

De huisarts en het nocebo-effect

Peter Lucassen en Tim olde Hartman

Een patiënte heeft een ander merk ACE-remmer gekregen, dat veel meer bijwerkingen veroorzaakt dan het merk dat ze eerst kreeg. Die bijwerkingen staan allemaal in de bijsluitert. Ze wil graag weer het originele merk en vraagt om een medische verklaring. De bijwerkingen waarmee de patiënte te kampen heeft betreffen het zogenaamde nocebo-effect, de ongunstige gevolgen van een medische behandeling die niet voortkomen uit de specifieke werking van een medicament of een medische ingreep. Het komt in allerlei vormen veelvuldig voor in het contact met patiënten en heeft een grote invloed op het welslagen van een behandeling.

WAT IS HET NOCEBO-EFFECT?

Het nocebo-effect is de tegenpool van het placebo-effect. Deze termen werden vroeger gedefinieerd als respectievelijk ongunstige en gunstige gevolgen van het innemen van een inerte substantie. Momenteel worden beide effecten gezien als de gevolgen van 'niet-specifieke factoren', ook wel 'common factors' of 'contextfactoren' genoemd (wij gebruiken hier 'contextfactoren'). Elke behandeling bevat een werkzame component. Bij medicatie is dat de specifieke farmacologisch

actieve substantie en bij een operatie de specifieke chirurgische ingreep, bij cognitieve gedragstherapie betreft het de specifieke interventies op gedrag en cognities. Daarnaast vindt elke behandeling plaats in een behandelcontext. Elementen in die context zijn bijvoorbeeld de manier van toediening van een medicijn (oraal of parenteraal), de kleur van de capsules, de prijs van het middel, de woorden waarmee het medicijn aangeprezen wordt, de kwaliteit van de arts-patiëntrelatie, de kwaliteit van de consultvoering, enzovoort. De context is er altijd en heeft ook altijd invloed op het behandelresultaat, ten goede of ten kwade. Het belang van het moderne placebo-/nocebo-onderzoek is dat het de aandacht heeft gevestigd op het belang van deze contextfactoren, waarbij steeds duidelijker wordt dat ze een grote rol spelen bij de effectiviteit van behandelingen. De term 'nocebo' wordt momenteel gebruikt voor de nadelige effecten van de context op het effect van de behandeling; de term 'placebo' wordt mutatis mutandis gebruikt voor de gunstige effecten van de context op de behandeling.¹ Beide effecten werken vooral bij subjectieve verschijnselen (symptomen zoals jeuk en pijn) en minder bij objectieve parameters.²



HOE ONTSTAAT HET NOCEBO-EFFECT?

Verschillende mechanismen kunnen een rol spelen bij het nocebo-effect. Naast symptoommisattributie (de patiënt schrijft een toevallig optredende, veelvoorkomende klacht, zoals duizeligheid, toe aan het ingenomen medicijn) zijn negatieve verwachtingen en sociaal leren waarschijnlijk het belangrijkste. Negatieve verwachtingen vergroten de opmerkzaamheid voor lichamelijke sensaties.¹ Er liggen vaak externe factoren aan ten grondslag, zoals expliciete waarschuwingen voor bepaalde bijwerkingen of teksten uit bijsluiters.

Sociaal leren, bijvoorbeeld doordat een kennis van de patiënt specifieke bijwerkingen meldt of doordat de media specifieke bijwerkingen onder de aandacht brengen, roept angst op en daardoor meer aandacht voor het lijf, waardoor de patiënt vaker symptomen signaleert en rapporteert.

Verwachtingen van de patiënt over bijwerkingen voorspellen het optreden ervan

WIE HEEFT HET MEESTE LAST VAN HET NOCEBO-EFFECT?

Zijn er mensen die vatbaarder zijn voor het nocebo-effect dan anderen? Uit een recente systematische review blijkt dat leeftijd, geslacht, opleidingsniveau of het hebben van werk geen invloed hebben op de gevoeligheid voor het nocebo-effect.² Anders dan we misschien zouden verwachten heeft ook het hebben van een angstige persoonlijkheid geen invloed.² Wel lijkt het erop dat mensen met het persoonlijkheidskenmerk 'negatief affect' vatbaarder zijn voor het nocebo-effect – dit strookt ook met de rol die negatieve verwachtingen spelen bij het ontstaan van het nocebo-effect.² Ten slotte creëren mensen die zich zorgen maken over een bepaald medicijn of die zichzelf erg gevoelig vinden voor medicijnen zelf negatieve verwachtingen, waardoor ze meer nocebo-effecten ervaren.²

GEVOLGEN VAN HET NOCEBO-EFFECT

Het nocebo-effect is in de praktijk zichtbaar in een verminderde effectiviteit van een interventie en in een toename van de bijwerkingen. Vooral het laatste is uitermate relevant, omdat dat nadelig is voor de therapietrouw.

