



AKO
MINIMALIZOVAŤ
NOCEBO EFEKT?

PharmDr. Mária Göböová, PhD.,*

MUDr. Tibor Göbö, **

doc. MUDr. Ivan Vaňo, PhD.*

*Interná klinika

**Neurologická klinika

Fakultná nemocnica Nitra

XXX. KONGRES NEMOCNIČNÉHO LEKÁRENSTVA

13. – 14. 10. 2022, Falkensteiner Hotel Bratislava

Pôvodne sa termín **nocebo** chápal ako protipól placeba, ak neúčinná látka vyvoláva účinok, ktorý je na rozdiel od placeba škodlivý (*nocebo efekt*).



Placebo je látkou alebo liečebným postupom, ktorú pacient považuje za liek alebo liečbu. Placebo neobsahuje farmakologicky účinnú látku, ale spôsobuje určitý žiaduci efekt (*placebo efekt*).

V súčasnosti

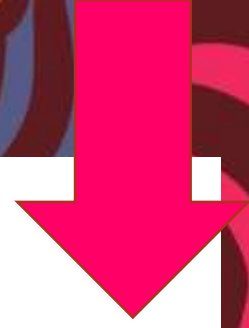


Nocebo efekt je negatívny účinok **farmakologickej** alebo **nefarmakologickej** liečby, liečebného postupu, ktorý je vyvolaný očakávaniami pacientov a ktorý **nesúvisí** s fyziologickým účinkom liečby.

Nocebo sa nedá definovať ako len opak placebo.

Ide o neurobiologický jav, ktorý sa prejaví detegovanými zmenami v tele a spôsobuje **negatívne zdravotné následky**.

Mechanizmus nocebo efektu je založený na **negatívnom očakávaní**, ktorému napomáha **strach a úzkosť**.



negatívne očakávanie

farmakologický účinok



zhoršujúce sa symptómy

nežiaduce účinky




K rozvoju nocebo efektov prispieva množstvo:

- osobnostných,
 - psychosociálnych,
 - neurobiologických,
 - environmentálnych faktorov.

zhoršenie kvality života
zníženie adherencie k liečbe





Placebo/nocebo fenomény vydávajú nepochybniteľné a čoraz presvedčivé vedecky overené informácie o emocionálnych atribútoch a vzťahoch krehkej rovnováhy medzi zdravím a chorobou...

placebo

nocebo

empatia lekára

očakávanie úspešnej liečby

**VZŤAH LEKÁR/ZDRAVOTNÍK PACIENT
ZÁKLAD LIEČBY**

riadené očakávanie

(diskusia o liečebnom pláne, NÚL,
individuálny prístup, zrozumiteľné
vysvetlenie)

