



Kommunikative Herausforderungen im klinischen Alltag

Patientenaufklärung vor dem Hintergrund der Placebo- und Noceboforschung

Yvonne Nestoriuc^{1,2} · Leonie Gerke¹

¹ Professur für Klinische Psychologie, Helmut-Schmidt-Universität/Universität der Bundeswehr Hamburg, Hamburg, Deutschland

² Institut für Systemische Neurowissenschaften, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

Zusammenfassung

Placebo- und Noceboeffekte haben über individuelle Erwartungen und Vorerfahrungen von Patient:innen einen direkten Einfluss auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Behandlungen. Erwartungseffekte in der Krebsbehandlung wurden in Studien für Symptome wie chronische Erschöpfung, Schmerzen oder Übelkeit und Erbrechen nachgewiesen. Erwartungen werden maßgeblich in den Interaktionen mit Behandelnden und über die Patient:inneninformation generiert. Die informierte Aufklärung eignet sich besonders als Ansatzpunkt, um realistische und positive Erwartungen an die Behandlung zu erarbeiten. Hierbei kommen Strategien wie das „framing“, die Aufklärung über Placebo- und Noceboeffekte und die Erarbeitung von Copingstrategien zum Umgang mit Nebenwirkungen zum Einsatz. Wenn es gelingt, Erwartungen angepasst an individuelle Vorerfahrungen zu optimieren, können positive Behandlungseffekte über den Placeboeffekt zusätzlich verstärkt werden. Auf der anderen Seite lassen sich Noceboeffekte minimieren, um die Belastung durch Nebenwirkungen zu verringern und die Behandlungssadhärenz zu steigern.

Schlüsselwörter

Erwartungen · Psychoonkologie · Placeboeffekt · Noceboeffekt · Nebenwirkungen

Autor



Yvonne Nestoriuc
Helmut-Schmidt-Universität/Universität der Bundeswehr Hamburg, Hamburg



Leonie Gerke
Helmut-Schmidt-Universität/Universität der Bundeswehr Hamburg, Hamburg



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Placebo- und Noceboeffekte entstehen im Kontext jeder Behandlung. Sie stellen die Effekte von positiven und negativen Erwartungen dar, die Patient:innen in Bezug auf ihren Gesundheitszustand und die Behandlung entwickeln [6]. Während Placeboeffekte positiv zum Behandlungserfolg beitragen, können Noceboeffekte unerwünschte Ergebnisse wie z.B. Nebenwirkungen hervorrufen und so den Behandlungserfolg schmälern. Mittlerweile liegen erste empirische Erkenntnisse vor, wie Placeboeffekte in der onkologischen Behandlung genutzt und zugleich Noceboeffekte bestmöglich vermieden werden können.

Placebo- und Noceboeffekte in der Onkologie

Wie empirische Untersuchungen in den letzten Jahrzehnten zeigen, manifestieren sich Placebo- und Noceboeffekte in einer Vielzahl an Symptombereichen [13, 19, 25]. Auch in der Onkologie werden Placebo- und Noceboeffekte in Bezug auf verschiedene mit der Krebsbehandlung assoziierte Symptome wie Fatigue, Übelkeit oder Schmerz nachgewiesen [14, 17, 21, 24]. So zeigte sich beispielsweise auf metaanalytischer Ebene ein robuster positiver Zusammenhang zwischen den Erwartungen von Patient:innen und dem Auftreten postchemotherapeutischer Übelkeit [5]. Zudem konnte die Wirksamkeit von Placeboeffekten in der Behandlung von tumorassoziierter Fatigue