DE KERN

- Het nocebo-effect is onvoldoende bekend bij huisartsen.
- Het nocebo-effect heeft een nadelige invloed op de werking van de medicijnen die de huisarts voorschrijft en vergroot het aantal bijwerkingen van medicijnen.
- Belangrijke werkingsmechanismen van het nocebo-effect betreffen verwachtingen en sociaal leren.
- Het substitutiebeleid en de inhoud van de bijsluiter zijn belangrijke oorzaken van het nocebo-effect.

Verminderde effectiviteit

Een verminderde werking van een medicijn kan veroorzaakt worden door woorden of opmerkingen van de arts, door een lagere prijs, doordat het een generiek middel betrof of simpel door het wisselen van medicijnen.

Onderzoek in een ziekenhuissetting liet zien dat de mededeling dat het infuus met de pijnstillende remifentanyl gestopt was, terwijl het in werkelijkheid doorliep, de analgetische werking tenietdeed.³ In een RCT in de eerste lijn kregen patiënten een acupunctuurbehandeling. Tegen de ene groep zei de hulpverlener: 'Ik denk dat dit bij jou gaat helpen' of 'De meeste van mijn patiënten worden beter.' De andere groep kreeg te horen: 'Het resultaat hangt af van de patiënt' of 'We zijn er niet zeker van, daarom doen we dit onderzoek.' Na drie maanden hadden beide groepen minder pijn, maar de tweede groep had significant meer pijn dan de eerste groep.⁴ De neutrale boodschap zorgde dus voor een slechter resultaat dan de optimistische.

Een ander voorbeeld uit de dagelijkse praktijk betreft de behandeling van het prikkelbare darmsyndroom met nepacupunctuur. De ene groep patiënten werd behandeld door een neutraal en zakelijk optredende professional, de andere door een hartelijke en persoonlijk optredende hulpverlener. Beide groepen patiënten verbeterden, maar de patiënten die door de zakelijke professional waren behandeld vertoonden een minder goed effect dan de patiënten die de hartelijke hulpverlener als behandelaar hadden.⁵

De werking van medicijnen kan ook verminderen door een lagere prijs en het gegeven dat het een generiek middel betreft. Een voorbeeld: bij een onderzoek kregen gezonde deelnemers te horen dat ze de pijnstillende werking van een op codeïne lijkend medicijn gingen testen.⁶ Alle deelnemers kregen een placebo. De onderzoekers vertelden de ene groep dat de prijs 2,5 dollar per tablet was en de andere groep dat het in de uitverkoop was en 10 dollarcent per tablet kostte. De deelnemers kregen na toediening van het 'medicijn' pijnlijke prikkels toegediend. Het verschil in pijnafname op een schaal van 0-100 was significant: de deelnemers met de dure pillen hadden een grotere gemiddelde pijnafname dan de deelnemers met de goedkope pillen. Een ander voorbeeld: gezonde vrijwilligers kregen een pijnprikkel na toediening van een analgeticum. Aan de ene groep werd verteld dat ze het originele merk aspirine kregen, de andere groep dat ze een populair vervangend middel kregen. De pijn nam in de groep met het originele medicijn af van 54,6 naar 45,4 en in de groep met het vervangende medicijn van 56,6 naar 54,7 (schaal 0-100).⁷

Ten slotte kan het switchen van medicijnen op zichzelf al een verminderd effect veroorzaken. In de eerste sessie van een experiment naar het effect van een snelwerkende bètablokker op examenangst kregen 66 gezonde studenten een gele tablet (Betaprol). In de tweede sessie werd een deel van de studenten at random toegewezen aan 'doorgaan met Betaprol', kreeg een deel van hen een witte tablet (Novaprol, de originele merknaam) en kreeg een derde deel generieke Betaprol. Alle tabletten waren placebo's. De groep die doorging met

dezelfde tablet had een significant lagere bloeddruk dan de twee andere groepen en vertoonde een grotere afname van examenangst.⁸