minimalizovať nocebo efekt

Je dôležité minimalizovať možný vznik nocebo efektu na „všetkých“ úrovniach

- lekár
- zdravotná sestra
- psychológ
- farmaceut
- pacient
- všeobecný lekár

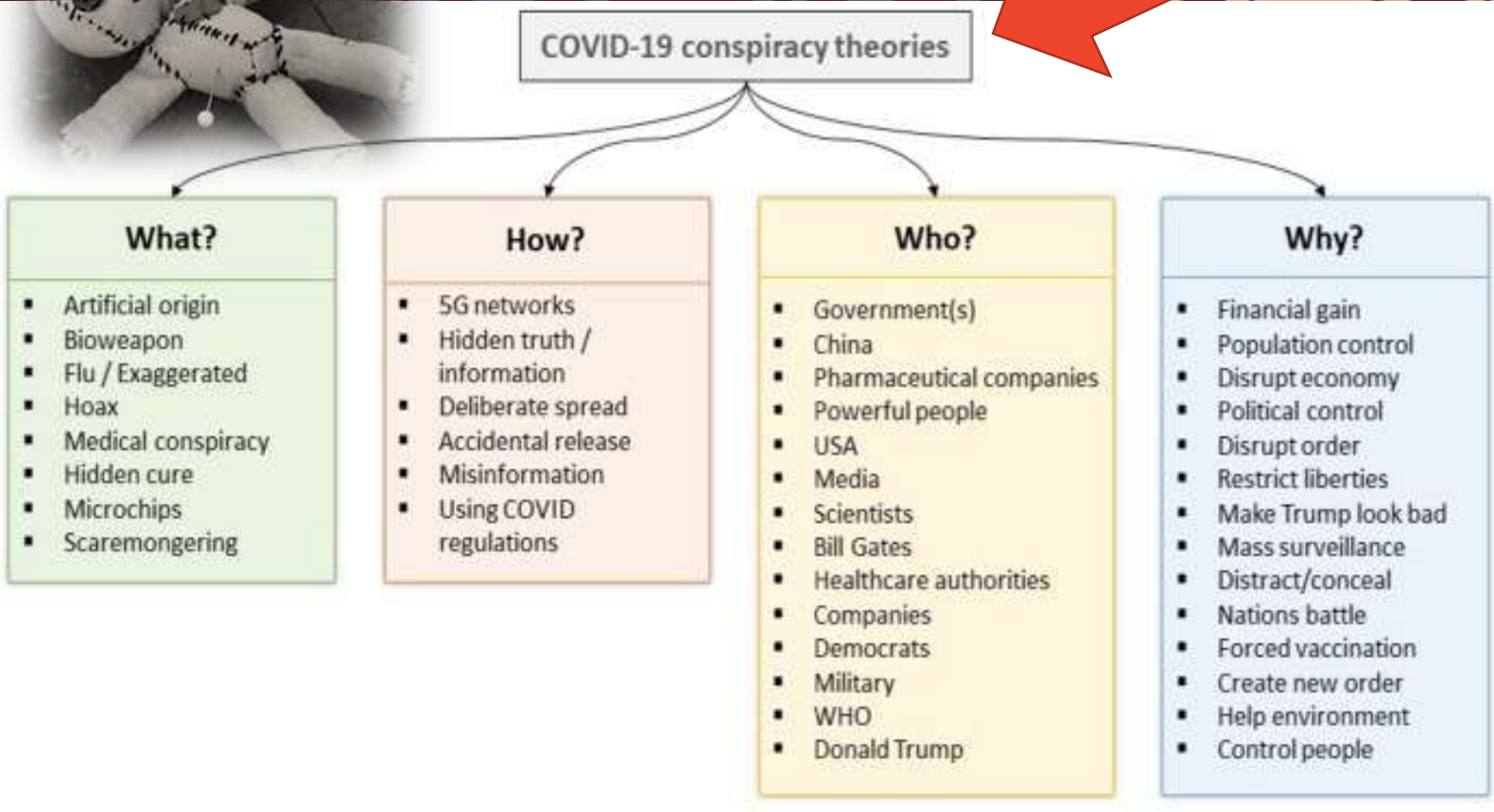
..... *sociálne siete ?*



NOCEBO & VAKCÍNY PROTI COVID-19

Zuzana
 môj dospelý syn po stretnutí s očkovanou babkou srdcový kolaps priamo počas jazdy !!! našťastie to ustál

9 h Páči sa mi to Odpovedať 6 🤔😞😞



Nie vždy je však možné **nocebo efektu** zabrániť, ale dá sa proti nemu „bojovať“ vyvracaním falošných a nepodložených správ o nežiaducich účinkoch a zlepšením efektívnej komunikácie medzi lekárom (zdravotníkom) a pacientom...



USA



závraty, nevoľnosť, potenie...





NOCEBO & BIOSIMILÁRNE LIEKY

Biosimilárne lieky získali regulačné schválenie na základe **kvality, bezpečnosti a účinnosti** porovnateľnej s originálnymi biologickými liekmi v rámci prísnych pravidiel.



	Meets FDA's rigorous approval standards	Safe option for patients	Effective option for patients
 Reference Product			
 Biosimilar Product			

V publikovaných prácach sa popísali **nedostatky** v povedomí, chápaní a vnímaní biologicky podobných liekov **u pacientov a zdravotníckych pracovníkov**, ktoré môžu viesť **k negatívnym očakávaniam a k nocebo efektu**.