nachgewiesen werden [9, 11]. Neben der Nutzung von genesungsförderlichen Placeboeffekten kann in der Onkologie ein besonderes Augenmerk auf die Prävention von Noceboeffekten gerichtet werden, um noceboinduzierten Nebenwirkungen vorzubeugen und so die Therapieadhärenz im Behandlungsverlauf aufrechtzuerhalten [10, 20]. Im Rahmen einer 2-jährigen prospektiven Kohortenstudie mit 111 postoperativen Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Brustkrebs untersuchten wir den Einfluss von Behandlungserwartungen auf klinisch relevante Endpunkte wie Nebenwirkungsbelastung, Lebensqualität und Behandlungsabbrüche. Bei Patientinnen, die vor Behandlungsbeginn negative Erwartungen an die antihormonelle Therapie hatten, verdoppelte sich das Risiko für behandlungsspezifische und noceboinduzierte Nebenwirkungen sowie Nonadhärenz [16]. Insgesamt scheinen Erwartungen von Patient:innen vor und während onkologischer Behandlungen von klinischer Bedeutung zu sein.

Wie entstehen Placebo- und Noceboeffekte?

Für die klinische Nutzbarkeit von Placebo- und Noceboeffekten in der Onkologie stellt sich die Frage, wie diese entstehen und beeinflusst werden können. Placebo- und Noceboeffekte entstehen im Kontext, in dem eine Behandlung stattfindet. Im Gegensatz zu den aktiven Wirkstoffen in Medikamenten oder medizinischen Behandlungen spielen hier Faktoren wie Vorerfahrungen, Erwartungshaltungen, Zuwendung, Empathie und Zeit eine Rolle. Als zentrale Mechanismen für die Entstehung von Placebo- und Noceboeffekten werden Erwartungen und Lernen sowie ihr Zusammenspiel gesehen [6]. Erwartungen von Patient:innen können durch verschiedene Faktoren geformt werden, darunter beispielsweise die ärztliche Aufklärung oder Vorerfahrungen mit Behandlungen und deren Nebenwirkungen [6]. Erleben Patient:innen Übelkeit infolge einer chemotherapeutischen Behandlung, können negative Erwartungen und damit noceboinduzierte Nebenwirkungen wie antizipatorische Übelkeit entstehen. In diesem Kontext spielen Lernprozesse wie die klassische Konditionierung eine wichtige me-

diierende Rolle für die Generierung von Erwartungen sowie Placebo- und Noceboeffekten [9, 15]. So können vormalig neutrale Stimuli wie der Behandlungskontext (z. B. Gerüche, Geräusche, Räumlichkeiten), die mit den negativen Effekten einer Substanz (z. B. Übelkeit) assoziiert wurden, zum konditionierten Stimulus werden und ohne Beteiligung eines aktiven Wirkstoffs die konditionierte Reaktion (z. B. Übelkeit) auslösen. Neben eigenen Vorerfahrungen können auch berichtete Vorerfahrungen aus dem sozialen Umfeld oder Berichte in den Medien unsere Erwartungen beeinflussen. Ähnlich können auch durch Beobachtungslernen placebo- und noceboinduzierende Erwartungen generiert werden [7].

Von zentraler Relevanz für die klinische Nutzbarkeit von Placebo- und Noceboeffekten ist, dass auch verbale Instruktionen Erwartungen von Patient:innen formen und so Placebo- und Noceboeffekte hervorrufen können [6, 9]. So können zunächst harmlos erscheinende Formulierungen von Behandelnden im Rahmen der Patientenaufklärung wie „Sie sind Risikopatient“, „Das wird gleich weh tun“ oder „Probieren Sie das mal aus“ Verunsicherung in Patient:innen auslösen und negative Erwartungen induzieren. Beide Mechanismen, Lernen und Erwartungen, interagieren und sind im klinischen Alltag durch den Behandlungskontext und die Therapeut:in-Patient:in-Interaktion beeinflussbar.

