirksamen = gefährlicherem Präparat
    - Abweichungen Form, Farbe und Geschmack
  - Meinungsbildner: Negative Suggestionen

„Denn die Folgen einer Umstellung sind immer dieselben: Mehr Schmerzen oder mehr Nebenwirkungen“. Dr. M. Koch, Petitionsausschuss Deutscher Bundestag 9.5.2011

# Einstellungen von Patienten gegenüber Generika

- Fallserie (?): Umstellung von 885 Patienten von Oxycodon-Originalpräparat auf Generikum: 61% berichten über Schmerzzunahme und 64% über schlechtere Lebensqualität
  - Überall und Deutsche Schmerzliga: [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)
- 37% der Patienten halten Generika weniger wirksam als Markenpräparate und 13% berichten über zusätzliche UAW
  - Himmler. Int J Clin Pharmacol Ther 2005; 43: 472–6

# Information kann schaden



- RCT: 100 mg Atenolol bei 114 Männern mit KHK
- Häufigkeit sexueller Dysfunktion
  - 8% : Keine Info über Substanzklasse und mögliche UAW
  - 13%: Info über Substanzklasse, aber nicht über mögliche UAW
  - 32% bei Info über Substanzklasse und mögliche UAW

Cocco. Cardiology 2009; 112: 174–7.

# Zusammenfassung

- Nocebophänomene erklären substantiellen Anteil von UAWs (Verträglichkeit)
- Nocebophänomene finden sich bei allen Erkrankungen
- Strukturiertere Erfassung von UAWs in Medikamentenstudien dringend notwendig
  - ACTION. Pain 2013;154:997-1008
- Doppelblinde RCT : Generikum versus Originalpräparat bei Patienten mit chronischen Schmerzen und Epilepsie
- Prädiktoren Noceboresponse: Individuelle Patientendaten-analyse (Rohdaten von RCTs)

# Nocebophänomene ?

- Nahrungsmittelintoleranzen
- Elektrosmog
- Sick building syndrome
- ....



**Danke**



# Danke