Pozorovala sa aj vyššia miera **prerušenia liečby z akéhokoľvek dôvodu, nežiaduce účinky a nedostatočnú účinnosť** v štúdiách (otvorených **vs** zaslepených), čo naznačuje, že **nocebo efekt** môže brániť akceptovaniu biologicky podobného lieku.



Pravdepodobné príčiny nocebo efektu súvisiace s podávaním biosimilárnych liekov

sú podľa publikovaných prác nasledovné:

- a) predchádzajúca skúsenosť s negatívnymi terapeutickými výsledkami,
- b) predchádzajúca skúsenosť s biologickou liečbou,
- c) informácie šírené prostredníctvom médií, internetu a sociálnych sietí,
- d) vyššia úroveň stresu a úzkosti,
- e) pacienti naladení pesimisticky,
- f) nemožnosť pacienta spolurozhodovať o svojej liečbe,
- g) neistota lekárov v porovnateľnej účinnosti a bezpečnosti biosimilárnych liekov s originálnymi biologickými liekmi,
- i) informácia o nižšej cene,



Predchádzať nocebo efektu sa s biosimilárnou liečbou dá:

- a) poskytovaním vyvážených **informácií** o rizikách a prínosoch, vyzdvihnutím pozitívnych atribútov,
- b) podporou **spoločného rozhodovania** lekára a pacienta a posilňovaním postavenia pacienta.
- c) **otvoreným dialógom** medzi lekárom a pacientom, v ktorom biosimilárne lieky predstavujú možnosť liečby,
- d) zameraním sa na **pozitívne atribúty**, ktoré pomôžu vyhnúť sa negatívnym očakávaniam,
- e) **vzdelávaním** pacientov a zdravotníckych pracovníkov, čo možno očakávať pri prechode z pôvodného na biologicky podobný liek,



- f) dôrazom na fakt, že liečba bola účinná, bezpečná a **dobře tolerovaná** u väčšiny pacientov a nezameriavať sa na menšinu pacientov s nežiaducimi účinkami alebo nedostatočnou liečbou,
- g) osvojením si starostlivého, empatického a pozitívneho **postoja zdravotníckych pracovníkov**, ktoré pomáha pozitívnemu terapeutickému prostrediu,
- h) **dobrým vzťahom** pacienta, lekára a zdravotníckych pracovníkov,
- i) **neverbálnymi prejavmi** lekárov vo forme blízkej polohy vo vzťahu k pacientom, jemného tónu hlasu, silného očného kontaktu a súhlasného kývania hlavou a gest.





ZOPÁR PRÍKLADOV...

Plánujem vám liečbu zmeniť
na generický, biosimilárny,
liek, ktorý bude **lacnejší**.

Nová liečba nemôže byť
dobro účinná a bezpečná,
keď je **lacná**.

vysoké riziko nocebo efektu:

- zhoršenej adherencie k liečbe
- očakávania nižšieho účinku
- očakávanie nežiaducich účinkov

Plánujem vám liečbu zmeniť
na generický, biosimilárny,
liek, ktorý bude **lacnejší**.

Nová liečba nemôže byť
dobro účinná a bezpečná,
keď je **lacná**.

vysoké riziko nocebo efektu:

- zhoršenej adherencie k liečbe
- očakávania nižšieho účinku
- očakávanie nežiaducich účinkov

dialóg indukujúci nocebo efekt



Rada by som sa s vami porozprávala o zmene vašej liečby na generický, biosimilárny, liek, ktorý je rovnako účinný a bezpečný ako vaša doterajšia liečba.

Je však **lacnejšia**.

Nová liečba bude dobre účinná a bezpečná, ako súčasná, ale **ušetrí výdavky**. Rada by som sa o tom dozvedela viac.



Rada by som sa s vami porozprávala o zmene vašej liečby na generický, biosimilárny, liek, ktorý je rovnako účinný a bezpečný ako vaša doterajšia liečba.

Je však **lacnejšia**.

Nová liečba bude dobre účinná a bezpečná, ako súčasná, ale **ušetrí výdavky**. Rada by som sa o tom dozvedela viac.

nižšie riziko nocebo efektu



Niektorí pacienti majú **problémy**, ak začnú užívať generický, biosimilárny, liek namiesto originálneho.