Erwartungseffekte im Kontext der informierten Einwilligung

Aus den empirischen Erkenntnissen der Placebo- und Noceboforschung geht hervor, dass bei der Aufklärung von Patient:innen im onkologischen Setting eine Maximierung von Placeboeffekten bei gleichzeitiger Minimierung von Noceboeffekten angestrebt werden sollte [10]. Mit der Minimierung von Noceboeffekten geht auch die Erfüllung des ethischen Prinzips des Nichtschadens einher [4]. Da insbesondere die Aufklärung über Nebenwirkungen die Gefahr von Noceboeffekten birgt, könnte sich nun die Frage anschließen, ob eine Aufklärung über mögliche Risiken und Nebenwirkungen einer Behandlung vor dem Hintergrund

der Noceboforschung nicht gar kontraindiziert wäre. Aus rechtlicher und ethischer Sicht stellt die Aufklärung über potenzielle Risiken und Nebenwirkungen einer Behandlung jedoch eine unabdingbare Voraussetzung dar, um Patient:innen eine autonome und informierte Behandlungsentscheidung zu ermöglichen [1, 23]. So entsteht für die Behandelnden ein potenzieller Konflikt in der Erfüllung der beiden ethischen Prinzipien des Nichtschadens einerseits und der Patientenautonomie andererseits [23]. Von hoher klinischer Relevanz erscheint also die Frage, wie dieses ethische Dilemma überwunden und die Aufklärung über Nebenwirkungen in der klinischen Praxis gelingen kann.

Was können Behandelnde bei der Aufklärung beachten?

Vor dem Hintergrund der Placebo- und Noceboforschung kann bei der Aufklärung zunächst berücksichtigt werden, dass die Haltung von Behandelnden und deren Wortwahl positiven wie negativen Einfluss auf die Verbesserung der Symptomatik bzw. den Heilungsprozess nehmen können [10]. Die Erfassung von Vorerfahrungen und Erwartungen an die Behandlung kann zu Beginn dazu beitragen, die Aufklärung an die individuellen Informationsbedürfnisse der Patient:innen anzupassen [23]. Eine realistische und dennoch positive Beschreibung der Behandlung kann helfen, positive Erwartungen zu fördern und Placeboeffekte zu generieren [6]. Informationen über die Effektivität und Wirkmechanismen der Behandlung können positive behandlungsbezogene Erwartungen, die Therapiemotivation und Adhärenzintention von Patient:innen begünstigen und somit auch einen klinischen Nutzen aufweisen [11]. Angestrebte positive Behandlungseffekte sollten möglichst konkret und verständlich benannt und beziffert werden. Ein Formulierungsbeispiel im Rahmen der Aufklärung über die antihormonelle Therapie des Brustkrebses könnte so lauten: „Bei Patientinnen mit hormonsensitiven Tumoren wie dem Ihren kann jedes zweite Rezidiv durch eine vollendete antihormonelle Therapie verhindert werden.“ Selbstverständlich sollten derlei Aussagen stets an die empirische Datenlage angepasst werden. Ziel ist es hierbei, über die Indikation und

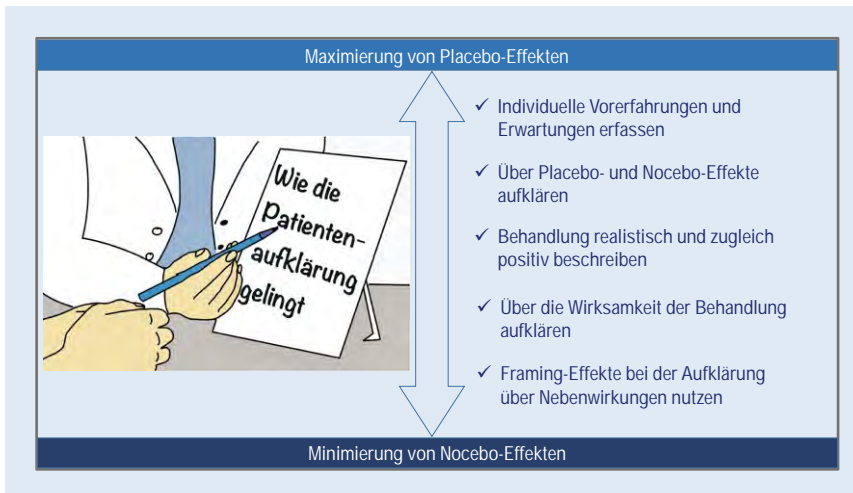


Abb. 1 ▲ Mögliche Bestandteile einer optimierten Patient:innenaufklärung zur Maximierung von Placebo- und Minimierung von Noceboeffekten. (© Copyright bei der Autorin)