Toename van bijwerkingen

Wat je als huisarts zegt over bijwerkingen of wat er op het doosje of in de bijsluiters staat heeft zeker invloed op het aantal bijwerkingen. In een RCT kregen 125 mannen met benigne prostaathypertrofie gedurende één jaar finasteride voorgeschreven (eenmaal daags 5 mg). De ene groep kreeg te horen: 'U krijgt een geneesmiddel met een bewezen effectiviteit', de andere groep: 'U krijgt een geneesmiddel met bewezen effectiviteit. Het heeft soms bijwerkingen als erectiele dysfunctie, afname van het libido of ejaculatieproblemen, maar deze bijwerkingen zijn zeldzaam.' In de eerste groep had 15% van de deelnemers seksuele bijwerkingen, in de tweede groep 44%.⁹ In een multicenteronderzoek in drie ziekenhuizen kregen 555 patiënten met angina pectoris aspirine. In twee ziekenhuizen gaf het toestemmingsformulier de volgende informatie over gastro-intestinale bijwerkingen: 'Side effects are not anticipated beyond occasional gastrointestinal irritation'. In het derde ziekenhuis bevatte het formulier geen informatie over de gastro-intestinale bijwerkingen. Er stond: 'Aspirin is generally well tolerated by patients and has been used for many years to treat other conditions.' Aan het eind van het onderzoek waren er geen verschillen tussen de ziekenhuizen qua ernstige gastro-intestinale bijwerkingen. Wel was er een duidelijk verhoogd aantal gastro-intestinale klachten in de groep bij wie het formulier deze effecten (terloops) vermeldde (44% versus 16%).¹⁰

Niet alleen wat de huisarts zegt of wat er in de bijsluiters staat, beïnvloedt het optreden van bijwerkingen. De media, in het bijzonder televisie, kunnen veel bijwerkingen oproepen. In Nieuw-Zeeland was thyroxine verkrijgbaar onder de naam Eltroxin in de vorm van gele tabletten. In 2007-2008 veranderden de producenten de samenstelling, waarbij het actieve ingrediënt hetzelfde bleef. De nieuwe tabletten waren wit. De verandering bleek te leiden tot een dramatische stijging in het aantal gerapporteerde bijwerkingen. Bij onderzoek bleek dat nieuwsuitzendingen op televisie een aantal bijwerkingen expliciet hadden genoemd en dat juist die bijwerkingen veel vaker optraden.¹¹

CONSEQUENTIES VOOR DE PRAKTIJK

Omdat onderzoek naar het nocebo-effect relatief nieuw is en nog niet vaak in de huisartsenpraktijk uitgevoerd is, is er nog geen keihard bewijs voor de consequenties. Wij denken echter dat de resultaten van onderzoek onder andere zorgprofessionals ook gelden voor huisartsen.

Het nocebo-effect beperken

Hoewel u er niet aan ontkomt patiënten te waarschuwen voor bepaalde bijwerkingen, zijn er toch mogelijkheden om het nocebo-effect te beperken:

- Bespreek alleen de belangrijke bijwerkingen, zoals obsti-

patie bij morfinepreparaten, of bijwerkingen die moeten leiden tot contact met u.

- Vermeld geen symptomen als bijwerking die toch al vaak voorkomen, zoals duizeligheid, hoofdpijn of moeheid.
- Besteed aandacht aan de verwachtingen van patiënten en probeer die in positieve richting te beïnvloeden. Soms is dat gemakkelijk omdat patiënten vertellen dat een familielid slechte ervaringen heeft met een medicijn. Soms moet u naar die verwachtingen vragen.
- Wees alert wanneer u te maken hebt met een patiënt die zichzelf gevoelig vindt voor medicijnen. Vaak weet u al welke patiënten 'altijd' last hebben van bijwerkingen. Soms zegt een patiënt daar zelf iets over.
- Frame bijwerkingen die u toch wilt melden op een positieve manier, bijvoorbeeld: 'Vijfennegentig procent van de patiënten heeft geen last van deze bijwerking.'
- Onthoud u van opmerkingen over het veel voorkomen van bijwerkingen bij een middel. Het is goed mogelijk pas bij de controle na een aantal weken te vragen naar eventuele bijwerkingen.

Samenwerken en goede afspraken maken

Een belangrijke consequentie voor de dagelijkse praktijk is dat de bij een patiënt betrokken hulpverleners zich allemaal bewust moeten zijn van de invloed van hun woorden op de effectiviteit van medicijnen. Dit betekent dat er goede afspraken moeten zijn over wat er tegen een patiënt gezegd wordt. In de eerste lijn gaat het dan vooral om huisartsen, praktijk-assistentes, praktijkondersteuners, apothekers en apotheker-assistentes. Samenwerken en goede afspraken maken zijn hier het adagium. Maak afspraken over wat alle betrokkenen aan patiënten meedelen over de werking en bijwerking van medicijnen.

Frame bijwerkingen die u toch wilt melden op een positieve manier

Ethisch-juridisch

Patiënten hebben een wettelijk vastgelegd recht op informatie, zodat ze zelf beslissingen kunnen nemen over hun behandeling. Maar wat als het geven van informatie nadelige effecten heeft? Moeten we terug naar de ouderwetse paternalistische benadering, waarbij de dokter weet wat goed is voor de patiënt? Een mogelijke oplossing is de patiënt te vertellen wat het nocebo-effect is en daarna de expliciete vraag te stellen of hij informatie over de bijwerkingen wenst.¹² Dat kan natuurlijk niet bij ernstige en levensbedreigende bijwerkingen. Een goede arts-patiëntinteractie met ruimte voor vragen van de patiënt vormt uiteraard een essentieel element van dit proces, al is er op dit gebied nog veel niet bekend. Aandacht besteden aan het nocebo-effect kost natuurlijk wel tijd, maar zal ook tijd besparen als er minder bijwerkingen optreden.