Obávam sa, že sa **symtómy** môjho ochorenia vrátia a môžu sa u mňa vyskytnúť **nežiaduce účinky**.

**ADVERSE
EVENT**



vysoké riziko nocebo efektu:

- zhoršenej adherencie k liečbe
- očakávania nižšieho účinku
- očakávanie nežiaducich účinkov



Niektorí pacienti majú **problémy**, ak začnú užívať generický, biosimilárny, liek namiesto originálneho.

Obávam sa, že sa **symtomy** môjho ochorenia vrátia a môžu sa u mňa vyskytnúť **nežiaduce účinky**.

**ADVERSE
EVENT**



vysoké riziko nocebo efektu:

- zhoršenej adherencie k liečbe
- očakávania nižšieho účinku
- očakávanie nežiaducich účinkov

dialóg indukujúci nocebo efekt



Mám dobré skúsenosti
s generickými, biosimilárnymi, liekmi.
Väčšina pacientov s tým **nemá problém**.
Rád vám všetko vysvetlím a budeme
diskutovať o všetkých vašich obavách.

Nová liečba bude dobre **účinná a
bezpečná**, ako súčasná, ale ušetrí
výdavky. Rada by som sa o tom
dozvedela viac.

**ADVERSE
EVENT**



Mám dobré skúsenosti
s generickými, biosimilárnymi, liekmi.
Väčšina pacientov s tým **nemá problém**.
Rád vám všetko vysvetlím a budeme
diskutovať o všetkých vašich obavách.

Nová liečba bude dobre **účinná a
bezpečná**, ako súčasná, ale ušetrí
výdavky. Rada by som sa o tom
dozvedela viac.

**ADVERSE
EVENT**



nižšie riziko nocebo efektu



Asi by sme sa mali zamyslieť nad zmenou vašej liečby na generické, biosimilárne, lieky. Ide o nové lieky podobné tým, čo ste užívali doteraz. **Nemám o nich ešte veľa vedomostí.**

Môj doktor chce zmeniť moje lieky na nejaké nové. Sám však o nich **veľa nevie**. Neželám si zmenu mojich liekov.



vysoké riziko nocebo efektu:

- zhoršenej adherencie k liečbe
- očakávania nižšieho účinku
- očakávanie nežiaducich účinkov



Asi by sme sa mali zamyslieť nad zmenou vašej liečby na generické, biosimilárne, lieky. Ide o nové lieky podobné tým, čo ste užívali doteraz. **Nemám o nich ešte veľa vedomostí.**

Môj doktor chce zmeniť moje lieky na nejaké nové. Sám však o nich **veľa nevie**. Neželám si zmenu mojich liekov.



dialóg indukujúci nocebo efekt

vysoké riziko nocebo efektu:

- zhoršenej adherencie k liečbe
- očakávania nižšieho účinku
- očakávanie nežiaducich účinkov

Myslím si, že by ste mohli mať benefit zo zmeny liekov na generické, biosimilárne.

V klinických štúdiách sa ukázali tieto lieky ako účinné a bezpečné. Dovoľte mi povedať vám o tom **viac informácií**.

Moja doktorka mi povedala, že zmena liečby by bola pre mňa dobrá. Rád by som **vedel o tom viac**.

information



Myslím si, že by ste mohli mať benefit zo zmeny liekov na generické, biosimilárne.

V klinických štúdiách sa ukázali tieto lieky ako účinné a bezpečné. Dovoľte mi povedať vám o tom **viac informácií**.

Moja doktorka mi povedala, že zmena liečby by bola pre mňa dobrá. Rád by som **vedel o tom viac**.

nižšie riziko nocebo efektu

information



Všetko začalo u učiteľa v Tennessee, **ktorému sa urobilo zle** potom, čo ucítil zápach podobný benzínu. Bolela ho hlava, zvracal, trpel závratmi a mal dychové ťažkosti.

Všetky triedy sa evakovali a počas týždňa sa dostavila k lekárovi stovka študentov aj učiteľov s podobnými príznakmi. Škola aj jej okolie prešli dôkladnými testami, ale tie nič neodhalili.