die positiven Wirkaussichten der Therapie aufzuklären, um realistische und positive Erwartungen aufzubauen und gleichzeitig die notwendigen Informationen zu möglichen Risiken und Nebenwirkungen einzubetten.

Eine konkrete Strategie zur Vorbeugung noceboinduzierter Nebenwirkungen bei der Aufklärung über Risiken und Nebenwirkungen stellt das „framing“ dar [2, 10]. „Framing“ beschreibt die Art, wie Informationen über die Wahrscheinlichkeit oder Bedeutung von Risiken und Nebenwirkungen präsentiert werden [2]. So kann bei der Aufklärung über Risiken und Nebenwirkungen zunächst ein positiver Bezugsrahmen gesetzt werden, z.B. dass 6 von 10 Personen nach einer Chemotherapie keine Übelkeit entwickeln (im Gegensatz zum negativen „framing“, z.B. dass 4 von 10 Personen nach einer Chemotherapie Übelkeit entwickeln). Zudem kann die Information über mögliche Risiken und Nebenwirkungen einer onkologischen Behandlung in einen positiven Bezugsrahmen gesetzt werden, indem sie in Informationen zur Wirksamkeit und zum Nutzen der Behandlung eingebettet wird [8, 23]. Positives „framing“ kann auch im Sinne einer Umattribution erfolgen, nachdem bestimmte Nebenwirkungen bereits aufgetreten sind. So lassen sich beispielsweise im Rahmen der antihormonellen Therapie aufgetretene Symptome wie Hitzewallungen als Anzeichen der spezifischen Wirksamkeit der Therapie einordnen. Dabei kann auch auf die Auf-

klärung zur Wirkweise der Therapie Bezug genommen werden: „Die Beschwerden zeigen an, dass die Therapie ihre spezifische Schutzwirkung entfaltet. Den Tumorzellen wird das ‚Futter‘ entzogen.“ Berichten Patient:innen von spezifischen Ängsten vor Risiken und Nebenwirkungen der Behandlung, können konkrete, individuelle Copingstrategien zur Bewältigung bei Eintreten angeregt und schriftlich festgehalten werden.

Darüber hinaus scheint die bewusste Aufklärung von Patient:innen über Placebo- und Noceboeffekte förderlich zu sein [3, 12, 18]. So sollten Patient:innen nach Empfehlung eines kürzlich erschienenen Expertenkonsensus aus der Placebo- und Noceboforschung darüber aufgeklärt werden, dass Placeboeffekte förderliche Effekte sind, dass sie eine echte Körperreaktion darstellen sowie die Heilung und den Behandlungserfolg unterstützen können [12]. Zudem kann vermittelt werden, dass diese Effekte Bestandteil einer jeden Behandlung sind und jede:r diese erfahren kann [12]. In diesem Zuge kann auch die mögliche Rolle von Noceboeffekten in der Verstärkung unerwünschter Effekte besprochen werden. So wurde im Rahmen einer experimentellen Studie mit Patient:innen mit wöchentlich auftretenden Kopfschmerzen gezeigt, dass eine kurze Aufklärung über den Noceboeffekt noceboinduzierte Nebenwirkungen reduzieren kann [18]. Bei der Aufklärung über Placebo- und Noceboeffekte sollten stets die individuellen Umstände des Behandlungs-

kontextes und der Patient:innen berücksichtigt werden [12].

