

## Was wollen und sollen wir nun mit dem Placeboeffekt anfangen? Dritte Antwort: Die Placeboantwort personalisieren.....



von Prof. Dr. Manfred Schedlowski, Priv. Doz. Dr. Ulrike Bingel, Prof. Dr. Paul Enck, Prof. Dr. Winfried Rief (v.l.n.r., Autorenkollektiv [www.placebo-competence.eu](http://www.placebo-competence.eu))

In einer Anfang 2013 veröffentlichten Übersichtsarbeit hatten wir die Frage gestellt, was die zahlreichen Erkenntnisse zu den neurophysiologischen und -psychologischen Wirkmechanismen der Placeboantwort im medizinischen und pharmakologischen Alltag eigentlich erreicht haben oder erreichen sollen (Enck P, Bingel U, Schedlowski M, Rief W. The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? *Nat Rev Drug Discov* 2013;12(3):191-204).

In vier Teilen wollen wir versuchen, darauf schlüssige Antworten zu geben. Im Special Pharma Research des PM-Report vom 19.2.2013 hatten wir argumentiert dass es im Rahmen von Medikamentenentwicklung gilt, die Placeboantwort zu minimieren, in der Ausgabe vom 28.8.2013 hatten wir postuliert, dass die Placeboantwort im klinischen Alltag maximiert werden sollte. Unsere heutige dritte Antwort heißt: Die Placeboantwort personalisieren ...

Die Personalisierung (oder: Individualisierung) der Placeboantwort klingt zunächst wie eine populistische Adaptation der Forderung nach individualisierter Medizin (individualized medicine) wie sie seit einiger Zeit in allen Bereichen der Medizin diskutiert wird – oftmals mit der – sprachlichen wie inhaltlichen – Verkürzung, wonach die genetische Ausstattung der Menschen allein seine Individualität ausmache. Dem soll

hier nicht das Wort geredet werden; im Gegenteil könnte man mit einer solchen Verkürzung eher befürchten, dass – wenn erst einmal alle Therapien auf das individuelle Genom zugeschnitten sind – die Placeboantwort bei jeder Therapie einerseits größer wird, andererseits aber völlig unkontrolliert erfolgt. Individualisierung in diesem Verständnis ist das vermutlich einzige „Geheimnis“ des Erfolgs und der Verbreitung der Komplementär- und Alternativmedizin: individualisierte Homöopathiedosierungen, individualisierte Akupunkturschemata, individualisierte phytotherapeutische Kombinationen.

### Personalisierung der Placeboantwort

Sowohl unter experimentellen wie unter klinischen Bedingungen variiert die Placeboantwort interindividuelle erheblich und reicht von Non-Respondern, die keinerlei Effekte zeigen bis hin zu Personen, die unter Placebogabe profunde Änderungen ihrer Symptome, Beschwerden oder Erkrankungen zeigen (Placebo-Responder). Da, wie wir an anderer Stelle erläutert haben, die Placeboantwort immer zum Behandlungserfolg beiträgt, könnte das Wissen um die individuelle Größe der Placeboantwortbereitschaft therapeutischen Entscheidungen zum Beispiel zur Art und Dosierung von Medikamenten beeinflussen.

Das lässt sich mit einer experimentellen Studie zur offenen bzw. verdeckten Gabe von Lokalanästhetika bei Patienten mit der Alzheimerischen Erkrankung (Benedetti, F. et al. Loss of expectation-related mechanisms in Alzheimer's disease makes analgesic therapies less effective. *Pain* 121;2006:133-44) gut illustrieren: bei dieser Patientengruppe ist die Placeboanalgesie – die im präfrontalen Kortex erzeugt wird – infolge des Verlustes an Nervenverbindungen (connectivity) in diesem Hirnareal deutlich reduziert; dem entsprechend erfahren insbesondere Pa-

tienten mit reduzierter Konnektivität eine geringere zusätzliche Schmerzhemmung (Placeboanalgesie) bei offener Applikation des Lidocains im Vergleich zur verdeckten Applikation des Lokalanästhetikums. Die Studie demonstriert, dass die individuelle neurobiologische Ausstattung eines Patienten den therapeutischen Erfolg mitbestimmt, und unterstreicht die Notwendigkeit, Medikamentenbehandlungen an die individuelle Prädisposition anzupassen.