Nakoniec sa lekári zhodli, že išlo o „nákazlivé nocebo“.



K. Kirsch a G. Mazzoniová z University of Hull v Británii ukázali dobrovoľníkom z radov študentov ampulku s čistým vzduchom a **povedali im**, že obsahuje látku, ktorá môže u niektorých osôb vyvolať bolesti hlavy, zvracanie, svrbenie a ospalosť.

Aby dodali tvrdenie na váhe, nechali jednu ženu vdýchnuť obsah ampulky a tá následne predstierala ťažkosti.

Keď študenti vdychovali vzduch z rovnakej ampulky, mnohí pociťovali problémy, ktoré im popísali psychológovia a aké videli v podaní „herečky“.



Všetko začalo u učiteľa v Tennessee, **ktorému sa urobilo zle** potom, čo ucítil zápach podobný benzínu. Bolela ho hlava, zvracal, trpel závratmi a mal dychové ťažkosti.

Všet
k le
Škol
neod
Nako



dostavila
ými príznakmi.
le tie nič
nocebo".



K. I
uká
vzd
nie
a o
Aby
obs
Keď

Británii
s čistým
môže u
, svrbenie
vdýchnuť
i.
y, mnohí

pociťovali problémy, ktoré im popísali psychológovia a aké videli v podaní „herečky“.



Všetko začalo u učiteľa v Tennessee, **ktorému sa urobilo zle** potom, čo ucítil zápach podobný benzínu. Bolela ho hlava, zvracal, trpel závratmi a mal dychové ťažkosti.



Človek vychovaný na druhej strane

škola. Škola neodpovedá. Nakoniec dostavila tými príznakmi. Ale tie nič "nocebo".



K. ukázať vzdelanie a osvedčenie. Aby obsadili. Keď pocítovali problémy, ktoré im popísali psychológovia, videli v podaní „herečky“.



razantný účinok k urieknutiu mnohých šamanom. lekára.



Všetko začalo u učiteľa v Tennessee, **ktorému sa urobilo zle** potom, čo ucítil zápach podobný benzínu. Bolela ho hlava, zvracal, trpel závratmi a mal dychové ťažkosti.



Človek
Na druhej strane



Šk
ne
Na



K
ul
vz
n
a
Aby
obs
Keď

pocítovali problémy, ktoré im popísali psychológovia, ktorí videli v podaní „herečky“.

dostavila
ými príznakmi.
le tie nič
„nocebo“.



Británii
s čistým
môže u
, svrbenie



učinok
K urieknutiu
verdiť lekára.

vdýchnuť
i.
mnohí
šamanom.
aké



Všetko začalo u učiteľa v Tennessee, **ktorému sa urobilo zle** potom, čo ucítil zápach podobný benzínu. Bolela ho hlava, zvracal, trpel závratmi a mal dychové ťažkosti.



Človek vychovaný
Na druhej strane

šk
ne
Na



K
ul
vz
n
a
Aby
obs
Keď



dostavila
ými príznakmi.
le tie nič
nocebo".



Británii
s čistým
môže u
, svrbenie

vdýchnuť
i.

pociťovali problémy, ktoré im popísali psychológovia, ktorí
videli v podaní „herečky“.



lekárni mnohí
šamanom.
lekára.

Všetko začalo u učiteľa v Tennessee, **ktorému sa urobilo zle** potom, čo ucítil zápach podobný benzínu. Bolela ho hlava, zvracal, trpel závratmi a mal dychové ťažkosti.



Človek vychovaný
Na druhej strane

Otrávenie sa liekmi z
placebového ramena...



K
ul
vz
n
a
3
Aby
obs
Keď

pociťovali problémy, ktoré im popísali psychológovia, ktorí
videli v podaní „herečky“.

dostavila
ými príznakmi.
le tie nič
nocebo“.



Británii
s čistým
môže u
, svrbenie

vdýchnuť
i.
leknutiu mnohí
šamanom.
lekará.