Im Rahmen einer multizentrischen randomisiert-kontrollierten Studie konnte die Effektivität einer kurzen, maßgeschneiderten Intervention zur psychologischen Erwartungsoptimierung zur Prävention von Nebenwirkungen in der Brustkrebsbehandlung im Vergleich zu einer supportiven Therapie und einem „treatment as usual“ belegt werden [22]. Bei der eingesetzten psychologischen Erwartungsoptimierung handelt es sich um ein verhaltenstherapeutisch fundiertes, manualisiertes Programm, bestehend aus 3 Präsenzsitzungen und 3 Boostertelefonaten, das vor und zu Beginn einer adjuvanten endokrinen Behandlung eingesetzt wird. Der Fokus liegt auf der Stärkung der Kontrollüberzeugung, dem Nutzen und der Notwendigkeit der Behandlung. In Sitzung 1 findet eine Psychoedukation über die adjuvante endokrine Behandlung statt. Neben dem Nutzen und den potenziellen Risiken wird auch der Einfluss von Placebo- und Noceboeffekten diskutiert. Zudem wird eine Imaginationsübung zur Visualisierung des erwarteten Nutzens der adjuvanten endokrinen Behandlung durchgeführt. In Sitzung 2 werden Copingstrategien zur Bewältigung der individuell am meisten gefürchteten Nebenwirkungen entwickelt und im Sinne einer „Toolbox“ schriftlich und praktisch festgehalten. In der abschließenden 3. Sitzung werden zunächst Ressourcen und Strategien zur Aufmerksamkeitslenkung besprochen. Abschließend wird ein Kommunikationstraining zur Förderung einer effektiven Patient:in-Therapeut:in-Interaktion durchgeführt. Im Rahmen der 3 Boostertelefonate während der ersten Monate der Medikamenteneinnahme können Patient:innen bei Bedarf dazu angeregt werden, die erlernten Copingstrategien für Nebenwirkungen und damit ihre individuell erstellte „Toolbox“ anzuwenden [22].

Zusammenfassend existiert bereits eine Vielzahl an psychologischen Strategien zur Optimierung von Behandlungserwartungen von Patient:innen in der Onkologie, die in Abhängigkeit von dem Behandlungskontext und den individuellen Patient:innenbedürfnissen eingesetzt werden können (■ Abb. 1). Eine weiterfüh-

de empirische Untersuchung der Wirksamkeit dieser spezifischen Strategien in Bezug auf die Maximierung von Placeboeffekten und Minimierung von Noceboeffekten im onkologischen Kontext ist für die passgenaue Anwendung in der klinischen Praxis unabdingbar. Für die konkrete Umsetzung im onkologischen Alltag sind zudem Schulungsangebote für Behandelnde notwendig, in denen die Kommunikation über Placebo- und Noceboeffekte trainiert wird [12]. Eine optimierte Patientenaufklärung vor dem Hintergrund der Placebo- und Noceboforschung dürfte zukünftig dazu beitragen, die Therapieadhärenz von Patient:innen sowie den Erfolg onkologischer Behandlungen zu fördern.

Fazit für die Praxis

- Ein zentrales Steuerungselement in der Formung von Erwartungen und der Generierung von Placebo- und Noceboeffekten stellt die Behandler:in-Patient:in-Kommunikation dar.
- Eine realistische und zugleich positive Beschreibung von Behandlungen im Rahmen der Aufklärung kann die Formung positiver Erwartungen und damit Placeboeffekte unterstützen.
- Die Erfassung von Behandlungserwartungen und Vorerfahrungen vor einer onkologischen Behandlung kann als Grundlage zur individuellen Anpassung der Behandlungsinformationen genutzt werden.
- Die Optimierung negativer Behandlungserwartungen vor und während einer onkologischen Behandlung kann dazu beitragen, die Belastung durch Nebenwirkungen zu schmälern und die Therapieadhärenz zu erhöhen.
- Gezieltes Framing von Informationen über Nebenwirkungen, die Aufklärung über Placebo- und Noceboeffekte sowie eine psychologische Erwartungsoptimierung stellen Strategien dar, um förderliche Behandlungserwartungen aufzubauen.