Um eine solche systematische Nutzung der Placeboantwort zu etablieren wäre es notwendig, die individuelle Placebobereitschaft eines Patienten kontext- und krankheitsspezifisch vorherzusagen. Dazu gehört auch das Wissen um die bisherige Erfahrung mit einer Erkrankung und deren Behandlung, da sie den Therapieeffekt moduliert. Das hat sich nicht nur in experimentellen Settings sondern auch bei klinischen Studien gezeigt, z.B. beim M. Parkinson und bei der Depression. Die individuelle Kranken- und Behandlungsgeschichte sollte daher therapeutische Entscheidungen leiten, nicht nur im Hinblick auf Medikamentenwahl und Dosierung, sondern auch bezüglich spezifischer psychologischer Interventionen zum Umgang mit negativen Erwartungen der Patienten an die Behandlung.

Neben der individuellen Behandlungsgeschichte eines Patienten beeinflussen auch andere psychosoziale Variablen die Placeboantwort: dazu gehören eine Reihe von Persönlichkeitsmerkmalen wie die Zustands- und Situationsangst, Erwartungen, Eigenschaften wie Optimismus, die hypnotische Suggestibilität der Schmerzpatienten, Attribuierungstendenzen (locus of control) bei Depression, kulturelle Einflüsse bei Angststörungen und Bewältigungsfähigkeiten (coping) bei Patienten mit Reizdarmsyndrom. Vergleichbar den Befunden zu neurobiologischen Mechanismen der Placeboantwort ist auch hier evident, dass es nicht eine „Placebopersonlichkeit“ gibt sondern Facetten, die jeweils spezifisch

bei bestimmten Krankheitsbildern und in speziellen Situationen zum Tragen kommen (können).

Seit kurzem wird dazu auch die Rolle genetischer Merkmale und Merkmalsvariationen (Polymorphismen) untersucht, bislang vor allem für psychiatrische Krankheitsbilder. Polymorphismen des Serotonin-Systems konnten in einigen Studien die Placeboantwort bei sozialer Angst und beim Schmerz vorhersagen, sowohl auf Verhaltensebene wie bei neurologischen Indikatoren. Polymorphismen des Monoamin-Oxidase-System scheinen eine Vorhersage der Placeboantwort bei der Depression zu erlauben, andere bei funktionellen Erkrankungen wie dem Reizdarmsyndrom (Hall KT, et al. Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism predicts placebo effect in irritable bowel syndrome. PLoS ONE 2012;7:e48135). Auch andere physiologische Marker waren mit einer erhöhten Bereitschaft zur Placeboantwort assoziiert, ebenso wie hirnanatomische Befunde.

Die Suche nach intra-psychischen Prädiktoren der Placeboantwort auf

individueller wie auf systemischer Ebene ist neu und erst in ihren Anfängen (Kaptchuk TJ, et al. Do „placebo responders“ exist? Contemp Clin Trials. 2008;29:587-95), und es liegen bislang keine Befunde vor über deren Stabilität über die Zeit hinweg, zur Übertragbarkeit von Merkmalen von einer klinischen Situation auf die nächste (cross-modality) und der Beeinflussung der Placeboantwort durch das soziale Umfeld des Patienten (placebo by proxy). Viele der bisherigen Befunde sind nur an kleinen Stichproben gefunden worden, was zum Teil ihre Widersprüchlichkeit erklärt.

Für die Durchführung randomisierter klinischer Studien (RCT) schließlich stellt die Forderung nach Individualisierung der Placeboantwort eine besondere Herausforderung da: während es bislang zwar möglich war Patienten bei Einschluss in eine Studie nach Teilnahme an früheren Studien zu fragen (und gegebenenfalls auszuschließen), bedeutet Personalisierung in solchen Fällen zukünftig, auch die Erfahrung der Patienten aus früheren Studien (mit ähnlichen und/oder anderen Medikamenten,

mit Medikamentencompliance, mit der Placebogabe u.a.m.) in die Evaluation neuer Daten mit einzuschließen. Unter Wahrung der Anonymität der Patienteninformationen einerseits und der Vertraulichkeit der Daten auf Seiten des Studiensponsors andererseits kann dies nur dann realisiert werden, wenn Patientenregister für die Rekrutierung entwickelt, etabliert und genutzt werden (Lauer MS, et al. The randomized registry trial--the next disruptive technology in clinical research? N Engl J Med 2013;369:1579-81), Langzeit-Beobachtungskohorten für RCTs genutzt werden (Relton C, et al. Rethinking pragmatic randomised controlled trials: introducing the „cohort multiple randomised controlled trial“ design. BMJ 2010;340:c1066) oder auf „historische“ Kontrolldaten aus Placebo-Armen zurückgegriffen wird (Desai JR, et al. Creation and implementation of a historical controls database from randomized clinical trials. J Am Med Inform Assoc 2013;20:e162-8). Die rechtlichen Grundlagen für solche Personalisierungsmaßnahmen müssen allerdings erst noch geschaffen werden.