TEN SLOTTE

Het nocebo-effect is een belangrijke factor bij het welslagen van een behandeling. Bedenk dat u als huisarts veel invloed kunt hebben op het uiteindelijke effect en het voorkomen van bijwerkingen, los van de specifieke farmacologische werking.

Bedenk dat u als huisarts veel invloed kunt hebben op het uiteindelijke effect en het voorkomen van bijwerkingen, los van de specifieke farmacologische werking

Bij ons overheerste aanvankelijk de irritatie wanneer patiënten om een medische verklaring kwamen vragen nadat ze waren overgestapt op een ander middel en zich nocebo-effecten voordeden. Een ander medicijn met dezelfde werkzame stof kan toch niet meer bijwerkingen geven? Toen wij ons eenmaal verdiept hadden in het nocebo-effect begrepen we dat het wel degelijk kan, sterker nog, dat we ervan uit moeten gaan dat het optreedt. Mensen die met een dergelijk probleem aan de balie verschijnen behoren niet tot een subgroep van snel klagende patiënten, maar hebben last van iets waar velen last van kunnen krijgen. Dit probleem speelt op rond het substitutiebeleid, zeker als het gaat om medicijnwisselingen met prijsverschillen van enkele centen. Deze patiënten roepen bij ons inmiddels minder irritatie op en we proberen persoonsgericht en op maat, met onze kennis over het nocebo-effect, te bespreken of een medische verklaring ook echt nodig is. ■

LITERATUUR

1. Petrie KJ, Rief W. Psychobiological mechanisms of placebo and nocebo effects: pathways to improve treatments and reduce side effects. *Annu Rev Psychol* 2019;70:599-625.

2. Webster RK, Weinman J, Rubin GJ. A systematic review of factors that contribute to nocebo effects. *Health Psychol* 2016;35:1334-55.
3. Bingel U, Wanigasekera V, Wiech K, Ni Mhuircheartaigh R, Lee M, Ploner M, et al. The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanyl. *Sci Transl Med* 2011;3:70ra14.
4. Suarez-Almazor ME, Looney C, Liu Y, Cox V, Pietz K, Marcus DM, et al. A randomized controlled trial of acupuncture for osteoarthritis of the knee: effects of patient-provider communication. *Arthritis Care Res* 2010;62:1229-36.
5. Kaptchuk TJ, Kelley JM, Conboy LA, Davis RB, Kerr CE, Jacobson EE, et al. Components of placebo effect: randomized controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. *BMJ* 2008;336:999-1003.
6. Waber LW, Shiv B, Carmon Z, Ariely D. Commercial features of placebo and therapeutic efficacy. *JAMA* 2008;299:1016-7.
7. Fehse K, Maikowski L, Simmank F, Gutyrchik E, Meissner K. Placebo responses to original vs generic ASA brands during exposure to noxious heat: a pilot fMRI study of neurofunctional correlates. *Pain Med* 2015;16:1967-74.
8. Faasse K, Cundy T, Gamble G, Petrie KJ. The effect of an apparent change to a branded or generic medication on drug effectiveness and side effects. *Psychosom Med* 2013;75:90-6.
9. Mondaiini N, Gontero P, Giubilei G, Lombardi G, Cai T, Gavazzi A, et al. Finasteride 5 mg and sexual side effects: how many of these are related to a nocebo phenomenon? *J Sex Med* 2007;4:1708-12.
10. Myers M, Cairns JA, Singer J. The consent form as a possible cause of side effects. *Clin Pharm Ther* 1987;42:250-3.
11. Faasse K, Gamble G, Cundy T, Petrie KJ. Impact of television coverage on the number and type of symptoms reported during a health scare: a retrospective pre-post observational study. *BMJ Open* 2012;0:e001607.
12. Colloca L. Tell me the truth and I will not be harmed: informed consents and nocebo effects. *Am J Bioeth* 2017;17:46-8.

Lucassen PLBJ, olde Hartman TC. De huisarts en het nocebo-effect. *Huisarts Wet* 2019;62:DOI:10.1007/s12445-019-0243-3. Radboudumc, afdeling Eerstelijngeneeskunde, Nijmegen: dr. P.L.B.J. Lucassen, huisarts, senior onderzoeker, peter.lucassen@radboudumc.nl; dr. T.C. olde Hartman, huisarts, senior onderzoeker. Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.