Korrespondenzadresse

Yvonne Nestoriuc

Professur für Klinische Psychologie, Helmut-Schmidt-Universität/Universität der Bundeswehr Hamburg
Holstenhofweg 85, 22043 Hamburg, Deutschland
y.nestoriuc@hsu-hh.de

Communicative challenges in clinical routine. Incorporating placebo and nocebo research into patient education

Placebo and nocebo effects influence treatment efficacy and safety through individual pre-experiences and expectations. Expectation effects in oncology have been shown for symptoms such as fatigue, pain, nausea, or vomiting/emesis. Expectations are generated in patient-practitioner interactions and during provision of patient information. During informed consent, expectation-management strategies can be used to generate realistic yet positive expectations about oncologic treatments. These strategies include information framing, explaining placebo and nocebo effects, and developing individual coping strategies for adverse events. If expectation-management strategies are successfully adapted to individual pre-experiences, positive treatment effects can be additionally enhanced through the placebo effect. At the same time, nocebo effects can be minimized to reduce side effects and increase treatment adherence.

Keywords

Expectations · Psycho-oncology · Placebo effect · Nocebo effect · Side effects

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Y. Nestoriuc und L. Gerke geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. (2013) Patientenrechtgesetz – Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten. §630 Bürgerliches Gesetzbuch
2. Barnes K, Faasse K, Geers AL, Helfer SG, Sharpe L, Colloca L, Colagiuri B (2019) Can positive framing reduce Nocebo side effects? Current evidence and recommendation for future research. *Front Pharmacol* 10:167. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00167>
3. Barsky AJ, Saintfort R, Rogers MP, Borus JF (2002) Nonspecific medication side effects and the nocebo phenomenon. *JAMA* 287:622–627. <https://doi.org/10.1001/jama.287.5.622>
4. Beauchamp TL, Childress JF (2009) Principles of biomedical ethics, 6. Aufl. Oxford University Press, New York
5. Colagiuri B, Zachariae R (2010) Patient expectancy and post-chemotherapy nausea: a meta-analysis. *Ann Behav Med* 40(1):3–14. <https://doi.org/10.1007/s12160-010-9186-4>
6. Colloca L, Barsky AJ (2020) Placebo and Nocebo effects. *N Engl J Med* 382(6):554–561. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1907805>
7. Colloca L, Benedetti F (2009) Placebo analgesia induced by social observational learning. *Pain* 144(1–2):28–34. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.01.033>
8. Colloca L, Finniss D (2012) Nocebo effects, patient-clinician communication, and therapeutic outcomes. *JAMA* 307(6):567–568. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.115>
9. Colloca L, Miller FG (2011) How placebo responses are formed: a learning perspective. *Phil Trans R Soc B* 366(1572):1859–1869. <https://doi.org/10.1098/rstb.2010.0398>
10. Colloca L, Nestoriuc Y (2016) Nocebo and the patient-physician communication. In: Boniolo G, Sanchini V (Hrsg) *Counselling and medical decision-making in the era of personalised medicine*. Springer, Cham, S29–37
11. Constantino MJ, Arnkoff DB, Glass CR, Ametrano RM, Smith JZ (2011) Expectations. *J Clin Psychol* 67(2):184–192. <https://doi.org/10.1002/jclp.20754>
12. Evers AWM, Colloca L, Blease C, Gaab J, Jensen KB, Atlas LY, Beedie CJ, Benedetti F, Bingel U, Büchel C, Bussemaker J, Colagiuri B, Crum AJ, Finniss DG, Geers AL, Howick J, Klinger R, Meeuwis SH, Meissner K, Napadow V, Petrie KJ, Rief W, Smeets I, Wager TD, Wanigasekera V, Vase L, Kelley JM, Kirsch I (2020) What should clinicians tell patients about placebo and Nocebo effects? Practical considerations based on expert consensus. *Psychother Psychosom*. <https://doi.org/10.1159/000510738>
13. Howick J, Friedemann C, Tsakok M, Watson R, Tsakok T, Thomas J, Perera R, Fleming S, Heneghan C (2013) Are treatments more effective than placebos? A systematic review and meta-analysis. *Plos One* 8(5):e62599. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062599>
14. Junior PNA, Barreto CMN, de Gomes Cubero ID, del Giglio A (2020) The efficacy of placebo for the treatment of cancer-related fatigue: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 28(4):1755–1764. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04977-w>
15. Klinger R, Soost S, Flor H, Worm M (2007) Classical conditioning and expectancy in placebo hypoalgesia: a randomized controlled study in patients with atopic dermatitis and persons with healthy skin. *Pain* 128(1–2):31–39. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.08.025>
16. Nestoriuc Y, von Blanckenburg P, Schuricht F, Barsky AJ, Hadji P, Albert U-S, Rief W (2016) Is it best to expect the worst? Influence of patients' side-effect expectations on endocrine treatment outcome in a 2-year prospective clinical cohort study. *Ann Oncol* 27(10):1909–1915. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw266>
17. Pan Y, Heisig SR, von Blanckenburg P, Albert U-S, Hadji P, Rief W, Nestoriuc Y (2018) Facilitating