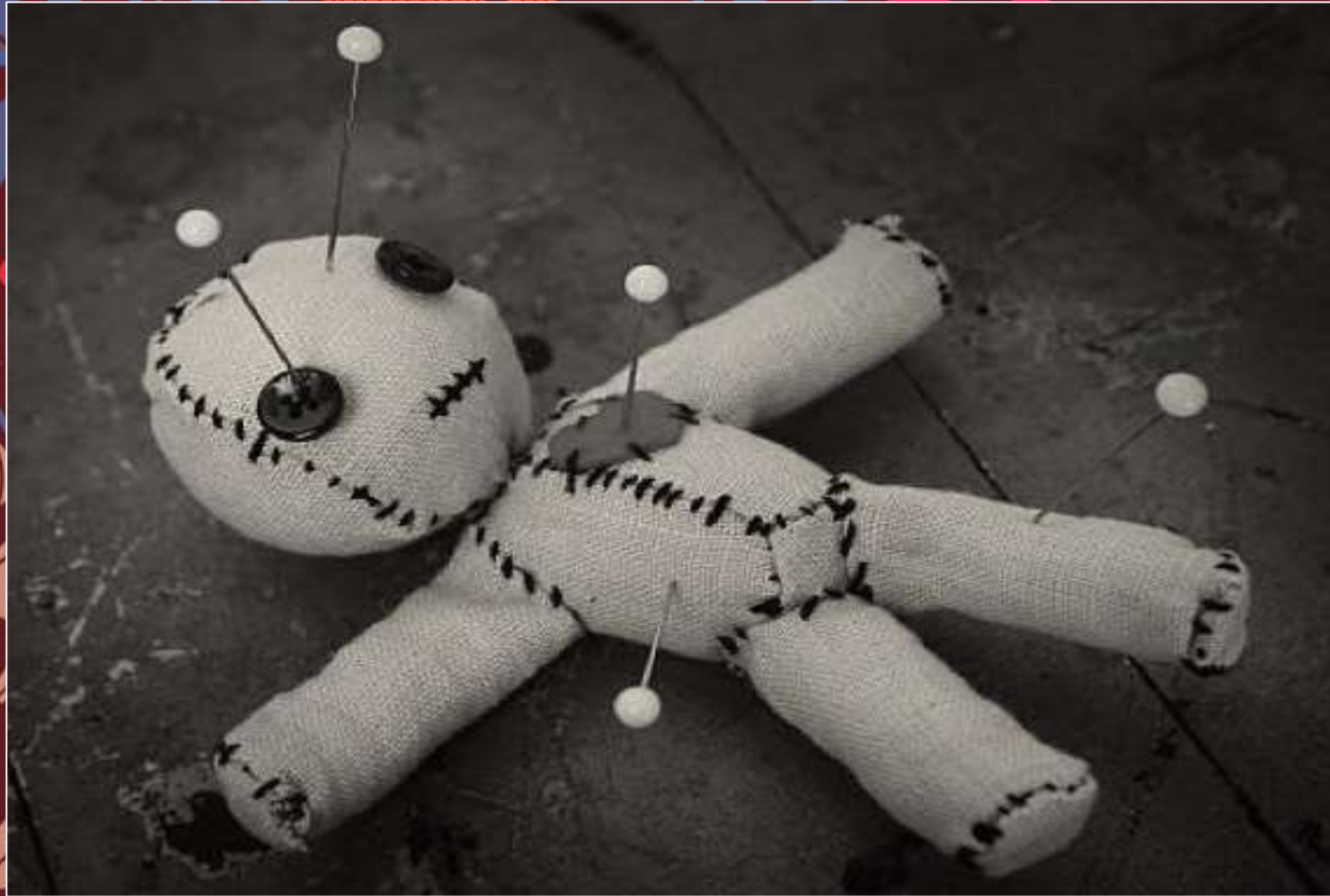


ZÁVER

- Lekári a zdravotníci stoja pred etickou dilemou, keďže sa od nich vyžaduje **informovať pacientov** o možných komplikáciách liečby a zároveň **minimalizovať riziko nocebo efektu**.
- Možným riešením tohto problému je **zdôraznenie faktu**, že navrhovaná liečba je zvyčajne dobre **tolerovaná**.
- Dôležitý je **komunikačný tréning** pracovníkov v zdravotníctve, stáže a ďalšie vzdelávanie, aby lekári a zdravotnícky pracovníci mohli lepšie využívať silu slov v prospech pacientov a nie v ich neprospech.

