

Biosimilars und die Nocebo-Gefahr

Stand März 2018 waren 25 Biosimilars von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) vor allem in der Onkologie und Immunologie zugelassen; bis 2020 wird erwartet, dass sich die Zahl verdreifacht.

Bei Biosimilars handelt es sich um biologische Wirkstoffe, die einem Originalpräparat sehr ähnlich („similiar“) sind; jedoch sind sie mit diesem nicht identisch. Gleichwohl sollen Biosimilars genauso wirksam und sicher sein, wie das Original. Der Vorteil von Biosimilars besteht in ihrem Potenzial zur Kosteneinsparung, weil diese sehr viel günstiger als die Originalpräparate vermarktet werden.

Da zwischen Originator und Biosimilar (in pharmakologisch unbedeutenden Komponenten) geringfügige Abweichungen bestehen können und auch der Zulassungsprozess ein anderer ist, sind Biosimilars für Arzt und Patient evtl. mit Unsicherheiten verbunden; das wiederum kann das Risiko für Nocebo-Effekte erhöhen. Indizien dafür liefern zum Beispiel Daten aus der Generika-Forschung [Weissenfeld J et al. Pharmazie. 2010;65(7):451-6], konkretere Hinweise kommen aus der Rheuma-Therapie: In einer Studie brach rund ein Viertel der Patienten nach dem Wechsel von Infliximab auf ein Biosimilar die Therapie ab – primär, weil subjektive Beschwerden und Nebenwirkungen zunahm. Objektive Parameter wie Entzündungsmarker oder Wirkstoffspiegel waren dagegen konstant geblieben. Die Forscher der Studie halten daher Nocebo-Effekte für nicht unwahrscheinlich [Tweehuisen L et al. Arthritis Rheumatol. 2018; 70(1):60-6]. Verhindern lassen sich diese ggf. durch eine bessere

Aufklärung und eine intensiviertere Kommunikation zwischen Arzt und Patient. Für diese Strategie liegen positive Daten vor, ebenfalls aus der Rheumatologie [Tweehuisen L et al. EULAR. 2017; Abstr FRI0200]. *Moritz Borchers*



© Erwin W./panthermedia.net

– (unbewusst) Stress und Angst evozieren, was wiederum selbst Symptome auslösen oder etwa die Schmerzschwelle herabsetzen kann.

2. Konditionierung: Neutrale Reize können im Zusammenhang mit einer unangenehmen Therapiewirkung diese schließlich selbst auslösen – sie werden somit zu konditionierten Reizen. Beispiel: Wird Patienten unter einer Zytostatikatherapie schlecht, verursacht beim nächsten Mal ggf. allein der Anblick des Infusionsraumes bereits Übelkeit. Auch der sogenannte Weißkittel-Effekt – d. h. eine Erhöhung des Blutdrucks in der Arztpraxis – geht evtl. auf Konditionierungseffekte zurück.

Quellen

Planès S et al. The nocebo effect of drugs. *Pharmacol Res Perspect.* 2016;4(2): e00208.

Hansen E et al. Placebo und Nocebo: Wie einsetzen bzw. vermeiden? *Internist.* 2017; 58(10):1102-10.

Physiologie des Nocebo-Effektes

Am Beispiel der norwegischen Muskelrelaxans-Studie lässt sich illustrieren, wie sich ein Nocebo-Effekt körperlich manifestieren kann: Die Forscher fanden nämlich Hinweise, dass in der Stimulans-Bedingung das sympathische Nervensystem der Versuchsteilnehmer stärker aktiviert war als bei korrekter oder fehlender Aufklärung. Eine Aktivierung des Sympathikus kann bekanntlich die Verdauung bremsen. Des-

wegen, so vermuten die Forscher, könnte ein höherer Stresspegel dafür gesorgt haben, dass weniger Wirkstoff im Blut der Probanden ankam. Dass Stress und Angst eine größere Rolle bei Nocebo-Reaktionen spielen, wird auch durch andere Daten gestützt [Übersicht in Benedetti F et al. *J Neurosci.* 2006;26(46):12014-22]: Eine Nocebo-abhängige Schmerzverstärkung (Hyperalgesie) scheint zum Beispiel durch Cholecystokinin vermittelt zu werden. Dieses Peptidhormon wird im Magen-Darm-Trakt ausgeschüttet, kann aber zentralnervös wirken und Angst auslösen. Auch ließ sich in einer Studie durch die Gabe des Angstlösers Diazepam eine Nocebo-Hyperalgesie blockieren; weil Diazepam selbst nicht schmerzstillend wirkt, lässt sich daraus die Bedeutung von Angst für die Nocebo-abhängige Schmerzverstärkung erschließen.

Kann man Nocebo-Effekte verhindern?

Weil Nocebo-Effekte Patienten nicht nur belasten, sondern ggf. auch die Compliance und Durchführung einer (kritischen) Therapie gefährden, besteht großes Interesse an Gegenmaßnahmen (für ein konkretes Beispiel siehe Kasten „Nocebo-Effekte verhindern“). Ernil Hansen, Abteilung für Psychosomatische Medizin, Uniklinikum Regensburg, formuliert mit Kollegen in der Fachzeitschrift *Der Internist* [2017;58(10):1102-10] eine Reihe an ganz konkreten Tipps, wie sich Nocebo-Effekte in der Praxis zumindest mildern lassen – darunter:

- Jede Therapie durch bestärkende Worte ankündigen; Wirkerwartungen positiv formulieren. Besser: „Gleich werden Sie sich wohler fühlen“ anstelle von „Gleich wird Ihnen nicht mehr übel sein“.
- Zu Risiken immer auch positive Wirkungen nennen. Beispiel: „Sie wissen wahrscheinlich schon, dass bei der Chemotherapie Übelkeit auftreten kann, weil bei der Bekämpfung der Tumorzellen auch Körperzellen etwa des Darms in Mitleidenschaft geraten; der Tumor wird aber viel, viel stärker getroffen“.
- Den Blick dafür öffnen, dass Nebenwirkungen nicht zwangsläufig (wieder) auftreten müssen – Beispiel: „Ich habe eine Menge Patienten getroffen, die [schon einmal nach einer Narkose erbrechen mussten], und die dann [das nächste Mal] eine Narkose ohne Erbrechen hatten“.
- Risiken unpersönlich formulieren: „Manche Patienten bekommen...“, nicht: „Sie haben das Risiko...“. Überhaupt ist die Qualität der Arzt-Patienten-Beziehung nicht zu unterschätzen, wie Hansen und Kollegen schreiben: „In einer vertrauensvollen Arzt-Patienten-Beziehung [sind] negative Worte weniger verletzend und positive stärker stärkend“. Eine gute Kommunikation zwischen Arzt und Patient sollte somit helfen, dem hippokratischen „primum non nocere“ (vor allem nicht schaden) gerecht zu werden. *Moritz Borchers*