- adherence to endocrine therapy in breast cancer: stability and predictive power of treatment expectations in a 2-year prospective study. *Breast Cancer Res Treat* 168(3):667–677. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4637-2>
18. Pan Y, Kinitz T, Stapic M, Nestoriuc Y (2019) Minimizing drug adverse events by informing about the Nocebo effect—an experimental study. *Front Psychiatry*. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00504>
 19. Petersen GL, Finnerup NB, Colloca L, Amanzio M, Price DD, Jensen TS, Vase L (2014) The magnitude of nocebo effects in pain: a meta-analysis. *Pain* 155(8):1426–1434. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.04.016>
 20. Rief W, Seifart C, Nestoriuc Y (2017) New developments in psycho-oncology. In: Mehdipour P (Hrsg) *Cancer genetics and psychotherapy*. Springer, Cham, 531–43
 21. Roscoe JA, Hickok JT, Morrow GR (2000) Patient expectations as predictor of chemotherapy-induced nausea. *Ann Behav Med* 22(2):121–126. <https://doi.org/10.1007/BF02895775>
 22. Shedden-Mora MC, Pan Y, Heisig SR, von Blanckenburg P, Rief W, Witzel I, Albert U-S, Nestoriuc Y (2020) Optimizing expectations about endocrine treatment for breast cancer: Results of the randomized controlled psy-breast trial. *Clin Psychol Eur*. <https://doi.org/10.32872/cpe.v2i1.2695>
 23. Wells RE, Kaptchuk TJ (2012) To tell the truth, the whole truth, may do patients harm: the problem of the nocebo effect for informed consent. *Am J Bioeth* 12(3):22–29. <https://doi.org/10.1080/15265161.2011.652798>
 24. Wojtukiewicz MZ, Politynska B, Skalijs P, Tokajuk P, Wojtukiewicz AM, Honn KV (2019) It is not just the drugs that matter: the nocebo effect. *Cancer Metastasis Rev* 38(1–2):315–326. <https://doi.org/10.1007/s10555-019-09800-w>
 25. Yeung V, Sharpe L, Glozier N, Hackett ML, Colagiuri B (2018) A systematic review and meta-analysis of placebo versus no treatment for insomnia symptoms. *Sleep Med Rev* 38:17–27. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2017.03.006>