NOCEBO EFEKT

Neškodná vec,
ktorá škodí,
pretože veríte,
že je škodlivá



NOCEBO
EFEKT

Neškodná vec,
ktorá škodí,
pretože veríte,
že je škodlivá



Literatúra:

1. Colloca, L., Barsky, AJ. Placebo and Nocebo Effects. *N Engl J Med* 2020; 382:554-561. doi: 10.1056/NEJMra190780.
2. Kršiak, M. (2009). Placebo. *Vesmír* 2008;88(4):225-227.
3. Enck, P, Benedetti, F, Schedlowski, M. New insights into the placebo and nocebo responses. *Neuron* 2008;59(2):195–206. doi:10.1016/j.neuron.2008.06.030
4. Morral A, Urrutia G, Bonfill X. Efecto placebo y contexto terapéutico: un reto en investigación clínica. *Med Clin (Barc)* 2017; 49:26–31.
5. Kukumberg, P. Neuropsychiatrická báza placebo/nocebo fenoménov. *Neurol. praxi* 2012; 13(5):279–282.
6. Jubb, J, Bensing JM. The sweetest pill to swallow: how patient neurobiology can be harnessed to maximise placebo effects. *Neurosci Biobehav Rev* 2013;37(10 Pt 2):2709–2720. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.09.006. Epub 2013 Sep 19.
7. Colloca, L, Sigaud, M, Benedetti F. The role of learning in nocebo and placebo effects. *Pain* 2008 ; 136(1–2):211–218. doi: 10.1016/j.pain.2008.02.006
8. Enck, P et. al. The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? *Nat Rev Drug Discov* 2013;12 (3):191–204. doi: 10.1038/nrd3923.
9. Chamsi-Pasha, M, Albar MA, Chamsi-Pasha, H. Minimizing nocebo effect: Pragmatic approach. 2017;7(4):139-143. doi: 10.4103/ajm.AJM_59_17.
10. www.cdc.gov [cit. 2022-14-20]
11. Odinet, JS, Day, CE, Cruz, JL, Heindel, GA. The biosimilar nocebo effect? A systematic review of double-blinded versus open-label studies. *J. Manag. Care Spec. Pharm* 2018;24:952–959. doi: 10.18553/jmcp.2018.24.10.952.
12. Vambheim, SM, Flaten, MA. (2017). A systematic review of sex differences in the placebo and the nocebo effect. *J Pain Res* 2017;10:1831–1839. doi: 10.2147/ jpr.S134745.
13. Pouillon, L, Socha, M, Demore, B et al. The nocebo effect: a clinical challenge in the era of biosimilars. *Expert Rev Clin Immunol* 2018;14:739–749. doi: 10.1080/1744666x.2018.1512406.
14. Rezk, MF, Pieper B. Treatment Outcomes with Biosimilars: Be Aware of the Nocebo Effect. *Rheumatol Ther* 2017;4(2):209-218. doi: 10.1007/s40744-017-0085-z.
15. Fleischmann, R et al. Nonmedical Switching From Originators to Biosimilars: Does the Nocebo Effect Explain Treatment Failures and Adverse Events in Rheumatology and Gastroenterology? *Rheumatol Ther* 2020;7:35–64. doi.org/10.1007/s40744-019-00190-7.
16. Häuser, W, Hansen, E, Enck, P. Nocebo Phenomena in Medicine Their Relevance in Everyday Clinical Practice. *Dtsch Arztebl Int* 2012;109(26):459–465.
17. https://www.lidovsky.cz/domov/kouzlo-vooodoo-jmenem-nocebo.A090613_000096_in_noviny_sko
18. Ferdinando D'Amico..Multidisciplinary management of the nocebo effect in biosimilar-treated IBD patients: results of a workshop from the NOCE-BIO consensus group. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1590865819309120>